

# **ANTIBIOTIQUES CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION**

Cours destiné aux étudiants en médecine

# GÉNÉRALITÉS

## Définition

Il s'agit de toute substance chimique élaborée par un organisme vivant ou produit par synthèse, et douée d'une :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- 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.

# GÉNÉRALITÉS

## 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.

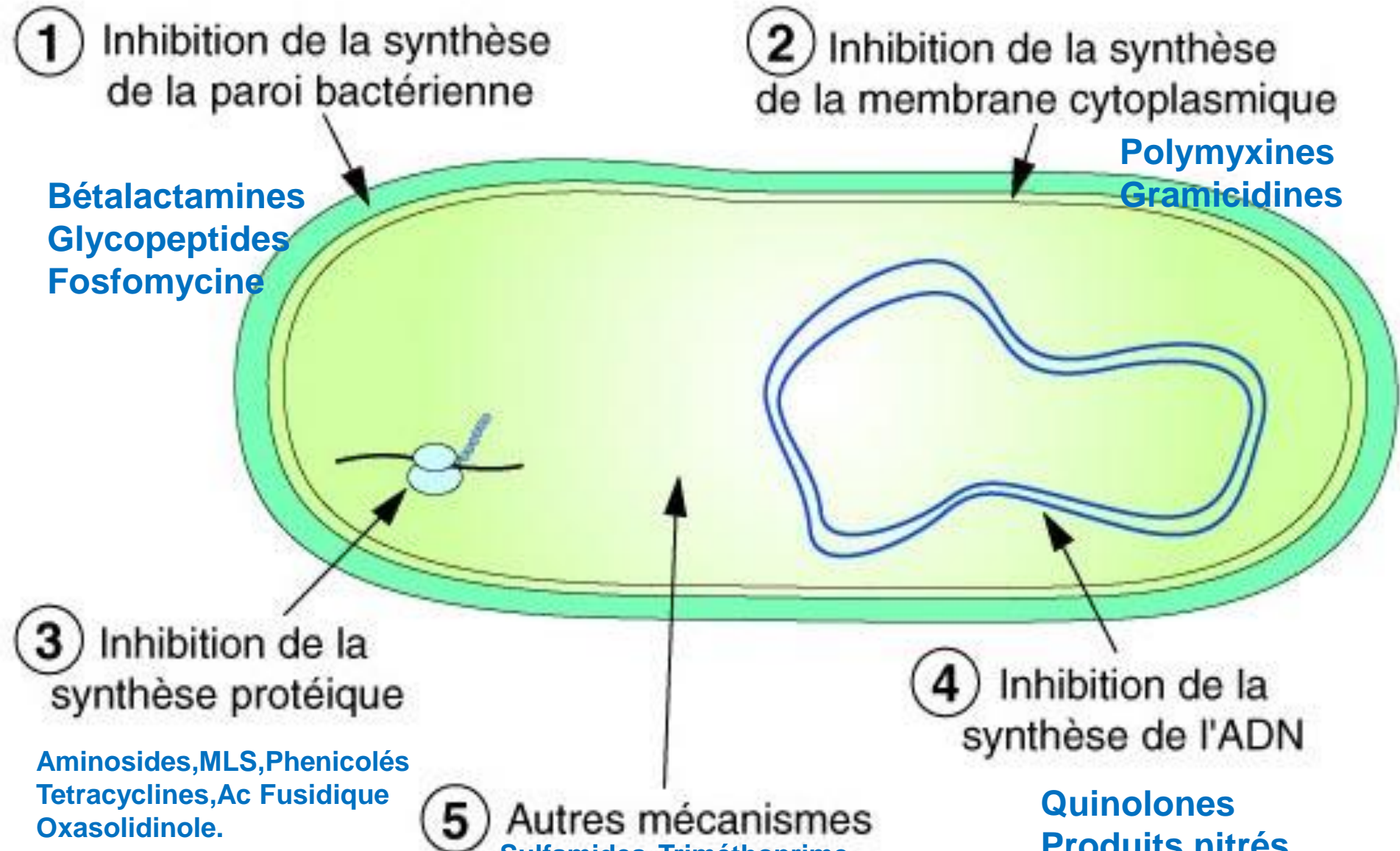
Ils agissent par :

❖ Toxicité sélective au niveau de la :

- Synthèse de la paroi bactérienne
- Membrane cytoplasmique
- Synthèse des protéines
- Acides nucléiques

