

Les Antifongiques

Le Pr. Garraffo a, une fois de plus, refusé de nous donner les diapos du cours ; celles-ci étaient supposées être postées sur Internatic lundi. Or, nous sommes, au moment où j'écris, mardi matin, et elles n'y sont toujours pas.

Certaines parties de ce cours peuvent donc paraître peu claires en l'absence des diapos, nous n'y pouvons rien, donc, en attendant qu'elles soient disponibles, nous ne pourrions pas faire mieux qu'avec l'enregistrement au dictaphone et les notes prises lors du cours.

Les diapos seront sur le forum avec la ronéo dès que celles-ci seront disponibles.

Introduction

Les médicaments antifongiques sont utilisés pour le traitement des **infections avec des champignons**. L'agent infectieux est en relation avec l'hôte, à travers une réaction immunitaire qui sera plus ou moins importante, avec des problèmes en fonction du site où aura lieu l'infection et des pathologies sous-jacentes etc....

Sur le point de vue médical, il existe des médicaments :

- ✓ capables de **bloquer la reproduction des champignons** : ce sont les **fongostatiques** ;
- ✓ voire de les **tuer** : ce sont les **fongicides**.

- a. *Il existe 4 grandes familles d'antifongiques*, même si la plupart d'entre elles ne sont représentées que par une seule molécule (en tout cas utilisée en clinique) :
 - ❖ Les **Polyènes** : **Amphotéricine B** (AmB) ;
 - ❖ Les **Azols** (4) ;
 - ❖ Les **Echinocandines** (3) ;
 - ❖ Les **Analogues des nucléosides** : **5-Fluoronucléoside** (5FC) dont le comportement est très proche de la *5-fluoro-uracile*, mais fort heureusement plus pour le champignon que pour le patient.
- b. En dehors de l'appartenance à des familles différentes, il y a des **cibles différentes** :
 - La **membrane** :
 - Soit au niveau de la synthèse ;
 - Soit en faisant des « trous » dans la membrane, provoquant la perte de l'homéostasie du champignon qui va donc mourir.
 - La **paroi** ;
 - L'**ADN** au niveau de la synthèse des protéines (c'est le cas de l'analogue nucléosidique).
- c. *Les spectres* sont différents selon les molécules. Ce n'est pas une différence par famille, certains ne vont agir **que sur des levures** (2 parmi les antifongiques présentés), d'autres vont agir **à la fois sur les filaments et sur les levures**.
- d. *Sur le plan de la pharmacocinétique* (si l'on ne prend que le paramètre de l'absorption), il y a un certain nombre de ces molécules qui ne sont pas résorbées par voie orale, on va donc **privilégier les voies parentérale et intraveineuse**.

e. Idem pour **la toxicité** : Il y a des différences très significatives avec des molécules comme l'*AmB* qui est potentiellement beaucoup plus toxique que les autres.

f. **Mécanismes d'actions** :

- ✓ **Membrane cellulaire** : *AmB* ;
- ✓ **Synthèse de la paroi** : Agit sur la synthèse de l'**ergostérol** (constituant essentiel de la paroi) (au même titre que les antibiotiques qui agissent sur la synthèse du peptidoglycane) : les *Azols* et les *Echinocandines* ;
- ✓ **Au niveau du noyau** des cellules fongiques en bloquant la synthèse des acides nucléiques : *5FC*.

g. **Les traitements antifongiques ont des limites** :

- ❖ **Spectres** ;
- ❖ Phénomènes de **résistances** ;
- ❖ Problèmes de **toxicité** (*AmB* qui est probablement le plus toxique ; on essaye de proposer des solutions pour baisser sa toxicité), *principalement au niveau du foie et des reins* ;
- ❖ **Pharmacologie** : la diffusion. Ils ne sont pas toujours capables d'aller là où est localisée l'infection : est-ce qu'il diffuse suffisamment bien ? (SNC, œil...) ;
- ❖ **Interactions médicamenteuses** : *Propriétés inhibitrices des cytochromes pour les azols qui peuvent donc agir avec d'autres molécules* ;
- ❖ Peu de médicaments sont accessibles à la fois par voie intraveineuse et par voie orale.
- ❖ Le **coût** : les antifongiques sont parmi les médicaments les plus chers.

Tous les champignons ne sont pas également sensibles aux antifongiques. Les Polyènes, bien qu'ils soient les plus anciens antifongiques utilisés, ont le spectre d'efficacité le plus vaste.

h. **Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** : Même démarche qu'en antibiothérapie : on essaie de trouver des **paramètres prédictifs du succès thérapeutique** en associant les critères de pharmacologies type pharmacodynamiques et les critères de pharmacologies type pharmacocinétiques (c'est à dire l'effet sur la cible).

On retrouve les paramètres dont nous avons déjà parlé : le **quotient inhibiteur**, $\frac{C_{max}}{CMI}$ ou le **temps où les concentrations restent supérieures à la CMI**.

Selon la famille à laquelle nous avons affaire nous aurons des paramètres prédictifs de l'efficacité différents.

En tenant compte que selon l'espèce antifongique, on a une activité qui peut être soit **fongicide** soit **fongistatique** (le prof a dit bactériostatique mais je pense qu'il voulait dire fongistatique), soit les deux en fonction de l'espèce fongique et en fonction de la concentration utilisée.

I/ Les Polyènes

Représentés par deux molécules : l'*Amphotéricine B* et la *Nystatine*. C'est l'*AmB* qui est le plus couramment utilisé et principalement par voie systémique.

L'*AmB* a une structure macrolitique.

Il y a 3 spécialités qui sont proposées sur le marché, et qui diffèrent par leur formulation sur le plan galénique (puisque que le principe actif est toujours l'*AmB*) :

- ✓ **Fungizone®**, sous forme de gélule, solution buvable, injectable, lotion ;
- ✓ **Abelcet®** ;
- ✓ et **Ambisome®**.

Abelcet® et Ambisome® sont deux formulations qui n'existent **que par voie injectable** car se sont des formulations lipidiques : on a essayé d'enrober la molécule dans des liposomes par des structures particulières très lipophiles qui sont destinées à réduire la toxicité. Ces formes ne peuvent pas être prises par voie orale, car sinon elles seraient détruites par le suc gastrique.

1) Mode d'action

Ils vont **bloquer le métabolisme au niveau de l'ergostérol**. Ils vont donc être actifs principalement sur les champignons qui auront une membrane riche en ergostérol (*Candida*, *streptococcus neoformans*, *aspergillus...*).

