

Classification et spectre d'activité des antibiotiques



Pr Boukhalfa S.
Faculté de Médecine, Batna

Introduction

- ❖ Jusqu'à la découverte des antibiotiques il y a de cela un siècle, les maladies infectieuses étaient une cause importante de mortalité humaine.
- ❖ L'antagonisme entre moisissure et microbe a été déjà mis en évidence par PASTEUR en 1877 mais depuis il y a eu une forte évolution et en 1928 FLEMING observe l'arrêt de croissance du staphylocoque doré en présence de *PENICILIUM NOTATUM*.
- ❖ Ce n'est qu'en 1941 que la *PENICILLINE* premier antibiotique fut utilisée par FLOREY en Grande Bretagne sur l'homme.

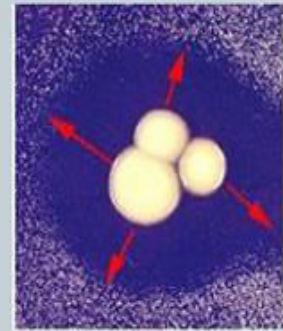
Le terme d'antibiotique a été proposé par Vuillemin (1889): "principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie".

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

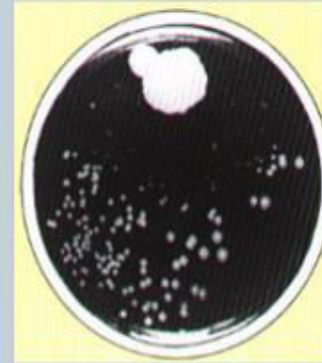


Découverte de l'antibiose XIXème siècle

- Exemple d'antibiose entre *E. coli* et *Brucella* à partir de lisier liquide
- Alexander Fleming, Nobel 1948



1928 : la pénicilline



Transformation
vitreuse de colonies
de staphylocoques

- Quand ils sont bien utilisés, les antibiotiques sont un instrument efficace pour traiter les infections ou les prévenir.
- Malheureusement les micro-organismes ont la possibilité de devenir résistants à ces substances par une série de mécanismes plus ou moins complexe.
- Cependant, l'utilisation rationnelle et bien conduite de l'antibiothérapie permet d'empêcher ou de retarder l'apparition des souches résistantes.

Définitions

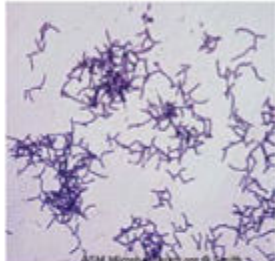
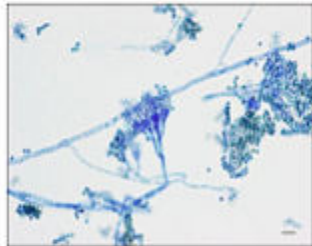
Les antibiotiques sont des molécules produites par des microorganismes ou par synthèse chimique dont l'activité bactériostatique ou bactéricide se manifeste à dose faible.

Contrairement aux antiseptiques, ils ont une toxicité sélective pour les cellules procaryotes.

On appelle un spectre d'action, la liste des espèces microbiennes sur lesquelles un antibiotique est actif.

Origine des antibiotiques

Champignon ou bactérie



ATB naturel

Champignons

Pénicillium → Pénicilline G (*Bêta-lactamines*)
Acremonium → Céfalogine (*Céphalosporines*)
(*Cephalosporium*)

Bactéries

Actinomycetales
Streptomyces → Érythromycine (*Macrolides*)
→ Pristinamycine (*Synergistines*)
→ Lincomycine (*Lincosamides*)
→ Tétracycline, Chloramphénicol
→ Vancomycine (*Glycopeptides*)
→ Streptomycine, kanamycine, tobramycine (*Aminosides*)
→ Daptomycine (*Lipopeptides*)

Micromonospora → Gentamicine (*Aminosides*)

Amycolatopsis → Rifamycine

Bacillales

Paenibacillus → Colimycine

Nouveaux dérivés par hémisynthèse

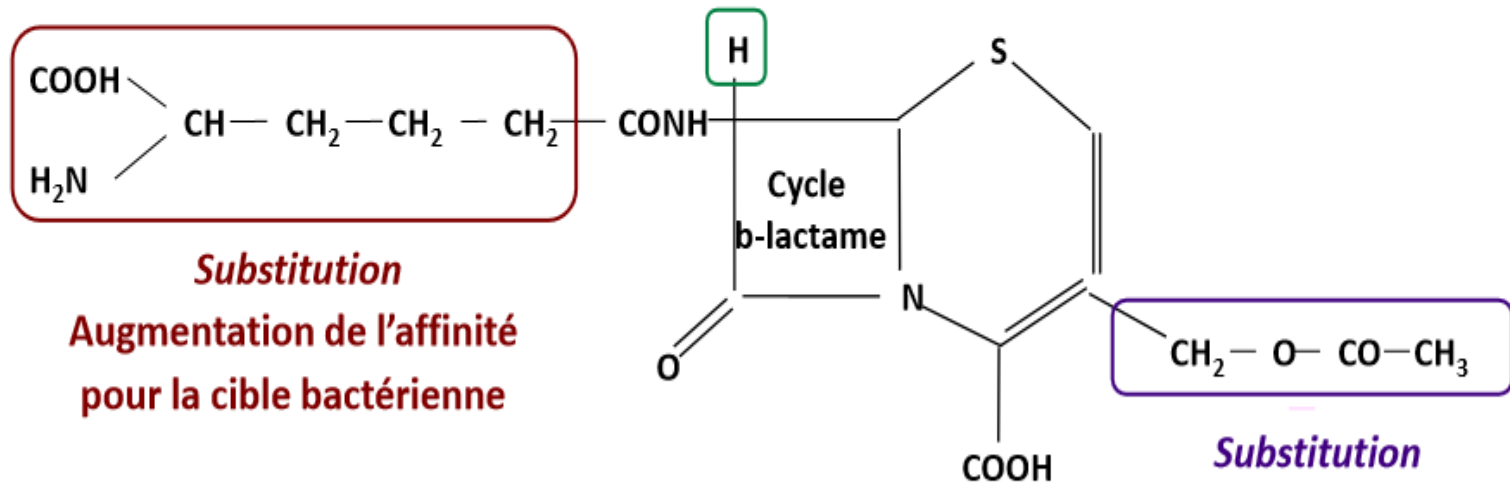
Exceptions: Sulfamides (colorants), quinolones (dérivés de la quinine), Nitro-imidazoles

