

Les antibiotiques qui affectent les acides nucléiques (ADN / ARN)

Dr. A. MAIRI

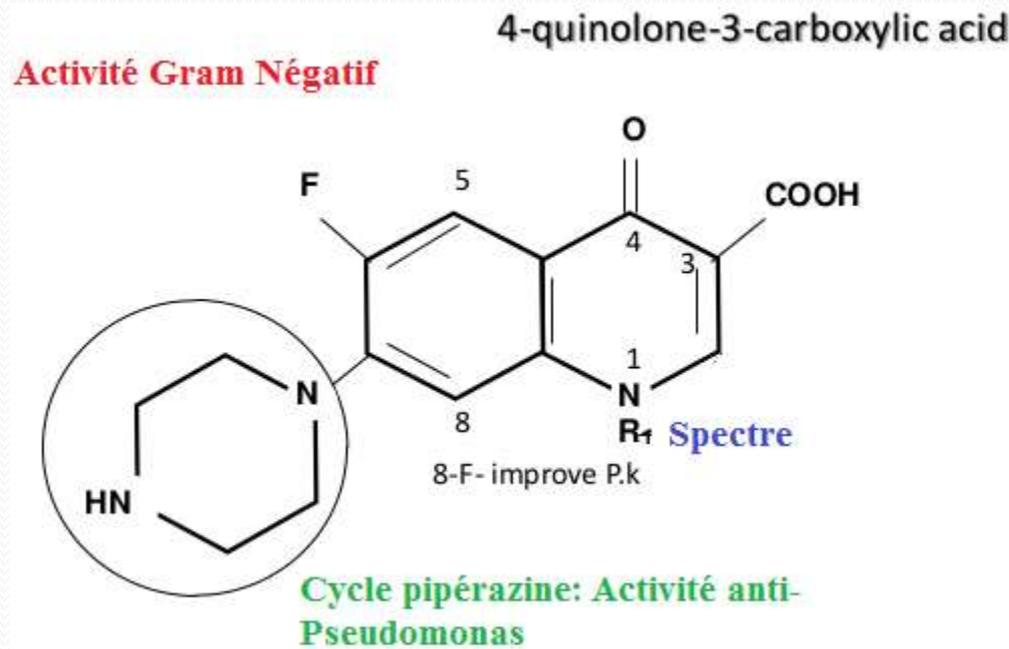
Quinolones et Fluoroquinolones

