

Sémiologie biologique



Mode d'action des Antibiotiques

Mécanismes de Résistance

Novembre 2025

Pierre-Yves COLLART DUTILLEUL





- **Objectifs du cours :**

- Connaitre les différentes cibles pour attaquer les bactéries
- Comprendre les « stratégies » de résistance des bactéries

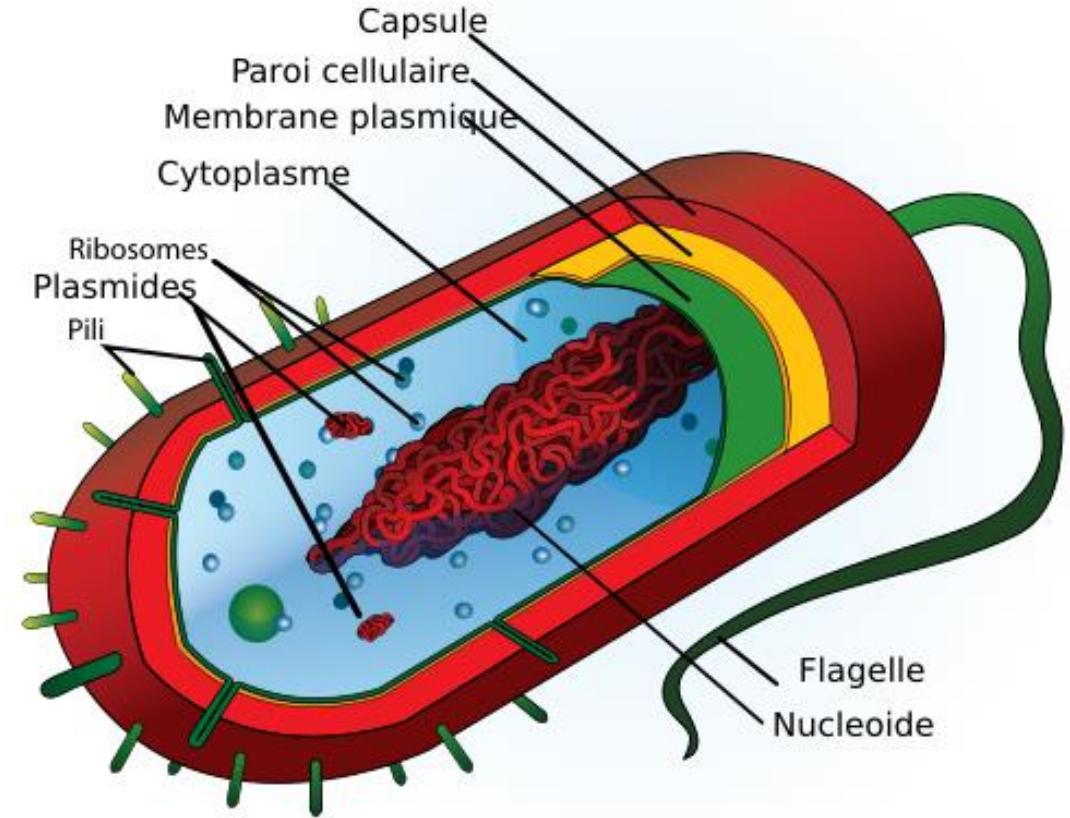
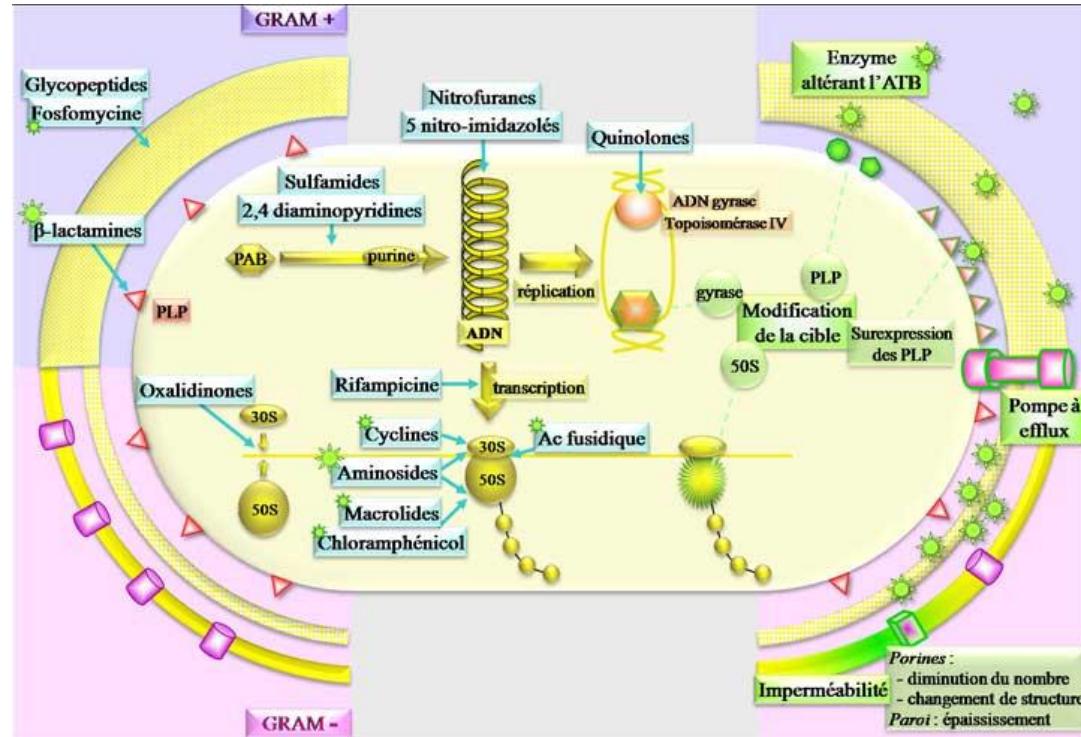


Introduction - Généralités

Antibiotiques : Agents antibactériens naturels d'origine biologique et/ou synthétiques et/ou semi-synthétiques

But: empêcher la multiplication des bactéries (**bactériostatique**) ou entraîner leur destruction (**bactéricide**) par une action au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie





1. Mode d'action des ATB

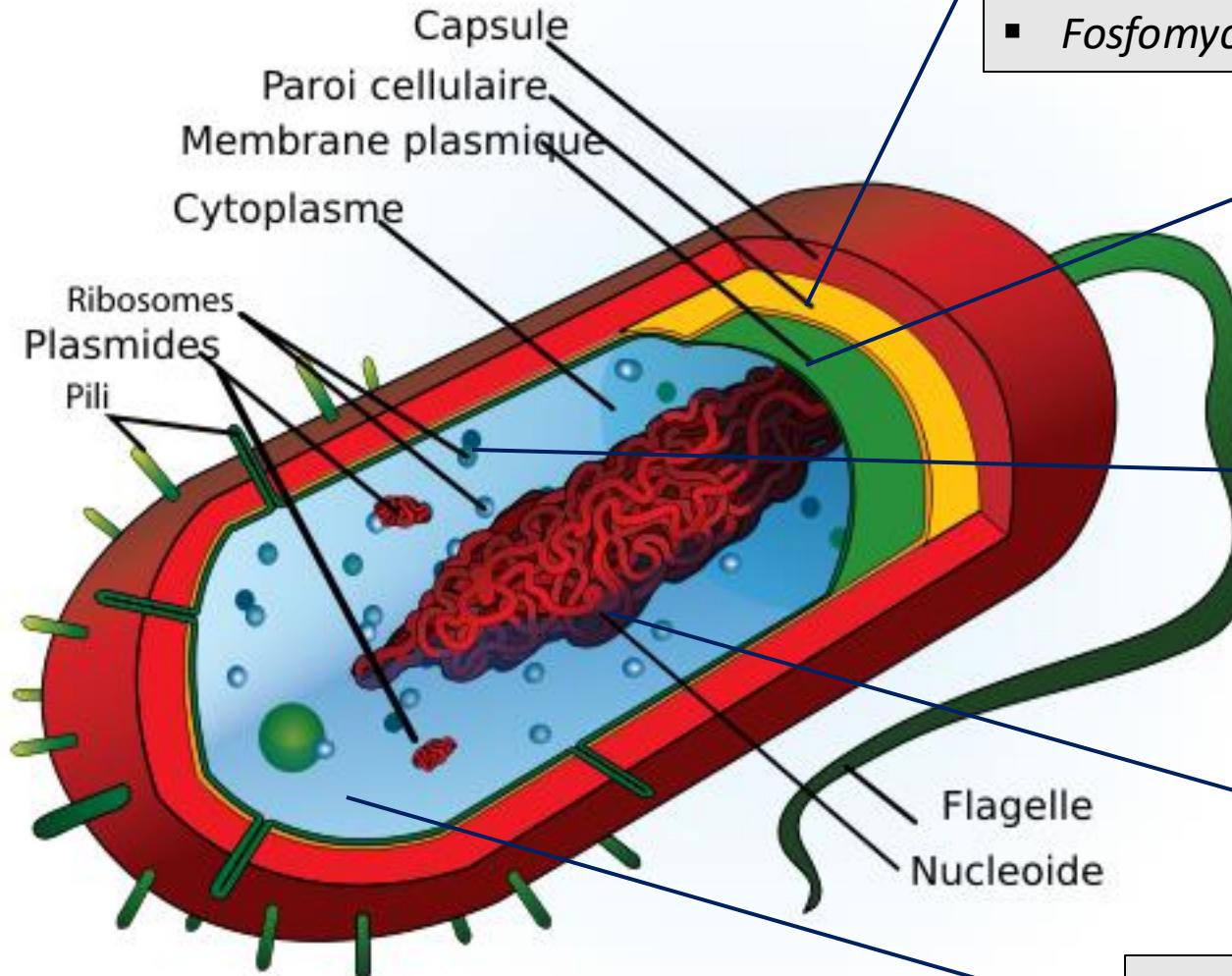
2 grands lieux d'action : La paroi et le cytoplasme

