

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

1° CIBLE : LA PAROI

1 - BETALACTAMINES

1 - LES PÉNAMS (pénicillines)

a/ groupe G : de la pénicilline G

Spectre : cocci Gram + et -, bacilles Gram +.

Benzylpénicilline : <i>Pénicilline G</i>	1944
<u>formes dites "retard" :</u>	
Benzylpénicilline procaïne : <i>Bipénicilline</i> (semi-retard : 12 heures)	
Benzathine benzylpénicilline : <i>Extencilline</i> (long-retard : 15 jours)	
<u>formes orales :</u>	
Phénoxypénicilline (Pénicilline V) : <i>Oracilline</i> , <i>Oспен</i>	1958

b/ groupe M : des pénicillines antistaphylococciques

Spectre : celui de la pénicilline G ; moins actifs, ces produits ne sont pas inactivés par la pénicillinase staphylococcique.

d'où leur indication: les infections à staphylocoques producteurs de pénicillinase.

Oxacilline : <i>Bristopen</i>	1963
Cloxaciline : <i>Orbénine</i>	1976

c/ groupe A : de l'amino-benzylpénicilline (Ampicilline)

Spectre : élargi à certains bacilles à Gram négatif ; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du staphylocoque.

inactives sur le groupe KES et Pseudomonas aeruginosa.

Ampicilline : <i>Totapen</i>	1965
Amoxicilline : <i>Agram, Bristamox, Clamoxyl, Flémoxine, Gramidil, Hiconcil</i>	
Bacampicilline : <i>Bacampicine, Penglobe</i>	
Métampicilline : <i>Suvipen</i>	
Pivampicilline : <i>ProAmpi</i>	

d/ groupe des acyl-uréido-pénicillines

Spectre : élargi à certains bacilles à Gram négatif ; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du staphylocoque.

actives sur Pseudomonas aeruginosa et sur certaines souches productrices de céphalosporinases (en particulier Proteus).

<u>Uréido-pénicillines :</u>	
Azlocilline : <i>Sécuropen</i>	
Mezlocilline : <i>Baypen</i>	1980
Pipéracilline : <i>Pipérilline</i>	1980
<u>carboxy-pénicilline :</u>	
Ticarcilline : <i>Ticarpen (H)</i>	1981

e/ Groupe des amidino-pénicillines**Spectre** : limité aux bacilles à Gram négatif (Entérobactéries)Pivmécillinam : *Sélexid*

1982

f/ Groupe des Pénams, inhibiteurs des bêtalactamases

activité antibactérienne faible.

Inhibe la majorité des pénicillinases (et les bêtalactamases à spectre élargi).

*N'inhibe par contre qu'un faible nombre de céphalosporinases.***- Oxapénam**

Acide clavulanique

- associé à l'amoxicilline : *Augmentin, Ciblor*

1984

- associé à la ticarcilline : *Claventin*

1988

- Pénicilline-sulfonesSulbactam : *Bétamase* (H)

1991

- associé à l'amoxicilline : *Unacim*

1992

Tazobactam

- associé à la pipéracilline : *Tazocilline* (H)

1992

2 - LES PÉNEMS : CARBAPÉNEMS**Spectre** : spectre large.

Grande stabilité vis à vis de diverses bêtalactamases.

Imipénème: *Tiénam* (H)

1993

3 - LES CÉPHEMSCe sont tous des **produits à large spectre**, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur **activité sur les bacilles à Gram négatif**.

Les céphalosporines sont classées en trois catégories, selon l'histoire (Trois "générations"), leur spectre et surtout leur comportement vis à vis des céphalosporinases.

a/ Céphalosporines de 1^o génération (C1G)**Spectre** : relativement résistantes aux pénicillinases ; détruites par les céphalosporinases.*inactives sur Pseudomonas aeruginosa.*actives par voie orale:Céfalexine : *Céporexine, Kéforal, Céfacet*

1970

Céfadroxil : *Oracéfal*

1976

Céfaclor : *Alfatil*

1981

Céfatrizine : *Céfaperos*

1983

inactives par voie oraleCéfalotine : *Kéflin* (H)

1968

Céfapryine : *Céfaloject*

1974

Céfazoline : *Céfacidol*

1976

b/ Céphalosporines de 2° génération (C2G)

Spectre : relative résistance à certaines céphalosporinases ; léger gain d'activité sur les souches sensibles.

inactives sur Pseudomonas aeruginosa.