Les antibiotiques d'hémi-synthèse

Exemple des céphalosporines

Protection du noyau b-lactame

Substitution



Substitution
Augmentation de l'affinité
pour la cible bactérienne

Substitution
Modification des
propriétés
pharmacocinétiques

Céphalosporine C

Classification

- o Mode d'action : **cible bactérienne**
- o Modalité d'action: Bactériostase vs Bactéricidie (voir cours étude in vitro des antibiotiques).
- o Spectre d'activité.
- o **Structure chimique : famille** (chef de file et dérivés)
 - - mécanismes d'action voisins
 - - propriétés pharmacologiques proches
 - - toxicité analogue
 - - limitée notamment pour les familles vastes (ex. β - lactamines: spectres différents, PK différentes).

Classification

Spectre d'activité

Liste des espèces sur lesquelles l'ATB est actif;
Spectre étroit (pénicilline et Gram +) ou large
(Chloramphénicol et Gram+ et -).

Classes thérapeutiques :

- o Espèces sensibles
- o Espèces modérément sensibles
- o Espèces résistantes

Concentrations critiques - CMI

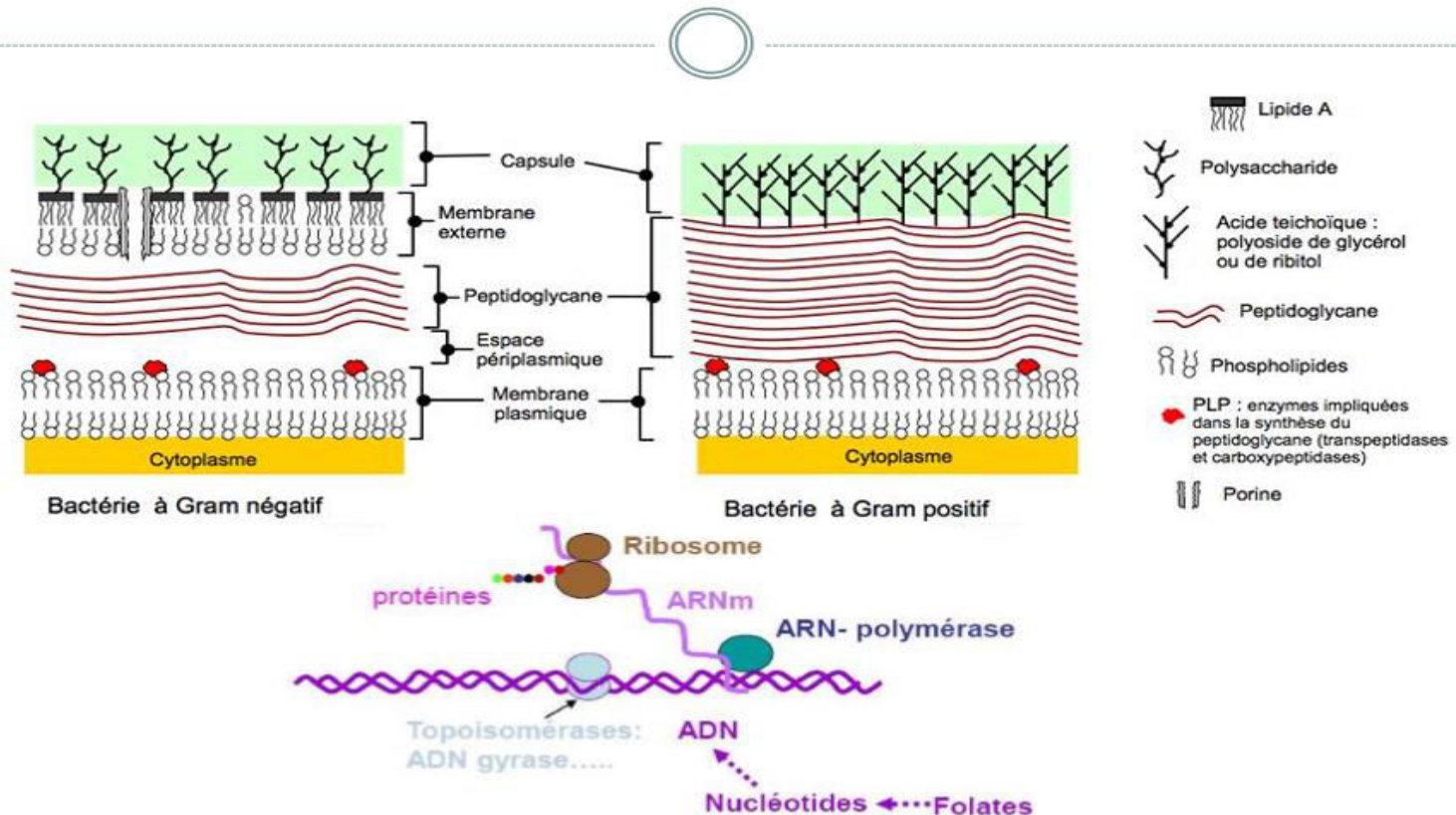
La classification selon la **Nature chimique** nous permet de classer les antibiotiques en familles:

1. Bêta-lactamines
2. Aminosides
3. tétracyclines
4. Macrolides (MLS)
5. Phénicolés
6. Quinolones et fluoroquinolones
7. Antibiotiques polypeptidiques (polymixines)
8. Sulfamides et Trimethoprim
9. Glycopeptides
10. Produits nitrés
11. Rifamycines
12. Oxazolidinones
13. Antibiotiques non classés

Classification

Cible bactérienne

Structure des bactéries



Classification, Cible bactérienne

Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi

- o BÊTA-LACTAMINES
- o GLYCOPEPTIDES
- o FOSFOMYCINE
- o ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE DES ACIDES MYCOLIQUES (ANTI-TUBERCULEUX).

