

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

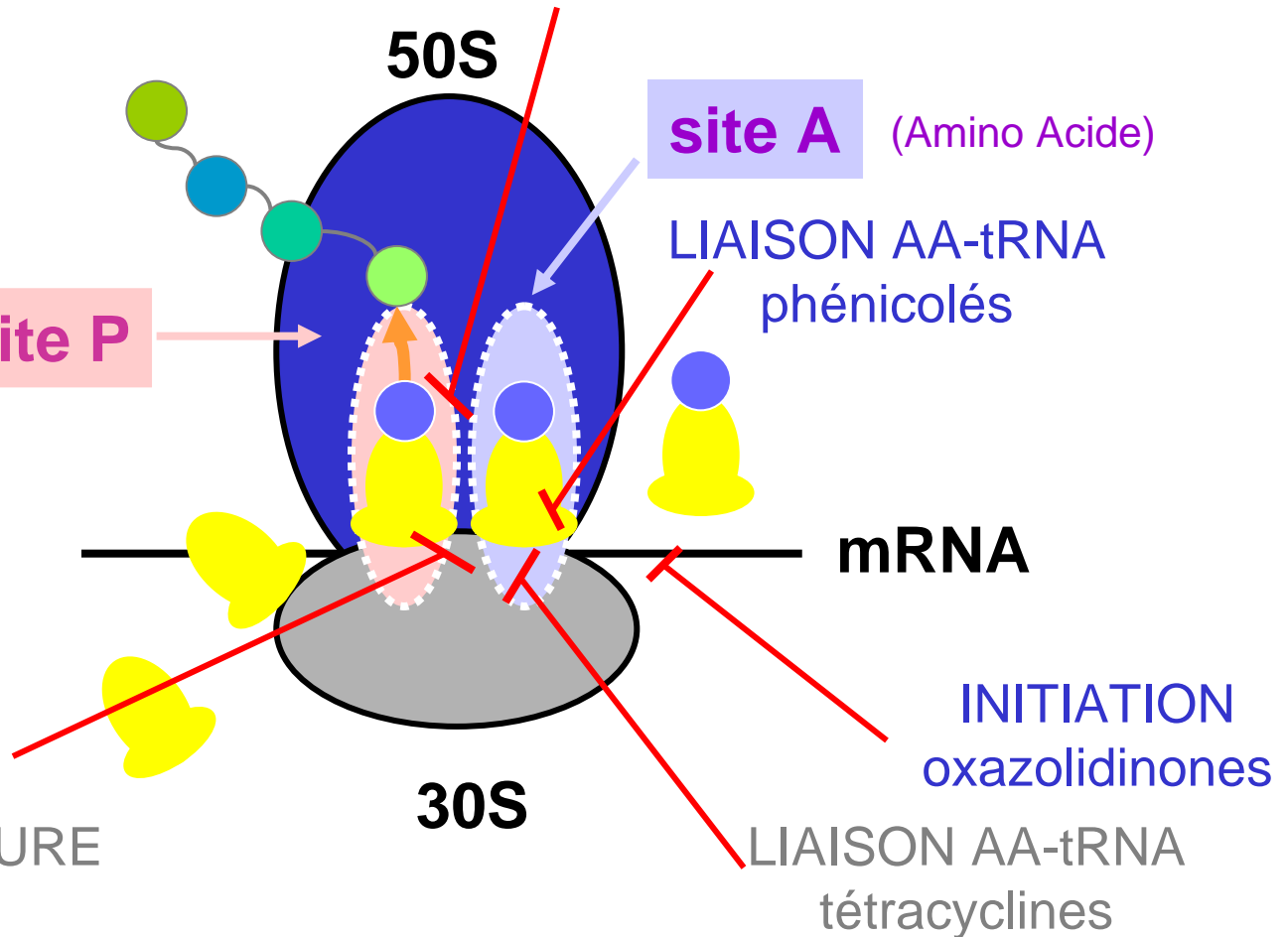
LIAISON AA-tRNA
tétracyclines

30S

ELONGATION

+

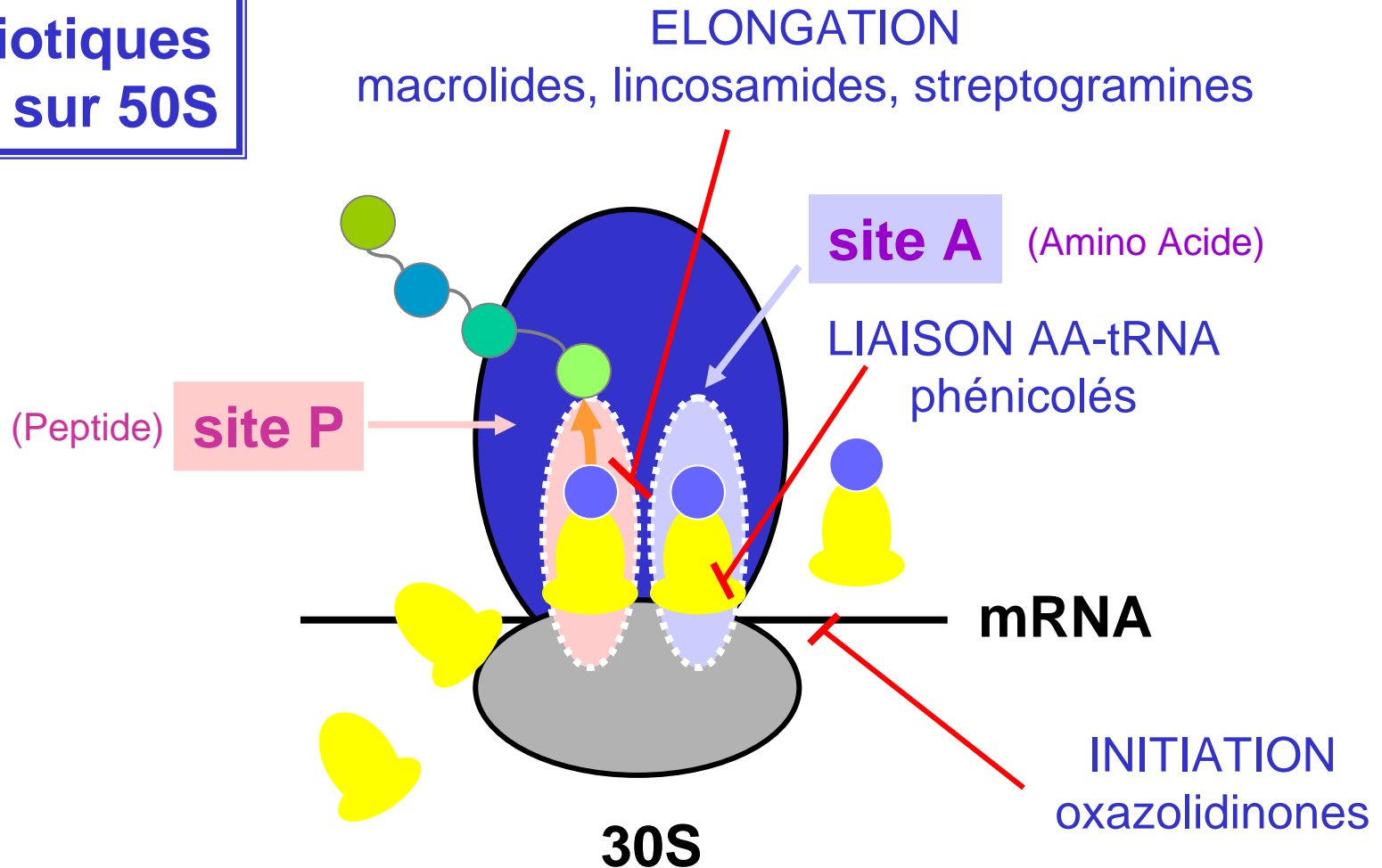
ERREURS de LECTURE
aminoglycosides



Unité 50 S du ribosome

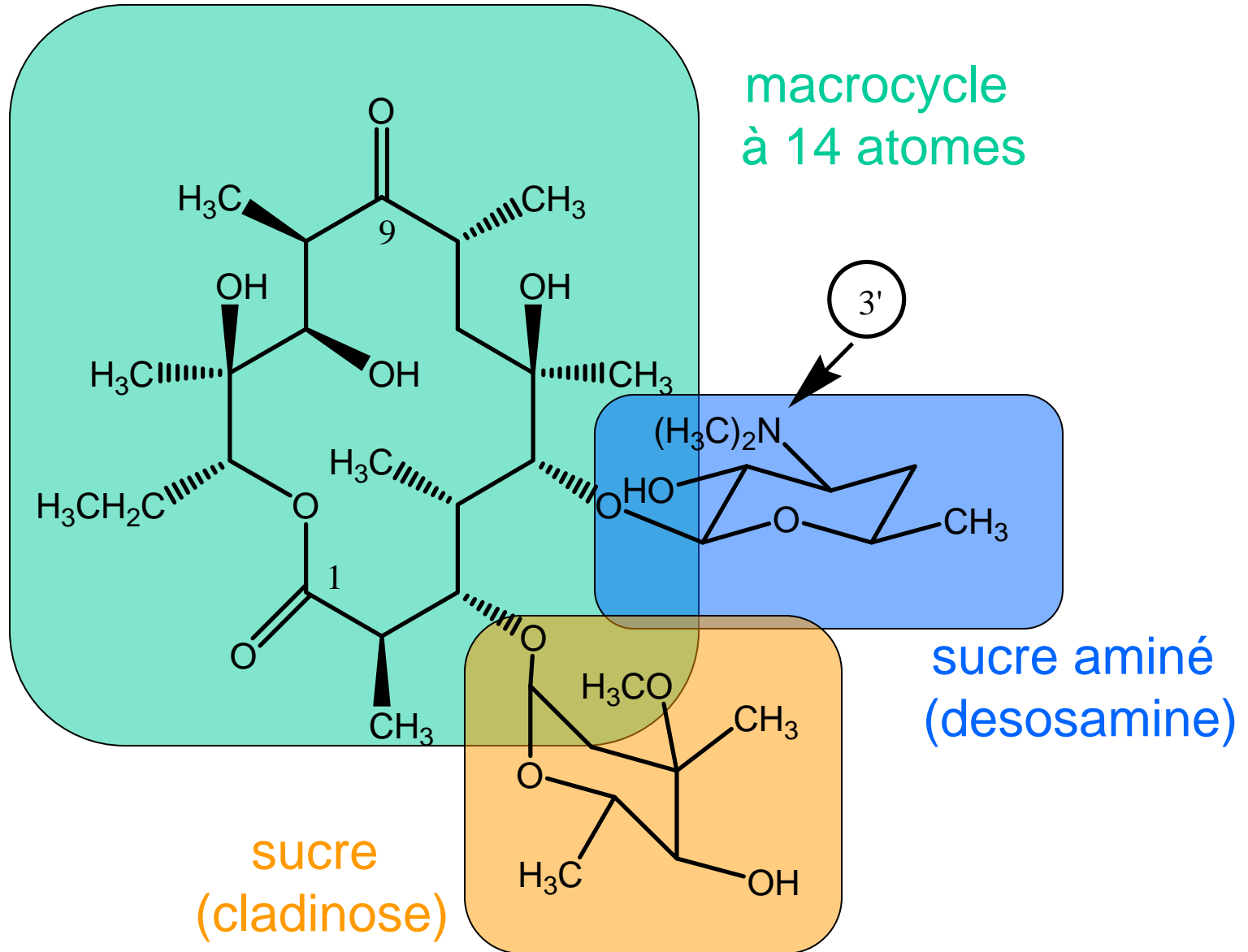
Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques

Antibiotiques
actifs sur 50S

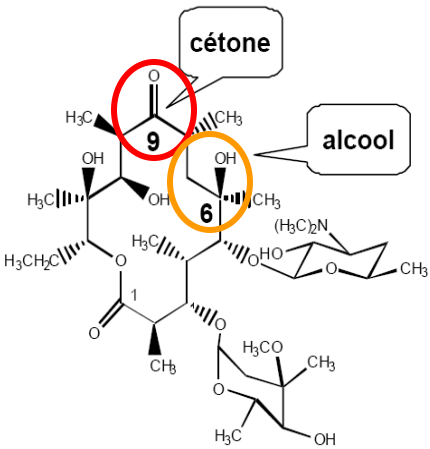


MACROLIDES / KETOLIDES

Chef de file: érythromycine

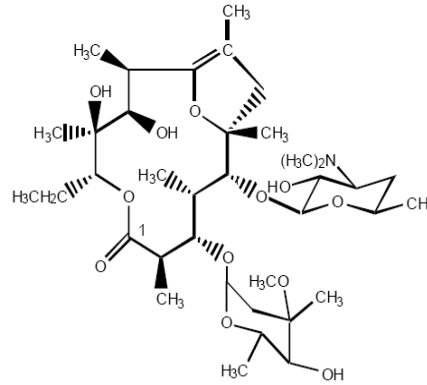


Problème majeur: instabilité en milieu acide



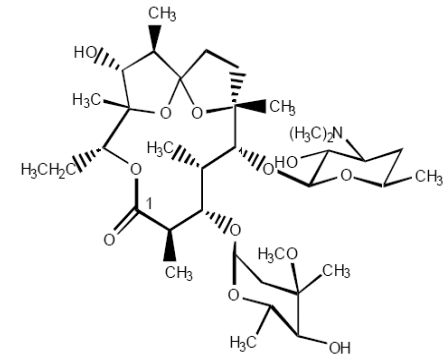
érythromycine

Milieu acide



8,9-anhydroérythromycine -6,9 hémicétal

Milieu acide

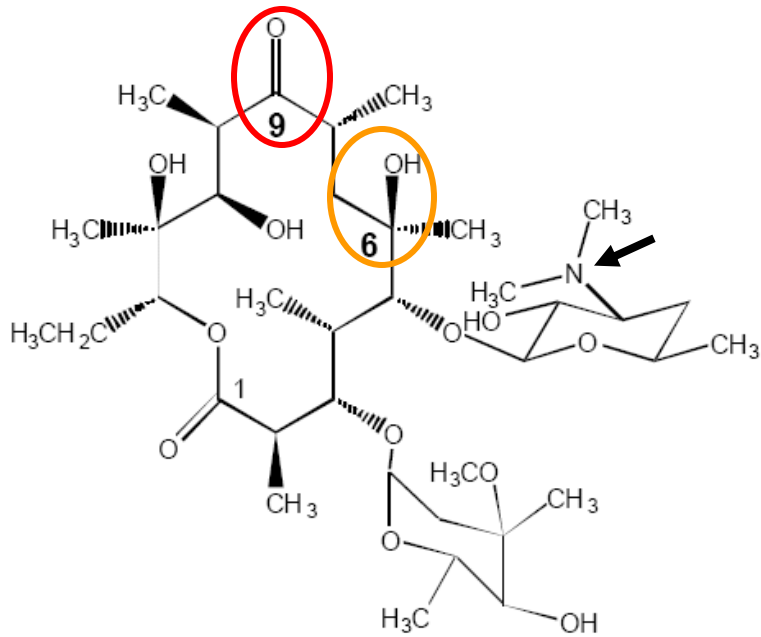


érythromycine -6,9;9,12 spirocétal

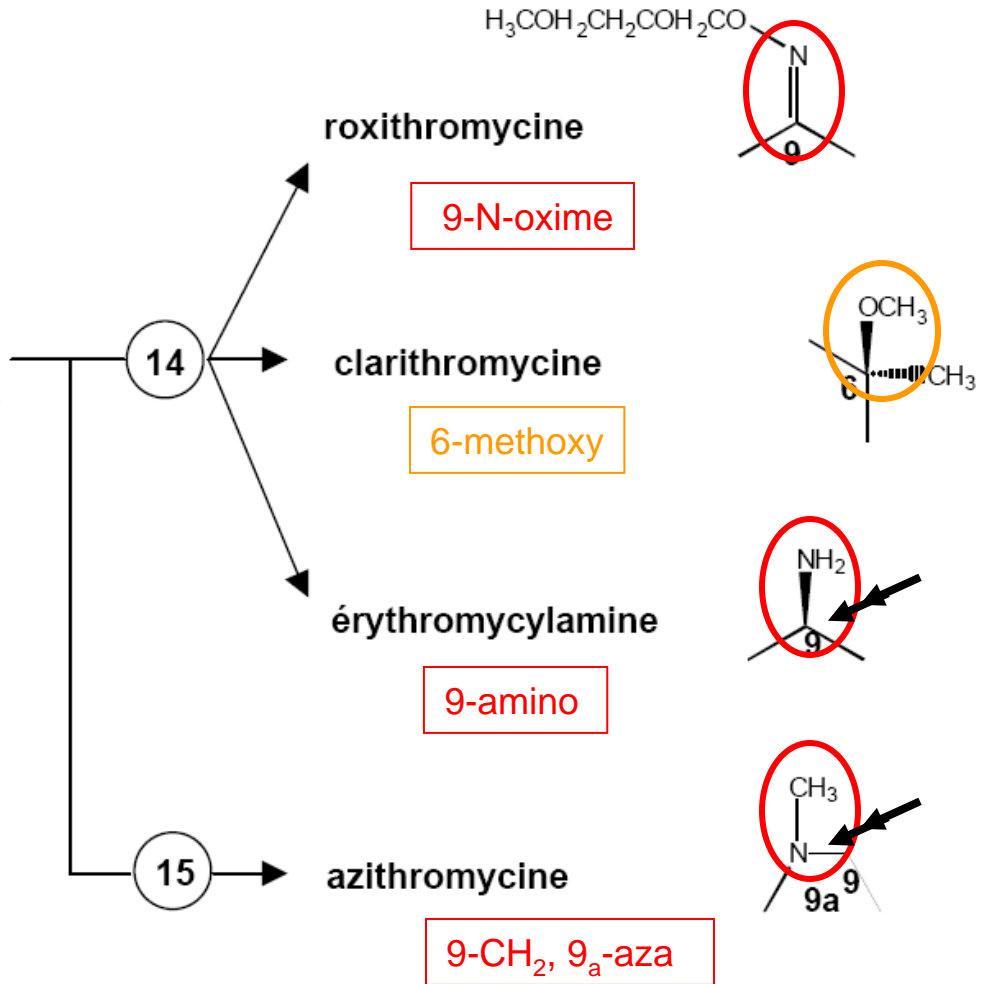
inactif !

Molécules nouvelles acido-stables ...

érythromycine

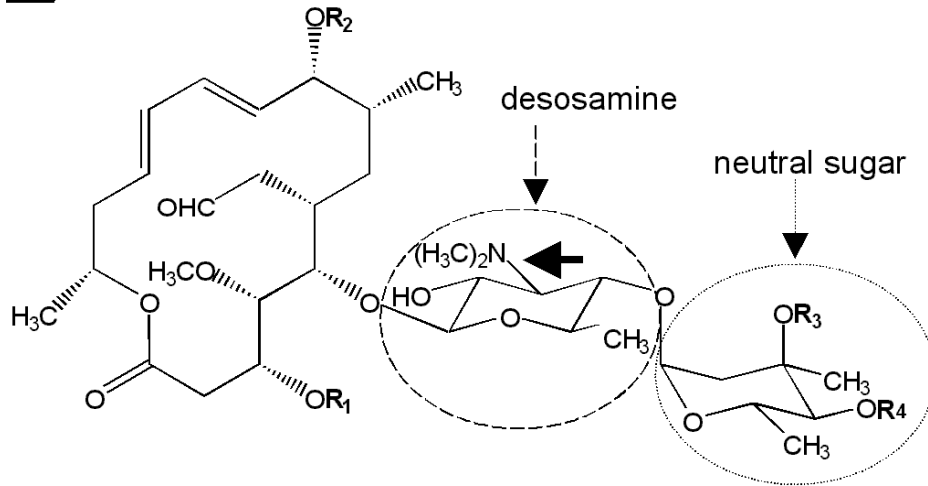


14 / 15 atomes



Molécules nouvelles acido-stables ...

➤ 16 ATOMS



josamycin

$\text{R}_1 = \text{COCH}_3$ / $\text{R}_2 = \text{H}$ / $\text{R}_3 = \text{H}$ / $\text{R}_4 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

miocamycin

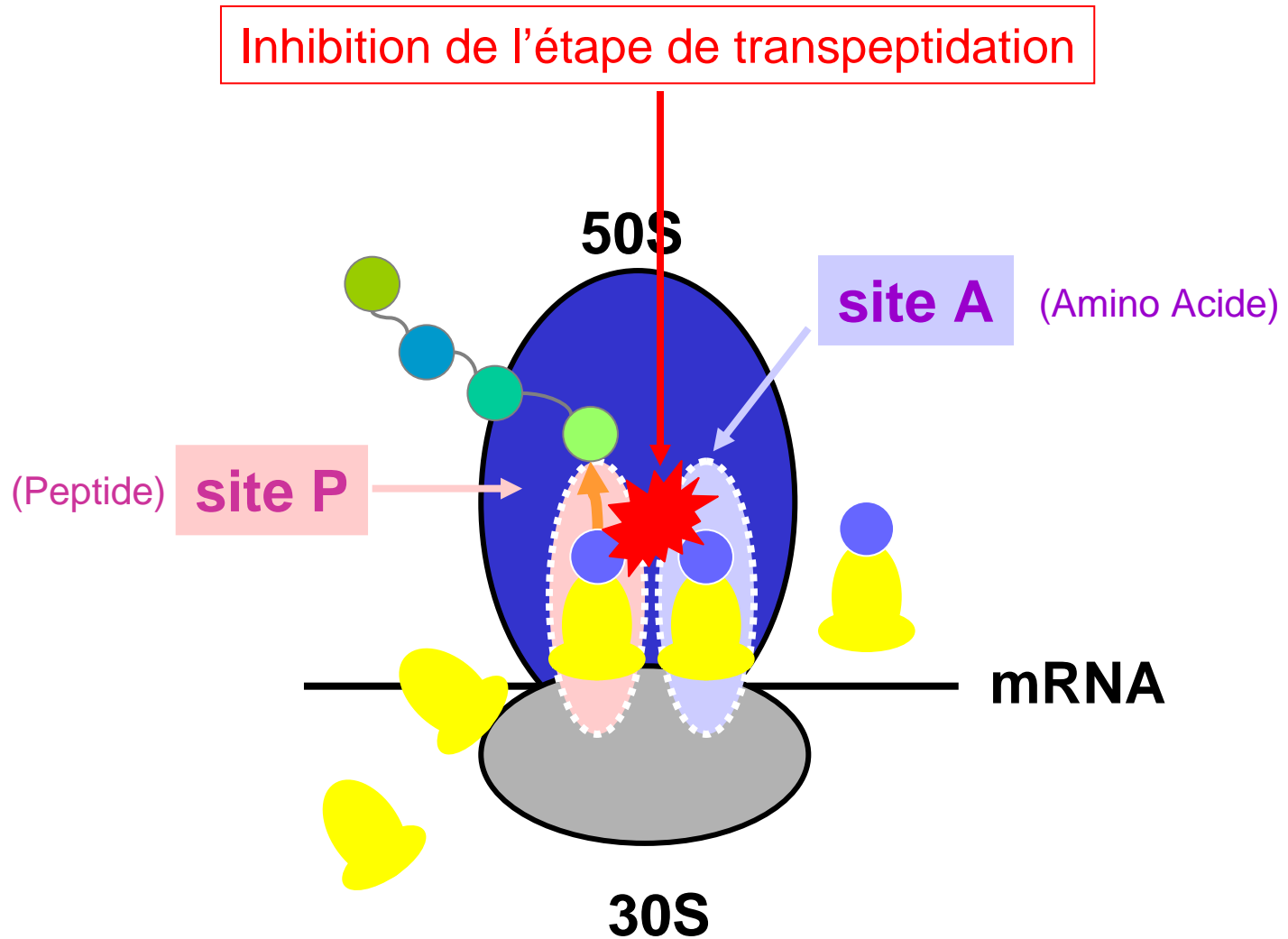
$\text{R}_1 = \text{COCH}_2\text{CH}_3$ / $\text{R}_2 = \text{COCH}_3$ / $\text{R}_3 = \text{COCH}_3$ /
 $\text{R}_4 = \text{COCH}_2\text{CH}_3$

spiramycin

$\text{R}_1 = \text{H}$ / $\text{R}_2 = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CHCHOHCH}_3$ /
 $\text{R}_3 = \text{H}$ / $\text{R}_4 = \text{H}$

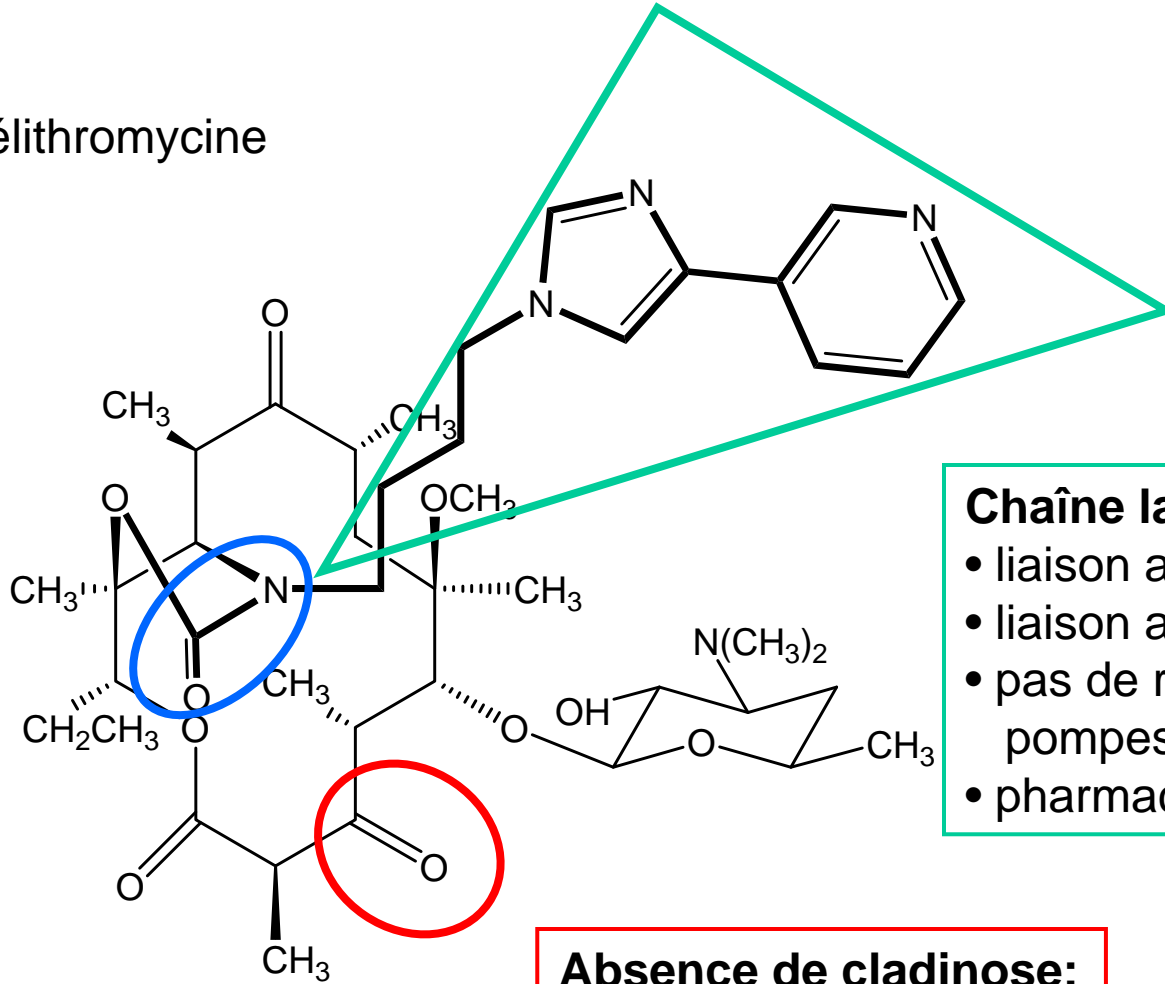


Mode d'action des macrolides



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:

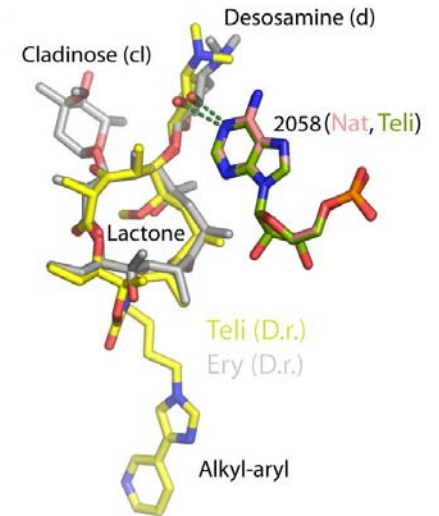
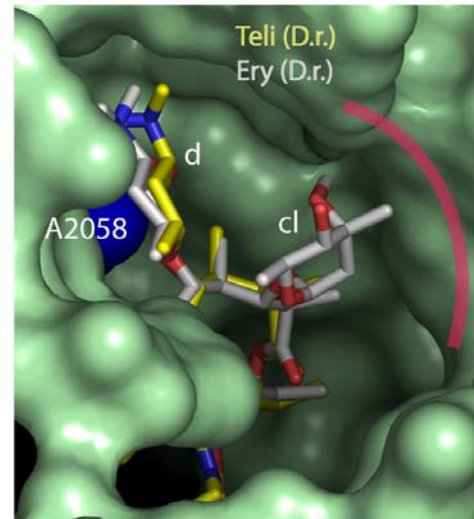
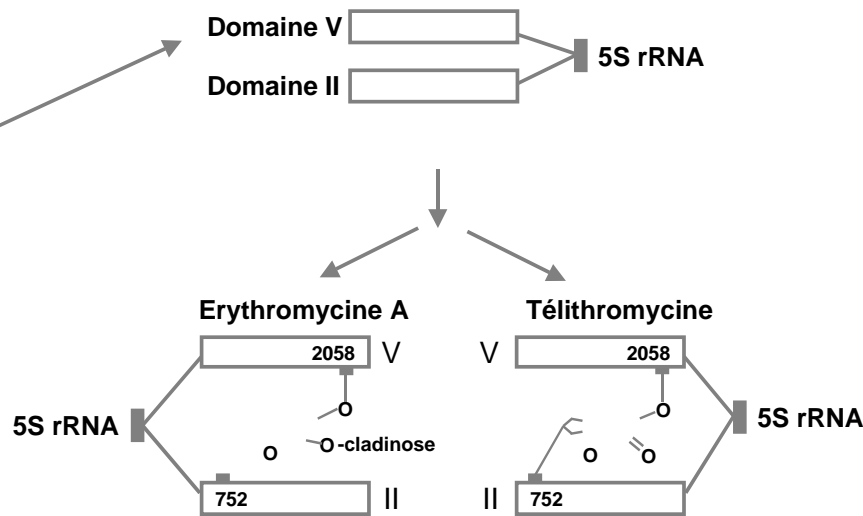
- stabilité en milieu acide
- pas d'induction MLS_B

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

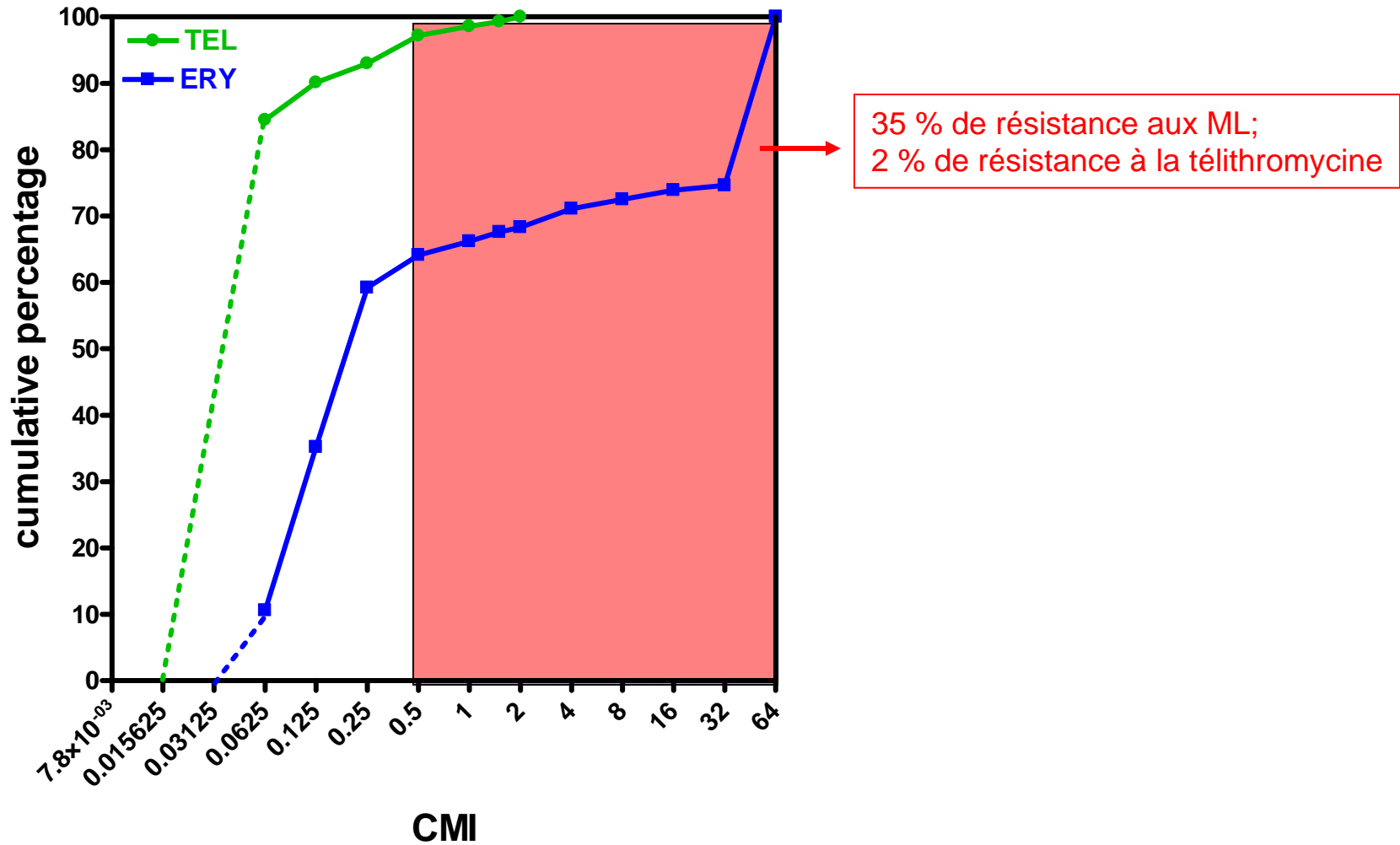
ML 16 atomes: non inducteurs de méthylases; peu sensibles à l'efflux

Kétolides: peu affectés à l'heure actuelle par la résistance aux MLs

Différences entre les macrolides: résistance

Espèce et génotype de résistance	CMI Erythromycine	CMI Telithromycine
<i>S. pyogenes</i> (WT) (<i>ermB</i> ind.) (<i>ermB</i> const.) (<i>mef</i>)	0,03 >64 >64 8	0,08 0,5 - 1 8 0,5
<i>S. pneumoniae</i> (WT) (<i>ermB</i> const.) (<i>mef</i>)	0,03 >64 2	0,008 0,06 0,125

Epidémiologie de la résistance en Belgique



S. pneumoniae, isolats de pneumonie communautaire en Belgique

Lismond et al, 2007

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

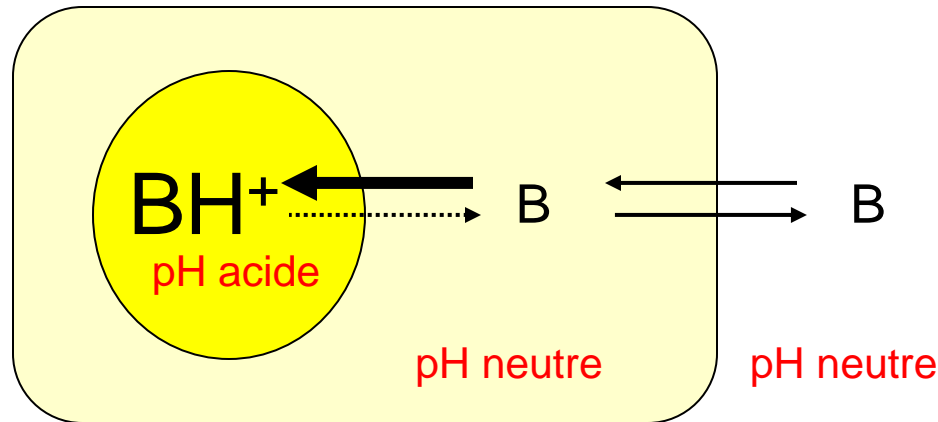
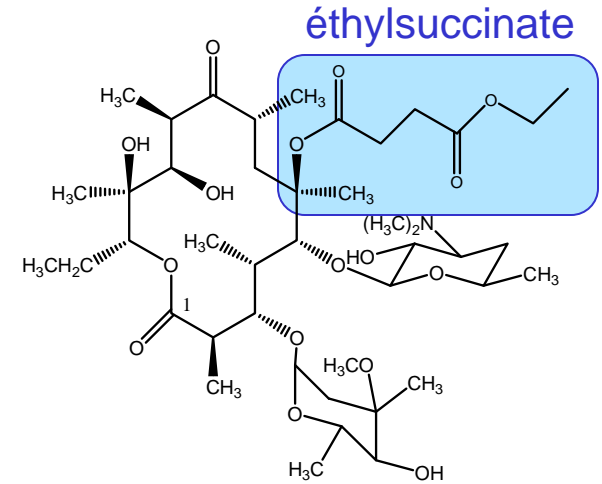
- Absorption

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

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

² 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)

Indications des kétolides

Initialement:

Sinusite/pharyngite

Exacerbations aiguës de bronchite chronique

Pneumonie communautaire



Aujourd'hui:

(Sinusite/pharyngite)



(Exacerbations aiguës de bronchite chronique)



Pneumonie communautaire





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

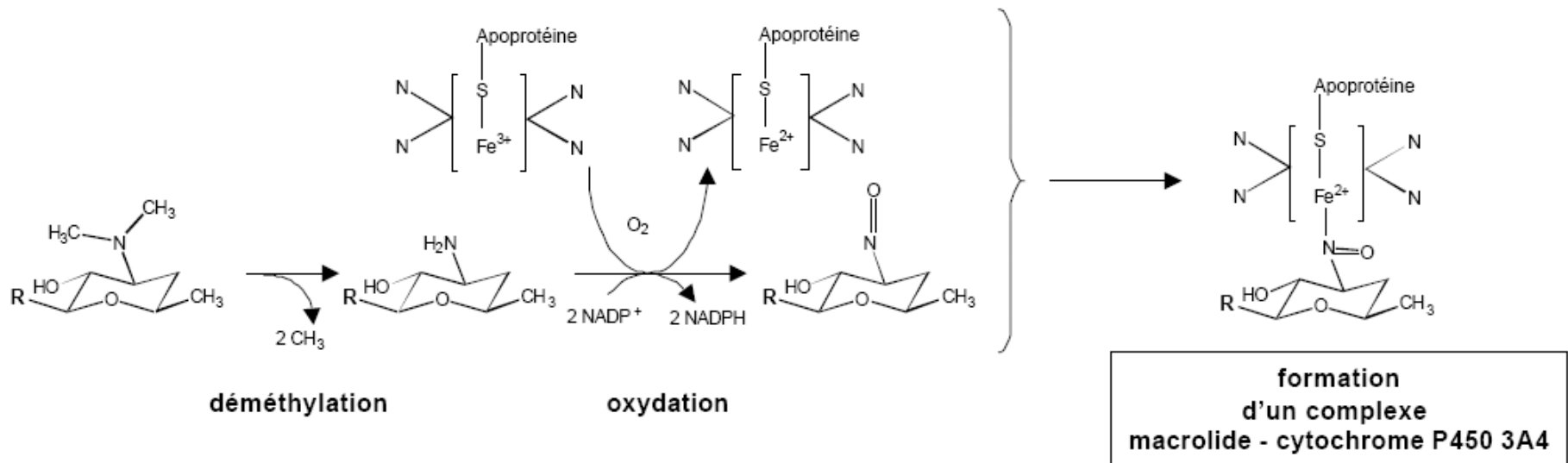
- indications restreintes à la pneumonie aux USA
- invitation à la prudence en Europe
- hépatotoxicité (hépatite fulminante)
- troubles de la vision
- pertes de conscience
- aggravation d'une *Myasthenia gravis*



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 P₄₅₀

érythromycine A

+ + + + + +

nb associations C.I.


