

I-1.GENERALITES SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Les maladies infectieuses sont les maladies les plus fréquentes, plus de tiers des malades hospitalisés reçoivent au moins un antibiotique. On distingue les maladies *bactériennes* dues aux bactéries et les maladies *virales* dues aux virus ; bactéries et virus sont encore appelés microbes, germe ou micro-organisme. Les infections peuvent être également d'origine *fongique* ou *parasitaire*.

Une bactérie est un parasite, si elle vit aux dépens d'un autre organisme, *saprophyte* dans le cas inverse : l'appellation *pathogène* caractérise un agent infectieux qui induit à une maladie infectieuse ; le passage de l'état de saprophyte à celui de parasite est en fonction à la fois de la bactérie qui acquiert une virulence nouvelle et de la défaillance des défenses de l'hôte (immunodépression par exemple). A l'état normal, l'homme héberge sur sa peau, ses muqueuses, dans ses voies aériennes et son tube digestif un grand nombre de bactéries saprophytes qui ne provoquent pas d'infection. *Le pouvoir pathogène* d'une bactérie est dû à son aptitude propre à envahir les tissus en résistant aux défenses de l'hôte et en se multipliant (virulence). Il peut également être dû à l'aptitude du germe à sécréter une toxine, c'est une macromolécule douée d'une action toxique chez l'homme (ex : toxine diphtérique et tétanique), on parle alors de toxicité [1].

Les bactéries sont des micro-organismes formées d'une seule cellule de très petite taille (1à 10 microns)

La classification des bactéries est essentiellement basée sur [2] :

- Leur morphologie :
 - En sphères : coques ou cocci.
 - En bâtonnets : bacilles.
 - En spirales : tréponèmes, vibrons.
- Leur affinité à la coloration de Gram : certaines bactéries retiennent les colorants utilisés dans la réaction de Gram. Elles sont dites Gram positif alors que celles ne le retenant pas sont dites Gram négatif.

La structure bactérienne est constituée par :

- Le noyau : c'est le patrimoine génétique de la cellule.
-

- Le cytoplasme : il est délimité par la membrane cytoplasmique.
- La paroi : elle donne à la bactérie sa forme, sa rigidité ses antigènes ; Elle n'est absente que chez les mycoplasmes ; le constituant essentiel de la paroi est le peptidoglycane. Le peptidoglycane est un hétéropolymère : il est composé de chaînes glucidiques reliées les unes aux autres par des chaînons peptidiques.

La synthèse du peptidoglycane s'effectue par sous-unités dans le cytoplasme, le peptidoglycane est la cible d'un enzyme présent dans tout le règne vivant, le lysozyme, qui découpe les chaînes glucidiques quand elles sont accessibles (germes à Gram positif).

Les antibiotiques, tel que bêta-lactamines, glycopeptides, bacitracine et fosfomycine agissent sur les processus de la synthèse du peptidoglycane.

I-2.RAPPEL SUR LES ANTIBIOTIQUES

I-2-1. Introduction

La chimiothérapie, c'est à dire l'utilisation des substances chimiques en thérapeutique, a vu le jour en 1909 par *Paul Ehrlich* (1854 - 1915), son principe de base est : une substance chimiothérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses, doit être nuisible pour le micro-organisme pathogène, mais inoffensive pour les cellules de l'organisme hôte. Les recherches de Ehrlich aboutiront à soigner la syphilis, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1908.

L'action bactériostatique de certains micro-organismes envers d'autres avait été observée en 1877 par *Louis Pasteur* (1822 - 1895) et *M. Joubert* (à propos du bacille charbonneux), mais ce n'est qu'en 1929 que *Sir Alexander Fleming* (1881 - 1955) constate que la culture en boîte de *Pétri de staphylocoques* est inhibée par la présence de moisissures du genre *Penicillium*. *Fleming* proposa que le champignon secrète une substance chimique bactériostatique, utilisable en thérapeutique humaine. Un peu plus tard, la culture en masse permit de disposer de grandes quantités de cette substance : ***la pénicilline***.

En dehors des micro-organismes du genre *Penicillium*, les bactéries du genre *streptomyces* produisent de nombreux antibiotiques. Les bactéries du genre *streptomyces* sont des bactéries filamenteuses à coloration Gram positif, strictement aérobies. Les *Streptomyces*

ont pour habitat naturel le sol où ils jouent un rôle important dans la décomposition et la minéralisation des matières organiques, grâce à la synthèse de nombreuses enzymes (amylases, chitinases, cellulases, protéases). Les *streptomyces* produisent environ deux tiers de tous les antibiotiques connus. L'abondance et la diversité structurale des antibiotiques synthétisés par ces bactéries ne se retrouve dans aucun autre genre bactérien. Depuis les années 60, de nombreux antibiotiques sont obtenus par synthèse totale ou semi-synthèse [3].

I-2-2.Définition

Le terme "antibiotique" désigne une substance d'origine microbienne (sucre, protéine, aminoglycoside, etc.) qui, à très petite dose, empêche la croissance d'autres micro-organismes ou les détruit. Au contraire des simples désinfectants comme le peroxyde d'hydrogène ou la teinture d'iode, les antibiotiques exercent une action spécifique, c'est-à-dire qu'ils dérèglent le métabolisme de certains micro-organismes sans affecter les cellules humaines ou animales. Mentionnons que certaines de ces substances sont aussi employées pour le traitement du cancer, quoiqu'il ne s'agisse pas alors d'un usage antibiotique au sens strict du terme. Dans la nature, les antibiotiques représentent un atout pour les bactéries et les moisissures qui les synthétisent. Cet atout leur permet de nuire à leurs compétiteurs pour mieux s'accaparer les substances nutritives disponibles dans leur environnement.

