

# Antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi

Dr. A. MAIRI

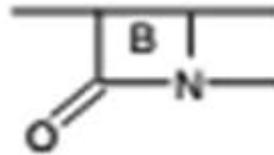
# Les $\beta$ -lactamines

# Historique

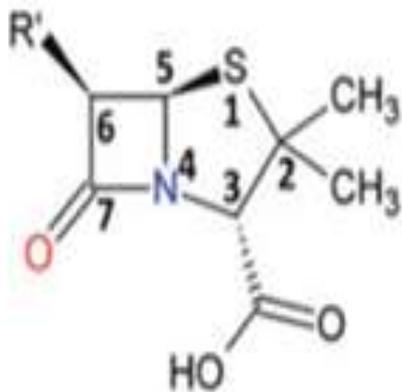
- 1940, Florey, Chain et Heatley, Obtention d'une pénicilline concentrée, partiellement purifiée et stable.
- Le premier cas de septicémie à staphylocoque fut traité en 1941 à Oxford et, en 1943, les armées alliées commencèrent à recevoir des quantités importantes de pénicilline
- Obtention de l'acide amino-6-pénicillanique en 1959.
- Obtention des pénicillines semi-synthétiques : pénicillines résistantes aux pénicillinases du staphylocoque (méthicilline, 1960 ; oxacilline, 1962) et des pénicillines à large spectre actives sur les bactéries à Gram négatif comme l'ampicilline (1963) ou la carbénicilline (1970)
- En 1945, Botzu, avait isolée la céphalosporine C
- La première céphalosporine, la céphalotine, fut préparée en 1962
- Céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, 1981)
- Carbapénèmes (imipénème, 1985)
- Monobactames (aztréonam, 1986)
- Associations à des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases : amoxicilline-acide clavulanique en 1984, ampicilline-sulbactam en 1986 et pipéracilline-tazobactam en 1993

# Classification des $\beta$ -lactamines

- La famille des  $\beta$ -lactamines comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par la présence d'un cycle  $\beta$ -lactame indispensable à l'activité antibiotique
- La majorité des  $\beta$ -lactamines, sont maintenant obtenues par hémisynthèse.
- Elles sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base.



Cycle  $\beta$ -lactame (B)



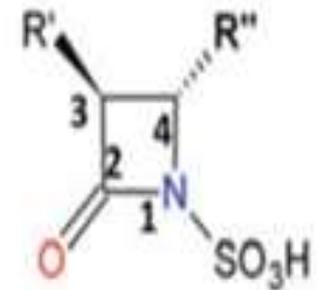
Pénicillines



Céphalosporines

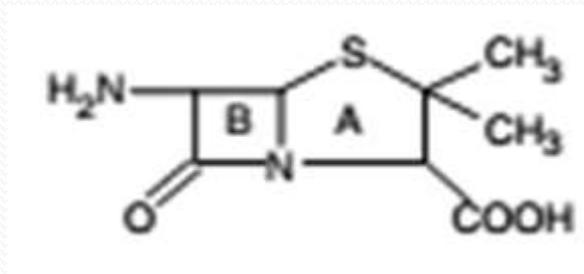


Carbapénèmes

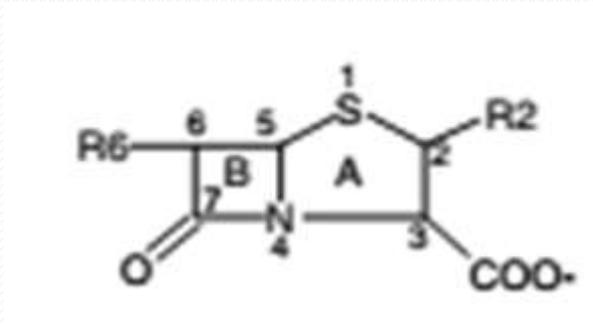


Monobactames

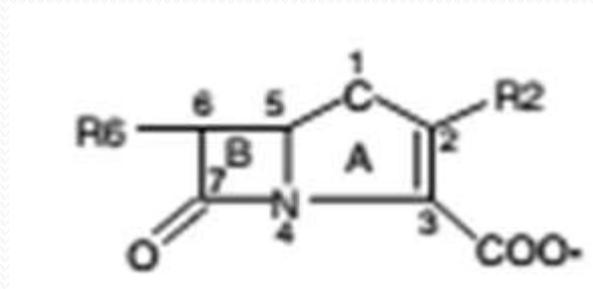
# Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique



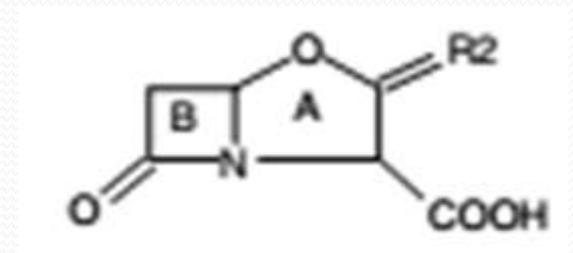
Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique  
Cycle  $\beta$ -lactame (B) + cycle thiazolidine (A)



Pénames (pénicillines)



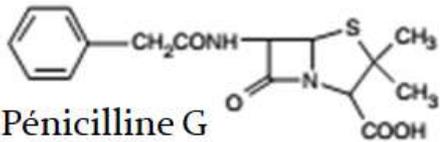
Carbapénèmes



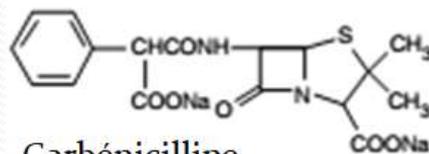
Clavames ou oxapénames

# Pénames

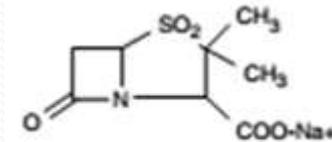
- Se distinguent par la nature du radical fixé sur le C6 (R6).
- Ils se répartissent en cinq principaux sous-groupes :
  - 1) La pénicilline G et ses dérivés ;
  - 2) Les pénicillines M : Méthicilline, oxacilline
  - 3) Les pénicillines à large spectre regroupant les aminopénicillines (ampicilline et amoxicilline), carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline) et les acyluréidopénicillines (pipéracilline)
  - 4) Les amidinopénicillines (pivmécillinam)
  - 5) Les pénicillines sulfones (sulbactam et le tazobactam).