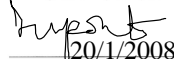
**clarithromycine
télithromycine
roxithromycine**


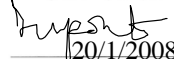
qq associations C.I.
nb interactions à surveiller


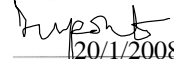
azithromycine

qq associations C.I.
qq interactions à surveiller

Pouvez vous justifier les prescriptions suivantes ?


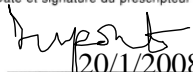
 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ erythromycine dt 1 bte 20 co 500 mg S/ 1 co <u>4X/jour</u> <u>en dehors des repas</u>
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles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

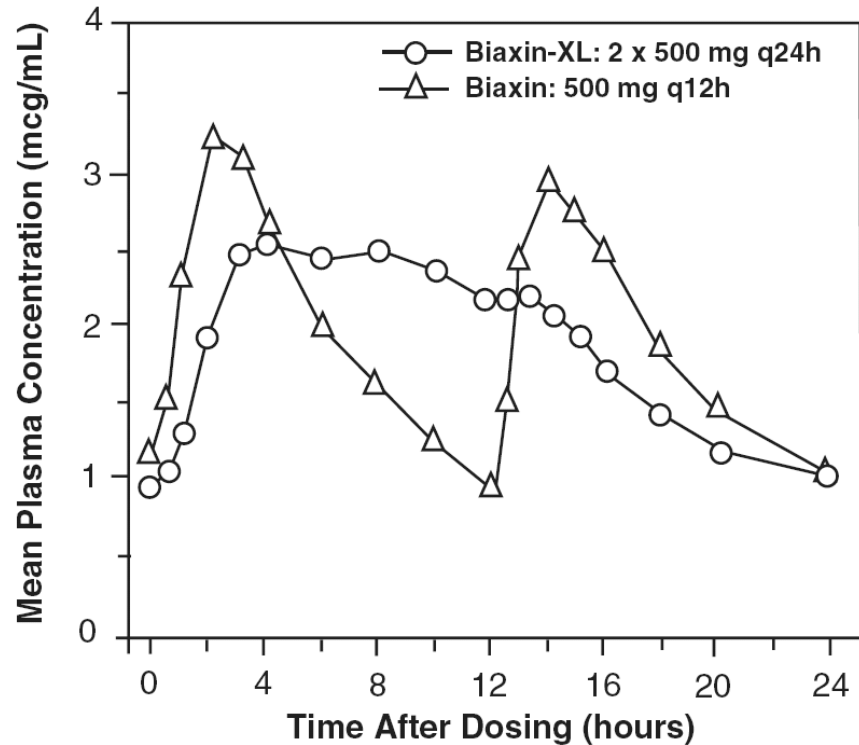
 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ azithromycine dt 1 bte <u>3</u> co 500 mg S/ 1 co <u>1X/jour</u> <u>à jeun</u>
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles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

Intérêt des formes retard ?

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

 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 S/ 2 co 1X/jour
Dr A. Dupont 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	

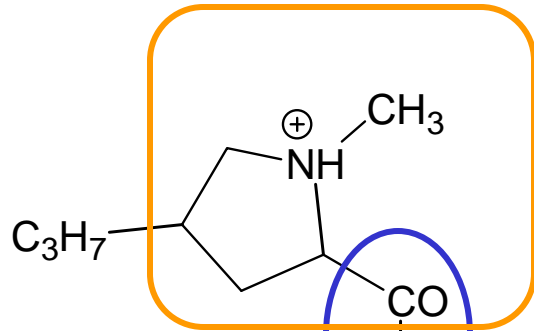
Steady-State Clarithromycin Plasma Concentration-Time Profiles



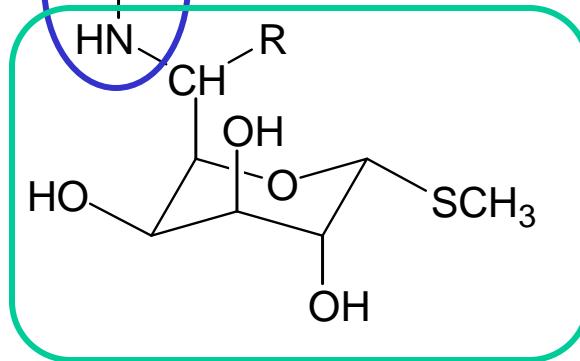
LINCOSAMIDES

Structure chimique

acide hygrique



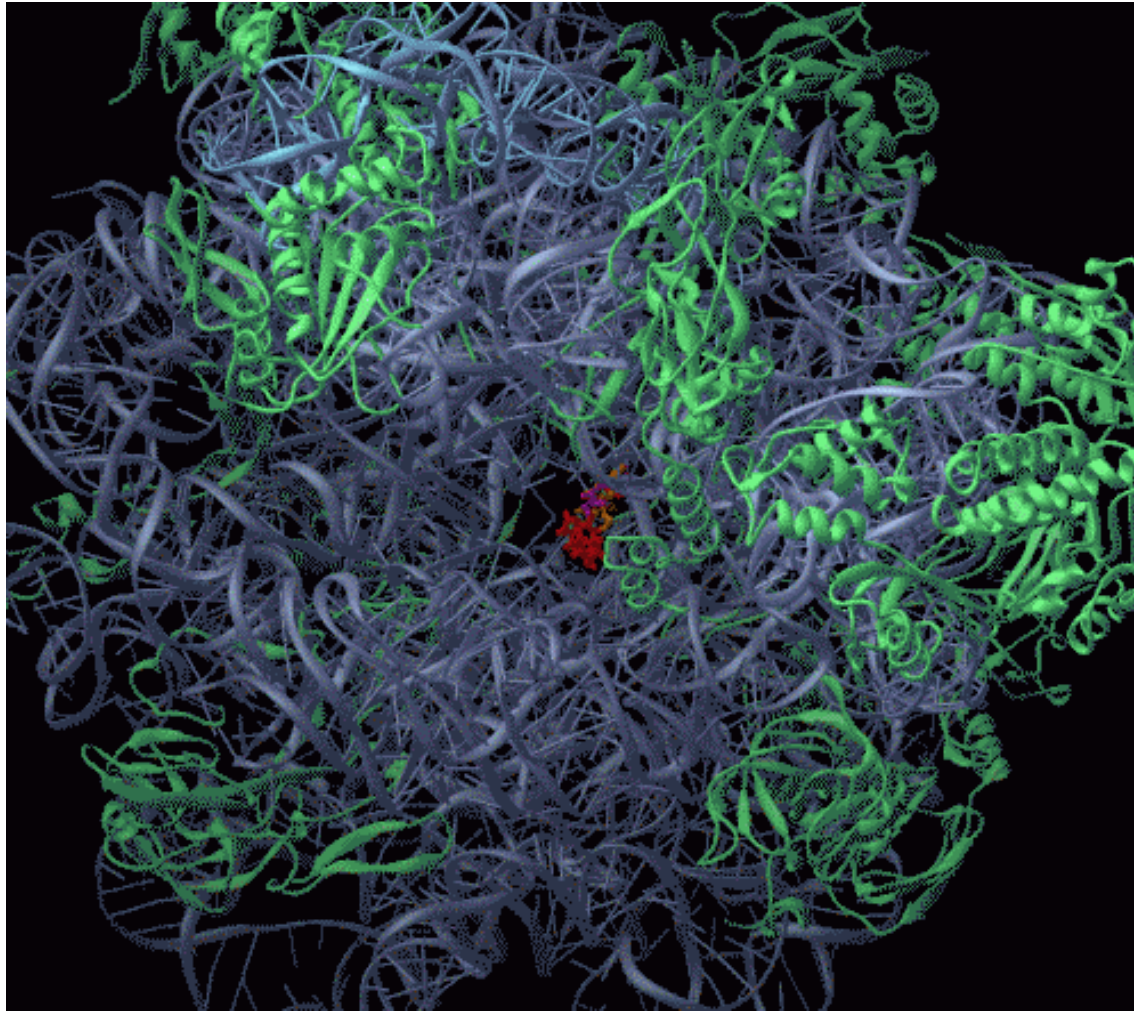
amide



6-amino-thio-octopyranoside

R = CHCH₃Cl clindamycine
R = CHCH₃OH 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

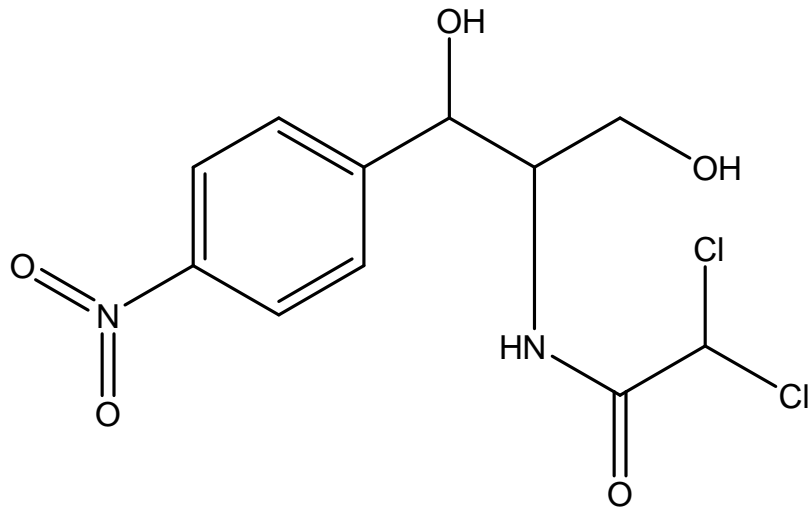
- alternative aux β -lactames chez les patients allergiques
(ne pas perdre de vue la résistance croisée avec les macrolides, phénotype MLS_B constitutif)
- infections de la peau, de l'os et des tissus mous
- infections impliquant des Gram(+) et des anaérobies (abcès)