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tel que : les champignons, les bactéries, les végétaux supérieurs et aussi la synthèse chimique à partir des molécules naturelles ; par exemple : la pénicilline est produite par un champignon ‘penicillium notatum ‘ et l'érythromycine est produit par la bactérie ‘ streptemyses erythreus, par contre le chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique [1, 4, 5].

Les antibiotiques sont définis par leur [5] :

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

I-2-3. Utilisations des antibiotiques

Ces substances agissent sur les bactéries ; aussi sur quelques virus, les champignons, et même sur certaines cellules cancéreuses [4].

L'usage extensif des antibiotiques est la cause majeure d'apparition des résistances. Il y a surprescription, mais il est bien difficile de cerner à quel niveau cet excès se situe car plus une maladie est bénigne, moins son diagnostic est facile [6].

Au départ sont des molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels [7]. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse. Récemment, les progrès de la chimie ont permis de réaliser dans des conditions économiques satisfaisantes la synthèse totale de plusieurs d'entre eux.

Une nouvelle famille d'antibiotiques dérivés de l'érythromycine telle que l'azithromycine et la josamycine ont été récemment développée dans le but d'améliorer le spectre antimicrobien et de chercher de nouveaux antibiotiques non familiers avec les bactéries usuelles pour éviter le phénomène qui a pris de l'ampleur récemment qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques, l'azithromycine (*zithromax*) est parmi les antibiotiques issus de la synthèse totale et il a été considéré comme le plus efficace actuellement [6].

I-2-4. Pharmacocinétique des antibiotiques

I-2-4-1. Résorption

Elle correspond au passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine. Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (ex : aminosides) [1].

- ***Résorption digestive : voie orale***

Pour être résorbé, l'antibiotique doit traverser la muqueuse intestinale et ne pas être inactive dans la lumière digestive. D'une façon générale, la voie orale est à réserver aux infections à priori bénignes ou comme relais de la voie parentérale [1].

- **Voie parentérale**

La résorption est rapide voire immédiate : c'est la voie nécessaire au traitement d'une infection grave. La voie strictement intraveineuse en perfusion peut être rendue nécessaire par le caractère irritant du produit (ex : vancomycine) [1].

I-2-4-2. Diffusion

La diffusion conditionne les taux sanguins humoraux et tissulaires, elle est importante à connaître car l'antibiotique doit pouvoir atteindre le lieu de l'infection après son passage dans le sang.

La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques [1] :

- Certains antibiotiques ont une bonne diffusion tissulaire : quinolones, bêta lactamines, macrolides.
- Les tétracyclines, le chloramphénicol peuvent par ailleurs diffuser à l'intérieur des cellules.
- En fin, les taux tissulaires varient beaucoup, pour un même antibiotique, en fonction de l'organe à atteindre.

I-2-4-3. Elimination

L'élimination des antibiotiques se fait par deux voies principales : urinaire (pénicillines, aminosides, sulfamides,.....) et biliaire (thiamphénicol) [1].

I-2-4-4. Transformation in vivo

Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme, ils sont éliminés inchangés, sous formes actives, par exemple : pénicilline, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines et polimyxines.

D'autres, au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peut aboutir à leur inactivation totale ou partielle ; dans le cas d'une insuffisance hépatique, la toxine de cet antibiotique peut être majorée (chloramphénicol, érythromycine et rifampicine) [1].

I-2-5. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action, charge électrique, composition chimique et caractère de résistance bactérienne [5, 8].

Parmi les classifications connues : classent les antibiotiques comme des grandes familles [4] en citent [5] :

- Les bêtas lactames ;
- Les aminosides ou aminoglycosides ;
- Phénicoles (chloramphénicol et thiamphénicol) ;
- Les tétracyclines ;
- Les polypeptides ;
- Macrolides, Lincosanides, Synergistines ;
- Les quinolones ;
- Sulfamides et associations ;
- Association sulfamethoxazole-trimethoprime ;
- Les nitrofuranes ;
- Les nitromidazoles ;
- Acide fusidique ;
- Novobiocine ;
- Les rifamycines ;
- Les antituberculeux.

I-2-6. Pharmacodynamique des antibiotiques

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques permet aujourd'hui d'envisager leur emploi de façon nettement plus rationnelle qu'auparavant en ce qui concerne leur posologie et leur schéma d'administration.

Les travaux expérimentaux et cliniques ont permis de mettre ces propriétés en évidence et d'en apprécier l'importance. Les β -lactames, les glycopeptides, les macrolides et

les tétracyclines sont typiquement des antibiotiques à temps-dépendants et le temps pendant lequel la concentration demeure maintenue au de la de la CMI du germe combattu est le meilleur paramètre prédictif de leur efficacité.

Par contre, les fluoroquinolones et les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants. L'étude justifiée d'employer les fluoroquinolones à une dose journalière suffisante tout en répartissant celle-ci en plusieurs administrations. Par contre, les aminoglycosides seront à la fois plus efficaces et moins toxiques si la dose journalière est rassemblée en un nombre limité d'administrations. Ceci conduit à introduire le concept d'administration unique pour ces antibiotiques [9].

I-2-7. Résistance bactérienne aux antibiotiques

La résistance bactérienne est un concept qui fait de plus en plus parler de lui depuis quelques années. Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont considérables : augmentation de la morbidité et dans certains cas, de la mortalité, augmentation des coûts du système de santé. Mais surtout, pourrait-on un jour se retrouver désarmé pour combattre une infection ? On est loin de l'optimisme qui régnait à la fin des années 60, lorsque les infections semblaient pour certain problème en voie d'extinction. En réalité, les maladies infectieuses constituent sans conteste la plus grande menace pour la santé à l'échelle planétaire [10].

