

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 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 saprophyte 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 formés d'une seule cellule de très petite taille (1 à 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 positifs alors que celles ne le retenant pas sont dites Gram négatifs.

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.

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 [3].

I-2-2.Définition

On appelle antibiotique toute substance élaborée par un micro-organisme capable de tuer (agent bactéricide) ou d'inhiber la multiplication d'autres micro-organisme (agent bactériostatique). Cette définition peut être étendue aux produits obtenus par synthèse ou hémisynthèse et doués d'une de ces propriétés [1].

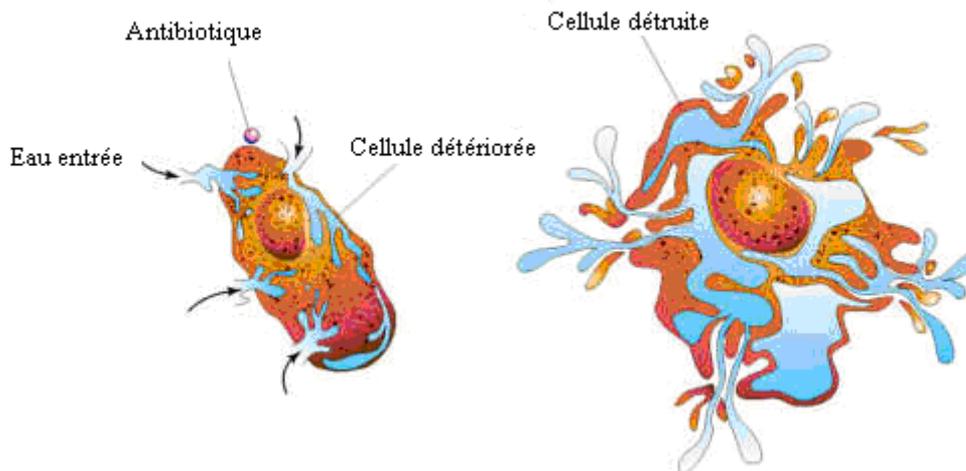


Figure I-1 : Mécanisme d'action des antibiotiques

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, 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 certaine 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 se 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 développés 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 [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 se diffuser à l'intérieur des cellules.
- Enfin, 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

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 [5, 8].

Parmi les classifications connues : sont classés 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 5 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-delà 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 [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 certains problèmes en voie d'extinction. En réalité, les maladies infectieuses constituent sans conteste la plus grande menace pour la santé à l'échelle planétaire [10].

On distingue deux types de résistances [8,11] :

I-2-7-1 Résistance naturelle :

La résistance aux antibiotique 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 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 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 fort complexes, qui ne sont que le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs tels 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-3. MACROLIDES ANTIBIOTIQUES.

I-3-1. Introduction

La chimie des composés macrocycliques a débuté en 1926 quand *Ruzika* élucida les structures de *Civetones* (1) et *Muscone* (2) comme des cétones Macrocycliques [13].

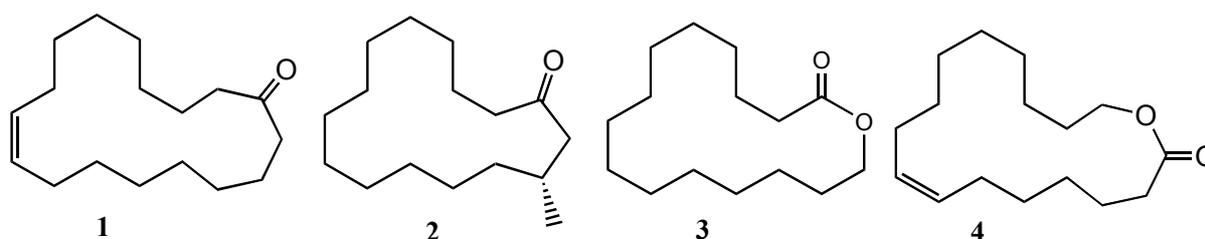


Figure I-2 : Exemples des composés macrocycliques naturels : Civetones (1), Muscone (2), Exaltolide (3) et Ambrettolide (4) .

En 1927 *Kerchbaum* a isolé les premiers lactones macrocycliques *exaltolide* (3) et *Ambrettolide* (4) de racine de l'angélisa et de l'huile de la semence de l'ambrette, respectivement. La découverte de ces huiles végétales du musc a éveillé l'intérêt de trouver des méthodes de synthèse. Les macrolides ont prouvé leur importance commerciale dans l'industrie du parfum [14].