Les antifongiques arrivent au niveau de la membrane, où ils sont libérés. L'*AmB* une fois au contact de cette membrane va jouer un rôle qui va aboutir à la destruction complète de la cellule en passant par une interaction avec l'ergostérol (qui est un constituant essentiel de la membrane de certaines levures et de certains champignons). Il y a **formation de pores** ce qui provoque des mouvements ioniques et plus particulièrement une **sortie d'ion potassium** du cytoplasme. Il y a perte de l'homéostasie et lyse de la cellule fongique.

2) Spectre de l'AmB

Spectre **le plus large** mais **incomplet** : n'est pas efficace sur certains *aspergillus*, *dermatophytes* et *Candida* (Diapo).

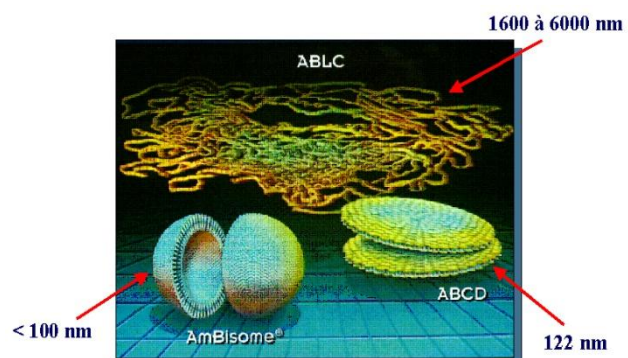
On a mis en évidence un certain nombre de chiffres qui permettent de savoir (comme pour les bactéries) si c'est sensible ou si c'est résistant.

In vitro, l'AmB est fongicide. On peut calculer l'équivalent d'une CMI qui donnera une certaine sensibilité si elle est inférieure à 2, sinon si on a une valeur de CMI qui est supérieure à 2 on classe dans la famille des champignons résistants.

3) Formulations particulières

Qui sont de type **lipidique** :

- L'**Ambisome®** est un **liposome**, c'est l'*Amphotéricine* liposomale : boule lipidique dans laquelle se trouve le médicament ;



- Alors qu'Abelcet® est constituée de **rubans lipidiques** ;
- Il existe une troisième forme lipidique : ce sont des **disques lipidiques**, on parle de dispersion colloïdale, mais pour l'instant ils ne sont pas commercialisés en France (l'Amphocil®).

Toutes ces formes contiennent d'une manière ou d'une autre le principe actif. Ils sont simplement une argutie (*argutie = raisonnement exagérément subtil et minutieux ^^*) galénique pour permettre au médicament de bien diffuser à travers la paroi vasculaire et de limiter la toxicité au niveau des organes cibles de la toxicité.

4) Propriétés pharmacocinétiques

Que l'on retrouve sur 3 paramètres :

- C_{max} ;
- **La surface sous la courbe** ;
- **Le volume de distribution.**

Ils ne sont pas comparables d'une formulation à l'autre.

Fungizone® (qui est l'AmB de base sur le plan galénique) possède une aire sous la courbe qui est bien moins importante que ce que l'on a avec l'Ambisome® (qui est la forme liposomale) mais qui est supérieure à celle du système ruban que l'on trouve pour l'Abelcet®.

En résumé pour l'aire sous la courbe : **Abelcet® < Fungizone® < Ambisome®.**

Même différence pour le **volume de distribution** (normalement la valeur est aux environs de 0.4. Là la valeur qui est donnée est un peu faible (*mais je ne sais pas quelle est la valeur car je n'ai pas les diapos*)).

La modification galénique induit des modifications pharmacocinétiques non négligeables.

Propriétés Pharmacocinétiques de l'AmB : (Diapo)

- ⊗ Non absorbée par voie orale ;
- ⊗ Très **fortement liée aux protéines** (sup à 95%) et par conséquent elle **ne peut pas dialyser** ;
- ⊗ La **diffusion tissulaire** est bonne, le volume de distribution étant assez élevé pour l'*Amphotéricine* non modifiée ;
- ⊗ Pas de passage dans le LCR ;
- ⊗ Pas d'élimination urinaire ;
- ⊗ L'**élimination** se fait, notamment à cause de cette forte fixation aux protéines, **sur plusieurs jours voire plusieurs semaines** ;
- ⊗ L'élimination est relativement stable en présence d'insuffisance rénale puisque l'élimination par voie urinaire est très faible, donc **l'impact de l'insuffisance rénale est peu important sur l'élimination** ;
- ⊗ **Demi- vie** : les chiffres sont très variables selon les études, qui vont de 24h (c'est déjà long) jusqu'à 5 jours chez certains patients.

Les posologies ne sont pas à connaître.

5) Les effets secondaires

Certains sont **quasi-immédiats** et sont liés à la perfusion, c'est une réaction lors de l'administration directe. Notamment une stimulation de la production de cytokines que l'on qualifie de pyrogènes et qui vont induire par conséquent : **fièvre, tremblements, céphalées**. Pouvant aller jusqu'au **collapsus cardio-vasculaire** et au **bronchospasme**. C'est très caractéristique de l'administration d'*AmB*. C'est une raison pour laquelle on le fait en perfusion lente et non pas en intraveineux.

Toxicité viscérale : avec en **numéro 1 la toxicité rénale** puisqu'il peut y avoir apparition d'insuffisance rénale sévère lorsque les patients sont **surdosés ou traités trop longtemps** avec l'*AmB*. Cette insuffisance rénale s'accompagne de **troubles électrolytiques sur le K, Mg, une anémie** (mais plus ou moins courante chez des gens qui ont des problèmes rénaux du fait de la diminution de la production de l'érythropoïétine au niveau rénal).

On a parfois des **problèmes hépatiques** avec augmentation des *transaminases*, mais nettement moins sévère que ce qui peut être observé au niveau rénal, **problèmes cardiaques** : essentiellement des **torsades de pointe**^{*1} et parfois une **inflammation au niveau de l'arachnoïde** (peu très fréquent).

Les mécanismes de cette toxicité notamment au niveau du rein : réduction de la filtration glomérulaire, par vasoconstriction rénale et constriction des cellules mésangiales. Il y a aussi une toxicité tubulaire va faire des trous dans la membrane, ce qui va induire un dysfonctionnement important au niveau des tubules rénaux.

