

# Anti-infectieux:

## 4. antibiotiques agissant sur la synthèse protéique

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F Van Bambeke et P. Tulkens

# Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques

ELONGATION

macrolides, lincosamides, streptogramines

50S

site A (Amino Acide)

LIAISON AA-tRNA  
phénicolés

(Peptide) site P

mRNA

INITIATION  
oxazolidinones

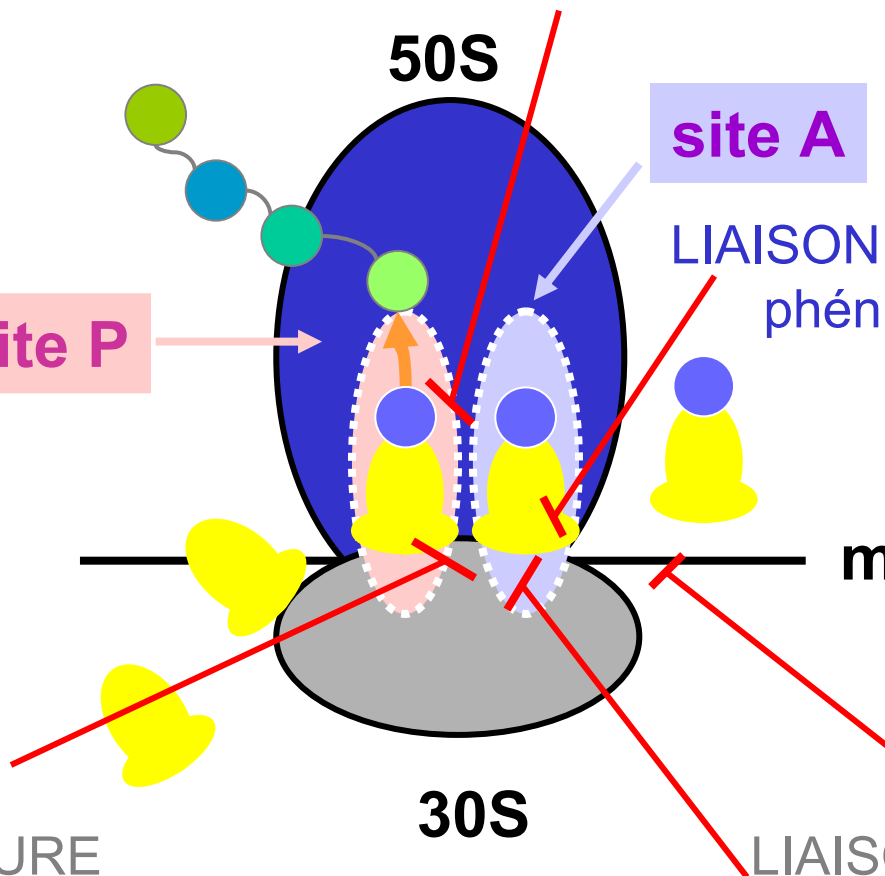
30S

LIAISON AA-tRNA  
tétracyclines

ELONGATION

+

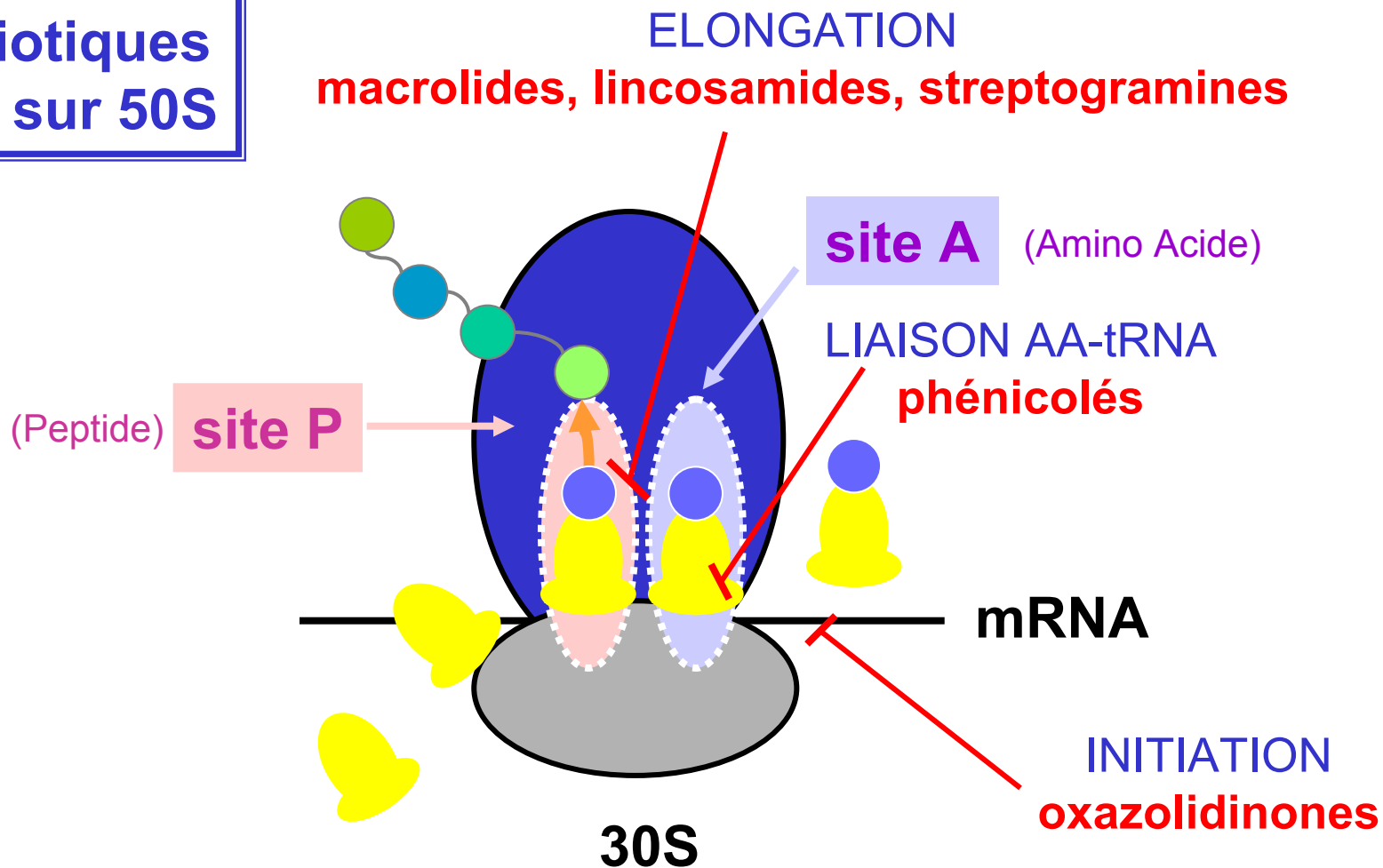
ERREURS de LECTURE  
aminoglycosides



# Unité 50 S du ribosome

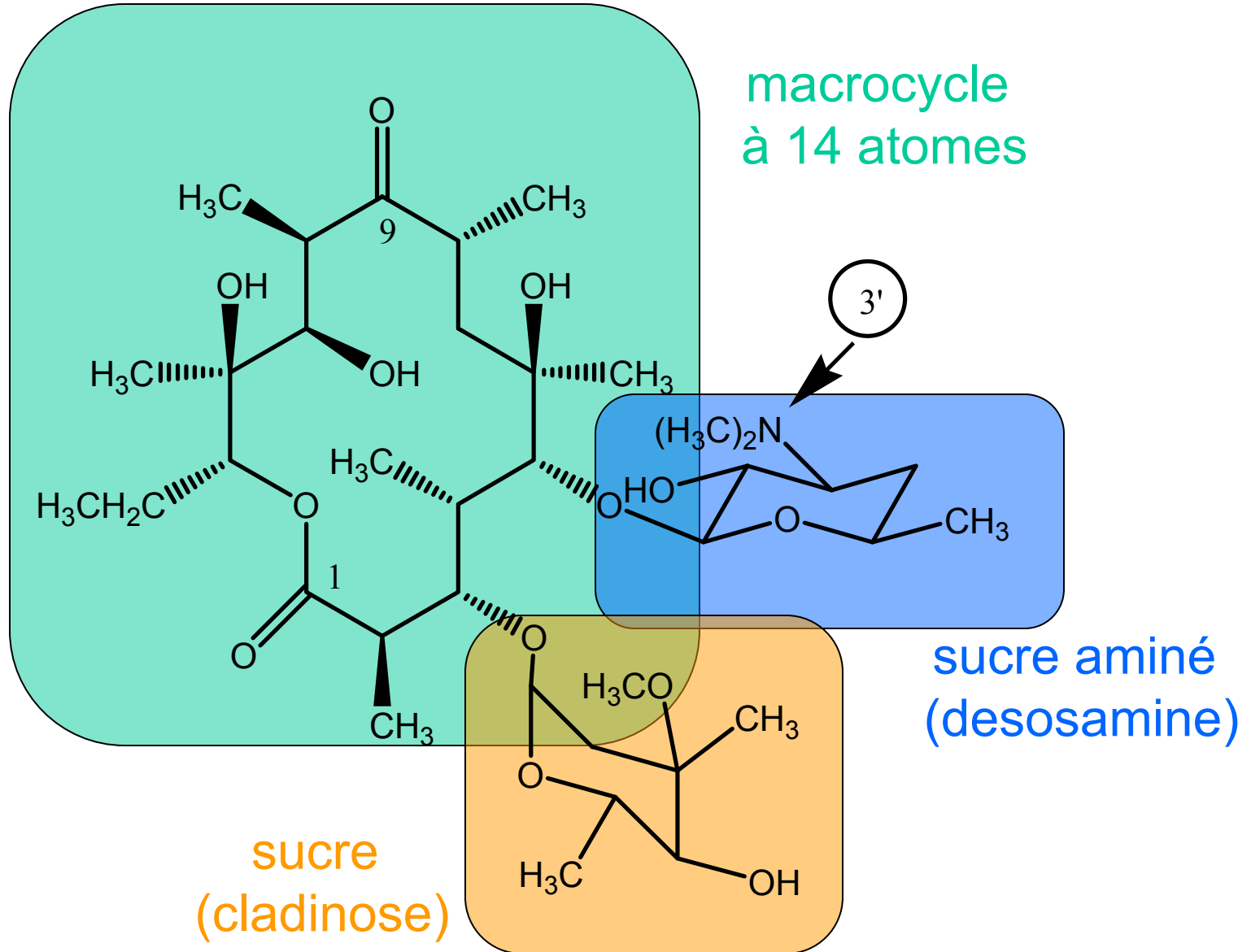
# Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques

Antibiotiques  
actifs sur 50S

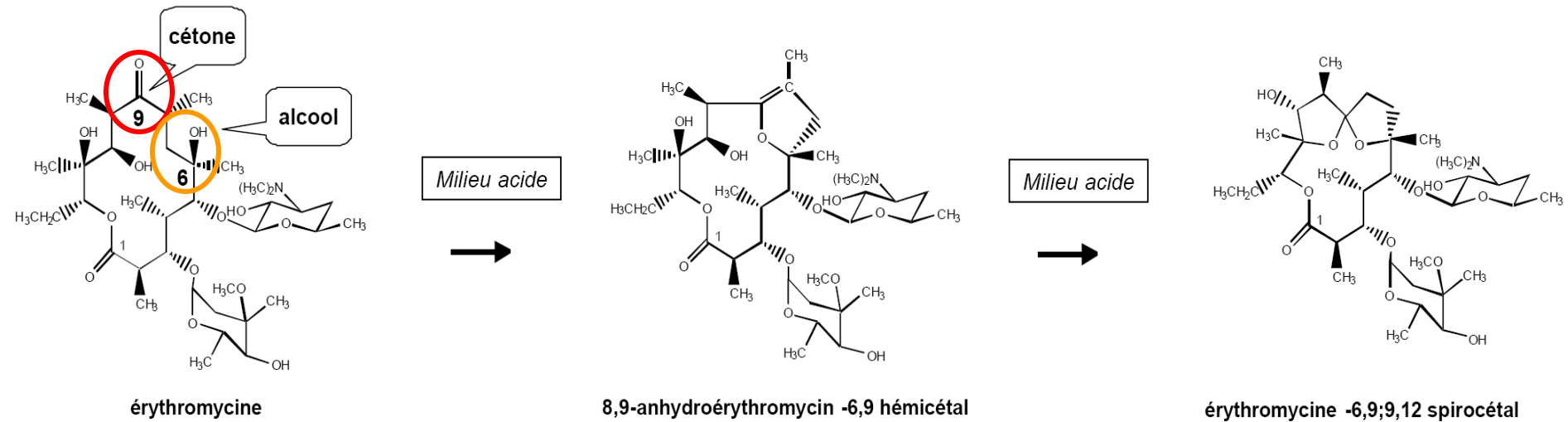


# MACROLIDES / KETOLIDES

# Chef de file: érythromycine



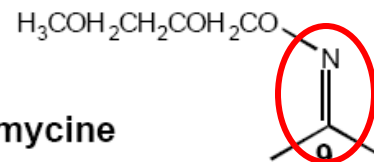
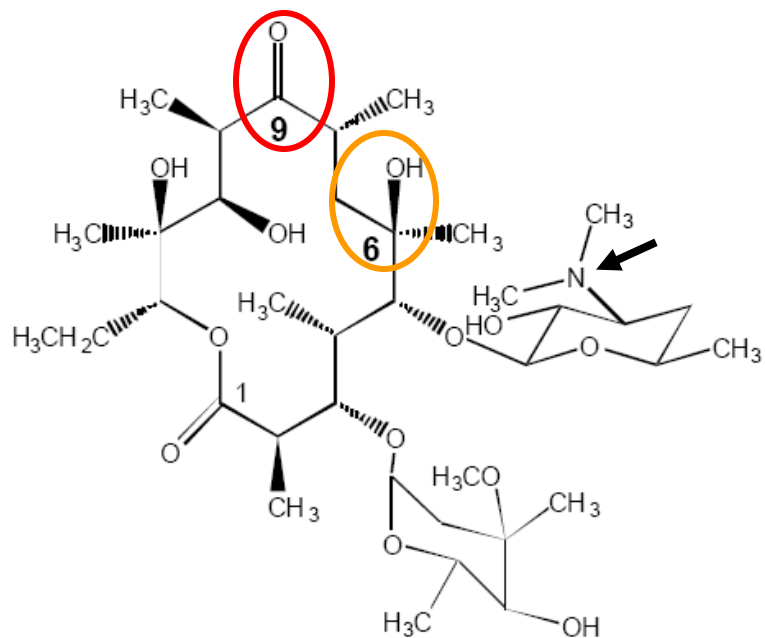
# Problème majeur: instabilité en milieu acide



**inactif !**

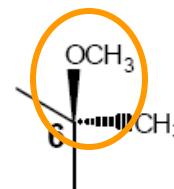
# Molécules nouvelles acido-stables ...

érythromycine



roxithromycine

9-N-oxime

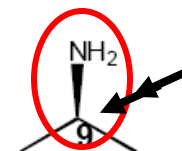


clarithromycine

6-methoxy

érythromycylamine

9-amino

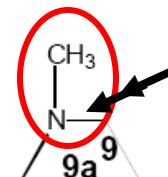


14

15

azithromycine

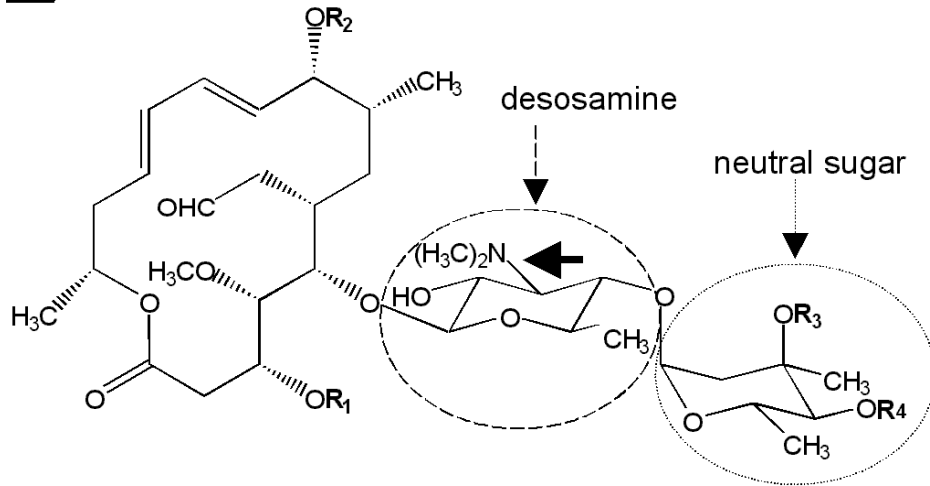
9-CH<sub>2</sub>, 9<sub>a</sub>-aza





# Autres molécules acido-stables ...

➤ 16 ATOMS



**josamycin**

$R_1 = COCH_3 / R_2 = H / R_3 = H / R_4 = COCH_2CH(CH_3)_2$

**miocamycin**

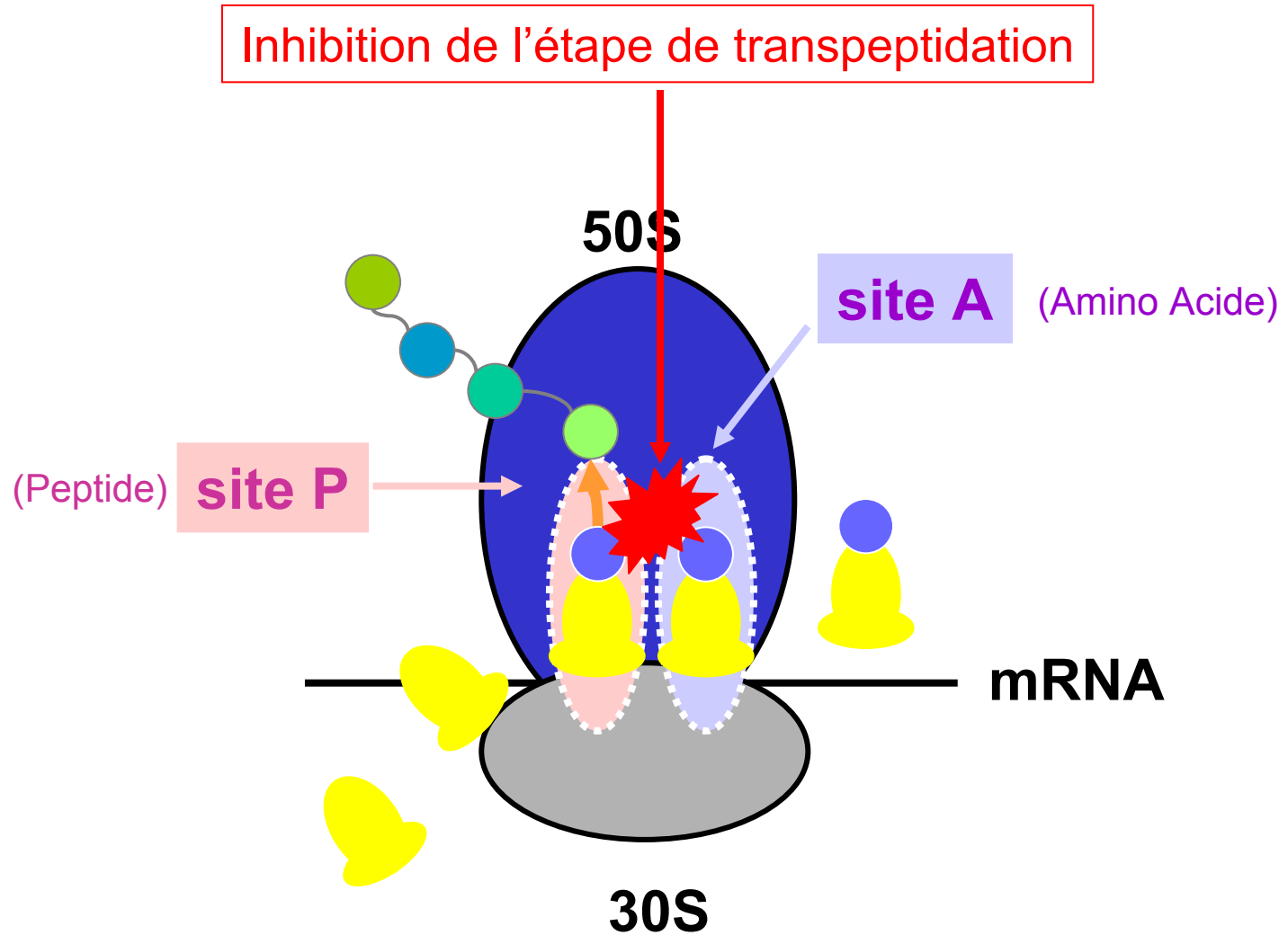
$R_1 = COCH_2CH_3 / R_2 = COCH_3 / R_3 = COCH_3 /$   
 $R_4 = COCH_2CH_3$