Effets secondaires

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

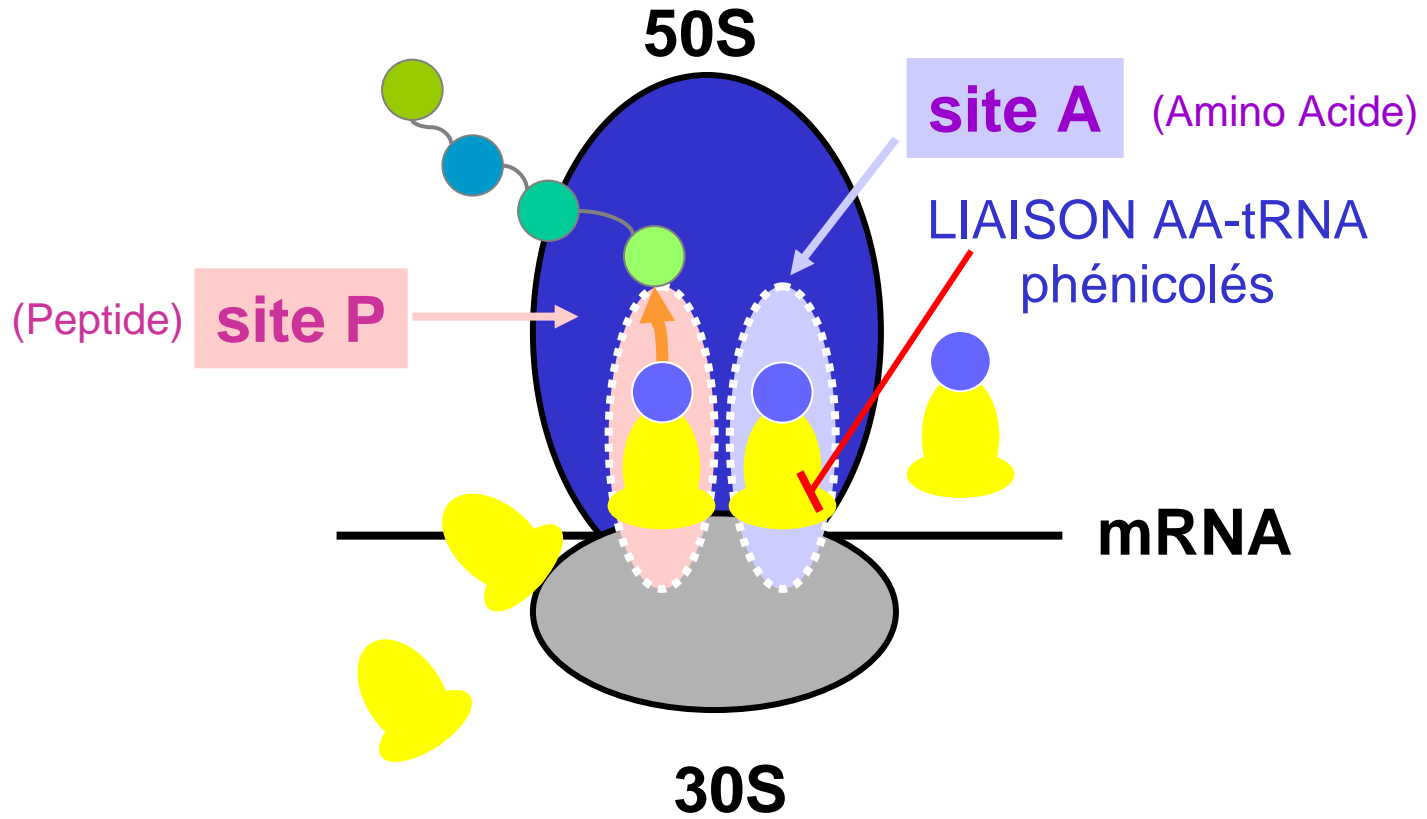
PHENICOLES

Structure chimique



chloramphénicol

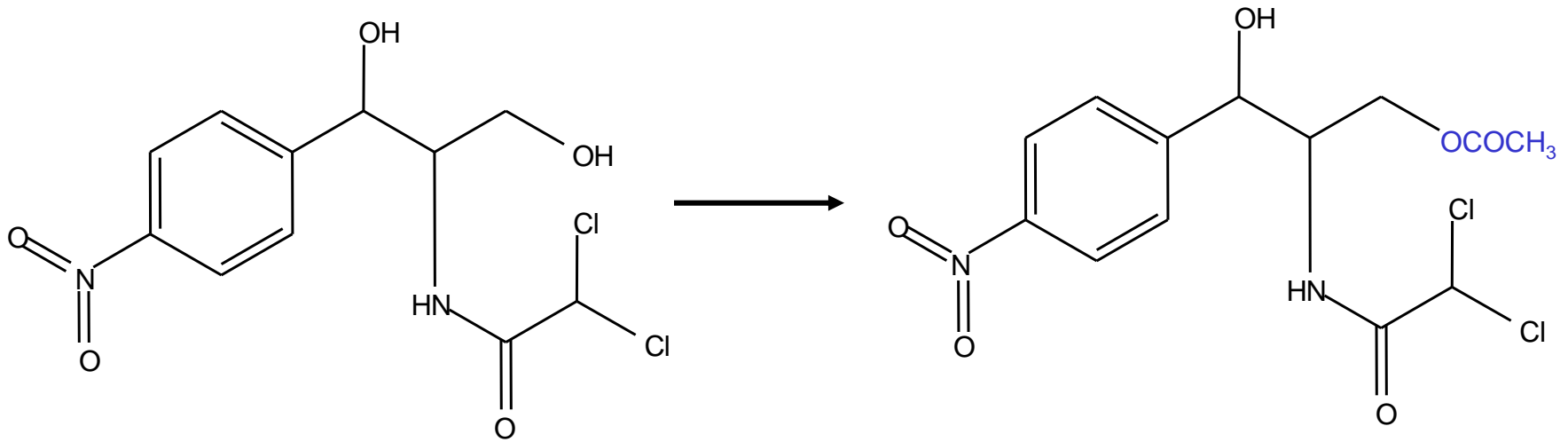
Mécanisme d'action



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

Résistance

- Inactivation enzymatique par acétylation



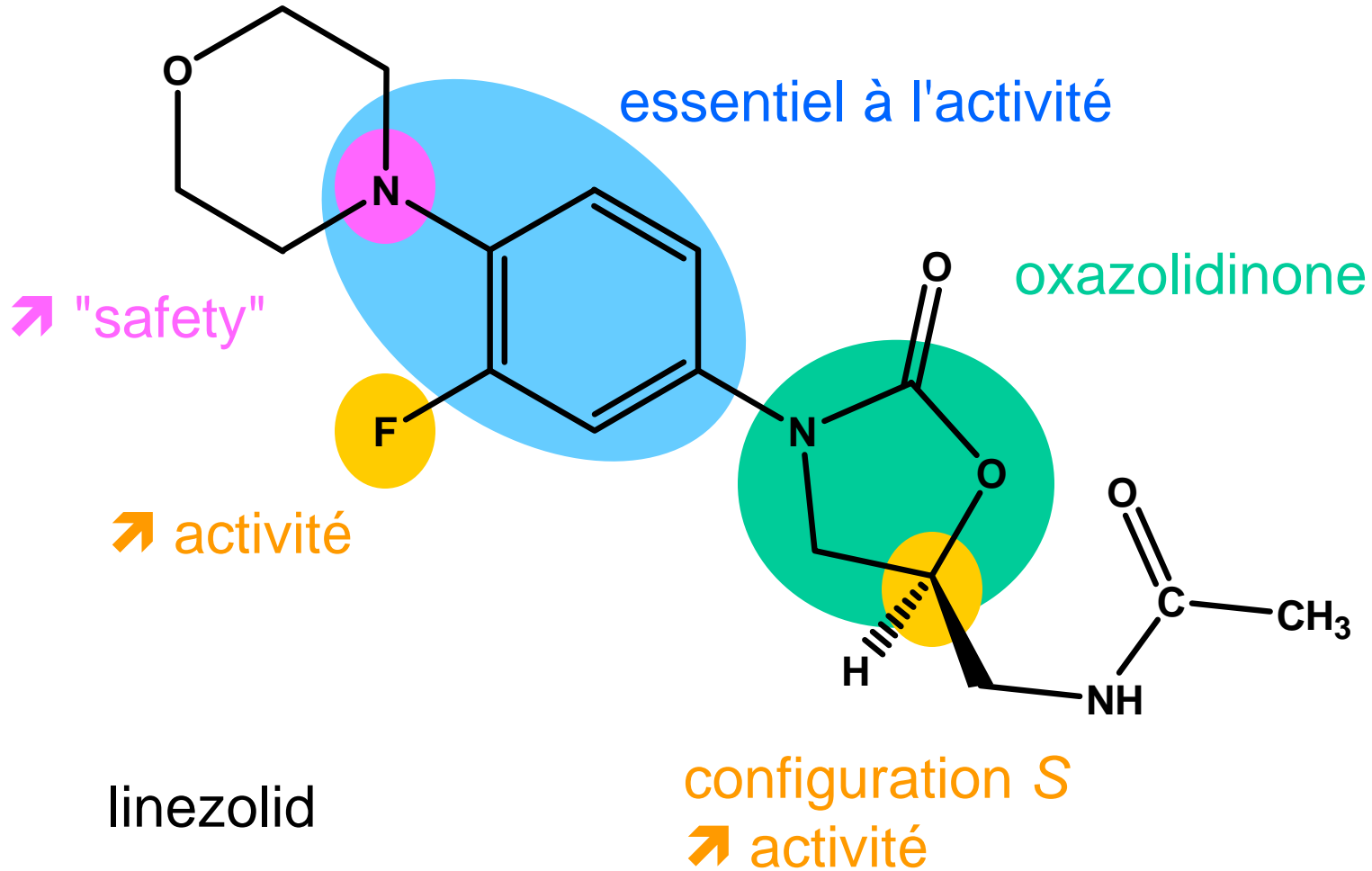
- Efflux actif par les pompes à large spectre des Gram (-)

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

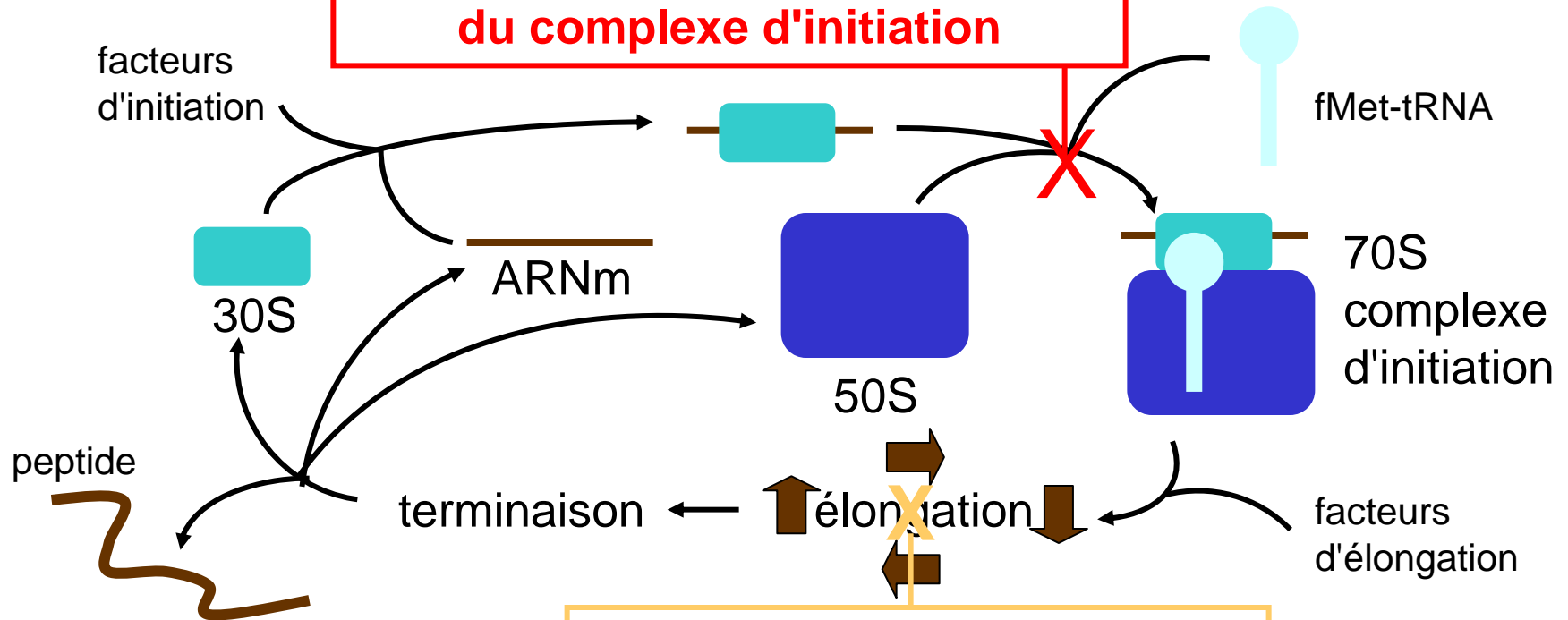
OXAZOLIDINONES

Structure chimique



Mécanisme d'action

les oxazolidinones se lient à 50S et empêchent la formation du complexe d'initiation



