



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**L'INCIDENCE DE L'ALIMENTATION
SUR LES VOIES METABOLIQUES DES ANTI-INFECTIEUX**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Mai 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **AMRI KARIM**

né le 12 Décembre 1979 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : Mme FINANCE Chantal,

Doyen de la Faculté de
Pharmacie de Nancy

Juges : M. BONALY Roger,

Professeur, Faculté de
Pharmacie de Nancy

M. LAMBERT des CILLEULS Christian, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoriaires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoriaires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

| | |
|-------------------------------------|--|
| Gilles AULAGNER | Pharmacie clinique |
| Alain BAGREL | Biochimie |
| Jean-Claude BLOCK | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | Pharmacologie cardiovasculaire |
| Chantal FINANCE | Virologie, Immunologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | Mathématiques, Physique, Audioprothèse |
| Marie-Madeleine GALTEAU..... | Biochimie clinique |
| Christophe GANTZER | Microbiologie environnementale |
| Max HENRY | Botanique, Mycologie |
| Jean-Yves JOUZEAU | Bioanalyse du médicament |
| Pierre LABRUDE | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Dominique LAURAIN-MATTAR..... | Pharmacognosie |
| Isabelle LARTAUD..... | Pharmacologie |
| Pierre LEROY..... | Chimie physique générale |
| Philippe MAINCENT..... | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA..... | Chimie thérapeutique |
| Patrick MENU..... | Physiologie et physiopathologie humaine |
| Jean-Louis MERLIN..... | Biologie cellulaire oncologique |
| Alain NICOLAS..... | Chimie analytique |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS..... | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN..... | Biochimie, Biologie moléculaire |
| Janine SCHWARTZBROD | Bactériologie, Parasitologie |
| Jean-Michel SIMON..... | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Claude VIGNERON..... | Hématologie, Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-------------------------|--|
| Monique ALBERT..... | Bactériologie, Virologie |
| Sandrine BANAS..... | Parasitologie |
| Mariette BEAUD..... | Biologie cellulaire |
| Emmanuelle BENOIT..... | Communication et Santé |
| Michel BOISBRUN..... | Chimie thérapeutique |
| Catherine BOITEUX..... | Biophysique, Audioprothèse |
| François BONNEAUX..... | Chimie thérapeutique |
| Cédric BOURA..... | Physiologie |
| Gérald CATAU..... | Pharmacologie |
| Jean-Claude CHEVIN..... | Chimie générale et minérale |
| Igor CLAROT | Chimie analytique |
| Jocelyne COLLOMB..... | Parasitologie, Organisation animale |
| Joël COULON..... | Biochimie |
| Sébastien DADE..... | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN..... | Chimie analytique |
| Béatrice DEMORE..... | Pharmacie clinique |
| Joël DUCOURNEAU..... | Biophysique, Audioprothèse, Acoustique |
| Florence DUMARCAY..... | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS..... | Pharmacologie |
| Raphaël DUVAL..... | Microbiologie clinique |

| | |
|--------------------------------|---|
| Béatrice FAIVRE..... | Hématologie |
| Adel FAIZ..... | Biophysique-accoustique |
| Luc FERRARI..... | Toxicologie |
| Stéphane GIBAUD..... | Pharmacie clinique |
| Françoise HINZELIN..... | Mycologie, Botanique |
| Thierry HUMBERT..... | Chimie organique |
| Frédéric JORAND..... | Santé et Environnement |
| Francine KEDZIEREWICZ..... | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT..... | Informatique, Biostatistiques |
| Brigitte LEININGER-MULLER..... | Biochimie |
| Faten MEHRI-SOUSSI..... | Hématologie biologique |
| Christophe MERLIN..... | Microbiologie environnementale et moléculaire |
| Blandine MOREAU..... | Pharmacognosie |
| Maxime MOURER..... | Pharmacochimie supramoléculaire |
| Dominique NOTTER..... | Biologie cellulaire |
| Francine PAULUS..... | Informatique |
| Christine PERDICAKIS..... | Chimie organique |
| Caroline PERRIN-SARRADO..... | Pharmacologie |
| Virginie PICHON..... | Biophysique |
| Anne SAPIN..... | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER..... | Mycologie, Botanique |
| Nathalie THILLY..... | Santé publique |
| Gabriel TROCKLE..... | Pharmacologie |
| Noëlle VAULTIER..... | Biodiversité végétale et fongique |
| Mohamed ZAIOU..... | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI..... | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur

Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à témoigner ma reconnaissance à mes grands parents, mes parents, mon frère et ma sœur qui m'ont prodigué leur soutien et leurs encouragements tout au long de mon cursus.

J'adresse également mes sincères remerciements à mes enseignants, et, plus particulièrement, à Madame Chantal Finance, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy, à Monsieur Lambert des Cilleuls, mon Maître de stage et à Monsieur le Professeur Roger Bonaly, dont l'appui et les conseils ont largement contribué à la réalisation de ce travail.

Table des matières

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| | |
| CHAPITRE 1 | |
| LES MECANISMES D'INTERACTION – DONNEES GENERALES- | 6 |
| | |
| A) Modifications de l'absorption: | 7 |
| 1)Prise d'un repas (moment et repas gras) | 7 |
| 2)Rôle des fibres alimentaires | 8 |
| 3) Influence des boissons | 8 |
| | |
| B) Modification de la distribution: | 8 |
| 1) Rôle des protéines plasmatiques | 8 |
| 2) Importance de la nutrition | 9 |
| | |
| C) Modifications du métabolisme des médicaments. | 10 |
| | |
| 1) Étapes du métabolisme | 10 |
| 2) Modulation de l'activité enzymatique du cytochrome P450 | 13 |
| a)Induction | 13 |
| b)Inhibition | 15 |
| 3) Les biotransformations dites de phase 2 | 18 |
| a)Glucuronoconjugaison | 19 |
| b)N-acétylation | 19 |

| | |
|---|----|
| c) Sulfoconjugaison | 20 |
| d) Conjugaison avec le glutathion | 21 |
| e) Méthylation | 22 |
| D) Modifications de l'excrétion. | 23 |
| 1) Modification du pH urinaire et de la réabsorption tubulaire | 23 |
| 2) Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire | 23 |
| E) Particularités de certaines associations aliments/médicaments | 24 |
| 1) Influence de la nature et de la forme du médicament | 24 |
| 2) Influence des liquides | 24 |
| a) L'eau | 24 |
| b) Le lait | 25 |
| c) Le café | 25 |
| d) Les boissons gazeuses | 25 |
| e) L'alcool | 25 |
| 3) Influence de certains aliments | 27 |
| 4) Influence du tabac | 28 |

CHAPITRE 2 LES PRINCIPAUX ANTI-INFECTIEUX ACTUELS PRESCRITS PAR VOIE ORALE

[Structure - Mode d'action-Cinétique - Spectre d'action – Résistance - Incidence de l'alimentation]

| | |
|---|----|
| A) Les antibactériens antibiotiques et dérivés de synthèse | 31 |
| 1) Les antibiotiques de structure beta-lactamine | 31 |

| | |
|--|----|
| a) Les pénicillines. | 31 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 34 |
| b) Les céphalosporines | 35 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 37 |
| 2)Les Cyclines | 38 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 40 |
| 3)Les macrolides, lincosamides et synergistines et kétolides | 41 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 45 |
| 4)Les quinolones | 46 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 50 |
| 5)Dérivés phosphoniques | 50 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 52 |
| 6)Les sulfamides | 52 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 54 |
| 7)Les agents antituberculeux | 54 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 58 |
| B) Les antifongiques | 61 |
| 1)Les polyènes: | 61 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 62 |
| 2)Les dérivés azolés | 63 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 67 |
| 3)Autres antifongiques systémiques pris par voie orale | 68 |
| a) Terbinafine | 68 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 69 |
| b)Griseofulvine | 69 |
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 70 |
| C) Les antirétroviraux | 71 |
| 1)Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI): | 71 |

| | |
|---|----------|
| <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 74 |
| 2)Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse: <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 75 77 |
| 3)Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse: <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 77 79 |
| 4)Les inhibiteurs de la protéase. <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 80 84 |
| D) Les antiparasitaires : | 86 |
| 1)Les antipaludiques : <i>Incidence de l'alimentation:</i> | 86 89 |
| 2)Les autres agents antiparasitaires | 91 |
| a)Praziquantel <i>Incidence de l'alimentation</i> | 91 92 |
| b)Ivermectine <i>Incidence de l'alimentation</i> | 92 93 |
| c)Albendazole <i>Incidence de l'alimentation</i> | 93 94 |
| d)Nitazoxanide <i>Incidence de l'alimentation</i> | 94 95 |
| e)Triclabendazole <i>Incidence de l'alimentation</i> | 95 96 |
| f)Pyrvinium <i>Incidence de l'alimentation</i> | 96 97 |
| g) Principaux effets secondaires | 97 |
| CONCLUSION | 99 |

INTRODUCTION:

Les agents anti-infectieux constituent dans l'arsenal thérapeutique une classe très large de molécules dérivés et composés, regroupant des médicaments utilisés quotidiennement pour lutter contre les agents infectieux de toute sorte, bactéries, champignons, virus et parasites.

Ils prennent ainsi une place de plus en plus importante aujourd'hui car à l'heure de la mondialisation, les maladies infectieuses, et plus particulièrement les infections parasitaires sont plus fréquentes et se transmettent plus facilement qu'auparavant entre les populations, non seulement au niveau mondial mais aussi au niveau national.

Il n'est pas rare d'observer que tel ou tel médicament pris par voie orale, réussit bien voire très bien à telle ou telle personne, mais sera peu efficace chez une autre. Ce comportement idiopathique de l'individu renvoie vers la notion d'idiosyncrasie .

Certes le médicament lui même, sa forme galénique, peut être responsable d'une telle différence, mais il n'est pas exclu que les habitudes alimentaires puissent également contribuer à cette différence.

Pendant longtemps, les aliments et les effets qu'ils pouvaient exercer sur l'action d'un médicament donné ont été négligés voire ignorés, mais, au fur et à mesure de la pratique, des observations et des constats renouvelés, de nombreuses interactions ont été mises en évidence et définies.

L'influence de l'alimentation sur un traitement et sur la biodisponibilité d'un médicament

sont des aspects de la thérapeutique qui sont donc de plus en plus soulevés aujourd'hui. L' AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) dans un communiqué de presse a récemment rendu compte d'une liste d'aliments pouvant engendrer d'importantes interactions avec un ensemble de médicaments couramment prescrits par les médecins. (1)

Le pharmacien qui est un acteur important du système de santé, incarne l'interlocuteur privilégié des patients pour toutes les questions liées à leurs traitements.

A ce titre, le pharmacien dans son officine est souvent confronté aux questions des patients quant au moment et aux conditions de la prise d'un médicament par exemple. Si la nature des aliments consommés conjointement avec les traitements ne constitue pas vraiment une préoccupation pour les patients, ces derniers sont le plus souvent très surpris une fois informés des dangers éventuels qu'ils encourent s'ils ne respectent pas une conduite alimentaire appropriée au cours d'un traitement ponctuel, mais surtout lors d'un traitement au long cours comme les traitements cardiovasculaires.

Diverses interactions peuvent survenir, modifiant de façon plus ou moins importante le devenir des molécules et les effets thérapeutiques que l'on peut en attendre.

Par exemple, les effets secondaires d'un médicament peuvent être considérablement majorés si ce dernier est pris avec certains aliments, ou au contraire il peut arriver que l'effet thérapeutique soit amoindri, voire complètement annihilé, ce qui peut être problématique notamment pour les contraceptifs.

De la même façon, le problème se pose aussi pour des médicaments présentant une marge thérapeutique étroite comme les anti-vitamines K ou encore la théophylline; pour lesquels un écart de concentration peut porter atteinte à la vie du patient.

Cet aspect de la question est d'autant plus important que de nombreux traitements, dont certains anti-infectieux, nécessitent pour être le plus efficace possible, de présenter une biodisponibilité constante.

Pour comprendre et répondre le plus pertinemment possible à cette question, il faut retenir que le médicament pris par voie orale et les aliments sont amenés à partager un destin commun tout au long de leur cheminement dans l'organisme.

Par «aliments» nous entendons les mets solides et les boissons.

En effet, après être passés dans la cavité buccale, les aliments et les médicaments se

retrouvent en milieu acide dans l'estomac puis dans les différentes parties de l'intestin tout au long duquel en milieu alcalin ont lieu les mécanismes d'absorption. Par la suite les nutriments et les molécules médicamenteuses passent dans la circulation sanguine. Ces molécules font alors éventuellement l'objet de réactions métaboliques (enzymatiques) qui peuvent être nécessaires à leur activation, puis elles atteignent leurs cibles et exercent leur effet thérapeutique. Il faut noter que les nutriments peuvent emprunter les mêmes voies métaboliques, aussi des phénomènes d'interaction peuvent avoir lieu à ce niveau, ainsi qu'en amont lors de l'absorption.

Enfin, les médicaments, comme tout xénobiotique, peuvent être éliminés par voie hépatique via la bile mais beaucoup le sont principalement au niveau rénal, avec de nombreuses autres substances métaboliques de l'organisme, là encore l'équilibre des substances en présence conditionne leur élimination.

Cette problématique sera abordée dans une première partie de notre travail. Nous y verrons en détail les différents mécanismes d'interaction connus à ce jour, tant au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou encore de l'excrétion.

Nous aborderons également en dehors du cadre de ces interactions, l'influence particulière liée à certains types d'aliments, habitudes alimentaires ou tout autre élément alimentaire susceptible de modifier la biodisponibilité du traitement.

Dans une seconde partie nous verrons classe par classe les molécules concernées par des interactions alimentaires et les conseils de prise associés à ces molécules. Cette seconde partie s'appuiera grandement sur les résultats d'études scientifiques concernant les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules lorsqu'elles sont associées à des aliments.

Avant d'aller plus loin, il est important de définir certains éléments et paramètres de la cinétique des médicaments qui seront évoqués tout au long de cette partie.

La biodisponibilité, ou biodisponibilité absolue représente pour un médicament administré par voie orale, la proportion de ce médicament qui atteindra la circulation générale par rapport à une administration intraveineuse (qui affiche logiquement une valeur de 1) (2)

L'AUC (abréviation pour le terme anglais Area Under Curve) représente littéralement l'aire sous une courbe (c'est l'intégrale des concentrations). Ce paramètre permet d'apprécier la biodisponibilité et constitue le reflet de l'exposition à un médicament donné.

C_{max} (pour Concentration maximale) représente la concentration maximale d'un composé à un instant donné et permet également d'évaluer la biodisponibilité.

Il est indispensable de retenir que le principal critère déterminant la nature des aliments est la présence ou l'absence de lipides. La plupart des études en question présentent donc le plus souvent des comparaisons de biodisponibilité entre des sujets à jeun et d'autres ayant consommé un repas gras (ou éventuellement maigre).

D'ailleurs, de manière générale au cours des études sur les médicaments, il y a en annexe le détail des protocoles expérimentaux, ce qui permet de renseigner sur la nature des repas pris au cours de ces expérimentations.

A cela il faut retenir de la FDA (Food and Drug Administration), des indications selon lesquelles une étude scientifique tenant compte de l'impact de l'alimentation doit être conduite de façon à reproduire les pires conditions, c'est à dire des conditions susceptibles de générer un maximum d'interaction avec le médicament au niveau gastro-intestinal.

Le plus souvent il est convenu, du moins dans les pays anglo-saxons, que le repas type est un petit déjeuner gras et hautement calorique, comprenant entre 800 et 1000 Kcal, avec au moins la moitié de l'apport énergétique sous forme de matière grasse. (3)

L'exemple d'un tel repas serait composé de deux œufs cuits dans du beurre, deux tranches de bacon, deux toasts beurrés accompagnés de pommes de terre (4 oz soit environ 113.5g) et de lait entier (8 oz soit environ 237mL). Ce repas apporte environ 150 Kcal sous forme protéique, 250 Kcal sous forme d'hydrates de carbone et enfin 500 à 600 Kcal sous forme de graisses.

En pratique, un repas gras type dépendra des habitudes de la zone géographique où l'on se situe. En France, un tel repas pourrait être le suivant, une quiche lorraine (85Kcal pour 110g), de la choucroute (536 Kcal pour 400g), un morceau de camembert (85Kcal pour 30g) et une verre de vin (104Kcal pour 15cl).

A cela il ne faut pas écarter l'importance des boissons. Nous savons de nos jours que selon la nature des molécules contenues dans les boissons (jus de fruit par exemple), qu'elles soient naturelles ou ajoutées, ces molécules peuvent interférer de manière très forte sur l'action de tel ou tel médicament.

Pour bien évaluer et détecter les interactions, il est nécessaire d'appréhender les différents éléments révélateurs d'une interaction; c'est pourquoi nous avons jugé utile de mentionner autre le mode d'action des anti-infectieux étudiés, les effets secondaires qui peuvent se

déclencher.

L'objectif de notre travail est de fournir au professionnel de santé, et au pharmacien d'officine en particulier, un outil lui permettant d'optimiser son conseil au comptoir en tenant compte de la diversité grandissante des traitements anti-infectieux et des restrictions alimentaires qu'ils peuvent imposer.

Nous nous sommes donc focalisés sur les molécules classiquement prescrites en France mais aussi dans les départements et les territoires d'outre mer ainsi que dans certains cas sur des molécules et des traitements expérimentaux qui arriveront en officine au travers du processus de sortie de réserve hospitalière.

Pour chaque classe de médicament anti-infectieux, voire pour des composés spécifiques, nous donnerons des informations sur la nature ou le type d'aliments à conseiller ou au contraire à proscrire.

CHAPITRE 1:

LES MECANISMES D'INTERACTION -DONNEES GENERALES-

Avant d'aborder une analyse approfondie des interactions aliments-agents anti infectieux, il apparait nécessaire de rappeler ce que les données bibliographiques permettent de connaître actuellement sur les interactions aliments-médicaments en général.

Les interactions entre les aliments et les médicaments correspondent aux différentes réactions (biochimiques, chimiques et physiques) qui surviennent ou peuvent survenir lors d'un traitement, que celui-ci soit de courte ou de longue durée.

Ces interactions ont par conséquent une importance majeure lorsqu'il en résulte une modification de l'effet thérapeutique attendu.

Le médicament administré doit dans un premier temps passer dans la circulation générale, c'est la résorption ou absorption dans le cas de la voie orale, ensuite il parvient via le plasma au niveau des sites d'action. (4)

Nous devons distinguer sur le plan pharmacologique deux types d'interactions (5) :

En premier lieu, il y a les interactions d'ordre pharmacodynamique qui résultent en général de l'action de deux éléments au niveau du même site d'action, et qui impliquent un phénomène de concurrence au niveau d'un même récepteur cellulaire.

Ce cas de figure concerne plutôt les interactions médicament/médicament (sauf dans le cas des acides aminés aromatiques avec la levodopa).

En second lieu, il y a les interactions d'ordre pharmacocinétique qui constituent la majeure partie des interactions avec les aliments. En effet, l'alimentation, voire la nutrition, peut agir à différents niveaux, entraînant des modifications de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou encore de l'excrétion des médicaments. Tout ceci module la biodisponibilité globale des molécules actives du traitement. Nous allons préciser ci-après les principaux aspects :

A) Modifications de l'absorption:

1) Prise d'un repas (moment et repas gras)

La prise d'aliments peut augmenter, diminuer ou encore retarder l'absorption des médicaments selon divers mécanismes.

Tout d'abord la prise d'un repas retarde la vidange gastrique. Le médicament pris au cours du repas n'est pas moins absorbé, mais les concentrations efficaces seront atteintes plus lentement, et ce phénomène est d'autant plus important lors de la prise d'un repas chaud et riche en graisses qui stimule la synthèse d'acides biliaires. (6)

Certains médicaments voient leur absorption augmentée lorsqu'ils séjournent plus longtemps dans l'estomac (spironolactone, propoxyphène). Ce sont en général les médicaments liposolubles.

Cependant il faut aussi noter que la présence d'aliments augmente dans l'estomac la production d'acide chlorhydrique, lequel peut alors altérer les principes actifs, tel est le cas pour certains antirétroviraux.

Il y a ensuite la formation de complexes insolubles (7): Un certain nombre de composés ou produits minéraux peuvent entraîner la formation de complexes insolubles avec les médicaments. Les éléments minéraux responsables sont des cations bivalents ou trivalents qui sont ou peuvent être présents dans l'alimentation à des doses importantes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}). Ces derniers se trouvent notamment dans le lait, les produits laitiers, et les suppléments minéraux. Ils forment des chélates insolubles avec certaines molécules médicamenteuses qui sont par ce fait non absorbés. On trouve ce problème lors de la prise d'antibiotiques (tétracyclines, ciprofloxacine) mais aussi avec les biphosphonates.

A l'inverse, les médicaments qui contiennent du fer (dans le cadre d'une supplémentation en fer) ou du calcium (antiacides) peuvent former des complexes avec les aliments contenant des oxalates ou des phytates. Ces médicaments voient alors également leur activité thérapeutique diminuée car ils sont complexés par ces aliments.

2) Rôle des fibres alimentaires

Enfin il ne faut pas négliger non plus l'importance des fibres alimentaires qui peuvent adsorber des molécules actives. Certains médicaments comme les cardiotoniques, les hypoglycémiants ou les anticoagulants ont un potentiel marqué pour s'adsorber sur des fibres apportées par l'alimentation (comme les phytates contenus dans le son ou la pectine). La consommation de telles fibres alimentaires est souvent conseillée pour faciliter le transit intestinal, mais il faut savoir que la biodisponibilité de certains médicaments peut alors s'en trouver diminuée. (8)

3) Influence des boissons.

Quant aux boissons, jus de fruits, alcool, thé, café ou tisanes diverses, à ce jour et selon les conclusions d'études, leur nature liquide ne semble pas intervenir sur le phénomène d'absorption. En revanche les constituants de certaines boissons devront être connus pour pouvoir écarter un disfonctionnement de l'absorption.

B) Modification de la distribution (3, 9)

1) Rôle des protéines plasmatiques.

Une fois absorbés, les médicaments à l'état natif ou biotransformé (comme nous allons le décrire ci-après) circulent dans le plasma, transportés par des protéines spécifiques dont la plus importante en quantité mais aussi la plus active est l'albumine. Elle n'est cependant pas la seule, car l'alpha-1-glycoprotéine acide, et/ou les gammaglobulines peuvent aussi jouer ce rôle de transporteur.

Au niveau du plasma le médicament circule donc sous deux formes, une forme liée au transporteur protéique et une forme libre, c'est-à-dire celle qui est pharmacologiquement active. La proportion de chacune des deux formes est inhérente à la nature du médicament lui-même.

Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou

élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

La liaison aux protéines plasmatique est dépendante des caractéristiques acido-basiques des médicaments. (10)

Tableau I: Caractère acido-basique et liaisons aux protéines plasmatiques

| | Médicament acide faible | Médicament base faible |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Protéines impliquées dans la fixation | Albumine | Alpha-1-glycoprotéine acide |
| Affinité | Forte | Faible |
| Nombre de sites de fixation | Peu de sites | Beaucoup de sites |
| Possibilité d'interaction médicamenteuse | Possible | Peu probable |

Comme rapporté dans le tableau n°I, ce sont surtout les médicaments acides et liposolubles qui se fixent aux protéines plasmatiques, mais d'autres éléments susceptibles de s'y lier avec plus d'affinité peuvent alors entraîner un déplacement du médicament, il s'en suit une possibilité d'interaction médicamenteuse.

Les médicaments libres ou libérés et donc actifs s'accumulent dans le sang, ils peuvent induire une toxicité. Cet incident se produit par exemple après un repas gras, les acides gras qui présentent une forte affinité pour l'albumine peuvent engendrer un décrochage du médicament de ses sites de fixation à l'albumine.

2) Importance de la nutrition

La participation des protéines plasmatiques au transport des médicaments fait apparaître en parallèle toute l'importance de la nutrition d'un individu. Ainsi, en cas de malnutrition sévère la capacité de synthèse protéique est fortement diminuée; il est alors fréquent

d'observer une diminution des transporteurs plasmatiques, diminutions qui entraîne une augmentation des médicaments sous forme libre et par conséquent une augmentation des effets thérapeutiques ou toxiques.

C) Modifications du métabolisme des médicaments.

1) Étapes du métabolisme. (11, 12, 14)

Les médicaments une fois absorbés vont donc d'abord circuler dans le plasma transportés par des protéines spécifiques, puis ils subiront diverses transformations qui pour certains donneront naissance à leur forme active ou qui pour d'autres les inactiveront. Dans l'un ou l'autre des cas ces étapes sont inévitables. Si ce système de transformation est entravé, la distribution et donc l'efficacité thérapeutique des médicaments seront modifiées.

La majorité des réactions métaboliques sont catalysées par des systèmes enzymatiques caractéristiques, à savoir les cytochromes P450. Ces derniers tiennent leur nom du fait que lors de leur mise en évidence, les préparations de microsomes analysées au spectromètre présentaient un pic caractéristique à 450 nm.

Compte tenu de l'importance du cytochrome P450 dans le métabolisme des médicaments et de l'impact des aliments sur l'activité de ce système enzymatique, il nous a paru indispensable de nous étendre sur les mécanismes et activités de ces systèmes enzymatiques.

La famille des cytochromes P450 rassemble différentes protéines (enzymes et coenzymes) qui constituent des familles d'isoenzymes. Si ces structures sont présentes dans la plupart des tissus, elles sont surtout présentes au niveau des cellules du foie et de l'intestin grêle où elles sont localisées sur les membranes du REL (Reticulum Endoplasmique Lisse).

La répartition des cytochromes P450 est variable selon les espèces animales, on observe également une forte variabilité inter-individuelle au sein d'une même espèce.

Il faut noter qu'étant donné le très grand nombre d'isoformes découvertes, une nomenclature systématisée des différents cytochromes P450 a été établie. Celle-ci est

basée sur des ressemblances structurelles et se représente par exemple par la formule: « CYP 3A4 »

Le symbole CYP indique qu'il s'agit du cytochrome P450. Il est suivi d'un chiffre arabe qui correspond à la famille. Dans une même famille de cytochromes P450 il y a environ 40% d'identité dans la séquence protéique.

Le chiffre arabe est suivi d'une lettre, cette dernière indique la sous-famille (on est alors à plus de 55% d'identité dans la séquence protéique d'une même sous-famille).

Enfin un dernier chiffre arabe caractérise précisément les cytochromes.

On remarque qu'une nomenclature identique est établie pour désigner les gènes codant pour ces cytochromes mais les caractères sont alors en italique.

L'action des cytochromes est très large. Ces chromoprotéines agissent aussi bien dans le cadre de la synthèse des hormones stéroïdes que dans le métabolisme des composés étrangers à l'organisme (ou xénobiotiques).

Le schéma (Figure n°1) suivant présente les principaux cytochromes et leurs substrats.

