

20DA

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE BLIDA - 1 -

FACULTÉ DE MÉDECINE.

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE.

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014.

TROISIÈME ANNÉE MÉDECINE.

**MODULE DE MICROBIOLOGIE**

**CLASSIFICATION**

**ET MODE**

**D'ACTION DES**

**ANTIBIOTIQUES**

*Dr M. MAHFOUD.*

*Maître - Assistant en Microbiologie.*

# ANTIBIOTIQUES

## INTRODUCTION - DEFINITION :

### 1. UN ANTIBIOTIQUE :

L'antibiotique est une molécule d'origine naturelle (synthétisée par des champignons, exp : Pénicilline) ou synthétique (exp : Chloramphénicol), agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries ou des champignons (antibiotiques antibactériens et antibiotiques antifongiques).

### 2. LE SPECTRE D'ACTION :

Ce spectre correspond à l'ensemble des espèces bactériennes sur lesquelles l'antibiotique est actif, il peut être de type large ou étroit.

- Spectre étroit : n'atteignant que les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif.
- Spectre large : incluant les bactéries Gram positif et les bactéries Gram négatif.

#### Exemple :

- La Pénicilline G est active sur les cocci à Gram positif, les cocci à Gram négatif et les bacilles à Gram positif.
- La Pénicilline A est active sur les cocci à Gram positif, à l'exception des Staphylocoques, les cocci à Gram négatif, les bacilles à Gram positif et certains bacilles à Gram négatif.

### 3. MECANISME D'ACTION MOLECULAIRE :

La fixation de l'antibiotique sur son site d'action au niveau de la cellule bactérienne entraîne l'inhibition spécifique d'une ou de plusieurs étapes métaboliques précises, par exemple, l'inhibition de :

- La synthèse du peptidoglycane.
- La synthèse protéique.
- La synthèse de l'acide nucléique.
- La synthèse des Folates.

### 4. LE MODE D'ACTION :

Un antibiotique peut exercer son action in vitro selon deux modes :

- La bactéricidité où il y a destruction des bactéries par l'antibiotique avec mort accélérée, cet antibiotique est dite **bactéricide**. Exemple : Béta lactamines, Aminosides.
- La bactériostase où il n'y a pas de destruction des bactéries par l'antibiotique mais un ralentissement de leur croissance, cet antibiotique est dit **bactériostatique**. Exemple : Chloramphénicol, Macrolides.

### 5. UNE FAMILLE D'ANTIBIOTIQUE :

Une famille d'antibiotique est définie par deux critères : - La structure chimique.

- Le mécanisme d'action moléculaire.

## REPERES HISTORIQUES

- Antagonisme bactérien (Pasteur 1877)
- L'antibiose (Vuillemin 1889)
- La concurrence vitale de Duchesne (1897)
- Mise en évidence de la pénicilline (Fleming 1928)
- Premières utilisations de la pénicilline en thérapeutique (Ernst Chain 1943)
- En 1940, le terme d'antibiotique a été proposé par R. Dubos
- En 1940, Waksman découvre la streptomycine active, surtout sur le bacille de Koch
- A partir de cette date, de nombreux antibiotiques sont découverts : Chloramphénicol, Tétracyclines en 1949, Aminosides en 1950, Macrolides en 1952, Glycopeptides en 1958, Streptogramines en 1962, Triméthoprim en 1970 et Oxazolidinones en 2000



## CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

### CLASSIFICATION - NOMENCLATURE D'ATBS :

#### Classement par famille

- Communauté de structure, de mécanisme, de toxicité
- 10 familles
- Quelques produits orphelins

#### Sous classement par spectre ou par générations

(améliorations successives)