5 modes d'action :

- (1) sur la synthèse du peptidoglycane
- (2) altération de la membrane
- (3) sur la synthèse des protéines
- (4) sur la synthèse des acides nucléiques
- (5) sur le métabolisme intermédiaire

Paroi

Cytoplasme



Inhibition de synthèse de la paroi (Peptidoglycane)

- *Beta-lactamines*
- *Glycopeptides*
- *Fosfomycine*

Altération de la Membrane (plasmique)

- *Polymyxines*

Action sur la synthèse des protéines

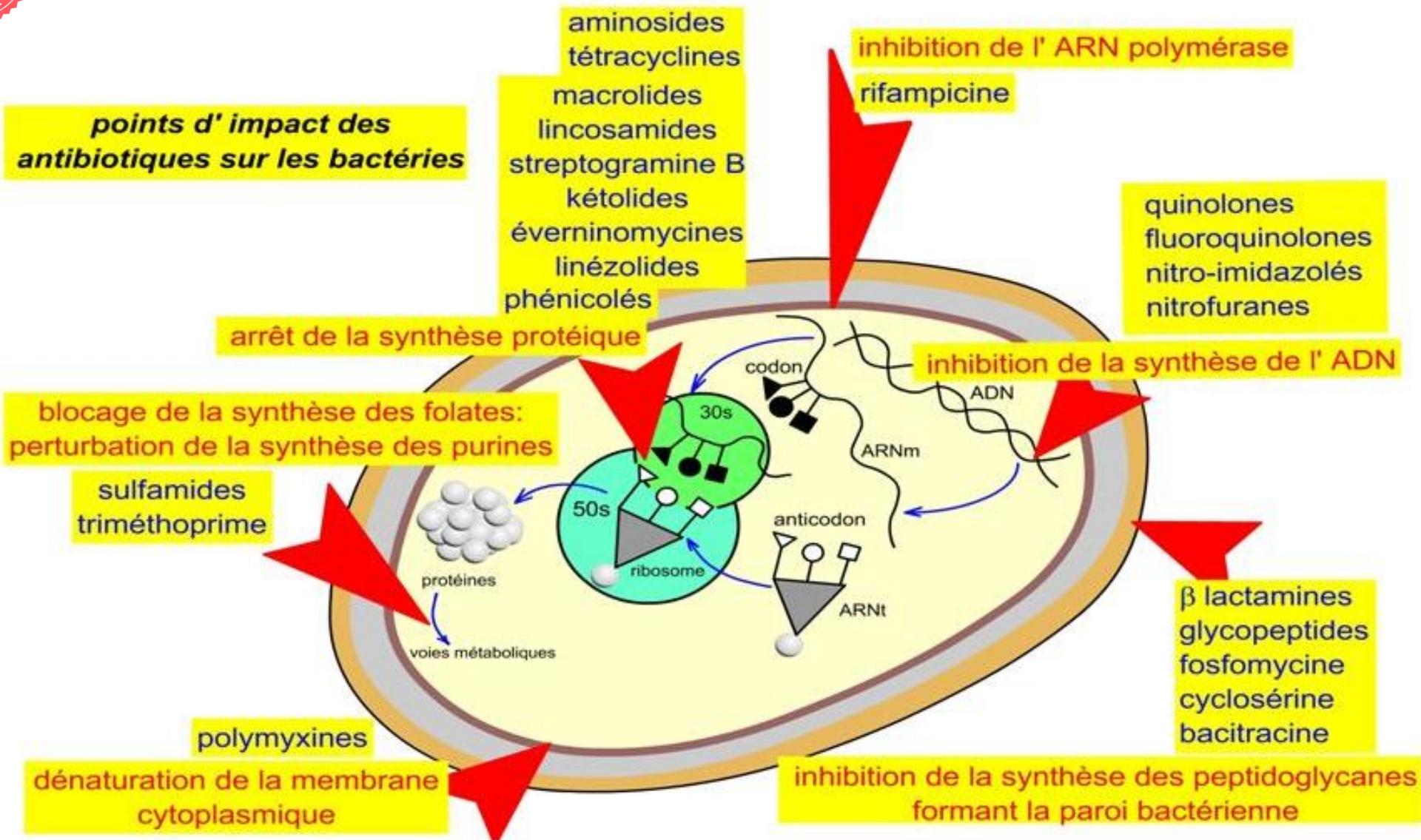
- *Macrolides*
- *Aminosides*
- *Chloramphénicol*
- *Tétracyclines*

Action sur la synthèse des acides nucléiques (ADN)

- *Quinolones / Fluoroquinolones*
- *Rifampicine*
- *Nitro-imidazolés*

Action sur le métabolisme intermédiaire

- *Cotrimoxazole*



1.1 Inhibition de la synthèse du peptidoglycane

β-Lactamines (Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam)

Modes d'action:

- Fixation aux PLP « Protéines Liant la Pénicilline » = transpeptidase de la membrane cytoplasmique impliquées dans l'assemblage du peptidoglycane
=> Inhibition de la formation du Peptidoglycane
- Activation des autolysines => Action lytique

Bactéricide

Glycopeptides (Vancomycine, Teicoplanine)

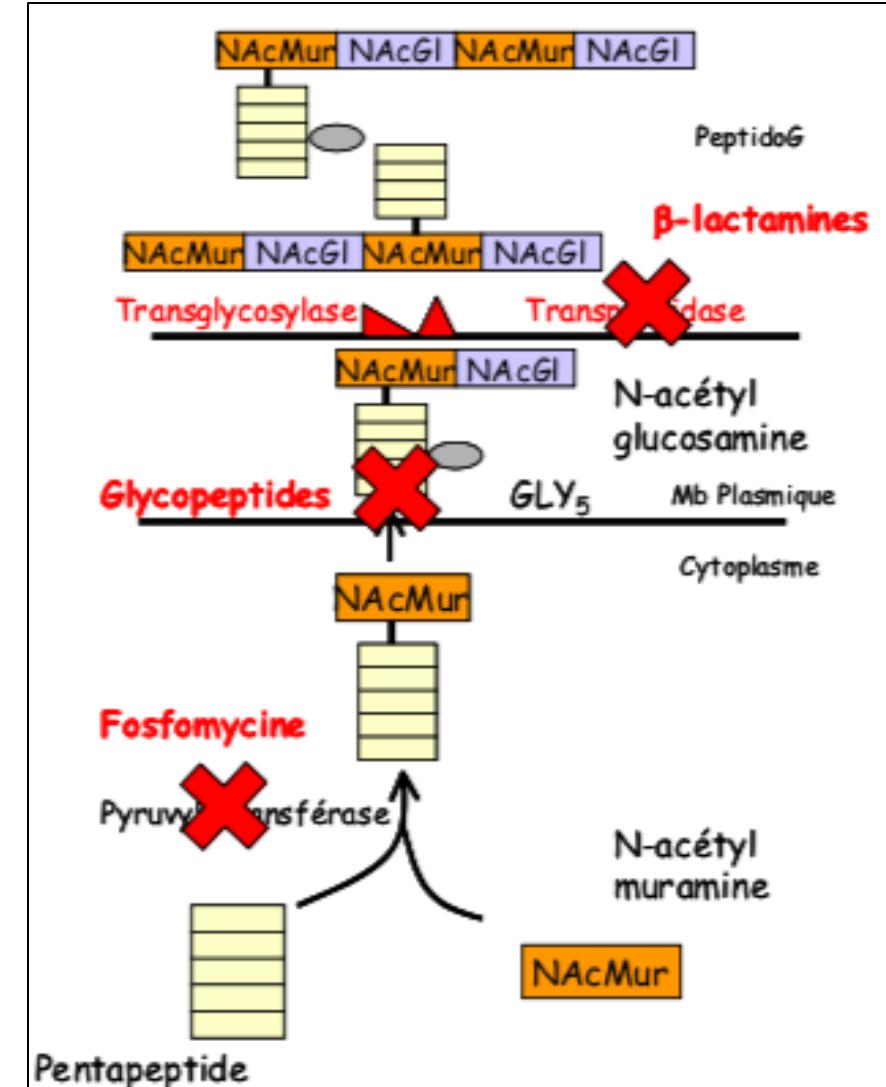
Mode d'action : Inhibition (précoce) de la synthèse du peptidoglycane
Blocage de polymérisation de NAM-NAG (Ac. N Muramique et N Acetyl Glucosamine)

