

Anti-infectieux:

5. antibiotiques agissant sur les acides nucléiques

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



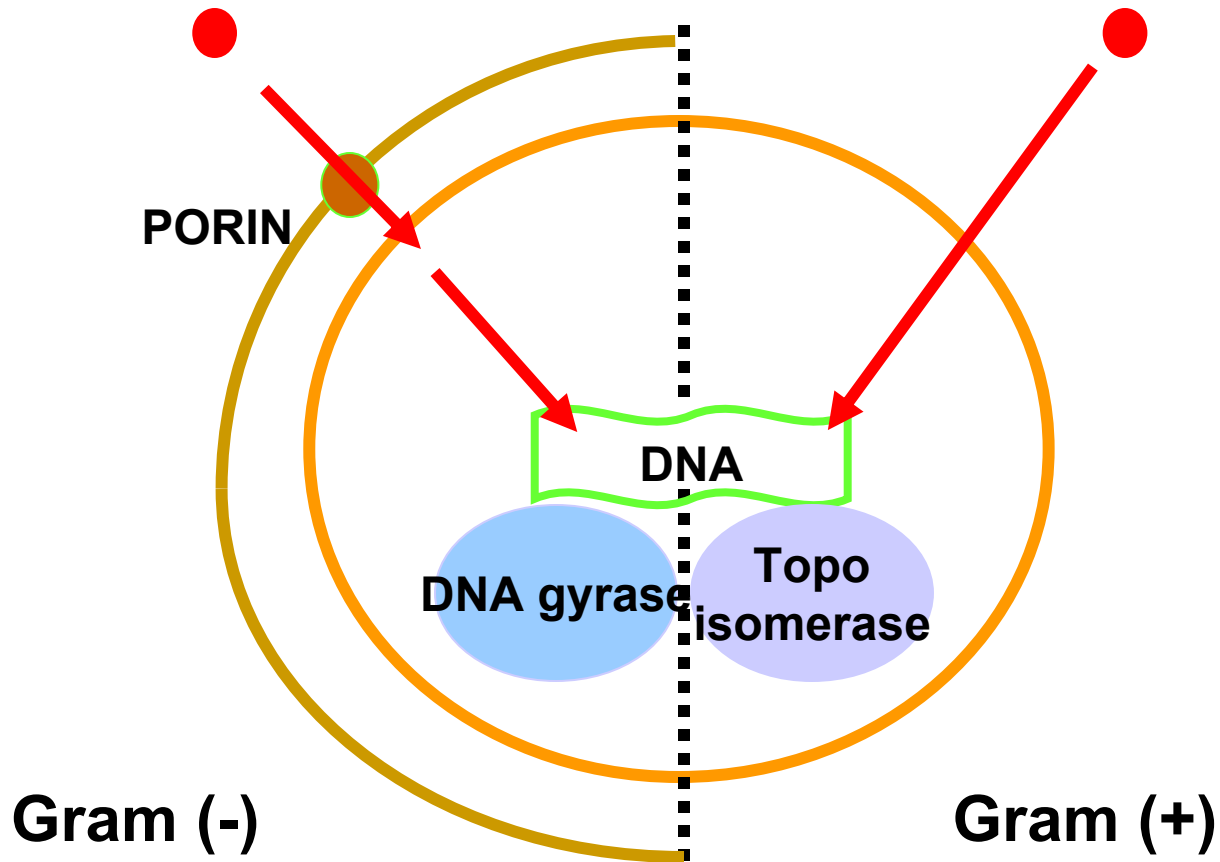
Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



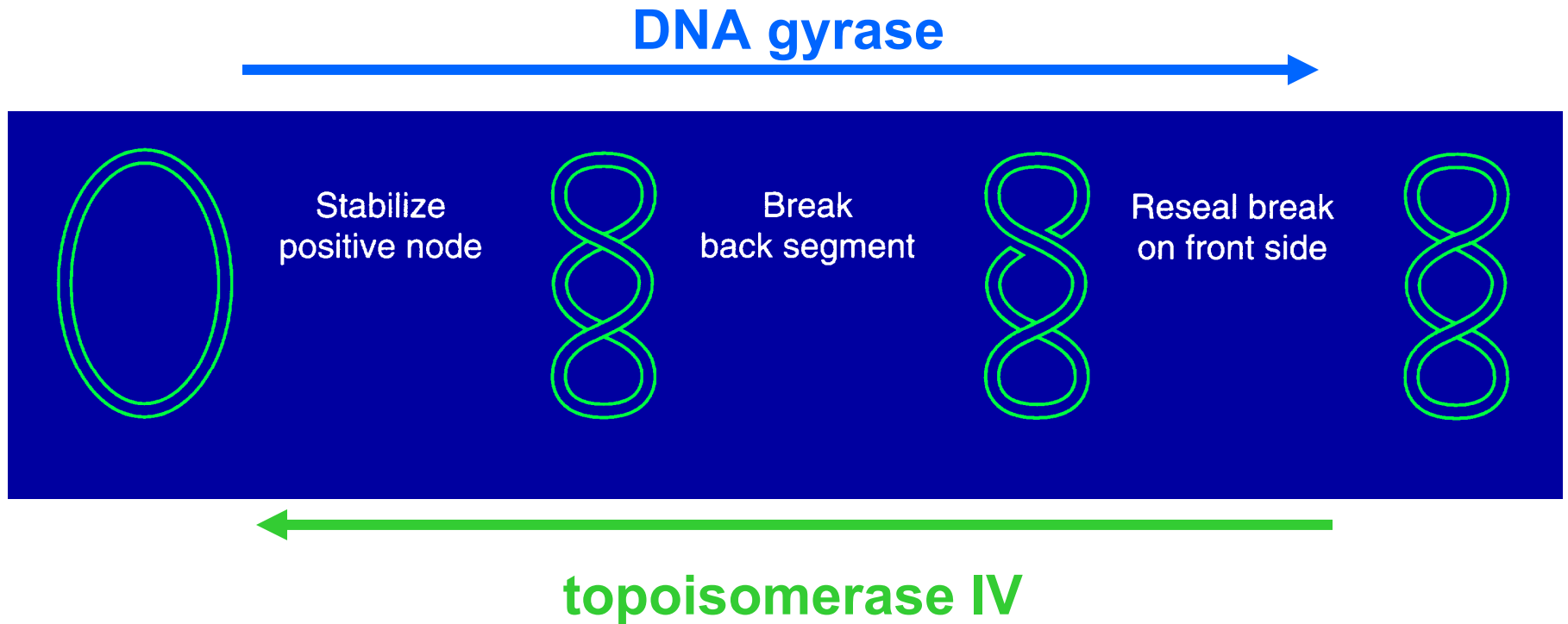
Ces diapositives sont reprises du cours des Prof. F Van Bambeke et P. Tulkens

FLUOROQUINOLONES

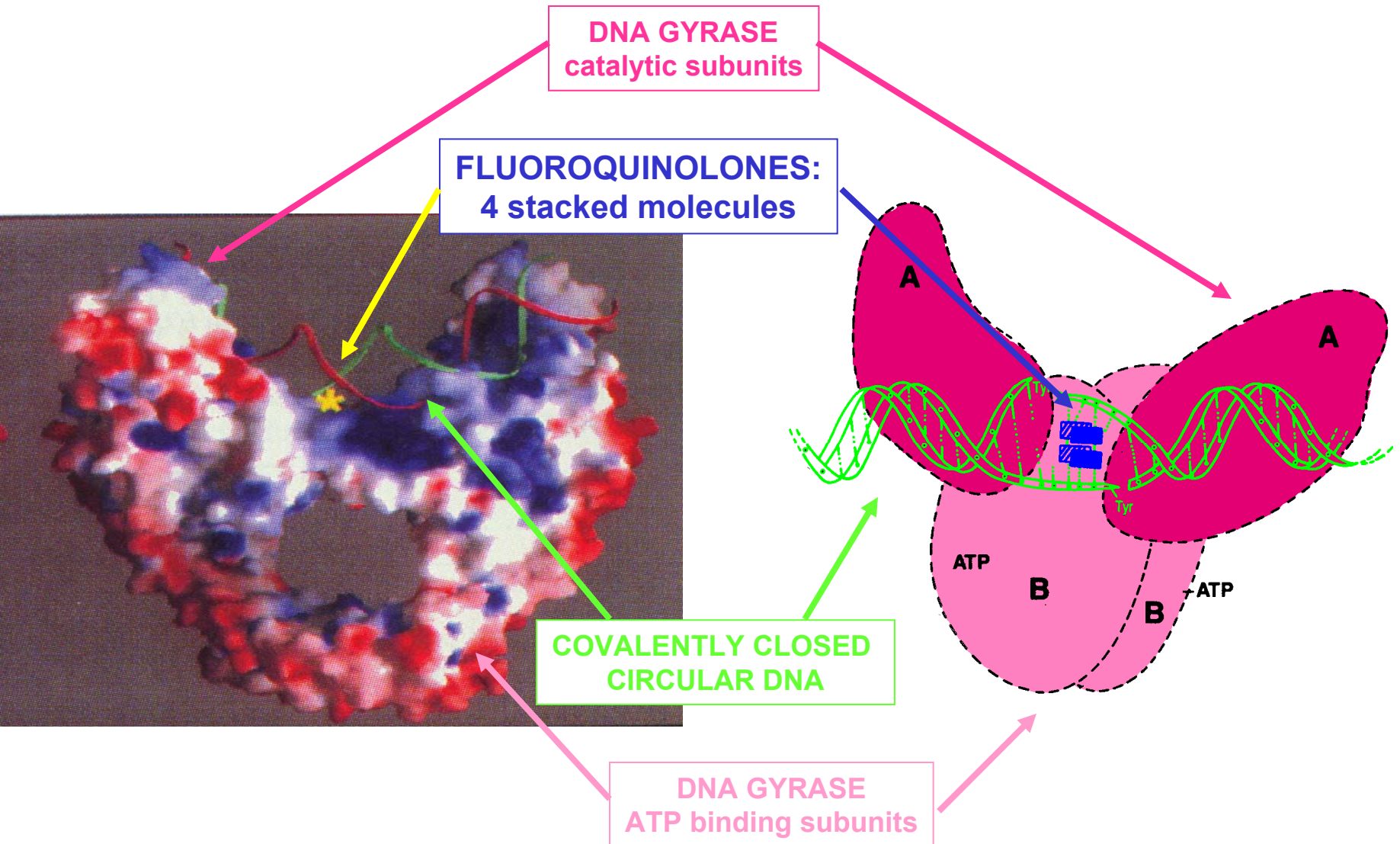
Action antibactérienne des fluoroquinolones



Cibles des fluoroquinolones: les gyrases



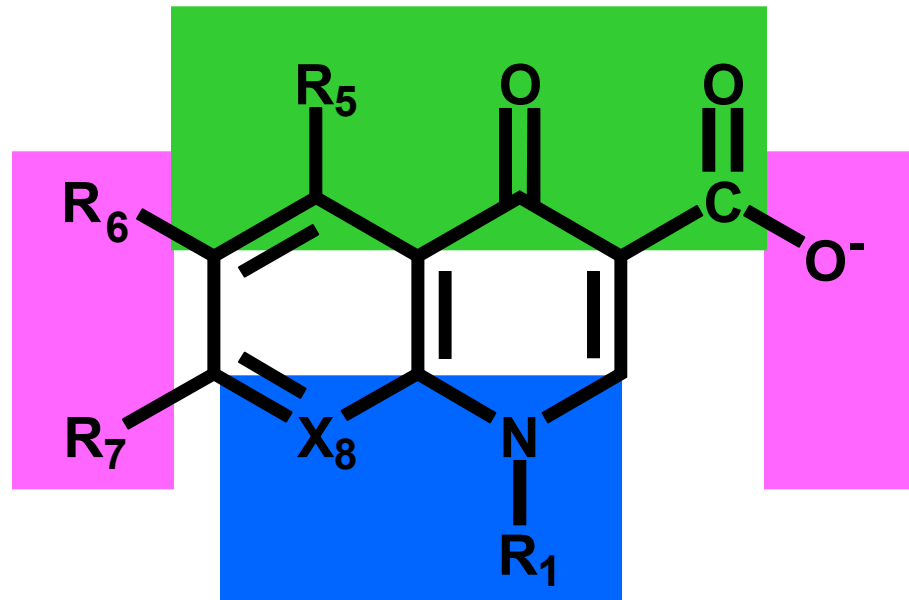
Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN



