

## CLASSIFICATION ET SPECTRE D'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES

### Historique :

1929 : découverte de la pénicilline par Alexander FLEMING

1932 : découverte des sulfamides par Gerhard DOMAGK

1944 : découverte de la streptomycine par Selman WAKSMAN

Actuellement, l'arsenal thérapeutique est riche de plus d'une centaine d'antibiotiques.

### I/ Définitions

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique toute substance chimique produite par un champignon (*Penicillium*, *Acremonium*) ou une bactérie (*Bacillus* et surtout *Streptomyces*) pouvant inhiber la croissance ou détruire d'autres microorganismes.

Un antibiotique est actuellement défini comme une substance, d'origine biologique ou synthétique, agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens) ou des champignons (agents antifongiques).

Le spectre d'activité d'un antibiotique est la liste des espèces sur lesquelles il est actif.

Certains agissent sur la majorité des espèces pathogènes à Gram + et à Gram- : ils ont un spectre large.

D'autres ont une action plus limitée (antibiotiques des bactéries à Gram+ ; antibiotiques des bactéries à Gram-), voire un spectre très étroit (antibiotiques antistaphylococciques, antibiotiques antituberculeux).

### II/ La famille des $\beta$ -lactamines

La structure du noyau de base qui comporte toujours un cycle  $\beta$ -lactame permet de répartir ces produits en 3 groupes :

- 1<sup>er</sup> groupe : Pénams, pénems, carbapénems et oxapénams (ou clavams) ;
- 2<sup>ème</sup> groupe : Céphems et oxacéphems ;
- 3<sup>ème</sup> groupe : Monobactams.

Elle est constituée de molécules dérivées soit de l'acide 6-amino-pénicillanique soit de l'acide 7-amino-céphalosporanique qui possèdent en commun un cycle  $\beta$ -lactame.

#### 1°) Les pénicillines (pénams)

Le noyau de base associe un cycle  $\beta$ -lactame à un cycle thiazolidine (on trouve en 1 un atome de soufre).

##### a) Les pénicillines du groupe G

. Pénicilline G (spécilline)

. Formes retard de la pénicilline G

- Pénicilline + Procaïne (Bipénicilline)
- Benzathine-pénicilline (Extencilline)

. Pénicillines orales :

- Pénicilline V (Oracilline, Oспен)
- Clométocilline (Rixapen)

Spectre d'activité :

- Cocci à Gram+ : *Streptococcus*, rares *Staphylococcus* non producteurs de pénicillinase
- Cocci à Gram- : *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* non producteurs de pénicillinase
- Bacilles à Gram+ : *Corynebacterium*, *Listeria*, *Clostridium*
- Autres bactéries : *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*.

### b) Les pénicillines du groupe M

Elles sont résistantes à la pénicillinase du staphylocoque. Ce sont la méticilline et les isoxazolyl-pénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline)

Spectre d'activité : Staphylocoques dont la plupart sont producteurs de pénicillinase, mais sensibles à la méticilline.

### c) Les pénicillines du groupe A

- Les aminopénicillines : ampicilline, amoxicilline, épécilline

Prodrogues (proampicilline) libérant l'ampicilline dans l'organisme : bacampicilline, talampicilline, hétacilline, métampicilline et pivampicilline.

Spectre d'activité : Celui de la pénicilline G + bacilles à Gram- (entérobactéries, *Haemophilus*) ne produisant pas de  $\beta$ -lactamases.

- Les amidinopénicillines : mécillinam (amdinocilline) et pivmécillinam (podroge)

Spectre d'activité : bacilles à Gram-.

- Les uréidopénicillines (acyluréidopénicilles ou acyl-amino-pénicillines) : azlocilline, mezlocilline, pipéracilline, apalcilline.

Spectre d'activité : bacilles à Gram négatif même résistants à l'ampicilline, *Pseudomonas aeruginosa* surtout.

- Les carboxypénicillines : carbénicilline (pyopen), ticarcilline (ticarpen).

Spectre d'activité : bacilles à Gram négatif parfois résistants à l'ampicilline, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*.

### 2°) Les carbapénèmes

La N-formimidoyl-thiénamycine ou imipénème, l'ertapénème, le méropénème, le doripénème.

Spectre d'activité : Entérobactéries, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*.

### 3°) Les inhibiteurs de $\beta$ -lactamases (Oxapénams ou clavams)

- Acide clavulanique :

Activité antibactérienne : faible

Association avec :

+ Amoxicilline (Augmentin)

+ Ticarcilline (Claventin)

- Sulbactam
- Tazobactam

#### 4°) Les céphalosporines

Malgré les différences de structure les céphems, céphamycines et oxacéphems sont désignés globalement sous le nom de céphalosporines.