Bactéricide

Fosfomycine

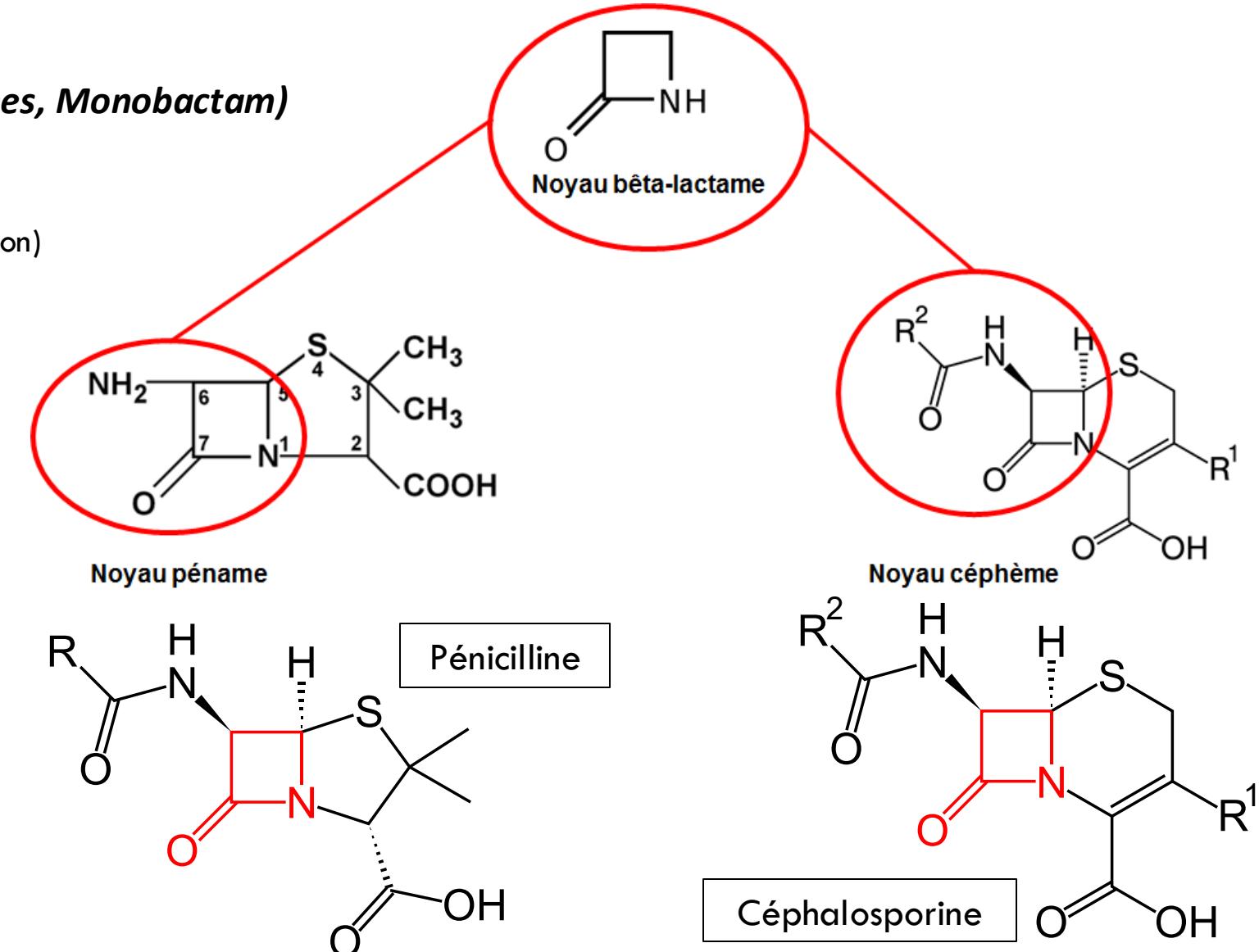
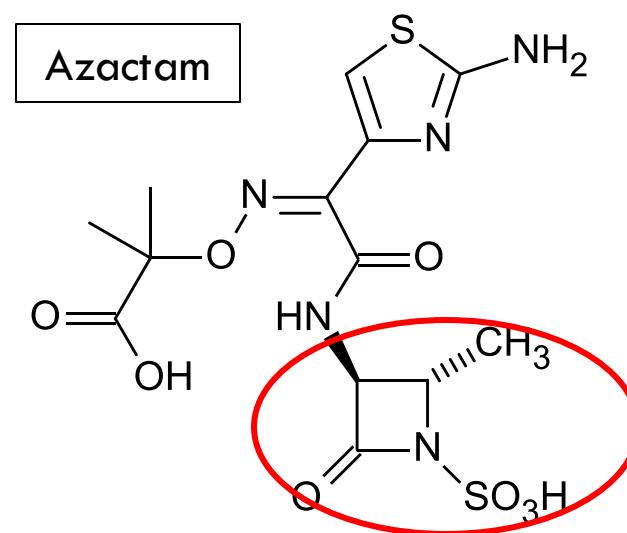
Mode d'action : sur la Pyruvate-N-acétylglucosamine-Transférase
(enzyme permettant de constituer les précurseurs du PG)

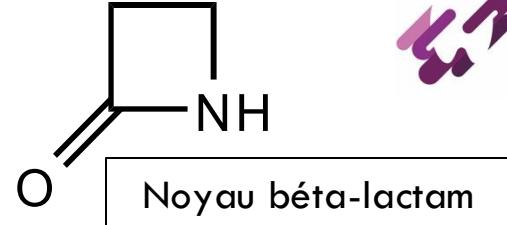
Bactéricide



β-Lactamines (Pénicillines, Céphalosporines, Monobactam)

- les penams : pénicillines, carbapenems, clavams
- les cephems : céphalosporines (1^e, 2^e, 3^e génération)
- les monobactams : azactam (seule molécule)





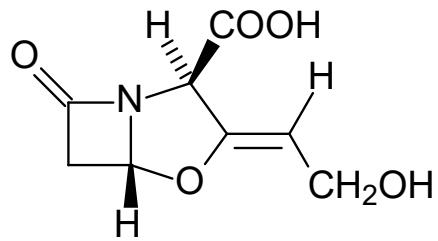
β-Lactamines (Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam)

❖ PENICILLINES

PÉNICILLINES	Pénicillines du groupe A	Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam
	Pénicillines du groupe G ET V	Benzathine benzylpenicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxyethylpenicilline Pénicillines G = benzylpénicilline sodique Pénicilline V
	Pénicillines du groupe M	Cloxacilline Oxacilline
	Carboxypénicillines	Ticarcilline Ticarcilline + Acide clavulanique
	Uréidopénicillines	Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam
	Aminidopénicillines	Pivmécillinam
	Témocilline	Témocilline

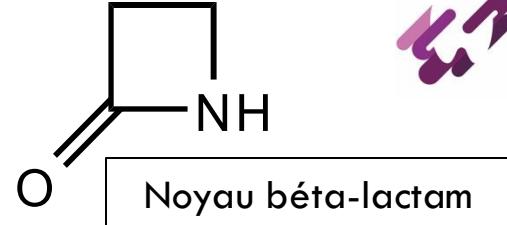
Rmq: inhibiteur des bêta-lactamases:

Oxapénam = Acide Clavulanique



1. Mode d'action des ATB

1.1 Inhibition Peptidoglycane (Paroi)



β-Lactamines (Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam)

❖ CEPHALOSPORINES

CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération (C1G)		Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfalotine Céfazoline Céfradine	
	Céphalosporines de 2 ^{ème} génération (C2G)			
Céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G)	C3G orales	Céfamandole Céfoxitine Céfuroxime sodique Céfuroxime axétile		
	C3G injectables	Céfixime Cefpodoxime proxétile Céfodiam hexétile		

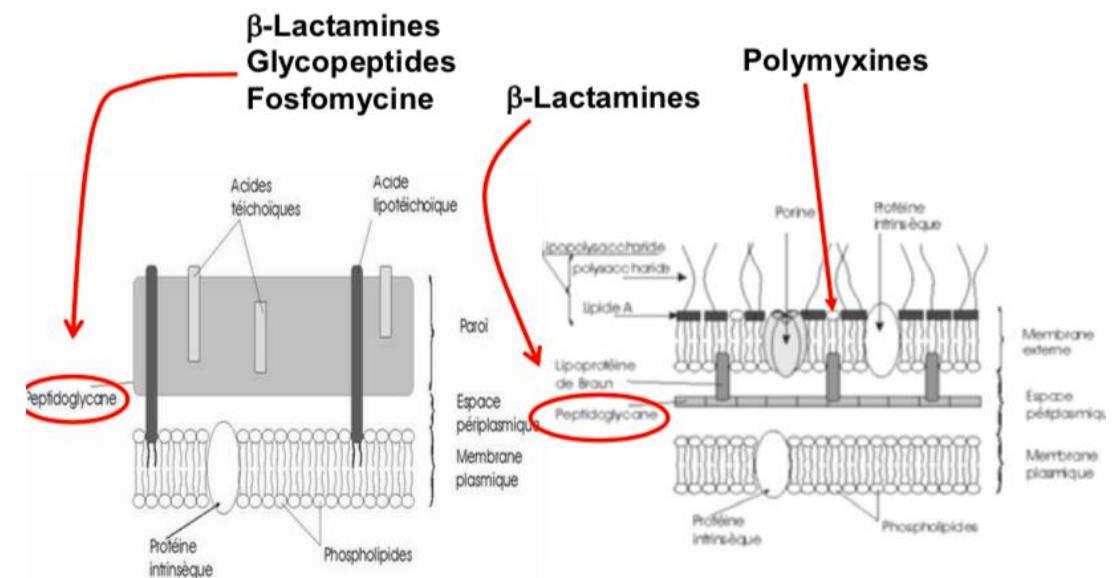
1.2 Altération de la membrane (plasmique)