Il en ressort que les anti-infectieux impliquent l'action de CYP3A4

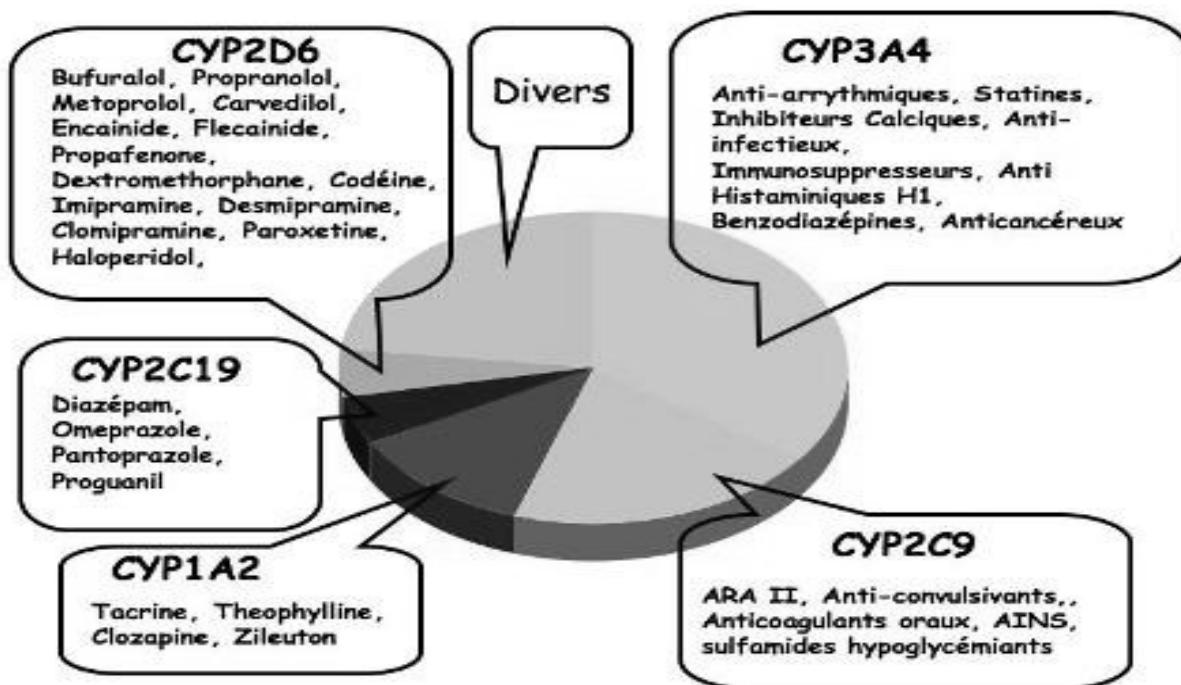


Figure n°1: Principaux cytochromes et leurs substrats

Au niveau structurel, tous les cytochromes sont marqués par la présence d'un thiolate comme ligand axial du fer (voir schémas figure n°2)

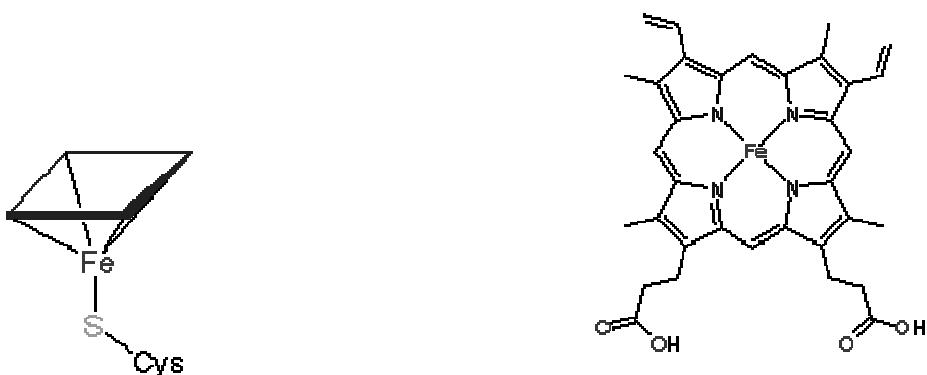


Figure n°2 : Structure schématique de la position de l'atome de fer au sein du cytochrome

Les diverses réactions au niveau des cytochromes impliquent un changement du degré d'oxydation du fer. (Voir figure n°3)

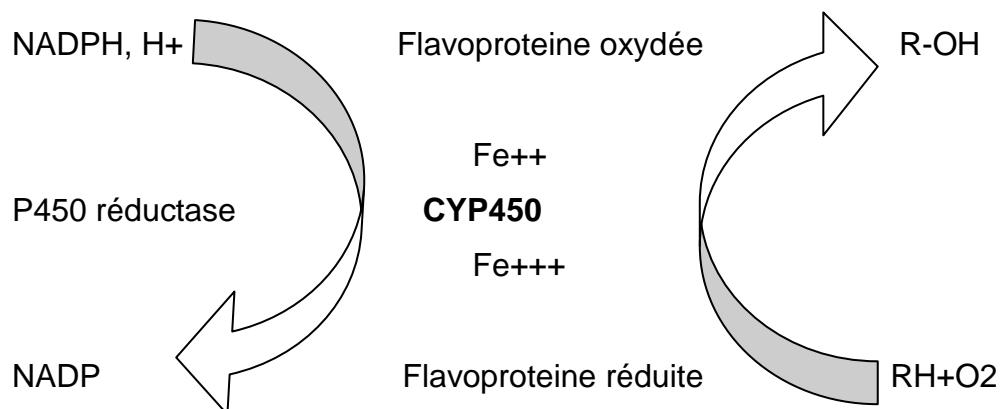


Figure n°3: Cycle réactionnel d'un cytochrome

Les réactions catalysées par ces cytochromes sont nombreuses et variées. Elles peuvent être classées dans la catégorie des réactions dites de phase 1.

Dans la plupart des cas, il s'agit de réactions d'oxydations et d'hydroxylations (les substrats sont alors rendus plus polaires.)

Notons cependant qu'il y a également des réactions de réduction (sur les groupements azotés nitrés ou carbonés) et d'hydrolyse (sur des groupements esters ou amides). Toutes ces réactions bien différentes sont pourtant catalysées par des cytochromes P450.

2) Modulation de l'activité enzymatique du cytochrome P450

Divers facteurs interfèrent sur l'activité des cytochromes. Cette activité semble déjà être significativement différente d'un individu à l'autre, or diverses observations font apparaître que non seulement les médicaments mais aussi l'alimentation pouvaient avoir dans certains cas un effet sur les cytochromes, en augmentant ou diminuant leur activité. Il en résulte qu'en cas de prise concomitante de médicaments et d'aliments, ces cytochromes seront soumis à des actions parfois contradictoires et leur activité sera modifiée.

Lorsque des aliments peuvent moduler l'action des cytochromes, il faudra distinguer les phénomènes d'induction lorsque l'activité enzymatique est augmentée et les phénomènes d'inhibition lorsqu'elle est diminuée.

Au cours d'un traitement, le médicament sera métabolisé plus rapidement en présence d'un inducteur du cytochrome et l'objectif thérapeutique risque de ne pas être atteint. A l'inverse, un inhibiteur aura pour conséquence une diminution de l'activité des cytochromes P450, le médicament sera alors présent à des concentrations trop importantes pouvant même entraîner une toxicité pour le patient.

Les différents mécanismes intervenant pour moduler l'action des cytochromes P450 sont régis au niveau des gènes et des acides nucléiques, selon des voies qui n'ont été que partiellement élucidées:

a) Induction: (12)

L'induction enzymatique a été mise en évidence à travers une modification progressive de la réponse à certains traitements. Des animaux exposés régulièrement à du phénobarbital sont devenus tolérants aux effets hypnotiques de cette molécule, c'est ainsi qu'on a découvert que le phénobarbital était inducteur du cytochrome (*CYP 2B*) sur son propre métabolisme.

Du point de vue physiologique, l'induction correspond à une adaptation qui permet à un organisme d'augmenter de façon transitoire les processus d'élimination d'un xénobiotique. Le mécanisme s'opère dans les cellules, au niveau moléculaire, par activation ou inactivation d'un récepteur. Une cascade d'événements conduit à augmenter la transcription des gènes codant pour les cytochromes ce qui se traduit par une expression

plus importante de leur activité enzymatique. Ce mécanisme serait sensiblement similaire pour la plupart des phénomènes d'induction.

Aujourd'hui les étapes relatives à l'induction des cytochromes par le phénobarbital sont assez bien établies bien que toujours hypothétiques. Le phénobarbital est un inducteur des cytochromes P450 et plus particulièrement de la sous famille 2B.

Les évènements se déroulent de la façon suivante. Le phénobarbital (PB) pénètre passivement dans la cellule, et se lie aux récepteurs CAR (Constitutive Androstane Receptor) et RXR (Retinoid X Receptor) ou encore PXR (Phenobarbital X Receptor) selon le type de cellules.

Le dimère CAR/RXR ou PXR/RXR ainsi créé est transporté dans le noyau grâce à l'intervention de protéines kinases et de protéines phosphatases (PK et PP). A ce niveau le dimère se lie spécifiquement sur des séquences cibles situées en amont des gènes CYP 2 (en 5' dans la région proximale), ce qui induit une activation de la transcription des gènes codant pour les cytochromes.

Il faut noter que l'interaction du complexe RXR/CAR avec plusieurs séquences d'ADN est nécessaire à l'activation de la transcription et qu'en outre une partie de ces séquences varie d'une espèce à une autre.

On distingue en effet différentes régions situées dans des parties plus distales que celle précédemment citées il s'agit du PBRU (Phenobarbital Responsive Unit) chez le rat et du PBREM (Phenobarbital Responsive Enhancer Module) chez la souris. Ces régions sont indispensables à l'activation de la transcription.

Le schéma de la figure n°4 récapitule le processus que nous venons de résumer

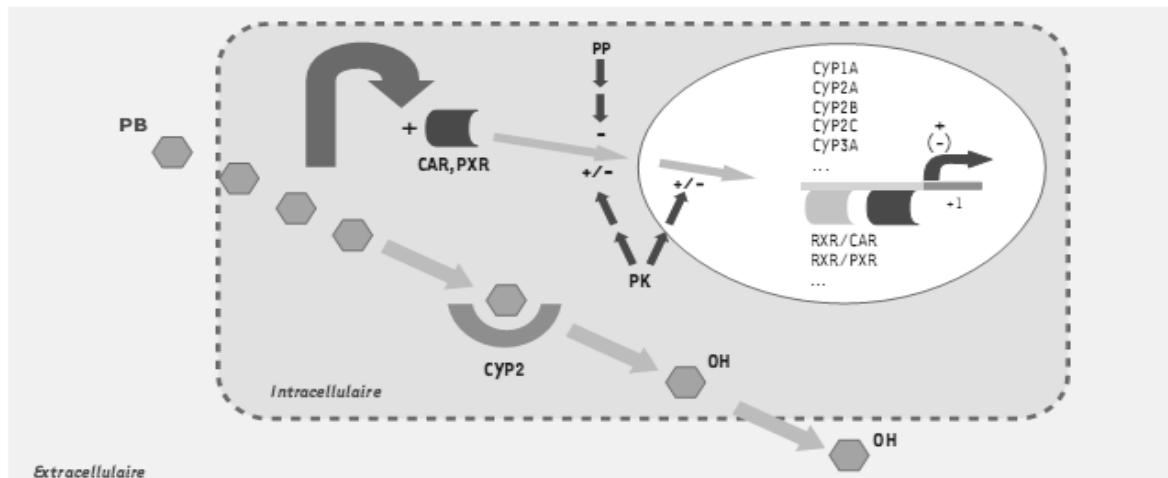


Figure n°4: Schéma représentatif du mécanisme d'induction enzymatique des cytochromes par le phénobarbital

Certains aliments ou boissons peuvent jouer le rôle d'inducteurs enzymatiques, c'est notamment le cas du millepertuis qui est communément utilisé en tisane pour ses vertus calmantes et antidépressives et qui est un puissant inducteur du CYP 3A4. (13)

b) Inhibition (14)

Le mécanisme d'inhibition selon les connaissances actuelles fonctionne de manière assez différente de celui de l'induction.

Les inhibiteurs agissent à différents niveaux et leurs modes d'actions sont assez variés

Ainsi, les mécanismes les plus connus font apparaître que le phénomène d'inhibition repose sur des liaisons de l'inhibiteur avec divers éléments entrant en jeu dans l'action du cytochrome.

Le cycle catalytique du cytochrome P450 se déroule en 3 étapes qui sont sensibles à l'inhibition:

- La liaison avec le substrat.
- La liaison avec la molécule d'oxygène résultant du premier transfert électronique.
- L'étape catalytique au cours de laquelle le substrat est oxydé

En plus il faut aussi distinguer 3 types de liaison avec les inhibiteurs:

- Les liaisons réversibles
- Les liaisons quasi-irréversibles avec l'atome de fer
- Les liaisons irréversibles avec la protéine ou avec le groupement prosthétique.

La plupart du temps les inhibiteurs qui interviennent avant l'étape 3, c'est à dire avant la phase oxydative, agissent de façon réversible. En revanche lorsque le contact avec l'inhibiteur se fait pendant ou après le transfert d'oxygène, la liaison est irréversible, on parle alors d'inhibiteur suicide.

En ce qui concerne les inhibiteurs réversibles, ils se fixent selon les 3 types de liaisons suivantes:

-Par coordination au fer ferrique de l'hème (exemple, un groupement cyanure): il y a déplacement du ligand ou liaison directe, ce qui entraîne une modification du potentiel redox et donc une diminution de l'activité réductase

-Par coordination au fer ferreux: (exemple le monoxyde de carbone): le mécanisme est identique au précédent.

On note cependant une réactivité variable des sous-familles de cytochromes. La sous famille 2D serait plus sensible que la 2C qui elle même serait plus sensible que la 3A.

-Par coordination avec l'hème et liaison lipophile: (exemple kéroconazole): ce type de liaison présente une double capacité de fixation rendant l'inhibition plus efficace. Une liaison se fait avec les régions lipophiles de la protéine et l'autre avec l'atome de fer du groupement prosthétique. Ce type de liaison repose sur la présence de cycles aromatiques et d'un atome d'azote (pyridine, imidazole) dans la structure de l'inhibiteur.

Un très bon exemple pour illustrer le mécanisme d'inhibition par un aliment, est celui provoqué par le jus de pamplemousse. Rappelons l'historique de ce phénomène.

Il est en effet établi depuis un certain temps que le jus de pamplemousse contient des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 3A4.

Ainsi dès 1989 on s'est rendu compte que la prise de jus de pamplemousse augmentait de manière significative les concentrations sanguines d'un inhibiteur calcique, la «félodipine», ce qui entraînait une augmentation de son activité anti hypertensive.

Par la suite, on comprit que cet effet était le résultat de l'inhibition au niveau de l'intestin grêle d'un cytochrome et de l'activité d'une protéine, la PgP ou glycoprotéine P, qui s'oppose au passage du médicament de la lumière intestinale vers la circulation sanguine. (Comme schématisé dans la figure n°5)

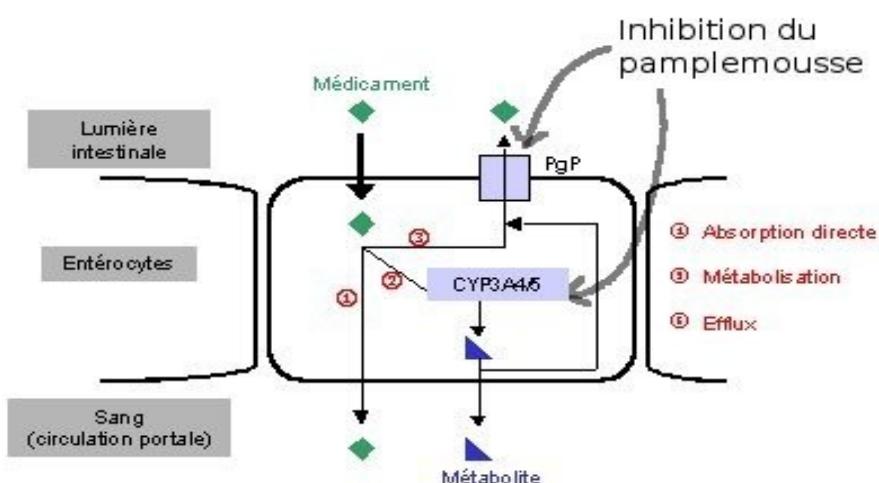


Figure n°5: Absorption et métabolisation d'un médicament au niveau d'un entérocyte

Cette inhibition est irréversible et un simple verre de jus de pamplemousse suffit à inhiber l'action des cytochromes pendant trois jours.

Il faut savoir également que les isoformes 3A4 et 3A5 représentent environ 70% des cytochromes P450 présents au niveau intestinal. Ils constituent donc un élément déterminant de la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale.

L'effet inhibiteur du jus de pamplemousse est attribué à certains de ses constituants dont tous n'ont pas encore été identifiés. Dans un premier temps, des auteurs ont montré que les agents responsables étaient des flavonoides, à savoir la «naringine» et la «naringénine» présentes dans le jus. Ensuite d'autres auteurs ont découvert que deux furanocoumarines du jus de pamplemousse exerçaient également cette inhibition, il s'agit de la «bergamotine» et de la «6'7' dihydroxybergamotine».

Très récemment, des chercheurs Japonais et Chinois ont mis en évidence que les dimères furanocoumariniques étaient plus actifs il s'agit de dimères benzofuraniques nommés Paradisine A et B . (15)

Nous avons présenté ci-après (figure n°6 et n°7) les structures des différentes molécules qui ont démontré une action inhibitrice sur ces cytochromes.

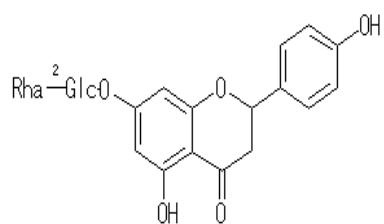


Figure n°6: Naringine (Constituant naturel du jus de pamplemousse)

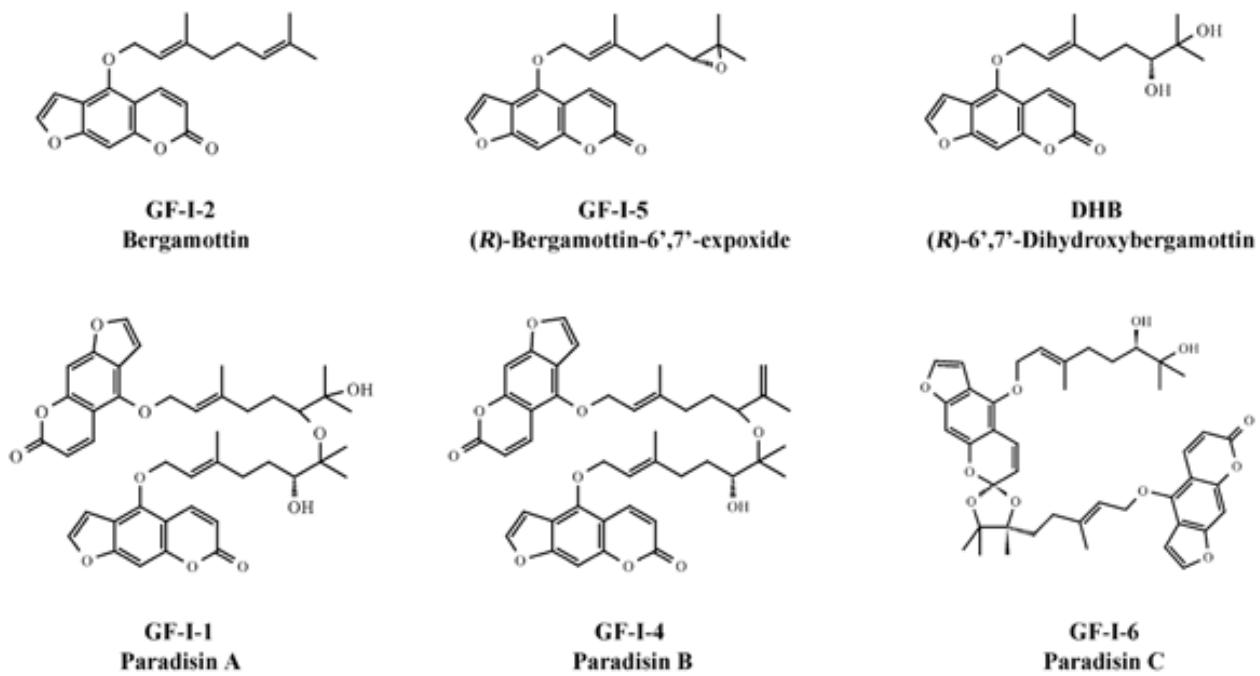


Figure n°7: Structures voisines de la naringine présentant un pouvoir inhibiteur des CYP 3A4

Ces expériences mettent en évidence que le pouvoir d'inhibition d'une molécule ou d'un produit est étroitement lié à sa structure chimique.

Les mécanismes d'inhibition sont cependant encore mal connus et il existe d'autres modes d'inhibition. Ainsi certains inhibiteurs interceptent l'électron provenant de la P450 réductase, entraînant le blocage de la réaction.

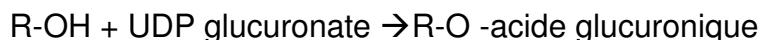
3) Les biotransformations dites de phase 2: (16)

Elles incluent plusieurs types de réactions catalysées par des transférases. Les substrats, en l'occurrence les médicaments sont rendus hydrosolubles, et sont excrétés dans l'urine ou dans la bile suite à une conjugaison avec des groupements spécifiques.

Cinq réactions principales sont actuellement reconnues:

a) Glucuronoconjugaison

Le schéma réactionnel est le suivant:



C'est une des principales réactions d'élimination. Elle est catalysée par des UDP-glucuronyl-transférases qui fixent des acides glucuroniques sur des groupements hydroxyles ou carboxyles. Le procédé consiste à associer les précédents groupements avec la fonction semi acétylique d'un acide glucuronique.

C'est une réaction qui intervient par exemple dans le métabolisme et l'élimination du paracétamol et de la morphine.

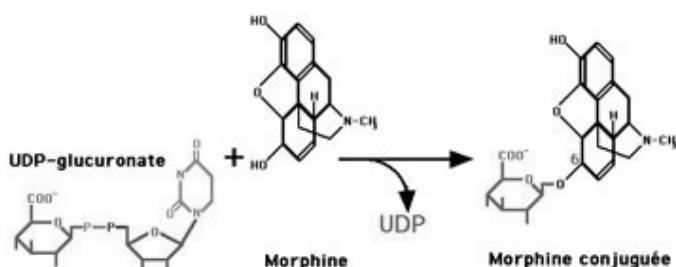
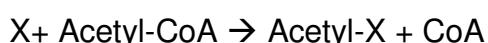


Figure n°8: Réaction de Glucuronoconjugaison (exemple de la morphine et de l'acide glucuronique)

b) N-acétylation

La réaction se déroule comme suit:



La réaction consiste en la fixation d'un résidu acétyl grâce à l'action d'une acétyltransférase au niveau d'un radical X qui peut être une amine, un thiol ou encore un hydroxyle, le donneur d'acétyl est l'acetyl-CoA. Cet acetyl-CoA peut être d'origine alimentaire car il peut provenir du catabolisme du glucose et/ou des acides gras.

Il existe une grande variabilité d'action des acétyltransférases, ce qui permet de classer les personnes en acétyleurs lents ou rapides selon l'activité de ces enzymes.

De nombreux médicaments sont métabolisés par ce biais notamment l'isoniazide:

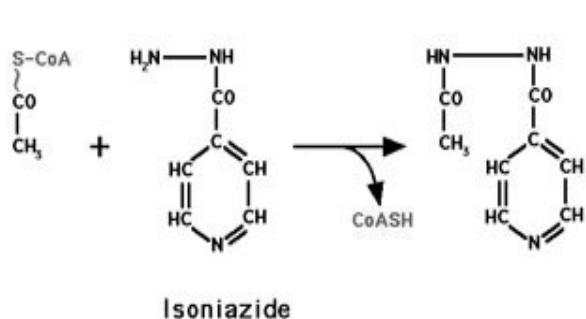


Figure n°9: Réaction d'acétylation (exemple de l'isoniazide et de l'acetylCoA)

c) Sulfocojugaison

Le schéma réactionnel est le suivant:



Cette réaction de conjugaison concerne les composés possédant des radicaux alcool, arylamine ou phénols. Le groupement sulfate provient de la cystéine. Le soufre de cet amino acide se retrouve sous forme de sulfate activé dans la structure du PAPS (phosphoadénosine phosphosulfate) qui réagit avec les radicaux.

Le paracétamol au cours de son élimination peut dans un premier temps subir une réaction de sulfocojugaison (rappelons cependant que l'élimination se fait majoritairement par gluronocojugaison)

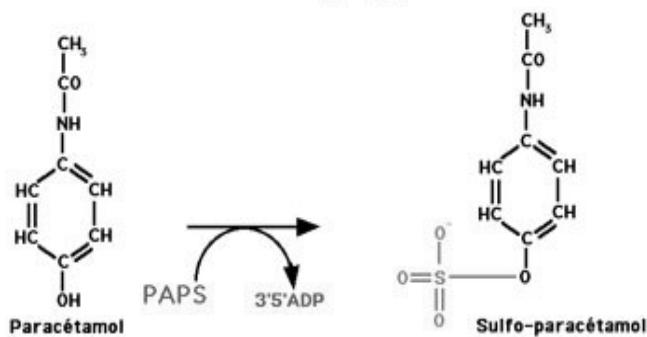
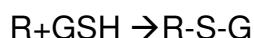


Figure n°10: Réaction de sulfoconjugaison (exemple paracétamol et PAPS)

d) Conjugaison avec le glutathion:

La réaction se déroule comme suit:



Le glutathion est un tripeptide constitué d'acide glutamique, de cysteine et de glycine. Ce tripeptide se lie avec divers xenobiotiques électrophiles via son groupement sulfhydryle porté par la cysteine. La réaction est catalysée par des glutathion S-transférases présentes en quantités importantes au niveau du foie.

C'est un système de défense important notamment contre les carcinogènes. Les composés formés sont des acides mercaptapuriques qui sont excrétés dans l'urine.

Par ailleurs, le glutathion exerce la fonction d'antioxydant grâce à son pouvoir réducteur. Il joue également un rôle dans la dégradation du peroxyde d'hydrogène et intervient dans le transport de certains acides aminés au niveau du rein.

La figure n°11 ci-après présente la deuxième étape de l'élimination du paracétamol, c'est-à-dire après une première étape de sulfoconjugaison comme décrit ci-dessus, il y a conjugaison avec le glutathion

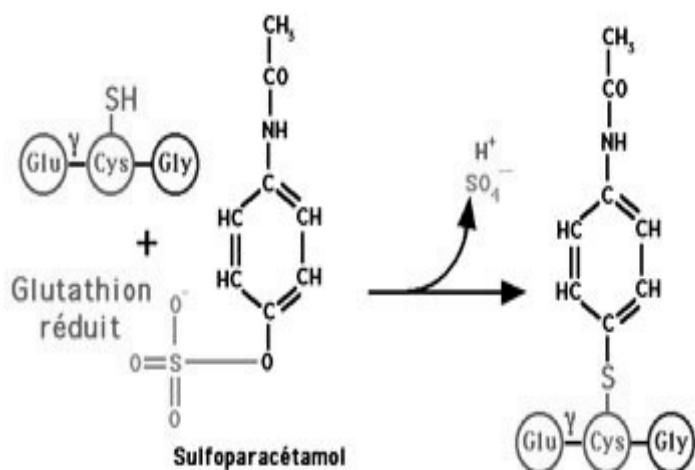
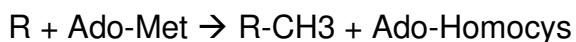


Figure n°11 : Réaction de conjugaison au glutathion (exemple: paracétamol après sulfoconjugaison et conjugué au glutathion)

e) Méthylation

Le schéma réactionnel décrit ci-après montre que le donneur de méthyl est la méthionine. Celle-ci est préablement activée sous forme de S adénosine méthionine.