- C1G, C2G, C3G = cephalosporine de x-ième génération

#### Nomenclature

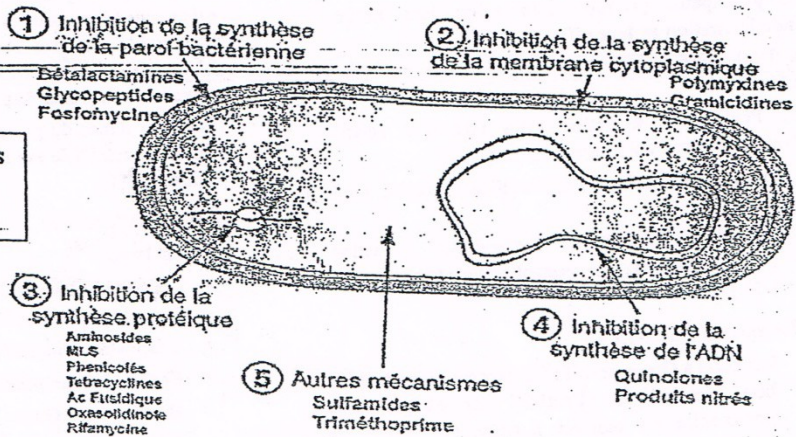
- Dénomination chimique (amino-penicillines, fluoroquinolones)
- Dénomination commune internationale = DCI (amoxicilline, pefloxacin)

- Noms déposés (clamoxyl®, peflacine®)
- Tableau manuel

### FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

- Bêtalactamines: 4 groupes, sous groupes
- Aminocides
- Macrolides
- Glycopeptides
- Cyclines
- Phénicolés
- Quinolones
- Polymixines
- Sulfamides
- Autres : orphelins

### Classification des Antibiotiques selon la cible



2

## I. LES ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE :

### A. LES BETA LACTAMINES :

Appelées ainsi car leur molécule comporte un cycle Bêta lactame.

#### Mode d'action :

Bactéricide.

#### Mécanisme d'action :

Inhibent la synthèse du peptidoglycane après pénétration et attachement à une molécule cible ou protéines liant les Pénicillines (PLP), ce qui aboutit à un blocage de la réaction de transpeptidation d'où inhibition de la synthèse de ponts inter peptidiques.

#### Toxicité :

Risque d'allergie.

#### Les molécules :

#### 1. Les Pénicillines :

##### 1.1. Les Pénicillines du groupe G :

Les principaux produits sont selon leur mode d'administration et leur effet.

La Pénicilline V (Ospan\*), administrée par voie parentérale.

Les Pénicillines à action semi retard et retard administrées par voie parentérales :

- Procaine Pénicilline : Biclinocilline\* à action semi retard.
- Benzathine Pénicilline : Extensilline\* à action retard, les taux sériques restent suffisants pendant 15 à 21 jours.

#### - Le spectre d'activité :

- Les cocci à Gram positif : Streptocoques, surtout les bêta hémolytiques, l'activité sur Streptococcus pneumoniae est moindre à cause des résistances acquises, par contre, cette Pénicilline est inactive sur les Staphylocoques.
- Les cocci à Gram négatif : Neisseria meningitidis (méningocoque), Neisseria gonorrhoeae (gonocoque), les résistances acquises sont élevées.
- Les bacilles à Gram positif : Listeria monocytogenes et Corynebacterium diphtheriae.
- Bactéries anaérobies à Gram positif et Treponema pallidum, agent de la syphilis.

- Cette Pénicilline est inactive sur les bacilles à Gram négatif.

##### 1.2. Pénicilline du groupe M :

Elles sont résistantes à la Pénicillinase du Staphylocoque, les principaux produits :

- Méthicilline : Penistaph\*, elle est administrée par voie parentérale uniquement.
- Oxacilline : Bristopen\*, administrée par voie orale et parentérale, mais l'absorption digestive pour la voie orale n'est que de 30 %.
- Dicloxacilline : possède une meilleure absorption digestive que la précédente.

#### - Spectre d'activité :

Ce sont des molécules anti staphylococciques majeures, des résistances acquises des Staphylocoques sont retrouvées en milieu hospitalier, un Staphylocoque résistant à la Pénicilline M est considéré comme résistant à toutes les Bêta lactamines.

##### 1.3. Pénicilline du groupe A ou Aminopénicilline :

- Les principaux produits : Ampicilline (Totapen\*) existe sous forme orale et parentérale, la forme orale ne possède pas une bonne absorption digestive. L'Amoxicilline possède une meilleure absorption digestive, existe sous forme orale et parentérale.
- Les Pénicillines du groupe A possèdent une bonne diffusion méningée avec une élimination biliaire et urinaire.

#### - Le spectre d'activité :

Il est large.