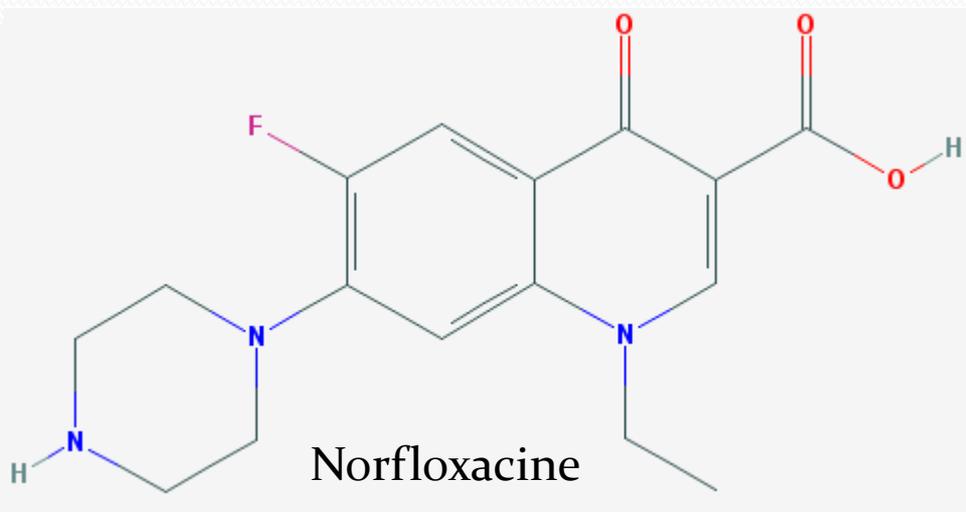
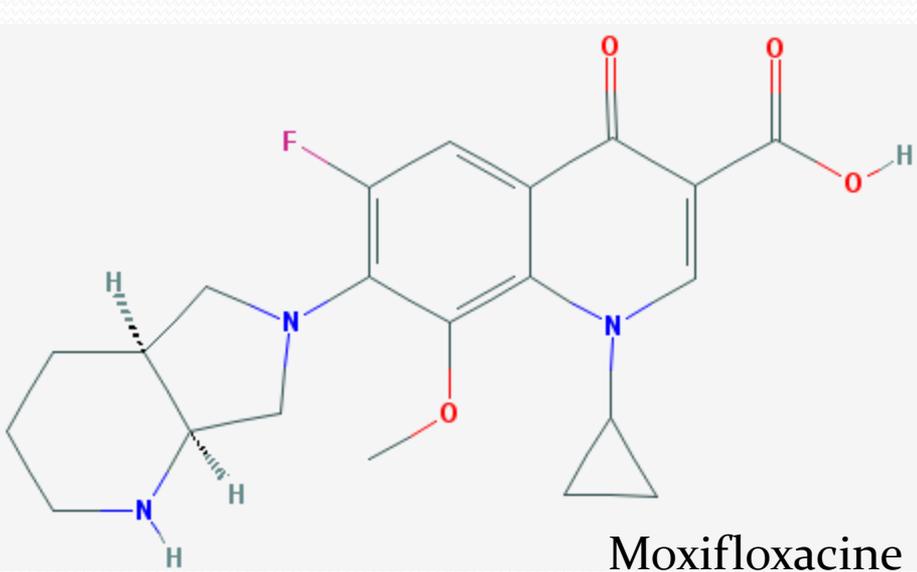
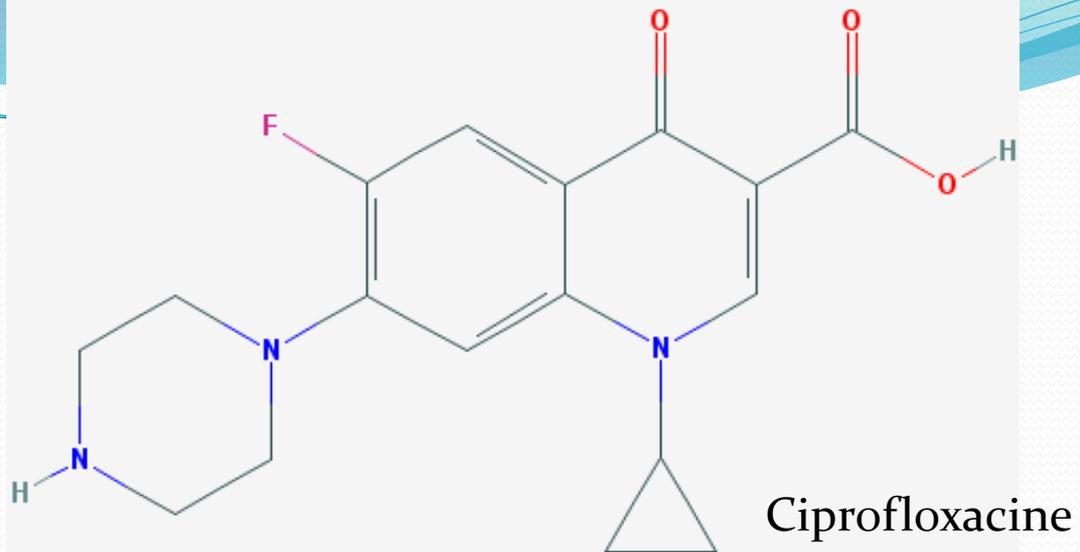
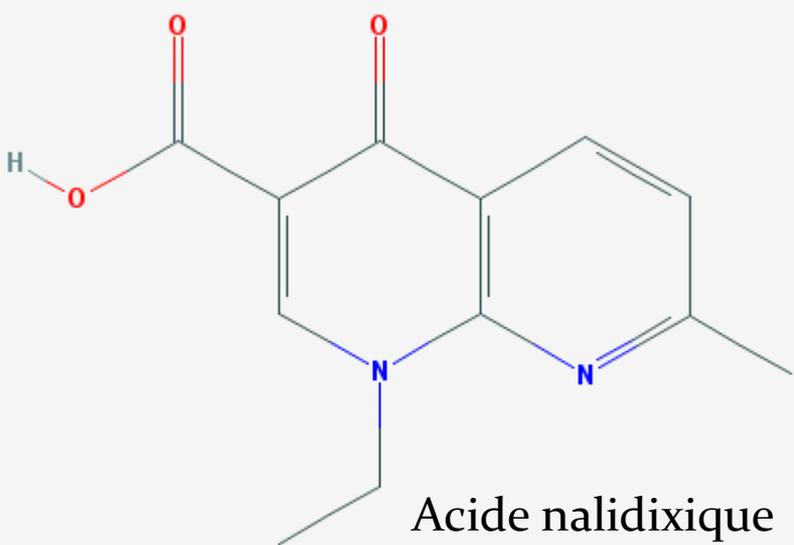
Historique

