

CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

D.YALA*, A.S. MERAD** D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH***

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est à dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire d'autres micro-organismes.

Exemples :

- La Pénicilline est produite par un champignon "penicillium notatum".
- Le Chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique.

Les antibiotiques sont définis par leur :

- activité antibactérienne (spectre d'activité),
- toxicité sélective (mode d'action),
- activité en milieu organique (pharmacocinétique),
- bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action.

Tout en adoptant la classification des antibiotiques en grandes familles, nous étudierons également le mécanisme d'action ainsi que le spectre d'action des différents antibiotiques.

LES BETA LACTAMINES (Tableau 1)

Le noyau de base est le cycle β lactame. Les antibiotiques de cette famille sont bactéricides.

Ils se répartissent en trois groupes :

- Groupe I : il comporte le cycle β lactame et un cycle thiazoline (ex : spectre étroits peni M et peni V),
- Groupe II : il comporte un cycle lactame et un cycle dihydrothiazine (ex : spectres larges peni A),
- Groupe III : il comporte un noyau limité au cycle β lactame (ex : céphalosporines, etc...).

En plus de ces trois groupes, il existe des inhibiteurs de β lactamases tels que Augmentin® composé d'amoxicilline et

d'acide clavulanique et qui agit sur les bactéries productrices de pénicillinase.

Mécanisme d'action des β lactamines

Les β lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne.

LES AMINOSIDES OU AMINOGLYCOSIDES

Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol. Ce sont des antibiotiques rapidement bactéricides. Il existe plusieurs centaines de molécules naturelles et hémi-synthétiques. Elle sont classées par UMEZAWA en 1979 puis par BRYSKIER en 1995 en fonction de la structure chimique centrale en trois classes :

- Streptomine
- 2 désoxystreptomine
- Streptidine

Mode d'action des aminosides

Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides.

Spectre d'action

Le spectre d'action des aminosides est large, agissant sur les bacilles Gram négatifs aérobies notamment les entérobactéries et sur les bacilles à Gram positif (*Listeria*).

L'action est inconstante sur les cocci en général. Ils sont actifs sur les staphylococcus aureus sécréteurs de pénicillinase, sur les cocci à Gram négatif, *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Ces antibiotiques sont inactifs sur les streptocoques, pneumocoques, les entérocoques et les anaérobies.

Cas particulier : la streptomycine est active sur les mycobactéries. Elle est réservée pour le traitement de la tuberculose (toxicité auditive).

* S. Tuberculose, Institut Pasteur d'Algérie

** Labo. G. anaérobies, Institut Pasteur d'Algérie

*** Labo. de biologie, EHS El Haddi Flici - El Kettar, Alger

Tableau 2 : Classification des aminosides

Classe	Groupe	Dénomination Commune Internationale	Dénomination commerciale	Indications	
Streptamines	Groupe I	Spectinocyne	Trobicine	Infection génitale à Gonocoque	
Streptidine	Groupe II	Dihydrostreptomycine Streptomycine	Entercine		
Désoxystreptomine	Groupe III	Apramycine	Amylan vétérinaire	Thérapeutique	
	Groupe IV	s/grpe IV A	Ribostamycine	Néomycine	
		s/grpe IV B	Néomycine		
	Groupe V	s/grpe V A	Framycetine	Soframycine	Thérapeutique locale
			Tobramycne	Tobrex	
			Kanamycine	Kamycine	
			Amikacine	Amiklin	
		s/grpe V B	Gentamicine	Gentalline	
		s/grpe V C	Netilmicine	Nétromicine	
Autres molécules apparentées	Groupe VI	Fortimicine A	Astromicine	Infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

PHENICOLES :**CHLORAMPHENICOL ET THIAMPHENICOL****Choramphénicol**

Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique à large spectre. En Algérie, il est réservé au traitement de la fièvre typhoïde.

Thiamphénicol

Le thiamphénicol est très voisin chimiquement du chloramphénicol, son spectre d'action est similaire.

Mécanisme d'action

Les deux molécules sont bactériostatiques. Elles agissent au niveau de la sous unité 50 S du ribosome. Ceci a pour conséquence une inhibition de la synthèse des protéines.

Spectre d'activité

Les phénicolés, étant de petites molécules hydrophobes, traversent facilement la membrane externe et interne des bactéries à Gram négatif.