Pour répondre aux problèmes de toxicité :

- ☺ La perfusion d'*AmB* va se faire accompagnée d'un **apport hydrosodé et d'un apport de potassium** pour essayer de compenser les troubles électrolytiques ;
- ☺ Réalisation d'une **dose test** avec une posologie très faible pour voir la tolérance du patient, notamment par rapport à la réponse toxique immédiate liée à la perfusion ;
- ☺ On peut éventuellement associer de l'*Hydrocortisone*, de la *Polaramine* et du *Perfalgan* pour diminuer tous ces phénomènes ;
- ☺ On **allonge la durée de perfusion** : pour l'instant ça reste de 4 à 6h (certains proposés 24h mais ce n'est pas rentré dans les habitudes) ; retenir que **ce n'est pas du volus IV mais que c'est une perfusion lente et plutôt longue** ;
- ☺ Il existe aussi des moyens d'optimiser la thérapeutique grâce aux données pharmacodynamiques. C'est le paramètre PK/PD qui semble être le plus prédictif du succès thérapeutique (c'est le quotient inhibiteur). Pour l'*AmB* les valeurs vont de 4 à 10. Pour les *formes liposomales* la valeur ciblée est supérieure à 40.

¹ Torsade de pointe : forme de fibrillation ventriculaire caractérisée sur le tracé ECG par des complexes QRS spécifiques. Se traduisant cliniquement par des syncopes brutales à répétition, et aux conséquences parfois très sévères.

II/ Les analogues nucléosidiques

La **5 fluorocytosine** ou **5FC**. Même mécanisme qu'en cancérologie.

Il s'agit d'un leurre : la **5FC** va se transformer en **5-fluoro-uracile (5FU)** via une enzyme qui est **la cytosine désaminase**, qui se trouve principalement chez les champignons. Et c'est pour ça que l'on peut l'utiliser chez l'Homme car il existe une certaine spécificité.

Il existe toujours un risque de toxicité à la **5FU** quand elle est présente en trop grande quantité dans le corps humain.

1) Mode d'action

La **5FU** va interagir avec le métabolisme de **l'adénylate synthétase** et être incorporé dans le RNA et interrompre ainsi la production d'acides nucléiques par la cellule fongique qui va mourir (**même mode d'action que celui vu pour les anticancéreux**).

2) Spectre de la 5FC

Actif sur les *candida* et les *cryptocoques* et plus ou moins sur les filamenteux.

En **monothérapie**, il y a rapidement apparition de **résistances** (comme c'est souvent le cas pour les antifongiques). Donc généralement utilisé en **association**.

La résistance naturelle est peu fréquente mais il existe une résistance acquise due à la monothérapie.

Le champignon **pour se défendre** va **réduire la pénétration de 5FC à l'intérieure de la cellule**, ainsi qu'une **diminution de la production de l'enzyme cytosine désaminase** qui entraîne par conséquence une diminution de **5FU**.

3) Pharmacocinétique

- * Administrée par voie orale ;
- * Biodisponibilité très bonne (90%) ;
- * Faible liaison aux protéines (10%) ;
- * Diffuse facilement en dehors du système vasculaire et pénètre facilement dans les sites un peu protégés comme le SNC ou les yeux ;
- * N'est pas métabolisé, est donc éliminé par voie urinaire ;
- * Demi-vie : 3 à 6h (court) ;
- * Dialysable.

C'est **exactement l'inverse de l'AmB**, elle a des caractéristiques inverses :

AmB	5FC
Grosse molécule	Petite molécule
Hydrophile	Très lipophile
Fortement liée aux protéines	Non liée aux protéines

4) Les effets secondaires :

La plus **fréquente** est la **toxicité digestive** mais **les plus sévères sont les toxicités hépatiques et hématologiques.**

- a. **Toxicité digestive** : On suppose qu'il y a un rôle de la **flore intestinale** qui va être capable de transformer la *5FC* en *5FU* et donner, à moindre importance, les troubles observés donnés par le *5FU* sur le plan digestif et qui sont relativement nombreux ;
- b. **Toxicité gastro intestinale** : (*le prof n'insiste pas trop dessus*) Douleurs, enterocoliques viscéro-membraneuse, parfois dans les cas les plus graves des problèmes de perforation ;
- c. **Toxicité hépatique et hématologique** sont **concentrations dépendantes** et sont présentes quand on a une concentration en *5FC* qui dépasse les 100mg/l :
 - Toxicité hépatique ;
 - Toxicité hématologique qui touche la moelle osseuse avec une gravité qui peut aller jusqu'à la pancytopénie.

(Diapo) Les toxicités concentrations-dépendantes sont étroitement liées à la transformation intracellulaire en *5FU*. La *5FC* en elle-même n'est pas toxique, c'est son métabolite (la *5FU*) qui potentiellement toxique.

Pas d'influence des repas, donc la *5FC* peut être prise à n'importe quel moment.

- d. **Pour prévenir la toxicité** en général, on demande aux laboratoires pharmacologiques un **dosage qui se fait au pic** puisque la toxicité est concentration dépendante. Le pic apparaît environ 2h après l'administration. Il faut que le pic ne dépasse pas 80mg/l, pour être assez loin de la dose toxique (100mg/l).

Pour **adapter la posologie**, on peut le faire **manuellement** : on a défini un intervalle thérapeutique qui est compris entre [50 et 100] (100 étant vraiment le maximum), en général on préfère aller entre [50 et 90] voire entre [50 et 80] si le pic est en dehors de l'intervalle soit par sous-dosage soit par surdosage, plutôt que de modifier l'intervalle d'administration on va préférer modifier la dose unitaire car la pharmacocinétique est assez simple, on peut donc contrôler ce que l'on fait.

C'est une **molécule qui est éliminée par le rein**, il existe donc des abaques en fonction de la clairance en créatinine pour permettre d'adapter la posologie chez l'insuffisant rénal selon l'état de la fonction rénale.

- e. **Prise en charge des effets secondaires** : (Diapo)
 - Posologie modérée ;
 - Prévention par des dosages au niveau du pic, et adaptation de la posologie si nécessaire ;
 - Et surveiller l'apparition de toxicité.

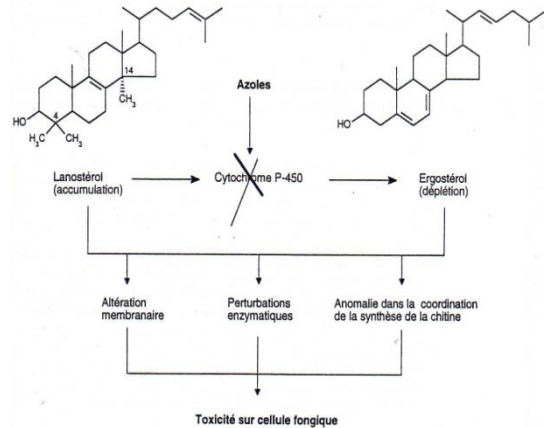
III/ Les Azolés

On retrouve la plupart des molécules qui sont utilisées de nos jours.

