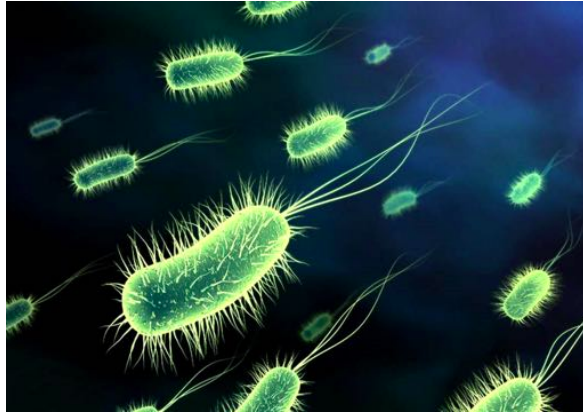


# INTRODUCTION AUX SCIENCES BIOPHARMACEUTIQUES

BPS 2510





## Étude de cas 1 : Agents antibactériens



# Intérêt

---

- Bien que la mortalité due aux infections bactériennes a diminué drastiquement (surtout dans les pays développés), les bactéries restent encore la source de grand nombre de morts.
- Quelques faits (OMS) :
  - Tuberculose = 2 millions de morts et 1/3 de la population est affecté ;
  - Infections des voies respiratoires = 1,9 millions morts infantiles ;
  - Infection intestinal = 1,4 millions de morts infantiles ;
  - De plus en plus de problème avec l'empoisonnement alimentaire (*E. coli*).

# Antibactériens

- Les antibactériens ont toujours un rôle important à jouer car leur domaine d'application est grand.



Conjonctivite bactérienne



Boutons (inflammation)




flétrissement



Chancre bactérien

# Histoire des antibactériens

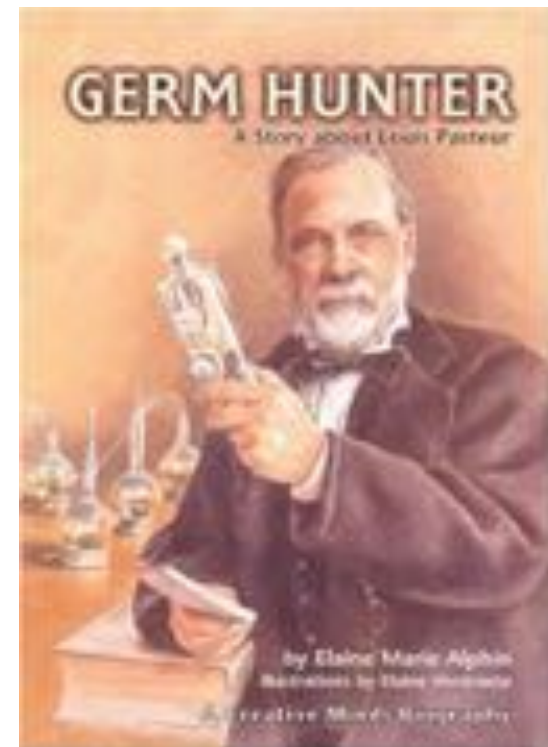
---

- 
- **Avant le 17<sup>ième</sup> siècle** : caillé de soja (Chine) ; vin – myrrhe – sels inorganiques (Grèce ancienne) ; miel (Moyen âge).
  - **1670** : Identification des bactéries (micro-organisme unicellulaire) par van Leeuwenhoek.
  - **Années 1860** : Travaux de Pasteur sur la fermentation (intervention des bactéries)
  - **1867** : Lister utilise le phénol comme antiseptique.
  - **Deuxième moitié du 19<sup>ième</sup> s.** : Association maladie – bactérie (ex. : Kock et la tuberculose)
  - **Début 20<sup>ième</sup> s.** : Paul Ehrlich, père de la chimiothérapie (utilisation de composés chimiques contre les infections – « magic bullet »)

# Histoire des antibactériens



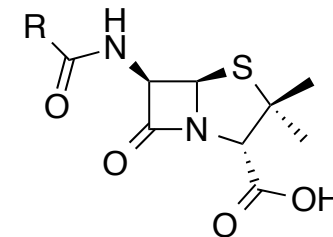
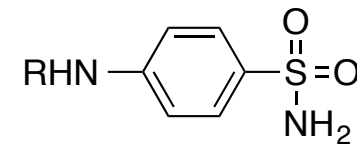
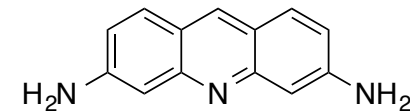
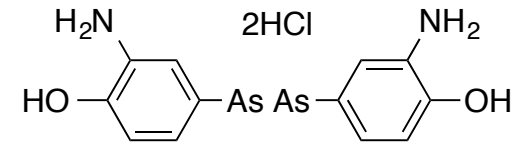
*Utilisation du phénol comme antiseptique*



*Le rôle des bactéries dans des processus biologiques*

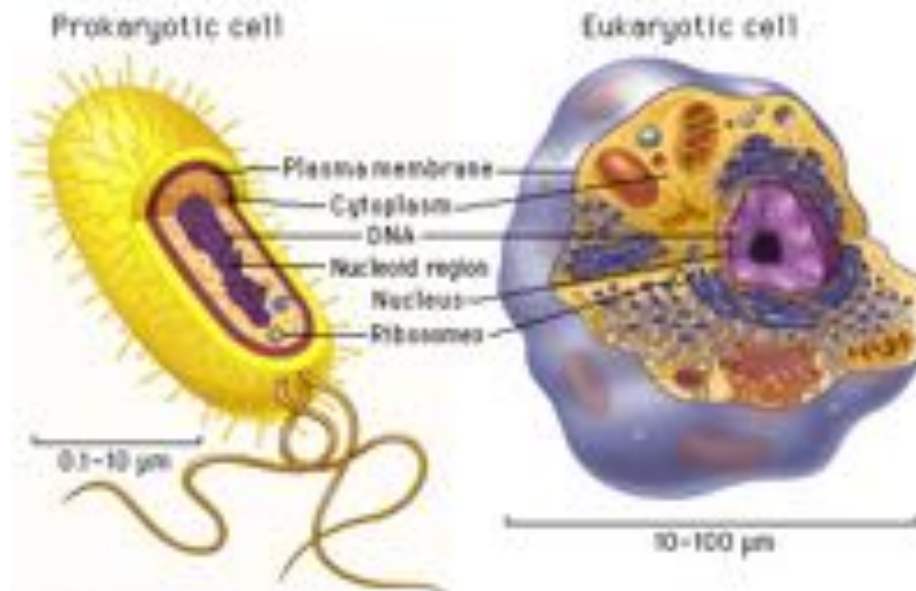
# Histoire des antibactériens

- 1910 : **Salvarsan** (Ehrlich) – 1<sup>er</sup> exemple d'agent antibactérien 100% synthétique.
- 1934 : **Proflavine** – utilisation durant la seconde guerre mondiale.
- Début des années 1940 : **Sulphonamides** – 1<sup>er</sup> antibactérien efficace contre les infections systémiques.
- ~ 1940 : Isolation de la **pénicilline** (Florey & Chain). Plus efficace que les sulphonamides
- 1944 – 1957 : découverte de nombreux types d'agents antibactériens : **Streptomycine** (1944), **Chloramphenicol** (1947), **Bacitracine** (1945), **Chlortetracycline** (1948), **Cephalosporine** (1955), etc.?



# Sélectivité

- Le succès des agents antibactériens est dû à leur \_\_\_\_\_
- Ils agissent sur les cellules bactériennes sans toucher aux cellules animales.
- Cette sélectivité s'explique par le fait que les **cellules bactériennes et animales sont différentes dans leurs structures et leur métabolisme.**



# Animale vs Bactérienne



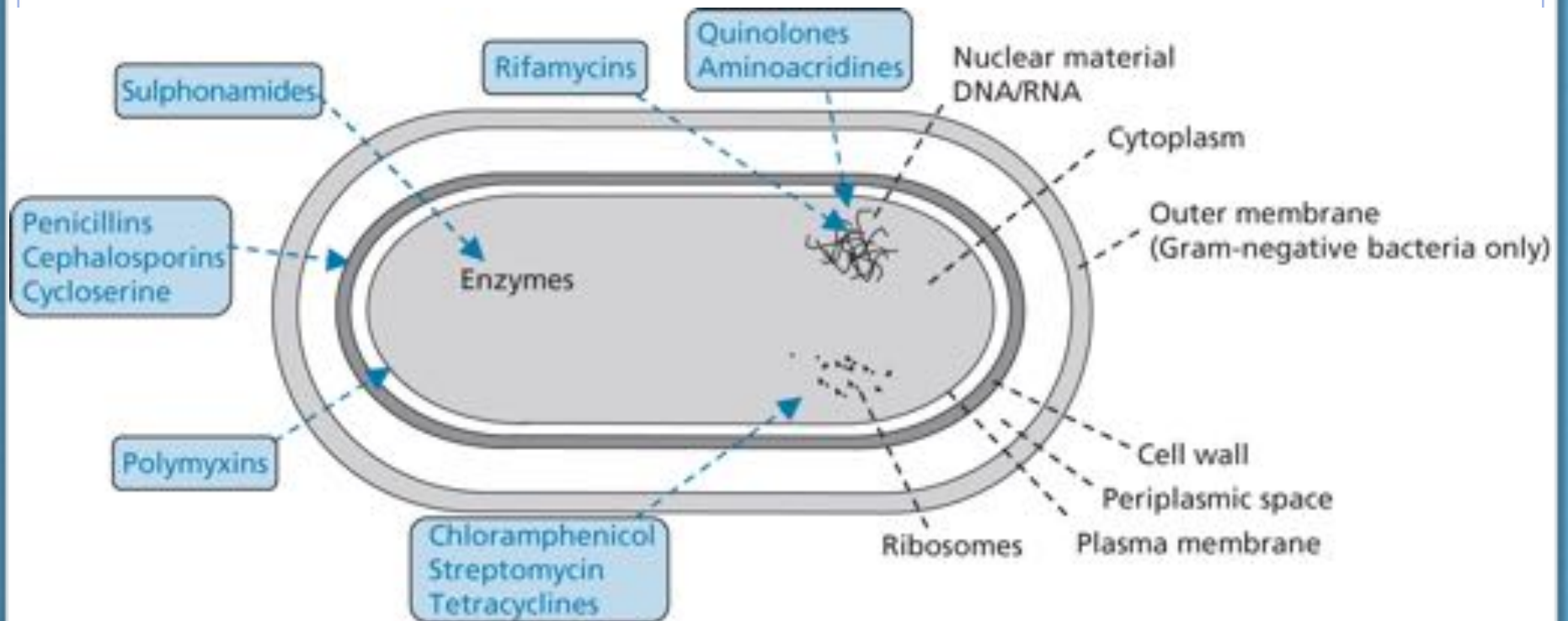
- Présence d'un noyau
  - Présence d'organelles (mitochondries, réticulum, ...)
  - Certaines biomolécules viennent de l'alimentation (pas besoin de certaines enzymes)
  - Absence d'une paroi cellulaire
- Pas de véritable noyau
  - Peu d'organelles
  - Biosynthèse de tous les éléments dont il a besoin (ex. : vitamines) → enzymes spécifiques
  - Présence d'une paroi cellulaire (important pour sa survie)

# Mécanismes d'action des antibactériens

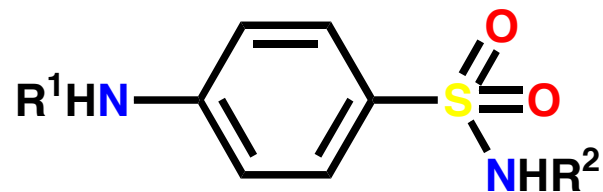
---

- Les agents bactériens peuvent agir de 5 façons différentes :
  - **Inhibition du métabolisme cellulaire** (ex. : sulphonamides) ;
  - **Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire** (ex. : pénicillines, cephalosporines, glycopeptides,...) ;
  - **Interactions avec la membrane plasmique** (ex. : polymyxines, tyrothricine,...) ;
  - **Action sur la synthèse des protéines** (ex. : tetracyclines, chloramphenicol, rifamycines,...) ;
  - **Inhibition de la traduction et réplication de l'acide nucléique** (acide nalidixique, proflavine,...)

# Mécanismes d'action des antibactériens



# LES SULPHONAMIDES



# De la teinture à la chimie médicinale

- En 1935, découverte de propriétés antibactériennes d'une teinture rouge, **le prontosil**.
- Le prontosil agit *in vivo* mais pas *in vitro* ( \_\_\_\_\_ )  
( \_\_\_\_\_ ) → espèce active = sulphanilamide

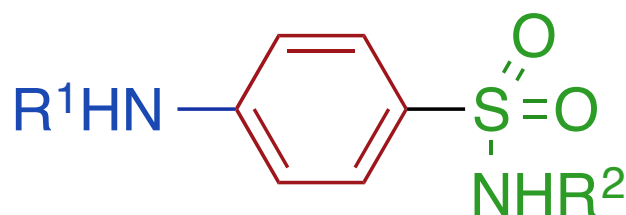


- Le prontosil agit donc comme \_\_\_\_\_ .
- **La sulphanilamide** est le premier agent bactérien synthétique agissant sur une grande variété de bactéries.

# SAR sur les sulphonamides

- Une étude structure-activité a permis de mettre en évidence les parties essentiels à l'activité des sulphonamides.

**Aromatique : essentiel**



**Groupe *para*-amino :**

- Amine primaire (R<sup>1</sup>=H) important ;
- Groupe amide (R<sup>1</sup>=acyle) permis → pro-drogue ;
- La substitution en *para* est essentiel.

**Sulfonamide :**

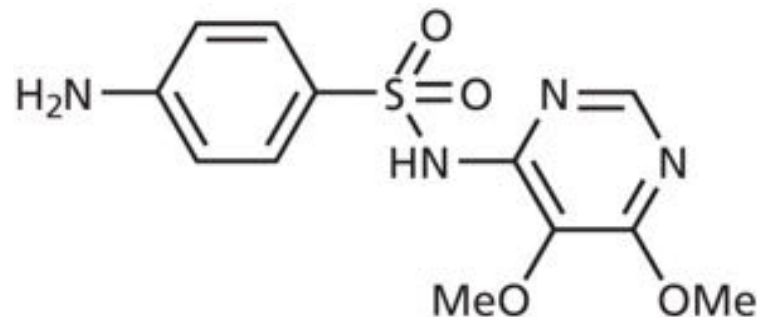
- Groupe essentiel ;
- Amine peut être primaire ou secondaire ;
- R<sup>2</sup> peut varier.
- Si R<sup>2</sup> = hétérocycle ou aromatique, effets sur la pharmacocinétique

# Les pro-drogues amides

- **Les dérivés amides ( $R^1$ =acyle)** des sulfonamides voient leur intérêt dans les **propriétés pharmacocinétiques** :
  - L'amide va réduire la polarité du sulfonamide ;
  - L'amide ne peut pas s'ioniser ;
  - Le groupe acyle augmente le caractère hydrophobe ;
  - Elle peut traverser facilement la paroi intestinale ;
  - Elle est métabolisée par des enzymes (ex. : peptidases) *in vivo* → génération de l'amine primaire, essentiel pour l'activité.
  - L'amine primaire obtenue après métabolisation peut former des interactions ioniques ou être un fort donneur de ponts H.

# Applications

- Avant l'apparition de la pénicilline, les médicaments « sulpha » étaient LE choix pour traiter les maladies infectieuses.
- Les sulphonamides ont joué un rôle important dans l'Histoire. Ils ont sauvé la vie de Winston Churchill.
- De nos jours, les pénicillines ont supplanté les sulphonamides mais il y a un retour de leur utilisation et donc la synthèse de nouveaux dérivés.  
ex. : Sulphadoxine



# Applications

- Actuellement les sulphonamides ont plusieurs applications en médecine.



