

2^e cycle et Concours National de l'Internat en **PHARMACIE**

MÉDICAMENTS

Vincent Arcani et Charlotte Reytier

Relecture par le Dr Guillaume Hache
Préface par le Pr Stéphane Honoré

2^e édition actualisée et augmentée

FICHES DE SYNTHÈSE

- Pour le 2^e cycle et l'Internat en Pharmacie
- Physiopathologie, pharmacologie, chimie thérapeutique et conseils
- Tableaux et schémas en couleurs

+

MÉTHODOLOGIE

- Mots-clés et objectifs d'apprentissage pour retenir l'essentiel

MED-LINE
Editions

Préface

Cet ouvrage est destiné à tous les étudiants qui préparent le concours de l'internat en pharmacie. Contrairement à d'autres ouvrages qui abordent des thématiques spécialisées, il a pour objectif de faire une synthèse des éléments essentiels des connaissances sur les médicaments à maîtriser pour la réussite au concours de l'internat en pharmacie.

Ce livre peut aussi être largement approprié pour tous les étudiants en pharmacie qui souhaitent réviser ou approfondir leurs connaissances pharmaceutiques dans un souci de vision globale de la prise en charge médicamenteuse des patients. En effet, les différentes fiches représentent une documentation concentrée, permettant de retenir l'essentiel et surtout de faire des liens entre les différentes thématiques en fixant des informations clés et en ignorant les détails inutiles.

Le choix des auteurs, internes en pharmacie ayant brillamment réussi le concours de l'internat, de réaliser des fiches synthétiques structurées et claires, rappelant les éléments essentiels et les objectifs d'apprentissages, correspond à un besoin réel des étudiants au moment des révisions.

Bonne lecture à tous !

Pr Stéphane HONORÉ

Ancien président de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)
Professeur des universités au sein de la Faculté de Pharmacie
d'Aix-Marseille et responsable à l'OMEDIT PACA Corse

Les auteurs

Vincent Arcani (26^e au concours de l'internat de pharmacie de Décembre 2021) est étudiant en troisième cycle d'études pharmaceutiques à l'Université d'Aix-Marseille et interne en pharmacie hospitalière à l'AP-HM.

Charlotte Reytier (19^e au concours de l'internat de pharmacie de Décembre 2021) est étudiante en troisième cycle d'études pharmaceutiques à l'Université d'Aix-Marseille et interne en biologie médicale à l'AP-HM.

Introduction

Nous avons décidé de réaliser cet ouvrage car il n'existait pas de supports suffisants et complets correspondant à nos attentes.

Lors de la préparation du concours, nous avons réalisé nos propres fiches afin de mieux **synthétiser les questions relatives à la Section V du programme de l'Internat** et correspondant aux classes thérapeutiques. Nous sommes très impliqués dans l'aide aux étudiants et la préparation au concours au travers de conférences et de tutorats et souhaitons avec ce livre, partager **une méthodologie de travail**.

Cet ouvrage regroupe toutes les facettes du médicament :

- **de la physiopathologie** des différentes maladies afin de mieux comprendre l'utilité et les mécanismes d'action ;
- **de la pharmacologie** : classe, mécanisme d'action, pharmacocinétique, effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications ;
- **de la chimie thérapeutique** afin de relier la molécule à la pharmacologie ;
- **des conseils** associés à la prise en charge de pathologie chroniques.

Chaque fiche est rédigée avec des **mots-clés** permettant de répondre aux questions du concours de l'Internat.

Chaque chapitre se termine par un encadré regroupant les « **objectifs d'apprentissage** » afin de mieux cibler ce qu'il est important de savoir.

Sommaire

Préface.....	3
Les auteurs.....	4
Introduction.....	5
Remerciements.....	6

PARTIE 1 : INFECTIOLOGIE

I. Les antibiotiques.....	11
II. Les antirétroviraux.....	25
III. Les antiviraux.....	31
IV. Les antifongiques.....	35
V. Les principaux antiparasitaires.....	41
VI. Les vaccins.....	47

PARTIE 2 : PSYCHIATRIE

I. Les neuroleptiques.....	53
II. Les antidépresseurs.....	59
III. Les normothymiques.....	65
IV. Les anxiolytiques et les hypnotiques.....	69

PARTIE 3 : NEUROLOGIE

I. Les anti-épileptiques.....	75
II. Les médicaments de la migraine et de l'algie vasculaire faciale.....	83
III. Les médicaments de la sclérose en plaques.....	87
IV. Les anti-parkinsoniens.....	91
V. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer.....	97

PARTIE 4 : DOULEURS & INFLAMMATION

I. Les antalgiques.....	101
II. Les anti-inflammatoires.....	111

PARTIE 5 : PNEUMOLOGIE & ALLERGOLOGIE

I. Les anti-asthmatiques.....	119
II. Les anti-allergiques.....	125

PARTIE 6 : CARDIOLOGIE

I. Les anti-hypertenseurs.....	131
II. Les anti-angoreux.....	141
III. Les antiarythmiques.....	145
IV. Les médicaments de l'insuffisance cardiaque.....	151
V. Les anti-thrombotiques.....	157

PARTIE 7 : MALADIES MÉTABOLIQUES

I. Les antidiabétiques oraux et les insulines.....	169
II. Les normolipémiants	177
III. Les médicaments des troubles thyroïdiens	183
IV. Les médicaments de la goutte et de l'hyperuricémie	187
V. Les médicaments de l'ostéoporose.....	191

PARTIE 8 : GASTRO-ENTÉROLOGIE

I. Les médicaments de l'acidité gastrique.....	197
II. Les anti-émétiques	201
III. Les médicaments des troubles du transit.....	203

PARTIE 9 : OPHTALMOLOGIE

Les principaux collyres	209
-------------------------------	-----

PARTIE 10 : UROLOGIE

Les médicaments de la dysfonction érectile et de l'hypertrophie bénigne de la prostate.....	215
---	-----

PARTIE 11 : ONCOLOGIE

I. Les anticancéreux conventionnels.....	221
II. Les thérapies ciblées	227
III. Hormonothérapie.....	231

PARTIE 12 : IMMUNO-INTERVENTION

I. Les médicaments immunosuppresseurs.....	239
II. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques et les protéines de fusion	245
III. Les cytokines & les facteurs de croissance.....	249

PARTIE 13 : MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG

Les médicaments dérivés du sang.....	255
--------------------------------------	-----