❖ Inhibition compétitive

# GÉNÉRALITÉS MODE D'ACTION



# GÉNÉRALITÉS

## Classification

Critères de classification:

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- ❑ Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
  - ❑ Mécanisme d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
  - ❑ Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
  - ❑ Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exple : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémisynthèse.
  - ❑ Mode d'action :
    - **BACTERICIDIE** : destruction avec mort accélérée des bactéries: **ATB bactéricide** (B- lactamines,aminosides)
    - **BACTERIOSTASE** : ralentissement de la croissance bactérienne :  
**ATB BACTERIOSTATIQUE** ( chloramphénicol, macrolides)
- FAMILLE D'ATB** : deux critères: **Structure chimique, Mécanisme d'action moléculaire**

# GÉNÉRALITÉS

1.  $\beta$  lactamines
2. Aminosides
3. Tétracyclines.....etc.)
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

## β LACTAMINES

GROUPE	SOUS GROUPE	MOLECULES
<b>PENAMS</b>	1- PENICILLINES 2- Oxapénames 3- Méthoxypénames	PG, A, M CLAVAMS Témocilline
<b>CEPHEMS</b>	1- Céphalosporines  2- Céphamycines  3- Oxacephèmes	C1G,C2G,C3G,C4G  Céfoxiine  latamoxef
<b>PENEMS</b>		Imipenem
<b>MONOBACTAM</b>		aztreonam



# 1<sup>ère</sup> cible : LA PAROI : $\beta$ LACTAMINES

## 1 – BETALACTAMINES

- ✓ **Bactéricides**
- ✓ Analogues structuraux de substrats des enzymes synthétisant le peptidoglycane (transpeptidase, carboxypeptidase), Ces enzymes sont aussi nommés « **Protéines liant les penicillines** » ou **PLP**. Localisé dans l'espace périplasmique.

### **Mode d'action :** 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.

L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.



## $\beta$ LACTAMINES

Il s'agit d'une famille qui comprend 4 groupes majeurs

- ❖ les pénames (pénicillines)
- ❖ les pénèmes
- ❖ les céphèmes (céphalosporines, céphamycines et oxalcéphèmes)
- ❖ les monobactames  
( $\beta$  lactamines monocycliques).

# $\beta$ LACTAMINES:PÉNAMES

## 1/Les pénicillines

- Pénicilline G et ses dérivés
- Pénicillines M
- Pénicillines A:
  - Aminopénicillines
  - Carboxy-pénicillines
  - Acyl-amino-pénicillines
  - Amidino-pénicillines
  - Inhibiteurs de  $\beta$ lactamases

# $\beta$ LACTAMINES: PÉNAMES

les pénicillines peuvent être extraites à partir de nombreuses espèces de pénicillium et aspergillus (champignons)

## **Pénicilline G et ses dérivés :**

### **Benzyl pénicilline : pénicilline G**

cet antibiotique a été découvert en 1921 par A.Fleming , il a été introduit en thérapeutique humaine en 1941. Il est produit par fermentation d'un champignon (pénicillium notatum ou pénicillium chrysogenum).

**Spectre d'activité :** Etroit

#### ❖ **Cocci Gram + :**

Streptocoques surtout groupe A , C, G et B,

Pneumocoques (souches sensibles).

Staphylocoques: sont résistants à un pourcentage supérieur à 99% en Algérie.

#### ❖ **Cocci Gram- : Neisseria (surtout le méningocoque).**

60% des N.gonorrhoeae sont résistants en milieu militaire en Algérie (NGPP)

#### ❖ **Bacilles Gram+ : *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus*, anthracis ,Anaérobies.....**

**La pénicilline G est inactive sur les bacilles à Gram – et sur les souches productrices de pénicillinases (enzymes produites par certaines souches bactériennes et qui inactivent les pénicillines).**

## $\beta$ LACTAMINES:PÉNAMES

\* **PENICILLINE M** (méthicilline, oxacilline, cloxacilline...):