1) Généralités

a. **Mode d'action** : Les molécules vont interférer avec l'**ergostérol**. Mécanisme d'action au niveau de la **formation de la paroi** en interférant avec les lipides membranaires en particulier avec le métabolisme de **lanostérol**.

b. **Mécanismes de résistance** : Surproduction de la cible par augmentation de la transcription d'ERGII, avec surexpression de l'ARNm, il arrive alors plus de cibles que de médicament au niveau de la cellule fongique



Modification de la cible et donc diminution de l'affinité du médicament.

Système des flux MDR PGP, qui sont des canaux ioniques qui font ressortir de la cellule le médicament qui vient d'y pénétrer.

2) Le Fluconazole

a. **Spectre** (il n'insiste pas trop dessus).

b. **Pharmacocinétique** : Ce sont des médicaments qui existent sous différentes formes, du moins pour le *Fluconazole* (qui est le plus ancien des médicaments azolés utilisés aujourd'hui). Il y a à la fois des **gélules, des poudres pour suspension buvables et une forme intraveineuse**

L'alimentation n'a pas d'influence.

C'est plutôt un médicament **bien toléré** mais il y a tout de même des **problèmes gastro-digestifs et hépatiques** et on peut retrouver des **rashes**.

c. **Principaux paramètres pharmacocinétiques** :

- ✓ Administration par **voie orale** et **voie intra-veineuse**. L'Administration par voie orale se fait avec une biodisponibilité de 90%, on n'a donc pas besoin de modifier la posologie quand on passe de la voie orale à la voie intraveineuse ;
- ✓ Médicament plutôt **hydrosoluble** ;
- ✓ Liaison aux protéines faible ;
- ✓ Métabolisme hépatique faible ;
- ✓ **Dialysable** ;
- ✓ L'**élimination** est à 80% **par voie rénale** ;

- ✓ La **demi-vie** est longue : **25h** ⇒ cet azolé est donné une fois par jour ;
- ✓ Rapidement résorbé, la concentration maximale est obtenue en un peu plus de 5h ;
- ✓ Le volume de distribution est normal ;
- ✓ Et la concentration urinaire est très forte (puisque l'élimination est principalement rénale) ;
- ✓ Le passage dans le LCR se fait bien (60% des concentrations du sang), le passage dans la salive est de 100%.

d. **Les interactions médicamenteuses** sont **modérées MAIS** elles existent car comme toutes les molécules de la famille des azolés ces médicaments sont des **inhibiteurs du cytochrome P450** et donc inhiber le métabolisme des médicaments qui y sont associés.

3) L'Itraconazole

a. **Spectre : Large mais incomplet** notamment sur le *fusarium* et les *mucorales* (?).

b. **Pharmacocinétique :**

- ✓ Administration par voie orale et intraveineuse ;
 - ✓ Demi-vie toujours longue, 17h-24h ; il faut attendre 1 à 2 semaines pour atteindre l'état d'équilibre ;
 - ✓ Molécule particulièrement **lipophile** (ce qui n'est pas le cas du *Fluconazole*) ;
 - ✓ Liaison aux protéines très forte (99%) ;
 - ✓ Il existe un métabolisme hépatique qui transforme l'Itraconazole en un métabolite actif hydroxylé qui a le même degré d'activité que la molécule mère ;
 - ✓ **Pas de dialyse** ;
 - ✓ Elimination en partie par voie urinaire (35%) et 50% se fait par voie fécale. Donc l'**élimination se fait par voie rénale et digestive** ;
 - ✓ Sur le plan de la diffusion : il y a une diffusion surtout au niveau du **foie**, des **reins** et des **os** ; l'**absorption** est relativement **erratique**, on va donc recommander d'administrer ce médicament **en même temps que le repas** si possible lipidiques pour obtenir une meilleure biodisponibilité. **Les solutions sont mieux résorbées que les gélules.**
 - ✓ Transformation galénique et utilisation d'un vecteur solubilisant de l'*Itraconazole* qui s'appelle la **Cyclodextrine**. En utilisant la *Cyclodextrine*, on peut utiliser des solutions en solution orale qui sont mieux résorbées sur le plan digestif que ne le sont les gélules. On augmente d'environ de 30% la résorption digestive, ce qui est assez considérable. Autant pour les gélules il fallait utiliser les repas pour augmenter l'absorption, autant avec l'utilisation des solutions il vaut mieux les prendre à jeun pour que la résorption soit meilleure.
- c. **Les effets secondaires** : On retrouve des **troubles digestifs**, des **troubles ioniques** avec la **perte de potassium** et au niveau hépatique on peut avoir à la fois une **cytolyse et une collestase**.

d. **Interactions médicamenteuses** : C'est à la fois un **inhibiteur et un substrat des cytochromes P450**.

- ✚ En tant qu'**inhibiteur** : il peut interférer dans le métabolisme d'autres molécules en diminuant leur champ d'action.
- ✚ En tant que **substrat** : il va **subir l'effet d'inducteurs enzymatiques puissants** (comme la

Rifampicine). En présence de *Rifampicine*, la concentration en *Itraconazole* devient infime, c'est donc une indication qui n'est absolument pas recommandée à cause du risque de perte d'efficacité et d'absence d'efficacité du traitement antifongique (**donc ne jamais prescrire de la *Rifampicine* et de l'*Itraconazole* en même temps**).

✚ Quand il agit lui (l'*Itraconazole*) comme inhibiteur, il va pouvoir interférer avec de nombreux médicaments comme les **anti-vitamines K** et cela va se traduire par une **baisse de l'IP** et d'une **augmentation de l'INR** due à cet effet inhibiteur, qui fait que les concentrations en *anti-vitamine K* et l'activité pharmacologique vont augmenter de manière significative en présence d'*Itraconazole*.

Il y a des produits qui vont **diminuer l'absorption** (qui est déjà erratique) comme **l'augmentation du pH gastrique**, ce sont à la fois les substances utilisées comme les **pansements gastriques** ou les **IPP** et les **antis H2** (substances capable de réduire l'activité gastriques).

Il y a un grand nombre de **médicaments qui sont potentialisés par l'association avec l'*Itraconazole***, du fait de cet effet inhibiteur sur les cytochromes. Il s'agit de **médicaments qui ont des index thérapeutiques relativement faibles**, c'est pour cela que l'association peut poser des problèmes.

Le **suivi thérapeutique** de l'*Itraconazole* est fait assez régulièrement à l'hôpital mais il doit prendre en compte son **métabolite hépatique** qui est actif. Il y a donc un suivi thérapeutique pharmacologique qui s'adresse aux 2. On a des valeurs cibles qui sont modelables, en termes d'efficacité pour les concentrations résiduelles, en termes de toxicité pour les concentrations maximales. Dans les deux cas on tient compte de l'addition des concentrations d'*Itraconazole* et *4-hydroxy Itraconazole*.