**spiramycin**

$R_1 = H / R_2 = CO(CH_2)_2CHCHOHCH_3 /$   
 $R_3 = H / R_4 = H$

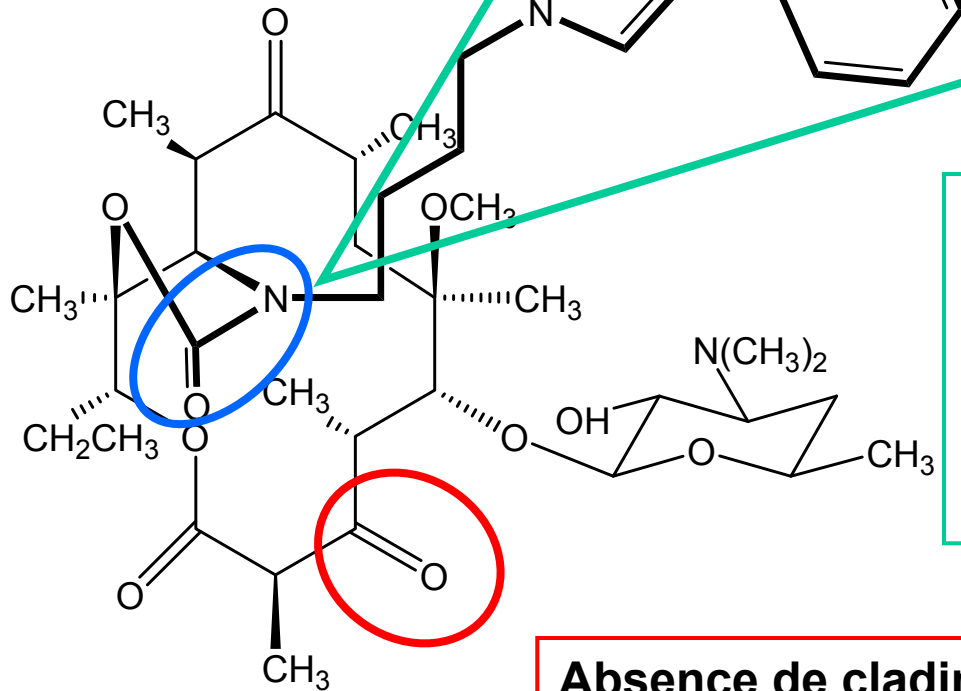


# Mode d'action des macrolides



# Et les kétolides ?

télithromycine



## Chaîne latérale:

- liaison au domaine II
- liaison aux ribosomes méthylés
- pas de reconnaissance par les pompes à efflux de *S. pneumoniae*
- pharmacocinétique

## Absence de cladinose:

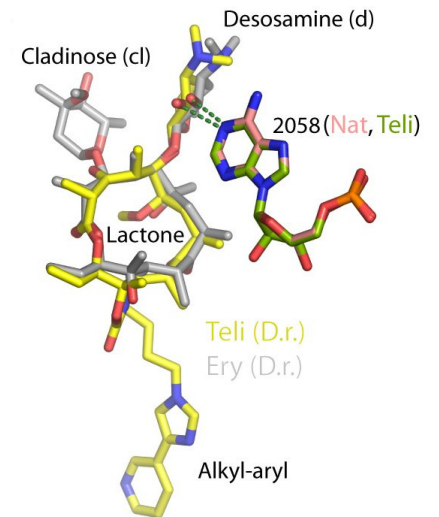
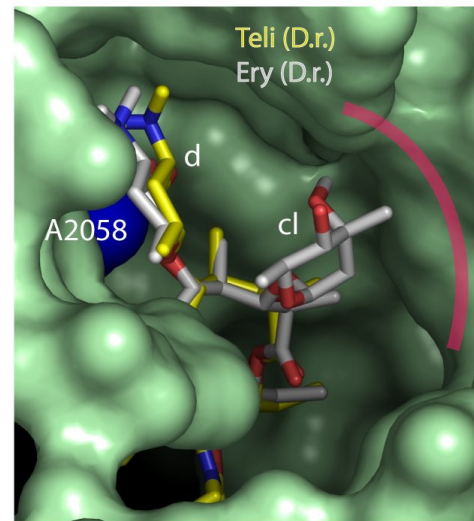
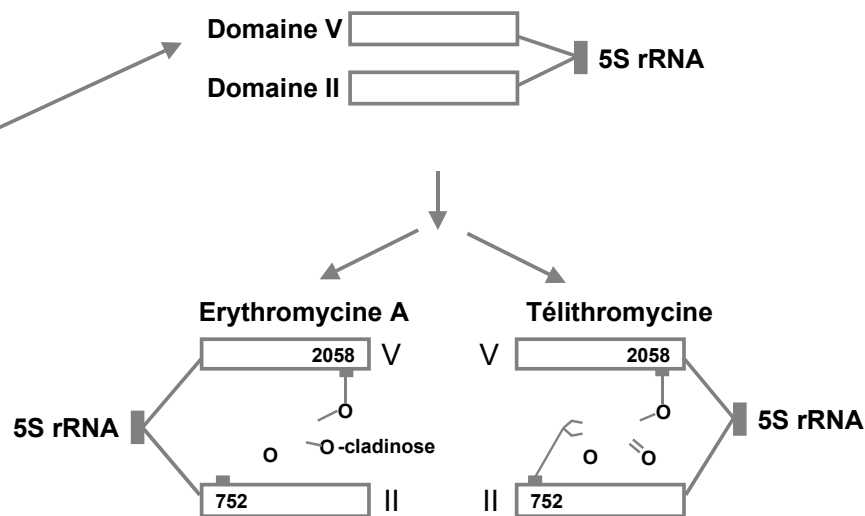
- stabilité en milieu acide
- pas d'induction MLS<sub>B</sub>

## Carbamate:

- activité accrue

# Mode d'action des kétolides

Liaison à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, au niveau du domaine V et du domaine II



# Résistance aux macrolides

- méthylation du ribosome empêchant la liaison du macrolide
  - production de méthylases, souvent codées par des plasmides
  - expression constitutive (résistance  $MLS_B$ ; kétolides moins actifs)  
inductible (résistance aux ML à 14 et 15 atomes)
  - résistance croisée aux lincosamides et streptogramines
- efflux actif
  - chez *S. pyogenes*: résistance aux ML à 14 et 15 atomes  
sensibilité réduite aux kétolides
  - chez *S. pneumoniae*: résistance aux MLs  
reste assez sensible aux kétolides

**ML 16 atomes:** non inducteurs de méthylases; peu sensibles à l'efflux  
**Kétolides:** peu affectés à l'heure actuelle par la résistance aux MLs

# Spectre d'activité

- principalement, bactéries à Gram-positif

coques (staphylocoques et streptocoques)

bacilles (corynebacteries, *Listeria*, *Clostridium*).

- faible activité sur les bactéries à Gram-négatif (pénétration!)

quelques exceptions:

- germes responsables d'infections intracellulaires

(agents des pneumonies atypiques: *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*)

- *Neisseria gonorrhoea* et *meningitidis*

- *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* (ulcère gastro-duodéal)

- *Haemophilus influenzae* est peu sensible

- certains germes atypiques:

*Rickettsia*, *Borrelia*, *Mycobacterium* (intracellulaire).



# Pharmacocinétique

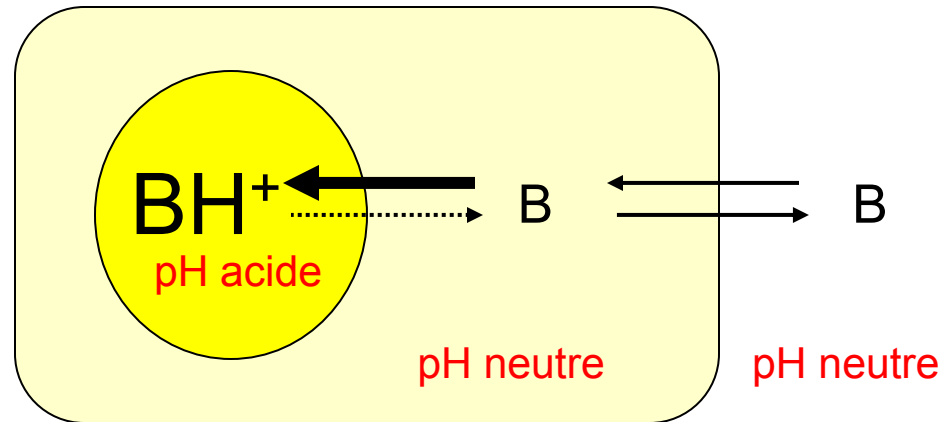
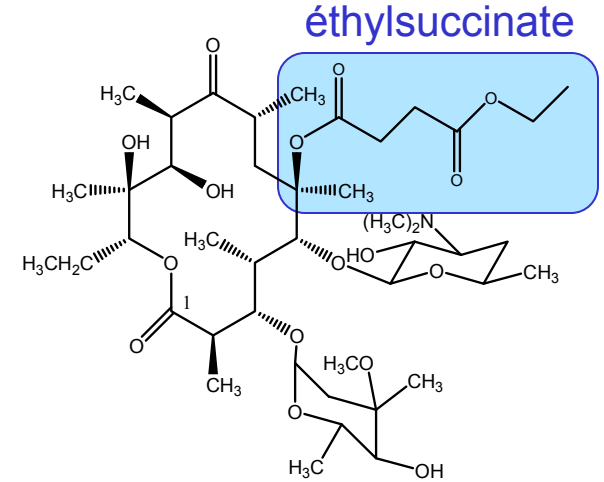
- Absorption

biodisponibilité variable

érythromycine administrée sous forme d'esters (instabilité !)

- Distribution

accumulation cellulaire importante  
dibasiques >> monobasiques  
(diffusion-ségrégation dans les lysosomes)



- Elimination

hépatique

Interactions médicamenteuses via CYP3A4

# Différences entre les macrolides: pharmacocinétique

?? Résistance ??

Paramètre pharmacocinétique	Erythromycine (500 mg)	Roxithromycine (150 mg)	Clarithromycine (250 mg)	Azithromycine (500 mg)	Miocamycine (600 mg)	Spiramycine (6 Mio U.I.)	Télithromycine (800 mg)
Cmax (mg/l)	3	6.8	6.8	0.4	2-3	3.3	2
Tmax (h)	1.9-4.4	2	2.7	2.5	2	2	1-3
T ½ (h)	2	8-13	4.4	35-40	1	8	10
Vd (l/kg)	0.64		3-4	23-31			2.9
Biodisponibilité	20-60 %	72-85 %	55 %	37%			57 %
Liaison aux protéines	65-90	73-96	40-70	12-40	10	10-20	60-70
Conc. Tissulaire / Conc. sérique	0.5	1-2	3-8	50-1150	4-8	1-30	2-150
AUC (mg.h/l)	4.4-14	70	4.1	2-3.4	3		8.3
Elimination	Foie	Rein (65%)	Foie (70%)	Foie	Foie (95 %)	Foie	Foie (66 %)

Prise pendant le repas améliore la tolérance gastrique  
 mais réduit la biodisponibilité de l'érythromycine et des suspensions pédiatriques d'azithromycine



# Indications des macrolides

usage clinique **raisonné** des macrolides

Place des macrolides	Indication	Germe(s) en cause	Molécule(s) de choix	
<b>Premier choix</b>	<a href="#">infections genitales</a>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	azithromycine azithromycine	
	<a href="#">pneumopathies atypiques</a>	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i>	clarithromycine clarithromycine	
	<a href="#">infections à MAC chez l'immunodéprimé</a>	<i>Mycobacterium avium and complex</i>	azithromycine, clarithromycine	
	<a href="#">ulcère gastrique</a>	<i>Helicobacter pylori</i>	clarithromycine + nitroimidazole + anti-acide majeur	
	<a href="#">infections respiratoires pédiatriques</a>			
	diphtérie	<i>C. diphtheriae</i>	érythromycine	
	coqueluche	<i>B. pertussis</i>	érythromycine (roxithromycine, azithromycine)	
	<b>Alternative</b>	<a href="#">infections de la peau et des tissus mous</a>	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>S. aureus</i>	clarithromycine attention aux résistances !
		<a href="#">infections respiratoires et ORL</a>		
		pharyngite	Virus, <i>S. pyogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	--- <sup>1</sup> (β-lactame)
otite		Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- <sup>1</sup> (β-lactame ou macrolide) <sup>2</sup>	
sinusite		Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- <sup>1</sup> (β-lactame ou macrolide) <sup>2</sup>	
bronchite		Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- <sup>1</sup> (β-lactame ou macrolide) <sup>2</sup>	
pneumonie communautaire		<i>S. pneumoniae</i> , ( <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> ), <i>C. pneumoniae</i> (enfants)	clarithromycine (β-lactame ou β-lactame + macrolide [si germes atypiques])	

<sup>1</sup> l'utilité d'un antibiotique dès l'apparition des symptômes est souvent injustifiée en raison du taux important d'infections virales dans ces territoires

<sup>2</sup> le choix de l'antibiothérapie, lorsqu'elle est mise en oeuvre, doit reposer sur l'épidémiologie locale (résistance de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* aux macrolides et aux beta-lactames)



# Effets secondaires

- intolérance digestive fréquente  
(effet gastrocinétique par liaison au récepteur à la motiline)  
surtout pour l'érythromycine
- toxicité hépatique rare

## Télithromycine: effets secondaires rares mais graves

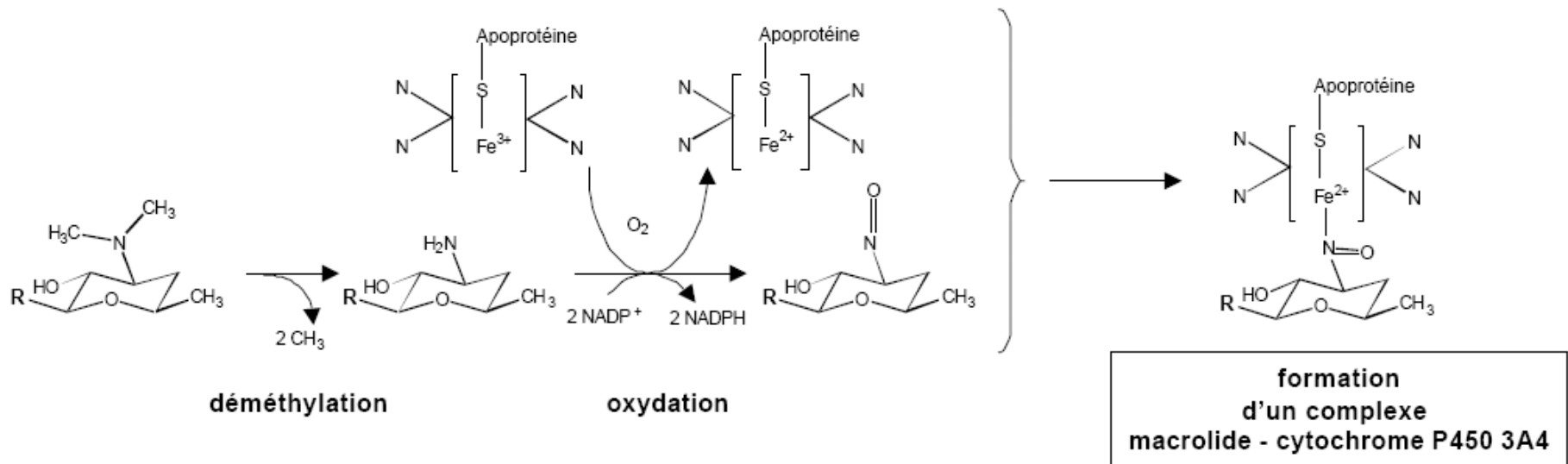
- indications restreintes à la pneumonie aux USA
- invitation à la prudence en Europe
- hépatotoxicité (hépatite fulminante)
- troubles de la vision
- pertes de conscience
- aggravation d'une *Myasthenia gravis*



# Interactions médicamenteuses

## Inhibiteurs puissants du CYP3A4

### Cytochrome P450 3A4





# Interactions médicamenteuses

## Substrats du CYP3A4 :

- théophylline (antiasthmatique)
- anticoagulants de type coumarinique
- tolbutamide (hypoglycémiant oral)
- carbamazépine (antiépileptique)
- bromocriptine (agoniste dopaminergique)
- barbituriques (hypnotiques, sédatifs, myorelaxants)
- phénytoïnes (antiépileptiques)
- ciclosporine (immunosuppresseur)

- ergotamine (antimigraineux) → **ergotisme**
- digoxine (cardiotonique) → **tox. cardiaque**
- cisapride (antinauséeux) → **torsades de pointe**
- terfénadine (antihistaminique) → **torsades de pointe**

deux dernières molécules retirées du marché à cause des risques



# Différences entre les macrolides: interactions médic.

## interactions Cytochrome P<sub>450</sub>

**érythromycine A**

+++++

nb associations C.I.


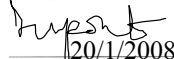
**clarithromycine  
télithromycine  
roxithromycine**


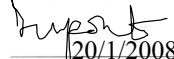
qq associations C.I.  
nb interactions à surveiller


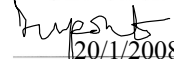
**azithromycine**

qq associations C.I.  
qq interactions à surveiller



# Pouvez vous justifier les prescriptions suivantes ?

 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ erythromycine dt 1 bte 20 co 500 mg  S/ 1 co <u>4X/jour</u> <u>en dehors des repas</u>
<b>Dr A. Dupont</b> Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  <u>20/1/2008</u> Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: <u>20/1/2008</u>
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ clarithromycine dt 1 bte 10 co 500 mg  S/ 1 co <u>2X/jour</u>
<b>Dr A. Dupont</b> Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  <u>20/1/2008</u> Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: <u>20/1/2008</u>
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

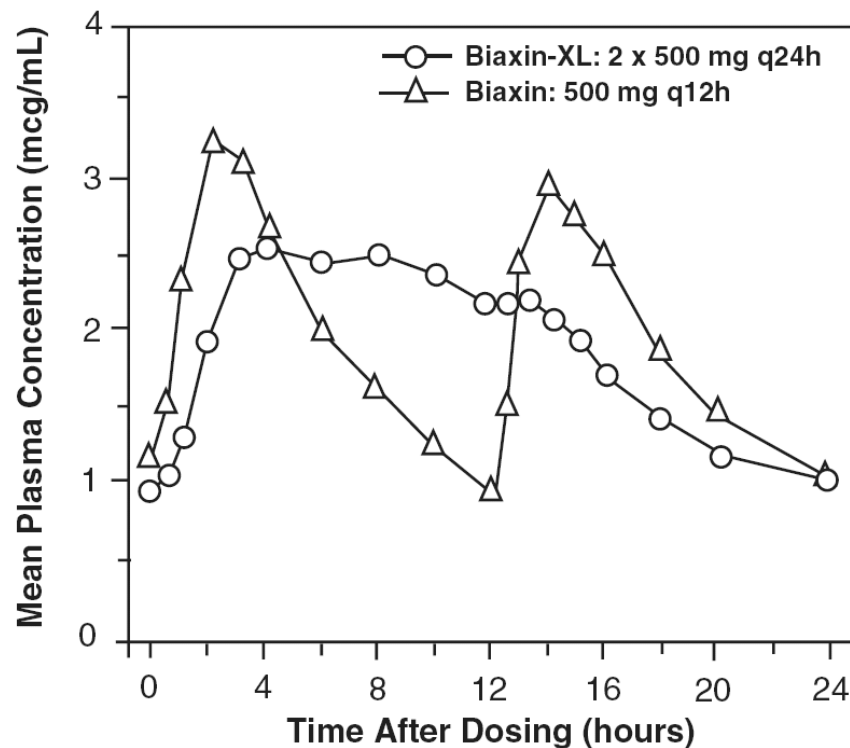
 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ azithromycine dt 1 bte <u>3</u> co 500 mg  S/ 1 co <u>1X/jour</u> <u>à jeun</u>
<b>Dr A. Dupont</b> Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  <u>20/1/2008</u> Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: <u>20/1/2008</u>
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

# Intérêt des formes retard ?

 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: ..... A.X.	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ Biclar Uno dt 1 bte 10 co 500 mg <b>S/ 2 co 1X/jour</b>
<b>Dr A. Dupont</b> Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  20/1/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: 20/1/2008
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

1 administration par jour; AUC équivalente à 2 administrations d'une 1/2 dose

Steady-State Clarithromycin Plasma Concentration-Time Profiles



## Et au Bénin ?

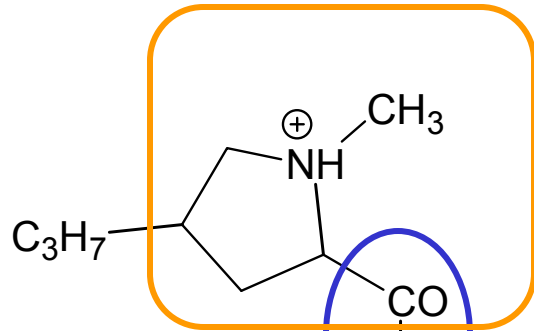
<i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i>										
		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires						SPECIALITES
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
6.1.	2.6	Erythromycine	250 mg comp	x	x	x	x(U)	x		Ery-500, Abboticine
			500 mg comp	x	x	x	x	x		
6.1.	2.19	azithromycine	250 mg et 500 mg inj; 200 comp	x	x	x				Zithromax
6.1.	2.20	clarithromycine	250 mg et 500 mg inj	x	x	x				Naxy