I-2-7-1 Résistance naturelle :

La résistance aux antibiotiques peut être naturelle : par exemple, la paroi des colibacilles est imperméable aux pénicillines G ou M.

Le spectre d'un antibiotique désigne l'ensemble des espèces bactériennes sensibles à l'antibiotique par effet bactéricide ou bactériostatique. Les espèces non sensibles sont dites résistantes.

I-2-7-2. Résistance acquise :

La résistance peut être acquise. Le spectre d'activité naturelle de l'antibiotique est rétréci en raison d'une modification génétique de la bactérie : il apparaît alors au sein de la

population bactérienne sensible des souches résistantes. L'acquisition d'une résistance vis-à-vis des antibiotiques résulte de deux types de mécanismes génétiques :

- Mutation chromosomique, affectant le chromosome, elle est rare, spontanée, stable, indépendante de l'antibiotique.
- La résistance est la plus souvent liée à l'acquisition d'un somique, qui gouverne la synthèse d'enzymes inactivant un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance *plasmidique* porte sur plusieurs antibiotiques et est transférable en bloc, d'où l'apparition de bactéries multirésistantes.

I-2-7-3. Mécanisme de résistance

Il existe plusieurs mécanismes de résistance, dont certains forts complexes, qui ne sont que le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs tel que les antibiotiques. Il faut voir l'émergence de la résistance bactérienne comme la conséquence d'une évolution dans la nature et les bactéries existent depuis la nuit des temps.

Les mécanismes de résistance principalement invoqués sont :

- La modification de la cible de l'antibiotique (site de liaison ribosomale) ;
- La production d'enzymes inactivantes ;
- L'efflux (phénomène de porte tournante).

Il en existe d'autres, mais leur importance est toutefois moins cruciale pour les agents pathogènes que l'on rencontre dans la pratique courante, surtout extrahospitalière [10,12].

Nous avons un besoin urgent de nouveaux antibiotiques. Mais pour être vraiment innovants ces derniers ne doivent pas se trouver confrontés aux mécanismes de résistance existants vis-à-vis des molécules antérieures. Ils doivent donc viser de nouvelles " cibles " d'action chez les bactéries. Devant l'étendue et la gravité du problème, et donc la possibilité de profit, les laboratoires pharmaceutiques se sont à nouveau mobilisés [7].

Des sociétés de biotechnologies ont vu le jour depuis le début des années 1990, exploitant les acquisitions les plus récentes de la biologie moléculaire, la chimie computationnelle, la chimie combinatoire, la physiologie et de nouvelles technologies, etc.....

Cependant, ces approches ont été développées récemment dans le but de synthétiser de nouveaux antibiotiques non familiers, donc l'apport important des chimistes de proposer de nouvelles structures [11].

I-3LES ANTIBIOTIQUES DE BETA-LACTAMINE

I-3-1. Introduction :

La chimie des composés de bêta-lactamine a débuté en 1929 quand A. Fleming pu pliait sa découverte de la pénicilline

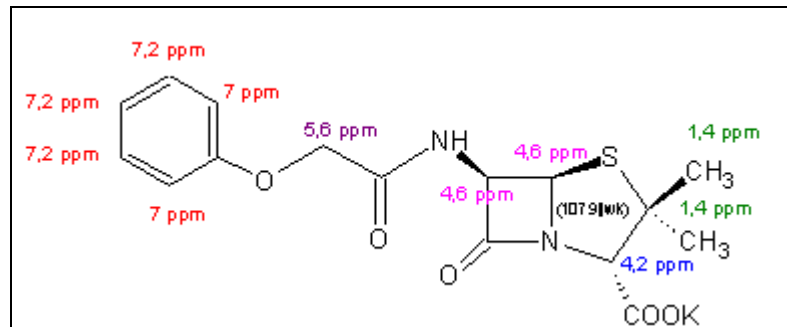


Figure I-1: Exemple des composés bêta-lactamine naturel: pénicilline V

Acide 3,3-Diméthyl-7-oxo-6-[(phénoxyacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique

Il y a plus de 70 années, Alexander Fleming pu pliait sa découverte de la pénicilline 1929. Chain, Florey et leurs collaborateurs réussissaient à produire les premières pénicillines à partir de cultures de *penicillium notatum* en 1940. En 1957, l'isolement du noyau, l'acide 6-aminopénicillanique, permet le développement de nombreuses penicicide, semi- synthétique

Les céphalosporines se sont développées parallèlement, Brodzu isola en 1945 le *céphalosporium acremonium* et le noyau commun: l'acide 7-aminocéphalosporanique à la fin des années 50. Les carbapénèmes et les monobactames ont été découvertes dans les années 70. [13]

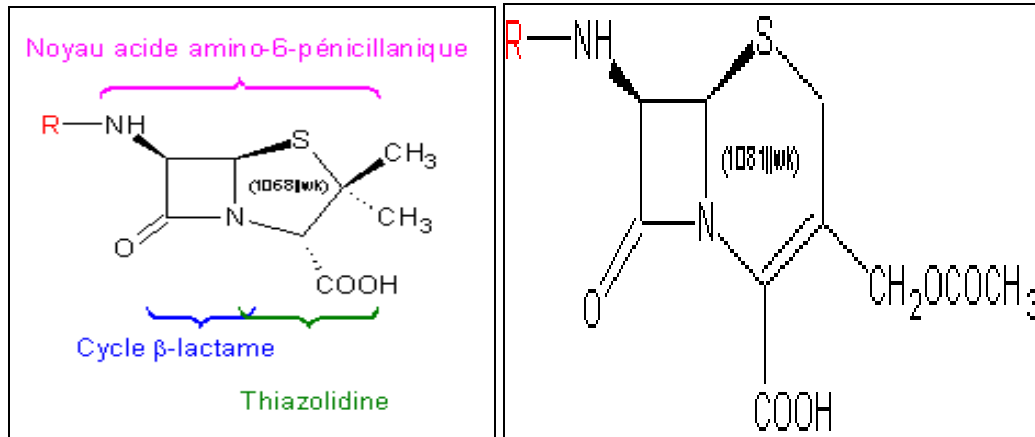


Figure:1-2 les noyaux de la pénicilline et de la céphalosporine

I-3-2. Définition et utilisations:

Un noyau bêta lactame est une structure cyclique hétéroatomique, constitué de trois atomes de carbone et un d'azote. Le cycle bêta-lactame appartient à divers antibiotiques, tels la pénicilline .Ces antibiotiques sont appelées pour cela antibiotiques de bêta-lactamine. Ces antibiotiques agissent par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie .Ceci à un effet sur les bactéries, en particulier celles qui sont Gram-positif. Les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques bêta-lactame par l'expression d'une bêta- lactamase. Les bêta-lactamines qui comprennent les pénicillines et les céphalosporines, exercent leur effet antibiotique sur les germes possédant une paroi riche en péptidoglycane et sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi, comme les mycoplasmes. Les bêta-lactamines, de par leur structure chimique, inhibent les transpéptidases extra cytoplasmiques à condition d'entrer en contact avec elles(le lactame est un amide interne provenant de l'élimination d'une molécule d'eau entre un groupe-COOH et un groupe-NH₂ de la même molécule).

Dans les bactéries a Gram positif, les différentes bêta-lactamines atteignent les transpéptidases à travers la paroi de péptidoglycane déjà constituée ou en cours de constitution. Par contre, dans les bactéries a Gram négatif, elles n'atteignent ces enzymes qu'après pénétration à travers les canaux porcines de la membrane externe. [14]

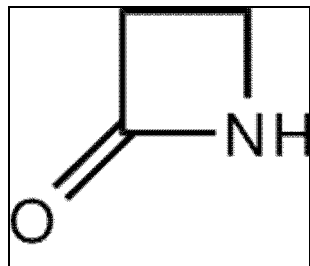


Figure I-3:Le noyau du bêta-lactamine

I-3-3. Les mécanismes de résistance:

Les bêta-lactamines peuvent perdre leur efficacité du fait de l'apparition d'une résistance des bactéries. Celle-ci est en constante augmentation et la situation devient préoccupante. La relation entre la sur prescription et la progression des résistances est établie. Il y a trois mécanismes principaux:

1-Le plus important est l'hydrolyse enzymatique du noyau bêta-lactame par Les bêta-lactamases. Les bêta-lactamases se tiennent dans l'espace preplasmique. Plus de cent bêta-lactamases différentes ont été identifiées. Ces enzymes, produites par certaines bactéries, hydrolysent et inactivent les bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta-lactamine. Les bêta-lactamases sont nombreuses et diffèrent par leur spécificité de substrat. Les synthèses de ces enzymes sont codées soit par les chromosomes, soit par les plasmides. La sécrétion peut être constitutive ou induite. Les inhibiteurs des bêta-lactamases agissent en se fixant de façon covalent aux bêta-lactamases, empêchant ainsi la destruction des bêta-lactamines.

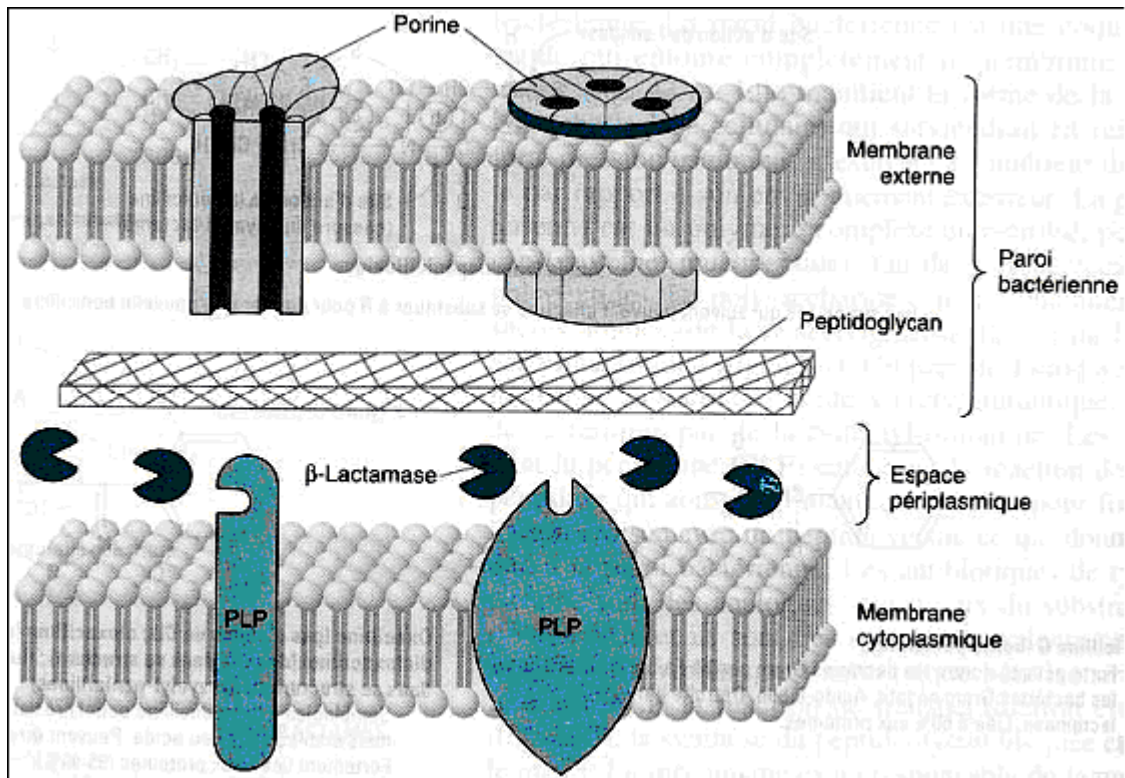
2-Le second mécanisme important consiste à la modification des sites cibles. C'est le principal mécanisme pour les staphylocoques résistants à la methicilline et pour les pneumocoques résistants à la pénicilline.

