

## *Les antibiotiques*



## *Définition d'un antibiotique*

Substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire

Substances chimiques, produites par des micro-organismes ou obtenus par semi-synthèse ou synthèse chimique

Cibles spécifiques au monde bactérien

Faibles doses : mg/l ou  $\mu\text{g/ml}$

Bactériostase : CMI

Bactéricidie : CMB

*Classement :*

Cible

Spectre d'activité : espèces susceptibles d'être sensibles à l'action de l'antibiotique à faibles doses

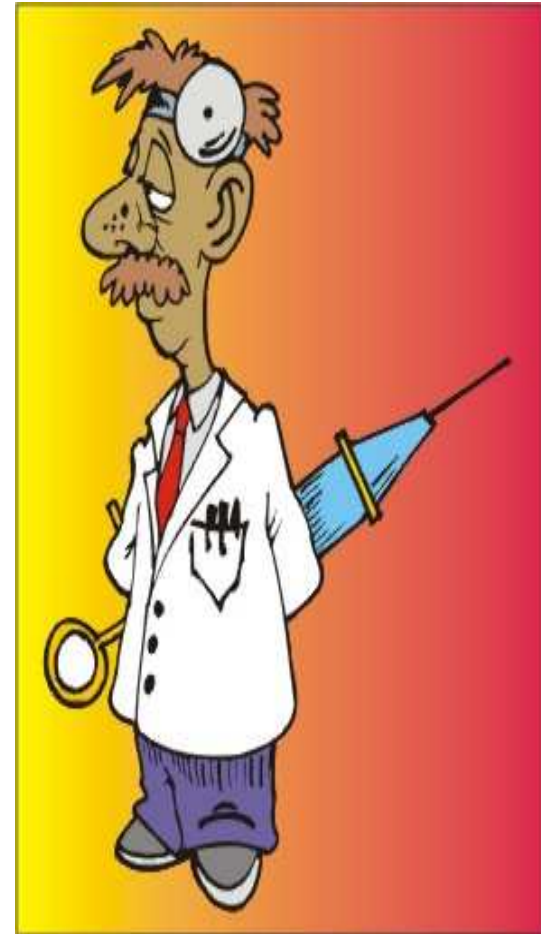
Famille Chimique

## *Caractéristiques antibiotiques ≠ antiseptique*

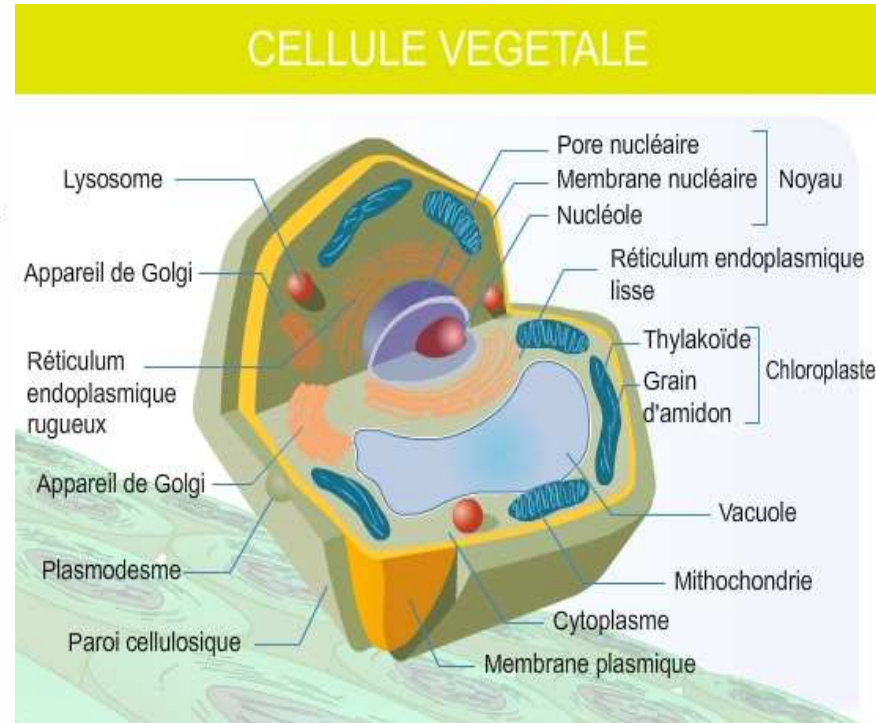
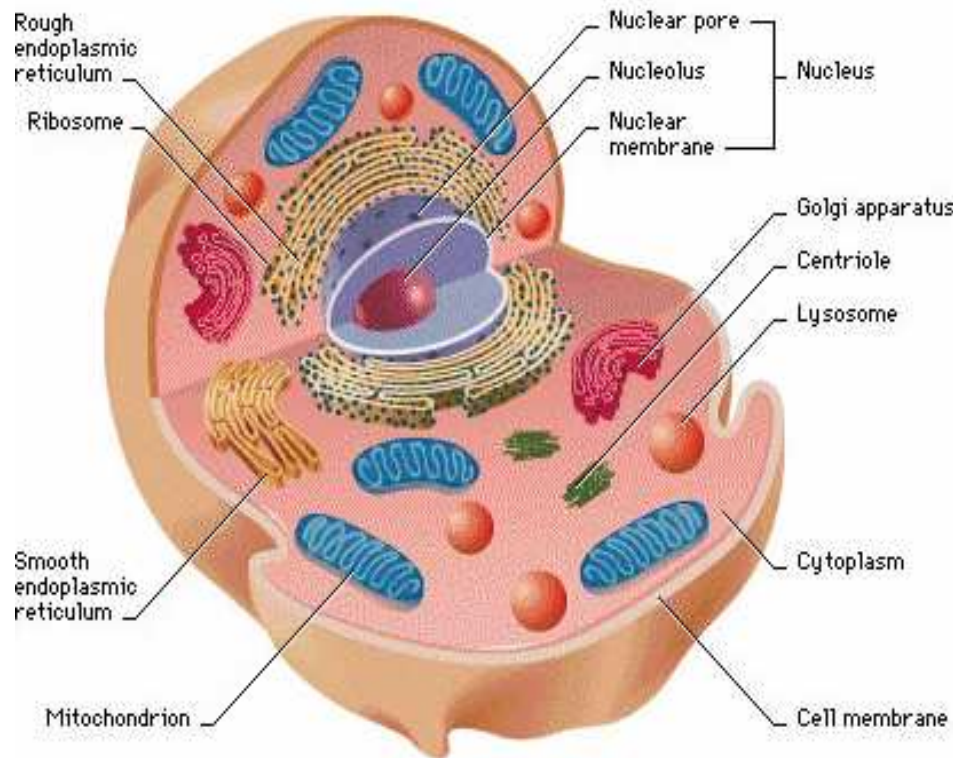
- **Toxicité sélective /à bactérie = Cible spécifique**
- **Faible dose d'action (mg/l)**
- **Spectre d'activité : bactéries voire champignons ou autres**
  - spectre étroit
  - spectre large
- **Arrêt du développement de ces micro-organismes par**
  - inhibition de leur croissance - Bactériostase - CMI
  - mort cellulaire - Bactéricidie - CMB
- **Usage interne ou externe - Fins de thérapie - Autres usages**

**Antiseptique** : agent antibactérien chimique à toxicité brutale, peu sélective et à usage externe

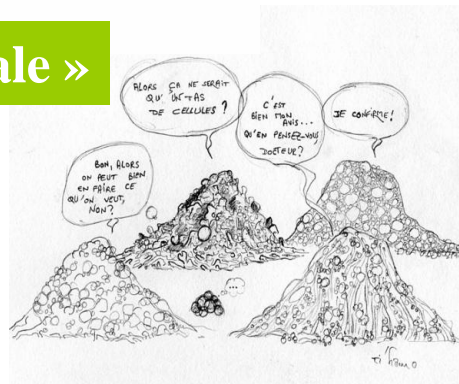
**Les antibiotiques,  
c'est pas  
automatique.**



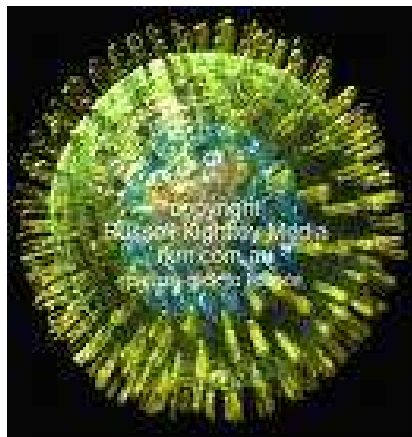
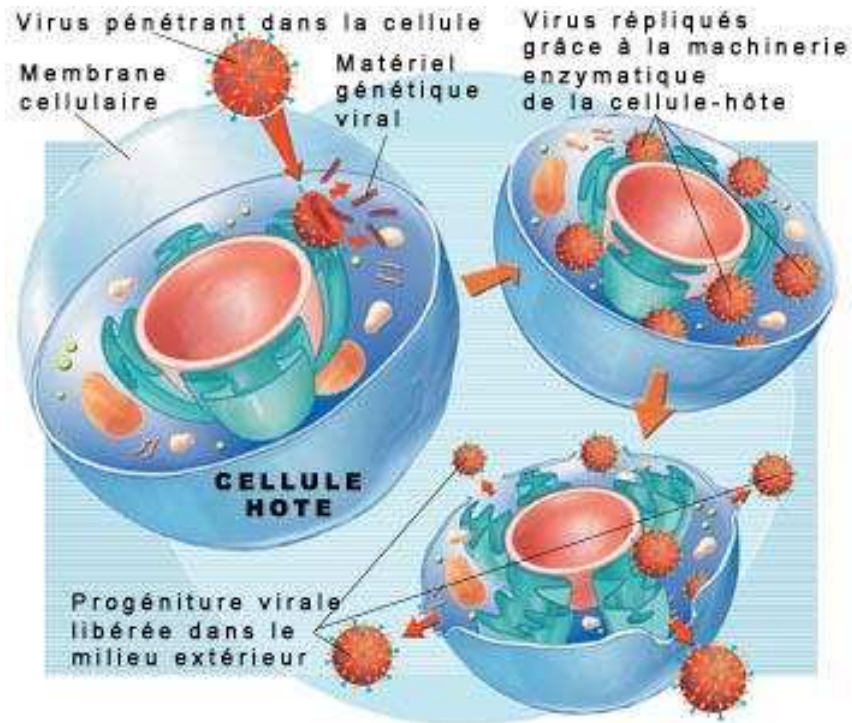
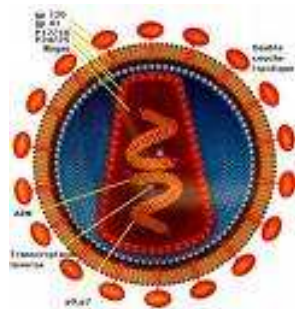
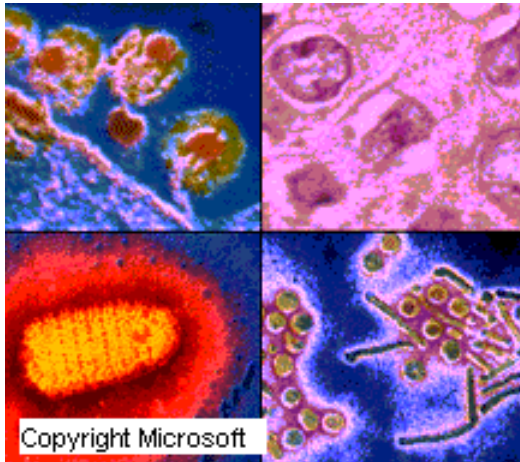
- Toxicité sélective /à bactérie = *Cible spécifique*



### Cellule eucaryote « animale »

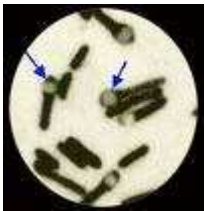






*Les antibiotiques*

*C'est pour les bactéries*



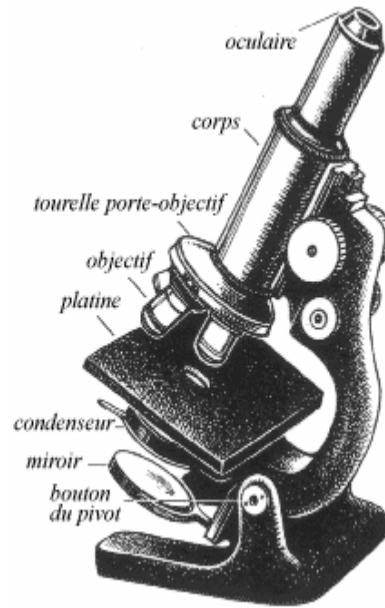




XIX<sup>ème</sup> - XX<sup>ème</sup>



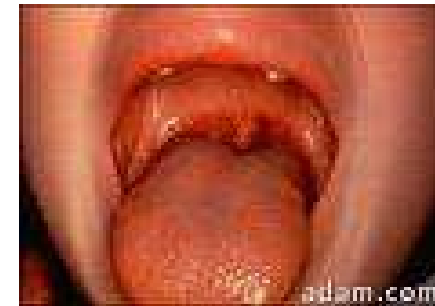
Bactérie, vin et fromage



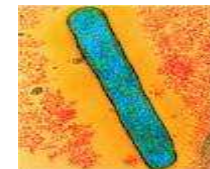
XVII<sup>ème</sup> - XIX<sup>ème</sup>



XIX<sup>ème</sup> - XX<sup>ème</sup>



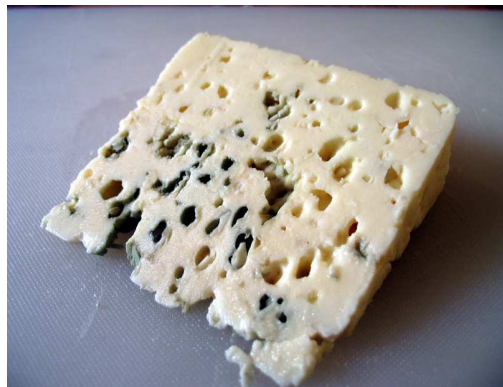
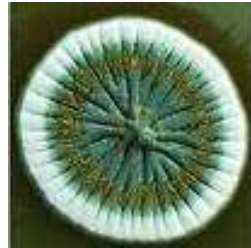
Bactérie, fin et dommage



# HISTORIQUE des ANTIBIOTIQUES

Avant le XIX<sup>ème</sup> siècle

?

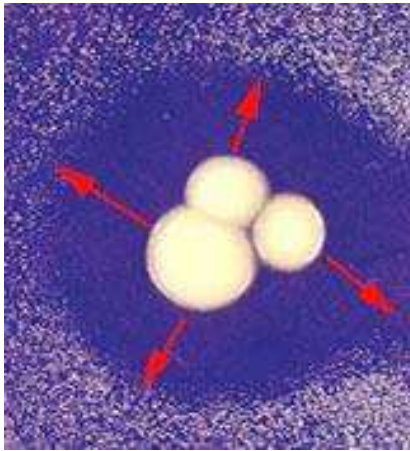


# HISTORIQUE des ANTIBIOTIQUES

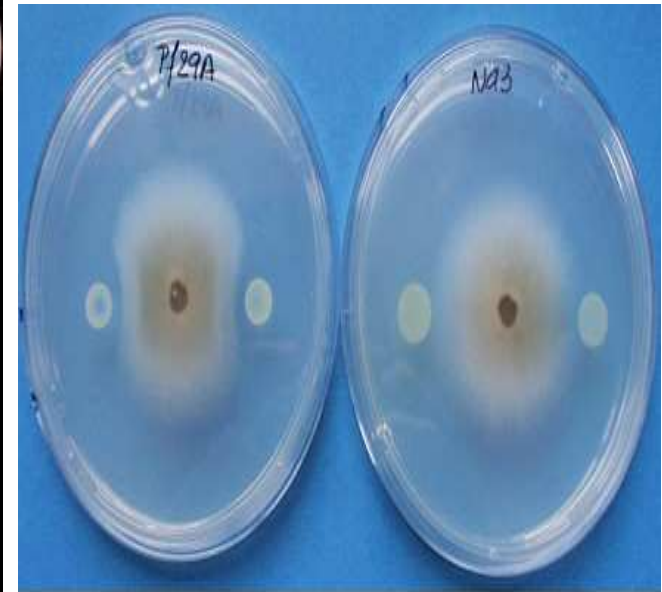
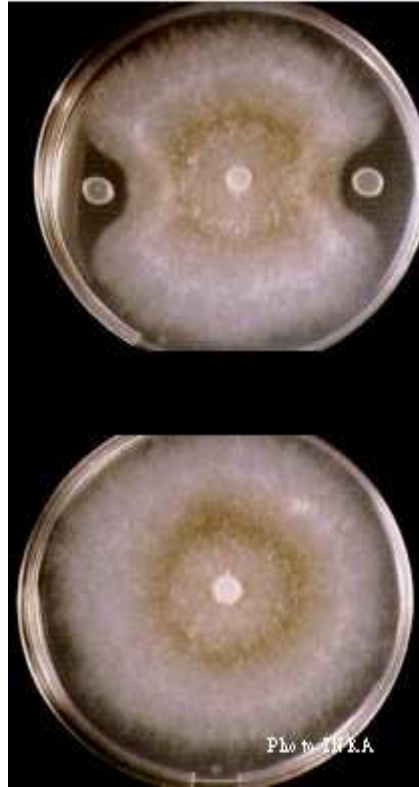
1877 : **Terme d'antibiose** -

Pasteur et Joubert montrent l'action antagoniste entre microorganismes (bacille du Charbon)

Exemple d'antibiose *in vitro* de *Pseudomonas* vis-à-vis de mycélium de *G. graminis* var. *tritici*



Exemple d'antibiose entre *E. coli* et *Brucella* à partir de lysier liquide (INRA, 1966)





# HISTORIQUE des ANTIBIOTIQUES

1897 : Thèse de Médecine de **E. Duchesne** : "Concurrence vitale" entre **Penicillium** et bactéries

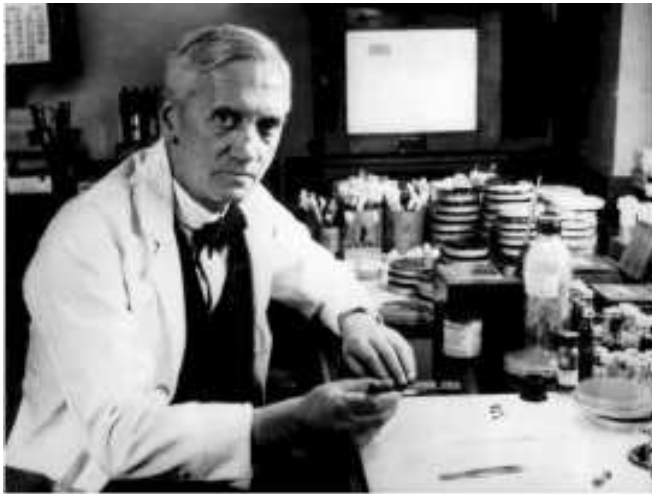


1909 : **Terme de chimiothérapie** -

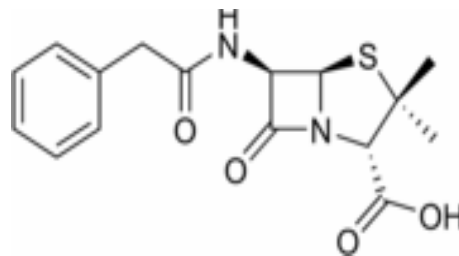
Utilisation de substances chimiques à visée thérapeutique antibactérienne :  
doit être nocive contre le microorganisme pas l'hôte eucaryote