La grande percée de la chimie des macrolides a débuté en 1950 quand *Brockmann et Henkel* ont isolé le premier macrolide antibiotique la *picromycine* (5) d'une culture de *l'actinomyces* [15]. Depuis la découverte de l'érythromycine en 1952, la classe des macrolides s'est enrichie au fil des années de l'*azithromycine* (Zitromax®), de la *clarithromycine* (Biclar®), de la *dirithromycine* Unibac®), de la *miocamycine* (Merced®), de la *roxithromycine* (Rulid®) et de la *spiramycine* (Rovamycine®) [16,17].

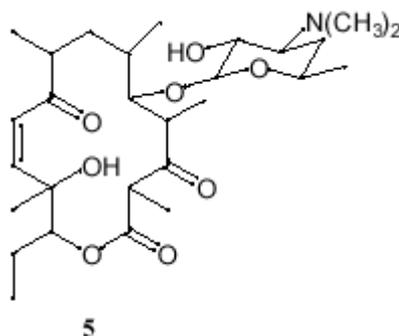


Figure I-3 : Structure chimique du picromycine.

I-3-2. Définition

Le terme *macrocycle* désigne les grands composés cycliques ayant 12 ou plus des atomes dans le cycle. Les structures macrocycliques, qui ont un ou plusieurs groupements esters, généralement sont nommées les ‘‘ *macrolides* ‘‘ ou ‘‘ *lactones macrocycliques* ‘‘.

Les macrolides appartiennent à une classe des antibiotiques dérivés de *streptomyces* et contiennent d'aglycone lactonique macrocyclique hautement substitué avec peu de doubles liaisons et un ou plusieurs sucres ; lequel peut avoir un sucre aminé, ou sucre simple ou bien les deux [15]. Les macrolides peuvent aussi être synthétisés par condensation de molécules

d'acétate, de propionate et, dans certains cas, de butyrate [16]. A notre connaissance, le grand macrolide naturel est le *Qinolidomycine* à 60 chaînons [15].

Nous nous intéressons ici aux macrolides contenant deux lactones dans le cycle et appelées macrodiolides, et plus spécialement aux composés à 14 et 16 chaînons, qui constituent une majeure partie des macrodiolides biologiquement actifs.

La plupart des macrodiolides ayant une activité biologique ont la forme générale suivante (figure I-4) [18].

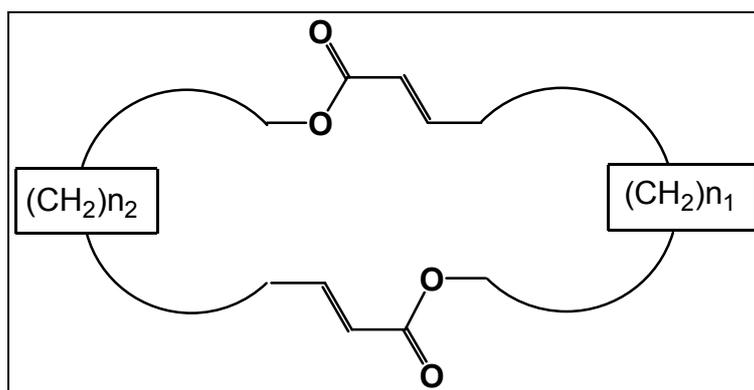


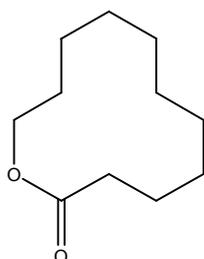
Figure I-4: Squelette de base des macrodiolides

I-3-3. Nomenclature

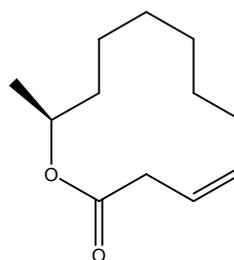
La nomenclature des macrolides est systématique mais les noms insignifiants ou vulgaires sont largement utilisés, surtout pour les macrocycles lactoniques produits naturellement.

D'après les règles de l'IUPAC, les macrolides aussi bien que les autres lactones devraient être nommés en ajoutant " *olide* " comme un suffixe au nom de l'hydrocarbure qui a le même nombre des atomes du carbone. La numérotation commence par le carbone du carbonyle de l'ester.