- **Polymyxines**

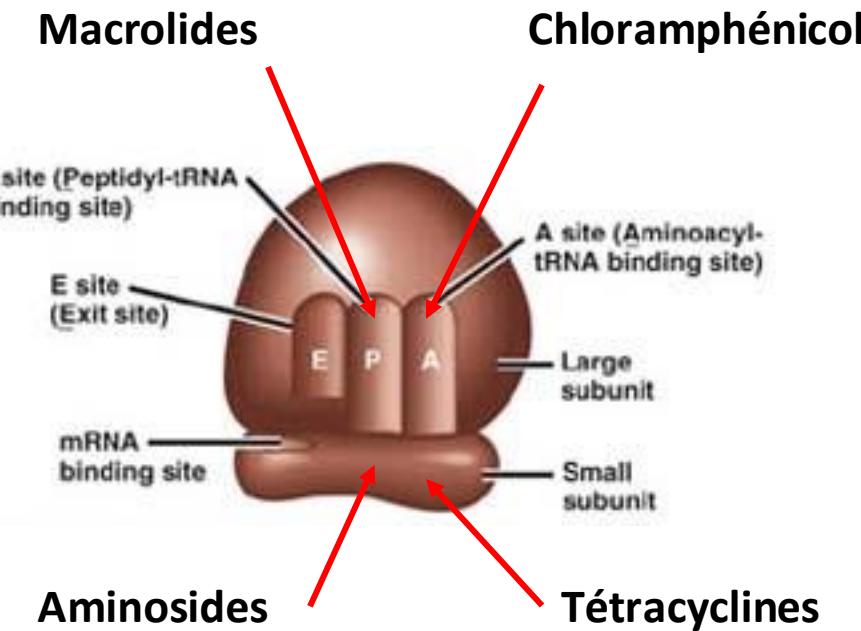
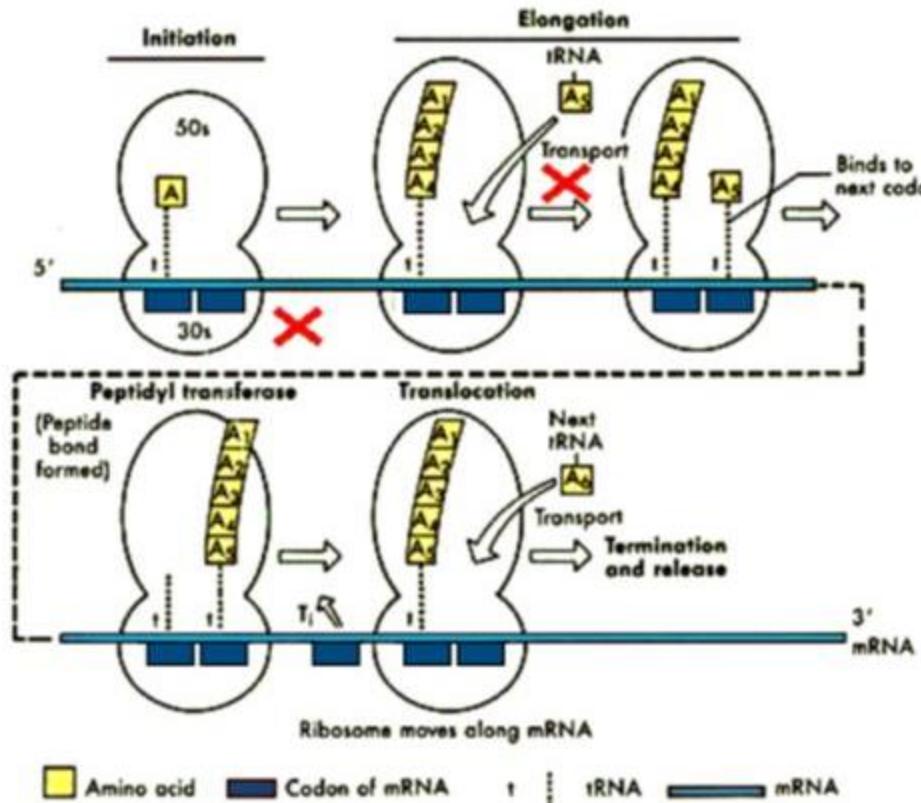
Mode d'action :

- Destruction de la membrane comme un détergent
- >> action sur les phospholipides de la membrane externe >> Membrane perméable
- Spectre d'action limité aux bactéries

Gram négatif
Bactéricide



1.3 Inhibition de la synthèse des protéines



Macrolides et apparentés

Mode d'action: Liaison de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes (site P) inhibant la transpeptidation et la translocation

Bactériostatique

Aminosides

Mode d'action: Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. À concentration subthérapeutique: erreurs de lecture ; à concentration thérapeutique: inhibition de l'elongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'initiation

Bactéricide

Chloramphénicol

Mode d'action: Attachement à la sous-unité 50S (au site A) empêchant l'attachement des Amino-acyl- tRNA au site A du ribosome

Bactériostatique

Tétracyclines

Mode d'action: Fixation réversible à la sous-unité 30S des ribosomes empêchant l'attachement des Amino-acyl-tRNA au site A du ribosome

Bactériostatique

1.4 Action sur la synthèse des acides nucléiques

Quinolones/Fluoroquinolones

Mode d'action : Inhibition de la réplication de l'ADN en antagonisant la sous-unité de la gyrase A **Bactéricide**

Rmq :

A faible concentration: coupures+++ → activation du système de réparation SOS ; Mais nombreuses erreurs commises → Mort bactérienne = Bactéricide

A Forte concentration: inhibition synthèse protéique+++ or SOS nécessite un grand nombre d'enzymes → arrêt SOS → pas d'erreurs → coupures non réparées → viabilité bactérienne augmente : Effet paradoxal

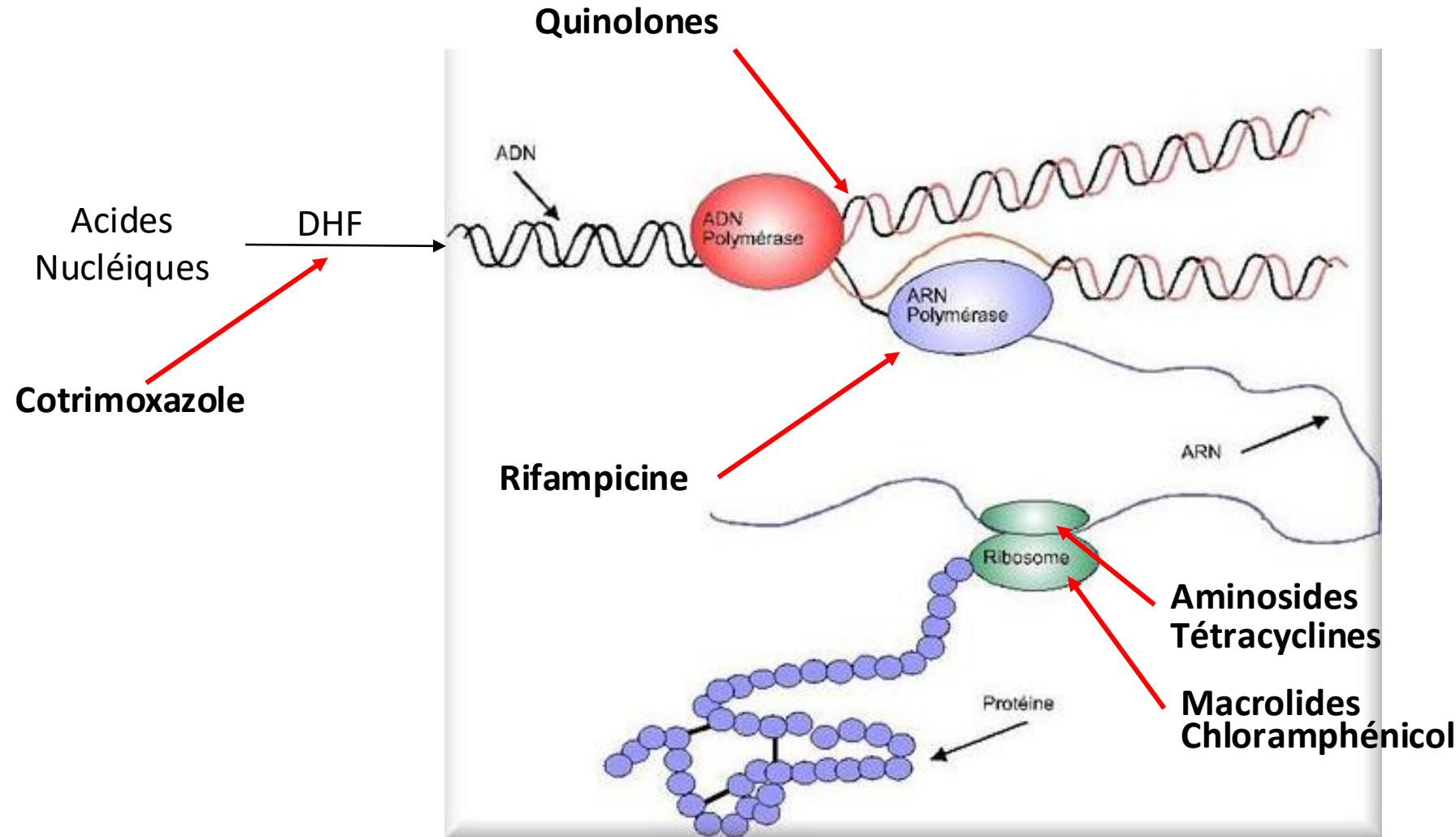
Rifampicine

Mode d'action: bloque la transcription par la liaison à la sous-unité β de l'ARN-polymérase bactérienne **Bactéricide**

Nitro-imidazolés (Métronidazole)

Mode d'action: ???