PARTIE 14 : SOLUTÉS DE REMPLISSAGE

Les solutés de remplissage.....	261
---------------------------------	-----

PARTIE 15 : CONTRACEPTION

Contraception.....	267
--------------------	-----

PARTIE 16 : ANNEXES

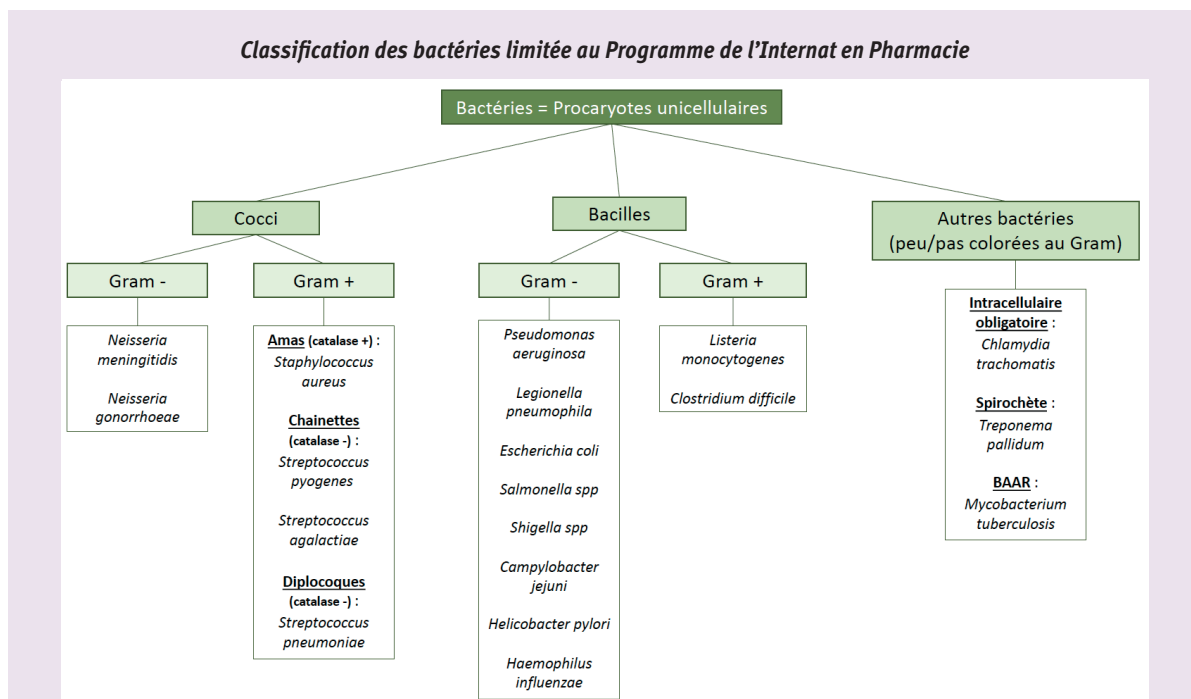
I. Cycle de vie du médicament	275
II. Introduction à la pharmacocinétique.....	279
III. Éducation thérapeutique du patient (ETP).....	281
IV. Syndrome malin des neuroleptiques & syndrome sérotoninergique.....	283
V. Âges extrêmes	285
VI. Listes.....	289

PARTIE 1

INFECTIOLOGIE

I. Les antibiotiques

1. Définitions et Rappels



2. Classification

β-LACTAMINES			
Pénicillines	Céphalosporines	Monobactames	Carbapénèmes
Pénicilline G <ul style="list-style-type: none"> • Benzylpénicilline • Benzathine benzyl pénicilline Pénicilline V = phénoxyméthylpénicilline <ul style="list-style-type: none"> • Oracilline Pénicilline M <ul style="list-style-type: none"> • Oxacilline • Cloxacilline Pénicilline A = Aminopénicilline <ul style="list-style-type: none"> • Ampicilline • Amoxicilline (+ acide clavulanique) Carboxypénicilline et Uréidopénicilline (dites antipocyaniques) <ul style="list-style-type: none"> • Ticarcilline • Témocilline • Pipéracilline (+ Tazobactam) Amidinopénicilline <ul style="list-style-type: none"> • Pivmécillinam 	C1G <ul style="list-style-type: none"> • Cefazoline • Céfatrizine • Céfalotine C2G <ul style="list-style-type: none"> • Céfoxitine • Céfuroxime C3G <ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxime • Cefpodoxime • Ceftazidime • Ceftriaxone • Céfixime C4G <ul style="list-style-type: none"> • Céfépime C5G <ul style="list-style-type: none"> • Ceftaroline • Ceftobiprole Céphalosporine couplée à un sidérophore <ul style="list-style-type: none"> • Céfiderocol 	<ul style="list-style-type: none"> • Aztréonam 	<ul style="list-style-type: none"> • Impipénem (+ Cilastatine) • Méropénem • Ertapénem

AMINOSIDES	MACROLIDES & APPARENTÉS	QUINOLONES	CYCLINES
Gentamicine	Macrolides à 14C	Ciprofloxacine	Déméclocycline
Amikacine	• Erythromycine	Lévofloxacine	Doxycycline
Tobramycine	• Roxithromycine	Moxifloxacine	Minocycline
Streptomycine	• Clarithromycine	Norfloxacine	Omadacycline
Spectinomycine	Macrolide à 15C	Ofloxacine	Oxytétracycline
Netilmicine	• Azithromycine	Acide nalidixique	Tétracycline
Neomycine	Macrolides à 16C		Tigécycline
Isépamicine	• Spiramycine		
	• Josamycine		
	• Midécamycine		
	Kétolide		
	• Télithromycine		
	Synergistine/Streptogramine		
	• Pristinamycine		
	Lincosamides		
	• Lincomycine		
	• Clindamycine		

GLYCOPEPTIDES	SULFAMIDES	ANTITUBERCULEUX	5-NITROIMIDAZOLES	DIVERS
Dalbavancine	Sulfadiazine (+ Pyriméthamine)	Rifamycines	5- Nitroimidazolés	Polymixines
Oritavancine		• Rifampicine	• Métronidazole	• Colistine
Teicoplanine	Sulfaméthoxazole (+ Triméthoprime)	• Rifabutine	• Secnidazole	Oxazolidinones
Télavancine	Sulfafurazole	Isoniazide	• Tinidazole	• Linézolide
Vancomycine	Sulfaméthizol	Pyrazinamide	• Ornidazole	
Daptomycine (assimilée = lipopeptide)		Ethambutol	<i>(traité dans le chapitre Antiparasitaires - Antiprotozoaires)</i>	
		Bédaquilline		
		Délamanide		

3. Les β -lactamines

MÉCANISME D'ACTION

- Inhibition de la **formation de la paroi bactérienne** par fixation aux **PLP** (protéines liant la pénicilline) empêchant ainsi la **réticulation/transpeptidation du peptidoglycane**. Cette fixation est permise par **analogie de structure avec le motif D-ALA-D-ALA du peptidoglycane**.
- Cette interaction est responsable de l'**effet bactériostatique**. L'**effet bactéricide** est dû à des mécanismes plus complexes (régulation de l'activité des auto-lysines, pression osmotique...).
 - Chez les Gram⁺, l'antibiotique diffuse **passivement** au niveau du peptidoglycane.
 - Chez les Gram⁻, l'antibiotique passe au travers des **porines**.
- Ainsi, on observe un effet **bactéricide, temps-dépendant, sans effet post-antibiotique** avec effet inoculum marqué (à l'exception des carbapénèmes).