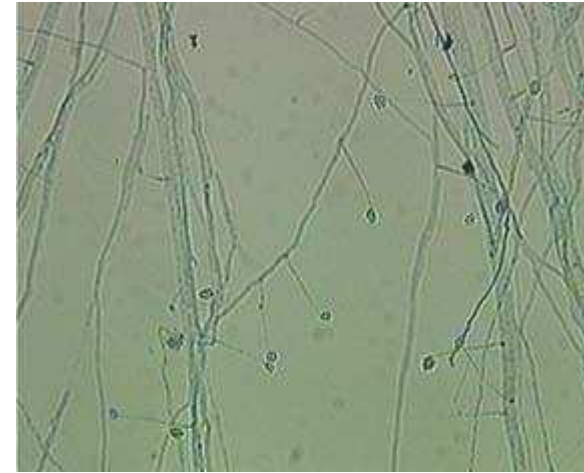
# HISTORIQUE des ANTIBIOTIQUES



1929 : **Fleming** : Découverte de la pénicilline G



# HISTORIQUE des ANTIBIOTIQUES



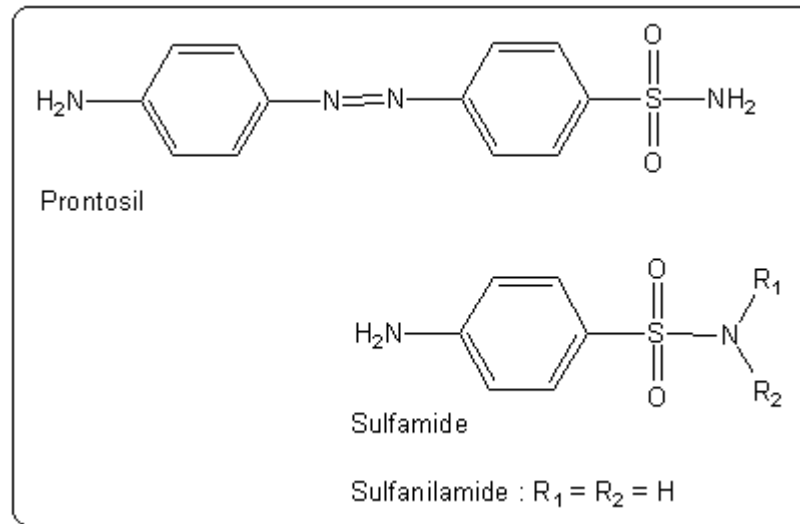
*Acremonium strictum* = *Cephalosporium acremonium*

1938-1942 : Purification, synthèse et usage clinique des premières  **$\beta$ -lactamines** (H. Florey, E. Chain)



# HISTORIQUE des ANTIBIOTIQUES

1935-1936 : Naissance des **sulfamides** - Domagk montre qu'un colorant utilisé en teinturerie guérit des souris infectées par des streptocoques et soigne la fièvre puerpérale



1939- 1944 : Découverte de la **streptomycine** suite au criblage de molécules issues de *Streptomyces* (Waksman *et al.*)

1940 : R. Dubois propose **le terme d'antibiotique** = Contre la vie

≥ : **Ere de l'antibiothérapie**

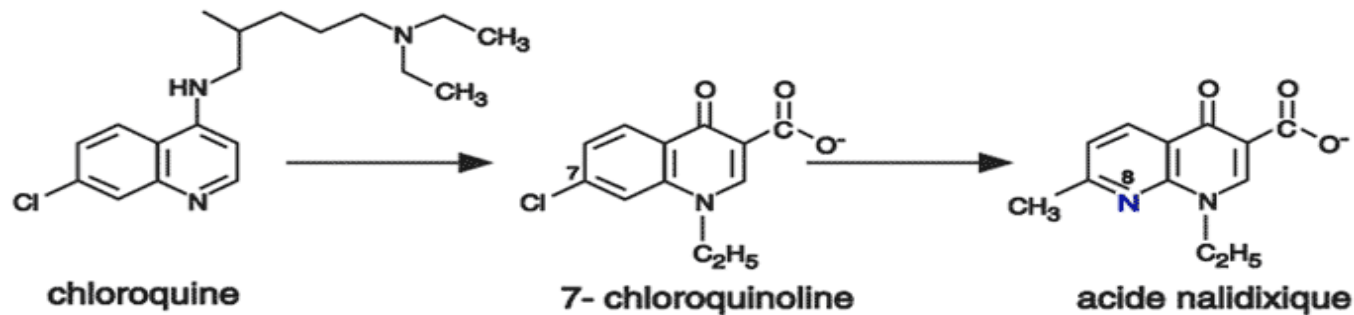
**Stricto senso - Antibiotique - Anti bactérien**

# Origine des antibiotiques

## Substances naturelles élaborées par des microorganismes telluriques procaryotes ou eucaryotes

- Bactéries du sol : *Streptomyces* - *Actinomyces* (2/3), *Bacillus*, *Pseudomonas*
- Champignon : *Penicillium*, *Fusidium*

Rarement issues de pure synthèse : ex. quinolones (1962)



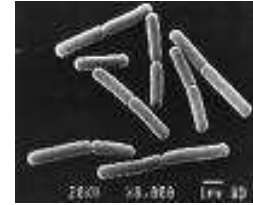
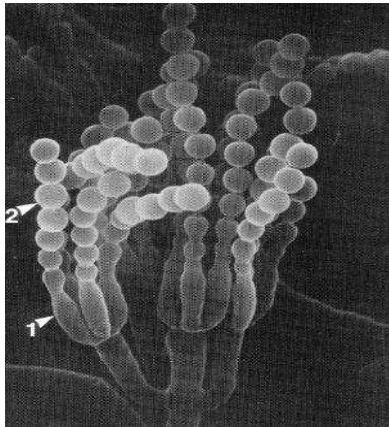
Actuellement, les antibiotiques sont très souvent obtenus par semi-synthèse



## Some clinically important antibiotics

Antibiotic	Producer organism	Activity	Site or mode of action
Penicillin	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Gram-positive bacteria	Wall synthesis
Cephalosporin	<i>Cephalosporium acremonium</i>	Broad spectrum	Wall synthesis
Griseofulvin ☀	<i>Penicillium griseofulvum</i>	Dermatophytic fungi	Microtubules
Bacitracin	<i>Bacillus subtilis</i>	Gram-positive bacteria	Wall synthesis
Polymyxin B	<i>Bacillus polymyxa</i>	Gram-negative bacteria	Cell membrane
Amphotericin B ☀☀	<i>Streptomyces nodosus</i>	Fungi	Cell membrane
Erythromycin	<i>Streptomyces erythreus</i>	Gram-positive bacteria	Protein synthesis
Neomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>	Broad spectrum	Protein synthesis
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	Gram-negative bacteria	Protein synthesis
Tetracycline	<i>Streptomyces rimosus</i>	Broad spectrum	Protein synthesis
Vancomycin	<i>Streptomyces orientalis</i>	Gram-positive bacteria	Protein synthesis
Gentamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	Broad spectrum	Protein synthesis
Rifamycin	<i>Streptomyces mediterranei</i>	Tuberculosis	Protein synthesis

☀ antifongique



*Bacillus polymyxa*

*Bacillus subtilis*

## *B-lactamines*

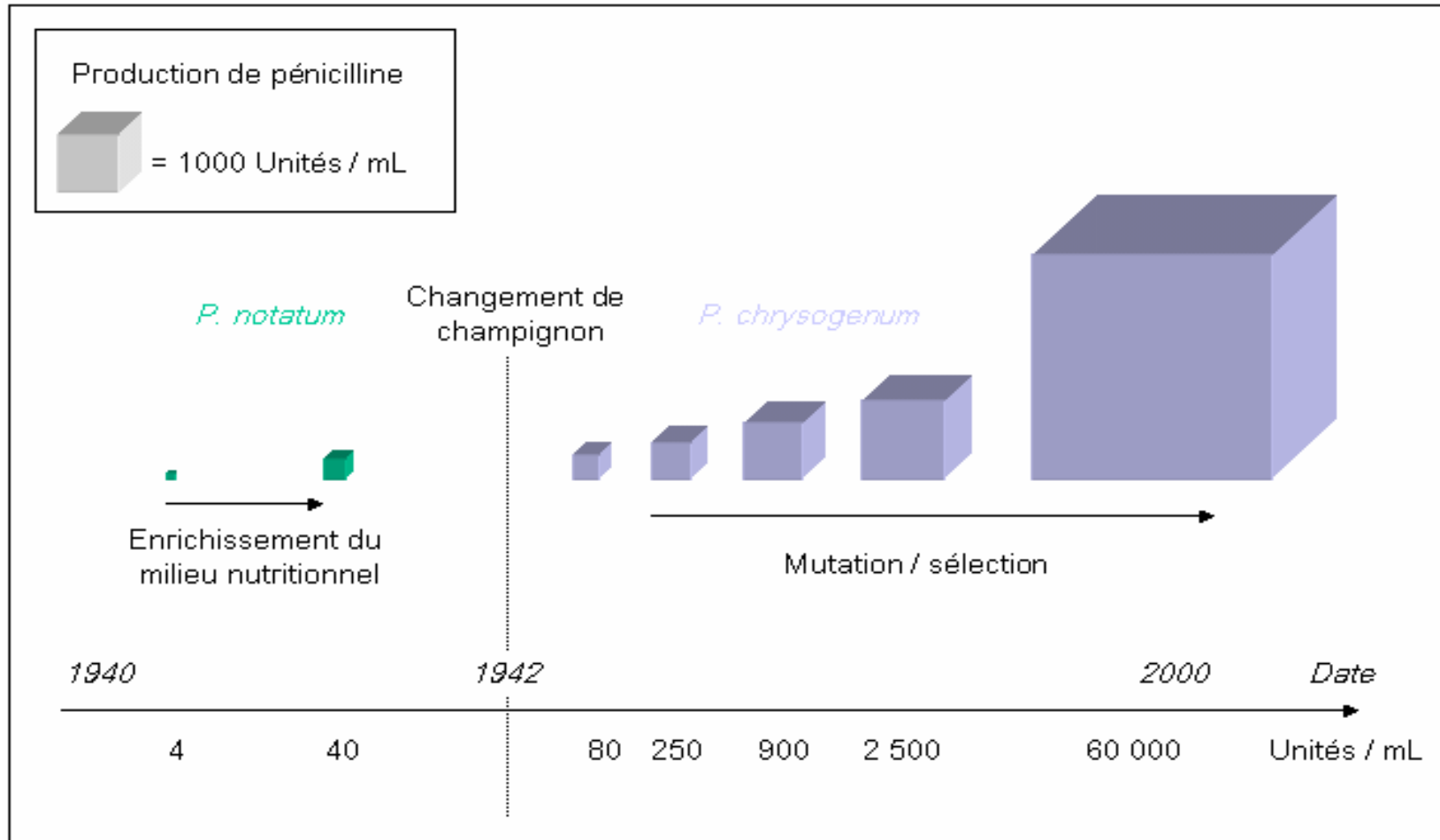


Colonie d'actinomycète, *Streptomyces griseus*,  
x 10

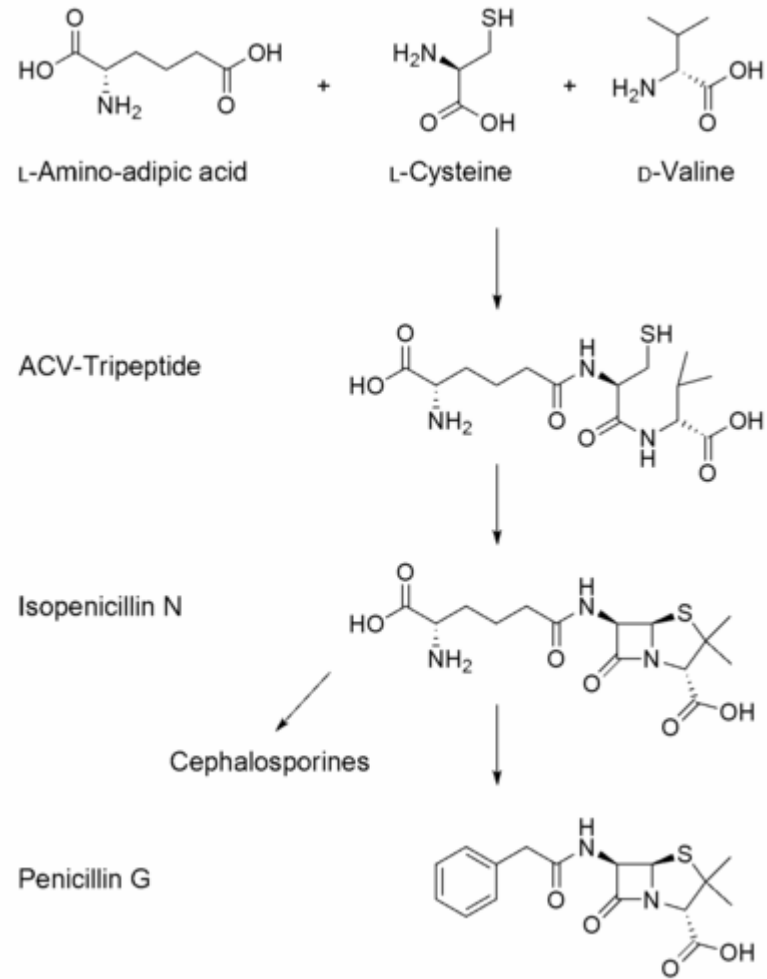
**STREPTOMYCINE**

# Évolution du rendement en pénicilline en fonction des souches de *Penicillium* utilisées

## *Purification à partir de souches productrices*



# Synthèse de la pénicilline G





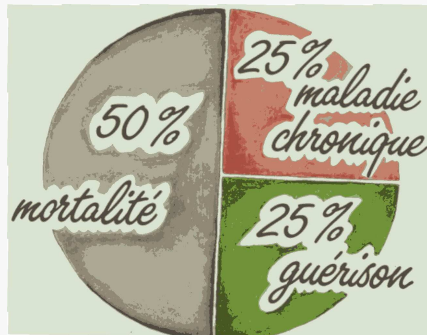


Publicité pour la pénicilline,  
un antibiotique de source naturelle.  
© Museum of Health Care at Kingston



La chloromycétin®,  
le premier antibiotique synthétique.  
© Museum of Health Care at Ki

Le pronostic d'une tuberculose non-traitée est le suivant :



*Espérance de vie : + de 15 ans ≠ Durée de vie des molécules*

### *Nombre d'antibiotique*

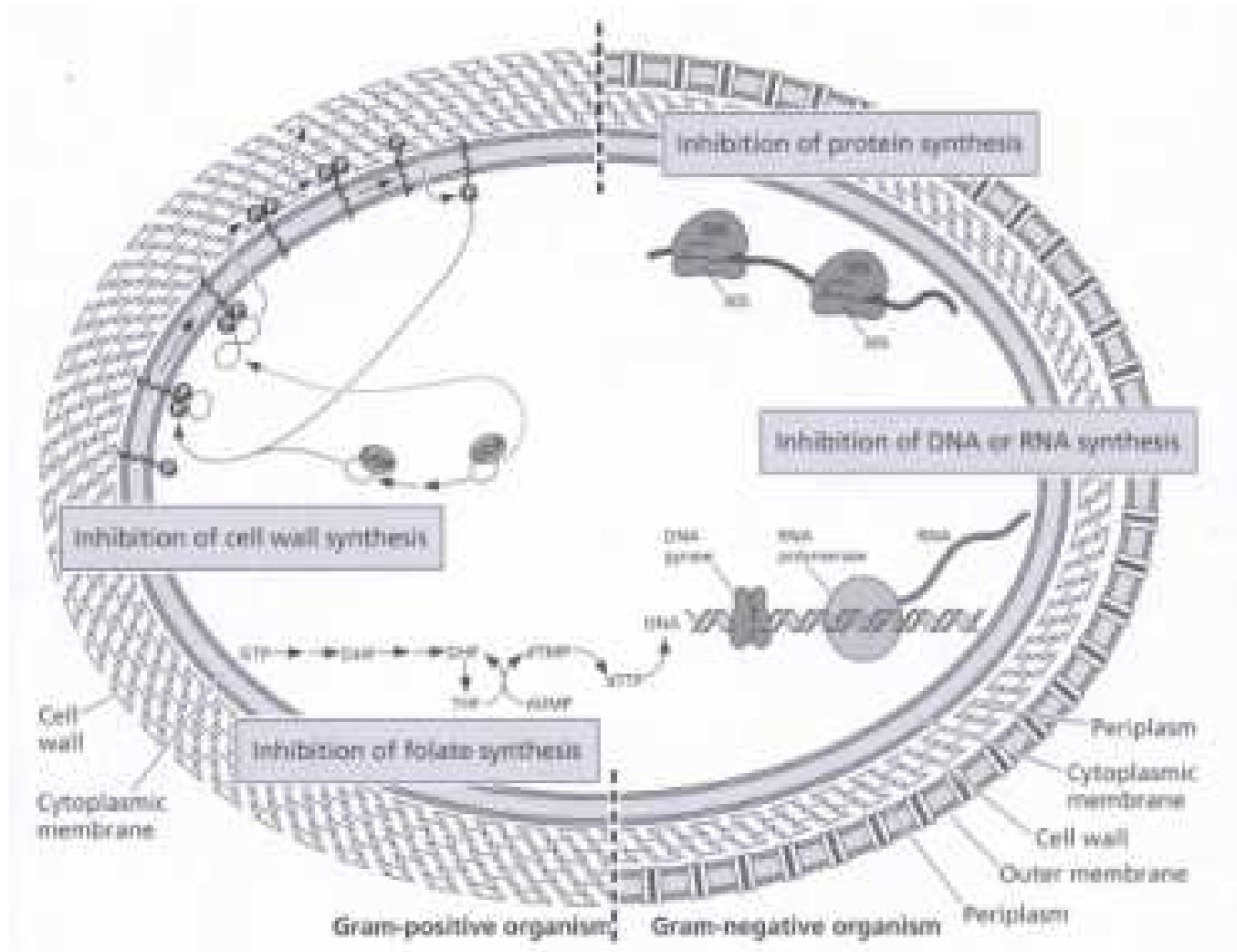
- + 10 familles
- + 10000 molécules différentes
- Environ 100 utilisables