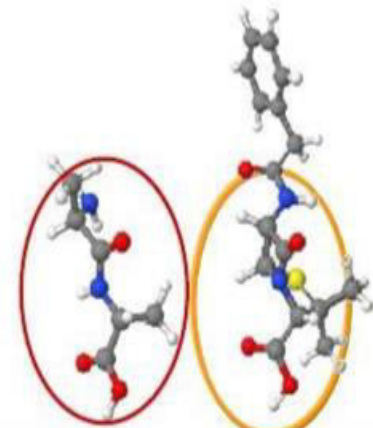
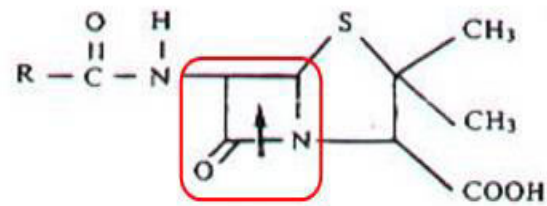
β -lactamines – structure chimique



Noyau β -lactame

Pénicillines

+ cycle thiazolidine

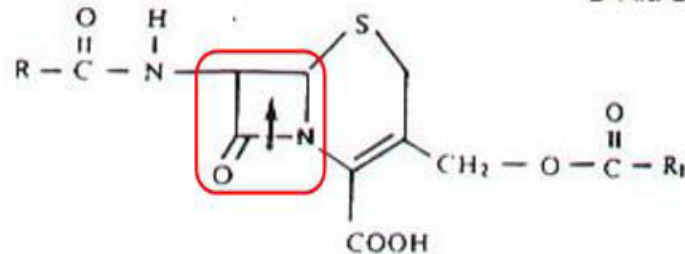


D-Ala-D-Ala

Penicilline G

Céphalosporines

+ cycle dihydrothiazine



Bêta-lactamines: Groupes

- Il s'agit d'une famille qui comprend 4 groupes majeurs:
- les pénames (pénicillines)
- les pénèmes (carbapénèmes)
- les céphèmes (céphalosporines)
- les monobactames

Structure chimique des Bêta-lactamines

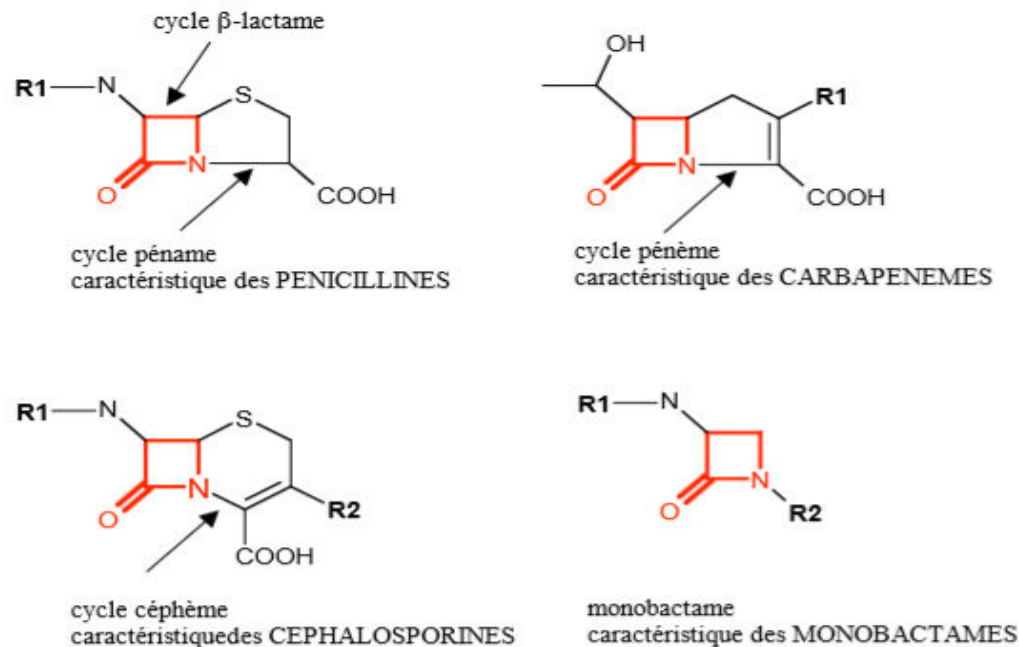


Figure 2. Structures simplifiées des diverses β -lactamines

Le cycle β -lactame qui caractérise les β -lactamines, est en rouge. En fonction de la nature de l'hétérocycle associé au cycle β -lactame, on distingue les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, et les carbapénèmes.