**SPECTRE D ACTION: étroit**

Antistaphylococcique majeure

**MRSA** = résistance à toutes les bétalactamines

\* **PENICILLINE A**

**1- Aminopenicillines** : (ampicilline, amoxicilline):

**Bonne diffusion** méningée et une **élimination** biliaire et urinaire

## $\beta$ LACTAMINES:PÉNAMES

**\*Amino P: SPECTRE D'ACTION** : large

**CG** +( Strepto y compris Spn)

**CG** – (Neisseria) / **BG**+( Listeria)

**BGN** (Enterobacteries, Haemophilus)

**Résistances**

inactif sur Staphylocoques

**2- CARBOXYPENICILLINES** (carbénicilline,  
ticarcilline),

**SPECTRE D' ACTION**

**ENTEROBACTERIES et PSEUDOMONAS**

## $\beta$ LACTAMINES:PÉNAMES

**3- UREIDOPENICILLINES** (mezlocilline, pipéracilline)

### **SPECTRE D ACTION**

Entérobactéries multi résistantes  
et *Pseudomonas aeruginosa*

**4- Amidinopénicillines** : **Mécillinam** actif  
sur les Cocci à Gram négatif.

# $\beta$ LACTAMINES:PÉNAMES

## Méthoxypénames

**Témocilline** : actif sur les entérobactéries, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*

## Oxapénames

**\* INHIBITEURS DE BETALACTAMASES : Clavams (acide clavulanique)**

ENTEROBACTERIES,  
HAEMOPHILUS  
STAPHYLOCOQUE SECRETEUR DE BETALACTMASE  
PSEUDOMONAS



# $\beta$ LACTAMINES: CÉPHÈMES

## Céphèmes

```
graph TD; Cephemes[Céphèmes] --> Oxacephemes[Oxacephèmes]; Cephemes --> Cephalosporines[Céphalosporines]; Cephemes --> Cephamycines[Céphamycines]; Oxacephemes --> Lamoxactam[Lamoxactam]; Cephalosporines --> Autres[Autres Céphalosporines 1ère, 2ème et 3ème génération]; Cephamycines --> Cefoxitine[Céfoxitine];
```

### Oxacephèmes

Lamoxactam

### Céphalosporines

Autres Céphalosporines  
1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération

### Céphamycines

Céfoxitine

## β LACTAMINES: CÉPHÈMES , CEPHALOSPORINES

Ce sont des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine C, antibiotique naturel produit par *Céphalosporium acremonium*.

Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif

➤ **C1G** Céfalotine, Céfalexine, Céfaloridine, Céfazoline..

**Actives** sur MSSA,

Streptocoques sauf Entérocoque, *Haemophilus influenzae* et certaines entérobactéries.

**Inactifs** sur Pseudomonas

➤ **C2G** Céfamandole, Céfuroxime

**SPECTRE** = C1G AVEC UN LEGER GAIN(ERC1G)

## β LACTAMINES: CÉPHÈMES , CEPHALOSPORINES

### ► C3G Céfotaxime, Ceftriaxone

Excellente diffusion méningée

**Spectre d'activité** : Large spectre

Ce sont des antibiotiques à large spectre, ils agissent aussi bien sur les bactéries à Gram- que sur les bactéries à Gram+ :

- Bacilles à Gram-(Enterobacteries, Haemophilus
- Cocci à Gram +: Pneumocoque, Streptocoque sauf Enterocoque
- Certains sont actifs sur Pseudomonas, Acinetobacter (**Ceftazidime, Cefsulodine**).

### ► C4G Céfépime, Cefpirome

**ACTIVES** : Entérobactéries multirésistantes

pseudo / PSDP / MRSA / entérocoques

# $\beta$ LACTAMINES: CÉPHÈMES

## CÉPHAMYCINES

**Céfoxitine, Céphotétan, Cefmétazole**

**Spectre d'activité** = celui des C2G + anaérobies (*Bacteroides fragilis*) et ERC3G (BLSE).

## Oxacephèmes

• **Latamoxef**

**Spectre d'activité** = C3G + élargi en plus aux bactéries à Gram négatif anaérobies strictes

## **β LACTAMINES: CARBAPÉNÈMES**

- **Imipénème =N-formimidoyl-thiénamycine (1993)**
- **Méropénème (actif surtout in vitro)**

### **Spectre d'activité : large**

Bactéries à Gram-,aérobies et anaérobies y compris  
Pseudomonas aeruginosa.

