

9

## --- LES ANTIBIOTIQUES --- CLASSIFICATION

### I) - DEFINITION

Un antibiotique est une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique doué d'une activité anti-bactérienne à l'échelon moléculaire, s'exerçant au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques ou d'un équilibre physico-chimique.

Les antibiotiques possèdent en commun un certain nombre de propriétés.

- Activité anti-bactérienne
- Toxicité sélective
- Activité en milieu organique
- Bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme.

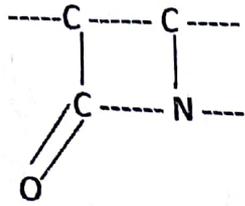
### II) - CLASSIFICATION : En grandes familles biochimiques :

- Bétalactamines
- Aminosides
- Macrolides (MLS)
- Quinolones et Fluoroquinolones
- Phénicolés
- Polypeptides
- Sulfamides et Triméthoprim
- Glycopeptides
- Produits nitrés
- Antituberculeux
- Autres ATB : fosfomycine, acide fusidique...

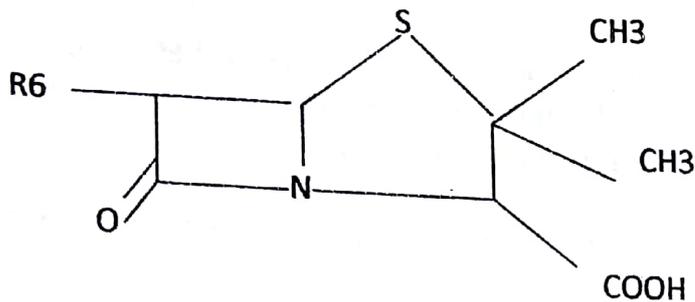
A) - **Bétalactamines** : { Pénicillines  
 Céphalosporines

1

Squelette commun : cycle bêtalactame



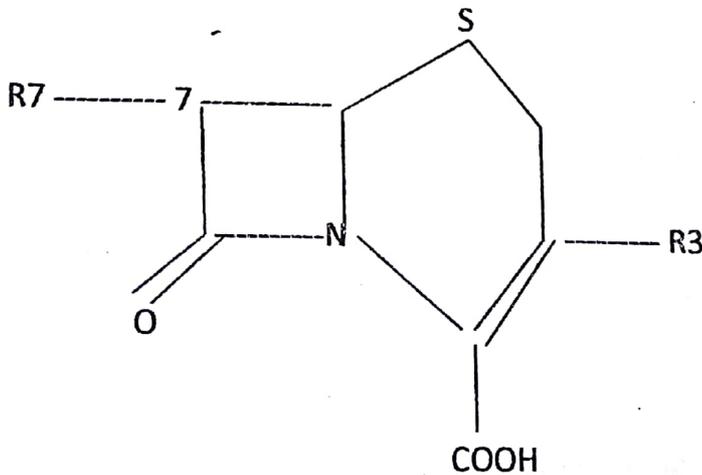
- Cycle bêtalactame + cycle thiazolique ---> L'acide 6 Amino- pênicillanique :  
Noyau commun des pênicillines : ----)



Pênicillines se différencient surtout par le R6

- Cycle bêtalactame + cycle dihydrothiazine

-----) Acide - 7 - Amino céphalosporanique : noyau commun des des céphalosporines.



1) Pênicillines :

a) Pênicillines G et V : ont pour spectre d'activité les bactéries :

Cocci à Gram (+)

Cocci à Gram (-)

A l'exception des souches pênicillinases (+)

2

- Pénicilline G ou benzyl - pénicilline : utilisée en IM ou IV. 3 à 4 millions ou plus/jour.
- Ses formes retard : Pénicilline – Procaine :
- (Bipénicilline) 1 - 2 inj /j.
- Bénéthamine – pénicilline (Biclinocilline) 1 inj en IM/2jours
- Bénéthamine – pénicilline (Extencilline) 1 inj IM/21 jours.

b) **Pénicilline M** : Pénicilline anti-staphylocoque  
Résistantes à la pénicillinase des staphylocoques

- Mécilline : inactive par voie orale
- Oxacilline (Bristopen) active par voie orale.

**NB** : Résistance croisée à toutes les Bétalactamines.

c) **Pénicilline A** : Pénicillines à large spectre :

- Bacilles Gram (-).

Cependant sensibles aux pénicillinases des staphylocoques + bétalactamases des bactéries à Gram négatif.

- Amino pénicillines : **Ampicilline, Amoxicilline**

d) **Carboxypénicillines** : -Carbénicillines (Pyopen) IV.  
-Ticarilline (Ticarpen).