3-Le troisième mécanisme est la réduction de la perméabilité des membranes des bactéries Gram négatif, par altération de certaines porocines, résultant en l'incapacité pour l'antibiotique à pénétrer jusqu'à sa cible. [15]

I-3-4 Mécanisme d'action et spectre d'activité

Tous les antibiotiques de type bêta-lactamines inhibent la croissance bactérienne en interférant avec une étape spécifique de la paroi bactérienne.

La paroi bactérienne est une coque externe rigide qui entoure complètement la membrane cytoplasmique (**figure 1-4**) [13]



-**Figure 1-4** : Schéma très simplifié de l'enveloppe d'une bactérie Gram négatif. La membrane externe, bi-couche lipidique, existe chez les bactéries gram négatif mais pas chez les gram positif [13].

:

I-3-5. Classification des bêta-lactamine:

Les antibiotiques de type bêta-lactamines sont classés en fonction des différents substituant fixe sur le noyau de base les principaux familles sont :[13]

*PÉNICILLINES SENSIBLES AUX PÉNICILLINASES :

PÉNICILLINES G ET V

- *Benzylpénicilline*

- *Sels de benzylpénicilline*

- *Phénoxyéthylpénicilline*

*PÉNICILLINES RÉSISTANTES AUX PÉNICILLINASES :

PÉNICILLINES M SEMI-SYNTHÉTIQUES

*PÉNICILLINES RÉSISTANTES AUX PÉNICILLINASES :

PÉNICILLINES M SEMI-SYNTHÉTIQUES

- *Cloxacilline*

- *Oxacilline*

***PÉNICILLINES A SPECTRE ÉLARGI :**

PÉNICILLINES A (AMPICILLINE ET APPARENTÉS)

- *Amoxicilline*

- *Ampicilline*

- *Bacampicilline*

- *Pivampicilline*

***PÉNICILLINES ANTIPSEUDOMONAS :**

CARBOXYPÉNICILLINES

URÉIDOPÉNICILLINES

- *Mezlocilline*

- *Pipéracilline*

***CÉPHALOSPORINES 1re GÉNÉRATION :** - *Céfaclor* - *Céfapirine*

- *Céfalexine* - *Céfazoline*

- *Céfalotine* - *Céfradine*

***CÉPHALOSPORINES DE 2ème GÉNÉRATION :** - *Céfamandole*

- *Céfoxitine*

- *Céfuroxime*

***CÉPHALOSPORINES DE 3ème et 4ème GÉNÉRATION :** - *Céfopérazone* - *Cefsulodine*

- *Céfotaxime* - *Ceftazidime*

- *Céfotétan* - *Ceftizoxime*

- *Cefpirome* - *Ceftriaxone*

- *Céfixime* - *Céfotiam*

- *Cefpodoxime* - *Céfépime*

1-3-6. Pharmacocinétique de bêta-lactamine:

Selon les molécules, l'administration se fait par voie orale ou parentérale. Les bêta-lactamines ont toutes en commun une demi-vie d'élimination courte (30mn pour oxacilline, au maximum 8H pour la ceftriaxone).

L'élimination est essentiellement rénale, mais aussi biliaire pour certaines molécules. Il n'y a pas ou peu de biotransformation. En cas d'insuffisance rénale sévère, il est nécessaire d'adapter la dose pour certaines spécialités.[16]

I-3-7 . Des exemples d'étude des pénicillines:

I -3-7-1-Définition:

-Les pénicillines sont des antibiotiques de bêta-lactames. A la base, la pénicilline est une toxique qui provient de la moisissure *penicillium* et qui est inoffensive pour l'homme. Elles sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des germes gram-positifs.

-Les pénicillines sont classées en fonction des différents substituants qui se fixent à l'acide 6-aminopénicillanique, ce qui détermine des propriétés pharmacologiques et antibactériennes différentes.[16]

I-3-7-2. Indications - spectre d'activité - résistances.

Trois groupes de pénicillines sont utilisés en médecine vétérinaire:

- 1) les pénicillines naturelles: *les benzylpénicillines* (pénicilline G) et la *phénoxyéthylpénicilline* (pénicilline V) dont le spectre est essentiellement limité aux bactéries GRAM + et à certaines anaérobies:
 - 2) *les aminopénicillines*, dont le spectre est élargi à certaines bactéries GRAM -
 - 3) les pénicillines résistantes aux pénicillinases comme p.ex. *la cloxacilline* (voir Médicaments à usage intramammaire).Des résistances acquises aux pénicillines existent cependant chez certaines bactéries GRAM+, notamment certaines souches de *Staphylococcus aureus*, productrices de bêta-lactamases (ou *pénicillinases*) extracellulaires. Diverses bactéries GRAM- peuvent également acquérir des résistances vis-à-vis *des aminopénicillines*.
- [16]

I-3-7-3. Pharmacodynamique des pénicillines:

- Les pénicillines, tout comme les céphalosporines, possèdent un noyau bêta-lactame qui leur confère une activité antibactérienne. On les regroupe sous le terme de bêta-lactamines. Elles agissent en inhibant la synthèse des peptidoglycans de la paroi des bactéries. Leur effet bactéricide s'exerce uniquement sur les germes en croissance chez lesquelles la synthèse des peptidoglycans est la plus intense. [16]