Ainsi le spectre d'activité est très large englobant les bacilles à Gram positif, les bacilles à Gram négatif, les cocci à

Gram positif et les cocci à Gram négatif.

En Algérie, ces molécules sont réservées aux traitements des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et dans certains cas de méningites purulentes à *Hemophilus* et *Streptococcus pneumoniae* lorsque des molécules moins toxiques ne sont pas disponibles.

LES TETRACYCLINES

Les tétracyclines sont bactériostatiques, elles pénètrent bien dans les cellules, ces molécules présentent une grande homogénéité

On distingue les cyclines naturelles et les cyclines semi-synthétiques.

Cyclines naturelles

- Chlortétracycline (Auréomycine®)
- Tétracycline base (Tetracyne®)

Cyclines semi-synthétiques

- Oxytétracycline (Terramycine®),
- Doxycycline (Vibramycine®),
- Minocycline (Mynocine®).

La Doxycycline et la Minocycline ont une meilleure activité *in vitro* et sont actives sur les souches bactériennes résistantes aux cyclines naturelles.

Elles ont, de plus, une meilleure absorption digestive et une plus longue durée d'action.

Mécanisme d'action

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines au niveau de la sous unité 30 S du ribosome

Spectre d'activité

C'est avec les tétracyclines qu'est apparu le terme "à très large spectre".

- **Bacilles à Gram négatif et autres bactéries**

Les tétracyclines sont indiquées pour le traitement des Pasteurelloses, Brucelloses, Chlamydioses, Coxielloses, Rickettsioses, Mycoplasmes, Spirochètes, Leptospira et Borrelia.

- **Cocci à Gram positif sont souvent résistants,**

- **Bacilles à Gram positif**

Les tétracyclines ont une bonne activité, pour la majorité des bacilles à Gram positif aérobies et anaérobies sporulés.

Cependant, la sensibilité *in vitro* doit être vérifiée.

- **Cocci à Gram négatif**

- Les tétracyclines restent actives sur *Neisseria gonorrhoeae*, bien que des résistances aient été décrites (*Neisseria Gonorrhoeae Résistant aux Tétracyclines*)

- Les *Yersinia*, *Haemophilus*, *Bordetella Pertussis* et *Francisella Tularensis* sont toujours sensibles ainsi que les *vibrionaceae* et *Pseudomonas pseudomalei*

- *Gardenerella vaginalis* est encore sensible aux tétracyclines bien que 25% d'entre eux soient résistants.

- La résistance acquise est élevée pour les enterobactéries, cependant les souches hospitalières sont le plus souvent résistantes et présentent une résistance croisée avec l'ampicilline et le chloramphénicol, en ce qui concerne les salmonelles.

- *Legionella pneumophila* ainsi que les *Bacteroides* sont résistants.

- **Parasites**

Les tétracyclines sont actives sur *Plasmodium falciparum* avec un effet synergique avec la quinine.

- *Candida albicans* est sensible à la minocycline.

LES POLYPEPTIDES

On distingue 7 groupes :

- Peptides linéaires
- Peptides cycliques représentés par la Capréomycine, la Viomycine, la D cycloserine ou D cycloceine,
- Glycopeptides représentés par la Vancomycine ; la Ristocetine et la LY 33332 (anti Staph.MétiR et anti-entérocoque Vanco- Teico R),
- Glycolipoptides représentés par la telcoplanine ; la ramoplanine,
- Lipopeptides représentés par la Daptomycine (en développement clinique), la Polymyxine (actif sur BGN),
- Polypeptides thiazolidiques : Bacitracine (actif sur cocci à Gram positif),
- Divers

Ces divers groupes se subdivisent en sous groupes en fonction de leur structure chimique, de l'activité antibactérienne, du mécanisme d'action, de la nature de la cible cellulaire.

Nous ne détaillerons que la vancomycine (groupe III des glycopeptides), la teicoplanine (groupe IV des glycolipoptides) et les polymyxines (groupe V des lipopeptides).

