

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université de Saida – Dr. Moulay Tahar

Faculté des sciences

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



POLYCOPIE

MICROBIOLOGIE MEDICALE

Déstiné aux étudiants de master II Microbiologie appliquée

Préparé par : Dr AMMAM ABDELKADER

Année Universitaire : 2022/2023

La microbiologie médicale est une sous-discipline de biologie s'intéresse aux microorganismes pathogènes pour l'Homme. Elle a pour but, le diagnostic des maladies infectieuses causées par ces microorganismes.

La microbiologie médicale se subdivise elle-même en plusieurs branches: la bactériologie médicale, la mycologie médicale, la virologie médicale la parasitologie médicale qui ne concerne que les parasites microscopiques.

On regroupe sous le terme médicament toute substance (à l'exception des aliments ou des dispositifs mécaniques) utilisée dans un but diagnostique, thérapeutique, palliatif, curatif ou préventif et qui vise à modifier la structure ou la fonction de l'organisme. (Les contraceptifs oraux sont un exemple de médicaments agissant davantage sur une fonction de l'organisme que sur une maladie . Cette définition du médicament, bien qu'importante d'un point de vue légal, est trop complexe pour une utilisation quotidienne. Une définition plus simple, mais aussi plus fonctionnelle, considère comme médicament n'importe quelle substance chimique en mesure d'agir sur l'organisme et ses fonctions.

Parfois, le terme *drogue* est utilisé à mauvais escient pour désigner uniquement une substance qui produit une sensation agréable. L'utilisation excessive et permanente de substances qui modifient l'état d'esprit sans raison médicale a depuis toujours accompagné l'utilisation raisonnée des médicaments. Certains médicaments qui rentrent dans cette catégorie ont un rôle thérapeutique, tandis que d'autres n'ont pas cette légitimité .

Médicaments sur ou sans ordonnance

Les produits sont subdivisés par la loi en deux catégories : les médicaments sur ordonnance et les médicaments sans ordonnance.

Les **médicaments sur ordonnance**, c'est-à-dire ceux dont l'utilisation ne peut être considérée comme sûre que sous contrôle médical, ne peuvent être délivrés qu'avec une ordonnance établie par un médecin dûment habilité (p. ex., un médecin, un dentiste, un podologue, le personnel infirmier, un médecin-assistant ou un vétérinaire).

Les **médicaments sans ordonnance**, dont l'utilisation est considérée comme sûre même sans contrôle médical (comme l'aspirine), sont en vente libre. Aux États-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) est l'agence gouvernementale qui décide quels médicaments nécessitent une ordonnance et quels médicaments peuvent être vendus librement.

Les compléments alimentaires (par exemple, les plantes médicinales et les compléments nutritionnels) sont des produits dont le but est de venir compléter l'alimentation habituelle. Ces produits peuvent contenir des vitamines, des acides aminés, des minéraux et des plantes, ou d'autres composants d'origine végétale. Comme les compléments alimentaires ne sont pas considérés comme des médicaments, ils ne requièrent pas d'autorisation de la part des autorités réglementaires pour être commercialisés, ils ne sont pas soumis aux mêmes normes que les médicaments en termes de sécurité et d'efficacité. Les **médicaments sans ordonnance**, dont l'utilisation est considérée comme sûre même sans contrôle médical (comme l'aspirine), sont en vente libre. Aux États-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) est l'agence gouvernementale qui décide quels médicaments nécessitent une ordonnance et quels médicaments peuvent être vendus librement.

Une certaine connaissance des noms des médicaments peut être utile pour la compréhension de la notice du produit. Les médicaments ont au moins trois noms : un nom chimique, un nom générique (non breveté ou officiel) et une dénomination commerciale (nom breveté ou de marque).

Le **nom chimique** décrit la structure atomique ou moléculaire du médicament. Ce nom est en général trop complexe et difficile pour une utilisation générale. Par conséquent, une commission officielle attribue un nom générique à un médicament.

Habituellement, les **noms génériques** des médicaments d'un même groupe (classe) ont le même suffixe (ils se terminent par les mêmes lettres). Par exemple, les noms de tous les bêtabloquants, utilisés pour le traitement de certains troubles, comme l'hypertension artérielle, se terminent par le suffixe « olol » (comme le métoprolol et le propranolol).

La **dénomination commerciale** est choisie par le laboratoire pharmaceutique qui produit ou distribue le médicament en question. Les médicaments brevetés sont habituellement vendus sous une dénomination commerciale. Des versions génériques des médicaments de marque, commercialisées après l'expiration du brevet du laboratoire pharmaceutique, peuvent être vendues sous le nom générique (p. ex., ibuprofène) ou sous la dénomination commerciale appartenant au laboratoire pharmaceutique (p. ex., Advil).

Groupes de médicaments

La connaissance du groupe d'appartenance du médicament est également utile. En général, les médicaments sont classés selon l'usage thérapeutique, c'est-à-dire, par rapport au trouble ou au symptôme pour lequel ils sont employés. Par exemple, les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle sont appelés antihypertenseurs et ceux contre les nausées sont appelés antiémétiques (émétique est le terme technique

pour désigner les vomissements). Au sein de chaque groupe thérapeutique, les médicaments sont divisés en classes. Certaines classes sont fondées sur le mécanisme d'action des médicaments sur l'organisme. Par exemple, les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) constituent tous des classes d'antihypertenseurs aux mécanismes d'action différents.

Présentation de l'administration des médicaments et de la pharmacocinétique

L'administration des médicaments consiste à prendre un médicament, quelle qu'en soit la façon (voies d'administration). La pharmacocinétique décrit la manière dont l'organisme prend en charge un médicament et représente les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.

Un traitement a pour objectif de faire agir un médicament dans le ou les sites cibles dans les tissus. Habituellement, le médicament est introduit dans l'organisme (phase d' administration), parfois loin du site où il doit exercer son action. Il doit entrer dans la circulation sanguine (phase d' absorption) pour être transporté sur le site où il agira (phase de distribution). Certains médicaments sont modifiés chimiquement par l'organisme (phase de métabolisme) avant d'agir ; d'autres le sont par la suite ; d'autres enfin ne sont jamais métabolisés. L'étape finale consiste à évacuer le médicament et ses métabolites (dérivés) de l'organisme (phase d' élimination).

Ces processus cinétiques peuvent être affectés par plusieurs facteurs, dont le poids des personnes, leurs caractéristiques génétiques et leur fonction rénale ou hépatique (voir Présentation de la réponse aux médicaments et Patrimoine génétique et réponse aux médicaments). Des modifications liées à l'âge peuvent également affecter la manière dont l'organisme réagit aux médicaments .

Les médicaments sont introduits dans l'organisme par différentes voies. Ils peuvent être

- Avalés (voie orale)
- Injectés dans une veine (voie intraveineuse, IV), dans le muscle (voie intramusculaire, IM), dans l'espace situé autour de la moelle épinière (voie intrathécale) ou sous la peau (voie sous-cutanée, SC),
- Placés sous la langue (voie sublinguale), ou entre les gencives et la joue (voie orale),

- Introduits dans le rectum (voie rectale) ou le vagin (voie vaginale),
- Instillés dans l'œil (voie oculaire) ou l'oreille (voie auriculaire),
- Vaporisés dans le nez et absorbés par les membranes nasales (voie nasale),
- Inspirés dans les poumons, le plus souvent par la bouche (inhalation), ou par la bouche et le nez (nébulisation),
- Appliqués sur la peau (voie cutanée) pour une action locale (topique) ou étendue à tout l'organisme (systémique),
- Administrés à travers la peau par un patch (transdermique) pour un effet systémique.

Toute voie a des objectifs spécifiques et présente des avantages et des inconvénients.

Voie orale

De nombreux médicaments peuvent être administrés par voie orale, notamment les liquides, les gélules, les comprimés ou les comprimés à mâcher. La voie orale est la plus souvent utilisée, car c'est la plus pratique et, habituellement, la plus sûre et la moins coûteuse. Cependant, elle présente des limites liées à la façon dont le médicament traverse le tube digestif. Dans le cas des médicaments administrés par voie orale, la phase d'absorption peut débuter au niveau de la bouche ou de l'estomac mais, habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le médicament passe par la paroi intestinale et le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. La paroi intestinale et le foie modifient chimiquement (métabolisent) de nombreux médicaments en diminuant la quantité du produit actif qui gagne la circulation sanguine. C'est pourquoi ces médicaments sont souvent utilisés par voie intraveineuse à des doses réduites, pour un même effet.

Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, les aliments et les autres médicaments présents dans le tube digestif peuvent modifier la quantité réellement absorbée et la vitesse d'absorption. C'est pourquoi certains médicaments doivent être pris à jeun, d'autres pendant les repas ou en dehors de certains autres traitements et d'autres ne doivent pas du tout être pris par voie orale.

Certains médicaments administrés par voie orale irritent le tube digestif. Par exemple, l'aspirine, ainsi que la majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), peuvent léser la paroi de l'estomac et de l'intestin grêle, provoquer des ulcères ou aggraver ceux qui préexistent. D'autres médicaments sont mal absorbés ou absorbés de façon irrégulière par le tube digestif ou sont détruits par l'acidité et les enzymes digestives dans l'estomac. Quand la voie orale est impossible, il existe d'autres voies d'administration :

- Lorsqu'un patient ne peut rien prendre par la bouche,
- Lorsque le médicament doit être administré rapidement ou à doses précises ou très élevées,
- Lorsque le médicament est absorbé de façon irrégulière par le tube digestif.

Voies d'injection

L'administration par injection (administration parentérale) comprend les voies suivantes :

- Sous-cutanée (sous la peau)
- Intramusculaire (dans un muscle)
- Intraveineuse (dans une veine)
- Intrathécale (autour de la moelle épinière)

Un médicament peut être préparé ou fabriqué de manière à ralentir la phase d'absorption à partir du site d'injection et ce, pendant plusieurs heures, plusieurs jours ou pendant des durées plus longues. Il n'est pas nécessaire d'administrer ces produits aussi fréquemment que les formes pharmaceutiques à absorption plus rapide.

Pour la **voie sous-cutanée**, une aiguille est introduite dans le tissu adipeux situé juste sous la peau. Une fois injecté, soit le médicament pénètre dans les vaisseaux sanguins de petit diamètre (capillaires) et est transporté par la circulation sanguine, soit il gagne la circulation par les vaisseaux lymphatiques. Les médicaments composés de grosses protéines, tels que l'insuline, atteignent en général la circulation sanguine par les vaisseaux lymphatiques, car leur passage du tissu adipeux aux capillaires est très lent. La voie sous-cutanée est utilisée pour de nombreux médicaments protéiques qui seraient détruits dans le tube digestif s'ils étaient administrés par voie orale.

Certains médicaments (tels que les progestatifs utilisés comme contraceptifs) peuvent être administrés par introduction de capsules en plastique sous la peau (implants). Bien que rarement utilisée, le principal avantage de cette voie d'administration est d'offrir un effet thérapeutique à long terme (par exemple, l'étonogestrel qui est implanté comme contraceptif peut durer jusqu'à 3 ans).

La **voie intramusculaire** est préférée à la voie sous-cutanée lorsqu'il est nécessaire d'administrer des volumes plus importants de médicaments. On utilise alors une aiguille plus longue pour atteindre les muscles situés sous la peau et la graisse. Les médicaments sont habituellement injectés dans le muscle du bras, de la cuisse ou de la fesse. La vitesse d'absorption du médicament dans la circulation sanguine dépend en partie du débit sanguin au niveau du muscle : plus le débit sanguin est faible, plus l'absorption est lente.

Dans le cas de la **voie intraveineuse**, une aiguille est introduite directement dans une veine. Une solution contenant le médicament peut être administrée en bolus ou par perfusion continue. Dans le cas d'une perfusion, le soluté est administré par gravité (à partir d'une poche en plastique souple) ou le plus souvent par le biais d'une pompe à perfusion à l'aide d'un tube fin et souple (cathéter) inséré dans une veine située habituellement sur l'avant-bras. La voie intraveineuse est la meilleure façon d'administrer une dose précise, de façon rapide et contrôlée, dans tout l'organisme. Elle est également utilisée pour les solutions irritantes qui, si elles étaient administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire, seraient douloureuses et endommageraient les tissus. Une injection intraveineuse est parfois plus difficile à pratiquer qu'une injection sous-cutanée ou intramusculaire, car il peut être difficile d'insérer l'aiguille ou le cathéter dans une veine, surtout si les personnes sont obèses.

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, le médicament passe immédiatement dans la circulation sanguine et a un effet plus rapide que lorsqu'il est administré par d'autres voies. C'est pourquoi les médecins surveillent attentivement les personnes ayant reçu une telle injection pour voir si le médicament est efficace ou provoque des effets secondaires indésirables. Par ailleurs, l'effet d'un médicament administré par voie intraveineuse a tendance à durer moins longtemps. C'est pourquoi certains médicaments doivent être administrés par perfusion continue pour que leur effet reste constant.

Pour la **voie intrathécale**, une aiguille est introduite entre deux vertèbres lombaires dans l'espace situé autour de la moelle épinière. Le médicament est alors injecté dans le canal rachidien. On pratique souvent une petite anesthésie locale autour du site de l'injection. Cette voie d'administration est employée quand on attend du médicament un effet rapide,

ou local, au niveau du cerveau, de la moelle épinière ou des méninges, par exemple pour traiter des infections de ces structures. Les anesthésiques et les analgésiques (comme la morphine) sont parfois administrés de cette manière.

Administration transcutanée

Parfois le médicament est administré à travers la peau par une aiguille (voie sous-cutanée, intramusculaire, patch adhésif (voie transdermique) ou un implant.

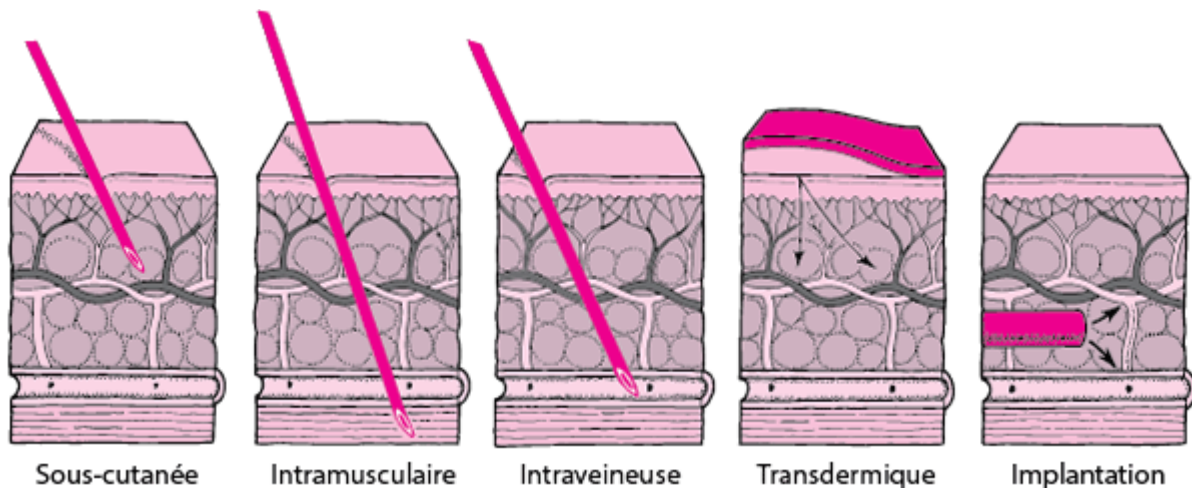


Figure 1 : les différentes voies d'administration

Voies sublinguale et orale

Certains médicaments sont placés sous la langue (administration sublinguale) ou entre les gencives et les dents (administration orale) afin d'être absorbés directement par les petits vaisseaux sanguins se trouvant sous la langue. Ces médicaments ne sont pas avalés. La voie sublinguale est particulièrement indiquée pour la nitroglycérine, utilisée pour le traitement de l'angine de poitrine parce que son absorption est rapide et que le médicament pénètre immédiatement dans la circulation sanguine sans passer par la paroi intestinale et le foie. Cependant, la plupart des médicaments ne peuvent pas être administrés par voie sublinguale, car ils seraient absorbés de manière incomplète ou irrégulière.

Voie rectale

De nombreux médicaments pris oralement peuvent également être administrés par voie rectale sous forme de suppositoires. Dans ce cas, le médicament est mélangé à une substance cireuse qui se dissout ou se liquéfie après avoir été introduite dans le rectum. La paroi du rectum étant mince et très irriguée, le médicament est absorbé rapidement. Les suppositoires sont prescrits à des personnes qui ne peuvent pas prendre de

médicaments par voie orale parce qu'elles éprouvent des nausées, des difficultés de déglutition ou qu'elles sont soumises à des restrictions alimentaires, comme c'est souvent le cas avant ou après une intervention chirurgicale. Les médicaments pouvant être administrés par voie rectale incluent le paracétamol (pour la fièvre), le diazépam (pour les convulsions) et les laxatifs (pour la constipation). Il peut être nécessaire d'administrer par injection des médicaments irritants sous forme de suppositoire.

Voie vaginale

Certains médicaments peuvent être administrés par voie vaginale chez les femmes sous forme de solution, de gélule, de crème, de gel ou d'ovule. Le médicament est lentement absorbé par la paroi vaginale. Cette voie est souvent utilisée pour administrer des œstrogènes aux femmes au moment de la ménopause pour soulager les symptômes vaginaux tels que la sécheresse, la sensibilité et les rougeurs.

Voie oculaire

Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles oculaires (tels que le glaucome, la conjonctivite ou les traumatismes) peuvent être mélangés avec des substances inactives en vue de créer des solutions, des gels ou des pommades pouvant être appliqués sur l'œil. Les collyres sont relativement faciles à utiliser, mais l'œil les élimine trop rapidement pour qu'ils soient bien absorbés. Les gels et les pommades se maintiennent plus longtemps au contact de la surface de l'œil, mais ils peuvent rendre la vue floue. Les préparations pharmaceutiques solides, appelées inserts, libèrent en continu de faibles quantités de médicament, mais elles sont parfois difficiles à insérer et à maintenir en place.

Les médicaments oculaires sont presque toujours utilisés pour leur effet local. Par exemple, les larmes artificielles sont prescrites pour traiter la sécheresse oculaire. D'autres médicaments, comme ceux utilisés dans le traitement du, tels que l'acétazolamide et le bétaxolol, et ceux utilisés pour dilater les pupilles, tels que la phényléphrine et le tropicamide, ont un effet local (action directe sur les yeux) après avoir été absorbés par la cornée et la conjonctive. Certains de ces médicaments pénètrent alors dans la circulation sanguine et peuvent provoquer des effets secondaires indésirables dans d'autres parties de l'organisme.

Voie auriculaire

Les médicaments utilisés pour traiter les inflammations et les infections auriculaires peuvent être appliqués directement dans les oreilles affectées. Les gouttes auriculaires

contenant des solutions ou des suspensions sont généralement appliquées dans le conduit auditif externe. Avant d'appliquer les gouttes auriculaires, il faut nettoyer minutieusement l'oreille à l'aide d'un linge humide, puis la sécher. Sauf si les médicaments sont utilisés à long terme ou utilisés en trop grande quantité, une quantité infime des médicaments passe dans la circulation sanguine. Les effets secondaires sont donc minimes, voire inexistantes. Les médicaments pouvant être administrés par voie auriculaire comprennent l'hydrocortisone (pour soulager l'inflammation), la ciprofloxacine (pour traiter l'infection) et la benzocaïne (pour engourdir l'oreille).

Voie nasale

Pour être inhalé et absorbé par la mince muqueuse qui tapisse le tractus nasal, un médicament doit être administré sous forme de petites gouttes pulvérisées dans l'air. Une fois absorbé, le médicament pénètre dans la circulation sanguine. Les médicaments pris par voie nasale agissent en général rapidement. Certains peuvent irriter le tractus nasal. La nicotine (pour arrêter de fumer), la calcitonine (pour traiter l'ostéoporose), le sumatriptan (pour soulager les migraines) et les corticostéroïdes (pour lutter contre les allergies) figurent parmi les médicaments pouvant être administrés par voie nasale.

Inhalation

Les médicaments inhalés par la bouche doivent être pulvérisés en particules plus petites que celles administrées par voie nasale pour que le médicament puisse passer par la trachée et parvenir aux poumons. La profondeur à laquelle les gouttelettes peuvent parvenir dans les poumons dépend de leur taille ; plus les gouttelettes sont petites, plus elles pénètrent profondément, ce qui augmente la quantité de médicament absorbé. Une fois dans le poumon, elles sont absorbées dans la circulation sanguine.

Inhalateurs

Administration de médicaments par inhalation

Les médicaments administrés par cette voie sont relativement peu nombreux dans la mesure où l'inhalation doit être soigneusement contrôlée pour s'assurer que les personnes reçoivent la quantité précise de médicaments dans un laps de temps donné. En outre, un équipement spécial peut être nécessaire pour administrer le médicament par voie inhalée. Habituellement, cette méthode est utilisée pour administrer des médicaments agissant spécifiquement sur les poumons, tels que les anti-asthmatiques aerosolized conditionnés dans des doseurs (appelés inhalateurs), et pour l'administration des gaz utilisés en anesthésie générale.

Nébulisation

Tout comme avec l'inhalation, les médicaments administrés par nébulisation doivent être transformés en aérosol (petites particules) pour atteindre les poumons. La nébulisation requiert l'utilisation de dispositifs spéciaux, le plus fréquemment des nébuliseurs ultrasoniques ou à jet. L'utilisation correcte de ces dispositifs permet d'optimiser la quantité de médicament administrée aux poumons. Les médicaments nébulisés incluent la tobramycine (pour la mucoviscidose), la pentamidine (pour la pneumonie causée par *Pneumocystis jirovecii*) et l'albutérol (pour les crises d'asthme).

Les effets secondaires peuvent inclure ceux qui surviennent lorsque le médicament est directement déposé dans les poumons (tels que la toux, le sifflement, l'essoufflement et l'irritation pulmonaire), la propagation du médicament dans l'environnement (affectant éventuellement d'autres personnes que celle prenant le médicament), et la contamination du dispositif utilisé pour la nébulisation (particulièrement lorsqu'il est réutilisé et nettoyé de manière inadéquate). L'utilisation adéquate du dispositif permet d'éviter les effets secondaires.

Voie cutanée

Les médicaments appliqués sur la peau sont habituellement utilisés pour leur effet local, notamment pour le traitement des troubles cutanés superficiels tels que le psoriasis, l'eczéma, les infections de la peau (virales, bactériennes ou mycosiques), le prurit et la sécheresse de la peau. Le médicament est mélangé à des substances inactives. Selon la consistance de ces dernières, la forme peut être une pommade, une crème, une lotion, une solution, une poudre ou un gel .

Voie transdermique

Certains médicaments sont administrés à l'ensemble de l'organisme par des patchs appliqués sur la peau. Ces médicaments sont parfois mélangés avec des substances chimiques (telles que l'alcool) dont l'effet est d'augmenter la pénétration à travers la peau pour atteindre la circulation sanguine sans injection. Grâce au patch, le médicament peut être administré lentement et de façon continue pendant plusieurs heures ou plusieurs jours, voire pour des durées plus longues. En conséquence, la quantité de médicament dans le sang peut être maintenue à un niveau relativement constant. Les patchs sont particulièrement utiles pour les médicaments qui sont rapidement éliminés de l'organisme. Administrés par d'autres voies, ils doivent en effet être pris plus fréquemment. Cependant, les patchs peuvent parfois irriter la peau. Leur emploi est également limité par la vitesse à laquelle le médicament est capable de pénétrer dans la

peau. Ils ne sont utilisés que pour des médicaments devant être pris à des doses quotidiennes peu élevées. Ces médicaments sont, p. ex., la nitroglycérine (pour les douleurs thoraciques), la scopolamine (pour le mal des transports), la nicotine (pour l'arrêt du tabac), la clonidine (pour l'hypertension artérielle) et le fentanyl (comme analgésique).

On appelle absorption le passage d'un médicament dans la circulation sanguine après son administration.