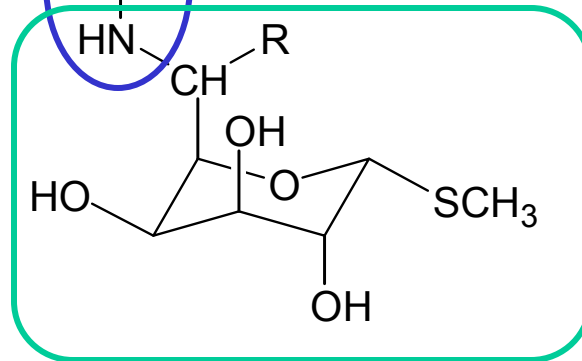
# LINCOSAMIDES

# Structure chimique

acide hygrique



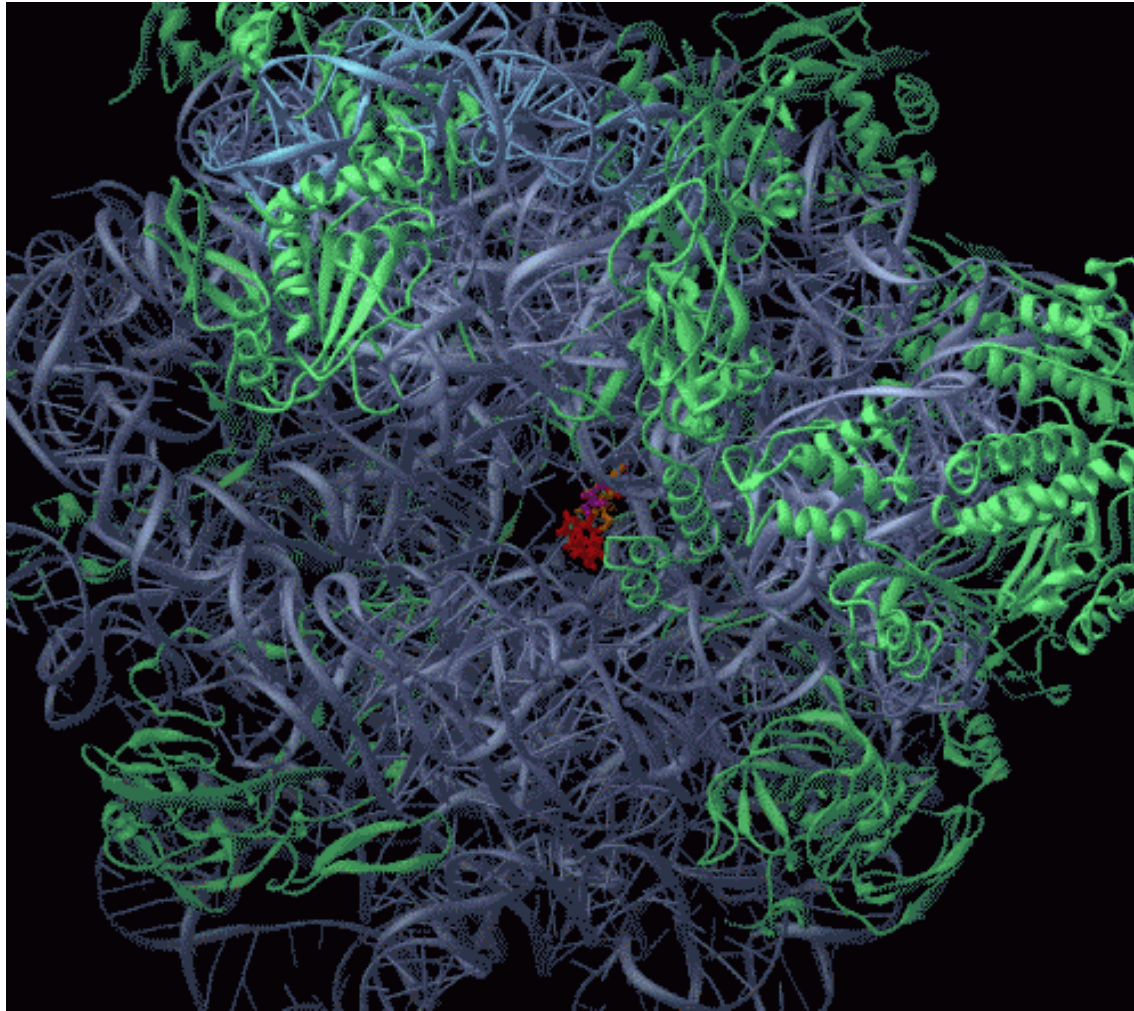
amide



6-amino-thio-octopyranoside

R = CHCH<sub>3</sub>Cl clindamycine  
R = CHCH<sub>3</sub>OH lincomycine

# Action et résistance



Streptogramines

chloramphenicol

Lincosamide

Macrolide

Site de liaison similaire  
au ribosome bactérien

→ Même mode d'action

→ Résistance croisée  $MLS_B$

n'induisent pas la méthylase : résistance uniquement si constitutif

# Spectre d'activité

- principalement, bactéries à Gram-positif

coques (staphylocoques et streptocoques)

bacilles (corynebacteries, *Listeria*, *Clostridium*).

- faible activité sur les bactéries à Gram-négatif (pénétration!)

quelques exceptions:

*Neisseria spp*

*Haemophilus influenzae*

- anaérobies

*Bacteroides fragilis*, mais PAS *Clostridium difficile*



# Pharmacocinétique

- **Absorption**

lincomycine: faible biodisponibilité,  
encore réduite par la prise de nourriture  
clindamycine: bonne biodisponibilité orale

- **Distribution**

large dans les tissus et dans les cellules

Indication

dans les infections profondes et les abcès  
[pas actifs sur les germes intracellulaires]

- **Elimination**

rapide ( $t_{1/2}$ , 2-4 h), par voie hépatique principalement

# Indications des lincosamides

- alternative aux  $\beta$ -lactames chez les patients allergiques  
(ne pas perdre de vue la résistance croisée avec les macrolides, phénotype  $MLS_B$  constitutif)
- infections de la peau, de l'os et des tissus mous
- infections impliquant des Gram(+) et des anaérobies (abcès)

## Effets secondaires

- Colite pseudo-membraneuse  
action anti-anaérobie permet la prolifération de *Clostridium difficile*

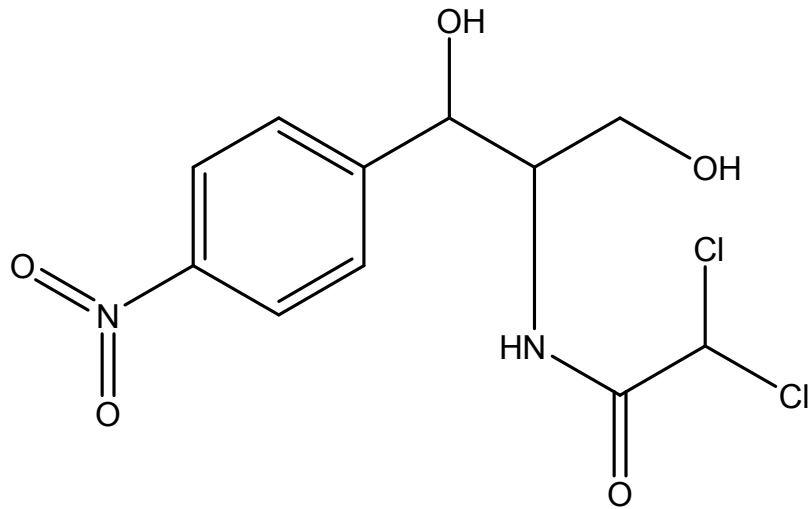
# Et au Bénin ?

<b>Liste complémentaire</b>								
<i>clindamycine</i>	<i>Capsule: 150 mg (sous forme de chlorhydrate). Forme buvable: 75 mg/5 ml (sous forme de palmitate) . Solution injectable: 150 mg (sous forme de phosphate)/ml.</i>	x	x	x				Dalacine

# PHENICOLES

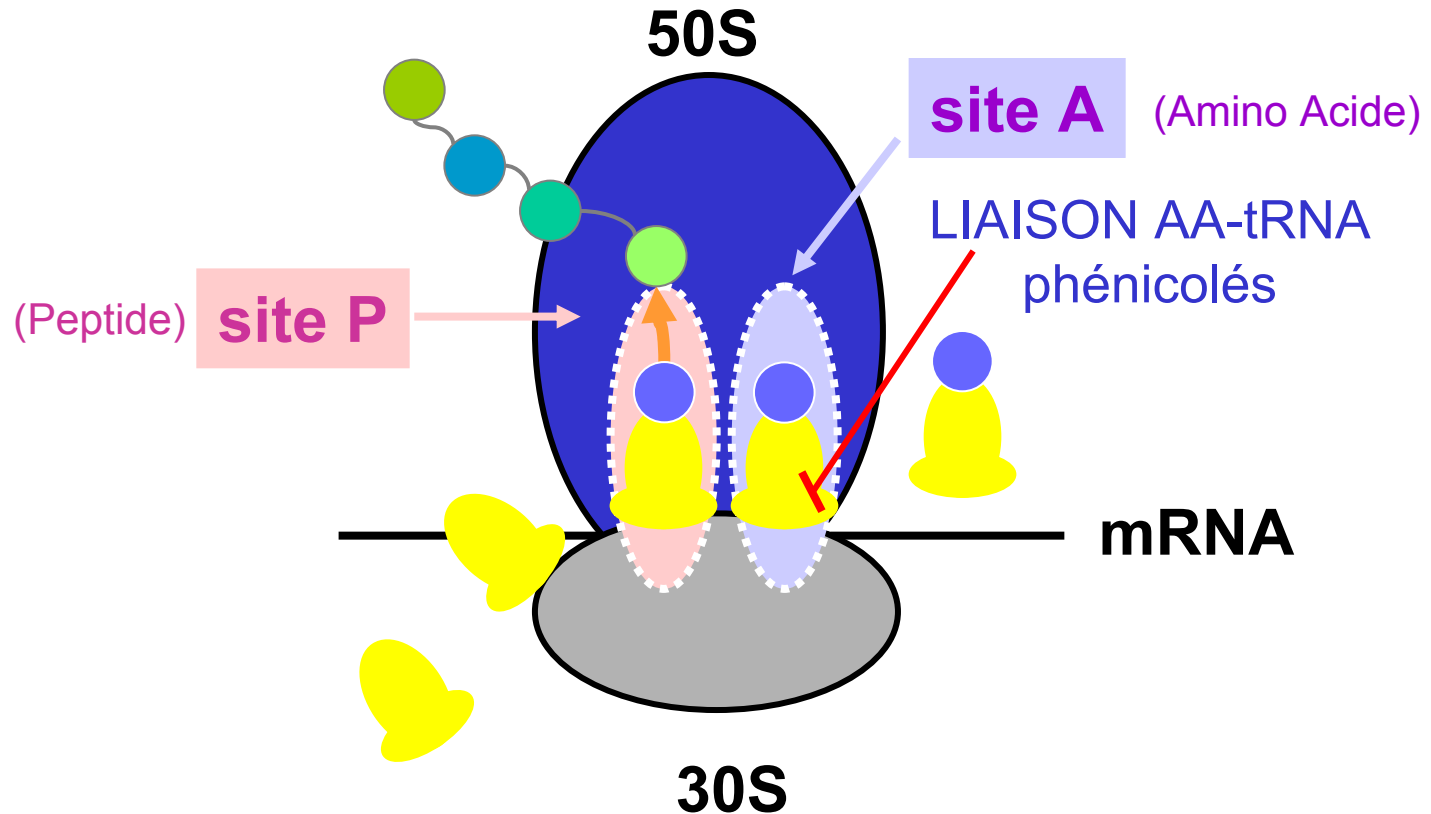


# Structure chimique



chloramphénicol

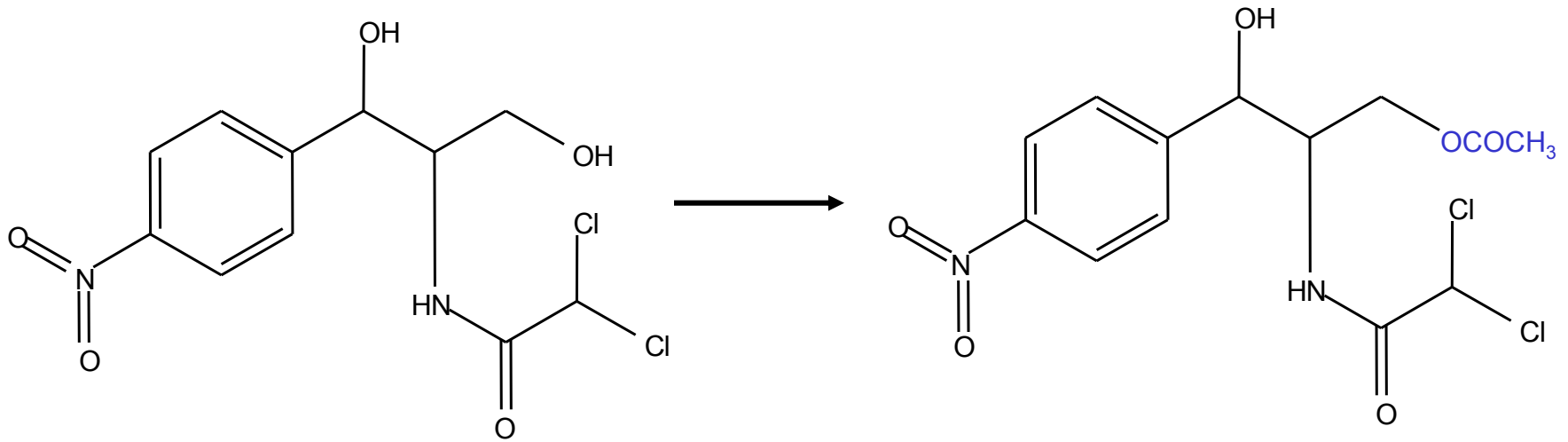
# Mécanisme d'action



Inhibition de la liaison des ARNt – AA et de la peptidyltransférase

# Résistance

- Inactivation enzymatique par acétylation



- Efflux actif par les pompes à large spectre des Gram (-)

# Propriétés pharmacologiques

- Spectre large: Gram (+) et Gram (-)
- Pharmacocinétique: bonne biodisponibilité (sous forme de prodrogues)
- Indications :
  - largement abandonné pour l'usage systémique en raison de la toxicité médullaire
    - myélosuppression réversible en cas de dosage élevé
    - anémie aplastique chez les sujets prédisposés génétiquement (métabolisation du noyau nitrobenzène; incidence: 1:30000, mais mortalité très élevée avec risque de leucémie myéloïde chez les survivants)
    - anémie hémolytique en cas de déficience en glucose-6-phosphate déhydrogénase (méditerranéens et race noire).
  - utilisation topique (collyres, par ex.) car risque toxique faible
  - considéré par l'OMS comme utile dans les pays
    - à forte endémie d'infections à germes Gram (-) (*Salmonella*, *V. cholerae*)
    - pour pathologies graves (fièvre typhoïde, meningite bactérienne, infections anaérobies, rickettsioses, brucelloses), raison de la résistance accrue aux tétracyclines et aux fluoroquinolones

# Et au Bénin ?

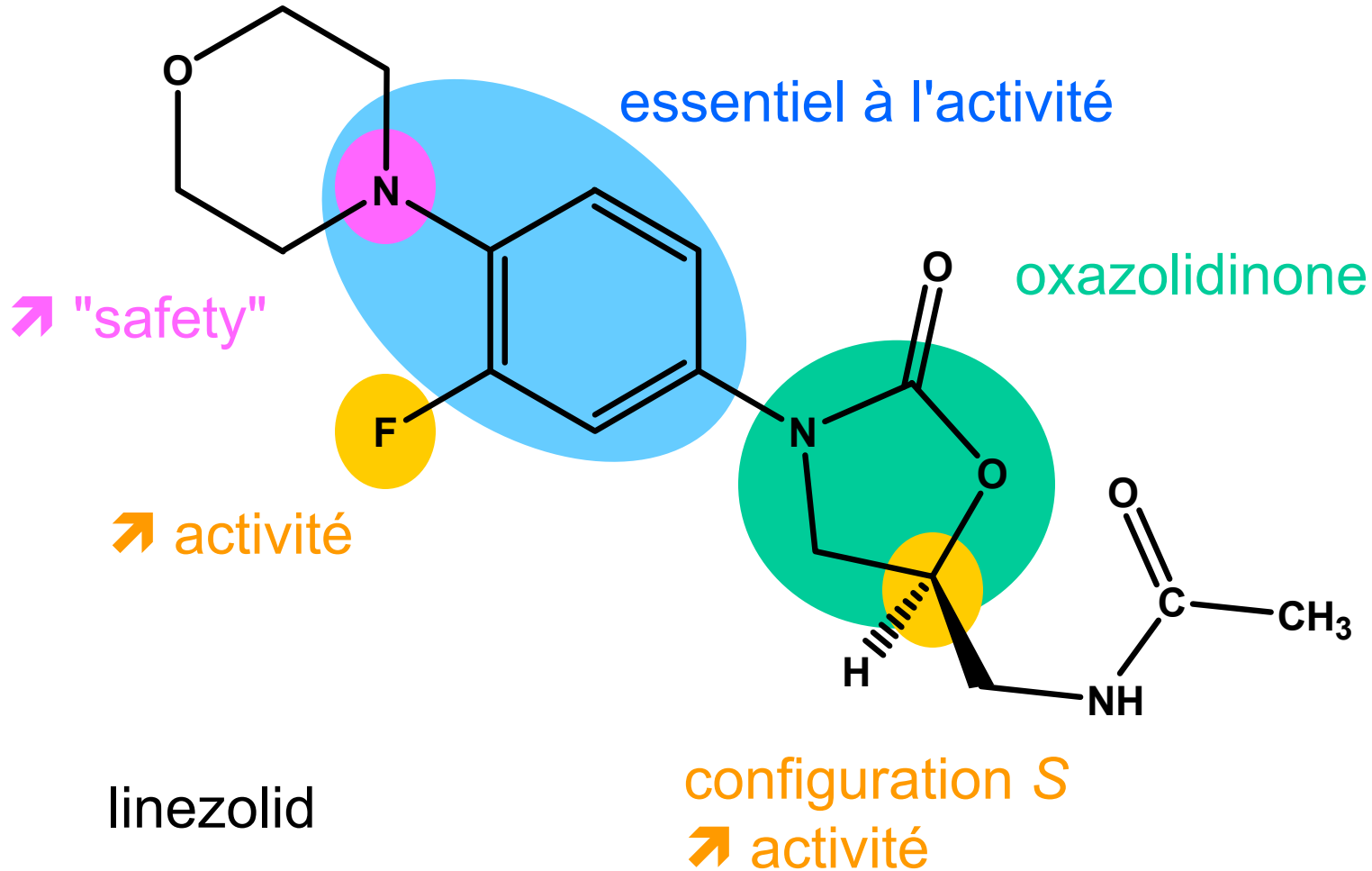
## Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes

DESIGNATION (DCI)		VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION							SPECIALITES
DESIGNATION		FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires							
			CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS		
6.1.	2.2	Chloramphénicol	250 mg gelule	x	x	x(D)	x(D)	-		Tifomycine, cébénicol
			1g inj	x	x	x(D)	x(D)	-		
6.1.	2.3	Tiamphénicol	250 mg et 500 mg comp	x	x	x	x(D)			Thiobaftin
			250 mg sirop	x	x	x	x(D)			

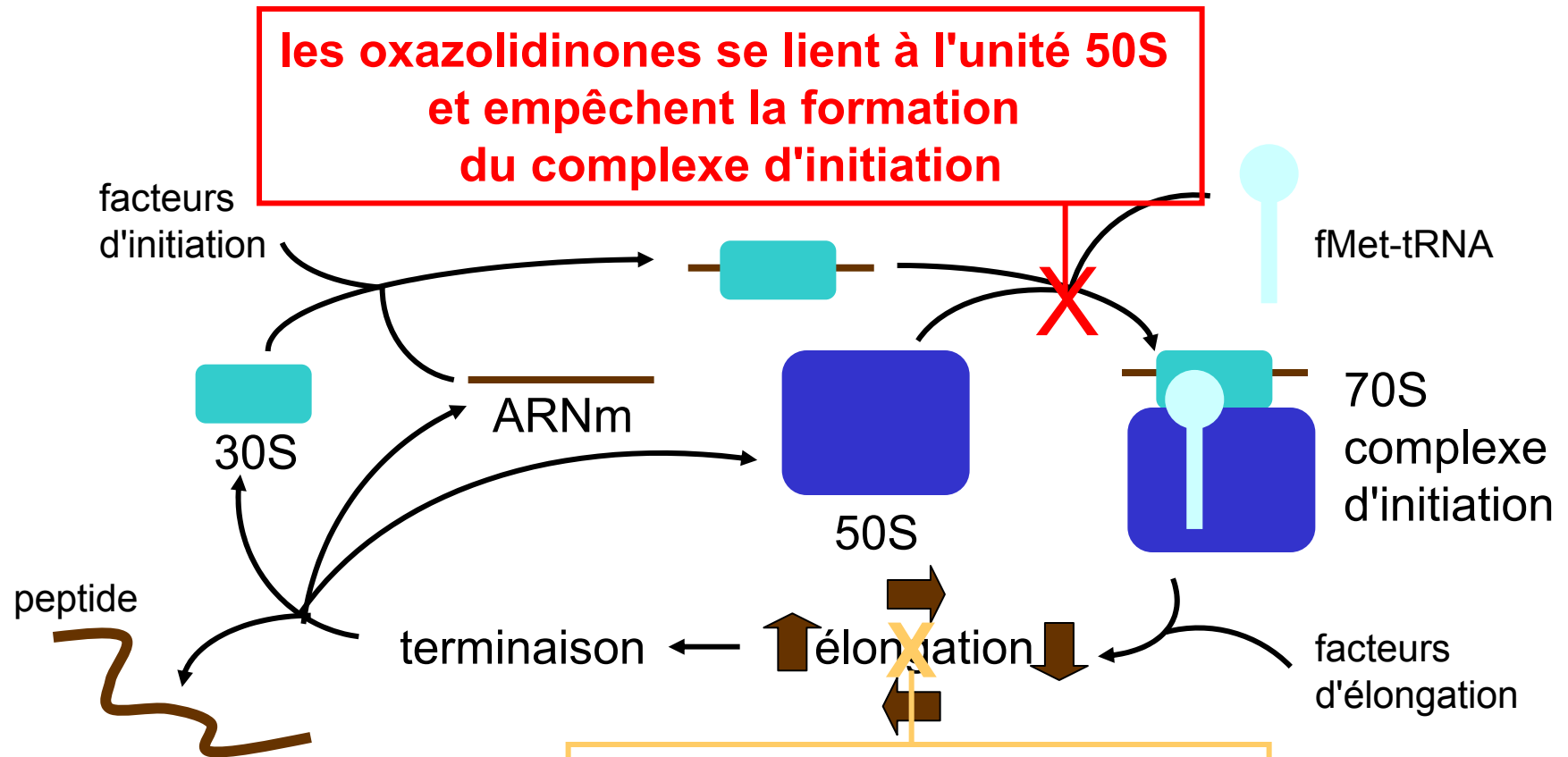
# OXAZOLIDINONES

pas dans les listes de l'OMS !