Pharmacophore des fluoroquinolones

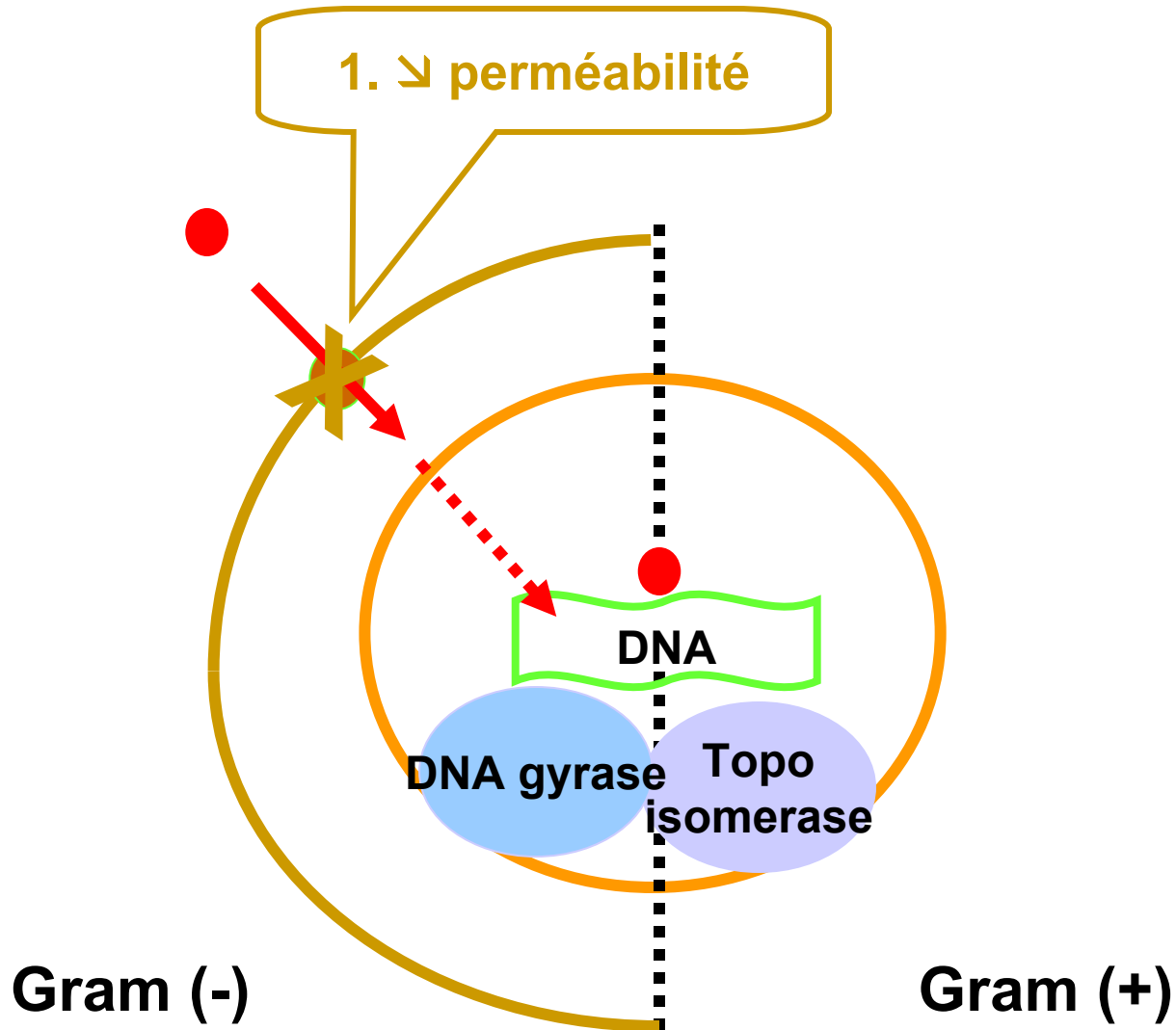
LIAISON A L'ADN

LIAISON A L'ENZYME

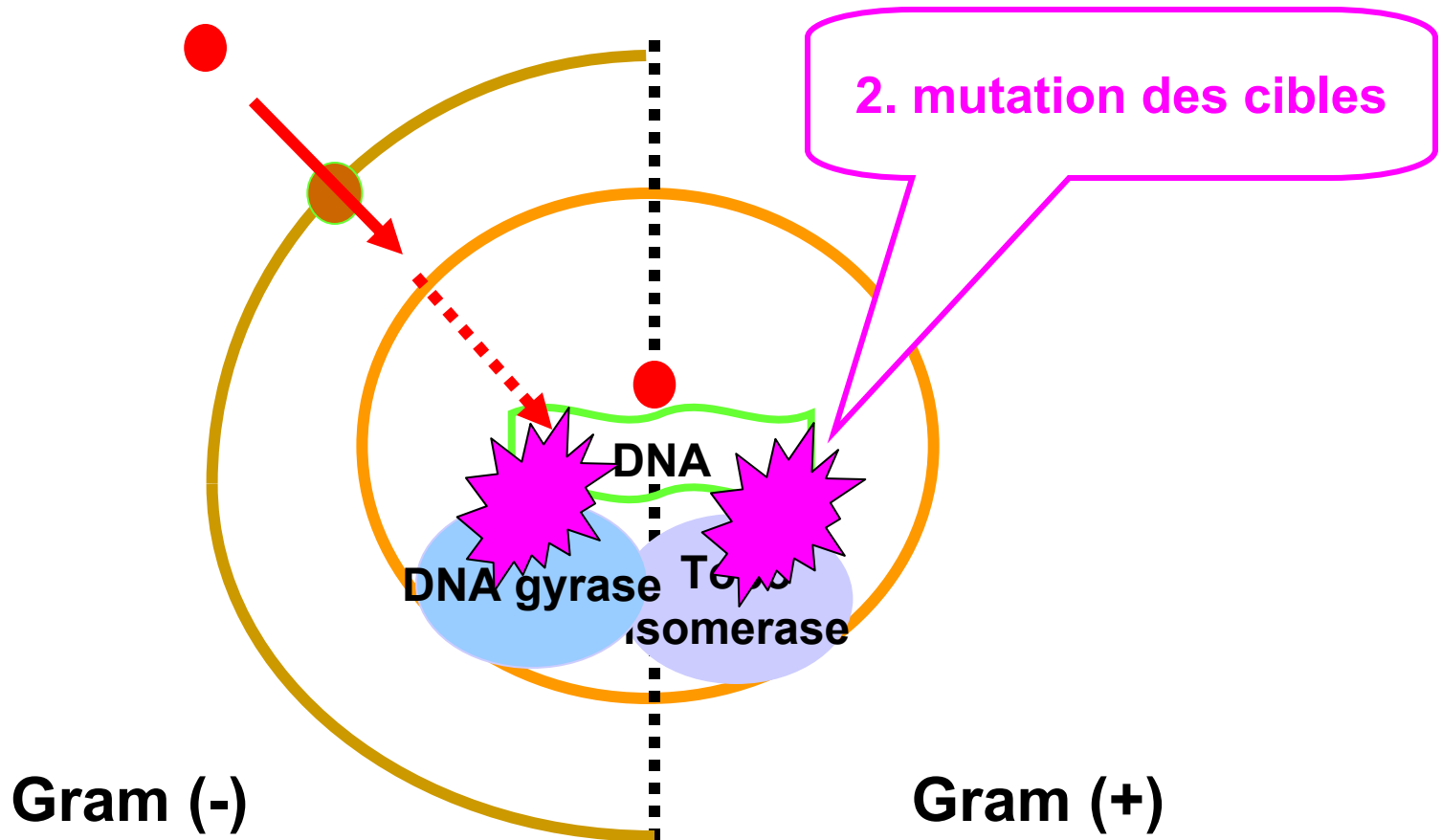


DOMAINE D'AUTO-ASSEMBLAGE
("stacking")