Traitement des infections urinaires



Traitement des infections intestinales



Solution pour les yeux



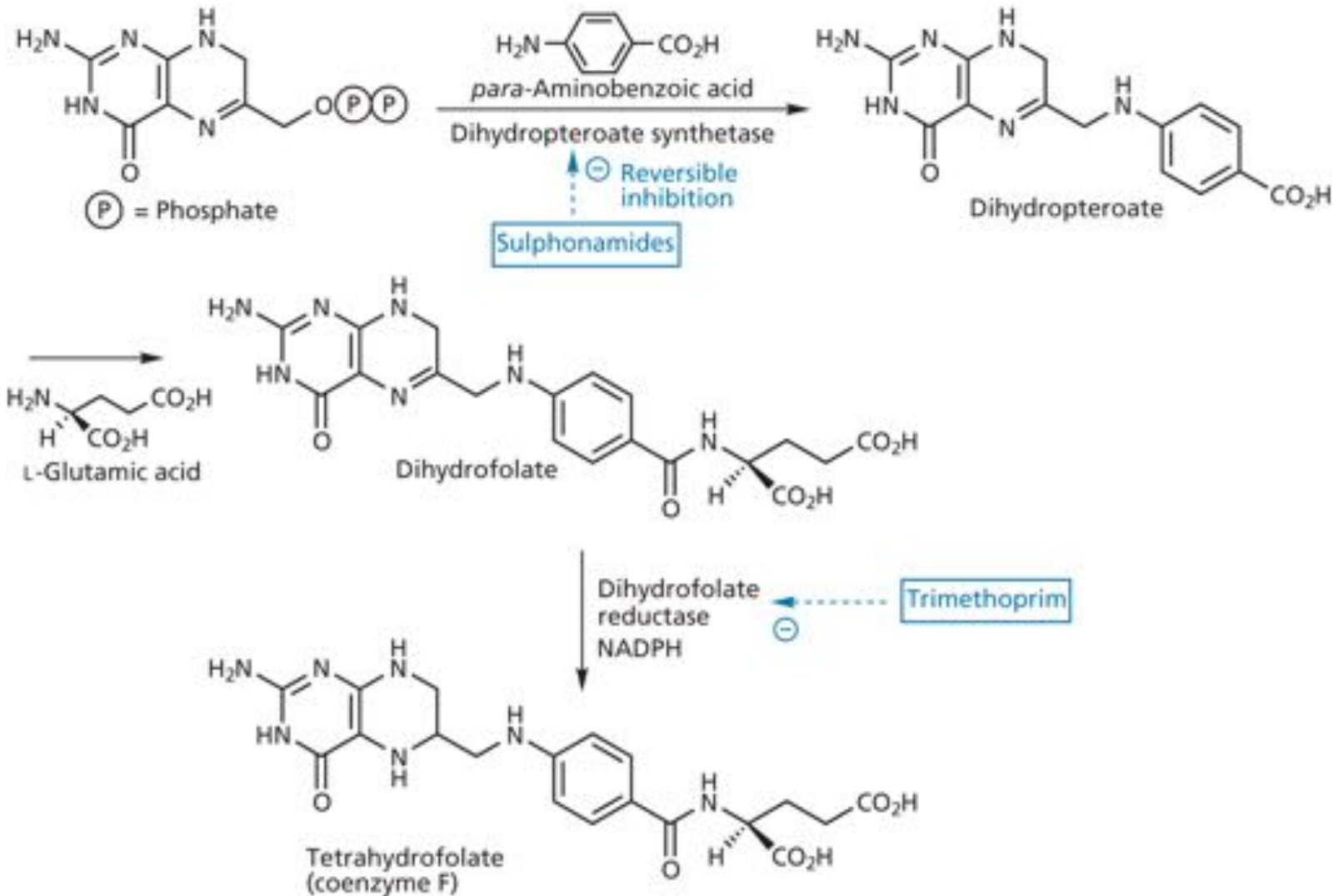
Traitement des infections des muqueuses

# Mode d'action

---

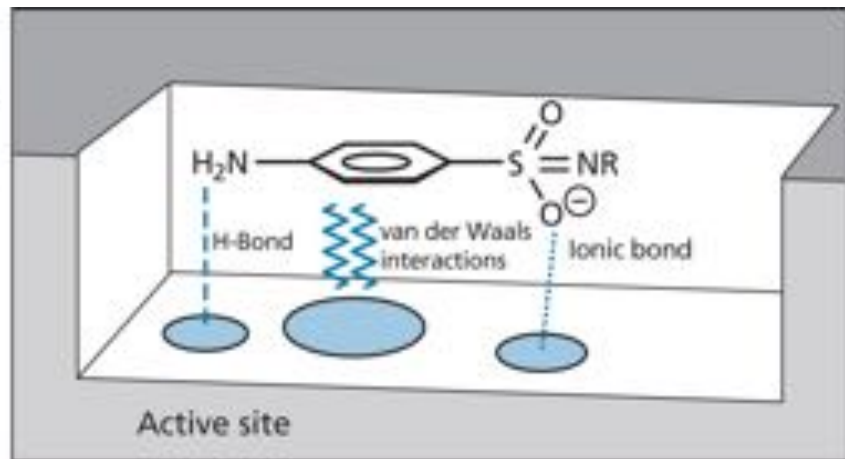
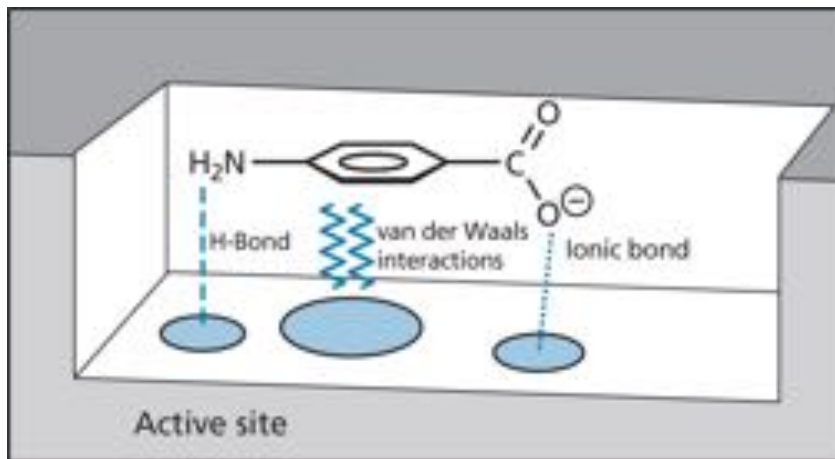
- Les sulphonamides sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme *dihydropteroate synthetase* (uniquement présent dans les bactéries).
- Cette enzyme intervient dans la synthèse du **tétrahydrofolate**, co-facteur important dans la synthèse de l'acide nucléique pyrimidine.
- Donc en empêchant la synthèse de ce co-facteur, les sulphonamides bloquent la synthèse de l'ADN → la bactérie ne grossit plus et ne se divise plus.
- Les sulphonamides ne tuent pas directement les bactéries. Ils donnent du temps au système immunitaire d'agir en empêchant les bactéries de se multiplier → \_\_\_\_\_.

# Mécanisme d'action



# Mécanisme d'action

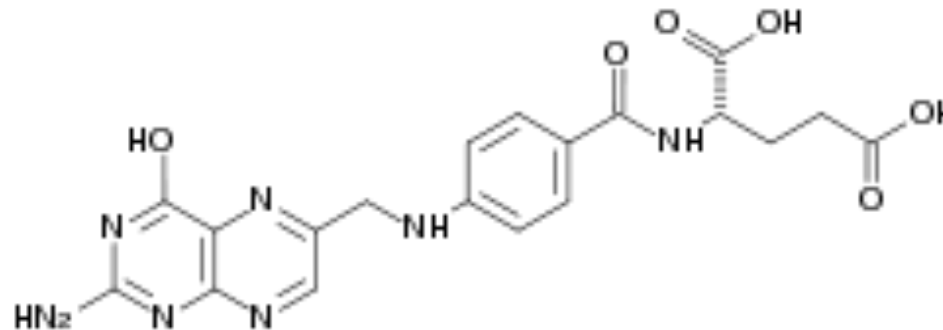
- Les sulphonamides miment l'acide *p*-aminobenzoïque et se fixent dans le site actif de l'enzyme.



- Certaines souches acquièrent une immunité en produisant plus d'acide *p*-aminobenzoïque.

# Sélectivité

- Le tétrahydrofolate est également synthétisé dans les cellules humaines. (important pour leur survie) Mais la voie biosynthétique est différente → **sélectivité**.
- Les cellules humaines n'utilisent pas la *dihydropteroate synthetase*.
- Les cellules humaines utilisent l'acide folique (vitamine B9) comme précurseur de synthèse, acheminé par des protéines de transport.

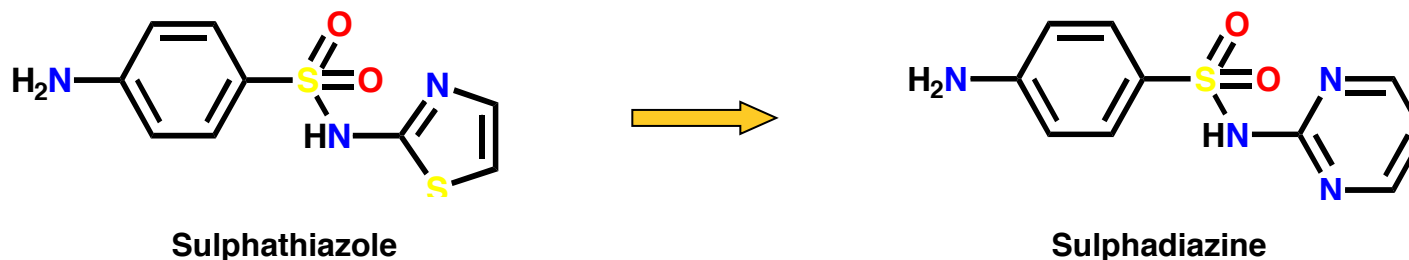


# Réduction de la toxicité

- La toxicité des sulphonamides est surtout due à leur faible solubilité et à celle de certains de ses métabolites.

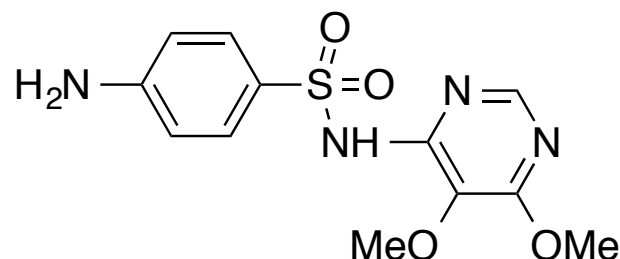


- En jouant sur le groupe R<sup>2</sup>, on peut diminuer la toxicité en rendant la molécule plus soluble.

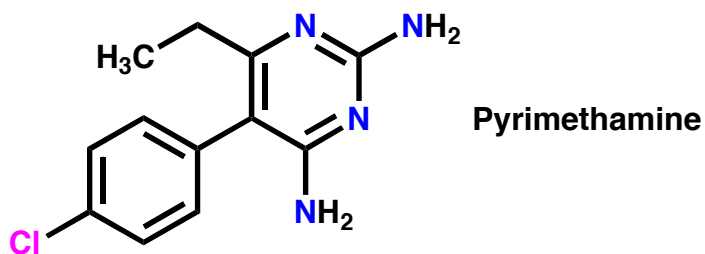


# Exemples de sulphonamides

## Sulphadoxine

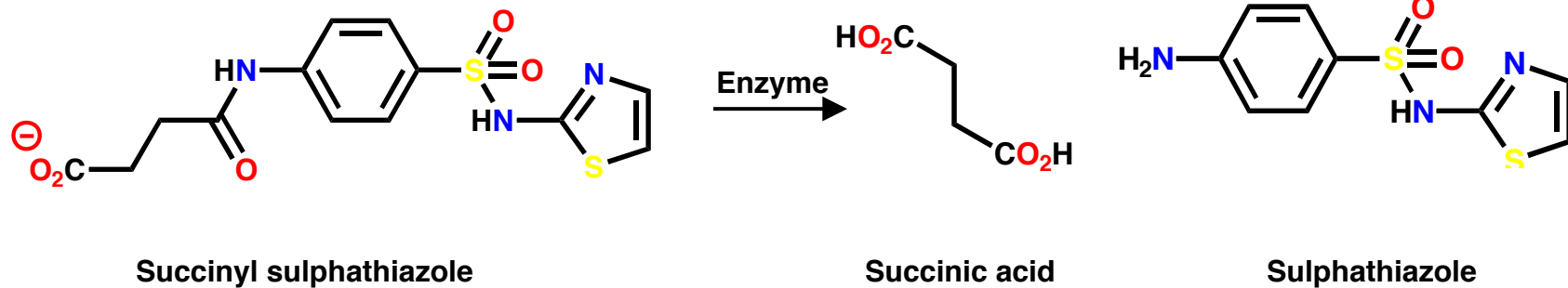


- Sulphonamide de nouvelle génération.
- Grande période d'activité.
- Utilisé contre la malaria (Fanisdar = sulphadoxine + pyrimethamine)



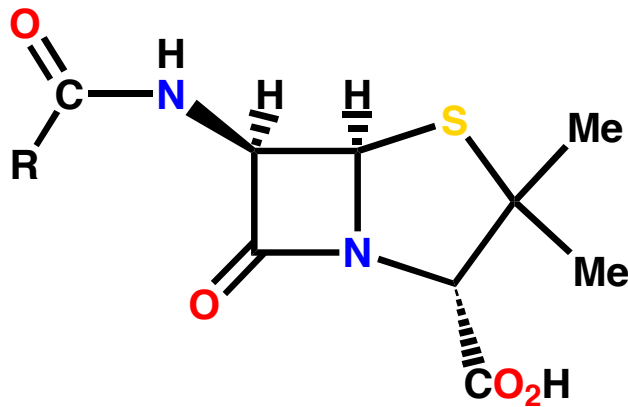
# Exemples de sulphonamides

## Succinyle sulphathiazole

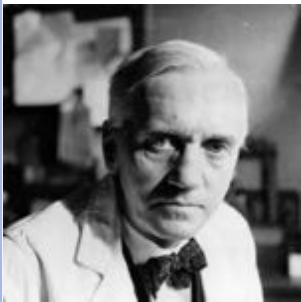


- **Pro-drogue.**
- Sous forme ionique dans les conditions légèrement acide de l'intestin.
- Trop polaire pour traverser la paroi intestinale.
- Hydrolysé par les enzymes de l'intestin.
- Utilisé contre les **infections intestinales.**

# LES PÉNICILLINES



# Les pénicillines à travers le temps



- **1877** : **Pasteur et Joubert** découvrent que certaines moisissures produisent des substances toxiques pour les bactéries. (et pour l'humain aussi)
- **1928** : Découverte par **Fleming** d'une substance toxique pour les bactéries provenant de champignons *Penicillium* → Pénicilline. Et n'est pas toxique pour les mammifères.  
Fleming n'a pu isoler le principe actif et a tiré la conclusion que la pénicilline est trop instable pour être utilisée.
- **1938** : **Florey et Chain** ont réussi à isoler et à purifier la pénicilline (lyophilisation et chromatographie)
- **1941** : Premiers essais cliniques de la pénicilline couronnés de succès.

# Les pénicillines à travers le temps



**1944** : Production en masse de la pénicilline (fermentation) aux USA pour faire face à la recrudescence de blessés (jour J).

**1945** : Résolution de la structure de la pénicilline par **Dorothy Hodgkins**. (rayons X)

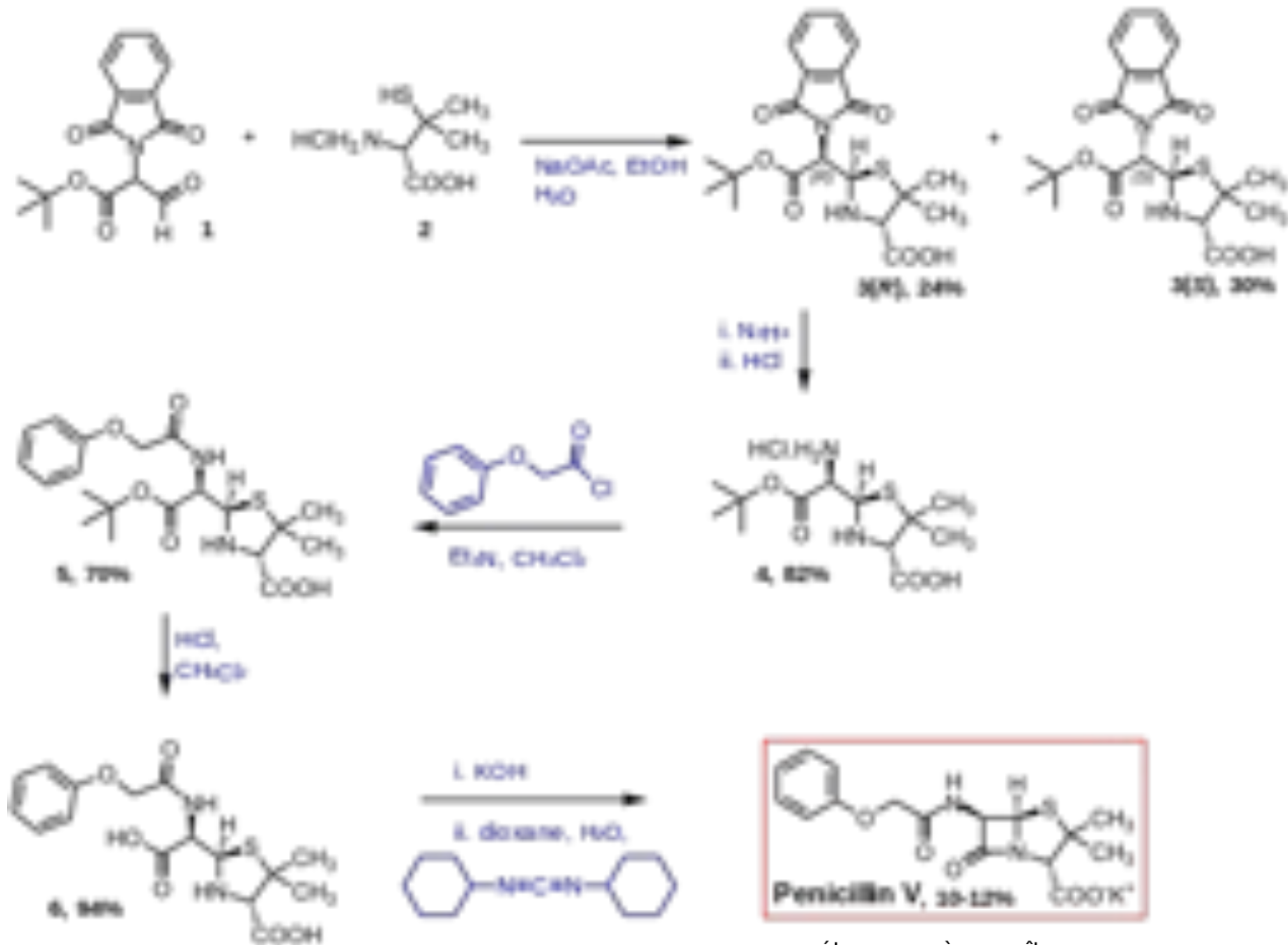


**1957** : Première synthèse totale de la pénicilline par **Sheehan**. (pas d'utilité commerciale)

**1958** : **Beechams** isole un intermédiaire biosynthétique (**acide 6-aminopenicillanique ou 6-APA**) de la pénicilline qui va simplifier la synthèse de dérivés de la pénicilline.