La vancomycine

Le chlorhydrate de vancomycine représente le principe actif et est administré par voie intra-veineuse uniquement. Antibiotique à usage hospitalier

La teicoplanine

La molécule est un acide faible soluble dans l'eau et bien toléré en IV et en IM. Sa grande lipophilie lui permet une meilleure diffusion tissulaire et un relargage lent. Antibiotique à usage hospitalier

Mécanisme d'action

Ces deux molécules n'agissent que sur les bactéries à Gram positif en inhibant la synthèse du peptidoglycane donc de la croissance bactérienne.

Spectre d'activité

Ces molécules ont un spectre d'activité étroit réservé aux bactéries à Gram positif et sont d'usage exclusivement hospitalier.

Elles sont inactives sur les bactéries à Gram négatif à cause de leur masse trop grande qui ne leur permet pas de passer

à travers la membrane externe. Elles sont indiquées dans les infections sévères à cocci à Gram positif résistants aux β lactamines (Staph Méthi R, Entérocoque).

La Polymyxine

Appartient à la famille : peptidiques et au groupe V lipopeptides.

Les lipopeptides se caractérisent par une chaîne peptidique à laquelle est fixée une chaîne lipidique.

On distingue : Polymyxine β (Polymyxine[®]) et la Polymyxine E (Colimycine[®]).

Mode d'action

Agit au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne entraînant l'éclatement de la bactérie.

Spectre d'action

Antibiotique bactéricide à spectre étroit. Il agit sur les entérobactéries et le vibron cholerae sauf Proteus, Serratia, Providencia.

MACROLIDES, LINCOSANIDES, SYNERGISTINES

Les macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques fréquemment utilisés en pratique de ville à cause de leur facilité d'emploi. Il ont un spectre étroit, et sont parfaitement actifs sur les germes intracellulaires. Ils ont une excellente pénétration tissulaire

Structure

Les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification, selon le nombre d'atomes de carbone. Ce sont des molécules lipophiles.

Mécanisme d'action

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils se fixent sur l'unité 50 S du ribosome et bloquent ainsi la réunion du dernier stade de la synthèse. Ils sont bactériostatiques.

Spectre d'activité

Ces substances ont un spectre relativement étroit limité aux germes suivants :

- Cocci à Gram positif (Streptocoques, Staphylocoques méti. S.)

- Cocci à Gram négatif (Neisseria, Moraxella catarrhalis),
- Bacilles à Gram négatif (Bordetella, Campylobacter et l'Helicobacter),
- Bacilles à Gram positif (Corynebactéries, Bacillus anthracis, Erysipelothrix, Listéria),
- Germes anaérobies (Propionibactérium acnes, Eubacterium),
- Germes intra-cellulaires (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydiae, Borrelia).

Germes particuliers

Tréponéma, Legionella pneumophila (excepté pour la spiramycine, la dirithromycine, et l'azithromycine pour lesquelles il est classé comme modérément sensible), Toxoplasma gondii ; Mycoplasma hominis est uniquement sensible à la spiramycine, la josamycine et la midécamycine.

La clarithromycine présente une activité sur Mycobacterium avium.

Espèces résistantes

- Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides du fait de leur paroi. L'azithromycine possède une activité augmentée sur certaines souches.
- Les staphylocoques Méti R, Nocardia, Bacteroides fragilis, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.

Tableau 3 : Classification des macrolides

Nb de carbone par molécule	Dénomination Commune Internationale	Stabilité en milieu gastrique
14	Erythromycine	Instable
	Troléandomycine	
	Roxithromycine	
	Clarithromycine	
	Dirithromycine	
15	Azithromycine	Stable
16	Josamycine	Stable
	Spiramycine	
	Midécamycine	

Les lincosanides

Ce groupe d'antibiotiques comprend la lincomycine (Lincocine®) et son dérivé hemisynthétique chloré : la clindamycine (Dalacine®) qui tend à la supplanter.

Mode d'action

Les lincosanides agissent sur la fraction 50 S du ribosome en inhibant la phase initiale de la synthèse protéique.

Spectre d'action

Les lincosanides ont un spectre comparable à celui des macrolides en ce qui concerne les bactéries à Gram positif. Elles possèdent une bonne activité sur :

- Cocci à Gram négatif, les anaérobies,
- Staphylococcus Méti S.,
- Streptocoques du groupe A, B, non groupables et le pneumocoque,
- Corynebacterium diphteriae, Nocardia spp. et B. anthracis.