4) Le Voriconazole

Sa structure n'est pas très différente du *Fluconazole*, mais possède en plus un fluor et un groupement méthyle.

a. **Spectre** : Elle est efficace sur les *aspergillus*, les *candida* les plus courants et surtout sur les *Fusarium*.

b. **Résistance** : sur les *aspergillus* il va y avoir une activité qui va être **fongicide** (l'*Itraconazole* lui est **fongistatique**).

c. **Pharmacocinétique**

- ✓ L'absorption orale est plutôt bonne : **biodisponibilité de 96%**, et rapide (le T max est inférieur à 2h) ;
- ✓ Fixation aux protéines moyenne (peu ou pas de conséquence clinique) ;
- ✓ **Demi-vie** intermédiaire entre **6 et 9h**, calculée sur la phase terminale (donc si on la prend sur le début elle doit être un peu plus courte) -> la prise se fait 2 fois par jour. Pour avoir rapidement l'état d'équilibre il faut utiliser une dose de charge qui permet d'avoir en 24h une concentration efficace ;
- ✓ C'est une molécule qui ne doit pas être prise au cours des repas (au moins 1h d'intervalle entre le repas et la prise du médicament) ;
- ✓ L'élimination est une clairance qui est **essentiellement hépatique**, elle est métabolisée par beaucoup

de cytochromes comme le 2C9, le 3A4 et le 2C19.

C'est le 2C19 qui est le premier responsable du métabolisme. Le 2C19 subit un polymorphisme génétique, ce qui va encore augmenter la variabilité de la pharmacocinétique chez les patients chez qui on administre le médicament. On va retrouver plus de 8 métabolites mais aucun ne sera actif.

- ✓ Il faut faire attention à la *Cyclodextrine* qui est une forme utilisée pour favoriser la résorption du principe actif, et qui va avoir tendance à s'accumuler car elle a une élimination par voie rénale. Elle peut provoquer une **aggravation de l'insuffisance rénale** chez les patients déjà insuffisants rénaux. Chez ce type de patient on privilégiera la prise de médicament par voie orale (sans *Cyclodextrine*).

L'inconvénient est que **la pharmacocinétique n'est pas linéaire**, à un moment donné il n'y a **plus de correspondance directe entre l'augmentation de la dose et l'augmentation des concentrations**. La variabilité de la pharmacocinétique est importante.

Cette pharmacocinétique non linéaire est due à un **métabolisme qui est saturable** : à un moment donné pour une faible augmentation de dose on va avoir une augmentation exponentielle de la concentration. Il n'y a plus de contrôle de la quantité de médicament en pharmacocinétique.

Chez l'enfant par contre, la **cinétique semble rester linéaire** (capacités métabolites plus élevées ?, meilleure tolérance).

Ce *Voriconazole* est un azolé, il est donc susceptible d'interagir avec les Cytochromes, dont le P450.

Donc avec certains médicaments, comme la *Rifabutine*, qui sont des inducteurs enzymatiques, il va falloir **modifier la posologie** du *Voriconazole*, notamment en **l'augmentant** ; pour d'autres médicaments comme la *Cyclosporine*, il va falloir modifier la posologie de ces médicaments lorsqu'ils sont associés au *Voriconazole*, puisque le *Voriconazole* va inhiber leur métabolisme et donc leur élimination ; et puis enfin, il y en a certains dont l'association est **contre-indiquée**, parce que l'interaction est trop forte, et que les modifications de posologie ne sont pas suffisantes pour donner un résultat satisfaisant, entre autres les inducteurs enzymatiques très puissants comme le *Phénobarbital* ou la *Rifampicine*.

5) Le Posaconazole

Dernière molécule de cette famille des Azolés : le *Posaconazole*.

C'est un produit azolé qui fait partie des **Triazolés**, inhibition du métabolisme de l'ergostérol (*toujours pareil*), sa synthèse n'est pas possible, et il va donc y avoir blocage de la construction de la membrane des champignons, qui vont exploser.

L'efficacité sera d'autant plus forte que l'affinité de la chaîne d'interaction de la structure pour la cible (cible 51A) est grande, et il y a là aussi des **phénomènes de résistance**, dus pour l'essentiel à des pompes à efflux, comme la PGP ou le MDR.

a. **Pharmacocinétique** :

- ✓ Linéarité dans la résorption (on peut augmenter la dose si on a une insuffisance des concentrations qui est observée), jusqu'à 800 mg/jour, on arrive à augmenter les quantités de *Posaconazole* qui passe dans le sang ;
- ✓ La liaison aux protéines est là aussi très forte (98%) ;
- ✓ La demi-vie est elle aussi longue (25h-30h) ;
- ✓ Élimination par voie hépatique et biliaire ;
- ✓ Pour ce qui concerne l'influence du repas, elle est positive, elle va améliorer la biodisponibilité, donc

il est recommandé de le prendre au cours d'un repas, et il n'y a pas de modification de posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique, tant que ces insuffisances sont considérées comme modérées. Dans les insuffisances très sévères, il y a probablement des précautions à prendre.

C'est une molécule qui a donné lieu à des **succès** dans un certain nombre d'infections difficiles à traiter, comme celles du SNC ou ostéo-articulaires, où les médicaments ont du mal à diffuser.

- b. Les interactions médicamenteuses :** Cet azolé n'est inhibiteur **que du cytochrome 3A4** (qui est cependant celui qui est le plus impliqué dans le métabolisme des médicaments). Cela réduit déjà le risque d'interaction métabolique avec bon nombre de médicaments.

Ce *Posaconazole* est métabolisé essentiellement par une enzyme de phase II, qui est l'**UGT** (Uridine Glycyluronyl-transférase, enzyme n'intervenant que dans les réactions de conjugaison, réactions de phase II). Cette enzyme interagit avec quelques molécules de manière significative, dont les *antirétroviraux*, et dans la grande majorité des molécules, elle n'est pas concernée, donc moins de risques de ce côté là, le potentiel global d'interaction est moindre.

Néanmoins, quand le *Posaconazole* inhibe le 3A4, les **molécules à index thérapeutique étroit qui passent par le 3A4 vont être inhibées**, et on va donc avoir, avec les *immunosuppresseurs*, avec la *Cyclosporine*, des **risques de surdosages avec des effets toxiques sévères**, une **réduction de la dose** s'impose donc quand ces médicaments sont associés au *Posaconazole* ; et c'est aussi le cas dans pas mal d'autres catégories de médicament, comme les *Benzodiazépines*, les *inhibiteurs calciques* ou les *Statines*, qui sont des médicaments métabolisés par le Cytochrome P450.