Bactéricide

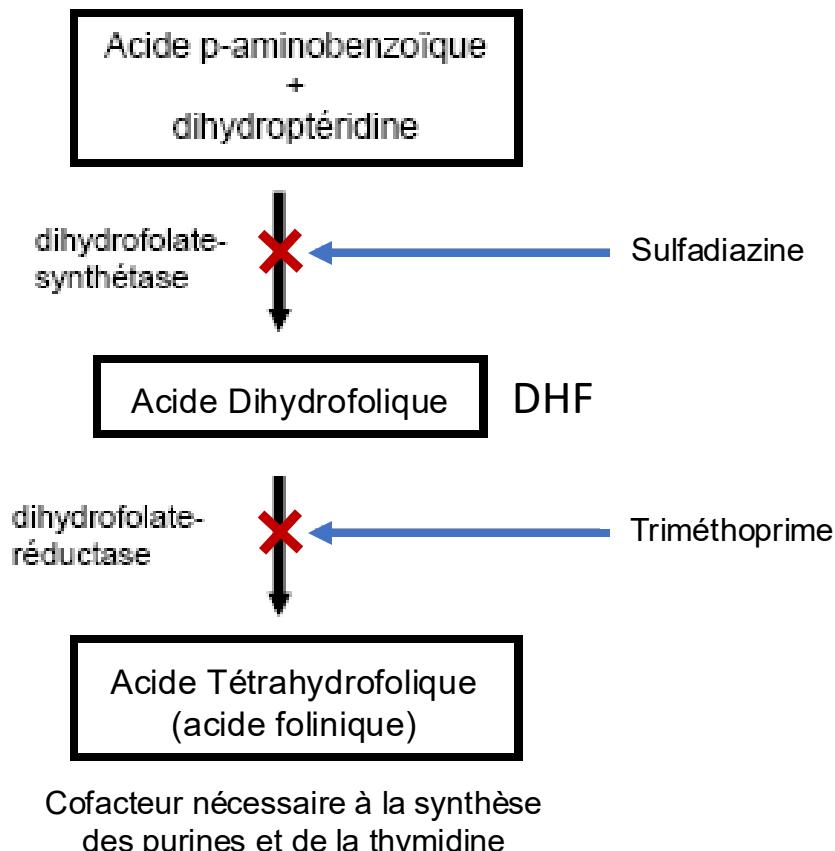


1.5 Action sur le métabolisme intermédiaire

Sulfamides (Sulfadiazine, Triméthopirime, Cotrimoxazole)

Mode d'action : inactivation d'enzymes impliquées dans la synthèse des purines et de certains acides aminés essentiels

Bactéricide



2. Mécanismes de résistance

Pour qu'un ATB soit efficace, il faut:

Atteindre la cible : pénétrer dans la bactérie...

- Membrane externe des Gram négatif (porines, LPS)
caractère hydrophile ou hydrophobe des ATB
- Paroi
- Membrane cytoplasmique

Persister à des concentrations suffisantes

Reconnaitre la cible

2. Mécanismes de résistance

Atteindre la cible : pénétrer

- membrane externe des gram-(porines, LPS)
- caractère hydrophile ou hydrophobe des ATB*
- paroi
- membrane cytoplasmique

Persistir à des concentrations suffisantes

Reconnaitre la cible

Imperméabilité: défaut pour atteindre la cible

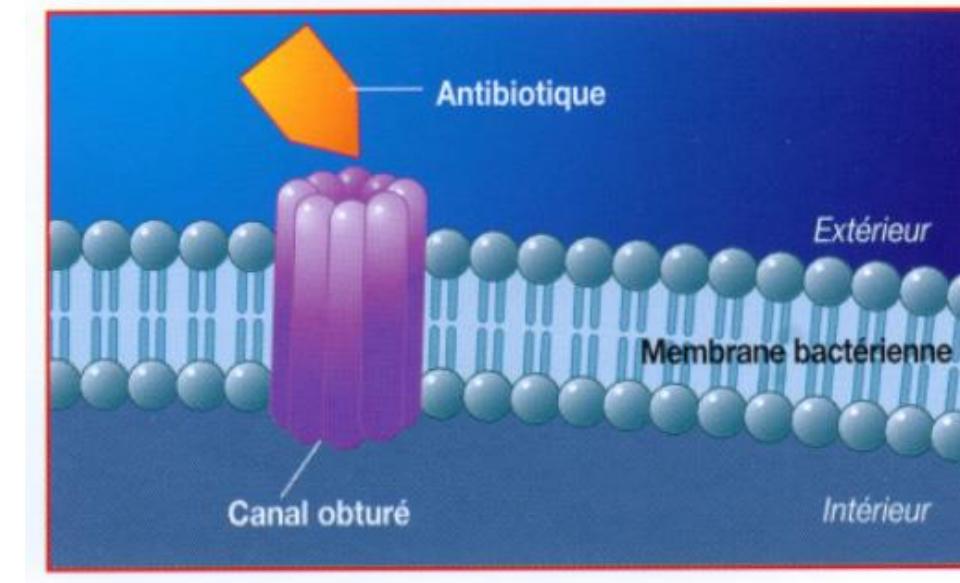
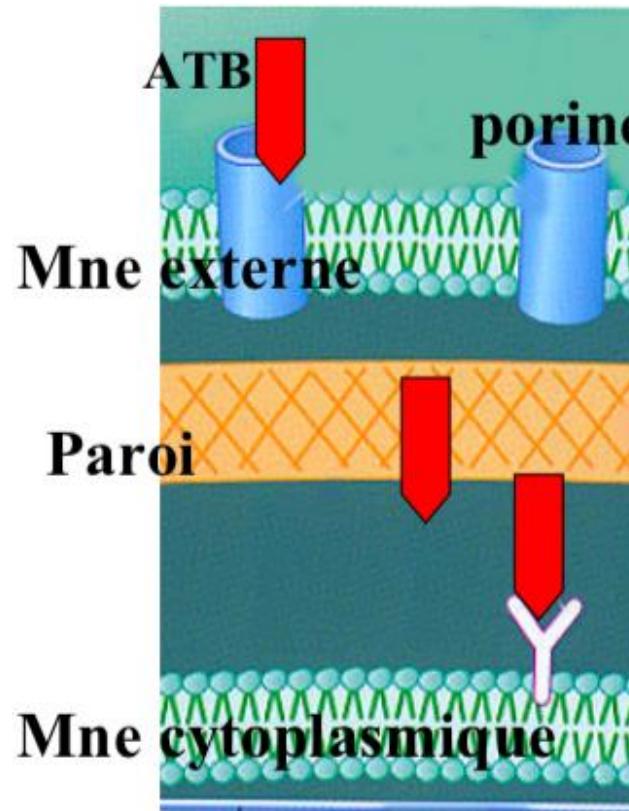
ATB actif à des concentrations insuffisantes :

- inactivation enzymatique
- efflux

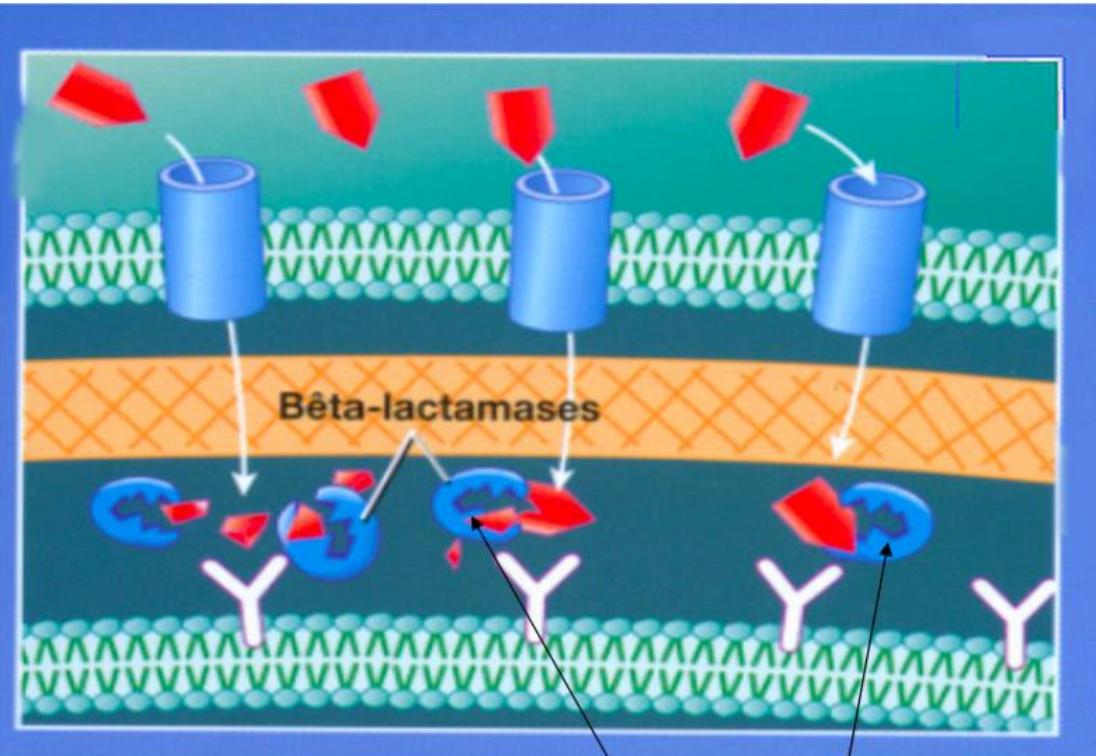
Cible non reconnue

2.1 Imperméabilité chez Gram- (Porines)

- Résistance naturelle des Parois Gram négatif vis-à-vis des ATB hydrophile
- Résistance acquise : modification des Porines, qui deviennent « obturées »