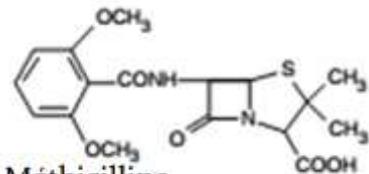
Pénicilline G



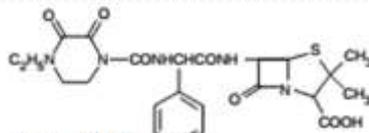
Carbénicilline



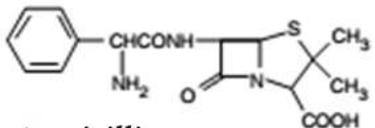
Sulbactam



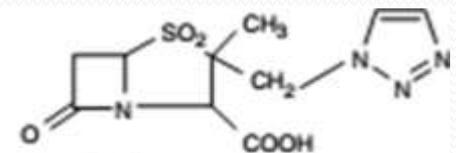
Méthicilline



Ticarcilline



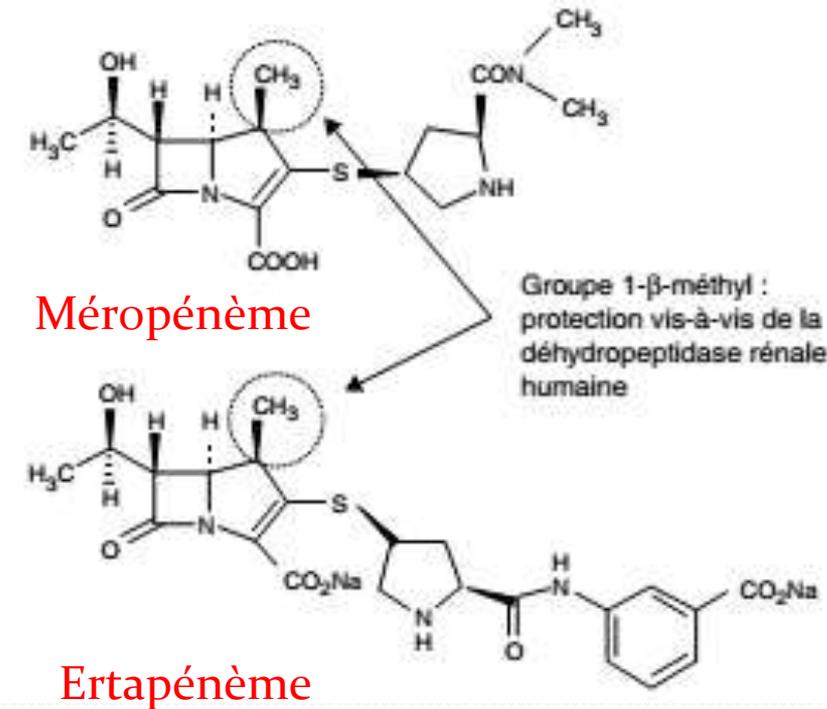
Ampicilline



Tazobactam

# Carbapénèmes

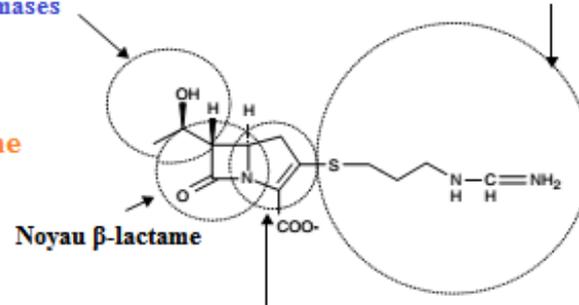
Ils sont caractérisés par un noyau pénème et dérivent de la thiénamycine, produite naturellement par *Streptomyces cattleya*.



La configuration stéréochimique de la chaîne latérale hydroxyéthyle assure une grande stabilité aux β-lactamases

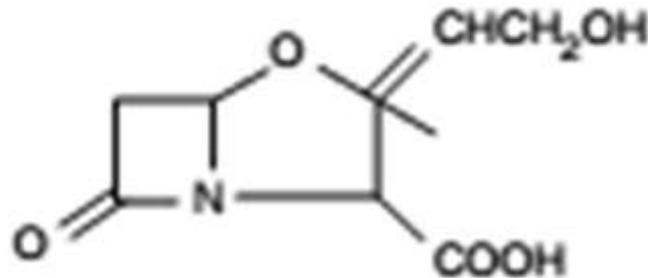
Chaîne latérale thioalcoyle : renforce l'activité vis-à-vis de *P. aeruginosa*

Imipénème



# Clavames

- Le noyau clavame dérive du noyau pénème par substitution du soufre en position 1 par un oxygène.
- Le seul représentant actuellement utilisé est l'acide clavulanique, qui inhibe la plupart des  $\beta$ -lactamases de la classe A d'Amblar en se fixant sur leurs sites actifs

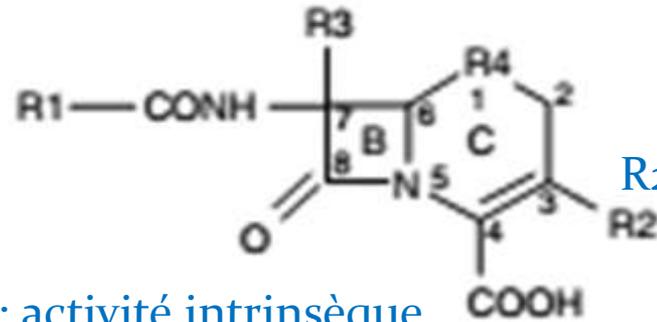


Acide clavulanique

# Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique

Leur noyau de base associe un cycle  $\beta$ -lactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-aminocéphalosporanique.

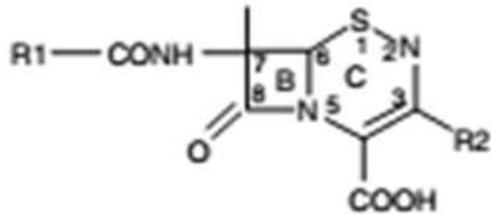
$R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ : Stabilité aux  $\beta$ -lactamases



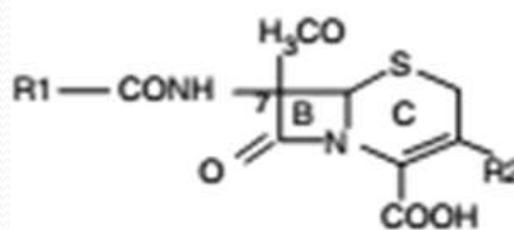
$R_2$ : pharmacocinétique

$R_1$  et/ou  $R_2$ : activité intrinsèque

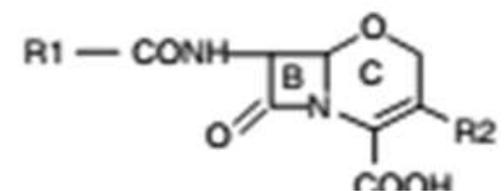
Suivant les substituants en  $R_3$  et  $R_4$ , on distingue les céphalosporines, les céphamycines et les oxacéphèmes