NB1 : on peut être amené à associer des **inhibiteurs de β -lactamase** tels que l'acide clavulanique ou le tazobactam qui vont jouer le rôle de **leurre chimique de l'antibiotique coadministré**. Permet de lutter contre certaines résistances bactériennes et de restaurer une sensibilité à un antibiotique.

NB2 : l'imipénème étant hydrolysé et inactivé au **niveau rénal** par l'**enzyme DHP1** (déhydropeptidase 1), on est amené à l'utiliser en association avec la **cilastatine** qui **inhibe de façon compétitive cette enzyme** prolongeant la demi-vie de l'imipénème.

SPECTRE Spectre du plus étroit au plus large

- **Pénicilline G et V** : Cocci Gram +.
- **Pénicilline M** : Cocci Gram + et SASM.
- **Pénicilline A** : Cocci Gram + et certains Gram -.
- **Carboxy et Uréidopénicillines** : Celui des pénicillines A + certains BGN.
- **Amidinopénicilline** : Bactéries à Gram - (surtout Entérobactéries).
- **C1G** : Cocci Gram + et BGN non producteurs de bêta-lactamases voire certains anaérobies.
- **C2G** : Celui des C1G avec un spectre plus étendu.
- **C3G** : Celui des C2G avec un spectre plus étendu sur les Gram -.
- **C5G** : Ouverture aux SARM, *S.pneumoniae* et *P.aeruginosa*.
- **Carbapénèmes** : Spectre très large avec notamment des BGN producteurs de bêta-lactamases à large spectre (BLSE).

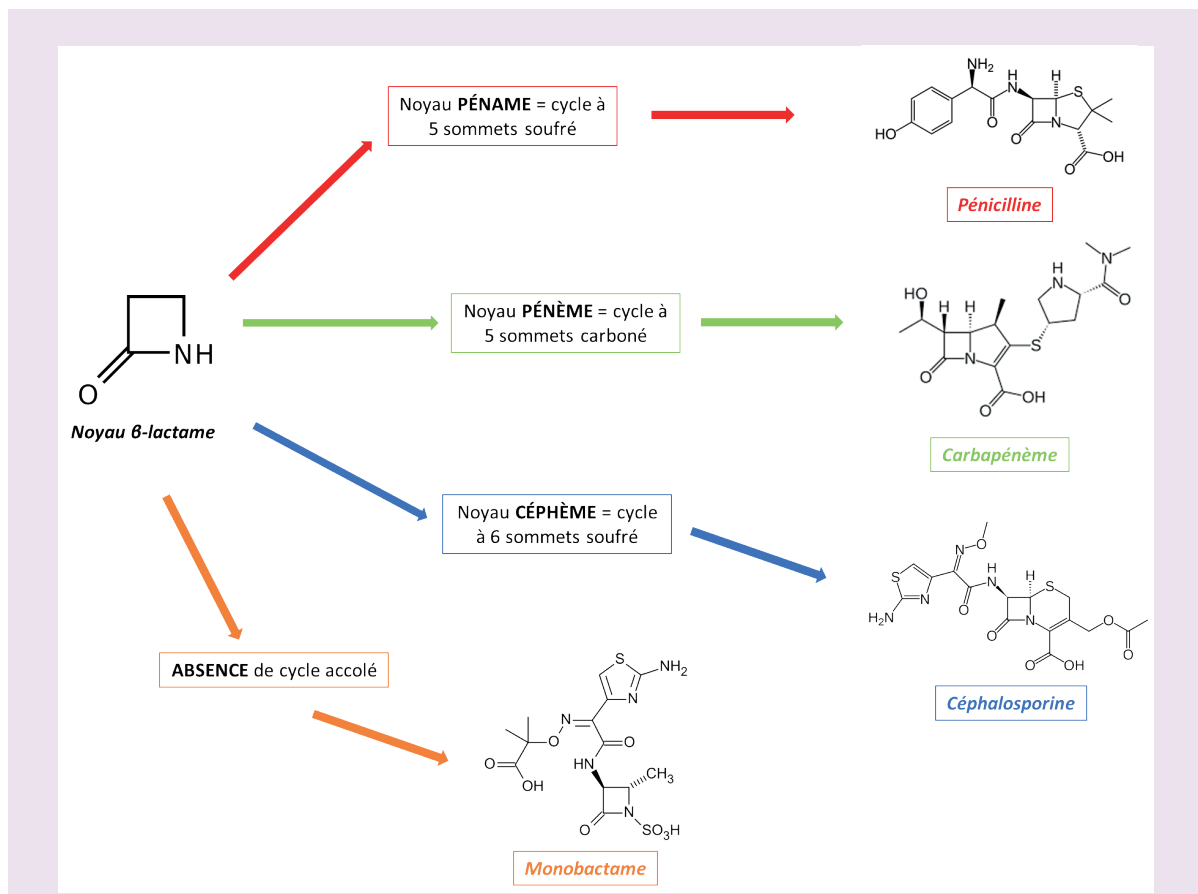
NB : l'association bêta-lactamines et aminosides est une **synergie bactéricide** vis-à-vis des bacilles à Gram - et des cocci à Gram +.

INDICATIONS

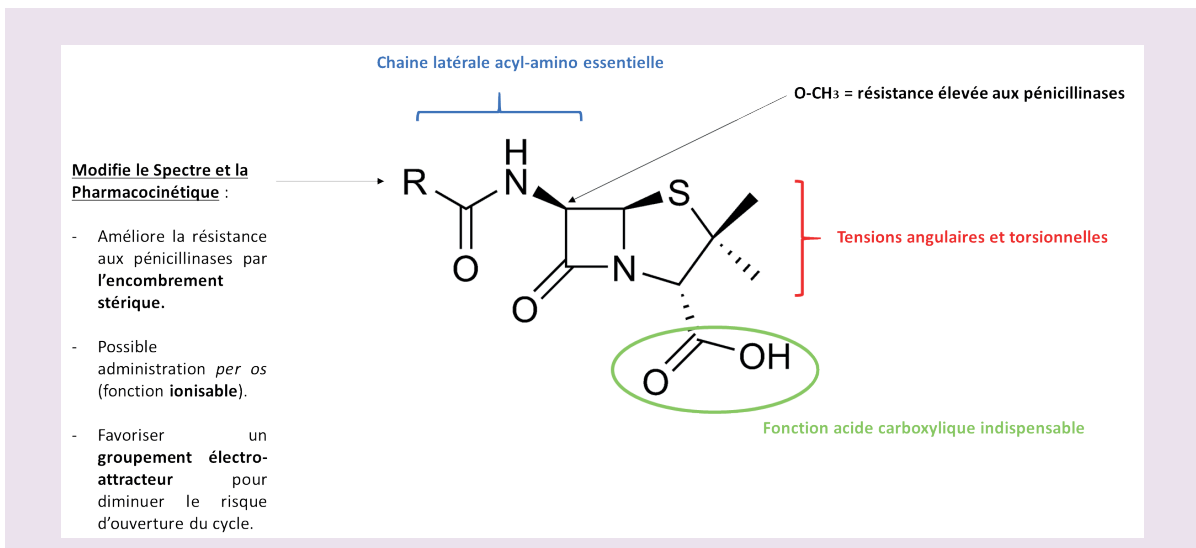
- **Pénicilline G** : Syphilis.
- **Pénicilline V** : Prophylaxie pour les patients aspléniques (« Oracilline au long cours »).
- **Pénicilline M** : Endocardite et bactériémie à *S.aureus* sensible à la Mécicilline.
- **Pénicilline A** : Pneumonie aiguë communautaire, sinusite, otite moyenne aiguë, angine.
- **Carboxy et uréidopénicillines** : Infections à *P.aeruginosa*.
- **Amidinopénicilline (pivmecillinam)** : Infections urinaires à germes sensibles.
- **C3G** : Traitement probabiliste des méningites, pyélonéphrites, gonorrhée.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