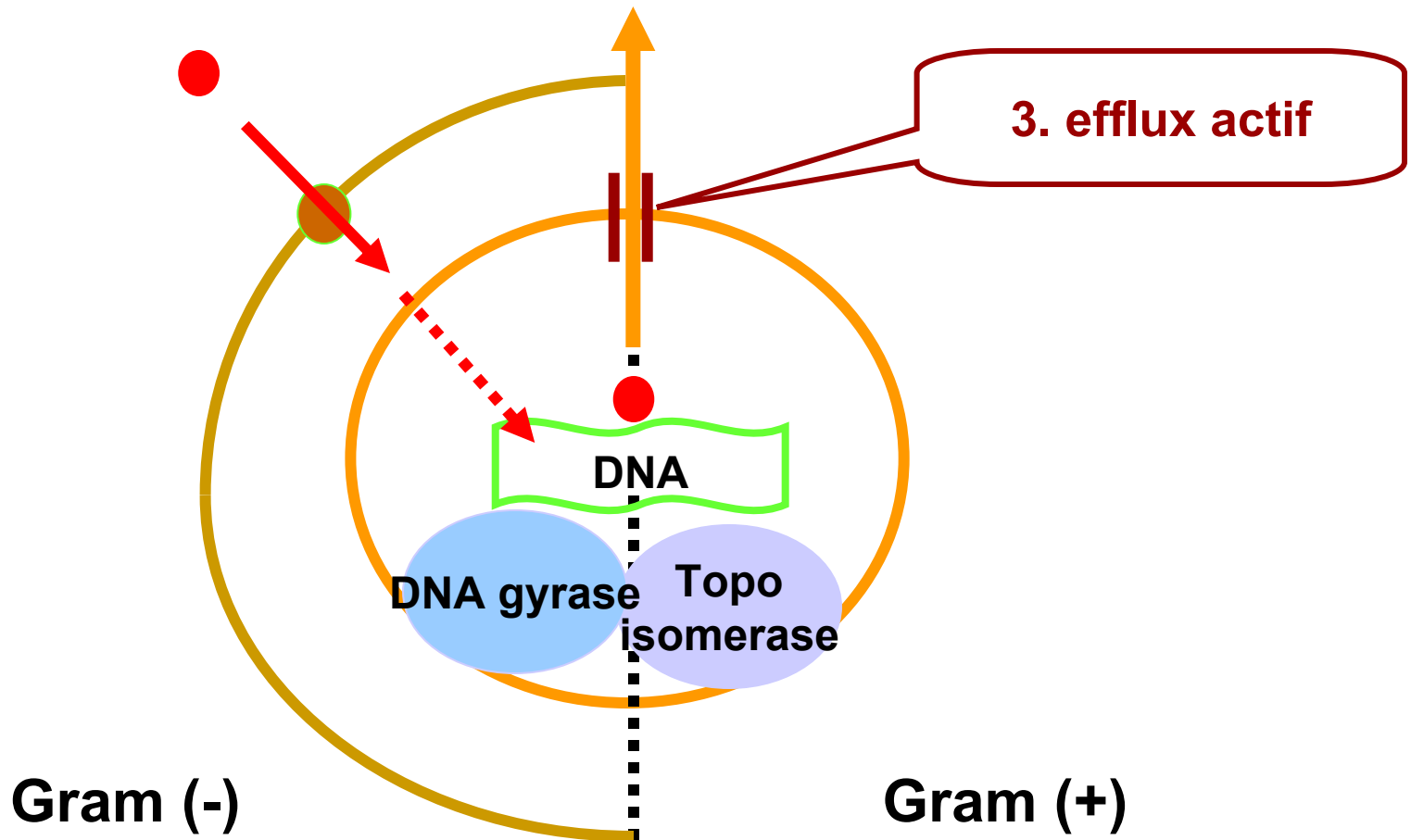
Mécanismes de résistance



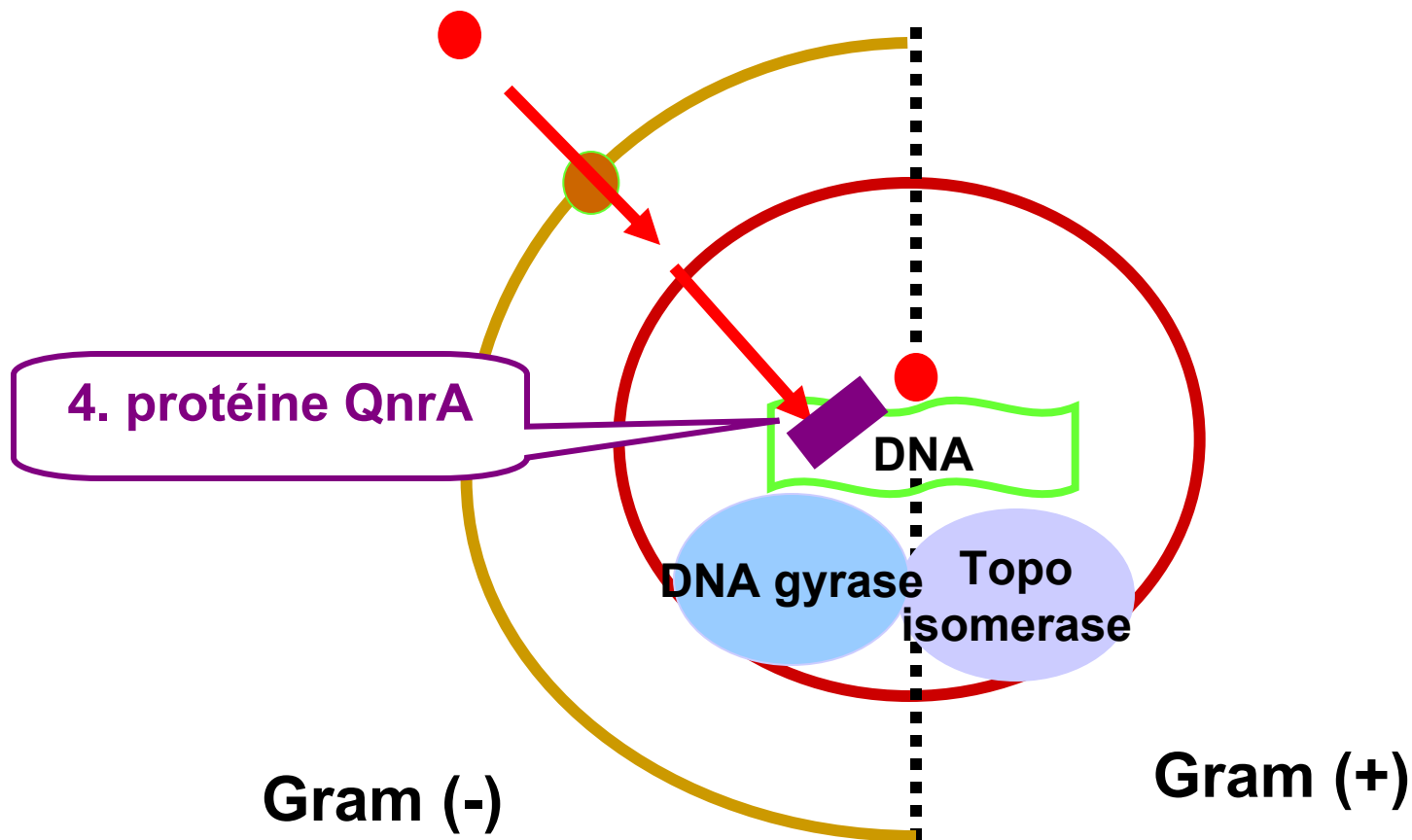
Mécanismes de résistance



Mécanismes de résistance



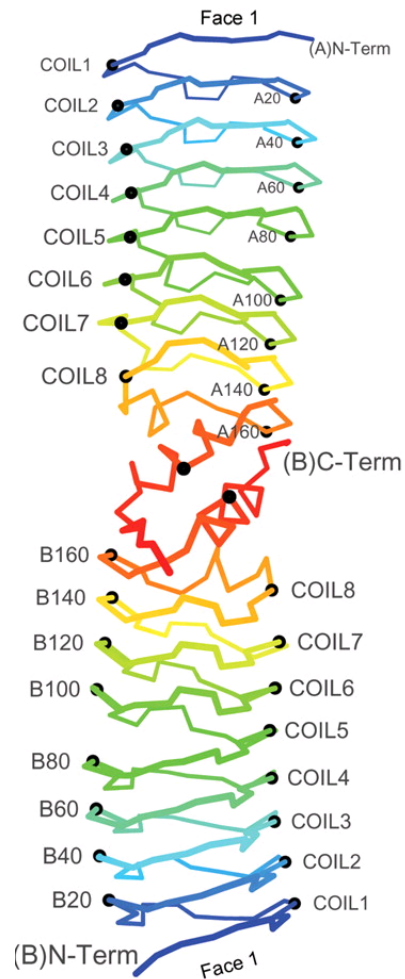
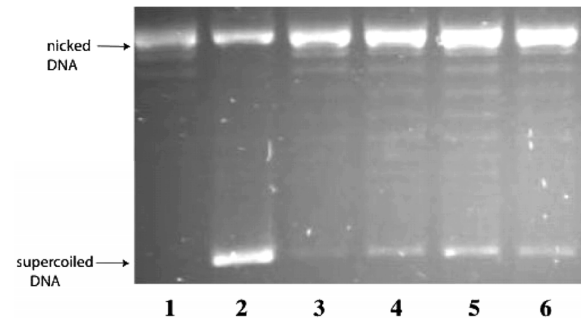
Mécanismes de résistance



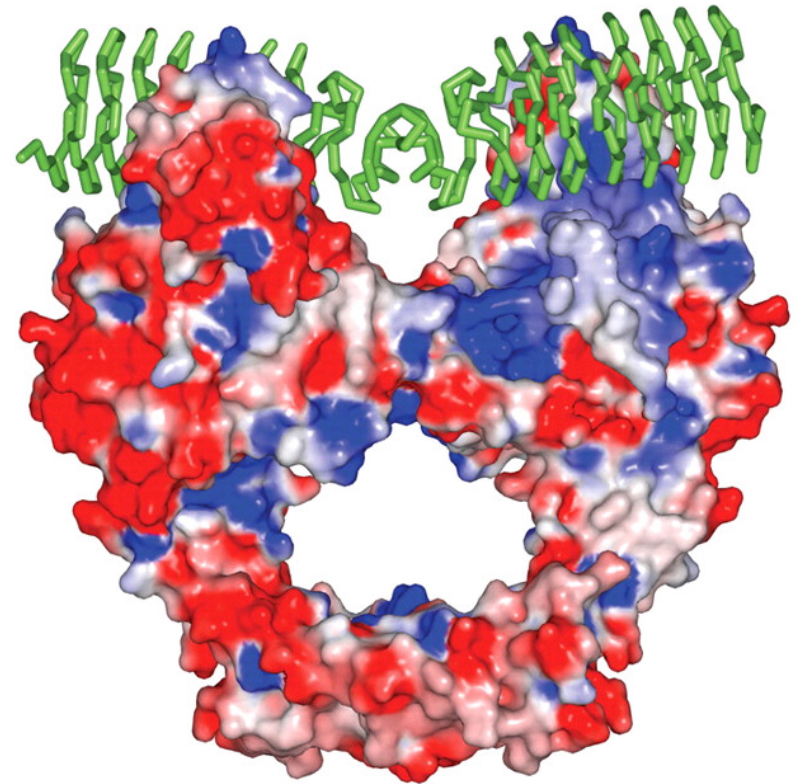
Qnr, résistance par protection de la cible

Qnr restaure
le surenroulement
de l'ADN par la gyrase

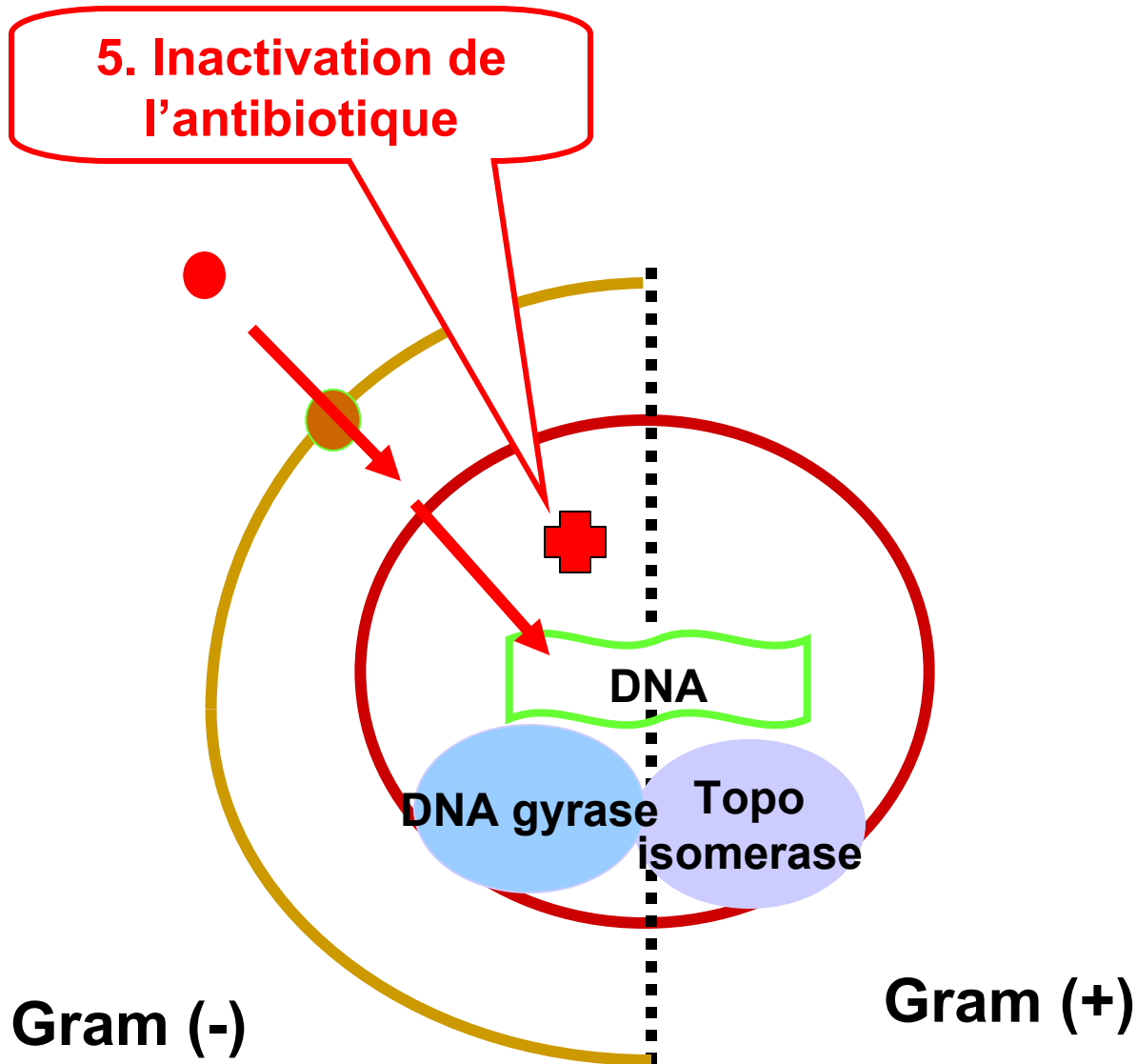
Qnr	-	-	+	+	+
cipro	-	+	+	+	+
gyrase	+	+	+	+	+



en mimant la structure de l'ADN

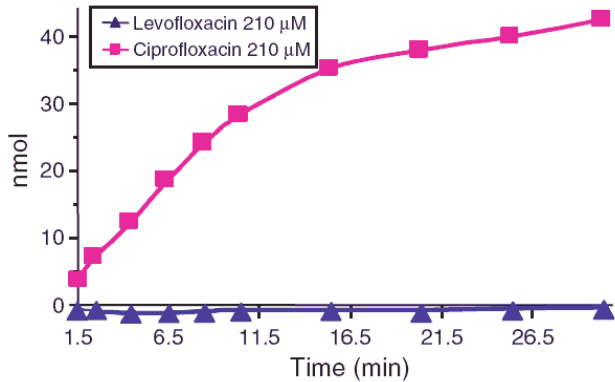
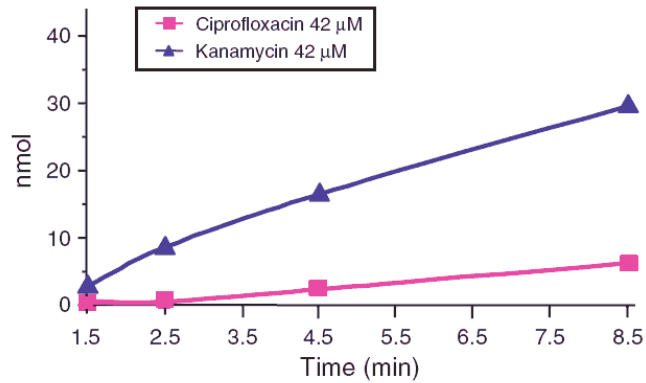


Mécanismes de résistance

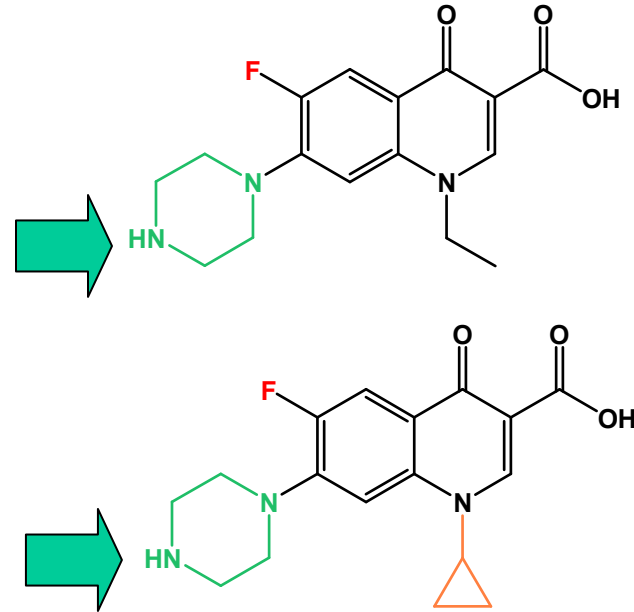


Résistance par enzyme inactivant l'antibiotique

variant d'un gène codant pour une aminoglycoside acetyltransferase AAC(6')-Ib.
→ N-acetylation du substituant piperazinyl



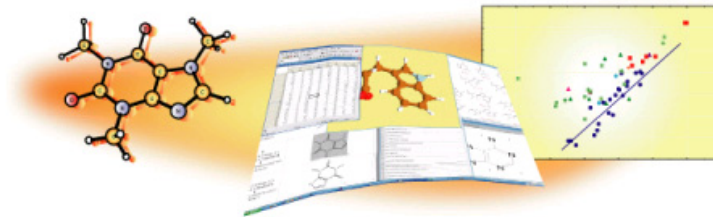
Enzyme kinetics of AAC(6')-Ib-cr.
Examples of acetylation rate comparisons for (a)
kanamycin and ciprofloxacin and (b) levofloxacin
and ciprofloxacin.