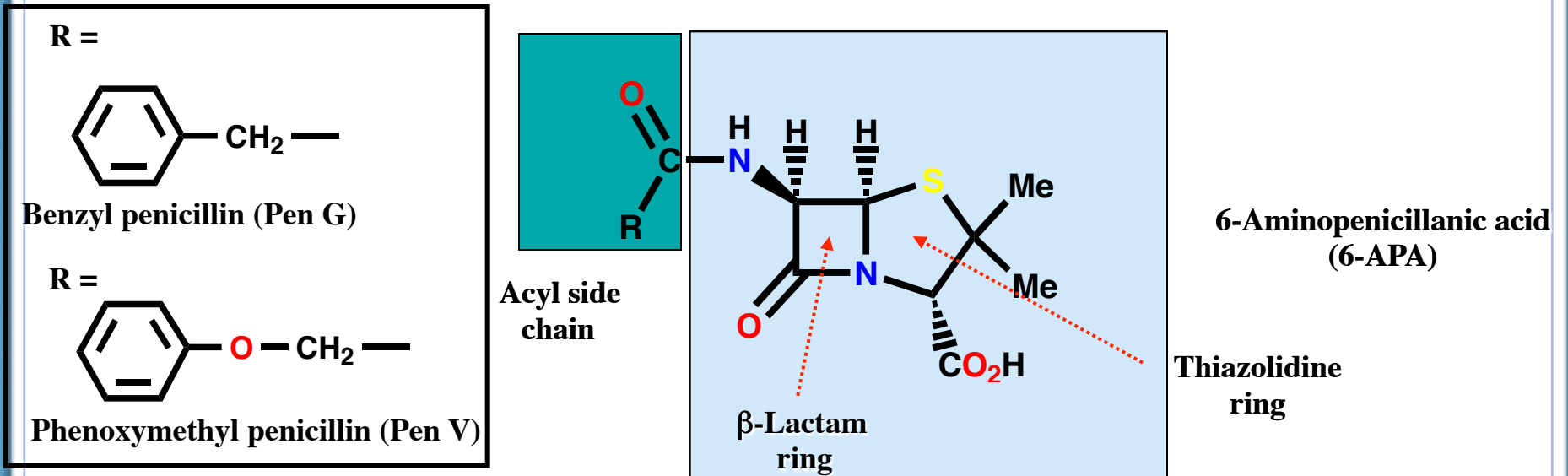
**1976** : **Beechams** découvre **l'acide clavulanique**, inhibiteur de  $\beta$ -lactamase pouvant aider les pénicillines des garder leur efficacité vis-à-vis des bactéries.

# Première synthèse totale de la pénicilline

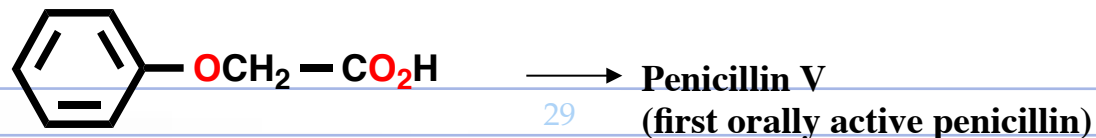
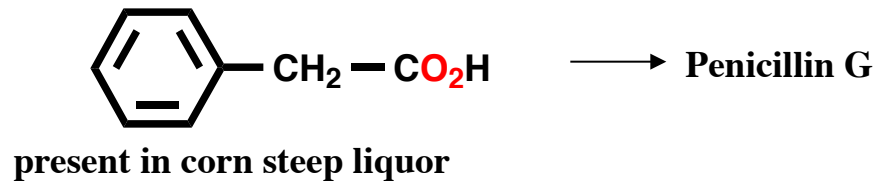


étapes pas à connaître

# Structures des pénicillines

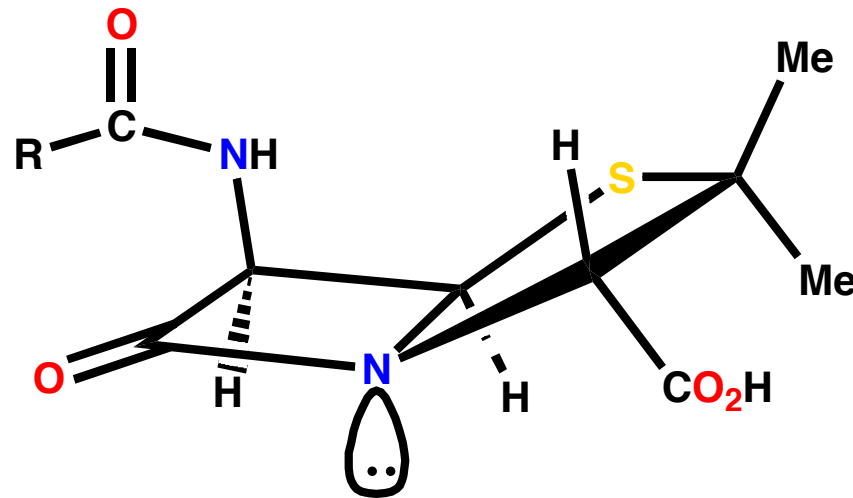


- La groupement acyle dépend de l'acide carboxylique présent dans la solution de fermentation.



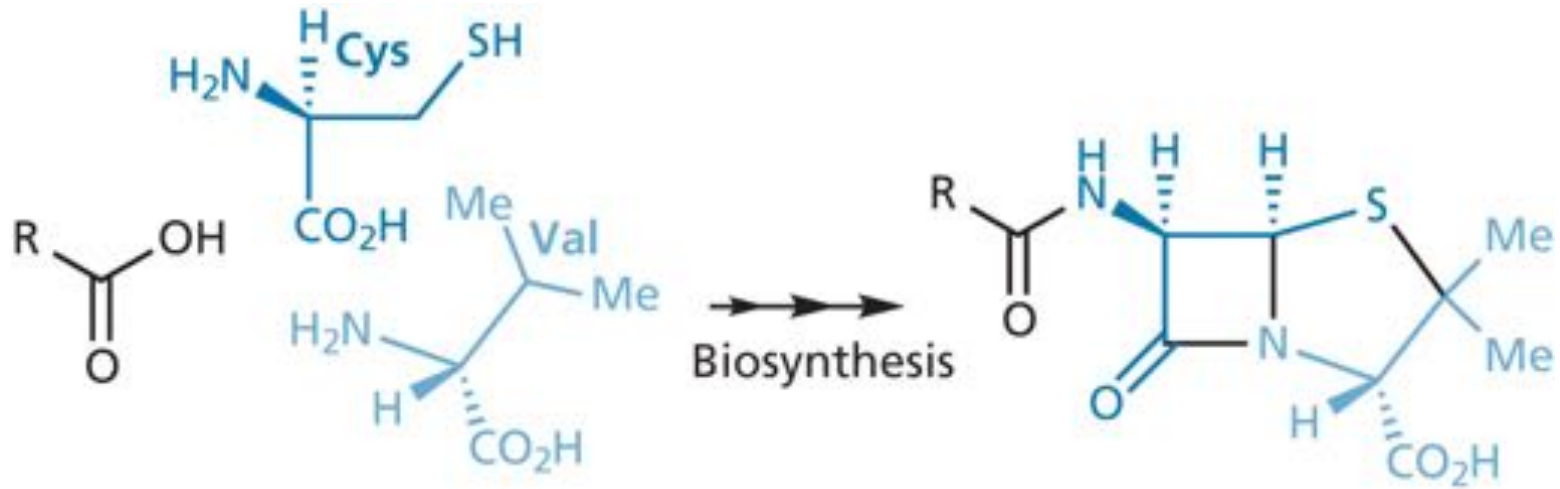
# Structures des pénicillines

- Les pénicillines prennent la **conformation enveloppe**.

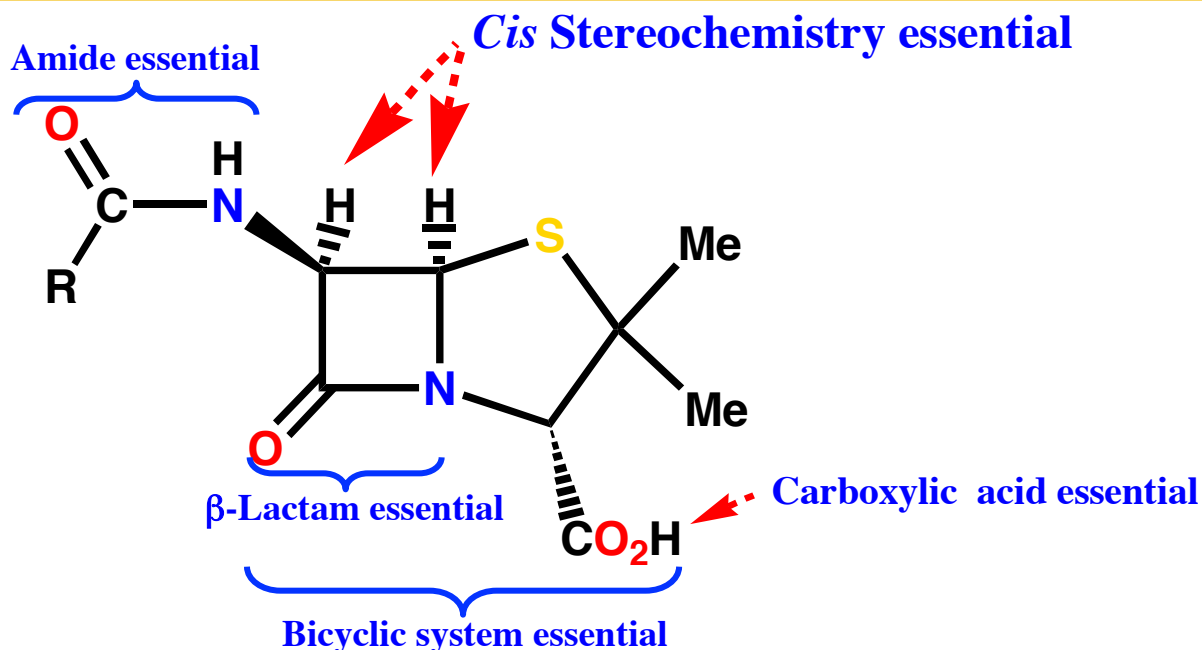


# Biosynthèse des pénicillines

- La structure du **6-APA** suggère que la valine et la cystéine sont les acides aminés de départ.



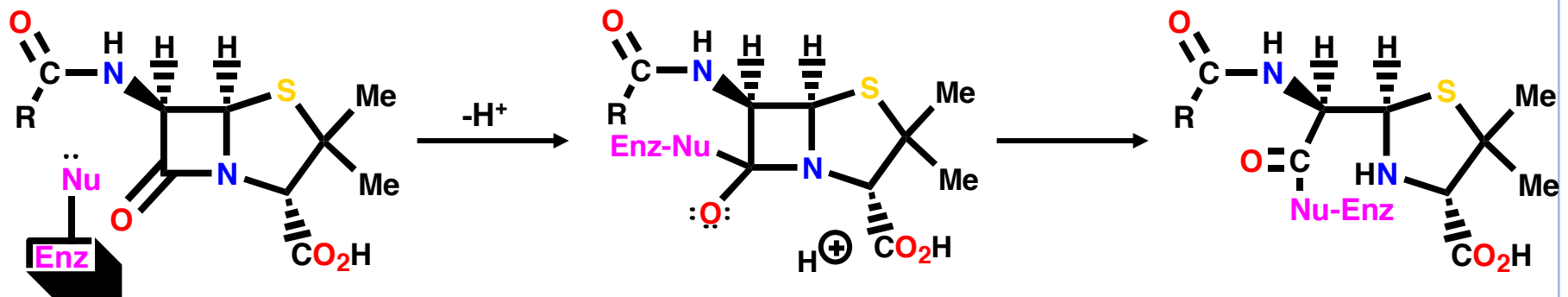
# SAR sur les pénicillines



- Le groupe amide et acide carboxylique sont importants pour l'ancrage ;
- L'acide carboxylique se lie sous forme d'ion carboxylate ;
- Le mécanisme fait intervenir le cycle  $\beta$ -lactame ;
- L'activité est associée à la tension de cycle de la  $\beta$ -lactame (conférée par le bicyclic) ;
- Aucune grande variation possible.

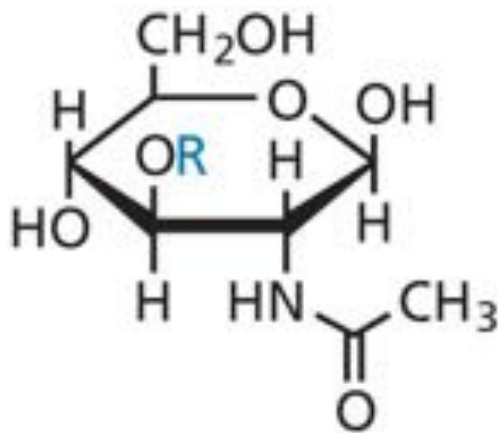
# Mécanisme d'action

- Les pénicillines inhibent la *transpeptidase*, enzyme bactérienne intervenant dans la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie.
- Le cycle  $\beta$ -lactame joue un rôle important dans mode d'action des pénicillines en réagissant avec la sérine du site actif.
- Les pénicillines se lient donc dans le site actif de l'enzyme de façon covalente  $\rightarrow$  inhibition irréversible.



# Paroi cellulaire bactérienne

- Contrairement aux cellules mammifères, **les cellules bactériennes possèdent un paroi cellulaire essentielle à leur survie** → cible idéale pour des agents antibactériens.
- La paroi bactérienne est constituée de peptidoglycanes :
  - **Glycane** : polymère linéaire constitué de 2 types de sucres (NAM et NAG)
  - **Peptide** : chaîne permettant de lier les glycanes pour former la paroi . Présence d'acides aminés D.

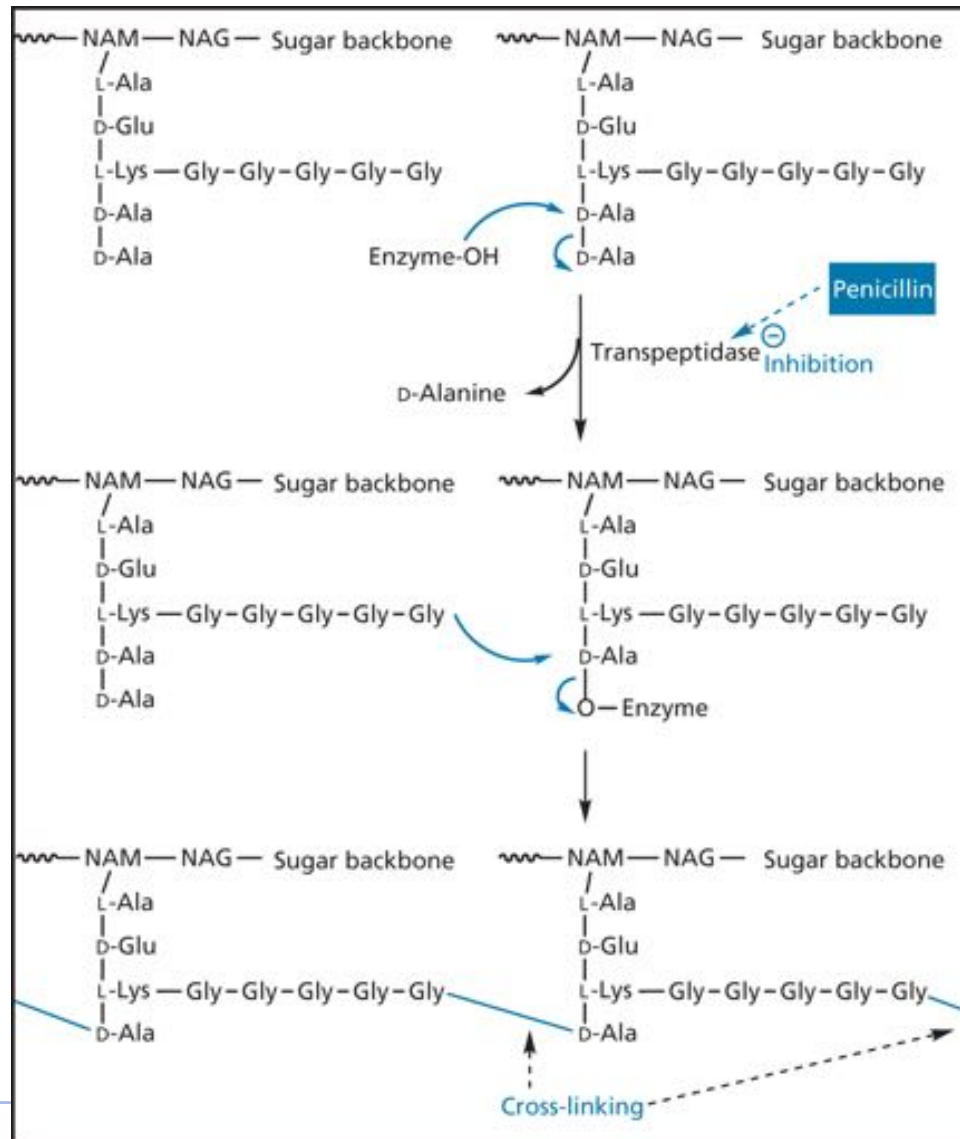


R = H → NAG = N-acetylglucosamine

R = CHMeCO<sub>2</sub>H → NAM = acide N-acetylmuramique



# Paroi cellulaire bactérienne

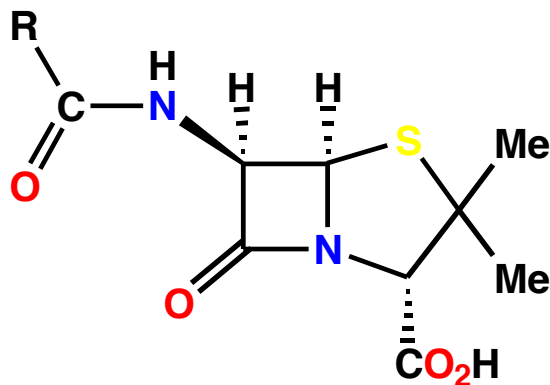


Humains n'ont pas la D-alanine, seulement la L-alanine

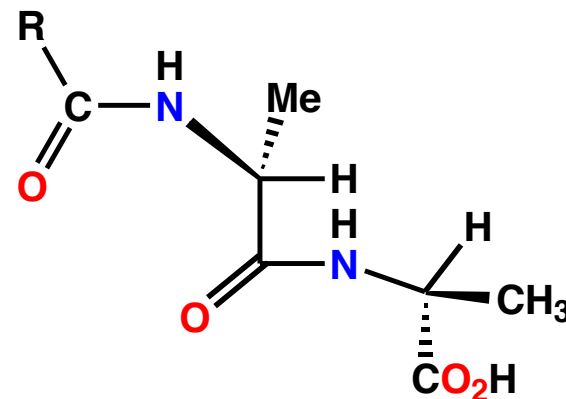
transpeptidase = bactérienne

# Mécanisme d'action

- En se liant à la transpeptidase, **la pénicilline**, par sa structure, **empêche l'accès au site actif** :
  - **au substrat** : pas de réticulation des peptidoglycane → paroi fragilisée
  - **à l'eau** : pas d'hydrolyse possible de la liaison enzyme-pénicilline → l'enzyme ne sert plus à rien.
- Il a été émis comme hypothèse que les **pénicillines miment le dipeptide, D-Ala-D-Ala**, permettant la réticulation.