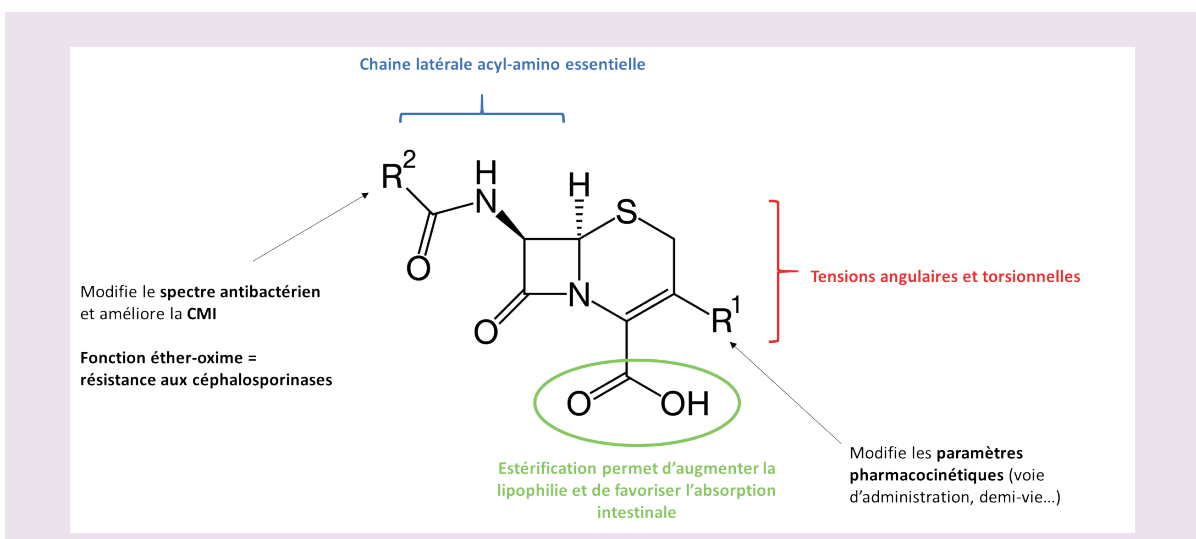
➤ NOMENCLATURE



➤ RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ DES PÉNICILLINES



➤ RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ DES CÉPHALOSPORINES



- Concernant le **Céfiderocol**, il s'agit d'une **céphalosporine conjuguée à un sidérophore**. Outre la diffusion passive via les canaux porines de la membrane externe, le Céfiderocol a la capacité de se lier au fer libre extracellulaire par l'intermédiaire du sidérophore présent sur sa chaîne latérale, **ce qui permet un transport actif dans l'espace péri-plasmique des bactéries à Gram négatif grâce aux systèmes de chélation du fer**.
- Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'**infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes** et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI - IM - PRÉCAUTIONS
Béta-lactamines	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité/Allergie/Rash cutané. • Troubles neurologiques en cas de surdosage. • Cristallurie. • Nausées/Vomissements. • Diarrhées par déséquilibre de la flore microbienne intestinale, voire selon le contexte colites pseudomembraneuses à <i>Clostridium difficile</i>. • Élévation des transaminases. • Réaction de Jarisch-Herxheimer dans le traitement de la syphilis par pénicilline G induisant une lyse massive des tréponèmes : réaction inflammatoire généralisée avec fièvre, frissons ... 	<p>CI : hypersensibilité</p>

4. Les Aminosides

MÉCANISME D'ACTION

- Fixation **IRREVERSIBLE** à la sous-unité **30s** des ribosomes, perturbant la synthèse des protéines bactériennes.
- On observe un effet **bactéricide, concentration-dépendant**, avec un effet post-antibiotique et une absence d'effet inoculum.

NB : on peut observer des résistances par **inactivation enzymatique** = transférases.

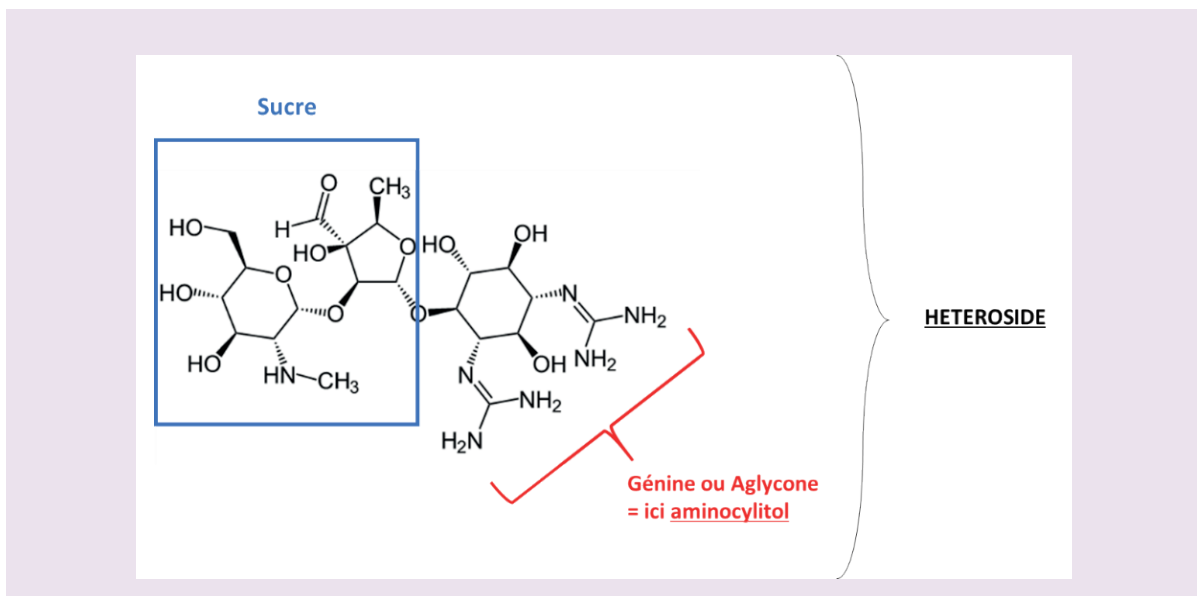
SPECTRE Spectre **large** notamment s'ils sont associés aux β -lactamines : cocci Gram +, Staphylocoque Méti-S (voire Méti-R avec Vancomycine associée), Streptocoques.