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique>

<http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio1.html>

# CIBLE

- Toxicité sélective /à bactérie



• CIBLE : Toxicité sélective



B-lactamines

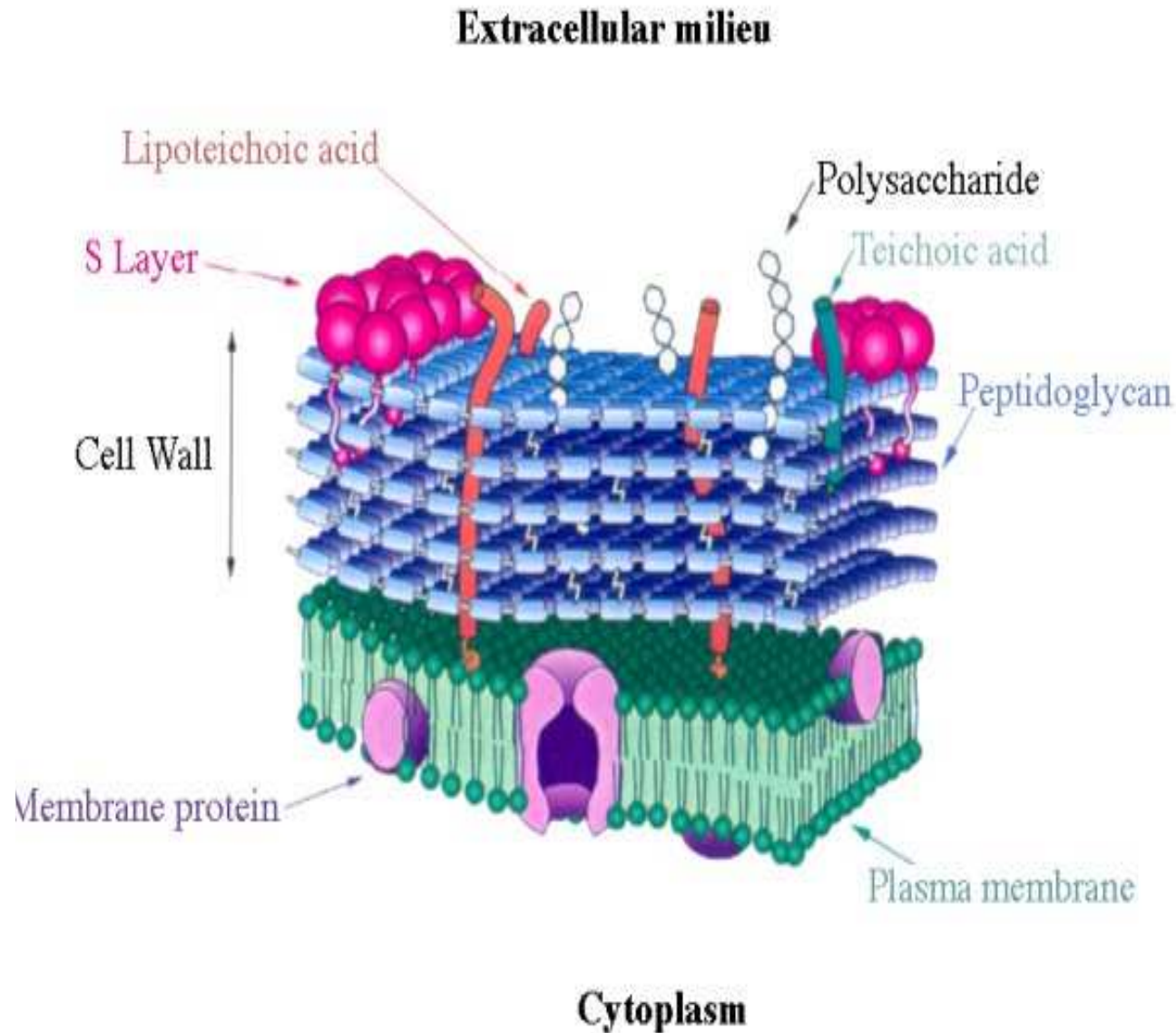


Tétracyclines

Rifampycine



# *Classification des antibiotiques*

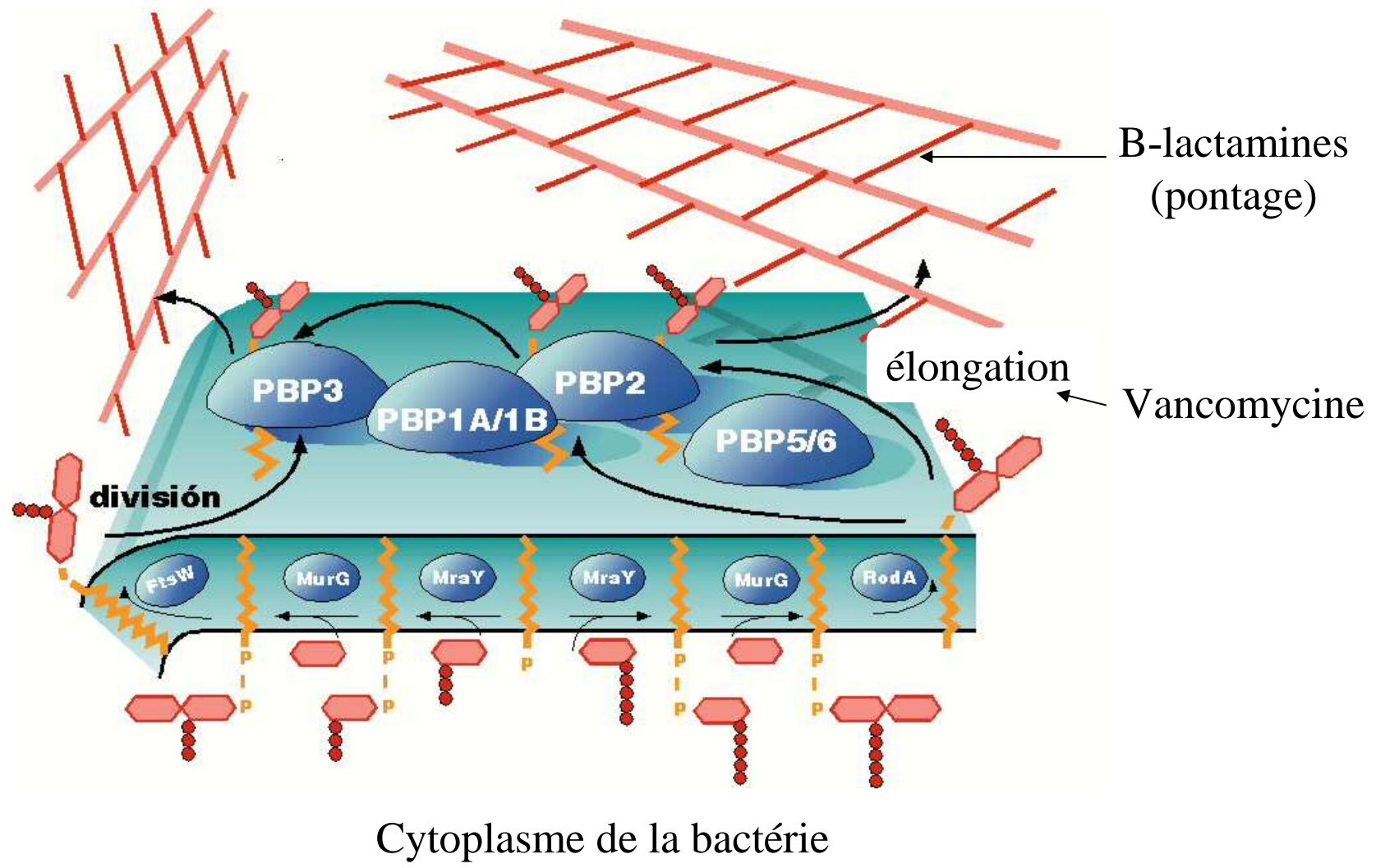


+ de 30 étapes

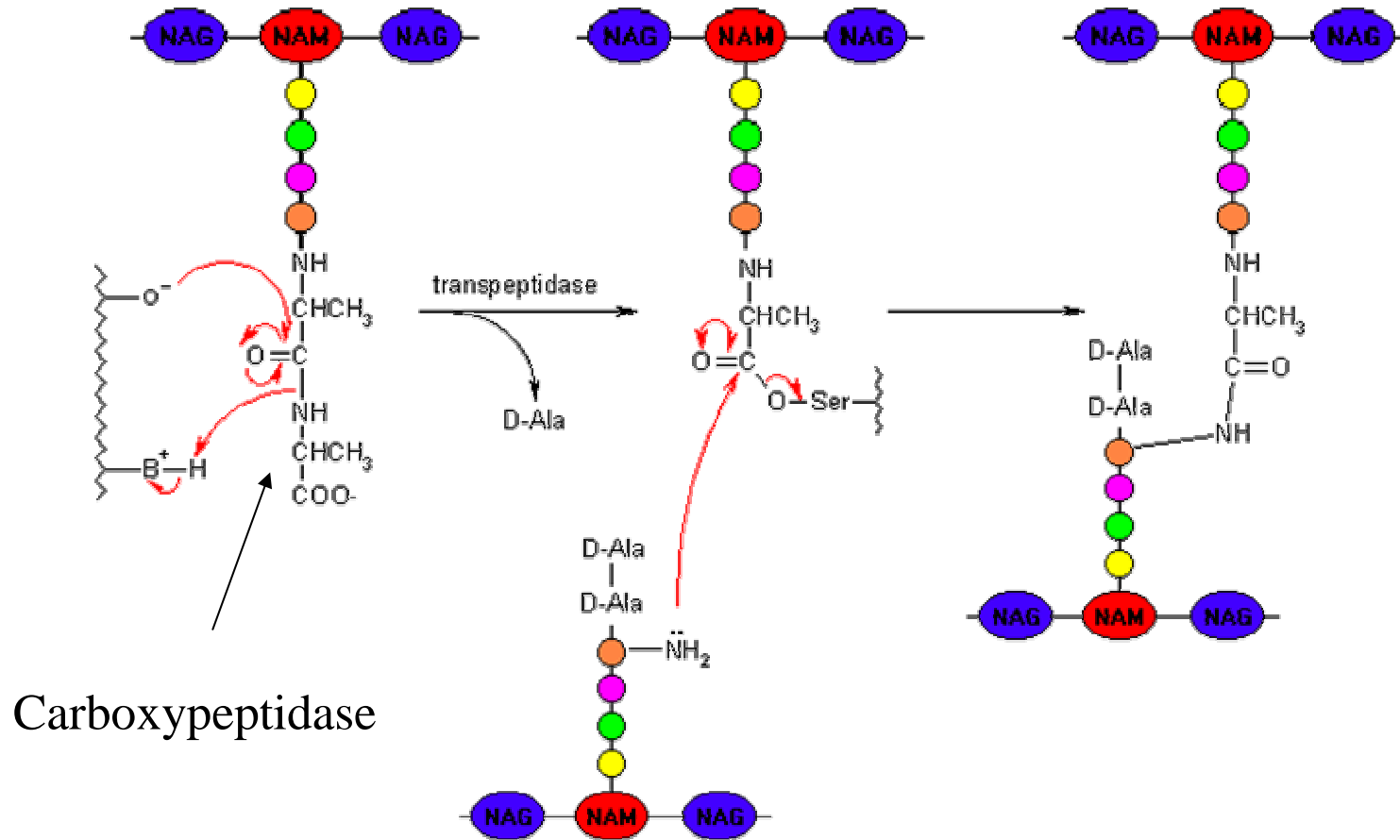
Beaucoup d'enzymes  
=>  
Beaucoup de cibles

2 dernières étapes :  
au moins deux cibles  
très différentes



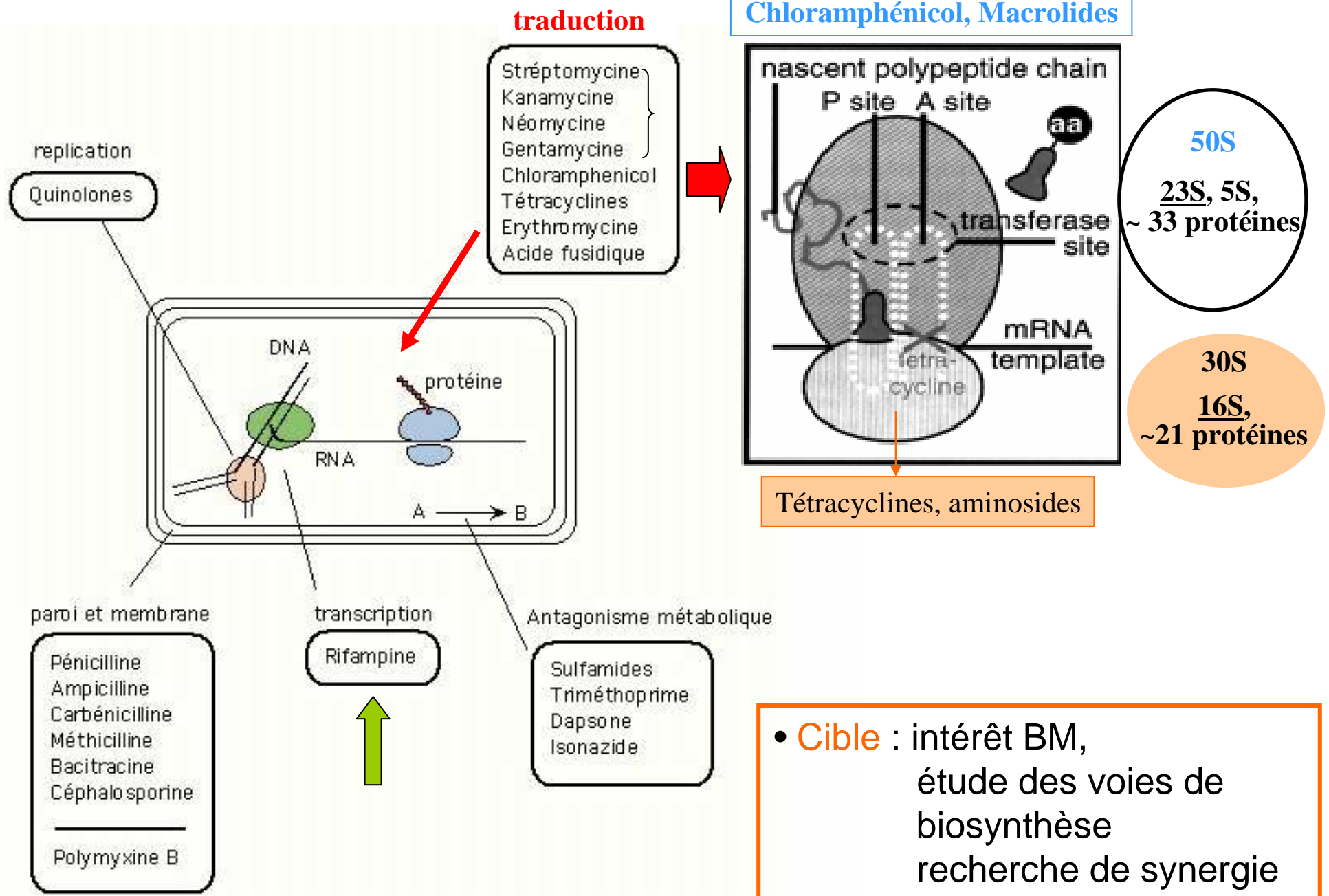


**Classification selon la cible : simple mais complexe**



**Classification selon la cible : simple mais complexe**

# Classification selon la cible



# *Conditions d'actions des antibiotiques*

Cible spécifique existe

Atteindre la cible

Traverser la paroi

Ne pas être dégradé ; Ne pas être rejeté

Etre en concentration suffisante au niveau de la cible

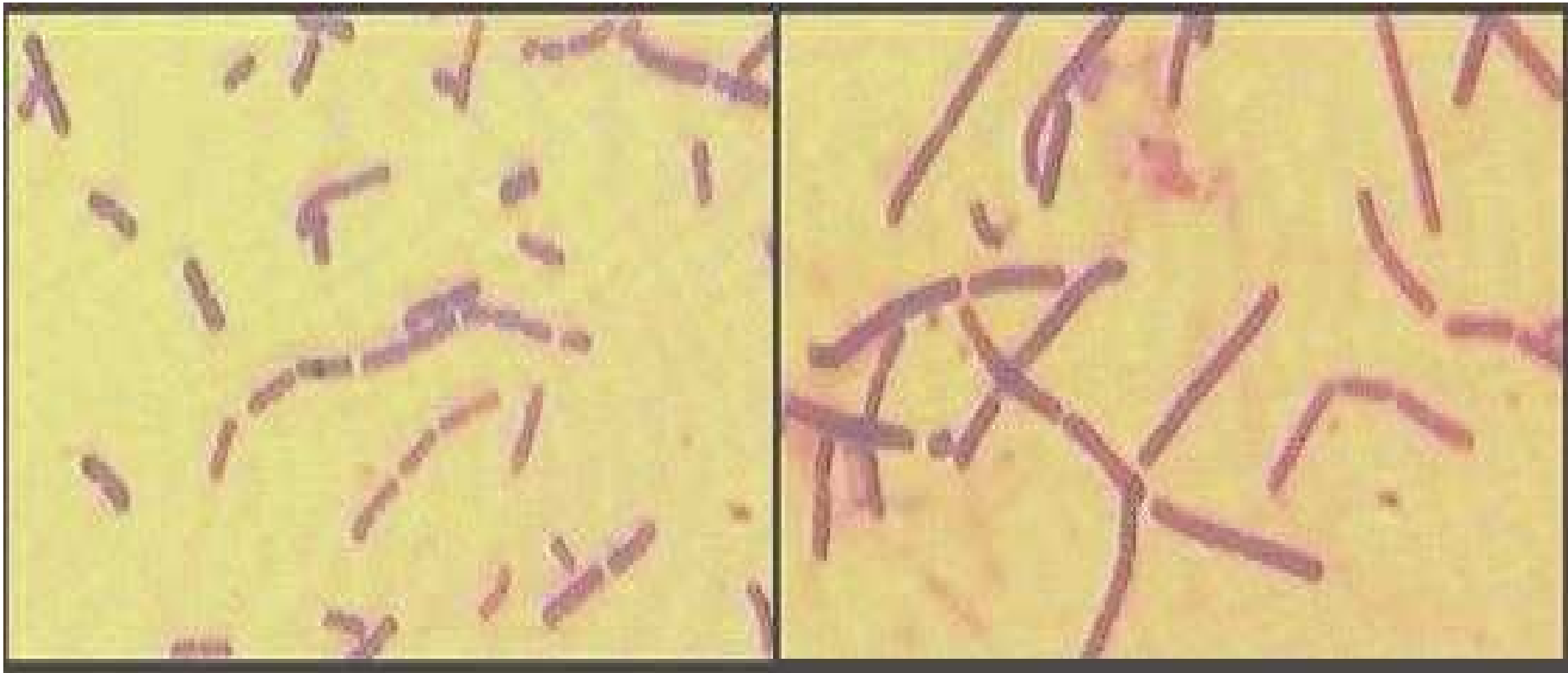
Cible soit apte à interagir avec l'antibiotique

## Site d'action des $\beta$ -lactamines = paroi

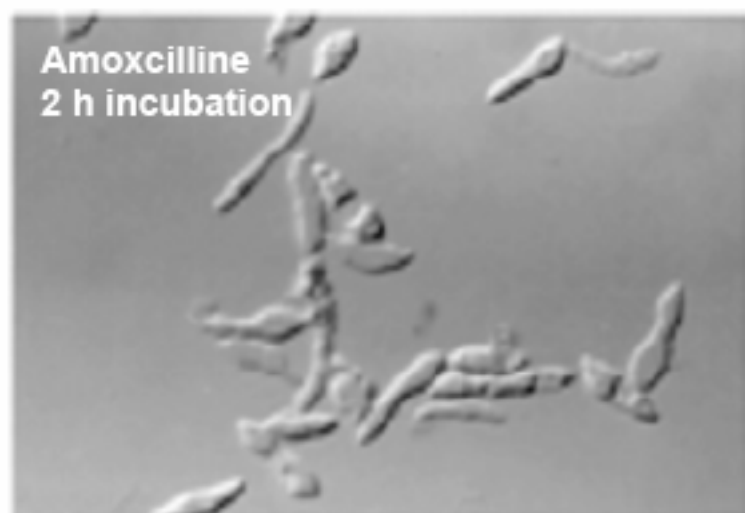
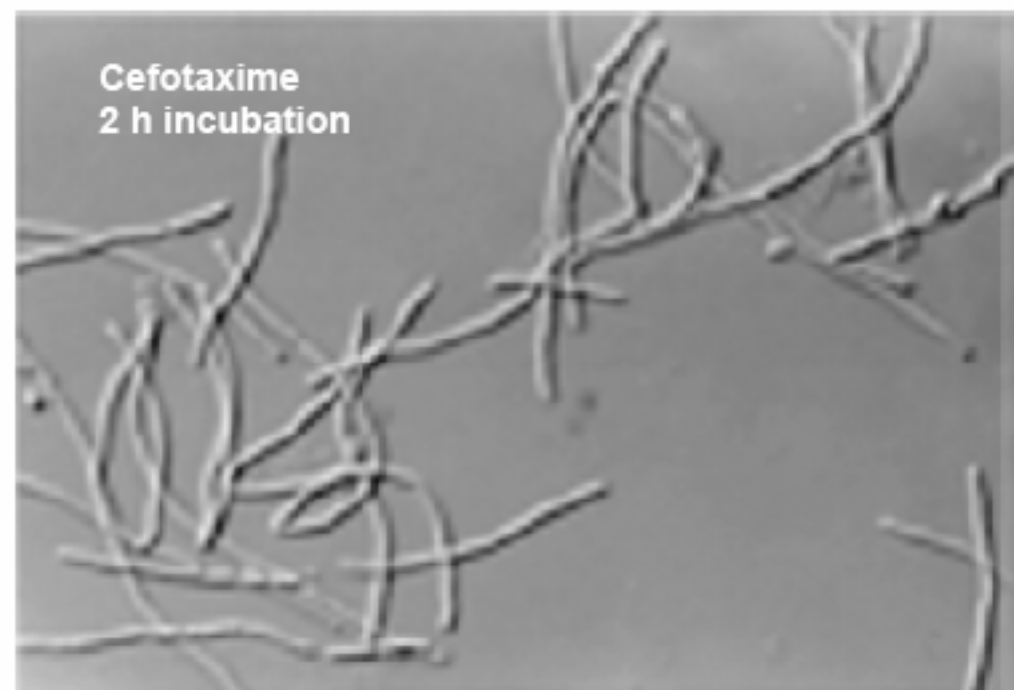
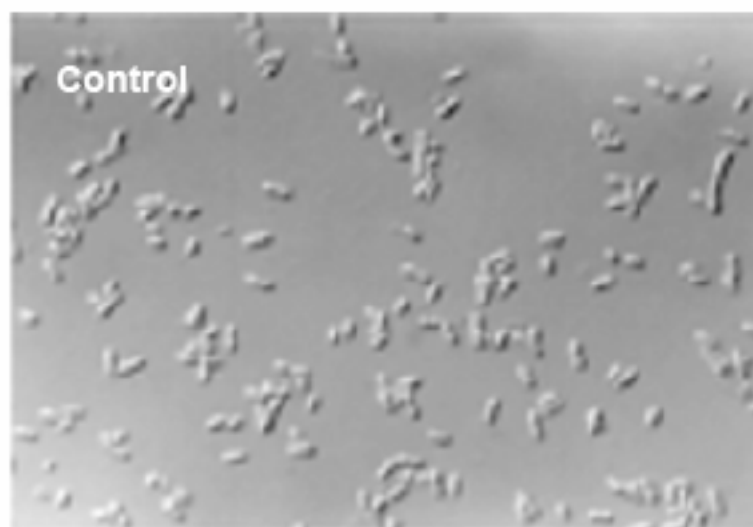
Changement morphologique de la paroi de *Bacillus cereus* en présence de  $\beta$ -lactamines