# Structure chimique



# Mécanisme d'action



- macrolides
- lincosamides
- tetracyclines
- chloramphenicol
- aminoglycosides

**cible différente**

➔ pas

- d'antagonisme
- de cross-résistance

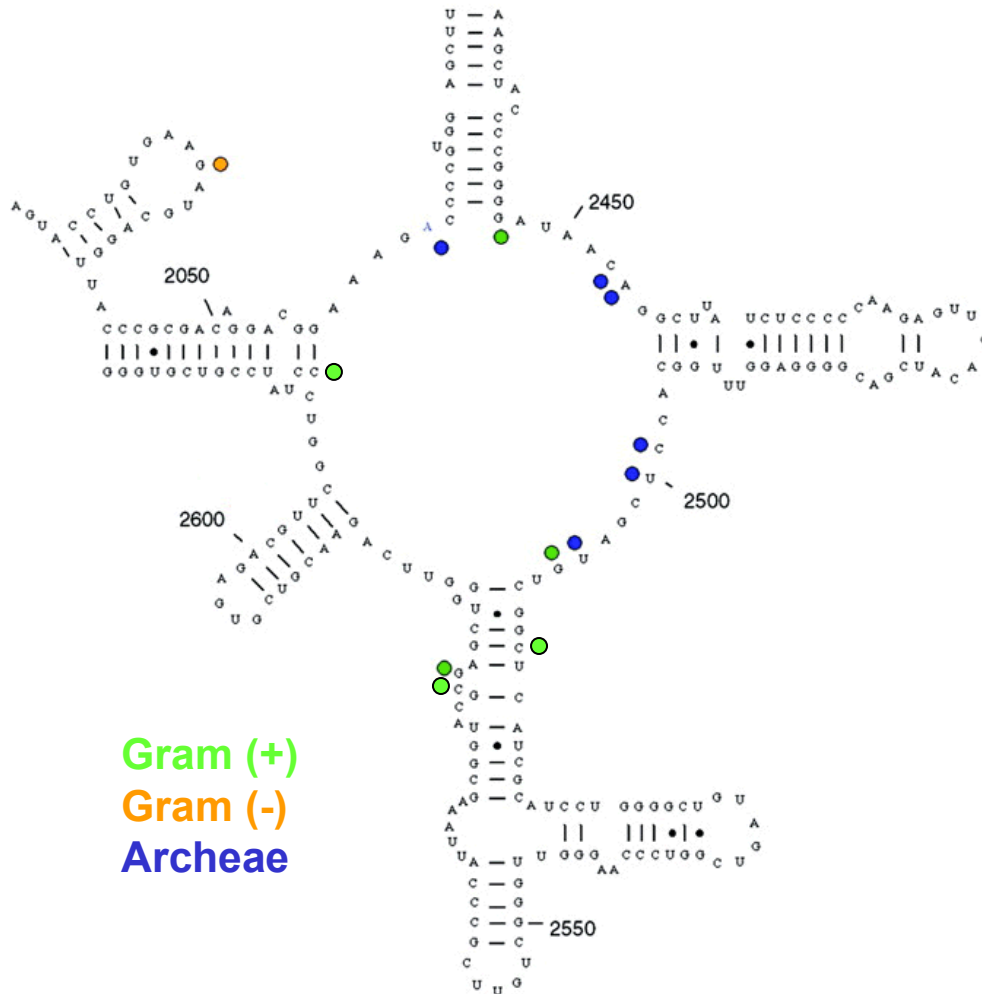
Tsuji et al. (2005) In Antimicrobial therapy and vaccines, ed. Yu, 223-42



# Résistance

mutations du 23S RNA ← Gram (+)

Gram (-)  
résistance intrinsèque



↓  
efflux

bactérie	CMI	
	contrôle	+ inhib. pompes
<i>E. coli</i>	128	16
<i>E. aerogenes</i>	256	32

# Spectre d'activité et indications

- strictement, bactéries à Gram-positif

Molécule « de réserve » pour les infections multirésistantes

- indications en monothérapie uniquement si infection à Gram(+), essentiellement en milieu hospitalier:



- **infections de la peau et des tissus mous,**

- si démonstration que l'infection est due à un Gram(+) sensible au linezolid
- en absence d'autres alternatives et en combinaison avec un anti Gram(-) si infection mixte suspectée

- **pneumonie nosocomiale / communautaire**

- si infection suspectée à un Gram(+) sensible au linezolid
- en combinaison avec un anti Gram(-) si infection mixte suspectée

# Pharmacocinétique

- **Absorption** biodisponibilité orale excellente; voie po ~ voie iv
- **Distribution** bonne diffusibilité tissulaire
- **Elimination** rapide ( $t_{1/2}$ , 5 h), par voie urinaire et métabolisation hépatique

Table 2. Pharmacokinetic Characteristics of Linezolid\*

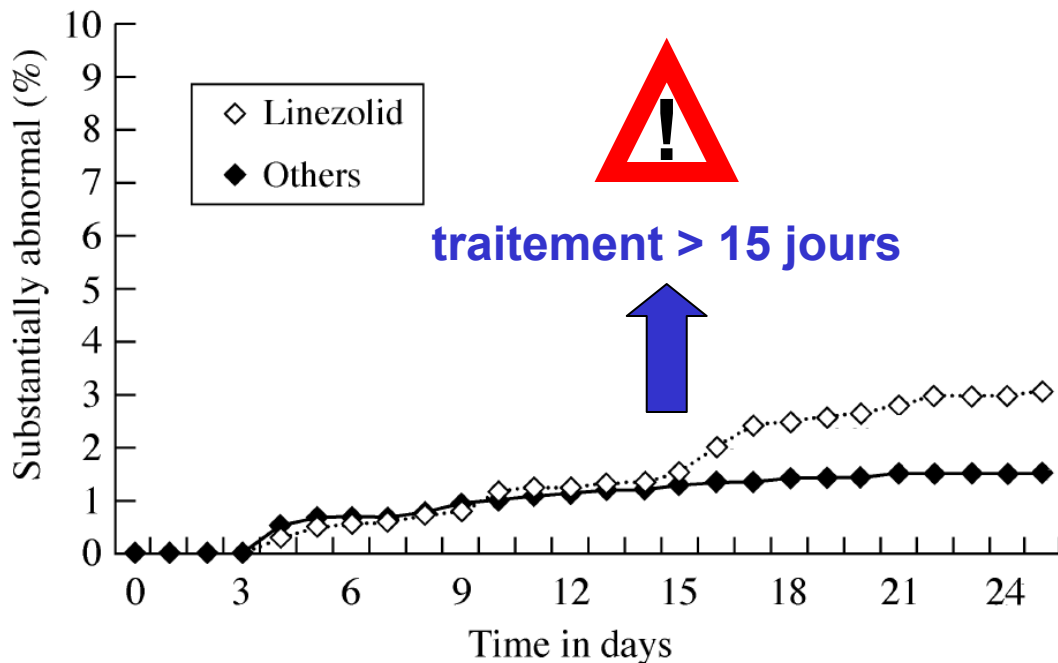
Dosage	Peak Serum Concentration	Trough Serum Concentration	AUC	Serum Elimination Half-Life
	$\mu\text{g/mL}$		$\mu\text{g} \times \text{h per mL}$	$\text{h}$
400 mg orally every 12 h	11.00 $\pm$ 4.37	3.08 $\pm$ 2.25	73.40 $\pm$ 33.50	4.69 $\pm$ 1.70
600 mg orally every 12 h	21.20 $\pm$ 5.78	6.15 $\pm$ 2.94	138.00 $\pm$ 42.10	5.40 $\pm$ 2.06
600 mg intravenously every 12 h	15.10 $\pm$ 2.52	3.68 $\pm$ 2.36	89.70 $\pm$ 31.00	4.80 $\pm$ 1.70

\* Values presented with plus/minus signs are means  $\pm$  SD. Data are based on references 29–31. AUC = area under the curve.

# Effets secondaires sévères du linezolid

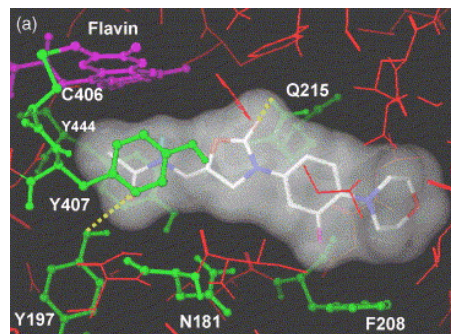
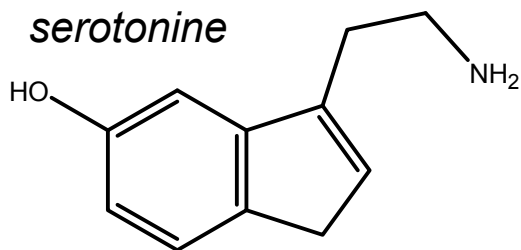
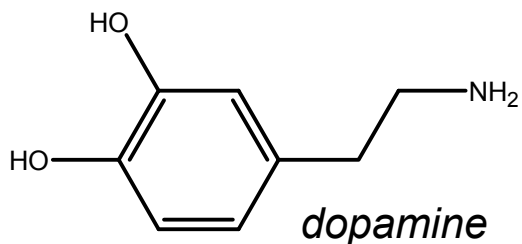
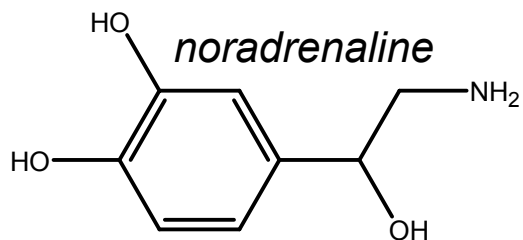
## Thrombocytopénie:

2046 patients "linezolid" versus 2001 patients "comparateur" en phase III

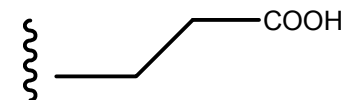


Phase III comparator-controlled trials: cumulative percentage of patients with at least one substantially low platelet count (<75% of lower limit of normal and/or baseline).

# Interactions du linezolid



~~Mono Amino Oxydase  
A & B~~



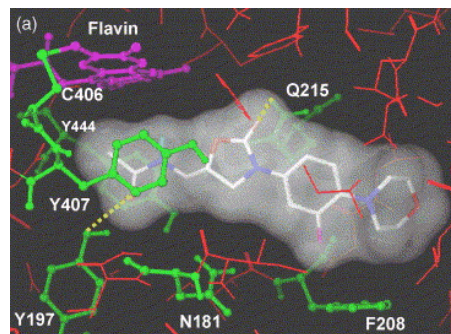
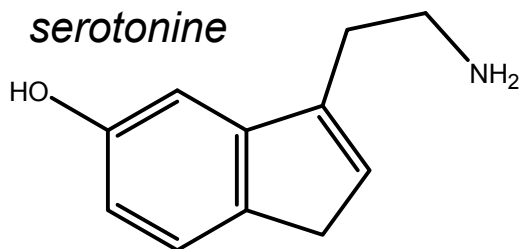
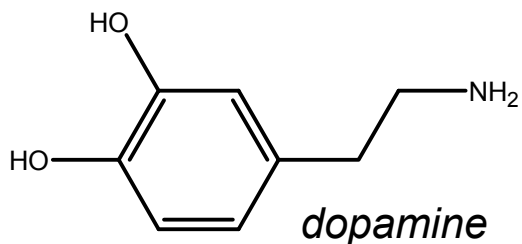
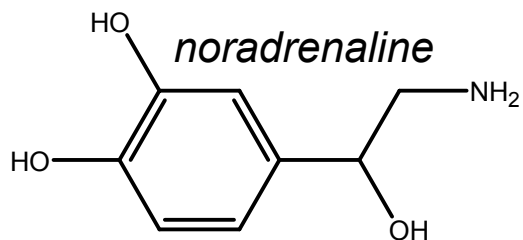
**linezolid**

## **SYNDROME SEROTONINERGIQUE**

hypertension  
tachycardie  
(hémorragie cérébrale)  
(céphalées)

Jones et al., *Biochem. Pharmacol.* (2005) 70:407-16

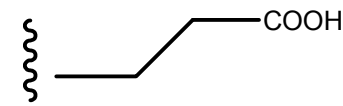
# Interactions du linezolid



~~Mono Amino Oxydase  
A & B~~



**linezolid**



## **SYNDROME SEROTONINERGIQUE**

hypertension  
tachycardie  
(hémorragie cérébrale)  
(céphalées)

### **Association avec les médicaments qui**

- ↗ synthèse
  - ↗ libération
  - ↘ métabolisme
  - ↘ recapture
  - sont agonistes des récepteurs
- des neurotransmetteurs

Taylor et al., CID (2006) 43:180-7



# Interactions linezolid - médicaments



## Anti-migraineux

triptans  
dihydroergotamine

## Anti-dépresseurs

tricycliques  
IMAO  
ISRS

## Anti-Parkinsoniens

L-Dopa  
bromocryptine  
selegiline

## Anxiolytiques

bupirone

## Sympathomimétiques

bronchodilatateurs  
pseudoéphédrine

## Vasopresseurs

(nor)adrénaline

## Analgésiques

dextropropoxiphène  
fentanyl  
tramadol

## Anti-émétiques

setrons  
metoclopramide

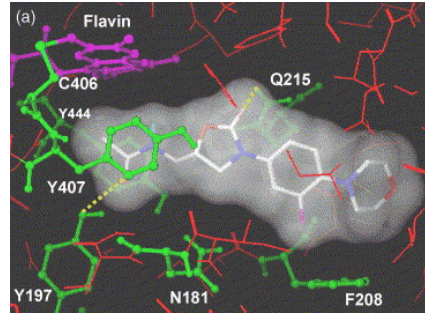
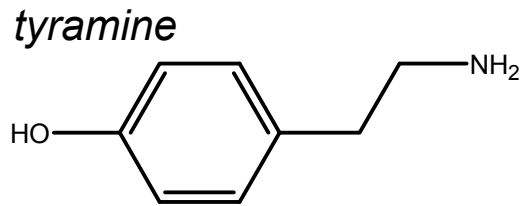
## Anti-psychotiques

clozapine  
olanzapine  
risperidone  
lithium

## Antitussifs

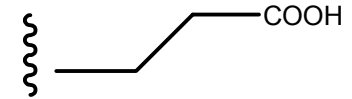
dextrométhorphan  
codéine

# Interactions du linezolid



~~Mono Amino Oxydase~~

~~A & B~~



linezolid

hypertension  
tachycardie  
(hémorragie cérébrale)  
(céphalées)



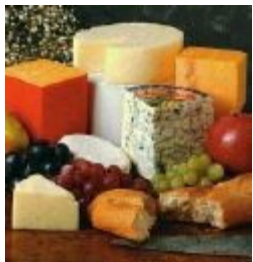
Association avec les aliments  
riches en tyramine





# Interactions linezolid - aliments

(< 100 mg de tyramine / repas)