Si on considère le *Posaconazole* comme substrat de l'UGT, à ce moment là, il peut interférer avec les médicaments qui sont eux-mêmes métabolisés par l'UGT (par exemple l'*Atazanavir* dans les *antirétroviraux*), d'autre part il peut lui-même être touché par les médicaments inducteurs (inducteurs puissants comme la *Rifampicine*), qui induisent aussi l'UGT.

- c. 2 exemples de contre-indications d'association :** Tellement ces molécules induisent puissamment l'UGT : essentiellement la *Phénytoïne*, un *anti-épileptique* ; et la *Rifabutine*, elle-même touchée par l'association avec le *Posaconazole*, puisqu'elle est elle aussi métabolisée par le 3A4, et elle risque donc de donner des phénomènes de surdosage par inhibition du cytochrome P450, et donc de son propre métabolisme.

Voilà pourquoi on ne recommande pas de modification de la posologie du *Posaconazole* dans le cas d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Diapo : Profils pharmacocinétiques réalisés chez des patients présentant une fonction rénale ou hépatique normale ou atténuée (insuffisance minime, modérée ou sévère) -> on y voit que les différences de pharmacocinétiques ne sont pas énormes ; là où on voit le plus de différence, c'est surtout pour l'insuffisance hépatique minime ou modérée.

L'impact de l'insuffisance hépatique n'est donc pas assez significatif, cliniquement parlant.

6) Petit résumé des 4 molécules que l'on a vues

Au niveau de l'**inhibition des cytochromes P450**, pour le *Fluconazole* c'est surtout le 2C9 qui est concerné ; le 3A4 est concerné l'*Itraconazole*, le *Voriconazole* et le *Posaconazole*, et le 2C19 est concerné par le *Voriconazole*.

Donc le profil de potentiel inhibiteur de cytochrome de ces 4 molécules de la même famille est quand même particulièrement différent, et lors de l'association avec d'autres thérapeutiques il faudra en tenir compte ; il est clair que **le *Fluconazole* est probablement le plus facile à utiliser**, car il y a relativement peu de molécules qui passent par le 2C9.

- ✓ L'impact de l'alimentation : nul dans le cas du *Fluconazole*, le *Kétoconazole* (molécule qui n'est presque plus utilisée, si ce n'est par voie systémique, *il n'insiste donc pas dessus*) ; l'*Itraconazole*, gélules ou solutions qui sont diminuées par le repas ; et le *Voriconazole*, qui est significativement diminué par la prise du repas (30%) ;
 - ✓ Les conséquences de l'effet inhibiteur : selon la molécule que l'on utilise, on va avoir des résultats différents ;
 - ✓ Les contre-indications majeures : *Phénytoïne* et la plupart des autres anti-convulsivants parce qu'ils sont tous inducteurs enzymatiques ; la *Rifampicine* ; et les anti-acides pour le *Kétoconazole* et l'*Itraconazole*.
- Le suivi thérapeutique pharmacologique : C'est une classe thérapeutique pour laquelle il est régulièrement pratiqué, qu'il s'agisse de l'*Itraconazole*, du *Fluconazole*, ou même de la *5-fluorocytosine*. Il y a des valeurs de concentrations maximales à ne pas dépasser qui ont été définies, et des valeurs de concentrations résiduelles minimales à obtenir, pour être efficace et non toxique.

Dans le cas de l'*Itraconazole*, ces valeurs prennent compte de la valeur de l'*Itraconazole* et de son métabolite actif.

- Remarquez que, selon que l'on se situe en **curatif** ou en **prophylactique**, on n'a pas des valeurs-cibles de même niveau : celles du curatif étant logiquement plus élevées que celles demandées en prophylaxie, mais la prophylaxie est quand même très couramment utilisée (notamment chez les patients d'onco-hématologie, particulièrement sensibles aux infections bactériennes et fongiques).
- Par exemple : pour l'*Itraconazole* : Res > 0.5 mg/L (24h), Res 0.8 – 2.5 mg/L (12h).

Pour l'optimisation de type pharmacodynamique de ces triazolés, l'**activité fongistatique** in vitro est souvent concentration-indépendante quand on a affaire à des *candida* ou à des *cryptocoques*, elle est **fongicide** et temps-dépendante, dans certains cas concentration-dépendante sur les *fumigatus* ; les paramètres pharmacocinétiques donnant la meilleure valeur prédictive du succès thérapeutique sont la surface sous la courbe sur la CMI.

IV/ Les Echinocandines

La molécule actuellement utilisée, l'une des plus récentes, est la *Caspofungine*. Elle agit également au niveau de la cellule fongique, en particulier au niveau du site avec la β 1-3-4 synthétase.

a. Spectre : Diapo

b. Sur le plan pharmacocinétique :

- ✓ Mauvaise biodisponibilité orale ;
- ✓ Utilisée par **voie parentérale** ;
- ✓ Forte fixation aux protéines (> 95%) ;
- ✓ Demi-vie d'environ 9-10h ;
- ✓ Clairance plasmatique plutôt basse ;
- ✓ N'est pas substrat, ni inducteur, ni inhibiteur des Cytochromes P450 (-> facilité d'utilisation, ne subit pas de métabolisme oxydatif, pas de métabolites) ;
- ✓ S'élimine à la fois par voie hépatique et par voie rénale.

c. Interactions médicamenteuses : Il n'y a pas ici de problèmes avec les *immunosuppresseurs* (*Cyclosporine*, *Tacrolimus*). C'est signalé, car les patients subissant une greffe passent une période d'immunodépression assez importante, pendant laquelle ils sont très sensibles à tous types d'infections, dont les infections fongiques.

Pas d'impact important au niveau de l'insuffisance rénale, donc pas de modification de posologie ; par contre, au niveau de l'insuffisance hépatique sévère, il peut être nécessaire de modifier la posologie.

d. Tableau comparatif des molécules de la famille (Diapo) (même si c'est essentiellement la *Caspofungine* qui est aujourd'hui prescrite) : *Micafungine* et *Anidulafungine*. Concentrations maximales relativement différentes, demi-vies franchement différentes (la *Caspofungine* a la demi-vie la plus courte, celle de l'*Anidulafungine* est beaucoup plus longue), volumes de distribution différents, la liaison aux protéines reste élevé (très élevée dans les 2 premiers cas).

Les Antituberculeux

On retrouve les modes d'actions déjà vus : **inhibition de synthèse de la paroi, inhibition de la synthèse protéique, inhibition de la synthèse de l'ARN.**

Les principales cibles sont la paroi avec l'*Isoniazide*, la *Pyrazinamide* et l'*Ethambutol* ; l'ARN et l'ADN avec la *Rifampicine*, et les *Aminosides* qui agissent sur les ribosomes avec l'exemple de la *Streptomycine*.