Coloration de Gram de *Bacillus cereus*  
cultivé en absence de  $\beta$ -lactamines

Coloration de Gram de *Bacillus cereus*  
cultivé en présence de faible concentration  
de  $\beta$ -lactamines

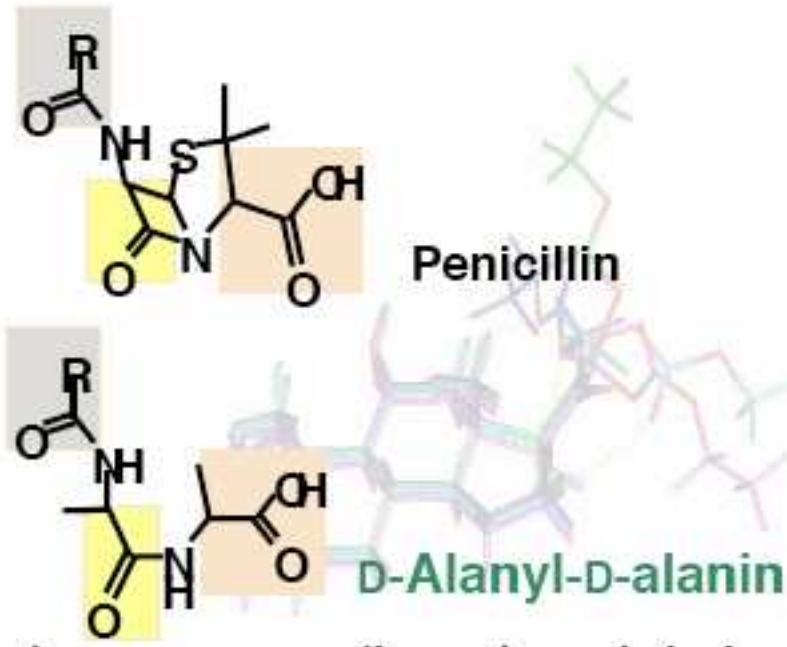


## Bactéries incubées avec des $\beta$ -lactames





*Pourquoi les antibiotiques agissent sur la cible ?*



# *Comment les antibiotiques agissent ?*

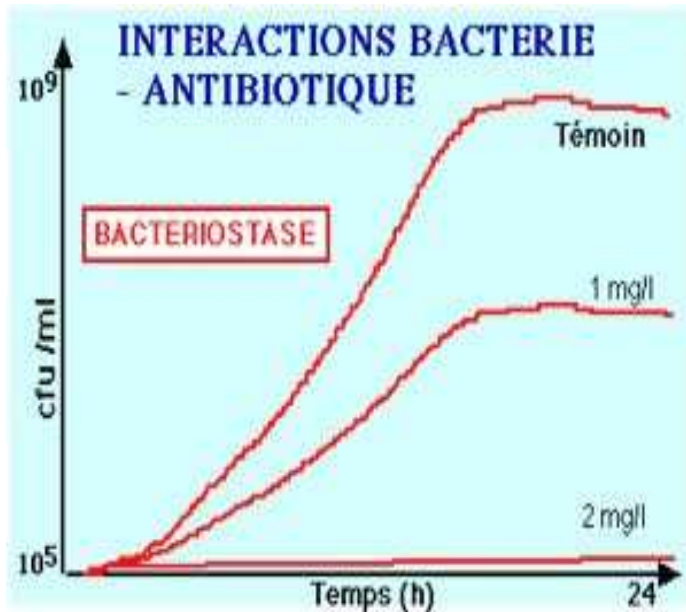
## Inhibition de la cible dans la bactérie

- Irréversible            B-lactamines
- Réversible            Quinolones

## **Conséquence**

- **arrêt de la croissance des bactéries**
- **mort des bactéries**

# Effets des antibiotiques sur les bactéries

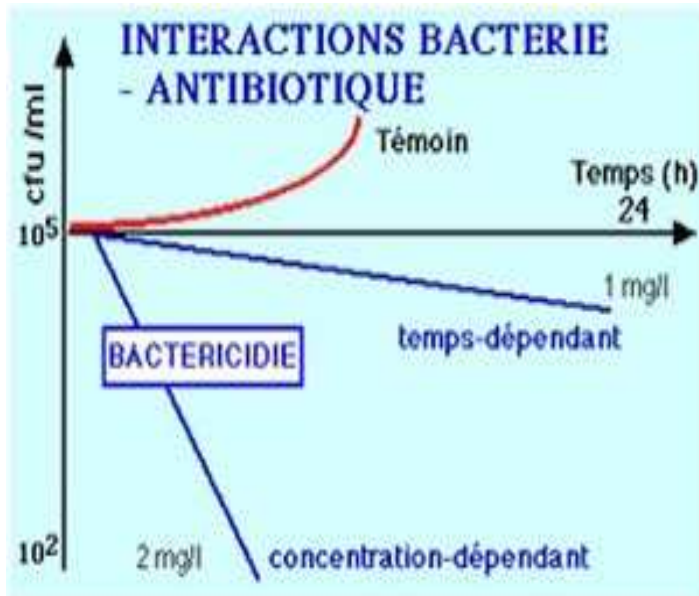


## Bactériostase

Arrêt du développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance

- CMI

1<sup>o</sup> concentration en AB inhibant toute croissance visible à l'œil nu



## Bactéricidie

Arrêt du développement de ces micro-organismes par mort cellulaire avec ou sans lyse

- CMB

1<sup>o</sup> concentration en AB létale pour la bactérie

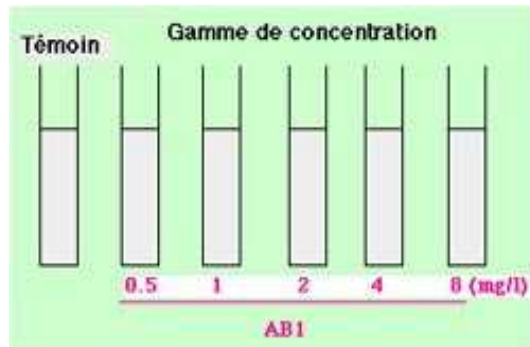
# Normes

- **Toujours définir la CMI, la CMB**
- **Toujours préciser les conditions de détermination de la CMI, de la CMB**
  - **Milieu de culture, T°, inoculum, temps de lecture, ... -**

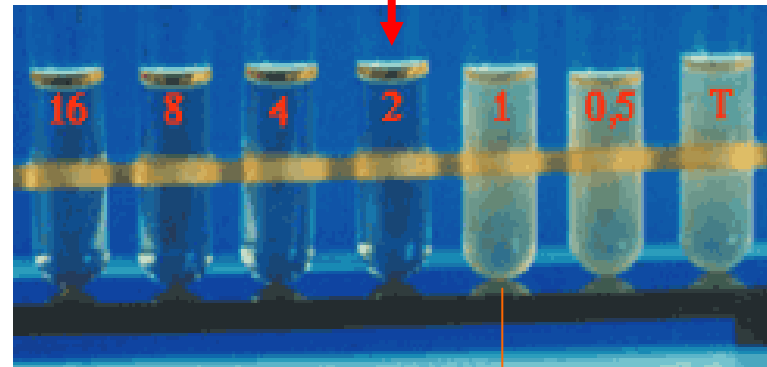
Normes françaises : Mueller Hinton -10<sup>6</sup>cfu/ml - phase exponentielle  
Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

**COMPARAISON des DONNEES**

# Méthode de dilution en milieu liquide



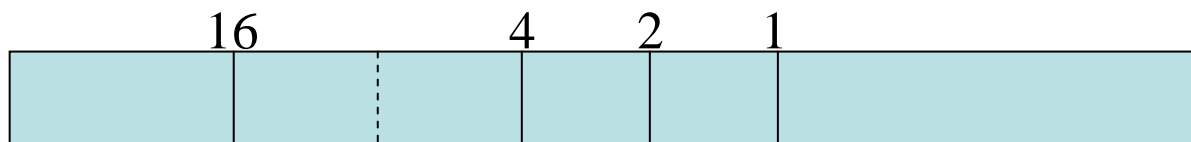
CMI



Concentration :  $\mu\text{g/ml}$

Concentration sub-inhibitrice

Classiquement : inoculum est confronté à des [AB] croissantes de progression géométriques de raison 2

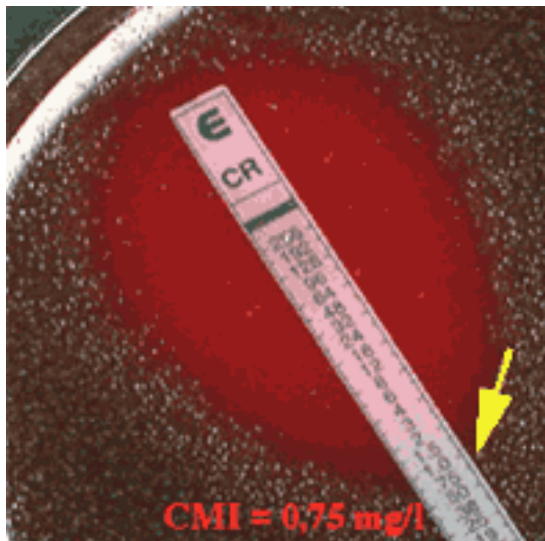
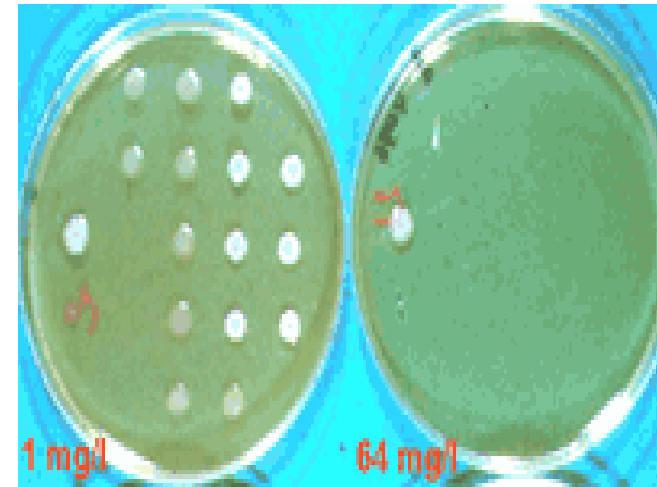
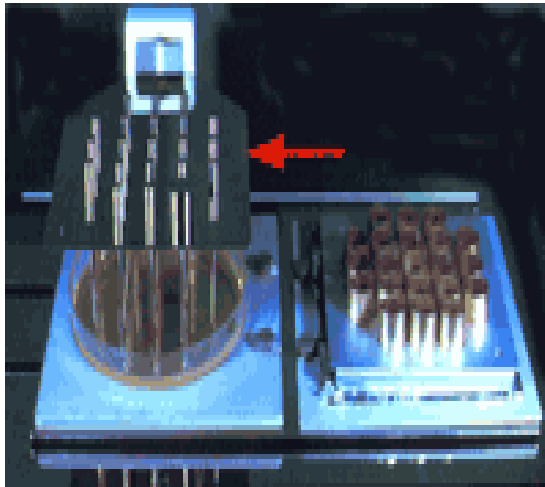


Echelle log

# Méthode de dilution en milieu solide

## Steers

Ensemencement de souches différentes sur des géloses à 1 concentration AB



## E-test

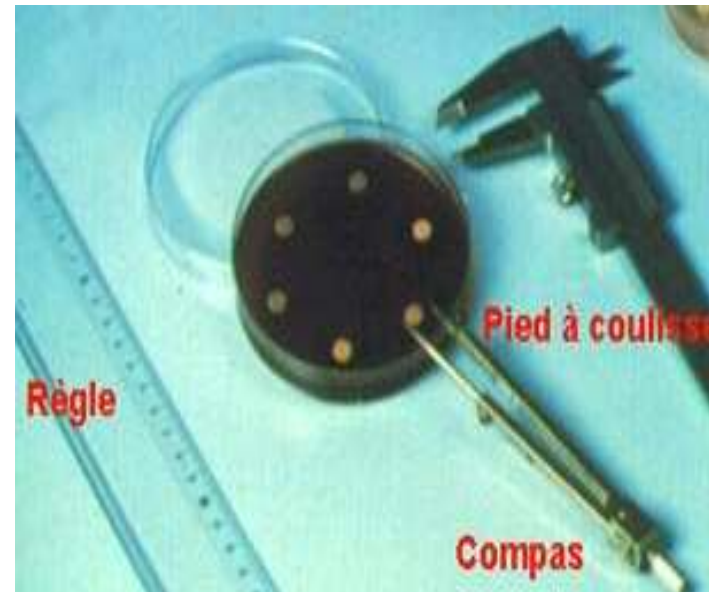
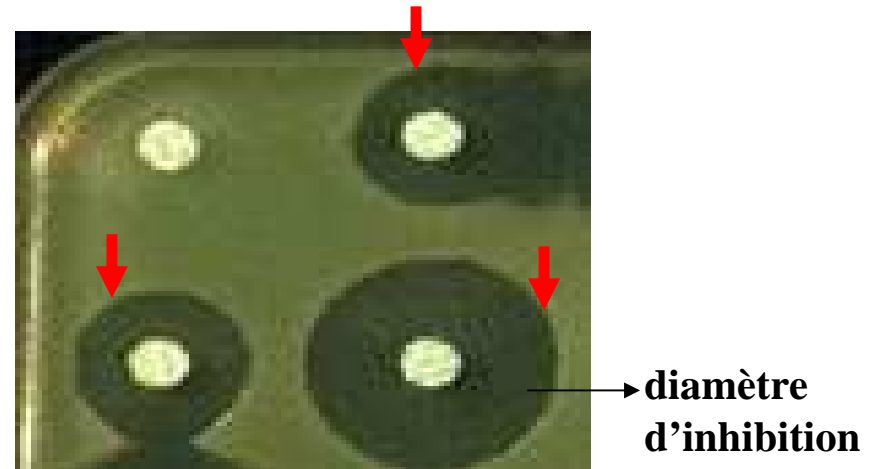
Bandelette imprégnée d'AB confrontée à 1 souche



# Bilan des méthodes de dilution

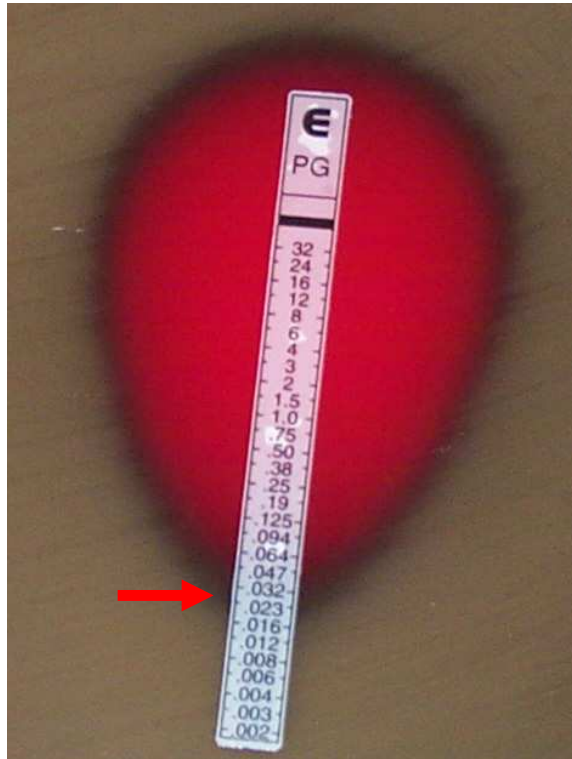
- **Détermination quantitative de la 1<sup>o</sup> dose inhibant toute croissance visible**
- **CMI =**
  - **déterminable pour tout germe cultivable**
  - **déterminable pour toute substance**
  - **concentration de l'ordre du  $\mu\text{g/ml}$**
  - **bon prédicateur de l'efficacité de la thérapeutique**

# Méthode par diffusion en milieu solide par la méthode des disques

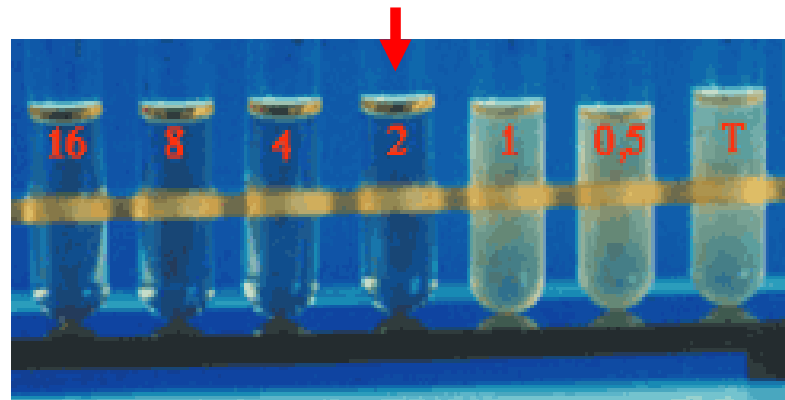
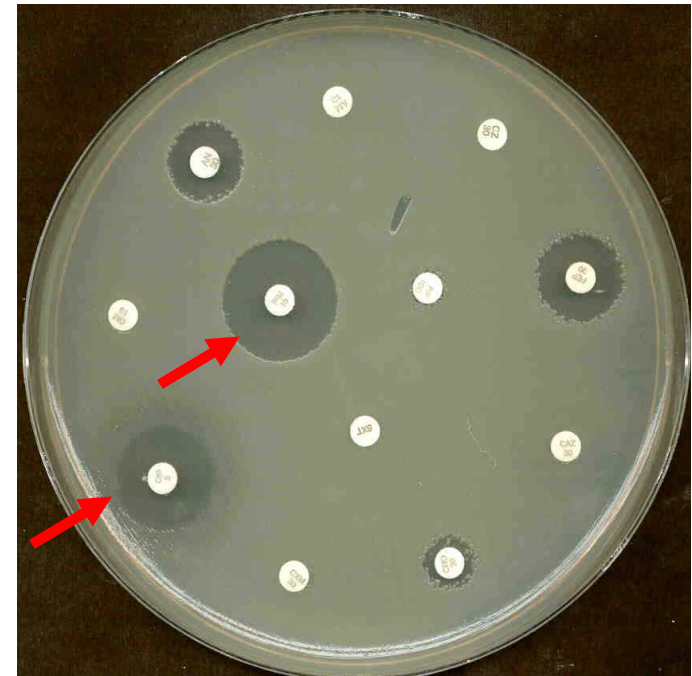