Spectre : celui des amino pénicillines + bacilles à Gram négatif résistants déjà aux amino pénicillines, est sur le Pseudomonas aeruginosa.

e) **Ureidopénicillines** : - azlocilline  
- Mezlocilline  
- piperacilline

Spectre de ce celui des amino pénicillines et s'étend aux bacilles à Gram négatif déjà résistants aux Amino et aux carboxypénicillines.

Activité sur pseudomonas aeruginosa.

f) **Amidinopénicillines** : actives sur BGN (Entérobactéries responsables d'I. urinaires)

- Mécillinam
- Pivmécillinam.

**g) Inhibiteurs de bêta-lactamases :**

- Acide clavulanique élargit celui de l'Amoxicilline ( Augmentin) Et ticarcilline ----) ticarpen.
- Tazobactam élargit celui de la piperacilline (tazocilline) réservés aux infections communautaires à bactéries sécrétrices de pénicillinases :

**2) Les céphalosporines classées selon leurs propriétés anti bactériennes en 04 « générations »**

- Large spectre
- Activité sur les BGN.

**a) Céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération :**

Spectre : associe celui des Pénic M et Pénic A.

Activité sur ==) \* Staphylocoque Pénicilinase (+)

Activité sur ==) \* Entérobactéries non productrices de Céphalosporinases.

- Cefalotine
  - Céfacétrile
  - Cefapirine
  - Cefaloridine
  - Cefazoline
  - Cefalexine : voie orale
- } ==) Inactifs par voie orale

**b) – Céphalosporines 2<sup>ème</sup> génération :**

- Spectre identique à la 1<sup>ère</sup> génération mais possède une résistance aux céphalosporinases des BGN donc actives sur bactéries résistantes aux céphalosporines 1<sup>ère</sup> génération.

NB : Inactifs sur Pseudomonas aeruginosa.

- Cefuroxime
  - Céfamandole
  - céfotiam
- } inactifs par voie orale

**c) – Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération :**

Ces molécules accentuent les avantages des précédentes.

- Résistance accrue à l'inactivation des céphalosporinases
- Meilleure activité sur les souches sensibles (CMI très basses).
- Actives sur les entérobactéries.

Cependant, des souches productrices de Bétalactamases à spectre élargi hydrolysent la plupart des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

Principaux C3G :

- Céfotaxime
- Céfmenoxime
- Céftriaxone
- Cértizoxime
  
- Ceftazidime } ==> Pseudomonas aeruginosa
- Céfooperazone }
  
- Cefsulodine : Activité limitée au pseudomonas.

NB : Les C3G : Inactives sur :

- Staphylocoque résistant aux pénicillines M
- Listéria
- Entérocoques
- Acinétobacter.

Principaux C4G :

- Cefepime
- Cefpirome            Activité sur les cephalosporinases dérégulées +++

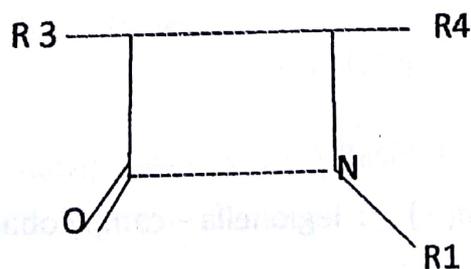
d) Céphamycines :

- Céfoxitine
- Céfotétan
- Rattachés aux C2G.
- Ont une activité sur anaérobies stricts (bactériodes fragilis).

**AUTRES Bétalactamines:**

a) Monobactam : Aztréonam

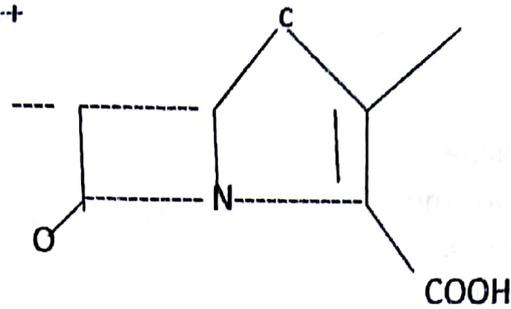
Spectre limité aux bacilles à Gram négatif aérobies  
Activité = C3G ==> Pseudomonas aeruginosa.



**b) Carbapénèmes : Atome en C1 ++++**

**Imipénème (Tiénam) +++**

- ==) spectre large
- ==) grande stabilité aux Bétalactamases
- ==) voie parentérale.