Céfoxitine : <i>Méfoxin</i> (H)	1978
Céfamandole : <i>Kéfandol</i> (H)	1979
Céfotiam : <i>Pansporine</i> (H) ; <i>Taketiam, Texodil</i> (VO)	1983
Céfotétan : <i>Apacef</i> (H)	1985
Céfuroxime : <i>Cépazine</i> (VO), <i>Zinatt</i> (VO)	1988

Parmi elles, les céphamycines (Céfoxitine, Céfotétan) présentent l'avantage de résister aux betalactamases à spectre étendu (BLSE)

c/ Céphalosporines de 3° génération (C3G)

Spectre : accentuent les avantages des précédentes : résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases ; gain d'activité sur les souches sensibles.

certaines sont actives sur Pseudomonas aeruginosa.

Céphems :

Céfotaxime : <i>Claforan</i> (H)	1980
Cefsulodine : <i>Pyocéfal</i> (uniquement antipyocyanique) (H)	1981
Céfopérazone : <i>Céfobis</i> (H)	1982
Ceftazidime : <i>Fortum</i> (H)	1986
Ceftriaxone : <i>Rocéphine</i>	1985
Céfixime : <i>Oroken</i> (VO)	1988
Cefpodoxime : <i>Cefodox</i> (VO), <i>Orelox</i> (VO)	1991
Céfépime : <i>Axépim</i> (H)	1993

Oxacéphems :

Latamoxef : <i>Moxalactam</i> (H)	1981
-----------------------------------	------

4 - MONOBACTAMS

Spectre : actif uniquement sur les bacilles à Gram négatif, *y compris Pseudomonas aeruginosa.*

Aztréonam : <i>Azactam</i> (H)	1988
--------------------------------	------

2° - FOSFOMYCINE

Spectre large : cocci Gram + et -, bacilles Gram + et -. La fosfomycine est toujours utilisée en association pour éviter l'apparition de mutants

<i>Fosfocine</i> (H)	1980
par voie orale, dans le traitement monodose de la cystite aiguë chez la femme jeune :	
<i>Uridoz</i>	
<i>Monuril</i> (VO)	1990

3° - GLYCOPEPTIDES

Spectre étroit : les bactéries à Gram + et principalement : staphylocoques et entérocoques (voie IV). traitement de la colite pseudo-membraneuse (VO)

Vancomycine : <i>Vancocine</i> (H)	1985
Teicoplanine : <i>Targocid</i> (H)	1988

2° CIBLE : LA MEMBRANE

Ce sont des antibiotiques de nature polypeptidique.

1° POLYMYXINES

spectre : actifs sur les bacilles à Gram négatif	
Colistine : <i>Colimycine</i>	1959

2° - GRAMICIDINES ET TYROCIDINE

spectre étroit : bactéries à Gram positif
Bacitracine : usage local
Tyrothricine : usage local

3° CIBLE : LE RIBOSOME

1° - AMINOSIDES

Spectre large : cocci et bacilles à Gram positif (**sauf les streptocoques**) ; cocci et bacilles à Gram négatif, mycobactéries. Toutes les bactéries anaérobies sont résistantes.