Les méthylations sont des réactions qui interviennent dans le cadre de certaines voies métaboliques notamment celle du catabolisme des COMT (catéchol ortho méthyle transférases) mais aussi lors de la détoxification du tabac. Comme schématisé ci après avec le nicotinate (figure n°12), les méthylations sont catalysées par des méthyltransférases à partir de S-adénosylméthionine.

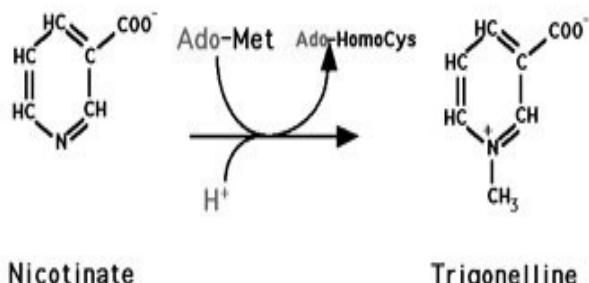


Figure n°12: Réaction de méthylation (exemple méthylation du nicotinate)

D) Modifications de l'excrétion.

Les interactions avec les aliments qui peuvent modifier l'excrétion urinaire des médicaments dépendent essentiellement de deux facteurs bien distincts, à savoir une modification du pH et une compétition au niveau tubulaire: (9)

1) Modification du pH urinaire et de la réabsorption tubulaire:

Lors de la prise de certains aliments, il se produit des modifications du pH urinaire, Ainsi un régime alimentaire pauvre en protéines conduit à une urine plus alcaline et inversement, un régime hyperprotidique rend l'urine plus acide.

Cette variation de pH des urines modifie la proportion de molécules ionisées et non-ionisées au niveau du tubule rénal. Il en résulte une modification de la réabsorption, car seules les molécules non-ionisées sont réabsorbées passivement.

Ainsi, il se produit une élimination plus importante des médicaments ou éléments sous forme d'acides faibles si l'urine est alcalinisée (cela concerne les agents anti infectieux antibiotiques, notamment la nitrofurantoine, la vancomycine ou les aminoglycosides).

Toutefois du point de vue clinique, ce type d'interaction est de moindre importance car les médicaments sont généralement excrétés dans l'urine déjà sous forme inactive, cela ne se traduit donc pas par une modification de l'action du médicament.

2) Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire

Ce type d'interaction intervient lorsque deux éléments ou composés utilisent le même transporteur de sécrétion tubulaire. Il y a compétition entre les deux médicaments et l'un des deux voit son élimination retardée.

C'est le cas pour le lithium, qui en cas d'apport élevé en sodium alimentaire, est moins éliminé. Il s'en suit que sa concentration sérique et ses effets augmentent.

De même le probénécide (diurétique), quand il est administré conjointement avec la pénicilline, diminue l'élimination de cette dernière dont le taux sanguin augmente en conséquence.

E) Particularités de certaines associations aliments/médicaments

Pour compléter ce chapitre sur les mécanismes d'interactions, il est nécessaire d'aborder l'influence de certains paramètres sur la biodisponibilité d'un médicament au cours d'un traitement, en particulier l'influence des constituants alimentaires et boissons couramment consommés.

1) Influence de la nature et de la forme de l'aliment et/ou du médicament.

Selon leur aspect physique, les aliments sont susceptibles d'interagir plus ou moins avec les médicaments. Un aliment solide a plus de chance d'induire une interaction qu'un aliment liquide, en effet les liquides sont en général évacués beaucoup plus rapidement de l'estomac. (17)

De la même façon les médicaments sous forme de comprimés tendront à générer plus d'interactions avec les aliments que les sirops ou les suspensions, en effet les comprimés vont séjourner plus longtemps dans l'estomac que les sirops ou autres médicaments liquides.

Les médicaments sous forme solide seront donc exposés plus longtemps aux aliments, entretiendront plus de contact et de ce fait ils seront susceptibles de générer plus d'interactions.

2) Influence des liquides

a) L'eau

Les médicaments sont le plus couramment absorbés avec de l'eau pure. Il faut en effet retenir que 80% de l'eau ingérée sont absorbés ou réabsorbés par l'intestin grêle. Les membranes épithéliales de l'intestin grêle sont très perméables à l'eau et aux solutés. Ce qui entraîne une bonne biodisponibilité des molécules absorbées.

Outre le fait de contribuer à la biodisponibilité, une quantité suffisante de liquide peut voire doit être nécessaire pour une bonne administration d'un médicament. Tel est le cas notamment de la «doxycycline», qui lorsqu'elle est prise seule sans boissons peut provoquer des brûlures œsophagiennes.

L'absorption de médicament avec des liquides de nature différente (autre que l'eau) peut affecter de manière plus ou moins intense leur biodisponibilité.

b) Le lait

En prenant comme exemple les jeunes enfants, voire les adultes, qui prennent leurs médicaments au petit déjeuner, c'est-à-dire souvent avec du lait, c'est ce dernier qui est alors le liquide utilisé pour «avaler» le(s) médicament(s). Or le lait diminue l'absorption de certains médicaments comme les cyclines par complexation (le mécanisme sera abordé dans la partie suivante) (18)

Le lait qui est riche en lipides peut favoriser la résorption des principes actifs liposolubles, malheureusement il peut diminuer celle des principes actifs hydrosolubles ou encore entraîner la libération prématuée d'un principe actif par altération d'un enrobage gastro-résistant supposé résister à un milieu acide mais pas à l'alcalinité induite par le lait.

c) Le café

Le café entraîne une acidification gastrique, (tout comme les jus de fruits). Consommé en quantité importante, le café peut dénaturer des principes actifs sensibles au pH acide. L'ampicilline, l'érythromycine, ainsi que l'oxacilline et ses dérivés sont sensibles à cette acidification.

d)Les boissons gazeuses.

Les boissons gazeuses et les sodas sont aussi à éviter lors de la prise de médicaments. Ces liquides contiennent du CO₂ et sont par conséquent acide, ils sont donc susceptibles d'entraîner les mêmes problèmes que les jus de fruits. Par ailleurs ils contiennent aussi souvent des cyclamates et des édulcorants, pouvant former des chélates avec par exemple la clindamycine et la lincomycine. (19)

e) L'alcool (20)

Quant à la consommation de boissons alcoolisées, elle pose un problème majeur dans le cadre de la thérapeutique. L'alcool modifie en effet de manière importante la biodisponibilité d'un médicament au cours d'un traitement car il entraîne des modifications sur le plan pharmacocinétique, à différents niveaux. Ainsi, une forte consommation d'alcool peut avoir des effets au niveau de la résorption. En effet, un excès d'alcool peut induire un spasme pylorique générant un retard de l'évacuation gastrique du médicament. En conséquence, il s'en suit une diminution d'absorption des médicaments, qui s'ils sont sensibles à un pH acide peuvent être dénaturés.

L'alcool provoque également une irritation de la paroi gastro-intestinale, ce qui a pour effet un passage systémique anormalement important des médicaments. Ceci est bien observé pour des agents anti-infectieux comme les aminosides ou les antihelminthiques.

La consommation d'alcool peut en outre affecter la distribution du médicament. Les alcooliques chroniques présentent une forte diminution du taux de l'albumine plasmatique, qui est comme nous l'avons décrit précédemment le principal transporteur au niveau du plasma. Cette diminution résulte d'une atteinte hépatique sévère car le foie est le lieu de synthèse de l'albumine .

Au niveau métabolique, l'alcool dont le catabolisme implique les cytochromes p450 interfère de manière variable selon qu'il est consommé de manière régulière ou occasionnelle.

Ainsi chez un alcoolique chronique, il y a un nombre plus important de cytochromes p450, car l'alcool est responsable d'un phénomène d'induction enzymatique. Une accélération de la dégradation de certains médicaments par les cytochromes est donc prévisible.

En revanche, lors d'une consommation occasionnelle, l'alcool jouera le rôle d'un inhibiteur compétitif au niveau des cytochromes p450. Le catabolisme des médicaments sera retardé et par là leur activité sera augmentée.

Les effets de l'alcool sont particulièrement importants sur les cytochromes P450 2 E1 et 3A4 qui sont essentiellement présents dans le foie et l'intestin (21)

Enfin l'élimination rénale des médicaments est également affectée par la consommation d'alcool. Une consommation régulière d'alcool entraînera un phénomène de rétention d'eau et aura pour résultat une diminution de l'élimination rénale des médicaments. Inversement une consommation aigue d'alcool va limiter la sécrétion d'ADH (hormone antidiurétique) et entraînera une élimination plus rapide du médicament.

Il faut également signaler les réactions de type antabuse concernant certains médicaments tels que le «disulfirame», le «metronidazole» ou encore les «céphalosporines». Ces réactions se manifestent par des rougeurs, des nausées, une hypertension aigue, des maux de tête. (22)

Ce type de réaction résulte de l'interaction d'un médicament (le plus souvent) dans le catabolisme de l'alcool. Il y a inhibition de la conversion de l'éthanol en acide acétique par l'acétaldéhyde déshydrogénase, il s'en suit une accumulation d'acétaldéhyde, responsable des effets rapportés ci-dessus.

«Ethanol ----> Acetaldéhyde ----> Acide acétique»

Il est intéressant de rappeler que cette réaction est mise à profit dans le cadre du traitement de l'alcoolisme. L'administration de disulfirame prévient la prise d'alcool chez le sujet dépendant

3) Influence de certains aliments (23)

Nous avons décrit ci dessus les effets «antabuse», c'est à dire la résultante de l'action d'un médicament sur le catabolisme de l'alcool. Le catabolisme de cet aliment liquide étant partiellement inhibé et les intermédiaires entraînant les effets rapportés. Un phénomène similaire se produit lorsqu'un médicament inhibe le catabolisme de molécules présentes dans les aliments.

C'est par exemple le cas lors de la prise d'isoniazide et d'aliments riches en histamine (cette amine est présente dans certains poissons comme les sardines ou le thon) ou en tyramine (présente en grande quantités dans les fromages vieillis)

L'isoniazide inhibe l'activité des monoamine et diamine oxydases, ce qui amène des

réactions de type allergique associant des céphalées, des palpitations, des démangeaisons et des réactions cutanées de type flushing résultant d'une libération excessive d'amines.

Ces interactions seront abordées plus en détail dans la partie réservée aux antituberculeux.

4) Influence du tabac (24,25,26)

Au sens propre, le tabac n'est pas un aliment, toutefois la position socioculturelle qu'il occupe aujourd'hui et les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qu'il peut induire sont suffisamment importantes pour qu'il soit mentionné ici.

La cigarette est composée de divers éléments qui exercent une influence sur un traitement médicamenteux en cours. Les actions qu'exercent sur le métabolisme les principaux éléments entrant dans la composition de la fumée de tabac sont résumées dans le tableau n°II suivant:

Tableau n° II: Effets des composants de la fumée de cigarette sur le métabolisme

| Principaux composés entrant dans la composition de la fumée de cigarette. | Effet sur le métabolisme |
|--|--|
| Hydrocarbure aromatiques et polycycliques (Benzopyrène Athracène Phénantrène) | Induction des cytochromes p450 1A1 /1A2/2 E1 Stimulation de l'uridine 5' diphosphate (UDP) – glucuronyltransférase impliquée dans les glucurononoconjugaions |
| Nicotine | Induction du cytochrome p450 2A6 et dans une moindre mesure sur les 2 E1/2 E2/2A1/2A2 Stimulation de la glycoprotéine acide, transporteur de médicaments basiques |
| Monoxyde de carbone | Diminution d'activité de la benzopyrène hydroxylase hépatique d'environ 25% (158) |
| Métaux lourds | Le cadmium aurait un effet inhibiteur sur le cytochrome p450 2 E1 |
| Cyanures | Peu ou pas d'action |
| Pesticides | Les pesticides halogénés stimulent l'activité des microsomes hépatiques alors que les organophosphorés inhibent ce type de réaction |

Il apparaît que des systèmes enzymatiques, en particulier les cytochromes P450, impliqués dans le métabolisme des médicaments sont affectés par les composants de la fumée de tabac. Cependant, concernant l'interaction directe molécule de tabac et molécule anti infectieuse , pas ou peu de résultats ont été rapportés à ce jour.

CHAPITRE 2:

LES PRINCIPAUX ANTI-INFECTIEUX ACTUELS PRESCRITS PAR VOIE ORALE.

[Structure - Mode d'action-Cinétique - Spectre d'action – Résistance - Incidence de l'alimentation]

Les agents anti-infectieux constituent une classe très large de médicaments. Cette classe regroupe de nombreuses molécules qui ont des structures très variées mais qui ont toutes comme objectif commun de lutter contre le développement de micro-organismes pathogènes.

Les traitements anti-infectieux nécessitent pour une efficacité optimale une concentration suffisante et constante de molécules actives. Il est donc impératif de leur assurer une biodisponibilité la meilleure possible et par là même de limiter les interactions diverses, notamment avec l'alimentation, qui pourraient survenir lors d'un traitement à court comme à long terme.

Il ne faudrait pas que par suite de prises mal effectuées et par conséquent d'une activité thérapeutique réduite, des phénomènes de résistance apparaissent pour telle ou telle molécule.

Nous verrons aussi que dans certains cas, des effets indésirables voire toxiques pour l'homme peuvent apparaître suite à des interactions avec l'alimentation.

A) Les antibactériens antibiotiques et dérivés de synthèse.

Les antibiotiques sont des substances chimiques naturelles agissant contre des bactéries de façon spécifique à la différence des antiseptiques souvent de synthèse, qui agissent de façon non ciblée. (27)

On distingue également les antibiotiques bactéricides qui ont une action toxique directe sur l'agent pathogène, des antibiotiques bactériostatiques qui eux limitent le développement des micro-organismes.

Différentes classes d'antibiotiques existent de nos jours sur le marché. Chacune peut présenter une sensibilité variable à l'alimentation du patient.

1) Les antibiotiques de structure beta-lactamine.

C'est un groupe très large au sein duquel on retrouve de nombreuses familles d'antibiotiques dont les deux plus importantes sont les pénicillines et les céphalosporines. Ces molécules de structure beta-lactamine sont les plus utilisées aujourd'hui.

a) Les pénicillines.

Structure :

Les pénicillines ont été découvertes à la fin du XIXème siècle par Ernest Duchesne. Leurs propriétés ont été mises en évidences en 1928 par Alexander Fleming. Elles n'ont cependant été purifiées puis utilisées qu'à partir de 1940.

Les différentes familles de pénicilline ont toutes en commun la structure chimique suivante, appelée 6 APA ou acide 6 aminopénicillanique:

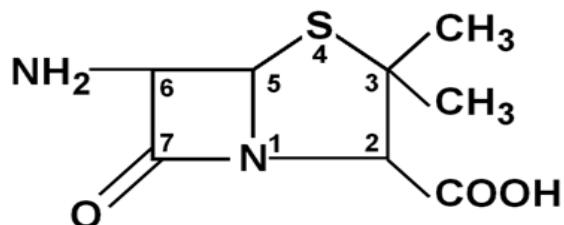


Figure n°13: Structure de l'acide 6 aminopénicillanique

A partir de cette structure, on peut distinguer différentes familles de pénicillines selon la nature des radicaux pouvant s'y greffer:

-Les pénicillines G et V, sont les premières à avoir été découvertes. Ce sont des pénicillines dites «naturelles», synthétisées par des champignons microscopiques de la famille des *Penicillium*.

La pénicilline G ou benzylpénicilline n'est administrable que par voie intraveineuse et ne diffuse pas à travers les méninges. La modification de la chaîne latérale par hémisynthèse donne naissance à la pénicilline V (phénoxyméthylpenicilline) plus stable, qui est alors administrable par voie orale (avec une biodisponibilité de 50%). Ensuite par adjonction de procaïne on obtient l'extencilline, ce qui ralentit son absorption et lui permet aussi de diffuser dans le LCR. (28)

Cependant le spectre d'action de ces premières pénicillines est relativement étroit notamment à cause des mécanismes de résistance développés par certaines bactéries.

-Les pénicillines M ont la particularité de résister aux pénicillinases et sont donc actives sur les staphylocoques. La première qui a été découverte est la méthicilline, administrable par voie intraveineuse uniquement, elle présentait une toxicité rénale importante et a été retirée du marché.

L'oxacilline et la cloxacilline quant à elles sont administrables par voie orale, elles sont encore utilisées (Bristopen et Orbénine) mais présentent des biodisponibilités respectives de 30% et 60%, elles sont comme la pénicilline G, mais dans une moindre mesure, sensibles aux sucs gastriques. Il est donc nécessaire de les prendre à jeun ou à distance des repas. Par ailleurs, cette faible absorption par voie orale ne permet pas de les utiliser pour des infections graves car le temps de contact à concentration efficace est trop insuffisant. Il faut alors les administrer par voie intraveineuse. (29)

-Les pénicillines A (ou aminopénicillines) telles que l'amoxicilline et l'ampicilline présentent à la fois une résistance au sucs gastriques (donc une biodisponibilité de 90% par voie orale), un spectre élargi avec une activité plus forte sur les streptocoques ainsi qu'une bonne diffusion dans le LCR.

La résistance aux sucs gastriques s'explique notamment par la présence d'une chaîne latérale aminée.

Toutefois de nombreuses résistances sont apparues face à ces molécules. Ces résistances s'expliquent par la synthèse par les microorganismes de beta-lactamases, qui sont des enzymes contenues dans l'espace entre la paroi et la membrane plasmique (espace périplasmique). Ces enzymes dégradent les pénicillines, en provoquant l'ouverture du cycle beta-lactame et les empêchent d'exercer leur action.

-Autres pénicillines: Ticarcilline et ureidopenicillines notamment, il faut savoir que ces pénicillines ont des demi-vies courtes et sont très instables en milieu acide, elles ne sont donc utilisées que par voie intraveineuse.

Tableau III: Spectre d'action des familles de pénicillines

| Penicillines | Spécialités | Spectre |
|--|--|---|
| Pénicillines V ou phenoxyethylpénicillines | Oracilline | Gram +, bactéries anaérobies, certains Gram+ |
| Pénicillines M | Oxacilline (Bristopen) Cloxacilline (Orbenine) | Spectre des Benzylpénicillines, staphylocoques aureus et epidermitis |
| Pénicillines A ou Aminopenicillines | Amoxicilline +acide clavulanique (Augmentin) Ampicilline (Totapen) | Spectre des Benzylpénicillines, cocci gram-, certaines entérobactéries (E.coli, P.mirabilis, salmonella shigella) |

Mode d'action :

Leur mode d'action est un effet bactériostatique. Les pénicillines empêchent la paroi des bactéries pathogènes de se structurer. Ces composés inhibent la formation de liaisons inter-peptidoglycanes entravant ainsi l'élaboration du peptidoglycanne, macromolécule pariétale responsable de la rigidité et de la résistance des bactéries aux chocs osmotiques.

Le cycle beta-lactame s'interpose entre l'enzyme responsable de la synthèse de la paroi,

la transpeptidase et son substrat, le peptidoglycanne. (30)

Phénomènes de résistance: (31)

Au cours des traitements, de nombreuses résistances sont apparues face à ces molécules. Ces résistances s'expliquent par la synthèse par les microorganismes de bêta-lactamases, qui sont des enzymes contenues dans l'espace entre la paroi et la membrane plasmique (espace périplasmique). Ces enzymes dégradent les pénicillines, en provoquant l'ouverture du cycle bêta-lactame et les empêchent d'exercer leur action.

Ces résistances peuvent être naturelles ou acquises.

La résistance naturelle des bactéries aux antibiotiques est illustrée à travers le spectre d'activité des différents antibiotiques, mais parfois il y a apparition d'une résistance chez certaines souches qui étaient auparavant sensibles. On parle de résistance acquise.

L'acquisition de résistance se fait par des mécanismes génétiques de mutation, ces mutations peuvent avoir une origine chromosomique ou extra-chromosomique. Dans le premier cas la résistance est transmise seulement aux générations suivantes alors que dans le second cas le gène de résistance, codant par exemple pour une enzyme pouvant détruire un antibiotique, est porté par un plasmide. Ce plasmide est transféré entre les bactéries lors des phénomènes de conjugaison.

En outre, les bactéries peuvent posséder de nombreux plasmides et un plasmide peut présenter de nombreux gènes de résistance.

La naissance des résistances est souvent due à l'emploi abusif des antibiotiques pour des affections qui ne le nécessitent pas, ceci entraîne alors un phénomène de sélection des souches résistantes.

Face à ce problème les antibiotiques peuvent être associés à des inhibiteurs des bêta-lactamases comme l'acide clavulanique dans Augmentin (acide clavulanique et amoxicilline). (32)

Incidence de l'alimentation :

Il ressort de ce que nous venons de décrire que les pénicillines présentent une sensibilité marquée aux sucs gastriques; un pH acide est responsable d'une dégradation de certaines molécules en particulier celles des premières générations.

C'est pourquoi il est conseillé de prendre les pénicillines en dehors du repas pour éviter un

environnement acide lié au phénomène de digestion. Cependant, comme de nombreux antibiotiques, les pénicillines peuvent chez certains patients entraîner des troubles digestifs liés directement à leur activité. Ils s'attaquent aux bactéries saprophytes intestinales et génèrent le plus souvent des diarrhées et des douleurs abdominales.

Dans de telles situations, on conseillera, notamment pour les molécules les moins sensibles à l'acidité de l'estomac et présentant une bonne biodisponibilité (comme l'amoxicilline) de les prendre au cours du repas.

Il faut donc concilier de façon optimale biodisponibilité du médicament antibiotique et intensité des troubles digestifs associés.

Pour pallier aux problèmes digestifs on peut associer des médicaments tels que ultra-levure ou lacteol, qui permettent de reconstituer la flore intestinale ou tout simplement consommer des yaourts qui présentent le même avantage. (33)

b) Les céphalosporines

Structure :

Les céphalosporines constituent l'autre grande classe des beta-lactamines.

Face à l'augmentation des résistances aux pénicillines, ils constituent une alternative intéressante.

La première molécule qui a été découverte est la céphalosporine C en 1945. Sa structure, qui n'a été déterminée qu'en 1961 présente de grandes similitudes avec les pénicillines, en particulier le noyau de base qui est l'acide 7-aminocéphalosporanique:

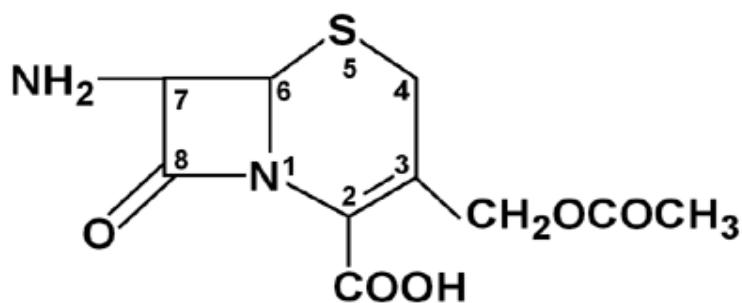


Figure n°14 : Structure de l'acide 7-aminocéphalosporanique

Au niveau thérapeutique, on distingue 4 générations de céphalosporines. Les trois premières peuvent être administrées par voie orale et injectable tandis que la dernière ne comprend que des molécules injectables. La classification rapportée dans le tableau n°IV repose plus sur le spectre d'action que sur des analogies structurales. (34)

Tableau IV : Familles de céphalosporines et spectre d'action.

| Céphalosporine | DCI/Specialité | Spectre |
|--|---|--|
| Première génération C1G | Cefaclor (Alfatil) Cefadroxil (Oracefal) | Spectre étroit: cocci gram+ et quelques Gram- (certaines entérobactéries) |
| Deuxième génération C2G | Cefuroxime axetil (Zinnat) | Spectre élargi vers les Gram- |
| Troisième génération C3G | Cefpodoxime (Orelox) Cefixime (Oroken) | Forte activité sur les Gram- (CMI très basses) Pseudomonas (ceftazidine) |
| Quatrième génération C4G (IV seulement) | Cefepime | Très large spectre Bien résistante aux céphalosporinases des entérobactéries et du bacille pyocyanique. |

Mode d'action :

Les céphalosporines, comme les pénicillines, agissent au niveau de la paroi bactérienne des agents pathogènes, elles exercent un effet bactériostatique en empêchant la biosynthèse du peptidoglycanne mais elles ont aussi un effet bactéricide.

Cinétique : (35)

Les céphalosporines ont la propriété de bien résister aux sucs gastriques. Ceci résulte de la présence d'un groupe aminé en alpha sur le substituant 7-acyle, et d'un groupe non chargé en 3 ce qui rend la molécule plus hydrophile.

En outre les céphalosporines présentent une analogie structurale avec les tripeptides, cela leur permet d'utiliser les mêmes systèmes de transport que les dipeptides. Ainsi,

contrairement aux pénicillines, elles peuvent être administrées par voie orale sans pour autant posséder une chaîne aminée latérale (cf ampicilline)

Cependant les céphalosporines sont très mal absorbées au niveau intestinal car elles sont pour la plupart ionisées à ce niveau et leur structure hydrophile limite alors leur absorption.

Signalons enfin que certaines céphalosporines sont estérifiées sur le radical carboxylique. Ces molécules sont ainsi plus lipophiles et passent plus facilement au travers des membranes lipidiques intestinales.

Ces céphalosporines estérifiées sont des prodrogues qui ne sont activées que lorsqu'elles traversent les structures pariétales bactériennes par l'hydrolyse de la chaîne ester, c'est le cas notamment du cefpodoxime (Orelox).

Une fois absorbées, les céphalosporines diffusent dans les différents compartiments de l'organisme, mais ne s'y concentrent pas. Elles passent plus facilement la barrière hémato encéphalique que les pénicillines, elles seront donc utilisées de manière préférentielle dans les cas de méningites.

Il faut également souligner que l'élimination des céphalosporines est rapide, en général de 30 minutes à deux heures (sauf pour la ceftriaxone 6 à 8 h). Cette rapidité d'élimination est liée directement à leur faible fixation aux protéines plasmatiques.

Les traitements impliquent donc des prises répétées et une bonne observance pour maintenir une concentration efficace optimale.

Il faut aussi noter que des résistances aux céphalosporines existent de la même façon que pour les pénicillines, les bactéries produisent des céphalosporinases qui dégradent l'antibiotique.

Incidence de l'alimentation:

Compte tenu de ce que nous venons de rapporter, l'alimentation peut également influer sur la biodisponibilité des céphalosporines, et ce de manière variable selon la structure de la molécule.

Au cours d'une étude menée en 2004, les auteurs (36) se sont penchés sur la biodisponibilité de comprimés de cefaclor lorsque celui-ci est associé à des repas de différentes natures.

Les résultats établissent que le cefaclor présente une biodisponibilité maximale lorsqu'il est absorbé en association avec un repas végétarien et non gras, à contrario la biodisponibilité est minimale lorsque le repas est gras et non-végétarien.

Néanmoins cette influence de l'alimentation varie pour une C3G comme le cefpodoxime. En 1995, en effet, une étude a établi que la biodisponibilité du cefpodoxime était nettement amélioré lorsqu'il était administré pendant ou peu après un repas. (37)

Ceci s'explique par la présence sur la molécule d'une chaîne ester, qui augmente le caractère lipophile de la molécule et qui facilite le passage de la barrière intestinale en présence d'aliments qui induisent un milieu lipophile.

On conseillera donc au patient d'associer l'administration orale de céphalosporines à une prise alimentaire.