Grande stabilité vis à vis de diverses β lactamases  
(pénicillinases, céphalosporinases, β lactamases à spectre  
élargi... )

**Administration:** parentérale

## $\beta$ LACTAMINES: MONOBACTAMES

### MONOBACTAMS

#### Aztréonam

**ACTIF** : uniquement sur BGN y compris *P.aeruginosa*

**Effets secondaires des  $\beta$ lactamines:** Allergies, effet convulsivant de certaines molécules.

## 2 – GLYCOPEPTIDES:(VA,TEC)

Bactéricides

### Mode d'action

Les glycopeptides agissent sur la paroi bactérienne en bloquant la polymérisation du peptidoglycane par un mécanisme complexe.

Inhibent la polymérisation du peptidoglycane (liaison avec D-Ala-D-Ala)

**Spectre étroit** : CG+( MRSA, entérocoques et streptocoques multi résistants )

TRT des infections sévères

Néphrotoxique et risque d'allergie

## 3 - FOSFOMYCINE

- ▶ **Spectre large** : CG+,CG-,BG+ et BG-, Toujours en association
- ▶ Inhibe la pyruvyl-transférase, 1ère étape de la synthèse du peptidoglycane
- ▶ Monodose peros dans la cystite aigue de la femme jeune (uridoz, monuril)



## 2<sup>e</sup> CIBLE : LA MEMBRANE

Mode d'action :  Membrane cellulaire

Les antibiotiques polypeptidiques possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides membranaires. Ceci aboutit à la mort cellulaire par rupture de la barrière osmotique, fuite de composants intra cytoplasmiques essentiels et libération d'enzymes lytiques.

Désorganisent la membrane cytoplasmique.

**Effets secondaires:** Toxicité rénale, neurologique et risque de bloc neuromusculaire

### ▶ **1- POLYMYXINES E**

Actifs sur les **BGN** (colistine)

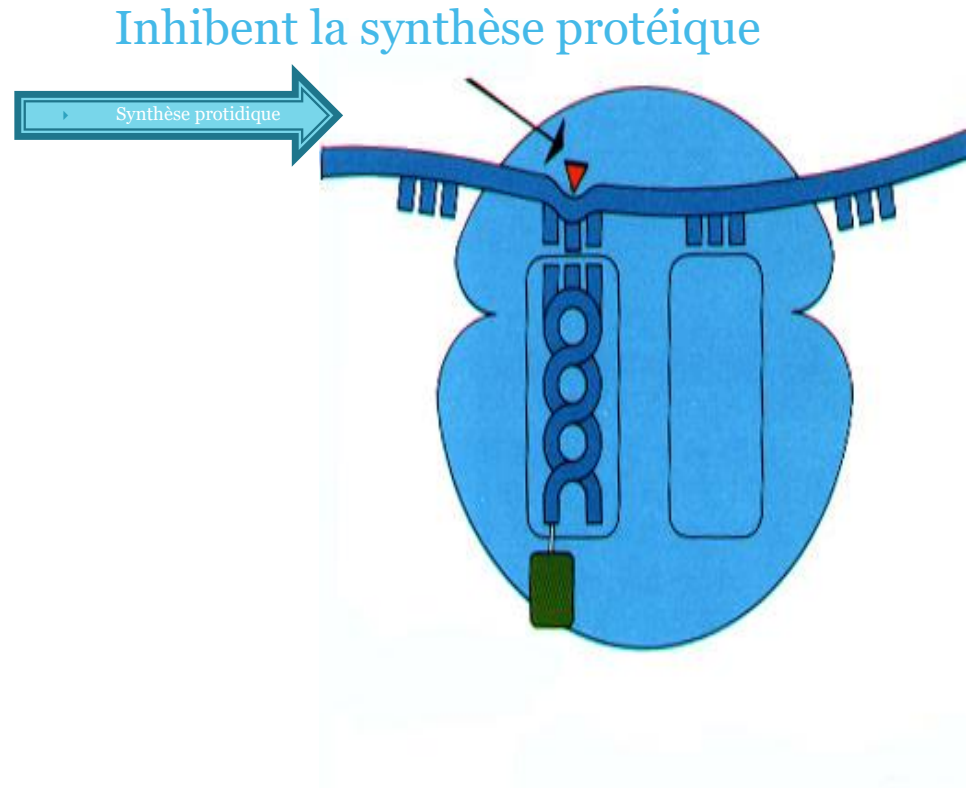
Antibiotiques polypeptidiques

### ▶ **2- GRAMICIDINES ET TYROCIDINE** (bacitracine, tyrothricine)

Spectre étroit : les G+, Usage local

## 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

- Aminosides:
- Phénicolés
- Macrolides
- Synergistines
- Acide fusidique



## 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

### 1-AMINOSIDES

- Bactéricides

- Mode d'action :

Les aminosides sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 30S du ribosome. Pendant la traduction des protéines il y a erreur de lecture de certains triplets (erreur de lecture du code génétique) ce qui aboutit à la synthèse de protéines inutilisables par la bactérie (mort de la bactérie).

