

Faculte de Medecine/Pharmacie

Année universitaire 2017/18

3eme année Medecine

Cours de Bacteriologie

ALLAG H.

ANTIBIOTIQUES I

CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION

## PLAN

### I. Généralités

I.1. Définition

I.2. Mode d'action

I.3. Critères de la Classification

### II. Les antibiotiques

II.1 Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

II.2 Inhibiteurs de la synthèse des protéines

II.3 Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

II.4 Inhibiteurs des acides nucléiques

II.5 Inhibiteurs de la synthèse des folates.

## ANTIBIOTIQUES I

### CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION

#### I/ Généralités

##### 1/ Définition

On appelle « Antibiotique » toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés suivantes :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- Une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme

Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte.

##### 2/ Mode d'action

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils agissent par :

- Toxicité sélective au niveau de la :
  - Synthèse de la paroi bactérienne
  - Membrane cytoplasmique
  - Synthèse des protéines
  - Acides nucléiques
- Inhibition compétitive : dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie

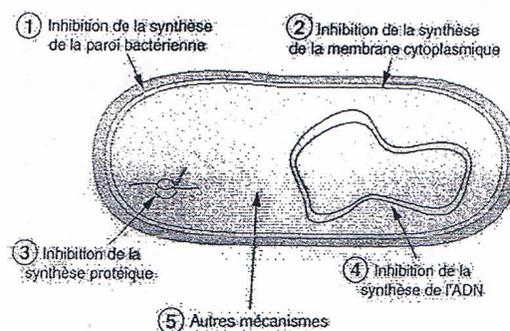


Schéma1 : mode d'action des antibiotiques

### 3/ Critères de Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

3.1 Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)

3.2 Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques

3.3 Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)

3.4 Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a héritage de la synthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles ( $\beta$  lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

## II. Les antibiotiques

II.1 Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane  
 $\beta$  lactamines, glycopeptides et fosfomycine.

II.1.1 Les  $\beta$  lactamine : Il s'agit d'une famille qui comprend 5 groupes majeurs  
Les Pénames, les pénèmes, les oxapénames, les céphèmes et les monobactames.

### II.1.1 Pénames

Ce groupe d'antibiotiques se subdivise en plusieurs sous-groupes représentés sur les tableaux suivants

Sous groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Pénicilline G et ses dérivés	Parentérales : -Benzyl Pénicilline (péni G) -Benzyl Pénicilline-procaïne -Bénéthamine-benzylpénicilline -Benzathine- benzylpénicilline Orales : - Phénoxy méthyle pénicilline (pénicilline V) - Clométocilline	Cocci Gram + : Streptocoques (groupe A, C, G et B), Pneumocoques sensibles.  Cocci Gram- : Neisseria (surtout le méningocoque).  Bacilles Gram+ : <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> ; Anaérobies.....	Paroi bactérienne, par toxicité sélective : Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP).  Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique et transglycolasique.
Pénicillines M (antistaphylococciques)	- Méthicilline - Oxacilline - Isoxazolyl-pénicillines) : Cloxacilline, Dicloxacilline, Flucloxacilline.....	Staphylocoque producteur de pénicillinase.  Staphylocoque MRSA-(sensibles à l'Oxacilline)	L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques
Aminopénicillines (pénicillines à large spectre)	- Ampicilline - Dérivés de l'ampicilline : Bacampicilline, Métampicilline, Pivampicilline, Pivampicilline - Amoxicilline, Epicilline	-Entérobactéries sauf : Klebsiella, Enterobacter, Serratia et Protéus indole+ . -Neisseria méningitidis, Haemophilus influenzae b sensible (pénicillinase-) -Inactifs sur Pseudomonas et Acinetobacter Streptocoques A, C, G	responsables de la structure réticulée de la paroi.  On obtient ainsi des formes bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.
Carboxy-pénicillines	- Carbénicilline, Ticarcilline	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Bacilles à Gram- résistants à l'ampicilline. -Entérobactéries productrices de céphalosporinases : Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus indole+.	
Acyl-amino-pénicillines (Uréido-pénicillines)	- Azlocilline - Mezlocilline  - Pipéracilline	Entérobactéries productrices de céphalosporinases.  <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>	
Amidino-pénicillines	- Mécillinam - Pivmécillinam	Actifs uniquement sur les bacilles à Gram-, Pas d'action sur les Cocci à Gram+.	
Pénicillines sulfones : inhibiteurs de $\beta$ lactamases utilisées en association avec une $\beta$ lactamine	Ampicilline+Sulbactam  Pipéracilline+Tazobactam	Bactéries à Gram- fermentaires  Bactéries à Gram- oxydatifs	

