## Les antibiotiques l Classification et mode d'action

Pr F. Sahli
Cours de microbiologie
3e année médecine 2023-2024



### **Définition**

#### Un antibiotique:

substance d'origine biologique ou synthétique qui agit <u>sélectivement</u> (sur une cible présente chez la bactérie mais absente ou différente chez l'hôte):

#### une étape du métabolisme bactérien

synthèse du peptidoglycane, synthèse des protéines ou des acides nucléiques, ou

altération du fonctionnement de la membrane cytoplasmique.



- Les antibiotiques agissent à faible concentration (bonne tolérance).
- Leur effet s'établit relativement lentement (quelques heures).
- Leur effet peut être:
- bactériostatique (inhibition de la croissance bactérienne),
- bactéricide (mort bactérienne) en fonction des concentrations, des temps de contact et du mode d'action de l'antibiotique.



### Classification

Les antibiotiques sont classés selon leur structure chimique et leur mode d'action:

- Inhibiteurs de synthèse du peptidoglycane,
- Inhibiteurs de la synthèse protéique,
- Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques,

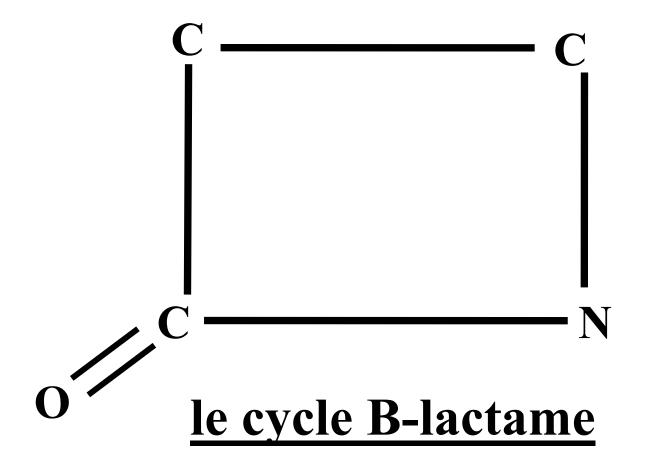
Antibiotiques actifs sur les membranes.

## Antibiotiques inhibiteurs de synthèse du peptidoglycane

#### Les Bêtalactamines:

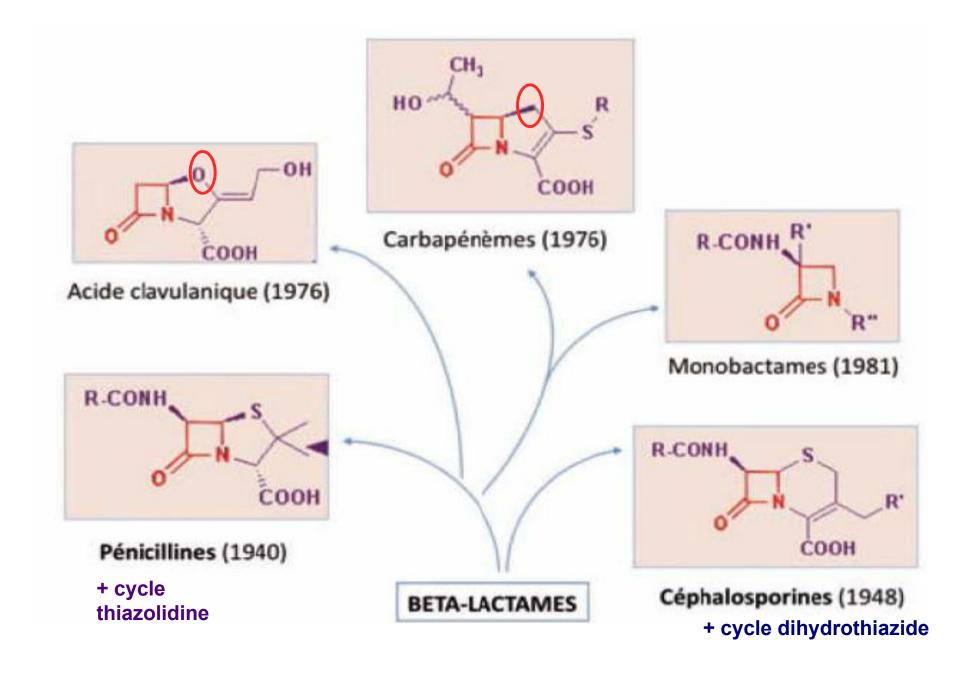
Ces composés sont peu toxiques car ils agissent sur la paroi qui est une structure spécifiquement bactérienne.

Ils ont en commun l'anneau bêta lactame.