Céphalosporines



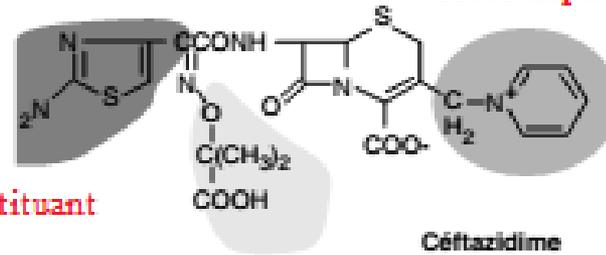
Céphamycines



Oxacéphèmes

acétamido-pyridine (pyridinium)

Favorise le passage à travers la membrane externe de *P. aeruginosa*, et améliore l'activité sur cette espèce

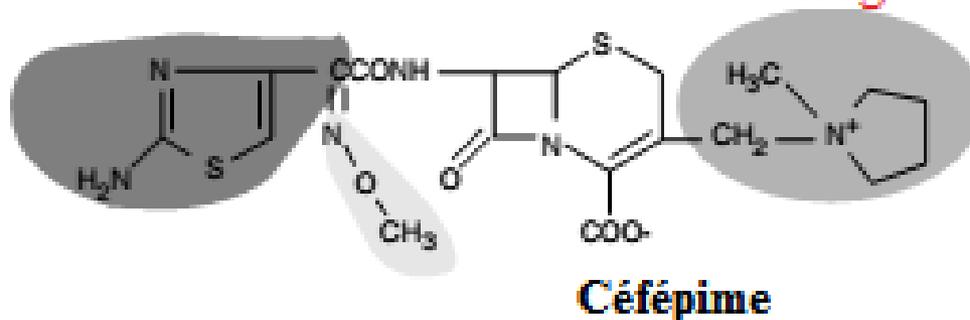


Hétérocycle amino-2-thiazole avec Substituant carboxypropyl-oxy-imino

- protège contre les  $\beta$ -lactamases de *Pseudomonas aeruginosa*
- mais légère diminution d'activité sur certaines entérobactéries, les streptocoques et les staphylocoques

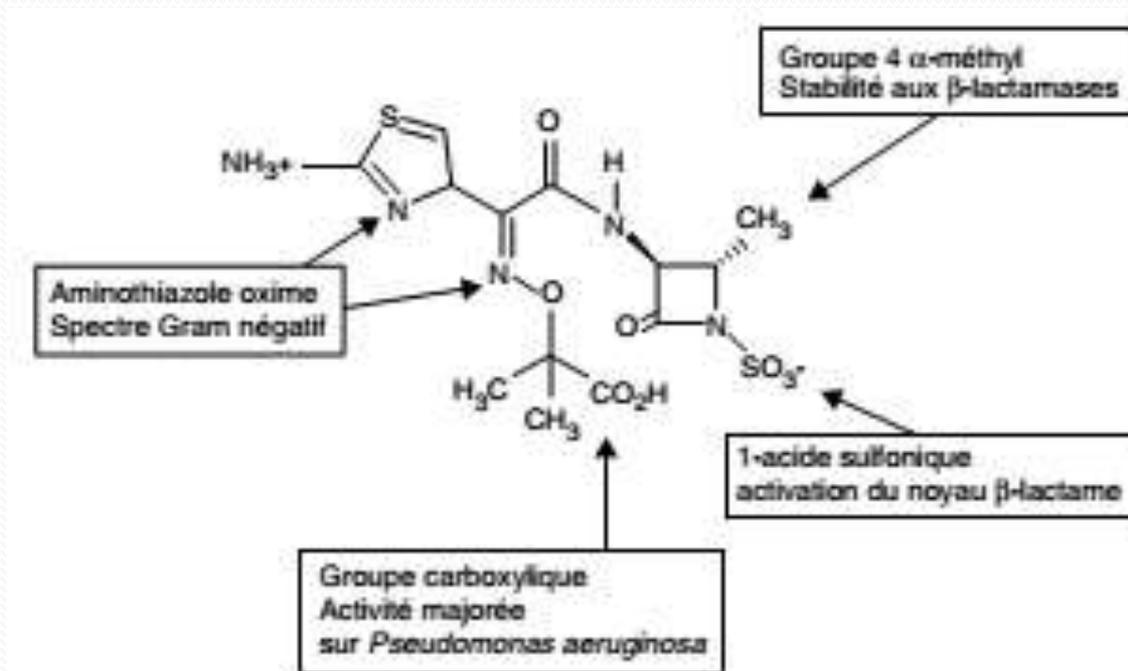
R2 = groupe méthyl-pyrrolidine (céfépime)