- Se fixent sur la s/unité 30s inhibition de l'initiation  
erreurs de lecture

- **Spectre** : large : CG+, BG+, CG-, BG-  
et mycobactéries

**Inactifs** sur les anaérobies, streptocoques,  
et N.meningitidis (mauvaise diffusion méningée)

- Oto et néphrotoxique

# 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

## 2 – Groupe M L S

### - Mode d'action:

- **Anciens macrolides** : (Erythromycine Spiramycine(Rovamycine)...) **bactériostatiques , spectre étroit**
- **Nouveaux macrolides** : (Clarythromycine, Azithromycine ) **bactéricides , spectre large**
- **Lincosamides** : ( Lincomycine, Clindamycine) **Bactériostatiques**
- **Streptogramines** : ( Pristinamycine , Virginamycine)

### - Mécanisme d'action

Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. inhibe la translocation d'où arrêt de l'élongation de la chaîne polypeptidique

# 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

## - Spectre d'action :

- **Anciens macrolides**: les bactéries G+( Streptococcus, Staphylococcus, Listeria...) Anaérobies, Campylobacter, Helicobacter, Mycoplasmes, Légionelles et Chlamydiae
  - **Nouveaux macrolides**: large les G+ et les G-(Haemophilus, certaines entérobactéries), mycobactéries atypiques
  - **Lincosamides** : - Cocci Gram +(staphylocoque, streptocoque, pneumocoque...).  
les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques(CG+) et les Neisseria (CG-)
  - **Streptogramines** : Les streptogramines sont Utilisés essentiellement comme anti-staphylococcique majeurs  
ils sont actifs sur les bactéries à Gram+(streptocoques, entérocoques vanco R.....)
- **TOXICITE** : troubles digestifs, céphalées, colite pseudomembraneuse(lincosamides).

## 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

### 3- Phénicolés (Chloramphénicol, Thiamphénicol)

- Bactériostatiques
- **Agit** sur s/u 50S inhibe la polymérase d'où arrêt de la synthèse protéique
- **Spectre large**: **CG+**, **BGN** (entérobactéries)  
**Chlamydiales et rickettsies**
- Une **bonne diffusion lymphatique** (en DZ TRT de la fièvre typhoïde) Et **hématoméningée**.
- **Toxicité** : hématopoïèse: aplasie médullaire(C)

# 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

## 4- Tétracyclines

- Bactériostatiques

Les tétracyclines sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 30S du ribosome. Ce sont des inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l'aminoacyl-ARNt

-Spectre large mais **résistance fréquentes**

**TRT des Rickettsies, Chlamydiales et Mycoplasmes, *Gardnerella vaginalis*...**

- Excellente diffusion tissulaire

-Contre Indications : enfant < 8ans et femme  
enceinte (dépôt sur les os et dents)



## 3<sup>e</sup> CIBLE : la synthèse protéique

### 5- Acide fusidique (Fucidine)

- Spectre : ATB antistaphylococcique
- Inhibe l' élongation de la st protéique

### 6- Oxazolidinones( linézolide)

- Bactériostatiques
- Spectre : réservés aux TRt des infections à G+ résistants aux TRT habituels(ex:MRSA)

# 4<sup>e</sup> CIBLE: acides nucléiques

## 1 - Rifamycines

- Bactéricides
- Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase
- **Spectre** : **CG+**( antistaph si multiR), **CG-** , **BG+** et **BGN**(Brucella) , les **germes intracellulaires** (Légionnelle...) les **mycobacteries** ( *Mycobacterium tuberculosis*)
- **Toxicité** : hépatiques,  
Interactions médicamenteuse( contraceptifs)
- ▶ **TRT tuberculose**

# 4<sup>e</sup> CIBLE: acides nucléiques

## 2 – Quinolones

- Bactéricides
- Blocage de l'ADN gyrase (**Inhibent** la transcription de l'ADN)

Les quinolones exercent une 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.