2.2 Inactivation enzymatique de l'ATB



β-lactamines / β-lactamases

Les béta-lactamases :

Enzymes qui hydrolysent le cycle béta-lactam des béta-lactamines

Première pénicillinase décrite chez *S. aureus*

Plus de 200 béta-lactamases retrouvées chez les Gram(+) et Gram(-)

Pénicillinase, Céphalosporinase, béta-lactamase à spectre étendu (BLSE)

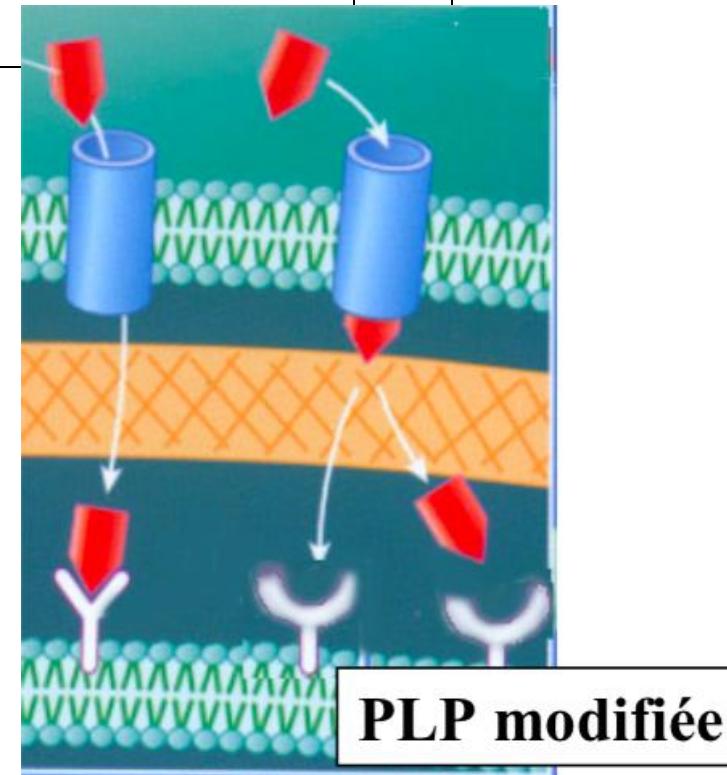
2.3 Modification de cible

Résistance acquise pour les cocci Gram+

Exemple: *S. pneumoniae* / pénicilline G en modifiant plusieurs PLP

Exemple: *S. aureus* : une résistance à l' oxacilline en exprimant une nouvelle PLP (PLP 2a)

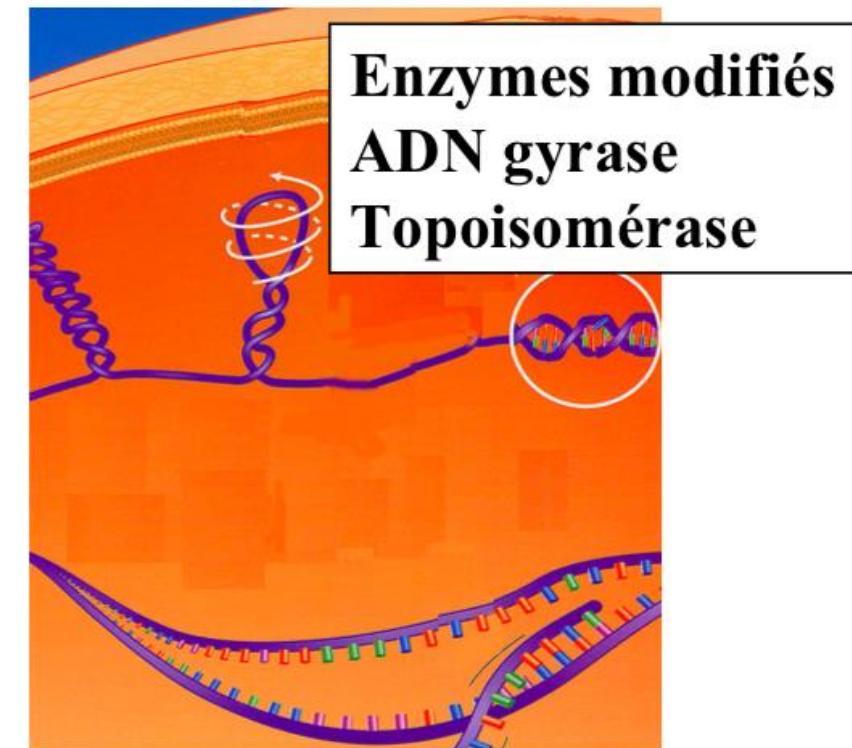
souches SARM => bactéries multirésistantes



β -lactamines

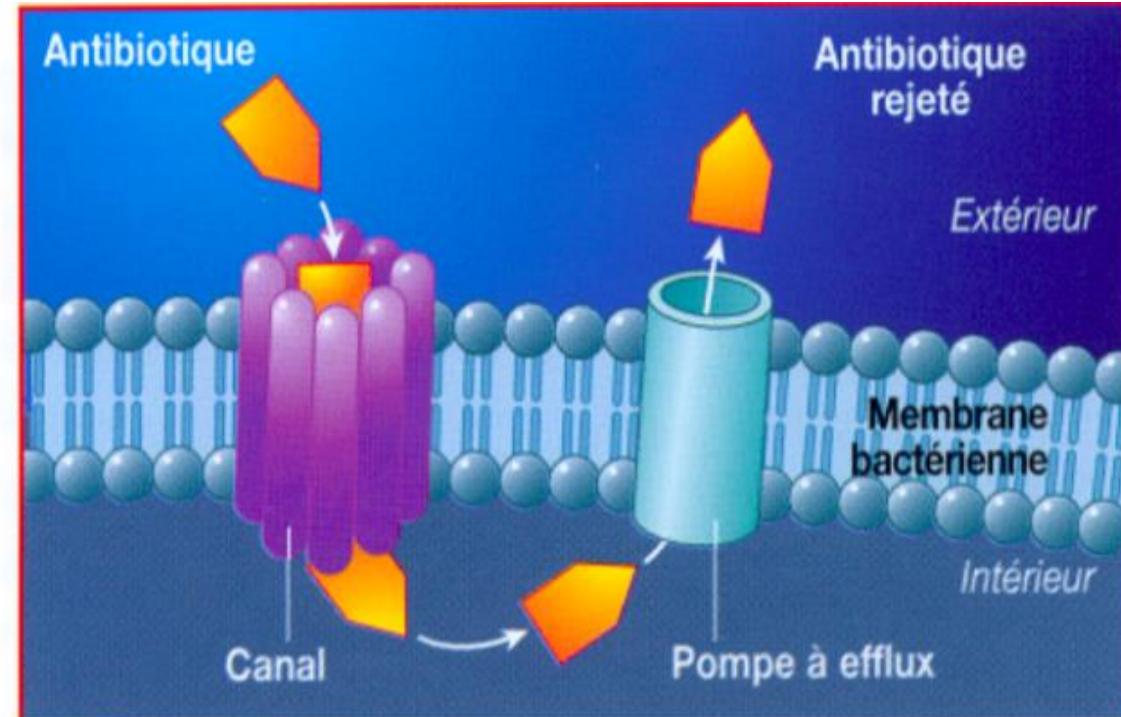
Résistance naturelle pour certaines espèces