Streptomycine : <i>Streptomycine Diamant</i>	1949
Kanamycine	1959
Tobramycine : <i>Nebcine, Tobrex</i>	1974
Amikacine : <i>Amiklin</i> (H)	1976
Sisomicine : <i>Sisolline</i>	1980
Dibékacine : <i>Débékacyl, Icacine</i>	1981
Nétilmicine : <i>Nétromycine</i>	1982
Gentamicine : <i>Gentalline</i>	
Isépamicine : <i>Isépalline</i>	

AMINOCYCLITOL

Structure apparentée aux aminosides. Son usage est limité au traitement de la blennorrhagie gonococcique.

Spectinomycine : *Trobicine* 1974

2° - PHÉNICOLÉS

Spectre large y compris rickettsies et chlamydiales

Chloramphénicol : *Tifomycine* 1950

Thiamphénicol : *Thiophénicol, Fluimucyl antibiotic* 1962

3° - TÉTRACYCLINES

Spectre large mais résistances fréquentes. Actives sur les germes à développement intracellulaire y compris rickettsies, chlamydiales et mycoplasmes.

Tétracycline : *Hexacycline* 1966

Doxycycline : *Vibramycine, Vibraveineuse, Monocline* 1970

Mynocycline : *Mynocine, Mestacine* 1974

4° - GROUPE DES "M L S"

Spectre assez comparable à celui de la pénicilline G : cocci Gram + et -, bacilles Gram +. Totalement inactifs sur les entérobactéries et sur *Pseudomonas*.

MACROLIDES

Spiramycine : *Rovamycine* 1972

Erythromycine : *Ery, Erythrocline, Erycocci* 1979

Josamycine : *Josacine* 1980

Roxithromycine : *Rulid* 1987

Clarithromycine : *Zéclar* 1994

Azithromycine : *Zithromax* 1994

LINCOSAMIDES

Lincomycine : *Lincocine* 1966

Clindamycine : *Dalacine* 1972

SYNERGISTINES

utilisés comme antistaphylococciques et/ou antipneumococciques

Virginiamycine : <i>Staphylomycine</i>	1963
Pristinamycine : <i>Pyostacine</i>	1973
Quinupristine-Dalfopristine : <i>Synercid</i>	2001

KETOLIDES

utilisés comme antipneumococciques

Télithromycine : <i>Ketek</i>	2002
-------------------------------	------

5° - ACIDE FUSIDIQUE

Spectre limité : surtout utilisé comme antistaphylococcique

Acide fusidique : <i>Fucidine</i>	1965
-----------------------------------	------

6° - OXAZOLIDINONES

Spectre limité : Gram +

Linézolide : <i>Zyvoxid</i>	2001
-----------------------------	------

4° CIBLE : LE DNA

1° QUINOLONES

Spectre limité aux bactéries à Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*

Acide nalidixique : <i>Négram</i>	1968
Acide oxolinique : <i>Urotrate</i>	1974
Acide pipémidique : <i>Pipram</i>	1975

2° FLUOROQUINOLONES

Spectre élargi au *Pseudomonas* et aux bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques.

Fluméquine : <i>Apurone</i>	1978
Péfloxacin : <i>Péflacine</i>	1985
Norfloxacin : <i>Noroxine</i>	1986
Ofloxacin : <i>Oflocet</i>	1987
Ciprofloxacine : <i>Ciflox</i>	1988
Enoxacin : <i>Enoxor</i>	1993
Moxifloxacine : <i>Izilox</i>	1994
Levofloxacine : <i>Tavanic</i>	1995

3° - PRODUITS NITRÉS

Prodrogues dont certaines bactéries peuvent réduire le radical (-NO²) ce qui fait apparaître un dérivé toxique pour le DNA par substitutions de bases ou cassures.

- OXYQUINOLÉINES

Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales :

Nitroxoline : <i>Nibiol</i>	1969
Tilboquinol : <i>Intétrix</i>	1969

- NITROFURANES

Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales :

Nitrofurantoïne : <i>Microdoïne, Furadantine</i>	1971
Nifuroxazide : <i>Ercéfuryl</i>	1972

- NITRO-IMIDAZOLÉS

Spectre limité aux bactéries anaérobies (surtout les bacilles Gram - et les bacilles Gram + sporulés)

Métronidazole : <i>Flagyl</i>	1971
associé à la spiramycine : <i>Rodogyl</i>	1972
Ornidazole : <i>Tibéral</i> (H)	1984

5° CIBLE : BLOCAGE DE LA RNA - POLYMÉRASE

RIFAMYCINES

Spectre large : mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. leprae*), cocci Gram + et -, bactéries à Gram +, divers bacilles à Gram négatif (dont *Brucella*).