L'absorption modifie la biodisponibilité, c'est-à-dire la quantité de médicament qui atteint le site d'action et la vitesse à laquelle il atteint ce site. Les facteurs qui influent sur l'absorption (et donc sur la biodisponibilité) comprennent :

- La façon dont le médicament est conçu et fabriqué
- Ses propriétés chimiques et physiques
- Les autres ingrédients qu'il contient
- Les caractéristiques physiologiques de la personne qui le prend
- Conservation des médicaments

La forme pharmaceutique est la forme galénique réelle du médicament (comprimé, gélule, suppositoire, patch transdermique ou solution). Elle est constituée du principe actif (élément actif) et des excipients (éléments inactifs). Le principe actif est la substance chimique (le médicament) qui est prise pour produire l'effet souhaité (tel que la diminution de la tension artérielle). Les additifs (excipients tels que les diluants, les stabilisants, les désagrégants et les lubrifiants) sont mélangés avec le médicament pour qu'il soit plus facile à avaler ou pour faciliter sa dégradation dans le tube digestif. Par exemple, pour fabriquer des comprimés, le mélange principe actif/excipients peut prendre la forme de petits grains et être compressé en comprimés. Le type et la quantité d'excipients ainsi que le degré de compression influent sur la vitesse de désagrégation du comprimé et sur la vitesse d'absorption d'un médicament. Les fabricants adaptent ces variables pour optimiser l'absorption du médicament.

Parce que les formes pharmaceutiques contenant le même principe actif peuvent comporter des excipients différents, l'absorption peut varier entre les différentes formes pharmaceutiques. Ainsi, les effets d'un médicament, même pris à doses égales, peuvent

varier d'une forme pharmaceutique à une autre. Les formes pharmaceutiques qui contiennent le même principe actif et permettent d'atteindre les mêmes taux sanguins dans le même laps de temps sont dites bioéquivalentes. La bioéquivalence garantit l'équivalence thérapeutique, c'est-à-dire l'obtention des mêmes effets thérapeutiques, et les produits bioéquivalents sont interchangeables.

Comprimés

Si un comprimé libère le principe actif trop rapidement, le taux sanguin du médicament peut devenir trop élevé et entraîner une réponse excessive. Si un comprimé ne libère pas le principe actif suffisamment vite, une grande partie du médicament peut être éliminée dans les selles sans être absorbée, et les taux sanguins peuvent être trop bas. Les fabricants conçoivent donc les comprimés afin que le médicament soit libéré à la vitesse désirée.

Capsules

Les gélules sont constituées de principes actifs et d'excipients retenus à l'intérieur d'une enveloppe gélatineuse. L'enveloppe se gonfle et libère son contenu lorsqu'elle devient humide. Le processus est généralement rapide. La taille des particules du principe actif et les propriétés des excipients influent sur la vitesse de dissolution et d'absorption. Les médicaments ont tendance à être absorbés plus rapidement lorsque les gélules sont remplies de substances liquides que lorsqu'elles contiennent des particules solides.

Enrobages entériques

Lorsqu'un médicament administré par voie orale attaque la paroi gastrique, ou qu'il se décompose en milieu acide, il est possible d'enrober le comprimé ou la gélule contenant le principe actif dans une substance qui évite qu'il ne se dissolve avant l'arrivée dans l'intestin grêle. Ces enrobages de protection sont appelés enrobages entériques. Pour se dissoudre, l'enrobage doit être en contact avec le milieu moins acide de l'intestin grêle ou avec les enzymes digestives qui s'y trouvent. Cependant, l'enrobage ne se dissout pas toujours comme on le souhaite. Le comprimé ou la gélule peuvent être rejetés intacts dans les selles, en particulier chez les personnes âgées.

Formes à libération contrôlée

Certaines formes pharmaceutiques sont spécialement formulées afin de libérer les principes actifs lentement ou par petites quantités répétées, généralement pendant une période de 12 heures ou plus. Cette forme de dosage est appelée libération modifiée, contrôlée, continue ou prolongée.

Causes d'une faible biodisponibilité

Un certain nombre d'autres facteurs peuvent affecter l'absorption et la biodisponibilité d'un médicament pris par voie orale. Les caractéristiques physiologiques incluent :

- Le délai de la vidange gastrique
- L'acidité (pH) de l'estomac
- La vitesse de progression du médicament dans le tube digestif

D'autres facteurs incluent l'âge de la personne, son sexe, son niveau d'activité physique et son niveau de stress.

Les aliments, les autres médicaments et les troubles digestifs peuvent modifier l'absorption et la biodisponibilité. Par exemple, les aliments riches en fibres et les suppléments de calcium peuvent enrober le médicament et en empêcher l'absorption. Les laxatifs et la diarrhée, qui accélèrent le passage des substances à travers le tube digestif, peuvent diminuer l'absorption du médicament. L'ablation chirurgicale de certaines portions du tube digestif (comme l'estomac ou le colon) peut également influencer sur l'absorption des médicaments.

La biodisponibilité peut être altérée par le mode et les délais de conservation du produit pharmaceutique. Dans certaines formes pharmaceutiques, le produit actif peut se détériorer et devenir inefficace ou dangereux s'il est conservé trop longtemps ou dans des conditions inadéquates. Certains produits doivent être conservés au réfrigérateur ou au frais, dans un endroit sec ou dans l'obscurité. Il convient de toujours suivre les instructions de conservation et de respecter les dates de péremption.

La distribution des médicaments fait référence au passage du médicament du sang vers les tissus, ou des tissus vers le sang (p. ex. le tissu adipeux, musculaire et cérébral), et aux taux de médicament dans les différents tissus.

Après être passé dans le flux sanguin (voir Absorption des médicaments), le médicament circule rapidement dans l'organisme ; le délai moyen de la circulation du sang est d'une minute. Puisque le sang circule, le médicament se déplace du compartiment sanguin vers les tissus de l'organisme.

Une fois absorbés, la plupart des médicaments ne se répartissent pas de manière égale dans tout l'organisme. Les médicaments solubles dans l'eau (médicaments

hydrosolubles), tels que l'antihypertenseur aténolol, ont tendance à rester à l'intérieur du flux sanguin et du liquide entourant les cellules (espace interstitiel). Les médicaments solubles dans les graisses (médicaments liposolubles), comme l'anxiolytique clorazébate, ont tendance à se concentrer dans les tissus adipeux. D'autres médicaments se concentrent principalement dans une petite région de l'organisme (p. ex., les produits à base d'iode se retrouvent essentiellement au niveau de la glande thyroïde), car certains tissus ont une capacité particulière pour attirer et retenir un type particulier de médicaments (affinité).

Les produits pénètrent les différents tissus à des vitesses différentes en fonction de leur capacité à traverser les membranes. Par exemple, l'antibiotique rifampicine, médicament hautement liposoluble, pénètre rapidement dans le cerveau alors que l'antibiotique pénicilline, médicament hydrophile, n'y parvient pas. Habituellement, les médicaments liposolubles peuvent franchir les membranes cellulaires plus rapidement que les médicaments hydrosolubles. Pour certains médicaments, des mécanismes de transport particuliers facilitent leur entrée ou leur sortie des tissus.

Parce qu'ils se lient fortement aux protéines circulant dans le sang, certains médicaments ne quittent la circulation sanguine que très lentement. D'autres, moins solidement liés aux protéines plasmatiques, la quittent rapidement pour entrer dans les tissus.

Pratiquement toutes les molécules du médicament passé dans le sang peuvent être liées aux protéines plasmatiques. La fraction du médicament liée aux protéines est généralement inactive. Lorsque le médicament non lié est distribué dans les tissus et que sa proportion dans le sang diminue, les protéines plasmatiques libèrent progressivement la fraction de produit liée à elles. Ainsi, le médicament retenu dans le compartiment sanguin peut agir comme un réservoir.

Certains médicaments s'accumulent dans certains tissus (p. ex., la digoxine s'accumule dans les muscles cardiaques et squelettiques), qui peuvent alors servir réservoirs de médicament supplémentaire. Ces derniers libèrent lentement le médicament dans la circulation sanguine, permettant d'éviter que sa présence dans le sang ne chute rapidement. Certains médicaments, comme ceux stockés dans les tissus adipeux, quittent si lentement le tissu qu'ils restent présents dans le sang plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

La distribution d'un médicament peut aussi varier d'une personne à l'autre. Par exemple, les personnes obèses sont susceptibles de stocker de plus grandes quantités de médicaments lipophiles que les personnes maigres, qui elles ne peuvent en accumuler

qu'une quantité relativement petite. Les personnes âgées, même maigres, peuvent accumuler de grandes quantités de médicaments lipophiles dans la mesure où la graisse corporelle augmente avec l'âge.

Le métabolisme des médicaments est l'altération chimique d'un médicament par l'organisme.

Certains médicaments sont chimiquement modifiés par l'organisme (métabolisés). Les substances produites par le métabolisme (métabolites) peuvent être inactives, d'activité proche ou différente de l'activité thérapeutique ou de la toxicité originelle du médicament. Certains médicaments, dits promédicaments, sont administrés sous forme inactive pour être ensuite (transformés) métabolisés en forme active ; les métabolites qui en résultent, produisent alors les effets thérapeutiques désirés. Les métabolites peuvent être à leur tour métabolisés au lieu d'être éliminés par l'organisme. Ces métabolites ultimes sont ensuite excrétés. L'excrétion implique l'élimination du médicament de l'organisme, par exemple, dans l'urine ou la bile.

La majorité des médicaments doit passer à travers le foie, qui est le principal organe où les médicaments sont métabolisés. Une fois dans le foie, les enzymes hépatiques convertissent les promédicaments en métabolites actifs ou convertissent les médicaments actifs en une forme inactive. Le groupe des enzymes du cytochrome P-450 constitue le principal mécanisme hépatique de métabolisme des médicaments. Le taux de ces enzymes du cytochrome P-450 contrôle la vitesse à laquelle de nombreux médicaments sont métabolisés. La capacité de métabolisation des enzymes est limitée et peut être dépassée lorsque les taux de médicament dans le sang sont élevés .

De nombreuses substances (telles que les médicaments et la nourriture) affectent les enzymes du cytochrome P-450. Lorsque ces substances *diminuent* la capacité des enzymes à dégrader un médicament, les effets du médicament (y compris les effets secondaires) sont majorés. Lorsque ces substances *augmentent* la capacité des enzymes à dégrader un médicament, les effets du médicament sont diminués.

Les systèmes métaboliques enzymatiques n'étant que partiellement développés à la naissance, les nouveau-nés ont des difficultés à métaboliser certains médicaments. Avec l'âge, l'activité enzymatique décroît et les personnes âgées, comme les nouveau-nés, ne métabolisent pas les médicaments avec la même efficacité que les grands enfants ou les jeunes adultes . Les nouveau-nés et les personnes âgées requièrent donc souvent des dosages moindres par kilogramme de poids corporel par rapport aux jeunes ou aux adultes d'âge moyen.

Des variations génétiques affectant la façon dont certains médicaments (par exemple, les statines) sont transportés dans le foie ou en sortent peuvent augmenter le risque d'effets secondaires des médicaments ou le risque de lésion hépatique liée aux médicaments.

L'excrétion des médicaments est l'élimination des médicaments de l'organisme.

Tous les médicaments sont finalement éliminés de l'organisme. Ils peuvent être éliminés après avoir subi une altération chimique (métabolisme) ou sous une forme intacte. La plupart des médicaments, principalement les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites, sont éliminés en grande partie par les reins dans l'urine. Ainsi, l'administration du médicament dépend largement de la fonction rénale. Certains médicaments sont éliminés par excrétion dans la bile (une sécrétion jaune verdâtre produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire).

Élimination du médicament dans les urines

Plusieurs facteurs, dont certaines caractéristiques du médicament, peuvent influencer sur la capacité rénale d'excréter les médicaments. Pour qu'un médicament ou ses métabolites soient excrétés de façon importante dans l'urine, il faut qu'ils soient hydrosolubles et que leur liaison aux protéines plasmatiques soit faible. L'acidité de l'urine (affectée par le régime alimentaire, les médicaments et les troubles rénaux) peut influencer sur la vitesse d'excrétion des médicaments par les reins. Dans le traitement de certaines intoxications médicamenteuses, l'acidité de l'urine est modifiée en administrant des substances antiacides (telles que le bicarbonate de sodium) ou des substances acidifiantes (telles que le chlorure d'ammonium), afin d'accélérer le processus d'excrétion du médicament.

La capacité rénale à éliminer les médicaments dépend également :

- Du flux d'urine
- Du flux sanguin passant dans les reins
- De l'état des reins

La fonction rénale peut être altérée par de nombreux troubles (en particulier l'hypertension artérielle, le diabète ou les infections rénales récurrentes), par l'exposition à de hauts niveaux de substances toxiques et par les changements liés à l'âge. La fonction rénale diminue lentement avec l'âge. Par exemple, l'élimination rénale d'une personne de 85 ans est environ la moitié de celle d'une personne de 35 ans.

Chez les personnes dont la fonction rénale est altérée, la dose « normale » d'un médicament qui est principalement excrété par voie rénale peut être excessive et entraîner des effets secondaires. Par conséquent, les médecins peuvent parfois ajuster la dose d'un médicament en fonction de l'ampleur de l'altération rénale des personnes. Les personnes qui présentent une altération de la fonction rénale nécessitent des doses plus faibles que les personnes ayant une fonction rénale normale.

Plusieurs options s'offrent aux médecins pour évaluer l'altération de la fonction rénale. Parfois, elle est estimée exclusivement en fonction de l'âge des personnes. Cependant, ils peuvent obtenir une estimation plus précise de la fonction rénale en utilisant les résultats du dosage de la créatinine (un déchet organique) dans le sang et parfois dans l'urine. Ils utilisent ces résultats pour calculer l'efficacité avec laquelle la créatinine est éliminée de l'organisme (clairance de la créatinine, voir Tests de la fonction rénale), ce qui reflète l'état des reins.

Élimination du médicament dans la bile

Certains médicaments traversent le foie et sont éliminés par voie biliaire sans subir de modification. D'autres médicaments sont convertis en métabolites dans le foie avant d'être excrétés dans la bile. Dans les deux cas, la bile s'écoule ensuite dans le tube digestif. De là, les médicaments sont éliminés dans les selles ou réabsorbés dans la circulation sanguine puis recyclés par la suite.

Si le foie ne fonctionne pas normalement, les médecins peuvent devoir adapter la dose d'un médicament éliminé principalement par le métabolisme hépatique. Cependant, il n'existe pas de façon simple, comme c'est le cas de la fonction rénale, d'évaluer la manière dont le foie métabolise (et donc élimine) les médicaments.

Autres formes d'élimination du médicament

Certains médicaments sont excrétés dans la salive, la sueur, le lait maternel ou même dans l'air expiré. La plupart d'entre eux sont excrétés en petites quantités. L'excrétion des médicaments dans le lait maternel n'a d'importance médicale que par les effets qu'elle peut avoir sur le nouveau-né nourri au sein (voir Médicaments à éviter pendant l'allaitement). L'excrétion dans l'air expiré constitue la principale voie d'élimination des anesthésiques inhalés.

Définition de la pharmacodynamie

La pharmacodynamie étudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme humain.

La pharmacodynamie décrit les propriétés suivantes d'un médicament :

- les effets thérapeutiques (tels que soulager la douleur ou diminuer la tension artérielle),
- leurs effets secondaires (voir Action des médicaments et Interactions chimiques),
- le lieu où le médicament agit dans l'organisme (site d'activité),
- comment le médicament agit sur l'organisme (mécanisme d'action).

Les effets d'un médicament sur l'organisme peuvent être influencés par de nombreux facteurs tels que :

- l'âge de la personne;
- le patrimoine génétique de la personne ;
- les maladies dont les personnes peuvent être atteintes par ailleurs

Action des médicaments

- **Réversibilité**
- **Affinité et activité intrinsèque**
- **Puissance, efficacité et efficacité réelle**

Les médicaments ne modifient que la vitesse des fonctions biologiques existantes. (Voir aussi Définition de la pharmacodynamie.) Ils ne modifient pas la nature de ces fonctions et n'en créent pas de nouvelles. Par exemple, les médicaments peuvent accélérer ou ralentir les réactions biochimiques qui produisent la contraction musculaire et permettent aux cellules rénales de réguler le volume d'eau et des sels retenus ou éliminés, aux glandes de sécréter des substances (telles que le mucus, l'acide gastrique ou l'insuline) et aux cellules nerveuses de transmettre les messages.

Les médicaments ne peuvent pas restaurer les structures ou les fonctions déjà lésées au-delà de la compensation mise en œuvre par l'organisme. Cette limite d'action fondamentale du médicament explique en grande partie l'impossibilité de traiter les maladies dégénératives ou destructrices de tissus, telles que l'insuffisance cardiaque, l'arthrite, la dystrophie musculaire, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Cependant, certains médicaments peuvent contribuer à restaurer

des fonctions organiques. En arrêtant une infection, les antibiotiques peuvent ainsi permettre à l'organisme de restaurer les lésions provoquées par cette dernière.

Certains médicaments, tels que l'insuline, les hormones thyroïdiennes, les œstrogènes ou le cortisol, sont des hormones. Ils peuvent être utilisés pour remplacer les hormones naturelles en cas de déficit hormonal.

Réversibilité de l'action médicamenteuse

La plupart des interactions entre un médicament et un récepteur ou entre un médicament et une enzyme sont réversibles. Après un certain temps, le médicament n'est plus lié et le récepteur ou l'enzyme retrouve sa fonction normale. Parfois, la liaison est quasiment irréversible et le médicament continue d'agir jusqu'à ce que l'organisme synthétise de nouvelles enzymes. À titre d'exemple, l'oméprazole, médicament utilisé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère, inhibe de façon irréversible une enzyme impliquée dans la sécrétion de l'acide gastrique.

Affinité et activité intrinsèque

L'action d'un médicament est conditionnée par le degré d'attraction (affinité) entre le médicament et son récepteur sur la surface cellulaire. Elle est également conditionnée par sa capacité à produire un effet (activité intrinsèque) une fois qu'il est lié au récepteur. Chaque médicament possède une affinité et une activité intrinsèque déterminées par sa structure chimique.

Les médicaments qui stimulent les récepteurs (agonistes) doivent avoir une haute affinité et posséder une importante activité intrinsèque. Ils doivent se lier efficacement à leurs récepteurs et le complexe médicament-récepteur doit être capable de produire l'effet recherché au niveau de la cible. En revanche, les agents qui bloquent les récepteurs (antagonistes) doivent se fixer efficacement, mais possèdent une activité intrinsèque faible ou inexistante, car leur fonction consiste à éviter la liaison d'un agoniste sur ses récepteurs.

Puissance, efficacité et efficacité réelle

Les effets d'un médicament peuvent être appréciés en termes de puissance, d'efficacité ou d'efficacité réelle.

La **puissance** correspond à la quantité de médicament (que l'on exprime en général en milligrammes) nécessaire pour produire un effet tel que le soulagement de la douleur ou la diminution de la tension artérielle. Par exemple, si 5 mg d'un médicament A soulagent

la douleur aussi efficacement que 10 mg d'un médicament B, le médicament A est deux fois plus puissant que le médicament B.

L'**efficacité** est la capacité du médicament à produire un effet (par exemple, diminuer la tension artérielle). Par exemple, le furosémide, médicament diurétique, élimine une plus grande quantité de sels et d'eau par voie urinaire que ne le fait l'hydrochlorothiazide, un autre diurétique. Ainsi, le furosémide a une efficacité supérieure à l'hydrochlorothiazide. L'**efficacité réelle** diffère de l'efficacité en ce qu'elle tient compte de la manière dont un médicament agit en situation réelle. Souvent un médicament qui est efficace dans des essais cliniques n'est pas très efficace dans la pratique réelle. Par exemple, un médicament peut être très efficace pour réduire la tension artérielle, mais peut avoir une efficacité réelle faible car il génère tant d'effets secondaires que les personnes le prennent moins souvent qu'elles ne le devraient ou arrêtent totalement de le prendre. Par conséquent, l'efficacité réelle tend à être inférieure à l'efficacité.

Une plus grande puissance, efficacité ou efficacité réelle n'implique pas nécessairement qu'un médicament soit préférable à un autre. Lorsque les médecins apprécient les bénéfices apportés des médicaments pour une personne, ils prennent en considération des facteurs tels que les effets secondaires, la toxicité potentielle, la durée d'action (qui détermine le nombre de doses quotidiennes nécessaires) et le coût. Après avoir été ingérés, injectés, inhalés ou absorbés à travers la peau, les muqueuses en dessous de la langue ou les muqueuses à l'intérieur de la joue, la plupart des médicaments passent dans le sang et circulent dans tout l'organisme. (Voir aussi Définition de la pharmacodynamie.) Certains sont administrés directement dans le site à traiter. Par exemple, le collyre est directement mis dans les yeux. Les médicaments interagissent ensuite avec les cellules et les tissus sur lesquels ils produisent l'effet souhaité (site d'action). Cette interaction est appelée sélectivité.

La sélectivité est le degré d'action d'un médicament sur un site donné par rapport à d'autres sites.

Les **médicaments relativement peu sélectifs** agissent sur de nombreux organes ou tissus. Par exemple, l'atropine, médicament administré pour son effet myorelaxant au niveau du tube digestif, agit également comme myorelaxant oculaire et respiratoire.

Les **médicaments relativement sélectifs**, par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine et l'ibuprofène (voir Antalgiques non opiacés) agissent au niveau de toute zone enflammée.

Les **médicaments hautement sélectifs** agissent principalement sur un seul organe ou processus biologique. Par exemple, la digoxine, médicament administré pour traiter l'insuffisance cardiaque, agit essentiellement au niveau du cœur dont elle augmente la contractilité. Les somnifères agissent sur certaines cellules nerveuses du cerveau. Comment les médicaments reconnaissent-ils les sites sur lesquels ils exercent un effet ? La réponse dépend de la façon dont ils interagissent avec les cellules ou les substances telles que les enzymes.

Récepteurs cellulaires

La plupart des cellules présentent divers types de récepteurs à leur surface. Un récepteur est une molécule dotée d'une structure tridimensionnelle ne pouvant se lier qu'aux substances qui s'adaptent avec précision à elle, comme une clé dans une serrure.

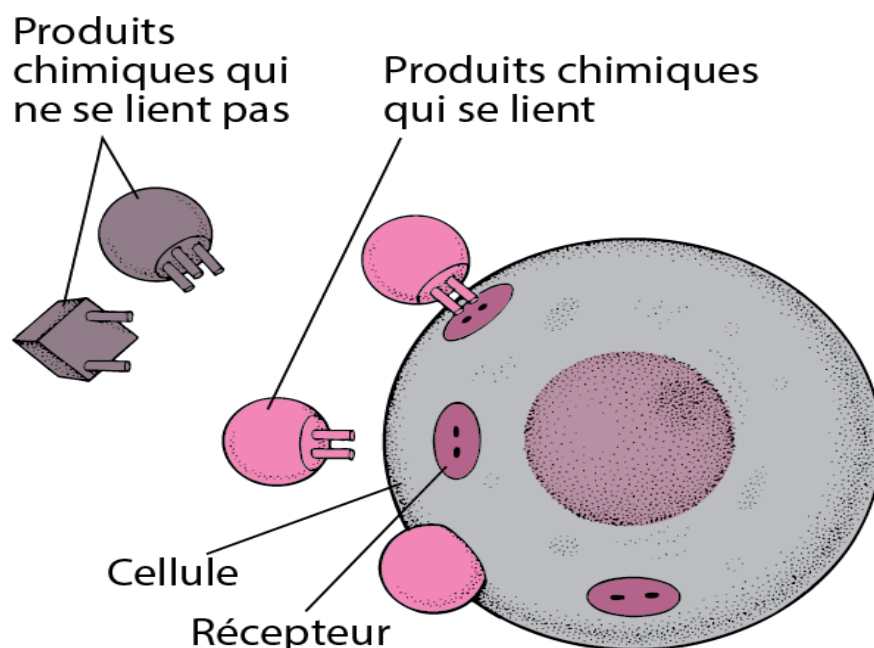
Les récepteurs permettent à des substances naturelles extracellulaires (mais venant de l'organisme) d'influer sur l'activité de la cellule. Des exemples de ces substances incluent les neurotransmetteurs (substances chimiques transmettant des messages entre les cellules du système nerveux) et les hormones (substances chimiques libérées dans la circulation sanguine par un organe pour affecter un autre organe). Cette influence peut être de stimuler ou d'inhiber un processus à l'intérieur de la cellule. Les médicaments tendent à mimer ces substances naturelles et à utiliser les récepteurs de la même manière. À titre d'exemple, la morphine et d'autres médicaments antalgiques agissent ou touchent les mêmes récepteurs cérébraux que ceux utilisés par les endorphines, substances endogènes permettant de contrôler la douleur.

Certains médicaments ne se fixent qu'à un type de récepteur. D'autres, tels des passe-partout, peuvent se fixer à plusieurs types de récepteurs dans l'organisme. La sélectivité d'un médicament s'explique souvent par la façon selon laquelle il se lie sélectivement aux récepteurs.

Une adaptation parfaite

Le récepteur présent sur la surface cellulaire a une structure tridimensionnelle qui permet à une substance spécifique, comme un médicament, une hormone ou un neurotransmetteur, de s'y lier. Cette substance a une structure tridimensionnelle qui coïncide

parfaitement avec celle du récepteur, comme une clé dans une serrure.