50 mg / 100 g  
Fromages  
vieux



28 mg / 100 g  
Viandes fumées  
ou séchées



42 mg / 33 cl  
Bière pression



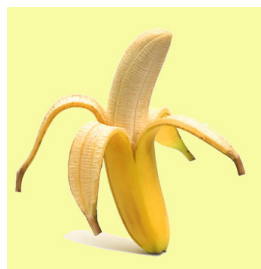
5 mg / c. café  
Sauce soja



6 mg / 20 cl  
Vin rouge



chocolat



bananes



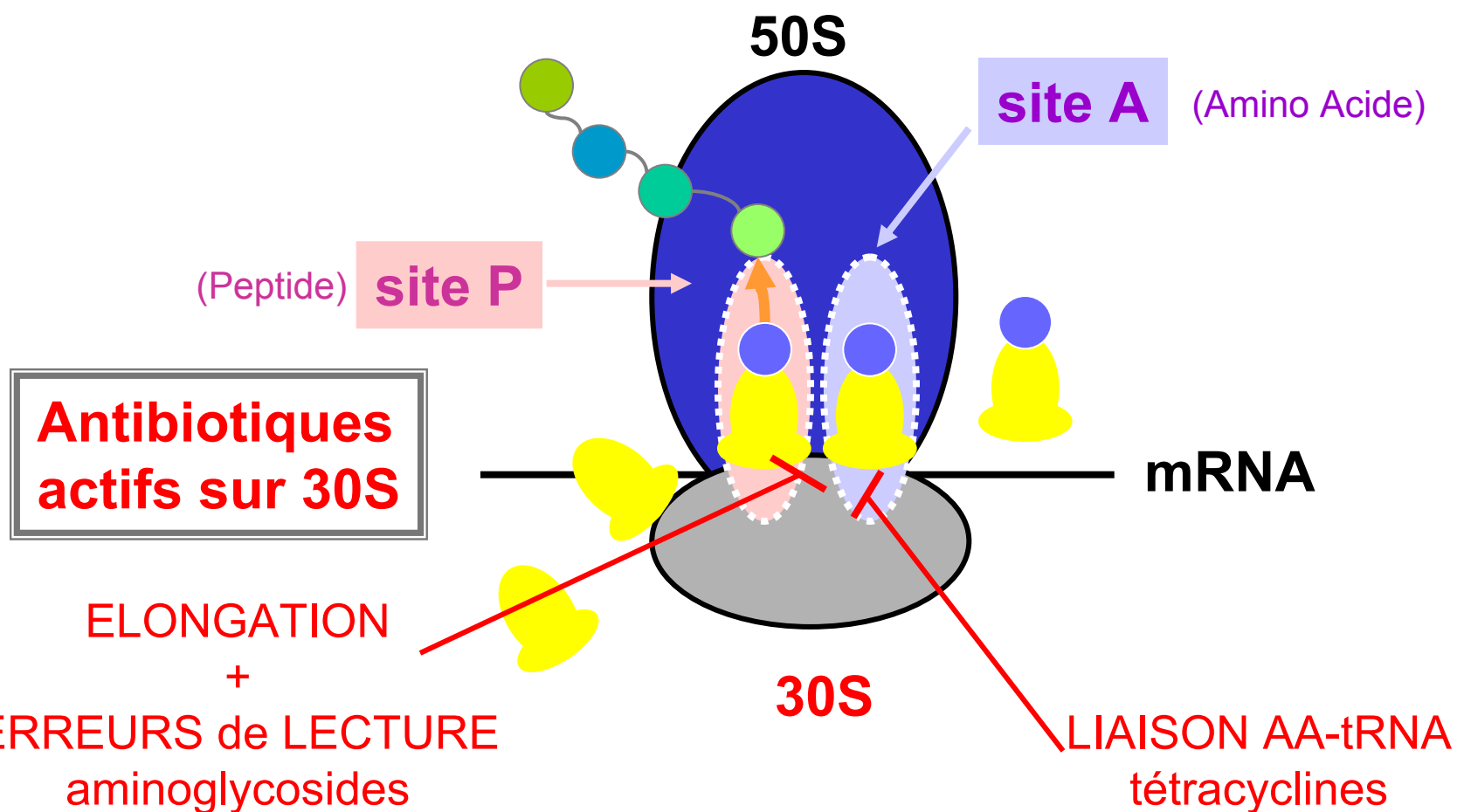
raisin



choucroute

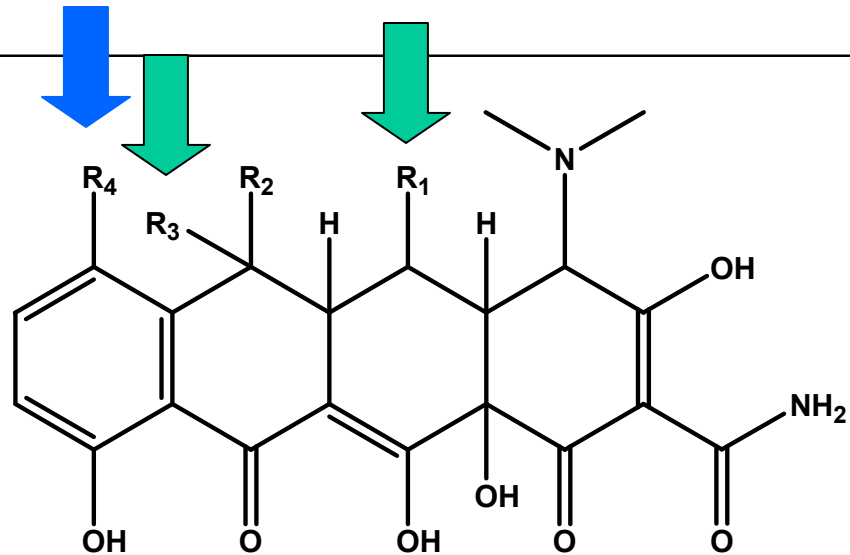
Taylor et al., CID (2006) 43:180-7

# Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques



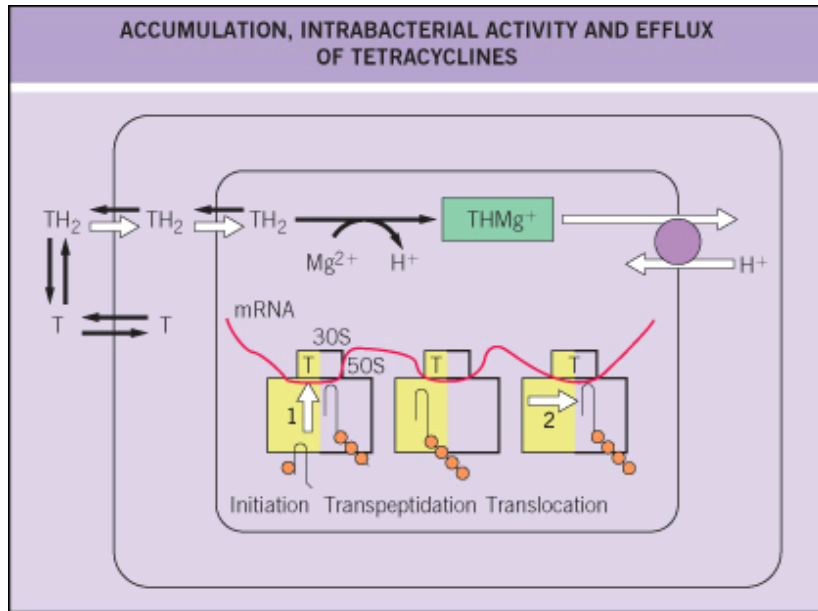
# TETRA- et GLYCYL-CYCLINES

# Structure chimique des tétracyclines



molécule	-R <sub>4</sub>	-R <sub>3</sub>	-R <sub>2</sub>	-R <sub>1</sub>
tetracycline	-H	-OH	-H	-H
doxycycline	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-OH
minocycline	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	-H

# Mode d'action



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

- pénétration dans la bactérie par un mécanisme d'influx
- piégeage sous forme de sel de Mg<sup>2+</sup> (substrat des pompes à efflux)
- inhibition de la synthèse protéique
  - liaison à l'unité 30S
  - prévention de l'accès du AA-tRNA au site A

## Action peu spécifique

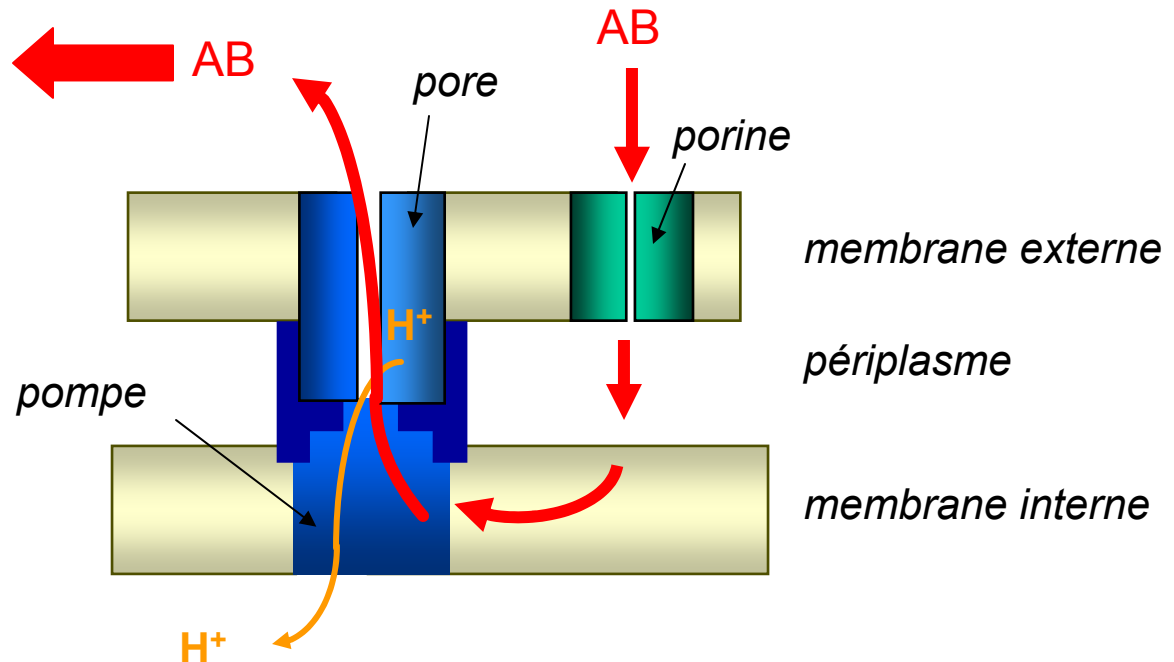
Capacité d'interaction également avec les ribosomes de parasites et de cellules eucaryotes dans une moindre mesure

# Mécanismes de résistance

- défaut de concentration dans la bactérie
  - diminution de l'activité du transporteur d'entrée
  - efflux actif
    - Pompes Tet à tétracyclines chez les Gram(+) et les Gram(-)
    - Pompes à large spectre chez les Gram(-): Résistances croisées

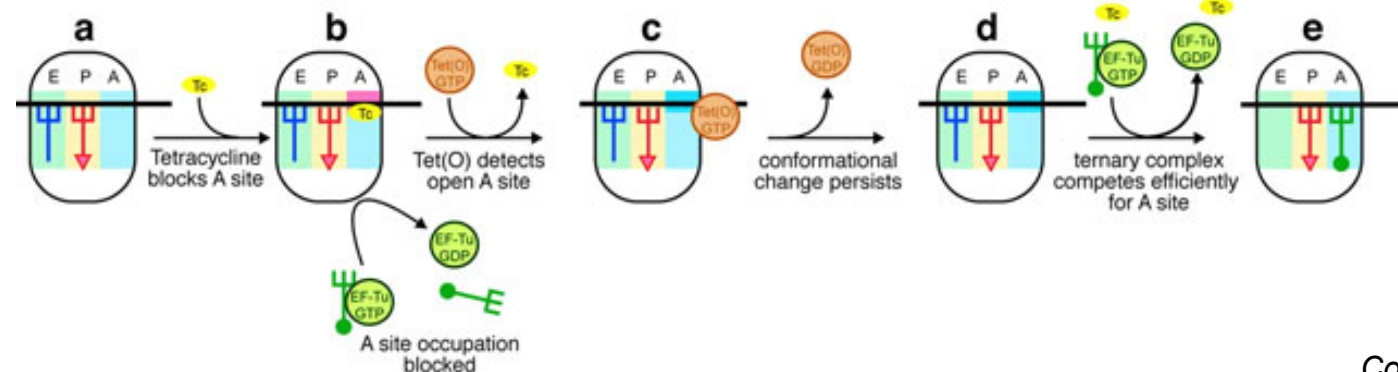
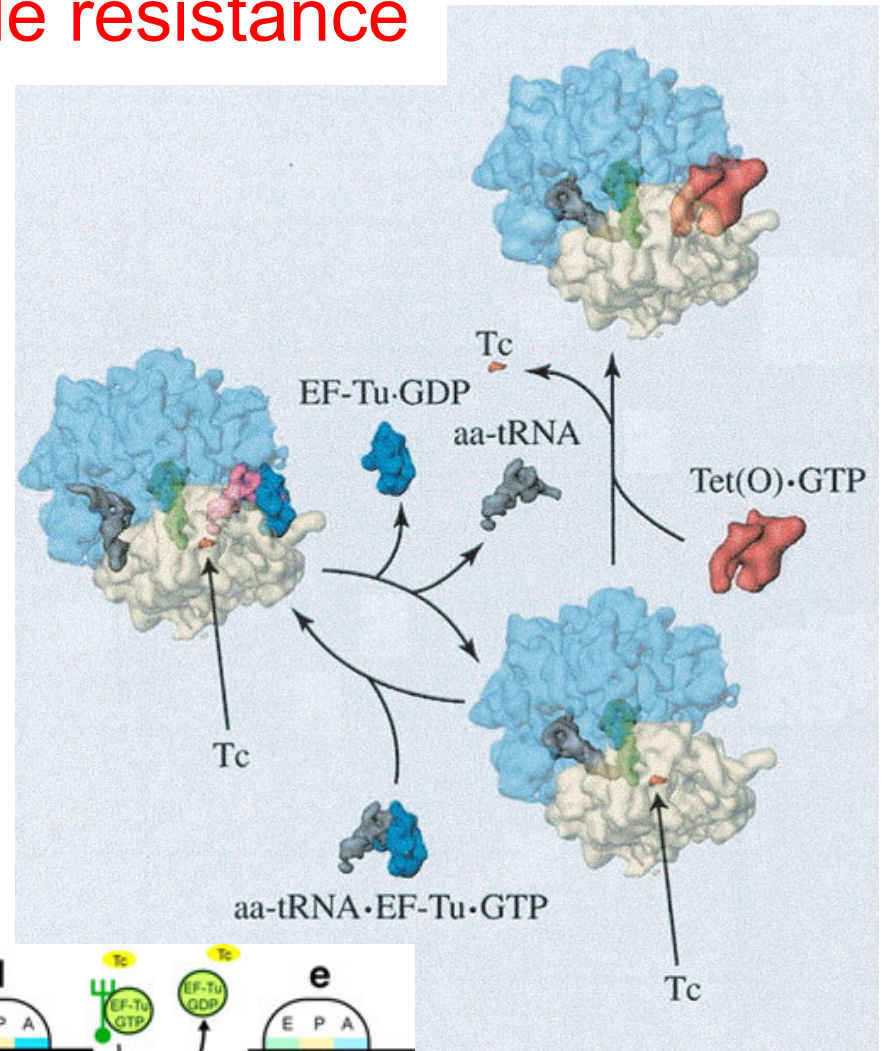
## Exemple: la pompe AcrAB-TolC de *E. coli*

pénicillines,  
macrolides,  
tétracyclines,  
fluoroquinolones,  
chloramphénicol,  
rifampicine,  
acide fusidique



# Mécanismes de résistance

- protection ribosomiale
- production de protéines cytoplasmiques capables de déloger les tétracyclines de leur cible

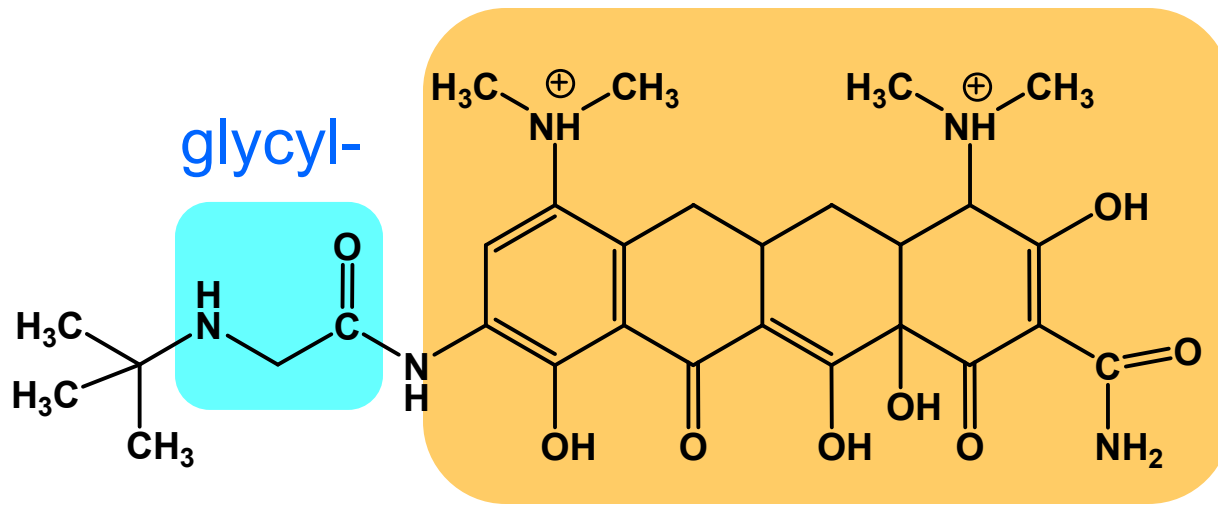


Connell et al, AAC (2003) 47:3675-81

# Et les glycylicines ?

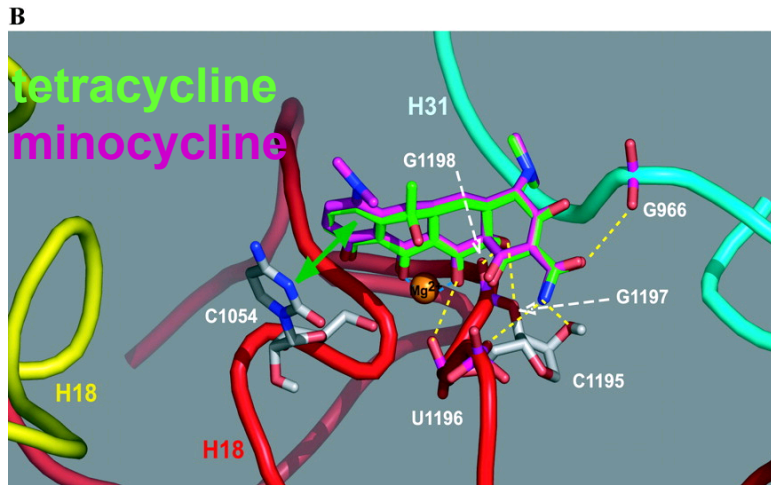
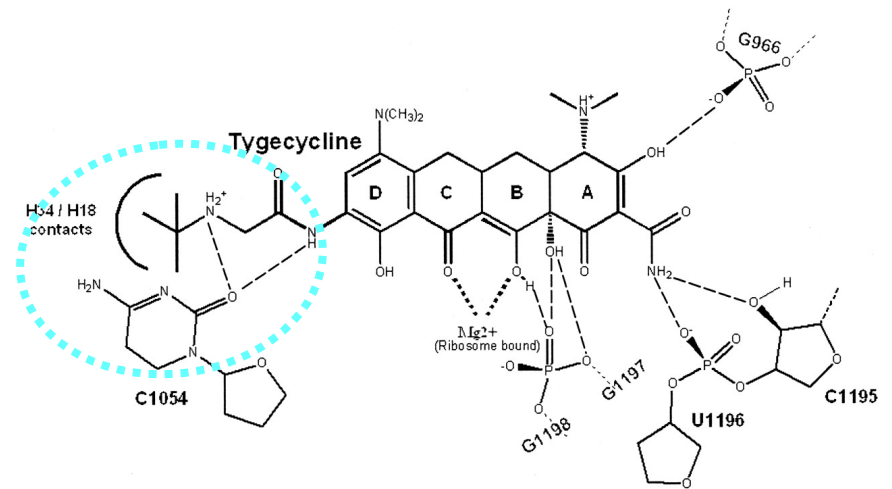
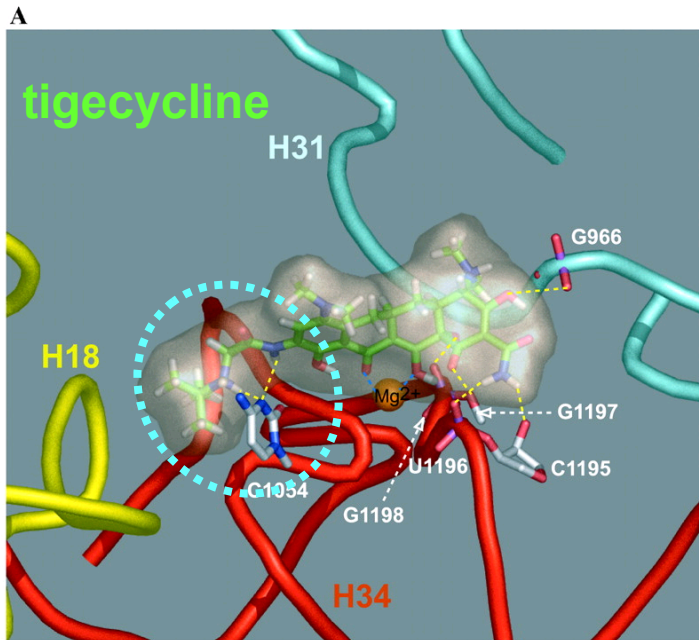
tigécycline

minocycline





# glycylicylines : action et résistance



- Même site de liaison que les tétracyclines (16S RNA du ribosome) mais site d'interaction supplémentaire
- Non affecté par la résistance due à
  - protection ribosomale
  - pompes à efflux spécifiques aux tétracyclines (Tet), mais reste sensible aux pompes à efflux large spectre (MexXY de *P. aeruginosa*)

# Spectre d'activité et indications

- tétracyclines: spectre extrêmement large

Gram-positifs, Gram négatifs, intracellulaires, anaérobies

Activité intrinsèque minocycline et doxycycline >> tétracycline

Usage inconsideré, la plupart des bactéries sont devenues résistantes ...

Quelques indications marginales restent acceptables :

infections de la peau et des tissus mous:

acné : *Propionibacterium acnes*

maladie de Lyme : *Borrelia burgdorferi*

infections respiratoires à germes intracellulaires :

*Chlamydia*, *Mycoplasma*

infections génitales :

*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*,

*Treponema pallidum* (syphilis)

Infections particulières

*Rickettsia*, amibes

# Spectre d'activité et indications



- glycylycylines: spectre très large

Bactéries à Gram-positif,

et Gram-négatif sauf *Pseudomonas aeruginosa*

(résistance intrinsèque par efflux actif),

anaérobies

Indications limitées pour éviter l'émergence de résistance;  
intérêt dans les infections polymicrobiennes :

infections compliquées de la peau et des tissus mous [Gram(+)]:

*S. aureus* multirésistant, Streptocoques, *B. fragilis* , ...

infections intra-abdominales [Gram(-)] :

*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, entérocoques, *B. fragilis*, ...

# Pharmacocinétique



## • Absorption

bonne biodisponibilité orale  
MAIS formation de complexes  
non résorbés avec les ions bivalents

Interaction  
avec aliments  
et médicaments

tigécycline disponible uniquement sous forme injectable  
(limitation au milieu hospitalier)

## • Distribution

distribution large, sauf sans le SNC  
accumulation cellulaire  
fixation aux os et aux dents

indications intracell.

effets secondaires

## • Elimination

métabolisme hépatique partiel  
élimination rénale pour la tigécycline  
 $t_{1/2}$  environ 20h  
(minocycline, doxycycline, tigécycline)

Interactions médic.  
via CYP450

administration 1X/jour

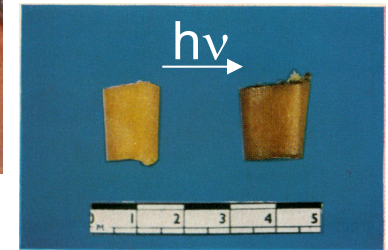
# Effets secondaires



- effet photosensibilisant  
risque augmenté en présence d'autres médicaments photosensibilisants (*AINS, amiodarone, sulfamides, ...*)



- fixation aux os et aux dents (coloration jaune)  
→ contre-indiqué chez les enfants et les femmes enceintes



J Clin Pathol. (1962) 15:112–115.

