

I-1.GÉNÉRALITÉS 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* [1].

Les bactéries pathogènes pour l'homme sont à l'origine de multiples maladies infectieuses, qui en particulier dans les pays en voie de développement, font encore des ravages. En 1995, Les maladies infectieuses ont été responsables d'un tiers (17 millions de personnes) des décès dans le monde [2].

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 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 dotée d'une action toxique chez l'homme (ex : toxine diphtérique et tétanique), on parle alors de toxicité [1].

La coloration de gram est la coloration double la plus utilisée. Cette technique utilise deux colorants pour créer un effet contraste. Les bactéries colorées en violet par le premier colorant (violet de gentiane) sont appelées bactéries à gram positif et celles qui sont colorées en rouge par la fuchsine sont dites bactéries à gram négatif [3].

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

La classification des bactéries est essentiellement basée sur [4] :

- Leur morphologie :
-

En sphères : coques ou cocci.

En bâtonnets : bacilles.

En spirales : tréponèmes, vibrons.

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, tels que bêta lactamines, glycopeptides, bacitracine et fosfomycine agissent sur les processus de la synthèse du peptidoglycane.

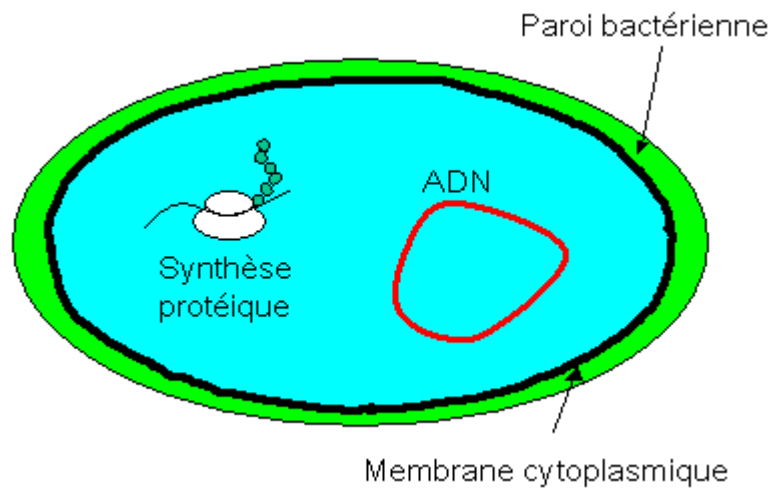


Figure I -1 : structure d'une bactérie

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 positive, 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 retrouvent dans aucun autre genre bactérien. Depuis les années 60, de nombreux antibiotiques sont obtenus par synthèse totale ou semi-synthèse [5].

I-2-2.Définition :

Les antibiotiques sont des substances, d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens)

Ou des champignons (agents antifongiques), ayant un site d'action bien défini et un mécanisme précis permettant leur utilisation dans le traitement de la majorité des infections [2].

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tels que : les champignons, les bactéries, les végétaux supérieures 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, 6, 7].

Les antibiotiques sont définis par leur [7] :

- 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 certaine cellules cancéreuses [6].

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 [8].

Au départ sont des molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels [8]. 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 issu de la synthèse totale et il a été considéré comme le plus efficace actuellement [8].

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

La voie d'élimination (urinaire ou biliaire) est utile à connaître, d'une part pour le traitement d'une infection urinaire ou biliaire, d'autre part pour adapter la posologie en cas de défaillance de l'un de ces deux émonctoires [9].

I-2-4-4. Transformation in vivo

Certaines 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 [7, 11].

Parmi les classifications connues : est classé les antibiotiques comme des grandes familles [6] en citent [12] :

A

- Bacitracine
- Fosfomycine
- Glycopeptides
 - Vacomycine
 - Feicomycine
- Les bêtas lactames ;
 - Pénicillines
 - Céphalosporines
 - Monobactames
 - Carbapénames

B

- Quinolones
-

- Rifamycine
- Nitro-imidazoles
- Sulfamides
- Triméthoprim

C

- Macrolides
- Lincosamides
- Synergistines
- tétracyclines
- Aminosides
- Chloramphénicol
- Acide fusidique

D

- Polymyocines

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 quotidienne pour ces antibiotiques [13].

I-2-7. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme. C'est la capacité pour une souche bactérienne de croître en présence d'une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce. Plusieurs études ont établi que l'apparition de la résistance est associée d'une part, à la surconsommation d'antibiotiques et d'autre part, à des traitements trop courts ou trop longs parfois mal dosés. [14]

I-2-7.1 Comment une bactérie devient-elle résistante ? [2].

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés :

***La résistance chromosomique :** elle est moins fréquente et représente 10% des cas de résistances. La mutation survient sur le chromosome bactérien et concerne surtout les informations génétiques qui contrôlent la pénétration des antibiotiques et /ou la structure de la cible moléculaire ; dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale). Elle est spontanée, rare, indépendante et n'affecte qu'un seul caractère.