Mesure d'un diamètre d'inhibition en mm ; **CMI**

# Antibiogramme



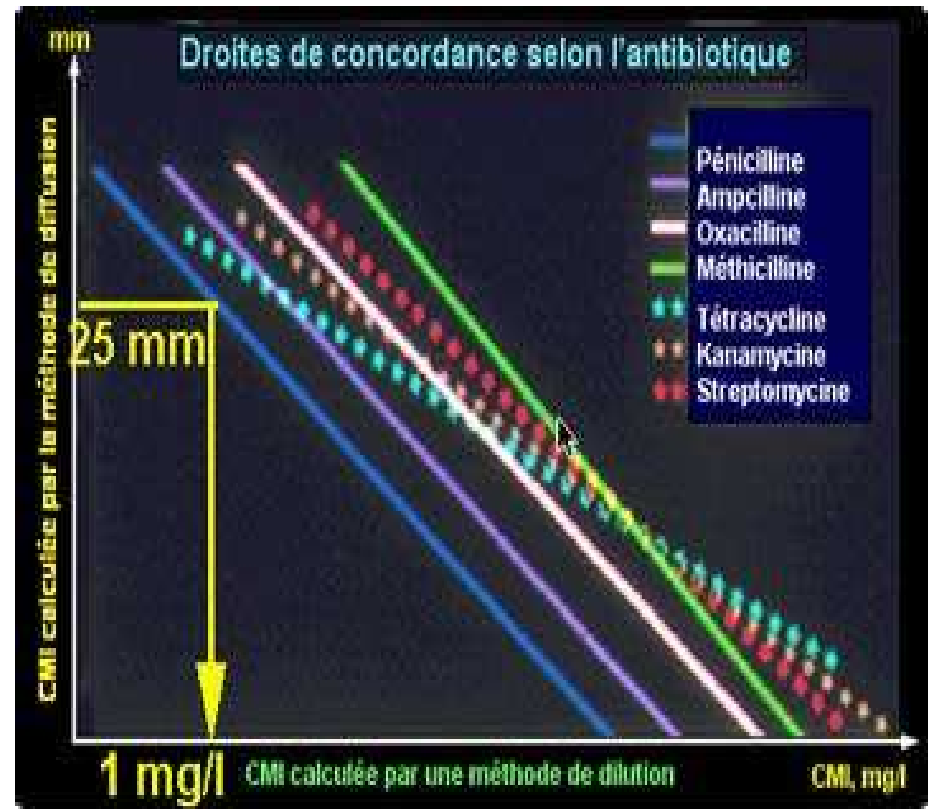
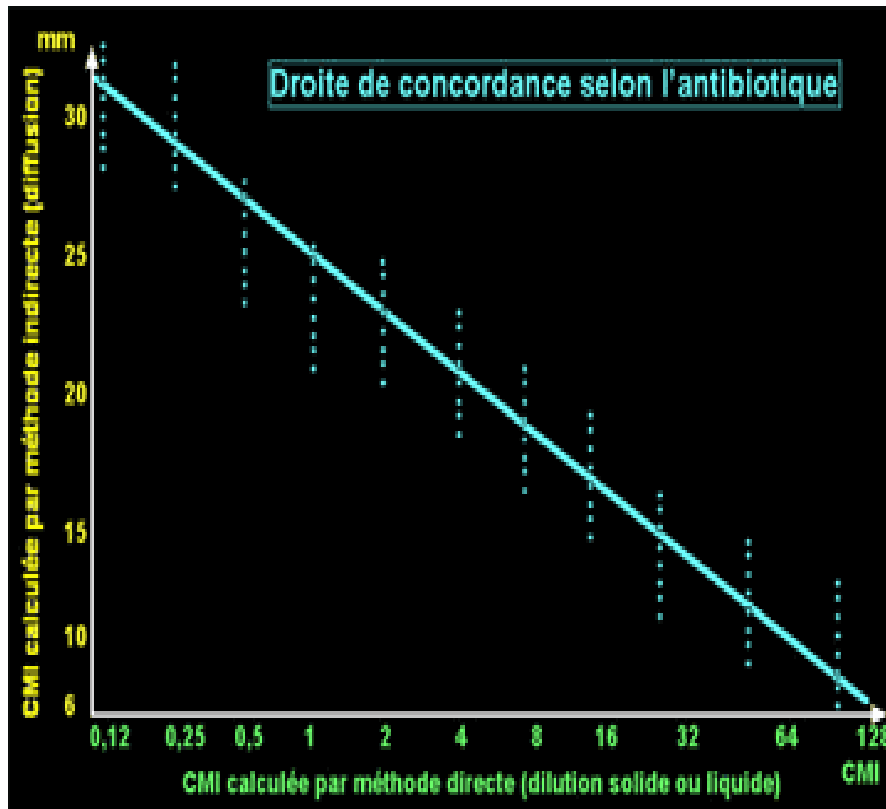
Milieu solide :  
diamètre d'inhibition



Milieu liquide :  
concentration ici 2mg/l

**Accès à la CMI**

Droite de concordance : Corrélation entre CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) et Diamètre d'Inhibition (mm)



Echelle log

16

4

2

1

Concentration :  $\mu\text{g/ml}$



Echelle arithmétique

12

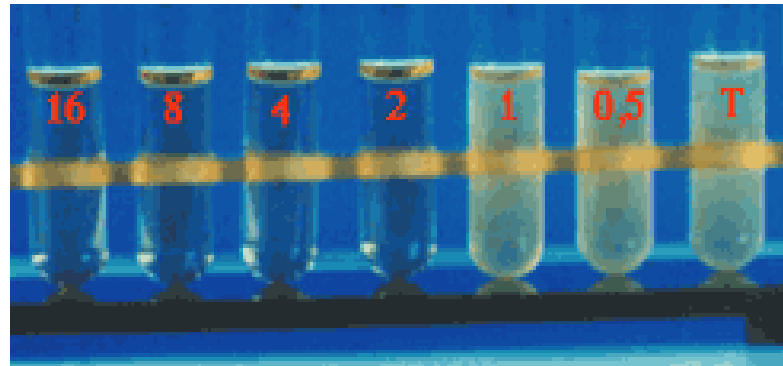
26

millimètre

# Mesure de la bactéricidie

Méthode de dilution en milieu liquide – Méthode quantitative –  $\mu\text{g/ml}$

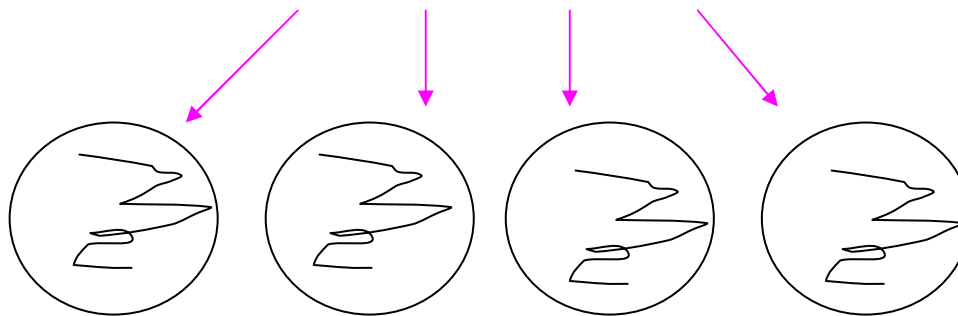
Dénombrement par la technique de la viabilité cellulaire du nombre de survivants dans chaque tube ne présentant aucune culture visible à l'oeil nu



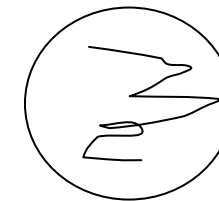
**CMB**

Y-a-t-il des survivants ?

Quel est leur % par rapport aux bactéries ensemencées à  $t = 0$  heure ?

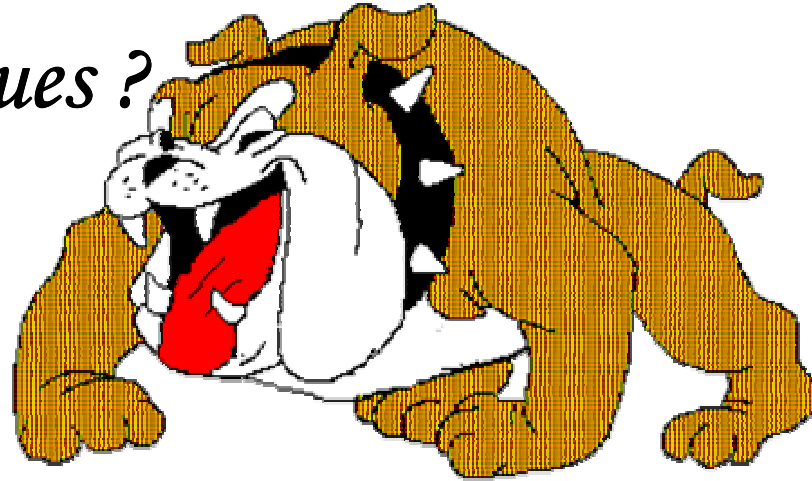


Nombre de bactéries à  $T = 0$  h



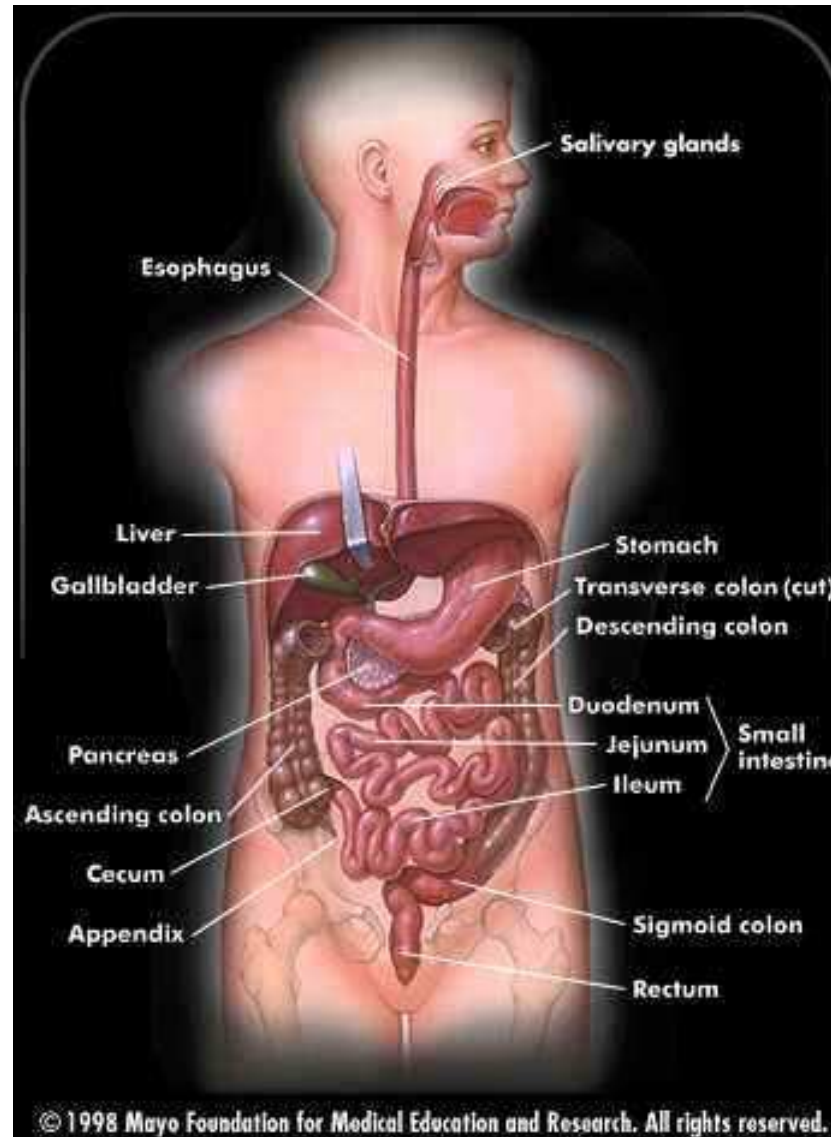
**Géloses sans AB**

*Dose des antibiotiques ?*





# Conditions d'actions des antibiotiques



Foyer infectieux

## Rapport CMB/CMI < 4



Si CMI = 4 mg/l  
=>  
CMB = 4, 8 ou 16 mg/l

**AB est bactéricide**  
**et**  
**AB est cliniquement bactéricide**

Si CMB > 16 c'ad 32, 64, ...

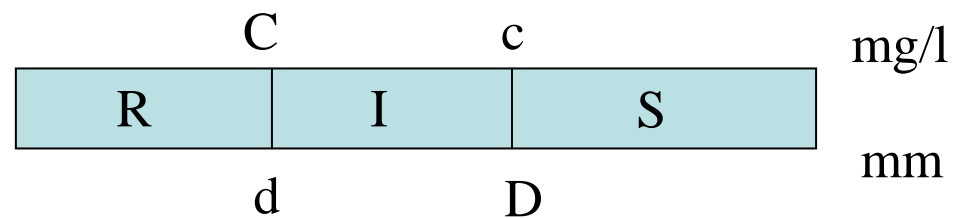
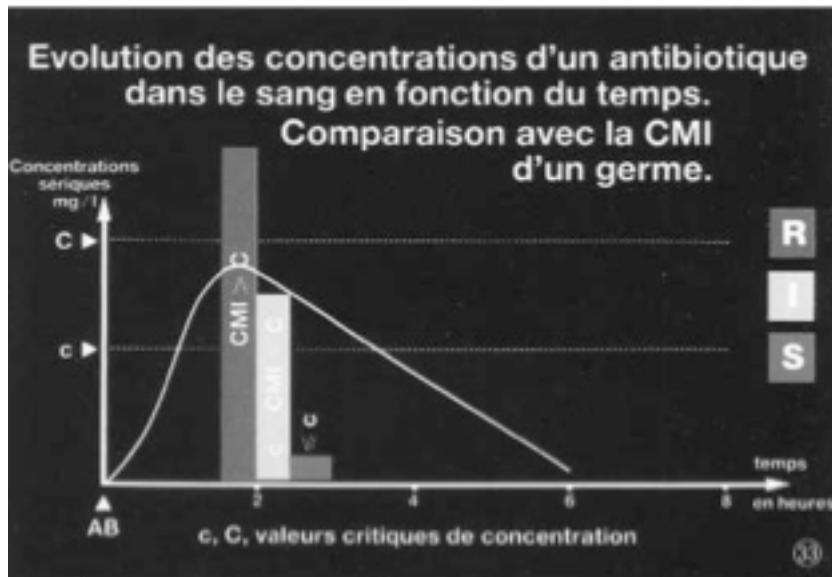
**AB est bactéricide mais pas  
au sens clinique du terme**

- **CMB/CMI < 4 => 2 dilutions d'écart max. entre les valeurs de CMI et de CMB**
- **Concentration bactéricide est atteignable *in vivo* dans l'organisme**
- **AB cliniquement bactéricide : CMB/CMI < 4**

## Diamètre et concentration critiques (D, d; C, c)

• **Valeurs critiques** : - D et d; C et c

- valeurs de CMI définissant les concentrations en AB susceptibles d'inhiber suffisamment la croissance bactérienne pour être thérapeutiquement significative



Définition des catégories R, I, S

Notion clinique

# Association d'antibiotiques

- a) **But** : élargir le spectre dans le cas d'infections à germes multiples  
traiter en urgence une infection non diagnostiquée  
prévenir la sélection de mutants résistants  
rechercher une synergie avec si possible effet bactéricide

La plupart des associations est démontrée expérimentalement mais surtout confirmée par l'expérience clinique

## b) Les 4 Effets des Interactions

Indifférence :  $(A + B) = A$  ou  $B$

Synergie :  $(A + B) > A + B$

Addition :  $(A + B) = A + B$

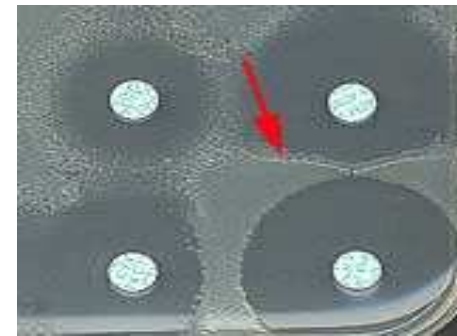
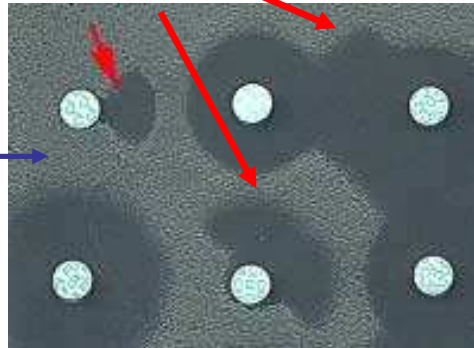
Antagonisme :  $(A + B) < A + B$

### c) Images des associations sur antibiogramme

Synergie

Antagonisme

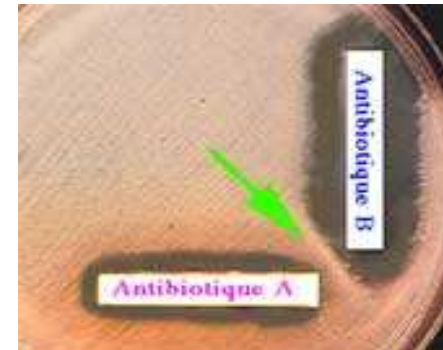
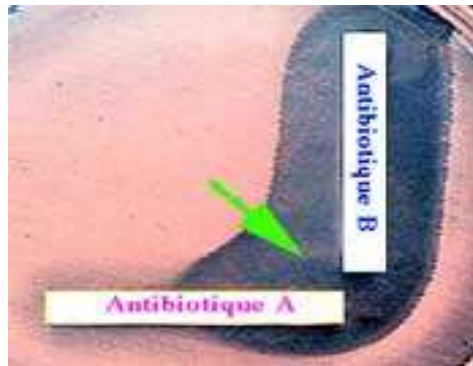
Indifférence



### Image des associations en disposition à angle droit

synergie

antagonisme



indifférence

addition





# Spectre d'activité d'un antibiotique

- **Spectre hôte** : intérêt clinique majeur - choix rapides d'AB en 1<sup>o</sup>intension  
intérêt pour connaître les résistances naturelles, les niveaux de CMI

- Espèces bactériennes sur lesquelles s'exercent l'action inhibitrice ou destructrice

Notion de faible dose (mg/l)

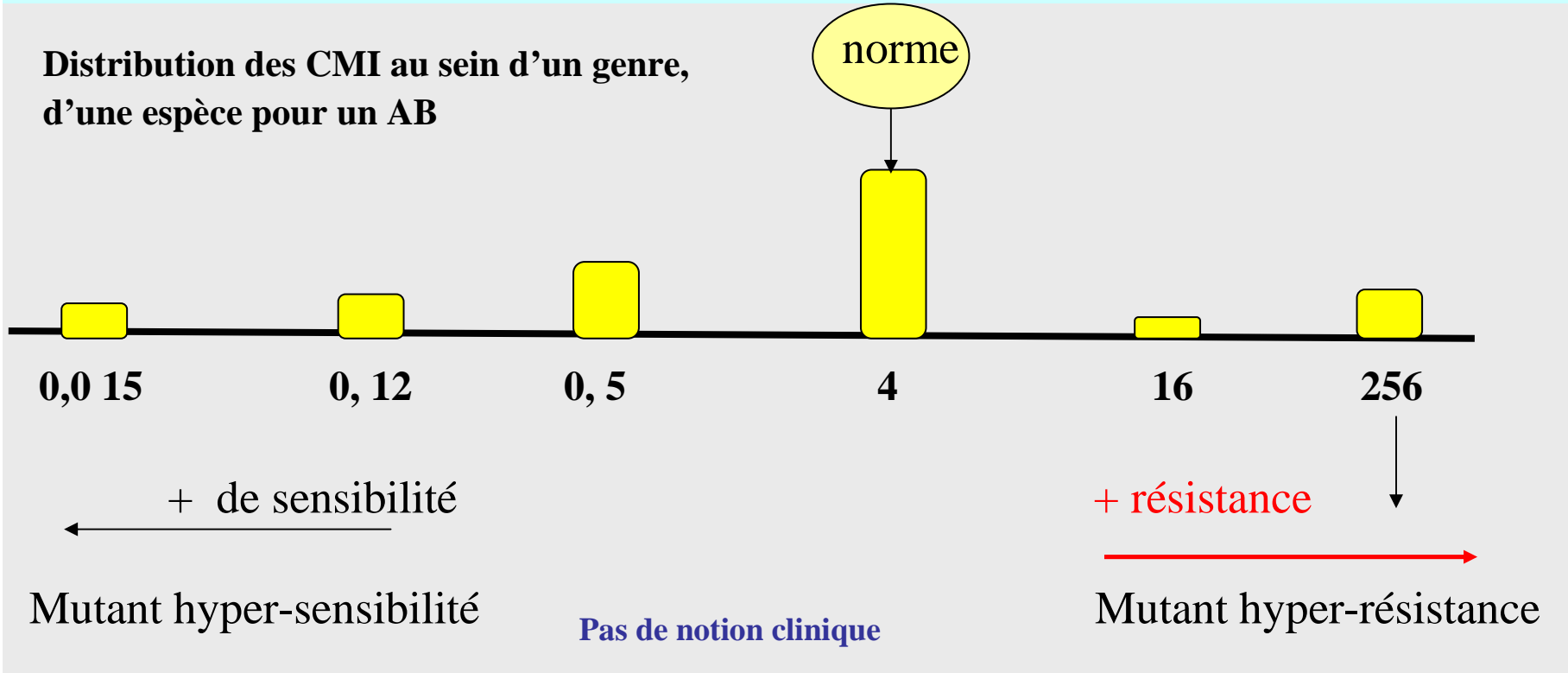
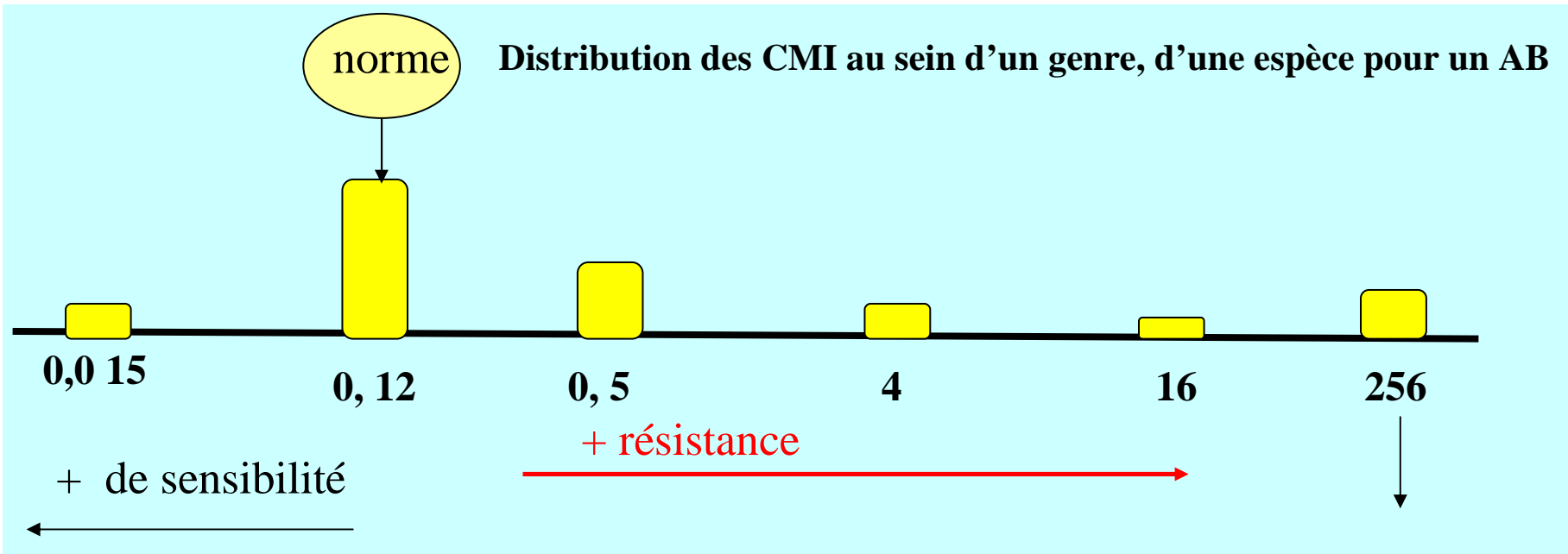
Notion d'action *in vivo* (dose thérapeutique)