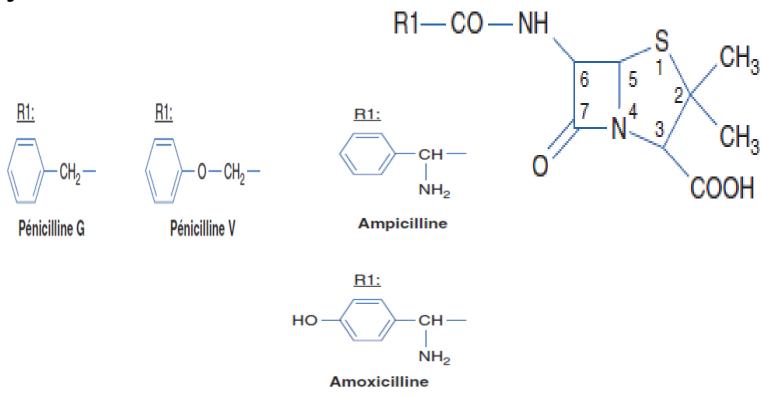
### Les bêtalactamines sont classées en :

- 1. Pénicillines,
- 2. Céphalosporines,
- 3. Carbapénèmes,
- 4. Monobactames.
- 5. Les inhibiteurs de bêtalactamases.



## Les pénicillines

Leur structure comporte un cycle B-lactame et un cycle thiazolidine.



- Les pénicillines sont obtenues par modification chimique de l'acide 6-aminopénicillanique produit par des cultures de *Penicillium*.
- Les pénicillines sont peu ou pas toxiques mais peuvent entraîner des allergies: rash, œdème de Quincke,...
  - A forte dose: convulsion.
- Elles se répartissent en 6 sous-groupes:

## D/A

#### a. Sous groupe de la pénicilline G:

#### La pénicilline G (Benzyl pénicilline),

#### **Ses formes retards:**

```
Benzyl pénicilline procaine : Bipénicilline (semi retard ; 12 heures)
```

Bénéthamine benzyl pénicilline : Biclinocilline (retard ; 4 à 5 jours)

Benzathine benzyl pénicilline : Extencilline (long-retard ; 15 jours)

#### Les formes orales:

La pénicilline V (oracilline®): phénoxy méthyle pénicilline

- La pénicilline G et ses dérivés agissent sur:
- Les bacilles à Gram positif (G+) tels que:
   Corynebacterium diphteriae, Listeria monocytogenes,
   les Clostridium,

- Les spirochètes: Treponema pallidum (syphilis),
- Les cocci G+ (streptocoques et pneumocoque),

 Les cocci Gram négatif G- (méningocoque et gonocoque).



#### b. Sous groupe des pénicillines antistaphylococciques:

La méthicilline et les isoxasolyl-pénicillines: oxacilline, cloxacilline et la dicloxacilline.

Ces pénicillines résistent à la pénicillinase des staphylocoques.

Leur indication thérapeutique est l'infection à staphylocoque. Les staphylocoques résistants à la méthicilline (résistants à l'oxacilline) : *Staphylococcus aureus* méthicillino résistant (SAMR) sont résistants à toutes les bêta- lactamines sauf les céphalosporines de 5<sup>e</sup> génération (ceftaroline...)

#### Sous groupe des amino-pénicillines:

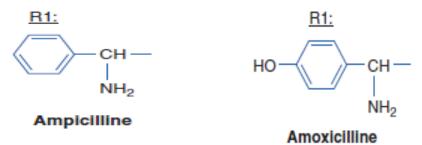
L'ampicilline,

Analogues de l'ampicilline: Amoxicilline

L'amoxicilline a des taux sériques supérieurs à ceux de l'ampicilline, une meilleure absorption digestive et une élimination plus lente.

actives sur:

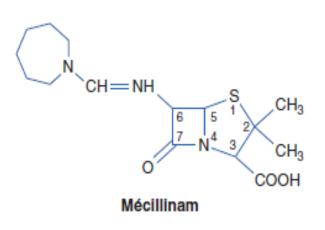
- les cocci G+et G-
- les bacilles G+

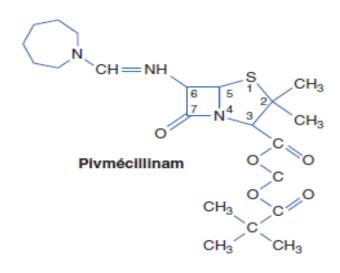


- certains bacilles G- aérobis ou facultatifs
- ne sont pas actives sur Pseudomonas aeruginosa.

### d. Sous groupe des amidino-pénicillines:

Le mécillinam et le pivmécillinam. actifs uniquement sur les bacilles G-(entérobactéries des infections urinaires).





#### e. Sous groupes des carboxy et des ureidopénicillines:

Carboxypénicillines: la ticarcilline (injectable), Bactéries à Gram négatif aérobie, La témocilline: dérivé de la ticarcilline,

utilisée dans les infections urinaires à entérobactéries BLSE.