I-3-7-4. Pharmacocinétique des pénicillines:

-La cinétique est très spécifique à chacune de ces substances. Elle varie d'une espèce à l'autre et est fortement influencée par la forme galénique des spécialités. Par conséquent, il est vivement conseillé d'utiliser des préparations pour lesquelles les profils pharmacocinétiques ont été analysés et sont décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Leur mise en parallèle avec le niveau de sensibilité des germes visés peut être très utile pour le choix d'un antimicrobien et d'une forme pharmaceutique particulière. Ces substances dont la plupart sont éliminées par les reins grâce à un mécanisme de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active ont une demi-vie d'élimination proche de 1 heure quelque soit l'espèce et le principe actif.[16]

-I-3-7-5. Contre-Indications:

-Les bêta-lactamines sont à proscrire chez le lapin, le chinchilla, le cobaye et le hamster, car elles provoquent, chez ces espèces, une dérivation de la flore caecale qui peut être fatale. L'hypersensibilité est aussi une contre-indication majeure.[16]

I-3-7-6. Effets indésirables.

-Les pénicillines ont une très faible toxicité, même à des posologies largement supérieures aux doses recommandées. Des réactions croisées d'hypersensibilité plus ou moins sévères, comme de l'urticaire, des oedèmes, voire un choc anaphylactique, peuvent toutefois être observées. Les autres effets toxiques dépendent de la nature chimique du principe actif utilisé. Dans le cas des sels potassiques, les effets indésirables sont liés, en cas de surdosage, au potassium, responsable d'arrêt cardiaque. La procaine, entrant dans la composition de certaines préparations à base de pénicilline (pénicilline procaine), peut induire des symptômes nerveux centraux. Le cheval est particulièrement sensible à la procaine.[16]

I-3-7-7. Interactions:

-Des synergies ou des interactions additives contre certaines bactéries ont été constatées *in vitro* lors de l'utilisation d'associations de pénicillines (benzylpénicilline ou aminopénicillines) et d'aminoglycosides ou de céphalosporines, ou d'associations de céphalosporines et d'aminoglycosides.

On évitera les associations d'antibiotiques bactériostatiques.[16]

I-3-7-8. Précautions particulières :

Le cheval est particulièrement sensible à la procaïne présente dans la composition de certaines préparations à base de pénicilline (pénicilline-procaïne). Une attention toute particulière doit donc être portée au respect des posologies et aux conditions de conservation des préparations injectables.[16]

I-3-7-9. Reproduction et lactation

Les pénicillines pénètrent le placenta en quantité variable selon les espèces animales et le type de molécules. Leur sécurité durant la gestation étant considérée comme très élevée et aucun effet tératogène n'ayant été décrit, leur administration au cours de la gestation est envisageable. La pénicilline est excrétée par le lait et peut engendrer de la diarrhée, de la candidose ou des réactions allergiques chez les animaux allaités. [16]

I-3-8-. Pénicilline G et ses dérivés

-Mode d'action : les pénicillines sont bactéricides et agissent par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi des bactéries en phase de croissance.[19]

-Pharmacocinétique : la pénicilline G ou benzylpénicilline est disponible sous forme parentérale exclusivement, en raison d'une destruction par les sécrétions gastriques. La voie intraveineuse est de loin préférable à la voie intramusculaire, très douloureuse. Sa demi-vie courte et son action temps-dépendante nécessitent une administration toutes les quatre heures ou par perfusion continue. La posologie est variable, en fonction de la sensibilité du germe et du poids du malade. Les formes à libération prolongée associent de la procaïne (Bipénicilline) ou une combinaison à la bënëthamine (Biclinocilline, une injection quotidienne) ou à la benzathine (Extencilline, une injection hebdomadaire). La pénicilline V est de la pénicilline G stabilisée et absorbée dans de bonnes conditions par voie digestive. Elle doit être administrée toutes les huit heures, à raison de 3 à 4 millions d'unités par jour. [19]

-Spectre : leur spectre est actuellement relativement étroit et concerne, pour le dermatologue, les streptocoques (sauf ceux du groupe D), de rares staphylocoques, les méningocoques, certains gonocoques, les leptospires et les tréponèmes, les Borrelia, les Actinomyces et les agents du rouget du porc, les bacilles à Gram positif aérobies et anaérobies (Clostridium, Fusobacterium). D'une manière générale, les bacilles à Gram négatif et les germes intracellulaires sont résistants. [19]

-Indications : les indications sont celles des infections à germes sensibles, essentiellement les streptococcies et la syphilis. [19]

-Contre-indications : une allergie connue aux lactamines est une contre-indication à leur réutilisation. En cas de nécessité, fort rare en fait, de ces molécules, une réintroduction par désensibilisation (inondation antigénique progressive) peut être faite en milieu hospitalier. [19]

I-3-8-1.Pénicillines A, prodrogues, associations aux inhibiteurs des pénicillinases

Mode d'action : le mécanisme d'action est identique à celui de la pénicilline G. Les lactamases, qui empêchent l'accès des lactamines à leurs cibles (protéines de liaison à la pénicilline), peuvent être neutralisées par l'adjonction d'acide clavulanique ou de sulbactam, actifs sur les pénicillinases. [20]

Pharmacocinétique : l'absorption digestive, médiocre pour l'ampicilline (40 p. 100), est excellente et non inhibée par les repas pour l'amoxicilline (80 p. 100) et les prodrogues comme la bacampicilline ou la pivampicilline (95 p. 100). La demi-vie d'une heure permet néanmoins trois prises par jour. L'élimination essentiellement rénale exige d'adapter les doses chez l'insuffisant rénal. . [20]