- Les cocci à Gram positif, Streptocoque y compris S. pneumoniae, inactive sur les Staphylocoques.
- Cocci à Gram négatif (Neisseria).
- Bacilles à Gram positif, Listeria.
- Bacilles à Gram négatif, Entérobactéries, Haemophilus mais il existe des résistances acquises pour ces deux familles de bactéries.

##### 1.4. Les Carboxypénicillines :

Principaux produits sont administrés par voie parentérale :

- Carbenicilline (Pyopen\*).
- Ticarcilline (Ticarpen\*).

Entérobactéries : Pseudomonas notamment P.



aeruginosa ou Bacille pyocyannique.

**1.5. Les Uréidopénicillines :**

Principaux produits :

- Azlocilline.
- Mezlocilline.
- Pipéracilline.

- Spectre d'activité :

Actives sur Entérobactéries multi résistantes et Pseudomonas aeruginosa.

**2. Les Céphalosporines :**

Classées en quatre générations :

**2.1. Céphalosporines de première génération :**

Principaux produits :

- Cefalotine (Keflin\*).
- Cefalexine (Cefaxil\*).
- Cefazoline (Cefacidal\*).

- Spectre d'activation :

Bactéries à Gram positif et à Gram négatif, inactifs sur les Pseudomonas.

**2.2. Céphalosporines de deuxième génération :**

Principaux produits :

- Cefamandole.
- Cefoxitine.

- Spectre d'action :

Le même que celui des Céphalosporines de première génération mais peuvent être actives sur les bactéries devenues résistantes à cette famille.

**2.3. Céphalosporines de troisième génération :**

- Molécules et spectre :

Cefotaxime (Claforan\*), Ceftriaxone (Rocephine\*), ces deux antibiotiques possèdent une excellente diffusion méningée, elles sont actives sur les Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines sus citées, sur Haemophilus résistant à l'Ampicilline et sur le Pneumocoque résistant à la Pénicilline.

Des résistances à ces molécules sont observées chez les Entérobactéries en milieu hospitalier.

- Autres molécules :

Ceftazidime est un anti pseudomonas et anti acinetobacter.

**2.4. Céphalosporines de quatrième génération :**

- Molécule :

Cefpirome, Cefepime.

- Spectre :

Molécules actives sur les Entérobactéries multi résistantes, les Pseudomonas et les cocci Gram positif comme le Pneumocoque à l'exception des Staphylocoques methicillino-résistants et des Entérocoques.

**3. Les carbapénems :**

Molécule :

Imipenem (Tienam\*).

Spectre :

Actif sur les bactéries à Gram négatif multi résistantes, Entérobactéries, Pseudomonas, Acinetobacter.

**4. Les inhibiteurs de Bêta lactamase :**

- Amoxicilline associé à l'Acide clavulanique (Augmentin\*), agit sur les bactéries résistantes à l'Amoxicilline par sécrétion de Bêta lactamase tels que les Entérobactéries, Haemophilus et le Staphylocoque.
- Ticarcilline associé à l'Acide clavulanique (Timentin\*) actif sur Pseudomonas.

**B. LES GLYCOPEPTIDES :**

Molécules :

- Vancomycine (Vancovin\*).
- Teicoplanine.

Mode d'action :

Bactéricide.

Mécanisme d'action :

Inhibe la synthèse du peptidoglycane en inhibant la transglycosylation des sucres aminés et qui constitue la deuxième étape de la biosynthèse de la paroi bactérienne.

Mode d'action :

Bactéricide.

Spectre :

Étroit, bactéries à Gram positif, Staphylocoques résistants à la Methicilline et Streptocoques multi résistants. Utilisés dans les infections sévères.

Toxicité :

Allergie.



## II. LES ANTIBIOTIQUES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE :

### A. LES AMINOSIDES :

#### Le mode d'action :

Bactéricide.

#### Les molécules :

- La Streptomycine : à spectre large, agit sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. En Algérie, cet antibiotique est réservé au traitement de la tuberculose.
- Les Désoxystreptamines : Gentamicine (Gentalline\*), Amikacine (Amiklin\*), Tobramycine, Kanamycine, Dibécacine.

#### Le spectre :

Large, les Staphylocoques, Streptocoques, les bactéries à Gram négatif (Entérobactéries, Pseudomonas), ils ne sont pas actifs sur les bactéries anaérobies.