- adhérence oesophagienne et ulcération  
→ administration en position assise avec un grand verre d'eau, 30 min avant repas
- rarement, toxicité hépatique ou rénale
- thrombophlébite lors de l'injection intra-veineuse



# Interactions médicamenteuses

- Formation de complexes non résorbés avec les ions bi- ou tri-valents (calcium, magnésium, fer, zinc, bismuth)




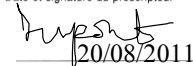
Prendre à distance des aliments ou médicaments qui en contiennent

*Quelques exemples :*

*antacides, sucralfate, didanosine, multivitamines, renalate de strontium...*

- réduction de l'absorption digestive avec colestyramine
- métabolisme accru en présence d'inducteurs hépatiques  
*Quelques exemples : carbamazépine, phénytoïne*
- risque d'hémorragie avec les anticoagulants oraux (réduction de la production de Vit K par flore digestive)
- risque d'hypertension intracrânienne et de photosensibilisation avec isotrétinoïne (traitement de l'acné !)
- perte d'efficacité des contraceptifs oraux (réduction du métabolisme intestinal des conjugués aux oestrogènes)

# Conseils pharmacothérapeutiques lors de la délivrance d'une tétracycline

 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <b>Madame A.B.</b>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ doxycycline dt 1 bte 10 co 100 mg  S/ <b>1 co 2X/jour</b>
<b>Dr A. Dupont</b> Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  20/08/2011 partir du: 20/08/2011
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

Prescription chez une femme de 25 ans

Indication potentielle: infection gonococcique

prise d'autres médicaments ?

contraceptifs ?

compléments alimentaires ?

matin et soir, avant le repas  
avec un grand verre d'eau  
en position assise

pas d'exposition au soleil



# Et au Bénin ?

## Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes

		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION		Zones Sanitaires				SPECIALITES
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES	CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
6.1.	2.5	Doxycycline	100 mg comp	x	x	x	x	x		Doxy-100, Vibramvcine
6.1.	2.10	Tétracycline	250 mg comp	x	x	x	x(U)	-		Tétramig

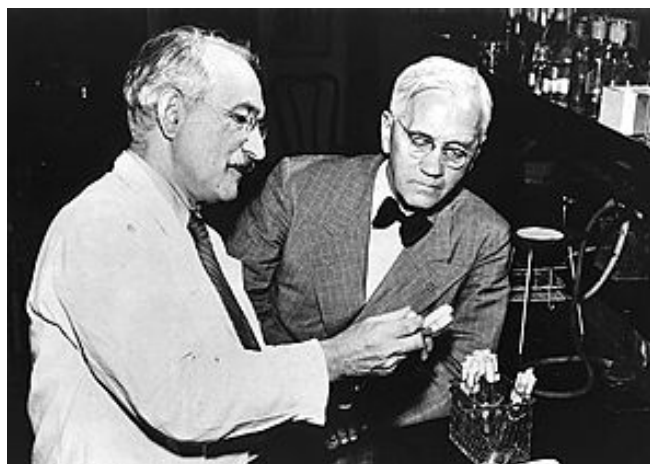


# AMINOGLYCOSIDES

# La streptomycine: découverte par S. Waksman en 1943 par criblage systématique...



*streptomyces griseaus*



Waksman and Fleming ...



**THE WAKSMAN INSTITUTE**

• 190 Frelinghuysen Road • Piscataway, NJ 08854-8020 •  
Phone: (732) 445-3060 • Fax: (732) 445-5735

THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY  
**RUTGERS**

About the Waksman Institute

[The Faculty](#)



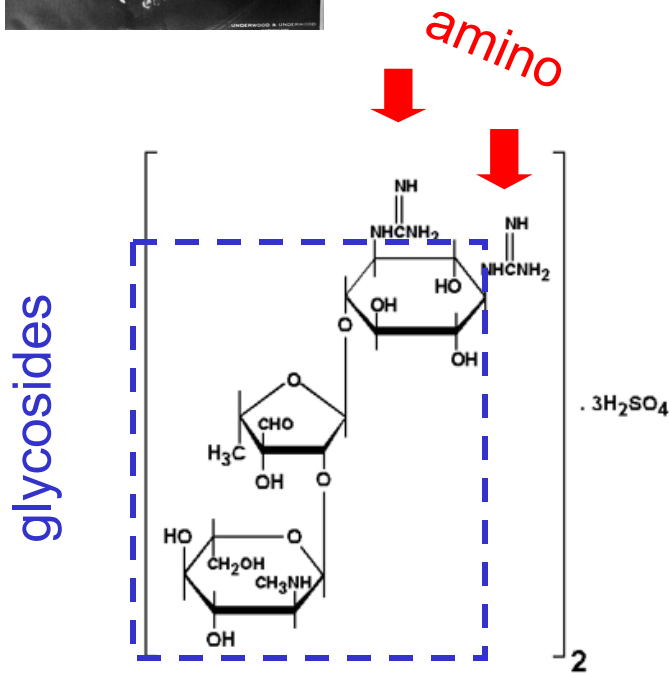
From the point of view of human benefit, never was a Nobel prize so justifiably awarded as was the award to Selman Waksman for the discovery of streptomycin and other antibiotics produced from *Streptomyces spp.* Waksman and his talented team (many of whom went on to make important antibiotic discoveries in their own right) developed the concept of **systematic screening** of microbial culture products for biological activity, a technology which has provided the foundation of the antibiotic industry, and for this alone his name should rank high in any pantheon of microbiology.

J. Davies: *In Praise of Antibiotics*, ASM News  
<http://www.asm.org/memonly/asmnews/may99/feature6.html>

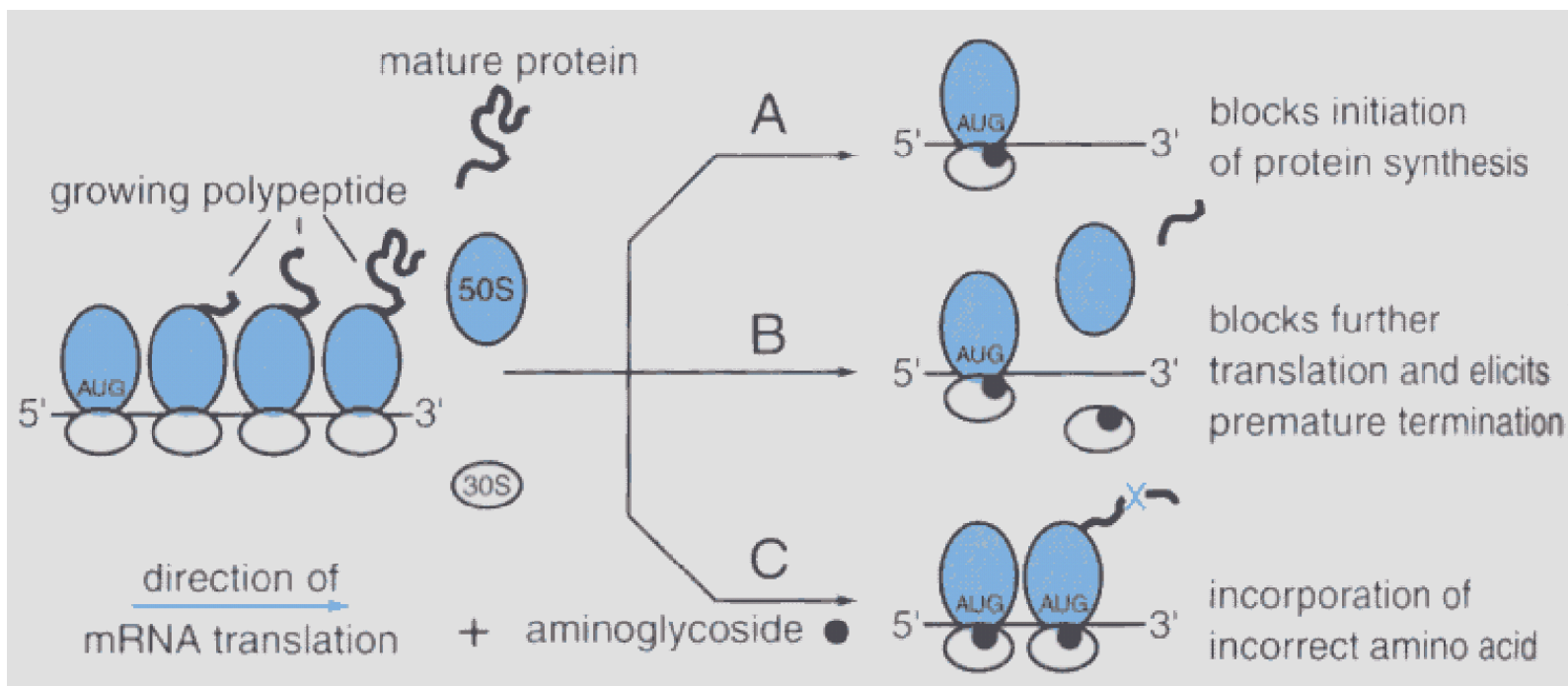
# Streptomycine: propriétés générales



- spectre large incluant les Gram (+) et les Gram (-) et le bacille de la tuberculose
- agit en se liant à l'unité 30 S du ribosome et inhibe la synthèse protéique tout en causant des erreurs de lecture de l'ARNm, donnant naissance à des protéines anormales et/ou tronquées
- fortement bactéricide de façon concentration-dépendante
- mais a donné lieu rapidement à des émergences de résistance (principalement par mutation ribosomiale) et cause de l'ototoxicité (dihydrostreptomycine surtout)
- utilisée rarement aujourd'hui sauf pour la **tuberculose**, la tularémie, la peste, et certaines endocardites



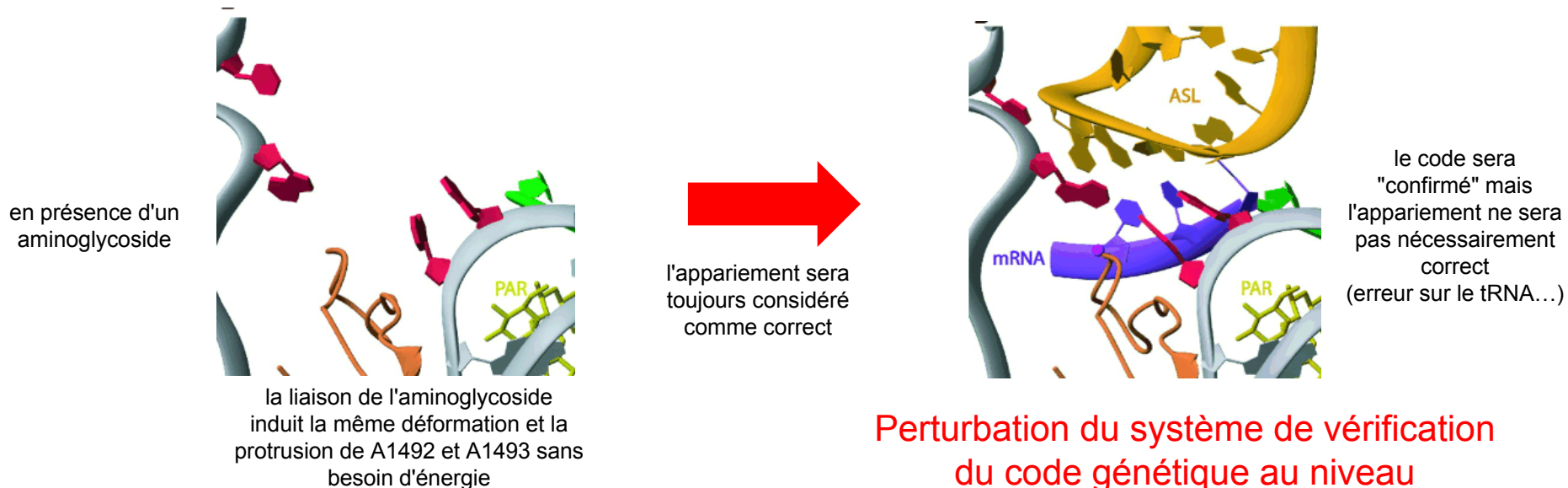
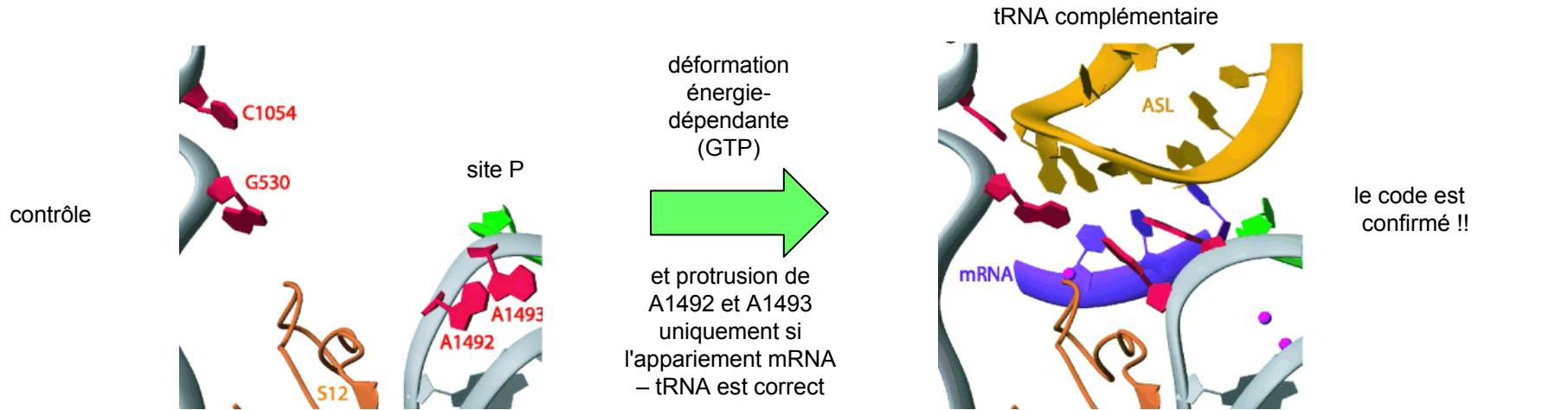
# Mode d'action



## *Effects of aminoglycosides on protein synthesis.*

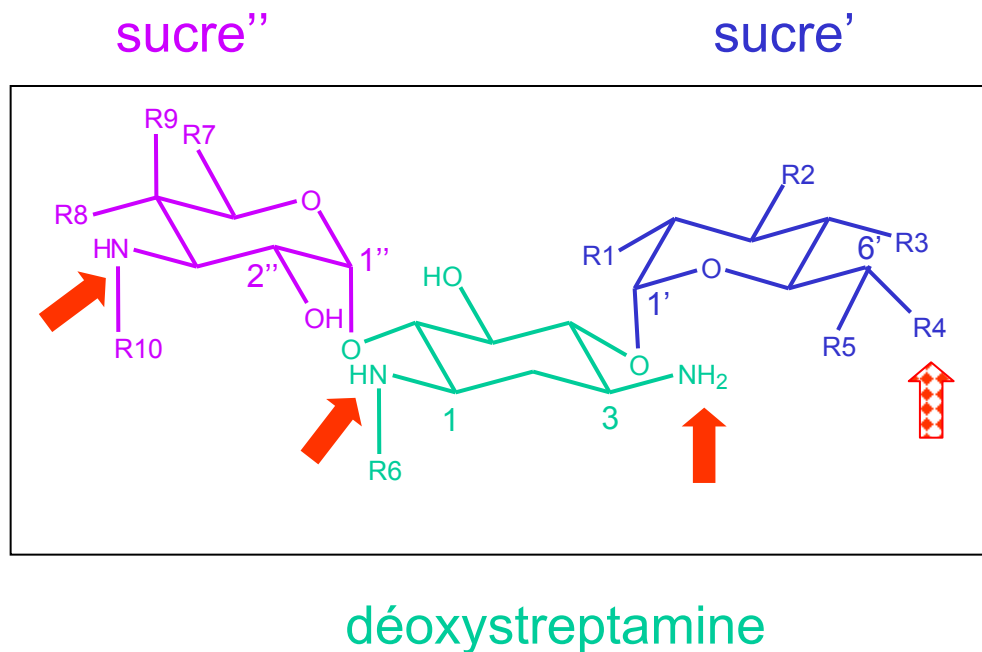
**A.** Aminoglycoside (represented by closed circles) binds to the 30 S ribosomal subunit and interferes with initiation of protein synthesis by fixing the 30 S-50 S ribosomal complex at the start codon (AUG) of mRNA. As 30 S-50 S complexes downstream complete translation of mRNA and detach, the abnormal initiation complexes, so-called streptomycin monosomes, accumulate, blocking further translation of message. Aminoglycoside binding to the 30 S subunit also causes misreading of mRNA, leading to **B.** premature termination of translation with detachment of the ribosomal complex and incompletely synthesized protein, or **C.** incorporation of incorrect amino acids (indicated by the "X"), resulting in the production of abnormal or nonfunctional proteins.

# Comment les aminoglycosides induisent-ils des erreurs de lecture ?

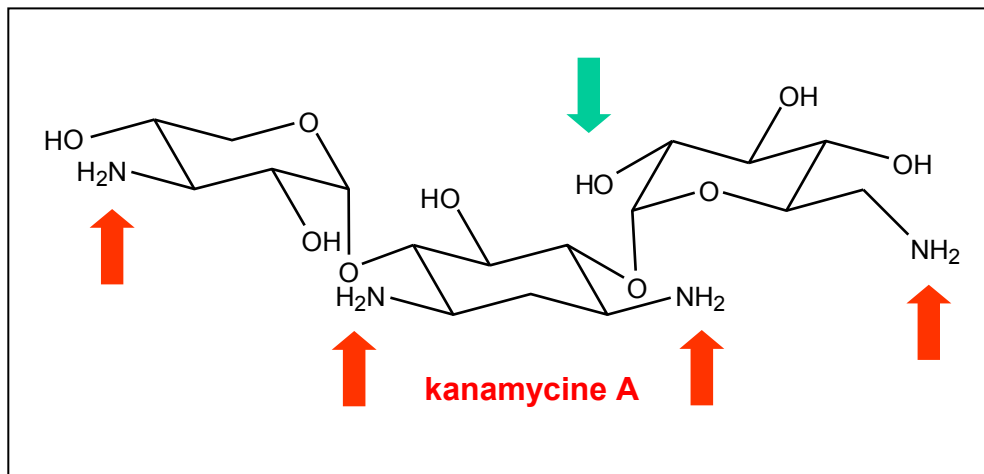


**Perturbation du système de vérification  
du code génétique au niveau  
de la synthèse protéique ...**

# Logique du développement à partir des années '60

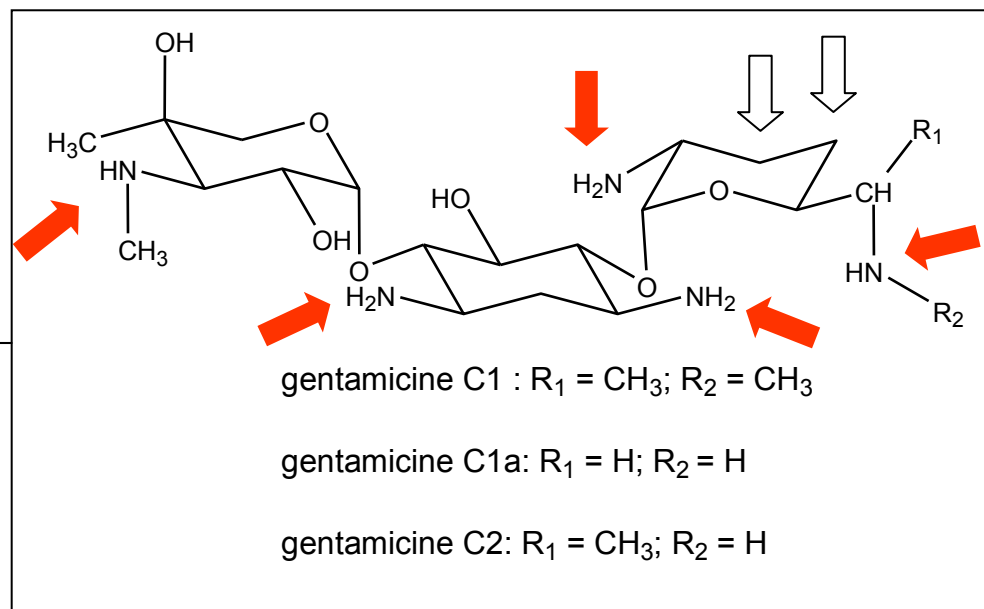


# Logique du développement à partir des années '60



- activité raisonnable sur les Gram (-)  
SM-résistants
- toxicité modérée
- ➔ succès clinique important (1960-1980),

grand succès clinique  
depuis 1965 !!  
**"gentamicine"** ...