Spectre : l'intérêt des pénicillines A est, par rapport à celles des groupes G, V ou M, une extension du spectre aux bacilles à Gram négatif. Elles sont intéressantes dans les érysipèles et les infections à Borrelia dans leurs phases primaire et secondaire. L'adjonction des

inhibiteurs des pénicillinases permet de contrer certaines résistances bactériennes de *Neisseria gonorrhoea*. . [20]

Indications dermatologiques : les aminopénicillines sont utilisées en traitement de l'érysipèle et des spirochétoses. On peut les employer en association à l'acide clavulanique pour le traitement d'attaques des dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes, d'emblée par voie veineuse ou en relais per os. . [20]

Indications extradermatologiques : ce sont les infections à germes sensibles, en particulier les localisations urinaires, broncho-pulmonaires, neuro-méningées et uro-génitales. . [20]

Contre-indications : ce sont l'hypersensibilité avérée aux B-lactamines, les infections par le virus d'Epstein-Barr ou par le cytomégalo virus ainsi que l'association à l'allopurinol, qui accroissent le risque d'accidents cutanés. . [20]

I-3-8-2. Pénicillines M

Mode d'action : ces molécules hémi-synthétiques résistent à l'action des pénicillinases du staphylocoque. Le but était d'agir sur les *S. aureus* devenus résistants à la pénicilline G, mais un emploi massif a fait émerger de nombreuses souches résistantes, en particulier en milieu hospitalier. . [21]

Pharmacocinétique : la méthicilline, d'usage parentéral, n'est plus employée ; elle était responsable d'accidents cutanés et de néphrites interstitielles avec hématurie. L'oxacilline, la cloxacilline et la dicloxacilline (ou isoxazodyle pénicilline, non disponible en France) ont un spectre d'action, des indications et des modalités d'emploi identiques. Ces molécules sont souvent mal absorbées, la biodisponibilité orale de certaines formes n'étant que d'environ 30 p. 100. . [20]

Spectre : ces antibiotiques sont actifs sur le staphylocoque doré (méthi-S) La proportion de *S. aureus* résistants (méthi-R) est variable : inférieure à 10 p. 100 en pratique de ville, elle peut dépasser 50 p. 100 des souches hospitalières. Cette résistance concerne toutes les b-lactamines et est souvent croisée avec les aminosides, les cyclines, les macrolides, les fluoroquinolones et parfois les synergistes. Le streptocoque est sensible, mais avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) plus élevée qu'avec les pénicillines G et A. . [20]

Indications dermatologiques : ce sont les infections cutanées où l'on suspecte la responsabilité d'un *S. aureus* méthi-S. . [20]

Indications extradermatologiques : infections à staphylocoques méthi-S. . [20]

I-3-8-3. Carboxypénicillines, uréidopénicillines, carbapénèmes et monobactames

Les carboxypénicillines se résument à la ticarcilline (Ticarpen) parfois associée à l'acide clavulanique (Claventin). Les acyl-uréidopénicillines sont actuellement la mezlocilline (Baypen) et la pipéracilline (Pipéracilline Panpharma). La pipéracilline peut être associée au tazobactam, inhibiteur des lactamases (Tazocilline). Les monobactames comportent l'aztréonam (Azactam). Les thiénamycines sont représentées par l'imipenem, associé à la cilsatatine qui inhibe son métabolisme rénal (Tienam) . [21]

Spectre : ces molécules ont un spectre ciblé sur les bacilles à Gram négatif multirésistants, en particulier *P. aeruginosa*. [21]

Indications : réservées à l'usage hospitalier, elles sont indiquées dans les affections graves à ces germes nosocomiaux et donc exceptionnellement utilisées en dermatologie. [21]

I-4-.Antifongique:

I-4 -1-Les champignons.

Les champignons microscopiques sont les agents d'affections mycotiques ou mycoses ;ces champignons microscopiques appartiennent au règne végétal, sont ubiquitaires dans la nature (levures,moisissures....), peuvent vivre en saprophytes ou en parasites chez les animaux et l'homme.

Selon leur forme , on distingue , pour l'essentiel :

-Les champignons filamenteux:

-Aspergillus;

-Dermatoptiques;regroupes en trois genres:Mecrosporium, Epidermophyton,Trichophyton.

-Les levure:

-Candida

-Cryptococcus

-Geotrichum

-Trichosporon

-Leur transmission à l'homme s'effectue soit à partir du sol, soit par contact animal ou humain; la fréquence des affections mycotiques est rapidement croissante en raison de la *multiplication des contacts interhumains et de l'augmentation du nombre des sujets immunodéprimés*, qui sont très facilement contaminés, même par des agents considérés comme habituellement non pathogènes (affections opportunistes).

Selon les caractères de l'affection provoquée, on distingue:

-les mycoses profondes ou viscérales,

-les mycoses superficielles ou cutaneo-muqueuses. [16]

I-4-2-Définition d'antifongique:

A partir de la définition des champignons, il est donc logique de distinguer, parmi les médicaments antifongiques:

-les antifongiques systémiques, agent de traitement des mycoses viscérales;

-les antifongiques topiques, qui peuvent être utilisés en application locale, seuls ou associés aux précédents pour le traitement des mycoses superficielles cutaneo-muqueuses.

Cette distinction n'est pas toujours aussi tranchée, et un antimycosique systémique peut parfois être aussi utilisé en application locale. [16]

I-4-3.Spectre de mécanisme d' action :

-L'activité de tous les dérivés de thiazole s'exerce essentiellement contre les levures:

Candida, Cryptococcus, mais aussi, selon le produit, contre d'autres champignons:

Cryptococcus neoformans, Aspergillus et autres espèces rares.

-Leur mécanisme d'action est commun à tout le groupe: altération du fonctionnement du système *des cytochromes P450 des mitochondries* fongiques, altérations de la structure de la membrane cellulaire par inhibition de la synthèse des stérols indispensables à celle-ci. [16].