- Dépend de la perméabilité de la bactérie à l'AB, de la présence ou de l'absence de la cible ou d'enzymes apte à dégrader l'AB

Spectre étroit (Pénicilline G, C+ et C-),

Spectre large (amoxicilline et céfotaxime, C+, C- et B-),

Spectre étendu aux mycobactéries (RA)



## Trois catégories cliniques de souches :

### Sensibles :

probabilité de succès thérapeutique élevé dans le cas de traitement systémique avec la posologie recommandée

### Intermédiaires :

succès thérapeutique imprévisible, incertain

### Résistantes :

forte voire très forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit la posologie, la voie d'administration du traitement

CMI à l'AB > à la concentration sanguine maximale d'AB susceptible d'être atteinte avec une posologie standard

développement en présence d'une forte dose d'AB

## Classement en catégorie **CLINIQUE** des souches



norme : valeurs critiques à visée thérapeutique

Référence classique

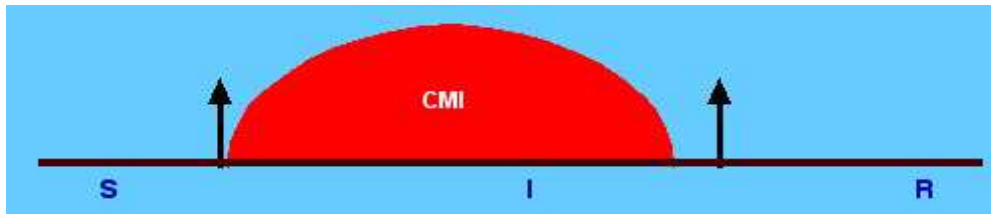
Abaque "Pasteur"



## Spectre Clinique des Antibiotiques (SCA)



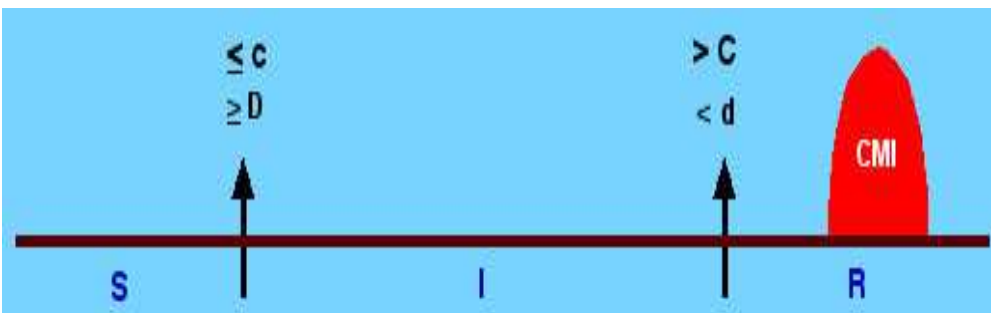
Espèces habituellement sensibles



Espèces modérément sensibles



Espèces sensibles mais avec une fréquence acquise de résistance



Espèces naturellement résistante ou ayant acquis une résistance

# *Classification des antibiotiques*

## Spectre d'activité

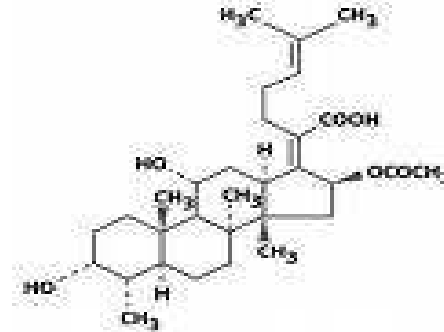
<b>Famille</b>	<b>Antibiotique</b>	<b>Gram +</b>	<b>Gram -</b>
<b><math>\beta</math>-lactamines</b>	<b>Benzylopénicilline</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
	<b>Oxacilline</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
	<b>Ampicilline</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
	<b>Imipénème</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Aminosides</b>	<b>Gentamicine</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
	<b>Tobramycine</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Phénicolés</b>	<b>Chloramphénicol</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Tétracyclines</b>	<b>Doxycycline</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Macrolides</b>	<b>Erythromycine</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Glycopeptides</b>	<b>Vancomycine</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Quinolones</b>	<b>Acide nalidixique</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
<b>Autres</b>	<b>Acide fusidique</b>	<b>+</b>	<b>-</b>



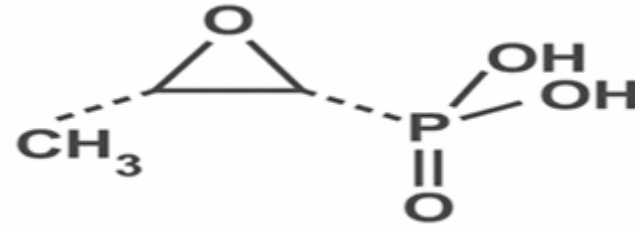
# Classification selon la formule chimique

## Antibiotiques isolés

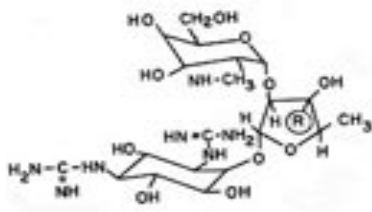
Acide fusidique : Traduction (EFG)



Fosfomycine : Paroi (pyruvyl-transférase)

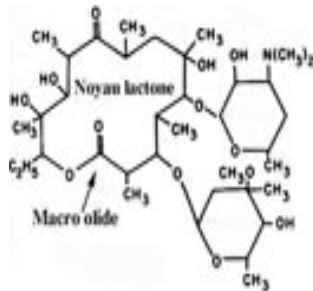


## Famille



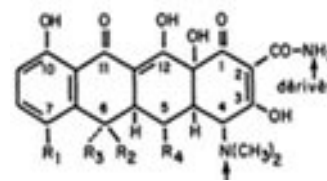
### Aminosides

(Traduction  
30S ou 50S)



### Macrolides

(Traduction 50S)



### Tétracyclines

(Traduction 30S)

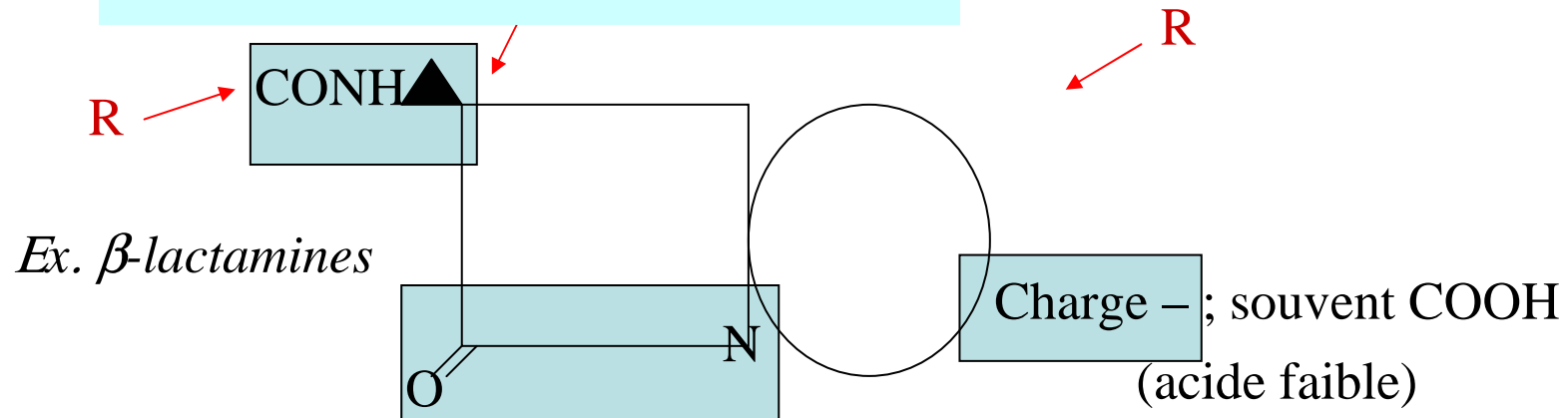


### Phénicolés

(Traduction 50S)

# Classification selon la structure

**Famille** Même parenté chimique ou structurale



Même site d'action : paroi

Même type de cibles : PLP

Même mode d'action, de pénétration : acide faible pénétration faible dans le cytosol

≠ structurales dues à **R** ≠ affinité pour la cible ; ≠ en terme d'action bactéricide/bactériostatique

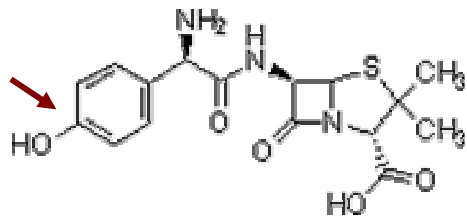
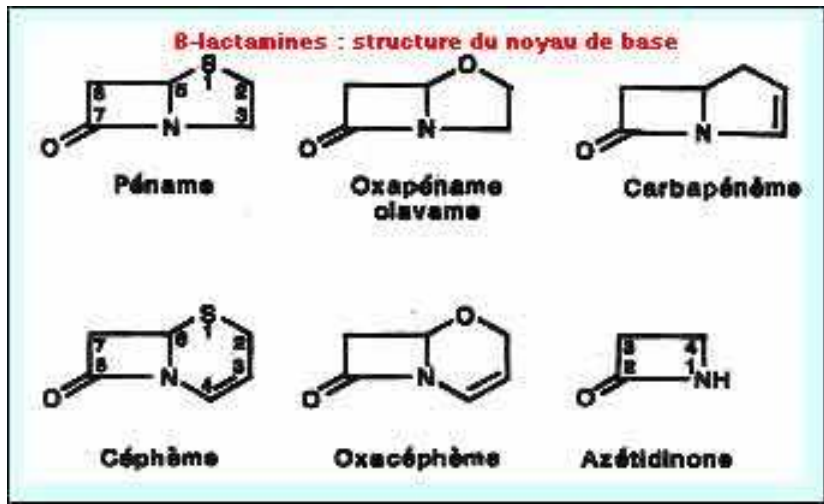
≠ spectre d'activité

≠ /aux  $\beta$ -lactamases, aux mécanismes de résistance

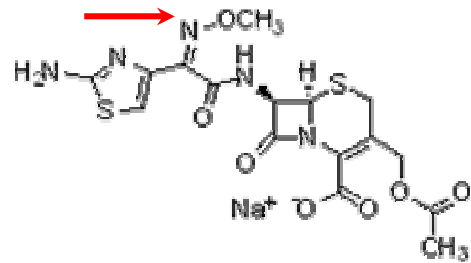
≠ propriétés pharmacocinétiques (absorption, pénétration os, LCR, ...)

# *Classification selon la formule chimique*

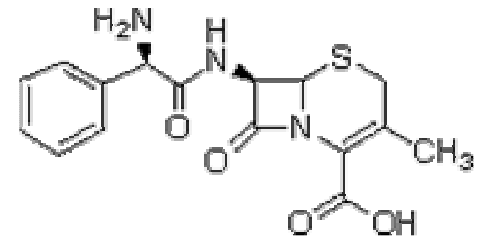
- **Structure chimique apparentée :**
  - intérêt :
    - propriétés communes
      1. Voie de pénétration dans la bactérie
      2. Interférence avec cible
      3. Mécanisme d'action
      4. Bactéricidie
      5. Spectre d'hôte
      6. Mécanismes de résistance



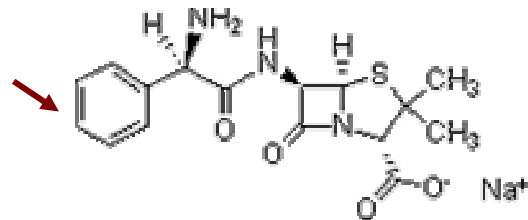
amoxicilline



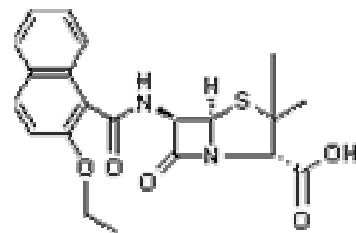
*Céfotaxime*\*



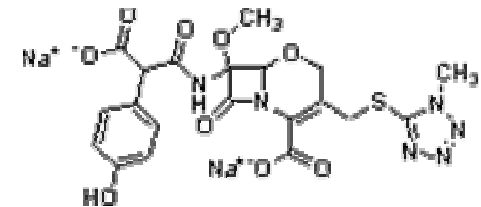
céfaléxine



ampicilline



nafcilline



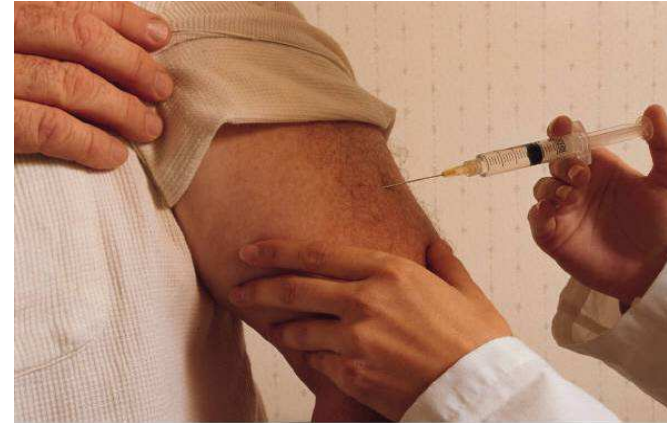
moxalactame

# Utilisation des antibiotiques



# *Utilisation des antibiotiques*

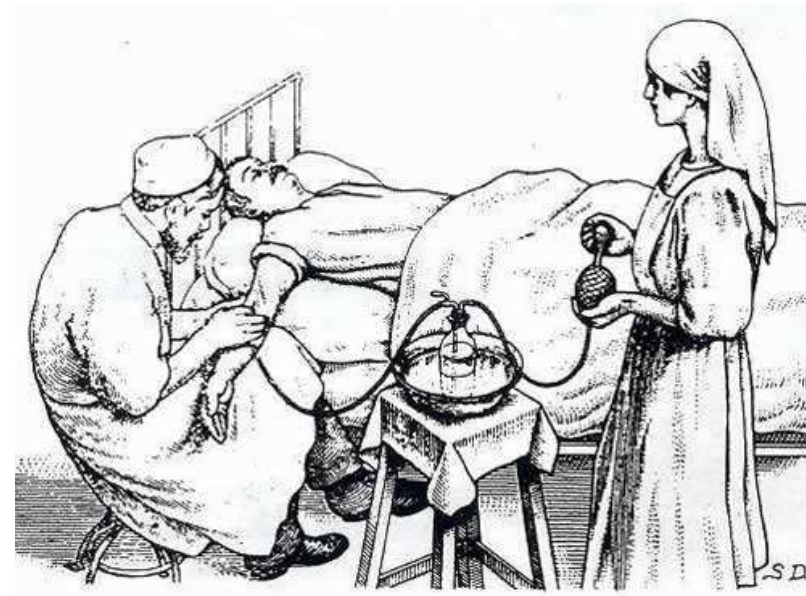
Externe



Injection



Voie orale ou « per os »



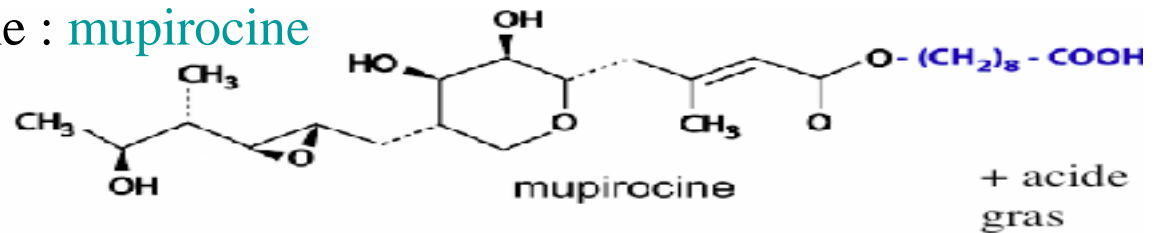


# Utilisations des Antibiotiques

## 1. Usages thérapeutiques humaines

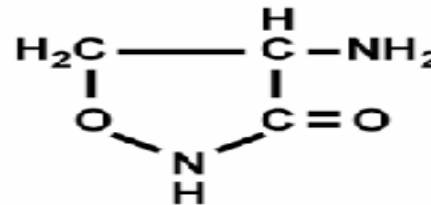
- Molécules de « ville » : amoxicilline
- Molécules hospitalières : céfotaxime, amikacine
- Antibiotiques sans incidence majeure :  $\beta$ -lactamines
- Antibiotiques à usage interne sous surveillance : Chloramphénicol  
+/- toxique sur les cellules souches hématopoïétiques

- Antibiotiques à usage externe : mupirocine

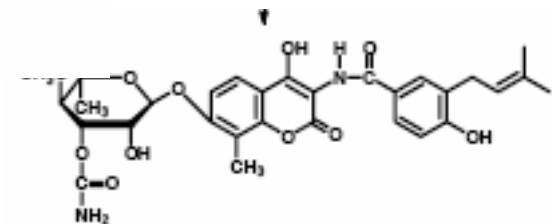


- Antibiotiques non utilisés :

**D-cyclosérine** car toxique du SNC



**Novobiocine** (accident hématologique, hépatique)



## 2. Antibiotiques à usage vétérinaire comme anti-infectieux

- Usage thérapeutique préventif (période de sevrage, de transport, ...)
- Usage thérapeutique curatif (traitement d'une infection bactérienne)

AB utilisés le sont aux doses actives pour éradiquer tous germes potentiellement présents et pathogènes au site infectieux

=> Contrôle vétérinaire - AB soumis à l'AMM -

AB qui sont à usage communs homme/animal (amoxicilline, streptomycine)

AB qui sont à usage uniquement vétérinaire CG3 : ceftriaxone, cefquinome



aminosides : apramycine (porc)

Cm : florfénicol

quinolones : enrofloxacin

pleuromulines : tiamuline

### 3. Antibiotiques à usage vétérinaire à des fins non thérapeutiques

- Utilisation comme additifs alimentaires càd comme facteurs de croissance

À dose faible (50 ppm dans l'alimentation), AB ↗

- Vitesse de croissance
- Efficacité alimentaire

Avantages : rapidité de la croissance - moins de lisier - moins N<sub>2</sub> et Phte

Inconvénients : doses *in fine* sont importantes sur la durée de l'alimentation  
risque pour l'homme (R aux AB, ...)