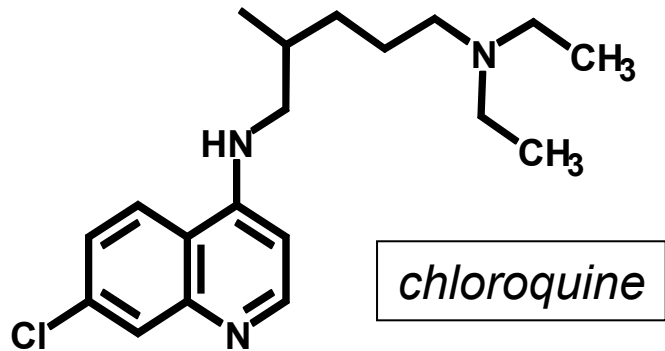
Résistance
à la norfloxacine et
à la ciprofloxacin

Ribicsek et al, Nature Medicine (2005) 12: 83 - 88

Relations structure – activité ou la logique du développement

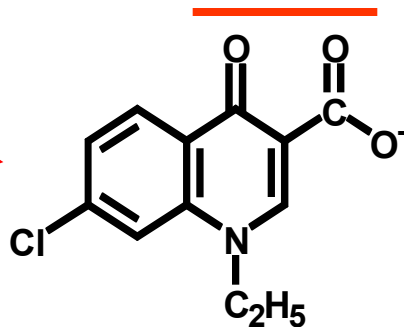


De la chloroquine à l'acide nalidixique...

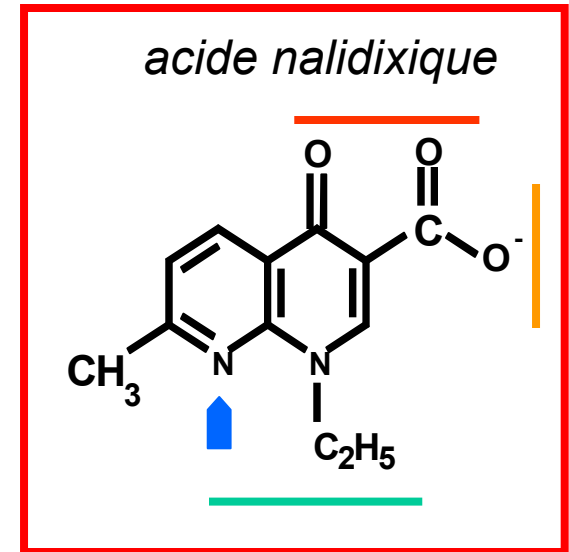


1939

1958

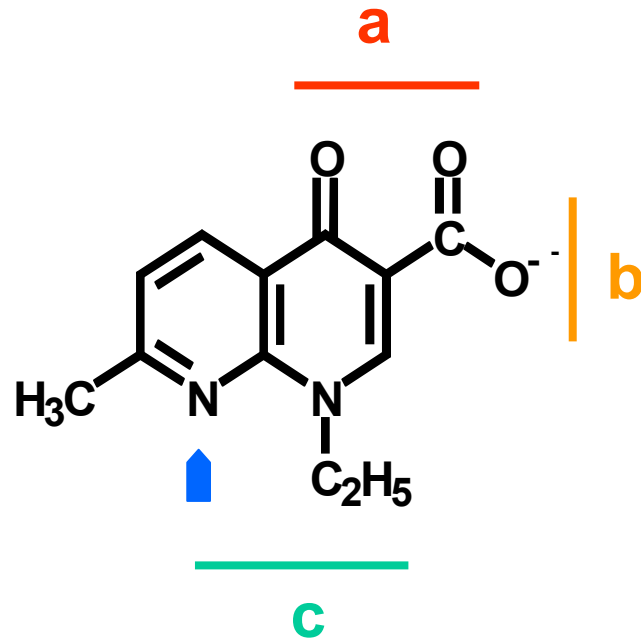



7-chloroquinoline
(synthesis intermediate
found to display
antibacterial activity)



1962

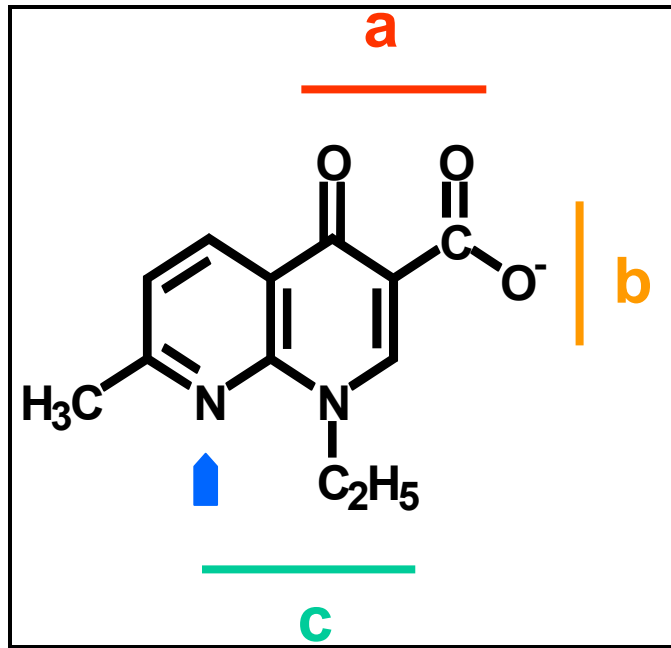
acide nalidixique



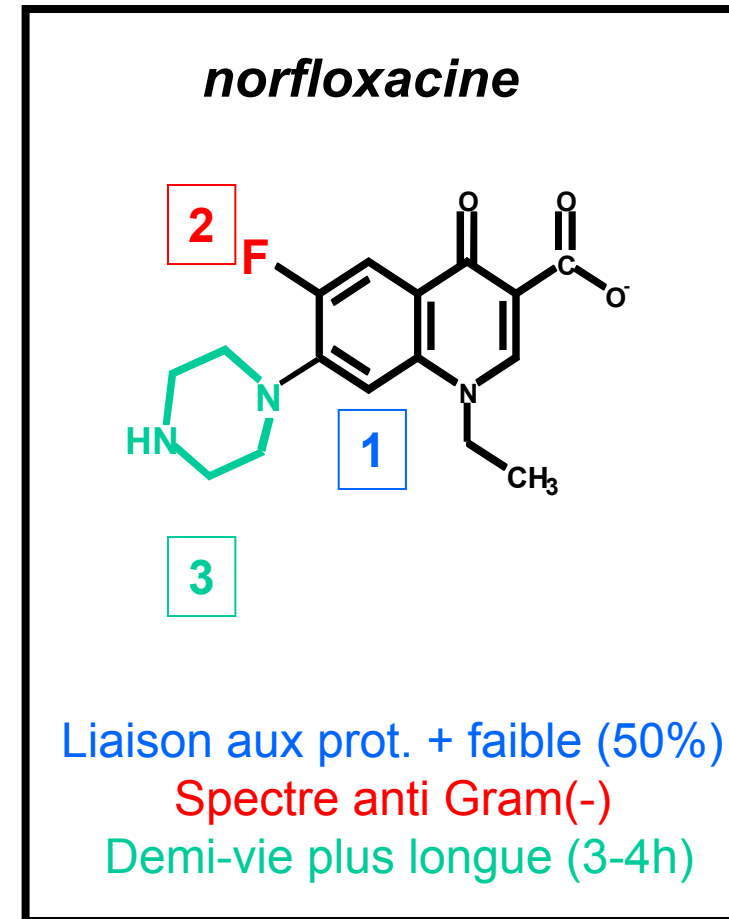
- caractères typiques des fluoroquinolones (a, b, c)
MAIS naphthyridone
(N en position 8: )
- utilité limitée comme médicament
 - spectre très étroit
(*Enterobacteriaceae* uniquement)
 - demi-vie courte (1.5h)
 - liaison aux prot. élevée (90%)

* Belg. pat. 612,258 to Sterling Drugs, 1962

De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



1978



Logique du développement des fluoroquinolones



1ère génération:
essentiellement
anti Gram(-)

2ème génération:
meilleure activité
anti Gram(+)

3ème génération:
essentiellement anti Gram(+)
plus actives sur les anaérobies

fluoroquinolones "1ère génération"

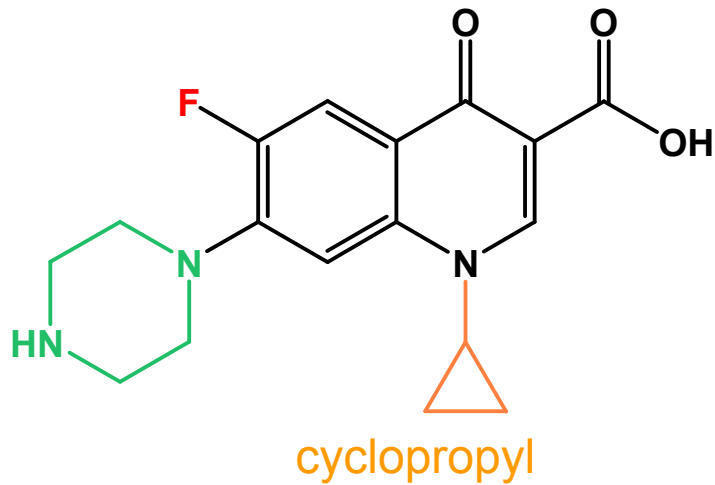


- Acide Nalidixique
- acide oxolinique
- Cinoxacine
- acide pipemidique

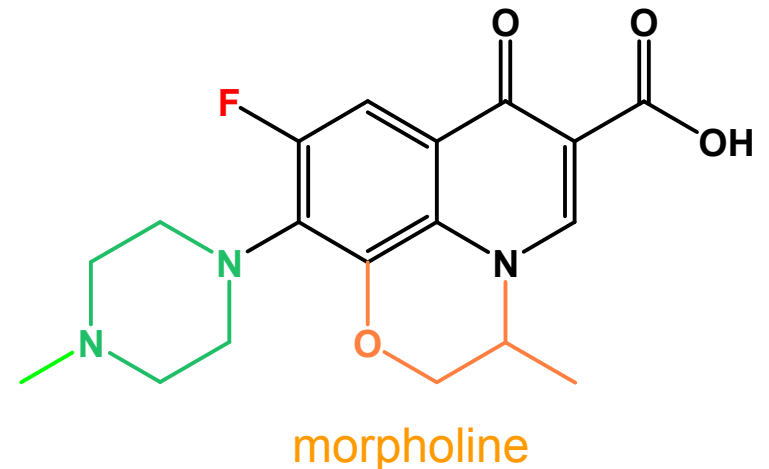
<ul style="list-style-type: none">• <i>Norfloxacine</i>• <i>Pefloxacine</i>• <i>Ofloxacine</i>• <i>Ciprofloxacine</i>• Fleroxacine• Rufloxacine	anti Gram (-)	<table><thead><tr><th>$t_{1/2}$</th><th>activité</th></tr></thead><tbody><tr><td>3-4 h</td><td>++</td></tr><tr><td>11 h</td><td>+</td></tr><tr><td>6 h</td><td>++</td></tr><tr><td>3-4 h</td><td>+++</td></tr></tbody></table>	$t_{1/2}$	activité	3-4 h	++	11 h	+	6 h	++	3-4 h	+++
$t_{1/2}$		activité										
3-4 h	++											
11 h	+											
6 h	++											
3-4 h	+++											