INDICATIONS

- Bactériémies et endocardites avec ou sans **SARM, listériose, infections néonatales** à *S.agalactiae*. À noter des **indications spécifiques** pour la streptomycine dans la tuberculose, la spectinomycine dans les gonococcies et l'usage exclusivement local de la néomycine en raison de sa toxicité.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

- Consiste en une association de **sucres** à un **noyau amino-cyclitol** = molécules très **hydrophiles** de durée d'action courte, utilisées par **injection intraveineuse**.



MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI - IM - PRÉCAUTIONS
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> • Ototoxicité vestibulo-cochléaire dose-dépendante irréversible. • Néphrotoxicité dose-dépendante réversible. • Allergie/Hypersensibilité. 	<p>CI : grossesse.</p> <p>IM : autres médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques + produits curarisants.</p> <p>⚠ Adaptation de la dose chez l'insuffisant rénal.</p>

⚠ L'existence de **variabilités interindividuelles** et le profil toxique des aminosides impose un **STP (Suivi Thérapeutique et Pharmacologique)** des concentrations plasmatiques au pic (= efficacité) et en concentrations résiduelles (= toxicité).

- Le dosage s'effectue à l'équilibre soit 48 heures après le début du traitement sauf si une dose de charge a été utilisée. C'est également le cas pour le dosage de la Vancomycine (glycopeptide). Pour ces molécules, la principale problématique est la néphrotoxicité, donc il est important de suivre les taux de créatinine en parallèle.

5. Les Macrolides & Apparentés

MÉCANISME D'ACTION

- Fixation **REVERSIBLE** à la sous-unité **50s** des **ribosomes**, perturbant la **synthèse des protéines bactériennes**.
- On observe un **effet bactériostatique, temps-dépendant**.

NB : les Lincosamides et les Streptogramines/Synergistines sont **bactéricides**.

SPECTRE

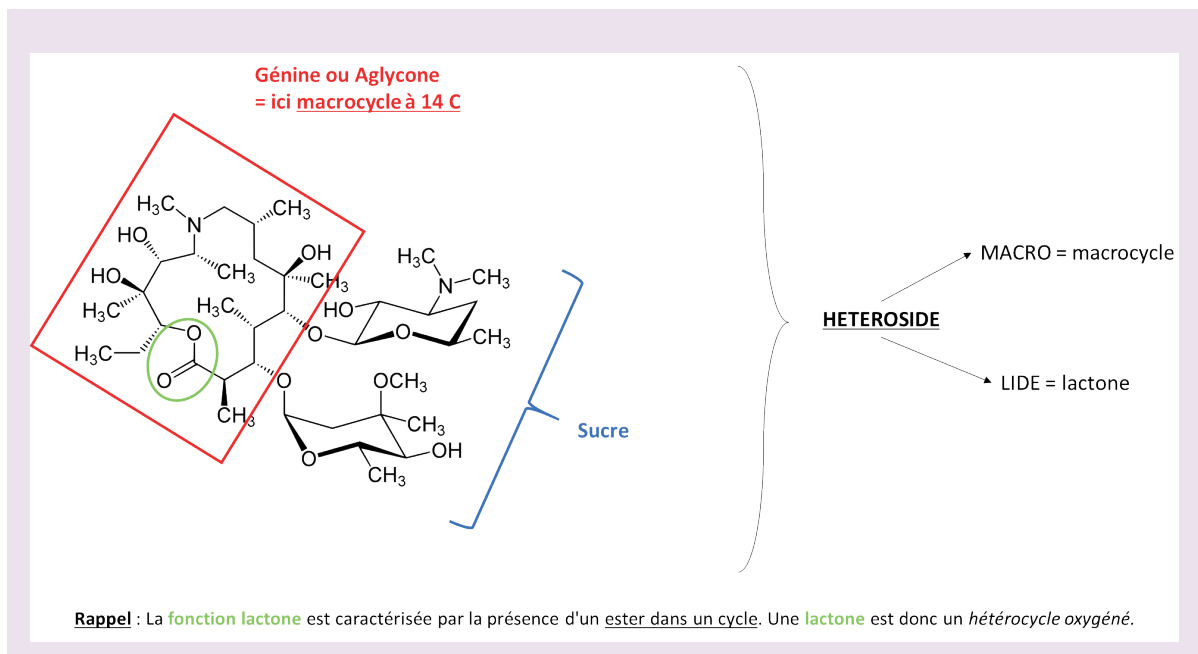
- Spectre **large** notamment utilisés dans le traitement des germes atypiques ou de localisation intracellulaire. Certains présentent également un intérêt sur le toxoplasme.
- Les Lincosamides vont réussir à viser d'autres Gram - telles que : *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Gardnerella*, ainsi que des mycoplasmes variés ; mais aussi des Gram + de pronostic grave tels que des Staphylocoques, des Streptocoques et des *Clostridium*.
- Les Synergistines ciblent de **très nombreux pathogènes** mais on peut noter une résistance aux entérobactéries et au *P.aeruginosa*.

INDICATIONS

- Infections à *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydiae*, *Campylobacter* et *Helicobacter*.
- La Spiramycine est utilisée, entre autres, dans le cadre de la **séroconversion de la toxoplasmose** chez la femme enceinte pour empêcher le passage transplacentaire des tachyzoïtes, mais aussi en prévention et traitement des infections dentaires.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

- Consiste en une association entre un **macrocycle lactonique** (14, 15 ou 16 atomes de carbone) avec un **sucre +/- amines** = molécules plutôt **basiques**.



MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI – IM – PRÉCAUTIONS
Macrolides & Apparentés	<ul style="list-style-type: none"> Globalement bien tolérés. Dysgueusies. Troubles digestifs avec nausées/vomissements et diarrhées par déséquilibre de la flore microbienne intestinale. Hypersensibilité/Allergie/Rash cutané. Rares hépatites. Allongement du QT pour l'azithromycine. Lincosamides : troubles hépatiques et hématologiques. Linézolide : troubles hématologiques/cytopénies, action pro-sérotoninergique. 	<p>CI : insuffisance hépatique sévère.</p> <p>IM : inhibiteurs enzymatiques des CYP 450 (à l'exception de la Spiramycine).</p> <p>⚠ La forme IV de l'érythromycine ne doit pas être administrée trop rapidement (risque d'arythmie) ni associée à un autre médicament dans le même abord veineux.</p>

6. Les Quinolones

MÉCANISME D'ACTION

- Inhibition de la réplication de l'ADN par fixation sur l'**ADN topoisomérase II (ADN gyrase)** et l'**ADN topoisomérase IV** = stabilisation de la forme relaxée de l'ADN.
- On observe un effet **bactéricide, concentration-dépendant**, avec effet post-antibiotique et sans effet inoculum.
- NB : pour la Lévofloxacine et la Moxifloxacine, on parle de fluoroquinolones antipneumococciques.