Agonistes et antagonistes

Les médicaments qui se fixent aux récepteurs sont classés en agonistes ou antagonistes. Les agonistes activent, ou stimulent, leurs récepteurs et entraînent une réponse qui augmente ou diminue l'activité de la cellule. Les médicaments antagonistes bloquent l'accès ou la liaison des agonistes endogènes, le plus souvent des neurotransmetteurs, à leurs récepteurs et préviennent ou réduisent ainsi les réponses cellulaires aux agonistes naturels.

Les médicaments agonistes et antagonistes peuvent être utilisés en association chez les personnes asthmatiques. Par exemple, l'albutérol peut être utilisé avec l'ipratropium. L'albutérol, un agoniste, se lie à des récepteurs spécifiques (adrénergiques) sur les cellules de l'appareil respiratoire ; il provoque un relâchement des cellules musculaires lisses et dilate ainsi les voies respiratoires (bronchodilatation). L'ipratropium, un antagoniste, se lie à d'autres récepteurs (cholinergiques) ; il bloque la liaison de l'acétylcholine, neurotransmetteur qui entraîne la contraction des cellules musculaires lisses et provoque ainsi un rétrécissement des voies respiratoires (bronchoconstriction). Les deux médicaments dilatent les voies respiratoires (et facilitent la respiration), mais de manière différente.

Les bêtabloquants, tels que le propranolol, constituent un groupe d'antagonistes largement utilisés. Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de l'hypertension,

l'angine de poitrine (douleur thoracique provoquée par une insuffisance d'apport de sang au muscle cardiaque) et dans celui de certains troubles du rythme cardiaque, ainsi que dans la prévention des migraines. Ils bloquent ou diminuent la stimulation cardiaque induite par les neurotransmetteurs agonistes, l'épinéphrine (adrénaline) et la norépinéphrine (noradrénaline), libérées lors d'un effort. Les antagonistes, comme les bêtabloquants, sont plus efficaces quand la concentration de l'agoniste est élevée dans une région spécifique de l'organisme. De même qu'un embouteillage bloque plus de véhicules vers 17 h qu'à 3 h du matin, les bêtabloquants administrés à des doses ayant une faible action sur la fonction cardiaque normale peuvent s'avérer très efficaces lors d'une émission soudaine d'hormones due à un effort et protéger ainsi le cœur d'un excès de stimulation.

Enzymes

Au lieu de se lier aux récepteurs, certains médicaments agissent sur les enzymes qui régulent la vitesse des réactions chimiques. Les médicaments qui ciblent les enzymes sont classés comme inhibiteurs ou activateurs (inducteurs). Par exemple, la lovastatine, médicament hypocholestérolémiant, inhibe une enzyme appelée HMG-CoA réductase, nécessaire à la production du cholestérol endogène. L'activation des enzymes impliquées dans le métabolisme des contraceptifs oraux correspond à un effet secondaire de la rifampicine (antibiotique). Chez les femmes traitées simultanément par un contraceptif oral et par rifampicine, on peut observer une inefficacité du contraceptif, métabolisé (c'est-à-dire dégradé en composants inactifs) et éliminé plus rapidement que lorsqu'il est administré seul.

Interactions chimiques

Certains médicaments génèrent des effets sans modifier la fonction d'une cellule et sans se fixer à un quelconque récepteur. Par exemple, la plupart des antiacides diminuent l'acide gastrique grâce à des réactions chimiques simples. Les antiacides sont des bases qui interagissent chimiquement avec les acides pour neutraliser l'acide gastrique.

Présentation de la réponse aux médicaments

Ressources du sujet

Chacun réagit différemment aux médicaments. La façon dont une personne réagit à un médicament dépend de nombreux facteurs, notamment :

- Caractéristiques génétiques
- Âge

- Corpulence
- Utilisation d'autres médicaments et compléments alimentaires (tels que des plantes médicinales)
- Consommation de certains aliments (y compris de boissons)
- Présence de maladies (p. ex., des reins ou du foie)
- Conservation du médicament (cas où le médicament est conservé trop longtemps ou au mauvais endroit)
- Développement d'une tolérance et d'une résistance

Le respect des instructions de prise d'un médicament (observance) influence également la réponse. Ces facteurs peuvent influencer la façon dont l'organisme absorbe le médicament, la façon dont l'organisme décompose (métabolise) et élimine le médicament, ou les effets du médicament sur l'organisme.

Étant donné la multitude de facteurs qui influent sur la réponse au médicament, les médecins doivent choisir un médicament approprié pour chaque personne et ajuster minutieusement la dose. Ce processus est plus complexe si les personnes prennent d'autres médicaments et souffrent d'autres maladies, car il y a un risque d'interactions entre les médicaments et entre le médicament et la maladie.

On détermine une dose standard ou moyenne pour chaque nouveau médicament. Mais le concept de la dose moyenne peut s'apparenter à la « taille unique » dans le domaine vestimentaire : Elle peut être adaptée à un grand nombre de personnes, mais ne convenir parfaitement à pratiquement personne. Pour certains médicaments toutefois, la dose n'a pas besoin d'être adaptée puisqu'une même dose convient bien à la quasi-totalité des personnes.

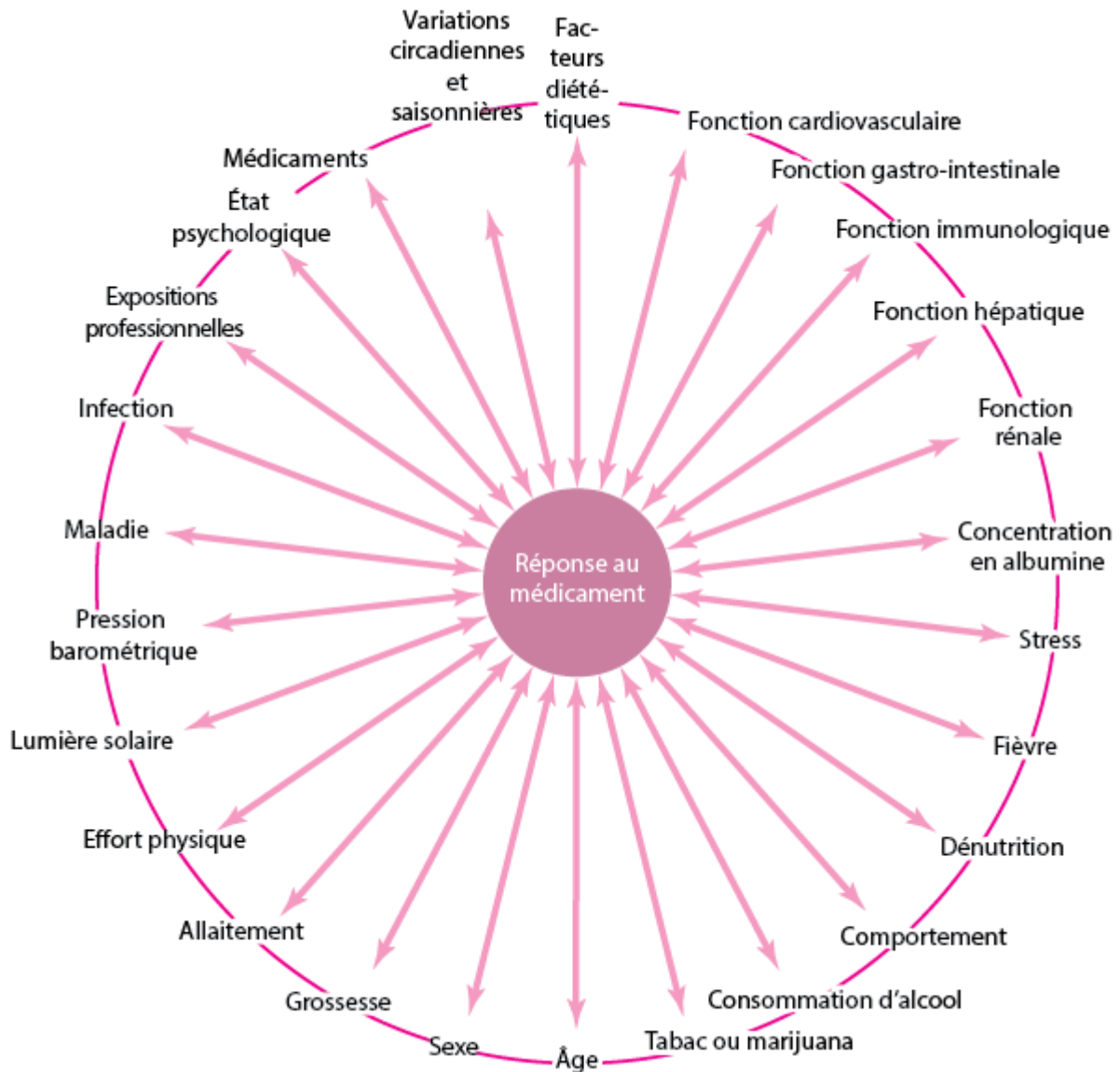
Effets de l'âge sur la réponse au médicament

On observe plus spécifiquement des problèmes liés à la réponse au médicament chez les nourrissons et les personnes âgées. Étant donné que leur foie et leurs reins fonctionnent moins bien, les médicaments décomposés par le foie ou excrétés par les reins ont tendance à s'accumuler, ce qui est une source potentielle de problèmes.

En principe, les personnes âgées ont davantage de troubles que les enfants et les adultes plus jeunes et de ce fait, elles prennent généralement un plus grand nombre de médicaments. Plus les personnes prennent de médicaments, plus il y a de risque qu'elles

rencontrent des problèmes causés par l'interaction entre deux médicaments ou entre le médicament et la maladie. Avec l'âge, les personnes peuvent également avoir plus de mal à suivre des instructions compliquées relatives à la prise des médicaments, comme le fait de prendre le médicament à des horaires très spécifiques ou de devoir éviter certains aliments.

De nombreux facteurs influencent la réponse au médicament



Interactions médicamenteuses

- Interactions médicamenteuses
- Interactions médicaments-nutriments
- Interactions médicament-maladie

effet d'un médicament sur une personne peut ne pas être celui escompté lorsqu'il interagit avec

- Un autre médicament que prennent les personnes (interaction médicamenteuse)
- Des aliments, des boissons ou des compléments que consomment les personnes (interaction médicament-nutriment)
- Une autre maladie dont souffrent les personnes (interaction médicament-maladie)

Les effets des interactions médicamenteuses sont généralement indésirables et parfois néfastes. Les interactions peuvent

- Augmenter les effets d'un ou de plusieurs médicaments, entraînant des effets secondaires ou une toxicité
- Diminuer les effets d'un ou plusieurs médicaments, le traitement devenant alors inefficace

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses peuvent impliquer des médicaments sur ordonnance et des médicaments en vente libre. Les types d'interactions médicamenteuses incluent la cumulation d'effets, l'opposition (antagonisme) et l'altération de la réaction de l'organisme à un des médicaments ou aux deux.

Cumulation d'effets

Lorsque deux médicaments d'effet identique sont ingérés en même temps, leurs effets secondaires peuvent être intensifiés. Ceci peut se produire quand les personnes prennent deux médicaments, en général au moins un en vente libre, contenant le même principe actif. Par exemple, les personnes peuvent ingérer un médicament pour le rhume et un somnifère, tous deux à base de diphénhydramine, ou un médicament pour le rhume et un antalgique contenant tous deux du paracétamol. On s'expose particulièrement à ce type de cumulation d'effet lorsqu'on utilise deux médicaments qui contiennent plusieurs ingrédients ou qui sont vendus sous des dénominations commerciales (ils semblent donc différents, mais contiennent en fait les mêmes ingrédients).

Il est important de connaître les ingrédients d'un médicament, de même que de vérifier chaque nouveau médicament pour éviter une cumulation d'effet. Par exemple, de

nombreux antalgiques de prescription contiennent un opioïde et du paracétamol. Les personnes qui prennent ce type de produits sans savoir ce qu'ils contiennent pourraient leur associer du paracétamol en vente libre pour un soulagement supplémentaire, entraînant un risque de toxicité.

Des problèmes similaires liés à la cumulation d'effet peuvent survenir lorsque les personnes prennent deux médicaments différents ayant le même effet. Il est plus probable d'observer ce phénomène chez des personnes qui voient plusieurs médecins, qui se procurent des médicaments sur ordonnance dans plus d'une pharmacie, ou les deux. Les médecins qui ne savent pas ce que d'autres praticiens ont prescrit peuvent par inadvertance prescrire des médicaments similaires. Par exemple, on peut observer une sédation excessive et des étourdissements lorsque deux médecins prescrivent en même temps un agent favorisant l'endormissement ou lorsque l'un d'entre eux prescrit un agent d'endormissement et que l'autre prescrit un autre médicament (tel qu'un anxiolytique) ayant des effets sédatifs similaires.

On peut réduire ce risque de duplication en tenant chaque médecin au courant de tous les médicaments pris et en se procurant tous les médicaments sur ordonnance auprès d'une seule pharmacie. Il est utile de tenir à jour une liste écrite de tous les médicaments qui sont pris et d'amener celle-ci à chaque consultation chez le médecin. De la même manière, on ne doit pas prendre de médicaments prescrits auparavant (de type somnifère ou antalgique) sans vérifier auprès du médecin ou du pharmacien, car ce médicament peut dupliquer l'effet ou interagir autrement avec l'un des médicaments actuels.

Antagonisme

Deux médicaments qui ont des effets antagonistes peuvent interagir, réduisant ainsi l'efficacité de l'un ou des deux. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, que l'on prend pour soulager la douleur, peuvent engendrer une rétention de sel et de liquides. Les diurétiques, comme l'hydrochlorothiazide et le furosémide, permettent d'éliminer l'excès hydrosodé. En cas de prise simultanée de ces deux médicaments, les AINS peuvent limiter l'effet bénéfique des diurétiques. Certains bêtabloquants (tels que le propranolol), utilisés pour contrôler l'hypertension et les maladies cardiaques, s'opposent à l'action des stimulants bêta-adrénergiques (tels que le salbutamol) prescrits dans l'asthme. Ces deux types de médicaments agissent sur les mêmes récepteurs cellulaires bêta2-adrénergiques (voir tableau Des cibles dans l'organisme : récepteurs cellulaires), mais l'un les bloque tandis que l'autre les stimule.

Altération

Il arrive qu'un médicament modifie la façon dont l'organisme absorbe, distribue, métabolise ou excrète un autre médicament (voir [Administration des médicaments et pharmacocinétique](#)).

Les médicaments qui neutralisent l'acidité, tels que les antihistaminiques 2 (anti-H2) et les inhibiteurs de la pompe à protons, augmentent le pH de l'estomac et diminuent l'absorption de certains médicaments comme le kétoconazole, indiqué dans les infections fongiques.

De nombreux médicaments sont décomposés et inactivés (métabolisés) par certaines enzymes du foie. Certains médicaments influent sur ces enzymes hépatiques, soit en renforçant soit en atténuant leur activité, et peuvent conduire à l'inactivation d'un autre médicament de façon plus rapide ou plus lente que la normale. Par exemple, en renforçant l'activité des enzymes hépatiques, les barbituriques comme le phénobarbital inactivent plus rapidement l'anticoagulant warfarine, diminuant ainsi son efficacité lorsque le médicament est pris pendant la même période. À l'inverse, en diminuant l'activité du système enzymatique, les médicaments comme l'érythromycine et la ciprofloxacine peuvent accroître l'activité de la warfarine, entraînant un risque d'hémorragie. Lorsque des personnes sous warfarine utilisent des médicaments qui affectent les enzymes du foie, les médecins suivent de près ces personnes et ajustent la dose de warfarine pour compenser cet effet. La dose de warfarine doit encore être ajustée à l'arrêt d'autres médicaments. Bien d'autres médicaments ont une incidence sur les enzymes hépatiques.

Les substances chimiques contenues dans la fumée de cigarette peuvent augmenter l'activité de certaines enzymes hépatiques. Par conséquent, le tabac diminue l'efficacité de certains médicaments tels que la théophylline (médicament qui dilate les voies respiratoires, appelé bronchodilatateur).

Certains médicaments modifient la vitesse d'élimination rénale d'un autre médicament. Par exemple, de fortes doses de vitamine C augmentent l'acidité des urines, modifiant ainsi la vitesse d'élimination et l'activité de certains médicaments. Autre exemple, la vitesse d'excrétion peut être diminuée pour des médicaments acides, tels que l'aspirine, mais peut être augmentée pour les médicaments alcalins tels que la pseudoéphédrine. En raison de la multitude d'interactions médicamenteuses, les médecins et les pharmaciens sont nombreux à limiter le risque de problèmes en consultant des ouvrages de référence et des logiciels informatiques au moment de prescrire ou de délivrer des

médicaments supplémentaires. Dans la plupart des pharmacies, les commandes et les prescriptions de médicaments sont examinées au moyen d'un système informatique qui vérifie automatiquement le risque d'interactions médicamenteuses.

Comment réduire le risque d'interactions médicamenteuses

- Consulter le médecin ou le pharmacien avant de prendre tout nouveau médicament, y compris des médicaments en vente libre et des compléments alimentaires tels que des plantes médicinales.
- Établir une liste de tous les médicaments pris. Mettre cette liste à jour périodiquement avec le médecin ou le pharmacien.
- Établir une liste des troubles. Revoir périodiquement cette liste avec le médecin.
- Choisir un pharmacien qui fournisse un service complet (dont le contrôle d'éventuelles interactions) et qui maintienne un profil pharmacologique complet pour chaque personne. Se servir toujours chez le même pharmacien.
- Connaître les effets de tous les médicaments prescrits.
- Se renseigner sur les effets secondaires possibles des médicaments.
- Savoir de quelle manière et à quelle heure prendre les médicaments, et s'ils peuvent être administrés en même temps que d'autres médicaments.
- Faire contrôler l'utilisation des médicaments en vente libre par le pharmacien. Discuter avec lui de tout trouble en cours ou médicament prescrit.
- Prendre les médicaments conformément aux instructions.
- Signaler au médecin ou au pharmacien tout symptôme qui pourrait avoir un lien avec la prise d'un médicament.
- Si on consulte plus d'un médecin, veiller à ce que chaque médecin soit au courant de tous les médicaments pris.

Interactions médicaments-nutriments

Le terme « nutriments » englobe les aliments, les boissons (y compris l'alcool) et les compléments alimentaires. La consommation de ces substances peut altérer les effets des médicaments que prend la personne.

Aliment

Comme la nourriture, les médicaments administrés par voie orale sont absorbés par la muqueuse gastrique ou l'intestin grêle. Par conséquent, la présence d'aliments dans le tube digestif peut réduire l'absorption d'un médicament. De telles interactions peuvent souvent être évitées en prenant le médicament 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires, y compris les plantes médicinales, sont des produits qui (à l'exclusion du tabac) contiennent, par exemple, des vitamines, des sels minéraux, des aromates ou des acides aminés et sont administrés en supplément du régime normal. La réglementation des compléments suit celle des aliments, pas des médicaments, c'est pourquoi ils ne sont pas testés de manière aussi approfondie. Ils peuvent toutefois interagir avec des médicaments délivrés sur ordonnance ou achetés en vente libre. Les personnes qui prennent des compléments alimentaires doivent en informer leurs médecins et leurs pharmaciens, de manière à éviter les interactions.

Alcool

Bien que de nombreuses personnes ne considèrent pas l'alcool comme un nutriment, celui-ci altère les processus de l'organisme et interagit avec de nombreux médicaments. Par exemple, prendre de l'alcool avec l'antibiotique métronidazole peut provoquer des bouffées de chaleur, des maux de tête, des palpitations ainsi que des nausées et des vomissements. Les médecins ou les pharmaciens peuvent répondre aux questions sur d'éventuelles interactions entre alcool et médicament.

Interactions médicament-maladie

Il arrive que des médicaments bénéfiques dans un trouble s'avèrent nocifs dans une autre. Par exemple, certains bêtabloquants pris pour une maladie cardiaque ou une hypertension artérielle peuvent aggraver l'asthme ou compliquer la détection de l'hypoglycémie chez les diabétiques. Certains médicaments contre le rhume peuvent aggraver le glaucome. Les personnes doivent informer leur médecin de toutes les maladies dont elles souffrent avant que celui-ci ne leur prescrive un nouveau médicament. Diabète, hypertension ou hypotension, glaucome, hypertrophie de la prostate, incontinence urinaire et insomnie

sont à signaler, car les personnes souffrant de ces maladies sont davantage sujettes à des interactions médicament-maladie.

Les interactions médicament-maladie peuvent survenir à tout âge, mais elles sont fréquentes chez les personnes âgées qui sont sujettes à plusieurs maladies .

● 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 qui est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire les micro-organismes. ayant les propriétés suivantes :

- - Activité antibactérienne (bactériostatique ou bactéricide)
- - Activité en milieu organique
- - Toxicité modérée permettant l'usage par voie générale
- - 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.

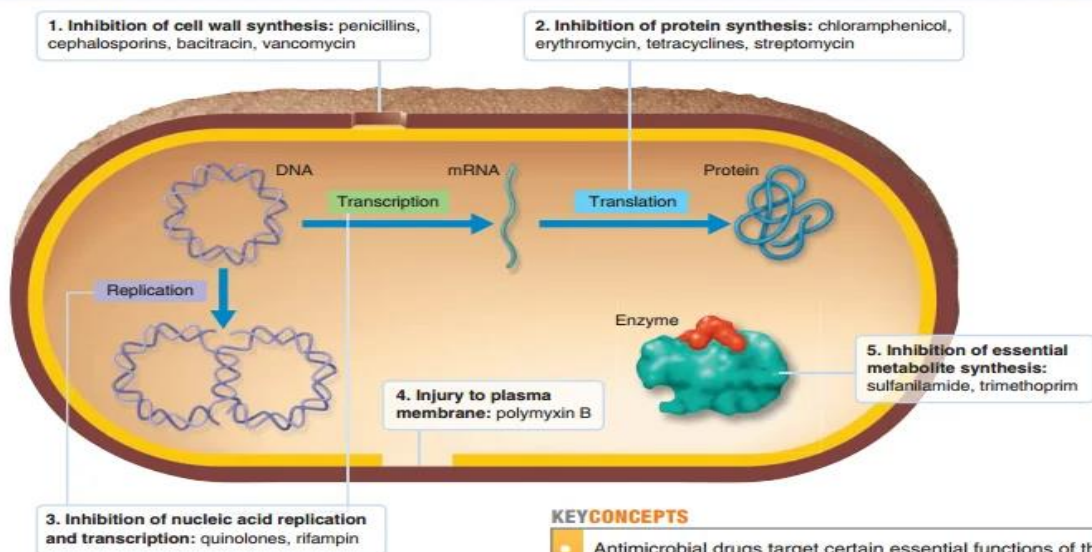
❖ **Antibiotique bacteriostatique:**

Arrête la croissance des bactéries en empêchant leur prolifération facilitant ainsi leur destruction par les défenses de l'hôte. Effet réversible

❖ **Antibiotique bactericide:**

Tue les bactéries, préféré en cas d'infection grave et/ou d'inoculum important et chez les patients immunodéprimés . Effet irréversible.

Major Action Modes of Antimicrobial Drugs



KEY CONCEPTS

- Antimicrobial drugs target certain essential functions of the microbe. Mechanisms of action include inhibiting cell wall synthesis, inhibiting protein synthesis, inhibiting nucleic acid synthesis, injuring the plasma membrane, or inhibiting synthesis of essential metabolites.
- The antimicrobial drug must not interfere with essential functions of the microbe's host.

● Classification des antibiotiques

≡ La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- ⚡ **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- ⚡ **Mode 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 (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.)

≡ 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.

1-Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

β lactamines glycopeptides fosfomycine Cycloserine bacitracine

2-Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

Polymixines

3- Inhibiteurs de la synthèse des protéines

Aminosides Tétracyclines Phénicolés Macrolides-Lincosamides-Streptogramines L'acide
fisudique.

4- Inhibiteurs des acides nucléiques

Quinolones Rifamycines Nitrofuranes Novobiocine Nitroimidazoles.