#### Mécanisme d'action :

Inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous unité 30 S d'où blocage de l'initiation, ce qui aboutit à des erreurs de lecture.

#### Toxicité :

Toxicité rénale et auditive.

### B. LES MACROLIDES, LINCOSANIDES ET SYNERGISTINES :

#### Les molécules :

- Macrolides vrais :
  - Erythromycine.
  - Spiramycine (Rovamycine\*).
  - Oléandomycine.
- Macrolides apparentés :
  - Lincosanides : Lincomycine.  
Clindamycine (Dalacine\*).
  - Streptogramines : Pristinamycine (Pyostacine\*),  
Virginamycine.
- Nouveaux macrolides :
  - Roxithromycine.
  - Clarithromycine.
  - Azithromycine (Zithromax\*).

La classification des Macrolides est actuellement basée sur le nombre de carbones contenus dans une molécule. Ainsi, on classe :

- Les Macrolides à 14 carbones (C14) : Erythromycine, Troléandomycine, Roxithromycine, Clarithromycine et Dirithromycine.
- Les Macrolides à 15 carbones (C15) : Azithromycine.
- Les Macrolides à 16 carbones (C16) : Josamycine, Spiramycine, Midécamycine.
- Les Lincosanides (déjà cités).
- Les Synergistines.

#### Mode d'action :

Les anciens macrolides sont bactériostatiques alors que les nouveaux sont bactéricides.

#### Mécanisme d'action :

Agissent sur la sous unité 30 S du ribosome en inhibant la translocation qui est le déplacement du ribosome du site A (amino-acyl) au site P (peptidyl) d'où arrêt de la croissance de la chaîne polypeptidique en formation.

#### Spectre d'activité :

Les anciens Macrolides ont un spectre étroit, notamment sur les bactéries à Gram +, Staphylocoques, Streptocoques, Listeria monocytogènes, Anaérobies, Campylobacter, les Mycoplasmes, les Légionnelles et les bactéries à multiplication intracellulaire telles que les Chlamydiae.

Les nouveaux Macrolides ont un spectre plus large, en plus des bactéries citées, leur activité s'étend aux bactéries à Gram négatif tels que Haemophilus et certaines Entérobactéries, de plus, ils sont actifs sur les Mycobactéries atypiques et possèdent une meilleure diffusion.

#### Diffusion - Toxicité :

Les Macrolides possèdent une excellente diffusion intracellulaire d'où leur intérêt dans les infections génitales et respiratoires à Chlamydiae.

Les effets secondaires sont des troubles digestifs (Erythromycine), céphalées (Azithromycine), colite pseudomembraneuse (Lincosanides).



**C. LES PHENICOLES :****Les molécules :**

- Chloramphénicol (Tifomycine\*).
- Thiamphénicol (Thiophénicol\*).
- Hémisuccinate de Chloramphénicol (Solnicol\*).

**Mode d'action :**

Bactériostatique.

**Mécanisme d'action :**

Agit sur la sous unité 50 S en inhibant la Polymérase responsable de la formation de liaisons peptidiques de la chaîne polypeptidique en formation d'où l'arrêt de la synthèse protéique.

**Spectre d'action :**

Large, cocci à Gram positif (Staphylocoques, Streptocoques,), bacilles à Gram négatif (Entérobactéries).  
En Algérie, cette famille d'antibiotique est réservée au traitement de la fièvre typhoïde.

**Diffusion et Toxicité :**

Les Phénicolés possèdent une excellente diffusion lymphatique et méningée et sont indiqués dans le traitement de la fièvre typhoïde et la méningite.

La toxicité observée par le Chloramphénicol touche l'hématopoïèse pouvant aboutir à l'aplasie médullaire. Le Thiamphénicol est moins toxique.

**D. LES CYCLINES :****Molécules :**

- Tétracycline.
- Doxycycline.
- Minocycline.

**Mode d'action :**

Bactériostatiques.

**Mécanisme d'action :**

Inhibent l'élongation de la synthèse protéique en se fixant sur la sous unité 30 S et empêchent ainsi la liaison de l'ARN de transfert au complexe ribosome - ARN messager.