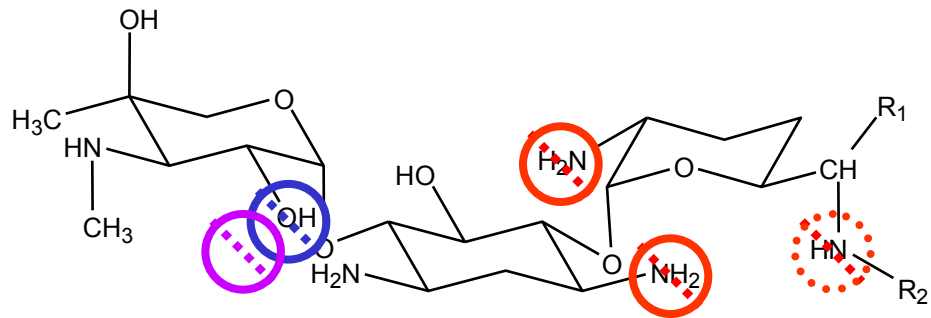
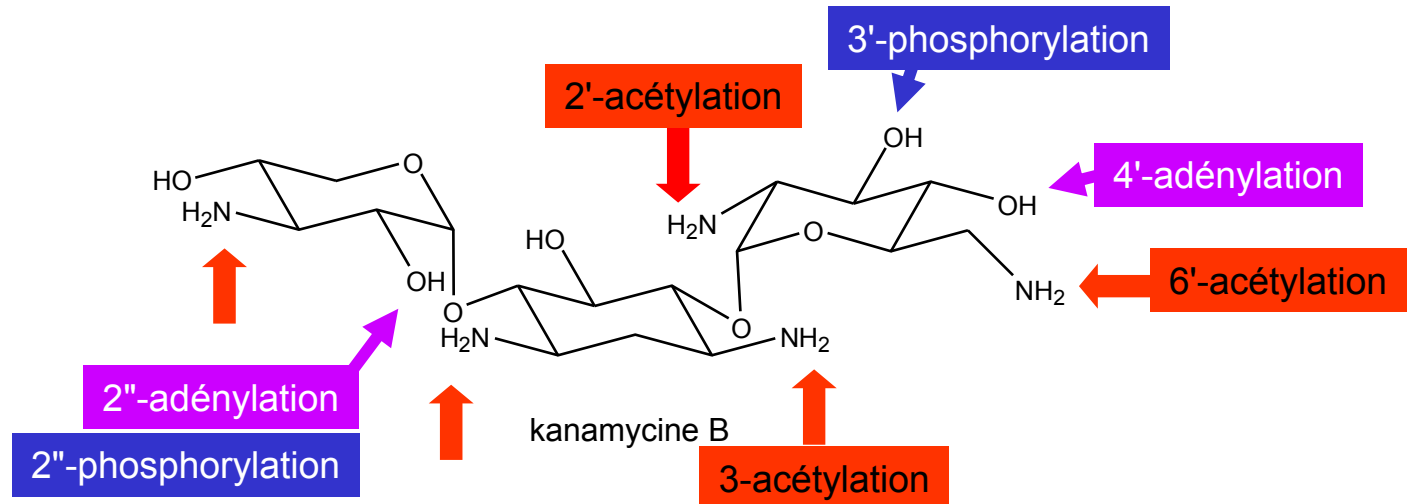


# Mécanismes de résistance

- inactivation enzymatique
  - phosphorylation et adénylation des hydroxyles
  - acétylation des amines
- imperméabilisation
  - réduction de pénétration chez les staphylocoques
  - efflux actif chez *Pseudomonas*
    - (résistance croisée avec fluoroquinolones et certaines céphalosporines)
- modification de la cible par méthylation
  - méthylases plasmidiques chez les entérobactéries,
  - risque de dissémination rapide !



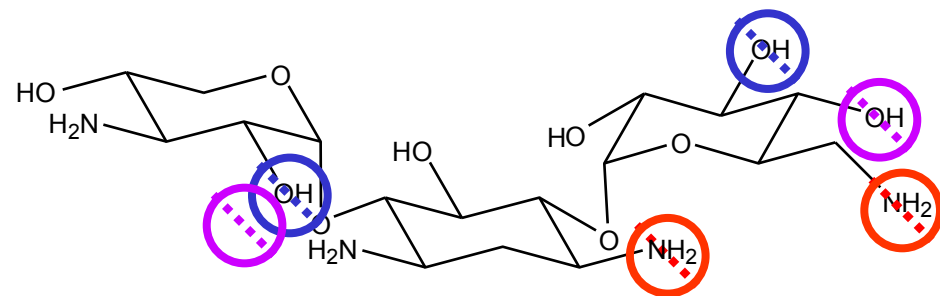
# Mais ... émergence rapide de résistance par inactivation enzymatique...



gentamicine C1 :  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{CH}_3$

gentamicine C1a:  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{H}$

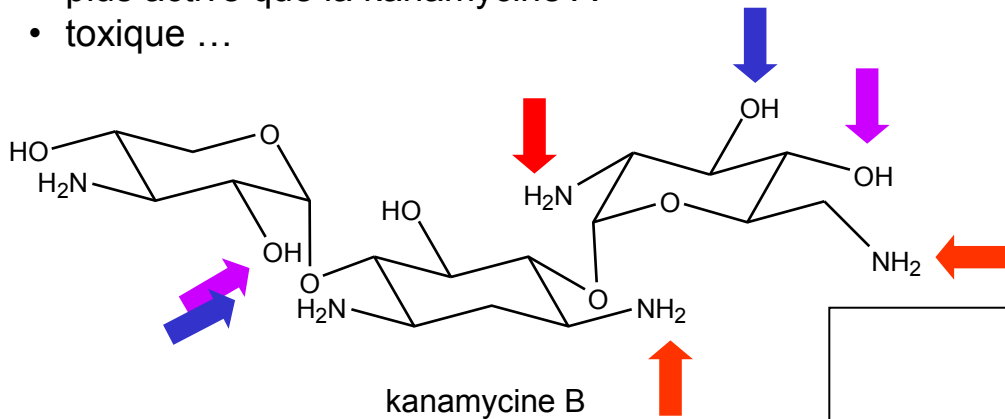
gentamicine C2:  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{H}$



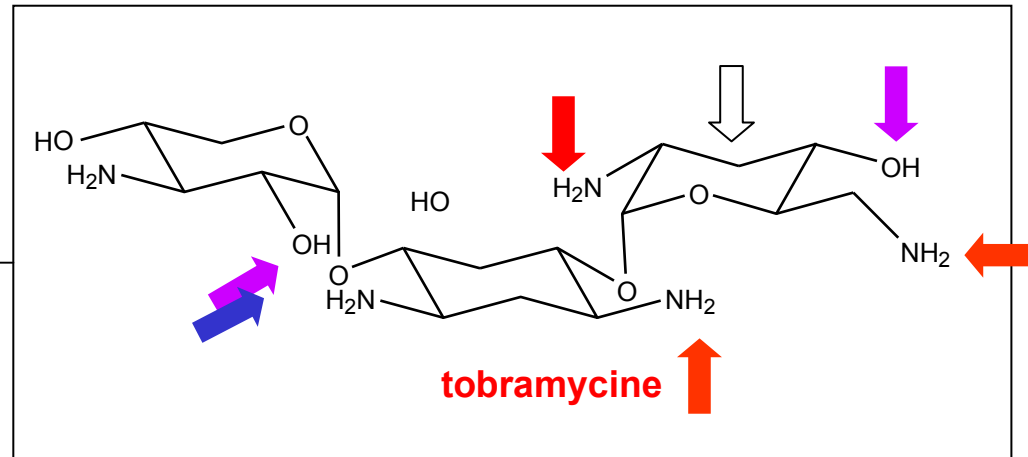
kanamycine A

# L'évolution...

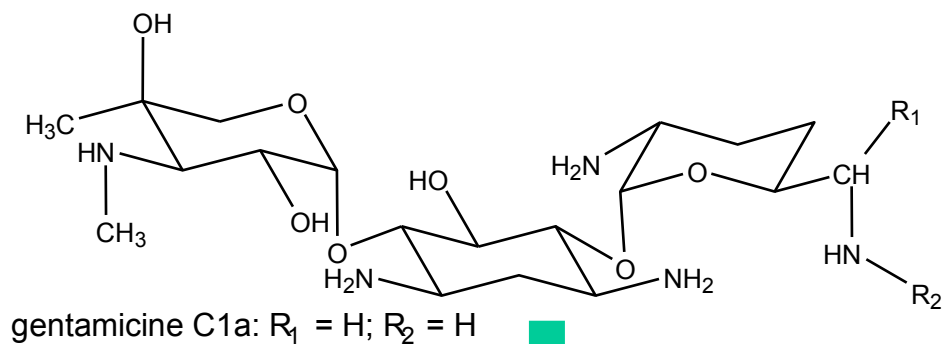
- plus active que la kanamycine A
- toxique ...



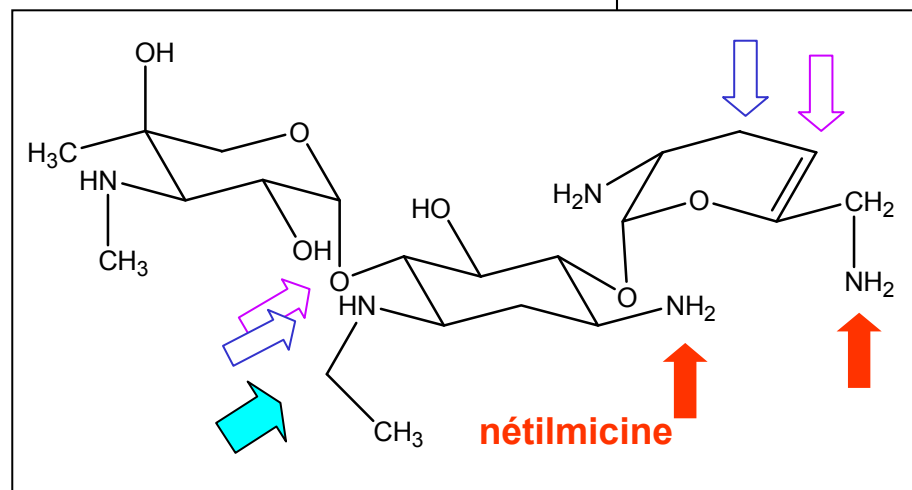
- (un peu) à moins toxique
- active sur les souches product. de 3'phosphotransférase (rares)
- plus active sur *Pseudomonas*
- gros succès clinique (1975-1995)



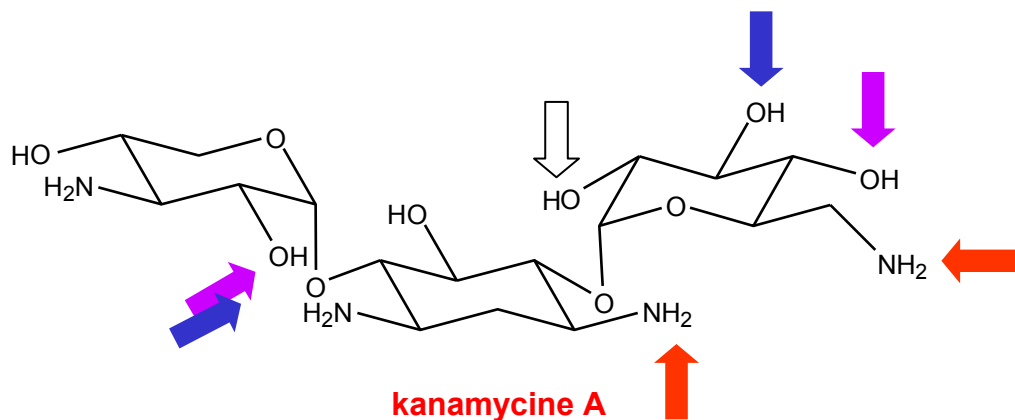
# L'évolution...



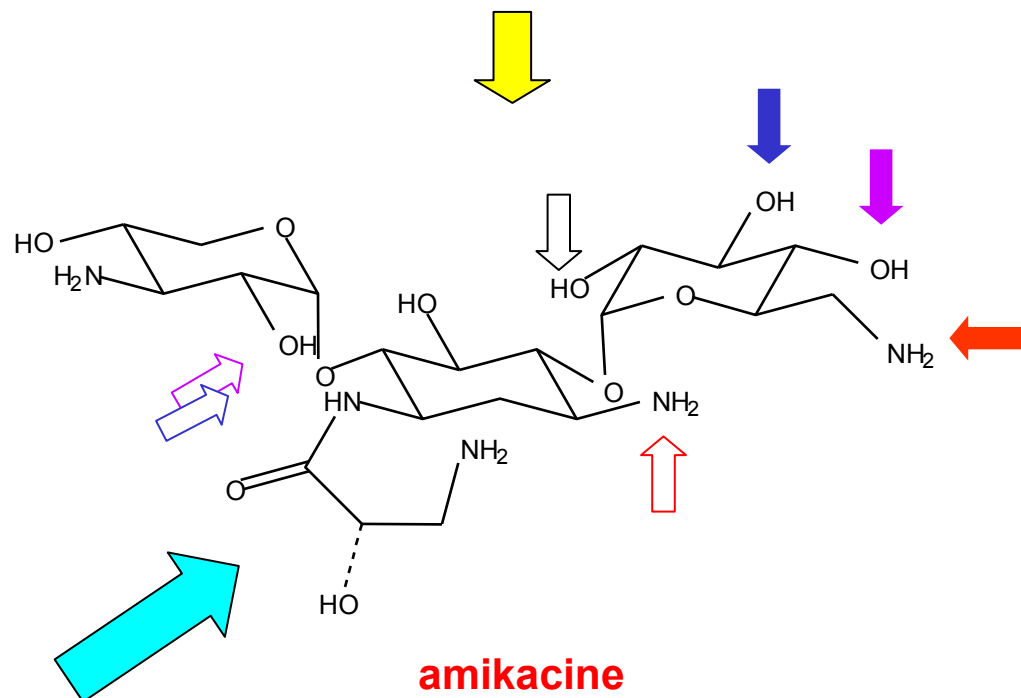
- activité raisonnable
- active sur certaines souches résistantes
- toxicité controversée
- ➔ succès mitigé et variable (1985...)



# L'évolution...



- activité raisonnable
- toxicité modérée



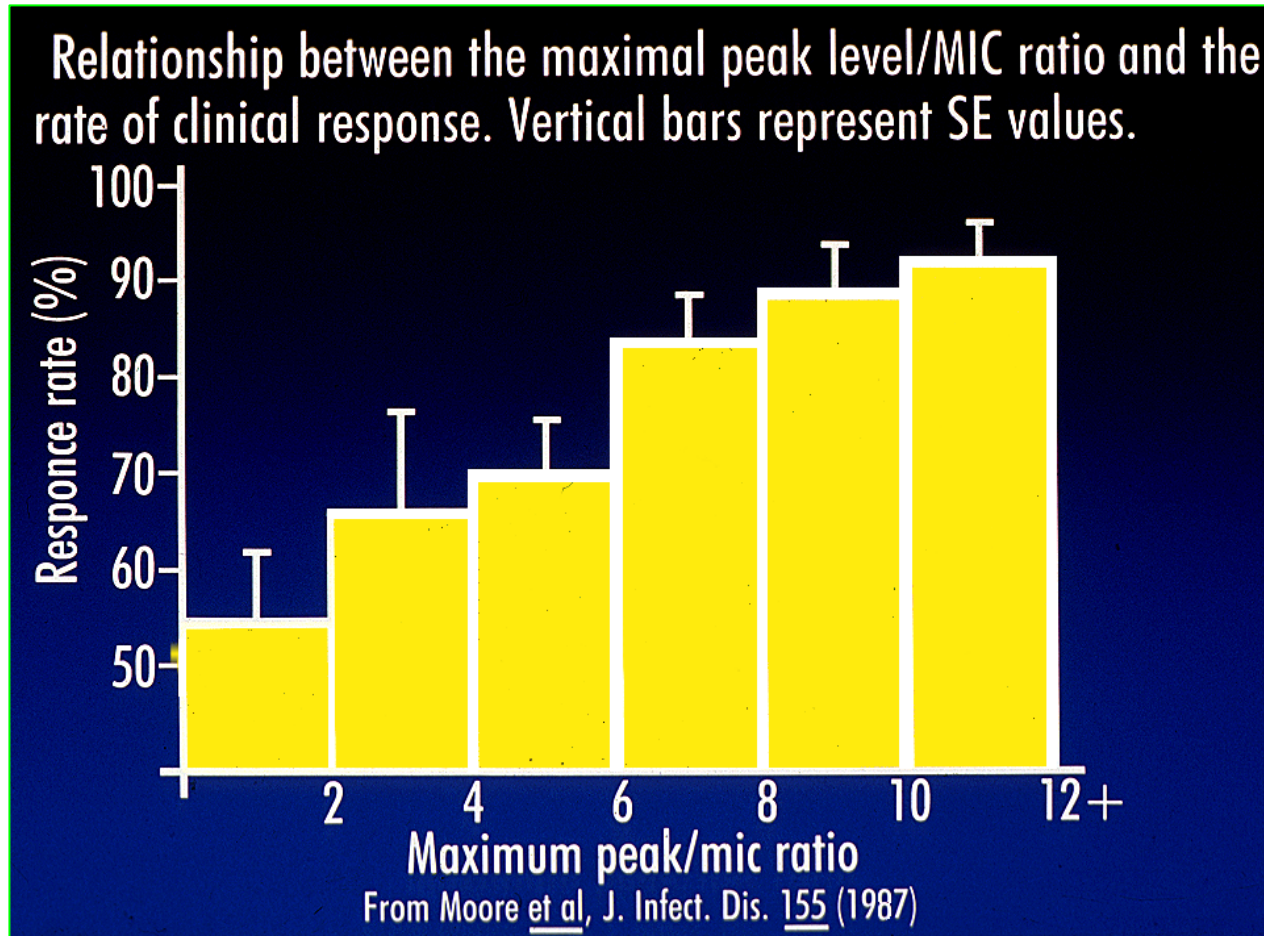
- activité raisonnable
- toxicité (plus) faible
- activité souches résistantes (2", 3; fréquentes) et insensible en 2' (fréquent)
- ➔ très grand succès clinique depuis les années 85

# Spectre d'activité

- bactéries à Gram-positif  
essentiellement, staphylocoques et entérocoques
- principalement, bactéries à Gram-négatif  
y compris *Pseudomonas* et entérobactéries
- inactifs sur les anaérobies  
entrée dans la bactérie médiée par un transporteur oxygène-dépendant
- **actifs sur *Mycobacterium tuberculosis***

# Pharmacodynamie

antibiotiques concentration-dépendants: optimiser le rapport PIC/CMI (> 8) !



# Pharmacocinétique



• **Absorption** nulle par voie orale (molécules polaires!)  
administration iv de préférence à im

Pharmacodynamie !

• **Distribution** dans les fluides extracellulaires ( $V_d \sim 0.2 \text{ L/kg}$ )  
(non diffusibles à travers les membranes)  
accumulation de 5 % de la dose dans le rein et l'oreille

Toxicité !

• **Elimination** par voie rénale; pas de métabolisation



# Interactions médicamenteuses

- médicaments qui augmentent le risque de blocage neuromusculaire:  
curarisants
- médicaments qui favorisent le développement de la toxicité:  
diurétiques  
médicaments néphrotoxiques,  
dont plusieurs anti-infectieux susceptibles d'être coadministrés  
(vancomycine, céphaloridine, amphotéricine, adéfovir, ... )
- médicaments présentant une incompatibilité chimique ;  
→ ne pas administrer dans la même solution de perfusion  
héparine,  $\beta$ -lactames (et autres substances anioniques).