- L'acide nalidixique, découvert accidentellement comme un sous-produit de la synthèse du médicament antipaludique, la chloroquine.
- 1962, les propriétés antibactériennes de l'acide nalidixique ont été décrites (Leshner et al., 1962)
- L'acide nalidixique a été breveté par Sterling Drug Company en 1963.
- La ciprofloxacine (fluoroquinolones) a été brevetée en 1981 (Grohe et al., 1981) et introduite sur le marché comme ciprobay en 1987.

Structure chimique

- Les fluoroquinolones sont des produits entièrement synthétiques issus à l'origine de l'acide nalidixique.
- Tous les composés actuels ont une double structure cyclique, avec un atome d'azote en position 1, un carboxylate libre en position 3 et un carbonyle en position 4

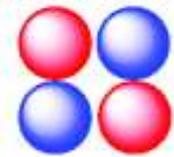




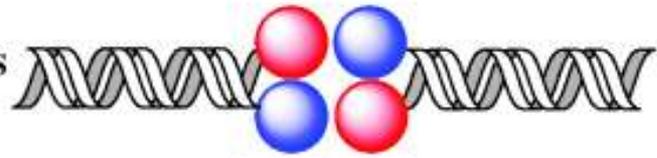
Mode d'action

- Les FQ traversent la membrane externe des bactéries Gram-négatives via les porines.
- Leur affinité pour leur cible bactérienne est 1000 fois supérieure à celle de l'enzyme eucaryote correspondante, ce qui garantit leur spécificité.
- Inhibent l'activité des topoisomérases en formant un complexe ternaire avec l'ADN et l'enzyme.
- Ce site de liaison est formé lors de l'étape la coupure de l'ADN bicaténaire.
- Gyrase chez les Gram Négatif et Topo IV chez les Gram Positif
- Les quinolones induisent également une réponse SOS

type II topoisomerase

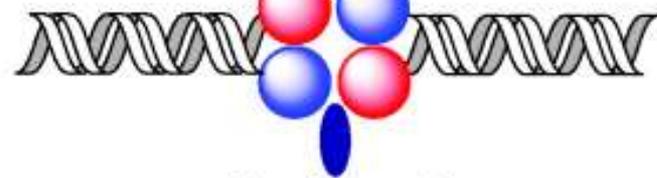


INHIBITION OF DNA SYNTHESIS
AND CELL GROWTH



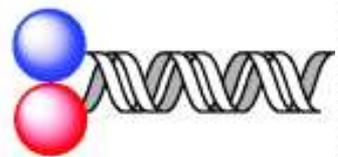
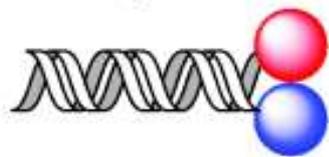
cleaved complex