Depuis 1995, contrôle strict en France- recherche d'alternative (probiotiques)

interdiction Chloramphénicol, Nitrofuranes, Avoparcine (glycopeptides)

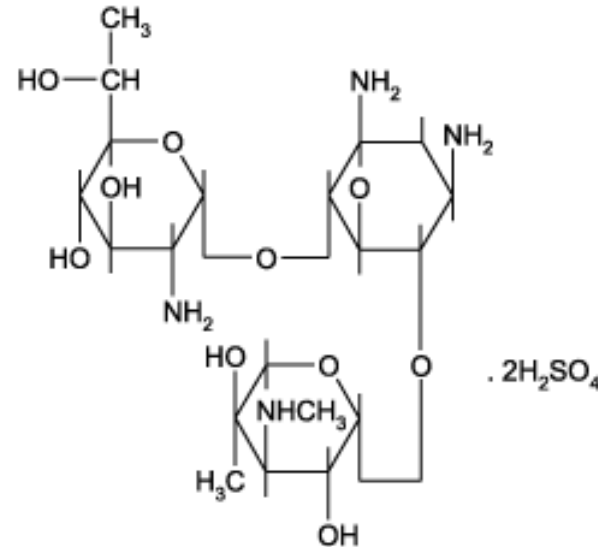
**Tableau 1** : Liste des antibiotiques facteurs de croissance autorisés comme additifs en Europe. (Corpet, 1996).

<b>Groupe chimique</b>	<b>molécule</b>	<b>Mode d'action Dans la cellule</b>	<b>spectre</b>
Glycopeptides	avoparcine*	paroi	Gram +
Polypeptides	bacitracine-zinc*	paroi	Gram +
Glycophospholipides	flavophospholipol	paroi	Gram +
Orthosomycines	avilamycine		Gram +
Polyethers ionophores	salinomycine		Gram +, coccidiostatique
	monensin		Gram +, coccidiostatique
Macrolides	spiramycine*	synthèse protéique	Gram +
	tylosine*	synthèse protéique	Gram +
Synergistines	Virginiamycine*	synthèse protéique	Gram +

## 4. Antibiotiques à usage en Biologie Moléculaire ou Cellulaire

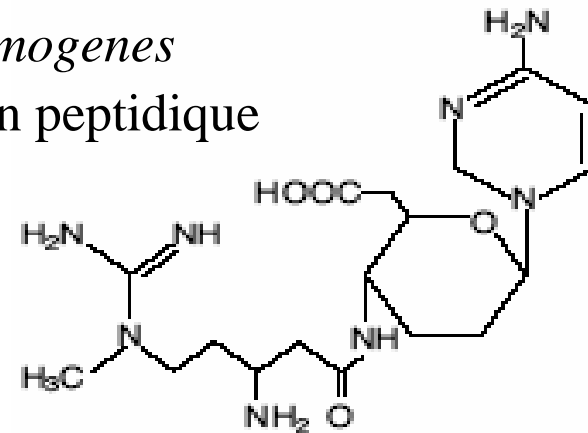
### Généticine ou G418 :

aminoside utilisé uniquement en BMC  
très forte pénétration dans la cellule  
(culture de cellules eucaryotes)



### Blasticidine S :

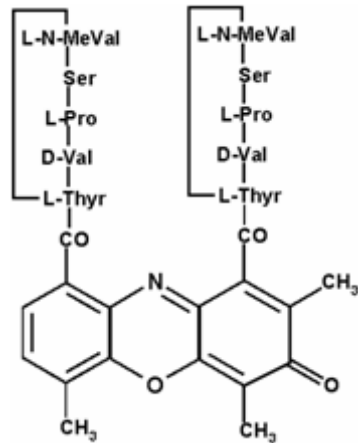
nucléoside peptidyl isolé de *Streptomyces griseochromogenes*  
inhibe la synthèse protéique par inhibition de la liaison peptidique  
à la fois chez un procaryote et un eucaryote  
peut servir à sélectionner des cellules transformées  
portant le gène de résistance *bsr*



Source Invivogen

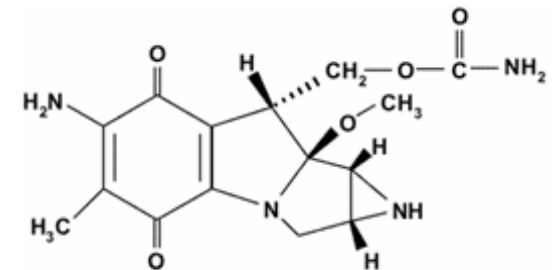
## 5. Antibiotiques à usage en BM voire comme anti-tumoraux

Actinomycine : toxicité cellulaire forte sur cellule animale  
agent intercalant de l'ADN qui bloque la transcription



Sert anti-tumorale chez l'homme

Mitomycine interfère avec la réplication de l'ADN bactérien et eucaryote  
=> Utilisation en BM - Sert anti-tumorale chez l'homme



Mytomycine C

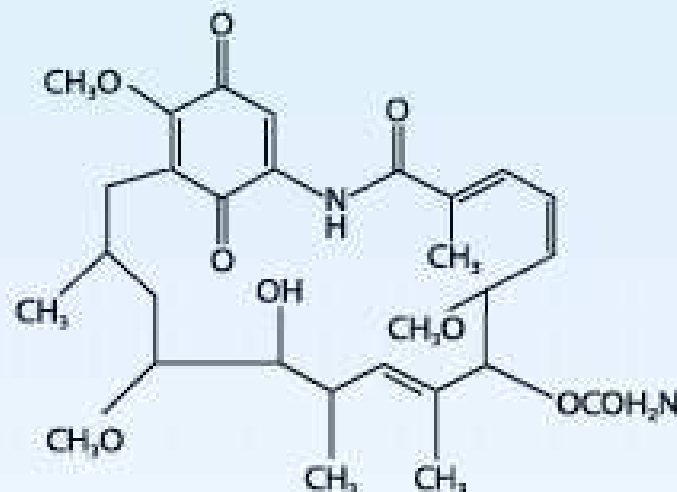
Antifongiques sont rares pour une utilisation *in vivo*



## 5. Exemples d'AB utilisé en BM comme anti-tumoral

### Geldanamycin

Geldanamycin is a benzoquinone ansamycin antibiotic produced by *Streptomyces hygroscopicus*. This antibiotic exhibits a potent antitumor activity. It binds specifically to the heat shock protein Hsp 90 causing the destabilization and degradation of its client proteins [1,14]. Hsp90 is a molecular chaperone critical for the folding, assembly and activity of multiple mutated and overexpressed signaling proteins that promote the growth and/or survival of tumor cells. Hsp90 client proteins include mutated p53, Raf-1, Akt, ErbB2 and hypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a) [2].



Source Invivogen

## Primocin™ Antimicrobial Activity

MICROBIAL STRAINS	Primocin™
<b>Gram<sup>+</sup> bacteria</b>	
Bacillus subtilis	<0.8
Enterococcus faecalis	6.25
Staphylococcus aureus	<0.8
Staphylococcus capitis	<0.8
<b>Gram<sup>-</sup> bacteria</b>	
Acinetobacter baumannii	1.5
Escherichia coli	<0.8
Enterobacter cloacae	0.8
Pseudomonas aeruginosa	3.12
Serratia marcescens	<0.8
Stenotrophomonas matophilia	12.5
<b>Mycoplasma</b>	
Acholeplasma laidlawii	3.12
Mycoplasma arginini	6.25
Mycoplasma fermentans	1.5
Mycoplasma hyohinis	1.5
Mycoplasma orale	25
<b>Molds / Yeasts</b>	
Candida albicans	25
Candida parapsilosis	25
Penicillium sp.	25
Saccharomyces cerevisiae	12.5

Source Invivogen

## Combinaison d'antibiotique et/ou antifongique

### Effective combination of three antibiotics

Two compounds of **Normocin™** act on mycoplasma and both Gram + and Gram - bacteria. The first compound blocks DNA replication by inhibiting DNA gyrase, an enzyme found only in bacteria and essential for the supercoiling of DNA. The second compound acts on the protein synthesis machinery by binding to the 50S subunit of ribosomes and therefore interfering with ribosomal translation. The third compound eradicates yeast and fungi by disrupting ionic exchange through the cell membrane.

### Potent antimicrobial combination

Primocin™ combines antibacterial and antifungal compounds. The antibacterial compounds eliminate mycoplasma and a wide range of bacteria by blocking DNA and protein synthesis. The antifungal agent eliminates fungi, yeasts and molds by disrupting the cell membrane.

## BACKGROUND

Puromycin is an aminonucleoside antibiotic produced by *Streptomyces alboniger*. It specifically inhibits peptidyl transfer on both prokaryotic and eukaryotic ribosomes. The antibiotic inhibits the growth of Gram positive bacteria and various animal and insect cells. Fungi and Gram negative bacteria are resistant due to the low permeability to the antibiotic. But in some particular conditions puromycin can be used for *E. coli*. For more than 30 years, puromycin has been widely used as a basic tool for studying protein synthesis. Now, puromycin hydrochloride is particularly useful for the selection of cell types harbouring plasmids carrying puromycin resistance genes.

## CHEMICAL PROPERTIES

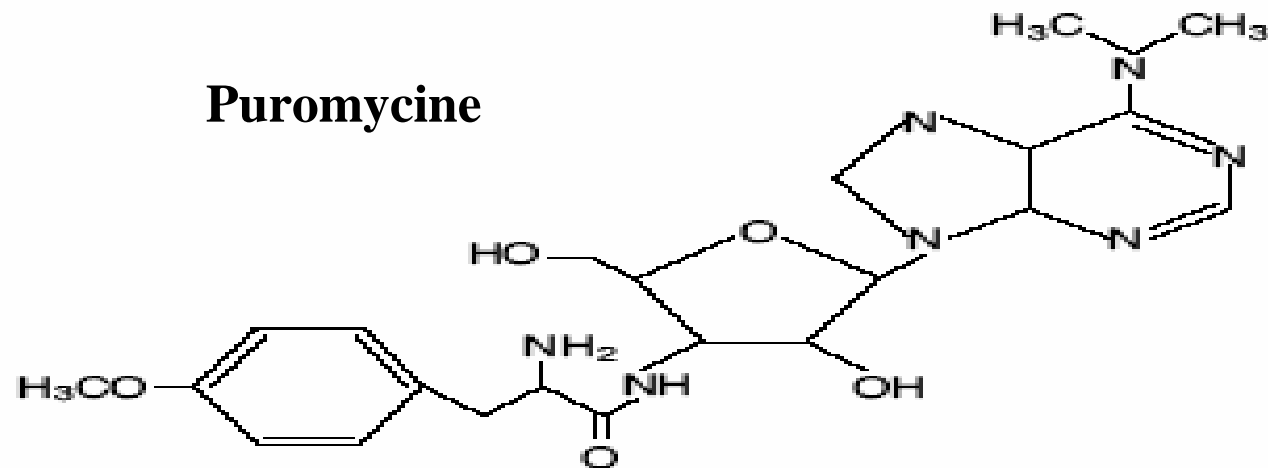
CAS n°: 58-58.2

Formula: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, 2HCl

Molecular weight: 544.2

pKa values: 6.8 and 7.2

Structure:



Source Invivogen

## Antibiotiques - **Traitement des infections bactériennes ou fongiques =>**

Choix de l'antibiotique : 6 critères

**Bactériologique** : type de bactérie en cause d'après les données cliniques voire  
+ CMI, ABG

**Pharmacologique** : efficacité de l'AB au site de l'infection (absorption, diffusion,  
élimination, ...)

**Individuel** : nouveau-né, âge du patient, pathologie annexe du patient, ...

**Toxicologique** : entre 2 molécules possibles, la - toxique, interférence médicamenteuse

**Ecologique** : éviter l'émergence de R, le déséquilibre de la flore digestive, cutanée, ...

**Economique** : entre 2 choix, prendre le - coûteux

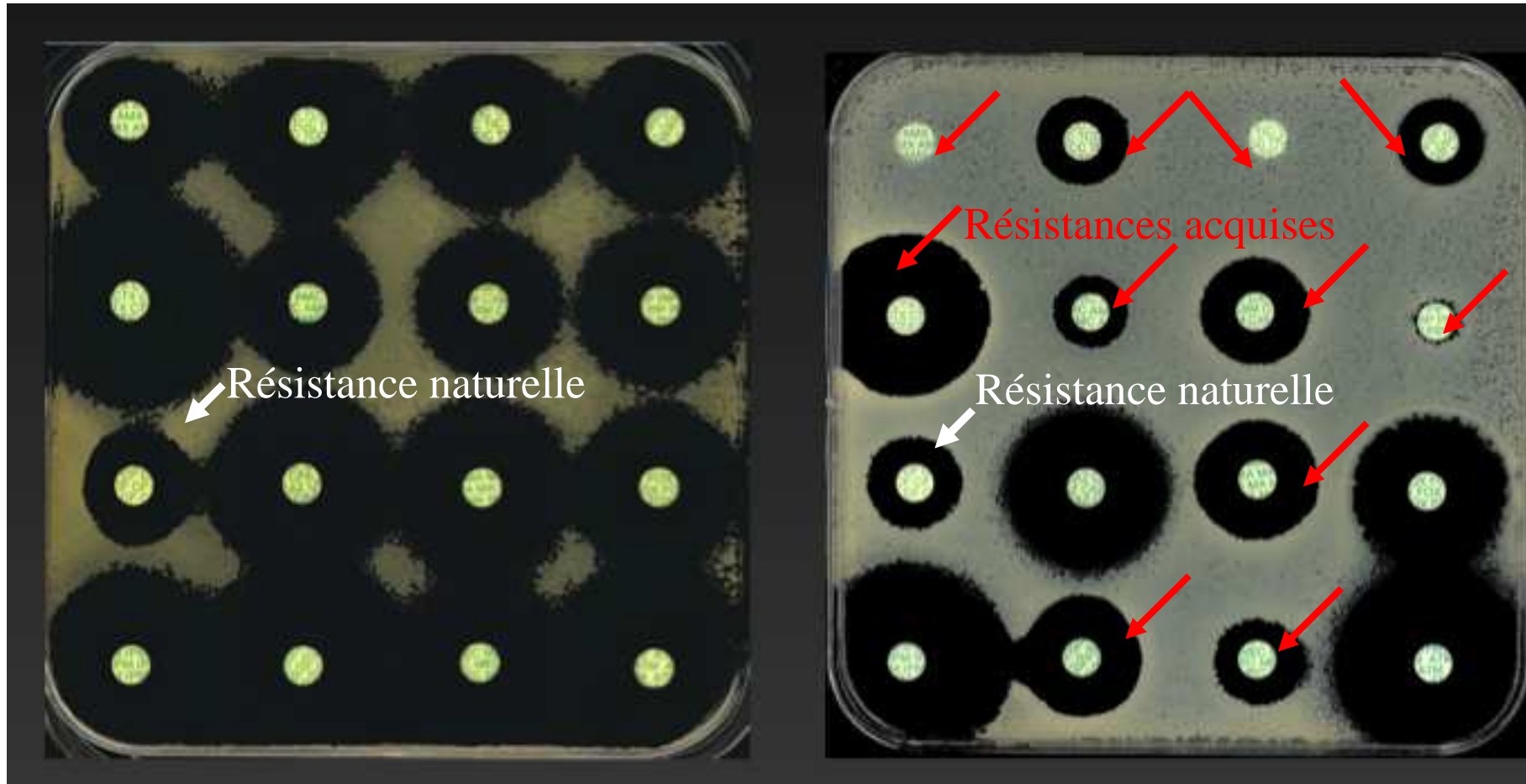
Choix monothérapie / association d'AB

Choix de la durée du traitement, voies d'administration,

## Acquisition de la résistance aux $\beta$ -lactamines

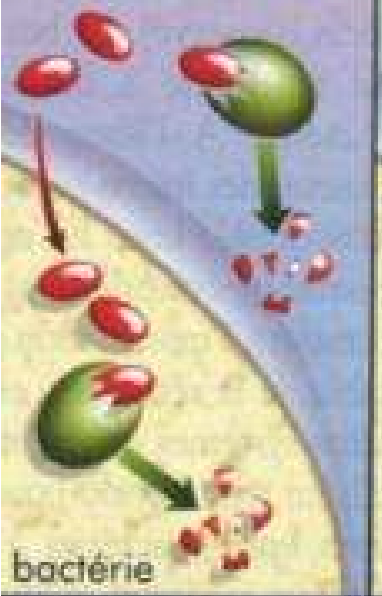
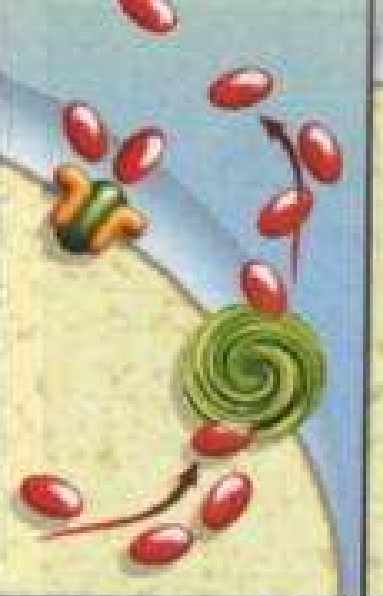
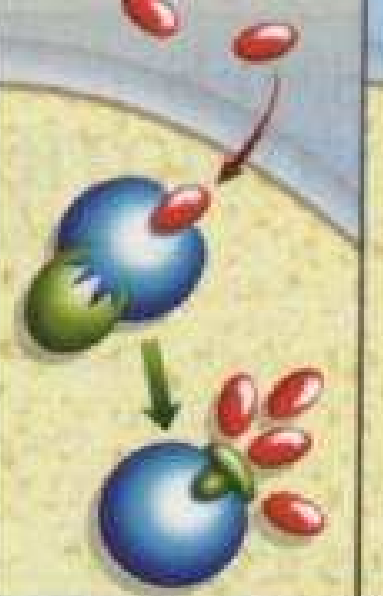
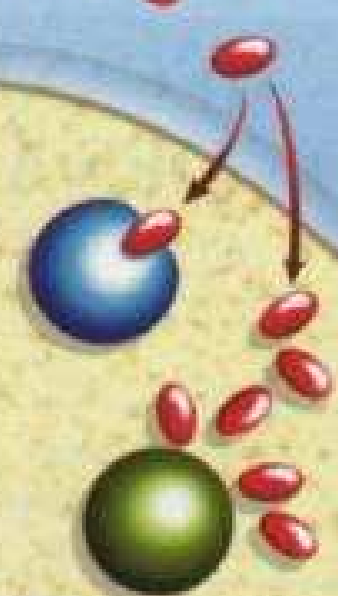