Autres :

- Ertapénème
- Meropénème
- Doripénème

**B) Aminoglycosides ou Aminosides :**

Sont constitués par un ou plusieurs cycles glycosidiques liés un aminocyclitol.

- 1) – La streptomycine et dihydrostreptomycine.
- 2) – Néomycine, paramomycine, framycétine (soframycine). Traitement locaux.

- Kanamycine – tobramycine et amikacine.
- Gentamycine, sisomycine et nétilmicne.

Traitement par voie intra musculaire.

Antibiotiques : **bactéricides à large spectre.**

NB : - Streptocoques + listéria peu sensibles

- Bactéries anaérobies résistantes.

« Antibiotiques très importants en thérapeutique ».

**C) Macrolides – Lincomycines - Streptogramines  
(M. L. S.)**

a) Macrolides vrais

- Erythromycine
- Troléandomycine (T.A.O)
- Spiramycine (Rovamycine)
- Midécamycine
- Josamycine

Activité Gram ( +) et cocci Gram( -) : légionella – campylobacter – chlamydia - mycoplasme.

6

b) Lincosamides :

- Lincomycine
  - clindamycine
- } ----) Staphylocoque + anaérobies strictes

c) Les Streptogramines = synergistines

Streptogramine A + Streptogramine B  
02 molécules agissant en synergie

----) Staphylocoque +++

- Pristinamycine (pyostacine)
- Virginiamycine (staphylomycine)
- Les M.L.S, molécules **bactériostatiques**, ont un spectre d'activité **limité**.

D) Tétracyclines :

- Tétracycline
  - Oxytétracycline
  - Doxycycline
  - Chlortétracycline
  - Minocycline
- Spectre : Gram (+) et Gram (-).  
Rickettsia – chlamydia et mycoplasmes.

E) Groupe du Chloramphénicol :

- Chloramphénicol
- Thiamphénicol (thiophénicol) (dérivé)

Spectre : large : bactéries aérobies et anaérobies  
Indications préférentielles : fièvres typhoïdes et para-typhoïdes  
Méningites à méningocoque et Haemophilus influenzae.

F) Polypeptides :

- Polymyxines 

{	Polymyxines B
	Polymyxines E = colistine
- Autre polypeptide : - Bacitracine

G) Acides fusidiques :

Activité : Gram (+) ----) Staphylocoque +++ et cocci Gram (-).

## H) Rifampicine

- Rifamycine SV (rifocine)  
Activité : bactérie Gram (+) et cocci Gram (-).
- Rifampicine : spectre + large  
Activité remarquable sur  
« Mycobacterium tuberculosis »

Autres bactéries : - Bacilles à Gram négatif  
Brucella  
Legionella  
Bactéries anaérobies.

## I) Quinolones

- Acide nalidixique
  - Acide oxolinique
  - Acide pipemidique
  - Fluméquine
- } Infections urinaires adulte

## Produits récents : Fluoroquinolones : spectre large

- Entérobactéries – Pseudomonas et Acinetobacter \_stalophylocoque
- Péfloxacine
  - Ofloxacine
  - Ciprofloxacine
  - Norfloxacine ---) Infections urinaires
  - Rosoxacine----) Blennorragie.
  - Lévofloxacine -----) Pneumocoque
  - Moxifloxacine

## j) Novobiocine : Antibiotique Bactériostatique

Peu utilisé :

Surtout -----) staphylocoque.

## K) Nitro-imidazoles :

- Métronidazole (Flagyl)
- Ornidazole
- Tinidazole

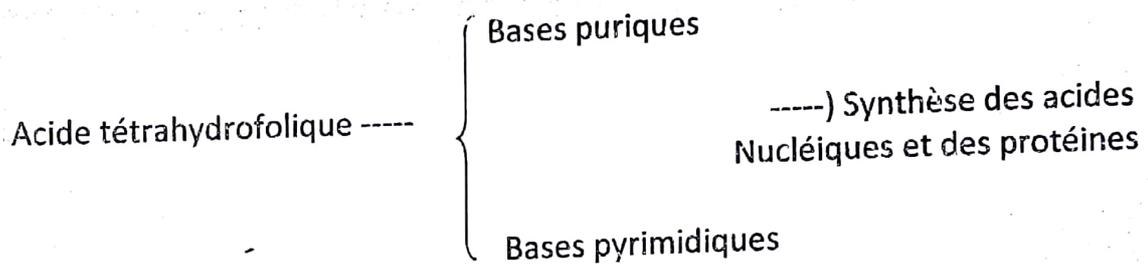
Activité : - Antiparasitaire et

- Bactéries anaérobies (bactéroïdes – fusobactérium, veilonella).