La cible intéresse plusieurs antibiotiques d'une même famille, et la résistance est alors croisée entre les molécules de cette famille. En raison de ces caractères, les individus résistants pré-existent au sein d'une population sensible à l'absence de tout traitement, L'antibiotique agit alors comme agent sélecteur des mutants résistants. Il est possible de prévenir ou diminuer le risque de ces mutants en associant deux antibiotiques de familles différentes. Les mutations sont fréquentes avec les molécules telles que Rifampicine, quinolones qui seront associées à d'autres molécules.

***la résistance plasmidique :** elle représente 90% des cas de résistance et constitue le mécanisme le plus fréquent. La bactérie sensible acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante par l'intermédiaire d'un (plasmide ou transposant) ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre. La résistance plasmidique est contagieuse et épidémique ; elle concerne plusieurs antibiotiques à la fois c'est la multirésistance. Les gènes

de résistance codent pour la production d'enzymes d'inactivation des antibiotiques. Instable, la résistance plasmidique peut perdre son ou ses plasmides soit de façon spontanée, soit par un traitement au cure plasmidique par des agents chimiques comme des sels d'acridine. Toutes les espèces bactériennes sont capables d'héberger un ou plusieurs plasmides. L'utilisation d'un seul antibiotique peut être à l'origine d'une multirésistance. Ainsi au cours des années, l'usage abusif des antibiotiques a contribué à la sélection de nombreux plasmides résistants. Ce phénomène est particulièrement important à l'hôpital où les bactéries résistances échangent facilement du matériel génétique.

On distingue deux types de résistance [15] :

I-2-7-2. 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-2-7-3. Résistance acquise :

La résistance peut être acquise. Le spectre d'activité naturel 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 plasmide, 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-2-7-4. Mécanisme de résistance : [2].

Les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être décrites de la manière suivante :

L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule, trouver la cible moléculaire de son action, y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de la cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène. Les mécanismes de résistance peuvent concerner une ou plusieurs de ces conditions. Les phénomènes de résistance reposent sur quatre types de mécanismes biochimiques conduisant à l'inefficacité des antibiotiques.

•Modification enzymatique de l'antibiotique :

C'est le mécanisme le mieux connu : avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes. Par exemple le chloramphénicol est inactivé par l'acétylation (acétyltransférases) des fonctions -OH présentes sur la chaîne latérale de la molécule.

•Réduction de la concentration intracellulaire de l'antibiotique

Parfois l'antibiotique est empêché de pénétrer dans la cellule par une altération de son système de transport (impermeabilité). C'est le cas en particulier des fluoroquinolones et des aminoglycosides chez les bactéries gram négatif.

•Modification de la cible :

Le site d'action de l'antibiotique sur la cible est altéré de façon à empêcher la fixation de l'antibiotique tout en conservant la fonction cellulaire de la cible. Par exemple une modification de la protéine cible sur la sous unité 30s du ribosome aboutit à la résistance aux aminoglycosides

•substitution de la cible :

La bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une « cible alternative » qui ne réagit pas avec l'antibiotique tout en exerçant la fonction de la cible originale (qui elle continue à être synthétisée). Par exemple la résistance aux sulfamides peut être conférée par la synthèse d'une nouvelle dihydrofolate-synthétase et celle au tri méthoprime par la production d'une dihydrofolate supplémentaire.

I-3. CEPHALOSPORINES ANTIBIOTIQUES.

I-3-1. Introduction :

Les antibiotiques varient énormément dans leur structure et la plupart sont complexes, avec des régions hydrophiles qui facilitent la diffusion dans la cellule. Les facteurs les plus importants responsables de l'activité biologique des β lactamines sont leurs propriétés physico-chimiques, leur arrangement stérique et la présence de composantes bioactives dans leur structure. Le noyau β -lactame des antibiotiques est responsable de l'activité antibactérienne. Cependant, d'autres composantes, comme la chaîne latérale, influencent grandement le spectre d'activité, bien qu'il ait été proposé en 1943 que la pénicilline contienne en noyau β -lactame, il a fallu attendre des résultats des expériences de diffraction aux rayons-x, pour confirmer et élucider sa structure, jusqu'à la fin des années soixante, la pénicilline et la céphalosporine étaient les seuls exemples connus d'antibiotiques naturels dérivés d'un noyau β -lactame [16].

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, de nombreuses β -lactames (pénicillines et céphalosporines) ont été obtenues, d'abord par fermentation, puis par hémisynthèse.