2) Les Cyclines

Structure (38)

Les premières molécules de cette famille ont été isolées à partir de souches du genre *Streptomyces*. On distingue aujourd'hui deux familles correspondant à deux générations :

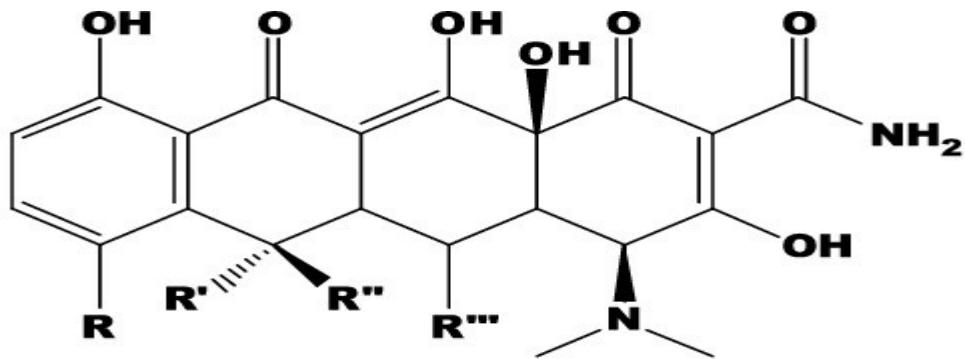
-La première génération rassemble la tétracycline, l'oxytétracycline et la chlortétracycline.

-La seconde génération rassemble des dérivés hémisynthétiques. Ces derniers sont largement utilisés aujourd'hui (doxycycline, minocycline ...)

La structure de base des tétracyclines correspond à un noyau à quatre cycles de type naphtacène-carboxamide.(Figure n°15).

Ce noyau porte différents substituants -OH (hydroxyles), -CH₃ (méthyles) Cl(chlore) et =CH₂ (méthylène) qui modulent les propriétés hydrophiles et/ou lipophiles de la molécule.

La présence des substituants OH et Cl tend à rendre la molécule hydrophile, en revanche les substituants CH₃ et =CH₂ rendent la molécule hydrophobe.



| | R | R' | R'' | R''' |
|-------------------|---------------------|------------------|-----|------|
| Tetracycline | -H | -CH ₃ | -OH | -H |
| Chlortetracycline | -Cl | -CH ₃ | -OH | -H |
| Oxytetracycline | -H | -CH ₃ | -OH | -OH |
| Demeclocycline | -Cl | -H | -OH | -H |
| Minocycline | -N(Me) ₂ | -H | -OH | -H |
| Methacycline | -H | =CH ₂ | - | -OH |
| Doxycycline | -H | -CH ₃ | -H | -OH |

Figure n°15: Structure des différentes cyclines

Mode action : (39)

Les cyclines ont une action bactériostatique. Elles bloquent la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité 30s des ribosomes bactériens.

Les cyclines agissent au niveau intracellulaire des bactéries, elles passent la barrière de l'enveloppe cellulaire grâce à un système de transport actif transmembranaire.

Le spectre d'action antimicrobien des cyclines était initialement large mais il s'est considérablement réduit du fait de l'apparition de résistance plasmidique.

Par ailleurs les cyclines ont une très bonne diffusion tissulaire sauf au niveau des méninges. Elles ont une affinité particulière pour le tissu osseux et le tissu dentaire en croissance.

Les cyclines passent également la barrière placentaire, leur administration est donc déconseillée pendant la grossesse.

Les cyclines sont majoritairement éliminées par voie rénale ce qui implique une surveillance particulière en cas d'insuffisance rénale.

Les cyclines de seconde génération ont une demi-vie supérieure à celles de première génération, elles imposent un nombre de prises moins important lors d'un traitement.

Cinétique : (39,40)

Il convient de faire particulièrement attention avec les cyclines de première génération, leur absorption n'est que de 50 %. Ce problème disparaît avec la deuxième génération.

Il est également important de savoir que cette absorption est encore diminuée lors de la prise conjointe d'antiacide, de sel de fer, ou de calcium contenu par exemple dans le lait. Ceci concerne en fait tous les éléments cationiques susceptibles d'être en contact avec l'antibiotique, et que l'on retrouve dans de nombreux aliments ou médicaments.

En effet les cations ont tendance à former des complexes par chélation avec les atomes d'oxygène présents sur la molécule. Cette formation de complexes limite de façon notable leur absorption et donc leur biodisponibilité. Comme rapporté dans le schéma de la figure n°16, la chélation du calcium avec la tétracycline s'effectue sur les oxygène 1 et 12, et entre les oxygène 10 et 11 de la molécule.

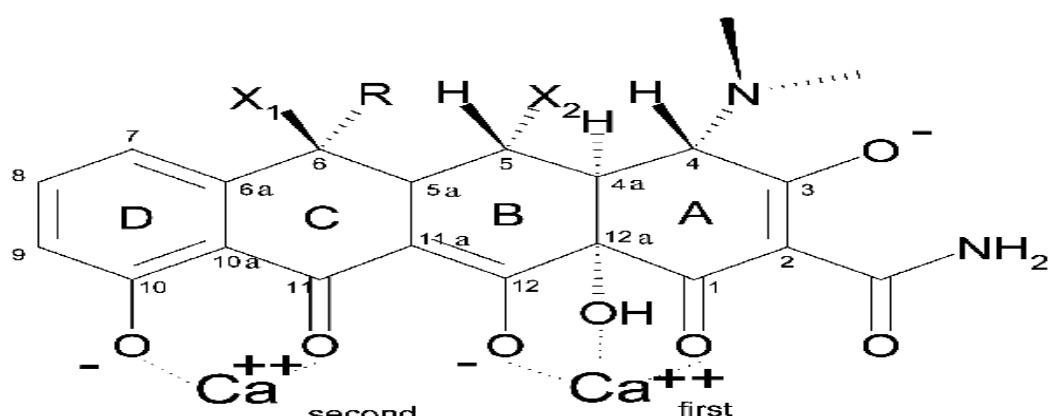


Figure n°16 : Chélation par le calcium d'une molécule de tétracycline

Incidence de l'alimentation : (41)

De ce que nous venons de décrire, il est évident que les aliments interfèreront sur la biodisponibilité des cyclines.

Il faut éviter toutes les sources de calcium (lait, yaourt...) zinc. Il est évident que des médicaments contenant des cathions (Rubozinc) doivent être pris à distance.(40)

Les cyclines de première génération entraînent également des troubles digestifs qui sont liés à leur nature antibiotique.

Quant aux cyclines de seconde génération, et en particulier la doxycycline, elle doit être prise avec un grand verre d'eau sans s'allonger après pour écarter tout risque d'ulcération

oesophagienne.

A toutes fins utiles, signalons que des restrictions, non pas seulement alimentaires devront être imposées à savoir :

Pour toutes les cyclines, il convient de ne pas les administrer chez l'enfant de moins de 8 ans ainsi que chez la femme enceinte et allaitante. On expose l'enfant à des dépôts dentaires (coloration des dents) et osseux de l'antibiotique . Il y a également un risque tératogène pour le foetus.

Il faut recommander d'éviter toute exposition solaire, surtout en cas de traitement avec la doxycycline ou la minocycline; on observe en effet des photosensibilisations après absorption de ces molécules.

3) Les macrolides, lincosamides, synergistines et les kétolides

Ce sont d'une part des molécules naturelles et d'autre part les molécules obtenues par hémisynthèse.

Structure:

Ces trois groupes d'agents antibactériens ont été rassemblés bien qu'il s'agisse de familles qui ont des structures chimiques différentes. En revanche elles présentent en fait toutes les trois un mécanisme d'action et un spectre antibactérien similaire. (42)

Notons qu'un nouveau groupe a fait son apparition au coté des macrolides, il s'agit des kétolides. Ils sont considérés comme des macrolides de dernière génération.

Les macrolides présentent tous un macrocycle avec une fonction lactone comportant 14, 15 ou 16 carbones. Sur ce macrocycle s'associent deux ou plusieurs sucres dont l'un ou plus sont aminés, ce qui explique le caractère basique des macrolides.

La première molécule qui fut découverte et isolée en 1952 à partir de *Steptomyces Erythreus*, est l'érythromycine.

Les autres macrolides ont été obtenus par hémisynthèse à partir de dérivés naturels comme l'érythromycine. (43)

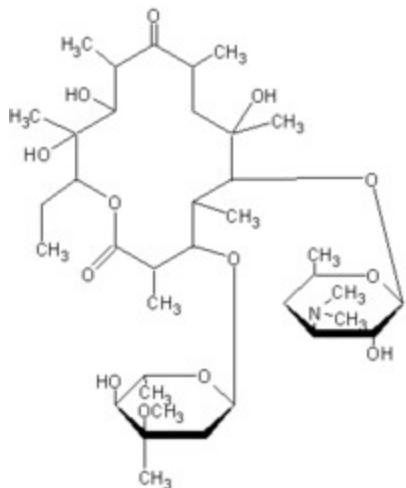


Figure n° 17: Structure de l'erythromycine

Les lincosamides constituent un groupe restreint, de deux molécules, la lincomycine et la clindamycine. Ce dernier dérivé (7-chloro-7-déoxy-lincomycine) est aujourd'hui le plus utilisé car c'est le plus actif.

La structure des lincosamide est différente de celle des macrolides classiques, en effet elle ne présente pas de cycle lactonique mais une liaison amide. (44)

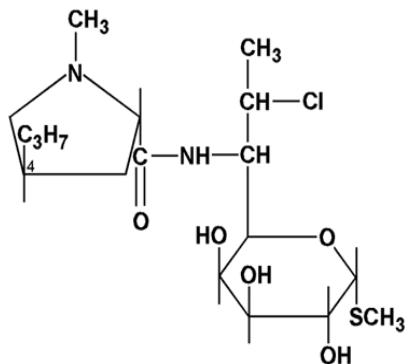


Figure n° 18: Structure de la clindamycine

Les synergistines appelées aussi streptogramines sont obtenues par hémisynthèse et constituent au niveau thérapeutique un groupe de 2 molécules, à savoir la pristinamycine seule molécule destinée à la voie orale, et la quinupristine/dalfopristine, molécule destinée à la voie parentérale. (45)

Les kétolides constituent la dernière classe des macrolides mise sur le marché. Ce sont des 3 keto-macrolides portant en plus sur la molécule naturelle de base qu'est

l'érythromycine, différents substituants dont un groupement méthyl en 6-O. Le seul représentant de cette classe est la télithromycine (Ketek)

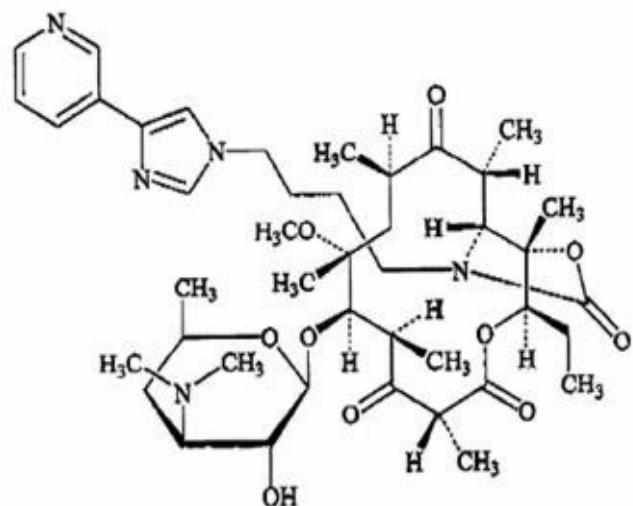


Figure n°19 : Structure de la telithromycine

Mode d'action :

Les macrolides ont le même mode d'action. Ils agissent sur le ribosome bactérien, en se fixant sur la sous-unité 50s au niveau du site P. Ils bloquent de cette façon l'action de la transpeptidase qui permet le transfert des acides aminés sur la chaîne protéique en cours de formation.

Selon leur concentration et le germe, les antibiotiques de ce groupe auront une activité bactériostatique ou bactéricide. (46)

Signalons que les kétolides se distinguent des autres macrolides car ils présentent deux points d'ancrage au niveau de la peptidyltransférase et empêchent l'assemblage des 2 sous-unités ribosomales. Ils possèdent une activité antibactérienne supérieure à celle des autres classes, et ils exercent une action antibactérienne sur davantage de souches pathogènes. (47)

Cinétique :

L'absorption des macrolides varie selon la nature des molécules. L'érythromycine, première molécule du groupe, est en partie absorbée par l'intestin grêle. Toutefois elle est sensible

à l'acidité, aussi, les sucs gastriques peuvent dégrader le macrocycle comme schématisé ci après:

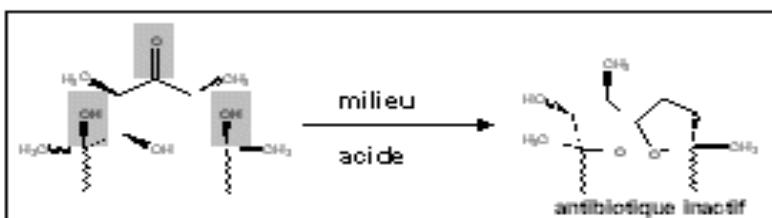


Figure n°20 : Dégradation de l'erythromycine en milieu acide

Pour les autres molécules du groupe, ce phénomène a été évité par la synthèse de structures plus stables en milieu acide, notamment en supprimant la fonction cétone en C9 ou en méthylant la fonction hydroxyle en C6.

En ce qui concerne les lincosamides, la lincomycine n'est pratiquement plus utilisée, elle ne présente une résorption digestive que de l'ordre de 20 à 30 %. La clindamycine en revanche a une excellente résorption par voie orale, elle est en effet de plus de 90%. (48)

Quant à la seule synergistine, à savoir la pristinamycine, administrée par voie orale, elle a une résorption moyenne, de l'ordre de 15 à 20% et une diffusion tissulaire excellente mais ne diffuse cependant pas dans le LCR. (49)

Les macrolides sont de puissants inhibiteurs enzymatiques. Aussi est-il nécessaire d'être attentif lors d'un traitement parallèle et en particulier si des médicaments à marge thérapeutique étroite sont concernés.

Au niveau du plasma, les macrolides se lient aux alpha-globulines. Ils diffusent très bien au niveau des bronches et on les retrouve dans le foie, les reins, la rate et les poumons. (50)

Spectre d'action et résistance

Dans le tableau n°V, nous avons regroupé les principales molécules de type macrolide administrées par voie orale et leur spectre d'action.

Tableau V : Spectre d'action des macrolides et apparentés administrés par voie orale

| | Spectre antibactérien | Principales molécules utilisées en thérapeutique (voie orale) |
|---------------|--|--|
| Macrolides | <ul style="list-style-type: none"> -Cocci Gram+: Strepto et Staph MetiS : B.pertussi,H.pylori,C.diphtheriae -Bactéries intracellulaires (sauf bacilles Gram-): Chlamydiae, Mycoplasma, Toxoplasma gondii | <ul style="list-style-type: none"> Erythromycine (Egery,Erythrocine) Spiramycine (Rovamycine) Roxithromycine (Rulid) Clarithromycine (Naxy,Zeclar) Azithromycine(Zithromax) |
| Lincosamides | Germes anérobies Gram-, Staph MetiS et streptocoques | Clindamycine (Dalacine) |
| Synergistines | <ul style="list-style-type: none"> Staph(y compris MetiR) Anaérobies Gram+ et Gram - Pneumocoques penicillines R | Pristinamycine (Pyostacine) |
| Kétolides | <ul style="list-style-type: none"> Activité égale voire supérieure à l'érythromycine vis-à-vis des germes sensibles Sensibilité de S.pneumoniae | Télithromycine (Ketek) |

Incidence de l'alimentation: (51)

L'influence de l'alimentation est à considérer différemment selon que l'on a affaire aux différents macrolides et dérivés apparentés.

L'érythromycine est sensible à l'acidité gastrique, c'est pourquoi dans le but d'assurer une biodisponibilité optimale il est conseillé de la prendre à distance des repas, c'est à dire une

heure avant le repas.

Pour les autres macrolides, qui sont moins sensibles, on peut les prendre jusqu'à un quart d'heure avant le repas.

Notons que la spiramycine et l'azithromycine ont une activité identique qu'elles soient prises ou non au cours d'un repas.

Pour la pristinamycine, compte tenu des troubles digestifs qu'elle peut engendrer, il est conseillé de la prendre pendant les repas.

De la même façon que la spiramycine et l'azithromycine, la prise d'aliments n'influence pas la biodisponibilité des kétolides. (52)

4) Les quinolones

Structure : (53)

Les quinolones rassemblent dans une classe très large des agents anti-infectieux obtenus par synthèse chimique. Dès 1958 des auteurs se sont aperçus qu'un produit secondaire de la synthèse de la chloroquine, la 7 chloro-quinoline, présentait une activité bactéricide

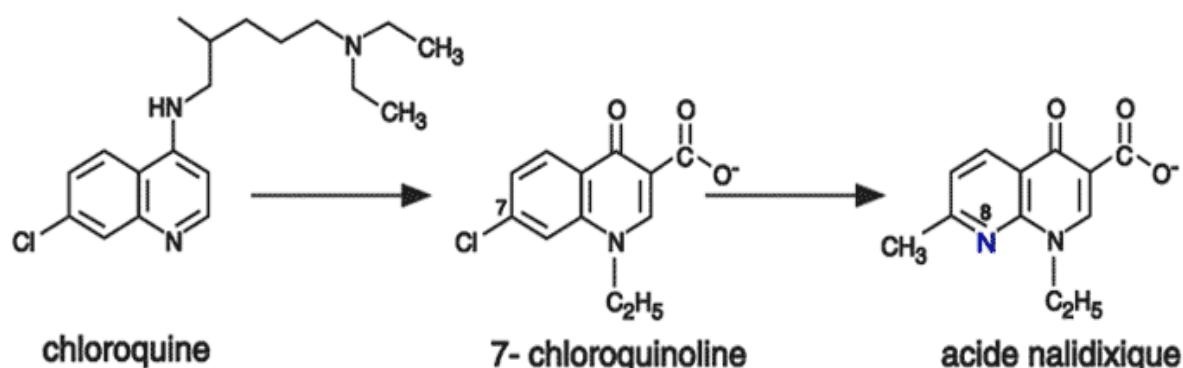


Figure n°21 : Voie de synthèse de l'acide nalidixique à partir de la chloroquine

Comme schématisé figure n°21, c'est à partir de la chloroquine qu'a été synthétisée en 1962 la première quinolone, à savoir l'acide nalidixique.

On peut également citer l'acide pipémidique qui présente une demi-vie augmentée et une activité contre *Pseudomonas aeruginosa*.

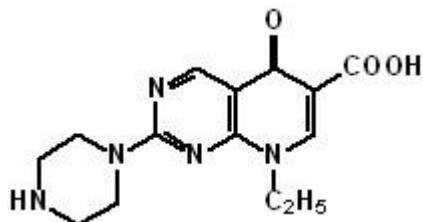


Figure n°22: Structure de l'acide pipémidique

De nombreuses molécules ont ensuite suivi, on dénombre ainsi aujourd'hui quatre générations de quinolones.

A la première génération s'est ajoutée vers les années 80 la deuxième génération qui possède un atome de fluor en position 6, ce sont les fluoroquinolones. La molécule la plus connue est la ciprofloxacin. Cette dernière est largement utilisée pour lutter contre les infections urinaires.

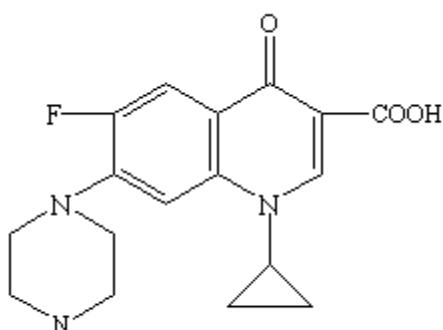


Figure n°23: Structure de la ciprofloxacine (53A)

Quant aux troisièmes et quatrièmes générations de quinolones, beaucoup plus récentes, elles ont des propriétés pharmacocinétiques ainsi qu'un spectre d'action plus vastes. Parmi elles on peut citer la lévofloxacine (Tavanic) très efficace sur les infections respiratoires ou encore la moxifloxacine (Izilox).

Ces nouvelles molécules sont moins présentes en France qu'à l'étranger. Les autorités sanitaires françaises leur reprochent notamment de nombreux effets secondaires relatifs à cette famille de molécules.

A ce sujet ; rappelons que la trovafloxacine de Pfizer a fait l'objet d'un scandale au Nigéria où ont été effectués des essais cliniques illégaux en 1996, et qui ont été responsables de décès et de nombreux effets secondaires. (54)

Les fluoroquinolones peuvent entraîner de graves effets secondaires, dont les plus importants sont des tendinopathies, arthralgies, mais aussi des problèmes de

photosensibilisation qui peuvent conduire à des affections cutanées graves. (55)

Mode d'action : (56)

Les quinolones et fluoroquinolones exercent leur action sur l'ADN gyrase (topoisomérase II) et la topoisomérase IV, qui sont des enzymes catalysant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien. Une fois fixées au complexe "Enzyme-ADN", ces molécules inhibent l'enroulement de la double hélice et induisent des cassures au niveau de la chaîne hélicoïdale. C'est cet effet sur l'ADN qui explique leur activité bactéricide.

Cinétique : (57)

De façon générale, les quinolones sont bien absorbées (entre 60 et 80%), les concentrations sériques sont optimales entre 1 à 4 h après ingestion et le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (sauf pour l'acide nalidixique et la fluméquine).

Une amélioration tant de la distribution que de la diffusion au fil des différentes générations de molécules a été observée. En effet, la première génération diffuse mal en dehors de l'arbre urinaire (d'où les indications restreintes pour cette famille).

Pour les générations suivantes les demi-vies d'élimination sont plus longues d'où une fréquence d'administration moindre (une dose quotidienne unique est suffisante aujourd'hui). En outre, les concentrations plasmatiques sont en général plus élevées avec les nouvelles molécules, le pouvoir bactéricide est de ce fait plus important. Enfin le volume de distribution est également accru, il en résulte une meilleure pénétration tissulaire.

Quant à l'élimination, les voies varient selon les molécules. L'élimination peut être hépatique, rénale ou les deux à la fois, un ajustement de la posologie doit donc être imposé selon l'état physiologique du patient.

Spectre d'action et résistance

Initialement les premières quinolones présentaient un spectre d'action qui était réduit aux infections urinaires. Les générations suivantes ont vu leur spectre s'élargir et sont aujourd'hui majoritairement prescrites pour les infections des voies aériennes voire des infections cutanées légères.

Le tableau n° VI résume l'évolution du spectre d'action pour les différentes générations de quinolones.

Tableau VI : Spectre d'action des différentes générations de quinolones.

| Classes | Agents | Spectre d'activité | | | |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|--------|-----------|------------|
| | | Gram + | Gram - | Atypiques | Anaérobies |
| Première génération | Acide nalidixique (Negram) | - | +++ | - | - |
| | Acide pipémidique (Pipram) | | | | |
| Deuxième génération | Norfloxacine (Noroxine) | + | +++ | + | + |
| | Ciprofloxacine (Ciflox) | | | | |
| Troisième génération | Levofloxacine (Tavanic) | ++ | ++ | +++ | - |
| Quatrième génération | Moxifloxacine (Izilox) | +++ | ++ | +++ | ++ |
| | Trovafl oxacine (Trovan)* | +++ | +++ | +++ | +++ |

* Non disponible sur le marché français

A propos des phénomènes de résistance, ils sont variables pour les quinolones et impliquent des mutations chromosomiques chez les agents pathogènes.

Ces mutations peuvent porter sur les gènes codant pour les topo-isomérasées, il y a diminution de la liaison de l'antibiotique à l'enzyme (mutée).

Il peut également s'agir de mutations limitant la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ou à l'inverse une mutation facilitant son expulsion.

Enfin de nombreuses souches résistantes sont apparues à cause de l'utilisation importante des fluoroquinolones en médecine vétérinaire. (58)

Incidence de l'alimentation :

Les quinolones et fluoroquinolones peuvent être administrées pendant ou en dehors des repas, leur biodisponibilité n'est pas modifiée lors de la consommation d'aliments. Il faut cependant noter que pour certaines molécules comme la péflacine, une prise avec des aliments est conseillée pour éviter les problèmes digestifs associés.

On note également que la ciprofloxacin diminue de façon significative l'activité du cytochrome P 450 1A2, qui métabolise notamment la théophylline et la caféine. C'est pourquoi il est nécessaire de préciser au patient de modérer sa consommation de café lors d'un traitement à la ciprofloxacin, le taux de caféine risquant d'augmenter, et d'entraîner nervosité, insomnies et palpitations.

Une étude réalisée sur six volontaires sains ayant reçu une dose unique de caféine après avoir été traités par la norfloxacin, l'acide pipémidique ou un placebo, démontre une différence significative du métabolisme de la caféine. Les patients traités par ces antibiotiques présentent des AUC (aires sous la courbe) plus importantes et une clairance inférieure pour la caféine que les patients traités par placebo, ce phénomène est plus marqué pour l'acide pipémidique que pour la norfloxacin.

5) Dérivés phosphoniques

Structure :

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide atypique. Découverte en 1969 par Hendlin, elle est produite par des bactéries du genre *Streptomyces* et par *Pseudomonas Aeruginosa*.

C'est un dérivé de l'acide phosphonique, plus précisément l'acide L-cis 1-2 epoxy-propyl

phosphonique. Il présente une fonction époxyde dont la présence détermine l'activité antibiotique.

La fosfomycine administrée par voie orale et sous forme monodose (Monuril, Uridoz) est souvent destinée au traitement des infections urinaires.

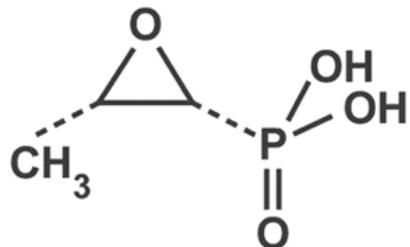


Figure n°24: Structure de la fosfomycine

Mode d'action : (59)

La fosfomycine agit en inhibant la synthèse du peptidoglycanne. Elle présente une structure proche du PEP (phosphoénolpyruvate) et interagit avec la pyruvate-UDP-N-acetyl glucosamine transférase.

Elle bloque ainsi la synthèse de l'acide N acetyl muramique qui est un composant essentiel du peptidoglycanne.

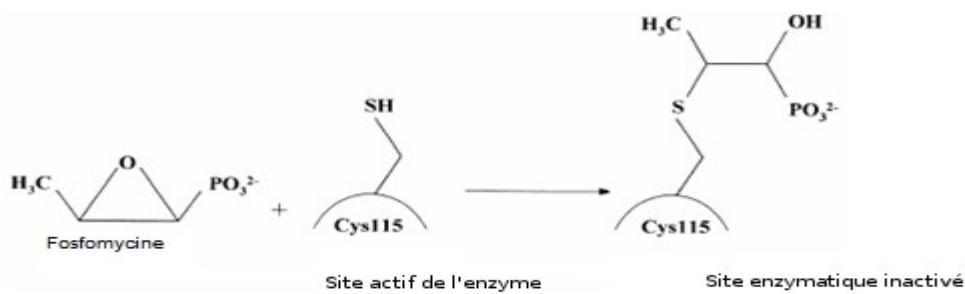


Figure n° 25: Action de la fosfomycine sur la la pyruvate-UDP-N-acetyl glucosamine transférase.

Cinétique : (60)

La fosfomycine seule est très mal absorbée au niveau digestif, aussi est-elle souvent associée au trométamol, une molécule, qui par son rôle de tampon, permet de stabiliser le

pH digestif. Sa faible masse moléculaire (138 Da) lui confère une diffusion uniforme dans la plupart des tissus (os, LCR, sécrétions bronchiques....)