Les synergistines (Tableau 4)

Les synergistines ou streptogramines sont composées d'un

mélange de deux types de molécules: la streptogramine A et B agissant synergiquement sur le plan bactériologique.

Structure

La structure des synergistines est complexe, elle comprend les streptogrammes du groupe A composés de peptolides macrocycliques insaturés subdivisés en fraction II a et II b ou M1 et M2, les streptogramines du groupe B composés de polypeptides subdivisés en plusieurs facteurs. Parmi les synergistines, on ne retrouve que deux produits : la Pristinamycine et la Virginiamycine.

Mode d'action

Les deux composants des synergistines agissent sur la sous unité 50 S du ribosome en bloquant en deux étapes différentes la synthèse de la chaîne peptidique.

Spectre d'activité

- Cocci et bacilles à Gram positif (Staph Méti R)
- Cocci à Gram négatif
- Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis et certaines bactéries à développement intra-cellulaire (Chlamydia, Rickettsia).

Tableau 4 : Composition des synergistines

Complexe anti-bactériene	Dénomination commerciale	Composé A	Composé B
Pristinamycine II a et II b	Pyostacine Ia, Ib Ic	Pristinamycine	Pristinamycine
Virginiamycine	Staphylomycine	Virginiamycine M1, M2	Virginiamycine S1, 2, 3, 4

LES QUINOLONES

Structure

Les quinolones ont une structure générale dérivant de l'acide dihydro 1,4 oxo 4 quinoleine carboxylique.

La première molécule des quinolones est Negram® (acide nalidixique). Depuis, plusieurs molécules ont été synthétisées pour exalter le pouvoir antibactérien et améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques. Schématiquement on peut classer les quinolones sur la base de l'étendue du spectre antibactérien et la nature fluorée ou non du squelette en deux groupes :

- Les quinolones de première génération
- Les quinolones de deuxième génération

• Les quinolones de première génération appelés aussi les quinolones classiques (urinaires)

On retrouve dans ce groupe :

- . L'acide nalidixique : Negram®
- . L'acide oxolinique : Urotrate®
- . L'acide pipemidique : Pipram®
- . L'acide piromidique : Purim®
- . Rosoxacine : Eracine®
- . Fluméquine : Apurone®

• Les quinolones de deuxième génération

On retrouve dans le groupe les fluoroquinolones :

- . Ofloxacin : Oflocet®
- Levofloxacin



- . Lémofloxacine
- . Péfloxacine : Peflacine®
- . Norfloxacine : Noroxine®
- . Sparfloxacine : Zagam®
- . Ciprofloxacine : Ciflox®
- . Enoxacine

Mode d'action

Les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe "ADN-ADN gyrase" en empêchant la réplication et transcription de l'ADN bactérien.

Spectre d'activité

Les quinolones de 1ère génération ont à peu près le même spectre d'activité dirigé essentiellement contre les bactéries à Gram négatif excepté Pseudomonas spp.

Les fluoroquinolones ont un spectre élargi, on retrouve les bactéries à Gram négatif, les cocci à Gram positif dont l'activité est 100 à 1000 fois plus élevée que celles des quinolones de 1ère génération (sauf streptocoques et pneumocoques)

L'ofloxacine et la Ciprofloxacine ont une activité sur Mycobacterium tuberculosis.

Les fluoroquinolones sélectionnent assez facilement des mutants résistant. Ce phénomène est particulièrement net pour les staphylococcus et pour le Pseudomonas spp. Il est recommandé d'utiliser une association pour prévenir l'émergence de ces résistances sur les espèces instamment sensibles telles que Staphylococcus, Pseudomonas, Serratia, Proteus, Enterobacter et Klebsielle.

Les différents antibiotiques proposés en association sont les aminosides, les β lactamines et la fosfomycine.

SULFAMIDES ET ASSOCIATIONS

Les sulfamides

Structure

Ils se constituent d'un noyau paraminobenzène sulfonamide avec un radical R déterminant leur pharmacocinétique et leur classification pratique selon leur durée d'action et/ou leur site d'action.