Tous ces antibiotiques présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance. Les caractéristiques communes de l'ensemble des β -lactames seront donc exposées globalement, avant d'analyser en détail les particularités individuelles

Construites autour d'un cycle β -lactame, on distingue plusieurs familles de produits en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé (figure1-2):

- pénème (cycle à 5 pièces soufré): toutes les pénicillines
 - clavame (cycle à 5 pièces oxygéné): inhibiteurs de β -lactamases
 - carbapénème (cycle à 5 pièces insaturé): imipénem et produits apparentés
 - céphème (cycle à 6 pièces insaturé soufré): céphalosporines
 - oxacéphème (cycle à 6 pièces insaturé oxygéné): latamoxef (seul produit commercialisé dans cette famille). [17].
-

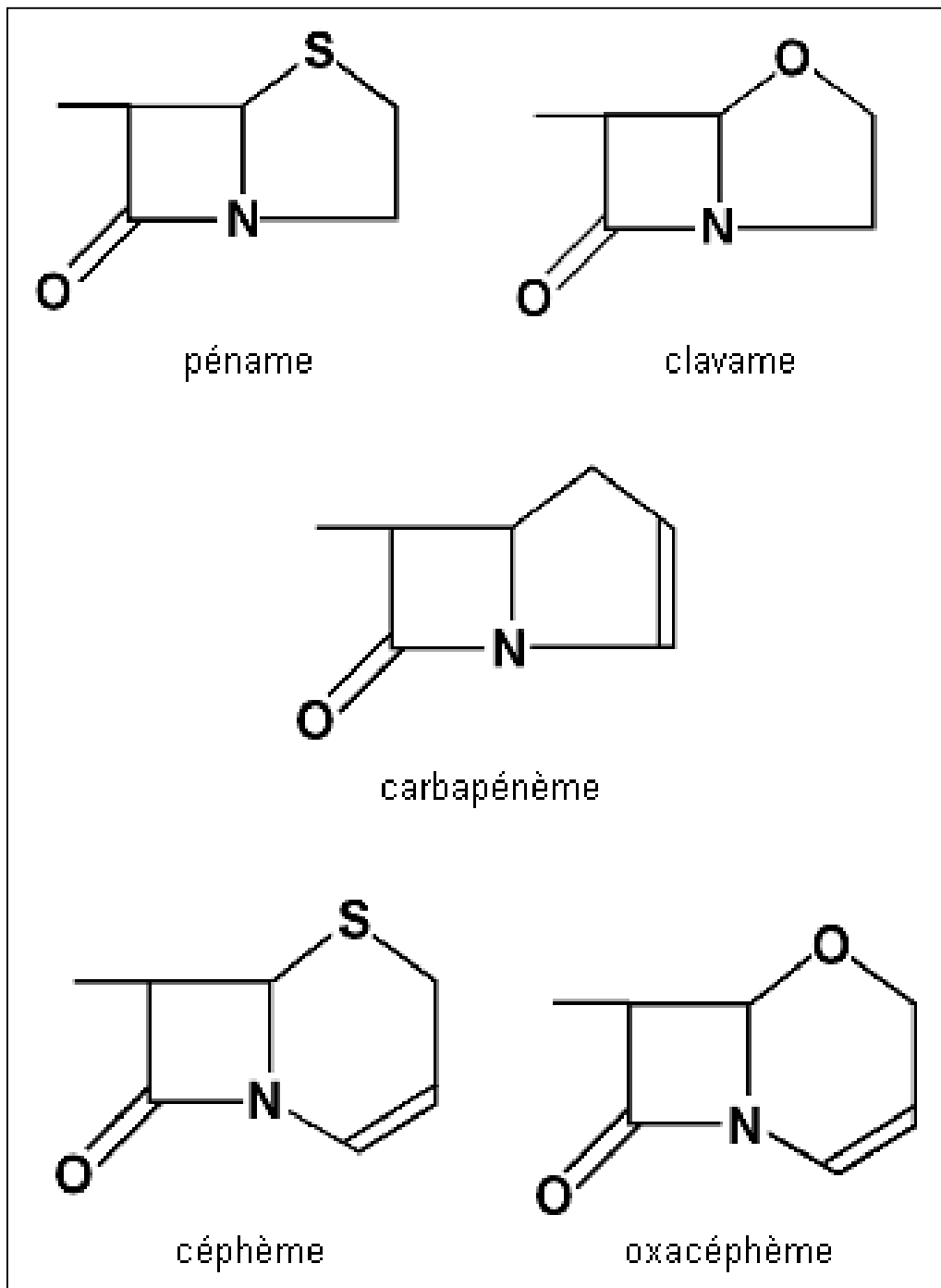


Figure1-2 : la structure de différentes familles de beta-lactamine

I-3-2. Structure chimique :

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7-aminocéphalosporanique. Par rapport à l'acide 6-aminopénicillanique, ce noyau possède un carbone supplémentaire, mais la distance séparant la fonction carboxylique de l'amide cyclique reste conservée

Un élément important est la possibilité de substitution en C3 par des groupements électrocapteurs. Ceux-ci permettront une meilleure délocalisation des électrons au niveau du cycle β -lactame, rendant en principe les céphalosporines plus actives vis-à-vis des transpeptidases en comparaison avec les pénicillines. Ceci ne se traduit cependant pas toujours par un avantage clinique [17]