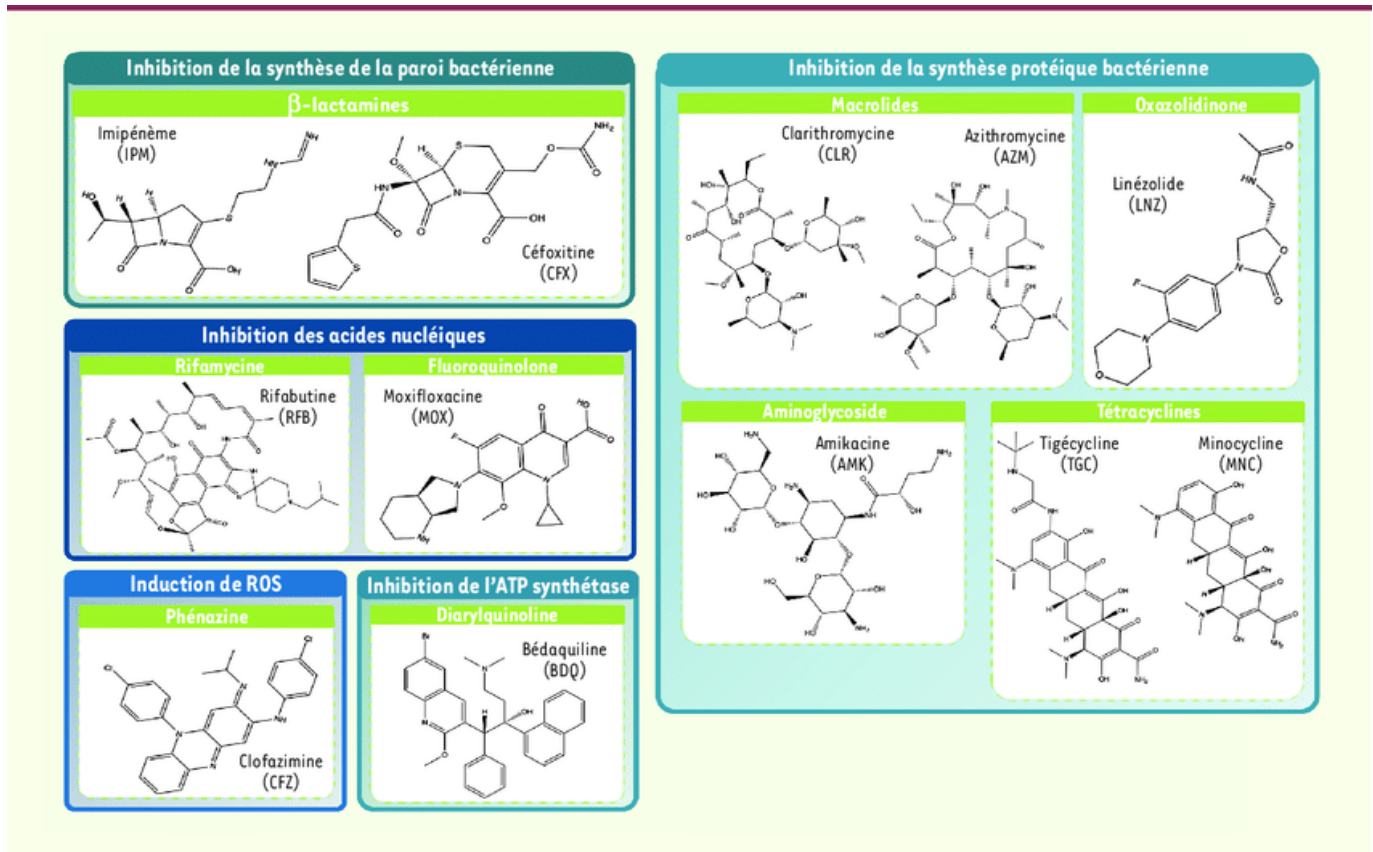


Figure 2 : structure chimiques des famille d'antibiotiques .

Beta-lactamines | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité

- I . Mécanisme d'action de Beta-lactamines
- II . Classification des Beta-lactamines
 - 1-Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique,
 - **① Pénames**
 - A. Groupe de la pénicilline G
 - B. Groupe de la pénicilline M
 - C. Pénicillines du groupe A
 - D. Les carboxypénicillines
 - E. Les acyluréidopénicillines
 - F. Les amidinopénicillines
 - G. Pénicillines sulfones
 - **② Oxapénames ou clavames**
 - **③ Carbapénèmes**
 - 2- Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique,

- ① Céphalosporines de première génération
- ② Céphalosporines de deuxième génération
- ③ Céphalosporines de troisième génération
- ④ Céphalosporines de quatrième génération
- ⑤ Les nouvelles céphalosporines
- 3-Les monobactames.

≡ **La famille des b-lactamines** comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par :

- La présence d'un cycle b-lactame indispensable à l'activité antibiotique,
- une faible toxicité,
- un mode d'action fort complexe sur des protéines de la membrane cytoplasmique, dénommées protéines liant la pénicilline (PLP) ou penicillin binding proteins.

I . Mécanisme d'action de Beta-lactamines

- Les **β-lactamines** sont des molécules cycliques qui interfèrent avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane.
- Elles présentent une analogie structurale entre le noyau β-lactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine du pentapeptide constitutif du peptidoglycane.
- Leur reconnaissance par les transpeptidases et les carboxypeptidases (PLP) aboutit à la fixation du cycle β-lactame sur le site actif de ces enzymes cibles, qui comporte en général une sérine.
- Cette fixation entraîne une ouverture du cycle β-lactame par rupture de la liaison amide et une acylation du site actif sérine avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne.
- La fixation est irréversible et l'antibiotique se comporte comme un substrat suicide. Les β-lactamines n'ont en revanche pas d'action sur la transglycosylation.

II . Classification des Beta-lactamines

Les **β -lactamines** sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base. La structure du noyau de base, qui comporte toujours le cycle β -lactame, permet de répartir ces produits en trois grands groupes:

Les β -lactamines		
Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique	Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique	Les monobactames
Les pénames	Les pénicillines du groupe G	Les céphalosporines de 1 ^{ère} génération
	Les pénicillines du groupe M	Les céphalosporines de 2 ^{ème} génération
	Les pénicillines du groupe A	Les céphalosporines de 3 ^{ème} génération
	Les carboxypénicillines	Les céphalosporines de 4 ^{ème} génération
	Les acyluréidopénicillines	Les nouvelles céphalosporines
	Les amidinopénicillines	Les oxacéphèmes
	Les pénicillines sulfones	
Les oxapénames		
Les carbapénèmes		

figure 3 : classification des beta lactamines .

1-Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique

① Pénames:

≡ Leur noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle thiazolidine, spécifique des pénicillines (Noyau péname) .

①- A. Groupe de la pénicilline G :

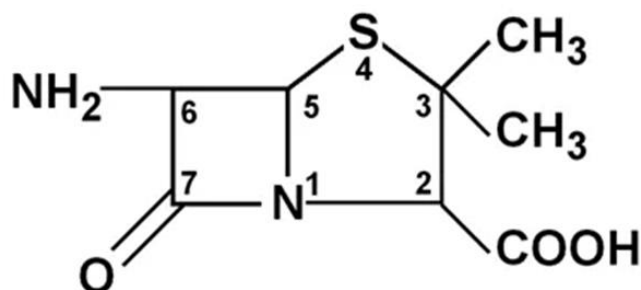
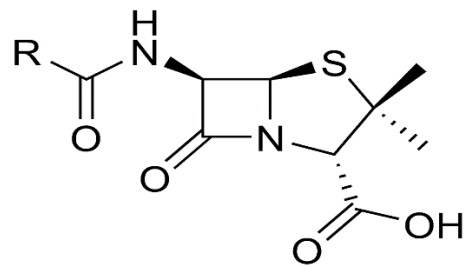


Figure 4 : structure de la pénicilline G

≡ Structure de la pénicilline G

La benzylpénicilline connue sous le nom de pénicilline G, possède un acide phénylacétique en position 6. Elle ne passe pas la barrière digestive car elle est rapidement hydrolysée en milieu acide et ne peut donc pas être utilisée par voie orale.



La modification de cette chaîne latérale en 6 par une liaison oxygène aboutit à des composés plus stables : les phénoxyéthylpénicillines (pénicillines V) qui peuvent être utilisés par voie orale.

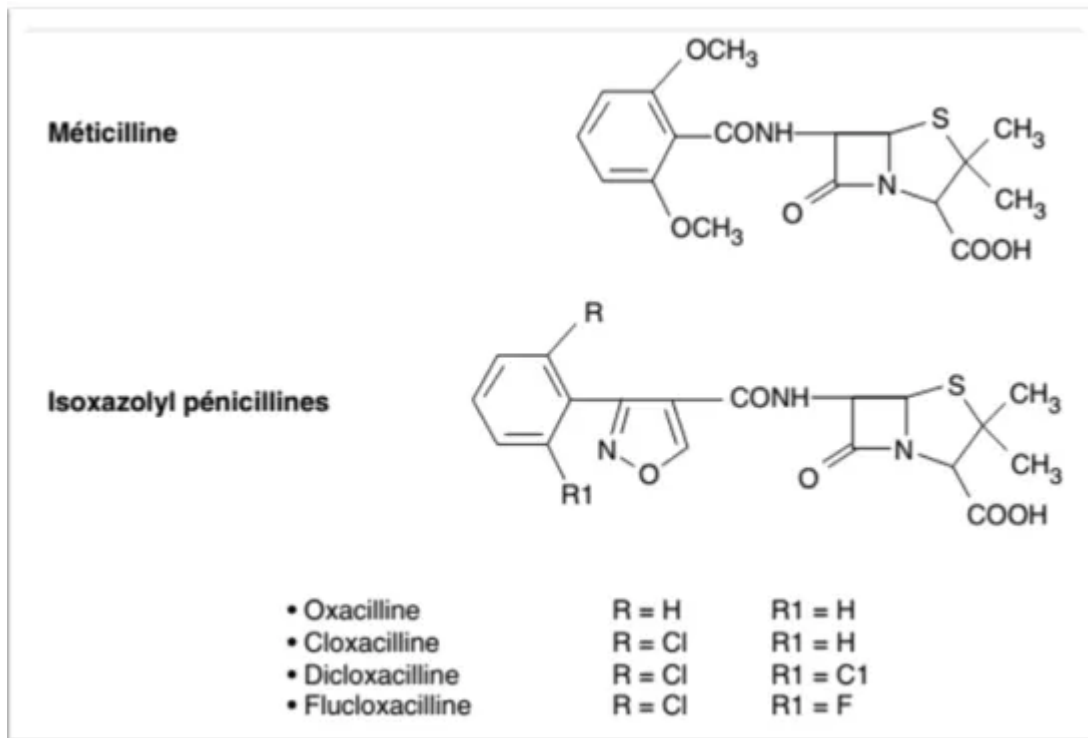


Figure 5 : Spectre d'activité de la pénicilline G

Toutes ces **pénicillines** ont une activité identique contre les cocci à Gram positif et négatif, ainsi que contre quelques bacilles à Gram positif comme les Corynébactéries ou les Clostridium.

Les bacilles à Gram négatif, naturellement résistants par imperméabilité, ne sont inhibés que par de très fortes concentrations qui ne peuvent pas être atteintes en thérapeutique.

Les pénicillines G et V sont inactives sur les staphylocoques producteurs de pénicillinase.

≡ Structure de la pénicilline M

L'addition de nouvelles chaînes en position 6 au noyau pénicilline a permis d'empêcher l'attachement des pénicillinases des staphylocoques (un encombrement stérique autour du noyau bêtalactame) et ainsi d'obtenir des pénicillines qui résistent à l'hydrolyse.

Le premier produit obtenu, la méticilline n'était administrable que par voie parentérale du fait d'une destruction rapide par les sucs gastriques, alors que l'oxacilline, la cloxacilline, la dicloxacilline ou la flucloxacilline sont utilisables par voie orale.

≡ Spectre d'activité de la pénicilline M

Le même que celui de la pénicilline G et ses dérivés. Cependant, en dehors de *S. aureus* producteur de pénicillinase (plus de 90 % des *S. aureus*), ces produits ont une moins bonne activité intrinsèque que la pénicilline G et ses dérivés.

Structure pénicillines du groupe A

La première des amino-pénicillines, l'ampicilline (ou aminobenzylpénicilline) a été obtenue en modifiant la benzylpénicilline par le branchement d'un radical aminé (NH₂) sur sa chaîne latérale en position 6.

Cette modification lui confère une meilleure stabilité en milieu acide et élargit le spectre.

L'amoxicilline, analogue structural de l'ampicilline, a comme avantages une meilleure pharmacocinétique, une meilleure absorption orale et une activité plus rapidement bactéricide que l'ampicilline.

Spectre d'activité pénicillines du groupe A

- Actives sur de nombreux bacilles à Gram négatif non naturellement producteurs de β -lactamases constitutives comme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp..
- L'activité est plus forte que celle de la pénicilline G sur les streptocoques et sur *Enterococcus faecalis*.
- Inactivées par les pénicillinases y compris celle du staphylocoque.
- Inactives sur les bacilles à Gram négatif naturellement producteurs de céphalosporinases (certaines entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

≡ Structure carboxypénicillines

Ces pénicillines ont un groupement carboxyl (COOH) sur la chaîne latérale en C6 en position α de l'acide 6-amino-pénicillanique. La présence d'un groupement benzyl différencie la carbénicilline de la ticarcilline qui a un groupement thiényl.

Spectre d'activité carboxypénicillines

Les carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline) sont des produits administrés par voie parentérale (et inactifs per os) qui se différencient des aminopénicillines par un spectre encore plus étendu sur les bacilles à Gram négatif, englobant en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, ou des entérobactéries comme les *Proteus indole positif*, *Serratia* spp, *Enterobacter* spp ou *Citrobacter freundii*.

Toutes ces espèces sont résistantes aux aminopénicillines par l'action conjuguée de :

- -la barrière de perméabilité de leur membrane externe ;
- - l'hydrolyse dans l'espace périplasmique bactérien par une β -lactamase constitutive chromosomique.

Cependant, cette augmentation d'activité sur les bacilles à Gram négatif par rapport aux aminopénicillines est compensée par une activité plus faible sur les bactéries à Gram positif, en particulier *E. faecalis* et sur *H. influenzae*.

≡ Structure acyluréidopénicillines

Ces pénicillines ont en commun la substitution du groupement urée sur la chaîne latérale en C6 en position α de l'acide 6-amino-pénicillanique.

② Oxapénames ou clavames

≡ Structure de l'acide clavulanique

Le noyau clavame dérive du noyau péname par substitution du soufre en position 1 par un oxygène.

≡ Spectre d'activité de l'acide clavulanique

L'acide clavulanique a par lui-même une activité antibactérienne propre, mais c'est surtout un inhibiteur progressif et irréversible de la plupart des β -lactamases de la classe A d'Ambler en se fixant sur leurs sites actifs.

Il est administré en association avec une autre β -lactamine comme l'amoxicilline ou la ticarcilline, ce qui permet de récupérer au moins partiellement leur activité en présence de souches bactériennes productrices de β -lactamases.

③ Carbapénèmes : Imipénème, mérépénème, ertapénème, doripénème

≡ Structure des carbapénèmes

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines (pénams) par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3. Ils dérivent de la thiénamycine, produite naturellement par *Streptomyces cattleya*.

≡ Relation structure-activité des carbapénèmes

-L'introduction du carbone dans le noyau pentagonal renforce le pouvoir de fixation aux protéines cibles.

-Les carbapénèmes possèdent en position 6 un groupement hydroxyéthyle. Ce groupement assure une stabilité importante vis-à-vis de l'action d'une grande variété de b-lactamases et augmente l'activité vis-à-vis d'espèces.

-Des modifications de substituant en position 2 sont responsables d'un gain d'activité in vitro du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif.

NB: En raison d'une dégradation rapide in vivo par la dehydropeptidase (DHP-1) des tubules rénaux proximaux, l'imipénème doit être co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine qui prévient en outre la néphrotoxicité naturelle de l'antibiotique.

≡ Spectre d'activité des carbapénèmes

-Toutes les molécules sont actives in vitro sur les bactéries à Gram positif sauf sur les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques (cependant, Seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'Enterococcus faecalis)

-Les entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes y compris les souches BLSE ou celles du groupe III productrices de céphalosporinase de haut niveau. En général, les CMI de l'imipénème vis à vis des entérobactéries sont plus élevées que celles des 3 autres molécules.

-L'imipénème, le doripénème et le méropénème ont une activité comparable sur P. aeruginosa et A. baumannii, seule l'ertapénème n'a qu'une activité marginale sur ces deux germes. Vis-à-vis de P. aeruginosa, le doripénème est plus actif que les autres carbapénèmes

-Les 4 molécules sont très actives sur l'ensemble des bactéries anaérobies à Gram positif ou à Gram négatif, en association avec l'amikacine sur Nocardia spp.

≡ Nouvelles molécules des carbapénèmes

❖ **Imipénème-relebactam:**

Le relebactam est un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A et C qui permet de restaurer l'efficacité in vitro de l'imipénème contre les entérobactéries productrices de carbapénémases. En cours de développement, non disponible à la commercialisation

Le relebactam est un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A et C qui permet de restaurer l'efficacité in vitro de l'imipénème contre les entérobactéries productrices de carbapénèmases. En cours de développement, non disponible à la commercialisation

❖ Méropénème-varbobactam

Le varbobactam est un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A, C et certaines D. L'association est peu active sur les *P. aeruginosa* carbapénèmes-résistant et inactif sur *A baumannii*

L'association n'est pas encore commercialisée dans l'attente des résultats des études cliniques de phase III.

❖ Méropénème-nacubactam :

Le nacubactam est un nouveau inhibiteur de bêta-lactamase a un double mode d'action:

- -en tant qu'inhibiteur des sérine bêta-lactamases (classes A, C et D)
- - en tant qu'inhibiteur de la PLP2 d'Enterobactéries entraînant une activité antibactérienne qui peut en outre se traduire par un Effet «activateur» en association avec les bêta-lactamines.

2- Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique :

Leur noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle dihydrothiazine (noyau céphème). On retrouve au sein de ce groupe l'ensemble des céphalosporines.

Suivant les substitutions effectuées sur les carbones du noyau céphème, on modifie soit la stabilité aux b-lactamases (radicaux R1, R3, R4), soit l'activité intrinsèque (radical R1 et/ou R2) ou la pharmacocinétique (radical R2).

D'autres substitutions peuvent modifier la vitesse de pénétration au travers des porines de la membrane externe, l'affinité de l'antibiotique pour les PLP ou son pouvoir inducteur sur les b-lactamases constitutives.

① Céphalosporines de première génération

≡ Spectre d'activité Céphalosporines de première génération

-Cocci à Gram positif, essentiellement les streptocoques et les staphylocoques sensibles à la méthicilline

-Quelques entérobactéries ne produisant pas de céphalosporinase inductible comme E. coli, les salmonelles, P. mirabilis ou Klebsiella spp.

Elles sont hydrolysées facilement par les β -lactamases acquises.

② Céphalosporines de deuxième génération

≡ Spectre d'activité Céphalosporines de deuxième génération

Ils ont un spectre un peu élargi au sein des entérobactéries avec des variations suivant les molécules.

Les céphamycines comme la céfoxitine et le céfotétan leur sont rattachées du fait de leur spectre très proche étendu à certaines entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu et aux anaérobies à Gram négatif.

. Les céphamycines présentaient l'avantage par rapport aux classes précédentes de céphalosporines, d'une plus grande résistance à l'hydrolyse des β -lactamases de classe A en particulier les pénicillinases de type TEM et SHV.

Elles sont actives sur les staphylocoques sensibles à la méthicilline, sur S. pneumoniae sensible à la pénicilline mais sans gain notable par rapport aux céphalosporines de première génération.

Inactives sur Pseudomonas aeruginosa.

② Céphalosporines de troisième génération

≡ Spectre d'activité Céphalosporines de troisième génération

Ces céphalosporines se caractérisent par une puissante activité antibactérienne vis-à-vis d'Haemophilus, des entérobactéries, de Neisseria meningitidis et de Neisseria gonorrhoeae.

Leur action sur les bactéries à Gram négatif est dix à 100 fois plus puissante que celle des céphalosporines de première et deuxième générations. En outre, leur spectre inclut les cocci

à Gram positif comme les streptocoques β -hémolytiques des groupes A, B, C, G et *Streptococcus pneumoniae* pour certaines d'entre elles.

La plupart d'entre elles, comme le céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftizoxime, le céfixime ou le cefpodoxime ont cependant une activité restreinte sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp.

☐ Céfotaxime :

La substitution en R1 par un hétérocycle amino-2-thiazolyl accroît l'activité antibactérienne vis-à-vis des bacilles à Gram négatif. Il permet une acylation maximale et irréversible des transpeptidases pariétales avec une augmentation de l'affinité pour les PLP3 des entérobactéries.

La présence de ce volumineux radical confère par l'encombrement stérique du noyau β -lactame une certaine résistance à l'hydrolyse par les β -lactamases.

L'introduction sur la chaîne latérale branchée sur le carbone 7 en position α d'un groupement méthoxy-imino augmente considérablement la stabilité vis-à-vis des β -lactamases.

☐ Ceftazidime :

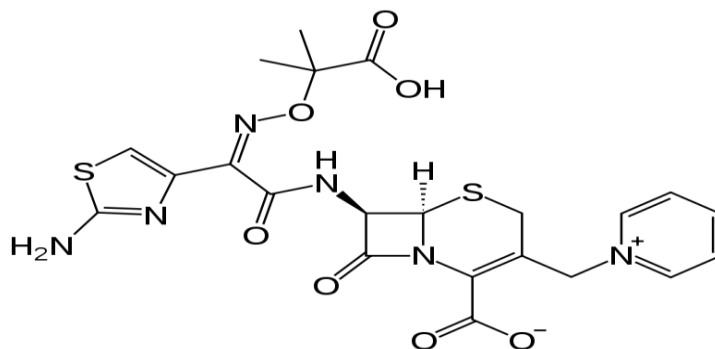


Figure 7 : structure de Ceftazidime

Pour la ceftazidime, l'introduction de l'hétérocycle pyridinium chargé positivement en position 3 associé à une charge négative en 7 favorise le passage à travers la membrane externe de *P. aeruginosa*. Egalement

elle possède un groupement carboxypropyl-oxy-imino en position latérale qui protège davantage le noyau β -lactame des β -lactamases de *P. aeruginosa* et renforce son activité vis-

à-vis de cette espèce mais la présence de ce radical carboxy diminue l'affinité pour les PLP des streptocoques et des staphylocoques par rapport aux autres molécules.

□ Céfopérazone

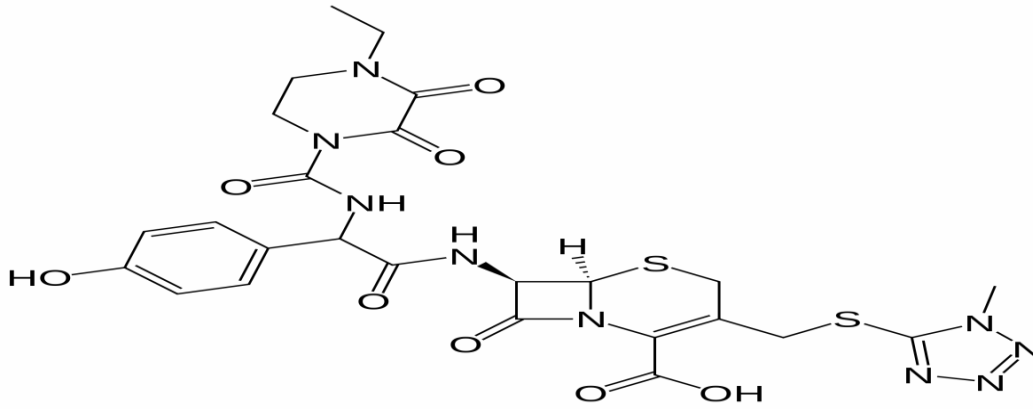


Figure 8 : structure chimique de Céfopérazone

La présence du radical α -pipérazine-dione en R1 assure une forte élimination biliaire, augmente l'activité contre *P. aeruginosa*, mais confère une activité inférieure sur les entérobactéries due à une moindre résistance aux β -lactamases plasmidiques de type TEM très fréquentes chez les entérobactéries.

La présence en position 3 du méthyl-thiotétrazole s'accompagne d'une augmentation de l'affinité pour les PLP3.

□ Cefsulodine :

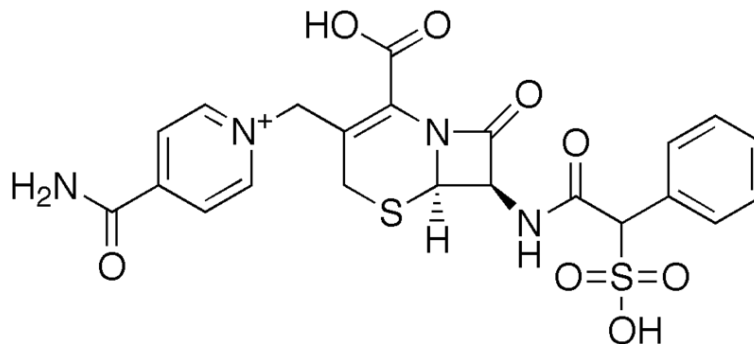


figure 9 : structure chimique de Cefsulodine

C'est une céphalosporine anti-Pseudomonas à spectre étroit. La bonne activité anti-Pseudomonas repose sur l'association d'une charge négative en 7 et d'une charge positive sur l'azote du pyridinium : le radical R1 constitué d'un groupement α -sulfo-phényl chargé négativement confère à la cefsulodine une activité accrue sur *P. aeruginosa* et une faible activité sur les entérobactéries.