La fosfomycine n'est pas métabolisée, elle est éliminée à 80% par voie urinaire.

Spectre d'action et résistance:

Le spectre d'action de la fosfomycine est large. Elle est efficace contre des cocci et des bacilles gram + et - .

Quant au phénomène de résistance rappelons que l'ensemble des étapes de synthèse du peptidoglycanne se déroule au niveau intracellulaire. Ceci implique que l'antibiotique doit pénétrer dans la cellule pour exercer son action. Aussi observe-t-on souvent des phénomènes de résistance basés sur la modification des systèmes de transport de la fosfomycine au sein de la cellule bactérienne (notamment celui du L glycerophosphate).

Incidence de l'alimentation : (61)

La fosfomycine présente une faible absorption, ce qui nécessite pour assurer une biodisponibilité optimale de prendre cet antibiotique à jeun ou à au moins 2 ou 3 heures de distance des repas.

Une étude sur des volontaires sains démontre que la prise ou non d'un repas influe significativement sur la biodisponibilité de l'antibiotique. Les auteurs ont notamment constaté que les valeurs de Cmax étaient de 12,1 µg/mL (+/- 0,6) sans aliments et de 7,8 µg/mL (+/- 1,6) après un repas.

En outre, dans le cas d'une infection urinaire, il sera conseillé de prendre la fosfomycine le soir au coucher dans le but de maintenir l'antibiotique au niveau urinaire le plus longtemps possible.

6) Les sulfamides

Structure: (62)

Dès 1935 trois chercheurs de l'institut Pasteur de Paris démontrent que le pouvoir

antibactérien d'un colorant azoïque (le Prontosil) est dû à la composante p-aminobenzènesulfonamide qu'il comporte, également appelée sulfamide.

Par extension, les sulfamides caractérisent une famille d'agents antibactériens souvent utilisés pour lutter contre certaines infections urinaires. Un sulfamide est souvent associé à une molécule de la famille des 2,4 diaminopyridines le triméthoprime, une autre molécule bactériostatique.

Aujourd'hui le principal sulfamide encore utilisé par voie orale pour ses propriétés anti-infectieuses est le sulfamethoxazole. Celui-ci se trouve associé au triméthoprime dans des spécialités telles que le Bactrim et l'Eusaprim.

La structure du sulfamethoxazole est comparable de celle à l'acide para-aminobenzoïque et est présentée avec le triméthoprime dans la figure n°26:

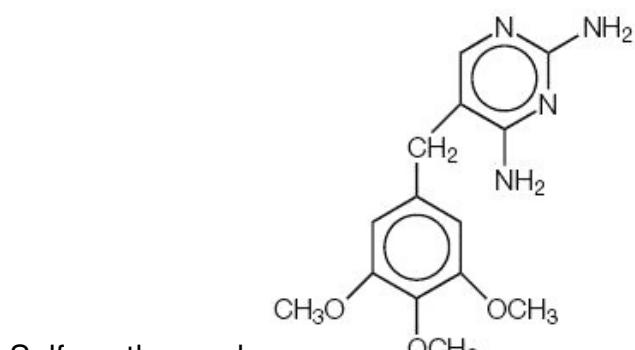
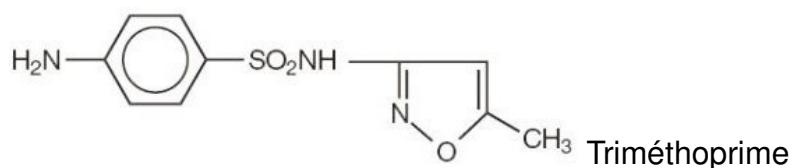


Figure n°26: Structures du sulfamethoxazole et du triméthoprime

Mode d'action: (63)

Les sulfamides ont un mode d'action de type bactériostatique. Ils interviennent sur la croissance bactérienne en agissant comme antimétabolites. La bactérie pour sa croissance synthétise de l'acide folique, et pour cela, elle a besoin de p-aminobenzamide. C'est à ce niveau que le sulfamide agit, car très proche structurellement du p-aminobenzamide il se substitue à lui et bloque la formation d'acide folique empêchant ainsi la bactérie de développer.

Pour améliorer l'activité des sulfamides, on leur adjoint un composé de la famille des 2 4 diaminopyridines, le triméthoprime (Figure n°26). Il présente également une activité bactériostatique de part son inhibition sélective de la dihydrofolate réductase bactérienne.

L'association des deux composés présente alors une activité bactéricide et le risque d'apparition de résistances est diminué.

Cinétique : (3)

Administrés par voie orale le sulfamethoxazole et le triméthoprime sont absorbés à 90%, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 2 et 4 heures.

Les demi-vies respectives du sulfamethoxazole et du triméthoprime varient respectivement entre 9 et 11 heures, et entre 10 et 12 heures; avec des valeurs plus faibles chez l'enfant.

Les principes actifs diffusent rapidement vers le LCR, les poumons, la prostate; le liquide séminal les sécrétions vaginales et l'os.

Quant à son élimination, le médicament est principalement excrété par la voie urinaire (80% de la dose administrée en 72 heures) et faiblement par voie biliaire.

Incidence de l'alimentation : (64)

D'après les recommandations du laboratoire, la prise des sulfamides (Bactrim et Eusaprim) est conseillée au cours du repas. On trouve également de nombreuses références conseillant des prises après le repas. Il faut à ce sujet faire remarquer qu'il n'y a que très peu de différences entre une prise au repas et une prise après le repas, tant que celle-ci se fait dans l'heure qui suit la fin du repas.

Pour le Bactrim certaines intolérances ont été rapportées celles-ci étant dues semble-t-il à la présence de saccharose comme excipient.

L'Eusaprim ne contient pas de saccharose et ne génère pas ce type de problème. Il faut donc recommander d'utiliser plus particulièrement Eusaprim chez les patients souffrant d'une telle intolérance.

7) Les agents anti-tuberculeux

Historique : (65)

La tuberculose, affection bactérienne, fut au début du 20^{ème} siècle un problème majeur de santé publique. Elle reste toujours d'actualité car une recrudescence des cas de

tuberculose est rapportée de nos jours. L'agent pathogène est une mycobactérie, *Mycobacterium tuberculosis*, appelé également bacille de Koch.

Pour la forme humaine de la tuberculose, l'homme est l'unique réservoir du germe et constitue le principal vecteur de la maladie ; cependant des transmissions vers l'homme de la forme bovine de la maladie dues à *Mycobacterium bovis* ont également été observées.

La tuberculose est en général localisée au niveau des poumons, mais elle peut entraîner par dissémination sanguine des affections extra pulmonaires notamment des atteintes osseuses, ganglionnaires ou même cardiaques (péricardite tuberculeuse).

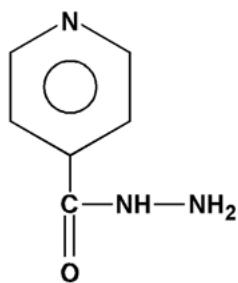
De nos jours grâce au traitement antituberculeux, la maladie a pratiquement disparu dans les pays développés (environ 2 cas pour 100000 habitants) mais elle reste très présente dans les pays en voie de développement. Selon les données officielles, la tuberculose a fait 5.6 millions de morts en 2006. Il faut donc rester vigilant tant au niveau de la pratique médicale qu'au niveau de l'épidémiologie.

Le traitement antituberculeux est basé sur l'association de différentes molécules antibiotiques et comporte généralement deux phases, une phase d'initiation (associant jusqu'à 4 molécules) puis une phase de continuation (avec 2 molécules). Les deux phases peuvent s'étaler sur une durée totale allant de 6 à 9 mois en fonction de l'évolution de la réponse au traitement.

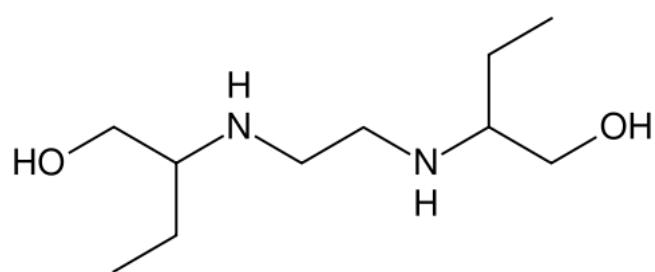
Structure et mode d'action :(66)

Les molécules qui ont une activité antituberculeuse ont des structures chimiques hétérogènes. Il est néanmoins possible de les regrouper en 2 grandes classes qui se distinguent par leur mode d'action (nous ne nous intéresserons ici qu'aux formes destinées à la voie orale) :

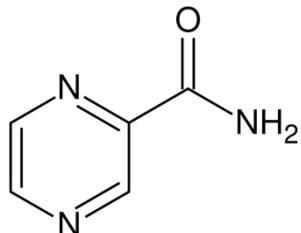
- Les agents agissant sur la paroi du bacille. Ce sont l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide. Leur action précise est mal définie mais il agiraient en inhibant la synthèse des acides mycoliques de la paroi des mycobactéries.



Isoniazide



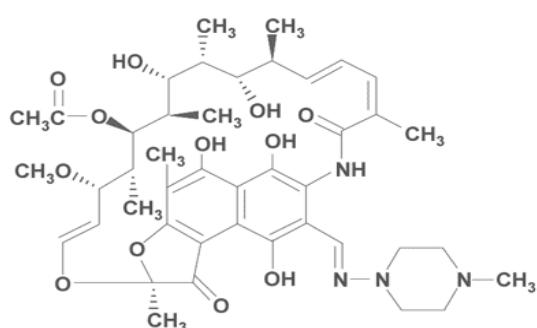
Ethambutol



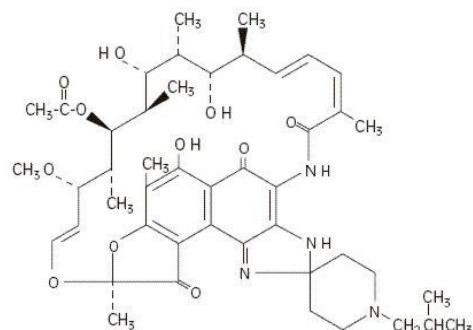
Pyrazinamide

Figure n°27: Structure des agents antituberculeux agissant sur la paroi du bacille

- Les agents agissant au niveau de la synthèse des acides nucléiques. Ce sont des inhibiteurs de la transcription, il s'agit de la rifampicine et la rifabutine. Ces molécules se fixent sur la sous unité b de la RNA polymérase bactérienne, bloquent ainsi la fixation d'ADN et par conséquent la transcription. Ces molécules ont d'ailleurs l'avantage de ne présenter que peu d'affinité pour la polymérase humaine.



Rifampicine



Rifabutine

Figure n°28: Structure des agents antituberculeux inhibant la transcription

Cinétique: (65)

Les propriétés pharmacocinétiques des molécules antituberculeuses ont entre elles de nombreuses analogies. Elles ont toutes l'avantage d'être bien résorbées par voie orale, ce qui est favorisé à jeun. Quant à leur distribution, elle est assez bonne tant au niveau tissulaire qu'au niveau intracellulaire.

S'agissant de leur métabolisme, la plupart des molécules subissent une activation au niveau du foie. Il est également important de signaler que la rifampicine et la rifabutine sont de puissants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, ce qui peut induire de nombreuses interactions médicamenteuses.

L'élimination se fait surtout par voie urinaire pour la rifadine, le pyrazinamide et l'ethambutol.

La rifabutine et l'isoniazide sont majoritairement éliminés par voie biliaire. Les demi-vies d'élimination sont en général inférieures à 6h sauf pour la rifabutine (35-40h).

Effets secondaires :

Les anti-tuberculeux provoquent fréquemment de sérieux effets secondaires. En effet, selon une étude canadienne menée entre 1990 et 1998 qui portait sur 430 patients tuberculeux, plus de 37 personnes (soit environ 9%) ont développé une réaction sévère suite à la prise de leur traitement. (67)

Le tableau suivant résume les principaux effets secondaires des agents antituberculeux pris par voie orale:

Tableau XI: Effets secondaires des agents tuberculeux pris par voie orale.

| Molécules | Spécialités | Effets secondaires |
|--------------|--|---|
| Isoniazide | Rimifon : cp 150mg, 50mg | Troubles digestifs Polynévrites Périarthrites Toxicité hépatique |
| Rifampicine | Rifadine : gel 300mg, susp. Buv. Rimactan : gel 300 mg | Coloration rouge des urines et larmes Accidents immuno- allergiques graves si l'administration est discontinue Hépatotoxicité |
| Ethambutol | Dexambutol :cp 250 mg Myambutol :cp 400 mg | Névrile optique rétrorbulbaire Troubles digestifs Réactions allergiques |
| Pyrazinamide | Pirilène : cp 500 mg | Hyperuricémie et arthralgies Intolérance digestive Toxicité hépatique dose- dépendante |
| Rifabutine | Ansatipine : gel 150mg | Coloration des urines, des larmes et des selles Rash cutané, Uvéite |

Incidence de l'alimentation :

Dans le cadre d'un traitement antituberculeux, un élément important à retenir est le moment de prise des médicaments.

Les données bibliographiques indiquent que l'isoniazide et la rifampicine voient leurs concentrations plasmatiques fortement diminuées lorsqu'ils sont administrés avec des repas riches en graisses. Une étude donne des résultats qui révèlent des diminutions

respectives de Cmax de 51% et 36% pour l'isoniazide et la rifampicine. Il y a aussi des diminutions de 9% et 10% pour l'AUC de ces mêmes molécules par comparaison avec une prise à jeun. (68-69)

L'ethambutol pour sa part est moins sensible aux aliments ; en effet une diminution de seulement 17% de Cmax est notée lors de la prise avec un repas gras et il n'y a pas de modification de l'AUC par rapport à une prise à jeun. (70)

Le pyrazinamide ne présente de son coté qu'un faible délai d'absorption lorsqu'il est administré avec des aliments. (71)

Il faut donc vivement conseiller de prendre l'ensemble des médicaments antituberculeux à jeun de façon à assurer une biodisponibilité optimale.

Une notion supplémentaire et importante doit être retenue concernant l'isoniazide et les interactions avec les aliments contenant de l'histamine. (72)

L'isoniazide est l'un des agents anti tuberculeux les plus efficaces. Les principaux effets secondaires de l'isoniazide sont connus mais les interactions que ce dernier peut présenter avec des composés de l'alimentation le sont moins.

Ainsi l'isoniazide peut interagir avec des aliments contenant de grandes quantités d'histamine et/ou de tyramine, car il entraîne une inhibition du métabolisme de ces amines biogènes.

L'histamine est une amine biogène qui provoque des vasodilatations et augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins. La vasodilatation entraîne une diminution des résistances périphériques et donc une diminution de la pression artérielle.

Or le métabolisme de l'histamine est catalysé par les MAO (monoamines oxydases) et dans une moindre mesure par les DAO (diamines oxydases)

La tyramine présente des propriétés sympathomimétiques indirectes. La tyramine est également métabolisée par les MAO; mais lorsqu'elle n'est pas soumise à leur action, elle rejoint la circulation sanguine et entraîne la libération de norépinephrine par les terminaisons nerveuses sympathiques et d'épinephrine par les glandes adrénalines. (73)

Une intoxication à l'histamine ou à la tyramine peut donc survenir chez les patients traités par l'isoniazide car ce dernier inhibe les MAO et DAO. Les manifestations sont des maux de tête, des palpitations, des sueurs froides, des diarrhées, des hypotensions ou

encore un prurit. (74)

Les intoxications par l'histamine et la tyramine non métabolisées sont similaires, donnant pratiquement les mêmes symptômes. Elles se différencient cependant du fait que, lors de l'intoxication par la tyramine, il y a augmentation de la pression artérielle alors que l'intoxication par l'histamine, au contraire entraîne une diminution de la pression artérielle.

Parmi les aliments contenant des amines biogènes nous devons citer :

Les fromages qui peuvent contenir de l'histamine et de la tyramine à des taux très variables selon les variétés, et qui peuvent causer des intoxications chez les patients sous isoniazide. (75)

Il faut par ailleurs signaler que la teneur de tyramine contenue dans les aliments tend à augmenter, lorsque ceux-ci ont vieilli ou ont fermenté. En effet la tyramine est le produit de la décarboxylation de la tyrosine, réaction catalysée par une décarboxylase.

Certains poissons sont également connus pour contenir de taux élevés d'histamine. Il s'agit en particulier de ceux appartenant à la famille des scombridés (notamment le thon rouge et le maquereau) mais il y a aussi d'autres espèces comme l'espadon ou le saumon australien. La présence d'histamine dans les poissons est consécutive à la transformation par une bactérie de l'histidine en histamine ; ces transformations sont dues à des histidine décarboxylases des bactéries. Ces bactéries peuvent proliférer lorsque le poisson est conservé dans de mauvaises conditions. Il faut noter que même si les bactéries sont détruites par la cuisson, l'histamine, petite molécule stable présente dans le poisson, est résistante à la chaleur ; cuire le poisson ne réduit donc pas le risque d'empoisonnement à l'histamine. (74)

Pour les boissons, le vin rouge contient également de la tyramine, aussi n'est-il pas surprenant que des intoxications semblables aux précédentes aient été décrites. (74)

B) Antifongiques.

Généralités:

Le terme agent antifongique regroupe un ensemble de molécules destinées à lutter contre les infections induites par les champignons filamenteux, les levures ou les moisissures.

Ces infections peuvent être locales, affectant la peau, les cheveux ou les ongles, il s'agit alors de dermatophytoses ou de pityriasis versicolor. Cependant les mycoses peuvent aussi être plus profondes et graves comme c'est le cas des candidoses, des aspergilloses ou encore des cryptococcoses.

De nos jours de nombreuses mycoses sont recensées et sont qualifiées d'exotiques car elles étaient auparavant peu fréquentes en France.

Même si les mycoses peuvent atteindre toutes les personnes, en règle générale les affections mycosiques les plus graves et les plus profondes ont tendance à toucher les malades immunodéprimés.

Dans l'arsenal des agents antifongiques on distingue globalement trois grandes classes : les polyènes, les azolés et les « autres antifongiques ». Certains agents sont d'origine naturelle, d'autres sont obtenus par synthèse ou hémisynthèse.

Les agents antifongiques constituent une classe à part dans la thérapie anti-infectieuse, car les champignons pathogènes ont une structure très différente de celle des bactéries. Les champignons sont des eucaryotes, leur enveloppe cellulaire est très épaisse et constituée de chitine (dans la paroi), et de phospholipides et stérols (dans la membrane) qui sont absents chez les bactéries. Les antibiotiques antibactériens classiques sont donc inefficaces. Cependant les agents antifongiques ont une toxicité importante pour l'homme, leur administration devra être bien contrôlée.

1) Les polyènes:

Structure:

Dans ce groupe, deux représentants sont dignes d'intérêt dans la thérapeutique

contemporaine, il s'agit de l'amphotéricine B et de la nystatine

Ces molécules appartiennent à la famille des macrolactones polyéniques. Ce sont des macrolides comprenant un cycle lactone et une chaîne carbonée avec des doubles liaisons conjuguées.

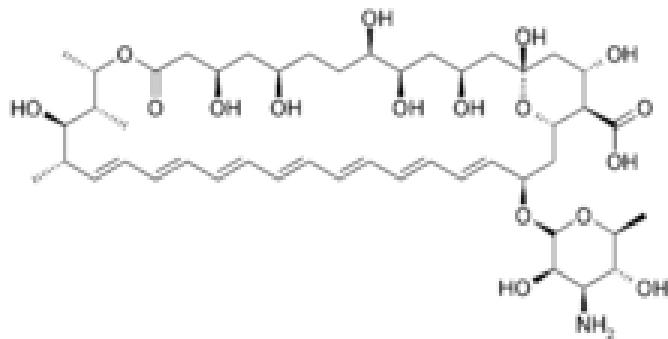


Figure n°29: Structure de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B que l'on trouve dans la spécialité Fungizone est produite naturellement par fermentation de *Streptomyces nodosus*.

Mode d'action :

Son mécanisme d'action cible la membrane fongique et entraîne une augmentation de la perméabilité de cette même membrane par formation d'un complexe avec l'ergostérol. Il s'en suit la mort de la cellule fongique par déplétion en potassium. (76)

Spectre d'action :

L'amphotéricine B présente un spectre d'action très large et agit sur la plupart des microorganismes dont la membrane est riche en ergostérol. *Candida*, *Aspergillus* et *Streptococcus neoformans* sont notamment très sensibles à cet agent.

Incidence de l'alimentation:

La demi vie de l'amphotéricine B est longue (entre 24 et 48h) mais son absorption digestive est quasi nulle, c'est pourquoi la forme orale (sirop) est destinée au traitement

local des mycoses digestives. Il est important de signaler que la prise d'amphotéricine B dans le contexte d'une affection locale doit se faire à distance des repas. En effet son action est uniquement locale et comme la molécule est assez hydrophobe, les aliments auront tendance à diminuer son action. (77)

Les formes intraveineuses de l'amphotéricine B sont réservées aux infections graves car les effets secondaires sont importants, outre une toxicité rénale dose dépendante l'injection entraîne des réactions immédiates (fièvre, frissons, nausées...).

Cependant de nouvelles formes galéniques permettent aujourd'hui de limiter ces effets indésirables, l'amphotéricine B est couplée à un vecteur lipidique, comme dans Ambisome (couplage à un liposome) ou dans Abelcet (couplage à des rubans). Cela dit ces traitements sont très onéreux et peinent à se développer. (78)

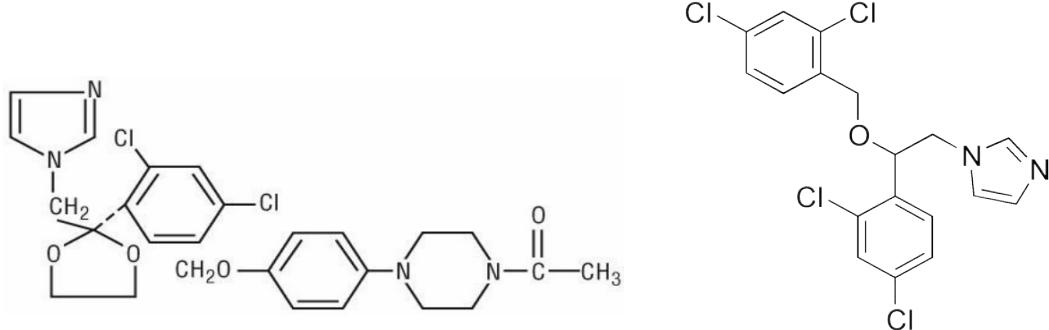
2) Les dérivés azolés

Structure :

Les Azolés sont apparus dans la thérapeutique antifongique vers le milieu des années 70. Ils regroupent un ensemble de molécules, comprenant des imidazolés ou des triazolés plus généralement appelés conazolés.

Les azolés sont utilisés en usage topique mais ils présentent un intérêt certain dans la thérapeutique antifongique systémique en remplacement de l'amphotéricine B qui génère trop d'effets secondaires à ce niveau. (79)

Le premier azolé de synthèse est le miconazole, qui a une structure imidazolée tout comme le kéroconazole. (Voir figure n°30)



Ketoconazole

Miconazole

Figure n° 30: Structure du kéroconazole et du miconazole

Ces antifongiques ne sont pratiquement plus utilisés par voie orale car la structure imidazole subit une inactivation métabolique trop importante due à l'effet de premier passage hépatique. On leur préfère la structure triazolée qui a une biodisponibilité plus intéressante. Le fluconazole, l'itraconazole ou encore le voriconazole font partie des triazolés (Figure n°30)

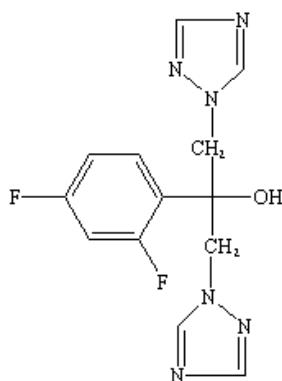


Figure n°31: Structure du fluconazole (72)

Enfin le posaconazole est une molécule triazolée récente, présentant une activité supérieure aux autres triazolés et particulièrement indiquée dans les affections résistantes aux autres traitements ou chez les patients immunodéprimés.

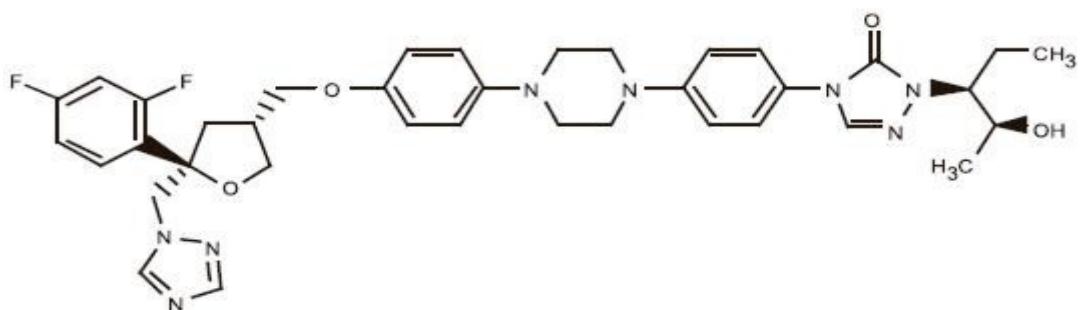


Figure n° 32: Structure du posaconazole (73)

Mode d'action : (80, 81)

Le mode d'action des azolés repose sur l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol.

L'inhibition porte sur une enzyme de type cytochrome P 450: la lanostérol alpha déméthylase, qui permet la transformation du lanosterol en ergostérol

L'action des azolés se concentre au niveau des cytochromes P 450 CYP 3C4 et CYP 2C19. Rappelons que ces cytochromes interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments (anticoagulants, immunosupresseurs...) et un phénomène d'interaction peut avoir lieu lors d'un traitement avec ces médicaments et avec un azolé.

Les azolés présentent donc un potentiel d'inhibition variable selon les molécules et leurs cibles

Kétoconazole > Itraconazole > Voriconazole > Fluconazole

Spectre d'action et résistance :

Le spectre des azolés est large avec des différences marquées selon les agents.

Le tableau ci-dessous décrit le spectre d'action des principales molécules

Tableau VII : Spectre d'action des azolés

| | Candida albicans | Candida Glabrat a | Candida Krusei | Cryptococcus neoformans | Aspergillus |
|-------------------------|------------------|-------------------|----------------|-------------------------|-------------|
| Kétoconazole (Nizoral) | +++ | + | - | + | - |
| Fluconazole (Triflucan) | +++ | + | - | +++ | - |
| Itraconazole (Sporanox) | +++ | + | - | ++ | +++ |
| Voriconazole (Vfend) | +++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| Posaconazole (Noxafil) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |

Il faut hélas également noter l'existence, comme pour les antibiotiques antibactériens, de mécanismes de résistances aux antifongiques. Il s'agit le plus souvent de systèmes d'efflux (pompe facilitant l'expulsion de l'antifongique) ou d'une modification de la cible du médicament, impliquant une diminution de l'affinité de ce dernier.

Cinétique :

Les différents agents azolés possèdent des propriétés pharmacocinétiques significativement différentes entre eux.

Les premières molécules mises sur le marché sont très mal absorbées. Le miconazole n'a une biodisponibilité que de 25% à 30%, aussi n'est-il plus utilisé. Il en est de même pour le kétoconazole.

Par ailleurs les antifongiques, exception faite du fluconazole, se fixent fortement aux protéines plasmatiques; la diffusion dans les différents compartiments de l'organisme est quant à elle variable selon les molécules et conditionne plus ou moins les indications thérapeutiques. Ainsi le miconazole et le kétoconazole diffusent bien dans les tissus tels que les poumons, les reins ou le foie mais très mal vers le LCR.