Bêta-lactamines: Spectre d'activité

- Restreint aux bactéries extracellulaires
- Dépend de :
 - Pénétration de l'ATB chez les bactéries Gram –
 - Affinité pour les PLP
 - Résistance aux β -lactamases

1. Pénicillines (---cilline)



Groupe	Molécules chefs de file	Spectre (non exhaustif)
Pénicilline G (1944) Pénicilline V	Extencilline® - Sigmacilline® : inj Oracilline® : PO	Bactéries Gram + : Streptocoques, <i>Listeria</i> spp. (Staphylocoques 90% R) <i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)
Pénicilline M (1963) (résistante aux pénicillinases)	Méthicilline (n'est plus utilisée) Oxacilline Bristopen® Cloxacilline Orbénine®	Péni G, moins actives Staphylocoques
Pénicilline A (1965)	Amoxicilline Clamoxyl®	Bactéries Gram + : Streptocoques, Entérocoques, <i>Listeria</i> spp. (Staphylocoques 90% R) Certaines Bactéries Gram – mais ⚡ R : <i>Escherichia coli</i> (50% R), <i>Haemophilus</i> spp.

Pénicillines (---cilline)



Groupe	Molécules chefs de file	Spectre (non exhaustif)
Carboxypénicilline	Ticarcline Ticarpen® Inj	Péni A + Bactéries Gram – productrices de céphalosporinases :
Urédopénicilline	Pipéracilline Pipérilline® Inj	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , etc. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pénicilline + inhibiteur de pénicillinase (1984) Inhibition compétitive des pénicillinases et des BLSE Liaison irréversible	Amoxicilline + Acide clavulanique Augmentin® Ticarcline + Acide clav Timentin® Inj Pipéracilline + Tazobactam Tazocilline® Inj	Spectre initial + bactéries productrices de pénicillinases Staphylocoques (méti S) <i>E. coli</i> producteurs de pénicillinase (40% Augmentin R) <i>Klebsiella</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella</i> (<i>Branhamella catarrhalis</i>) Anaérobies stricts

o Amidino-pénicillines :

- Mécillinam
- Pivmécillinam

o **Spectre d'activité** : Actifs uniquement sur les bacilles à Gram -, pas d'action sur les Cocci Gram+:

Haemophilus, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia.

o **Administration** : mécillinam (Voie parentérale), pivmécillinam (Voie orale)

2. Céphalosporines (Cef---)



- 3 générations selon l'histoire, le spectre et le comportement vis-à-vis des céphalosporinases

- Spectre large ne recouvrant pas (sauf exceptions)
 - Entérocoques
 - *Listeria* spp.
 - Anaérobies (activité médiocre)
 - *Campylobacter* spp. (activité médiocre)

Céphalosporines (Cef---)



Groupe	Molécules chefs de file	Spectre (non exhaustif)
C1G	Céfalotin Keflin® Inj Céfadroxil Oracéfal® PO	Surtout actives sur Gram + Streptocoques, Staphylocoques méti S Certaines bactéries Gram – (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Moraxella</i> spp.)
C2G	Céfamandole Kéfandole® Inj Céfuroxime Zinnat® PO Céfoxitine Mefoxin®	 + anaérobies, BLSE

Inactives vis-à-vis des producteurs de céphalosporinases (*Enterobacter* spp. *Citrobacter freundii*, *P. aeruginosa*)

Principales indications : antibioprophylaxie en chirurgie digestive, infections ORL communautaires

Céphalosporines (Cef---)



Groupe

Molécules chefs de file

Spectre (non exhaustif)

C3G injectables

Céfotaxime Claforan® IV
Ceftriaxone Rocéphine® IV, IM :
seule C3G inj disponible en ville

Gram + : Streptocoques (moins actives sur Staphylocoques)

Gram - : Entérobactéries (sauf BLSE et céphalosporinase hyperproduite)

Résistant : *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

Ceftazidime Fortum® IV

Gram - : Entérobactéries (sauf BLSE et céphalosporinase hyperproduite),

P. aeruginosa, *A. baumannii*

Résistant : Gram +

C3G orales

Céfixime Oroken®
Cefpodoxime prox. Orelox®

Gram - : Entérobactéries

Gram + : Streptocoques

Indications : infections urinaires à BGN, infections ORL

! Concentrations sériques insuffisantes pour infections graves

Céphalosporines (Cef---)



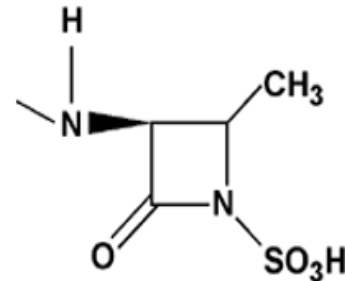
Groupe	Molécules chefs de file	Spectre (non exhaustif)
C4G	Céfépime Axepim® IV	Gram - : Entérobactéries (sauf BLSE) <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> Résistant : Gram +
C5G	Ceftobiprole Mabelio® IV	Gram + : Staphylocoques (y compris SARM), Streptocoques, Entérocoques Gram - : Certaines entérobactéries (<i>E. coli</i>), <i>P. aeruginosa</i> (mais R acquises)
	Céftaroline Zinforo® IV	Idem C3G inj. + : Staphylocoques (y compris SARM), Entérocoques, <i>Listeria</i> spp. Résistant : <i>P. aeruginosa</i>

3. Autres β -lactamines



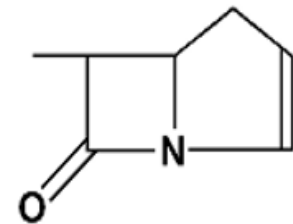
- **Monobactames** : Aztréonam Azactam® IV

- Spectre étroit : Entérobactéries
- **Résistant** : Gram + et anaérobies
- Activité médiocre sur *P. aeruginosa*



- **Carbapénèmes (---pénème) :**

- **Imipénème** Tiénam®, **Méropénème** Méronem®, IV
- Grande stabilité vis-à-vis de la majorité des β -lactamases (sauf Carbapénémases)
- Spectre très large : Gram +, Gram -, anaérobies, **ATB de réserve**
- **Résistant** : *Stenotrophomonas maltophilia*, SARM
- **Ertapénème** Invanz® : spectre plus étroit
 - Résistant : Entérocoques, *P. aeruginosa*