La présence d'une substitution du pyrimidium par un groupement carbamoyl en R2 assure une grande stabilité à la dégradation par les diacétylases.

Nouvelle molécule : C3G + inhibiteur de bêta lactamases

❖ Ceftazidime-avibactam (Zavicefta®):

Première association d'un nouvel inhibiteur de bêta-lactamases à une ancienne bêta-lactamine à être autorisée par l'EMA (European medicines agency) et la FDA (food and drugs administration), la ceftazidime-avibactam est active sur la majorité des entérobactéries. En effet, l'avibactam inhibe l'activité de la plupart des bêta-lactamases (bêta-lactamases de classe A, C et certaines D).

Néanmoins, il reste inefficace sur les métallo-bêta-lactamases (classe B) et l'association ceftazidime-avibactam est inactive sur la majorité des bactéries à Gram positif et les anaérobies elle est aussi efficace que des carbapénèmes dans des infections urinaires ou intra-abdominales.

④ Céphalosporines de quatrième génération

Présentent un gain d'activité sur les cocci à Gram positif, une activité sur *P. aeruginosa* et une meilleure résistance à l'hydrolyse par les céphalosporines hyperproduites.

Elles ont une faible affinité pour les céphalosporinases présentes dans l'espace périplasmique de certaines espèces comme *P. aeruginosa* ou *Enterobacter spp.*

La présence du groupement polaire bicyclique cyclopentopyridinium élargit le spectre des amino-2-thiazole méthoxy iminocéphalosporines (cefpirome) à *P. aeruginosa*, à *S. aureus* sensible à la méthicilline et à un moindre degré aux entérocoques.

Nouvelle molécule :

❖ Cefepime / zidebactam :

: a montré une activité puissante contre les entérobactéries et *P. aeruginosa* produisant diverses b-lactamases y compris les BLSE, les KPC, les AmpC et les MBL.

5 Les nouvelles céphalosporines

a-Ceftobiprole 5^{ème} génération

• Spectre d'activité :

Une céphalosporine semi-synthétique a été obtenue à partir du noyau cephem par modifications en C3 et C7 permettant d'augmenter sa liposolubilité, son affinité pour la protéine de liaison aux pénicillines (PLP-) 2a et sa stabilité aux β -lactamases. Il est administré sous la forme d'une prodrogue hydrosoluble : le ceftobiprole medocaril.

• Spectre d'activité :

Il se traduit par une bactéricidie bien documentée vis-à-vis des cocci Gram +. Le ceftobiprole inhibe également la croissance de nombreuses entérobactéries, de certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter* sp., avec un spectre assez proche de celui du céfépime vis-à-vis de ces bacilles Gram négatif (BGN).

Ce n'est clairement pas dans cette indication que le ceftobiprole se distingue des autres β -lactamines à large spectre mais son activité vis-à-vis de nombreux BGN d'acquisition nosocomiale pourrait permettre en théorie son utilisation en monothérapie dans les contextes où les SARM, les entérobactéries et les BGN non fermentants sont possiblement en cause (neutropénies fébriles, pneumopathies acquises sous ventilation, autres infections nosocomiales sévères)

b-Ceftaroline : 5^{ème} génération

• Spectre d'activité :

La ceftaroline a été obtenue à partir de la modification de la céphalosporine de 4^e génération cefozoprane. La prodrogue, la ceftaroline fosamil, est rapidement convertie dans le plasma dans la forme bioactive, la ceftaroline.

• Spectre d'activité :

La FDA a retenu un seuil de sensibilité à 1 —g/ml. Avec ce seuil de sensibilité, les espèces sensibles à la ceftaroline sont :

- Les bactéries à Gram positif : *S. aureus*, y compris les souches résistantes à la méticilline, les staphylocoques coagulase négative, *S. pneumoniae* y compris pour le PLP2x des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*
- Les bactéries à Gram négatif : *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*
- Les bactéries à Gram-positif naturellement résistantes sont *E. faecalis*, *E. faecium*.
- Parmi les bactéries à Gram négatif, *P. mirabilis*, *Providencia sp.*, *S. marscecens*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter sp.* sont naturellement résistantes.

La ceftaroline est dégradée par les céphalosporinases et les bêta-lactamases à spectre étendu des entérobactéries productrices.

c-Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa®)

La ceftolozane-tazobactam est l'association d'une C5G à un ancien inhibiteur de bêta-lactamases. La ceftolozane est particulièrement active sur les *P. aeruginosa* y compris les souches présentant de multiples résistances (pipéracilline, aminosides, fluoroquinolones, carbapénèmes, ceftazidime).

L'association avec le tazobactam permet d'être actif sur les entérobactéries productrices de BLSE. Commercialisée en Europe et aux États-Unis, elle est indiquée dans le traitement des infections intra-abdominales et urinaires compliquées.

d-Cefiderocol

Le cefiderocol est une céphalosporine sidérophore dont le mécanisme d'action est basé sur la destruction de la paroi bactérienne grâce au complexe formé avec l'ion ferrique. In vitro, il est actif sur l'ensemble des BGN y compris les *Acinetobacter baumannii* et *P. aeruginosa* multirésistants.

Les résultats des premiers essais cliniques de phase III sont très attendus. À ce stade de développement, il est considéré comme l'une des plus grandes innovations de ces dernières années dans la lutte contre les BGN.

3- Monobactames :

• Spectre d'activité :

Le noyau des monobactames est limité au cycle b-lactame.

Le seul produit utilisé actuellement est l'aztréonam.

• Spectre d'activité :

Une chaîne latérale aminothiazolyl lui confère une très bonne activité contre les bactéries à Gram négatif aérobies et plus particulièrement contre les entérobactéries pour lesquelles il possède une activité comparable à celle des céphalosporines de troisième génération en raison de sa bonne stabilité vis-à-vis des β -lactamases. Son activité s'étend à *P. aeruginosa*.

Il n'a en revanche aucune activité sur les bacilles à Gram positif et les anaérobies.

• Nouvelles molécules :

❖ Aztréonam-avibactam :

L'aztréonam-avibactam associe une monobactame (l'aztréonam) non hydrolysée par les métallo-béta-lactamases à un inhibiteur des bêta-lactamases de classes A, C et certaines D (l'avibactam).

Cette association permettrait d'assurer une efficacité sur l'ensemble des entérobactéries. Elle est actuellement en phase de développement.

Les **glycopeptides** sont une famille originale d'antibiotique, dont les deux seuls représentants utilisés en clinique humaine sont la vancomycine et la teicoplanine.

les **glycopeptides** (La vancomycine, la teicoplanine, l'oritavancine, la télavancine et la dalbavancine) sont des antibiotiques **actifs sur les bactéries à Gram positif**, sont considérés comme les antibiotiques de référence pour le traitement des infections à entérocoque résistant à l'amoxicilline et à SARM.

≡ Vancomycine (glycopeptide)

Découverte en 1956, naturellement produite par *Streptomyces orientalis*.

≡ Teicoplanine (lipoglycopeptide)

Identifiée en 1978, produite par fermentation d'une souche d'actinomycètes : *Actinoplanes teichomyceticus*

≡ Dérivés hémi-synthétiques des glycopeptides

Trois dérivés hémi-synthétiques des glycopeptides naturels, appelés lipoglycopeptides, sont en cours de développement pour le traitement des bactéries à Gram positif multirésistantes :

- **La dalbavancine** dérivée de la teicoplanine
- La **télavancine** et l'**oritavancine** analogues de la vancomycine.

Structure des Glycopeptides

Les **glycopeptides** sont de volumineuses molécules de haut poids moléculaire (1 450 daltons pour la vancomycine et 1890 daltons pour la teicoplanine). Ils comportent un noyau central peptidique de sept acides aminés. Cette structure tridimensionnelle en forme de poche leur

confère une rigidité, dont le rôle est primordial lors de la liaison de l'antibiotique à sa cible sur la paroi cellulaire.

Les différences entre les **glycopeptides** se situent au niveau des acides aminés 1 et 3 et des substrats attachés aux groupes aromatiques des acides aminés. Les acides aminés 1 et 3 de la vancomycine sont respectivement la leucine et une asparagine alors qu'il s'agit de deux hydroxyphényl-glycines pour la teicoplanine.

La vancomycine est hydrosoluble si le pH est inférieur à 4 et la teicoplanine est hydrosoluble et liposoluble ce qui permet une meilleure pénétration tissulaire.

Mécanisme d'action des glycopeptides

❶ Le mécanisme d'action principal est une inhibition de la synthèse du peptidoglycane avec pour conséquence la lyse bactérienne.

Les **glycopeptides** en se liant aux DSP (disaccaridopentapeptide) forme au niveau du D-ala-D-ala terminal une poche rigide qui gêne le positionnement des transglycosylases et masque le site d'action des transpeptidases. Cette double action entraîne l'inhibition de la croissance puis la mort bactérienne.

Les **glycopeptides** sont inactifs sur les bactéries à Gram négatif car ces molécules sont trop volumineuses pour emprunter les porines de la membrane externe et ne peuvent donc pas atteindre le peptidoglycane en voie de polymérisation.

❷ Pour la vancomycine, une inhibition de la synthèse d'ARN et une altération de la perméabilité membranaire sont deux mécanismes d'action supplémentaires décrits.

Glycopeptides : Spectre d'activité

- Leur spectre d'activité est étroit, limité aux bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif étant résistantes à haut niveau (CMI > 256 mg/L).

- La plupart des BGP sont S aux GP avec des (CMI) ≤ à 4 µg/mL

- Toutes les souches de *S. aureus* restent S à la Vanco (SAMS/SAMR)

- En dehors de *S. heamolyticus* qui apparaît fréquemment R , la grande majorité des souches de SCN est S à la vanco.
- Toutes les souches de pneumocoques testées, incluant des souches péni-R, les streptocoques des groupes A, B, C et G, ainsi que la grande majorité des souches de *S viridans* et *S bovis* sont S.
- La majorité des entérocoques(*E. faecalis* et *E faecium*) reste S aux GP.
- La vanco est active contre les diphtéroïdes dont *Corynebacterium jeikeium* multiR, *Rhodococcus equi*, *Clostridium difficile* , Seule la moitié des souches d'*Actinomyces* est S.
- Cependant, les *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix*, *Nocardia*, *Actinomyces* et certains anaérobies stricts sont résistants aux GP.

❖ **Nouvelles molécules :**

❖ **Dalbavancine (Xydalba®)**

La dalbavancine est une molécule ancienne développée dans les années 80 et issue d'une modification de la téicoplanine. Récemment commercialisée, elle est indiquée dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous.

Son spectre d'activité est limité aux bactéries à Gram positif. Elle est inactive sur les entérocoques résistants à la vancomycine . Elle est administrée sous forme d'une injection unique

❖ **Oritavancine (Orbactiv®)**

L'oritavancine est un dérivé de la vancomycine. Elle présente l'intérêt d'être active sur les staphylocoques aureus de sensibilité intermédiaire ou résistant à la vancomycine. Comme la dalbavancine, elle est inactive sur les entérocoques résistants à la vancomycine .

La **fosfomycine** (acide L-cis-1,2-époxypropylphosphonique) a été découverte en 1969. Il s'agit d'un antibiotique produit par *Streptomyces fradiae* et de nos jours produit par synthèse totale.

Elle existe actuellement en Europe **sous deux formes galéniques** :

- La voie injectable sous forme de **sel disodique (Fosfocine®)** (en flacons de 1 et 4 g), réservée au traitement des infections systémiques
- La voie orale sous forme de **sel de trométamol (Monuril)** (sachets de 3 g de fosfomycine) réservée au traitement en dose unique des infections urinaires non compliquées.

- La **fosfomycine** demeure toujours l'unique représentant de sa propre famille.

Mécanisme d'action

Elle agit par inhibition de l'enzyme MurA (UDP-N-acétylglucosamine énoypyruvyl transférase), responsable de la première étape de la synthèse du peptidoglycane en catalysant la liaison du phospho-énoypyruvate [PEP] au groupement 3'-hydroxyl de l'UDP-N-acétylglucosamine formant l'UDP-N-acétylglucosamine-3-O-énoypyruvate, précurseur du peptidoglycane.

La **fosfomycine** inhibe l'enzyme MurA par analogie structurelle avec son substrat le PEP, par une fixation covalente au niveau du résidu cystéine en position 115 (Cys115) du site actif de MurA. Cette inhibition est dose-dépendante.

La **fosfomycine** entre dans la bactérie par transport actif via des transporteurs de sucres situés dans la membrane cytoplasmique. En raison de son mode d'action unique, il n'existe pas de résistance croisée entre la **fosfomycine** et les autres antibiotiques.

Pharmacocinétique

○ Fosfomycine di sodique intraveineuse

Possède une grande diffusibilité tissulaire grâce à sa petite taille, sa solubilité, son faible degré d'ionisation et de fixation protéique. Demi-vie = 2h avec élimination par voie urinaire sous forme active

○ Sel de fosfomycine trométamol

Absorption orale importante=70 % . Demi-vie = 3-5h avec élimination par voie urinaire sous forme active

Indications des Fosfomycines

○ La fosfomycine intraveineuse: (Fosfocine®)

Toujours en association indiquée dans le traitement des infections staphylococciques nosocomiales: méningées, ventriculaires ou ostéo-articulaires avec la CTX dans les méningites postneurochirurgicales avec les fluoroquinolones dans les infections ostéo-articulaires. Avec une céphalosporine, un pénème ou un aminoside, dans les infections sévères à entérobactéries (*Serratia*) ou à *P.aeruginosa*

Utilisée en 2ème intention dans le traitement de la méningite aiguë à *S.pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline et des infections à entérocoques vanco-R .

○ Forme orale: (Monuril®)

Seule indication Traitement mn de la cystite aiguë non compliquée de la femme jeune

Spectre d'activité

Du fait de son mécanisme d'action, la **fosfomycine a un large spectre d'action** à la fois sur les bactéries à gram positif mais aussi sur les bacilles à gram négatif.

- Parmi les bactéries à gram négatif, la **fosfomycine est active** sur la grande majorité des entérobactéries (sauf *Morganella morganii*), *Nesseiria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Pasteurella spp* et *Pseudomonas aeruginosa*.

- Les autres BGN non fermentaires (dont *Acinetobacter spp.* et *Stenotrophomonas maltophilia*), ainsi que les bactéries anaérobies sont naturellement résistants.

- Parmi les bactéries à gram positifs, la **fosfomycine est active** sur *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* (indépendamment de leur résistance à la méticilline), le pneumocoque et les entérocoques (*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*), quel que soit leur phénotype de résistance à la vancomycine. Son activité est inconstante vis-à-vis des streptocoques.

◆ Résistances naturelles

Quelques bactéries à gram positif dont *Listeria monocytogenes* et *Corynebacterium spp.* Sont **naturellement résistantes à la fosfomycine**, de même que *Staphylococcus capitis* et *Staphylococcus saprophyticus*.

Cycloserine | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité

≡ Antibiotique fongique isolée à l'origine de *Streptomyces orchidaceus*, utilisé comme antituberculeux mineur et de seconde ligne

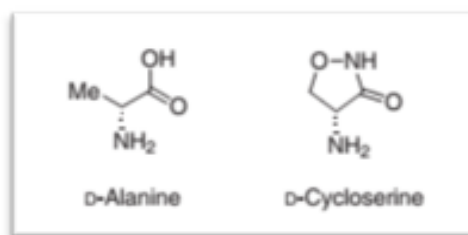


Figure 11 : structure chimique de Alanine et Cycloserine

La cycloserine est un antibiotique à large spectre actif à la fois sur les bactéries à Gram positif et négatif .

Les espèces de bactéries sensibles sont la *Mycobacterium tuberculosis*, le klebsiella et l'*Escherichia coli*, les entérocoques, les Chlamydiae et *Nocardia* .

Il a été initialement utilisé pour le traitement des tuberculoses multi-résistantes . Son usage est limité à cause de sa faible activité et de ses effets secondaires fréquents.

Mécanisme d'action de Cycloserine

La cyclosérine est un analogue structural de la D-alanine. La cible de la cyclosérine est la D-alanine racémase, l'enzyme permettant la conversion de L-alanine en D-alanine. Cette molécule inhibe aussi la D-alanyl-D-alanine synthétase, autre enzyme intervenant dans la construction de la paroi bactérienne.

Spectre d'activité de Cycloserine

Du fait de son mécanisme d'action, la fosfomycine a un large spectre d'action à la fois sur les bactéries à gram positif mais aussi sur les bacilles à gram négatif.

- Parmi les bactéries à gram négatif, la fosfomycine est active sur la grande majorité des entérobactéries (sauf *Morganella morganii*), *Nesseiria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Pasteurella* spp et *Pseudomonas aeruginosa*.

- Les autres BGN non fermentaires (dont *Acinetobacter* spp. et *Stenotrophomonas maltophilia*), ainsi que les bactéries anaérobies sont naturellement résistants.

- Parmi les bactéries à gram positifs, la fosfomycine est active sur *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* (indépendamment de leur résistance à la méticilline), le pneumocoque et les entérocoques (*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*), quel que soit leur phénotype de résistance à la vancomycine. Son activité est inconstante vis-à-vis des streptocoques.

- quelques bactéries à gram positif dont *Listeria monocytogenes* et *Corynebacterium* spp. Sont naturellement résistantes à la fosfomycine, de même que *Staphylococcus capitis* et *Staphylococcus saprophyticus*.

Les **polymyxines** sont des antibiotiques naturellement produits par différentes espèces de *Paenibacillus* (*Bacillus*) *polymyxa*. Cinq classes chimiques (A, B, C, D et E) sont décrites, mais seuls deux composés sont utilisés en thérapeutique : la polymyxine B et la polymyxine E (ou colistine)

Structure des Polymyxines

Les molécules appartenant à la famille des **polymyxines** sont volumineuses, possédant une masse moléculaire d'environ 1200 Da. Ce sont des polypeptides cationiques constitués d'un cycle de 7 acides aminés et d'une chaîne latérale tripeptidique sur laquelle est lié de façon covalente un acide gras.

Cette structure chimique commune leur confère à la fois leur propriété hydrophile (grâce aux groupements amines libres des acides L-2,4- iaminobutyriques) et leur propriété lipophile (grâce à leur acide gras et aux acides aminés en position 6 et 7 du cycle heptapeptidique).

La **polymyxine B** diffère de la **polymyxine E** par un seul acide aminé en position 6, où la D-phénylalanine de la **polymyxine B** est remplacée par une D-leucine chez la **colistine** . Leur activité antibactérienne in vitro est comparable mais elles sont administrées sous deux formes différentes par voie parentérale. Alors que la **polymyxine B** est administrée directement sous forme active, la **colistine** est administrée sous forme de prodrogue (colistiméthate sodique) et nécessite donc d'être transformée in vivo en métabolite actif.

Formes pharmaceutiques et posologie

Il existe deux formes pharmaceutiques commercialisées pour la **colistine** :

- le **sulfate de colistine** utilisable par voie orale (COLIMYCINETM, 1 500 000 UI, comprimé, Sanofi) et pour usage topique ;
- le **colistiméthate sodique** (COLIMYCINETM, 1 000 000 UI, poudre pour solution injectable, Sanofi).

Le sulfate de colistine et le colistiméthate sodique ne sont quasiment pas absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. C'est pourquoi le colistiméthate sodique est utilisé par

voie parentérale pour le traitement des infections profondes. De même, après injection intraveineuse (IV) la distribution de la **colistine** dans le liquide céphalorachidien est relativement faible, impliquant l'usage de cette antibiotique par voie IV et par voie intraventriculaire pour le traitement des infections du système nerveux central.

Mécanisme d'action des polymyxines

La **cible des polymyxines** est le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, composant de la membrane externe des bacilles à Gram négatif .

Le (ou les) mécanisme(s) d'action des polymyxines ne sont pas totalement élucidés. Cependant, d'après les données de la littérature les polymyxines pourraient agir selon trois modes distincts et concomitants aboutissant à la mort de la bactérie :

- ① lyse des membranes bactériennes (voie principale) ;
- ② contact vésicule-vésicule ;
- ③ formation de radicaux libres.

De plus, une activité anti-toxinique a été rapportée.

① Lyse des membranes bactérienne

Le LPS est composé de trois domaines :

- ① le lipide A situé dans la membrane externe de la bactérie .
- ② une partie centrale (central core) oligosaccharidique .
- ③ une chaîne polysaccharidique formant l'antigène O.

-Le lipide A joue un rôle majeur dans le mode d'action des polymyxines. En effet, les chaînes d'acides gras du lipide A permettent l'ancrage des polymyxines dans la membrane externe de la bactérie. De plus, grâce à sa charge négative le lipide A interagit avec des cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) présents à la surface de la membrane externe . Ses

cations divalents forment alors des ponts entre les molécules de LPS permettant ainsi la stabilisation globale de la membrane externe .

-L'affinité du LPS pour les polymyxines étant supérieure à celle du LPS pour les cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}), une interaction électrostatique a lieu dans un premier temps entre le LPS, chargé négativement, et le polypeptide antimicrobien, chargé positivement . Les polymyxines sont donc capables de déplacer les cations de leur site de liaison déstabilisant la structure de la membrane externe. Après cette étape initiale d'interaction électrostatique, les polymyxines s'insèrent dans la membrane externe à proximité du lipide A via leur chaîne d'acides gras N-terminale .

-Les brèches ainsi formées permettent le passage de molécules hydrophobes, de petites protéines et facilitent également l'insertion d'autres molécules de polymyxines. Éventuellement, il en résulte la formation de zones membranaires très déstabilisées au travers desquelles quelques molécules de polymyxines peuvent traverser la membrane externe . Les polymyxines sont alors capables de lyser la membrane cytoplasmique de la bactérie, induisant lyse bactérienne responsable de l'effet bactéricide de ses molécules antibiotiques.

② Contact vésicule-vésicule

La membrane externe est composée d'un feuillet interne uniquement phospholipidique et d'un feuillet externe contenant essentiellement le LPS, des protéines et des lipoprotéines. Après avoir franchi la membrane externe, les polymyxines se retrouvent dans l'espace inter-membranaire où elles sont capables de se lier aux phospholipides anioniques composant à la fois le feuillet interne de la membrane externe et le feuillet externe de la membrane interne (ou membrane cytoplasmique) de la bactérie. L'échange de lipides entre les deux membranes (externe et interne) induit une perte de spécificité dans la composition des membranes. Ceci aboutirait à un déséquilibre osmotique responsable de la lyse de la bactérie

③ Formation de radicaux libres

Il a été récemment démontré que les polymyxines pouvaient induire la mort de la bactérie via l'accumulation de radicaux hydroxyles (OH). En effet, les polymyxines sont capables d'induire un stress oxydatif entraînant la formation d'espèces réactives de

l'oxygène (ROS) tels que des ions superoxydes (O_2^-), du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des radicaux hydroxyles (OH^\bullet). Les ions O_2^- seraient produits lors de la traversée de la membrane externe et interne par la molécule de polymyxine, avant d'être transformés en H_2O_2 par la superoxyde dismutase (SOD) de la bactérie. Le H_2O_2 oxyde alors les ions ferreux (Fe^{2+}) en ions ferriques (Fe^{3+}) selon la réaction de Fenton, induisant la formation de radicaux OH^\bullet . Des taux élevés de OH^\bullet sont alors responsables de dommages au niveau de l'ADN (cassure), des protéines (oxydation) et de lipides (oxydation), aboutissant à la mort de la bactérie.

Activité anti-toxinique

En plus de leur activité bactéricide directe, les polymyxines ont également une activité anti-endotoxinique. En effet, en se fixant au LPS, les polymyxines neutralisent également le lipide A, composé toxique permettant l'ancrage du LPS dans la membrane externe.

Aminoside | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité

Les Aminositides sont des produits naturels ou hémi-synthétiques, utilisés dans les infections sévères (Hospitalières+++), mais peu utilisés car ils possèdent une toxicité sévère.

Se sont des antibiotiques hydrosoluble type cationique, très stable, à spectre large et dotés d'une activité bactéricide rapide.