Les règles de l'IUPAC donnent aussi un chemin alternatif de nommer les lactones, Ils sont basés sur les règles de la nomenclature des hétérocycles. D'après cette règle, les lactones sont nommées comme un oxalocycloketones et la numérotation du cycle commence par l'oxygène. Le programme de nomination "Auto-Nom " utilise cette dernière règle bien que la nomination (*olide*) est utilisée généralement dans la littérature, par exemple, la figure I-5 représente les noms alternatifs de deux macrolides [15].



Undecanolide
Oxacyclododecan-2-one.



(3R, 11S)-3-Dodecen-11-olide
(4R, 12S)-12-Methyl oxacyclododec-4-en-2-one.
Ferrulactone II

Figure I-5 : Exemple de la nomenclature des macrolides simples.

I-3-4. Sources et utilisations

L'intérêt croissant à la chimie des macrolides et macrodiolides peut être compris, si on jette un coup d'œil sur la diversité des structures et les effets physiologiques des macrolides. Les produits naturels qui contiennent une structure macrolactonique sont trouvées dans les plantes, les insectes et les bactéries et ils peuvent être d'origine terrestre ou marine.

Les propriétés utiles des macrolides s'allongent du domaine de parfumerie à l'activité biologique, agronomique et médicinale.

Les macrolides antibiotiques jouent un rôle thérapeutique important. Ils sont considérés comme des antibiotiques qui n'ont pas de danger thérapeutique, ils ont été utilisés avec succès dans le traitement des infections causées par les organismes à Gram-positifs et certain Gram-négatifs et les bactéries anaerobiques. Les macrolides les plus utilisés sont l'érythromycine l'azithromycine et la josamycine, apparentent à des groupes de dérivés de 14 chaînons, 15 chaînons et 16 chaînons, respectivement.

La large variété des structures des macrolides dans la nature peut être appréciée justement par consultation de quelques exemples de différents types des macrolides antibiotiques (figure I-6) [15].