## Les uréidopénicillines: la pipéracilline (injectable),

Pénicilline à large spectre (bactéries à Gram + et à Gram - aérobies), active également sur *Pseudomonas aeruginosa*.

R1:

$$CH$$
 $NH$ 
 $C = O$ 
 $N = O$ 
 $C_2H_5$ 

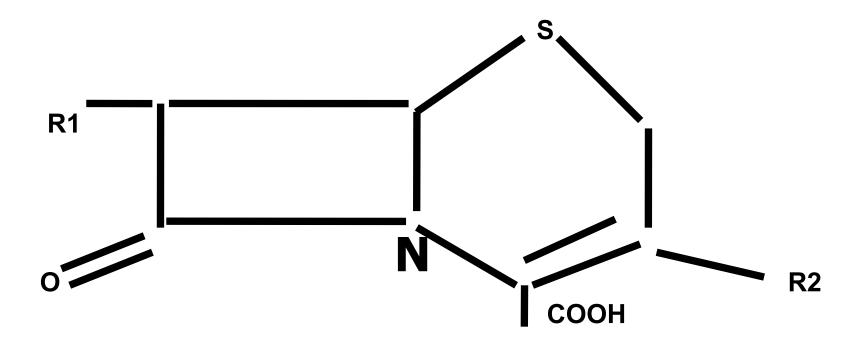
Pipéracilline

## M

## Céphems et Oxacéphems

#### Les céphalosporines

Leur noyau de base comprend le cycle B-lactame et un cycle dihydrothiazide.



Les céphamycines possèdent une fonction OCH3 : Céfoxitine, Céfotétan.

Céfoxitine sodique

Les oxacéphems ont un "O" à la place du "S": latamoxef.

5 générations de céphalosporines :

### Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération(C1G):

la céfalotine, la céfazoline (Céfacidal®) : forme injectable,

la céfalexine:per os.

- Actives sur certains bacilles Gram négatif sauf: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus indole plus*, *Serratia marcescens*.
- Actives également sur staphylocoques méthi S (SAMS), les streptocoques, pneumocoque.

 Leur activité sur les staphylocoques est inférieure à celle des pénicillines "M" sauf la céfazoline.

## 100

### Céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération(C2G):

céfuroxime, céfamandole, céfoxitine et céfotétan.

- L'activité des C1G + plus actives sur les entérobactéries,
- Plus résistantes aux enzymes des bacilles G-,

 Céfoxitine: active sur Bacteroides (bacilles Ganaérobis).

Inactives sur Pseudomonas aeruginosa.

# o Céphalosporines de 3e génération(C3G)

Les C3G injectables:
 Céfotaxime (Claforan<sup>®</sup>),
 Ceftriaxone (Rocéphine<sup>®</sup>), Ceftazidime(Fortum<sup>®</sup>),
 Ceftizoxime (Cefizox<sup>®</sup>),
 Ceftolozane (associé au tazobactam: Zerbaxa<sup>®</sup>).

■ Les C3G orales : Céfixime (Oroken®).



- Meilleure activité sur les bacilles à G-,
- Certaines C3G actives sur *Pseudomonas* aeruginosa: Ceftazidime, Ceftolozane.

Céfotaxime, Ceftizoxime et la ceftriaxone sur le pneumocoque et le streptocoque du groupe B.

# oLes céphalosporines de 4e génération (C4G)

Céfépime (Axépim®), Cefpirome.

 Très bonne activité sur les bacilles G- (y compris Pseudomonas aeruginosa),

Activité sur les cocci G+.

## oLes céphalosporines anti-SARM (5<sup>e</sup> génération)

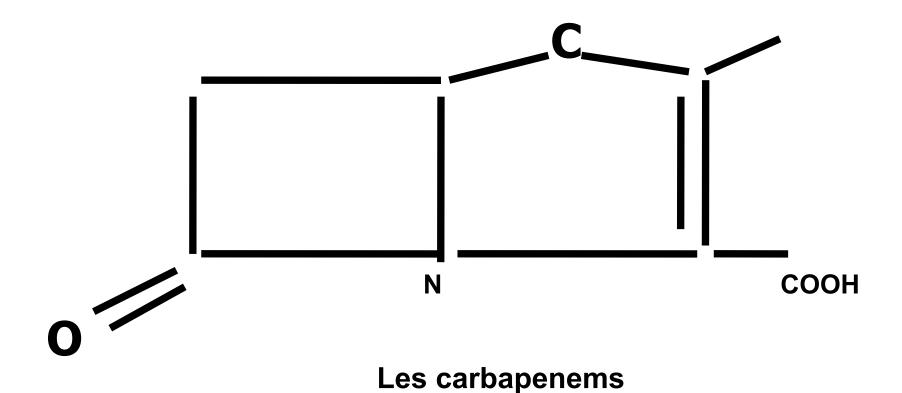
■ Ceftaroline (Zinforo®), ceftobiprole (Mabelio®),