○ Structure

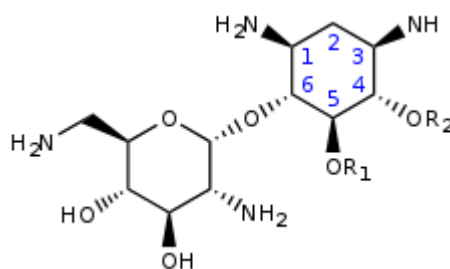


Figure 12 : structure chimique d'Aminosides

On distingue les **Aminosides anciens naturels** et les **semi-synthétiques** :

○ Mécanisme d'action

≡ La pénétration dans une bactérie se fait en trois étapes:

La pénétration à travers le peptidoglycane est passive, rapide et non spécifique chez les Gram+ et la membrane externe puis (GN) (Hydrosolubles et chargés +passent à travers des porines de la membrane externe des GN en désorganisant la double couche lipidique)

Sont actives, nécessitent la force proton- motrice et les enzymes de la chaîne respiratoire et l'ATPase translocatrice d'électrons .

EDP1 :

Permet une translocation de la molécule à travers la membrane cytoplasmique, et une lente accumulation dans le cytoplasme et dépend de la concentration extracellulaire de l'ATB ; la fixation progressive au niveau du ribosome bactérien permet une accélération du transfert de l'antibiotique au travers de la membrane cytoplasmique.

EDP2 :

Rapide et massive se caractérise par une saturation des sites ribosomiaux. Cette étape est indispensable à l'activité bactéricide et ne s'observe que chez les souches sensibles.

- Ce mécanisme actif de pénétration explique pourquoi les bactéries dépourvues des enzymes de la chaîne respiratoire sont pas ou peu sensibles aux **aminosides** : anaérobies strictes (Clostridium) ou anaérobies tolérant l'oxygène (streptocoques, pneumocoques et entérocoques).

Les **aminosides** sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines qui exerce des effets pleiotropes sur la bactérie, ils inhibent la traduction aux stades d'initiation, d'élongation, et de terminaison.

Par ailleurs, ils interfèrent avec les systèmes de transport des électrons de la chaîne respiratoire, provoquent des désordres ioniques, altèrent les enveloppes bactériennes et affectent indirectement la réplication de l'ADN.

Leur cible est l'ARN 16S du ribosome bactérien.

Le site A est le siège de fixation des 4,6-2-DOS , ce site constitue une poche où viennent se positionner les ARN de transfert pendant la reconnaissance codon anticodon, les bases du site A qui établissent des liaisons avec les **aminosides** jouent un rôle essentiel dans l'activité des ATB, cette fixation stabilise les appariements aspécifiques normalement éliminés par une activité de relecture et par conséquent génère des erreurs de traduction .

Bactéricide très puissant, très rapide en moins de 4h sans effet inoculum d'où leur avantage aux premiers jours du TRT de plus effet post ATB.

Macrolide | Lincosamine | Streptogramine | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité

Macrolide

Les macrolide sont des antibiotiques inhibant la synthèse protéique, à spectre étroit, excellente diffusion sauf dans les méninges, particulièrement actif sur des germes intracellulaires, leur excellente biodisponibilité explique une utilisation large en pratique de ville. L'augmentation de la résistance impose de réévaluer régulièrement les indications de ces molécules.

La première molécule de la classe est l'érythromycine isolée en 1952, en totale neuf molécules ont été mise sur le marché dont huit sont encore disponibles, toutes ces molécules présentent des caractéristiques similaires et quelques particularités, ils possèdent un noyau lactone centrale auquel sont liés des sucres ; au moins 2 sucres: aminés ou neutres

Le noyau lactone est à la base de leur classification : possédant selon la molécule 14 à 16 chaînons.

≡ Il existe plusieurs types de macrolides avec 14, 15 ou 16 atomes dans leur macrocycle. On les classe parfois en diverses générations :

❖ 1ère génération :

cycle à 14 atomes de carbone: érythromycine A

cycle à 16 atomes de carbone: spiramycine

❖ 2ème génération :

cycle à 14 atomes de carbone : clarithromycine, roxithromycine

cycle à 15 atomes de carbone : azithromycine

cycle à 16 atomes de carbone : midécamycine, josamycine .

❖ 3ème génération (Kétolides) :

cycle à 14 atomes de carbone : télithromycine

On emploie également la spiramycine (utilisée pour traiter la toxoplasmose), l'ansamycine, l'oléandomycine, la carbomycine et la tylocine.

La pénétration à la bactérie

Se fait par diffusion passive car aucun transporteur spécifique n'a été mis en évidence

Les bactéries à Gram+ ont une pénétration facile et les bactéries à Gram- pénétration par les porines .

Les macrolides traversent la membrane cytoplasmique par diffusion passive ce mécanisme met en jeu un différentiel de PH entre l'intérieur et l'extérieur du cytoplasme, la charge de la molécule varie en fonction de PH, et la forme non ionisée passe rapidement la bicouche lipidique pour atteindre le milieu interne plus acide à accumulation préférentielle des macrolides dans les PNN, macrophage, lysosome

Mécanisme d'action intracellulaire

Les macrolides sont tous des inhibiteurs de la synthèse des protéines par le biais d'une fixation sur la sous unité 50S du ribosome bactérien.

- pour L'érythromycine la liaison d'une seule molécule par ribosome entraîne une inhibition de la synthèse protéique.

- L'érythromycine bloque par encombrement stérique la croissance de la chaîne peptidique et provoque la dissociation du peptidyl-ARNt dès lors que le peptide a atteint une longueur

de 6 à 8 acides aminés ; de plus elle empêche l'assemblage du ribosome au moment de l'initiation de la synthèse protéique.

Effet antibactérien: Les macrolides sont bactériostatiques à faibles concentrations mais possèdent une activité bactéricide à fortes concentrations sur certaines espèces bactériennes: les streptocoques et *Haemophilus influenzae*, et germes à multiplication intra cellulaire

-CGP: streptocoque, staphylocoque

-CGN: méningocoque

-BGN: *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Helicobacter*

-BGP: *Corynebacterium diphtheriae*

-bactéries intracellulaires : chlamydia, mycoplasme, rickettsies

-Autre: mycobactéries atypiques (*M. avium*), *Toxoplasma gondii*

-espèces résistants naturellement aux macrolides: entérobactéries, *Pseudomonas* , *Acinetobacter*, *Fusobacterium* , *bactéroides fragilis*, SAMR (la plupart)

-*Haemophilus influenzae* : espèce modérément sensible au macrolide et Résistant au M 16 atome, mais la clarithromycine et Azithromycine ont une très bonne activité anti H.i

Kétolides :

La télithromycine: est le seul commercialisé

Ce sont des dérivés semi synthétiques de l'érythromycine, ils possèdent donc un noyau lactone centrale de 14 atomes, en C3 une fonction cétone (3Kéto)

Chaîne C11–C12 carbamate : Augmente l'affinité pour les cibles ribosomales et Améliore l'activité antibactérienne sur les bactéries à Gram positif et diminue l'impact de la résistance par efflux

La télithromycine inhibe la synthèse protéique bactérienne en agissant au niveau des ribosomes.

Pour les souches sensibles à l'érythromycine, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S du ribosome bactérien est 10 fois plus forte que celle de l'érythromycine.

Pour les souches résistantes à l'érythromycine de type MLSB, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S est 20 fois supérieure à celle de l'érythromycine A.

La télithromycine agit par blocage de la traduction de l'ARN au niveau de la fraction ribosomale 23 S, au niveau des domaines V et II.

De plus, la télithromycine est capable de bloquer la formation des sous-unités 50 S et 30 S.

Domaine V (près du centre de la peptidyl-transférase lieu de synthèse de la chaîne polypeptidique): Site de fixation principal E Par contre, affinité de fixation des kétolides au domaine II est 10 fois >> celle

-Espèces sensibles: SAMS, streptocoque des groupes A, C, G, pneumocoque, Haemophilus influenzae (activité comparable à l'azithromycine), Moraxella catarrhalis, mycoplasma, Chlamydia psittaci, C.pneumoniae, Legionella.

-Résistance naturelle BGN, Pseudomonas, Acinetobacter

-Résistance acquise SAMS +SAMR, pneumocoque, Neisseria gonorrhoeae supérieur à 50%

Les lincosamides

Un acide aminé(proline), alkylé en position 4 rattaché via une liaison amide à un cycle galactose (6-amino-thio-octopyrannoside):

La Lincomycine est une molécule naturelle alors que la clindamycine est semi-synthétique

Il y a 2 molécules : lincomycine (lincocine), clindamycine (dalacine)

Même mécanisme d'action que l'érythromycine, les deux molécules partagent avec l'érythromycine l'adénine en position 2058

Les lincosamides empêchent la transpeptidation pendant le processus de formation de la chaîne peptidique en inhibant la peptidyl_transférase .

La clindamycine est la plus active sur des BGN anaérobies et a une activité antitoxine: PVL, TSST-1 du staphylocoque.

Le spectre est très proche de celui des macrolides, ils couvrent les CGP (SARM + streptocoques), BGN anaérobies stricts (Bactéroïdes fragilis, Clostridium), BGP

Résistance naturelle en plus des entérobactéries, pseudomonas, Acinetobacter) Entérocooccus fécalis, H.i, M.catarrhalis, Nesseria (meningitidis, gonorrhoeae).

Les streptogramines

C'est un mélange de deux composés, on les classe en 2 groupes : A et B:

GROUPE A ou M ou II

Virginiamycine M, Pristinamycine IIA, Dalfopriline (semi synthétique)

GROUPE B ou S ou I

Virginiamycine S, Pristinamycine IA, Quinupristine (semi synthétique)

Streptogramine A+B :

- pristinamycine (pyostacine®) oral
- quinupristine-dalfopriline (SYNERCID®) injectable
- virginiamycine (vétérinaire)
- GROUPE A: Macrolactones cycliques polyinsaturés.
- GROUPE B: Hexadepsipeptides cycliques

Les pristinamycine et les virginiamycine naturelles sont des composés très difficilement solubles dans l'eau. Ce qui limite leur utilisation en thérapeutique à la voie orale.

La modification chimique de ces composés de bases a permis l'élaboration de composés hémi synthétiques solubles dans l'eau: la quinupristine et la dalfopriline.

Bactéricides, agissent au niveau de la sous unité 50S du ribosome bactérien.

Une synergistine du groupe A associée à une synergistine du groupe B agissent de manière synergique .

La fixation de la streptogramine A à la paroi du tunnel de sortie de peptide induit un changement de conformation de l'adénine 2062 du ribosome, faisant apparaître le site de fixation de B avec une haute affinité dans un site adjacent à celui de streptogramineA. Elle occupe ainsi une partie de la lumière du tunnel de sortie. Induisant une inhibition de la synthèse protéique bactérienne

❖ Spectre étroit proche de celui des macrolides, englobe:

Staphylocoque y compris SAMR

Streptocoque y compris pneumocoque (S ou R à la pénicilline)

CGN : méningocoque, gonocoque

Haemophilus spp même producteur de bêta lactamase , Moraxella catarrhalis, bordetella pertussis

Germes intracellulaires (Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma)

Anaérobies à Gram+ et -

❖ Résistance naturelle:

BGN (entérobactéries, pseudomonas) par imperméabilité de paroi

E.faecalis et E.faecium sont naturellement résistants à la pristinamycine II A

Tétracyclines

Les cyclines sont des antibiotiques isolés de souches de Streptomyces, aujourd'hui obtenus par hémisynthèse.

Les cyclines possèdent toutes un noyau à quatre cycles de type "naphtacène-carboxamide", sur lequel divers radicaux viennent se substituer sur les carbones du système cyclique, dont de nombreux groupements hydroxy.

En fonction de leur temps de demi-vie, les tétracyclines sont classées en molécules de:

❖ Première génération :: la tétracycline, chlortétracycline , oxytétracycline

Ces deux molécules (chlortétracycline , oxytétracycline .) ne sont plus commercialisées que sous forme de pommade et de collyre, pour une antibiothérapie locale, ophtalmique ou dermatologique. L'oxytétracycline est également commercialisée, en association, sous forme de poudre auriculaire.

❖ Deuxième génération :: doxycycline , lymécycline , méthylèncycline (ou métacycline) , minocycline.

❖ Troisième génération :: Tigécycline : un antibiotique réservé à l'usage hospitalier.

Mécanisme d'action :

1-la pénétration à la bactérie :

Diffusioive à travers la paroi qui est différente chez les bactéries à GRAM+ et absorption active au niveau de la membrane cytoplasmique qui est spécifique des cyclines et présente chez tous les procaryotes.

-Diffusion passive à travers la paroi qui est différente chez les bactéries à GRAM+ et absorption active au niveau de la membrane cytoplasmique qui est spécifique des cyclines et présente chez tous les procaryotes.

-Dans le cytoplasme, les tétracyclines chélatent à nouveau des ions Mg²⁺ pour pouvoir se fixer au niveau de leur cible ribosomale.

2-Action au niveau du ribosome :

Les tétracyclines sont des inhibiteurs de la phase d'élongation de la synthèse protéique, Elles se fixent au niveau de la sous unité 30S du ribosome bactérien. Pour empêcher la fixation de l' aminoacyl ARNt .

Ces molécules sont peu actives sur les cellules eucaryotes car elles possèdent une faible affinité pour les ribosomes 80S, en revanche elles peuvent interagir avec les ribosomes 70S des mitochondries ce qui rend compte de leur utilisation pour le traitement d'infections dues à des parasites comme Plasmodium falciparum, Entamoeba histolytica, leishmania major, trichomonas vaginalis et Toxoplasma gondii

❖ Sont bactériostatiques à très large spectre

❖ Bacilles gram négatif et autres bactéries a multiplication intracellulaire :

-Pasteurella, Brucella, Chlamydia, Coxiella, Rickettsies, Mycoplasmes, Spirochètes, Leptospires, et Borrelia.

-Yersinia, Haemophilus, Bordetella pertussis et francisella tularensis sont toujours sensibles ainsi que les vibrionaceae et pseudomonas pseudomalei

-Gardenella vaginalis est encore sensible bien que 25% d'entre eux sont résistants.

-La résistance acquise est élevée pour les entérobactéries cependant les souches hospitalières sont les plus souvent résistantes et présentent une résistance croisée avec l'ampicilline et le chloramphénicol .

-Legionella pneumophila ainsi que Bactéroïdes sont résistants

❖ Bacilles gram positif :Les tétracyclines ont une bonne activité pour la majorité des BG+ aérobies et anaérobies sporulés (cependant la sensibilité doit être vérifiée)

❖ Les cocci gram positif :Sont souvent résistants , sont efficaces contre de nombreux streptocoques bêta hémolytiques, non hémolytiques, environ 5% de pneumocoque sont résistants aux tétracyclines.

❖ Les cocci gram négatif : les tétracyclines restent actives sur *N.gonorrhoeae*. Bien que des résistances aient été décrites.

❖ Nouvelles molécules :

❖ Dalbavancine (Xydalba®)

La dalbavancine est une molécule ancienne développée dans les années 80 et issue d'une modification de la téicoplanine. Récemment commercialisée, elle est indiquée dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous.

Son spectre d'activité est limité aux bactéries à Gram positif. Elle est inactive sur les entérocoques résistants à la vancomycine. Elle est administrée sous forme d'une injection unique

❖ Oritavancine (Orbactiv®)

L'oritavancine est un dérivé de la vancomycine. Elle présente l'intérêt d'être active sur les staphylocoques aureus de sensibilité intermédiaire ou résistants à la vancomycine. Comme la dalbavancine, elle est inactive sur les entérocoques résistants à la vancomycine.

Quinolones et Fluoroquinolones

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués.

Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bi cyclique, cycle pyridine avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4, ce cycle est accolé à un autre cycle aromatique variable : benzène, pyridine ou pyrimidine.

Les fluoroquinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6 (dérivent de la quinoléine) plus un cycle azoté le plus souvent pipérazine en position 7.

• **Classification** :

❖ Première génération :: tropisme rénal important : essentiellement entérobactéries

-Flumequine : APURONER®

- Acide nalidixique : NEGRAMR®
- Acide pipemidique : PIPRAMR® 400 mg
- L'acide oxolinique : Urotrate®
- L'acide piromidique : Purim®
- Rosoxacine : Eracine®

❖ Deuxième génération ::= fluoroquinolones de 1ère génération : élargissement vers SAMS, pyo, intraçR

•FQ urinaires :

- Enoxacine : ENOXORR
- Norfloxacin : NOROXINER
- Lomefloxacin : LOGIFLOXR

•FQ systémiques:

- Ofloxacin : OFLOCETR
- Pefloxacin : PEFLACINER
- Ciprofloxacin : CIFLOXR

❖ Troisième génération : fluoroquinolones de 2ème génération : FQ anti-pneumococciques : élargissement vers streptocoques, anaérobies

- Levofloxacin : TAVANICR : forme levogyre de l'ofloxacin
- Moxifloxacin : IZILOXR
- Sparfloxacin : ZAGAMR
- Gémifloxacin : FACTIVER

❖ Quatrième génération : fluoroquinolones de 2ème génération : FQ anti-pneumococciques : élargissement vers streptocoques, anaérobies

- Trovafoxacin
- Gatifloxacin

Mécanisme d'action :

des bactéries à Gram positif. Chez les bactéries à Gram négatif, elles doivent aussi traverser la membrane externe, mais cette étape est facilitée par une diffusion passive à travers les porines, en fonction de leur degré d'hydrophobicité et de leur poids moléculaire, et éventuellement par un passage direct à travers la double couche phospholipidique. Les quinolones vont alors bloquer la synthèse d'ADN en inhibant les enzymes cellulaires impliquées dans le maintien de la structure de l'ADN.

Les cibles des quinolones sont les topoisomérases bactériennes de type 2 (ADN gyrase et topoisomérase IV). Ces topoisomérases sont des enzymes ubiquitaires des cellules eucaryotes et procaryotes, nécessaires à la vie cellulaire. Elles sont impliquées dans le compactage de l'ADN et la régulation de la conformation de l'ADN lors de la réplication, de la transcription et de la recombinaison.

les topoisomérases de type 2 agissent sur l'ADN double brin. Ce sont des enzymes composées de paires de 2 sous-unités : GyrA et GyrB pour l'ADN gyrase et ParC et ParE pour la topoisomérase IV organisées en 2 paires identiques responsable respectivement de la liaison de l'ADN (GyrB /ParE) et de l'action catalytique (GyrA/ParC).

Ces enzymes structurellement proches catalysent le passage d'un brin d'ADN à travers un autre dans un processus ATP-dépendant. Cependant chacune a une fonction spécifique.

L'ADN gyrase est caractérisée par sa capacité à surenroulé négativement la double hélice d'ADN. Elle a également une fonction de relâchement de l'ADN afin de permettre la progression de l'ARN polymérase le long de la fourche de réplication.

L'interaction entre les quinolones et l'ADN gyrase :les quinolones se lieraient à l'ADN dans une zone où les 2 brins ont été coupé et séparé par la gyrase la sous unité A est liée à l'ADN par l'intermédiaire de la tyrosine en position 122 ,il se formerait un complexe ternaire irréversible entre l'ADN, la gyrase, et l'antibiotique .le blocage de l'enzyme sur l'ADN empêcherait la progression de l'ADN polymérase bactérienne au cours de la réplication ,d'où l'inhibition de la synthèse d'ADN et donc de la croissance bactérienne .

Les coupures d'ADN double brin par les quinolones constitueraient des lésions non réparable de l'ADN responsable de bactéricidie.

La fixation de quinolones au complexe ADN-ADN gyrase est possible même en l'absence de coupures de l'ADN.

La topoisomérase IV est spécialisée dans le dés enchevêtrement de l'ADN nécessaire à la division cellulaire. Chez certaines bactéries, comme *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis), *M. leprae*, *Treponema pallidum*, *Helicobacter pylori*, on ne trouve pas de topoisomérase IV et c'est l'ADN gyrase qui assure la fonction de dés enchevêtrement de l'ADN et qui est donc la seule cible des quinolones.

L'interaction entre les quinolones et la topoisomérase IV stimulerait la coupure de l'ADN et inhiberait la religation, il est probable que les quinolones agissent sur la topoisomérase IV avant la coupure, même si ensuite ce sont elles qui gênent la religation de l'ADN coupé.

• **Spectre d'activité :**

❖ Les fluoroquinolones (FQ) sont des antibiotiques à large spectre.

❖ Les FQ de deuxième génération (moxifloxacine) ont un spectre d'activité plus large que celles de première génération, couvrant les germes gram + et les anaérobies.

❖ Gram (-)

- Les germes responsables d'infections digestives (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Helicobacter, Yersinia) sont bien sensibles à l'ensemble des FQ

- N. meningitidis, N. gonorrhoeae, H. influenzae sont également bien sensibles à l'ensemble des FQ

- Les germes responsables d'infections respiratoires sont sensibles à certaines FQ

- Pseudomonas aeruginosa est surtout sensible à la ciprofloxacine

- Mycobacterium tuberculosis est variablement sensible, tandis que Mycobacterium avium est résistant

❖ Gram (+)

- Les FQ de 1^{ère} génération ne sont guère actives sur les germes Gram (+). A côté de Streptococcus et de Listeria intrinsèquement peu actifs, S. aureus a acquis un niveau de résistance qui empêche l'usage pratique de ces molécules

- Les FQ de deuxième génération (moxifloxacine) présentent une activité intrinsèque beaucoup plus élevée vis-à-vis des germes Gram (+) et sont donc utiles dans la plupart des infections.

❖ Anaérobies

- Les FQ de première génération ne sont pas actives contre les germes anaérobies, contrairement à la moxifloxacin.

❖ Nouvelles molécules : en cours de développement :

❖ Avarofloxacin:

Il est active contre les Gram positif: pneumocoque, MRSA,,Enterocoque Sp et même contre le pseudomonas et E coli

❖ Finafloxacin et Delafloxacin:

Ils sont indiqués dans les infections de la peau et tissu mou , infection vaginal et urinaire

Le finafloxacin est active contre les L. pneumophila.

Le delafloxacin inhibe le biofilm de SA.

❖ Zabofloxacin :

Il existe sous deux formes : Zabofloxacin hydrochloride et Zabofloxacin aspartate

Il est active contre les Gram positif et négatif mêmes qui résistent aux fluorquinolone usuels.

Sulfamides

Ces composés sont des dérivés de la sulfanilamide (para-aminobenzène- sulfonamide), composé présentant une structure proche de l'acide para-amino- benzoïque (PABA) qui est le composé précurseur de la synthèse de l'acide folique. L'amine ou le sulfamide peuvent être substitués par un radical R déterminant :

- la pharmacocinétique

- classification pratique selon la durée d'action et/ou le site d'action

❖ On distingue 2 groupes selon la nature de la substitution :

o Substitution sur le groupe amine en 4 : afin de posséder une activité antibactérienne, cette structure amine doit rester libre. Une diminution de l'absorption gastro-intestinale est obtenue par substitution sur ce groupe aminé (nécessité d'une hydrolyse in vivo dans l'intestin) Ex : sulfasalazine

o Substitution sur le radical sulfonamide en 1 : le plus fréquent : cette substitution du groupe SO₂ en position 1 est responsable d'une augmentation de l'inhibition du PABA. De plus, le type de substitution est responsable d'une modification des paramètres pharmacocinétiques (absorption, solubilité et tolérance digestive)

❖ Sulfamides à activité systémique :

- Sulfadiazine : ADIAZINE®
- Sulfafurazole
- Sulfadoxine : FANSIDAR®
- Sulfaguanidine : ENTEROPATHYL®
- Sulfasalazine

❖ Sulfamides à activité urinaire :

- Sulfaméthizole RUFOL®
- Sulfamoxole (Justamil®)
- Sulfaméthoxazole (Gantanol®)
- Sulfamérazine (Solumedine®)

❖ Les Sulfamides classiques :

- Sulfapyridine (Dagenan®)
- Sulfamérazine (Solumedine®)
- Sulfafurazol (Gantrisine®)

❖ Sulfamides à action intestinale :

- Sulfaguanidine (Guanidan®)
- Succinylsulfathiazol (Thiacyl®)

❖ Sulfamides à usage local:

- Sulfafurazol (Gantrisine®)
- Sulfanilamide (Tablamide®)
- Sulfacélamide (Antebor®)

❖ Sulfamide semi retard:

- Sulfamethoxazole (Gantanol®)
- Sulfamoxole (Justamil®)

Mécanisme d'action :

sont bactériostatiques : ils agissent par inhibition compétitive de la DHPS (dihydroptéroase synthétase ou dihydrofolate synthase), enzyme de la voie métabolique de l'acide folique, en se substituant au PABA (par analogie structurale). Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase, enzyme microbienne responsable de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans l'acide dihydroptéroïque, précurseur de l'acide folique.

L'acide folique est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. La sélectivité d'action des sulfamides provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

. Les sulfamides sont bactériostatiques mais peuvent devenir bactéricides à fortes concentrations. Du fait des nombreuses résistances apparues ils sont souvent utilisés en association synergique avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase DHFR (triméthoprime, pyriméthamine).