cible différente
➔ pas
• d'antagonisme
• de cross-résistance

macrolides
lincosamides
tetracyclines

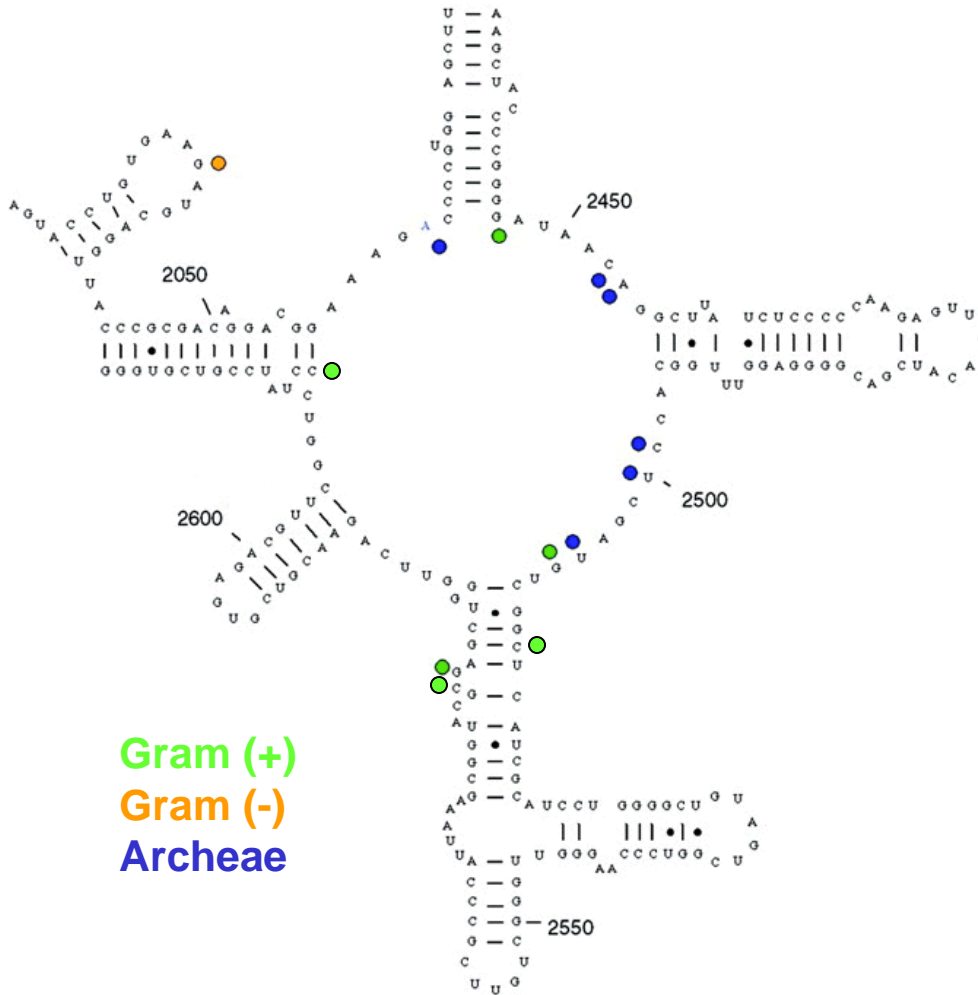
chloramphenicol
aminoglycosides

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*

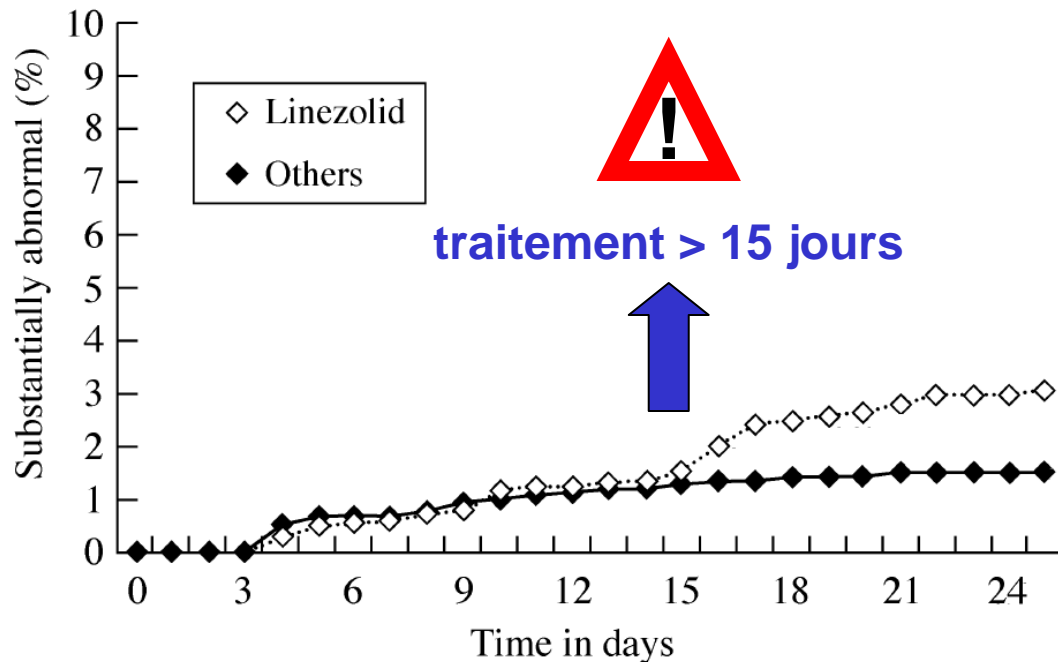
Dosage	Peak Serum Concentration	Trough Serum Concentration	AUC	Serum Elimination Half-Life
	$\mu\text{g/mL}$		$\mu\text{g} \times \text{h per mL}$	<i>h</i>
400 mg orally every 12 h	11.00 ± 4.37	3.08 ± 2.25	73.40 ± 33.50	4.69 ± 1.70
600 mg orally every 12 h	21.20 ± 5.78	6.15 ± 2.94	138.00 ± 42.10	5.40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

* Values presented with plus/minus signs are means ± 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).

Effets secondaires sévères du linezolid

Cas de neuropathie rapportés dans la littérature

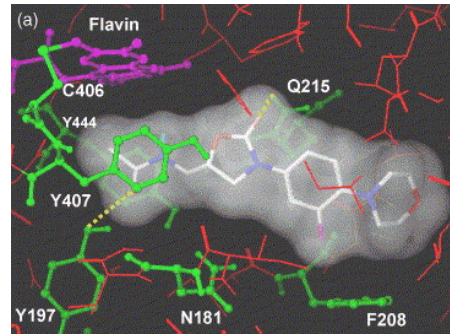
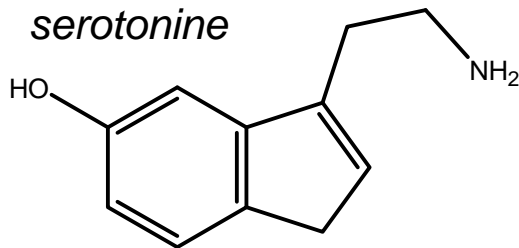
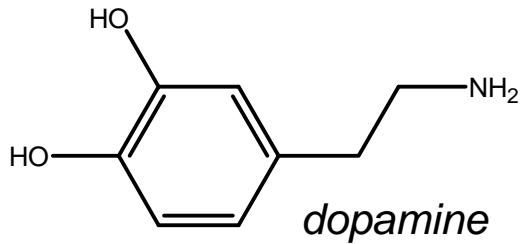
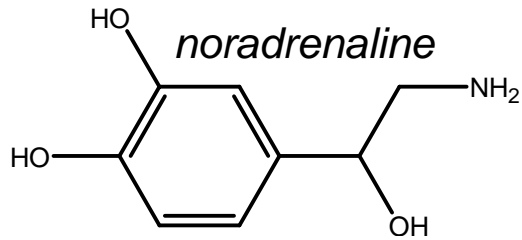
Infection (n)	Months of therapy	Side-effect	Linezolid discontinued	Resolution (follow-up, months)
MRSA (1)	6	SLPPN	Yes	No (2)
*(3)	Mean 3-2	PN NOS	2 of 3	*(*)
MRSA (1)	6	SLPPN/ON	Yes	ON yes, PN no (5)
MRSA (2)	10	ON	Yes	1 yes (9), 1 partial (6)
Nocardia (1)	4	PN NOS	Yes	Yes (*)
NTM/nocardia (5)	Mean 6-4	SLPPN	2 of 5	1 of 5 (*)
MDR TB (1)	*	*	No	*(17)
<i>Nocardia farcinica</i> (1)	4	ON	Yes	Yes (8)
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	6	SLPPN	Yes	No
NTM (1)	*	PPN NOS	Yes	No (?)
NTM (1)	7	PN NOS	*	*
Nocardia (1)	6	PPN NOS	*	*
MRSA (1)	12	PN, ataxia	No	No (*)
MRSA (1)	3	PN NOS	*	*

*Data not provided. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, NTM=non-tuberculous mycobacteria, SLPPN=stocking-like painful peripheral neuropathy, PN NOS=peripheral neuropathy not otherwise specified, ON=optic neuropathy, PPN NOS=painful peripheral neuropathy location not specified.

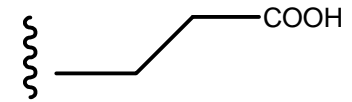


traitement > 28 jours

Interactions du linezolid



~~Mono Amino Oxydase
A & B~~

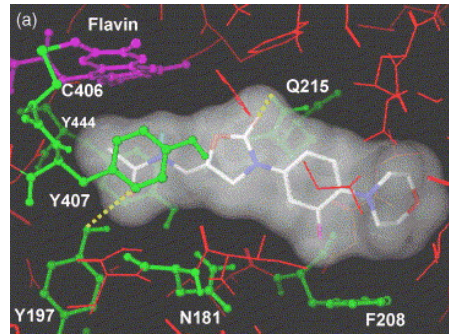
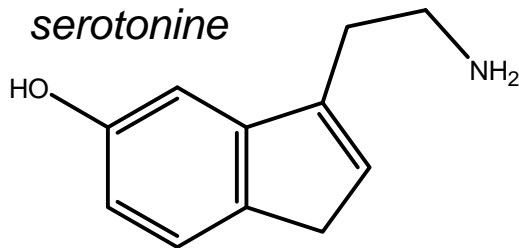
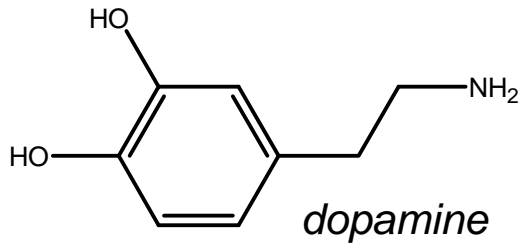
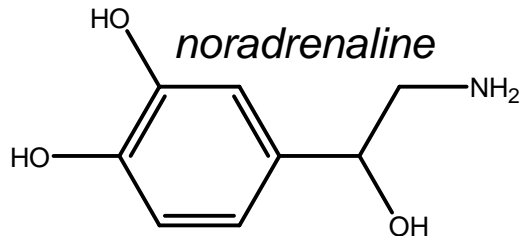


linezolid

SYNDROME SEROTONINERGIQUE

hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)

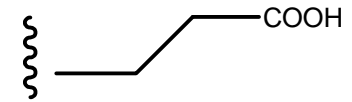
Interactions du linezolid



~~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



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

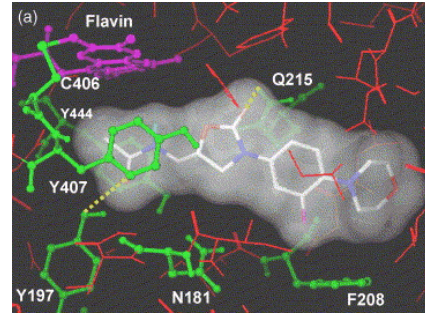
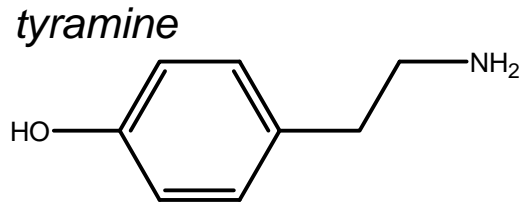
Anti-psychotiques

clozapine
olanzapine
risperidone
lithium

Antitussifs

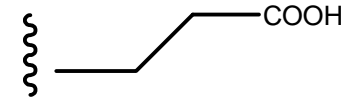
dextrométhorphan
codéine

Interactions du linezolid



Mono Amino Oxydase

A & B



linezolid

hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)