- Activité anti-SARM,
  - Meilleure activité contre *Streptococcus* pneumoniae et *E. faecalis*,
  - Activité contre les bacilles à Gram négatif,
  - Ceftobiprole: activité contre *P. aeruginosa.*

## Les céphalosporines sont inactives sur *Listeria*,

Les céphalosporines (C1G, C2G, C3G et C4G) sont inactives sur les <u>entérocoques</u>.

## Les Carbapénèmes



L'imipenem (N-formimidoyl thiénamycine) Imipénème-cilastatine (Tienam®),

Méropénème,

Ertapénème,

- Injectables,
- Utilisées en dernier recours dans les infections sévères à bactéries multirésistantes (BMR),
- Toxicité: neurologique (convulsion) pour l'imipénème en cas de surdosage du fait de l'accumulation de cilastatine,



#### Spectre large:

bactéries à G+ (sauf entérocoques pour Ertapénème, *Enterococcus faecium* pour Imipénème et Méropénème),

bactéries à G- (sauf *Pseudomonas aeruginosa* pour Ertapénème)

les anaérobies.

activité bactéricide très élevée.



#### **Monobactams**

 Le noyau se compose uniquement du cycle bêta lactame,

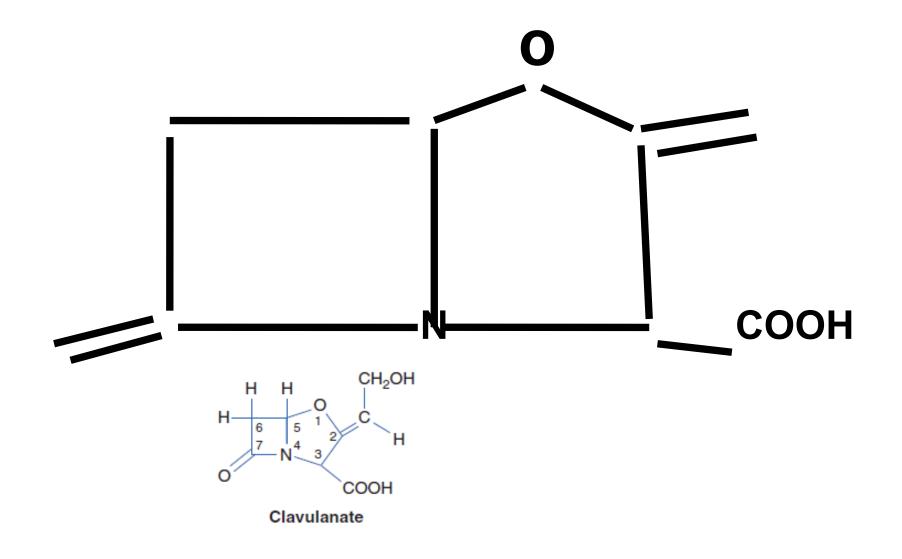
 L'aztréonam en est le seul représentant (voie parentérale),

Spectre : bacilles G- aérobis y compris Pseudomonas aeruginosa.

## Les inhibiteurs de bêtalactamases

- Les Oxapénams,
- Les pénicillines sulfones.

## Les Oxapénams



## M

#### Principal représentant: acide clavulanique

- Activité anti bactérienne faible,
- Utilisé comme inhibiteur des bêtalactamases en association avec une bêtalactamine,
- amoxicilline+ acide clavulanique (augmentin®),
- ✓ Ticarcilline + acide clavulanique (claventin®)

## м

#### Les pénicillines sulfones

Tazobactam, Sulbactam.

Les associations:

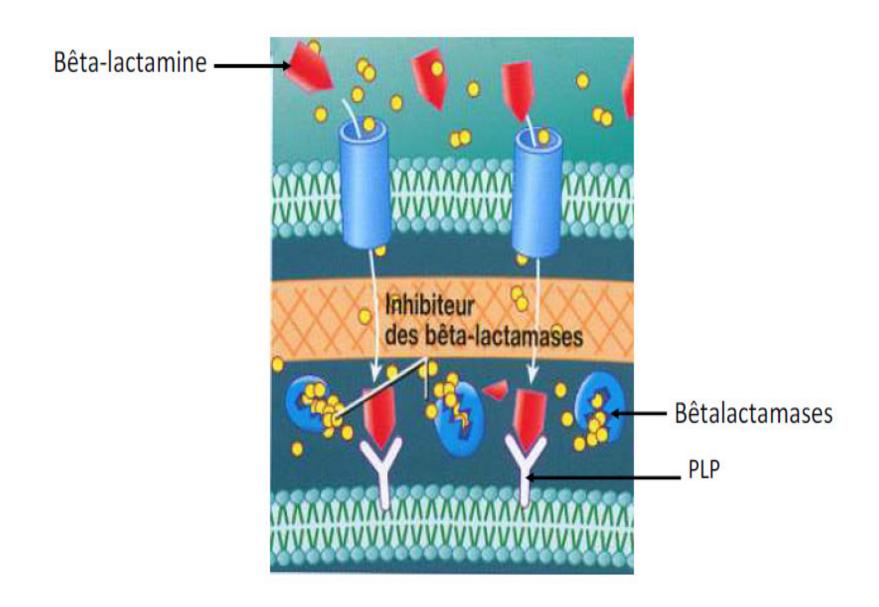
Ampicilline+sulbactam

Pipéracilline + tazobactam (Tazocilline),

Ceftolozane+tazobactam (Zerbaxa).

#### Mode d'action des B-lactamines

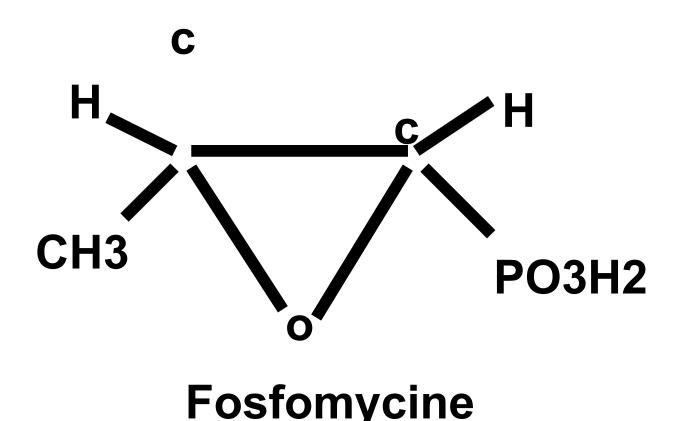
- Antibiotiques bactéricides, temps dépendants,
- agissent en 2 temps:
- Par inhibition de synthèse du peptidoglycane (bactériostase)
- Cible d'action: PLP, transpeptidation
- Par une 2<sup>e</sup> étape due à des enzymes bactériennes (autolysines surtout muréine hydrolase) qui entraîne la lyse des bactéries.



## La Fosfomycine

- Acide epoxypropyl phosphonique (orale, perfusion),
- L'association fosfomycine trométamol (monuril ®): permet une meilleure absorption digestive,
- La cible : la pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine transférase,
- UDP-N-acétylglucosamine + phosphoénolpyruvate phosphate + acide UDP-N-acétyl-muramique (1ère étape de synthèse du peptidoglycane),
- Bactéricide.

- Agit sur les bactéries G+ et G- surtout sur le staphylocoque.
- Toujours utilisée en association: entraîne facilement la sélection de mutants résistants.





Bonne diffusion tissulaire: traitement des infections cérébro-méningées ou ostéoarticulaires.

Eliminée par voie urinaire: traitement des infections urinaires:

cystite simple: monuril en monodose.

## **Glycopeptides**

Vancomycine et téicoplanine (parentérale): heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres.

Agissent à une étape finale de synthèse du peptidoglycane:

ils se fixent aux niveau des extrémités peptidyl-D-Ala-D-Ala des précurseurs lipopeptidiques et inhibent ainsi les étapes de transglycosylation et de transpeptidation.

- Spectre: bactéries G+,
- Lentement bactéricide
- Effet indésirable : phlébite

# Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- Les aminosides
- Les macrolides
- Les oxazolidinones
- Les cyclines
- Les glycylcyclines
- Chloramphénicol
- Fucidine ou acide fusidique
- Mupirocine

#### Les aminosides

Les aminosides anciens naturels:

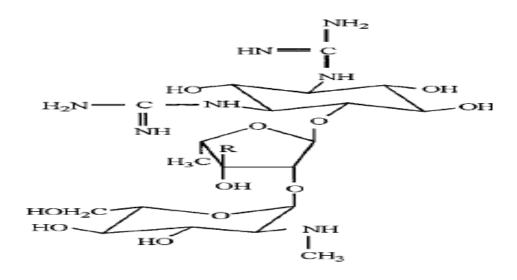
<u>Streptomycine</u>, <u>Kanamycine</u>, Néomycine, Paromomycine, <u>Tobramycine</u> (dérivés de *Streptomyces*), <u>Gentamicine</u> et Sisomicine (dérivés d'*Actinomyces*),

Les produits semi-synthétiques:
 Amikacine, Nétilmicine, Dibékacine.