quinolone



cleavable complex

CELL DEATH

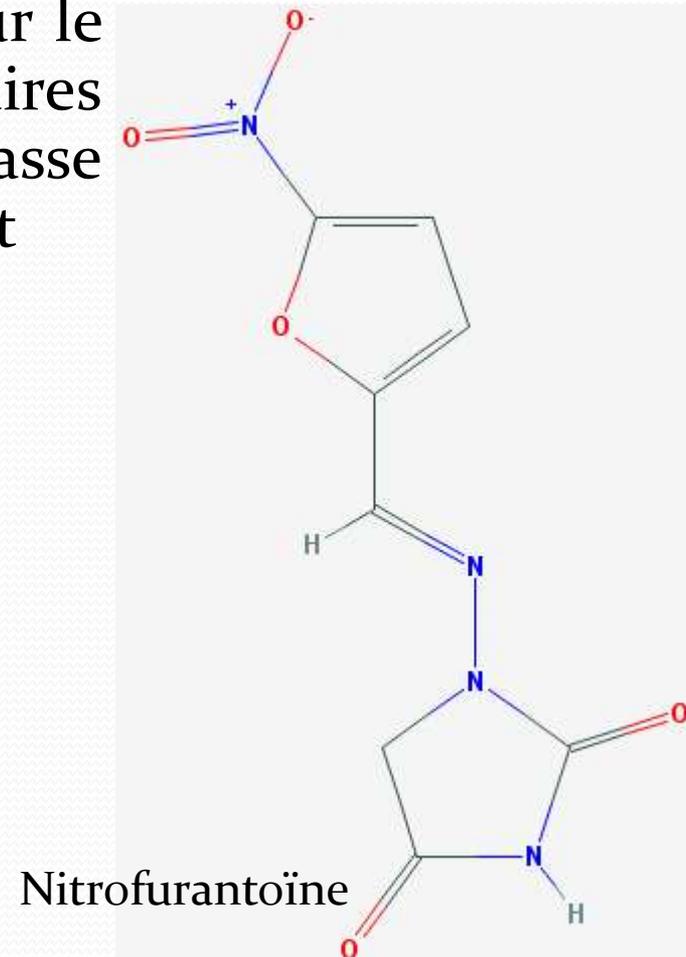
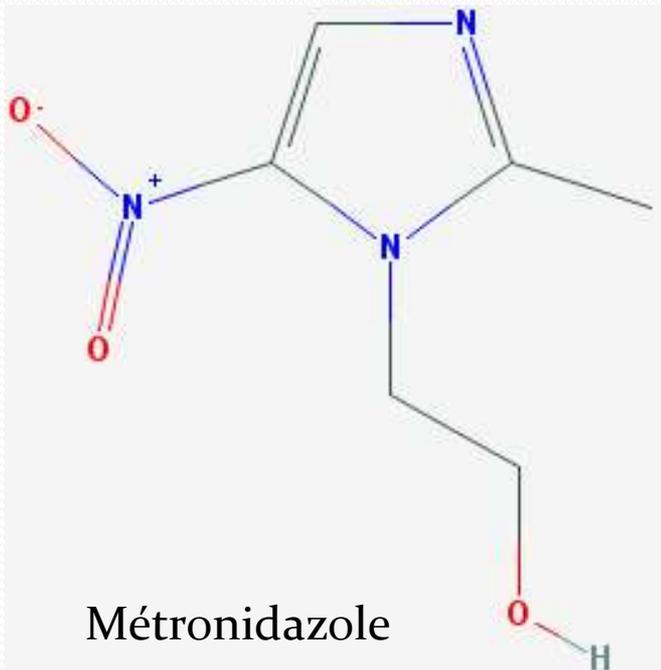