### -Spectre

**Q1G: étroit** : BGN(entérobactéries), diffusion urinaire

**Q2G: large** : G+/G- (enterob, psd, staph, strepto, chlamydia, mycoplasmes et mycobacteries atypiques) activité sur *Mycobacterium tuberculosis*

**Bonne diffusion** tissulaire.

**CI** : enft <15ans (Photosensibilisation, Cartilages de conjugaison)

**Toujours** en association (taux de résistance élevé)

## 4<sup>e</sup> CIBLE: acides nucléiques

### 3 - Novobiocine

Bactériostatique

Inhibe la réplication de l'ADN

Spectre: CG+(staph), CG- et haemophilus.

### 4 - Nitroimidazolés(Métronidazole:flagyl)

- Bactéricides
- se fixe sur l'ADN et coupe les brins
- Spectre: antiparasitaires, bactéries anaérobies surtout les bacilles à Gram négatif et les bacilles à Gram positif sporulés.

## 4<sup>e</sup> CIBLE: acides nucléiques

### 5 - Nitrofuranes

- Bactériostatiques

Nifuroxazide(Ercéfuryl), Nitrofurzide(furadoine)

- Mécanisme : Coupure + substitution de bases sur l'ADN

- Spectre: **BGN**(enterob), **CG+**

- Indiquées ds **I.urinaires** et **I.digestives**

# 5eme CIBLE: SYNTHÈSE DES FOLATES:

## sulfamides et association

**Mode d'action :**      **Inhibiteurs de la synthèse des folates**

Les sulfamides et trimethoprim agissent par inhibition compétitive et interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques.

**Sulfamides:** Ces antibiotiques sont des analogues structuraux de l'acide para-amino-benzoïque (PAB).

Ils inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la **dihydroptéroate synthétase (DHPS)** qui catalyse cette synthèse à partir du PAB et de la ptéridine. La bactérie ne peut pas utiliser des folates exogènes

## **5eme CIBLE: SYNTHÈSE DES FOLATES: sulfamides et association**

Bactériostatiques : Sulfamides ou triméthoprime

Bactéricide : Association (Bactrim\*)

**Spectre** : agissent sur les bactéries G+ et les G-, mais **taux élevé de résistance**

**Mécanisme** : folates interviennent dans le métabolisme des AA, des purines et des pyrimidines (constituants de l'ADN)

**Toxicité: Risque** d'allergie et troubles digestifs.



# ATBS ANTITUBERCULEUX

ATBS **bactéricides** sur le **BK**, strictement **réservé au TRT de la tuberculose en DZ:**

- ▶ **Streptomycine** premier antibiotique à large spectre utilisé dans le traitement de la tuberculose.
- ▶ **Rifampicine** : (mycobactéries du complexe tuberculosis mais aussi mycobactéries atypiques (*M.kansasii*). BK extra-cellulaires et BK intra-macrophagiques, bacilles en métabolisme actif et sur les bacilles en métabolisme ralenti.
- ▶ **Isoniazide** : actif sur *M.tuberculosis* et les autres espèces du complexe tuberculosis par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Deux mécanismes d'action : le premier action de l'INH sur **l'enzyme catalase-peroxydase** codée par le **gène katG**. Le deuxième mécanisme concerne **l'inhibition de la synthèse de la protéine InhA** codée par le **gène InhA**.
- ▶ **Pyrazinamide** actif sur *M.tuberculosis* mais inactif sur *M.bovis*.
- ▶ **Ethambutol** actif sur *M.tuberculosis* et mycobactéries photochromogènes tel que *M.kansasii*

# ATB ACTIF SI

## 1 - Diffuse dans:

### ➤ le site infecté

**Bonne diffusion:** phenicolés, cyclines, macrolides et fluoroquinolones.

**Diffusion médiocre:** aminosides, polymyxines et vancomycine.

**Diffusion moyenne:** betalactamines.

**Poumon:** assez bonne diffusion des ATBS

**LCR:** diffusion limitée (1/10 des tx sang); PeniG, ampi et C3G diffusent un peu mieux

# ATB ACTIF SI

➤ **la bactérie** : membrane externe des G-

**2 - Ni modifié ni détruit :**

➤ Dans l'organisme

➤ Dans la bactérie (**Enzymes** détruisant L' ATB, BGN  
Espace périplasmique).

**3 - Se fixe à une cible**



MERCI