La structure de base comporte un aminocyclitol auquel sont attachés des sucres.

 L'aminocyclitol peut être: la streptidine (dans la streptomycine) ou la 2-désoxystreptamine (dans tous les autres aminoglycosides).



**Streptidine** 

4,6 2-désoxystreptamine (2-DOS)

#### **Gentamicine**

- М
  - Voie générale,
  - Bactéricides rapides, antibiotiques concentration dépendants, effet post antibiotique,
  - Large spectre: (Gram+ et Gram-),
  - Leur activité est inhibée par l'anaérobiose, les PH acides et en présence de pus,
  - Les streptocoques, pneumocoque, Listeria monocytogenes et les bactéries intracellulaires y sont peu sensibles;
    - Les anaérobies sont résistants aux aminosides.



- L'association bêtalactamine + aminoside est synergique sur les streptocoques présentant un bas niveau de résistance aux aminosides,
- La streptomycine et la kanamycine sont réservées aux infections à mycobactéries.

#### Mode d'action

Passage à travers la paroi des bactéries (G+ et G-),

Pénètrent dans la bactérie par un mécanisme de transport actif qui nécessite la présence d'oxygène (énergie fournie par le métabolisme oxydatif de la chaîne respiratoire des bactéries),



Fixation sur la sous-unité ribosomale 30S: Bloquent la synthèse protéique par:

inhibition de la traduction (initiation, élongation et terminaison) par distorsion du ribosome,

induction d'erreurs de lecture du code génétique: formation de protéines anormales.

Effets indésirables: toxicité pour l'oreille interne et le rein.



#### Les macrolides

 Constitués par un noyau central lactonique composé de 12 à 16 atomes de carbone, sur cette structure sont fixés des sucres.



Classification:

C14: <u>Erythromycine</u>, <u>Clarythromycine</u>, Roxitromycine.

C15: Azithromycine.

C16: Spiramycine, Josamycine, Midécamycine.

- Orale, peu ou pas toxiques,
- Excellente diffusion tissulaire: os, prostate, séreuse,
- Mauvaise diffusion dans le LCS,



■ La clarythromycine et l'azithromycine: pénètrent mieux dans les tissus et les cellules, sont mieux tolérées, ont une demi-vie plus longue (érythromycine: 2h; clarythromycine: 7h; azithromycine: 60h).



□ Bactériostatiques (activité bactéricide in situ sur Chlamydia, Mycoplasma et Legionella (bactéries à multiplication intracellulaire).

Spectre d'action:

Chlamydia, Mycoplasma, Legionella,

les streptocoques, Staphylocoques, Neisseria,

Corynebacterium diphteriae,

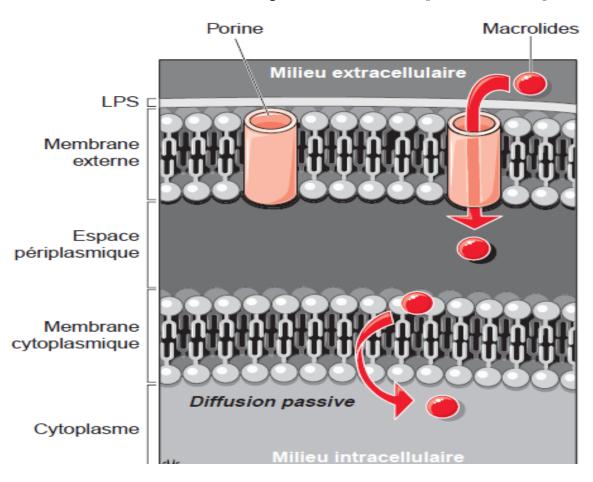
Campylobacter, Helicobacter pylori,

Bordetella pertussis,

Anaérobies.

■ Mode d'action:

se fixent sur la sous-unité ribosomale 50S (site P), et inhibent la traduction et l'élongation et donc arrêtent la synthèse protéique.



## Apparentés aux macrolides Lincosamides

- Lincomycine, Clindamycine.
- Administration orale ou injectable.
- Même mode d'action que les macrolides, la clindamycine inhibe la synthèse de toxines par Staphylococcus aureus et Streptococcus pyogenes.
- Indications:

infections ostéo-articulaires à staphylocoque.

La clindamycine a une activité sur les anaérobies (infections abdominales post chirurgicales).

## Apparentés aux macrolides Synergistines ou streptogramines

- Constitués de deux substances A et B de structures différentes et qui agissent en synergie, voie orale.
- Pristinamycine (pyostacine®): même spectre que les macrolides, utilisée surtout dans les infections osseuses et cutanées à *Staphylococcus aureus* méthicillinorésistant (SAMR), infections broncho-pulmonaires.