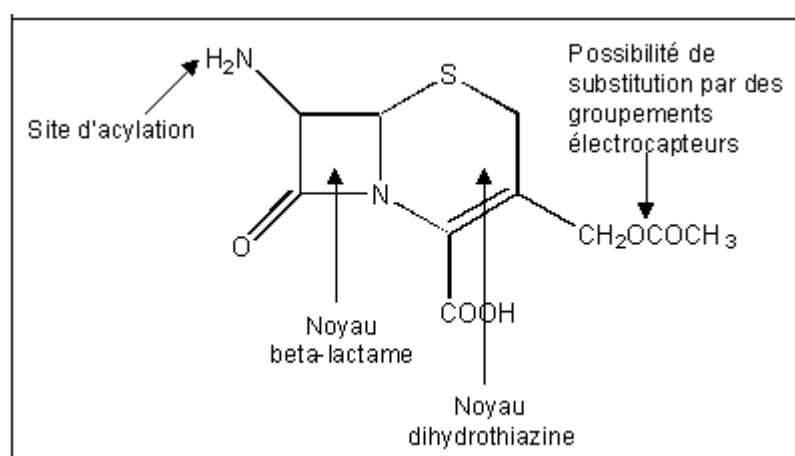


Figure 1-3 : acide 7-aminocéphalosporanique

I-3-3. Sources et utilisations

Ces molécules hémi-synthétiques dérivent de la céphalosporine C, produit de sécrétion de *Cephalosporinium acremonium*. Elles possèdent un cycle β -lactame, mais le noyau est dénommé acide amino-7-céphalosporanique. Leur intérêt réside en deux points principaux :

- élargissement du spectre anti-Gram négatif des pénicillines du groupe A, avec des molécules résistantes aux pénicillinases ;
- activité de plus en plus puissante sur les bacilles à Gram négatif au fur et à mesure des générations de céphalosporines.

La séparation en différentes générations de céphalosporines est un reflet de leur spectre antibactérien et des étapes de leur commercialisation [18].

Les céphalosporines de 1^{ère} génération constituent un premier choix dans la prophylaxie chirurgicale. Les céphalosporines de 2^e génération sont utilisées dans un grand nombre d'infections, notamment respiratoires, urinaires, ostéoarticulaires. Les céphalosporines de 3^e et 4^e génération sont utilisées dans le traitement d'infections sévères à Gram (-). [19].

I-3-4.Mode d'action et spectre d'activité [20]. [19]

Les céphalosporines inhibent l'élaboration de la paroi bactérienne, en interférant avec la synthèse du peptidoglycane ou muréine, par un mécanisme d'inhibition compétitif des transpeptidases extra-cytoplasmiques.

Les céphalosporines de 1^o génération présentent une bonne activité sur les coques à Gram (+), exception faite des entérocoques et des MRSA. Elles possèdent en outre une activité modérée sur certains bacilles Gram (-) tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Les céphalosporines de 2^o génération ont un spectre élargi vers les Gram (-), en particulier *Proteus* et *Enterobacter*. Elles sont aussi bien actives sur *Haemophilus influenzae* et sur les gonocoques. Enfin, le céfotaxime présente une activité modérée sur les anaérobies, dont *Bacteroides fragilis*.

Les céphalosporines de 3^o génération sont moins actives que les molécules des générations antérieures sur les Gram (+). Par contre, elles sont actives à des concentrations très faibles sur les entérobactéries. De même, elles sont très actives sur *Haemophilus* et *Neisseria*. *Pseudomonas aeruginosa* entre dans le spectre de la ceftazidime et de la cefsulodine.

Les céphalosporines de 4^o génération couvrent les Gram (-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi les Gram (+). Gardant à l'heure actuelle une activité sur les souches résistantes aux céphalosporines de 3^o génération car elles résistent aux β -lactamases, et étant elles-mêmes peu inductrices de β -lactamases, elles pourraient remplacer les céphalosporines de 3^o génération pour le traitement des infections à germes résistants. Leur atout majeur reste cependant leur spectre plus large vers les Gram (+).

1-3-5.Classification des céphalosporines [21].