Entérococques et les Céphalosporines



Quinolones

2.4 Efflux actif



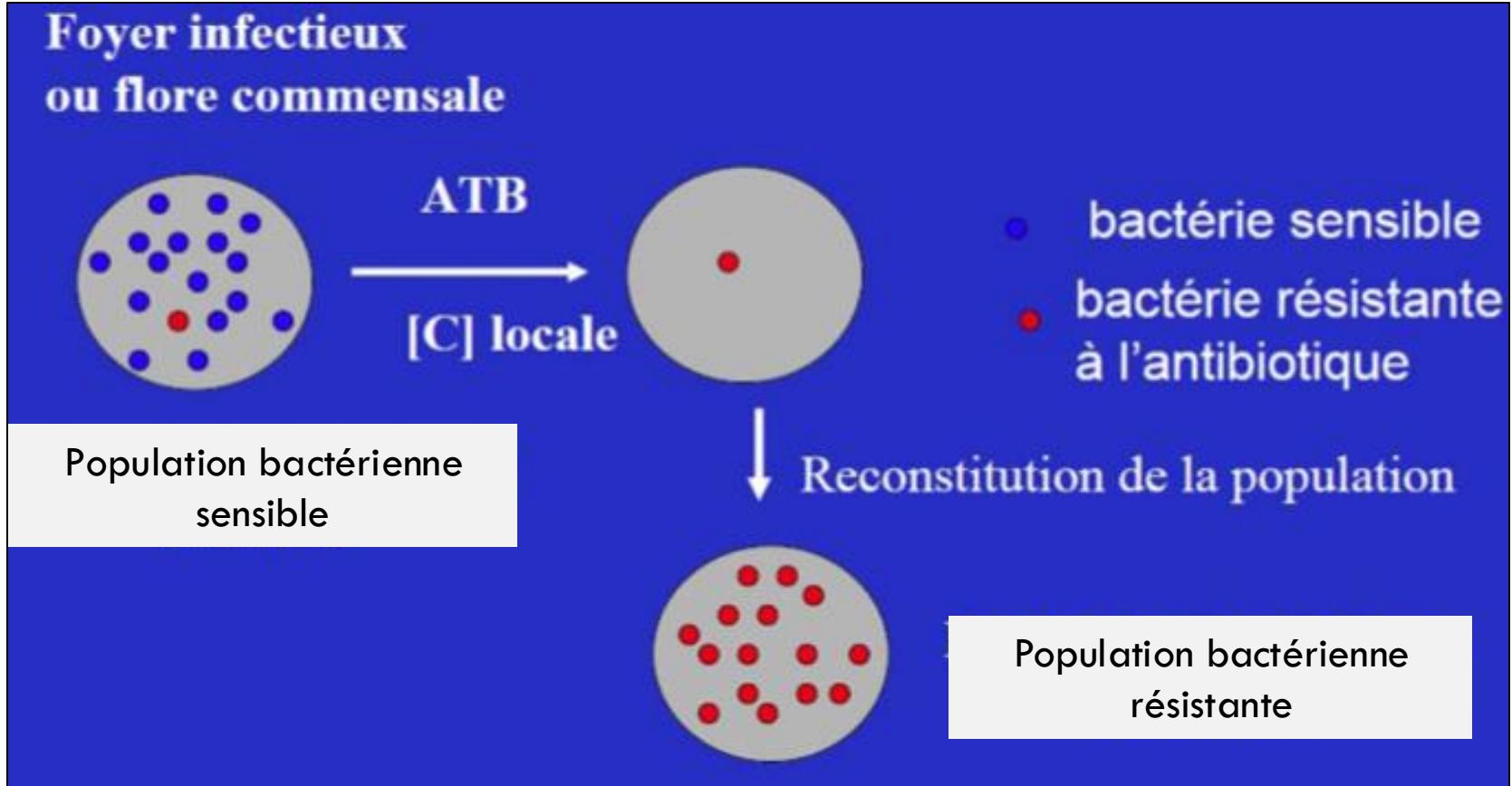
β -lactamines

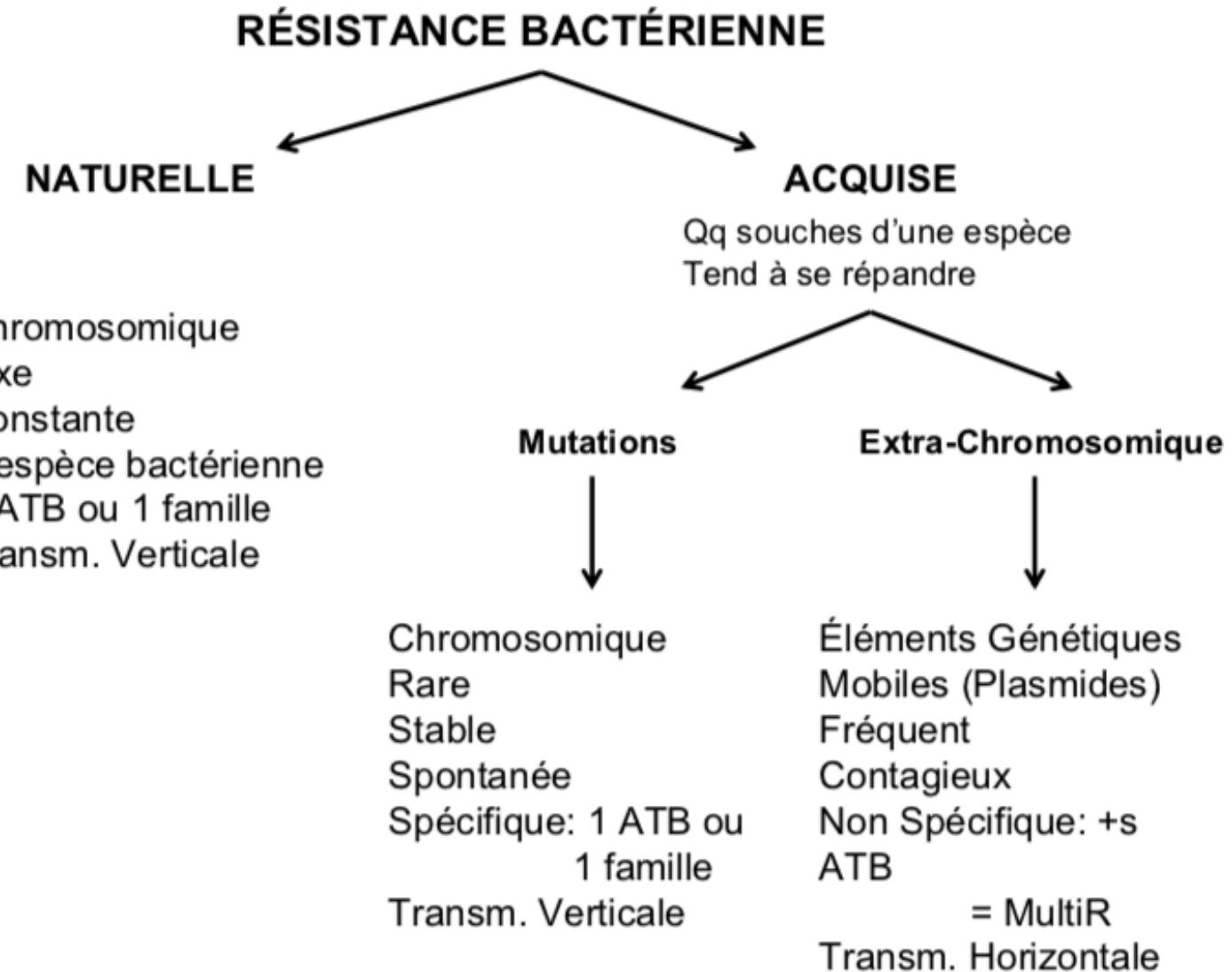
Quinolones

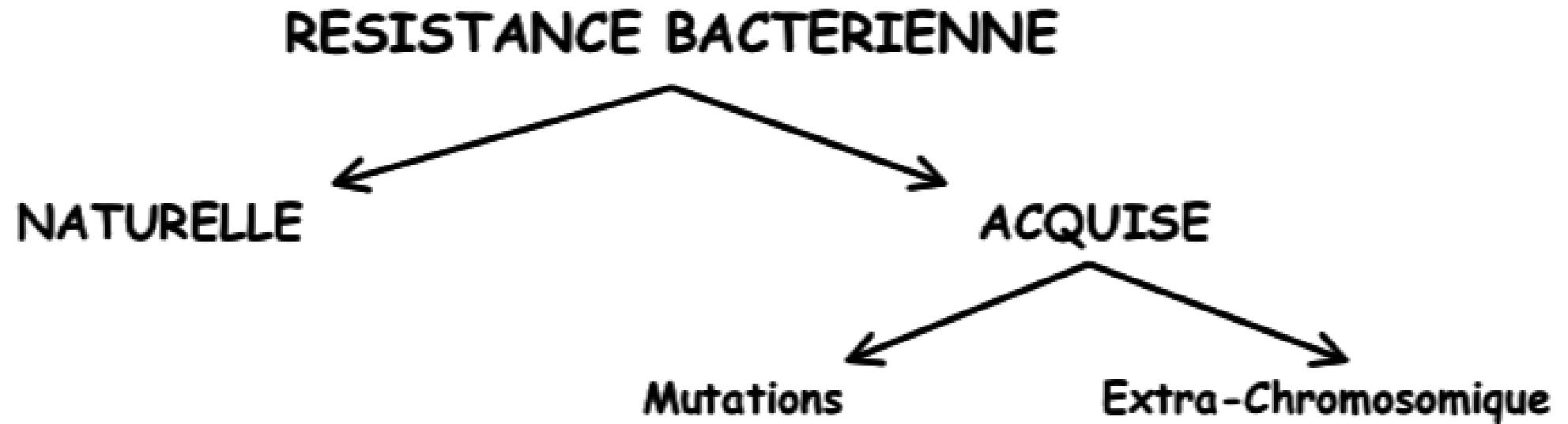
Macrolides

Cyclines

Schéma de sélection des mutants résistants

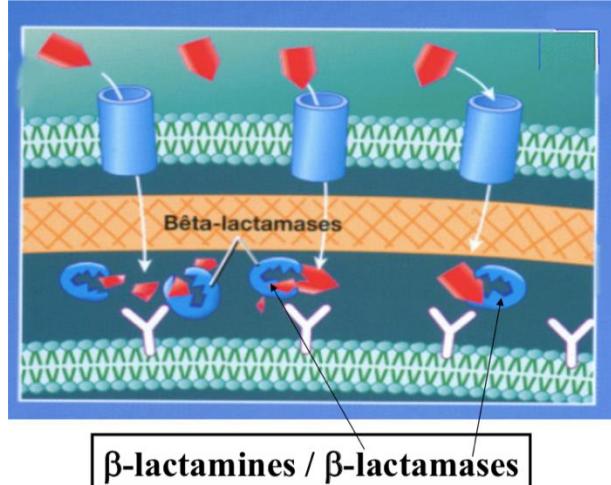




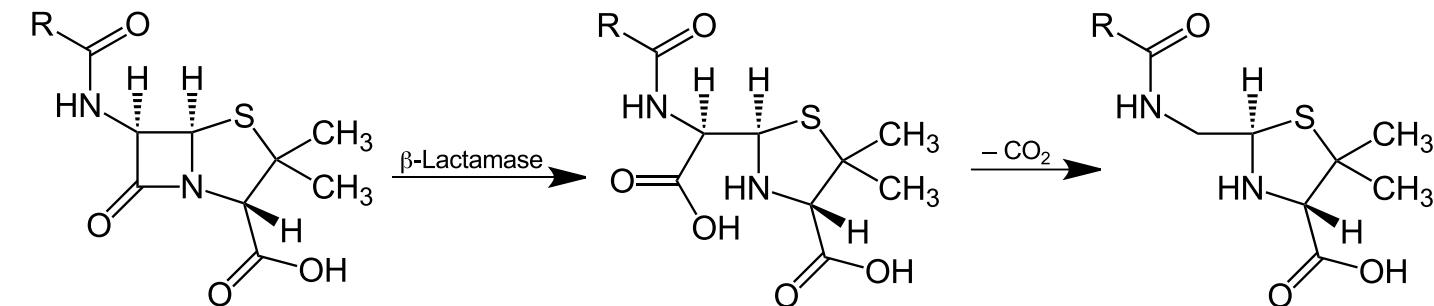


Imperméabilité	+	+	?
Inactivation Enz.	++	+	+++
Modif. Cible	+	+++	+

2.2 Inactivation enzymatique de l'ATB



enzyme qui hydrolyse le noyau β -lactame commun à toutes les β -lactamines



Production de β -lactamases : principalement Bacille Gram (-)

Prevotella	+
Prophyromonas	+/-
Fusobacterium	+++
Aggregatibacter	??