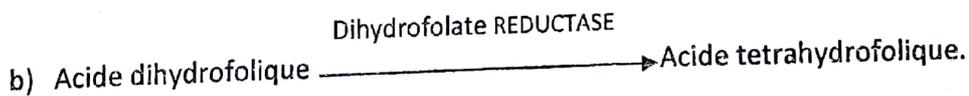
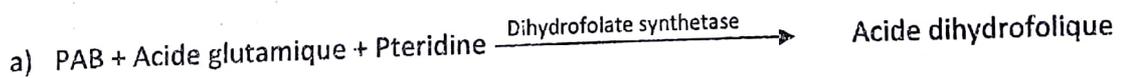
- **Aminosides** : ---) Une erreur de l'interprétation du message apporté par l'ARN messager (sous-unité 30s). ATB **Bactéricide**  
Antibiotiques bactéricides, à large spectre d'activité anti-bactérienne.
- **Les macrolides** : action au niveau de la sous unité 50s. ATB **Bactériostatique**
- **Les lincosamides** : ---) empêche l'entrée de l'ARN de transfert dans la fraction 50s du ribosome.
- **Les synergistines** : mécanisme d'action est complexe ---) fraction 50s.

### 5) ATB inhibiteurs des systèmes enzymatiques :

- Sulfamides et triméthoprim



### Formation de l'acide tétrahydrofolique :



Action des sulfamides : -----) analogie avec PAB + entrent en compétition avec ce produit ---) bloquent ainsi l'action de la synthèse de l'Acide dihydrofolique : DHF-Synthase

Action du triméthoprim : Le TMP est un inhibiteur puissant de dihydrofolate réductase.

# Bactériologie

## MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

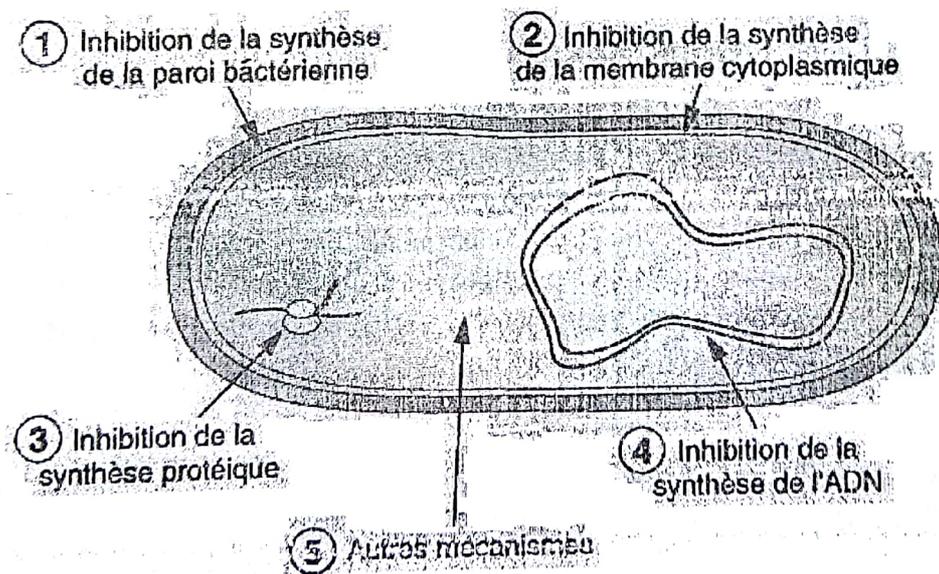
Les antibiotiques ont un impact bien précis au niveau de la cellule bactérienne. Ils peuvent ainsi toucher soit la structure soit la fonction d'une bactérie. Cette action se déroule à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie bactérienne.

Les antibiotiques agissent soit par toxicité sélective, soit par un phénomène d'inhibition compétitive.

Les antibiotiques peuvent être Bactéricides (bêta-lactamines - aminosides) / Bactériostatiques (Macrolides - tetracyclines - phénicolés), comme ils peuvent être **temps dépendant** comme les bêta-lactamines / **Concentration dépendante** comme les aminosides et fluoroquinolones.

Connaissant actuellement quatre principales cibles :

- Paroi bactérienne
- La membrane cytoplasmique
- Les acides nucléiques
- Le ribosome (synthèse de protéines).