- Norme = Référence
- Souche sensible

- Changement de la Norme
- Acquisition d'une résistance





# LES QUATRE STRATÉGIES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

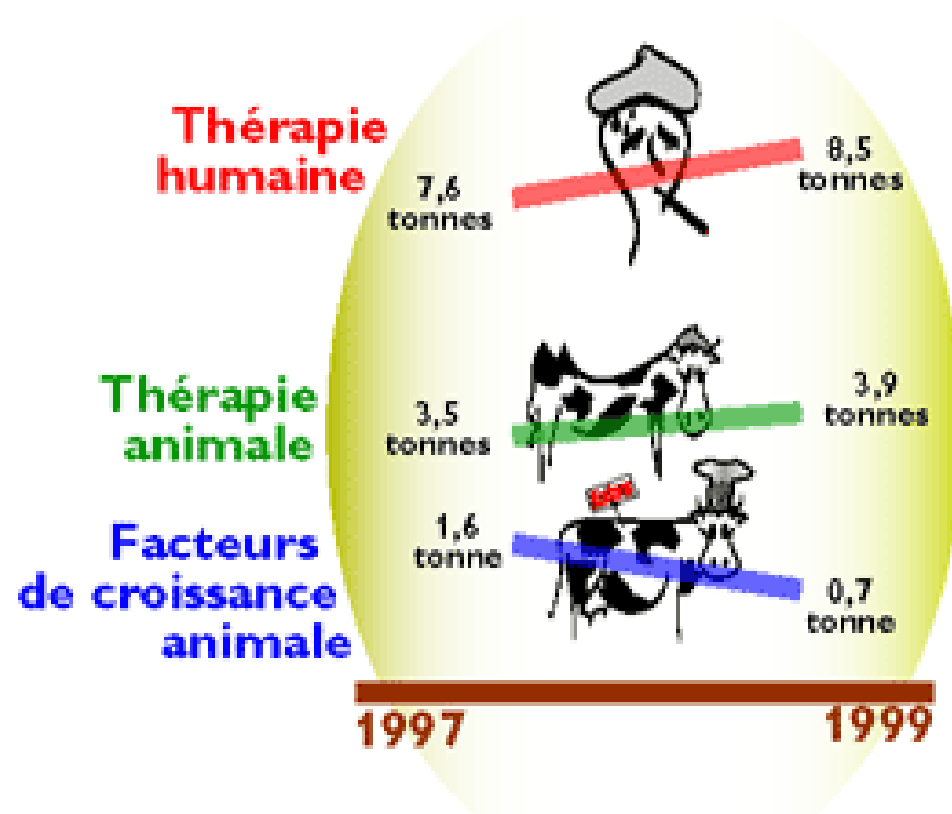
BROUILLAGE	BLINDAGE	CAMOUFLAGE	ESQUIVE
mécanisme			
inactiver l'antibiotique et le rendre inoffensif	empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible	modifier la cible de l'antibiotique et la rendre insensible à son action	substituer à la cible une autre molécule non vulnérable
exemples			
<p><math>\beta</math>-lactamines, aminosides, chloramphénicol, fosfomycine, MLS, nitroimidazoles</p>  <p>bactérie</p>	<p>tétracyclines, macrolides, quinolones (un cas)</p> 	<p>MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines)</p> 	<p>sulfamides, triméthoprim, glycopeptides</p> 
 antibiotique  enzyme	 porine  pompe	 cible	 enzyme de substitution



## Comparaison de la consommation d'antibiotiques chez l'animal et l'homme

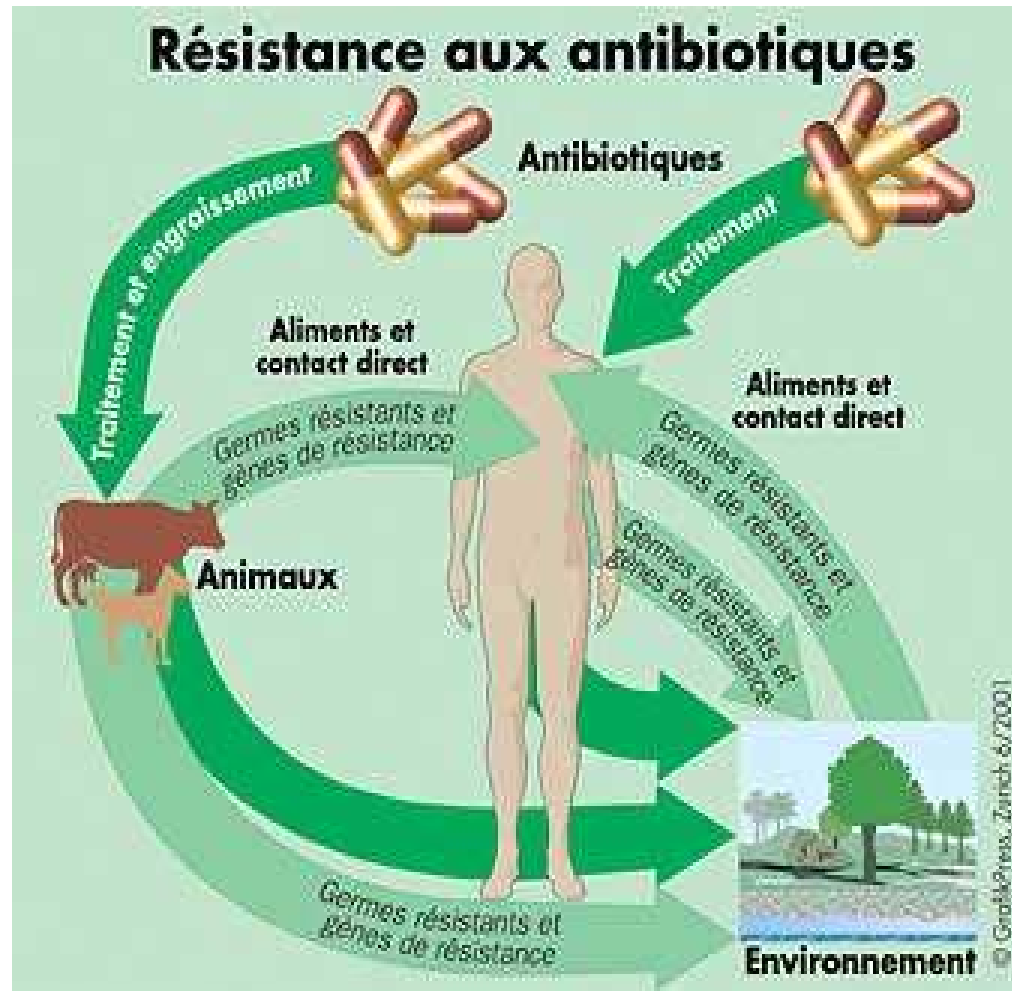
Type of antibiotic	Usage (kilograms of active ingredient)	
	Animal (1996 survey)	Human (1996 or 1997/98)
Cephalosporins (beta lactams, including penicillins)	121,603	314,498
Tetracyclines	323,151	47,500
Aminoglycosides (e.g. streptomycin)	37,058	5,409
Macrolides (e.g. erythromycin)	71,222	47,696

Selected data from: J. Harvey and L Mason. *The Use and Misuse of Antibiotics in Agriculture*. Part 1. *Current Usage*. Published December 1998 by Soil Association, Bristol, UK (email: [info@soilassociation.org](mailto:info@soilassociation.org)). Not all of the antibiotics listed in the publication are shown here.



Volume d'AB utilisés chez l'homme et l'animal

# Résistance aux antibiotiques



### Fréquence des pneumocoques pénicillo-résistants (CHUV)

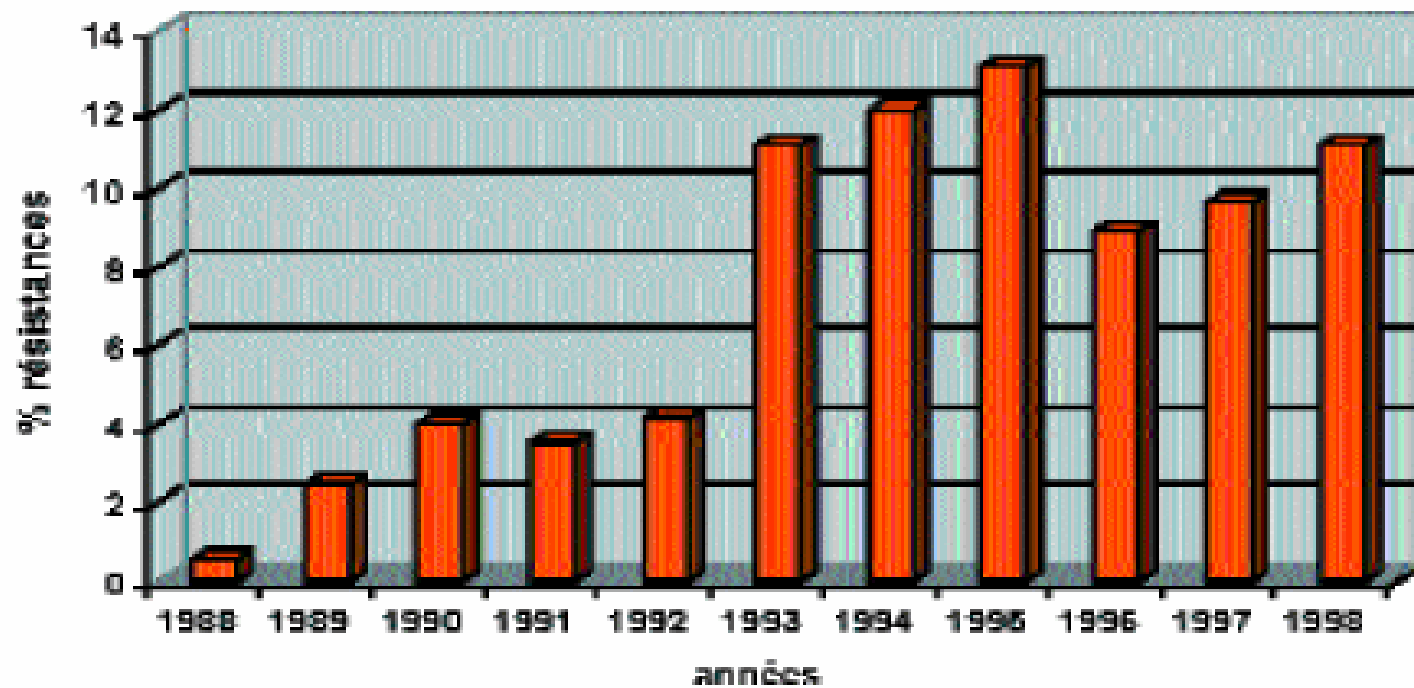
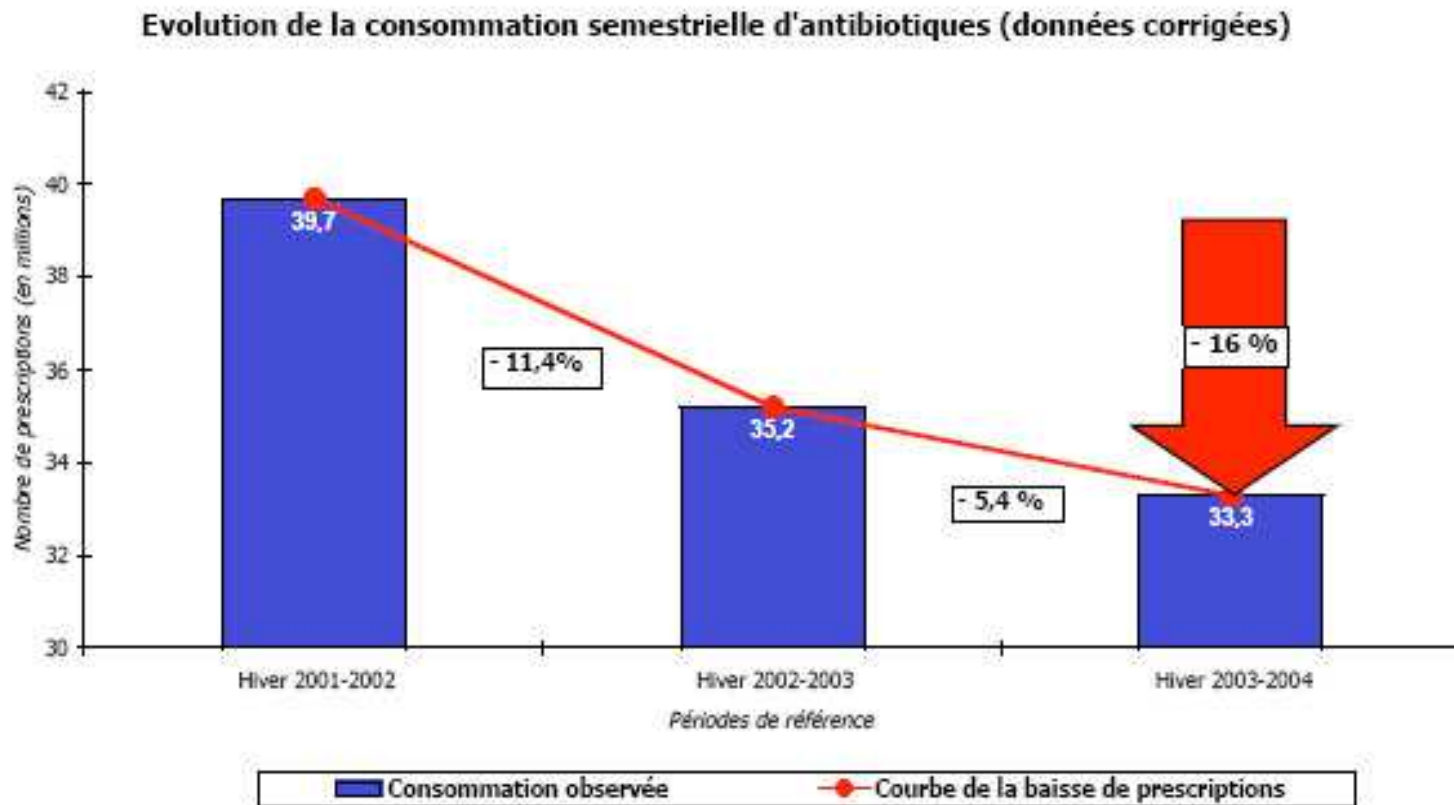


Fig. 1. Résistance du pneumocoque à la pénicilline.

Moreillon et coll. Résistance du pneumocoque. Rev Med Suisse Romande 2000 ; 120: 651-9.

## PRESCRIPTIONS: LA BAISSSE SE CONFIRME

- On observe, avec le développement du programme de santé publique sur le bon usage des antibiotiques, **une baisse globale de 16% des prescriptions depuis 2002, soit 6,4 millions de traitements inappropriés évités.**



Dans le cadre du partenariat conclu entre l'Institut Pasteur et l'Assurance Maladie, l'évaluation annuelle du programme antibiotiques permet d'estimer la baisse de consommation d'antibiotiques à 16% depuis 2002, à épidémie constante. Sur l'hiver 2003-2004 qui accuse une diminution globale de 5,4%, la tendance est particulièrement sensible chez les enfants, premiers consommateurs d'antibiotiques : c'est près de 8% de consommation en moins chez les 0-5 ans. Comme pour l'hiver 2002-2003, le suivi de la consommation nationale a été analysé à partir des données de l'Assurance Maladie et les résultats " corrigés des variations épidémiques " prennent en compte les fluctuations épidémiques observées par le réseau Sentinelle de l'INSERM. Des résultats positifs : il apparaît possible d'atteindre d'ici à 2008 une baisse de 25% qui permettrait de commencer à agir efficacement sur le phénomène de résistance bactérienne.

**La prescription d'antibiotiques varie selon les départements.**

Elle est plus élevée en Lozère (4,59 €), dans le Cantal (4,56 €), la Creuse (4,25 €) et en Corse du sud (4,24 €), contre une moyenne nationale de 3,23 €.

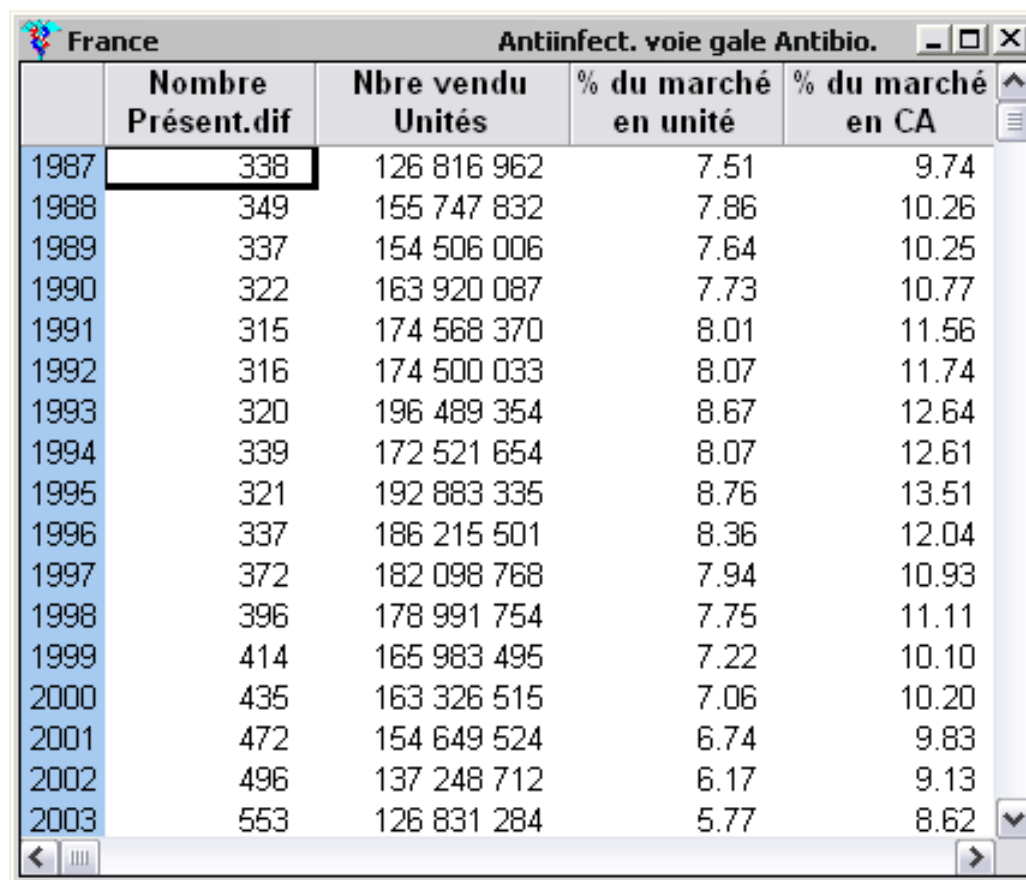
**Montant moyen de prescription d'antibiotiques,**

par acte, de janvier à juillet 2005 (données Cnamts, sept. 2005).





## Evolution du marché des antiinfectieux par voie générale : exemple des antibiotiques



	Nombre Présent.dif	Nbre vendu Unités	% du marché en unité	% du marché en CA
1987	338	126 816 962	7.51	9.74
1988	349	155 747 832	7.86	10.26
1989	337	154 506 006	7.64	10.25
1990	322	163 920 087	7.73	10.77
1991	315	174 568 370	8.01	11.56
1992	316	174 500 033	8.07	11.74
1993	320	196 489 354	8.67	12.64
1994	339	172 521 654	8.07	12.61
1995	321	192 883 335	8.76	13.51
1996	337	186 215 501	8.36	12.04
1997	372	182 098 768	7.94	10.93
1998	396	178 991 754	7.75	11.11
1999	414	165 983 495	7.22	10.10
2000	435	163 326 515	7.06	10.20
2001	472	154 649 524	6.74	9.83
2002	496	137 248 712	6.17	9.13
2003	553	126 831 284	5.77	8.62

Bien que le nombre de présentations différentes d'antibiotiques continue d'augmenter, le nombre d'unités vendues et le chiffre d'affaires baissent depuis 1996. Ce changement de tendance est lié aux consignes de rationalisation de prescription.

D'autre part, depuis 2002, la CNAMTS multiplie les campagnes de sensibilisation au bon usage des antibiotiques :

« Les antibiotiques, c'est pas automatique ! ».

# À propos des antibiotiques



Je peux cesser de prendre mes antibiotiques dès que je me sens mieux.

VRAI  
 FAUX



Les antibiotiques aident à traiter le rhume ou la grippe.

VRAI  
 FAUX



Je peux garder le reste de mes antibiotiques et les utiliser la prochaine fois que je serai malade.

VRAI  
 FAUX



Un mauvais usage des antibiotiques peut entraîner l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques.

VRAI  
 FAUX

Renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé ou visitez le site [www.antibiotiques-info.org](http://www.antibiotiques-info.org)



## Partenaires du PNIA

(Programme national d'information sur les antibiotiques)



LE MINISTRE DE LA SANTÉ  
ET DU BIEN-ÊTRE



The College of  
Family Physicians  
of Canada



THE LUNG ASSOCIATION  
L'ASSOCIATION DES PNEUMOLOGUES

CONTRACTED BY  
ROGERS  
MEDIA

Partenariats par une industrie et l'éducation de