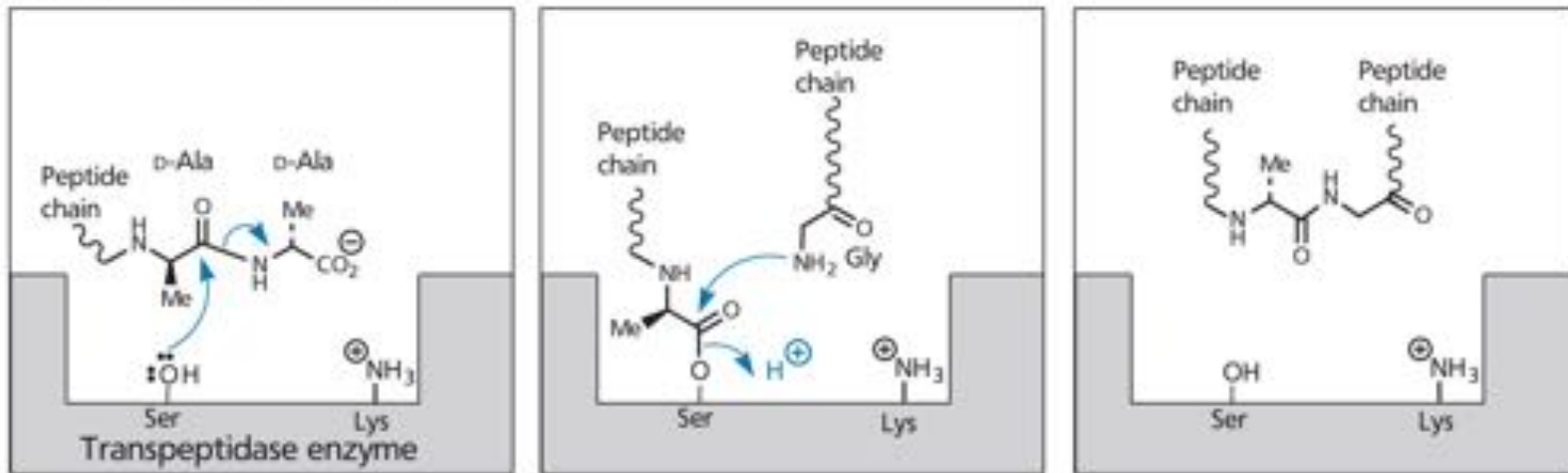
Penicillin



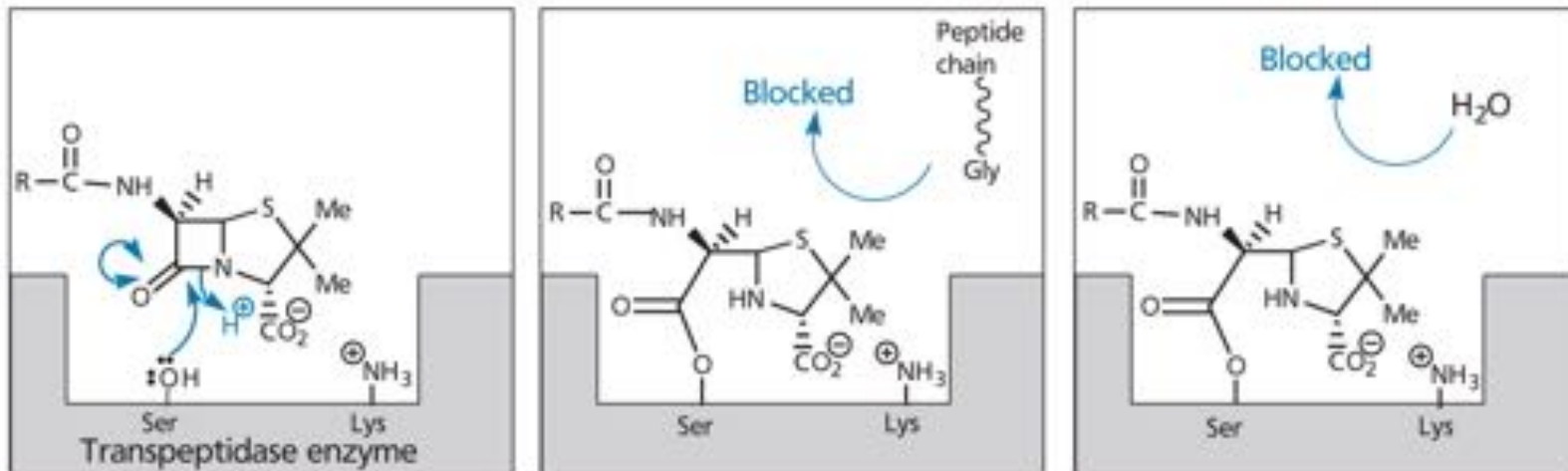
Acyl-D-Ala-D-Ala

# Mécanisme d'action

(a) Transpeptidase cross-linking



(b) Penicillin inhibition



# Résistance aux pénicillines

---

- L'efficacité des pénicillines varie en fonction du type de bactérie.

ex. : *Streptococci* = sensible ;

*Pseudomonas aeruginosa* = résistant ;

*S. aureus* = acquiert une résistance à long terme.  
gram positif avec résistance

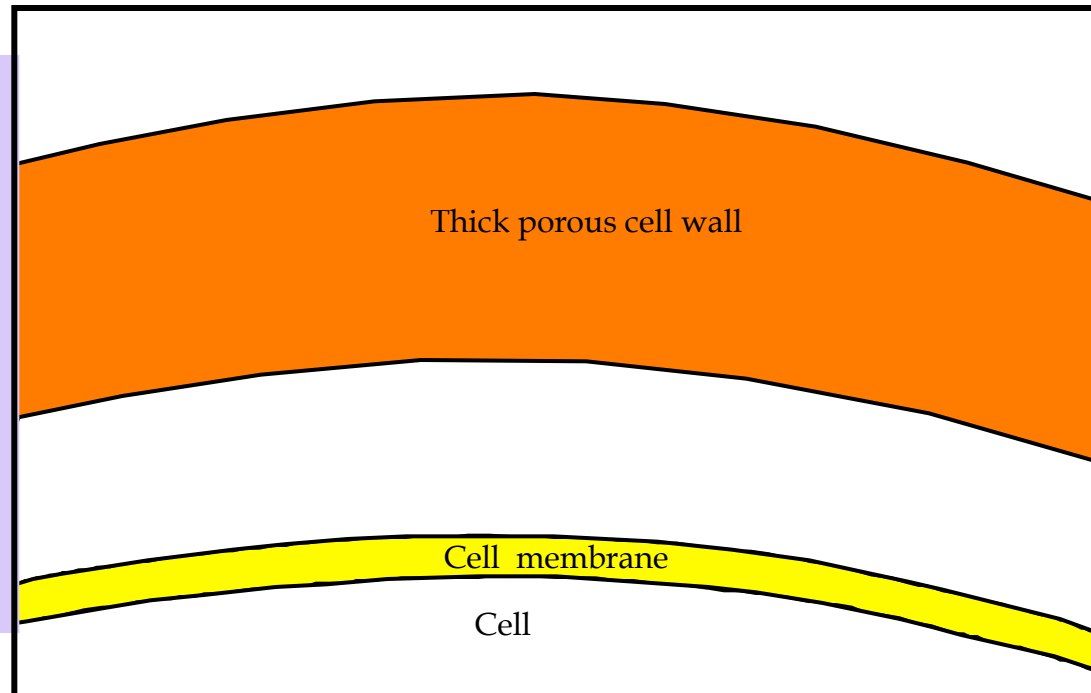
- Cette variation d'efficacité peut dépendre de divers facteurs :
  - Type de paroi cellulaire ;
  - Présence de  $\beta$ -lactamases ;
  - Forte concentration de transpeptidase ;
  - Affinité avec les différentes souches de la transpeptidase ;
  - Mutation.

# Résistance aux pénicillines

---

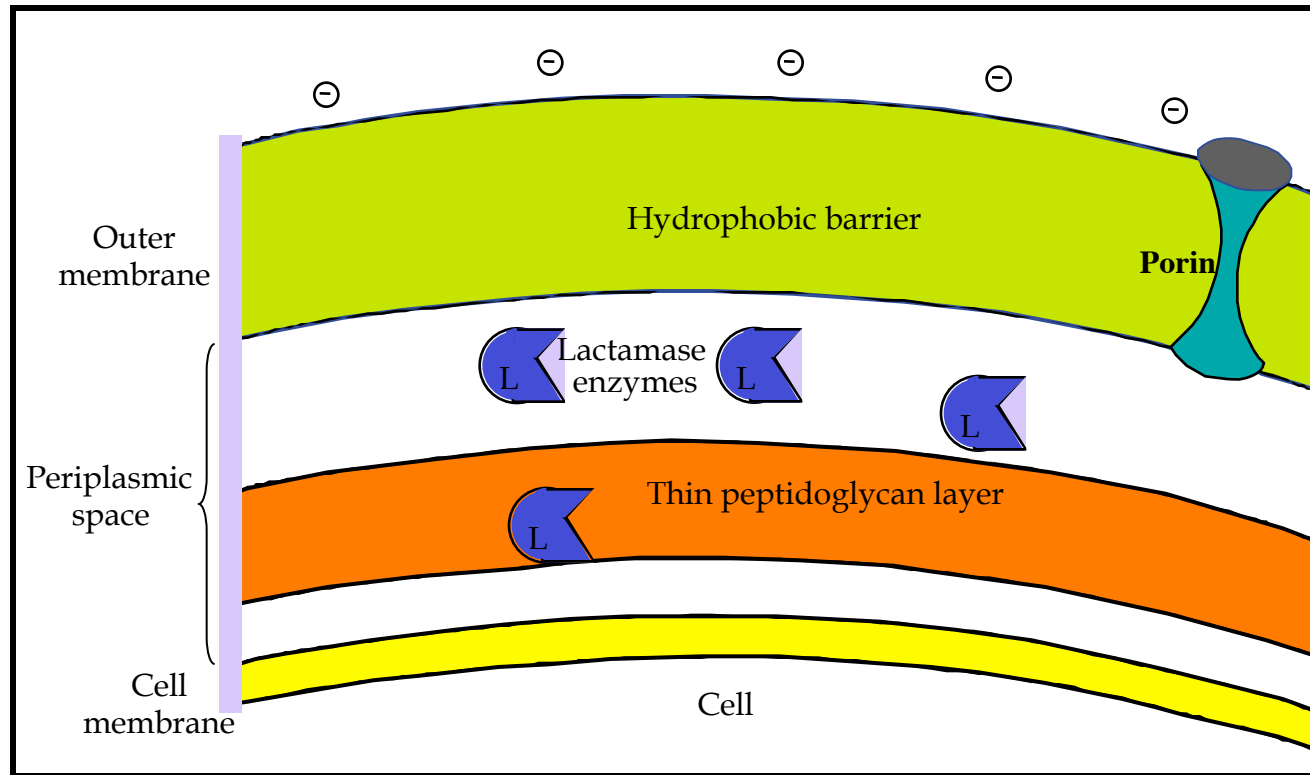
- Pour être efficace, les pénicillines doivent traverser la paroi cellulaire bactérienne afin d'atteindre la transpeptidase.
- Il existe deux types de parois bactériennes :
  - Gram positif : paroi plus épaisse ;
  - Gram négatif : paroi plus fine.
- Les pénicillines sont plus efficaces, en général, contre les bactéries gram positif que gram négatif bien que la paroi est plus épaisse.

# Gram +



- Paroi épaisse mais poreuse ;
- Pas de membrane de protection ;
- Les pénicillines traversent facilement la paroi ;
- Bactéries Gram + plus sensibles aux pénicillines.

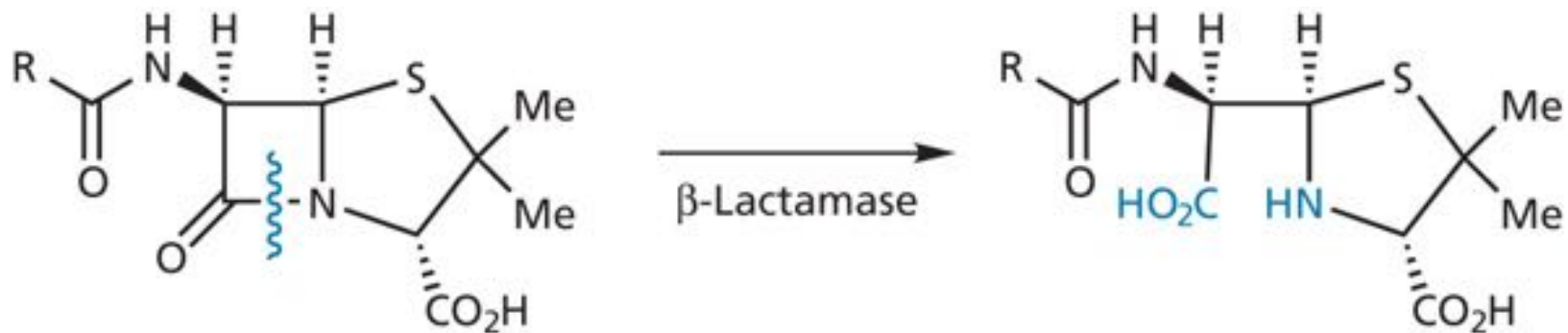
# Gram -



- Fine paroi cellulaire ;
- Membrane de protection hydrophobe ;
  - Agit comme une barrière
- Bactéries Gram - moins sensibles aux pénicillines.

# Les $\beta$ -lactamases

- La méthode de résistance la plus efficace que les bactéries ont trouvé est la synthèse de  $\beta$ -lactamases.
- Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes qui vont hydrolyser les pénicillines et ainsi inhiber leur action.



- Les gram  $-$  possèdent naturellement des  $\beta$ -lactamases  $\rightarrow$  moins sensibles aux pénicillines.
- Les gram  $+$  peuvent muter pour pouvoir produire des  $\beta$ -lactamases.

# Les analogues de la pénicilline G

---

- Le but de synthétiser des analogues de la pénicilline :
  - 
  -
- La synthèse d'analogues doit être efficace, peu cher et avoir une certaine flexibilité.
- La synthèse totale n'est donc pas une option.  
ex. : Pénicilline G - rendement 1% (Sheehan)
- Deux options :
  - Fermentation ;
  - Voie semi-synthétique.