On distingue :

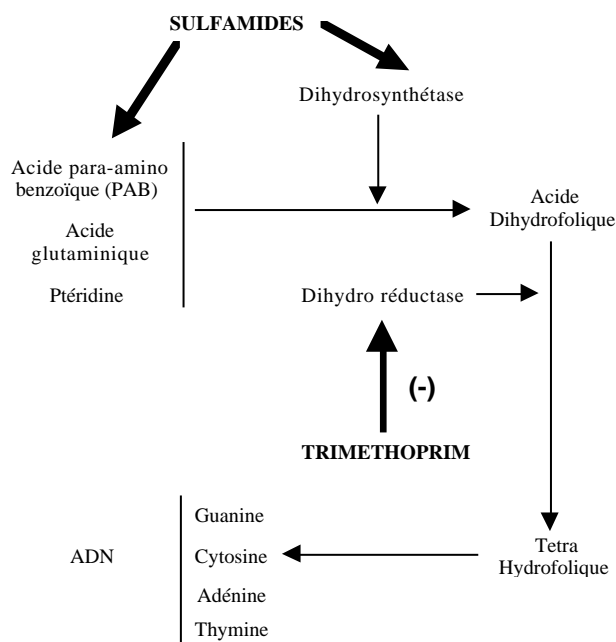
- Les Sulfamides classiques :
 - . Sulfapyridine (Dagenan®)

- . Sulfamérazine (Solumedine®)
- . Sulfafurazol (Gantrisine®)
- Les Sulfamides urinaires
 - . Sulfamoxole (Justamil®)
 - . Sulfaméthoxazole (Gantanol®)
 - . Sulfaméthizol (Rufol®)
 - . Sulfamérazine (Solumedine®)
- Sulfamides à action intestinale
 - . Sulfaguanidine (Guanidan®)
 - . Succinylsulfathiazol (Thiacyl®)
- Sulfamides à usage local
 - . Sulfafurazol (Gantrisine®)
 - . Sulfanilamide (Tablamide®)
 - . Sulfacélamide (Antebor®)
- Sulfamide semi retard
 - . Sulfaméthoxazole (Gantanol®)
 - . Sulfamoxole (Justamil®)

Mécanisme d'action

Ils ont une activité bactériostatique. Ils entrent en compétition avec le PAB bloquant ainsi l'action de la synthétase (figure 1).

Figure 1



Spectre d'activité

Ils ont un large spectre d'action, mais actuellement plus réduit (résistances).

- *Cocci à Gram positif*
 - Staphylococcus ont une sensibilité variable
 - Streptococcus groupe A, B, C et G présentent actuellement des résistances acquises,
 - Streptococcus pneumoniae a une sensibilité variable,
 - Enterococcus faecalis est résistant naturellement.
- *Bacilles à Gram positif*
 - Les lactobacilles sont naturellement résistants,
 - Clostridium, Bacillus, nocardia, Actinomyces, Listeria monocytogènes ainsi que quelques souches de corynebacterium sont sensibles.
- *Cocci à Gram négatif*
 - Neisseria meningitidis et gonorrhoeae ont une sensibilité variable,
 - Haemophilus, Pasteurella et vibrio cholerae et Eltor sont sensibles,
 - Brucella, Franciella et Bordetella pertussis sont peu sensibles,
 - Chlamydia est sensible,
 - Borrelia, leptospire, Treponemes, Mycoplasmes et Rickettsies sont résistants.

ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME

Structure

Le Trimethoprim est un inhibiteur des folates. Il appartient à la famille des diaminopyrimidines qui sont des antibactériens et des antiparasitaires.

Mécanisme d'action (figure 1)

Le Trimethoprim agit dans le blocage enzymatique de la synthèse des folates, juste après les sulfamides.

L'association "sulfamide trimethoprim" la plus utilisée est le cotrimoxazol Bactrim®. Les deux molécules bloquent la synthèse des folates à deux stade différents, ce qui renforce leur activités antibactérienne.

L'intérêt de cette association est que les mutants résistants aux deux composants apparaissent moins rapidement et l'association a un effet bactéricide.