DNA ends

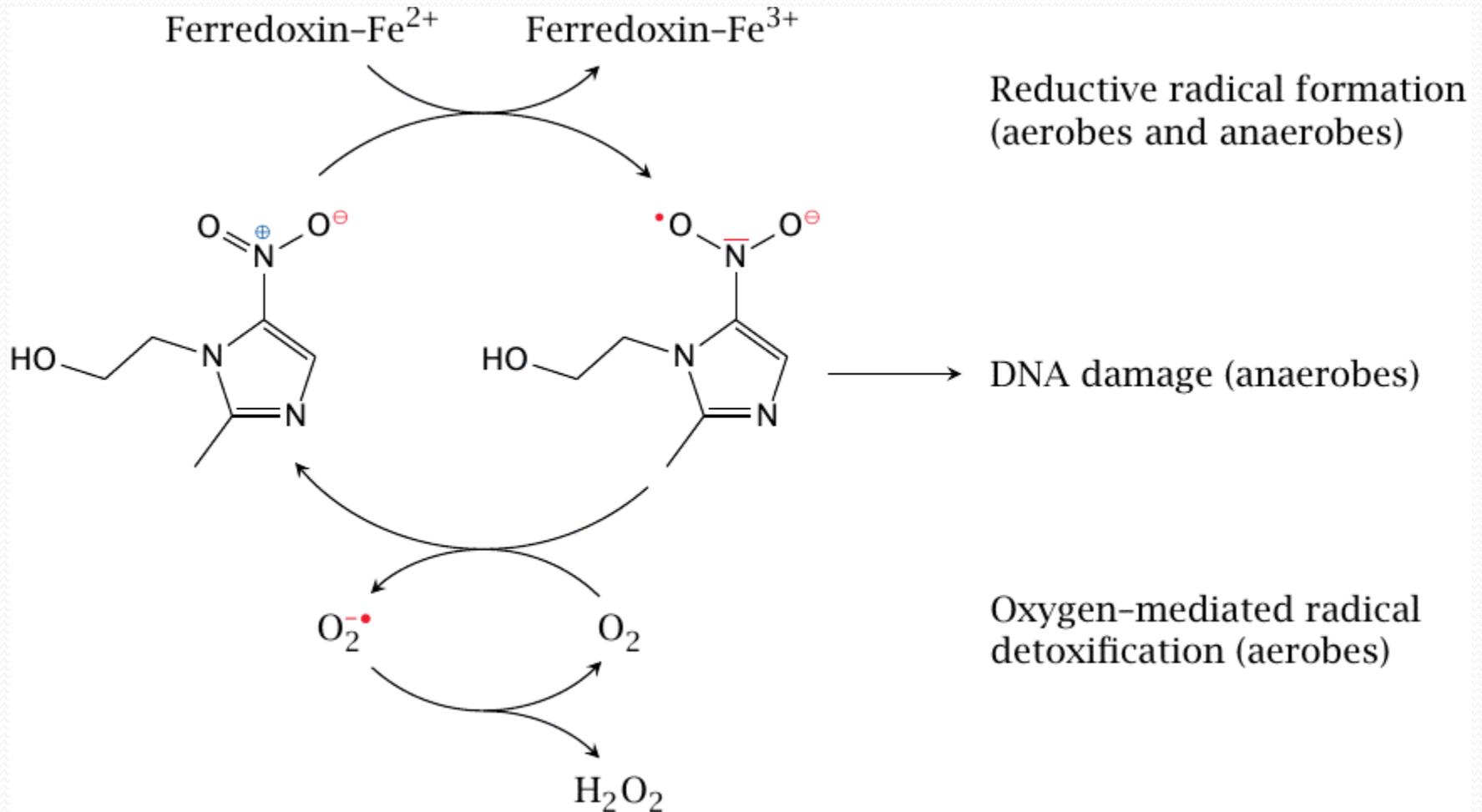
Nitroimidazoles et nitrofuranes

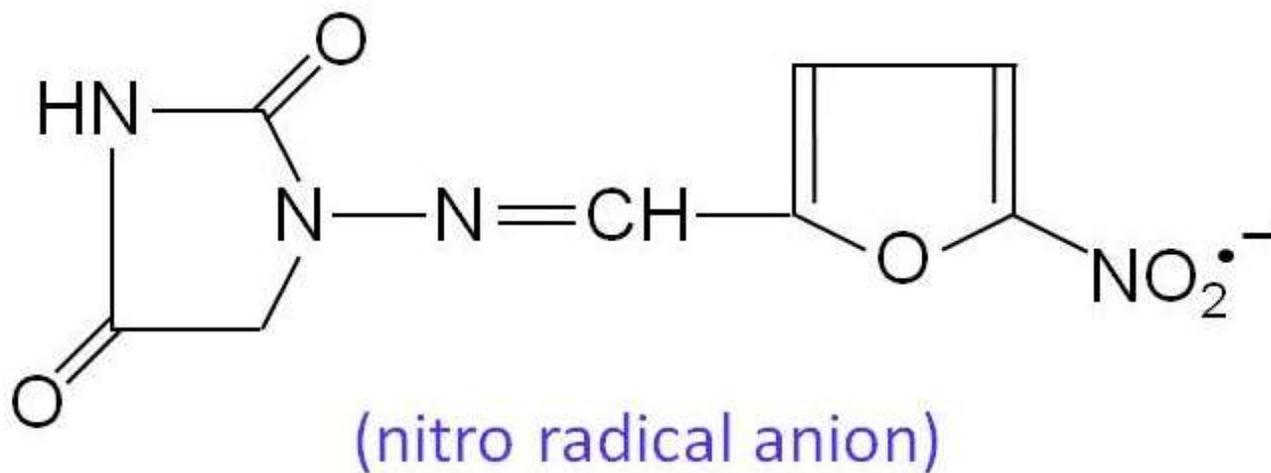
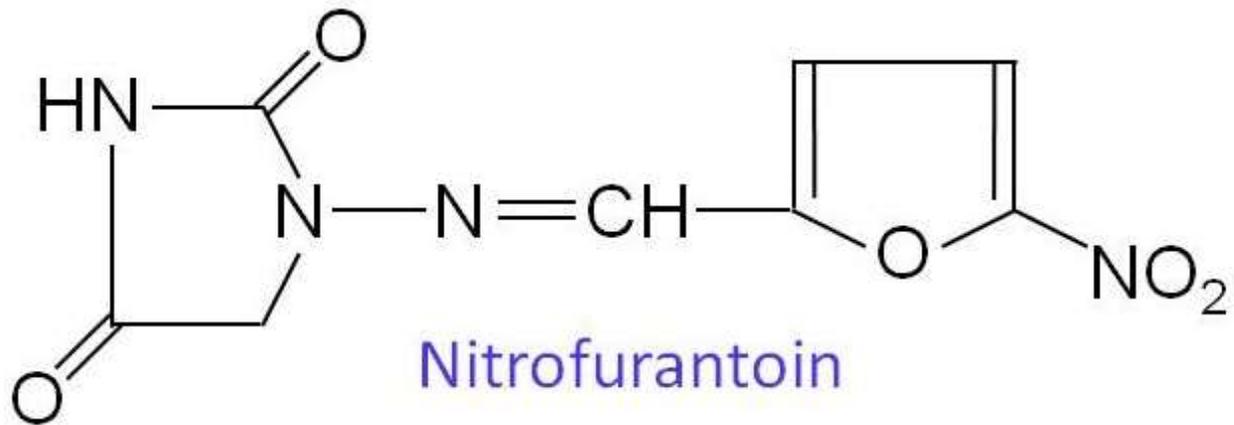
Structure chimique

- Les nitroimidazoles, qui comprennent le métronidazole, le tinidazole et l'ornidazole, ont d'abord été introduits pour le traitement de *Trichomonas vaginalis*.
- Le nitrofurantoïne, approuvé en 1953 pour le traitement des infections des voies urinaires inférieures est le seul composé de la classe des nitrofuranes qui a été utilisé largement