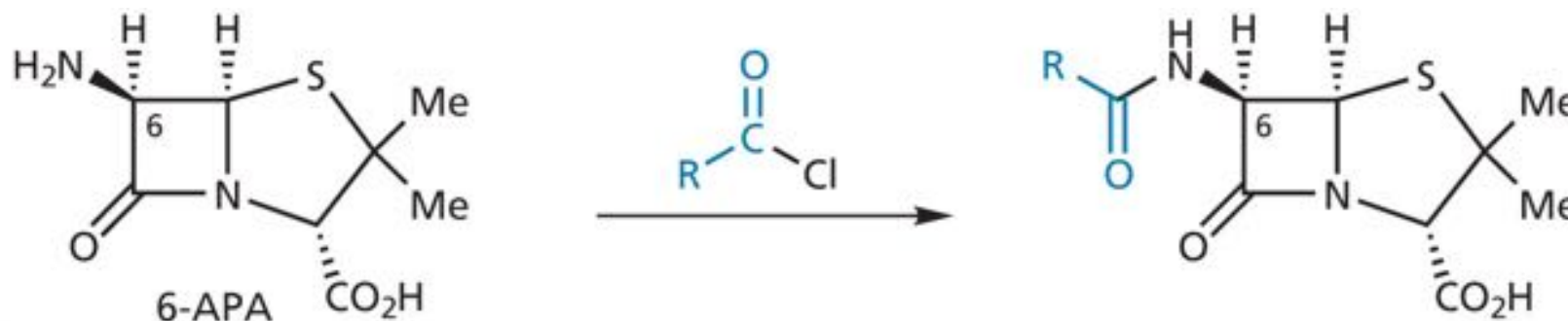
# Les analogues de la pénicilline G

## 1) Par fermentation

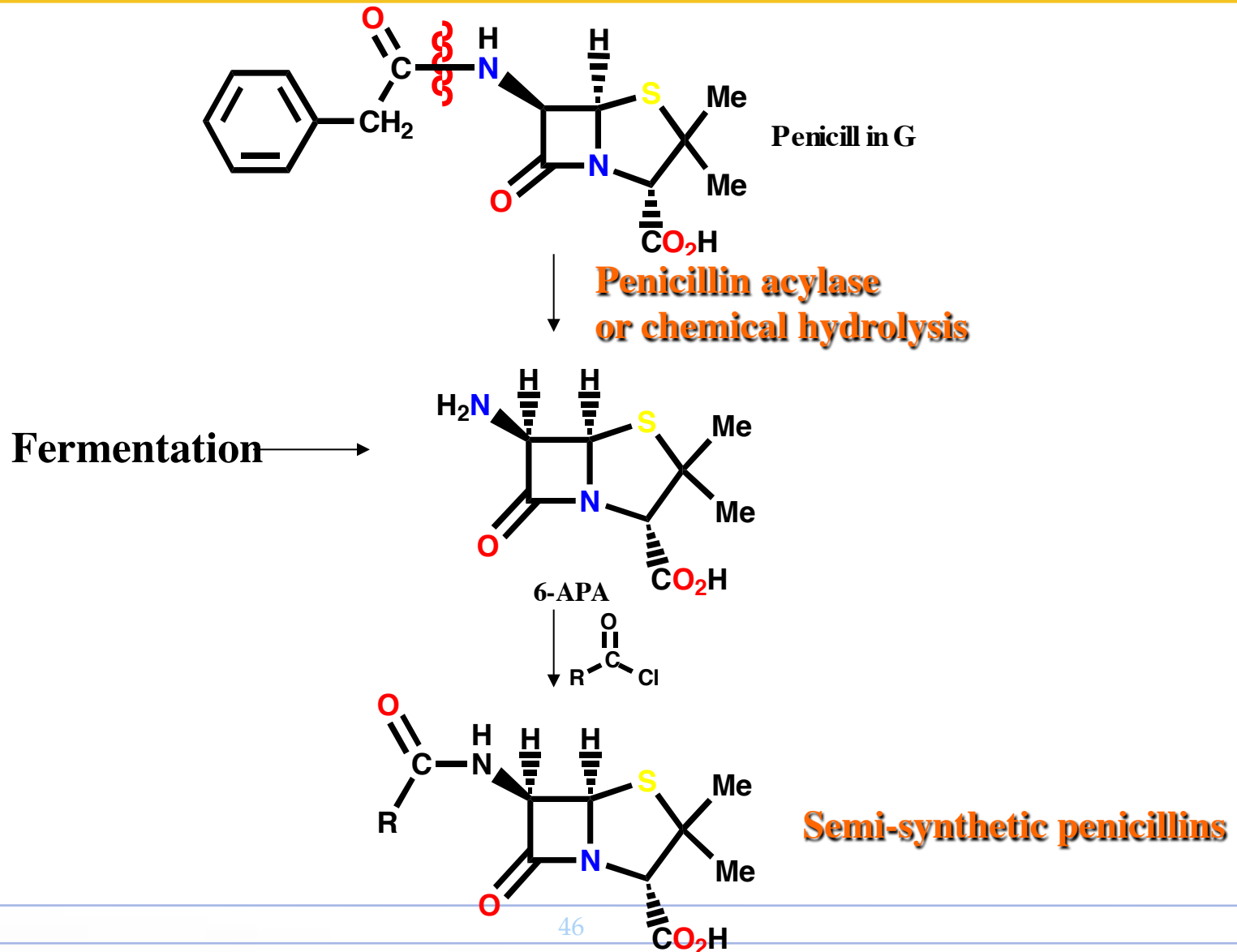
- Ajout d'acides carboxyliques différents dans le média ;
- Limité à des acides carboxyliques non-ramifié en position  $\alpha$  ( $RCH_2COOH$ ) ;
- Technique fastidieuse et lente.

## 2) Voie semi-synthétique

- Utilisation d'un produit naturel comme réactif de départ (6-APA) ;
- Efficace et permet une grande variété au niveau de l'acide.

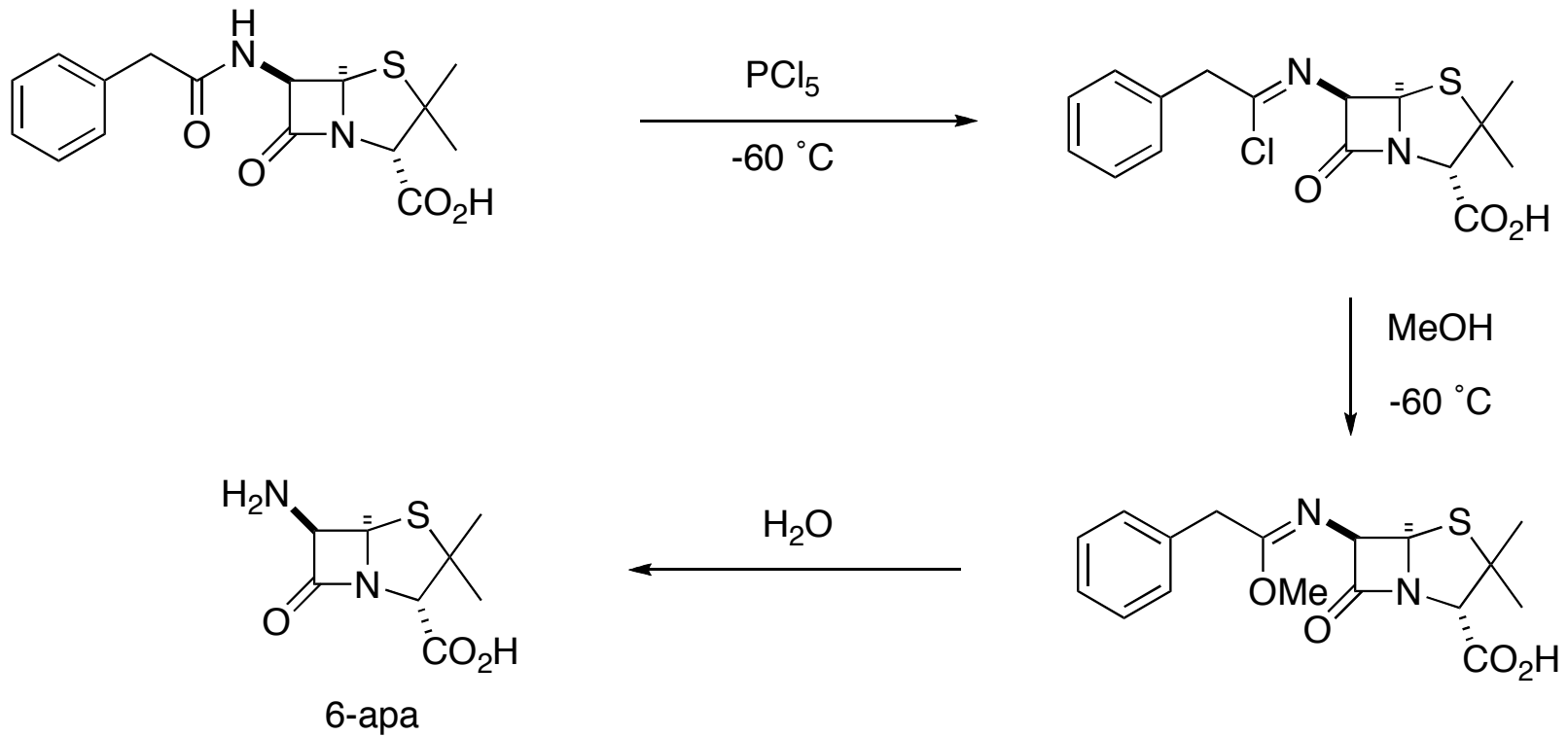


# Voie semi-synthétique



# Voie semi-synthétique

- Hydrolyse chimique de la pénicilline G pour donner 6-APA :



# Analogues des pénicillines G

---

- L'intérêt principal de la synthèse d'analogues est de lutter contre 3 problèmes principaux rencontrés par la pénicilline G :

- dégradation en milieu acide (estomac)
- réaction avec les beta-lactamases
- efficacité limitée à quelques souches bactériennes (souvent seulement efficace au gram positif)

# Dégradation en milieu acide

---

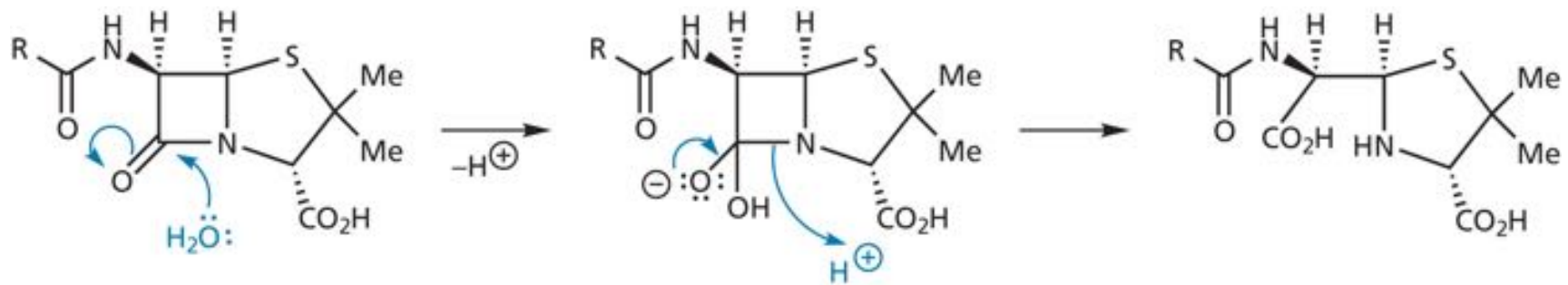
- La pénicilline G n'est pas stable en milieu acide pour 3 raisons principales :

- tension de cycle
- grande réactivité du carbonyle du cycle beta-lactame
- interaction avec la chaîne acyle

# Dégradation en milieu acide

## 1) Tension de cycle

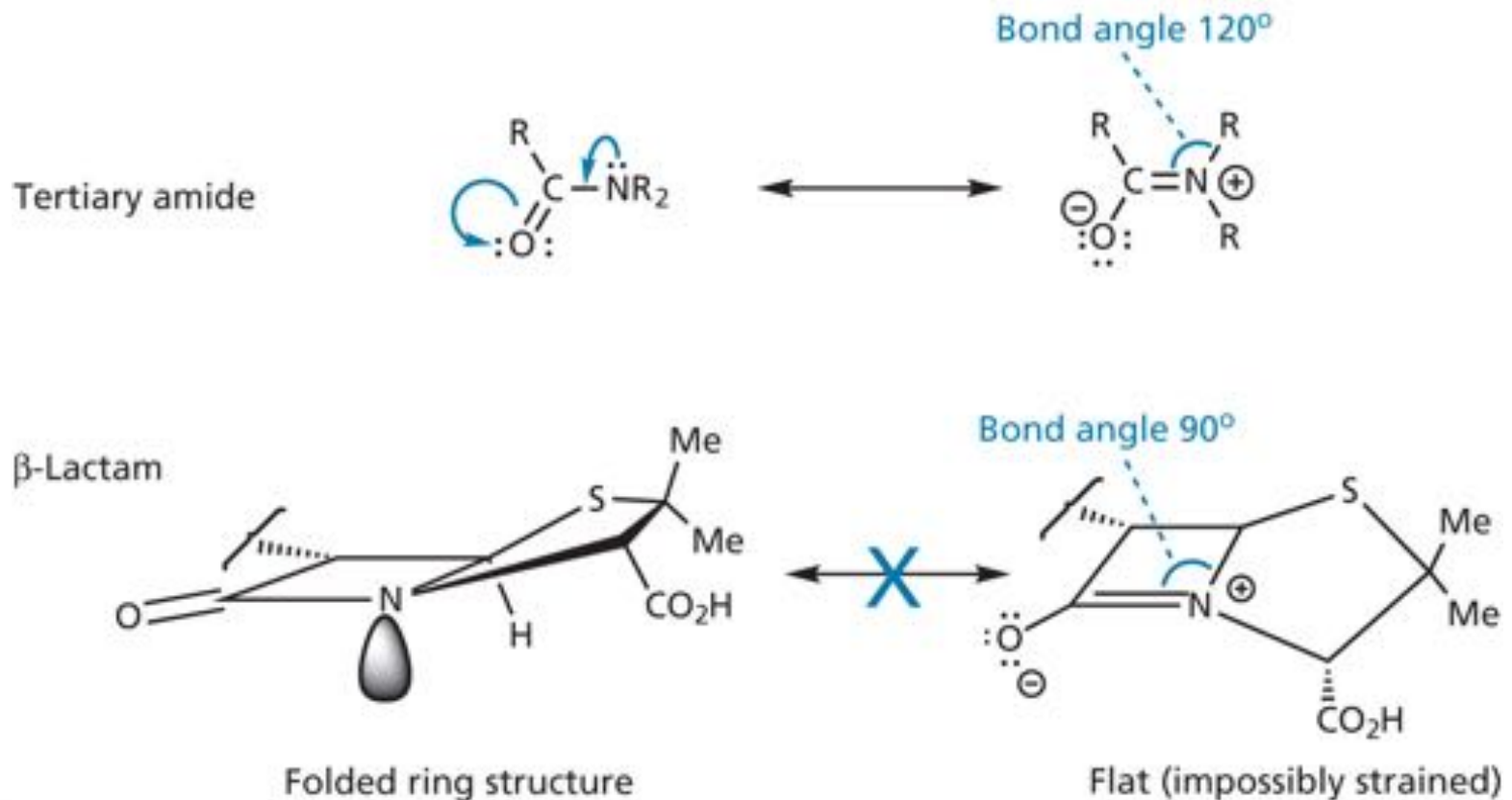
L'hydrolyse de la lactame permet de diminuer la tension



# Dégradation en milieu acide

## 2) Réactivité du carbonyle de la lactame

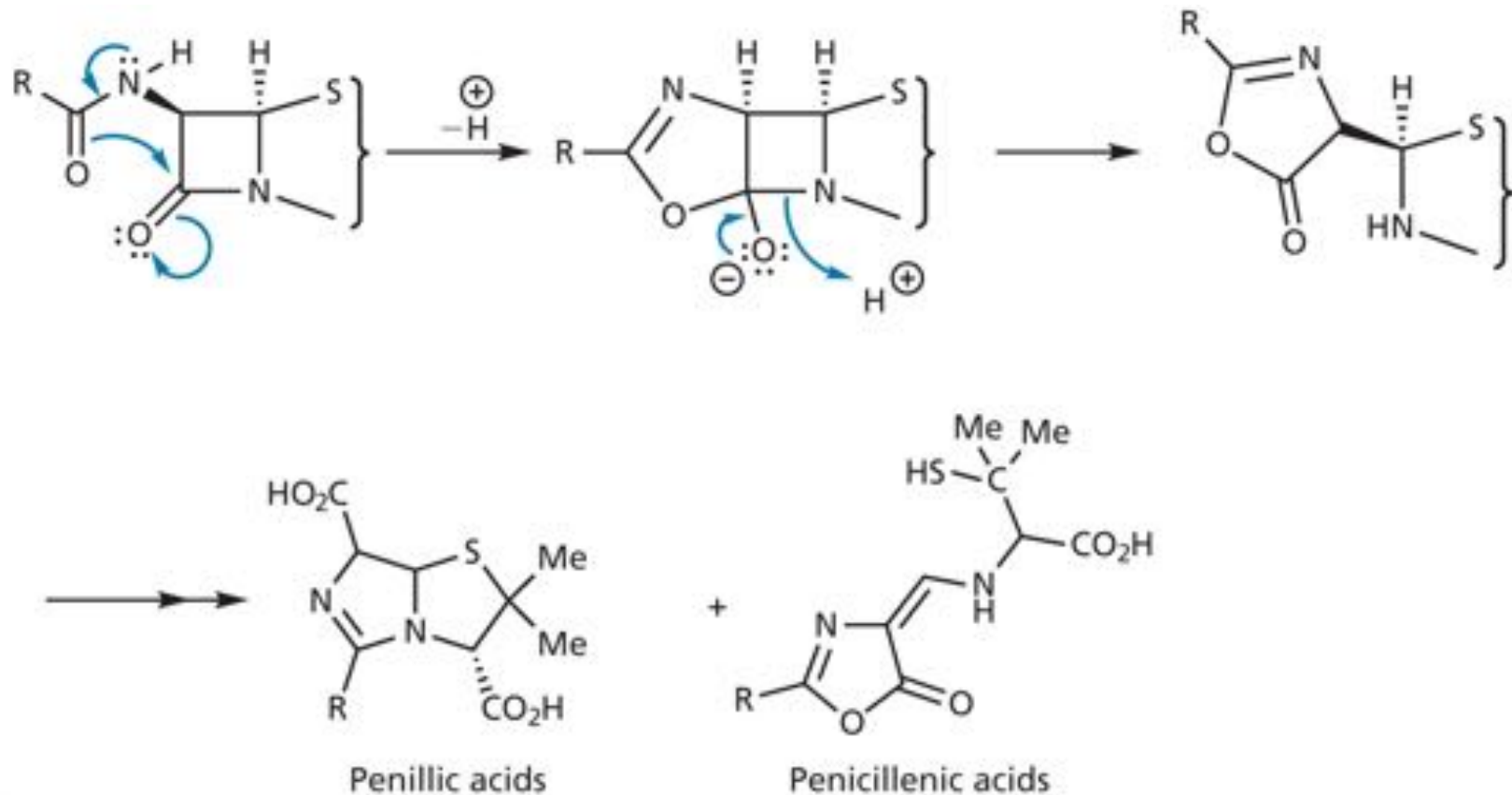
Le carbonyle de la lactame ne peut pas ne peut pas interagir avec le doublet libre de l'azote → carbonyle réactif