- a. **Les bases rationnelles de ce traitement** : c'est le **bacille de Koch** qui est responsable de la tuberculose, et ce bacille se multiplie plutôt rapidement dans les cavernes tuberculeuses (et seulement dans les cavernes tuberculeuses). Si on regarde ailleurs, il se multiplie lentement dans les macrophages, encore plus lentement dans les foyers de nécrose.

D'où la nécessité d'utiliser une molécule comme la *Pyrazinamide* **en association**, car elle rentre bien dans les macrophages ; la *Rifampicine* pénètre aussi les macrophages et dans les foyers de nécrose.

Cette multiplication lente est donc sensible à l'activité d'une association comme *Rifampicine* – *Isoniazide*, puisque vous passez en 2 mois de 10^8 à 10^2 colonies formant unité (sauf que 10^2 ce n'est pas 0 -> traitement pas assez efficace -> **il faut faire des associations et un traitement prolongé**).

- b. On retrouve une proportion importante de **mutants résistants** (10^{-6} à 10^{-8}). On observe donc une **résistance primaire**, d'emblée, aux antituberculeux, qui deviennent de plus en plus importante.

Une **résistance secondaire** existe, elle est favorisée par une mauvaise observance du traitement. Bien sûr, plus les traitements sont de longue durée, plus la tendance des patients à ne pas suivre ces traitements devient grande.

Et, par contre, le risque d'avoir ces 2 types de résistances en même temps est relativement faible. Mais, tout cela fait qu'il faut associer au moins 3 molécules, si jamais il y a dès le départ une résistance primaire.

Juste pour la petite histoire : la tuberculose est « revenue en force » depuis quelques temps, c'est une maladie assez révélatrice de la pauvreté d'une société.

- c. **Les objectifs du traitement** sont d'atteindre les bactéries à **tous les stades de l'infection**, éviter au maximum l'émergence de bactéries résistantes, et donc faire une poly-chimiothérapie.

Le plus courant est d'associer 3 molécules, parfois 4, voire même plus dans certains cas de résistance ; avec les molécules récentes les plus puissantes, on peut n'en donner que 2 (parfois), sur une durée restant conséquente.

Il faut s'assurer bien évidemment de la compliance tout au long du traitement.

- d. **Les molécules dont on dispose** :

- ✚ En 1^{ère} ligne la *Rifampicine*, du fait de l'association on a moins de problèmes de résistance, le traitement qui était au départ de 18 mois a été réduit aujourd'hui à 9 mois ; l'*Isoniazide*, qui est un vieux médicament qui a l'avantage d'être très rapidement bactéricide ; la *Pyrazinamide* qui a permis aussi de réduire le traitement de 9 mois à 6 mois (en associant les 3 molécules) ; l'*Ethambutol* peut être utilisé pour empêcher la sélection de résistants, notamment à la *Rifampicine* et à l'*Isoniazide* ; et la *Streptomycine* qui est un bon antituberculeux, molécule ancienne car c'est le 1^{er} des aminosides qui a été utilisé, et qui présente aujourd'hui l'avantage de ne pas être très cher (avantage pour les pays du tiers monde et même chez nous).

- ✚ En 2^{ème} ligne, il y a quelques molécules disponibles, relativement peu efficaces, et pas très bien

tolérées, donc très peu utilisées.

- ✚ Et puis il y a les **Fluoroquinolones**, qui sont des molécules efficaces et relativement tolérées, que l'on réserve aujourd'hui surtout **aux souches résistantes**.

I/ La Rifampicine

a. **Le mécanisme d'action** de la Rifampicine : Inhibition de l'ARN Polymérase, **bactéricide** aussi bien en extra qu'en intracellulaire, bonne lipophilie (favorise sa pénétration tissulaire et cellulaire), par contre elle n'a pas d'effet sur les mycobactéries atypiques (sauf une) ; **le spectre est assez large** puisque en dehors des mycobactéries, on retrouve les cocci Gram +, les bacilles Gram -, les germes à développement intracellulaire plus généralement ; il est **recommandé de ne pas l'utiliser en monothérapie** car elle **sélectionne très rapidement des résistances**.

b. **Pharmacocinétique** :

- ✓ Biodisponibilité excellente (100%), diminuée par l'alimentation ;
- ✓ Métabolisme hépatique ;
- ✓ Excrétion biliaire ;
- ✓ Bonne diffusion ;
- ✓ Puissant inducteur du métabolisme du **Cytochrome P450 3A4** et de l'UGT.

c. **Interactions médicamenteuses** : Elles sont inhérentes à l'induction enzymatique, problèmes sur les effets de la contraception, des *hypoglycémiant*s, des *anti-vitamines K*, des *immunosuppresseurs*, etc....

Au niveau des antirétroviraux, les inhibiteurs de protéase sont déconseillés.

d. **Tolérance** : Augmente l'hématotoxicité, puisqu'elle est elle-même hématotoxique, des molécules qui sont associés, des autres antituberculeux associés.

Augmentation des gamma-GT, bon marqueur de l'observance.

Il y a des réactions d'hypersensibilité, avec notamment au niveau cutané, voire des anémies hémolytiques ou des cas de thrombopénie immuno-allergique, notamment chez les patients qui ne la prennent pas régulièrement.

L'hématotoxicité pure est relativement rare (*ça colore en orange pas mal de choses, les urines, les lentilles de contact...*).

e. **Les contre-indications importantes** sont les porphyries et l'insuffisance hépatique avérée.

Il existe aussi une **voie intra-veineuse** et ce médicament est diminué par les repas, il est donc recommandé de le prendre à distance des repas.

f. **Les autres molécules de la famille** sont inactives sur les Rifampicine R, il est donc inutile, s'il y a une résistance à la Rifampicine après quelques semaines ou quelques mois de traitement, de la remplacer par une autre Rifampicine.

On retrouve la Rifampentine, qui a une demi-vie longue, l'avantage est donc de faire 1 seule administration par semaine (favorise l'observance), par contre son efficacité est moins bonne, avec des échecs sur des souches sensibles.

La *Rifabutine* a l'avantage d'avoir une forte activité sur le *mycobacterium avium*, notamment, et donne moins d'interactions médicamenteuses, elle peut être administrée plus facilement avec les médicaments utilisés dans le SIDA, avec notamment les inhibiteurs de protéase (posologie adaptée) ; elle aussi colore la peau et donne des UV-ites.

Elle est généralement moins efficace que la *Rifampicine*.

III/ L'Isoniazide

a. *Mode d'action* mal connu.

b. *Spectre* étroit (essentiellement sur la tuberculose).