### 1) Les ATB agissent sur la paroi bactérienne :

- **Béta-lactamines** : ils inhibent de manière compétitive, les transpeptidases par analogie structurale entre le noyau béta-lactame et le motif dipeptidique D-Ala-D-Ala.  
Des antibiotiques **bactéricides**, à large spectre d'activité anti-bactérienne sauf exception (oxacilline).
- **Vancomycine** : des antibiotiques qui se fixent sur le motif dipeptidique D-Ala-D-Ala et inhibent, par encombrement stérique, les transglycosidases et les transpeptidases.  
Son mécanisme d'action se situe à la fin de la synthèse du peptidoglycane.  
Antibiotiques **bactéricide**, à spectre d'activité anti-bactérienne étroit (bactéries à Gram positif : Staphylocoque Meticilline R, Enterocoque et Pneumocoque R à la Pénicilline en cas de méningite).
- **Fosfomycine** : Inhibe la synthèse de la paroi bactérienne.  
Spectre **large** : cocci à Gram + et - Bacille à Gram + et -  
Utilisation en association car risque de sélection de mutants

Résistants

### 2) Action sur la membrane cytoplasmique :

- Les polymyxines (colistine).

Rapidement bactéricides, actifs sur les bacilles à Gram négatif.

### 3) Action sur la synthèse des acides nucléiques :

- **Quinolones et fluoroquinolones** : inhibition de l'ADN gyrase (gyrase A / GyrB) et la topo-isomérase IV (ParC/ParE), des enzymes contrôlant le surenroulement de l'ADN nécessaire à la réplication de l'acide nucléique.
- **Rifampicine** : inhibe la transcription de l'information génétique c'est-à-dire ADN → ARN grâce à l'ARN polymérase.

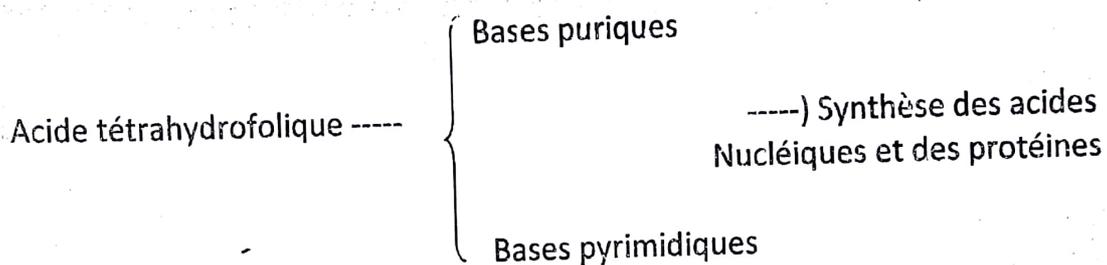
### 4) ATB perturbant la synthèse protéique :

- **Tétracycline** : (inhibe l'élongation de la chaîne en se fixant sur la 30s).
- **Chloramphénicol** : (se fixe de façon réversible sur la 50s du ribosome -----) arrêt de l'allongement de la chaîne protéique).

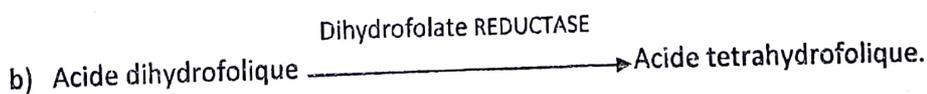
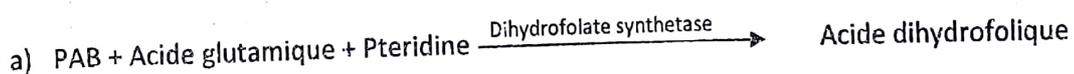
- **Aminosides** : ---) Une erreur de l'interprétation du message apporté par l'ARN messager (sous-unité 30s). ATB **Bactéricide**  
Antibiotiques bactéricides, à large spectre d'activité anti-bactérienne.
- **Les macrolides** : action au niveau de la sous unité 50s. ATB **Bactériostatique**
- **Les lincosamides** : ---) empêche l'entrée de l'ARN de transfert dans la fraction 50s du ribosome.
- **Les synergistines** : mécanisme d'action est complexe ---) fraction 50s.

### 5) ATB inhibiteurs des systèmes enzymatiques :

- Sulfamides et triméthoprim



### Formation de l'acide tétrahydrofolique :



Action des sulfamides : ---) analogie avec PAB + entrent en compétition avec ce produit ---) bloquent ainsi l'action de la synthèse de l'Acide dihydrofolique : DHF Synthèse

Action du triméthoprim : Le TMP est un inhibiteur puissant de dihydrofolate réductase.

---) TMP + sulfamides forts ---) double blocage de la synthèse de l'acide Tetrahydrofolique ---) diminution des nucléotides engagés dans la synthèse des acides nucléiques.