Les rifamycines sont actives sur les germes à développement intracellulaire.

Rifamycine SV : <i>Rifocine</i>	1966
Rifampicine : <i>Rifadine</i>	1969

6° CIBLE : LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE

1° - SULFAMIDES

Spectre théoriquement large, mais résistances fréquentes

Sulfadiazine : <i>Adiazine</i>	1945
Sulfaméthisol : <i>Rufol</i>	1949

2° - TRIMÉTHOPRIME

Spectre large, résistances beaucoup moins fréquentes

seul :

Triméthoprim : *Wellcoprim* 1982

associé à un sulfamide :

Bactrim, Eusaprim, Bactékod 1971

MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut :

- 1°- qu'il pénètre
- 2°- qu'il ne soit ni modifié ni détruit
- 3°- qu'il se fixe à une cible

1° qu'il pénètre

a/ au niveau du foyer infectieux

Un antibiotique ne diffuse pas également dans tous les tissus de l'organisme. Les taux tissulaires sont le plus souvent inconnus parce que difficilement mesurables.

- On connaît la bonne diffusion des pénicillines, des cyclines, des macrolides, des fluoroquinolones.
- la diffusion médiocre des aminosides, des polymyxines, de la vancomycine.
- la diffusion moyenne des bêta-lactamines.

Dans les poumons, les antibiotiques diffusent assez bien. Dans le LCR la diffusion est limitée puisqu'on retrouve en moyenne le 1/10° des taux sanguins. Pénicilline G, ampicilline et quelques C3G diffusent un peu mieux.

b/ dans la bactérie

La paroi des bactéries à Gram positif est relativement perméable à la plupart des antibiotiques.

La paroi des bactéries à Gram négatif est en règle générale beaucoup moins perméable à cause de la membrane extérieure. La structure de cette membrane varie selon les espèces expliquant la perméabilité relative des cocci à Gram négatif.

La traversée de la membrane extérieure dépend des caractéristiques de la molécule telles que la taille, la solubilité et sa charge électrique. Ainsi les aminosides sont hydrosolubles et pénètrent par la voie des porines mais ils sont aussi chargés positivement ce qui leur permet de s'introduire en désorganisant la double couche lipidique.

La traversée de la membrane cytoplasmique peut se faire par simple diffusion passive ou "emprunter" un système de transport bactérien consommant de l'énergie. Les aminosides utilisent cette dernière technique en se fixant à une protéine associée à une chaîne transporteur d'électron naturellement absente chez les bactéries anaérobies, qui sont toutes résistantes aux aminosides. C'est sans doute par un mécanisme comparable que l'on peut expliquer la résistance des streptocoques - donc du pneumocoque - aux aminosides.

2° - Qu'il ne soit ni modifié ni détruit

a/ dans l'organisme

La plupart des antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme. Certaines transformations aboutissent d'ailleurs à des formes encore actives.

b/ dans la bactérie

De nombreuses enzymes codées par le chromosome bactérien ou par des plasmides sont capables de détruire ou de modifier la molécule de façon telle que la fixation à la cible est rendue impossible.

Une fois de plus, les bactéries à Gram négatif sont avantagées car la membrane extérieure délimite un espace périplasmique où pourront s'accumuler certaines de ces enzymes.