fluoroquinolones "1ère génération"

ciprofloxacin

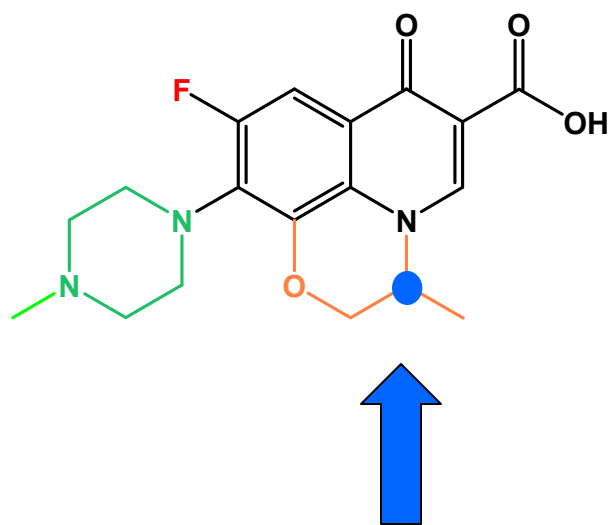


ofloxacin

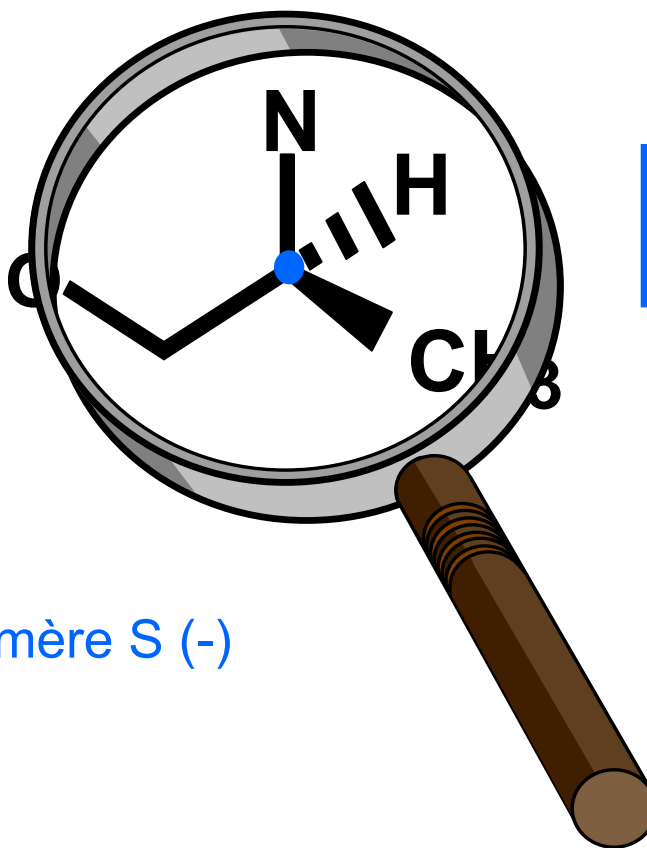


De l'ofloxacin vers la levofloxacin...

L'ofloxacin est un mélange racémique

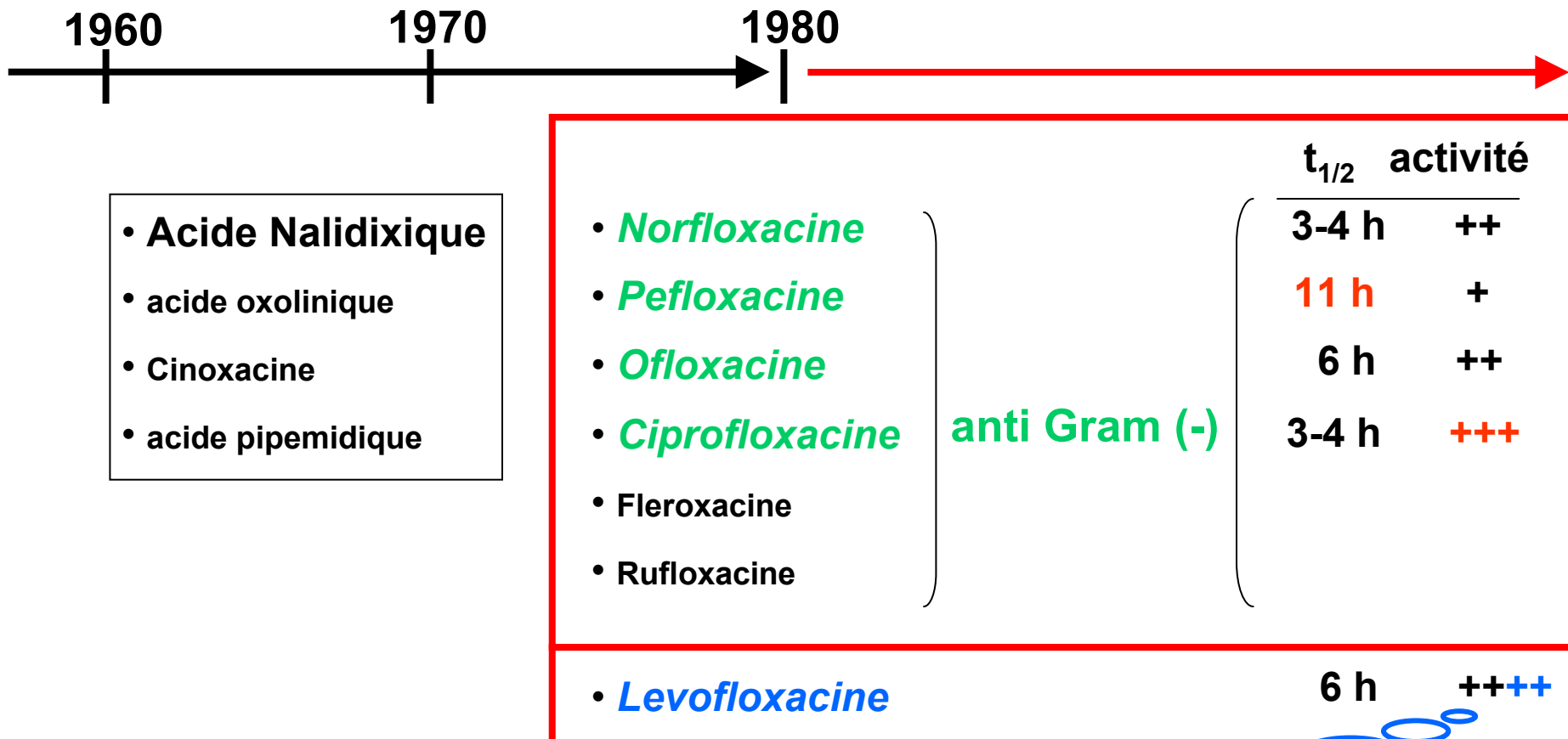


La forme active est l'isomère S (-)



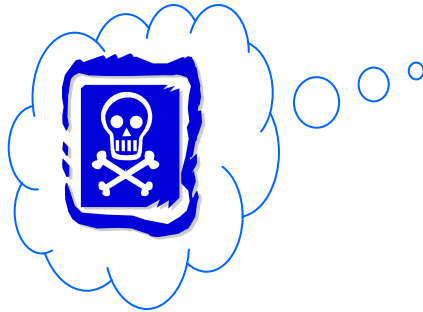
La levofloxacin est l'isomère S (-)

fluoroquinolones "1ère génération"



2 X plus actif / gramme
que l'ofloxacine

Fluoroquinolones de 3ème génération

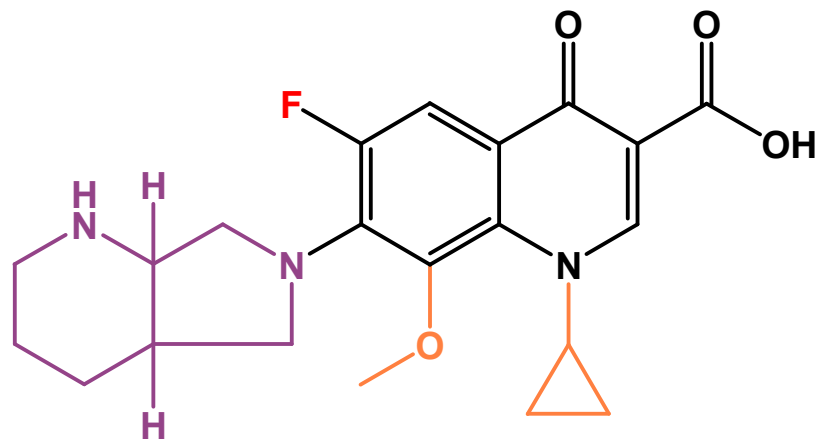


- **Clinafloxacin**
- **Trovafloxacin**
- **Moxifloxacin**
- **Gemifloxacin**

anti-Gram (-)
anti-Gram (+)
anti-anaerobe

Fluoroquinolones de 3ème génération

moxifloxacin

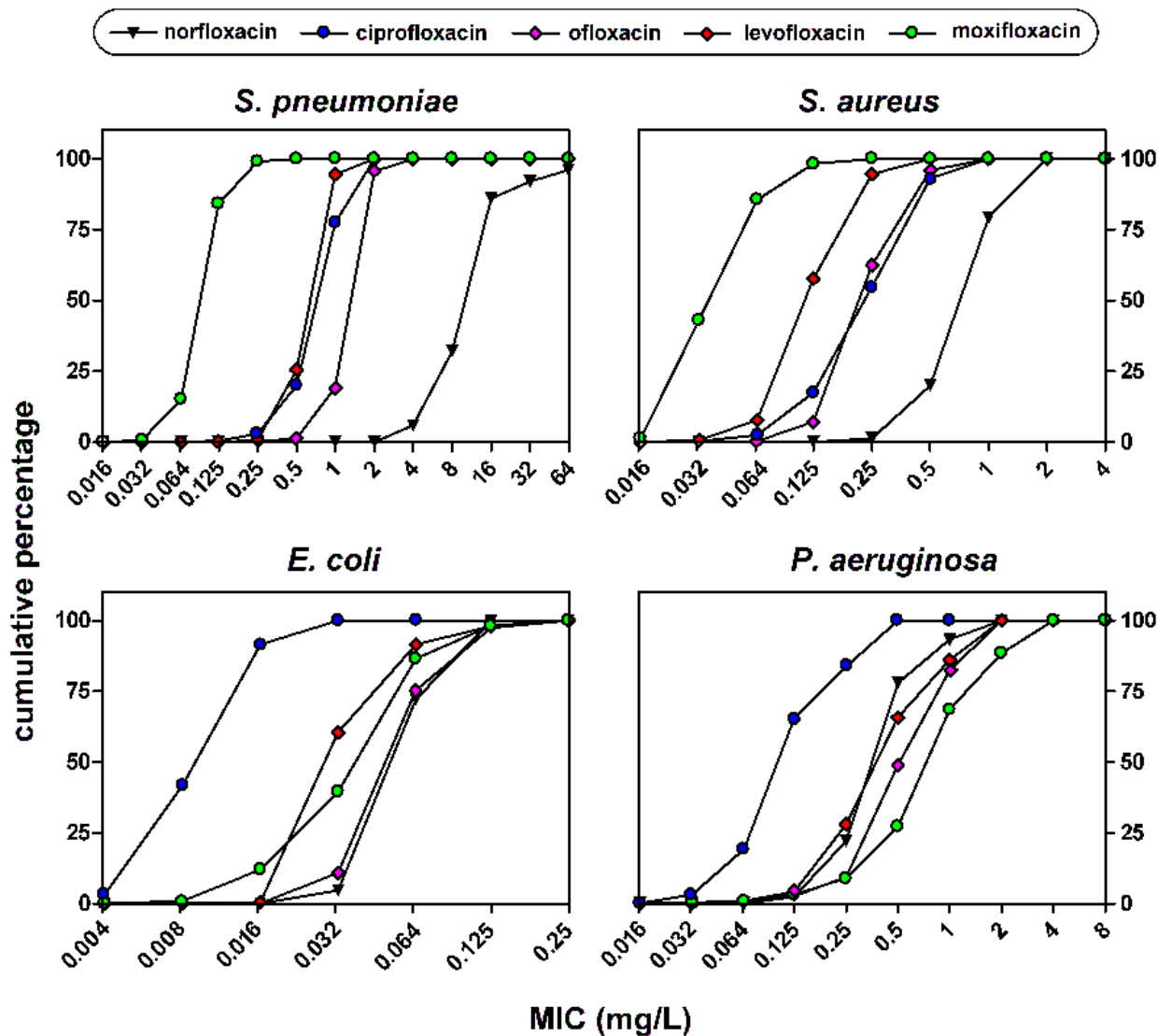


groupe
hydrophobe

méthoxy

cyclopropyl

Quelle molécule pour quelle bactérie ?