Les céphalosporines sont classées en trois catégories, selon l'histoire (Trois "générations"), leur spectre et surtout leur comportement vis à vis des céphalosporinases :

a/ Céphalosporines de 1^o génération (C1G)

- Céfalexine : *Céporexine, Kéforal, Céfacet* 1970
- Céfadroxil : *Oracéfal* 1976
- Céfaclor : *Alfatil* 1981
- Céfatrizine : *Céfaperos* 1983
- Céfalotine : *Kéflin* (H) 1968
- Céfapirine : *Céfaloject* 1974
- Céfazoline *Céfacidal* 1976

b/ Céphalosporines de 2^o génération (C2G)

- Céfoxitine : *Méfoxin* (H) 1978
- Céfamandole : *Kéfandol* (H) 1979
- Céfotétan: *Apacéf* (H) 1985
- Céfuroxime : *Cépazine* (VO), *Zinatt* (VO) 1988

c/ Céphalosporines de 3^o génération (C3G)

- Céfotaxime : *Claforan* (H) 1980
- Cefsulodine (*): *Pyocéfal* (uniquement antipyocyanique) (H) 1981
- Céfopérazone (*): *Céfobis* (H) 1982
- Céfotiam : *Pansporine* (H) ; *Taketiam, Texodil* (VO) 1983
- Ceftazidime (*): *Fortum* (H) 1986
- Ceftriaxone : *Rocéphine* 1985
- Céfixime : *Oroken* (VO) 1988
- Cefpodoxime : *Cefodox* (VO), *Orelox* (VO) 1991
- Céfépime (*): *Axépim* (H) 1993
- Latamoxef : *Moxalactam* (H) 1981

I-3-6. Pharmacocinétique des céphalosporines [19].

I-3-6-1. Absorption

Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais sont pour la plupart **mal résorbées** dans le tube digestif. Elles sont dès lors administrées par voie parentérale (à l'exception du cefadroxil, de la cefalexine, de la cefatrizine et du cefaclor). Certaines

Céphalosporines sont disponibles sous la forme d'une prodrogue estérifiée, libérant l'antibiotique dans la circulation après clivage enzymatique (cefuroxime axetil).

I-3-6-2. Distribution

Comme les pénicillines, les céphalosporines diffusent mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles passent toutefois mieux la barrière hémato-encéphalique, même si celle-ci n'est pas enflammée.

I-3-6-3. Elimination

L'élimination est rapide ($t_{1/2}$ de 1 à 2 heures), à l'exception notable de la ceftriaxone qui possède une demi-vie nettement plus longue (6-8 heures) permettant des prises plus espacées (cette propriété est due à une forte liaison aux protéines et à une mauvaise reconnaissance par le transporteur des acides organiques au niveau des tubules rénaux). L'élimination des céphalosporines s'opère par voie rénale, et par métabolisation hépatique dans certains cas (céfalotine, ceftriaxone, céfopérazone, céfotaxime).

I-3-7. Des exemples d'étude des céphalosporines.

I-3-7-1.Céfuroxime axetil :

I-3-7-1-1.Définition :

Le cefuroxime est un antibiotique de la famille des béta –lactamines du groupe des céphalosporines de deuxième génération (C2G).les (C2G) utilisé dans le traitement de maladies infectieuses des bronches et de la sphère ORL

I-3-7-1-2.Présentation : [22].

Principe actif présent en constituant unique dans les spécialités étrangères suivantes :

- Ceftin (USA)
 - Ceftin (CANADA)
 - Elobact (ALLEMAGNE)
 - Oracef (JAPON)
 - Oraxim (ITALIE)
-

- Zinadol (GRECE)
- Zinat (SUISSE)
- Zinat (ARABIE SAOUDITE)
- Zinat (BRESIL)
- Zinat (ANGLETERRE)
- Zinat (AMERIQUE CENTRALE)
- Zinat (DANEMARK)
- Zinat (ESPAGNE)
- Zinat (ALLEMAGNE)
- Zinat (IRLANDE)
- Zinat (ISRAEL)
- Zinat (COLOMBIE)
- Zinat (EQUATEUR)
- Zinat (MALAISIE)
- Zinat (MEXIQUE)
- Zinat (NIGERIA)
- Zinat (NOUVELLE-ZELANDE)
- Zinat (AFRIQUE DU SUD)
- Zinat (THAILANDE)
- Zinat (URUGUAY)
- Zinat (PAYS-BAS)
- Zinat (VENEZUELA)

I-3-7-1-3 .Mécanisme d'action [22].

Céphalosporine de 2ème génération présentant une activité contre de nombreuses bactéries Gram moins, ainsi qu'une résistance accrue vis-à-vis des bêtas lactamases. Inhibition de la synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne par inactivation des carboxypeptidases et des transpeptidases

I-3-7-1-4.Propriétés pharmacocinétiques : [22]

Absorption :

Absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal; la prise simultanée d'aliments augmente la biodisponibilité.

Le pic plasmatique est atteint 2 à 3 heures après prise orale, de 4 à 6 mg/l après prise de 250 mg

Répartition :

Liaison aux protéines plasmatiques: 30 à 35%.

Bonne diffusion vers les muqueuses sinusiennes, bronchiques et amygdaliennes.

Passé dans le lait.

Demi-vie :

1,2 heure.

Allongée dans les insuffisances rénales graves: 3 à 28 heures pour une clairance de la

créatinine entre 50 et 10 ml/mn.

Métabolisme :

Non métabolisée.