# Dégradation en milieu acide

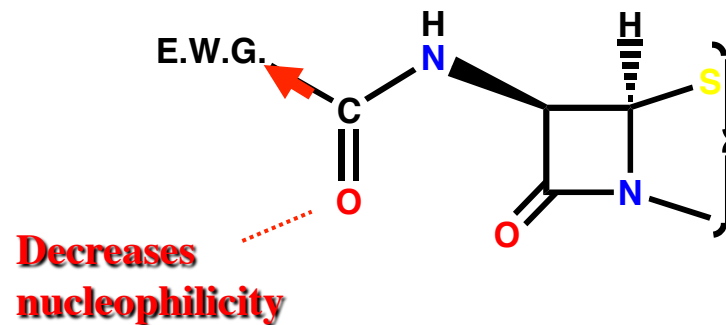
## 3) Réactivité avec le groupe acyle

Le groupe acyle peut participer à l'ouverture du cycle  $\beta$ -lactame  $\rightarrow$  inactivité



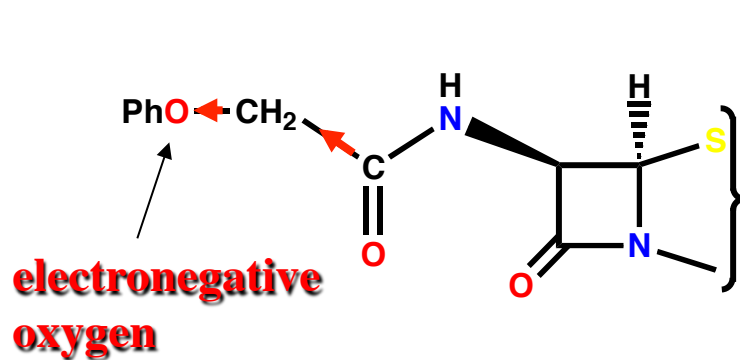
# Dégradation en milieu acide

- Comme la  $\beta$ -lactame est essentielle pour l'activité, on ne peut jouer que sur la groupe acyle pour améliorer la stabilité en milieu acide.
- Utilisation de groupements électro-attracteurs pour diminuer la nucléophilie du carbonyle du groupe acyle.



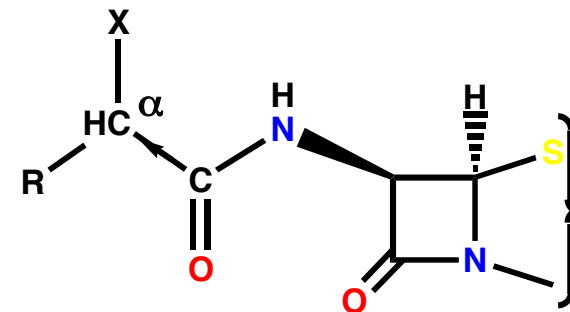
# Dégradation en milieu acide

## ● Exemples :



**Penicillin V**  
(orally active)

- Better acid stability and orally active
- But sensitive to  $\beta$ -lactamases
- Slightly less active than penicillin G
- Allergy problems with some patients

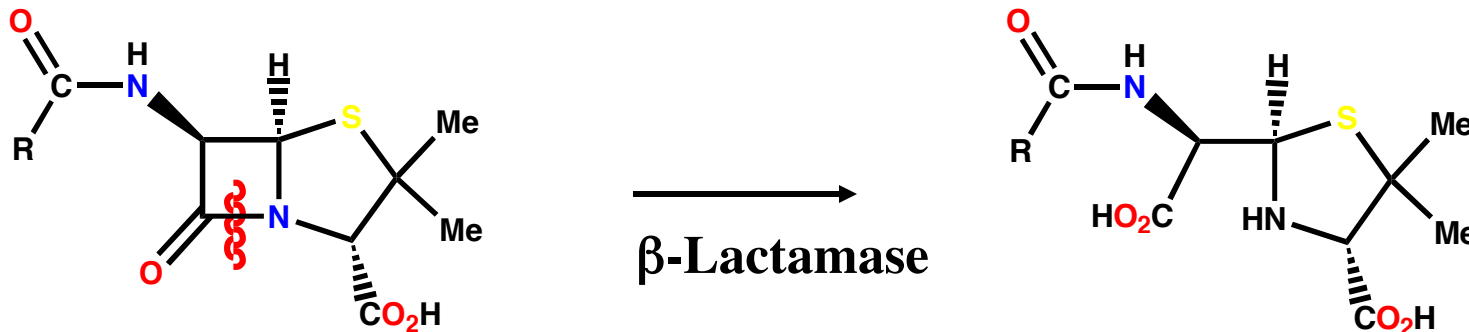


**X = NH<sub>2</sub>, Cl, PhOCONH, heterocycles, CO<sub>2</sub>H**

**Very successful semi-synthetic penicillins**  
e.g. ampicillin, oxacillin

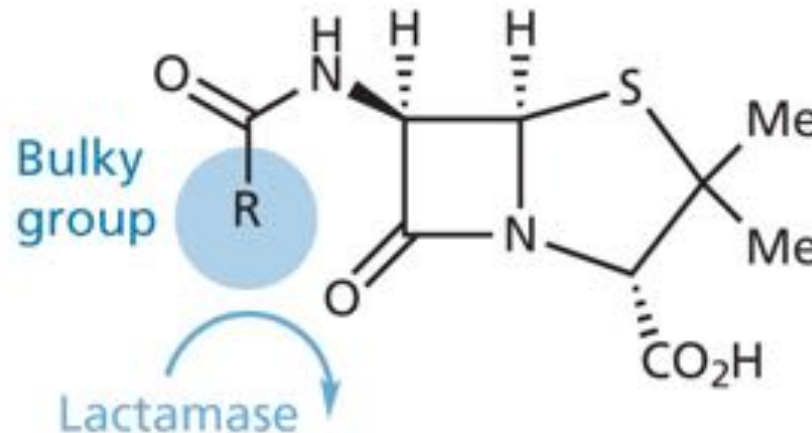
# Réaction avec les $\beta$ -lactamases

- Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes qui inactivent la pénicilline en ouvrant le cycle  $\beta$ -lactame.
- La présence de ces enzymes confère une résistance bactérienne contre la pénicilline.
- Cette résistance est transférable entre souches  $\rightarrow$  une bactérie peut développer la résistance (ex. : *S. aureus*)
- Le mode d'action de la  $\beta$ -lactamase est le même que celui de la transpeptidase mais cette fois-ci le produit est relâché.

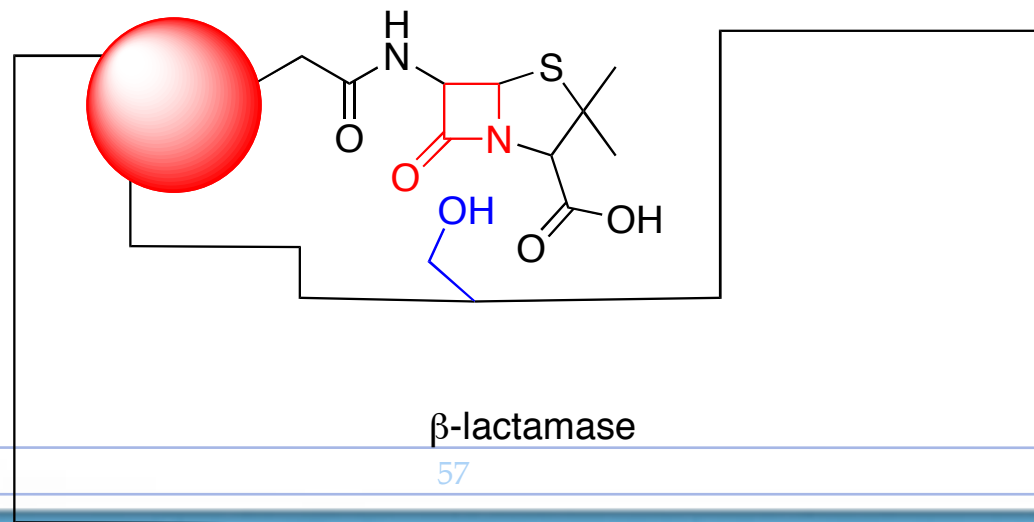
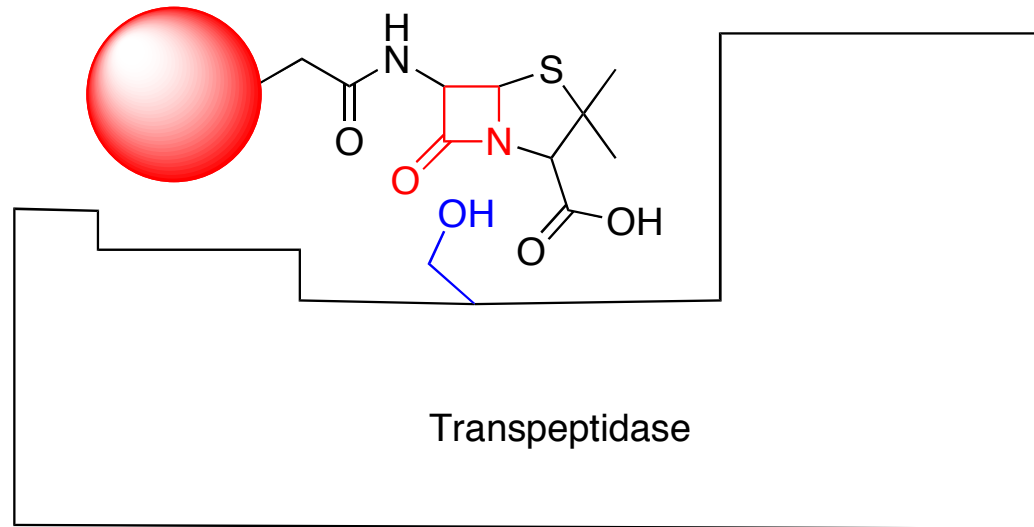


# Réaction avec les $\beta$ -lactamases

- Pour éviter la dégradation par les  $\beta$ -lactamases, la stratégie a été d'utiliser la protection stérique.
- Le groupe permettant la gêne stérique doit avoir une taille optimale pour empêcher la dégradation par la  $\beta$ -lactamase mais garder son activité vis-à-vis de la transpeptidase.

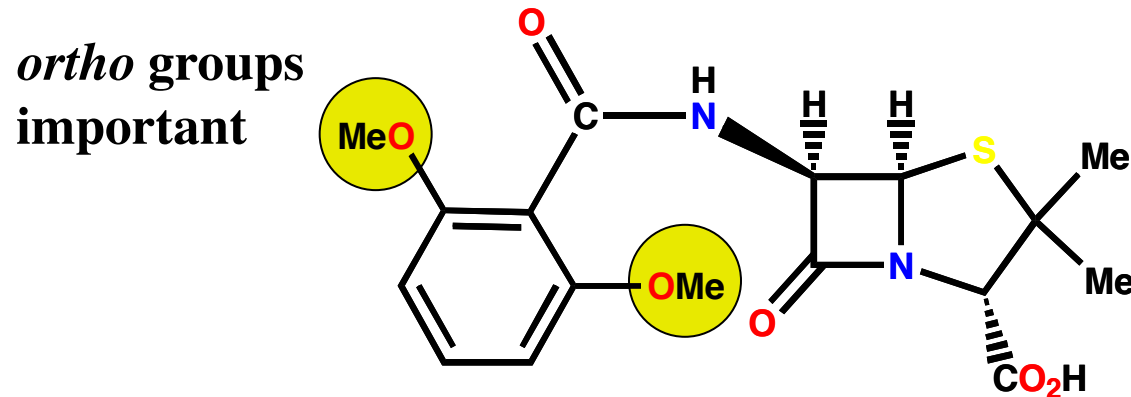


# Réaction avec les $\beta$ -lactamases



# Réaction avec les $\beta$ -lactamases

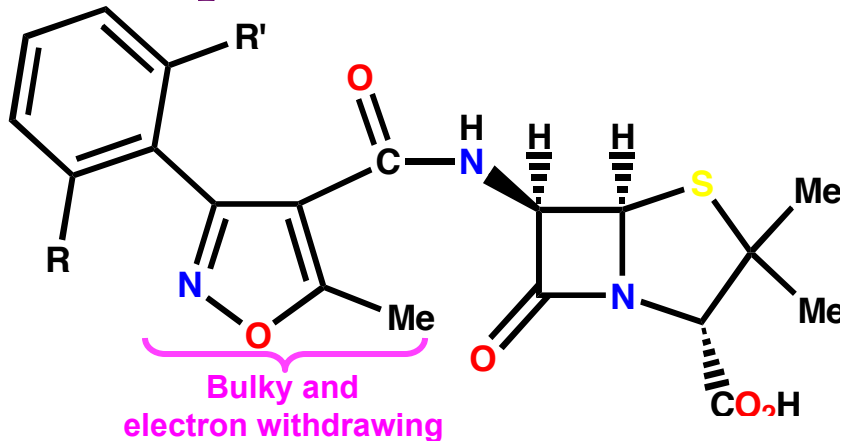
## ● Exemple : Méthicilline (Beechams - 1960)



- Les groupes méthoxy bloquent l'accès aux  $\beta$ -lactamases mais pas à la transpeptidase ;
- Moins active que la pénicilline G (se lie plus faiblement) ;
- Inactive contre les bactéries Gram - ;
- Faible spectre d'action ;
- Efficace contre certains bactéries résistantes à la pénicilline G ;
- Sensible aux conditions acides ;
- Doit être injecté par intraveineuse.

# Réaction avec les $\beta$ -lactamases

## ● Exemple :



Oxacillin      R = R' = H  
Cloxacillin    R = Cl, R' = H  
Flucloxacillin R = Cl, R' = F

- Active oralement et résistante aux conditions acides ;
- Résistante aux  $\beta$ -lactamases ;
- Active contre *S. aureus*
- Moins active que les autres pénicillines ;
- Inactive contre les bactéries Gram - ;
- La nature de R et R' permet de jouer sur l'absorption et l'ancrage sur les protéines du plasma (ex. : Flucloxacilline se lie plus faiblement donc concentration sous forme libre plus importante)

# Spectre d'action

---

- Le but est d'essayer d'avoir la pénicilline la plus efficace quelque soit le type de bactérie.

pénicilline universelle

- Pour cela il faut tenir compte :
  - La membrane de protection ;
  - Une quantité plus importante de transpeptidase ;
  - Un type de transpeptidase résistante
  - La présence de  $\beta$ -lactamases ;
  - Le transfert de  $\beta$ -lactamases d'une souche à l'autre ;
- On ne peut pas avoir une stratégie unique vue le nombre de facteurs
- Mais des études essais/erreurs ont pu mettre en lumière certaines caractéristique pour avoir un large spectre.

# Spectre d'action

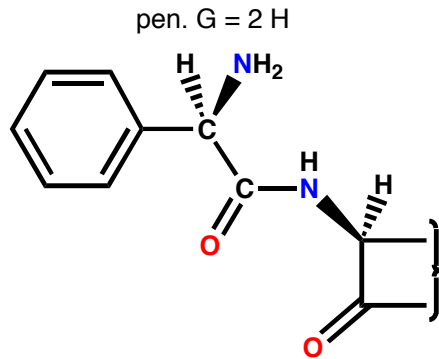
---

- Influence du groupe acyle sur le spectre d'action :
  1. Une chaîne hydrophobe permet une grande activité pour les bactéries gram + et une faible activité pour les gram - ;
  2. Augmenter l'hydrophobicité de la chaîne a très peu d'impact pour les gram + mais diminuer encore plus l'activité contre les gram - ;
  3. Augmenter la polarité de la chaîne a peu d'impact sur les gram + mais augmente l'activité contre les gram - ;
  4. Des groupes polaires (ex. : NH<sub>2</sub>, OH, COOH) en position  $\alpha$  augmente l'activité contre les gram -.