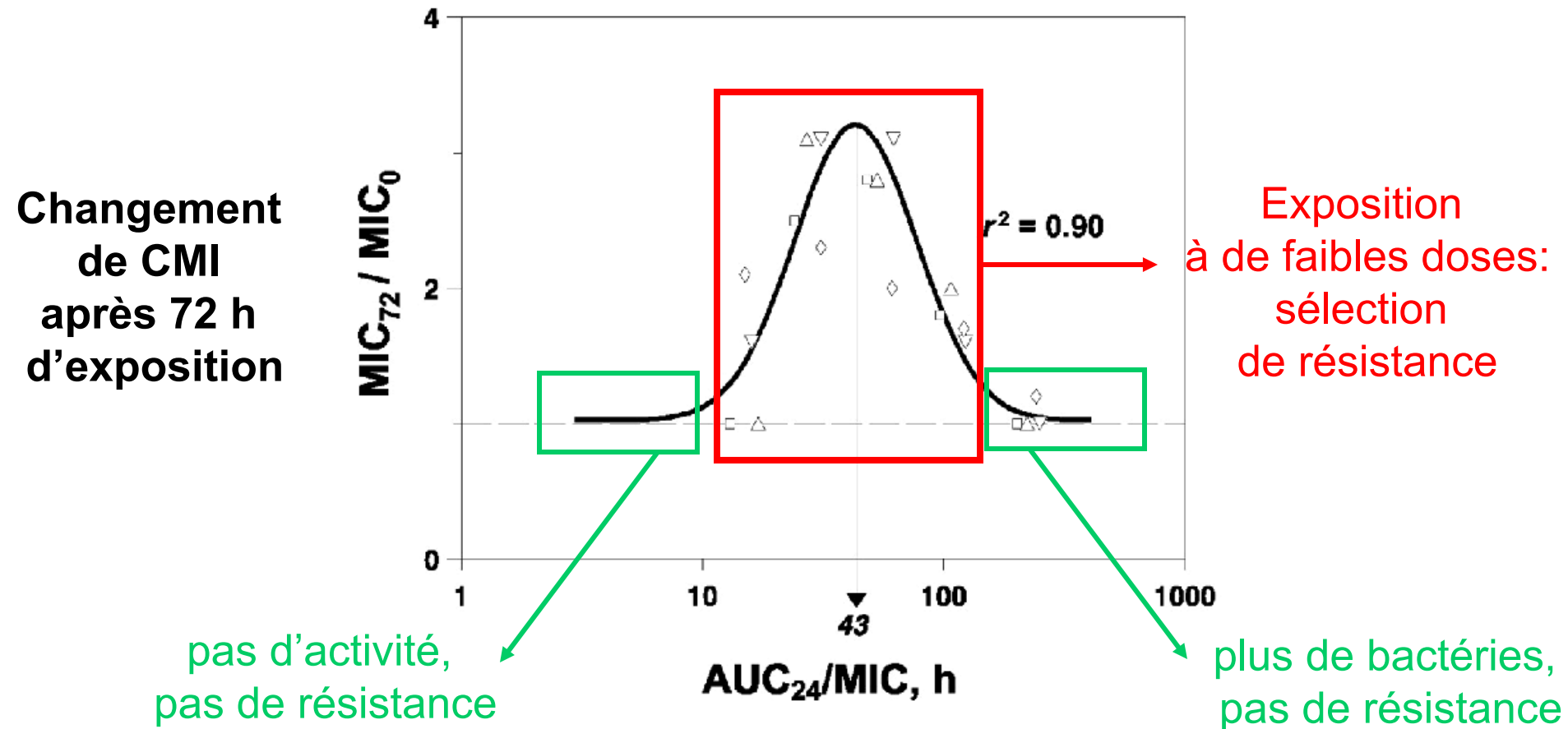
moxi
 ↓
 levo = 2x oflo ~ cipro
 ↓
 norflo

cipro
 ↓
 levo = 2x oflo
 ~
 norflo moxi

Points critiques pharmacodynamiques

Dose élevée pour éviter la sélection de résistance

$$\text{AUC} / \text{CMI} > 125; \text{Pic} / \text{CMI} > 10$$



Firsov et al, AAC (2003) 47:1604-13



Principaux effets secondaires (1/2)

- génotoxicité

CI femme enceinte

- phototoxicité / rash



Soleil !

- inconfort digestif ; risque de diarrhée

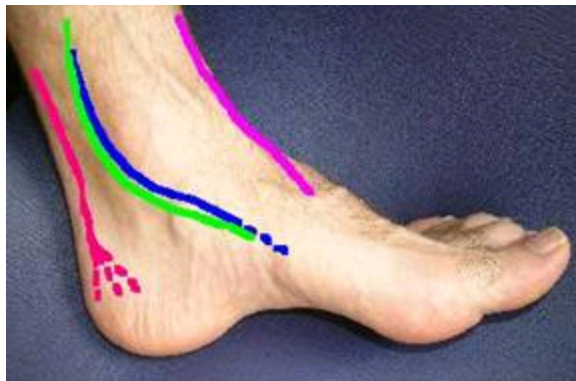
- toxicité rénale (cristallurie)

- toxicité pour les cartilages et les tendons

CI enfant

Sportifs !

↗ si corticoïdes



achilles tendon

flexor digitorum longus

posterior tibial tendon

tibialis anterior

cibles de la toxicité
des quinolones

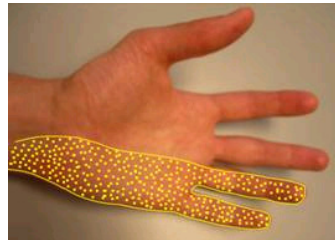


Principaux effets secondaires (2/2)

toxicité pour le système nerveux

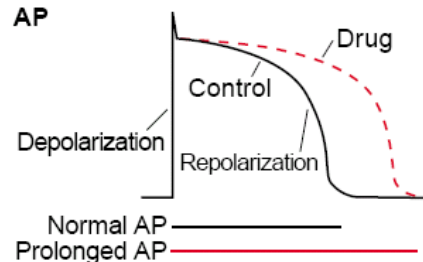
- central: confusion, hallucination, épilepsie
- périphérique: neuropathies

↗ si AINS



- toxicité cardiaque:
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions
médicamenteuses !



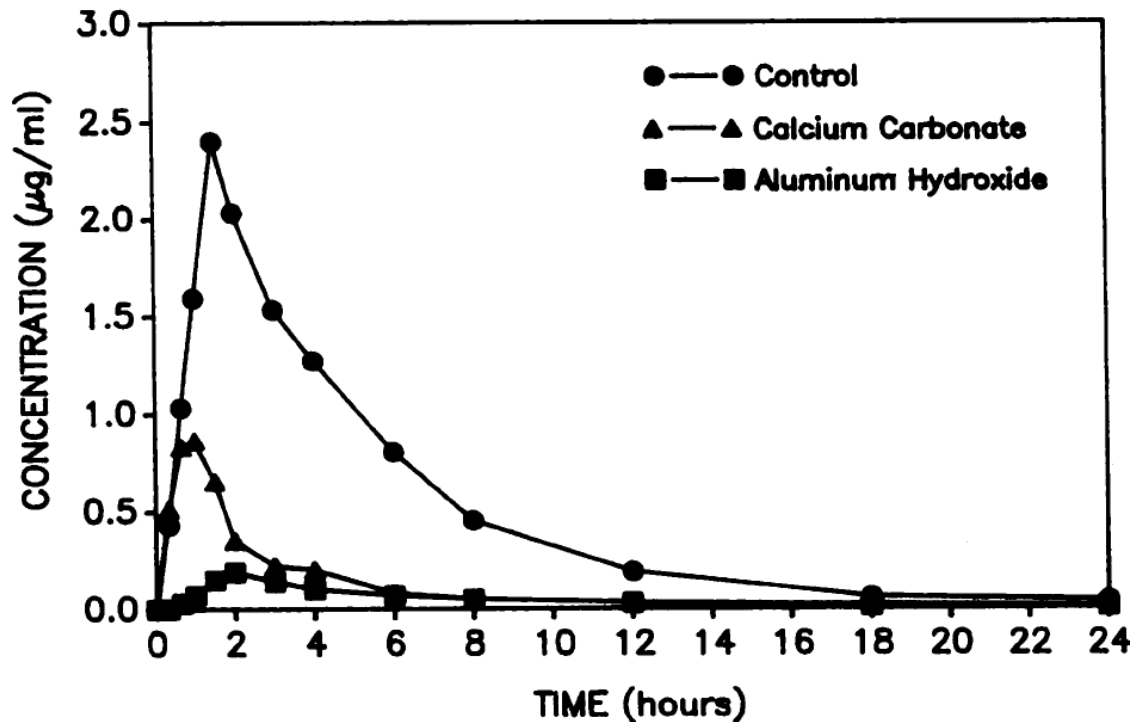


Principales interactions médicamenteuses

- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises



- A. Cipro 750 mg
- B. + 850 mg CaCO₃
- C. + 600 mg Al(OH)₃

Treatment ^a	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-t} (µg/h/ml)
A	3.18 ± 1.29	13.50 ± 4.61
B	1.69 ± 0.48	7.82 ± 3.09
C	0.60 ± 0.58	2.08 ± 1.20



Principales interactions médicamenteuses

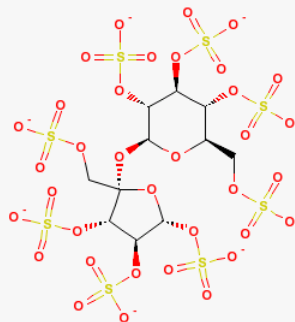
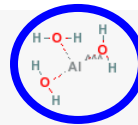
- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises

Les sels cachés

sucralfate



VIDEX d.d.I.

(BRISTOL-MYERS
SQUIBB BELGIUM)

| VII H |

Composition qualitative et quantitative:

Un flacon contient 2 g de didanosine.

Forme pharmaceutique:

Poudre pour solution buvable.

Méthode de préparation.

Avant d'être administrée, la poudre doit être reconstituée comme décrit ci-dessous. Cette reconstitution inclut l'utilisation d'un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium $[Mg(OH)_2]$ et de l'hydroxyde d'aluminium $[Al(OH)_3]$ ou de l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) comme agents tampons majeurs jusqu'à obtention d'une concentration finale de 10 mg/ml ou 5 mg/ml de didanosine.