Glycopeptides

- Macromolécules complexes

Vancomycine Vancocine® IV

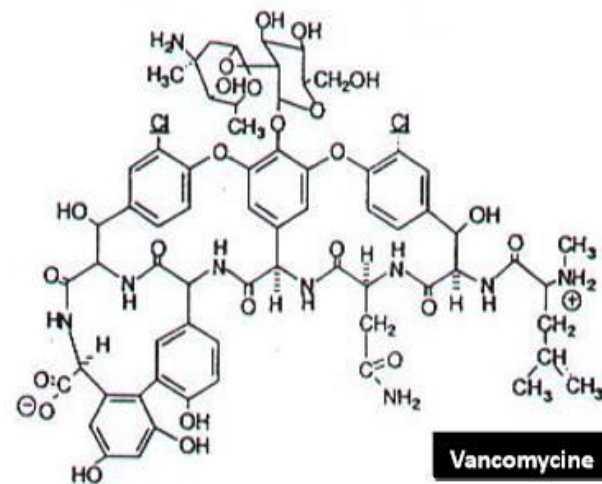
Teicoplanine Targocid® IV, IM

- Bactéricides temps-dépendants

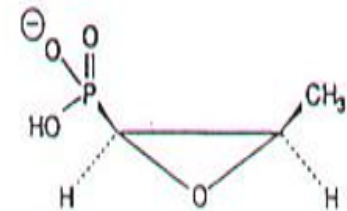
- Spectre : **Gram +**

- **Toxicité ++**

- Indications : Staphylocoques méti R, Entérocoques amoxicilline R



Fosfomycine



- Fosfocine® inj : Spectre large

cocci Gram + et -, bacilles Gram + et -

mais résistance d'apparition rapide (mutations → défaut de pénétration dans la bactérie)

Utilisation **en association** pour infections sévères

Bonne diffusion tissulaire

- Monuril® PO : **infections urinaires à BGN**

(*Staphylococcus saprophyticus* R)

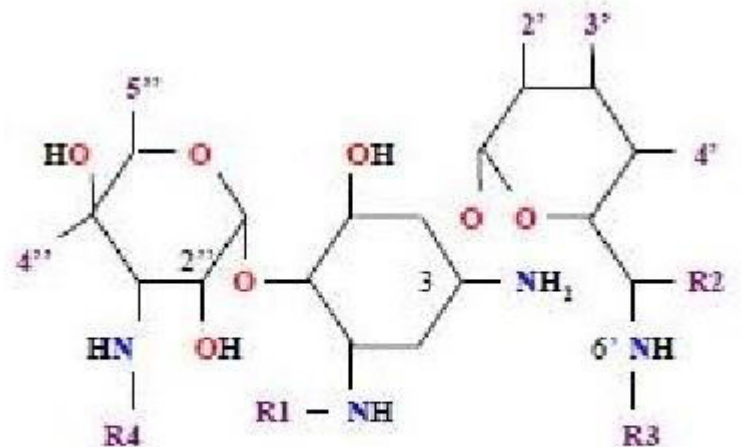
Antibiotiques agissant sur le ribosome

Inhibition de la synthèse protéique

- o AMINOSIDES
- o MACROLIDES, LINCOSAMIDES, STREPTOGRAMINES (MLS)
- o TÉTRACYCLINES
- o PHÉNICOLÉS
- o ACIDE FUSIDIQUE
- o LINEZOLIDE

Aminosides ou aminoglycosides

- Bactéricides, Effet Post Antibiotique
- Spectre large (incluant les mycobactéries)



Glycoside

Aminocyclitol

Glycoside

Aminosides ou aminoglycosides

Spectre d'activité



- Pénétration dans la bactérie nécessite force protomotrice produite par la chaîne respiratoire
 - **Résistance naturelle** : anaérobies, streptocoques (bas niveau), entérocoques (bas niveau)
- **Synergie avec ATB actifs sur la synthèse de la paroi**, conservée pour strepto et entérocoques
- Usage injectable ou local
- **Molécules**
 - Gentamicine** Gentalline® : 1^{ère} intention pour Gram +
 - Amikacine** Amiklin® : 1^{ère} intention pour Gram –
 - Tobramycine** Nebcine® : *P. aeruginosa*
- **Toxicité** : rein – audition (VIII^{ème} paire crânienne)
- Traitements courts en association, surveillance et dosage

Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)



Macrolides

C14

Érythromycine

Roxithromycine Rulid®

Clarithromycine Zeclar®

C15

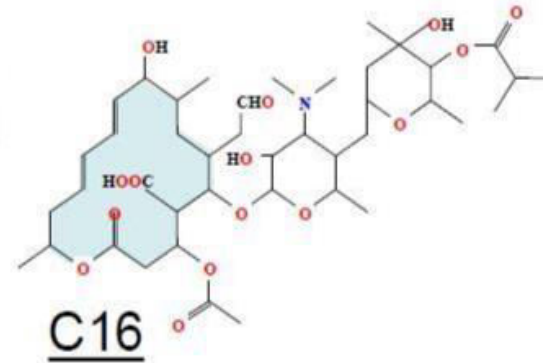
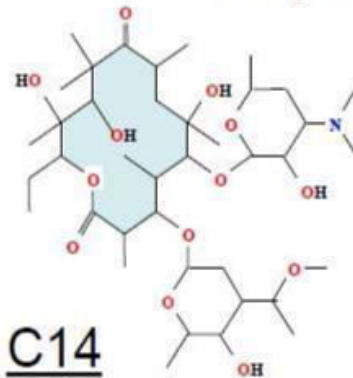
Azithromycine Zithromax®

C16

Josamycine Josacine®

Spiramycine Rovamycine®

Grand cycle lactone à n Carbones



Kétolides

Télithromycine Ketek®

Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

Spectre d'activité

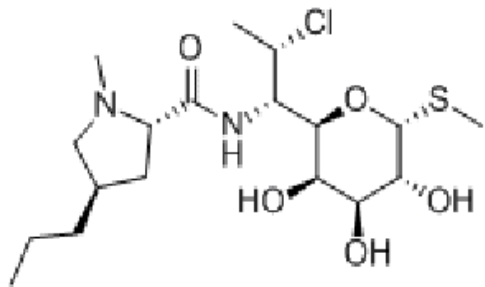
Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone, sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé, Bactériostatiques.