Les céphalosporines sont classées selon leurs propriétés antibactériennes en 4 générations :

- a) **Les céphalosporines de première génération** : céfalotine, céfacétrile, céfapirine, céfazoline, céfradine, céfalexine, céfadroxil, céfaclor, céfatrizine, etc...

Spectre d'activité : Staphylocoques producteurs de pénicillinase (la céfalotine étant la plus active), mais toutes les céphalosporines sont inactives sur les staphylocoques résistants aux pénicillines M.

Entérobactéries non productrices de céphalosporinases et de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi.

- b) **Les céphalosporines de deuxième génération** : ont une relative résistance aux céphalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles. Ce sont le céfuroxime, le céfamandole et la céfoxitine.

Les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération sont actives sur les staphylocoques sensibles à la méticilline, les streptocoques A et les pneumocoques, mais n'apportent rien en terme de gain d'activité par rapport aux produits les plus anciens (pénicilline G, M, A, ou C1G).

Les pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline G sont aussi de sensibilité diminuée à ces médicaments.

Sur les autres entérobactéries (*Proteus* indole +, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Citrobacter*), l'activité est très variable d'une molécule à l'autre.

- c) **Les céphalosporines de troisième génération** : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefménoxime, ceftizoxime, latamoxef.

Spectre d'activité : Entérobactéries, *Haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime).

Quelques produits se rapprochent des C3G, ce sont : céfopérazone, céfotiam, céfotétan, cefsulodine (active sur *P. aeruginosa*), céfixime. Ils sont moins actifs sur les entérobactéries.

Sur les streptocoques (Entérocoques exclus), certains produits montrent une bonne activité proche de celle de la pénicilline : céfamandole, céfuroxime, céfotaxime, ceftriaxone, cefménoxime et ceftizoxime. Les entérocoques sont en général résistants.

Les *Bacteroides* du groupe *fragilis* résistent aux C1G, la céfoxitine et plusieurs produits de 3<sup>ème</sup> génération ont une certaine activité, le latamoxef étant le plus actif.

- d) **Les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération** : cefpirome, céfépime.

#### 5°) Les monobactams : azthréonam, carumonam

Leur noyau est limité au cycle  $\beta$ -lactame.

Spectre d'activité : celui des C3G, *P. aeruginosa*.

### III/ Les aminosides

Les aminosides ou aminoglycosides ou aminosides-aminocyclitolos comprennent :

- les streptomycines : streptomycine ;
- les désoxystreptamines : néomycine, framycétine, kanamycine, paromomycine, gentamicine, dibékacine, tobramycine, nétilmicine, sisomicine, amikacine, habekacine, iséпамicine ;
- les fortimicines : astromicine, dactimicine ;
- la spectinomycine.

Spectre d'activité :

Mycobactéries, *Brucella* (streptomycine), *Neisseria gonorrhoeae* (spectinomycine),

Entérobactéries sauf *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Les *Streptococcus* et les *Listeria* sont peu sensibles et les bactéries anaérobies strictes résistantes.

#### **IV/ Les macrolides, lincosamides, streptogramines :**

Ces 3 groupes d'antibiotiques de structure chimique différente sont apparentés par leur spectre d'activité, leur mécanisme d'action et les phénomènes de résistance.

Les macrolides : érythromycine, oléandomycine, josamycine, spiramycine, midécamycine, azithromycine, roxithromycine, clarithromycine, rokitamycine, télithromycine.

Les lincosamides : la lincomycine et son dérivé la clindamycine.

Les streptogramines ou synergistines sont formées chacune de 2 composants A et B agissant en synergie.

La pristinamycine (dont les facteurs sont dénommés I correspondant au facteur B et II correspondant au facteur A) ;

La virginiamycine (facteur A = virginiamycine M, facteur B = virginiamycine S)

Streptogramines	Facteur A + Facteur B
Pristinamycine	Facteur II + Facteur I
Virginiamycine	Virginiamycine M + Virginiamycine S

Spectre d'activité :

Bactéries à Gram+, cocci à Gram- (les lincosamides sont inactives sur les *Neisseria*), *Legionella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, Mycoplasmes, les bacilles à Gram négatif anaérobies stricts.

Les *Haemophilus* sont peu sensibles, les entérobactéries et les *Pseudomonas* sont résistants.

#### **V/ Les tétracyclines**

Les principaux produits sont : tétracycline, oxytétracycline, déméthylchlortétracycline, rolitétracycline, métacycline, doxycycline, minocycline, lymécycline, tigécycline.

Spectre d'activité : *Rickettsia*, *Chlamydia*, Mycoplasmes, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, Entérobactéries (sauf *Proteus*), *H. influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*.

#### **VI/ Les quinolones**

Les anciennes quinolones : acide nalidixique, acide piromidique, cinoxacine, acide oxolinique, acide pipémidique, fluméquine ;

Les nouvelles quinolones : péfloxacin, énoxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, norfloxacine, sparfloxacine, rosoxacine, loméfloxacin, grépafloracine, trovafloxacine, lévofloxacine, etc...