Remarque : l'acide folique et folinique : L'acide folique est transformé en une forme active, l'acide folinique, grâce à une enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR). L'acide folinique active une autre enzyme, la thymidylate synthétase, qui assure la production de thymine, base azotée indispensable à l'ADN.

• **Spectre d'activité :**

❖ Le spectre naturel est très large : les sulfamides couvrent :

- Les cocci à GRAM + : Staphylocoques, Streptococcus pneumoniae
- les cocci à GRAM- : Branhamella, méningocoque..

- certains bacilles à GRAM - : entérobactéries, Haemophilus sp.

- les chlamydia

- les toxoplasmes

- les coccidies

La sulfadiazine possède une activité sur *Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis carinii*

Cependant, l'émergence de mécanismes de résistance aux sulfamides a fait que le spectre d'utilisation s'est considérablement réduit

La résistance bactérienne aux antibiotiques

Définition :

Une souche bactérienne est dite **résistante** lorsqu'elle supporte une concentration d'ATBS nettement supérieure à celle qui inhibe la majorité des autres bactéries de la même espèce. Quantifiée par un diamètre à l'antibiogramme. On connaît des **résistances naturelles**, programmées sur le génome bactérien, donc fixes et constantes à l'intérieur du taxon. A ce titre, elles constituent un critère d'identification.

On connaît des **résistances acquises**, consécutives à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique. Elles ne concernent que quelques souches d'une même espèce mais peuvent s'étendre : leur fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace - région, ville, hôpital ou même service. Elles constituent un marqueur épidémiologique.

B. Les phénotypes de résistance

Quand on étudie la sensibilité d'une souche à plusieurs antibiotiques, on détermine son **phénotype de résistance** aux antibiotiques. Si la souche n'exprime que des résistances naturelles, on dit qu'elle appartient au phénotype "sauvage" ou sensible. Si des résistances acquises ont modifié sa sensibilité, elle exprime un phénotype de résistance qu'on peut identifier et dont on doit tenter de déterminer le mécanisme. Ces phénotypes sont souvent désignés par les initiales des antibiotiques devenus inactifs : ainsi une souche résistante à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine appartient au phénotype KTG.

C. Les niveaux de résistance

D'un point de vue bactériologique, on dit qu'une souche est résistante lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce. Il faut donc tenir compte d'un effet dose. On parle de **bas niveau de résistance** si la croissance est stoppée par de faibles concentrations d'antibiotique et de **haut niveau de résistance** si de fortes concentrations sont nécessaires.

D. Types de résistance :

Résistance naturelle :

- Constitutionnelle : caractère chromosomique porté par un gène de résistance , transmis à la descendance.
- Concerne toutes les souches d'une même espèce , fixe et constante.
- Elle constitue un critère d'identification.

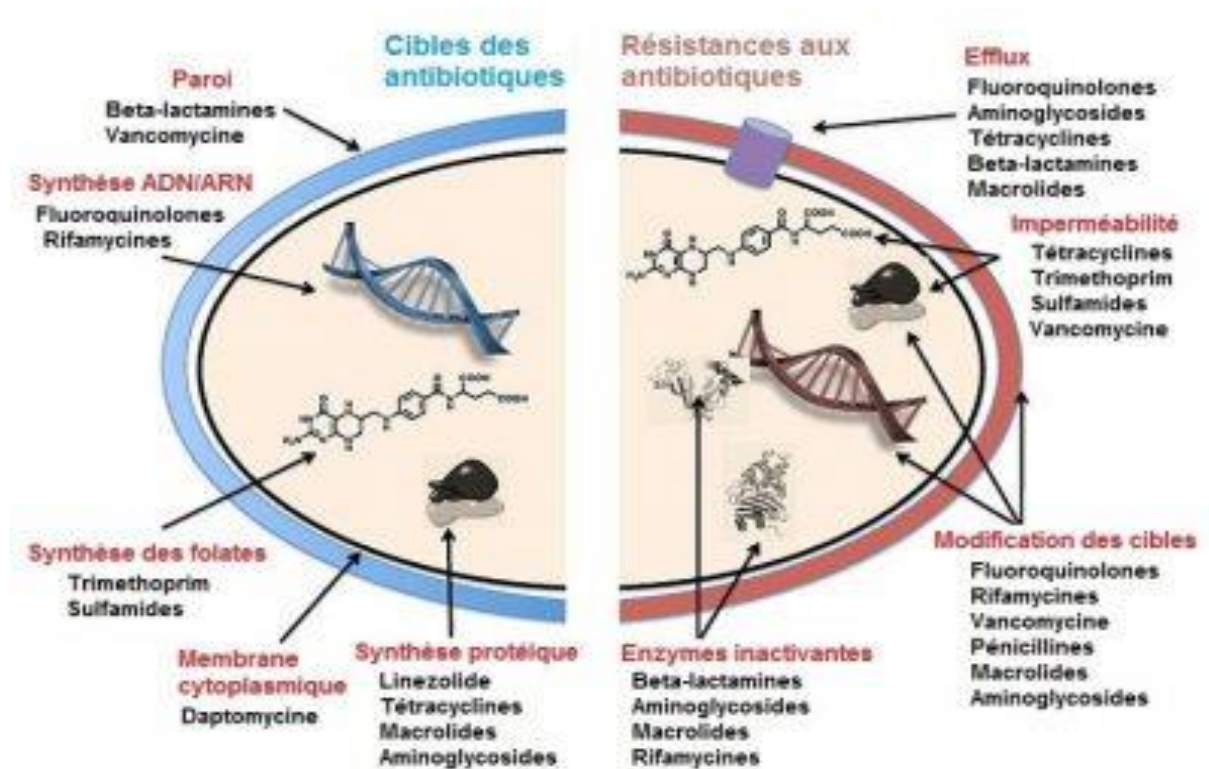
- Définie le spectre clinique de l'ATB.

Exp: *Klebsiella* résistante à l'ampicilline

Résistance acquise:

- Consécutive à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique.
- Ne concerne que quelques souches d'une espèce normalement sensible, mais peut s'étendre .

Exp: *Pneumocoque* résistante à la pénicilline



Intérêt de l'étude de la résistance aux ATBS

Clinique : Eviter les échecs au traitement.

Microbiologique : Eviter de sélectionner des résistances , en guidant vers le meilleur choix antibiotique , grâce à la connaissance des mécanismes de résistance.

Epidémiologique : Disposer de données statistiques sur les résistances.

E. Le support génétique de la résistance

La résistance naturelle est programmée dans le génome bactérien. Les modifications génétiques responsables de résistance acquise sont **chromosomiques**, secondaires à une mutation portant sur le chromosome ou **extra-chromosomiques** par acquisition de gènes.

■ **Les résistances mutationnelles** sont :

- **Spontanées** : elles préexistent à l'utilisation de l'antibiotique,
- **Stables** : elles se transmettent verticalement dans le clone bactérien,
- **Spécifiques** : elles n'intéressent qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques à la fois
- **Rares** : le taux de mutation se situe habituellement entre 10^{-7} et 10^{-8} .

La résistance par mutation est peu répandue en clinique (moins de 20% des résistances acquises). L'usage de l'antibiotique sélectionne les souches résistantes et la parade consiste donc à associer les antibiotiques. Ce type de résistance est observé, entre autres, chez les mycobactéries.

■ **Les résistances extra-chromosomiques** dont le support est un plasmide ou un transposon acquis par conjugaison ou plus rarement par transduction.

- elles sont fréquentes (plus de 80% des résistances acquises),
- elles sont contagieuses et se transmettent horizontalement entre bactéries cohabitantes, même d'espèces différentes,
- elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques, entraînant une poly-résistance.

La résistance plasmidique concerne la plupart des antibiotiques. L'usage d'un seul antibiotique dont la résistance est codée par un gène du plasmide sélectionne les souches résistantes à toutes les molécules dont le gène de résistance se trouve sur le plasmide, ce qui entraîne la sélection rapide de souches poly-résistantes.

F. Mécanismes de résistance

Les bactéries se défendent contre l'action des antibiotiques :

En produisant des enzymes capables de les inactiver

En modifiant la structure de leurs cibles.

En se rendant imperméables à leur pénétration

En pompant l'ATB par Phénomène d'efflux.

1. Résistance enzymatique :

Mécanisme le plus fréquent.

Le mécanisme de résistance naturelle ou acquise par inactivation enzymatique est important et très varié .Principale famille touchée : β -lactamines avec au moins 350 β -lactamases : TEM , SHV, TRI , β LSE.

La 1ere β -lactamase découverte : pénicillinase , qui peut muter et devient active sur un grand nombre de substrats incluant ainsi les céphalosporines.

Concerne aussi : Aminoglycosides, Macrolides et apparentés , Chloramphénicol.

Les pénicillinases ont pour substrat préférentiel : les pénicillines G, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines.

Les céphalosporinases hydrolysent principalement les céphalosporines de première génération (C1G) et certaines céphalosporines de seconde génération (C2G) mais aussi les pénicillines G et les aminopénicillines.

Les spectres d'action ainsi définis peuvent s'étendre lorsque la production de bétalactamases est importante.

D'autres caractères des bétalactamases ont une importance en bactériologie médicale :

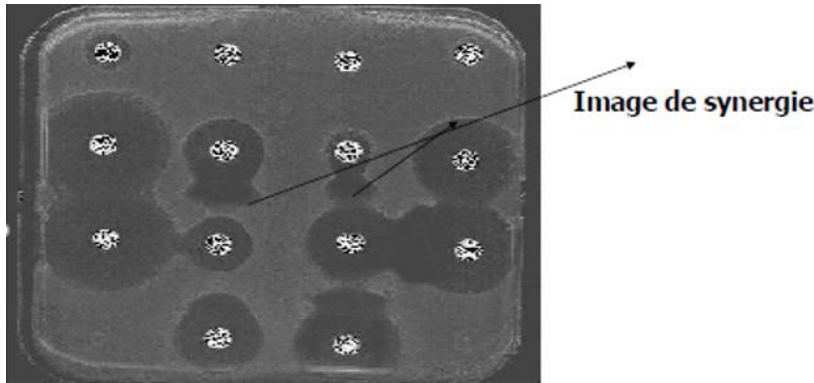
- leur localisation : extracellulaire (Gram +) ou périplasmique (Gram -).
- leur biogenèse : inductible (pénicillinase de *Staphylococcus aureus* et céphalosporinase des Gram - ou constitutive (pénicillinase des Gram -)
- leur déterminisme génétique : chromosomique (céphalosporinases) ou plasmidique (pénicillinases des Gram -)
- leur sensibilité aux inhibiteurs tels que l'acide clavulanique (les pénicillinases sont inhibées, les céphalosporinases résistent).

Les bétalactamases à spectre étendu

Les bétalactamases à spectre étendu (B.L.S.E.) sont des enzymes apparues à la suite de modifications survenues sur les plasmides qui codent pour les TEM ;elles hydrolysent toutes les bétalactamines jusqu'aux C3G mais respectent les **céphamycines** (au moins *in vitro*) et **l'imipenem** (*tableau II*). Elles sont plasmidiques donc transférables et sensibles aux inhibiteurs de bétalactamases.

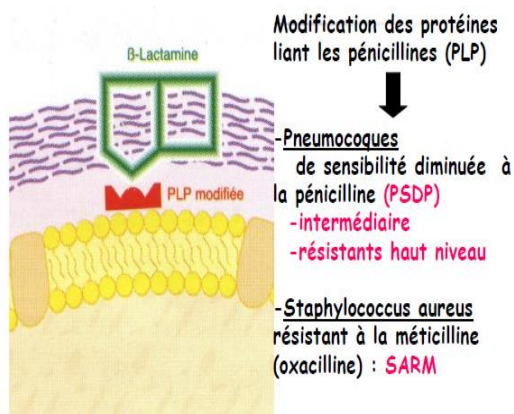
On les détecte *in vitro* en testant côte à côte deux disques, une C3G et une association contenant de l'acide clavulanique. On obtient une image caractéristique de **synergie** d'action en "**bouchon de champagne**". Il importe de pratiquer cette recherche car les souches qui produisent ces enzymes, multirésistantes, peuvent, sur l'antibiogramme standard, être déclarées sensibles car les diamètres d'inhibition mesurés autour des disques

des C3G ne sont pas toujours diminués.



2. Modification de la cible :

Modification d'affinité d'une ou de plusieurs cibles de l'antibiotique rendant celles-ci inaptes à fixer l'ATB ;



Exp : Métilino-résistance de *Staphylococcus aureus* (SAMR) : liée à la présence d'une nouvelle PLP de faible affinité pour les β lactamines : **PLP2a** et à son hyperproduction (gène mec A). La conséquence clinique est importante, car il y aura résistance croisée entre β -lactamines.

Chez *Streptococcus pneumoniae*: modification des PLP qui deviennent de faible affinité, induisant une résistance de niveau variable aux β lactamines =>pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline(PSDP). Gènes acquis des streptocoques salivaires par transformation. « Gènes mosaïques »

Résistance dissociée dans ce cas, il faut faire la CMI aux 4 antibiotiques : Pénicilline, Amoxicilline, Céfotaxime et Imipenème.

- Autres ATBS concernés : macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones.

3. Résistance par imperméabilité :

Pour qu'un antibiotique soit efficace, il faut d'abord qu'il pénètre dans la bactérie et tout facteur altérant la perméabilité cellulaire est cause de résistance. Ce mécanisme n'affecte pas

les "Gram positifs" car les antibiotiques diffusent librement à travers le peptidoglycane qui constitue la paroi de ces bactéries.

Chez les bactéries à Gram négatif, au contraire, la barrière constituée par le lipopolysaccharides (LPS) de la membrane externe s'oppose à la pénétration des antibiotiques mais des porines, protéines formant canaux, permettent le passage de molécules hydrophiles comme les pénicillines à large spectre, les céphalosporines, les aminosides, les phénicoles ou les tétracyclines.

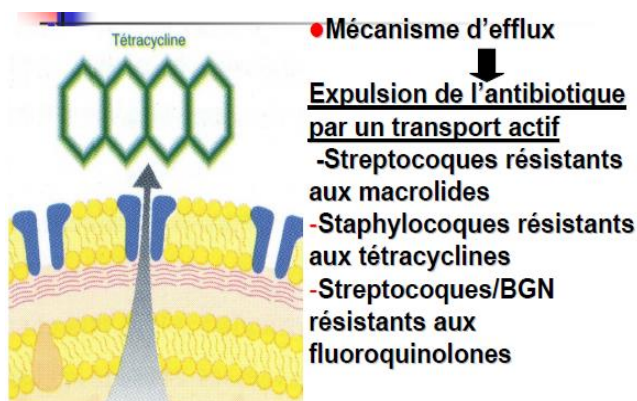
Des mutations entraînant des modifications quantitatives ou qualitatives de ces porines sont responsables de résistances acquises souvent croisées à plusieurs familles d'antibiotiques. Elles sont constatées chez les entérobactéries (*E.coli*, *P.mirabilis*, *E.cloacae*, *Salmonella*, *Serratia*), chez les *Pseudomonas*, *Haemophilus* et *Neisseria gonorrhoeae* mais n'occasionnent pas toujours de résistances perçues cliniquement.

Une modification d'une porine spécifique entraîne une résistance isolée à l'imipenem chez *Pseudomonas aeruginosa* mais c'est une modification de composition du LPS qui semble être la cause de la résistance des *Pseudomonas* aux bêtalactamines.

Le transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite l'intervention d'un mécanisme oxydatif qui peut être inactivé par mutation entraînant une résistance croisée à tous les aminosides (*Pseudomonas*, *E. coli*) ou par défaut d'oxygène expliquant la résistance naturelle à ces molécules des bactéries anaérobies strictes ou microaérophiles comme les streptocoques.

Un défaut de perméabilité aux antibiotiques (phénicoles, quinolones, sulfamides, triméthoprime) ou une insuffisance de concentration intracellulaire par excrétion rapide ou efflux (tétracyclines) peuvent être également la cause de résistances.

4. Résistance par Efflux



Des systèmes d'efflux peuvent assurer le pompage vers l'extérieur des ATBs ayant pénétré dans la cellule. Jouent un rôle dans la R naturelle. Parfois, mutation de leur gènes => niveau

d'expression des protéines d'efflux augmente => R acquise touchant parfois plusieurs familles ATBS.

Observée chez les bactéries à Gram positif ou à Gram-négatif .

P. aeruginosa+++++ : système de nature différente , répercussion variable en terme de CMI.
β-lactamines , macrolides , cyclines , fluoroquinolones;

Exp: *Staphylococcus* et cyclines. Entérobactéries et fluoroquinolones.

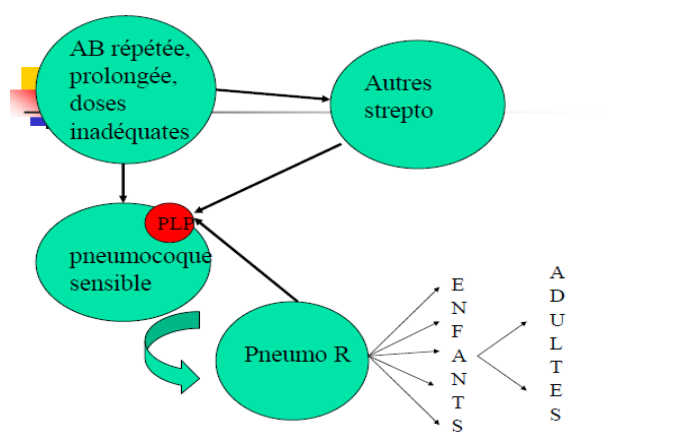
G. Naissance et évolution des résistances :

- **Phénomène massif**: Animal, agriculture

ATB utilisés ds l'agriculture et l'élevage => Diffusion des gènes de résistance ds l'alimentation de l'homme => transfert aux flores commensales.

Utilisation clinique des ATBS => faire émerger ds la flore commensale humaine les bactéries porteuses de gènes de R : Pression de sélection par les ATBS.

- **Phénomène évolutif**:



-La consommation s'accroît régulièrement,

-Entraine une augmentation des résistances.

-Les gènes de R vont évoluer en s'adaptant à la pression ATB : après chaque nouvelle β lactamine introduite sur le marché , nouvelle β lactamase (mutation des anciens gènes)

-De plus pouvoir infectieux des plasmides chez l'homme , animaux et environnement.

QUELLE EST LA SOLUTION ?

- La maîtrise de l'antibiothérapie, associée aux mesures d'hygiène, doit induire une diminution de la prévalence de la résistance et de l'impact de la transmission croisée.
- Intérêt individuel et collectif.

BON USAGE DES ATBS :

- Pour cela , il faut :

- 1-Un diagnostic précis et précoce.
- 2-Une bonne indication thérapeutique, un traitement adapté, réévalué cliniquement et microbiologiquement, de durée appropriée.
- 3- Le meilleur rapport bénéfice/risque individuel et collectif , dans le choix du TRT (effets indésirables les plus faibles à efficacité égale; impact écologique le plus faible).
- 4- une décision médicale fondée sur les meilleures preuves scientifiques disponibles.
- 5- la prise en compte des préférences du patient.
- 6-La maîtrise de l'émergence des bactéries multirésistantes.

H. Conclusion

*Plasticité du génome bactérien :

C'est l'imagination des bactéries pour trouver des solutions à des pressions de sélections environnementales par :

- Mutation,

- Acquisition de gènes+++++ : transmission entre espèces différentes, épidémies de gènes et de plasmides.

*Quatre mécanismes de R aux ATBS dont l'inactivation enzymatique, prédominante chez les entérobactéries.

*Mutation et acquisition d'éléments extra chromosomique +++++.

*L'utilisation excessive d'ATBS exerce une pression de sélection qui favorise la multiplication et la diffusion des bactéries résistantes.

Action des antibiotiques in vivo

- Le choix d'un traitement antibiotique est basé sur de multiples critères:
 - Le type d'infection, profonde ou superficielle, centrale ou périphérique ?
 - Les résultats d'antibiogramme de la bactérie mise en cause, son profil de résistance, son mécanisme de résistance, sa virulence.
 - L'âge du malade, son statut immunitaire., la présence de facteurs de risques
- La sensibilité in vitro d'une bactérie à un antibiotique donné n'est pas, à elle seule ne suffit pas.

- Il arrive aussi, que la résistance génétique ou bien phénotypique, ne soit pas synonyme d'une résistance clinique ou d'un échec thérapeutique.
- La prescription d'un antibiotique tient compte de trois protagonistes : la bactérie, le patient et l'antibiotique.
- Surtout pour les infections graves!!!!
- La pharmacodynamie (PD) décrit l'effet de l'antibiotique sur l'organisme. Cet effet peut être recherché (efficacité thérapeutique) ou bien indésirable (effet toxique).
- La pharmacocinétique (PK) rapporte ce que l'organisme fait à l'antibiotique, à travers les différentes phases de résorption, distribution, métabolisme et élimination. Ceci détermine les concentrations sérique et tissulaire de l'antibiotique.
- C'est l'interaction entre les propriétés pharmacocinétiques d'une part et pharmacodynamiques d'autre part, qui détermine l'efficacité de l'activité d'un antibiotique in vivo.

Paramètres pharmacocinétiques

- Résorption
 - Distribution
 - Métabolisme et élimination
- ésorption ; posologie et mode d'administration
- La résorption d'un antibiotique est déterminée par sa biodisponibilité. C'est-à-dire, par la quantité de principe actif qui arrive intacte, dans la circulation générale, et la vitesse à laquelle elle l'atteint.
 - Elle est appréciée en pourcentage :
 - Excellente entre 80 et 100%,
 - Bonne entre 60 et 80%
 - Moyenne entre 40 et 60%
 - Mauvaise si < 40%

1. LES INFECTIONS VIRALES

PRINCIPES GENERAUX

Nombreux sont les virus capables d'infecter l'homme (plus de 400 espèces), même si certaines infections seulement conduisent à une pathologie. Contrairement aux bactéries, les virus sont des pathogènes intracellulaires obligatoires. En effet, ils sont constitués d'acide nucléique, d'une capsidie protéique et parfois, d'une enveloppe lipidique, et ne peuvent donc se reproduire qu'en utilisant la machinerie des cellules (ribosomes, par exemple). L'acide nucléique code pour un nombre limité de protéines (protéines constitutives et enzymes virales, telles que la transcriptase inverse des virus à ARN ou l'ADN polymérase).

Longtemps limitée par les méthodes de diagnostic indirect (sérologie), la connaissance des maladies virales et de leur importance en pathologie a considérablement bénéficié des progrès des sciences biologiques fondamentales. Par exemple, la cristallographie aux rayons X a permis de définir la structure des virus au niveau atomique. Les séquences génomiques d'un très grand nombre de virus sont maintenant connues et les domaines fonctionnels des protéines codées par ces gènes clairement définis. Les méthodes de la biologie moléculaire sont systématiquement appliquées tant pour le diagnostic que pour la mise au point des antiviraux modernes. C'est, aujourd'hui, un domaine en évolution très rapide

Les infections virales présentent des caractéristiques tout à fait particulières:

- elles se manifestent par une cytolysse et/ou une modification de la réponse immunitaire.
- il peut exister un délai prolongé entre le moment de l'infection et l'apparition de symptômes cliniques importants (infection à VIH, par exemple).
- elles peuvent présenter un phénomène de latence (le virus semble avoir disparu de l'organisme) suivi de réactivation après plusieurs années parfois (virus herpes, par exemple).
- elles peuvent se disséminer par des voies inhabituelles (nerfs périphériques pour *Herpes zoster*).

Le tableau 1 reprend une classification des principaux virus et indique les pathologies les plus courantes qui y sont associées.

CIBLES DES ANTIVIRAUX

Les antiviraux peuvent être classés en 3 catégories:

- les agents viricides, capables d'inactiver les particules virales. Il s'agit quasi-exclusivement de solvants organiques ou d'autres molécules dont le potentiel toxique est trop élevé pour qu'ils puissent être des médicaments. Leur usage sera donc uniquement à titre de prévention de la contamination (nettoyage de surfaces, etc..) ou, dans de rares cas, à titre topique).
- les agents antiviraux, qui inhibent la réplication du virus dans la cellule. Nous retrouvons ici la plupart des médicaments antiviraux susceptibles d'être utilisés en médecine humaine.
- les immunomodulateurs, qui modulent la réponse immunitaire de l'hôte (interférons, par exemple).