Elimination :

Voie rénale:

85 à 100% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines en 12 heures

I-3-7-1-5 : Indications Thérapeutiques : [23] [24].

1. Infection orl (*principale*)
2. Angine (*principale*)
3. Sinusite (*principale*)
4. Sinusite maxillaire :
5. Otte (*principale*)
6. Otte Aigue (*principale*)
7. Infection broncho-pulmonaire (*principale*)
8. Bronchite Aigue (*principale*)
9. Bronchite chronique (*principale*)
10. Pneumonie Bactérienne (*principale*)
11. Infection (*principale*)

I-3-7-1-6. Contre-indications [22].

1. Allergie aux betalactamine

I-3-7-1-7.Posologie et mode d'administration : [22].

Dose usuelle par voie orale:

- chez l'adulte :

Cinq cent milligrammes à un gramme par jour en 2 prises.

- chez l'enfant au dessus de 5 ans:

Vingt à trente milligrammes par kilo et par jour, sans dépasser cinq cent milligrammes par

jour, en 2 prises.

- chez l'insuffisant rénal:

Adapter la posologie en fonction de la créatininémie, en moyenne diminuer la dose de moitié, en une seule prise par jour.

Ajouter une dose supplémentaire en fin de dialyse chez les dialysés chroniques.

I-4.Oxazole :

I-4-1 : Introduction :

Le thiazole et les peptides oxazoles des sources normales ont beaucoup d'activités biologiques importantes telles que des activités antitumorales, antifongiques, antibiotiques et antivirales.

Les systèmes d'anneau de thiazole et/ou d'Oxazole en ces Peptides biologiquement actifs peuvent être les pharmacophores importants et jouer un rôle critique dans leurs activités. [25]

Les molécules responsables de l'arome sont constituées d'un squelette hydrocarboné qui peut être linéaire, cyclique ou aromatique [26]. La très grande majorité des fonctions chimiques présentes sur ces chaînes se retrouve dans sept grandes familles : les alcools, les composés carbonylés (principalement les aldéhydes), les éthers, les phénols et enfin les dérivés soufrés ou azotés comme l'oxazole et le thiazole [27,28]

I-4-2.Définition : [29].

Oxazole est un composé organique hétérocyclique qui a une structure moléculaire d'anneau de cinq membres, C_3H_3ON , contenant trois atomes de carbone, un atome d'oxygène, et un atome d'azote. C'est un espace libre au liquide jaunâtre avec de la pyridine comme l'odeur.

Il est Soluble en alcool et éther et légèrement soluble dans l'eau. Oxazole et ses dérivés sont employés comme module pour des produits biochimiques et pharmaceutique aussi bien que dans d'autres applications industrielles telles que des pesticides, des colorants, des agents de blanchiment optique fluorescents, des auxiliaires de textile et des plastiques.

I-4-3.Définition et généralités sur les aromes : [30]

Les aromes sont les substances responsables des propriétés organoleptiques d'une denrée alimentaire. Ils ne possèdent aucune qualité nutritive, mais jouent cependant un rôle essentiel. Le goût et l'odeur d'une denrée sont les facteurs qui déterminent l'acceptation de

celle-ci par un individu et stimulent son appétit. Ils ajoutent en outre un plaisir et une satisfaction mentale indépendante de l'assouvissement de la faim.

Un arôme et un parfum ne sont pas perçus exactement selon le même mécanisme, bien qu'ils utilisent les mêmes récepteurs cellulaires, un parfum est inspiré directement par le nez, le flux d'air chargé des composés volatils passe sur la muqueuse olfactive avant de se diriger vers les poumons. L'interaction de ces molécules avec leurs récepteurs cellulaires spécifiques conduit à la stimulation du nerf olfactif, et donc à la perception de l'odeur par l'individu.

I-4-4. Antifongiques : [31].

L'utilisation des antifongiques en pathologie buccale devient de plus en plus fréquente en raison de certains facteurs favorisants : troubles endocriniens (diabète, hypothyroïdie), prises de certains médicaments modifiant la sécrétion salivaire (psychotropes, antimétabolites), facteurs locaux (sécheresse buccale, diminution du pH salivaire, prothèse adjointe mal nettoyée). On distingue habituellement deux entités d'infections fongiques : les mycoses superficielles survenant chez des sujets sains et les mycoses opportunistes observées chez les patients atteints de déficits immunitaires sévères (leucémies, chimiothérapies anticancéreuses, greffes d'organes, sida).

La plupart des mycoses rencontrées au sein de la cavité buccale sont des candidoses. La candidose buccale est toujours une infection opportuniste. Son traitement comporte les mesures d'hygiène bucco-dentaire, la prescription d'un traitement antifongique et l'élimination, sous peine de récurrences, de tous les facteurs ayant favorisé son développement. En odontologie, les classes d'antifongiques les plus utilisées sont les antifongiques polyéniques et les antifongiques azolés.