Le kétoconazole diffuse bien dans la salive d'où son utilisation contre les candidoses

buccales.

L'itraconazole diffuse largement dans le tissu cérébral et présente une activité antifongique intéressante dans le cadre des cryptococcoses méningées

Le fluconazole est hydrophile, de ce fait il diffuse bien dans les liquides de l'organisme (LCR, salive, liquide péritonéal), il possède donc une activité intéressante pour les méningites d'origine fongique.

Incidence de l'alimentation:

Pour le kétoconazole il faut noter que l'absorption est meilleure en milieu acide (la prise d'une boisson acidulée est donc recommandée.)

L'itraconazole et le fluconazole voient leur absorption non modifiée par le pH gastrique en revanche il n'en est pas de même lors de la prise d'aliments. Une étude réalisée sur 24 sujets sains auxquels on a administré ou non des repas ainsi que 100 mg de fluconazole et 100 mg d'itraconazole démontre que les deux molécules réagissent différemment. Les concentrations maximales (Cmax) et aires sous la courbe (AUC) pour le fluconazole ne sont pas significativement différentes entre les sujets à jeun et les sujets ayant pris un repas, cependant pour l'itraconazole on observe une baisse de 40% de ces mêmes paramètres chez les sujets à jeun.

Cette étude démontre que l'itraconazole a une meilleure biodisponibilité lorsqu'il est accompagné d'un repas. Il faut néanmoins retenir que cela concerne la forme solide, c'est-à-dire en comprimé. La forme buvable de l'itraconazole doit être prise en dehors des repas. (82)

Pour le voriconazole, une étude prouve que l'absorption est diminuée et que la biodisponibilité est réduite d'environ 22% quand il est associé à un repas. Il est donc conseillé de prendre le voriconazole au moins une heure avant ou une heure après un repas. (83)

Enfin le posaconazole, pour une obtenir une activité satisfaisante doit être administré avec un repas ou un complément nutritionnel selon les indications du laboratoire.

3) Autres antifongiques systémiques pris par voie orale

A côté des deux familles étudiées ci dessus, il existe d'autres agents antifongiques à usage systémique largement utilisés en France. Ces derniers sont prescrits pour lutter contre les dermatophytes, champignons kératinophiles responsables de mycoses de la peau et des phanères lorsque les traitements locaux s'avèrent inefficaces.

Nous retiendrons à ce niveau deux dérivés:

a) La Terbinafine (Lamisil)

Structure:

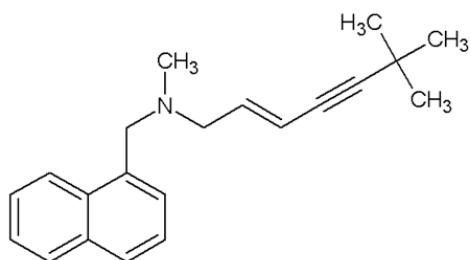


Figure n° 33: Structure de la terbinafine

Cet antifongique de synthèse appartient à la famille des allylamines.

Mode d'action:

Son mode d'action est basé sur l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire au stade de l'époxydation grâce à son action sur une enzyme, la squalène époxydase. Cette action est différente de celle des azolés, elle se situe tout au début de la chaîne de synthèse de l'ergostérol.

Cinétique :

La structure lipophile de la terbinafine rend sa distribution tissulaire plutôt importante, vers tous les compartiments de l'organisme, avec une accumulation particulière au niveau des tissus cutanés, car l'accès à la peau est double. On distingue en effet, une diffusion à partir du système vasculaire directement vers le derme et l'épiderme, ainsi qu'une diffusion

via le sébum et les follicules pileux à la peau aux cheveux.

Incidence de l'alimentation

Par voie orale, en regard de sa structure lipophile il faudra conseiller de prendre la terbinafine au cours des repas, de préférence des repas gras.

b) La griséofulvine (Griseofuline)

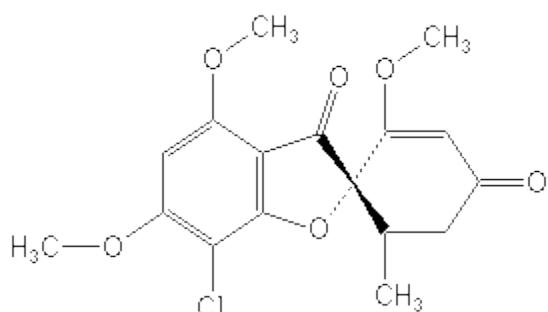


Figure n°34: Structure de la griséofulvine

La griséofulvine est un agent antifongique obtenu par fermentation de plusieurs souches de *Penicillium griseofulvum*. Son spectre d'action est restreint, limité uniquement aux dermatophytes.

Mode d'action:

Cet antifongique agit au niveau de la multiplication des cellules fongiques en inhibant la polymérisation de la tubuline elle a donc un même mode d'action que la colchicine mais sur un site différent.

Cinétique :

La griséofulvine n'est pas absorbée localement, elle doit donc être administrée par voie orale. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 80 %. La molécule présente une affinité particulière pour la kératine, et l'incorporation de la griséofulvine dans la kératine de cellules saines prévient la contamination fongique.

La résorption de la griséofulvine est variable, la forme micronisée offre une meilleure biodisponibilité.

Incidence de l'alimentation:

Des études datant des années 60 démontrent que comme de nombreux antifongiques, la griséofulvine est mieux absorbée si celle-ci est administrée avec un repas riche en graisses.

Cependant une nouvelle formulation galénique permettant de s'affranchir de ces contraintes alimentaires est en cours d'élaboration.

Une étude japonaise datant de décembre 2007 met en évidence l'intérêt des SEDDS (Self Emulsifying Drug Delivery System) ou système auto émulsifiant de dispensation du médicament dans le cadre des traitements impliquant des molécules hydrophobes.

Selon cette étude il semble que la griséofulvine sous forme de SEDDS (non micronisée) présente une absorption similaire à la griséofulvine administrée avec un repas gras. (84)
Enfin il faut savoir que la griséofulvine présente un risque non négligeable de réaction antabuse si elle est prise avec des boissons alcoolisées.

C Les antirétroviraux.

Historique

Les antirétroviraux constituent une classe thérapeutique récente dont l'objectif principal est d'enrayer la prolifération du virus du Syndrome de l'ImmunoDéfice Acquise (SIDA), de rétablir le système immunitaire du malade et ainsi de prévenir les maladies opportunistes qui constituent l'élément aggravant de toutes les infections par le VIH.

Ces molécules qui sont obtenues par synthèse appartiennent à différentes familles chimiques et sont regroupées en 4 grandes classes selon leur mode d'action.

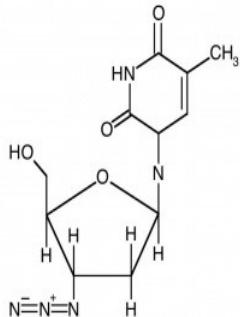
On distingue les inhibiteurs nucléosidiques (et nucléotidiques) de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la fusion. (85)

Il faut également savoir que le traitement en monothérapie par une seule de ces molécules est insuffisant pour contrôler l'affection et améliorer les fonctions immunitaires des patients. De plus cela tendrait à favoriser l'apparition de résistances au traitement. C'est pourquoi, en règle générale, les traitements sont administrés sous forme de trithérapies associant plusieurs antirétroviraux. Il existe aussi mais plus rarement des quadrithérapies.

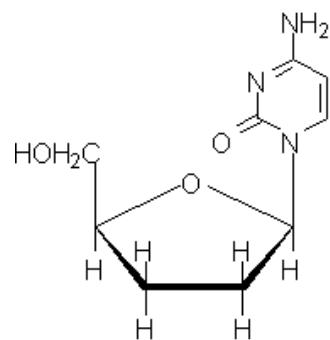
1) Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Structure:

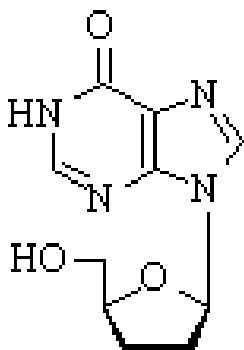
Les INTI sont des analogues nucléosidiques. Quatre dérivés possèdent dans leurs molécules une structure proche des bases pyrimidiques et deux possèdent dans leurs molécules des bases puriques. Tous portent un dérivé osidique de type pentose.



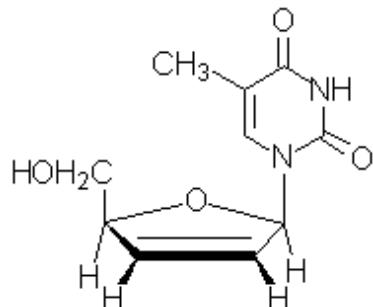
Zidovudine : 3'-azido-3'-déoxythymidine



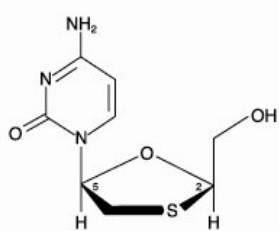
Zalcitabine : L-2',3'-didéoxycytidine



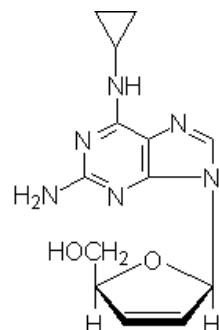
Didanosine : 2'-3'-dideoxyinosine



Stavudine : L 2',3'-dihydro-3'-déoxythymidine



Lamivudine : 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine



Abacavir : (*1S, cis*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol

Figure n°35: Structure des principaux INTI

Mode d'action :

Les INTI agissent en se liant à la transcriptase inverse et bloquent l'incorporation du nucléoside naturel dans l'ADN viral, ils empêchent ainsi la réplication du VIH. Il est intéressant de noter que les INTI ont beaucoup plus d'affinité pour la transcriptase inverse

que pour la polymérase humaine (environ 100 fois plus), ils présentent ainsi une activité spécifique sur la transcriptase inverse du virus et préservent l'activité des transcriptases de l'organisme. (86)

Les INTI sont les premières molécules qui se sont montrées efficaces dans le traitement des infections à VIH. Utilisée pour la première fois en 1987, la zidovudine (ou AZT) est un analogue nucléosidique de la thymidine. Une fois phosphorylé elle entre en compétition avec la thymidine triphosphate au niveau du site actif de la transcriptase inverse et bloque l'elongation du génome viral.

Les autres INTI agissent de la même façon mais se substituent à d'autres bases

Cinétique et effets secondaires : (87)

La biodisponibilité des INTI varie en fonction de la structure et de la solubilité de chaque molécule en particulier en milieu acide où le principe actif peut subir une hydrolyse.

Nous avons rapporté ces données dans le tableau VIII suivant :

Tableau VIII: Paramètres pharmacocinétiques des INTI

| Molécule | Zidovudine (AZT) | Lamivudine (3TC) | Didanosine (ddl) | Stavudine (d4T) | Zalcitabine (d4t) | Abacavir (ABC) |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|--|---|
| Spécialité | Retrovir | Epivir | Videx | Zerit | Hivid | Ziagen |
| Biodisponibilité | 60% | 80% | 40% | 80% | 85% | 75% |
| Demi-vie plasmatique | 1 à 1.5 h | 2 à 3 h | 1 à 2 h | 1 h1 à 1.5 h | 1.2 h | 0.8 à 1.5 h |
| Demi-vie intracellulaire | 3 à 5 h | 10-15 h | 15 à 20 h | 3 à 5 h | 6 h | 21 h |
| Métabolisme | Glucurono-conjugaison puis élimination rénale | Excrétion rénale | Excrétion rénale à 50% | Excrétion rénale à 80 % | Excrétion rénale à 70% | Excrétion rénale et métabolisme hépatique |
| Principaux effets secondaires | Myelotoxicité : Anémie, neutropénie, nausées, myopathies | Myélotoxicité en association avec AZT | Diarrhée pancréatite, neuropathie périphérique | Neuropathie périphérique, augmentation des transaminases | Neuropathie périphérique, stomatite, pancréatite | Réactions d hypersensibilité (fièvre, rash, nausées...) |

Incidence de l'alimentation :

La zidovudine est globalement bien absorbée, et après administration orale sa biodisponibilité est de l'ordre de 60%. De nombreuses études ont examiné l'effet des aliments sur l'absorption de la zidovudine et dans l'ensemble, les aliments (plus particulièrement les aliments gras) ont tendance à diminuer la vitesse d'absorption de la zidovudine mais n'ont pas d'influence sur la quantité totale absorbée (88-89)

C'est pourquoi la zidovudine peut être prise pendant ou en dehors des repas.

La lamivudine, administrée au cours d'un petit déjeuner normal présente par rapport à une prise à jeun une modification des paramètres cinétiques, avec une augmentation significative de Tmax, une diminution de Cmax mais aucune modification de l'AUC (90)

En d'autres termes il y a un délai plus important du pic d'absorption ainsi qu'une amplitude moindre mais il n'y a pas de modification du taux global d'absorption. L'effet de la prise alimentaire sur l'action de la lamivudine ne modifie donc pas l'état clinique des patients et en conséquence la lamivudine peut être prise pendant ou en dehors des repas.

Quant au Combivir, qui est l'association de zidovudine et de lamivudine, une étude similaire à la précédente montre également que l'alimentation n'a pas d'incidence sur l'action du médicament. (91)

La didanosine est différemment absorbée par l'organisme. Après une administration orale, en raison de sa faible solubilité en milieu acide, elle présente une biodisponibilité variant entre 25 et 43 %.

La forme galénique de la didanosine est particulière, il s'agit de comprimés qui sont associés à des tampons permettant de diminuer l'hydrolyse du principe actif en milieu acide.

L'alimentation diminue donc la biodisponibilité de la didanosine d'environ 50% vraisemblablement à cause de l'acidité et du retard de la vidange gastrique induits par la prise d'aliments (92)

Une étude menée sur des sujets sains démontre que quelle que soit la nature du repas (gras ou léger), l'alimentation entraîne une diminution de 20 à 25% de l'AUC pour la didanosine (93)

Une autre étude réalisée sur 10 patients séropositifs a démontré que les effets de l'alimentation sur la didanosine étaient minimes si celle-ci était administrée 30 à 60

minutes avant, ou 2 heures après un repas (94).

Les recommandations actuelles sont en accord avec ces conclusions, et il est préconisé de prendre la didanosine à jeun avec un peu d'eau 30 à 60 minutes avant, ou 2 heures après un repas.

La stavudine et la zalcitabine peuvent être administrés indifféremment pendant ou en dehors des repas (95-96-97)

L'abacavir est également insensible à la prise alimentaire (98) mais présente une interaction avec l'éthanol.

Une étude démontre en effet qu'en présence d'éthanol on observe une diminution de l'élimination de l'abacavir, avec une augmentation de 41% de l'AUC et de 26% de la demi-vie. (99)

La prise de boissons alcoolisées est donc proscrite lors d'un traitement par abacavir.

2) Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse:

Structure :

Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse présentent au sein de leur structure une molécule à base de purine, pas de sucre mais un radical phosphate.

Le seul analogue nucléosidique commercialisé à ce jour est le ténofovir (Viread) qui est un analogue de l'adénine. D'autres dérivés comme la fosalvudine sont en cours de développement.

Le tenofovir est administré sous forme de prodrogue, le tenofovir disoproxil; qui une fois absorbé, est hydrolysé puis subit deux phosphorylations. (voir figure n°35)

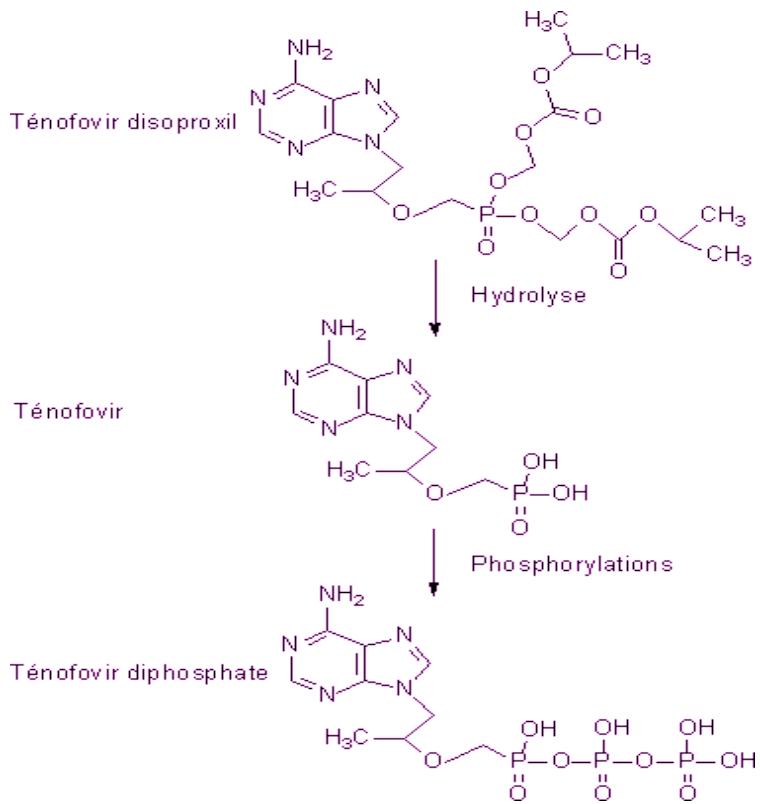


Figure n° 36: Schéma d'activation du Tenofovir

Mode d'action :

Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse fonctionnent comme les INTI décrits précédemment à la différence qu'ils possèdent déjà un phosphate. Il semblerait en effet que la première phosphorylation constitue un facteur limitant dans le métabolisme des analogues nucléosidiques; après un traitement à la zidovudine on observe un phénomène de diminution de la capacité des enzymes à phosphoryler les nucléosides. (100)

De la même façon que les INTI, le tenofovir présente une spécificité pour les enzymes virales et est peu actif sur les transcriptases humaines.

Cinétique : (101)

Le tenofovir présente une absorption à jeun d'environ 25% ce qui est relativement faible et explique en partie pourquoi il est toujours associé à d'autres molécules dans le cadre d'une thérapie antivirale.

La demi-vie intracellulaire du tenofovir est de 17 heures environ, ce qui permet une seule prise par jour et par ailleurs il est peu lié aux protéines plasmatiques (7.2%).

Le tenofovir n'interagit pas avec les cytochromes P450, son élimination est majoritairement rénale et associe filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Il peut exister à ce niveau un phénomène de compétition avec d'autres composés à élimination rénale.

De plus il convient de faire attention chez les patients dont la fonction rénale est dégradée (clairance inférieure à 50mL/min). Chez ces patients l'élimination des médicaments étant retardée il est nécessaire d'adapter les doses.

Incidence de l'alimentation: (101-102)

L'absorption du tenofovir est faible lorsque ce dernier est absorbé à jeun. Son absorption et par là sa biodisponibilité augmentera quand il est associé à un repas riche en graisses. En effet selon une étude, à la suite d'un repas relativement gras (700-1000 kcal), l'AUC du tenofovir a augmenté d'environ 40%, et la Cmax de 14%. Avec un repas non gras, l'absorption du tenofovir est faible et comparable à une administration à jeun.

Il faut également fortement insister sur une interaction non négligeable entre le ténofovir et la didanosine. Lorsque les deux antiviraux sont pris conjointement, le tenofovir entraîne une augmentation significative de l'AUC et des concentrations plasmatiques de didanosine. Bien que le mécanisme reste à élucider, il faut prescrire une diminution des doses de didanosine lorsque les deux antirétroviraux sont utilisés simultanément. La prise du médicament avec un repas gras est dans ce cas déconseillée.

3) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:

Structure :

Cette catégorie regroupe une trentaine de classes chimiques dont trois seulement sont commercialisées, la névirapine, la delavirdine et l'efavirenz.

Les structures sont très variées mais aucune ne présente d'analogie avec les nucléosides. Une nouvelle molécule, l'étravirdine est en attente d'une AMM pour 2008.

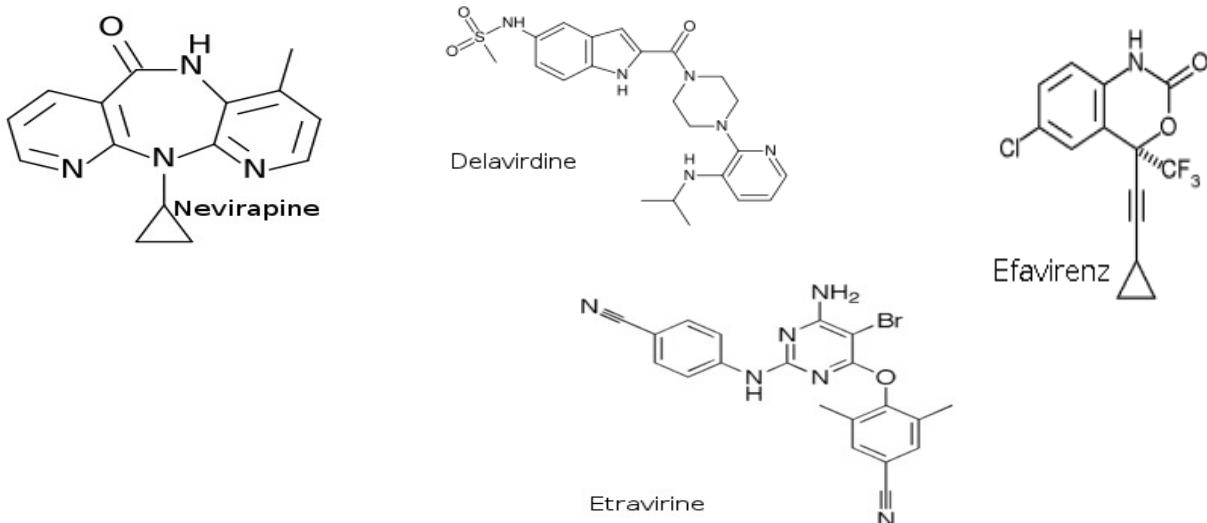


Figure n°37: Structure des principaux inhibiteurs non nucléosidiques

Mode d'action :

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) agissent différemment des précédentes molécules. Ils ne sont actifs que sur le VIH 1 et ce ne sont pas des analogues compétitifs de nucléosides, ils agissent de façon non- compétitive, sans interagir avec les nucléosides, substrats de l'enzyme. Ils exercent leur action en se fixant directement à proximité du site catalytique de la transcriptase virale; ils en modifient ainsi la conformation et inactivent l'enzyme.

Pharmacocinétique et effets secondaires:(103)

Les caractéristiques pharmacocinétiques ainsi que les principaux effets secondaires des INNTI sont résumés dans le tableau IX:

Tableau IX : Paramètres pharmacocinétiques des INNTI

| DCI | Delavirdine | Efavirenz | Nevirapine |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Spécialité | Rescriptor (en ATU nominative) | Sustiva Stocrin | Viramune |
| Biodisponibilité | 85% | 50% | 90% |
| Demi-vie plasmatique | 5 à 8 heures | 50 heures | 25-30 heures |
| Métabolisme | -Métabolisé par le cytochrome P450 -Excrétion urinaire à 50% -Excrétion fécale à 40-45% | -Métabolisé par le cytochrome P450 -Excrétion urinaire à 14-34% -Excrétion fécale à 16-61% | -Métabolisé par le cytochrome P450 -Excrétion urinaire à 80% -Excrétion fécale à 10% |
| Interactions médicamenteuses | -Inhibiteur du CYP 3A -Contre-indiqué avec : Simvastatine, atorvastatine, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, rifampicine, pimozide | -Inhibiteur/inducteur mixte du CYP3A -Contre-indiqué avec : Contraceptifs oestroprogesteratifs et saquinavir. Interaction avec voriconazole | -Inducteur du CYP 3A -Interactions possibles avec rifampicine, rifabutine, contraceptifs oraux et inhibiteurs de la protéase |
| Principaux effets secondaires | -Éruptions cutanées -Céphalées -Augmentation des transaminases | -Éruptions cutanées dans 10 à 20% des cas -Troubles neuro-sensoriels dans 50% des cas les premières semaines -Augmentation des transaminases | -Éruptions cutanées dans 10 à 25% des cas -Hépatites |

Incidence de l'alimentation:

En ce qui concerne la delavirdine, prise en dose unique il y a une diminution de l'AUC de 30% lorsqu'elle est administrée avec de la nourriture (104). Cependant dans le cadre d'un traitement permanent, bien que Tmax soit retardé, l'administration de delavirdine chez des patients à jeun ou pas n'entraîne pas de modifications significatives des concentrations efficaces. En conséquence, la delavirdine peut être prise pendant ou en dehors des repas. (105)

Concernant l'efavirenz, selon une étude récente, lorsqu'il est administré accompagné d'un repas gras (894kcal) ou d'un repas normal (440 kcal), on observe respectivement des augmentations de 22% et 17% de l'AUC, et de 39% et 51% de la Cmax par comparaison

avec une administration à jeun. (106)

Il est donc recommandé de prendre l'efavirenz en dehors des repas, de préférence au coucher pour éviter l'apparition d'effets secondaires désagréables.

Quant à la biodisponibilité de la nevirapine, elle n'est pas sensible à la prise alimentaire. Cette molécule peut donc être administrée indépendamment des repas autant pour la forme en comprimé que pour la forme en suspension. (107)

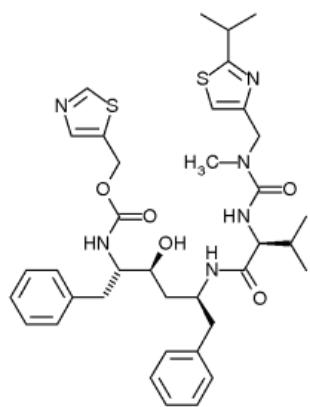
4) Les inhibiteurs de la protéase.

Structure : (108 , 109, 110)

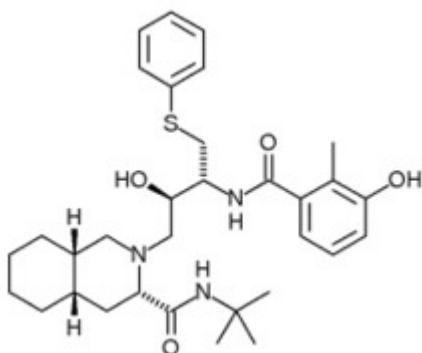
Les premiers inhibiteurs de la protéase mis sur le marché sont le saquinavir, le ritonavir et l'indinavir. Ces dérivés permettent d'améliorer le taux de lymphocytes CD4, mais leur nature peptidique limite leur biodisponibilité. Par la suite on a réussi à synthétiser des inhibiteurs peptidomimétiques (non peptidiques) moins sensibles par voie orale comme le nelfinavir ou l'amprenavir.

Parmi les molécules de dernière génération il faut citer l'atazanavir, et le tipranavir qui sont aussi de nature non peptidique.

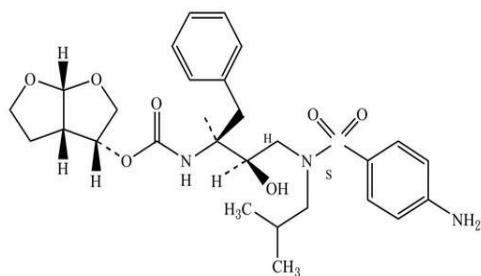
La dernière molécule, le darunavir est disponible en France depuis Mars 2007. Ce dérivé présente une efficacité accrue par comparaison aux autres IP.