Mode d'action

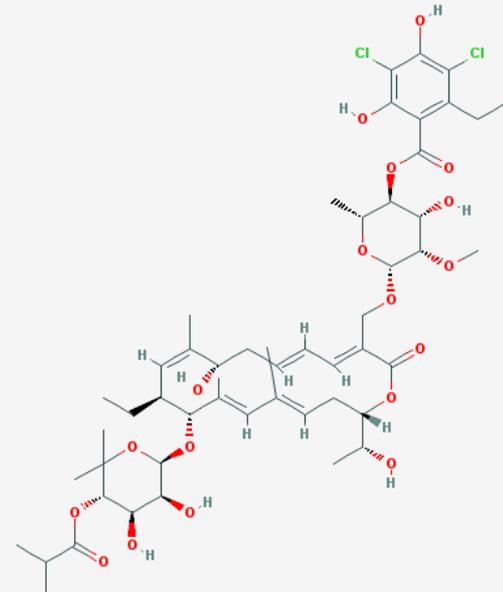
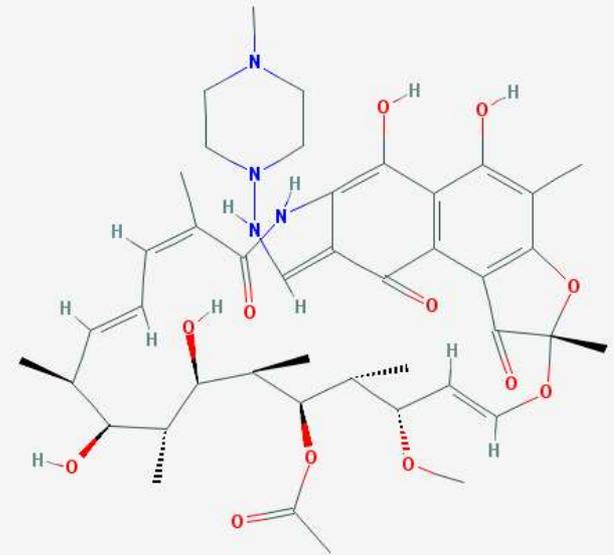




Ansamycines et Lipiarmycine

Structure

- Antibiotiques macrocycliques lipophiles qui diffusent facilement à travers les membranes.
- Le premier antibiotique cliniquement développé et majeur dans cette classe était la rifampicine.
- Les successeurs réussis ont été la rifapentine, la rifamixine et la rifabutine.
- Parmi les lipiarmycines, la fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique de haut poids moléculaire qui n'est pratiquement pas absorbé par voie orale .



Mode d'action

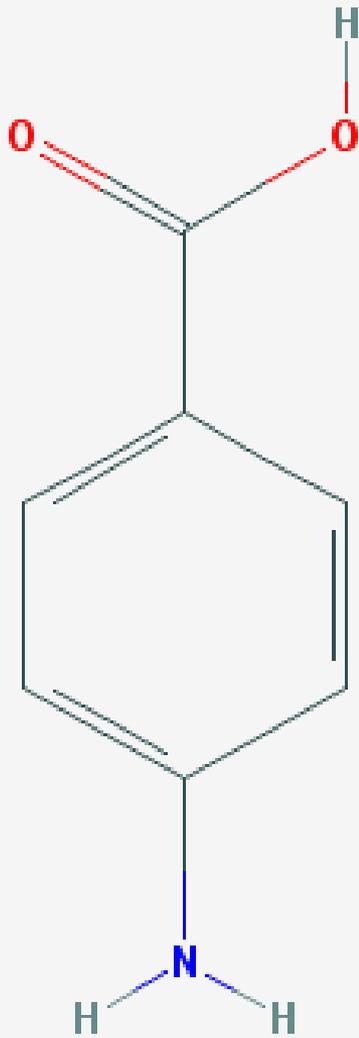
- Les deux types de d'antibiotiques agissent sur l'ARN polymérase.
- Les ansamycines inhibent l'initiation de la transcription de l'ADN en ARNm en se liant à la sous-unité β de l'ARN polymérase ou, dans une moindre mesure, au complexe ADN-ARN.
- Les lipiarmycines agissent à un stade antérieur, en se liant au complexe matrice ADN-ARN polymérase avant la formation du complexe ouvert initiant la transcription.
- Les rifamycines sont bactéricides
- La fidaxomicine présente une excellente activité contre les Clostridia