### II.1.2 Céphèmes

En général les céphèmes, céphamycines et oxalcéphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations Ils à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

Génération	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Céphalosporines de 1ère génération	Injectables, instables métaboliquement Céfalotine, Céfacétrile, Céfapirine  Injectables, stables métaboliquement Céfaloridine, Céfazoline  Céphalosporines orales: Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor	-Staphylocoque MRSA- -Streptocoques (sauf entérocoques) - <i>H. Influenzae</i> -Certains bacilles à Gram - ( <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , salmonelles.....) -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres $\beta$ lactamines (voir pénames)
Céphalosporines de 2ème génération	Injectables Céfoxitine (Céfamycine) Céfuroxime, Céfamandole	-Staphylocoque MRSA- Streptocoques groupe A - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus Influenzae</i> -Bacilles à Gram- -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Céphalosporines de 3ème génération	Injectables Céfotaxime, Céftizoxime, Céftriaxone Latamoxef (Oxacephem), Ceftazidime Cefménoxime, Cefpirome, Cefsulodine Cefepime, Cefpirone  Orales: Céfixime	-Bacilles à Gram- -Cocci à Gram (sauf +:Pneumocoque, Streptocoque Entérocoque) -Cocci à Gram - -Certains sont actifs sur <i>Pseudomonas</i> (Ceftazidime).	
Autres Céphalosporines	Céfopérazone, Céfoliam, Céfolétan(céphamycine), Céfsulodine	<i>Pseudomonas</i> , Cocci à Gram-, entérobactéries.	

### II.1.3 Carbapénèmes, oxapénames et monobactames

Groupe	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carbapénèmes	Imipénème , Méropénème Ertapénème, Faropenem	Bactéries à Gram-y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres $\beta$ lactamines (voir Pénames)
Oxapénames ou clavams (acide clavulanique inhibiteurs de $\beta$ lactamases utilisés en association avec une $\beta$ lactamine	Amoxicilline+Acide clavulanique Ticarcilline + Acide clavulanique	Bactéries à Gram-fermentaires  Bactéries à Gram- oxydatifs	
Monobactames	- Aztréonam	Actif uniquement sur les bacilles à Gram-y compris <i>Pseudomonas aeruginosa.</i>	

### II.1.4 Glycopeptides et fosfomycine

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Glycopeptides	-Vancomycine -Teicoplanine	Bactéries à Gram+ et essentiellement: -Staphylocoques MRSA+ - Entérocoques - Pneumocoque résistant aux pénicillines	paroi bactérienne en bloquant la polymérisation du peptidoglycane par un mécanisme complexe.
Non classé	Fosfomycine	<i>Staphylococcus aureus et Streptococcus pneumoniae</i>  Entérobactéries sauf <i>M.morganii. N.meningitidis, Pasteurella et Pseudomonas aeruginosa</i>	Paroi bactérienne à un stade précoce lors de sa synthèse.

### II.2 Inhibiteurs de la synthèse des protéines :

Aminosides, Macrolides-Lincosamides- Streptogramines (MLS), Tétracyclines, Phénicolés

### II.3 Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires : Polymixines

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spécificité d'activité	Mode d'action
Polymixines	- Polymixine B - Polymixine E ou colistine	Bacilles à Gram- sauf : Proteus, Providentia, Serratia marcescens Morganella morganii et Edwardsiella tarda  Les bactéries à Gram+ et les mycobactéries sont naturellement résistantes.	Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique.

### II.4 Inhibiteurs des acides nucléiques :

Quinolones et Fluoroquinolones, Rifamycines, Nitrofuranes, Novobiocine et Nitro-imidazoles.