L'association quinupristine /dalfopristine: dérivé de la pristinamycine,

utilisé pour le traitement des infections graves à bactéries multirésistantes : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* et *Streptococcus pneumoniae*.

Ses effets indésirables sont fréquents (inflammation, thrombophlébite au niveau du site de perfusion).

## м

#### Les oxazolidinones

- Nouvelle classe d'antibiotiques: Linézolide est le premier dérivé.
- Administration orale ou parentérale,
- Bactériostatique,
- il se fixe sur la sous unité 50S du ribosome et empêche la synthèse protéique (initiation).
- Spectre: bactéries à Gram +,

utilisé surtout pour le traitement des infections pulmonaires, cutanées et des tissus mous à: SAMR, pneumocoque résistant à la pénicilline, entérocoque résistant à la vancomycine.



### **Cyclines**

 tétracycline, chlortétracycline, oxytétracycline, doxycycline et minocycline(orale et injectable),

 doxycycline et minocycline sont mieux tolérées que les précédentes et ont un effet retard(20h).

Bactériostatiques.

М

Spectre large :

bactéries G+ et G- (mais nombreuses résistances),

Mycoplasmes, Chlamydia et les rickettsies.

- Contre indiquées chez la femme enceinte et l'enfant (retard de croissance, dyschromies dentaires).
- Mode d'action: se fixe sur la sous unité 30S du ribosome et inhibe la synthèse protéique en empêchant la traduction et l'élongation.

## 100

## Les glycylcyclines

- Tigecycline (IV): dérivé de la minocycline,
- Se fixe sur la sous unité 30 S du ribosome,
- Bactériostatique,
- Spectre: bactérie Gram positif, négatif et les anaérobies.
- Pas d'activité sur Pseudomonas,
- Indication: infections cutanéo-muqueuses et intra-abdominales compliquées.



## Les phénicolés

- Chloramphénicol, Thiamphénicol moins toxique mais moins actif,
- Orale et parentérale,
- Spectre large : Gram positif et négatif, anaérobies.
- Toxicité hématologique (anémie réversible ou anémie aplastique irréversible).
- Bactériostatique mais bactéricide sur Salmonella Typhi, pneumocoque, Haemophilus influenzae et méningocoque.

- 100
  - Bonne diffusion intracellulaire, au niveau du liquide cérébrospinal et du système nerveux central.
  - Mode d'action: Se fixe sur la sous unité 50S.

## M

## Fucidine ou acide fusidique

- Injectable, comprimé, locale,
- Spectre étroit : Gram positif (Staphylococcus aureus et Streptococcus pyogenes),
- Indiqué dans les infections à SAMR et en association avec un aminoside ou une bêtalactamine (sélection de mutants résistants),
- Empêche la synthèse protéique en se fixant sur le facteur d'élongation G.
- Bactéricide lent, bactériostatique à faibles doses.



## Mupirocine

- Produit de fermentation de *Pseudomonas* fluorescens,
- Inhibe la synthèse protéique par inhibition de l'incorporation de l'isoleucine dans le polypeptide,
- Traitement locale des infections cutanées à staphylocoques et streptocoques et surtout pour éliminer le portage nasal des SAMR.

# Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques

- Rifampicine
- Sulfamides et Triméthoprime
- Nitroimidazolés
- Les quinolones
- Nitrofuranes



### Rifampicine

- Administration orale, bonne diffusion tissulaire et intracellulaire.
- Bactéricide,
- Active sur: les bactéries Gram positif (Staphylocoque), les cocci Gram négatif (méningocoque), mycobactéries du complexe tuberculosis, Mycobacterium leprae, Brucella, Legionella.
- Surtout utilisée pour le traitement des infections à mycobactéries.



 Toujours donnée en association pour éviter la sélection de mutants résistants.

Mode d'action:

se fixe sur l'ARN polymérase bactérienne et bloque l'initiation de la transcription.

## Sulfamides et Triméthoprime

- L'association sulfaméthoxazole+triméthoprime (cotrimoxazole): association synergique,
- Administration orale ou parentérale,
- Le cotrimoxazole est bactéricide, a une bonne pénétration tissulaire et une demi-vie de 13h.
- Spectre large: cocci G+, entérobactéries, Vibrio cholerae, Haemophilus influenzae, Pneumocystis carinii.
- Effets indésirables possibles : atteinte hématologique, allergie.

Mode d'action: inhibe la synthèse des acides nucléiques en bloquant à deux niveaux successifs la synthèse des acides foliques:

Acide para-aminobenzoïque+dihydroptéridine Dihydroptéroate synthétase Sulfamides Acide dihydroptéroïque + Acide dihydrofolique

dihydrofolate réductase

Acide tétrahydrofolique

(nécessaire à la synthèse des purines et des pyrimidines).