I-4-5. Des exemples d'étude des oxazoles antibiotiques :

I-4-5-1. Linozolid :

I-4-5-1. Définition : le linézolide est un nouvel antibiotique de structure chimique originale, actif contre les germes gram-positifs résistants à la plupart des antibiotiques dont on dispose actuellement. Comme beaucoup d'antibiotiques déjà connus, le linézolide inhibe la synthèse des protéines chez les microorganismes dans lesquels il pénètre bien, en perturbant la traduction du RNA messager en protéines au niveau des ribosomes qui sont situés dans le cytoplasme. Cette traduction s'effectue selon un mécanisme très complexe, schématiquement divisé en 3 étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison. Le linézolide inhibe l'initiation en agissant sur des sites différents de ceux des autres antibiotiques inhibiteurs de la traduction, ce qui explique l'absence de résistance croisée. [32]

I-4-5-2.Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Celle-ci débute par l'assemblage des deux sous-unités ribosomales 30S et 50S. Le linézolide se fixerait sur le site P de la sous-unité 50S empêchant ainsi son attachement à la sous-unité 30S, elle-même associée à l'ARN messager et à l'ARN de transfert transportant le premier acide aminé, la méthionine. Cela aboutit au défaut de formation du ribosome 70S et donc à l'interruption de l'initiation de la synthèse protéique bactérienne. Le site de fixation du linézolide au niveau de la sous-unité 50S est également celui du chloramphénicol et de la lincomycine. En revanche, le linézolide n'inhibe pas l'activité peptidyl transférase. Ce mécanisme d'action étant unique, il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotique [33,34]. Fig. 1-4.

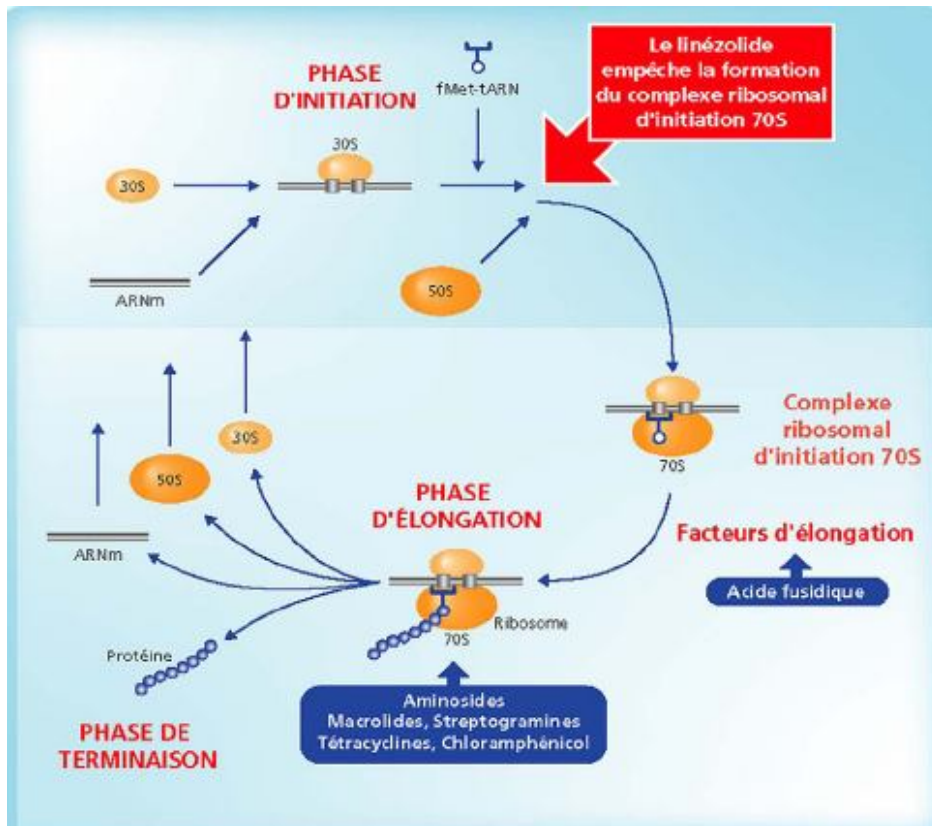


Figure 1-4 : mécanisme d'action du linézolide.

I-4-5-3.pharmacocinétique : le linézolide est rapidement et complètement absorbé après administration orale avec une biodisponibilité de [100%]. Le pic plasmatique est obtenu une à deux heures après l'administration et la concentration à l'état d'équilibre est de 12 à 18mg/l

après deux prises quotidiennes respectivement de 375 et 625 mg .Si le repas retarde l'apparition du pic sérique, cela ne modifie pas la cinétique du linézolide. Le tableau 1 Résume les principaux constats pharmacocinétiques lors de l'administration orale ou intraveineuses. [35].