**Spectre :**

Large, cocci à Gram positif, bacilles à Gram négatif, Mycoplasmes, Rickettsies, Chlamydiae et Leptospires.

Devant l'augmentation de la résistance de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, les Cyclines ne sont actuellement utilisées que dans les infections à Mycoplasmes, Rickettsies et Chlamydiae.

**Diffusion et Toxicité :**

Possèdent une excellente diffusion tissulaire, mais entraînent des dépôts sur les dents et les os et de ce fait, elles sont contre indiquées chez l'enfant dont l'âge est inférieur à 8 ans et la femme enceinte.

**E. ACIDE FUCIDIQUE : FUCIDINE\*****Mécanisme d'action :**

Inhibe la phase d'élongation de la synthèse protéique.

**Spectre :**

Antibiotique anti staphylococcique.

**III. LES ANTIBIOTIQUES INHIBITEURS DES ACIDES NUCLEIQUES :****A. LES RIFAMYCINES :****Mode d'action :**

Bactéricide.

**Molécules et spectre d'action :**

Rifampicine SV : Rifocine\*, agit sur cocci à Gram positif, bacilles à Gram négatif.

utilisée comme anti staphylococcique en cas de souche multi résistante.

Rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la Rifamycine SV, agit sur les cocci à Gram positif et à Gram négatif mais aussi sur les Mycobactéries.

En Algérie, cette molécule est réservée au traitement de la tuberculose.



**Mécanisme d'action :**

Agissent en inhibant l'ARN polymérase, ce qui entraîne un blocage de la transcription et par conséquent une inhibition de la synthèse des acides ribonucléiques (ARN).

**Toxicité :**

Troubles hépatiques, interagissent avec les hormones stéroïdiennes tels que les contraceptifs oraux.

**B. LES QUINOLONONES :**

**Mode d'action :**

Bactéricide.

**Molécules :**

- Quinolones de première génération :
  - Acide nalidixique (Negram\*).
  - Acide pipémidique (Pipram\*).
  - Acide oxolinique.
- Quinolones de deuxième génération ou Fluoroquinolones :
  - Pefloxacin.
  - Ofloxacin (Oflo 7).
  - Norfloxacine.
  - Ciprofloxacine.
  - Levofloxacine.

**Mécanisme d'action :**

Inhibent la réplication et la transcription de l'ADN bactérien.

**Spectre d'activité :**

Les Quinolones de première génération ont un spectre étroit, se limitant aux bactéries à Gram négatif surtout les Entérobactéries alors que les Quinolones de deuxième génération possèdent un spectre large englobant les Gram+ et les Gram-, notamment les Entérobactéries, Pseudomonas, Staphylocoques, les Streptocoques, les Chlamydiae, les Mycoplasmes et les Mycobactéries atypiques.

**Diffusion et Toxicité :**

Les Fluoroquinolones possèdent une excellente diffusion tissulaire, ils traversent la barrière hémoméningée.

Ils sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans à cause de leur toxicité osseuse. Induisent un taux de mutants résistants élevé d'où la nécessité de les utiliser en association à d'autres antibiotiques en cas de traitement prolongé au cours des infections sévères.

**C. LA NOVOBIOCINE :**

**Mode d'action :**

Bactériostatique.

**Mécanisme d'action :**

Inhibe la réplication de l'ADN.

**Spectre d'activité :**

Cocci à Gram positif (Staphylocoque), cocci à Gram négatif et Haemophilus, cet antibiotique est peu utilisé.

**D. NITROIMIDAZOLES :**

**Mode d'action :**

Habituellement bactéricide.

**Molécule :**

Le Métronidazole (Flagyl).

**Mécanisme d'action :**

Se fixe sur l'ADN et provoque des coupures de brins.

**Spectre d'activité :**

Ce sont des antiparasitaires, sont utilisés en bactériologie au cours des infections à bactéries anaérobies (Bactéroïdes, Fusobactérium, Clostridium).

**E. NITROFURANES :**

**Mode d'action :**

Bactériostatique.

**Molécule :**

Nifuroxazide (Ercéfuryl), Nitrofurzide (Furadoïne).

**Mécanisme d'action :**

Agit sur l'ADN en provoquant des coupures et des substitutions de bases.