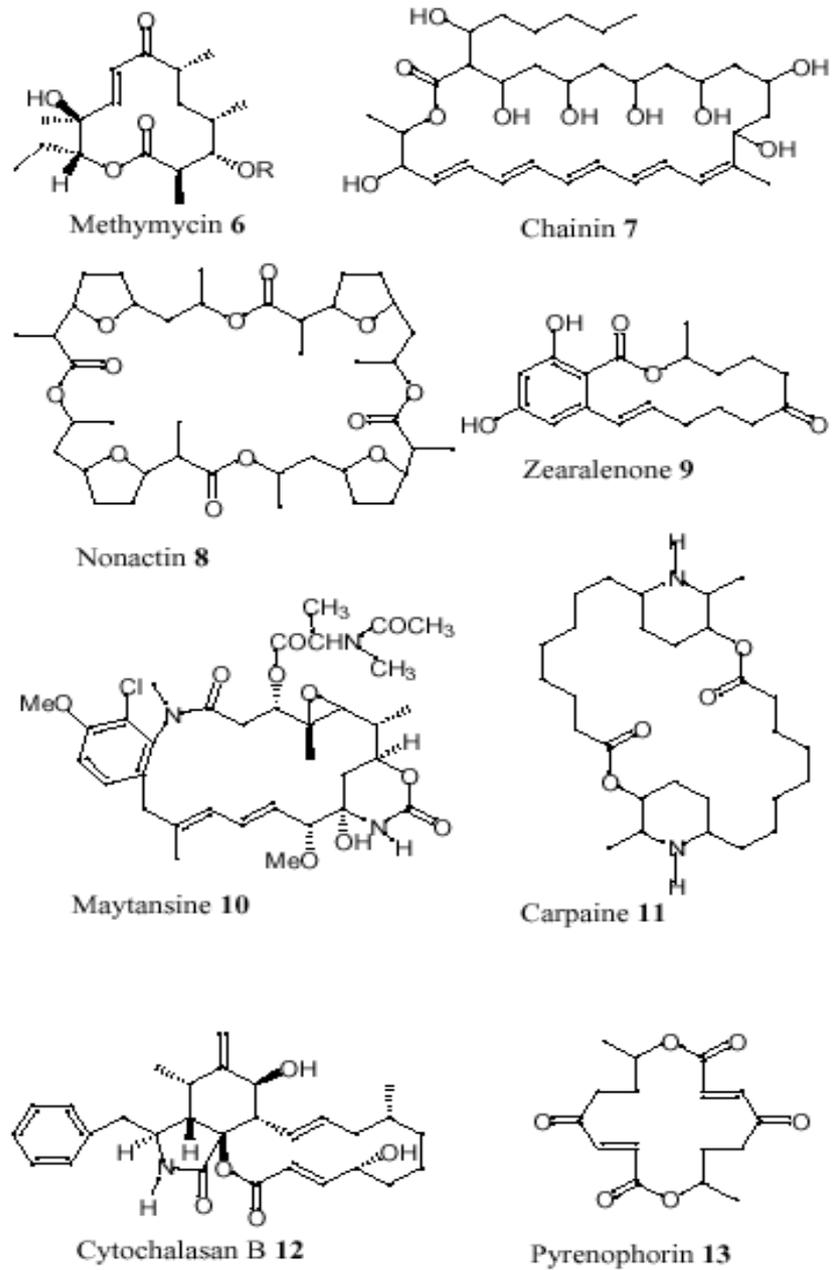


Figure I-6: Exemples des macrolides antibiotiques: polyoxo-macrolide (6), polyene-macrolide (7), ionophore-macrolide (8), macrolide d'acide β -resorcylique (9), ansamycins (10), macrolides alcaloïdiques (11), macrolides cytochalasans (12) et macrotetranolides (13).

Dans la série des macrodiolides à 16 chaînons (**Figure I-7**) on peut citer comme exemple des produit naturels biologiquement actifs : la pyrénophorine(14) a découverte par Ishibashi en 1961[19],elle à été la première dilactone a avoir été isolée à partir de culture de pyrénophora avenae, qui est un champignon pathogène de l'avoine. La structure de ce macrodiolide a été déterminée par Nzoé et coll en 1965. [20]

Ensuite la pyrénophorine a été isolée à partir d'un stemppylum radicum en compagnie d'un cométabolite de structure analogue : le pyrénophorol (15) .elle possède des propriétés biologiques intéressantes : c'est un antibiotique puissant ayant des propriétés phytotoxiques cytotostatiques et antifongiques. [21, 22,23]

Enfin la vermiculine(16) est un antibiotique protozoaire cristallin qui a été isolé par Fuzuka et coll. par fermentation de pénicillium en 1972[24]. Elle possède des propriétés cytotoxiques sur les bactéries gram (+) et sur différents types de cellules tumorales.