SPECTRE

Spectre **très large**.

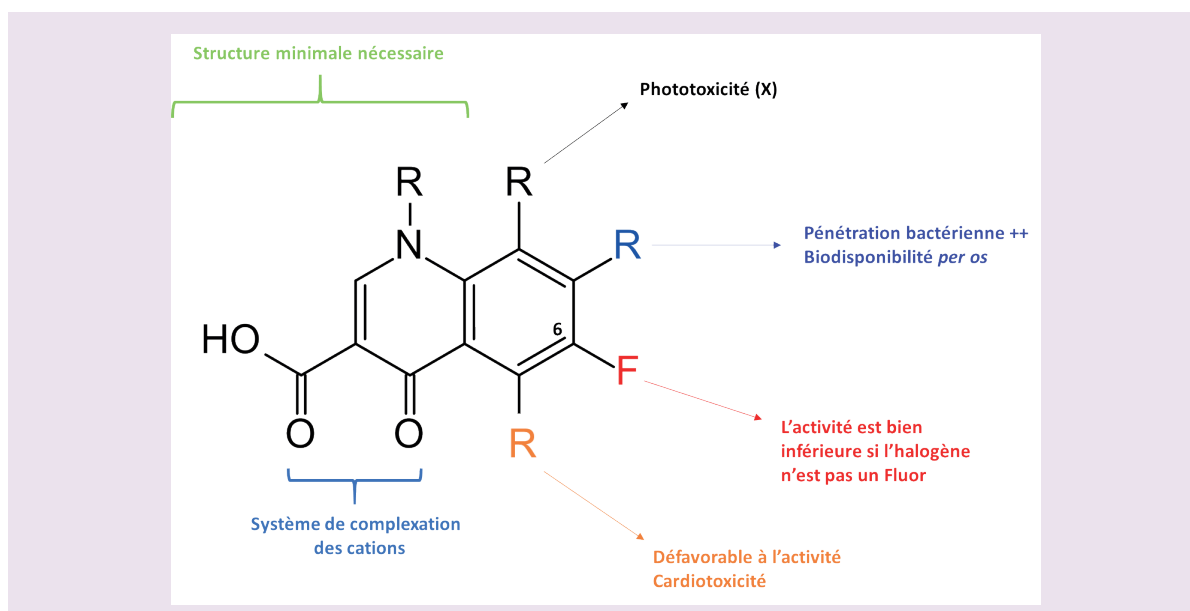
- **1^{ère} génération** : Entérobactéries.
- **2^{ème} génération** : Elargissement aux SASM, au bacille pyocyanique et aux germes intracellulaires.
- **3^{ème} génération** : Elargissement **vers les Streptocoques et les germes anaérobies**.

INDICATIONS

- L'utilisation doit être **restreinte** aux infections sévères pour **limiter la survenue de résistance**. On les emploie notamment dans les pyélonéphrites, les prostatites, la légionellose, la salmonellose.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

- Molécules dérivant du noyau **Quinoléine**, regroupées en **3 générations**. A partir de la 2^{ème} génération, elles sont **fluorées en position 6**.



MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI – IM – PRÉCAUTIONS
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"> • Arthro-myalgie, tendinopathies avec rupture spontanée du tendon d'Achille. • Photosensibilité. • Chélation des cations bi et trivalents (notamment le calcium et le fer). • Allongement du QT. • Neuropathies périphériques. • Troubles neuropsychiatriques. • Anévrismes et dissections aortiques. • Atteintes hépatiques et hématologiques. • Nausées/Vomissements. • Diarrhées par déséquilibre de la flore microbienne intestinale, voire selon le contexte <i>colites pseudomembraneuses</i> à <i>Clostridium difficile</i>. 	<p>CI : grossesse, allaitement, enfant en période de croissance, déficit en G6PD, antécédent de tendinopathie sous FQ.</p> <p>IM : supplémentation calcique ou ferreuse.</p>

7. Les Cyclines

MÉCANISME D'ACTION

- Fixation **REVERSIBLE** à la sous-unité **30s** des **ribosomes**, perturbant la **synthèse des protéines bactériennes**.
- On observe un effet **bactériostatique, temps-dépendant**. Absence d'effet post-antibiotique et d'effet inoculum.

SPECTRE

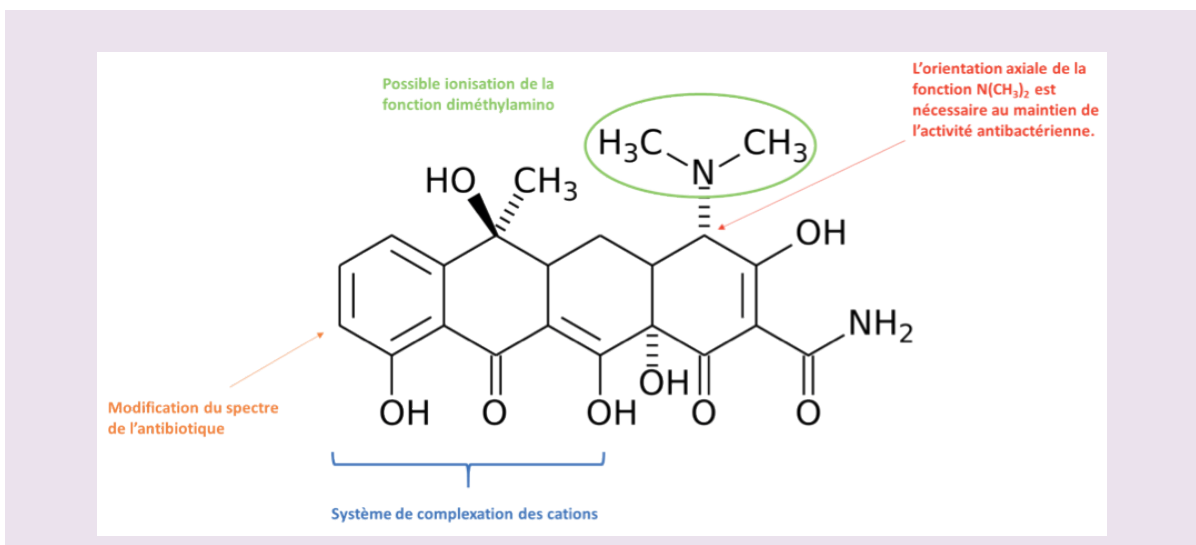
Ce sont des antibiotiques **possédant un spectre large** mais dont l'apparition de résistances a provoqué une restriction de leur utilisation. De nos jours, les cyclines restent ainsi principalement utilisées dans les infections à **germes intracellulaires** car leur **forte lipophilie permet une bonne pénétration**.

INDICATIONS

- On les utilise dans le cadre du traitement des Rickettsioses (pathologies d'inoculation), la Syphilis, la Brucellose, la Pasteurellose et les infections à Chlamydia.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

- Molécules dérivant du noyau **Naphtacène** = molécules **lipophiles**.



MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI - IM - PRÉCAUTIONS
Cyclines	<ul style="list-style-type: none"> • Photosensibilisation. • Coloration et hypoplasie dentaire. • Hyperpigmentation. • Hépatotoxicité. • Chélation des cations bi et trivalents. • Candidose vaginale. • Hypertension intracrânienne. • Troubles gastro-intestinaux. • Doxycycline : ulcération de l'œsophage. 	<p>CI : grossesse, allaitement, enfant en période de croissance.</p> <p>IM : supplémentation calcique ou ferreuse.</p> <p>A prendre avec un grand verre d'eau, debout, au moins 1h avant le coucher.</p>

8. Les Glycopeptides

MÉCANISME D'ACTION

- Inhibition de la **synthèse du peptidoglycane** de la paroi bactérienne par fixation au **dipeptide terminal D-ALA-D-ALA.**
- On observe un effet **bactéricide, temps-dépendant.** Absence d'effet post-antibiotique et présence d'un effet ino-culum.

SPECTRE Spectre **très étroit** car utilisable **uniquement sur les bactéries Gram +.**

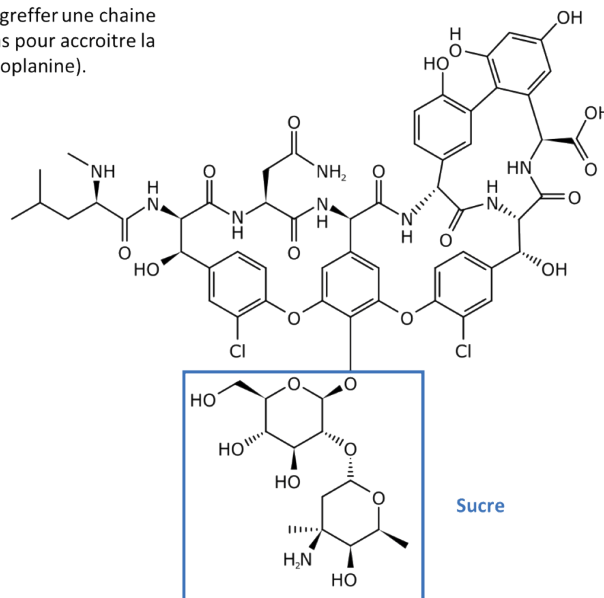
INDICATIONS

- On les utilise par **voie IV** dans le traitement des bactériémies et endocardites à SARM notamment mais aussi dans les infections digestives à *C.difficile*, dans ce dernier cas, ils sont alors **utilisés par voie orale** pour une **action localisée** = décontamination digestive.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

- **Grandes molécules** de haut poids moléculaire issues de la **fermentation** = **hydrophiles**, utilisées par **voie IV seulement.**

NB : possibilité de greffer une chaîne latérale d'acide gras pour accroître la lipophilie (**ex** : Teicoplanine).



Peptide macromoléculaire tricyclique avec chaîne heptapeptidique

Sucre

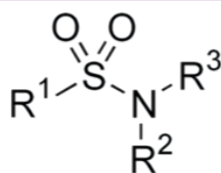
MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI – IM – PRÉCAUTIONS
Glycopeptides	<ul style="list-style-type: none"> • Ototoxicité cochléaire dose-dépendante irréversible. • Néphrotoxicité dose-dépendante réversible. • Veinites. • Troubles digestifs. • Red man syndrome • Allergie/Hypersensibilité. 	<p>CI : grossesse.</p> <p>IM : autres médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques.</p> <p>⚠ Adaptation de la dose chez l'insuffisant rénal.</p>

9. Les Sulfamides Antibactériens et Associations

MÉCANISME D'ACTION

- Souvent associés en **synergie** comme dans le Cotrimoxazole composé du :
 - **Sulfaméthoxazole SMZ** (le sulfamide) qui agit en inhibant la **dihydroptéroate synthétase (DHPS)**.
 - Associé au **Triméthoprime** qui agit en inhibant la **dihydrofolate réductase (DHFR)**.
 - Inhibition de la **synthèse microbienne d'acide folique** impliqué dans la **synthèse de novo des bases azotées**.
- Utilisé **seul**, le sulfamide est **bactériostatique et temps-dépendant**.
- Utilisé en **association**, on observe une synergie **bactéricide**.

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE



Fonction sulfamide = hypersensibilité

SPECTRE Le spectre d'action **extrêmement large des sulfamides a fait leur succès initial** mais de nos jours, les résistances (chromosomiques, plasmidiques) touchent avec une grande fréquence l'ensemble du spectre des sulfamides d'où une faible gamme d'utilisations.

INDICATIONS

- On les utilise dans le traitement des infections osseuses à Staphylocoque, dans les pyélonéphrites, les infections urinaires et prostatiques masculines mais aussi de la Pneumocystose et de la Toxoplasmose.

MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI – IM – PRÉCAUTIONS
Sulfamides	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie/Hypersensibilité vis-à-vis de la fonction sulfamide. • Effet antabuse. • Photosensibilité. • Troubles digestifs : nausées/vomissements, diarrhées par déséquilibre de la flore microbienne intestinale, voire selon le contexte colites pseudomembraneuses à <i>Clostridium difficile</i>. • Troubles hématologiques avec anémie mégaloblastique. • Photosensibilité. • Augmentation de l'INR. 	<p>CI : grossesse, déficit en G6PD, anémie mégaloblastique.</p> <p>⚠ Les manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.</p> <p>⚠ Le SMZ est inhibiteur enzymatique.</p>

10. Les Antituberculeux


- **Schéma classique de traitement :**

- D'abord : 2 mois en quadrithérapie : Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol.
- Puis : 4 mois en bithérapie : Rifampicine + Isoniazide

- **Rifampicine** : Inhibition de la **synthèse d'ARN** par **fixation** à la **sous-unité β de l'ARN polymérase**.
On observe un effet **bactéricide** et **concentration-dépendant**.
- **Isoniazide** : Inhibition de la synthèse des **acides mycoliques** de la paroi des Mycobactéries.
On observe un effet **bactéricide**.
- **Pyrazinamide** : **prodrogue**. Inhibition de la **synthèse des acides gras à chaîne courte**.
On observe un effet **bactéricide**.
- **Ethambutol** : Inhibition de la **synthèse de l'arabinogalactanne** de la paroi.
On observe un effet **bactériostatique**.

NB : l'intérêt d'associer plusieurs classes entre elles, permet d'obtenir un effet synergique puissant et de réduire rapidement l'inoculum bactérien, de cette manière, on limite le risque de **résistances**.

- **Si multirésistance** : Bédaquiline ou Délamanide.