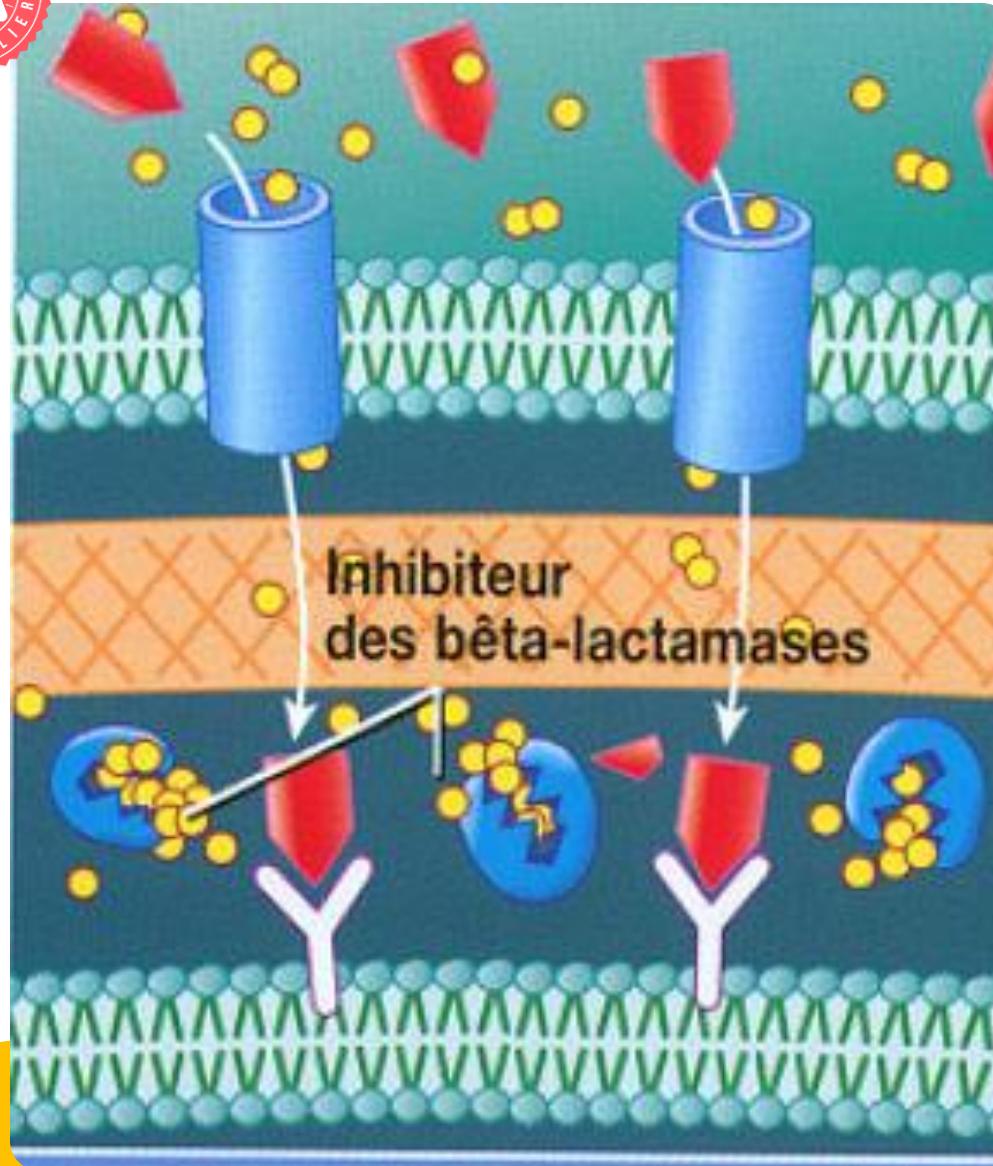
Il existe des :

- **β -lactamases inducibles** : produites par la souche uniquement s'il y a présence d'une β -lactamine dans le milieu de culture.
(exple: β -lactamase produite par *Staphylococcus aureus*)
- **β -lactamases constitutives** : produites de façon permanente qu'une β -lactamine soit présente ou non.
(exple: β -lactamases d'*Haemophilus*, de *Neisseria*)

Plusieurs types de β -lactamases, elles diffèrent par leur affinité pour le cycle β -lactame:

- _ pénicillinase (action sur les pénicillines et éventuellement C1G)
- _ céphalosporinase (active sur les pénicillines et les céphalosporines)
- _ BLSE : β -lactamases à spectre étendu (c'est une pénicillinase active aussi sur les céphalosporines avec une synergie permettant de la différencier des céphalosporinases).
- _ Carbapénémases (active aussi sur les carbapénèmes)

Bilan	
Antibiotiques	Enzymes qui dégradent l'antibiotique
β -lactamine : Pénicilline	β -lactamases : pénicillinase, BLSE, céphalosporinase, carbapénémase
β -lactamine : Céfoxitine (C2G)	β -lactamases : BLSE, céphalosporinase, carbapénémase
β -lactamine : Imipénème (carbapénème)	β -lactamases : carbapénémase A, B ou D



- Connaissances des mécanismes de résistance
 - Recherche de Nouvelles molécules actives
 - Inhibiteur de bêta-lactamase:
 - Oxapénam
 - Pénicilline Sulfones



Evaluation CC – Mode d'action des Antibiotiques :

10 QCM

5 items par QCM

2 réponses Vraies par QCM

QCM 1 — Généralités

Les antibiotiques :

- A — Peuvent être naturels ou synthétiques
- B — Agissent également sur les virus
- C — Sont toujours bactéricides
- D — Ciblent des processus métaboliques essentiels
- E — Agissent uniquement sur la paroi bactérienne

QCM 2 — Cibles principales

Les lieux d'action des antibiotiques incluent :

- A — La paroi bactérienne
- B — Les ribosomes
- C — Les mitochondries
- D — L'appareil de Golgi
- E — Le cytoplasme bactérien

QCM 3 — β -lactamines

À propos des β -lactamines :

- A — Elles inhibent les PLP
- B — Elles désorganisent la membrane externe
- C — Elles activent les autolysines
- D — Elles inhibent le ribosome 30S
- E — Elles sont toujours inefficaces sur les Gram—

QCM 4 — Glycopeptides

Les glycopeptides :

- A — Inhibent la polymérisation NAM–NAG
- B — Traversent facilement la membrane externe des Gram—
- C — Sont actifs uniquement sur les Gram—
- D — Inhibent la formation du peptidoglycane
- E — Inhibent l'ARN-polymérase

QCM 5 — Polymyxines

Les polymyxines :

- A — Agissent comme des détersents sur la membrane externe
- B — Sont actives principalement sur les Gram—
- C — Inhibent la synthèse des protéines
- D — Sont bactériostatiques
- E — Inhibent la synthèse de peptidoglycane

QCM 6 — Inhibition de la synthèse protéique

Parmi les antibiotiques suivants, lesquels agissent sur les ribosomes ?

- A — Macrolides
- B — Tétracyclines
- C — Fluoroquinolones
- D — Rifampicine
- E — Nitro-imidazolés

QCM 7 — Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones :

- A — Inhibent la gyrase A
- B — Toujours bactériostatiques
- C — Ont un effet paradoxal selon la concentration
- D — Agissent comme des détergents membranaires
- E — Inhibent la synthèse du peptidoglycane

QCM 8 — Rifampicine & Nitro-imidazolés

A propos de ces familles :

- A — La rifampicine inhibe l'ARN-polymérase
- B — Le métronidazole est actif surtout en anaérobiose
- C — Ils inhibent tous les deux la synthèse protéique
- D — Ils sont tous deux bactériostatiques
- E — Le métronidazole entraîne une fragmentation de l'ADN

QCM 9 — Mécanismes de résistance

Parmi les mécanismes suivants :

- A — Inactivation enzymatique par β -lactamases
- B — Efflux actif
- C — Transformation de l'ADN viral
- D — Activation des autolysines
- E — Arrêt de la division cellulaire

QCM 10 — β -lactamases

À propos des β -lactamases :

- A — Elles hydrolysent le cycle β -lactame
- B — Elles incluent BLSE et carbapénémases
- C — Elles sont produites uniquement par les Gram+
- D — Elles sont toutes inductibles
- E — Elles n'affectent jamais les céphalosporines