3° - Qu'il se fixe à une cible

Les cibles principales que peuvent atteindre les antibiotiques sont :

- les membranes : extérieure et cytoplasmique
- la voie de synthèse du mucopeptide de la paroi
- la voie de synthèse des protéines
- la voie de synthèse des acides nucléiques

Souvent, l'effet des antibiotiques ne dépend pas que de la fixation à une cible unique. Les beta-lactamines sont des antibiotiques bactériostatiques : l'effet bactéricide que l'on observe tient à l'activation excessive d'un système autolytique normal.

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Si l'antibiotique doit :

- pénétrer
- ne pas être modifié ni détruit
- se fixer à une cible

La bactérie peut :

- devenir imperméable ou s'opposer à son transport
- synthétiser des enzymes qui le modifient ou l'hydrolysent
- protéger la cible

1°- L'imperméabilisation

La bactérie devient imperméable à l'antibiotique par rétrécissement des canaux membranaires ou par un phénomène d'afflux rejetant l'antibiotique hors de la bactérie.

Sont concernées la membrane extérieure (pour les bactéries à Gram négatif) ou la membrane cytoplasmique (pour toutes les bactéries).

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance naturelle (qui est un caractère propre à l'espèce). Il peut concerner :

- les beta-lactamines
- les cyclines
- les phénicoles
- les macrolides
- les quinolones

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance mutationnelle (beta-lactamines, quinolones, aminosides, phénicoles) ou dans la résistance plasmidique (tétracycline).

2°- L'inactivation

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance plasmidique. Il concerne particulièrement :

- les beta-lactamines
pénicillinasés, céphalosporinasés hydrolysant la molécule
- les aminosides
transférases qui phosphorylent, acétylent ou adénylent la molécule
- les phénicoles
transférase qui acétyle la molécule

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance mutationnelle : certaines bactéries synthétisent des faibles quantités de beta-lactamasés (ce qui suggère une fonction physiologique de ces enzymes dans la vie de la cellule). Une mutation altère le gène de régulation et provoque une synthèse accrue (beta-lactamase "déréprimée").

3° - Modification de la cible

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance mutationnelle. La cible est légèrement modifiée par la substitution d'un acide aminé dans la protéine (s'il s'agit d'une enzyme ou d'une protéine ribosomale) ou la substitution d'un nucléotide (s'il s'agit du RNA ribosomal)

Il peut concerner :

- les beta-lactamines
- les aminosides
- les macrolides
- les quinolones

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance plasmidique : dans le cas des macrolides, une méthylase modifie deux nucléotides du ribosome qui perd son affinité pour l'antibiotique. Dans le cas des sulfamides ou du triméthoprime, le plasmide code pour des isoenzymes qui ne fixent pas ces molécules.

LE SUPPORT GENETIQUE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance aux antibiotiques est un caractère de la bactérie qui, en tant que tel, s'exprime par la synthèse de protéines.

- *Dans la résistance naturelle*, les protéines codées par le chromosome ont une structure telle qu'elles empêchent la pénétration de l'antibiotique (les membranes sont imperméables, un système de transport est absent) ou l'inactivent (les beta-lactamases chromosomiques).

- *Dans la résistance mutationnelle*, une altération du chromosome se traduit par la synthèse de protéines modifiées : les membranes deviennent imperméables, un système de transport n'accepte plus l'antibiotique, la cible (enzyme ou ribosome) ne fixe plus l'antibiotique, un répresseur ne contrôle plus certains gènes (dérépression des beta-lactamases)

- *Dans la résistance plasmidique*, l'acquisition d'une information génétique supplémentaire permet la synthèse de protéines additionnelles dont la présence modifie les membranes ou dont l'activité enzymatique se révèle capable de modifier la cible ou d'inactiver l'antibiotique.

Cette classification traditionnelle ainsi proposée montre qu'en fait les mécanismes de résistance sont identiques. Le plasmide, élément génétique autonome peut aussi, comme le chromosome, subir des mutations. Ainsi sont apparues des beta-lactamases modifiées qui ne sont plus inactivées par certaines beta-lactamines (les BLSE ou bétalactamases à spectre étendu).