Principales interactions médicamenteuses

- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

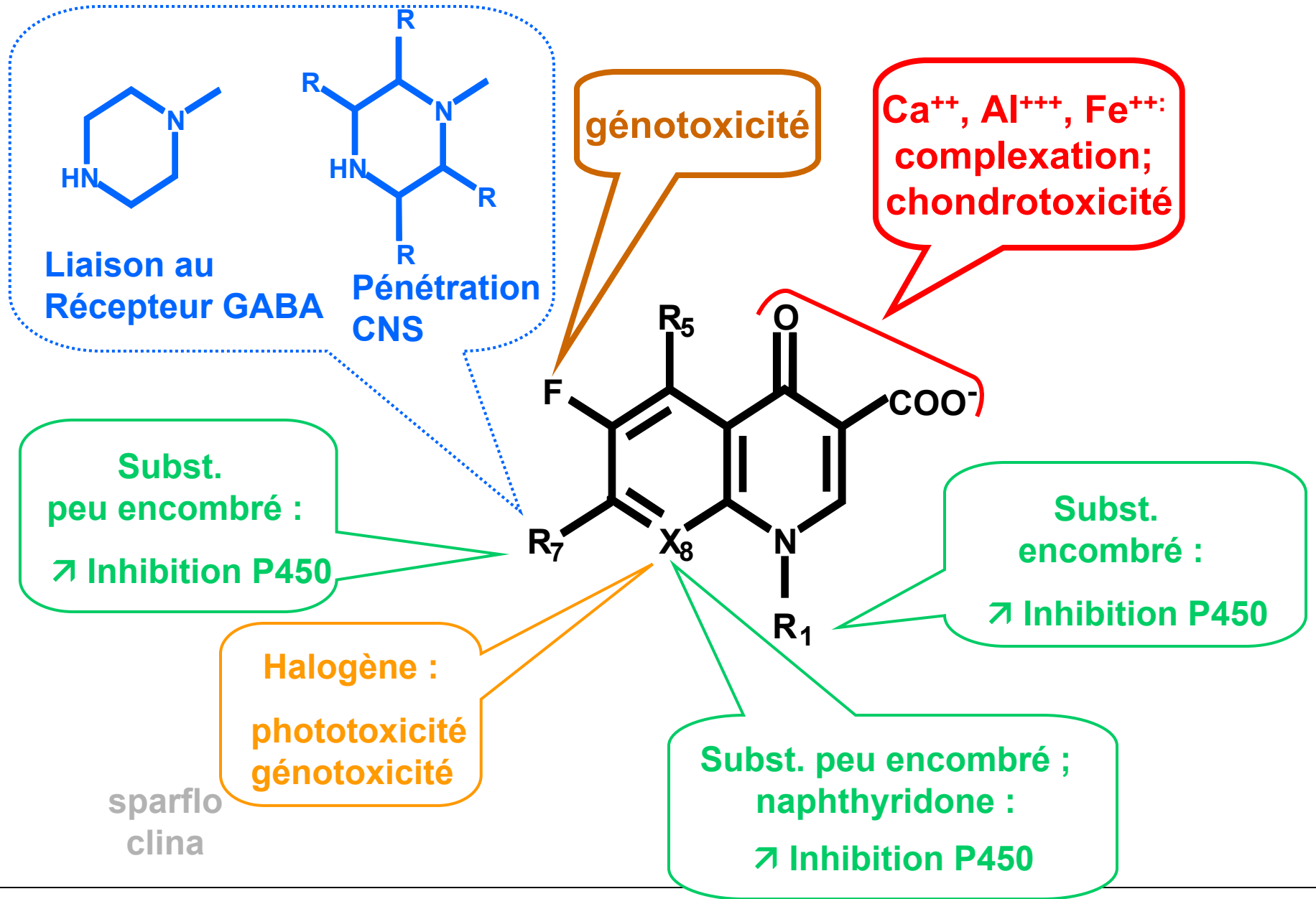
→ espacer les prises

- inhibition CYP1A2

Théophylline

- risque d'hémorragie avec anticoagulants oraux (effet sur la flore)
- augmentation des effets secondaires en association avec d'autres médicaments
 - prolongation de l'intervalle QTc
 - dysglycémie (gatifloxacine!) avec hypoglycémifiants
 - toxicité nerveuse avec AINS
 - tendinopathies avec corticoïdes

RSA ~ effets secondaires



Propriétés pharmacocinétiques



• Absorption

bonne biodisponibilité orale

MAIS formation de complexes
non résorbés avec les ions-tri valents

Interaction
avec aliments
et médicaments

• Distribution

distribution large, pénétration dans le SNC

accumulation cellulaire

fixation aux cartilages

effets secondaires

indications intracell.

effets secondaires

• Elimination

élimination essentiellement rénale

métabolisme hépatique partiel

$t_{1/2}$ variable selon la molécule

effets secondaires
indic. urinaires

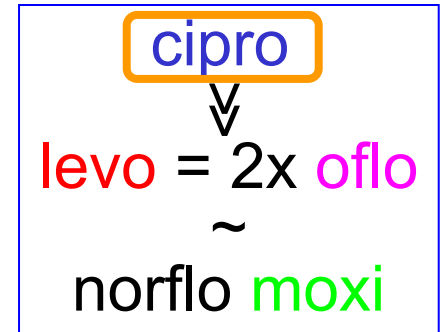
Interactions médic.
via CYP450

administration 1-3X/jour

Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

Molécules de 1ère génération: infections à Gram(-)

- infections urinaires
- infections à *Pseudomonas*
- infections intracellulaires à germes sensibles
(*Legionella*, *Chlamydia*, *Salmonella*)
- maladies sexuellement transmissibles
- infections des voies digestives
usage à éviter
 - en raison de la réabsorption de l'antibiotique qui réduit la concentration dans le tube digestif et favorise l'émergence de résistances;
 - du large spectre qui induit des modifications de flore
- prophylaxie
 - de la méningite à méningocoque
 - de la chirurgie transurétrale
 - des infections chez les neutropéniques.



Et la fièvre typhoïde...

PLoS One, 2008 May 21;3(5):e2188. doi: 10.1371/journal.pone.0002188.

A multi-center randomised controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam.

Dolecek C, Tran TP, Nguyen NR, Le TP, Ha V, Phung QT, Doan CD, Nguyen TB, Duong TL, Luong BH, Nguyen TB, Nguyen TA, Pham ND, Mai NL, Phan VB, Vo AH, Nguyen VM, Tran TT, Tran TC, Schultz C, Dunstan SJ, Stepniowska K, Campbell JI, To SD, Basnyat B, Nguyen VV, Nguyen VS, Nguyen TC, Tran TH, Farrar J.

Oxford University Clinical Research Unit, The Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam. cdolecek@oucru.org

Abstract

BACKGROUND: Drug resistant **typhoid fever** is a major clinical problem globally. Many of the first line antibiotics, including the older generation fluoroquinolones, **ciprofloxacin** and ofloxacin, are failing.

OBJECTIVES: We performed a randomised controlled trial to compare the efficacy and safety of gatifloxacin (10 mg/kg/day) versus azithromycin (20 mg/kg/day) as a once daily oral dose for 7 days for the treatment of uncomplicated **typhoid fever** in children and adults in Vietnam.

METHODS: An open-label multi-centre randomised trial with pre-specified per protocol analysis and intention to treat analysis was conducted. The primary outcome was **fever** clearance time, the secondary outcome was overall treatment failure (clinical or microbiological failure, development of **typhoid fever**-related complications, relapse or faecal carriage of *S. typhi*).

PRINCIPAL FINDINGS: We enrolled 358 children and adults with suspected **typhoid fever**. There was no death in the study. 287 patients had blood culture confirmed **typhoid fever**, 145 patients received gatifloxacin and 142 patients received azithromycin. The median FCT was 106 hours in both treatment arms (95% Confidence Interval [CI]; 94-118 hours for gatifloxacin versus 88-112 hours for azithromycin), (logrank test $p = 0.984$, HR [95% CI] = 1.0 [0.80-1.26]). Overall treatment failure occurred in 13/145 (9%) patients in the gatifloxacin group and 13/140 (9.3%) patients in the azithromycin group, (logrank test $p = 0.854$, HR [95% CI] = 0.93 [0.43-2.0]). 96% (254/263) of the *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates were resistant to nalidixic acid and 58% (153/263) were multidrug resistant.

CONCLUSIONS: Both antibiotics showed an excellent efficacy and safety profile. Both gatifloxacin and azithromycin can be recommended for the treatment of **typhoid fever** particularly in regions with high rates of multidrug and nalidixic acid resistance. The cost of a 7-day treatment course of gatifloxacin is approximately one third of the cost of azithromycin in Vietnam.

Et la fièvre typhoïde...

J Indian Med Assoc. 2007 Oct;105(10):582, 584, 586 passim.

Current pattern of enteric fever: a prospective clinical and microbiological study.

Verma M, Parashar Y, Singh A, Kamoji R.

Department of Paediatrics, Holy Family Hospital, New Delhi.

Abstract

A prospective clinical and microbiological study was conducted in 145 blood culture positive cases of enteric fever below the age of 18 years over a period of eleven months (June 2004 to April 2005). It aimed to study the clinical profile, the relative magnitude of enteric fever in children, especially in those below the age of two years and to determine the current antibiotic sensitivity pattern of *Salmonella typhi* and *S paratyphi*. Enteric fever is a significant problem in the preschool years. Sixty-five per cent of cases were in the age group of 2 to 9 years, 27% in 0-5 years and 13% in age group 0-2 years. Ninety-two per cent of the cases were caused by *S typhi*. Paratyphoid fever is less common (8%), when occurs is caused by *S paratyphi A*. In-vitro sensitivity, using the Bauer-Kirby agar disc diffusion method, to ceftriaxone was 99%, cefixime-99%, cefotaxime-99%, cefpodoxime-72%, cefoperazone-93%, among quinolones, **ciprofloxacin**-95%, ofloxacin-83%, norfloxacin-79%. Sensitivity to the originally used antibiotics is reappearing: Ampicillin-87%, amoxicillin-89%, trimethoprim-sulfamethoxazole-76%, chloramphenicol-86%. Among other drugs, sensitivity to imipenam-100%, azithromycin-49%, aztreonam-65%, amikacin-98%. Nalidixic acid resistance is very high ie, 88%.

Et la fièvre typhoïde...

Public Health (2005) 119, 321-327



PUBLIC
HEALTH

JOURNAL OF THE ROYAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH

www.elsevierhealth.com/journals/pubh

Multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar *typhi* isolated from patients with typhoid fever complications in Lagos, Nigeria

K.O. Akinyemi^{a,*}, S.I. Smith^b, A.O. Bola Oyefolu^a, A.O. Coker^c

^aDepartment of Microbiology, Lagos State University, Ojo, P.M.B. 1087, Apapa, Lagos, Nigeria

^bNigerian Institute of Medical Research, Yaba, College of Medicine, University of Lagos, Idi-Araba, P.M.B. 12003 Lagos, Nigeria

^cDepartment of Medical Microbiology and Parasitology, College of Medicine, University of Lagos, Idi-Araba, P.M.B. 12003 Lagos, Nigeria

Et la fièvre typhoïde...

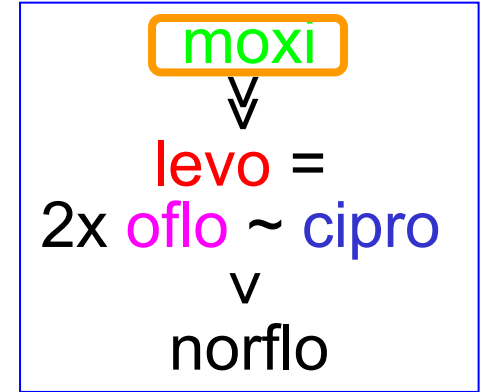
Table 1 Antimicrobial resistance of 41 strains of *Salmonella enterica serovar typhi* isolated from patients.

Antimicrobial agent	Average MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Resistant strains (%)	Sensitive strains (%)
Ampicillin (A)	128	37 (90.2)	4 (9.8)
Chloramphenicol (C)	128	30 (73.2)	11 (26.8)
Streptomycin (S)	16	13 (31.7)	28 (68.3)
Tetracycline (T)	64	27 (65.9)	14 (34.1)
Gentamicin (G)	8	12 (29.3)	29 (70.7)
Cotrimoxazole (Co)	64	25 (61.0)	16 (39.0)
Cefotaxime (Ce)	16	21 (51.2)	20 (48.8)
Amoxicillin (Am)	2	7 (17.1)	34 (82.9)
Amoxicillin-clavulanic acid (Ac)	2	3 (7.3)	38 (92.7)
Ofloxacin (Ofl)	0.015	0 (0.0)	41 (100)
Ciprofloxacin (Cip)	0.015	0 (0.0)	41 (100)



Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

Molécules de 2-3ème génération: infections à Gram(+)

- infections respiratoires à *S. pneumoniae*
limiter l'usage
 - aux infections des voies respiratoires basses
 - aux patients allergiques aux β -lactames
 - en cas de suspicion de co-infection par des intracellulaires
 - aux patients chez lesquels un effet bactéricide rapide est souhaité
- infections de la peau et des tissus mous
attention, les MRSA sont souvent résistants ...
alternative utile si infection polymicrobienne
- **Tuberculose**



des exemples d'ordonnance

 1.23456.78.901		Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR			
nom et prénom du bénéficiaire: <u>Madame C.B.</u>			
Réservé à la vignette du conditionnement		R/ R/ ofloxacine dt 1 bte co 200 mg S/ 1 co 2x / jour	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456		Date et signature du prescripteur  02/12/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: 02/12/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS			

58 ans

Antécédents connus:

hypertension, hypercholestérolémie, diabète type II,
reflux gastro-oesophagien

Infection urinaire

→ demi-vie courte, 2X/jour

→ faible dose car concentration élevée dans urine

Persistance des symptômes après 10 jours ??



Médicament en vente libre pris de sa propre initiative ...

