

Classification et mode d'action des antibiotiques

D.MOHAMMEDI

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

Bibliographie

ANTIBIOTIQUES 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

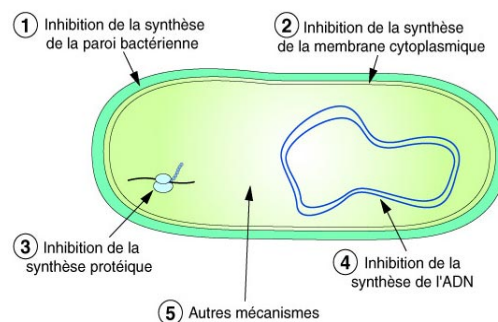


Schéma1 : mode d'action des antibiotiques (13)
www.bacteriologie.net

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 β lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse.

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

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

II. Les antibiotiques

II.1 Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

β lactamines, glycopeptides et fosfomycine.

II.1 Les β 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 **(5, 8,12)**.

| Sous groupes | Antibiotiques (DCI) | Spéctre d'activité | Mode d'action |
|--|--|---|--|
| Pénicilline G et ses dérivés | <p>Parentérales :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Benzyl Pénicilline (péni G) -Benzyl Pénicilline-procaïne -Bénéthamine-benzylpénicilline -Benzathine- benzylpénicilline <p>Orales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phénoxy méthyle pénicilline (pénicilline V) - Clométocilline | <p>Cocci Gram + : Streptocoques (groupe A, C, G et B), Pneumocoques sensibles.</p> <p>Cocci Gram- : Neisseria (surtout le méningocoque).</p> <p>Bacilles Gram+: <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>, Anaérobies.....</p> | <p>Paroi bactérienne, par toxicité sélective : Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP).</p> <p>Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique et transglycolasique.</p> |
| Pénicillines M (antistaphylococciques) | <ul style="list-style-type: none"> - Méthicilline - Oxacilline - Isoxazolyl-pénicillines) : Cloxacilline, Dicloxacilline, Flucloxacilline..... | <p>Staphylocoque producteur de pénicillinase.</p> <p>Staphylocoque MRSA-(sensibles à l'Oxacilline)</p> | <p>L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi.</p> |
| Aminopénicillines (pénicillines à large spectre) | <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilline - Dérivés de l'ampicilline : Bacampicilline, Métampicilline, Pivampicilline, Pivampicilline - Amoxicilline, Epicilline | <ul style="list-style-type: none"> -Entérobactéries sauf : Klebsiella, Enterobacter, Serratia et Protéus indole+ . -Neisseria méningitidis, Haemophilus influenzae b sensible (pénicillinase-) -Inactifs sur Pseudomonas et Acinetobacter Streptocoques A, C, G | <p>On obtient ainsi des formes bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.</p> |
| Carboxy-pénicillines | <ul style="list-style-type: none"> - Carbénicilline, Ticarcilline | <ul style="list-style-type: none"> -<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) | <ul style="list-style-type: none"> - Azlocilline - Mezlocilline - Pipéracilline | <p>Entérobactéries productrices de céphalosporinases.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i></p> | |
| Amidino-pénicillines | <ul style="list-style-type: none"> - Mécillinam -Pivmécillinam | <p>Actifs uniquement sur les bacilles à Gram-, Pas d'action sur les Cocci à Gram+.</p> | |
| Pénicillines sulfones : inhibiteurs de β lactamases utilisées en association avec une β lactamine | <p>Ampicilline+Sulbactam</p> <p>Pipéracilline+Tazobactam</p> | <p>Bactéries à Gram- fermentaires</p> <p>Bactéries à Gram- oxydatifs</p> | |

II.1.2 Céphèmes

En général les céphèmes, céphamycines et oxa1céphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations (5.8.12). Ce sont tous des produits 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 | <p>Injectables, instables métaboliquement Céfalotine, Céfacétrile, Céfapirine</p> <p>Injectables, stables métaboliquement Céfaloridine, Céfazoline</p> <p>Céphalosporines orales: Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor</p> | <p>-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></p> | Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres β lactamines (voir pénames) |
| Céphalosporines de 2ème génération | <p>Injectables Céfoxitine (Céfamycine) Céfuroxime, Céfamandole</p> | <p>-Staphylocoque MRSA- Streptocoques groupe A -<i>Streptococcus pneumoniae</i> -<i>Haemophilus Influenzae</i> -Bacilles à Gram- -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> | |
| Céphalosporines de 3ème génération | <p>Injectables Céfotaxime, Céftrizoxime, Céftriaxone Latamoxef (Oxacephem), Ceftazidime Cefménoxime, Cefpirome, Cefsulodine Cefepime, Cefpirone</p> <p>Orales: Céfixime</p> | <p>-Bacilles à Gram- -Cocci à Gram +:Pneumocoque, Streptocoque (sauf Entérocoque) -Cocci à Gram - -Certains sont actifs sur <i>Pseudomonas</i> (Ceftazidime).</p> | |
| Autres Céphalosporines | Céfopérazone, Céfotiam, Céfotétan(céphamycine), Céf sulodine | Pseudomonas, 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 β lactamines (voir Pénames) |
| Oxapénames ou clavams (acide clavulanique inhibiteurs de β lactamases utilisés en association avec une β 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 (4,5, 8,11, 12)