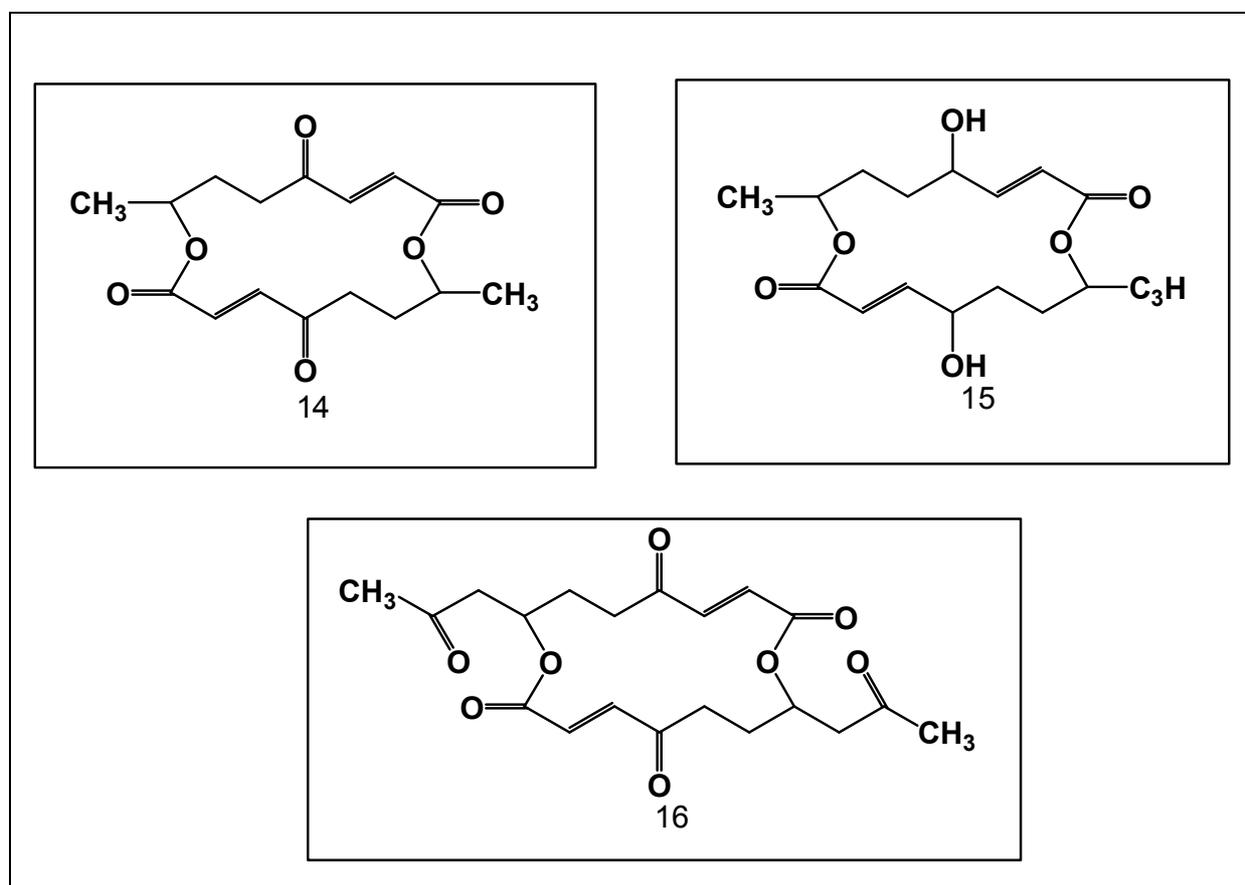


Figure I-7 : Structure chimique de pyrenophorine (14) et le pyrénophorol (15) et le vermiculine(16).

Les macrodiolides à 14 chaînons sont caractérisés par leur dissymétrie structurale intrinsèque et présentent tout une stéréochimie (E ,E).

On peut citer à titre d'exemple parmi les produits naturels (**Figure I-8**) : le collétodiol, le collétallol, le collétokétol et collétol.

Le collétodiol (17) de configuration absolue 2R ,8R, 10R, 11S à été isolé comme métabolite de souche de champignons cillétorichum par Grove et Coll [25] et Chaetonium Furicola par Powell et coll. [26]. Mac Millan et son équipe ont pu déterminer la structure originale de ce composé comme étant la première dilactone naturelle provenant de deux ω-hydroxy-acide différents.

En 1973 Mac Milan et coll. ont rapporté l'existence d'autres cométabolites du collétodiol(17) : le collétallol(18), le collétokétol (2R, 8R ,10R) (19) et le collétol(20). [27].