# Indications des aminoglycosides



- premier choix : infections sévères à Gram(-) en milieu hospitalier

*Quelques exemples :*

*pneumonie nosocomiale, infections abdominales ou pelviennes*

- en association:

- +  $\beta$ -lactame (combinaison synergique): endocardite à entérocoque
- en trithérapie: **tuberculose**

- administration non parentérale:

- usage topique (collyre, gouttes auditives)
- voie orale: décontamination digestive



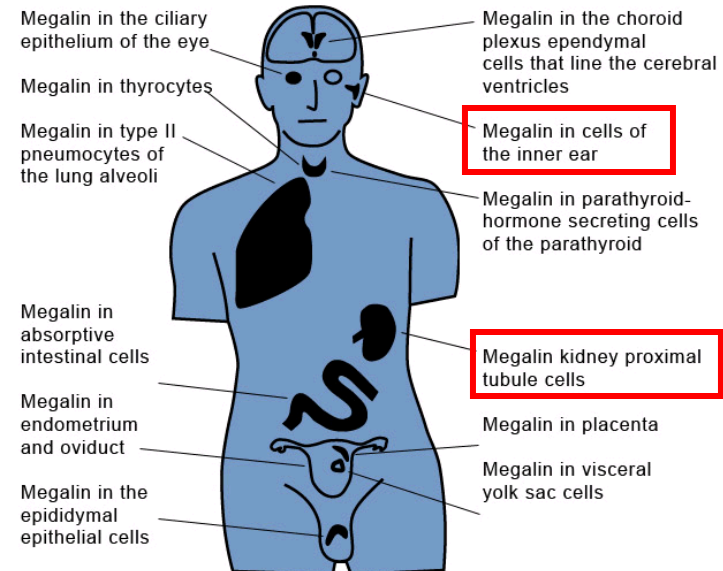
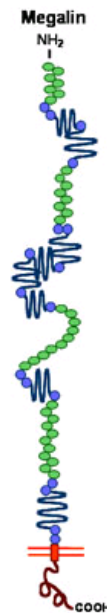
**Toxicité auditive !  
Pas de goutte otique  
contenant ces médicaments  
sans avis médical!**

# Effets secondaires

- **blocage neuro-musculaire** (compétition avec le  $\text{Ca}^{2+}$  dans les plaques motrices)  
→ injection lente (perfusion sur 30 minutes)
- **toxicité rénale et auditive** (organes où l'accumulation est préférentielle)

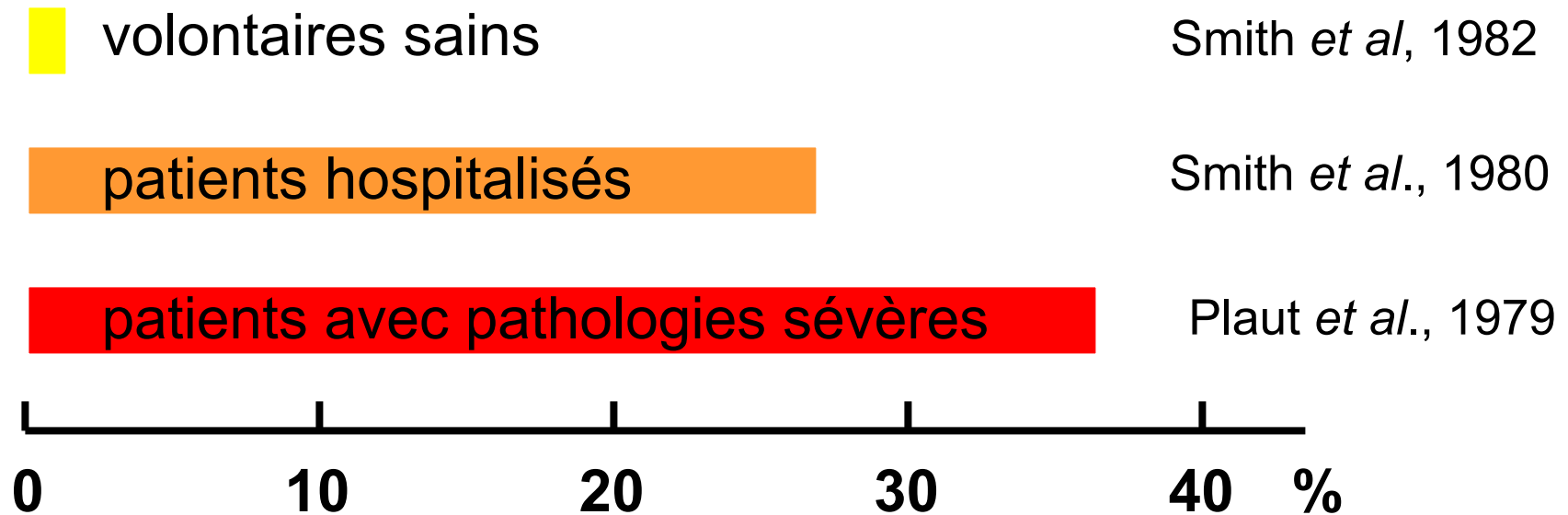
## Capture par endocytose

- adsorptive (PL acides)
- récepteur-médiée (mégaline; récepteur aux composés polybasiques)

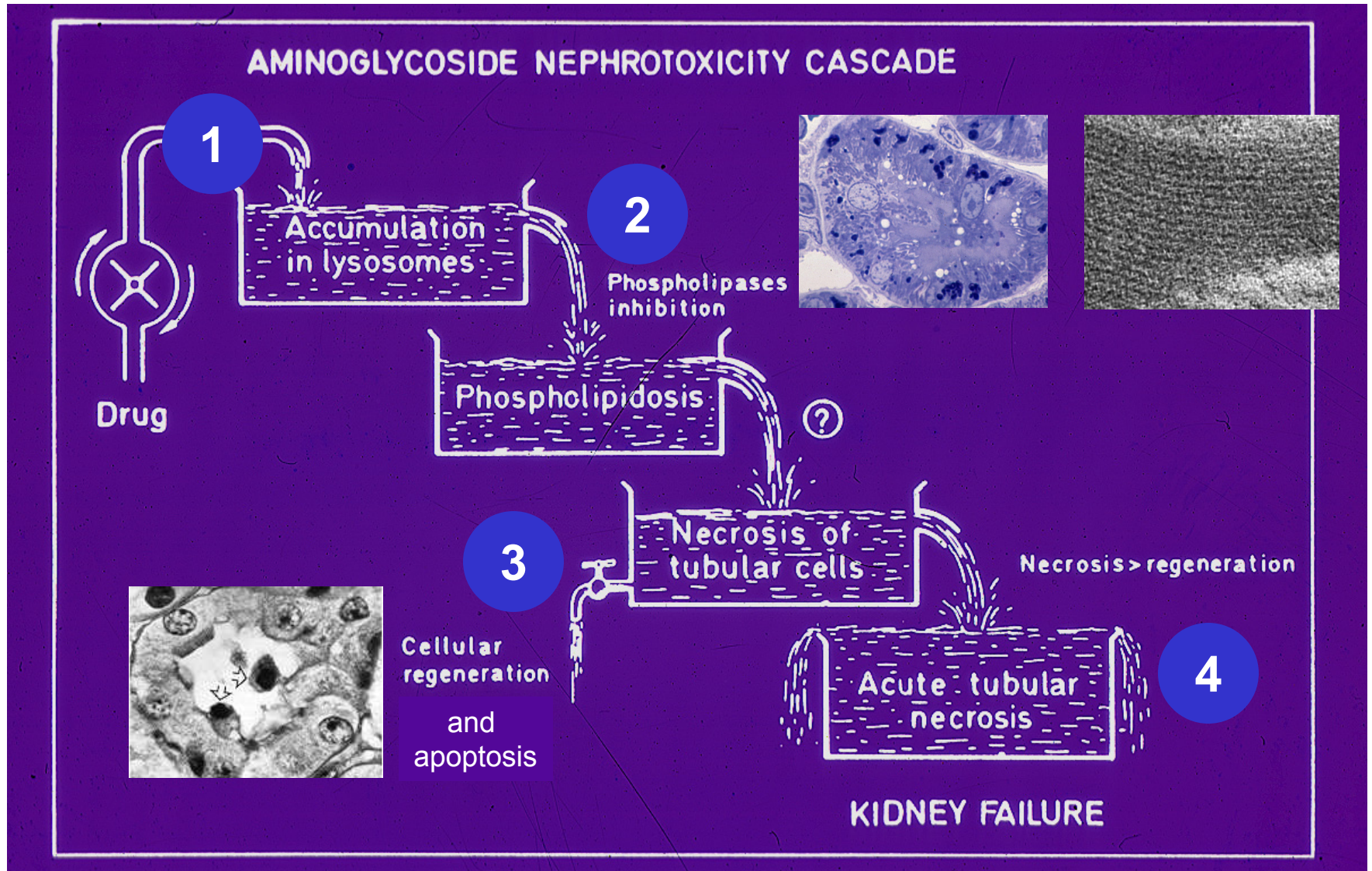


# Aminoglycosides et toxicité ...

Patients développant une néphrotoxicité  
lors d'un traitement aux aminoglycosides :

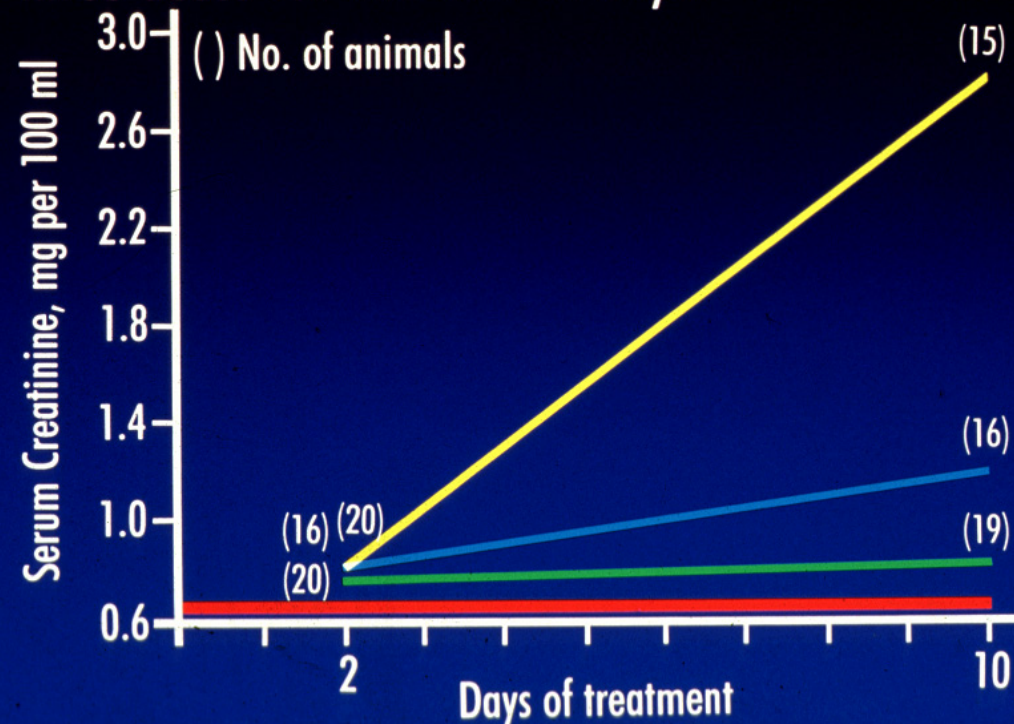


# Mécanismes de la néphrotoxicité ...



# La néphrotoxicité n'est pas liée au pic ...

Serum concentration of creatinine (mean  $\pm$  SE) in rats after administration of 40 mg of gentamicin/kg per day in one, two, or three doses for two and 10 days.

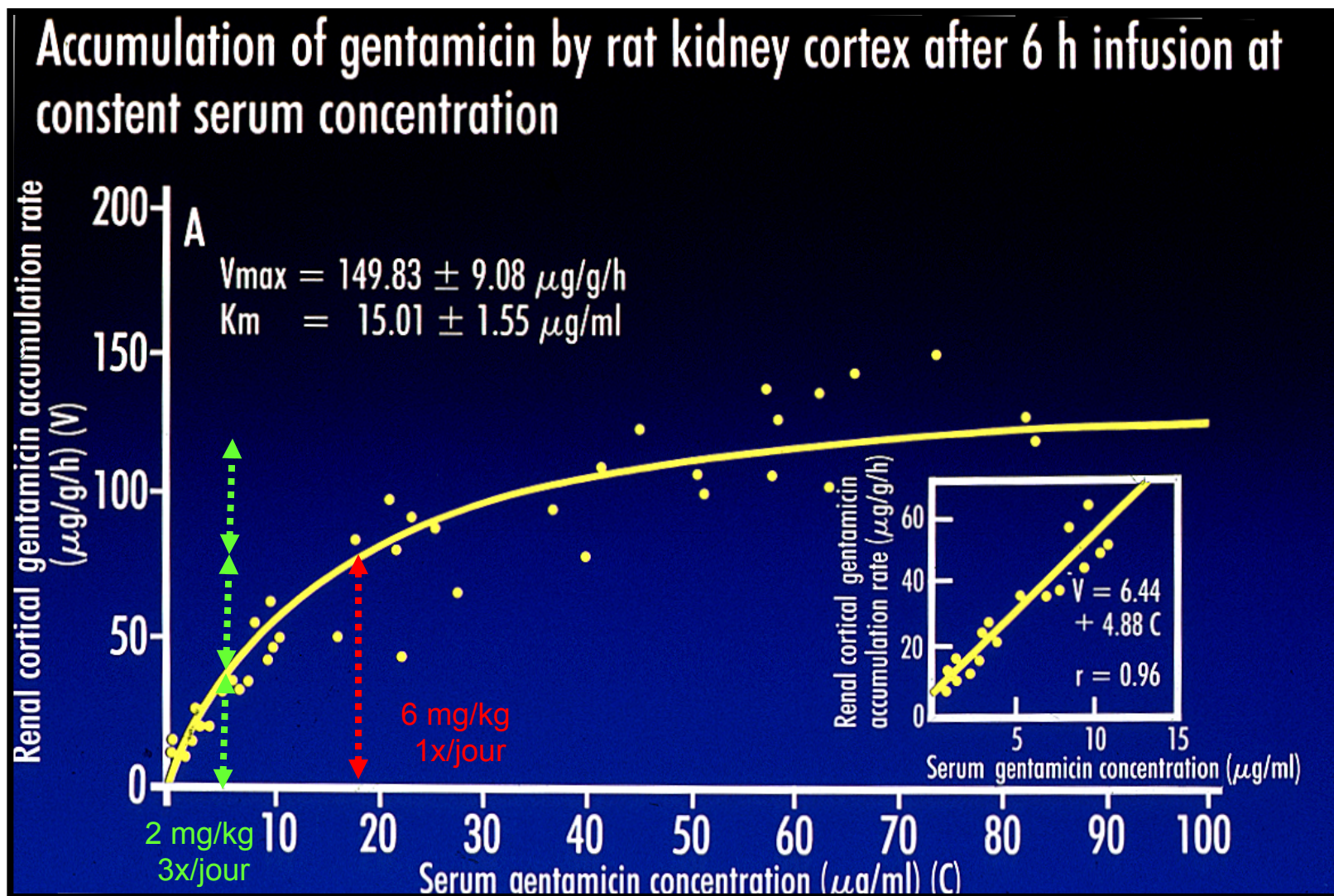


total daily dose  
divided in

- Three doses/day
- Two doses/day
- One dose/day
- Serum Creatinine  
Mean  $\pm$  2 SE for  
77 Control Rats

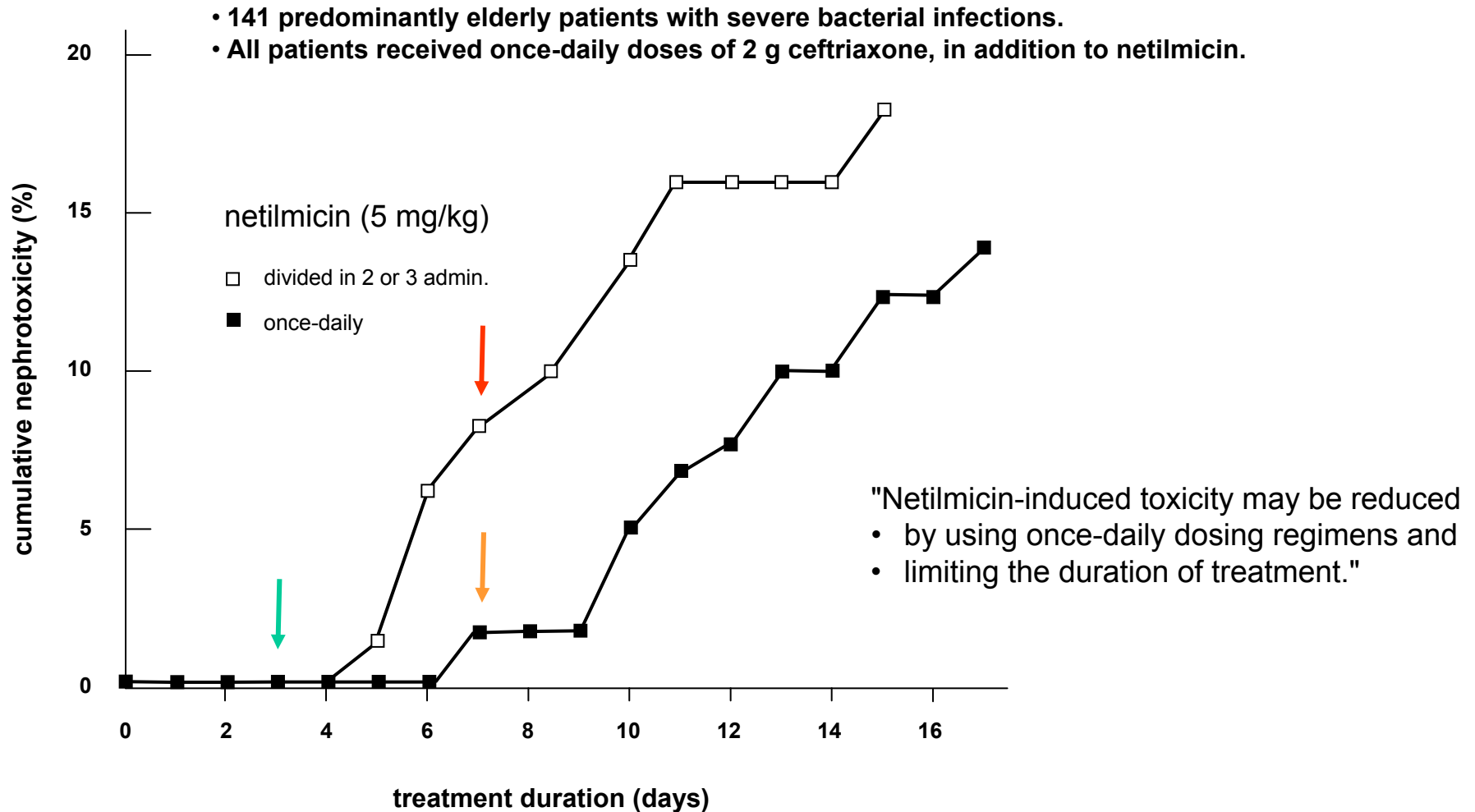
From Bennett et al, J. Infect. Dis., 1979

... car la capture des aminoglycosides par le rein est saturable ...



\* Giuliano et al., (1986) J. Pharm. Exp. Ther

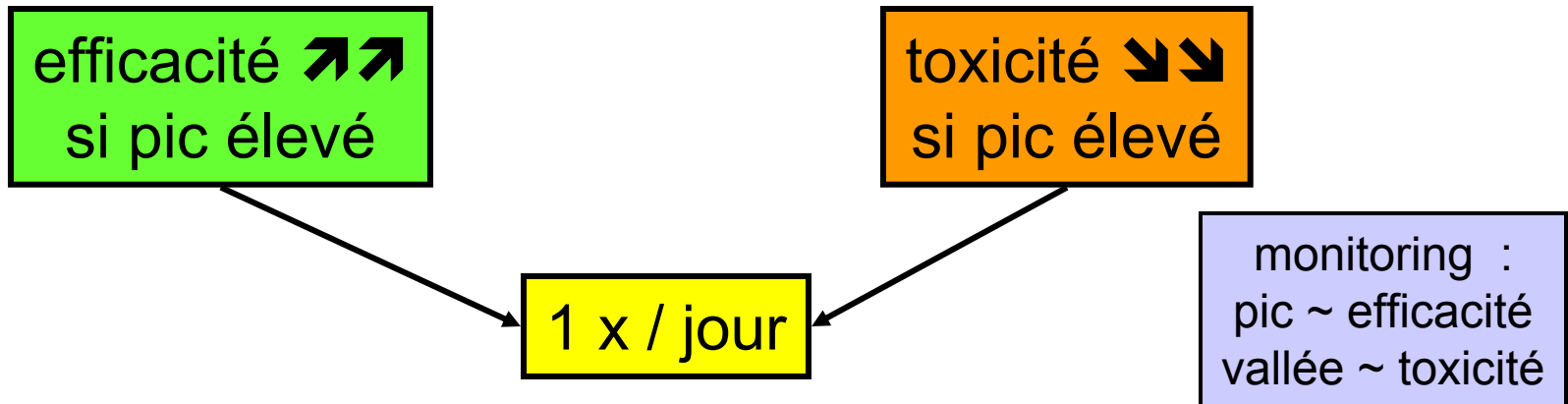
# Néphrotoxicité et schéma d'administration en clinique : l'exemple de la nétilmicine ...



ter Braakj et al., Am J Med. 1990 Jul;89(1):58-66.



# Schéma d'administration et posologie des aminoglycosides



.... même si la plupart des notices mentionnent encore un schéma d'administration fractionné ....

aminoglycoside	Dosage
gentamicine, tobramycine nétilmicine	3-6 mg/kg 1 x/jour
amikacine, isepamicine	15-25 mg/kg 1 x/jour



## Et au Bénin ?

<i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i>										
		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires						SPECIALITES
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
6.1.	2.7	Gentamycine	10 mg/ ml inj	x	x	x	x(D)			Gentalline
			40 mg/ml ini	x	x	x	x(D)			
6.1.	2.12	Netilmicine	50mg inj	x	x	x	-	-		Nétromycine
			150mg inj; 100 mg inj	x	x	x	-	-		
			25 mg inj	x	x	x	x(D)			

<i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i>										
		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires						SPECIALITES
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
<b>6.7 Antituberculeux</b>										
6.7	9	Streptomycine	1 g inj	x	x	x(L)	x(D)	-		Streptomycine Diamant

<b>6.2.4 Antituberculeux</b>										
		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires						SPECIALITES
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
		amikacine	Poudre pour préparation injectable: 100 mg; 500 mg; 1 g (sous forme de sulfate) en flacon.							Amiklin