- Confère les propriétés de zwitterion
- Améliore la diffusion à travers la membrane
- Élargissement du spectre vis-à-vis de *P. aeruginosa* et de *S. aureus* méticilline sensible



# Monobactames

- Ce dernier groupe a été individualisé en 1976. Le noyau des monobactames est limité au cycle  $\beta$ -lactame.
- Les premiers monobactames ont été isolés de substances naturelles produites par certaines bactéries, mais les produits récents sont entièrement synthétiques



# Mode d'action

- Les  $\beta$ -lactamines inhibent les transpeptidases et les carboxypeptidases par analogie structurale entre le noyau  $\beta$ -lactame et D-Ala-D-Ala.
- C'est au niveau de la membrane cytoplasmique que se trouvent les transpeptidases et carboxypeptidases impliquées dans la synthèse du peptidoglycane.
- Elles sont collectivement nommées PLP car ce sont les protéines cibles de l'action des  $\beta$ -lactamines.
- Formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme, provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne.
- La fixation est irréversible et l'antibiotique se comporte comme un substrat suicide.
- Les  $\beta$ -lactamines n'ont pas d'action sur la transglycosylation

# Conditions nécessaires à l'action des $\beta$ -lactamines

- Pour développer au mieux leur action antibiotique, les  $\beta$ -lactamines doivent répondre à plusieurs conditions :
  - a) Pouvoir pénétrer à travers la membrane externe et le peptidoglycane ;
  - b) Traverser l'espace périplasmique sans être inactivées par les  $\beta$ -lactamases ou rejetées
  - c) Se lier avec une affinité suffisante aux PLP présentes sur la membrane cytoplasmique;
  - d) Provoquer l'intervention du système autolytique (muréine-hydrolases), responsable de la lyse ultérieure de la bactérie, d'où une action bactéricide.

# Pénétration à travers la membrane externe

- La membrane agit comme une barrière hydrophobe et les  $\beta$ -lactamines, qui sont le plus souvent des molécules hydrophiles, vont traverser cette barrière essentiellement par la voie des porines.
- La vitesse de diffusion des  $\beta$ -lactamines au travers des porines varie avec la taille des molécules, leur hydrophilie relative et leur charge.
- Chez *E. coli*, OmpC et OmpF, ont une lumière très étroite. : petites molécules zwitterioniques (ampicilline ou surtout l'imipénème) qui diffusent le mieux, alors que les carboxypénicillines (grande taille et prédominance des charges négatives) diffusent mal. Les céphalosporines, globalement plus hydrophiles que les pénicillines, pénètrent plus facilement que celles-ci.

# Fixation et action sur les PLP

- 1 000 à 10 000 PLP/cellule (1 % des protéines membranaires totales).
- Entérobactéries et *P. aeruginosa* = 7, *A. baumannii* = 5.
- PLP 1a - 3: Transglycosylase/D-alanyl-D-ala transpeptidase et jouent un rôle majeur dans la survie de la bactérie
- PLP4 - 6: D-alanyl-D-ala carboxypeptidase et ne sont pas essentielles à la survie bactérienne.
- L'inactivation simultanée des PLP 1a et 1b impliquées dans l'élongation cellulaire: formation de sphéroplastes, rapidement suivie d'une lyse.
- L'inactivation de la PLP2, impliquée dans la réalisation de la forme bactérienne, aboutit à la formation de cellules ovoïdes osmotiquement stables,
- L'inactivation de la PLP3, impliquée dans la formation du septum de la division cellulaire, aboutit à la formation de longs filaments qui vont se lyser lentement

Tableau 4 Effet en fonction des concentrations de différentes  $\beta$ -lactamines sur la croissance de *Escherichia coli*.