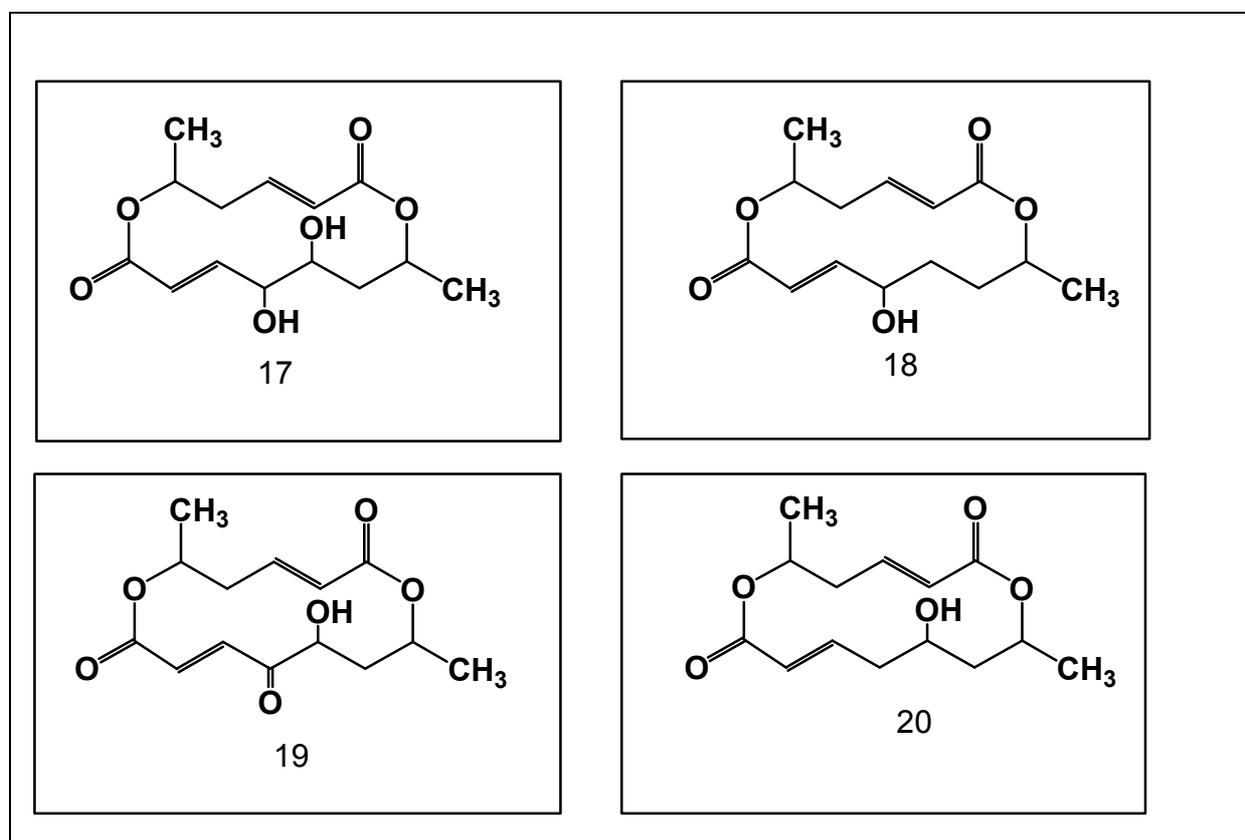


Figure I-8 : Structure chimique de collétodiol (17) et le collétallol (18) et le collétokétol(19) et le collétol (20).

Depuis la découverte de la grahamycine A5 extraite d'une souche de champignons cytospora sp (parasite) par Roof et coll.[28] .cette famille a suscité un intérêt croissant .cette

molécule possède un large spectre d'activités antibiotique (bacilles, salmonelles, staphylocoques, streptocoques). Une étude ultérieure a permis d'isoler deux autres cométabolites biologiquement actifs les grahamycines A6 et B7 possédant des propriétés antifongiques et antibactériennes, elles s'avèrent actives vis-à-vis de 36 espèces de bactéries, 8 espèces d'algues vertes et 8 espèces de champignons[29].