**Spectre d'activité :**

Bacilles à Gram négatif (Entérobactéries) et cocci à Gram positif, indiqués surtout dans les infections urinaires et certaines infections digestives.



#### IV. ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES ENVELOPPES MEMBRANAIRES :

##### LES POLYMYXINES :

membrane cytoplasmique, ce qui aboutit à la sortie des constituants intracellulaires.

**Mode d'action :**

Bactéricide.

**Spectre d'activité :**

Etroit, bacilles à Gram négatif (Entérobactéries, Pseudomonas, Acinetobacter).

**Molécules :**

- Polymyxine B.
- Polymyxines E (Colistine\*).

**Toxicité :**

Risque d'allergie.

**Mécanisme d'action :**

Agissent en désorganisant la membrane externe et la

#### V. LES ANTIBIOTIQUES INHIBITEURS DES FOLATES : SULFAMIDES ET ASSOCIATION

**MODE D'ACTION :**

amides alors que l'association des deux est bactéricide.

Bactériostatique pour les Triméthoprim et les Sulf

**MOLECULES ET SPECTRE D'ACTIVITE :**

- Sulfamides : Sulfaguanidine (Ganidan\*), spectre large agissant sur les bactéries à Gram négatif et à Gram positif mais les taux élevés de résistance limitent leur utilisation.
- Triméthoprim : même spectre
- Association Triméthoprim - Sulfaméthoxazole (Bactrim\*), a un spectre large sur les Gram+ et Gram-.

**MECANISME D'ACTION :**

Les Folates jouent un rôle essentiel comme transporteurs de radicaux monocarbonés intervenant dans le métabolisme des acides aminés, des purines et des pyrimidines qui sont des constituants de l'ADN.

**TOXICITE :**

Risque d'allergie et troubles digestifs

#### VI. LES ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX :

Les antibiotiques suivants doués d'une activité bactéricide sur le bacille tuberculeux sont strictement réservés au traitement de la tuberculose en Algérie :

- Streptomycine.
- Rifampicine.

- Isoniazide.
- Pyrazinamide.
- Ethambutol.

Tableau : Désignation des différents antibiotiques

Famille, Groupe,	Dénomination commune internationale DCI	Dénomination commerciale*
<b>β-lactamines Pénicillines</b>	Amoxicilline Benzathine pénicilline : Péni V Péni M oxacilline	Clamoxyl* Extencilline* Oracilline, Ospen* Bristopen*
<b>Oxapénames</b>	Ac.clavulanique + amoxicilline Ac.clavulanique + ticarcilline	Augmentin* Claventin*
<b>Céphalosporines</b>	Céfazoline Céfotaxime Ceftriaxone Céfixime Ceftazidime	Céfacidal* Claforan* Rocéfine* Orokén* Fortum*
<b>Carbapénèmes</b>	Imipénème	Tiénam*
<b>Aminosides</b>	Gentamicine Spectinomycine Amikacine Framycetine.	Gentalline* Trobicine* Amiklin* Soframycine*
<b>Macrolides</b>	Erythromycine Spiramycine Azithromycine	Erythrocline* Rovamycine* Zithromax*
<b>Streptogramines</b>	Pristinamycine Virginamycine	Pyostacine* Staphylomycine*
<b>Tétracyclines</b>	Chlorotétracycline Doxycycline	Auréomycine* Vibramycine*
<b>Quinolones</b>	Acide nalidixique Acide pipémidique Ofloxacin Ciprofloxacine	Négram* Pipram* Ofloset* Ciprolon*
<b>Les polymyxines</b>	Colistine	Colymicine*
<b>Sulfamides et associations</b>	Sulfaméthoxazole+Triméthoprime	Bactrim*
<b>Acide fusidique</b>	Acide fusidique	Fucidine*
<b>Nitrofuranes</b>	Nitrofurazide Nitrofurantoïne	Ercefuryl* Furadoïne*
<b>Oxazolidinones</b>	Linézolide	Zyvoxid*
<b>Les imidazolés</b>	Métronidazole	Flagyl*
<b>Phénicolés</b>	Thiamphénicol	Thiophénicol*
<b>Rifamycines</b>	Rifampicine	Rifadine*
<b>Glycopeptides</b>	Vancomycine Teicoplanine	Vancomycine* Targocid*