Affinité relative des PLP1, -2, -3 pour une $\beta$ -lactamine	Effet morphologique produit en fonction de la dose de $\beta$ -lactamine		Exemple de $\beta$ -lactamine en cause
	Concentration faible	Concentration élevée	
1 > 2 ou 3	Lyse	Lyse	Amoxicilline, céfazoline
2 > 1 > 3	Cellule ovoïde	Lyse	Carbapénèmes
2 >> 1 ou 3	Cellule ovoïde	Cellule ovoïde	Méicillinam
3 > 1 ou 2	Filament	Lyse	Ampicilline, céfotaxime

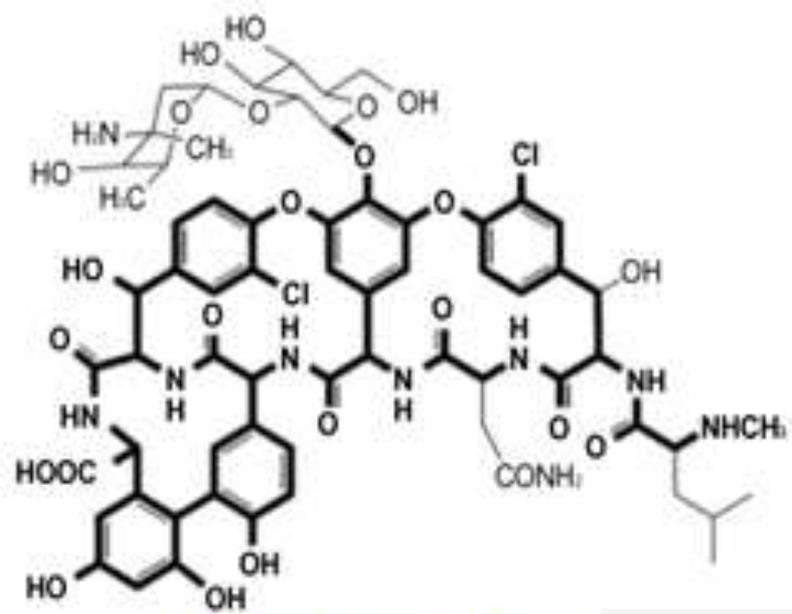
PLP : protéines liant la pénicilline.

- Chez *S. aureus*, il n'y a pas de PLP dont l'inhibition est à elle seule est létale, n'importe laquelle de ces PLP pouvant assurer une fonction de transpeptidation.
- Les cocci à Gram positif mis en présence de  $\beta$ -lactamines tendent à former de grandes cellules segmentées, quelles que soient les PLP préférentiellement impliquées.
- L'arrêt de la synthèse du peptidoglycane, qui résulte de la fixation sur les PLP, va entraîner un arrêt de la croissance bactérienne (Effet bactériostatique).
- L'action bactéricide des  $\beta$ -lactamines sur les bactéries sensibles est lié à une dégradation du peptidoglycane qui conduit à une lyse de la bactérie.
- Le processus de lyse bactérienne résulte surtout de la mise en jeu d'un système faisant intervenir des autolysines (actif en phase exponentielle de croissance).

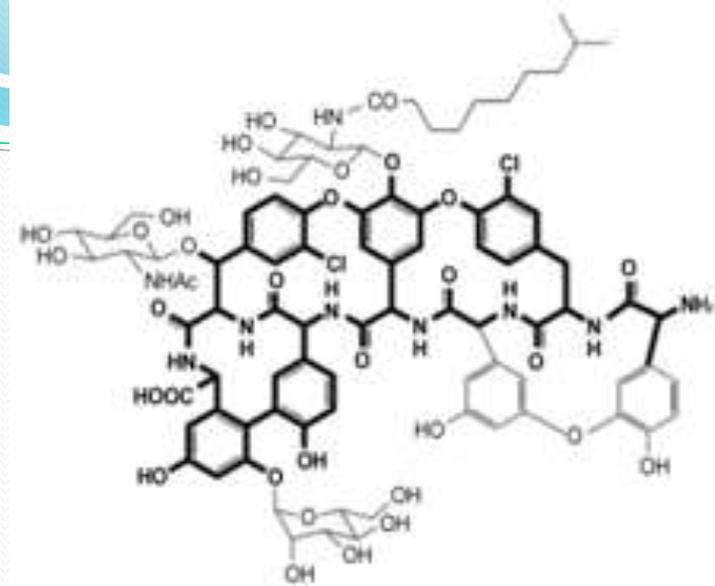
# Les Glycopeptides et Lipoglycopeptides