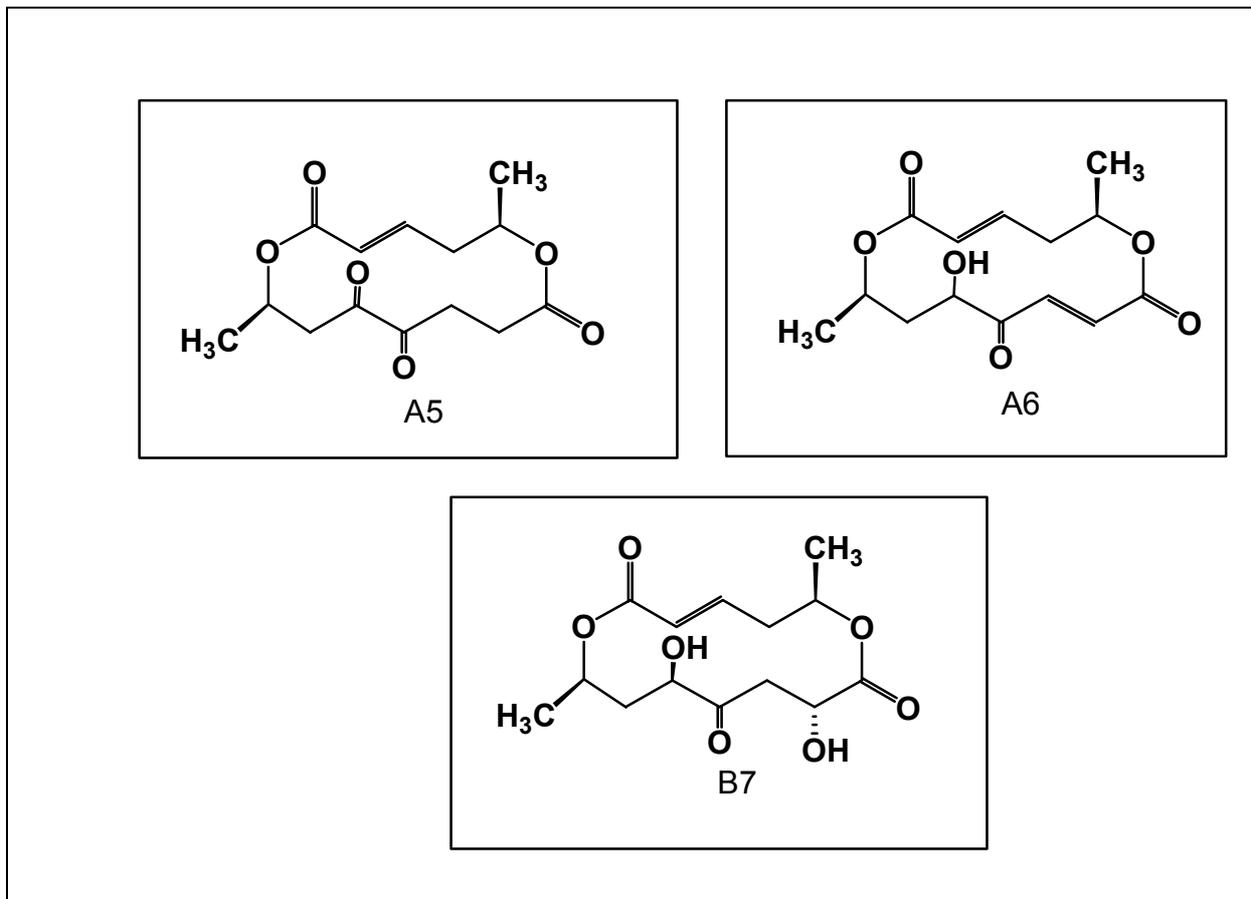


Figure I-9 : Structure chimique de grahamycine (A5) et le grahamycine (A6) et le grahamycine (B7).

I-3-5. Mécanisme d'action et spectre d'activité

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

Ces substances ont un spectre relativement étroit limité aux germes suivants [5]:

- Cocci à Gram positif (Streptocoques, Stap hylocoques méti. S.) ;
- Cocci à Gram négatif (Neisseria, Moraxella catarrhalis) ;
- Bacilles à Gram négatif (Bordetella, Campylobacter et l'Helicobacter) ;
- Bacilles à Gram positif (Corynebactéries, Bacillus anthracis, Erysipelothrix, Listéria) ;
- Germes anaérobies (Propionibactérium acnes, Eubacte-rium) ;
- Germes intra - cellulaires (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydiae, Borrelia).

Tréponéma, legionella pneumophila (excepté pour la spiramycine, la dirithromycine, et l'azithromycine pour lesquelles il est classé comme modérément sensible), toxoplasma gondii ; mycoplasma hominis sont uniquement sensibles à la spiramycine, la josamycine et la midécamycine. La clarithromycine présente une activité sur mycobacterium avium.

- Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides du fait de leur paroi. L'azithromycine possède une activité forte sur certaines souches.

II-3-6. Classification des macrolides

Les macrolides sont classés en fonction du nombre de lactone, les principales familles sont :

1. Une seule lactone : **macrolide**
 2. deux lactones : **macrodiolides**
 3. trois lactones : **macrotriolide**
 4. quatre lactones : **macrotetrolide**
-

I-3-7. Pharmacocinétique des macrolides

I-3-7-1. Absorption

L'absorption orale des macrolides est très variable si l'on considère l'érythromycine et les autres macrolides. L'érythromycine est caractérisée par une instabilité en milieu acide, ce qui entraîne une biodisponibilité médiocre et surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique. Ce phénomène est dû à la dégradation du macrocycle dans le milieu acide de l'estomac (voir figure I-11): il y a une réaction de cyclisation intramoléculaire entre le cétone en C9 et l'hydroxyle en C6, conduisant à la formation de produits microbiologiquement inactifs.