Médicament **rapidement bactéricide**, à la fois sur les bacilles intra et extracellulaires.

c. *Pharmacocinétique* :

- ✓ La diffusion tissulaire est plutôt bonne, elle va dans le LCR et dans l'OS ;
- ✓ Métabolisée au niveau hépatique avec un **phénomène d'acétylation** (faire des phénotypes des patients quand on commence un traitement à l'*Isoniazide* car il existe dans la population des acétyleurs lents et rapides) ;
- ✓ Les produits des métabolites sont eux aussi **toxiques** (l'un est neurotoxique, l'autre est hépatotoxique, ce n'est pas la même toxicité mais les 2 sont toxiques). L'association avec les *Rifampicines* va donc favoriser la toxicité, puisque c'est un inducteur et que ça va augmenter la quantité de métabolites produits ;
- ✓ Élimination par voie hépatique ;
- ✓ Il existe aussi une voie intraveineuse.

d. *Au niveau de la tolérance* : Augmentation des transaminases (car responsable d'**hépatotoxicité**), **neurotoxicité** se traduisant par des polynéphrites, névrites optiques, manifestations centrales qui vont jusqu'à des convulsions, qui peuvent être en partie prévenues par l'administration de *Pyridoxine* (6 mg/jour) (cette vitamine est diminuée chez les patients tuberculeux traités) ; des lupus ou des algodystrophies ont été décrits également.

L'*Isoniazide* est **neurotoxique**, alors que son **métabolite principal** qui est l'*Idrazine*, est **hépatotoxique**. Le fait de classer les patients en **acétyleurs lents** et **acétyleurs rapides** permet de donner une posologie efficace, car il faudra en donner plus chez les acétyleurs rapides que chez les lents : ces métabolites sont toxiques mais pas actifs, cela permet aussi de déterminer le type de toxicité auquel on risque de devoir faire face, et donc de prendre des mesures préventives adaptées.

e. *Les interactions* : L'*Isoniazide* voit son absorption digestive diminuée, notamment en présence de sels d'aluminium, ou en présence de produits eux-mêmes hépatotoxiques (majoration de cet effet hépatotoxique, notamment avec les anesthésiques halogénés) ; et lorsque l'on associe des inducteurs enzymatiques, on observe une diminution de la quantité d'*Isoniazide* circulante, et donc de l'efficacité.

f. *Effets secondaires* : Surtout hépatite toxique qui est dose dépendante ; les polynéphrites que l'on

retrouve chez les sujets qui ont un déficit de vitamine B6 (alcooliques) ; neurotoxicité chez les acétyleurs lents (liés à la molécule mère, les acétyleurs lents métabolisent moins, il y a donc plus d'*Isoniazide* et donc plus de neurotoxicité).

- g. Les situations où l'on déconseille ce médicament* sont les insuffisances hépatiques sévères, les hypersensibilités, la grossesse et l'allaitement (le médicament passe bien dans le lait).

III/ La Pyrazinamide

Là aussi on connaît mal *le mécanisme d'action*, on sait simplement qu'elle intervient sur une étape du métabolisme du bacille.

On sait qu'elles sont **bactéricides**, aussi sur les intracellulaires ; elle **marche d'autant mieux que le pH est acide**. Elle est active également sur les bactéries se multipliant lentement.

a. Pharmacocinétique :

- ✓ Diffusion tissulaire également bonne ;
- ✓ La biodisponibilité est excellente ;
- ✓ La résorption moyennement rapide (3h) ;
- ✓ La fixation aux protéines plasmatique est faible, ce qui permet une bonne diffusion ;
- ✓ Demi-vie de 4 à 10h ;
- ✓ La voie injectable n'existe pas pour ce médicament ;
- ✓ On observe souvent une augmentation de l'uricémie ; et chez des patients ayant un terrain arthritique, il faut leur donner des antalgiques et des uritrocuriques, de manière à éviter que leur état ne soit aggravé.

- b. Tolérance :* La Pyrazinamide est **moins hépatotoxique**, mais il y a des cas d'hépatotoxicité fulminante qui ont été décrits, surtout chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente, et surtout lorsqu'on utilise des posologies élevées.

IV/ L'Ethambutol

C'est une des molécules qui a été parmi les plus récentes (1996), elle agit en **inhibant la synthèse de la paroi bactérienne**. En inhibant la production de cette paroi bactérienne, elle présente l'avantage de **favoriser la pénétration des autres antituberculeux dans la cellule** où ils vont avoir leur cible pharmacologique.

Elle est **bactériostatique**, et non bactéricide, puisqu'il s'agit de la paroi et non de la membrane bactérienne.

- a. Les résistances* sont relativement **rare**s, on les retrouve surtout chez les bacilles devenus multirésistants.

- b. **La toxicité** la plus importante est au niveau du **champ visuel**, avec en particulier des troubles de la vision des couleurs.
- c. **Pharmacocinétique :**
- ✓ L'absorption est bonne (80%) ;
 - ✓ Peu de fixation aux protéines plasmatiques (-> bonne diffusion tissulaire) ;
 - ✓ Elimination sous forme active ;
 - ✓ Demi-vie d'élimination de 6h chez les patients n'ayant pas de problèmes rénaux ;
 - ✓ Elle existe aussi en voie intra-veineuse
- d. **Les interactions médicamenteuses** sont là aussi représentées par les **sels d'aluminium** qui réduisent l'absorption digestive.

VI/ Les Aminosides

Ils sont **bactéricides**, seulement en extracellulaire, puisqu'ils **ne pénètrent pas** dans la cellule.

- a. **Les résistances** primaires sont **peu nombreuses**.
- b. **Leur toxicité** essentielle est l'**autotoxicité** et la **néphrotoxicité**, quand on fait des traitements longs, surdosés ; c'est pour cela qu'il faut bien sélectionner les patients qui relèvent de ce type de traitement, éventuellement avoir recours à l'adaptation de posologie, au suivi thérapeutique pharmacologique, utiliser la dose unique journalière (*tout ça on l'a déjà vu*).

VI/ Les Fluoroquinolones

Ce sont des **bactéricides** sur bacilles intra et extracellulaires, c'est surtout l'*Amoxifloxacine* et la *NévoFloxacine* qui sont **utilisés sur les souches multirésistantes**, elles sont bien tolérées mais attention aux problèmes de butée (non recommandés chez des patients qui ont des troubles du rythme).

L'expérience clinique est relativement peu importante, ce sont des molécules qui ont quand même démontré une bonne efficacité. Les posologies sont les mêmes que celles utilisées dans les infections bactériennes banales.

Bonne tolérance générale.