# Structure chimique et Historique

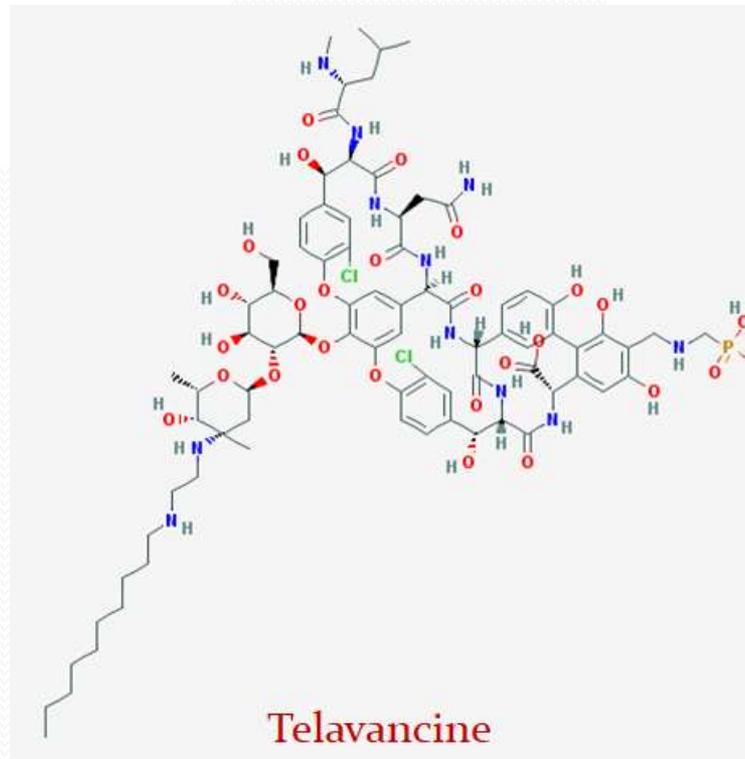
- Le premier glycopeptide, la vancomycine, a été décrit par McCormick et al. (1955) à partir d'*Amycolatopsis orientalis*, isolée d'un échantillon de sol prélevé à Bornéo.
- La vancomycine est disponible pour une utilisation clinique en tant qu'agent anti-staphylocoque après l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 1958.
- Le deuxième antibiotique glycopeptidique à usage clinique est la teicoplanine. Il a été isolé du bouillon de fermentation d'*Actinoplanes teichomyceticus*.
- Les antibiotiques glycopeptides contiennent deux sucres et une fraction aglycone.
- La fraction aglycone est responsable de l'activité pharmacologique de la molécule, alors que les sucres modulent son hydrophilie et sa propension à former des dimères.
- En 2009, la FDA a approuvé le premier antimicrobien de la classe des lipoglycopeptides, la **telavancine**, un dérivé semi-synthétique de la vancomycine (contient une chaîne latérale lipophile supplémentaire associée au noyau aglycone et un groupe hydrophile à charge négative).
- La **dalbavancine**, approuvée par la FDA en 2014, provient d'un antibiotique semblable à la teicoplanine produit naturellement par l'actinomycète *Nonomuraea spp.*
- L'**oritavancine** est un glycopeptide bactéricide, intraveineux, semi-synthétique dérivé de la chloroéremomycine naturelle.



**Vancomycin**



**Teicoplanin**



**Telavancin**

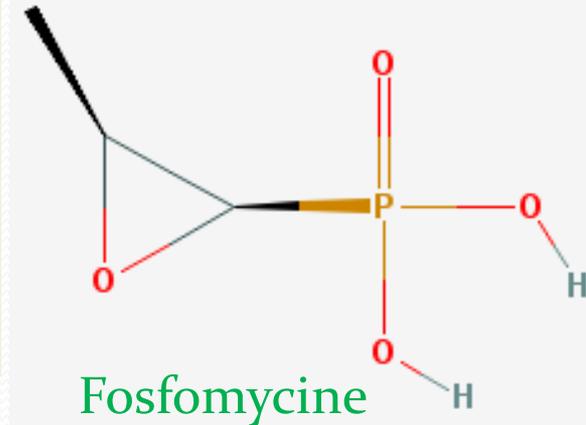
# Mode d'action

- Les glycopeptides forment un complexe de haute affinité avec la terminaison D-Ala-D-Ala en établissant une liaison d'hydrogène via leur fraction aglycone.
- La force de cette liaison est fortement élevée lors de la formation de dimères (via des fragments de sucre de la vancomycine) ou de l'ancrage dans la membrane (via un substituant de la chaîne acyle de l'acide gras de la teicoplanine).
- L'encombrement stérique subséquent autour des extrémités pentapeptidiques bloque la réticulation du peptidoglycane en inhibant l'activité des transglycosylases et des transpeptidases.
- Les lipoglycopeptides présentent une inhibition plus forte de la transglycosidase et aussi des effets de déstabilisation de la membrane (causant une mort bactérienne rapide), en raison de leur ancrage membranaire