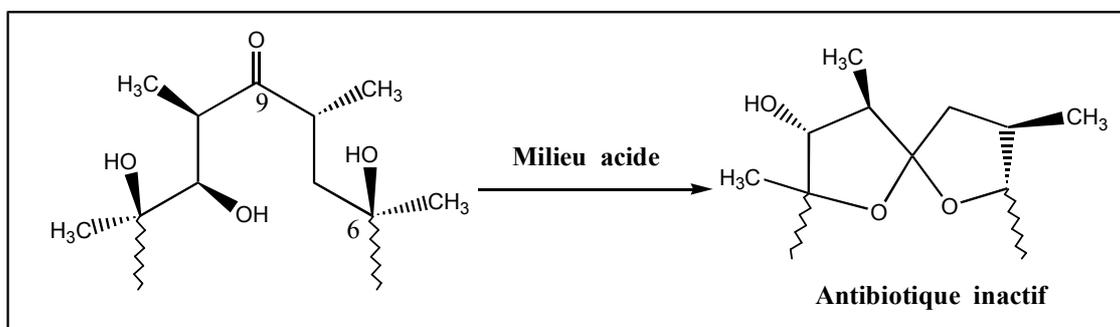


Figure I-11: Dégradation de l'érythromycine en milieu acide

La compréhension de ce phénomène a permis la synthèse rationnelle de dérivés plus stables :

- soit en supprimant la fonction cétone en C9 (érythromycylamine, roxithromycine, azithromycine).
- soit en méthylant la fonction hydroxyle en C6 (clarithromycine).

N'ayant pas de fonction cétone dans le cycle, les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement plus stables [30].

I-3-7-2. Distribution

Les macrolides se distribuent largement dans l'organisme. Ils se diffusent dans les tissus (à l'exception du liquide céphalo-rachidien) et se concentrent dans les lieux vasculaires (poumons, foie, rein, os).

In vivo, les macrolides présentent une *accumulation tissulaire* importante. En effet, les macrolides sont des molécules liposolubles et basiques, ce qui leur permet de se diffuser aisément à travers des membranes biologiques et de s'accumuler dans les compartiments cellulaires acides et principalement les lysozymes. Ceci explique que le volume de distribution de ces molécules soit nettement plus élevé que celui de molécules plus polaires comme les aminoglycosides ou les bêta-lactames [30].

L'accumulation cellulaire est spectaculaire pour l'azithromycine. En effet, sa concentration intracellulaire peut être 40 à 100 fois supérieure à la concentration extracellulaire. Cette accumulation explique que le taux sérique de l'azithromycine demeure très bas et se traduit par un volume de distribution exceptionnel, ce qui distingue clairement cet antibiotique des autres macrolides [30].

I-3-7-3. Elimination

L'élimination des macrolides est biliaire, après métabolisation hépatique. La métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P450 conduit à la formation d'un dérivé capable de s'y lier avec forte affinité, ce qui conduit à un risque d'interférences médicamenteuses.

La demi-vie de l'érythromycine est courte. Celle des nouveaux macrolides, en particulier de l'azithromycine, est considérablement allongée en raison de leur rétention dans les tissus [30].

I-5. 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 chimiothérapeutiques anti-infectieux", *Maloine S. A. Editeur*, 4^{ème} ed, 1979, 7.
 9. F. Van Bambeke, D. Tyteca, Y. Ouadrhiri, 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. L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 230. .
 14. M. Kerschbaum, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1927, 60B, 902.
 15. L. Kaisalo, *thèse de doctorat*, Université de Helsinki, 2002.
 16. M. Schordert, "Pharmacologie des concepts fondamentaux aux application thérapeutique", *Office de Publication Universitaire, Alger*, 1989, 715-718.
 17. M. Bernard, *Journal de Pharmacie de Belgique*, 2003, 58(1), 10.
 18. S. Belaidi, *thèse de doctorat*, Université de Batna, 2002.
 19. K. Ishibashi, *Agri.Chem.Soc.Jpn.*, 1961, 35, 257.
 20. S. Nozoe, K. Hirai, K. Ishibashi, M. Shirazaka, J.F. Grove. *Tetrahedron.Lett*, 1965, 4675.
 21. P. Lerario, A. Granite, *Phytopath.Medic*, 1985, 24, 230.
 22. G. Bates, S. Ramawani, *S. Can.J.Chem*, 1983, 61, 2466.
 23. K. Steliou, A. Poupartm, *J.Am.Chem.soc*, 1983, 105, 7130.
 24. J. F. Nemeč, P. Khun, *I.J. Antibiot*, 1972, 25, 208.
 26. J. W. Powel, W. B. Walley, *J.Chem.Soc©* , 1969, 911.
-

27. J. Mac. Millan, T. Simpson, J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 1973, 1487.
 28. H. W. Eades, J. W. Roff, Laboratories Bulletin, 1969, 1025
 29. S. Gurusiddaiah, R. C. Ronald, Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1981, 153
 30. <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLS/Macrolides/PLS-macrolides-PK.html>, 03/2004.
-
-