| 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. |

| Famille | Antibiotiques (DCI) | Spectre d'activité | Mode d'action |
|--|---|---|--|
| Aminosides (5, 8,12) Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (β 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. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Sous unité 30S du ribosome. Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines. |
| Macrolides-Lincosamides-Streptogramins (MLS) (5,7,8) | Macrolides vrais : 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 |
| | Lincosamides : -Lincomycine, Clindamycine (c'est le | Staphylocoque, Streptocoque. les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques. | |
| | Streptogramins : Pristinamycine, Virginiamycine Quinupristine-Dalfoprystine | Staphylocoque et autres Cocci à Gram+ | |
| Tetracyclines (8,9) | -Oxytetracycline ,Chlortetracycline. -Doxycycline, Minocycline -Glycylcyclines | -Bactéries à multiplication intracellulaire : Chlamydia, Brucella, Rickettsia, Mycoplasma, Borrelia, Leptospira, pasteurella... -Bactéries à Gram+ et – : <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i> | Sous unité 30S du ribosome. inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l' aminoacyl-ARNt |
| Phénicolés (4,8,12) | -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 (4,10) | 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.2 Inhibiteurs de la synthèse des protéines :

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

II.3 Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires : Polymixines (4,5)

| Famille | Antibiotiques (DCI) | Spectre 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) | Spectre d'activité | Mode d'action |
|-------------------------------|---|---|--|
| Quinolones (5,8) | 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 (3,5) | - Péfloxacin, Ofloxacin Norfloxacin, Ciprofloxacine | Entérobactéries et Staphylocoques | |
| | Lévofloxacine, Moxifloxacine Sparfloxacine, gatifloxacine | Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacilles à Gram+(sauf Bacillus) | |
| Rifamycines (5,8) | 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 messenger (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 |

II.5 Inhibiteurs de la synthèse des folates :
Sulfamides, Trimethoprime et association (1,6)

| 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 | Trimethoprime | Il est utilisé en association avec les sulfamides (voir Sulfamides+ Trimethoprime) | Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase |
| Sulfamides+ Trimethoprime | Sulfaméthoxazole+Trimethoprime (Cotrimoxazole) | Bactéries à Gram+ et - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques. | Agit sur les deux enzymes précédents |

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAM F. ET DROUILLARD I.
Sulfamides et associations.
Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses,8-004-A-10, 2003 :9 p.
2. AUCKENTHALER R.
Activité antibactérienne. Spectre. Mode d'action. Cibles bactériennes
In : Antibiothérapie en pratique clinique.
BERGOGNE-BEREZIN E., DELLAMONICA P. Masson ,1995 :P17-32
3. BRYSKIER A.
Fluoroquinolones (II).Usage en thérapeutique et tolérance.
Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, 1999 :14 p.
4. CATTOIR V.
Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymixines.
In : ANTIBIOGRAMME
COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E
2ème édition, 2006 :P349-364
5. FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A
De l'antibiogramme à la prescription.
BIOMERIEUX, 2ème édition, 2003 : p8-p22
6. GOLDSTEIN F.
Sulfamides et triméthoprim
In : ANTIBIOGRAMME
COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E
2ème édition, 2006 : P341-348
7. LECLERCQ.R
Macrolides-lincosamides-streptogramines
In : ANTIBIOGRAMME
COURVALAIN P., LECLERCQ R., BINGEN E.
2ème édition, 2006 :P299-324
8. LE MINOR L., VERON M.
Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion : 1107 p.
9. POYART C.
Tétracyclines. In : ANTIBIOGRAMME
COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E
2ème édition, 2006 : P325-334
10. RABAUD C et MAY T.
Acide fusidique.
Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-J-20, 2000 : 3 p.
11. RABAUD C et MAY T.
Glycopeptides.
Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses, 8-004-L-10, 2007 : 7 p.
12. YALA D., MERAD A.S., MOHAMEDI D., OUAR-KORICHI M.N.
Médecine du Maghreb 2001, n°91 : p5-12

WEBOGRAPHIE

13. www.bacteriologie.net