I-4-4-Indications:

-Ils sont utilisés pour le traitement des affections à fungi (champignon) sensibles:

essentiellement les candidoses, cryptococoses, mais aussi les histoplasmoses

,blastomycoses. [16]

I-4-5-Effets Indésirables:

Selon le produit, risque de réaction allergique ,troubles gastro-intestinaux,hépatiques, sanguins , neurologique. [16]

I-5-Les arômes:

I-5-1. Définitions physiologiques:

Quand nous flairons un produit alimentaire, nous aspirons par le nez une portion d'air qui environne le produit et se trouve ainsi chargé en composés odorants; la perception recueillie par l'épithélium olfactif est assez différente de celle obtenue lorsque l'aliment est placé dans la bouche où le produit alimentaire est porté à la température de la cavité buccale et subit une mastication, source de réactions enzymatiques. En fait, la composition de la phase gazeuse à l'intérieur de la cavité buccale se trouve modifier par rapport à celle de l'air environnant le même produit non ingéré. Ces deux atmosphères gazeuses, quand elles atteignent l'épithélium olfactif par voie directe lors du flairage ou par voie indirecte, dite rétronasale, lors de l'ingestion de l'aliment donnent naissance à deux perceptions différentes : l'odeur dans le premier cas et l'arôme dans le second. Notons que l'arôme est une des perceptions olfacto-gustatives, dont l'ensemble est désigné sous le nom de flaveur, terme qui regroupe la saveur, l'astringence, la pseudo-chaleur et l'arôme.[17]

I -5-2- Nature des arômes:

Les constituants des arômes sont des molécules simples, de faible masse moléculaire ($M < 400$ daltons) et dont la tension de vapeur à la pression atmosphérique et à la température ambiante est suffisamment élevée pour qu'elles se retrouvent en partie à l'état de vapeur dans l'atmosphère gazeuse et puissent au contact de la muqueuse olfactive provoquer un stimulus.[17]

I-6- Exemple d'étude de thiazole:

I-6-1-Définition du thiazole :

Le thiazole est un liquide clair de couleur jaune pâle, inflammable, sa formule moléculaire est C_3H_3NS . Il est composé de 5 atomes dans le cycle, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont carbones.

Les thiazoles sont utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques à savoir, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les aromes. [18]

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinq atomes, dont l'un est un atome d'azote, et un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles.

On peut dénombrer deux sous-groupes de thiazoles:

- les thiazoles, où le soufre et l'azote sont séparés par un atome de carbone
- les isothiazole, où le soufre et l'azote sont directement liés. [18]

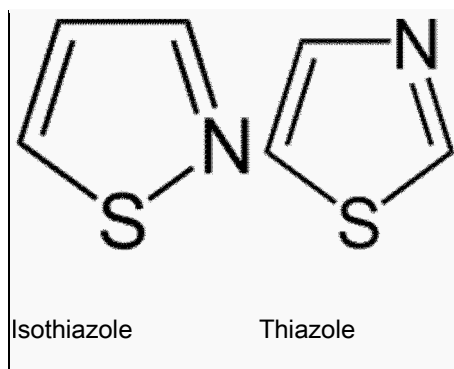


Figure: I-5 Thiazole et isothiazole

I-7. REFERENCES

1. D. Labayle, "Guide Pharmaco", *édition lamare, Paris*, 2001, 568.
 2. N. A. Campbell, "Biology", *Deboeck Université*, 3^{ème} Ed, Canada, 1995, 515.
 3. www.123bio.net/cours/antibio/, 03/2004.
 4. A. Gherib, "Chimie Thérapeutique", *Office de Publication Universitaire, Alger*, 1983, 1.
 5. D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, M. N. Ouar Korich, *Medicine du Maghreb*, 2001, 91.
 6. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J. P. Girault, R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
 7. Z. R. Boissier, J. Asselimean, J. P. Zalta, "Les antibiotiques, Structures et exemples de mode d'action", *Herman, Paris*, 1993.
 8. M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapiques anti-infectieux", *Maloine S. A. Editeur*, 4^{ème} ed, 1979, 7.
-

9. F. Van Bambeke, D. Tyteca, Y. Ouadhriri, P. M. Tulkens, *Louv. Med*, 1999, 118, 43.
 10. K. Weiss, *Le Médecin du Québec*, 2002, 37(3), 41.
 11. J. Acar, *La recherche*, 1998, 314, 50.
 12. A. P. Jonson, *Hospital Pharmacist*, 2003, 10, 380.
 13. Piccin Nuovalibraria. *KatzungBG.Pharmacologie fondamentale*.2000,747-760
 14. M.Neuman. Anti-infectieux. *Collection d'Abréges de médecine*,1992.
 15. M. Schordert, 'Pharmacologie des concepts fondamentaux aux application thérapeutique', *Office de Publication Universitaire, Alger*, 1989, 715-718.
 - 16.M.Moulin.Pharmacologie.*Editeur Milan Barcelone,Paris*.1999.
 - 17.Winkler, J.D.; Holland, J. M.; Kaspavec, J.; Axelsen, P.H. *Tetrahedron*, 1999, 55, 8199.
 - 18.Easyaccess to the family of thiazole .*Chemical Communications* ,2006, 2262-2264.
 - 19.D.Beuchaud. 'Les beta-lactamine, Structures et nomenclature' *Med Mal Infect* , 1986,11,641-643.
 20. A. Beucler. 'Antimicrobiens'. *Med Mal Infect* , 1995,25,57-62.
 21. A. Ballio, A. Evidente, A. Graniti, G. Randazzo, L. Sparapano, *Phytochemistry*, 1988, 27, 3117.
-