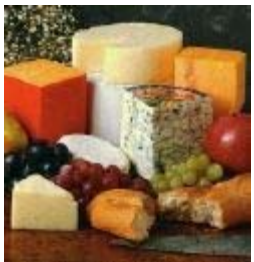


**Association avec les aliments
riches en tyramine**



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

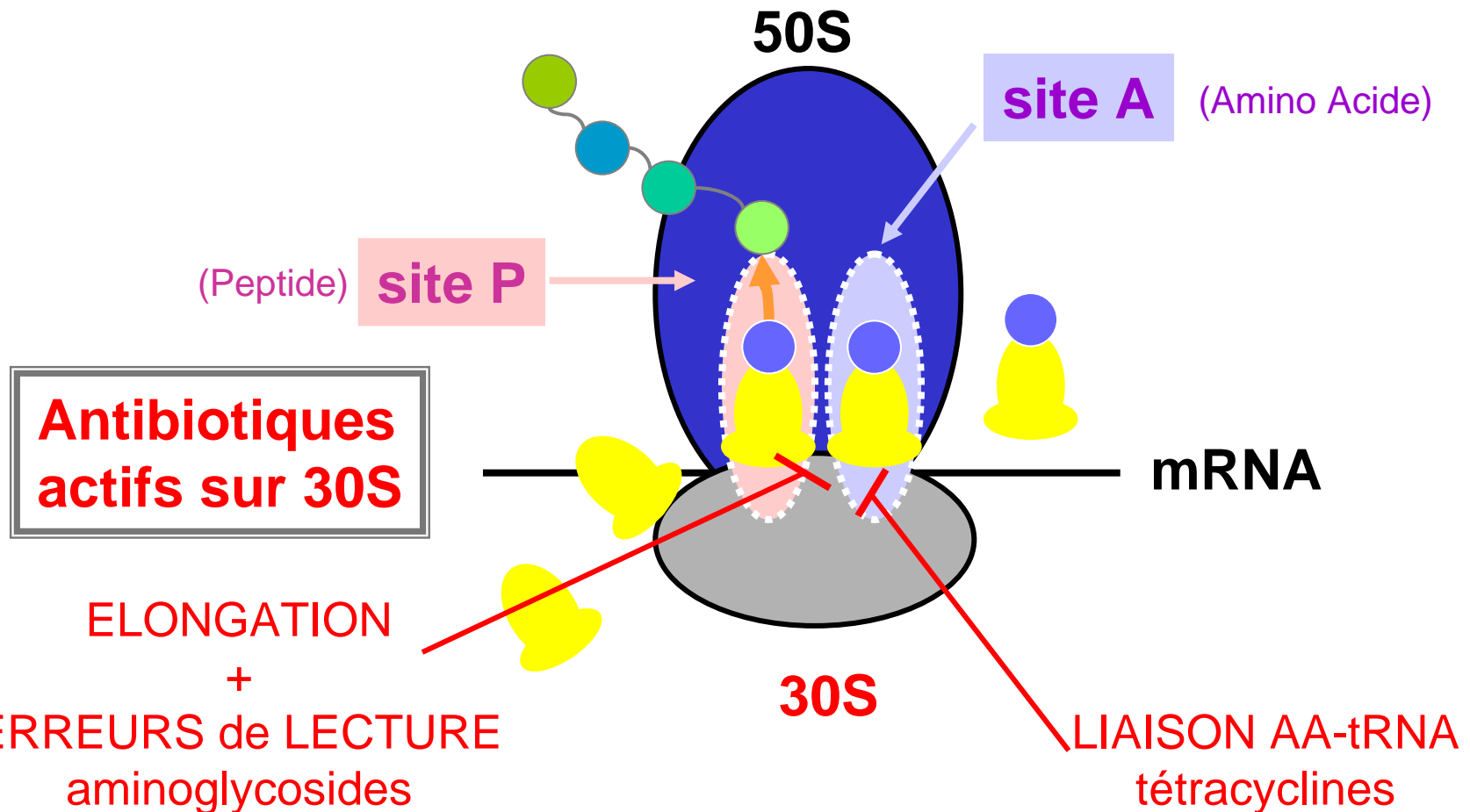


raisin



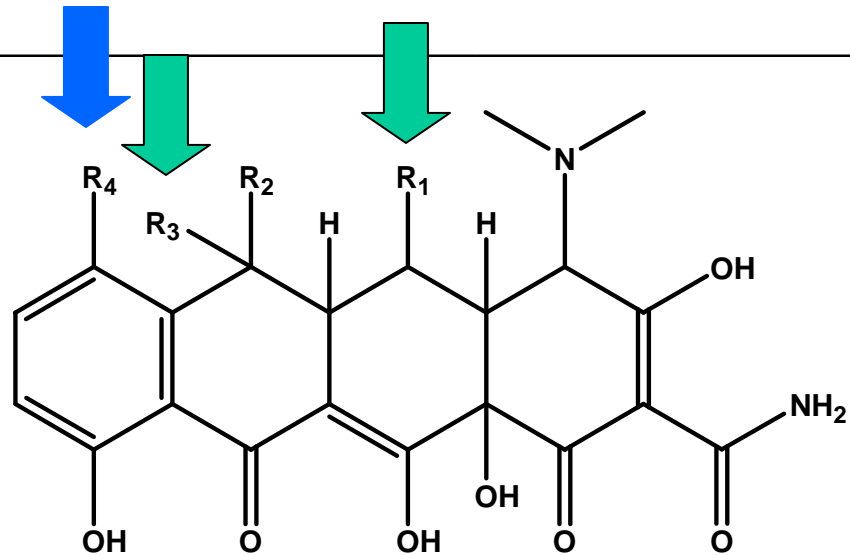
choucroute

Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques



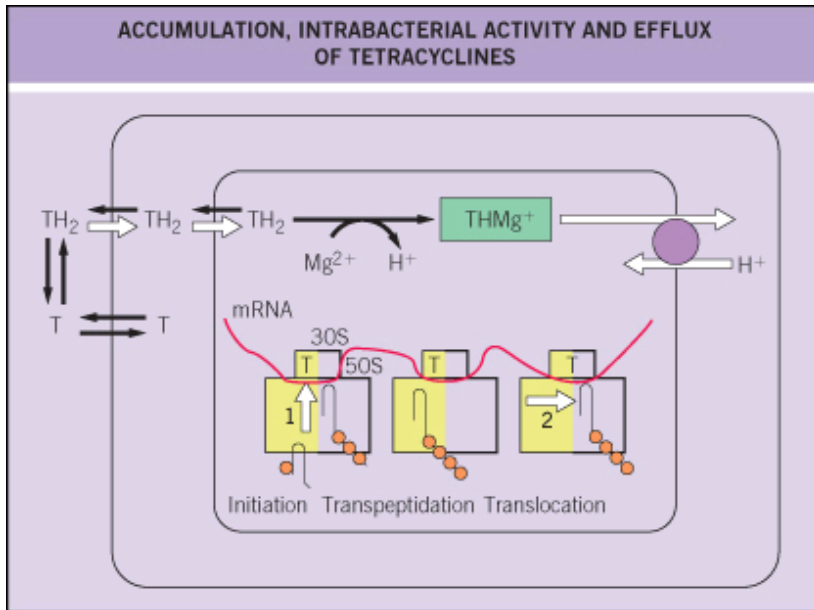
TETRA- et GLYCYL-CYCLINES

Structure chimique des tétracyclines



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

Mode d'action



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

- pénétration dans la bactérie
- piégeage sous forme de sel de Mg²⁺ (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

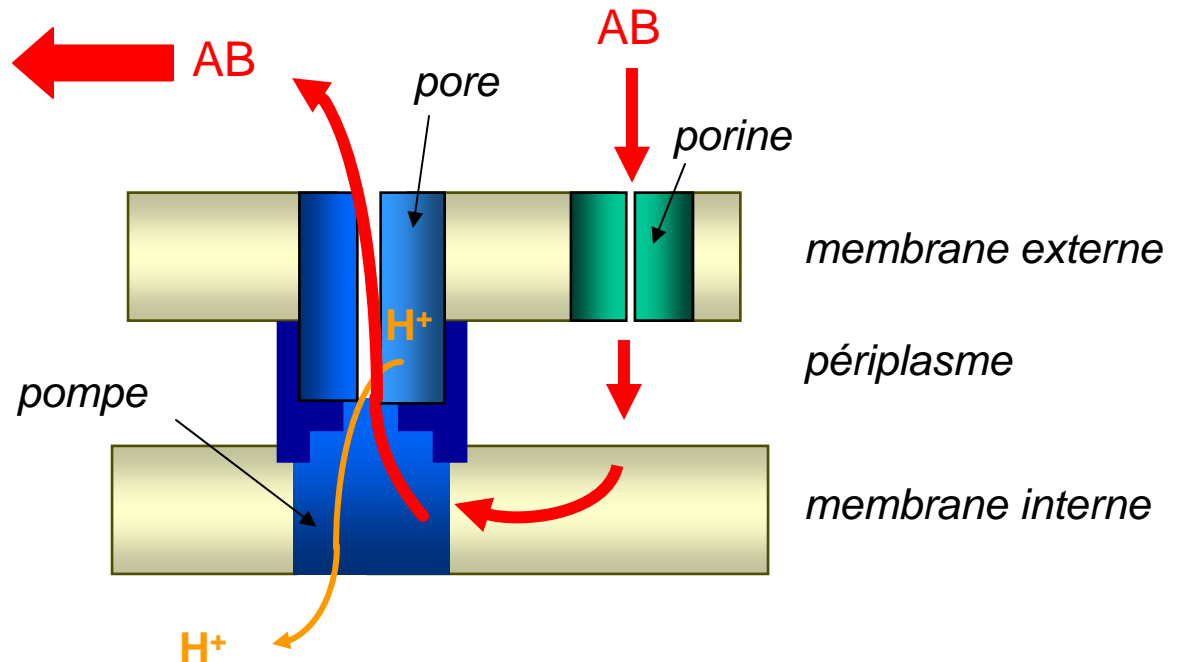
Capacité d'interaction également avec les ribosomes de parasites et de cellules eucaryotes dans une moindre mesure

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

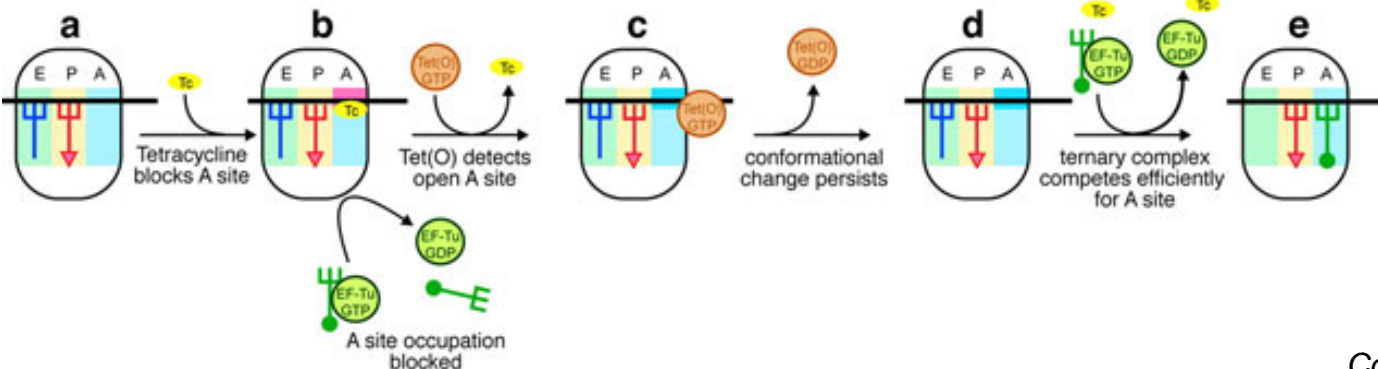
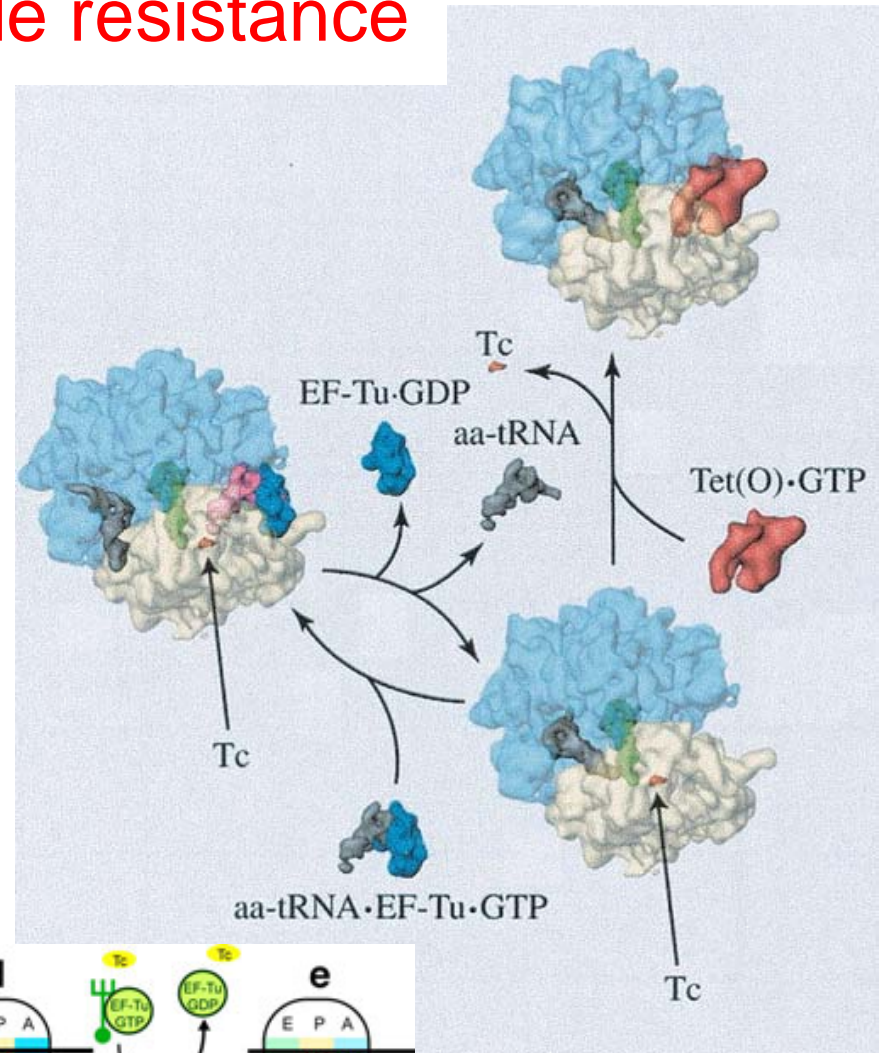
Exemple: la pompe AcrAB-TolC de *E. coli*

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



Mécanismes de résistance

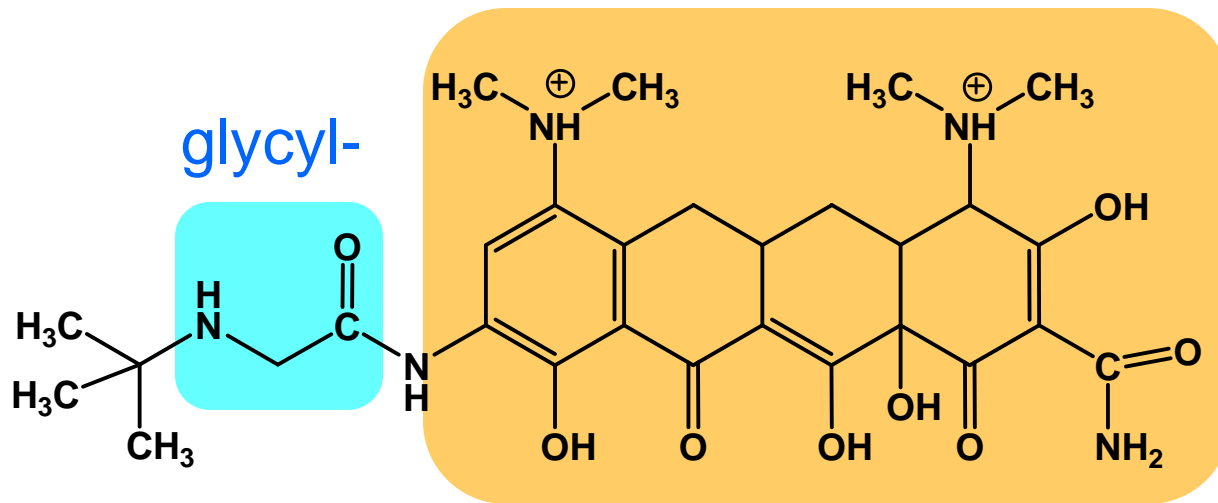
- protection ribosomiale
- production de protéines cytoplasmiques capables de déloger les tétracyclines de leur cible