Spectre d'activité : Entérobactéries, *S. aureus*, *Neisseria*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Legionella pneumophila*.

Certains de ces produits pourraient être utiles dans le traitement des infections à *Chlamydia*, voire à mycobactéries (lèpre, tuberculose à bacilles résistants, mycobactérioses).

La sparfloxacine est active sur les mycoplasmes.

#### **VII/ Le chloramphénicol (les phénicolés)**

Thiamphénicol (dérivé)

Spectre d'activité : *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella*, Entérobactéries, *Staphylococcus*.

#### **VIII/ Les polypeptides :**

1°) Les polymyxines : polymyxine B, polymyxine E ou colistine

Spectre d'activité : Entérobactéries (sauf *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Edwardsiella*), *Pseudomonas aeruginosa*.

## 2°) Gramicidines et tyrocidine :

Spectre d'activité : bactéries à Gram positif.

## IX/ Les sulfamides et les 2-4-diaminopyrimidines

1°) Sulfamides : sulfadiazine, sulfamoxole, sulfaméthoxazole, sulfaguanidine, salazosulfapyridine, sulfadoxine.

Spectre d'activité : Le spectre des sulfamides est théoriquement large, mais certaines espèces présentent une résistance naturelle. C'est le cas d'*Enterococcus faecalis* et des *Lactobacillus*. *P. aeruginosa* est peu sensible.

2°) 2-4-diaminopyrimidines : le triméthoprim

Spectre d'activité : Il est large, mais de nombreux groupes bactériens présentent une résistance : *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *E. faecalis*, *Treponema*, *Mycobacterium*.

3°) Association Sulfaméthoxazole + Triméthoprim = Cotrimoxazole

## X/ Les rifamycines

- La rifamycine SV

Spectre d'activité : Bactéries à Gram +, cocci à Gram -, *Chlamydia trachomatis*.

- La rifampicine

Spectre d'activité : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, Mycobactéries atypiques, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* type b, *Brucella*, *Legionella*, *Bacteroides*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Rickettsia conori*, *Coxiella burnetti*, *Haemophilus ducreyi*, certaines entérobactéries (*Enterobacter*, *Serratia*), *Clostridium difficile*, *Flavobacterium meningosepticum*.

- La rifabutine

Spectre d'activité : idem rifampicine. Un tiers des souches résistantes à la rifampicine garde une sensibilité relative à la rifabutine.

- La rifapentine : idem rifampicine.

## XI/ Antibiotiques antituberculeux

Six antibiotiques constituaient la base des traitements de la tuberculose :

Quatre sont bactéricides :

Isoniazide et rifampicine (les 2 médicaments majeurs)

Streptomycine et pyrazinamide

Deux sont bactériostatiques : éthambutol et thiosemicarbazones (Thioacétazone ou Tb<sub>1</sub>).

Certains de ces produits sont des antibiotiques à large spectre, d'autres ne sont actifs que sur les bacilles de la tuberculose et certaines mycobactéries.

Les antituberculeux exclusifs sont l'isoniazide, l'éthionamide, le prothionamide, le pyrazinamide et les thiosemicarbazones dont le plus actif est le thioacétazone ou Tb<sub>1</sub>.

## XII/ Autres antibiotiques

1°) Fosfomycine

Spectre d'activité : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, certaines entérobactéries : *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus*.

2°) Bacitracine

Spectre d'activité : bactéries à Gram positif.

3°) Vancomycine, ristocétine et teicoplanine

a) Vancomycine

Spectre d'activité : *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus A, B, C*, et *G*, autres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Borrelia burgdorferi*.

b) Ristocétine : spectre proche de vancomycine

c) Teicoplanine : Le spectre d'activité de la teicoplanine est superposable à celui de la vancomycine, avec une activité supérieure sur les entérocoques mais inférieure sur les staphylocoques à coagulase négative.

#### 4°) Acide fusidique

Spectre d'activité : *Staphylococcus*, cocci à Gram -.

#### 5°) Novobiocine

Spectre d'activité : *Staphylococcus*, cocci à Gram -, *Haemophilus*, *Pasteurella*.

6°) 5-nitro-imidazolés : métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole, nimorazole.

Antiparasitaires : Amibes, *Trichomonas*, *Giardia*.

Spectre antibactérien :

Bactéries anaérobies strictes à Gram - : *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.

Bactéries anaérobies strictes à Gram + : *Clostridium*.

#### 7°) Nitrofuranes

Nitrofurantoïne, nifuroxazide, nifurzide, nifuratel, nifurtoïinol, furazolidone.

Leur spectre d'activité est large mais *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia* et *Acinetobacter* sont résistants.