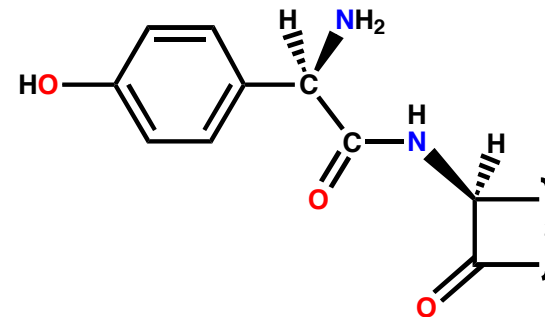
# Spectre d'action

## Classe 1 : groupe $\text{NH}_2$ en position $\alpha$

### a) Ampicilline et Amoxicilline (Beechams - 1964)



**Ampicillin (Penbritin)**  
**2nd most used penicillin**



**Amoxicillin (Amoxil)**

augmentation de la polarité

# Spectre d'action

---

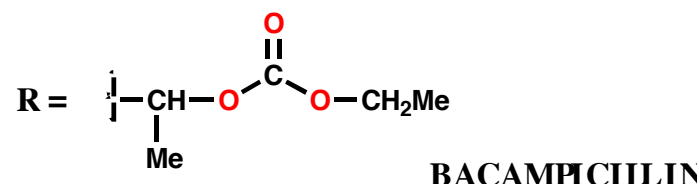
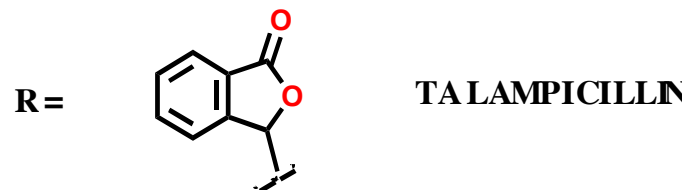
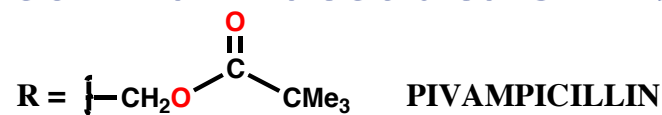
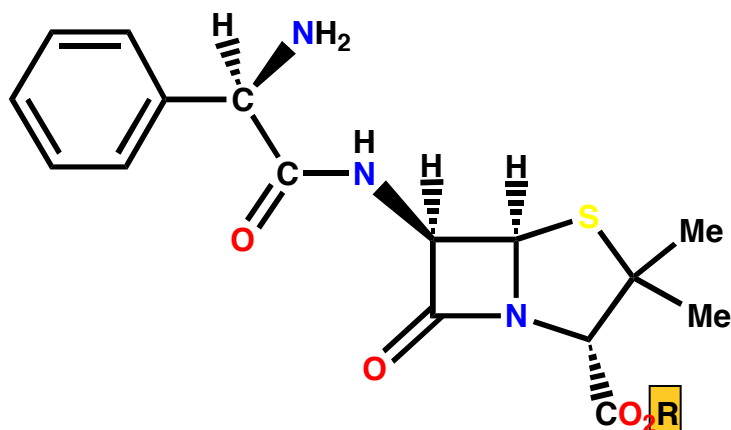
- Caractéristiques :

- Active contre les gram + et les gram – ne produisant pas de  $\beta$ -<sup>lactamases</sup>~~lactames~~ ;
- Résiste en milieu acide → active par voie orale ;
- Pas toxique ;
- Sensible aux  $\beta$ -lactamases ;
- Faible absorption par la paroi intestinale ;
- Perturbe la flore intestinale → diarrhée ;
- Inactive contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

# Spectre d'action

## Classe 1 : groupe $\text{NH}_2$ en position $\alpha$

### b) Pro-drogues de l'ampicilline (Leo Pharmaceuticals - 1969)

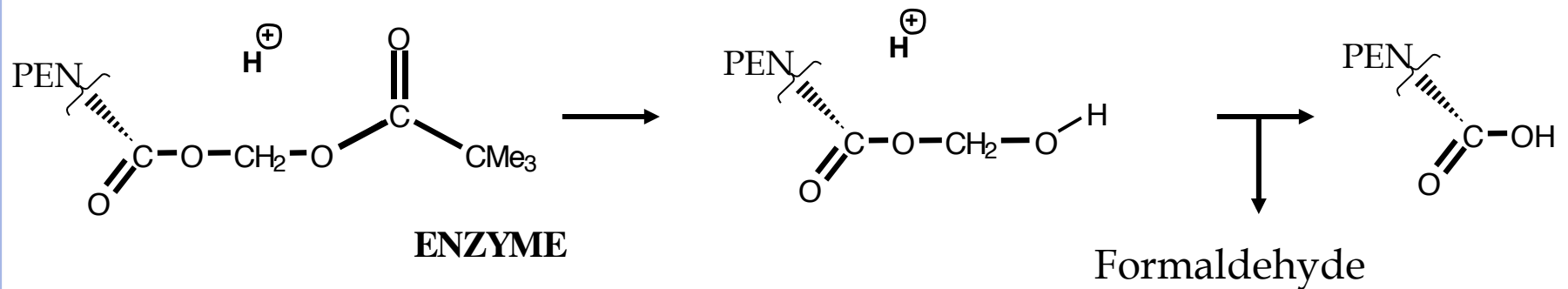


Caractéristiques :

- Augmentation de l'absorption par la paroi intestinale ;
- L'ester est métabolisé par le corps pour donner l'agent actif.

# Spectre d'action

- Le groupe ester doit être suffisamment grand pour permettre l'hydrolyse enzymatique.

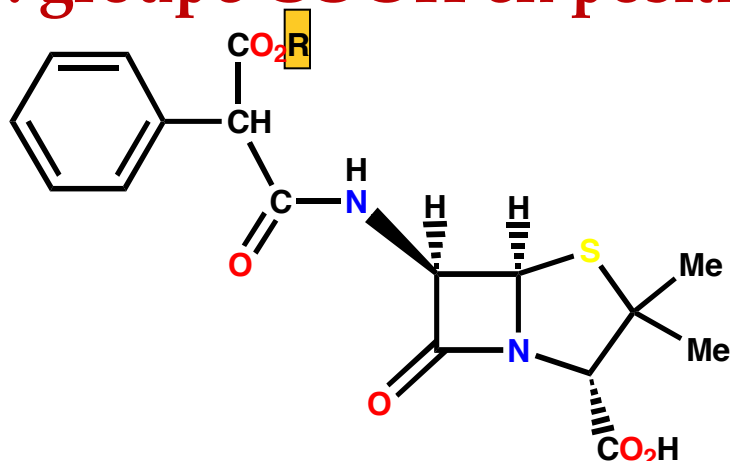


- L'hydrolyse ne se fait pas avec un méthyl ester car le bicyclic gêne l'ancrage de l'enzyme permettant l'hydrolyse.

# Spectre d'action

## Classe 2 : groupe COOH en position $\alpha$ (carboxypénicillines)

a)



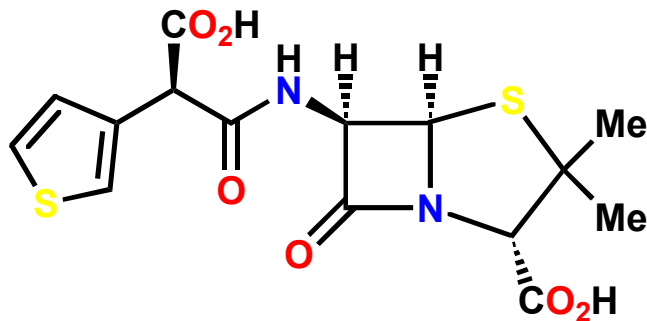
R = H    Carbenicillin  
R = Ph    Carfecillin

- Carfecilline est la pro-drogue de la carbenicilline ;
- Active contre une plus grande variété de gram - ;
- Active contre *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Résiste à pratiquement toutes les  $\beta$ -lactamases ;
- Moins active contre les gram + ;
- Sensible aux conditions acides ;
- La stéréoisomérisation en position  $\alpha$  est importante ;

# Spectre d'action

## Classe 2 : groupe COOH en position $\alpha$ (carboxypénicillines)

b)

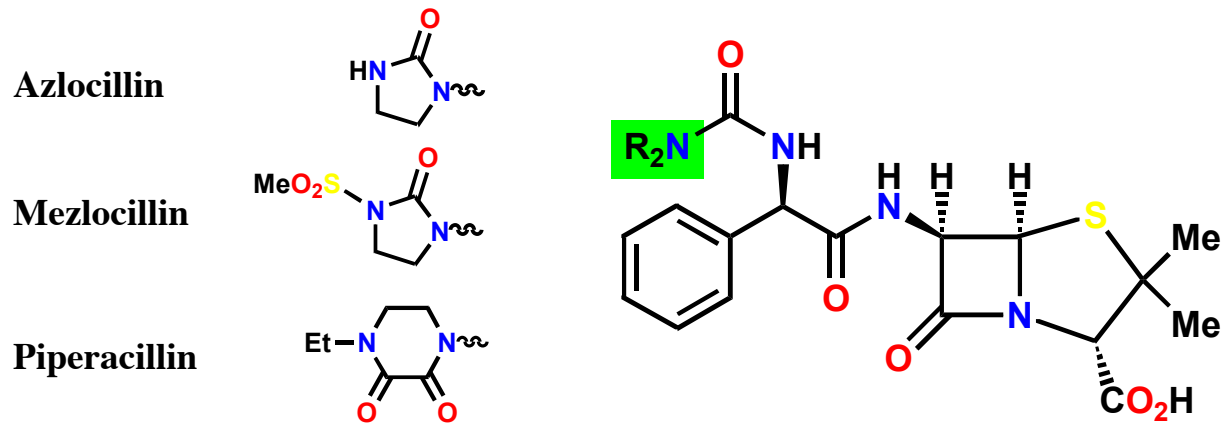


TICARCILLIN

- Sensible aux milieux acides ;
- Même spectre d'action que la carbenicilline ;
- Plus efficace contre *P. aeruginosa* ;
- Peu d'effets secondaires.

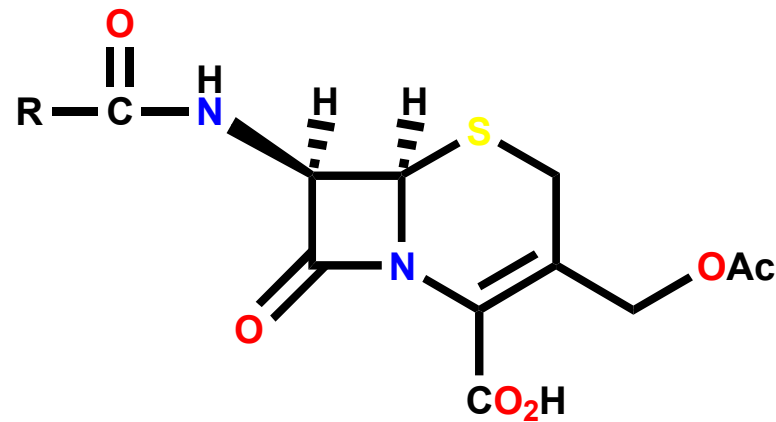
# Spectre d'action

## Classe 3 : groupe urée en position $\alpha$



- Administrer par intraveineuse ;
- Généralement plus actives que les carboxypénicillines ;
- Généralement plus actives contre les gram  $-$ .

# LES CÉPHALOSPORINES



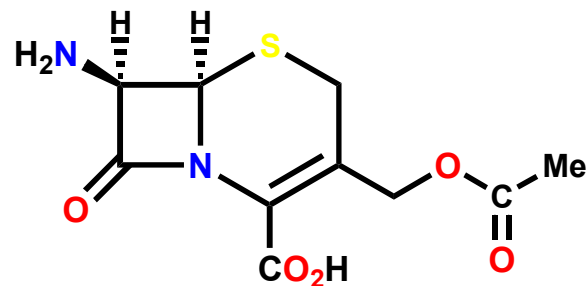
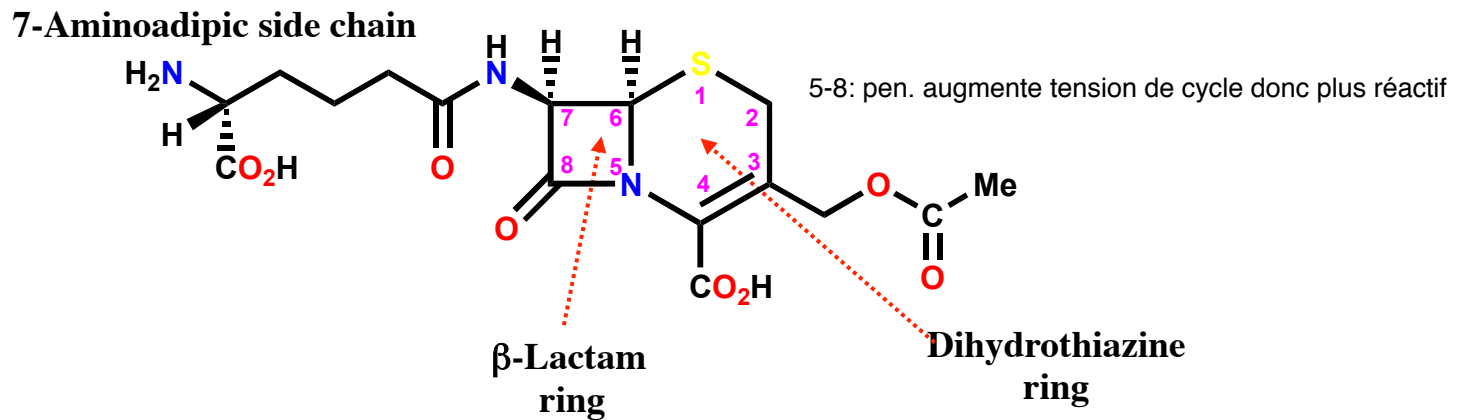
bonne alternative pour les gens allergiques au pénicillines

# Découverte de la céphalosporine C

- **Les céphalosporines** constituent la seconde famille d'antibiotiques la plus importante de **type  $\beta$ -lactame**.
- Ce sont également des inhibiteurs de la transpeptidase → empêche la formation de la paroi bactérienne.
- La première céphalosporine (céphalosporine C) a été découverte en 1948 dans les eaux d'égout de l'île de Sardaigne.
- La céphalosporine C provient du champignon *Cephalosporium acremonium*.
- En 1961, la structure de la céphalosporine C a été établie par rayon X.



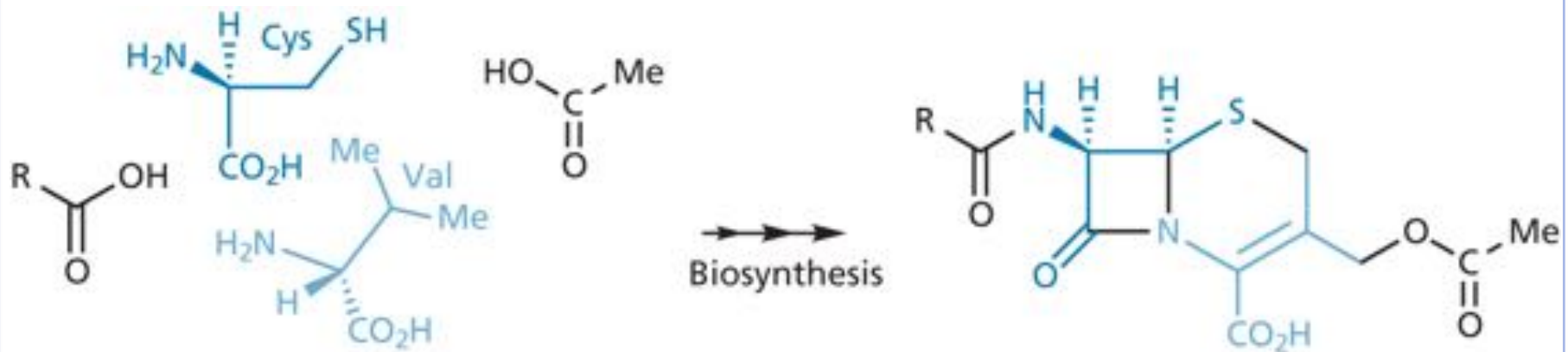
# Structure de la céphalosporine C



7-Aminocephalosporinic acid (7-ACA)

# Structure de la céphalosporine C

- Il y a une grande ressemblance entre les pénicillines et les céphalosporines
- Les céphalosporines viennent de la même voie biosynthétique que les pénicillines



# Caractéristiques de la céphalosporine C

---

## ● Avantages :

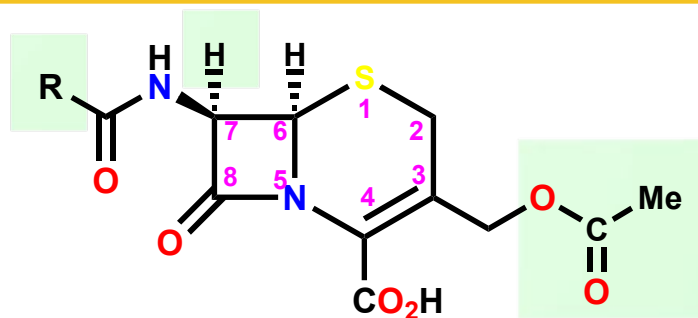
- Non toxique ;
- Peu de risque d'allergie contrairement aux pénicillines ;
- Plus stable en conditions acides ;
- Plus stable vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases ;
- Le spectre d'action est plus large.

## ● Inconvénients :

- Grande polarité – difficile à isoler et purifier ;
- Peu efficace – limité au traitement d'infections urinaires ;
- Inefficace oralement.