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spécificité d'activité	Mode d'action
Quinolones	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine	Entérobactéries Les Gram+ sont résistants	Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse: l'ADN gyrase et l'ADN topo- isomérase IV.
Fluoroquinolones	- Péfloxacin, Ofloxacin Norfloxacin, Ciprofloxacin	Entérobactéries et Staphylocoques	
	Lévofloxacin, Moxifloxacin Sparfloxacin, gatifloxacin	Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacilles à Gram+(sauf Bacillus)	
Rifamycines	Rifamycine Rifamycine SV	-Mycobactéries -Bactéries à Gram+ à développement cellulaire. divers bacilles à Gram - dont Brucella.	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.
Nitrofuranes	Infections urinaires: Nitrofurantoïne Hydroxyméthyl-nitrofurantoïne Infections intestinales: Furazolidone, Nifuroxazide	Bacilles à Gram - . Inactifs sur Pseudomonas, Acinetobacter et autres Gram -.	Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)
Non classé	Novobiocine	Staphylocoque, cocci à Gram-, Haemophilus et Pasteurelles.	Inhibe la réplication de l'ADN

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Aminosides  Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques ( $\beta$ lactamines)	-Streptomycine, dihydrostreptomycine  -Néomycine, Paromomycine Framycétine (voie locale).  -Kanamycine, Tobramycine Dibékacine, Amikacine  -Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine  - Spectinomycine	- Cocci et bacilles à Gram+. - Cocci et bacilles à Gram- - Mycobactéries (streptomycine, kanamycine). Les anaérobies et les streptocoques sont résistants.	Sous unité 30S du ribosome. Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines.
Macrolides- Lincosamides- Streptogramine s (MLS)	<b>Macrolides vrais :</b> 14atomes: Erythromycine, Oléandomycine Roxithromycine, Clarithromycine, Dirithromycine  15atomes: Azithromycine  16atomes: Josamycine, Spiramycine Midécamycine	Cocci à Gram + : Staphylocoque MRSA-, Streptocoque Cocci à Gram-: Neisseria, Moraxelles Bacilles à Gram+: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus</i> Certains bacilles à Gram- : Campylobacter, Helicobacter, Legionella Certains anaérobies: Eubacterium, Propionibacterium Autres bactéries: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i> .	Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation
	<b>Lincosamides :</b> -Lincomycine, Clindamycine (c'est le	Staphylocoque, Streptocoque.  les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques.	
	<b>Streptogramines :</b> Pristinamycine, Virginiamycine Quinupristine-Dalfoprystine	Staphylocoque et autres Cocci à Gram+	
	Tetracyclines	-Oxytétracycline, Chlortétracycline.  -Doxycycline, Minocycline  -Glycylcyclines	
Phénicolés	-Chloramphénicol -Thiamphénicol	Bactéries à Gram+ et - En Algérie ils sont réservés au traitement de la fièvre typho-paratyphoïdique.	Sous unité 50S du ribosome. inhibition de la polymérase.
Oxazolidinones:	- Linézolide	Bactéries à Gram+ résistantes aux traitements habituels y compris les multi résistantes.	Ils interagissent avec l'unité ribosomale 50S et ont un mécanisme d'action non encore complètement élucidé.
Antibiotique non classé	Acide fucidique	Bactéries à Gram+, surtout utilisé comme anti staphylococcique.	C'est un inhibiteur de la synthèse protéique interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G).

II.5 Inhibiteurs de la synthèse des folates :  
Sulfamides, Trimethoprim et association

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Sulfamides	Sulfapyridine, Sulfafurazole Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxypyridazine Sulfaméthoxazole Sulfaméthizole Sulfaguanidine	Bactéries à Gram - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS)
2-4 diaminoptéridine	Trimethoprim	Il est utilisé en association avec les sulfamides (voir Sulfamides+ Trimethoprim	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase
Sulfamides+ Trimethoprim	Sulfaméthoxazole+Trimethoprim  ( Cotrimoxazole)	Bactéries à Gram+ et - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.	Agit sur les deux enzymes précédents

FIN