Spectre des macrolides :

- Gram +
- Cocci Gram – (*Neisseria* spp.) et *Campylobacter* spp.
- Mycoplasmes
- Bactéries intracellulaires : *Legionella* spp., *Chlamydia* spp.
- Indications particulières : Azithromycine : gastro-entérites à entérobactéries et *Campylobacter*

Lincosamides, Streptogramins

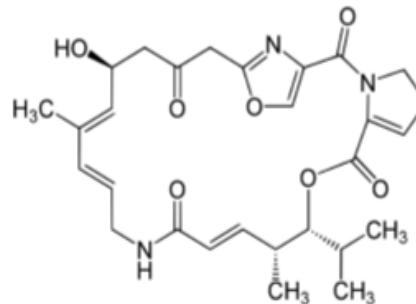
Clindamycine Dalacine®



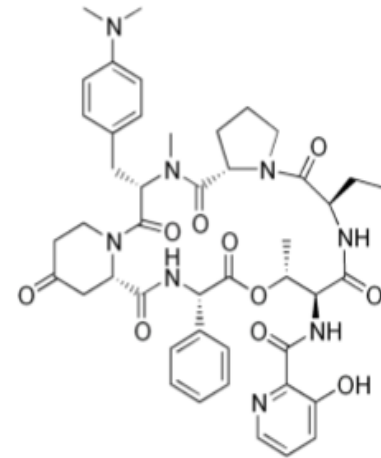
Pristinamycine

Pyostacine®

Pristinamycine II
(Streptogramin A)



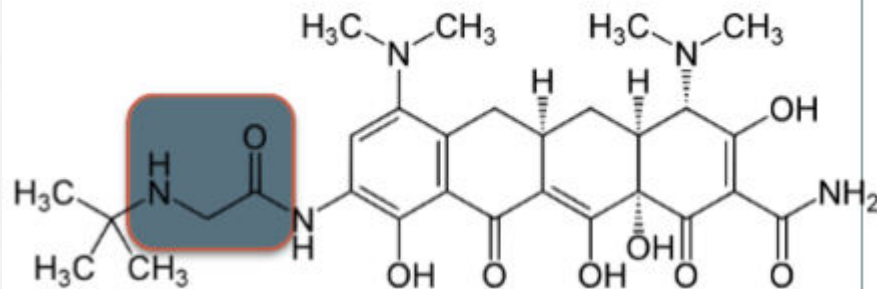
Pristinamycine IA
(Streptogramin B)



- **Spectre** : idem macrolides + anaérobies
- Lincosamides : effet « anti-toxinique »
- **Association S_A et S_B (Pyostacine® – Synercid®) synergique et bactéricide**
- Indications : IPTM, IOA, infections à Gram + seuls ou en association, etc.

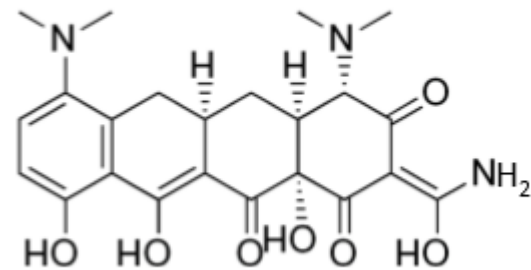
Tétracyclines

Tigécycline



Cycle glycyl

Minocycline



Tétracyclines

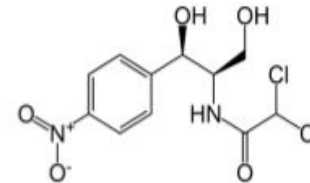
- o Bactériostatiques
- o Spectre large mais résistances fréquentes (sauf Tigécycline):
- o Bactéries extracellulaires
- o Mycoplasmes
- o Bactéries intracellulaires (Chlamydia, Rickettsies)
- o Spirochètes (Borrelia, Tréponèmes)
- o Résistances naturelles (y compris Tigé):
 - P. aeruginosa Entérobactéries du groupe "PPM"
- o Contre-indiquées chez l'enfant

Autres antibiotiques inhibant la synthèse protéique

Phénicolés (Inj, PO)

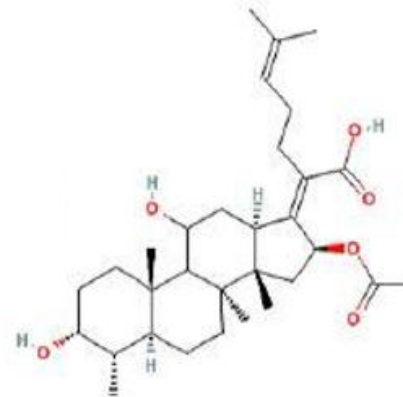
- Bactériostatiques à large spectre, intracellulaires compris
- Toxicité hématologique
- Bonne diffusion méningée

Chloramphénicol (plus commercialisé)
Thiamphénicol Thiophénicol®



Acide fusidique (Inj, PO)