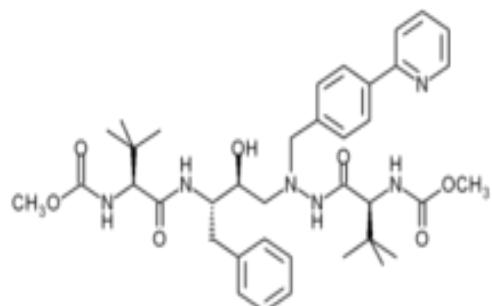
Ritonavir



Nelfinavir



Darunavir



Atazanavir

Figure n°38: Structure des principaux inhibiteurs de la protéase

Mode d'action: (108 , 109, 110)

Les antiprotéases encore appelés inhibiteurs de la protéase (IP), sont utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH en association à d'autres antirétroviraux chez les patients présentant un stade avancé de la maladie ou un déficit immunitaire évolutif. Leur mode d'action repose sur une inhibition de la protéase virale. Cette dernière est en effet indispensable à la survie du VIH, car elle permet la transformation de particules virales immatures en particules infectieuses. L'inhibition est basée sur la formation de liaisons entre le site catalytique de la protéase et l'inhibiteur. Cette liaison est non clivable, et l'enzyme virale est de ce fait inactivée.

Cependant rapidement sont apparues des souches mutées dans lesquelles une mutation au niveau de la protéase virale, les rend insensibles à ces inhibiteurs.

C'est pourquoi aujourd'hui une seconde génération d'inhibiteurs de la protéase a été mise au point et est utilisée le plus souvent en association avec la première génération pour lutter contre le VIH.

Cinétique : (110)

Les inhibiteurs de la protéase (IP) présentent des biodisponibilités très variables selon les individus.

Ils sont tous éliminés par voie rénale, et sont métabolisés essentiellement par les cytochromes hépatiques. Ils agissent souvent comme inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques de ces cytochromes, ce qui génère de nombreuses interactions avec d'autres médicaments.

Par ailleurs, pour une biodisponibilité optimale, la concentration plasmatique minimale d'un IP doit être au moins cinq fois la concentration inhibitrice sur le virus. C'est pourquoi un dosage plasmatique du médicament doit être effectué fréquemment de manière à ajuster au mieux les doses quotidiennes selon l'état rénal, le métabolisme et les traitements associés.

Pour augmenter l'efficacité des IP, en particulier ceux de nature non peptidique qui sont généralement mal absorbés, on administre simultanément du ritonavir. Cela permet d'améliorer les concentrations plasmatiques de l'IP grâce au puissant pouvoir inhibiteur du ritonavir. Cela permet aussi de diminuer le nombre de prises et d'améliorer l'efficacité antivirale contre les souches mutées.

Effets secondaires: (111)

Les IP sont responsables de nombreux effets secondaires, dont les plus fréquents et les plus graves sont présentés dans le tableau n°X.

On constate qu'a côté des effets communs à tous les IP chaque composé (ou spécialité) a en outre des effets plus ou moins spécifiques.

Tableau X: Effets secondaires des inhibiteurs de la protéase

| Inhibiteur de la protéase | | Effets secondaires |
|---|------------------|---|
| DCI | Spécialités | |
| Communs à tous les inhibiteurs de la protéase | | Lipodystrophies, Trouble du métabolisme des lipides : Hypercholesterolémie et Hypertriglycéridémie avec risque de pancréatite aigue. Trouble du métabolisme des glucides : hyperglycémie. |
| Ritonavir | NORVIR | Troubles gastro-intestinaux marqués Réactions cutanées Troubles SNC |
| Indinavir | CRIXIVAN | Lithiases urinaires (grave) Atteinte hépatiques Anémie hémolytique aiguë |
| Saquinavir | INVIRASE | Diarrhée-douleurs abdominales-nausées-vomissements |
| Amprenavir/ Fosamprénavir | AGENERASE/TELZIR | Rash cutané léger pouvant être grave dans 1% des cas (Syndrome de Stevens-Johnson) |
| Nelfinavir | VIRACEPT | Diarrhée, nausées, flatulences, rash cutané Diminution de la numération des neutrophiles |
| Lopinavir | KALETRA | Hépatite cytolytique rare Erythème, prurit : survenant dans le 1 ^{er} mois de traitement |
| Atazanavir | REYATAZ | Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, vomissements Hyperbilirubinémie (par inhibition de l'UDP-GT) entraînant un ictère. |
| Tipranavir | APTIVUS | Hémorragie intracrânienne (quelques cas rapportés) |
| Darunavir | : PREZISTA | Céphalées, étourdissement, ashénie, fatigue, insomnie |

Incidence de l'alimentation :

La biodisponibilité des inhibiteurs de la protéase est très sensible à l'alimentation et varie selon les diverses molécules:

Pour le ritonavir il faudra conseiller la prise au repas pour limiter l'intensité des troubles digestifs.

L'Indinavir est bien absorbé après administration orale et sa biodisponibilité est d'environ 65%. Une étude réalisée sur 8 volontaires sains recevant de l'indinavir accompagné ou non d'un repas gras a démontré une diminution significative de l'AUC et de Cmax (de respectivement 77% et 84%) lorsque le médicament est pris à jeun. (112)

Cependant toujours concernant l'indinavir, la prise accompagnée d'un repas léger et non gras ou de boisson ne modifie pas les paramètres précédents.

Il faudra donc conseiller d'administrer l'indinavir avec un verre d'eau au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Il faut noter que pour une association indinavir/ritonavir, l'inhibition engendrée par le ritonavir sur le cytochrome 3A4 qui métabolise l'indinavir, permet de s'affranchir de la contrainte alimentaire. Cette association peut donc être prise indépendamment des repas. (113)

Pour le saquinavir l'absorption par voie orale est faible et la biodisponibilité per os est de l'ordre de 4% (114). La biodisponibilité du saquinavir est significativement augmentée par la prise concomitante d'un repas gras. Une étude révèle des augmentations de Cmax et de l'AUC correspondant à une augmentation de 30% de la biodisponibilité (114,115)

Il est donc conseillé de prendre le saquinavir accompagné d'un repas copieux voire assez gras. Le laboratoire conseille aussi la prise du saquinavir avec un verre de jus de pamplemousse, car l'inhibition du cytochrome P450 ainsi produite permet d'améliorer la biodisponibilité du saquinavir. (116)

Le nelfinavir est relativement bien absorbé lors d'une administration orale. Les résultats d'une étude font cependant apparaître des augmentations de l'AUC de 27% à 59% entre une prise à jeun et après avoir mangé (117). Il est donc recommandé de prendre le nelfinavir au cours du repas.

L'amprenavir peut être administré pendant ou en dehors des repas, toutefois, un repas gras diminue significativement la biodisponibilité (118). Pour remédier à ce problème le laboratoire a mis au point une prodrogue, le fosamprenavir qui peut être administré avec

un repas quelle que soit la nature de ce dernier. (119)

La biodisponibilité de l'association lopinavir/ritonavir est également améliorée lors de la prise d'un repas (120,121).

Enfin de la même façon, l'atazanavir est mieux absorbé en présence d'aliments, une étude rapporte une augmentation de l'AUC de 35% avec un repas léger et de 70% avec un repas gras (122,123). Il est donc recommandé de prendre ces IP au cours d'un repas.

Pour le tipranavir selon les recommandations en vigueur il est conseillé de l'administrer avec un repas.

D) Les antiparasitaires :

Selon l'OMS, environ dix pour cent de la population mondiale seraient infestés par des parasites tropicaux. Les affections les plus fréquentes, sont le paludisme, les bilharzioses et les trypanosomiases, ces affections sont d'ailleurs encore en progression. (124)

La lutte contre ces maladies repose, certes, sur le respect d'une hygiène stricte, sur la lutte contre les réservoirs et les vecteurs des parasites, elle s'appuie surtout sur l'utilisation de médicaments antiparasitaires.

Les agents antiparasitaires regroupent des molécules de différentes natures, d'une part les anti protozoaires et d'autre part les antihelminthiques. Certaines présentent des interactions avec l'alimentation.

Nous retiendrons dans une première partie les antipaludiques qui constituent une classe à part au sein des antiparasitaires.

Ensuite, compte tenu du grand nombre de molécules antiparasitaires nous nous attarderons sur les molécules susceptibles de générer des interactions avec les aliments

1) Les antipaludiques :

Le paludisme ou malaria est la plus répandue des affections parasitaires au monde. Selon l'OMS, la maladie atteint chaque année 300 millions de personnes, elle est responsable de plus d'un million de décès. (125)

Environ 40% de la population mondiale seraient exposés à la maladie.

Le protozoaire parasite responsable de cette affection est le plasmodium. Il est transmis par l'anophèle femelle. Une fois dans l'organisme le parasite se multiplie au niveau du foie puis s'attaque aux globules rouges.

La maladie évolue par phases marquées c'est à dire par ce que l'on appelle des accès palustres. Ceux-ci se manifestent par des fortes fièvres, des vomissements et des maux de tête. Ces accès palustres apparaissent 10 à 15 jours après la piqûre.

Le traitement contre le paludisme comprend à la fois des mesures de précaution contre le vecteur, mais aussi le recours à des molécules chimiques tant pour la prophylaxie que pour le traitement curatif.

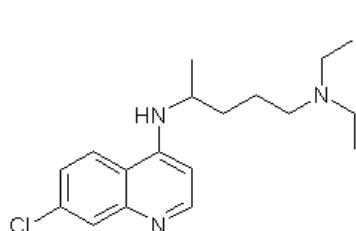
Structure et mode d'action :

Les médicaments antipaludiques actuels peuvent être classés en deux grandes catégories selon leur mode d'action: (126)

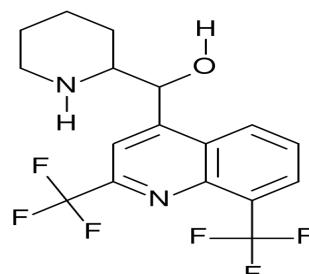
Il s'agit des schizonticides électifs qui sont parasiticides et des antimétabolites.

Les schizonticides électifs, comprennent des dérivés quinoléiques et des dérivés de l'artémisine :

-Les dérivés quinoléiques sont des amino-4-quinoléines (chloroquine) et des amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine)



Chloroquine



Mefloquine

Figure n°39: Structure des dérivés quinoléiques antipaludiques

Leur action empêche l'utilisation par le parasite de l'hémoglobine humaine pour se développer.

-Les dérivés de l'artémisine (artésunate, artéméther) forment une classe relativement récente d'antipaludiques, également appelés peroxydes car ils libèrent des radicaux libres toxiques pour le parasite.

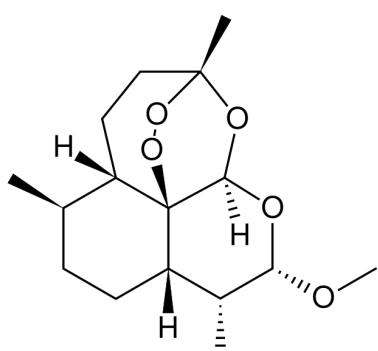


Figure n°40: Structure de l'arthemeter

C'est la libération de radicaux libres qui est toxique pour le parasite.

Les agents antimétabolites agissent eux en bloquant la division du noyau du parasite lors de sa phase de développement,

Parmi les molécules encore utilisées, on distinguera deux sous-classes

-Les antifoliniques comme le proguanil inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) produisant l'acide folinique nécessaire au développement du parasite.

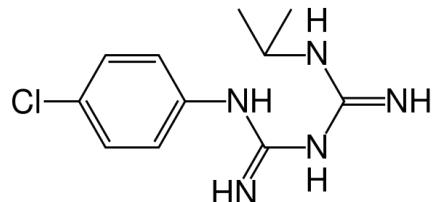


Figure n°41: Structure du proguanil

-Les naphtoquinones comme l'atovaquone bloquent le transfert d'électron au niveau mitochondrial.

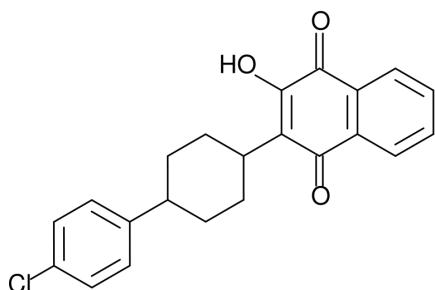


Figure n°42: Structure de l'atovaquone

Les molécules sont souvent utilisées en association dans certaines spécialités pour limiter l'apparition de résistances.

Posologies et effets secondaires :

Les posologies ainsi que les effets secondaires des principaux antipaludiques actuels sont récapitulés dans le tableau suivant: (127)

Tableau XII : Posologies et effets secondaires des principaux agents antipaludiques.

| Molécules/princeps | Effets secondaires les plus fréquents | Posologies |
|-----------------------------------|---|--|
| Chloroquine : Nivaquine | Troubles digestifs | -Prophylaxie : 1 cp/j, la veille du départ, pendant le séjour et quatre semaines après le retour |
| Mefloquine : Lariam | Effets neuropsychiatriques | -Prophylaxie : 1cp/semaine 10 j avant le départ, pendant le séjour et 3 semaines après le retour -Curatif : 25mg/kg en 2 ou 3 prises à 6-12 h d'intervalle |
| Halofantrine : Halfan | Troubles du rythme cardiaque (allongement de l'espace QT) | -Curatif : 24mg/kg en 3 prises à 6h d'intervalle puis 2 ^{ième} cure au 7 ^{ième} jour |
| Proguanil-Atovaquone : Malarone | Troubles digestifs | -Prophylaxie : 1 cp/j, la veille du départ, pendant le séjour et une semaine après le retour -Curatif : 4 cp en une prise unique, 3 jours consécutifs |
| Quinine : Quinimax Quinine Lafran | Cinchonisme : réaction associant plusieurs symptômes (acouphènes, vertiges, céphalées, nausées, troubles de la vision et de l'audition) | -Curatif : 8mg/kg 3 fois par jour pendant 7 jours |
| Artemeter-lumefantrine: Riamet | Céphalées, étourdissement, douleurs abdominales et anorexie. | -Curatif : La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel Première prise au moment du diagnostic puis 5 prises de 1 à 3 comprimés à 8, 24, 36, 48, et 60 heures après la première prises. |

Incidence de l'alimentation :

Pour la chloroquine, une étude évalue la biodisponibilité d'une prise de 600mg avec ou sans petit déjeuner sur 7 adultes males volontaires. Il en résulte que l'AUC et les pics plasmatiques sont significativement plus importants avec la prise alimentaire. (128)

En conséquence, il faut conseiller de prendre la chloroquine avec des aliments

La malarone est une association de deux molécules à savoir du proguanil et de l'atovaquone. Cette dernière molécule présente un caractère lipophile marqué, aussi, la prise concomitante d'un petit déjeuner gras augmente 2 à 3 fois l'AUC et 5 fois la Cmax par rapport à une administration à jeun. (129)

L'administration de malarone sera recommandée avec une prise alimentaire, ce qui permet en plus de limiter les effets secondaires digestifs.

L'halofantrine, pour cette molécule, une étude montre que la prise d'un repas gras peut augmenter jusqu'à six fois la biodisponibilité de la molécule. Ceci peut s'avérer problématique en particulier si on tient compte des effets secondaires cardiotoxiques de l'halofantrine. (130) Par ailleurs l'halofantrine est métabolisée par le cytochrome 3A4, aussi est-il important de prévenir tout mécanisme d'inhibition à ce niveau. Une étude a d'ailleurs mis en évidence que le jus de pamplemousse pouvait induire une inhibition sur le métabolisme de l'halofantrine, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques. (131)

Enfin une étude très récente a démontré que la caféine contenue dans les graines de *Cola acuminata* entraîne au contraire une diminution de la biodisponibilité de l'halofantrine. La caféine pourrait provoquer la formation de complexes avec l'halofantrine la rendant inactive. (132)

Pour toutes ces raisons, on conseillera d'administrer l'halofantrine en dehors des repas.

La mefloquine, une étude révèle que la prise alimentaire tend à augmenter sa biodisponibilité dans des proportions raisonnables, c'est-à-dire non toxiques. (133)

Il sera donc recommandé de prendre la mefloquine pendant ou peu après un repas et avec un liquide. (Pour masquer son goût amer et légèrement piquant). (134)

L'artemether et la lumefantrine sont associés dans la spécialité Riamet. Il y a une augmentation de l'absorption de ces deux molécules lors de la prise d'un repas. En effet, les biodisponibilités relatives de la lumefantrine et de l'artemether sont respectivement 16 et 2 fois supérieures lorsqu'elles sont administrées avec un repas gras par rapport à une prise à jeun. (135)

La lumefantrine comme l'halofantrine sont en effet très lipophiles.

Les patients seront donc vivement conseillés de prendre ces médicaments au cours d'un repas gras.

2) Les autres agents antiparasitaires

A côté des agents antipaludiques, il existe toute une gamme de molécules destinées à lutter contre d'autres parasites (helminthes, leishmanies...)

Nous distinguerons d'une part les molécules classiques et couramment utilisées, et d'autre part les molécules plus récentes.

Nous nous concentrerons en particulier sur les molécules qui sont reconnues pour leurs interactions avec l'alimentation.

a) Praziquantel

Structure:

Le praziquantel est une molécule antihelmintique découverte en 1972, elle appartient à la famille des pyrazino iso-quinoline, sa structure est présentée dans la figure n°43

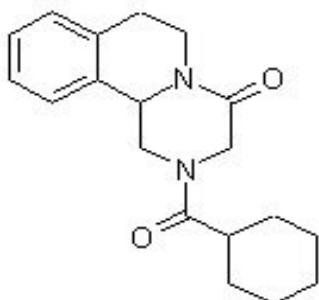


Figure n°43: Structure du praziquantel

Mode d'action :(136)

Le mode d'action du praziquantel n'est que partiellement élucidé. Il agirait en modifiant la perméabilité aux ions calcium des membranes des parasites, ce qui paralyse ces derniers, et les rendent vulnérables au système immunitaire de l'hôte.

Selon une autre hypothèse il y aurait des interférences avec l'absorption de l'adénosine.

Spectre d'action :

Le praziquantel est un antihelminthique actif sur les plathelminthes (verts plats), il est utilisé en première intention dans le cadre des bilharzioses mais est aussi employé pour la cysticercose ou l'échinococcose.

Incidence de l'alimentation :

Pour le praziquantel, une prise alimentaire semble en améliorer la biodisponibilité, il est ainsi recommandé une prise associée à un repas.

Il est également important de noter que le jus de pamplemousse agit comme inhibiteur enzymatique entraînant une augmentation de l'AUC et de la Cmax, qui sont 1.5 à 2 fois plus importantes par rapport à une prise normale (137)

b) Ivermectine

Structure:

L'ivermectine est une molécule proche des avermectines (insecticides) qui sont des molécules naturelles extraites de *Streptomyces avermitilis*.

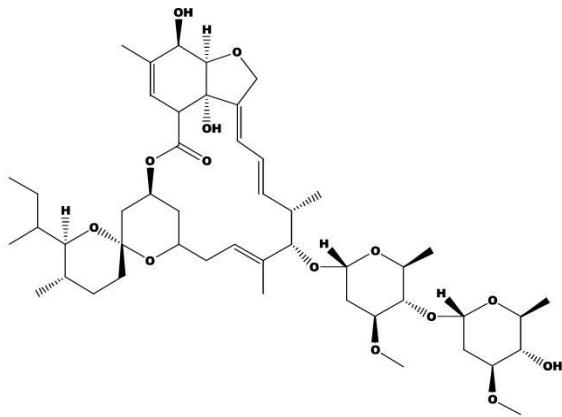


Figure n° 44:Structure de l'ivermectine

Mode d'action :

La molécule agit en bloquant les canaux chlorures glutamate-dépendants des cellules musculaires et nerveuses des invertébrés, ce qui entraîne un blocage de l'influx nerveux, puis la mort du parasite. (138)

Spectre d'action:

L'ivermectine est utilisée pour traiter l'onchocercose et la filariose, mais elle est aussi le premier traitement de la gale par voie orale.

Incidence de l'alimentation :

L'administration d'ivermectine à des volontaires sains révèle une absorption 2,5 fois supérieure lorsqu'elle suit un repas gras. (139)

Il faudra donc conseiller au patient de prendre ce médicament après le repas, avec un verre d'eau.

c) Albendazole

Structure:

L'Albendazole est un agent antihelminthique appartenant à la classe des benzimidazolés.

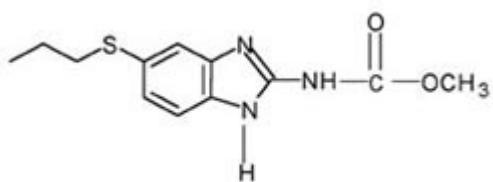


Figure n°45:Structure de l'albendazole

Mode d'action :

Il agit comme tous les benzimidazolés, il inhibe la polymérisation des tubulines chez le parasite et empêche de façon irréversible la capture du glucose par le parasite. (140)

Spectre d'action :

L'Albendazole est utilisé pour traiter de nombreuses parasitoses intestinales (oxyurose, ascaridie, ankylostomiase, anguillulose, kyste hydatique et filariose).

Incidence de l'alimentation :

Pour l'albendazole, un repas gras augmente son absorption par comparaison avec une administration à jeun (141, 142, 143). Les valeurs la Cmax et de l'AUC sont respectivement multipliées par 6.5 et 9.5 après son administration avec un repas gras.

En conséquence, on conseillera de prendre les comprimés d'albendazole au cours d'un repas pour améliorer l'absorption du médicament.

De la même façon que pour le praziquantel, l'albendazole est sensible à l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse, selon une étude on observe une augmentation de la biodisponibilité (AUC et Cmax environ 3 fois plus importantes) lors d'une prise conjointe d'albendazole et de jus de pamplemousse (141)

On recommandera donc fortement dans le cadre d'un traitement par albendazole de ne pas consommer de jus de pamplemousse pour éviter un surdosage ou des effets secondaires trop marqués.

d) Nitazoxanide

Structure:

Le nitazoxanide est un anti-infectieux de la famille des thiazolides, il est représenté sur la figure n° 46

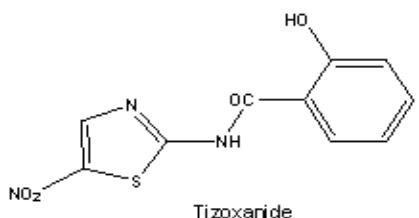
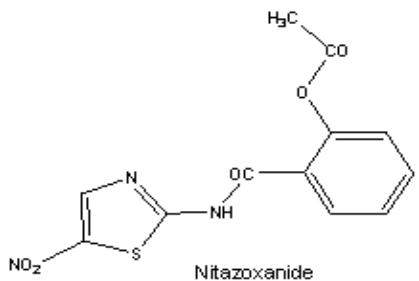


Figure n°46: Activation du Nitazoxanide enTizoxanide

Mode d'action:

Le mécanisme d'action est mal connu mais le nitazoxanide est transformé en son métabolite actif le tizoxanide par désacétylation. (144)

Ainsi activé, le composé inhiberait la pyruvate ferredoxine oxydoréductase, une enzyme de la chaîne mitochondriale indispensable au métabolisme énergétique du parasite.

Spectre d'action:

Le nitazoxanide est actif contre les helminthes et les protozoaires. La molécule a récemment obtenu une AMM aux États-Unis et est indiquée dans le traitement de la diarrhée causée par *Cryptosporidium* et par *Giardia intestinalis* qui peut affecter les enfants et les personnes immunodéprimées (sidéens).

Incidence de l'alimentation :

Concernant le nitazoxanide, une étude a été menée en administrant des doses croissantes de produit à des volontaires sains, il apparaît que la molécule peut être dispensée sans danger jusqu'à 4 g/j. Par ailleurs la prise conjointe d'un repas avec le nitazoxanide conduit à une AUC doublée pour le tizoxanide et son dérivé. (145)

Aussi pour une bios disponibilité optimale on conseillera de prendre le tizoxanide au repas

e) Triclabendazole

Le triclabendazole appartient comme l'albendazole à la famille des benzimidazolés.

Initialement le triclabendazole était utilisé en médecine vétérinaire. C'est la seule molécule qui présente aujourd'hui une AMM pour le traitement de la fasciolose humaine (146)

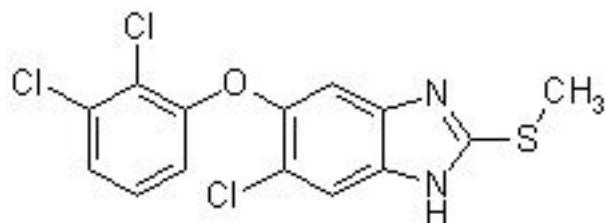


Figure n°47: Structure du triclabendazole

Incidence de l'alimentation :

Pour le triclabendazole une étude portant sur la biodisponibilité de ce dernier lorsqu'il est pris avec un repas conclut que la prise alimentaire augmente significativement l'efficacité du traitement. L'AUC moyenne chez dix patients est d'environ 5.72 pour le groupe ayant pris un repas, elle n'est que de 1.55 pour le groupe resté à jeun. (147)

La prise du triclabendazole sera donc recommandée au cours du repas.

f) Pyrvinium (148)

Structure :

Le pyrvinium est une molécule antiparasitaire dont la structure est la suivante, figure n°48:

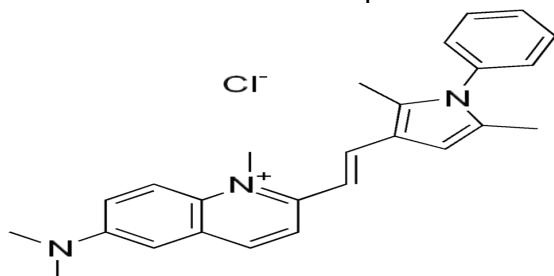


Figure n°48: Structure du pyrvinium

Mode d'action :

Le pyrvinium est un colorant rouge qui n'est pas résorbé au niveau du tube digestif son action est locale. Il agit par inhibition des enzymes respiratoires intervenant dans le métabolisme anaérobie du parasite

Spectre d'action :

Le pyrvinium est particulièrement utilisé comme vermifuge pour ses propriétés antihelminthiques dans le cadre des oxyuroses.

Incidence de l'alimentation :

Selon les indications du vidal il est recommandé de prendre le médicament de préférence au cours du repas ou juste avant le coucher.

g) Principaux effets secondaires des agents antiparasitaires:

Au cours des traitements antiparasitaires il est important de noter que certains des effets secondaires, sont davantage dus à une réaction du parasite au médicament plutôt qu'aux propriétés intrinsèques du médicament en lui-même.

Nous avons regroupé dans le tableau n°XIII à la page suivante tous les effets secondaires les plus fréquents, ces effets sont variés mais les principaux sont d'ordre gastro-intestinal:

Tableau XIII : Effets secondaires des principaux antiparasitaires.

| Molécules | Spécialités | Effets secondaires |
|-----------------|---|--|
| Praziquantel | Biltricide | Elévation asymptomatique et passagère des ASAT et des ALAT Réactions allergiques : Urticaire, éruption, prurit |
| Ivermectine | Mectizan | Fatigue, vertiges, fièvre, nausées, vomissements, asthme et réactions de type allergique |
| Albendazole | Zentel | Problèmes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, vomissements et diarrhée) Si traitement prolongé: alopecie réversible, leucopénie, pancytopenie, augmentation des transaminases |
| Nitazoxanide | Pas disponible sur le marché français, seulement en atu nominative.(Alinia) | Douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissement et maux de tête |
| Triclabendazole | Egaten | Sudation, sensation de faiblesse, malaise, douleur thoracique et fièvre. |
| Pirvinium | Povanyl | Nausées, Vomissements, troubles digestifs, coloration des selles en rouge |

CONCLUSION

Au cours de notre travail nous avons pu constater que lors de la prise d'un médicament anti-infectieux par voie orale, la prise conjointe d'aliments pouvait modifier de manière certaine l'action de ce médicament. Les medias se sont d'ailleurs récemment faits entendre sur le sujet, consacrant de nombreuses interventions relatives aux interactions aliments médicaments.