Inhibiteurs de la synthèse des folates

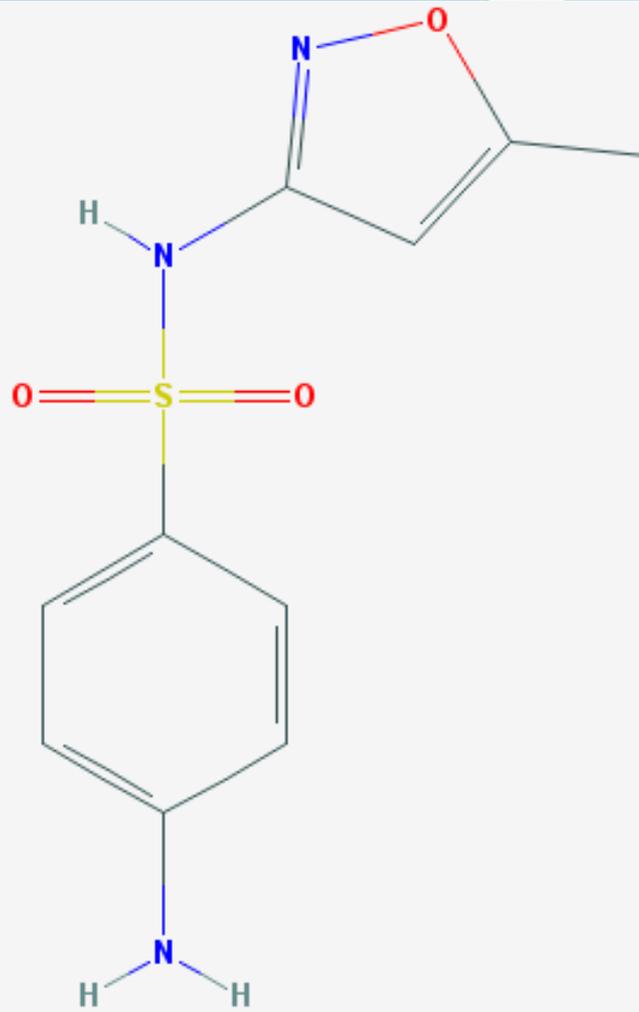
**Sulfonamides et
Diaminopyrimidines**

Structure chimique

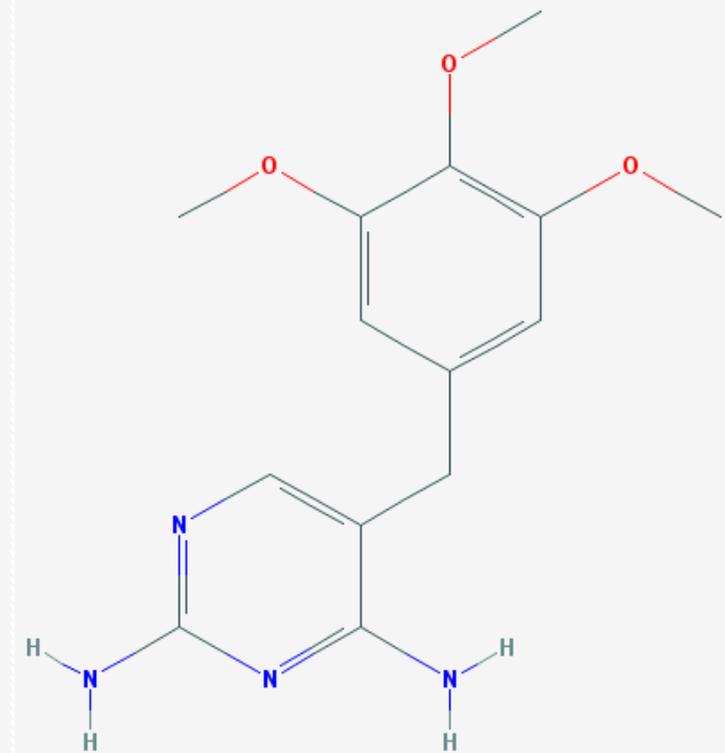
- Le prontosil (sulfamidochrysoïdine, trouvé par Domagk en 1932) était une prodrogue qui a conduit au développement des sulfamides.
- Les sulfonamides sont dérivés du *p*-amino-benzène-sulfonamide, qui est un analogue structurel de l'acide *p*-aminobenzoïque, un facteur de croissance requis par les bactéries pour la synthèse de l'acide folique.
- Les diaminopyrimidines sont des pyrimidines substituées à la position 5 par un groupe aromatique .



acide *p*-aminobenzoïque



sulfaméthoxazole



triméthoprim

Mode d'action