- Fucidine®
- Spectre : Gram +
- Utilisation : anti-staphylococcique



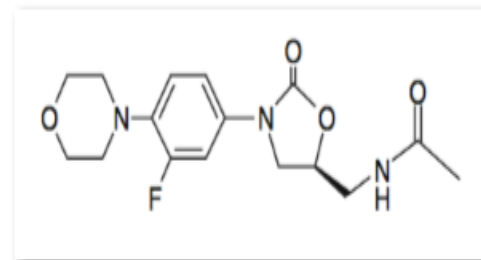
Autres antibiotiques inhibant la synthèse protéique



Oxazolidinones (Inj, PO)

- Bactériostatique
- Spectre : Gram +
- Bonne diffusion méningée
- Toxicité hématologique
- **ATB de réserve (SARM, ERV)**

Linézolide Zyvoxid®



Antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques

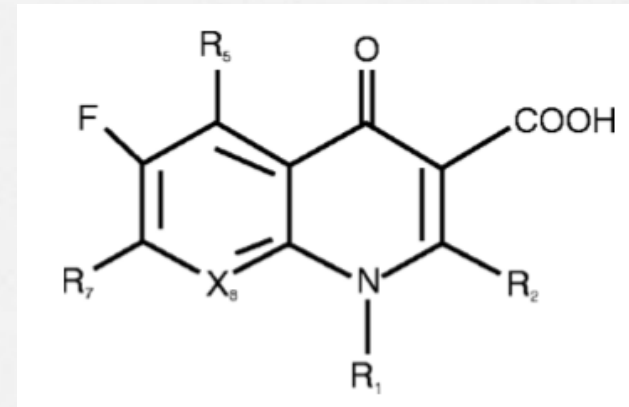
- o SULFAMIDES – DIAMINOPYRIMIDINES
- o QUINOLONES
- o ANSAMYCINES
- o DÉRIVÉS NITRÉS

Sulfamides et diaminopyrimidines

- Bactériostatiques par inhibition de la synthèse d'acide folique
- En association : synergiques et bactéricides
Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazole – Triméthoprim) Bactrim®
- Spectre large mais augmentation résistance acquise
- Résistances naturelles : *P. aeruginosa*,
Entérocoques, Anaérobies

Quinolones

- ◌ Molécules de synthèse
- ◌ Inhibition de la synthèse de l'ADN
- ◌ Bactéricides
- ◌ Effet Post Antibiotique



- ◌ Les fluoroquinolones: Il s'agit des quinolones classiques auxquels on a ajouté un atome de fluor en position 6 et de substituant en position 7.

Relation structure-activité

Structure

Molécules

Spectre

Quinolones

Acide nalidixique Négram®

Quinolones urinaires
Spectre: Entérobactéries

FQ 1^{ère} génération

Péfloxacin Péflacine®

Ciprofloxacin Ciflox®

Large (Gram +, Gram -), incluant :
Intracellulaires
P. aeruginosa (Ciprofloxacin)
Résistant : Streptocoques,
anaérobies

FQ 2^{ème} génération

Lévofloxacin Tavanic®

Idem Ciprofloxacin + Streptocoques

Moxifloxacin Izilox®

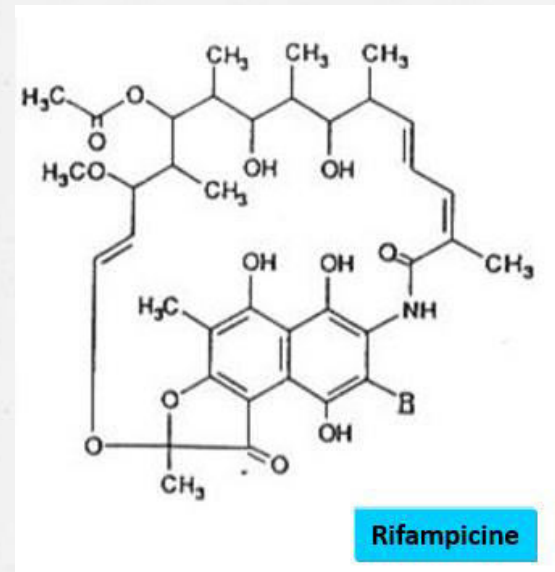
Idem Péfloxacin + Streptocoques +
Anaérobies +
M. tuberculosis

! Résistances fréquentes par mutation

→ En association en début de traitement d'infection sévère

Ansamycines ou Rifamycines

- o Macromolécules cycliques
- o Rifampicine: Rifadine®
- o Spectre large :
- o Gram +, cocci Gram -
- o Mycobactéries
- o Bactéries intracellulaires
- o Résistance rapide par mutations: toujours en association
- o Inducteur hépatique, Interactions +++



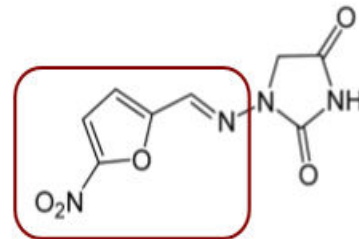
Dérivés nitrés

- o Molécules de synthèse
- o Bactéricides ou bactériostatiques

Molécules, spectre et indications

✓ Nitrofuranes (PO)

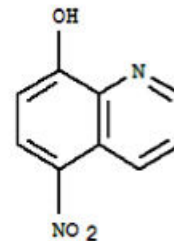
Infections urinaires basses



Nitrofurantoïne
Furadantine®

✓ Oxyquinoléines (PO)

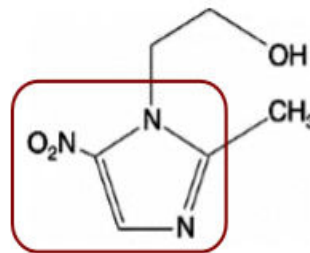
Infections urinaires basses



Nitroxoline Nibiol®

✓ 5-nitroimidazolés (PO, IV)