Spectre d'activité

- *Cocci à Gram positif*
 - Staphylococcus aureus reste sensible à l'association alors que les staphylococcus coagulase négative sont souvent résistants,
 - Enterococcus faecalis et le streptocoque du groupe A doivent être considérés comme résistants
 - Les streptocoques B, C et G sont le plus souvent sensibles ainsi que streptococcus pneumoneae,
- *Bacilles à Gram positif*
 - Listeria, Actinomycètes sont sensibles,
 - Clostridium est résistant,
- *Cocci à Gram négatif*
 - Neisseria meningitidis est naturellement résistant au triméthoprime et a une sensibilité variable au sulfaméthoxazole
- *Bacilles à Gram négatif*
 - Entérobactéries: sensibilité variable,
 - Haemophilus, Legionella et pseudomonas pseudomallei et cepacia sont sensibles.

LES NITROFURANES

Selon la structure chimique on distingue :

- Le Nifuroxazide (Ercefuryl®),
- Le Nitrofurzide (Furadantine®).

Spectre d'action : large

- *Les nitrofuranes à visée intestinale*
 - Les bacilles à Gram négatif, entérobactéries
- *Cocci à Gram positif*
 - Giardia, amibe, trichomonas (parasites)
- *Nitrofuranes à visée urinaire*
 - actifs sur la majorité des entérobactéries à l'exception de certaines espèces de Proteus.
 - Cet antibiotique est inactif sur Pseudomonas aeruginosa, les Proteus, Serratia et Acinetobacter.

Mode d'action

Les nitrofuranes agissent en perturbant la réplication de l'ADN.

LES 5 NITROIMIDAZOLES

Structure

Ils font partie d'une famille complexe agissant aussi bien sur les bactéries que sur les parasites. On distingue le Tinidazole et le Métronidazole.

Mécanisme d'action

Ils agissent en inhibant la synthèse des acides nucléiques entraînant la mort rapide de la bactérie. Les 5 nitroimidazolés sont bactéricides.

Spectre d'action

Ils ont un spectre étroit. Ils sont actifs sur les bactéries anaérobies et en particulier sur les bacilles à Gram négatif, cocci à Gram négatif, Clostridium et quelques peptostreptocoques. Ils n'ont aucune action sur les Propionobacterium, Actinomyces aérotolérant, et autres bacilles à Gram positif non sporulés anaérobies.

Ils agissent sur Gardnerella vaginalis et Hélicobacter pylori.

ACIDE FUSIDIQUE

L'acide fusidique (Fucidine) est un antibiotique stéroïdien.

Mode d'action

L'acide fusidique agit sur la synthèse des protéines.

Spectre d'activité

C'est un antibiotique antistaphylococcique majeur. Il est actif sur les staphylocoques Méti S. et Méti R.

NOVOBIOCINE

La novobiocine est un dérivé de la coumarine comportant en outre dans sa formule un phénol substitué et un sucre le Noviose.

ANDRE BRYSKIER

Les peptides.

Médecine thérapeutique, Hors série, Vol 3 Janvier 1997.

LEMINOR L., VERON M

Bactériologie médicale

2ème Edition FLAMMARION 1989

Mode d'action

La novobiocine inhibe la réplication de l'ADN.

La novobiocine est un antibiotique antistaphylococcique, actif sur les cocci à Gram négatif, les Hemophilus et les Pasteurelles.

LES RIFAMYCINES

Les rifamycines sont constituées d'un macrocycle et d'un cycle aromatique.

On distingue trois antibiotiques :

- . La Rifamycine SV (Rifocine®),
- . la Rifamide et,
- . la Rifampicine.

Mode d'action

Les rifamycines agissent en bloquant la transcription par inhibition de l'ARN polymérase.

Spectre d'activité

La Rifamycine SV et la Rifampicine sont bactéricides ; elles ont une excellente activité sur les germes à Gram positif (staphylococcus et entérocoques).

En Algérie, la rifampicine est réservée au traitement de la tuberculose.

LES ANTITUBERCULEUX

Les antituberculeux sont caractérisés par leur pouvoir bactéricide sur le bacille de Koch (B.K.).

En Algérie, la Rifampicine, l'Isoniazide, l'Ethambutol, la Streptomycine et la Pyrazinamide sont réservés au traitement de la tuberculose (émergence de mutants R chromosomiques)

BIBLIOGRAPHIE

MEDICAMENTS -ANTIBIOTIQUES

Traité de Chimie Thérapeutique Vol 2

Edition AFECT 1994

MICHEL BOURIN - MICHEL LIEVRE - HERVE ALLAIN

Cours de Pharmacologie 3ème Edition EL