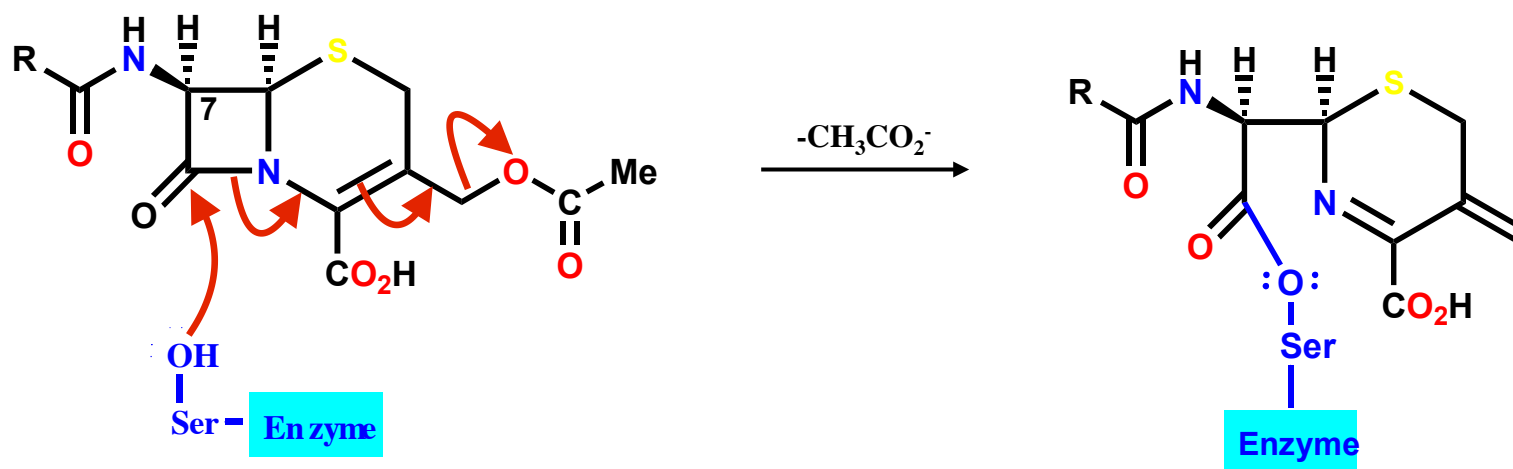
- La céphalosporine C reste un bon candidat en tant que molécule tête de série.

# SAR sur la céphalosporine C



- Le cycle  $\beta$ -lactame est essentiel pour l'inhibition ;
  - Le COOH en position 4 est important pour l'ancrage ;
  - Le bicyclic est important (tension de cycle) ;
  - La stéréochimie est importante ;
  - Le groupe acetoxy est également important pour le mécanisme.
- 
- Très peu de modifications possibles pour le SAR :
    - La chaîne latérale du groupe acyle ;
    - La chaîne latérale 3-acetoxyméthylène ;
    - L'hydrogène en position C-7.

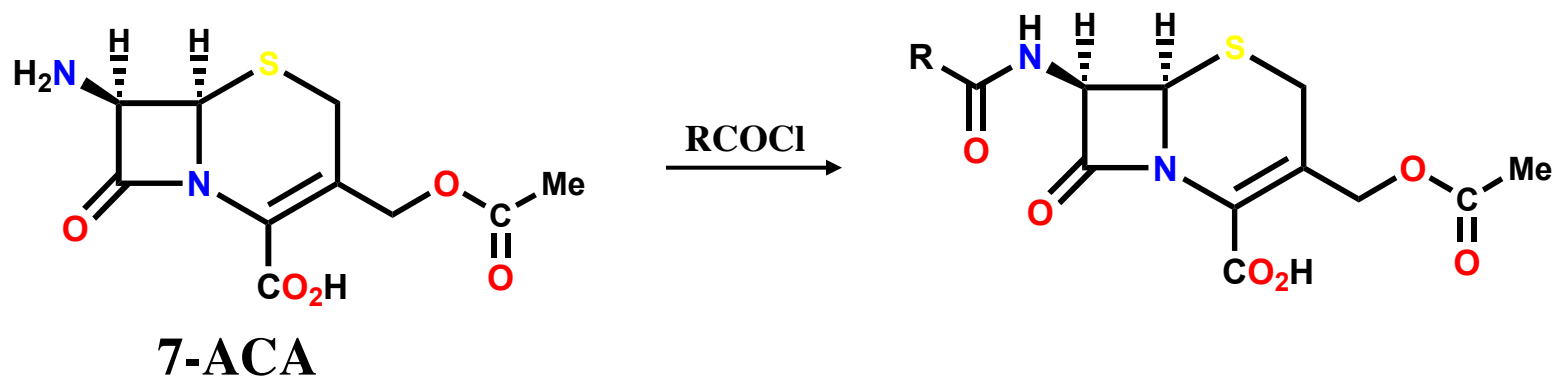
# Mécanisme d'action



- En étant un bon groupement partant, l'acétoxy aide au mécanisme.

# Modification de l'acyle en position 7

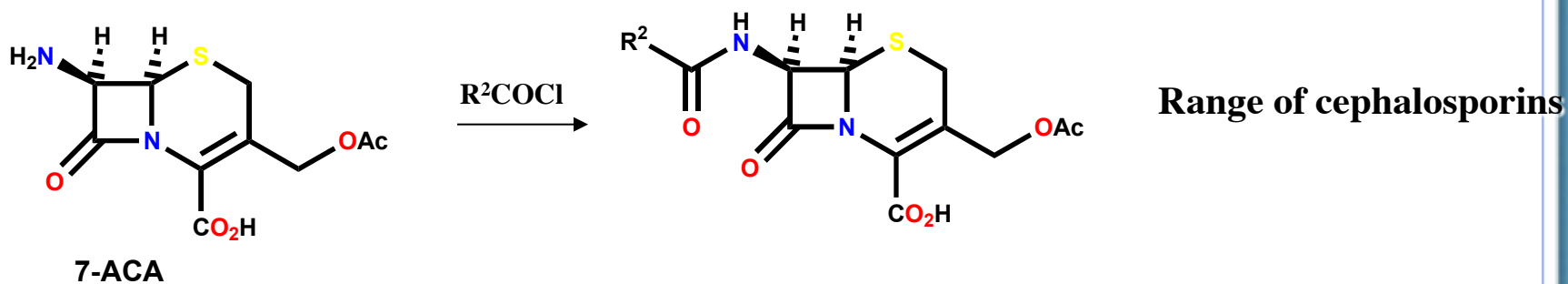
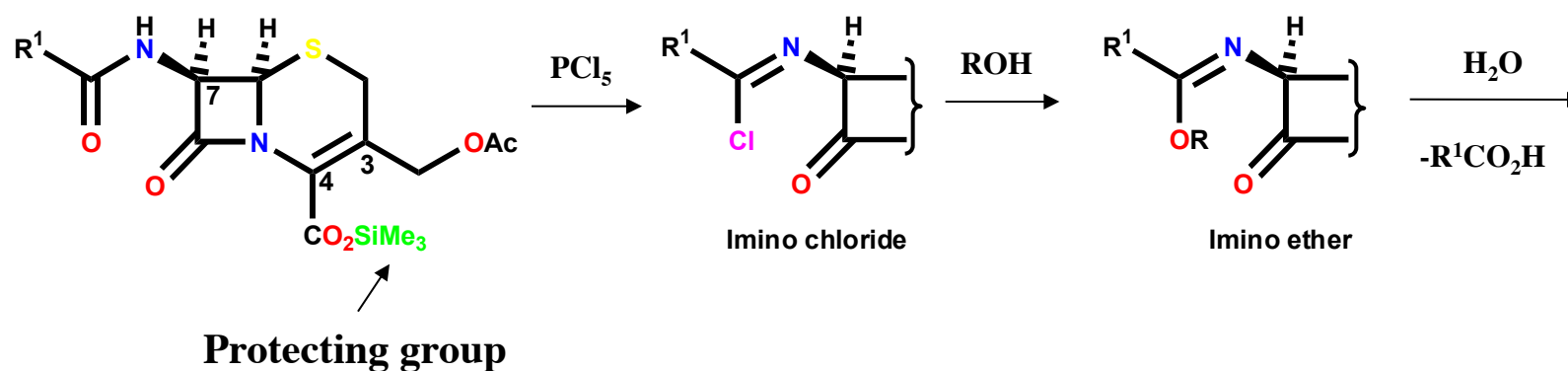
- Contrairement aux pénicillines, il y a très peu de voies de synthèse pour modifier l'acyle :
  - Obtention par fermentation impossible ;
  - Obtention par synthèse totale impossible ;
  - **Seul le procédé semi-synthétique peut donner accès à des analogues** (à partir de 7-ACA) .



- Le **7-ACA** ne peut être **obtenu que par hydrolyse chimique**.

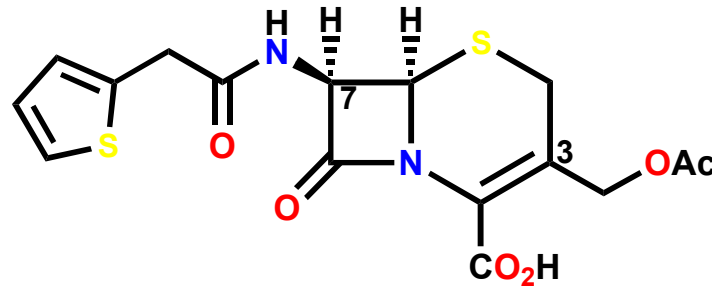
# Modification de l'acyle en position 7

## ● Obtention du 7-ACA :



# Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

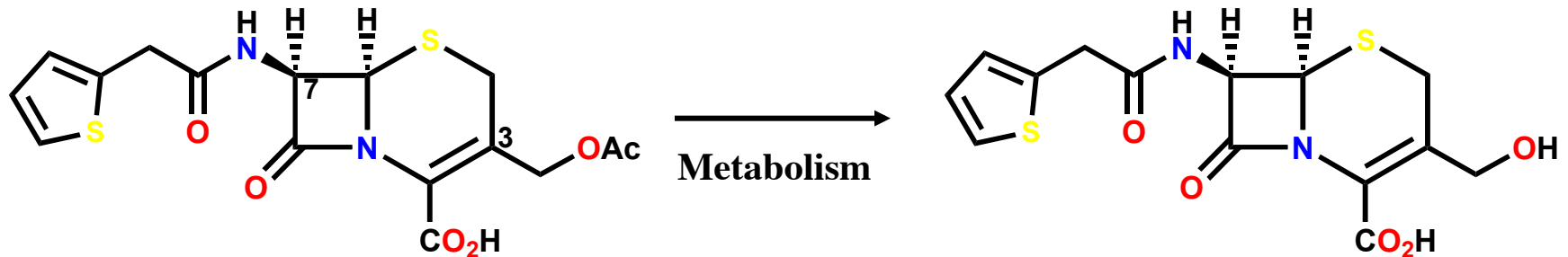
## Céphalothine



- Plus active que la pénicilline G pour les gram – ;
- Diminuer les réactions allergiques ;
- Efficace contre les  $\beta$ -lactamases ;
- Administration par intraveineuse ;
- Métabolisé pour donner le dérivé alcool (position 3) qui est moins actif

# Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

## Céphalothine : Métabolisme

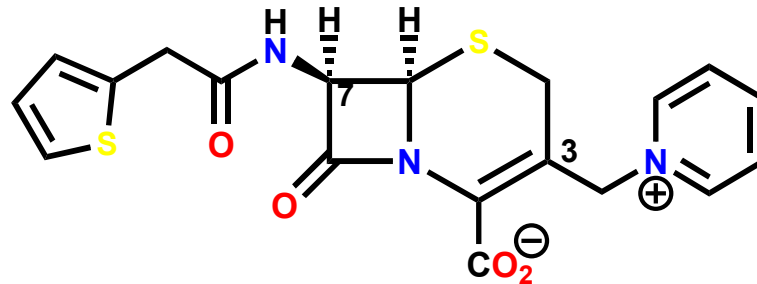


- Moins actif
- OH, mauvais groupe partant

- Pour éviter la perte d'activité à cause du métabolisme, on peut remplacer le méthoxy par un **groupe partant moins susceptible d'être métabolisé**.

# Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

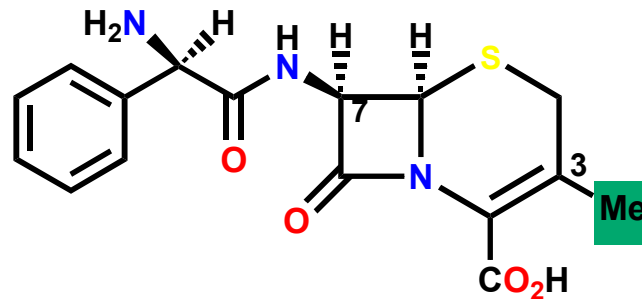
## Céphaloridine



- Le groupe pyridine ne peut être métabolisé ;
- Le groupe pyridine est un bon groupe partant ;
- Céphaloridine existe sous forme de zwitterion → soluble dans l'eau → administrer par intraveineuse.

# Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

## Céfalexine



augmente hydrophobicité; aide à l'absorption; peut être administré oralement

- Le groupe méthyle n'est pas un bon groupe partant → perte d'activité ;
- Le méthyle aide à l'absorption → administration orale ;
- Un groupe polaire sur le carbone  $\alpha$  de l'acyle compense la perte d'activité due au méthyle.

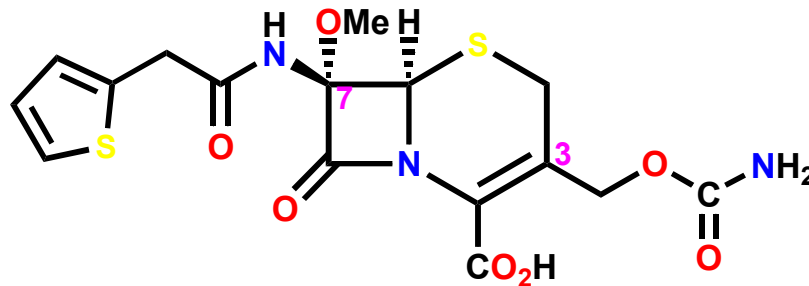
# Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

---

- Généralement moins actives que les pénicillines ;
- Meilleur spectre d'action que les pénicillines ;
- Leur meilleure activité est contre les gram + cocci ;
- Utile pour les infections par les gram - ;
- Utiliser contre *S. aureus* et infection par streptocoque quand les pénicillines doivent être évitées ;
- Faible absorption par la paroi intestinal (sauf pour les céphalosporines 3-méthylés) ;
- Administration par intraveineuse,
- Apparition de résistance chez les gram - ( $\beta$  - lactamases plus efficaces).

# Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération

## Céphamycines



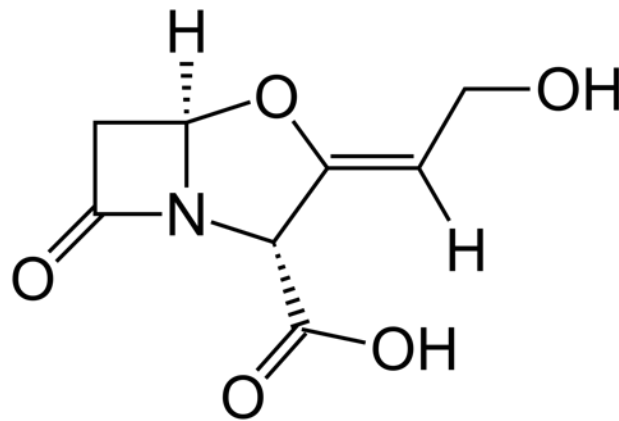
Cefoxitin

- Spectre d'action plus large que ceux de la 1<sup>ère</sup> génération ;
- Bonne résistance aux  $\beta$ -lactamases ;
- Le groupe méthoxy doit jouer le rôle de protecteur stérique ;
- Le groupe uréthane est stable vis-à-vis du métabolisme.



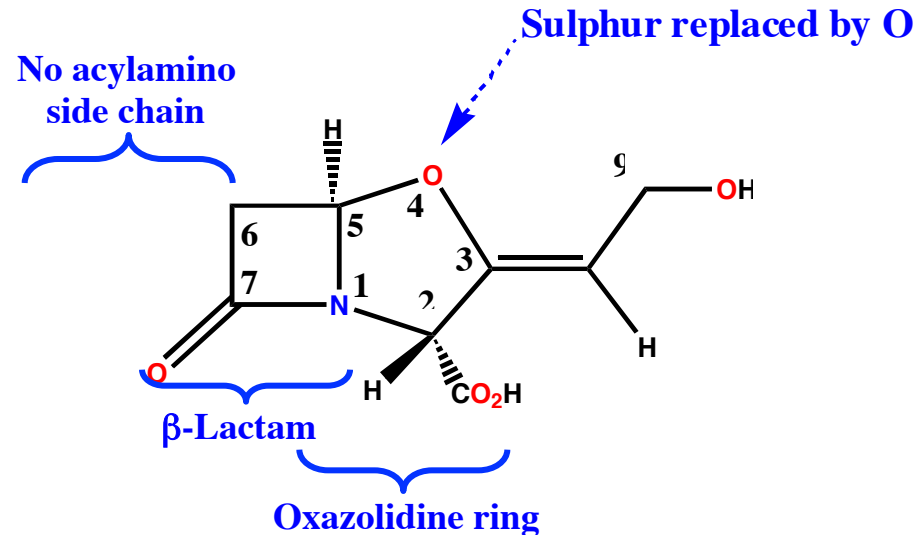
# Inhibiteurs de $\beta$ -lactamase

- La résistance conférée par les  $\beta$ -lactamases peut poser un véritable problème pour l'efficacité des antibiotiques  $\beta$ -lactames.
- Découverte en 1976 par Beechams du **premier inhibiteur de  $\beta$ -lactamases, l'acide clavulanique.**



# Inhibiteurs de $\beta$ -lactamase

## Acide clavulanique (Beechams 1976)



- Isolé de la *Streptomyces clavuligerus* ;
- Très faible activité antibactérien ;
- Puissant inhibiteur irréversible des  $\beta$ -lactamases (inhibiteur suicide) ;
- Utiliser en association avec les pénicillines
  - Augmentine = ampicilline + acide clavulanique
  - Timentine = ticarcilline + acide clavulanique ;
- Permet de diminuer le dosage et élargit le spectre d'action.

# Inhibiteurs de $\beta$ -lactamase