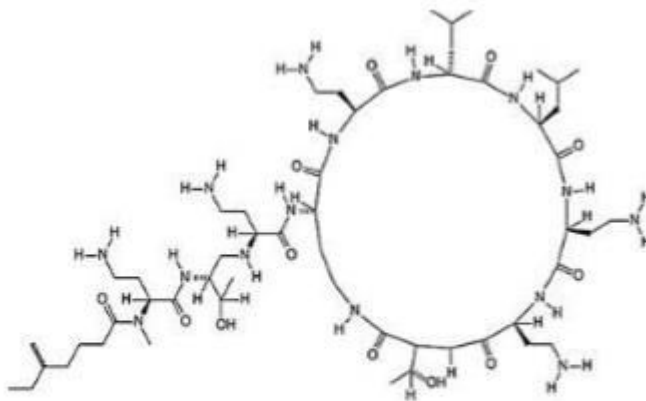
Anaérobies



Métronidazole
Flagyl®

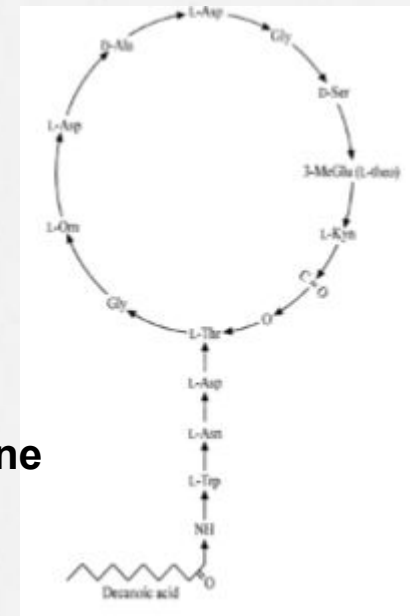
Antibiotiques agissant sur les membranes plasmiques

- POLYMYXINES (molécule cyclique chargé positivement)
- LIPOPEPTIDES (molécule cyclique chargé négativement)




Colistine

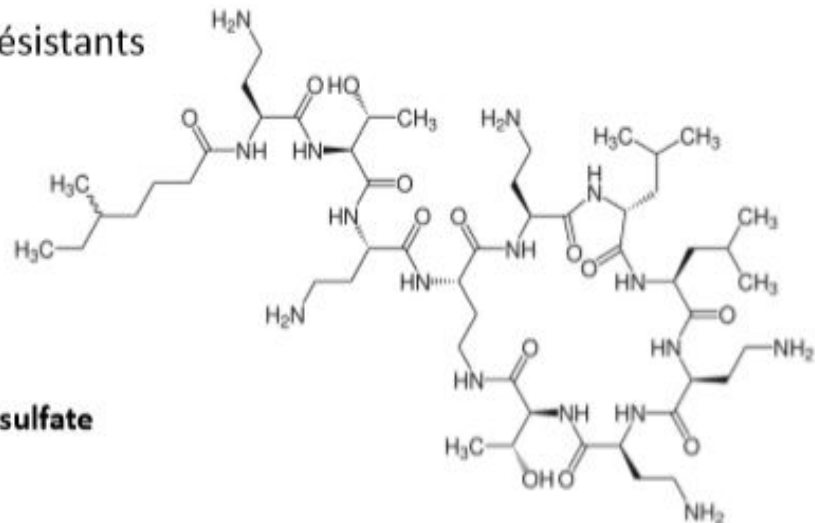
Daptomycine



Polypeptides cycliques ou peptides cationiques



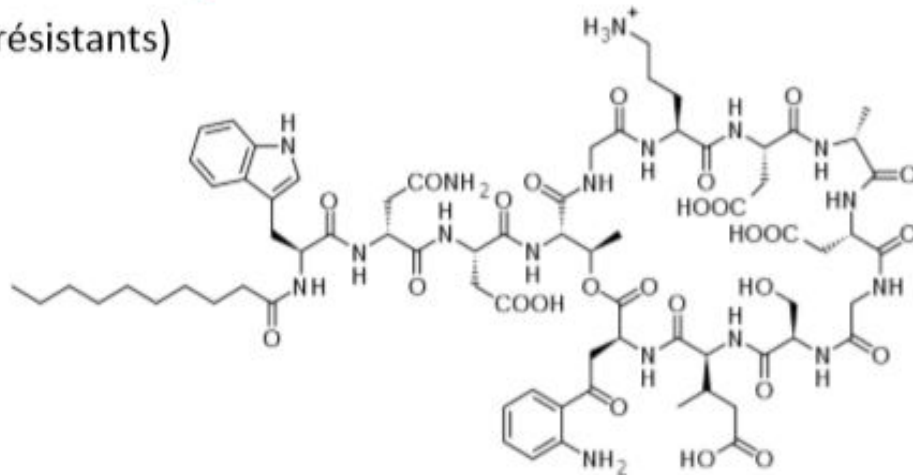
- Macromolécules de haut PM, ne pénètrent pas dans les bactéries
- **Spectre : Gram -**
- Bactéricides : création de pores dans la mb externe
- **Colimycine** Colistine® (Inj, local)
- Toxicité rénale +++ 
- ATB de réserve pour BGN multirésistants



Colistine sulfate

Lipopeptides

- **Daptomycine** Cubicin® (IV)
- **Spectre : Gram +**
- Polypeptide cyclique chargé négativement lié à chaîne lipidique
- Bactéricide : Fixation à la membrane cytoplasmique et dépolarisation
- Actif sur **bactéries en croissance et phase stationnaire**
- ATB de réserve (Gram + résistants)



Conclusion

- o Les antibiotiques: Une des grandes « réussites » dans le traitement des maladies au XX^e siècle
- o Un usage abusif, un mésusage actuel
- o Un problème actuel et pour l'avenir: résistances, infections nosocomiales,