Les agents antiviraux au sens strict du terme ont longtemps été peu nombreux, en raison de la difficulté d'obtenir une action ciblée sur les virus, puisque ceux-ci utilisent la machinerie cellulaire pour leur réplication. Mais, comme souligné plus haut, les progrès de sciences fondamentales, couplé à l'émergence d'infections graves et susceptible d'atteindre un nombre élevé de personnes comme le SIDA, a fortement stimulé les recherches ces 15 dernières années. Nous possédons donc aujourd'hui une gamme assez importante d'antiviraux puissants (quoique quasi-toujours virostatiques seulement). Ceux-ci sont, malheureusement, le plus souvent assez spécifiques d'une famille de virus précise (famille des virus herpes, rétrovirus, p. ex.). Inversement, des familles entières de virus échappent à tout traitement.

1. Reconnaissance et pénétration dans la cellule

Un des domaines de recherche très dynamique en virologie a concerné l'identification de récepteurs pour les virus à la surface des cellules de l'hôte. Ceux-ci sont les premiers responsables de l'infection d'un ou plusieurs types cellulaires précis et donc de la sélectivité de la maladie vis-à-vis d'un ou plusieurs organes ou tissus. Un très grand nombre de ces récepteurs ont été identifiés (et sont l'objet de recherches visant à obtenir des antagonistes). Deux grands principes sont apparus au cours de ces études: (a) les virus utilisent en fait souvent des récepteurs dont les fonctions sont de faciliter la capture par la cellule de molécules importantes pour sa survie ou son fonctionnement normal (facteurs de croissance, glycoprotéines, etc...) et se comportent en véritable "opportunistes"; (b) beaucoup de virus utilisent plusieurs récepteurs et procèdent de façon séquentielle dans leur attachement et leur internalisation dans la cellule. Les exemples suivants illustrent des phénomènes: l'adenovirus se lie à un récepteur spécifique (le "*coxsackie and adenovirusus receptor*" [CAR]) et aux intégrins $\alpha V\beta 3$ or $\alpha V\beta 538$; le virus herpes simplex (HSV) se lie à l'héparan sulfate, et son internalisation implique l' "herpesvirus entry mediator A" (HVEM/HveA), la nectine 1 (PRR1/HveC) et la nectine 2 (PRR2/HveB); le virus HIV se lie au récepteur CD4 et au récepteur des chemokines CXCR4 ou CCR5.

Après attachement, les virus pénètrent dans les cellules par endocytose ou par passage transmembranaire direct. Grâce à des protéines de surface, souvent activées par l'acidification progressive des endosomes dans le cas de virus pénétrant par endocytose, ils déstabilisent les membranes et rejoignent le cytoplasme.

L'**amantadine** et la **rimantadine** (pour le virus de l'influenza), ou l'**entefurvide** (pour le virus HIV) sont des exemples de médicaments qui interfèrent avec ce processus de pénétration au travers des membranes.

2. Réplication intracellulaire

Dans la cellule s'opère une réplication de l'acide nucléique viral et une synthèse d'ARN messager servant à la production de protéines virales. Ce nouveau matériel forme de nouvelles particules virales qui infectent les cellules voisines.

A l'exception de poxvirus, les virus à DNA assurent leur réplication au niveau du noyau de la cellule envahie en utilisant simplement les enzymes de celle-ci. Plusieurs virus à DNA (adénovirus, papillomavirus) stimulent les cellules à produire des protéines qui augmentent l'efficacité de cet processus. D'autres empêchent la cellule infectée d'entrer en apoptose (qui serait un mécanisme d'arrêt de l'infection). Certains virus à DNA (herpesvirus, par ex.) peuvent causer des infections latentes en se maintenant sous la forme d'épisomes (situation semblable à celle de plasmides pour les bactéries). ande la synthèse d'un ARNm codant pour les protéines;

La réplication des virus à ARN dépend de la possibilité d'utiliser cet ARN comme source d'ARNm et du type de virus.

- le génome des coronavirus, flavivirus, picornavirus, et togavirus peut être traduit directement par les ribosomes. Ceci permet la synthèse, entr'autres d'une RNA polymérase RNA-dépendente qui assure la réplication du génome (via un intermédiaire anti-sens (-) qui sert de matrice pour la production du RNA sens (+)
- le génome des filovirus, orthomyxovirus, paramyxovirus, and rhabdovirus est formé de RNA (-) et ne peut donc servir directement pour la synthèse du mRNA. Les particules infectieuses de ces virus contiennent une RNA polymérase RNA-dépendente pré-formée qui traduit le RNA génomique (-) en RNA (+), qui servira ensuite de matrice pour la synthèse de nouveau RNA génomique (-). Les reoviridae qui possèdent un RNA double-brin utilisent une variante de cette voie.
- Les rétrovirus sont des virus à RNA capables de se reproduire en utilisant le DNA comme intermédiaire. Ceci se fait par l'action d'une DNA polymérase RNA-dépendante (appelée transcriptase inverse parce que l'information génétique "remonte" du RNA vers le DNA). Le DNA viral sert ensuite directement à la synthèse des protéines virales. Le DNA d'origine virale (appelé "pro-virus") peut s'intégrer dans le DNA de l'hôte, ce qui entraîne une infection persistante car ce DNA sera transmis à chaque cellule fille au cours de la division de la cellule infectée.

celle des virus à ARN suppose une étape préalable de transcription inverse de l'ARN en ADN.

Il existe surtout des antiviraux qui prennent pour cible

- l'ADN polymérase virale (**analogues de nucléosides antiherpétiques**)
- la transcriptase inverse des virus à ARN (**didésoxynucléosides anti-HIV**)

3. Maturation et exportation de particules virales infectieuses

La plupart des virus synthétisent leurs protéines sous la forme de grandes molécules qui doivent ensuite être scindées en polypeptides sous l'action de protéases spécifiques pour exprimer. Cette maturation permet de former des particules virales infectieuses. Ceci est particulièrement important dans le cas des rétrovirus dont le virus HIV. Les protéases sont donc une cible privilégiée pour des agents antiviraux

Pour pouvoir quitter la cellule et se répandre dans les tissu infecté, certains virus doivent être capables de détruire ou d'inactiver les récepteurs ou sites de liaisons qui leur ont permis subir d'entrer dans la cellules. Ceci se fait, par exemple, dans le cas d'influenza, par l'action d'une neuraminidase. Celle-ci peut être une cible thérapeutique.

Le tableau 2 résume les différents types de virus susceptibles de causer des infections humaines et pour lesquels il existe des traitements antiviraux.

Ce tableau met bien en évidence que, dans la plupart des cas, on reste extrêmement démuni vis-à-vis des infections virales. Le seul moyen de défense dont on dispose reste souvent la vaccination.

Tableau 1: Classification des principaux virus impliqués en pathologie humaine

virus	infection la plus courante
• <u>Virus à ADN</u>	
Parvovirus	
Polyomavirus	
Papillomavirus	infection cutanée
Adenovirus	infections respiratoire, conjonctivale, intestinale
Herpesvirus	
HSV (<i>Herpes simplex</i>)	infection cutanée, infection génitale
HZV (<i>Herpes zoster</i>)	varicelle, zona
EBV (virus d'Epstein-Barr)	mononucléose
CMV (cytomegalovirus)	rétinite et infections opportunistes
Poxvirus	infection cutanée, variole
Hepadnavirus	hépatites B et D
• <u>Virus à ARN</u>	
Picornavirus	
enterovirus: poliovirus	poliomyélite
coxsakies A et B,	méningite, fièvre, éruptions
échovirus	hépatite
hépatite A virus	
rhinovirus	infection des voies respiratoires supérieures

Reovirus	
rotavirus	infection gastrointestinale
Orthomyxovirus	
influenza	infection des voies respiratoires
Paramyxovirus	
parainfluenza	infection des voies respiratoires (croup, bronchite, pneumonie)
virus respiratoire syncytial	pathologie respiratoire basse chez l'enfant
Coronavirus	infection des voies respiratoires supérieures
Flavivirus	encéphalite, fièvre jaune
virus hépatite C	hépatite
Bunyavirus	encéphalite
Arenavirus	fièvre hémorragique
Rhabdovirus	rage
Retrovirus	SIDA
Virus hépatite E	hépatite

Tableau 2: Principales infections virales pour lesquelles des agents antiviraux sont disponibles

Infection virale	exemple d'antiviraux
Virus Herpes	
<i>Herpes simplex</i>	aciclovir, idoxuridine
<i>Varicella zoster</i>	aciclovir, valaciclovir, famciclovir, brivudine
Cytomegalovirus	ganciclovir, foscarnet, cidofovir
Virus de l'hépatite B	lamivudine, adéfovir, interféron
Virus de l'hépatite C	interférons (en combinaison avec la ribavirine)
Virus respiratoire syncytial	ribavirine
Virus influenza	amantadine, rimantadine inhibiteurs de la neuraminidase
Papilloma virus	interférons
HIV	inhibiteurs de la transcriptase inverse inhibiteur(s) de fusion inhibiteurs de protéase
Arenavirus	ribavirine

INHIBITEURS DE CANAUX IONIQUES (AMANTADINE – RIMANTADINE)

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Ces molécules sont des amines primaires substituées par un tricycle en forme de cage (figure 1).

2. MODE D'ACTION

Amantadine et rimantadine agissent à un stade précoce de la réplication virale. Leur activité résulte de l'inhibition de l'activité des canaux ioniques M2 dont la fonction est d'acidifier le virion. De cette façon, elles empêchent la séparation de la nucléocapside et de l'enveloppe virale au moment de l'infection de la cellule-hôte ("uncoating").

Les canaux M2 sensibles à l'amantadine ou la rimantadine ne sont présents que sur les souches de virus influenza A, et les souches B et C ne sont donc pas affectées par ces médicaments. En raison de leur caractère basique, ces molécules sont capables de se concentrer dans les lysosomes des cellules de mammifères et d'y neutraliser l'acidité. Ceci pourrait inhiber la fusion de membranes nécessaire à l'infection cellulaire par les virus et expliquer une action antivirale peu spécifique à haute concentration. Mais cet effet n'est probablement pas pharmacologiquement pertinent.

Par ailleurs, le mode d'action suppose que le médicament soit présent au site de l'infection au moment où celle-ci se produit, le destinant à un usage essentiellement prophylactique.

Note: l'amantadine exerce aussi un effet stimulateur sur la synthèse et la libération de dopamine dans le système nerveux central, expliquant son indication dans la maladie de Parkinson.

3. RESISTANCE

Une résistance croisée aux deux produits apparaît fréquemment au cours du traitement (phénotype inductible). La signification pathologique de ce phénomène a longtemps été peu claire. On savait, néanmoins, que la transmission de souches résistantes pouvait cependant expliquer des échecs lors de l'utilisation de ces médicaments en prophylaxie. Ces dernières années, la résistance a fortement augmenté. En 2006, les *Center for Disease Control* des E.U. a émis un avis mettant en garde contre l'usage de l'amantadine en raison des résistances rencontrées cette année en Amérique du Nord (voir <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm>). Il n'existe pas encore de données semblables en Europe.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Aux concentrations thérapeutiques, l'amantadine et plus encore la ramantadine ne sont actives que sur les virus *Influenza* type A.

5. INDICATIONS

Pendant longtemps, ces produits ont été réservés essentiellement à la prophylaxie de la grippe. Cette limitation s'explique par le fait que ces médicaments agissent sur le processus d'infection virale lui-même et pas sur le métabolisme viral (voir rubrique 2 de ce chapitre).

Cette indication est cependant largement mise en cause tant en Europe qu'aux E.-U., d'une part parce que la protection de n'exerce que sur les souches d'Influenza A, et parce que les résistances sont acquises rapidement (voir plus haut). Depuis 2006, la place de ces produits est donc très incertaine.

6. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale est bonne, plus lente pour la rimantadine que pour l'amantadine.

L'amantadine se concentre partiellement dans les poumons et diffuse correctement dans les sécrétions nasales et la salive. La rimantadine se concentre dans les poumons et les sécrétions nasales.

L'amantadine est éliminée sous forme inchangée par le rein alors que la rimantadine subit une métabolisation préalable à son élimination rénale.

7. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus fréquents concernent le système nerveux central (céphalées, hallucinations, insomnie) et sont généralement liés à surdosage. Ils se rencontrent davantage avec l'amantadine. Les deux produits induisent également des désordres gastro-intestinaux. Enfin, l'amantadine peut provoquer un oedème périphérique.

8. CONTRE-INDICATIONS

L'amantadine est contre-indiquée chez les patients atteints d'épilepsie (libération de dopamine), de décompensation cardiaque, d'insuffisance rénale, de leucémie et en cas de grossesse.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La coadministration d'antihistaminiques ou d'anticholinergiques accroît les effets secondaires neurologiques de l'amantadine.

L'ingestion concomitante d'alcool donne lieu à un effet "Antabuse".

10. POSOLOGIE

En Belgique, seule l'amantadine est commercialisée (Amantan[®], Mantadix[®]). Elle s'utilise à la dose de 100-200 mg/jour comme antiparkinsonien et de 200 mg/jour comme antiviral.

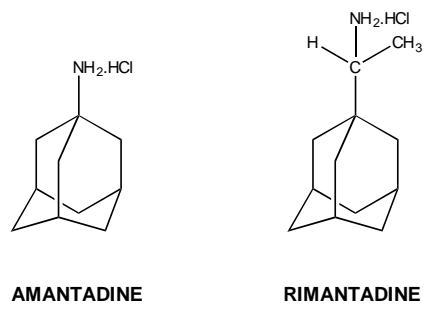
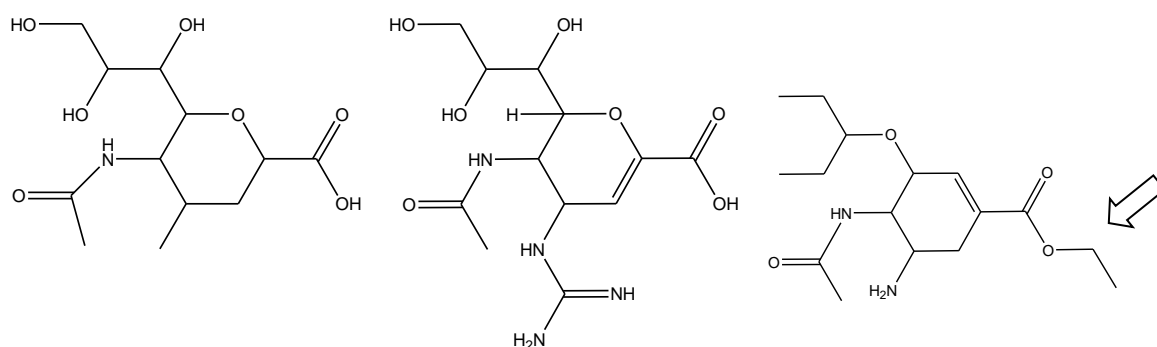


Figure 1: structure chimique de l'amantadine et de la rimantadine

INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Ces molécules sont des dérivés de l'acide sialique (acide N-acétyl-neuraminique; Figure 1) et sont représentés aujourd'hui par le zanamivir et l'oseltamivir. L'oseltamivir est une pro-drogue (dérivé éthyl) qui, in vivo, libère l'acide carboxylique libre [ou GS4071] qui constitue la forme biologiquement active.



acide
neuraminique

N-acétyl-

Zanamivir

oseltamivir

2. MODE D'ACTION

Le zanamivir et l'oseltamivir miment l'état de transition de l'acide sialique lors de l'action de la neuraminidase. Ce sont donc des inhibiteurs puissants de cet enzyme, et ceci à des concentrations nanmolaires en ce qui concerne l'enzyme viral (les neuraminidases des cellules de mammifères requièrent des concentrations environ 100 fois supérieures).

L'infection des cellules du tractus respiratoire par le virus de l'influenza implique l'activité d'une neuraminidase susceptible de scinder le lien osidique établi entre l'acide N-acétylneuraminique (acide sialique) terminal des glycoprotéines virales (et de celles de l'hôte) et l'ose sous-jacent (le plus souvent un galactose). Cette scission permet la libération du virus à partir des cellules, détruit les récepteurs cellulaires reconnus par l'hémagglutinine virale (ce qui prévient l'agrégation du virus à la surface des cellules et permet sa dissémination), et prévient son inactivation par le mucus de l'arbre respiratoire. L'inhibition de cet enzyme permet donc de limiter fortement l'infection et sa dissémination.

3. RESISTANCE

La résistance au zanamivir et à l'oseltamivir a été décrite in vitro et résulte de mutations de la neuraminidase. En pratique clinique, il n'a pas encore été observé de résistance au zanamivir chez des individus normaux, mais (i) il pourrait en être autrement chez des individus immunocompromis; (b) des souches résistantes ont été observées vis-à-vis de l'oseltamivir chez environ 1 % d'adultes et 5 % d'enfants traités par l'oseltamivir. La résistance peut être croisée. La signification pathologique de ces phénomènes reste cependant à démontrer. La transmission de souches résistantes pourrait expliquer des échecs lors de l'utilisation de ces médicaments en prophylaxie.

Note: des résistances vis-à-vis de l'oseltamivir (non-croisées avec le zanamivir) ont été observées récemment vis-à-vis du virus Influenza H5N1 (forme aviaire). Ces résistances semblent être acquises facilement.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Le zanamivir et l'oseltamivir sont actifs tant sur les souches d'influenza A que B, mais la résistance de la souche B pourrait être plus aisée.

5. UTILISATIONS ET INDICATIONS

La grippe est une maladie épidémique associée à une surmortalité chez les sujets à risques, incluant les patients souffrant d'affections cardio-pulmonaires telles que la broncho-pneumopathie obstructive ou l'asthme, ou souffrant de maladies métaboliques, d'insuffisance rénale, d'hémoglobinopathies, ou de trouble immunitaire. L'incidence de mortalité chez les sujets âgés ayant des co-morbidités peut atteindre 3 % par an.

Ceci fait du traitement de la grippe un élément à la fois désirable et utile.

Malheureusement, les inhibiteurs de neuraminidase n'ont qu'un effet limité en ne raccourcissant la durée des symptômes que d'environ 24 à 48 h. Ceci résulte du fait (i) que le diagnostic n'est posé avec certitude que lorsque l'infection est déjà bien établie (et la charge virale importante); (ii) que l'infection virale elle-même a une tendance spontanée à se réduire rapidement (en général 4 à 5 jours). Le succès thérapeutique n'est donc perceptible que si le traitement est initié de façon très précoce (aucun effet n'étant observé s'il est initié plus de 48 h après apparition des symptômes).

Ceci limite sévèrement l'utilité des inhibiteurs de la neuraminidase en général dans le traitement de l'influenza. Ceci est encore renforcé, dans le cas du zanamivir, par le fait que sa forme galénique rend son usage difficile chez des sujets ayant des pathologies pulmonaires (voir pharmacocinétique). Par ailleurs, nous ne disposons que de peu d'études chez les patients à risque élevé de développer des complications pouvant mener à une mortalité significative.

L'usage des inhibiteurs de neuraminidase en prophylaxie est également limité car (i) il n'est pas aisé de prédire, même en situation d'épidémie, quels seront les patients qui contracteront l'infection et seront à risque de développer des complications; (ii) à nouveau, la forme galénique du zanamivir est peu appropriée; (iii) l'usage important associé à une prophylaxie à grande échelle (pour un bénéfice faible) pourrait causer une émergence rapide des résistances. Par contre, l'usage prophylactique dans des situations précises (risque élevé, comorbidités, ...) peut se justifier. L'oseltamivir est préféré dans ces cas en raison de la possibilité de prise orale.

L'ensemble des considérations conduit à

- à privilégier la vaccination comme le meilleur moyen de prévenir l'infection par le virus influenza chez les sujets à risques;
- à n'envisager l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase que dans des situations limitées et caractérisées par (a) une mise en échec de la vaccination (par ex., en d'épidémie par une souche de virus non couverte par le vaccin en cours); (b) une situation mettant le patient en danger important de complication;
- la prophylaxie dans de situations à haut risque.

Notes:

- l'influenza aviaire (causant une maladie grave des oiseaux, communément appelée "peste aviaire") causé par les souches dites H5N1 donne lieu à une mortalité élevée chez l'homme en raison de phénomènes inflammatoires très importants au niveau pulmonaire. Ces souches, cependant sont peu contagieuses car le virus réside non pas dans la partie supérieure mais bien la partie inférieure du tractus respiratoire.
- les inhibiteurs de neuraminidase sont actifs vis-à-vis de ces souches, ce qui explique leur usage à titre prophylactique chez les professionnels en contact avec des élevages infectés.
- Il n'existe que des données très fragmentaires en ce qui concerne l'activité des inhibiteurs de neuraminidase chez des patients atteints des formes aviaries de l'Influenza. Les résultats semblent décevants (mortalité de près de 40 %), mais on ne sait pas si les conditions d'administration étaient adéquates et si l'état des patients permettait d'espérer une guérison. Comme expliqué plus haut, une émergence rapide de résistance a été observée, ce qui risque d'annuler rapidement toute action curative menée avec ces inhibiteurs en cas de pandémie (par contre, une action prophylactique peut se justifier, étant donné la faiblesse de l'inoculum [faible risque d'obtenir des mutants résistants en nombre suffisant]).

6. PHARMACOCINETIQUE

Zanamivir:

La biodisponibilité orale du zanamivir est très mauvaise (< 5 %) de telle sorte que la seule forme enregistrée est celle d'une poudre sèche (avec du lactose comme excipient) à administrer par inhalation au moyen d'un appareil spécifique (Diskhaler®). Environ 15 % seulement de la dose atteint l'arbre respiratoire inférieur (mais le bon usage de l'appareil est essentiel), tandis que le reste est retrouvé dans l'oropharynx (où son utilité est mineure). Entre 4 % à 17 % de la dose résorbée et éliminée sans changement dans l'urine.

L'utilisation du Diskhaler® requiert un apprentissage et une coopération importante du patient, ce qui en rend l'usage non-fiable chez les jeunes enfants, les personnes handicapées, âgées, ou présentant des troubles cognitifs (environ la moitié des patients âgés et hospitalisés se révèle incapable d'utiliser correctement l'appareil même après apprentissage).

Oseltamivir:

La forme pro-drogue de l'oseltamivir est rapidement absorbée et métabolisée par les estérases du tractus gastro-intestinal, du foie et du sang en forme acide carboxylique libre active (biodisponibilité: 80 % environ; T_{max} : 2 à 4 h; pic sérique à 0.35 mg/L après une dose de 75 mg; $T_{1/2elim}$ environ 6 à 12 h, augmenté chez l'insuffisant rénal). Les formes non compliquées de la grippe ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir.

7. EFFETS SECONDAIRES

La principale toxicité associée à l'usage du zanamivir résulte de son mode d'administration. Les études post-commercialisation montrent un risque potentiel de bronchospasme, d'arrêt respiratoire, et d'aggravation des symptômes chez les patients asthmatiques ou souffrant de broncho-pneumopathie obstructive. Lorsqu'il est administré chez ces patients, le zanamivir doit l'être sous contrôle médical et avec possibilité de faire

rapidement usage de bronchodilatateurs en cas de nécessité. Chez les sujets à risque connu, les bronchodilatateurs doivent être utilisés avant l'administration du zanamivir.

L'oseltamivir (sous forme de pro-drogue) est en général bien toléré si l'on exclut d'apparition de nausées et de tendances au vomissement chez environ 10 à 15 % des patients (cet effet est diminué si la prise est faite avec de la nourriture). L'oseltamivir est classé en catégorie C en ce qui concerne son usage chez la femme enceinte (le risque est démontré chez l'animal mais les bénéfices attendus excèdent le risque potentiel en cas de nécessité d'usage).

8. CONTRE-INDICATIONS

Le zanamivir est contre indiqué chez les patients souffrant d'affections pulmonaires susceptibles d'être aggravées par son administration sous forme de poudre sèche.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En raison de son mode d'administration et de sa faible résorption, le zanamivir n'entraîne pas d'interaction médicamenteuse connue.

L'oseltamivir ne présente pas d'interaction médicamenteuse significative, à l'exception d'un retard à l'élimination en cas de co-administration de probénécid (non utilisé en Belgique).

10. POSOLOGIE

Traitement:

- zanamivir: 2 inhalations (2 x 5 mg) 2 fois par jour pendant 5 jours

- oseltamivir:
 - adultes et adolescents (> 13 ans): 75 mg (gélules ou suspension buvable) deux fois par jour, à réduire à une fois par jour en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
 - enfants (> 13 ans): de 30 mg (\leq 15 kg) à 57 mg (40 kg et plus) pendant 5 jours.

Prophylaxie:

- zanamivir: il n'y pas d'indication enregistrée en Belgique pour la prophylaxie.

- oseltamivir:
 - adultes et adolescents: 75 mg (gélules ou suspension buvable) en une administration par jour à maintenir pendant 7 à 10 jours en cas d'exposition avérée à un milieu infecté.
 - enfants de moins de 13 ans: il n'y a pas eu d'études et donc pas d'indication.