En effet, selon la nature des aliments en question et leur impact sur l'organisme ou sur le médicament directement, divers paramètres pharmacocinétiques peuvent être largement modifiés, notamment la demi-vie, la biodisponibilité ainsi que le temps d'action. Tout ceci modifie l'action du médicament au niveau moléculaire c'est à dire sur son site d'action et l'effet thérapeutique qui en résulte.

Les anti-infectieux comme tous les médicaments subissent dans l'organisme diverses réactions biochimiques inhérentes au métabolisme. Parmi ces réactions, sont très souvent impliqués les cytochromes P450. Ces complexes enzymatiques interviennent en effet dans une grande majorité des réactions métaboliques. Nous avons ainsi pu observer au travers de l'exemple des constituants spécifiques du pamplemousse quelles pouvaient être les conséquences de la prise de pamplemousse sur un traitement anti-infectieux sensible. La découverte et la mise en évidence de l'action inhibitrice du pamplemousse a donc permis de lever le voile sur les interrogations dont pouvaient être l'objet les patients victimes de son action.

Inversement, nous avons également pu noter comment certains médicaments interagissent avec l'alimentation. Comme l'isoniazide qui entrave la dégradation des acides aminés et entraîne un excès d'amine biogènes, ce qui conduit à un ensemble de réactions

caractéristiques de l'effet antabuse.

Ainsi, au fur et à mesure des découvertes, l'industrie pharmaceutique a su en tirer des enseignements et mettre au point des produits adaptés.

Il faut dans ce sens constater que de nombreuses familles d'agents anti-infectieux ont pu évoluer, s'affranchissant des contraintes alimentaires, c'est notamment le cas des pénicillines ou encore des cyclines. Pour ces dernières, les laboratoires pharmaceutiques ont su mettre au point des molécules insensibles à la voie orale contrairement aux premières générations.

De la même façon, les laboratoires travaillent aujourd'hui sur des formulations galéniques particulières n'imposant plus forcément la prise d'un repas gras avec les antifongiques . C'est le cas pour les SEDDS (Self Emulsifying Drug Delivery System) qui seront bientôt mises sur le marché. Ces formulations permettent d'assurer une biodisponibilité optimale à des principes actifs lipophiles dans des milieux hydrophiles.

Cette thèse a été réalisée à partir de données regroupant à la fois des travaux de recherches dont les résultats ont été publiés ces dernières années ainsi que la littérature scientifique sur le sujet. Ce travail a pour objectif de fournir au pharmacien comme à tout professionnel de santé un outil lui permettant d'appréhender au mieux les diverses interactions entre l'alimentation et les agents anti-infectieux, entre autre de façon à l'assister dans le cadre du conseil au patient.

C'est dans cette optique que nous avons fait ressortir autant que faire se peut l'incidence de l'alimentation lors de la prise des différents agents anti-infectieux.

Cependant ce travail n'a pas vocation à être exhaustif, ni surtout définitif; il est au contraire à compléter et à actualiser selon l'évolution de la thérapeutique et de la découverte de nouvelles interactions.

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS: Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions
[http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-de-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-de-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/(language)/fre-FR)
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies, December 2002. Available from
<http://www.fda.gov/cder/guidance/5194fnl.pdf>. Accessed October 3, 2005.
3. Traitements médicaux des cancers, De Antoine Thyss, Xavier Pivot, Publié par Elsevier Masson, 1998, p 17-18
4. Guide pharmaco, Marc Talbert et Gérard Willoquet Editions Lammarre 2004, p52
5. Interactions médicamenteuses et ordonnances: pièges à éviter, Jp Dupeyron, Editions wolters Kluwer 2006, p3
6. Pharmacologie intégrée - Page 70 de Clive P. Page, Michael J. Curtis, Morley C. Sutter, Michael J. Walker, Brian B. Hoffman - 1999 - 616 pages
7. Pharmacologie de M. Moulin, A. Coquerel - 2002 - 845 pages
8. Manuel de diététique en pratique médicale courante
Par Albert-François Creff, Daniel Layani
Edition: 5
Publié par Elsevier Masson, 2004 p291
9. Université de Louvain, Cours de pharmacologie et de pharamacothérapie des anti-infectieux, consulté le 20 mai 2008, <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-interactions-PK.html#metabolisme>
10. Faculté de Médecine de Strasbourg, Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006
« Distribution » - C. Loichot et M. Grima - Mise à jour : septembre 2004
11. Biochimie de Harper De Harold A. Harper, Daryl K. Granner, Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Victor W.
12. Catherine Carcos et al, Les récepteurs nucléaires CAR et PXR contrôlent l'induction des cytochromes P450 par le phénobarbital, Médecine/Science 2002;18: 429-37
13. Chimie pharmaceutique
Par Graham L Patrick, Paul Depovere
Publié par De Boeck Université, 2002 p223

14. Cytochrome P450 Structure, mechanism and biochemistry second edition, Edited by Pauk R. Ortiz de Montellano, Plenum publishing corporation, chapter 9 P 305

15. Guo LQ et al / Acta Pharmacol Sin 2004 Feb; 25 (2): 129-136, consulté sur internet le 20 Mai 2008: <http://www.chinaphar.com/1671-4083/25/129.htm>

16 .Introduction to Biochemical Toxicology

Par Ernest Hodgson, Patricia E. Levi

Edition 2

Publié par Appleton & Lange, 1994

Metabolism of toxicants: phase II reactions p113

17. Principes fondamentaux de gastro-entérologie : États pathologiques et démarches thérapeutiques.

Astra zeneca

<http://www.gastroresource.com/gitextbook/Fr/Chapter6/6-3.htm>

18. Thérapeutique médicale buccodentaire : moyens et méthodes

Par Dominique Muster, Lotfi Ben Slama

Publié par Elsevier Masson, 2004 p160

19. Monographie lincocin:lincomycin hydrochloride capsules 500 mg capsules

Pfizer Canada Inc Date de révision: Avril 2008, page 14

20. Alcool Effets sur la santé

Expertise Collective INSERM

Les Editions INSERM, 2001

Chapitre 14 Interactions entre alcool et médicaments

21.Activity of CYP2E1 and CYP3A enzymes in adults with moderate alcohol consumption: a comparison with nonalcoholics.

Liangpunsakul S, Kolwankar D, Pinto A, Gorski JC, Hall SD, Chalasani N. Hepatology. 2005 May;41(5):1144-50

22.Pharmacothérapie pratique à l'officine l'essentiel Collection Pharma

Par Jean Costentin

Publié par Elsevier, 2004

p27

23. Manuel de diététique en pratique médicale courante

Par Albert-François Creff, Daniel Layani

Edition: 5

Publié par Elsevier Masson, 2004 p291

24. Kroon L, et al. Drug interactions with smoking. Am J Health Syst Pharm 2007;64:1917-21.

25. Vial T., Evreux J.C., Tabac et médicaments : des interactions à ne pas méconnaître. 1992, La revue du Praticien, 6 (185) : 11- 15

26. Zevin S., Benowitz N. L., Drug interactions with tobacco smoking : an update. Clin. Pharmacokinet., 1999, 36 (6) : 425 - 438
27. Microbes et hygiène , Université Paris Descartes , wiki . http://wiki.univ-paris5.fr/wiki/ADPESCITEK02:dossier_F, consulté le 25/03/2009
28. Pharmacologie
Par Maurice Moulin, Maurice Moulin Antoine Coquerel, Antoine Coquerel
Publié par Elsevier Masson, 2002 p168
29. Léon Perlemuter, Gabriel Perlemuter
Guide de thérapeutique (5ième édition)
Publié par Elsevier Masson 2006: p 933
30. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p 34-52
31. E. Bergogne-Berezin, P. dellamonica
Antibiothérapie en pratique clinique
Editions Masson 1996 p 33
32. Yves Cohen, Christian Jacquot, Abrégé de pharmacologie
Editions Elsevier Masson: p 350
33. Léon Perlemuter, Gabriel Perlemuter
Guide de thérapeutique (5ième édition)
Publié par Elsevier Masson 2006: p 518
34. Édouard Bingen, Yves Mouton, Yves Deboscker, Luc Dubreuil
Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux
Publié par John Libbey Eurotext, 2000: p 85
35. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p 81-82
36. Khan BA, Ahmed T, Karim S, Monif T, Saha N, Sharma PL: Comparative effect of different types of food on the bioavailability of cefaclor extended release tablet.
Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2004 Apr-Jun; 29(2):125-32.
37. Borin MT, Driver MR, Forbes KK.: Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil.
J Clin Pharmacol. 1995 May;35(5):505-9
38. Pharmacologie
Par Maurice Moulin, Maurice Moulin Antoine Coquerel, Antoine Coquerel
Publié par Elsevier Masson, 2002 p193-194
39. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p 192-195

40. Neuvonen PJ.: Interactions with the absorption of tetracyclines. Drugs. 1976;11(1):45-54
41. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p 197
42. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p135
43. 123bio.net: Biologie et recherche: Les différentes classes d'antibiotiques
<http://www.123bio.net/cours/antibio/macrolides.html> consulté le 25/03/2009
44. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p152
45. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p155
46. Clive P. Page, Michael J. Curtis, Morley C. Sutter, Brian B. Hoffman, Michael J. Walker
Pharmacologie intégrée
Traduit par Georges Cheymol
Collaborateur Michael J. Curtis, Georges Cheymol
Publié par De Boeck Université, 1999: p433
47. Zhanel GG, Walters M, Noreddin A, Vercaigne LM, Wierzbowski A, Embil JM, Gin AS,
Douthwaite S, Hoban DJ
The ketolides: a critical review.
Drugs. 2002;62(12):1771-804.
48. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p153
49. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p155
50. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p139
51. Pierre Bégué, Jacques Astruc
Pathologie infectieuse de l'enfant
Publié par Elsevier Masson, 1999 : p48
52. Bhargava V, Lenfant B, Perret C, Pascual MH, Sultan E, Montay G.
Lack of effect of food on the bioavailability of a new ketolide antibacterial, telithromycin.
Scand J Infect Dis. 2002;34(11):823-6.
53. 123bio.net: Biologie et recherche: Les différentes classes d'antibiotiques
<http://www.123bio.net/cours/antibio/fluoroquin.html>
54. Fiche wikipédia de la trovafloxacine
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Trovafloxacine>

55. Pharmacologie

Par Maurice Moulin, Maurice Moulin Antoine Coquerel, Antoine Coquerel
Publié par Elsevier Masson, 2002 p240-245

56. Charles Nauciel Jean-Louis Vildé

Bactériologie médicale
Publié par Elsevier Masson, 2005: p 56

57. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p164

58. BAGER Flemming; HELMUTH Reiner

Epidemiology of resistance to quinolones in Salmonella
Veterinary research, 2001, vol. 32, no 3-4 (196 p.) (28 ref.), pp. 285-290

59. 123bio.net: Biologie et recherche: Les différentes classes d'antibiotiques
<http://www.123bio.net/cours/antibio/fosfomycine.html>

60. Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique.
Edité en 2005 par ELSEVIER: p238

61. Borgia M, Longo A, Lodola E.

Relative bioavailability of fosfomycin and of trometamol after administration of single dose by oral route of fosfomycin trometamol in fasting conditions and after a meal.
Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989 Aug;27(8):411-7

62. Pharmacologie

Par Maurice Moulin, Maurice Moulin Antoine Coquerel, Antoine Coquerel
Publié par Elsevier Masson, 2002: p 234

63. Invitation à la chimie organique

Par A. William Johnson
Traduit par Danielle Volant-Baeyens, Pauline Slosse, Bernadette Devos-Wilmet
Publié par De Boeck Université, 2002: p 432

64 Recommandations du laboratoire Roche pour le Bactrim

65. Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique.2005 : ELSEVIER SAS (255-268)

66. Cours sur la tuberculose et les antituberculeux

www.pharmacorama.com consulté le 14/08/2008

67. Etude réalisée par la North American Thoracic Institute, résultat publié en Juin 1999

68. Peloquin CA, Namdar, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions with food and with antiacids . 1999; 3: 703-710

69 Peloquin CA, Namdar, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of rifampicin under fasting conditions with food and with antiacids . 1999; 115: 12-18

- 70 Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, Nix DE. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions with food and with antiacids . Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 568-572
- 71.Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, James GT, Nix DE. Pharmacokinetics of pyrazinamid under fasting conditions with food and with antiacids. Pharmacotherapy 1998; 18:1205-1211
- 72.Takeshi Kaneko, Yoshiaki IshigatuboInternal Medicine, Vol. 44, n°11, November 2005 : 1120
- 73.-Marley E, Blackwell B. Interactions of monoamine oxydase inhibitors, amines and foodstuffs, Adv Pharmacol chemother 8: 185-349, 1970.
- 74.Hauser MJ, Baier H. Interaction of isoniazid with foods. Drug intel clin pharm 16: 617-618, 1982.
- 75.Uragoda CG, Lodha SC. Histamine intoxication in a tuberculous patient after ingestion of cheese . Tuberclle 60:59-61, 1979
76. Association française des enseignants de chimie thérapeutique Volume 5.
Principaux antifongiques et antiparasitaires.
Tome 1: Antifongiques
Editions Médicales Internationales 1999: p23-30
77. Dominique Muster, Lotfi Ben Slama
Thérapeutique médicale buccodentaire moyens et méthodes: moyens et méthodes
Publié par Elsevier Masson, 2004: p 161
78. A. HULIN, A.M. DEGUILLAUME, S. BRETAGNE, Y. BÉZIE
Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et aspergilloses invasives
J Pharm Clin 2005 ; 24 (3) : 125-38
79. Association française des enseignants de chimie thérapeutique Volume 5.
Principaux antifongiques et antiparasitaires.
Tome 1: Antifongiques
Editions Médicales Internationales 1999: p115
- 80.Antifongiques agissant sur la membrane des champignons
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Paroia3-5.php#105686>
81. Eliane M. Billaud
Interactions métaboliques des antifongiques azolés
Journal de Mycologie Médicale Volume 17, Issue 3, September 2007, Pages 168-176
82. Zimmerman T, Yeates RA, Laufen H, et al.
Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, Itraconazole and fluconazole.
Eur. J Clin Pharmacol 1994;46: 147-150

- 83 Purkins L, Wood N, Kleinermans D, et al.
Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole.
Br J Clin Pharmacol 2003;56:17-23
- 84 . Arida AI, Al-Tabakha MM, Hamoury HA.
Improving the high variable bioavailability of griseofulvin by SEDDS.
Chem Pharm Bull (Tokyo). 2007 Dec;55(12):1713-9.
- 85 Talbert Marc, Willoquet Gérard. Guide Pharmaco 5ième édition ; Editions Lamarre 2004
- 86 Dossier - Les trithérapies antirétrovirales
David Germanaud
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/tritherapie/02antiretroviraux.htm>
- 87 Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH
Rapport 2008
Recommandations du groupe d'experts Sous la direction du Professeur Patrick Yeni
Chapitre 11 :Pharmacologie des antirétroviraux
- 88 Unadkat JD, collier AC, Crosby SS, Cummings D, Opheim KE, Corey L.
Pharmacokinetics of oral zidovudine in patients with aids when administrated with and without a high-fat meal. *AIDS* 1990;4:229-232
- 89 Sahai J, Gallicano K, Garber G, et al. The effet of a protein meal on zidovuine pharmacokinetics in HIV infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:657-660
- 90 IAngel JB, Hussey EK, mydlow PK, et al. Pharmacokinetic of (GR 109714X) 3TC administred with or without food to HIV-infected patients. Inf Conf AIDS 1992;8:B88. Abstract PoB 3008
- 91 Moore KH, Shaw S, Laurent AL, et al. Lamivudine/zidovudine as a combine formulation tablet: bioequivalence compared with lamivudine and zidovudine administrated concurrently and the effect of food on 95 K Shelton MJ, O'Donnell AM, Morse GD, Zalcitabine. *Ann Pharmacother* 1993;27:480-489
- 96 Dudley MN, Graham KK, Kaul S, et al. Pharmacokinetics of stavudine in patients AIDS or AIDS-related complex. *J Infect Dis* 1992;166:480-485
- 97 Kaul S, Christofalo B, Raymond RH, Stewart MB, Macleod CM. Effect of food on the bioavailability of stavudine in subjects with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2295-2298
- 98 Foster RH, Faulds D. Abacavir. *Drugs* 1998;55:729-736
- 99 Hebl SK. Drugs Facts and Comparisons. St. Louis, MO: Facts and Comparisons 2000 absorption. *J Clin Pharmacol* 1999;39:593-605
- 92 Shuy WC, Knupp CA, Pittman KA, Dunkle L, Barbhaiya RH. Food-induced reduction in bioavailability of didanosine. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:503-507
- 93 Damle BD, Yan JH, Behr D, et al. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric coated beads. *J Clin Pharmacol* 2002;42:471-425

- 94 Knupp CA, Milbrath R, Barhaiya RH. Effect of time of food administration on the bioavailability of didanosine from a chewable tablet formulation. *J Clin Pharmacol* 1993;33:568-573
- 95 Shelton MJ, O'Donnell AM, Morse GD, Zalcitabine. *Ann Pharmacother* 1993;27:480-489
- 96 Dudley MN, Graham KK, Kaul S, et al. Pharmacokinetics of stavudine in patients AIDS or AIDS-related complex. *J Infect Dis* 1992;166:480-485
- 97 Kaul S, Christofalo B, Raymond RH, Stewart MB, Macleod CM. Effect of food on the bioavailability of stavudine in subjects with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2295-2298
- 98 Foster RH, Faulds D. Abacavir. *Drugs* 1998;55:729-736
- 99 Hebl SK. *Drugs Facts and Comparisons*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons 2000
100. Treatment Alert on zidovudine, European Aids Treatment Group, 1997, François Houyéz
101. Viread (tenofovir disoproxil fumarate) [Package insert]. Gilead Scieces, Foster City, October 2003
- 102 Effect of tenofovir on didanosine absorption in patients with HIV
PECORA FULCO Patricia, KIRIAN Margaret A.
The Annals of pharmacotherapy (Ann. pharmacother.)
2003, vol. 37, no9, pp. 1325-1328 [4 page(s) (article)] (21 ref.)
- 103 Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH
Rapport 2008
Recommandations du groupe d'experts Sous la direction du Professeur Patrick Yeni
Chapitre 11 :Pharmacologie des antirétroviraux
- 104 Morse GD, Fischl MA, Cox SR, Thompson L, Della-Coletta AA, Freimuth WW. Effect of food on the steady-state Phamarcokinectics of delavirdine mesylate in HIV patients [abstract]. Program Abstract, 35th Interscience Conference in Antimicrobial Agents and chemotherapeutics (ICAAC), San Francisco, CA, September 17-20, 1995
- 105 Freimuth WW. Delavirdine mesylate, a potent non nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. In: Mills J, Volberding PA, Corey L, eds, *Antiviral Chemotherapy*. Vol. 4. New-York: Plenum, 1996, pp. 279-389.
- 106 Sustiva (efavirenz) [package insert] . Princeton, NJ: Bristol-Meyers squibb Co., June 2003.
- 107 "Antiretroviral agents and food interactions" Kevin W. Garey and al, *Infect Med* 15 (12): 836-39, 873, 1998
- 108 Guide pharmaco, Marc Talbert et Gérard Willoquet Editions Lammarre 2004, p 726

- 109 Antirétroviraux disponibles en France : mise à jour 2008,
<http://www.trt-5.org/article129.html> consulté le 24 Mai 2008
- 110 Moniteurs de l'internat Tome infectiologie, chapitre antirétroviraux
http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1283.html consulté le 24 Mai 2008
- 111 Antiviraux : Inhibiteurs de la protéase du VIH
http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1283.html consulté le 24 Mai 2008
- 112 Yeh KC, Deutsh, Haddix H, et al. Single dose pharmacokinetics of indinavir and the effect of food. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:332-338
- 113 Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, et al. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2710-2715
- 114 Noble S, Faulds D, Saquinavir: a review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996;52:93-112
- 115 Muirhead GJ, Sahw T, Williams PEO, et al. Pharmacokinetics of HIV proteinase inhibitor, Ro 318959, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:170P
- 116 Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha HR, Follath F, Kranhenbuhl S. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:355-359
- 117 Perry CM, Benfield P. Nelfinavir. *Drugs* 1997;54:81-87
- 118 Agenerase (amprenavir) [package insert]. Research Triangle Park, NC: GLaxoSmithKline October 2002
- 119 Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46:1589-1590
- 120 Kaletra (lopinavir/ritonavir) [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories January 2003
- 121 Gustavson L, Lam W, Bertz R, et al. Assessment of the bioequivalence and food effects for liquid and soft elastic capsule co-formulation of ABT-378/ ritonavir (ABT-378/r) in healthy subjects [poster]. Presented at the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 2000
- 122 Reyataz (atazanavir sulfate) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Meyers Squibb Co. June 2003

- 123 OMmara E, Mummareni V, Randall D, et al. BMS-232632: A summary of multiple dose pharmacokinetic, food effect and drug interaction studies in healthy subjects. Presented at the Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Available at website : www.retroconference.org/2000/abstracts/504.htm.
- 124 .Guide pharmaco, Marc Talbert, Gérard Willoquet, Editions Lamarre 2004
125. Données de l'OMS, consultables à <http://www.who.int/about/fr/>
126. Sociétés correspondantes, Médicaments antipaludiques et perspectives, P.Aubry et F.Parc , Comptes rendus de la troisième (14/10/2003) et quatrième réunion (10/02/2004).
127. Module 7 (DCEM - Epreuves Classantes Nationales): Santé et environnement - Maladies transmissibles; Auteurs collectifs, Publié par Estem, 2004: 264-265
128. Effect of Food on Bioavailability of Chloroquine:Eur J Clin Pharmacol (1982) 23:271-273
129. RxMed:Pharmaceutical Information - MALARONE
[http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-%20M\)/MALARONE.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20M)/MALARONE.html)
130. Pharmacokinetics of halofantrine in man:effects of food and size dose;Br.J. clin. Pharmac. (1989), 28:71-77
131. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine.Clin Pharmacol Ther. 2002 Nov;72(5):514-23
132. Effect of kolanut on the pharmacokinetics of the antimalarial drug halofantrine. Eur J Clin Pharmacol. 2008 Jan;64(1):77-81. Epub 2007 Oct 20.
133. Food increases the bioavailability of mefloquine. European journal of clinical pharmacology. 1997, vol. 53, no2, pp. 135-139
134. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments. Mise à jour Janvier 2008.
135. Résumé des Caractéristiques du Produit Riamet Vidal 2008
<http://www.nachahmer.ch/fr/oekk/resolve/pointer/:!fachinfo,797668>.
136. The anti-schistosomal drug praziquantel is an adenosine antagonist.Research Article.Parasitology. 134(9):1215-1221, August 2007.
137. Castro N, Jung H, Medina R, et al. Interaction between grapefruit juice and praziquantel in humans. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1614-1616
138. Résumé des Caractéristiques du Produit MECTIZAN (vidal 2003)
139. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al.Safety tolerability and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectine in healthy adult subjects. J Clin Pharmacol 2002; 42:1122-1133

140 .Fiche de l'albendazole, données de la biam (<http://www.biam2.org/www/Sub4825.html>)

141.Nagy J, Schipper HG, Koopmans RP, et al. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on Albendazole bioavailability. Am J Trop Med Hyg 2002; 66:260-263

142. Albendazole (package insert). Research triangle park, NC: GSK September 2001

143. Lange H, Eggers R, Bircher J. Increased systemic availability of Albendazole when take with a fatty meal. Eur J Clin Pharmacol 1988;34:315-317

144. Le nitazoxanide dans les diarrhées à rotavirus, Pharmacorama

<http://www.pharmacorama.com/ezine/nitazoxanide-dans-diarrhees-a-rotavirus.php>

145. Stockis A, Allemon AM, De Bruyn S, Gengler C. Nitazoxanide pharmacokinetics and tolerability in man using single ascending oral doses. Int J Clin Pharmacol Ther 2002 ; 40 : 213-20.

146. EGATEN triclabendazole RCP

http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Officine/Upload/nouveautes_therapeutiques/Egaten.htm

147.13. Effect of food on the bioavailability of triclabendazole in patients with fascioliasis.

Br J Clin Pharmacol. 1998 Jun; 45(6):601-4

148. Handbook of Drugs for Tropical Parasitic Infections

Par Yakoub Aden Abdi, Lars L. Gustafsson, Örjan Ericsson

Collaborateur Yakoub Aden Abdi

Edition: 2, illustrated p147

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Le 12 Mai 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par AMRI Karim

Sujet : Incidence de l'alimentation sur les voies métaboliques des anti-infectieuxJury :

Président : FINANCE CHANTAL

Juges : BONALY ROGER

LAMBERT DES CILLEULS CHRISTIAN

Vu,

Nancy, le 7 avril 2009

Le Président du Jury

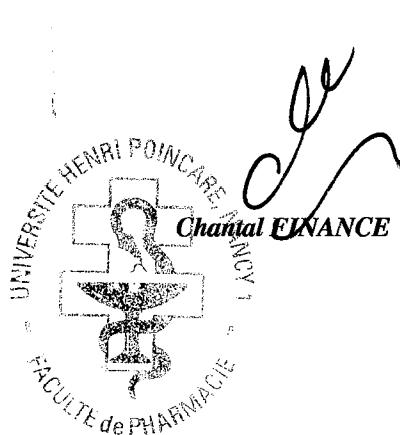
M.
Finance

Le Directeur de Thèse

M.
Finance

Vu et approuvé,

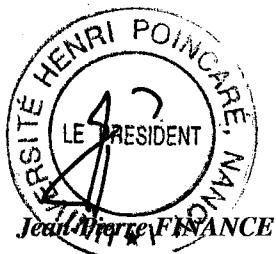
Nancy, le 7 avril 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 9.4.2009.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



N° d'enregistrement : 3246

TITRE

L'incidence de l'alimentation sur les voies métaboliques des anti-infectieux

**Thèse soutenue le 12 Mai 2009
Par AMRI ZAHRI Karim**

RESUME :

Pendant longtemps, bien peu de monde pensait que l'alimentation pouvait interférer sur un traitement médicamenteux, par la suite, les expériences et observations ont montré qu'un réel effet s'exerçait et ce pour de nombreux médicaments. Evidemment les anti-infectieux n'échappent pas à cette règle. Cette thèse présente dans une première partie les mécanismes d'interaction que l'alimentation est susceptible de générer puis dans une seconde, l'ensemble des interactions qui peuvent exister entre l'alimentation et les antibiotiques, antifongiques, antirétroviraux et antiparasitaires couramment prescrits en France de nos jours.

MOTS CLES : Antibiotique, Antifongique, Antirétroviral, Antiparasitaire, Interaction, Alimentation, Anti-infectieux.

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--------------------|-------------------------|--|
| | | <p>Expérimentale <input type="checkbox"/></p> <p>Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Thème <input type="checkbox"/></p> |

- Thèmes**
- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1 – Sciences fondamentales | 2 – Hygiène/Environnement |
| 3 – Médicament | 4 – Alimentation – Nutrition |
| 5 - Biologie | 6 – Pratique professionnelle |