# Nitroimidazolés

- Possèdent un groupement NO2 sur un noyau imidazole : métronidazole, ornidazole.
- Bactéricide, administration orale, parentérale ou locale: ovule.
- Actifs sur les bactéries anaérobies, sur Helicobacter pylori et sont antiparasitaires: Trichomonas vaginalis, Amibiase intestinale.

# M

#### Mode d'action :

Après pénétration dans la cellule, le groupement nitré est réduit par une nitroréductase bactérienne en des dérivés hautement toxiques qui provoquent des altérations de l'ADN.

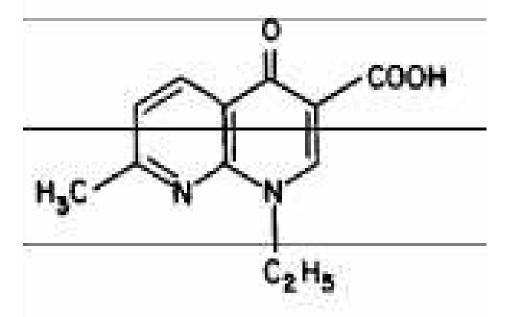
$$O_2N$$
 $CH_3$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2OH$ 

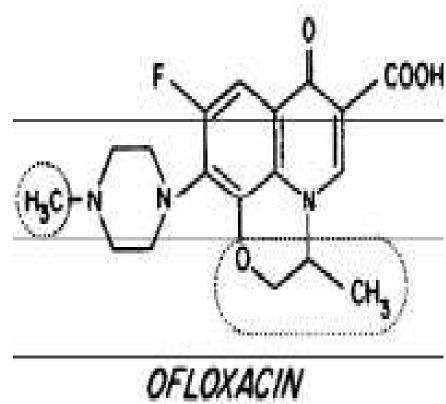
Métronidazole

# re.

## Les quinolones

- Anciennes quinolones (1ère génération): <u>acide</u> <u>nalidixique</u>, acide pipémidique (voie orale).
- Fluoroquinolones(2e génération) (orale, parentérale):
  - pefloxacine, <u>ciprofloxacine</u>, ofloxacine, sparfloxacine, norfloxacine.
- Les dernières quinolones (3<sup>e</sup> génération) : <u>lévofloxacine</u>, grépafloxacine, trovafloxacine.





 Elles sont bactéricides très rapides, possèdent une bonne pénétration tissulaire(surtout l'os),

agissent sur les bactéries au repos, ont une longue demi-vie, un effet post antibiotique prolongé sont sensibles à l'effet inoculum.

- Effets indésirables: troubles neurologiques et lésions du cartilage,
- troubles du rythme cardiaque avec certaines quinolones de 3<sup>e</sup> génération.

## Spectre:

## Anciennes quinolones:

entérobactéries surtout des infections urinaires.

## Fluoroquinolones:

entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, staphylocoque, gonocoque, Mycobactéries(sparfloxacine et ofloxacine).

## Les dernières quinolones :

plus actives sur les cocci Gram positif surtout pneumocoque, streptocoques et sur *Legionella*, *Chlamydia* et mycoplasmes.



#### Mode d'action:

se fixent sur l'ADN gyrase (enzyme qui assure la super-hélicité de l'ADN) et la topoisomérase IV et inhibent la réplication de l'ADN.

# ...

## **Nitrofuranes**

- Nitrofurantoïne: utilisée dans les infections urinaires.
- <u>Furazolidine</u>: indiquée dans les infections intestinales.
- Administration orale.
- Antibiotiques bactériostatiques.
- Spectre large sauf sur Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Serratia et Acinetobacter.

# Antibiotiques actifs sur les membranes

- La colistine (ou polymyxine E), par voie systémique,
- La polymyxine B, par voie locale

antibiotiques polypeptidiques.

- M
  - Antibiotique bactéricide, faiblement absorbé,
  - Effets indésirables possibles : atteinte neurologique, néphrotoxicité.
  - Agissent sur la membrane externe des bacilles à Gram négatif et sur la membrane cytoplasmique.

- Spectre limité aux bacilles G- sauf *Proteus,* Providencia et Serratia.
- Intérêt: utilisée en association dans les infections à bactéries multirésistantes comme Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter.



## Lipopeptides cycliques

- La daptomycine: seul représentant,
- Mode d'action: formation de pores au niveau de la membrane bactérienne, sortie de potassium et mort cellulaire.
- Bactéricide rapide, effet post-antibiotique.

Daptomycine



### Spectre:

Bactéries à Gram positif, SARM et entérocoques résistants à la vancomycine.

Utilisée surtout dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des endocardites à *Staphylococcus aureus*.

Effets secondaires:

Possibilité de toxicité musculaire.