MOLÉCULES	EFFETS INDÉSIRABLES	CI – IM – PRÉCAUTIONS
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité. • Coloration des sécrétions en orange. • Céphalées. • Hypersensibilité. 	<p>CI : grossesse, allaitement, porphyrie, insuffisance hépatique.</p> <p>IM : contraceptifs oraux.</p> <p> Induction du CYP 450.</p>
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité. • Hématotoxicité. • Neurotoxicité. • Toxicité oculaire/visuelle. • Hypersensibilité. 	<p>CI : grossesse, allaitement, insuffisance hépatique.</p> <p>Comédication : vitamine B1 + vitamine B6.</p>
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité. • Hyperuricémies. • Rash cutané. 	<p>CI : grossesse, allaitement, porphyrie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, hyperuricémie.</p>
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> • Névrite optique rétrobulbaire. 	<p>CI : insuffisance rénale sévère.</p>

11. La Résistance aux antibiotiques

- Les mécanismes de résistances aux antibiotiques sont liés à leur mécanisme d'action sur la bactérie. On parle de résistance **naturelle** ou **acquise**.

	INHIBITION ENZYMATIQUE	IMPERMÉABILITÉ	MODIFICATION DE LA CIBLE
	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymes produites par les bactéries, entraînant une inactivation de l'ATB en le modifiant ou en l'hydrolysant. 	<ul style="list-style-type: none"> • Répression des gènes codant par les porines + : surexpression des gènes codant pour les pompes à efflux. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les cibles peuvent être modifiées de façon à ce que l'ATB ne les reconnaisse plus et ne s'y fixe pas.
Sulfamides			<ul style="list-style-type: none"> • Hyperproduction de PABA ou modification de la structure dihydroptéroate synthetase.
β-lactamines	<ul style="list-style-type: none"> • Production de β-lactamines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gram - : diminution du nombre/tailles des porines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'affinité des PLP en mutation ou recombinaison génétique des PLP. • Utilisation de PLP alternative : gene <i>mecA</i> codant pour les PLP chez <i>S. aureus</i> = Meti R.
Macrolides	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphorylase • Esterase 	<ul style="list-style-type: none"> • Gène <i>mefA</i> et <i>merA</i> : Efflux. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gene <i>erm</i>- : méthylase, phenotype MLSb.
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglycosides O phosphoryltransferase. • Aminoglycosides O adenytransferase. • Aminoglycosides N acetyltransferase. 		
Glycopeptides			<ul style="list-style-type: none"> • Gènes de résistances VanA ou VanB.
Fluoroquinolones			<ul style="list-style-type: none"> • Mutation de l'ADN gyrase.

11.1. La Résistance naturelle

- La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce, d'un genre ou d'un groupe.

ESPÈCES BACTÉRIENNES	ANTIBIOTIQUES	MÉCANISMES
<i>Chlamydia trachomatis</i>	β -lactamines Glycopeptides	Bactéries intracellulaires
<i>Legionella pneumophila</i>	β -lactamines	Inhibition enzymatique
<i>Listeria monocytogenes</i>	Céphalosporines	Multiple mécanismes de résistance médicamenteuse (paroi, détoxification...)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Céphalosporines	Céphalosporinase
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Triméthoprime Glycopeptides	
<i>E. Coli</i>	β -lactamines	Inhibition enzymatique
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Aminosides	Bas niveau (sensibilité rattrapée par synergie avec les antibiotiques actifs contre la paroi)

11.2. La Résistance Acquise

- Il existe **plusieurs mécanismes génétiques** d'obtention d'une résistance acquise :
 - Résistance par mutations sur des **gènes chromosomiques**,
 - **Acquisition de gènes provenant d'autres espèces** : plasmide, transposons, fragments génomiques...

BACTÉRIES GRAM -	MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	STAPHYLOCOCCUS AUREUS
<ul style="list-style-type: none"> • Généralement, sécrétion de β-lactamases venant ouvrir/hydrolyser le noyau β-lactame rendant la molécule inefficace. • Transmission souvent plasmidique (mais chromosomique possible). • Ex : entérobactéries. • NB : Les β-lactamases à spectre élargi (BLSE) engendrent une résistance à la majorité des β-lactamines. Leur apparition coïncide avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre tels que les céphalosporines et les quinolones. Les bactéries productrices de BLSE peuvent occasionner des infections hospitalières et communautaires. • Les carbapénèmes restent alors les molécules de premier choix. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation de la sous-unité B de l'ARN polymérase empêchant la fixation de la Rifampicine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance par modification qualitative et quantitative des PLP (PLP issues de recombinaison de l'ADN du pneumocoque avec l'ADN de streptocoques oraux). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pénicillinase de classe A (95% des souches) conférant une résistance aux pénicillines sauf les M donc impose l'utilisation de Cloxacilline. • Méticillino-résistance (SARM) : production d'une PLP2a (gène <i>mecA</i>) de faible affinité pour les β-lactamines conférant une résistance à toute la classe donc impose l'utilisation de Vancomycine. • Possible inactivation enzymatique des Aminosides. • Rares souches GISA conférant une résistance aux Glycopeptides.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- Chapitre **extrêmement dense** à mettre en relation avec l'étude des différentes bactéries pour mieux comprendre le **mécanisme d'action**, le **spectre** et les **indications**.
- Retenir les caractéristiques des antibiotiques de façon logique (ex : lorsqu'un antibiotique est bactériostatique, il est forcément temps-dépendant).
- Faire attention à ne pas inverser les cibles des antibiotiques entre les molécules.
- Bien connaître les **effets indésirables des antituberculeux.**
- Maîtriser les **relations structure-activité.**

MÉDICAMENTS

2^e édition actualisée et augmentée

L'indispensable à connaître sur les médicaments

- Ce livre présente sous forme de fiches de synthèse les principales classes thérapeutiques de médicaments.
- Physiopathologie, pharmacologie, chimie thérapeutique, conseils... sont abordés afin de mieux comprendre le médicament et son fonctionnement.
- Validé par des professionnels de santé hospitalo-universitaires, l'ouvrage suit les recommandations actuelles de bon usage du médicament.
- Tableaux, schémas en couleurs et mots-clés permettent d'apprendre et de retenir l'essentiel.
- Ce livre est destiné aux étudiants en Pharmacie, notamment lors de la préparation du concours national de l'Internat. Il sera également utile aux étudiants issus d'autres filières de la santé (médecine, IFSI...) désireux d'appréhender au mieux cette discipline.
- La 2^e édition d'un livre devenu une référence. Un ouvrage indispensable pour le 2^e cycle et l'Internat en Pharmacie.

Vincent Arcani (26^e au concours de l'internat de pharmacie de Décembre 2021) est étudiant en troisième cycle d'études pharmaceutiques à l'Université d'Aix-Marseille et interne en pharmacie hospitalière à l'AP-HM.

Charlotte Reytier (19^e au concours de l'internat de pharmacie de Décembre 2021) est étudiante en troisième cycle d'études pharmaceutiques à l'Université d'Aix-Marseille et interne en biologie médicale à l'AP-HM.

28 € TTC

ISBN : 978-2-84678-349-1



9 782846 783491

MED-LINE
Editions

www.med-line.fr