Tableau 1-1 : paramètres pharmacocinétiques du linézolide après administration orale ou intraveineuse

	Linézolide comprimé 600 mg dose unique	Linézolide comprimé 600 mg toutes les 12 heures	Linézolide IV 600 mg dose unique	Linézolide IV 600 mg toutes les 12 heures
C_{max} (mg/l)	12,7	21,2	12,9	15,1
C_{min} (mg/l)		6,2		3,7
T_{max} (h)	1,3	1	0,5	0,5
AUC (mg h/l)	91,4	138	80,2	89,7
$T_{1/2}$ (h)	4,3	5,4	4,4	4,8

AUC : aire sous la courbe ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; C_{min} : concentration plasmatique minimale ; t_{max} : temps pour atteindre la C_{max} ; $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination

I-5. RÉFÉRENCES

1. D. Labayle, "Guide Pharmaco", *édition lamare, Paris*, 2001, 568.
 2. N.D. A. Konate, *thèse de doctorat, Université de Bamako*, 2005.
 3. E.Picharde et D.Minta, "cour de maladies infectieuses", *FMPOS, Bamako*, 2002.
 4. N. A. Campbell, "Biology", *Deboeck Université*, 3^{ème} Ed, Canada, 1995, 515.
 5. www.123bio.net/cours/antibio/, 03/2004.
 6. A. Gherib, "Chimie Thérapeutique", *Office de Publication Universitaire, Alger*, 1983, 1.
 7. D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, et M. N. Ouar Korich, *Medicine du Maghreb*, 2001, 91.
 8. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge J. P. Girault, and R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
 9. J.P.Brion, pharmacologie; courDC1; antibiotiques: règles d'utilisation, 1995.
 10. Z. R. Boissier, J. Asselimean et J. P. Zalta, "Les antibiotiques, Structures et exemples de Mode d'action", *Herman, Paris*, 1993.
 11. M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques Anti-infectieux", *Maloine S. A. Éditeur, 4^{ème} ed*, 1979, 7
 12. Magazine trimestriel de l'institut pasteur, №5,2008.
 - 13 F. Van Bambeke, D. Tyteca, Y. Ouadhriri et P. M. Tulkens, *Louv. Med*, 1999, 118, 43.
 - 14.J.Kiouba, "usage des des antibiotiques en milieu hospitalisé ".*thèse , pharm.,Université de Bamako*, 2003-72p;11.
 15. J. Acar, *La recherche*, 1998, 314, 50.
 - 16.N. Bejaoui,thèse de doctorat ,*Université Laval Québec*,1996.
 17. F. Van Bambeke ,*Dr Sc.pharm*,P.Tulkens,*Dr.Mèd*, "pharmacologie et pharmacothérapie Anti-infectieuse",*Université catholique de Lovain*,1997,42p.
 18. DH Bouanchaud. " B-Lactamines : structures et nomenclature". *Méd Mal Infect*, 1986, *11 bis* : 641-643
 - 19.F. Van Bambeke ,*Dr Sc.pharm*,P. Tulkens,*Dr.Mèd*, "pharmacologie et pharmacothérapie Anti-infectieuse",*Université catholique de Lovain*,1997,44p
 - 20.Harrison principes de medecine interne,*ISBN 2-257-17549-2*.
 21. M.Moulin. "Pharmacologie " .*Editeur Milan Barcelone,Paris*.1999.
 22. Lettre du pharmacologue 1993 ; 7,8 :203-204
 23. Am J Med ,1992 ; 93 :271-276
-

24. Am J Nephrol, 1994 ; 14 :169_172.
 25. Hu Bi-Huang," synthesis and bioactivity of thiazol and oxazole-containing peptidomimetics",*université of Rhode island* ;1999,193page,AAT9945204.
 26. D.j.Rowe," parfum.flavor", 1998, 23, p.9.
 - 27..M.Richard, J. L. Multon. , " Les arômes alimentaire", *Lavoisier, paris* , 1992
 28. M. H.Boelens et L.J.Gemert , "parfum.flavor" , 1993 ; 18 ; p.29.
 29. <http://chemicalland21.com/industrialchem/organic/OXAZOLE.htm>
 30. K.Mori, H.Nagao etY.Yoshihara , "science", 1999 ; 186 ; p.633.
 31. D.Stephanie, *thèse de doctorat, Université Claude Bernard, Lyon1*, 2007.
 32. P.Allain, zivoxid (linézolide) ; 2002.
 33. A.Bryskier. "oxazolidinones encycl".*Med.chir , éditions scientifiques et médicales ElsevierSAS, maladies infectieuses2000* , 1-8
 34. DJ. Diekema, RN. jones. " oxazolidinones antibiotics " *.lancet* 2001 ; 358 :1975-82.
 35. CM .Perry and B. Javis" .linezolid : a review of its use in the management of serious gram-positive infections" *.drugs*2001 ; 61 :525-51.
-