Rennie (Roche / Bayer)

[calcium carbonate 680 mg + magnésium carbonate 80 mg]
compr. à sucer sans sucre

€ 48
€ 96

€ 4,90
€ 7,90

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.	2.11	Ciprofloxacine	500 mg comp et 750 mg	x	x	x	x	x		Cyproxine, ciplox
			250 mg comp	x	x	x	x	x		
			200mg inj	x	x	x				
			Gouttes auriculaires et ophtalmiques	x	x	x	x			
6.1.	2.14	Ofloxacine	200 mg comp ; 400 mg comp	x	x	x				oflocet, exocine
			200 mg inj	x	x	x				

Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes

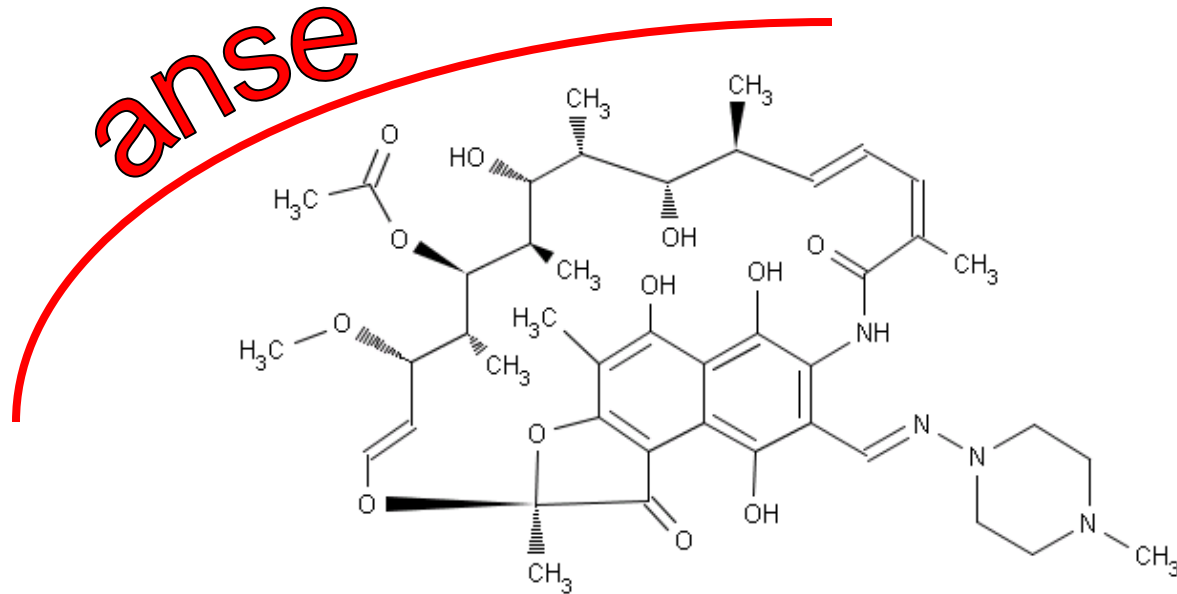
DESIGNATION (DCI)		VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION							SPECIALITES
DESIGNATION		FORMES ET DOSAGES	Zones Sanitaires							
			CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS		
6.7 Antituberculeux										
6.7	16	moxifloxacine	400 mg comp	x	x	x(L)				Izilox

pas pour les enfants !

ANSAMYCINES

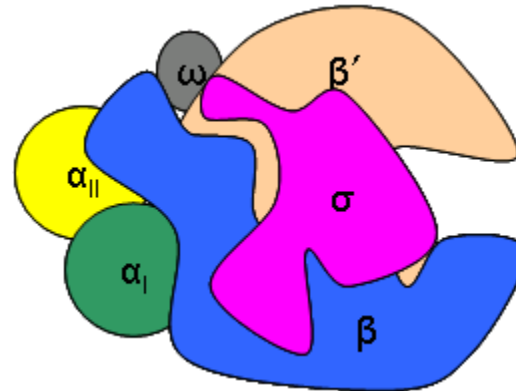
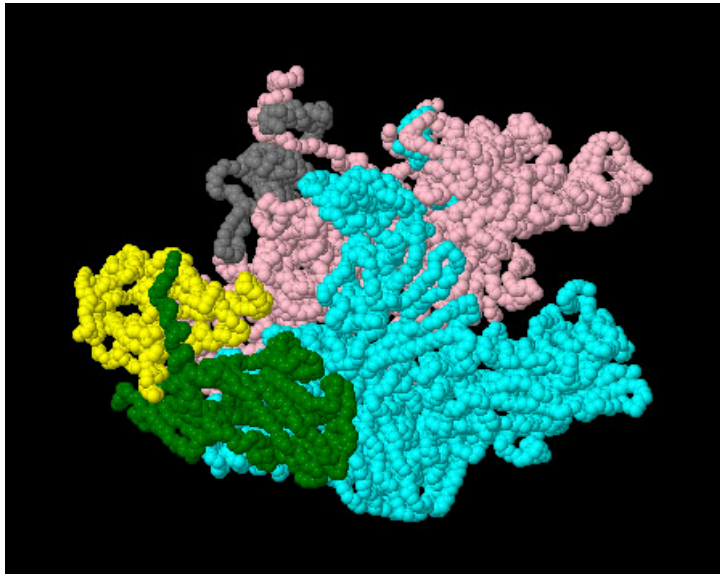
La rifampicine

Découverte de la rifampicine au début des années 60' par CIBA et Lepetit



Ce médicament a révolutionné le traitement de la tuberculose, ce qui a valu le “ Prix Galien for Pharmaceutica” à ses découvreurs

Cible pharmacologique: ARN polymérase



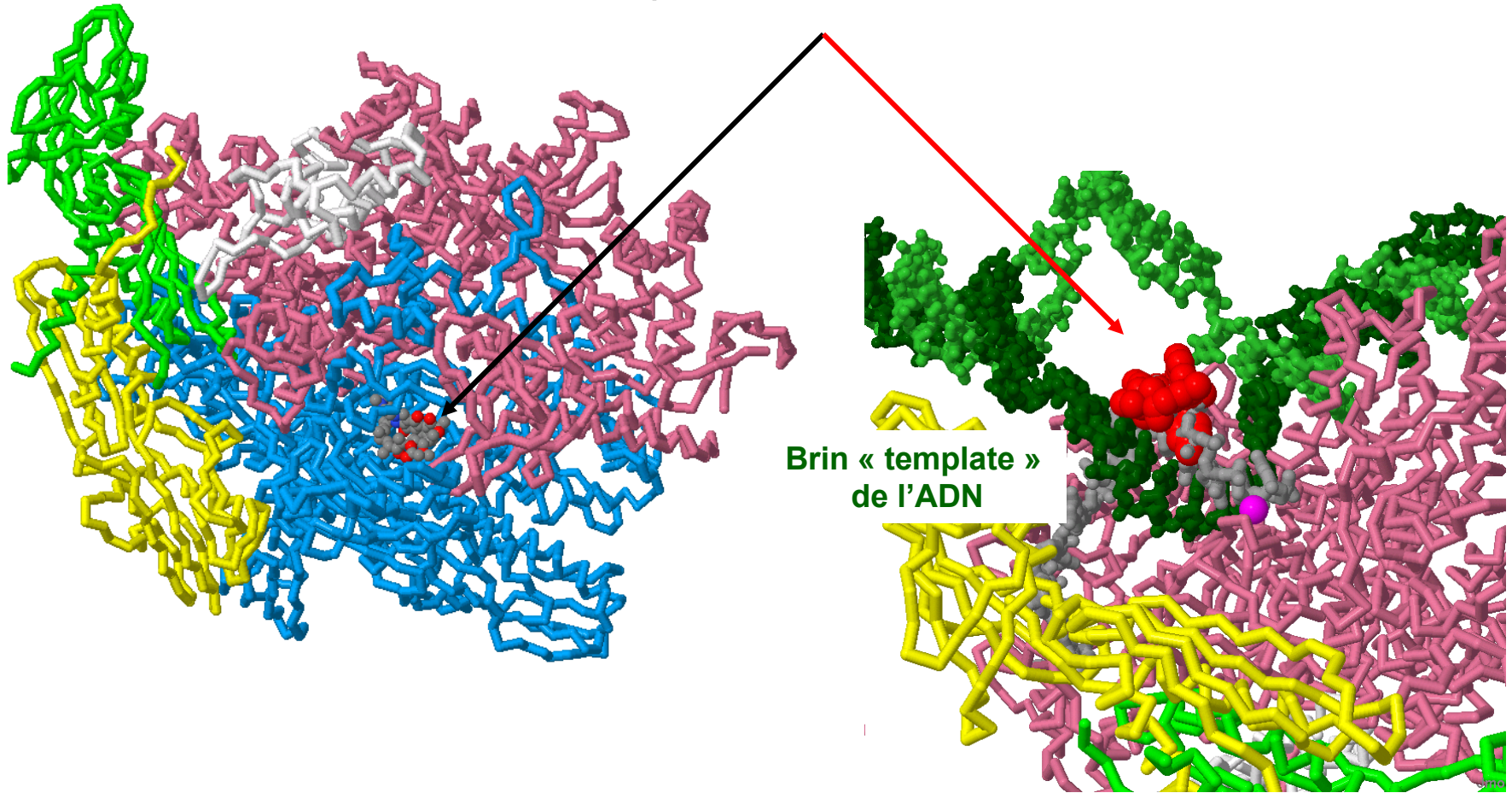
Enzyme formée de 5 sous-unités:

- α_1 α_{II} – nécessaires à la liaison de l'ADN et à l'assemblage
- β β' - nécessaires à la liaison de l'ADN et à la catalyse.
- ω – stabilise la liaison de β'
- σ – forme l'holoenzyme.

Inhibition de l'ARN polymérase par la rifampicine

La rifampicine se lie à la sous-unité β \rightarrow blocage

- de l'initiation ou
- de la sortie du tunnel empêchant la sortie de l'ARN en croissance



Spectre d'activité et indications

spectre :

- Gram (+)
- Certains Gram(-) :
N. gonorrhoeae, N. meningitidis et Legionella pneumophila
- *Mycobacterium tuberculosis*

Indications :

- tuberculose, en association
- prophylaxie de la méningite à *Haemophilus influenzae* et à méningocoques
- infections de l'os multirésistantes (en association)

Limitations sévères à son usage ...

Résistance très fréquente :

Mutation de l'ARN polymérase : $1/10^6$

Tout foyer infectieux contient $> 10^6$ bactéries

→ **Toujours utiliser en association avec d'autres antibiotiques**

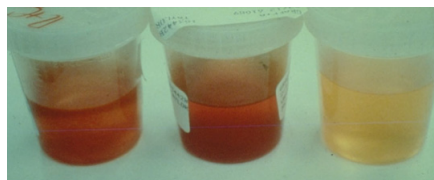
Toxicité hépatique et interactions médicamenteuses :

puissant inducteur du métabolisme hépatique

→ Réduction de l'efficacité de nb médicaments
(contraceptifs oraux!)

Effets secondaires :

coloration en rouge des urines et des larmes



Parmi les nombreux exemples d'effets indésirables de médicaments, on cite souvent celui de la perte d'effet de la pilule contraceptive en présence d'un antibiotique, la rifampicine. C'est ainsi que sont nés des enfants « rifampicine », nés de mères soignées avec un médicament qui a réduit leur protection contraceptive...

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	CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	SPECIALITES
6.7 Antituberculeux										
6.7	1	Ethambutol (E)	400 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Myambutol
6.7	2	Ethambutol + Isoniazide (EH)	400 mg + 150 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Myambutol + Rimifon
6.7	3	Isoniazide (H)	300 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Rimifon, Rifater
			100 mg comp	x	x	x(L)	x	x		
			50 mg comp	x	x	x(L)	x	x		
6.7	4	Pyrazinamide (Z)	400 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Pirilène
6.7	5	Rifampicine (R)	150 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Rifadine
			300 mg comp	x	x	x(L)	x	x		
6.7	6	Rifampicine + Isoniazide (RH)	60mg + 30mg comp	x	x	x(L)	x	x		Rifadine + Rimifon
			150+75 mg comp	x	x	x(L)	x	x		
6.7	7	Rifampicine + Isoniazide + pyrazinamide (RHZ)	60mg + 30mg + 150mg comp	x	x	x(L)	x	x		Rifadine + Rimifon + Pirilène
	8	Clofazimine	100mg comp	x	x	x(L)	x	x		Lamprène
6.7	9	Streptomycine	1 g inj	x	x	x(L)	x(D)	-		Streptomycine Diamant
6.7	10	Rifampicine + Isoniaside + Etambutol (RHE)	150+75 + 275 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Rifadine + Rimifon + Myambutol
6.7	11	Etambutol+ Rifampicine + Isoniaside + Pyrazinamide (RHEZ)	150+75 + 275 mg comp	x	x	x(L)	x	x		Rifadine + Rimifon + Myambutol + Pirilène
6.7	12	Kanamycine	1 g inj	x	x	x(L)				Kamycine
6.7	13	Prothionamide	250 mg comp	x	x	x(L)				Ethuoniaside
6.7	14	Ofloxacine	400 mg comp	x	x	x(L)				
6.7	15	Cyclosérine	250 mg comp	x	x	x(L)				-
6.7	16	moxifloxacine	400 mg comp	x	x	x(L)				Izilox