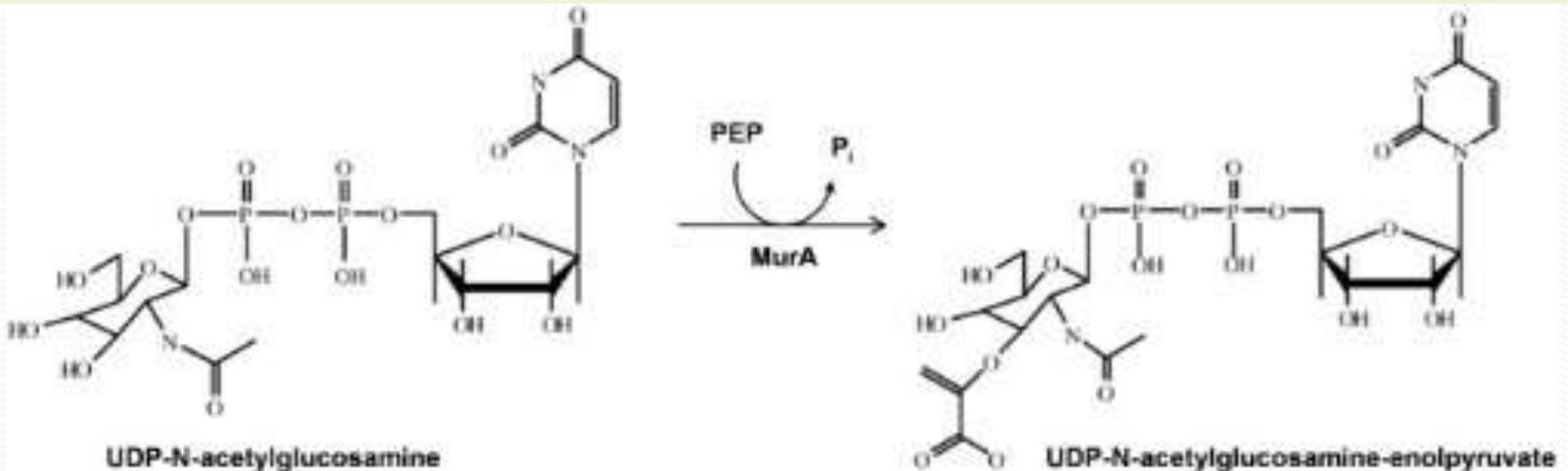
**Antibiotiques agissant sur  
la synthèse de la paroi**  
**Autres antibiotiques**

# Fosfomycine

- Isolé en 1968 à partir de souches de *Streptomyces*, la fosfomycine est un dérivé d'acide phosphonique.
- La fosfomycine possède une activité bactéricide à large spectre contre les bactéries Gram-positives et Gram négatives.

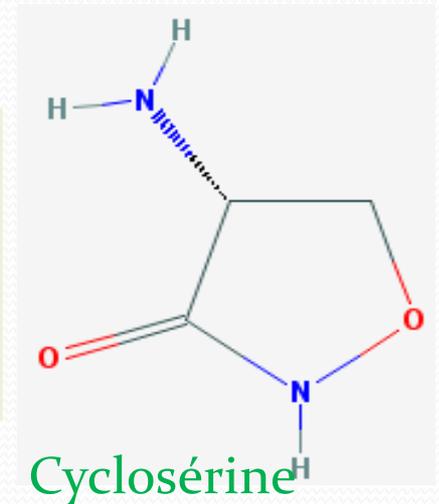


La fosfomycine interfère avec la première étape cytoplasmique de la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne, la formation du précurseur de peptidoglycane l'UDPMurNAc.



# D-cyclosérine et bacitracine

- La D-cyclosérine est un antibiotique à large spectre qui a des similitudes structurales avec le D-Ala et inhibe la conversion du L-Ala en D-Ala (catalysée par une racémase) et la dimérisation du D-Ala (catalysée par la D-Ala-D-Ala ligase).



La bacitracine est un polypeptide de structure complexe qui inhibe la synthèse du peptidoglycane au niveau de la translocation du précurseur à travers la membrane bactérienne