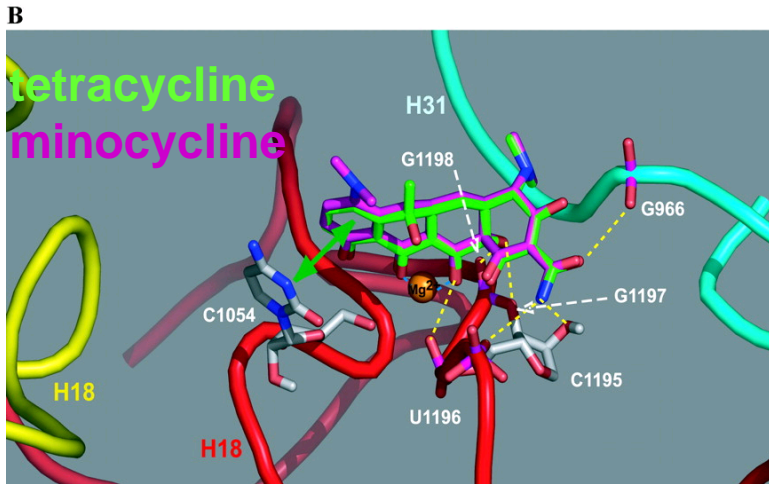
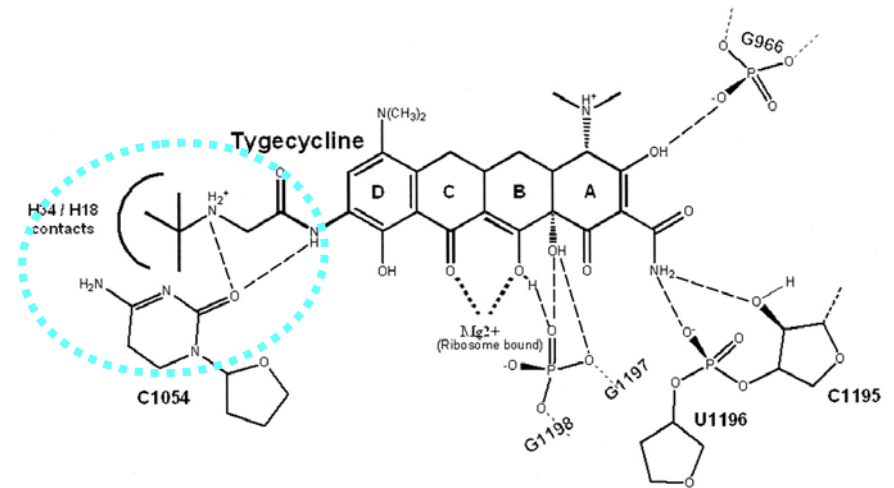
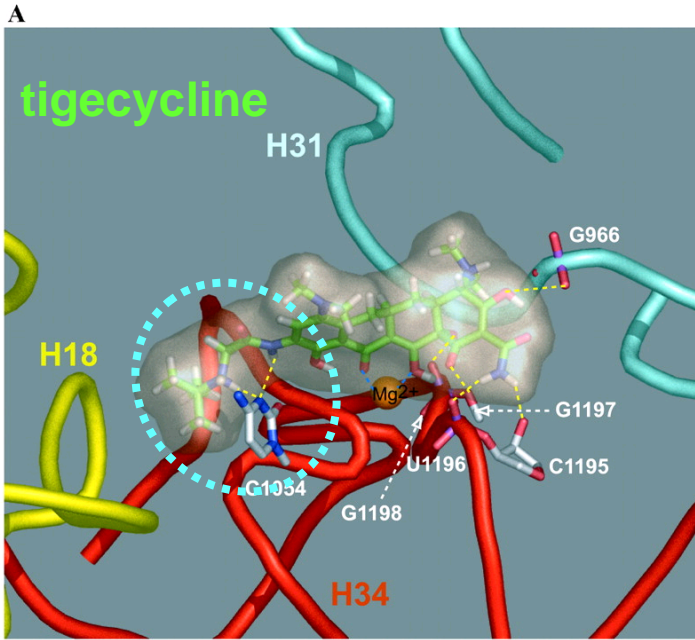
Et les glycylicines ?

tigécycline

minocycline



glycylycyclines : action et résistance



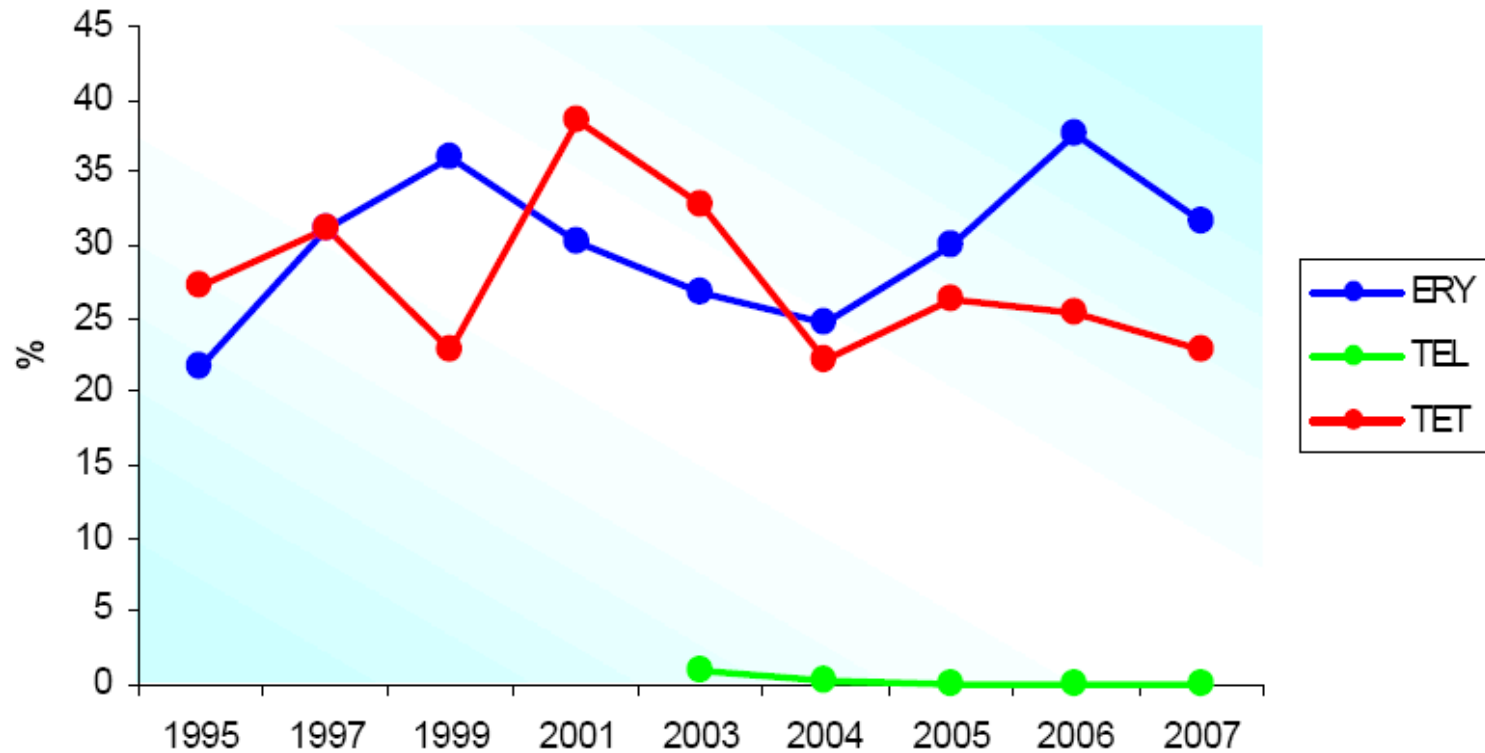
- Même site de liaison que les tétracyclines (16S RNA du ribosome) mais site d'interaction supplémentaire
- Non affecté par la résistance due à
 - protection ribosomale
 - pompes à efflux spécifiques aux tétracyclines (Tet), mais reste sensible aux pompes à efflux large spectre (MexXY de *P. aeruginosa*)

Epidémiologie de la résistance aux tétracyclines en Belgique

Evolution au cours des dernières années

(souches non invasives de streptocoques)

MLS+TET



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



- glycylicyclines: 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

tigecycline 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

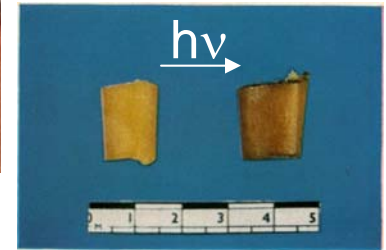
- Elimination

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



J Clin Pathol. (1962) 15:112–115.

- 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
- 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)




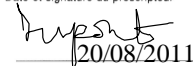
Prendre à distance des aliments ou médicaments qui en contiennent

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: Madame A.B.	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ doxycycline dt 1 bte 10 co 100 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  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



AMINOGLYCOSIDES

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



streptomyces griseaeus



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](#)



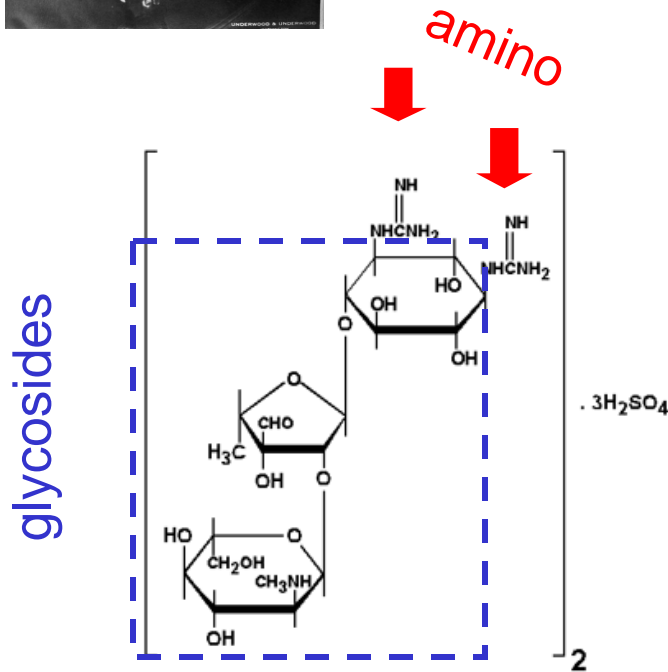
From the point of view of human benefit, never was a Nobel prize so justifiably awarded as was the award to Selman Waksman for the discovery of streptomycin and other antibiotics produced from *Streptomyces spp.* Waksman and his talented team (many of whom went on to make important antibiotic discoveries 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>

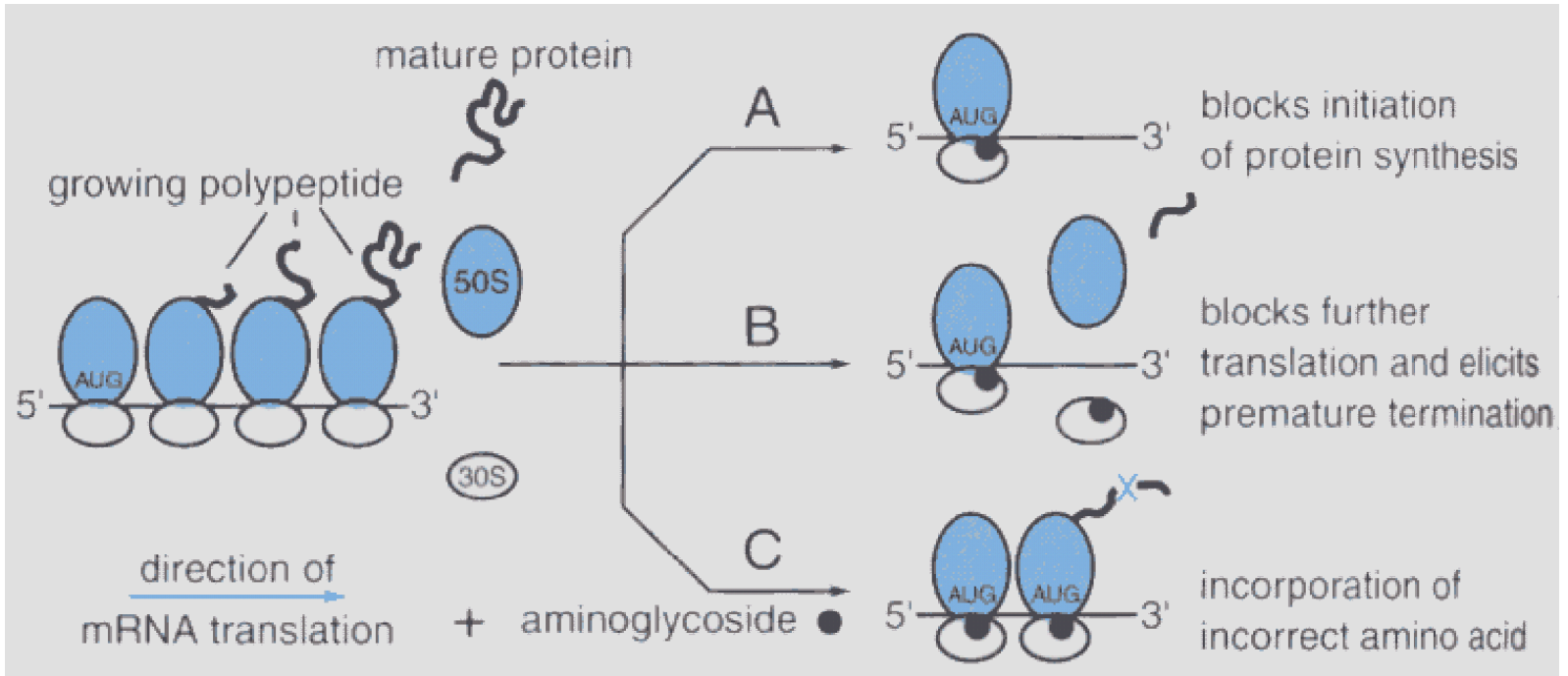
Streptomycine: propriétés générales



- 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 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

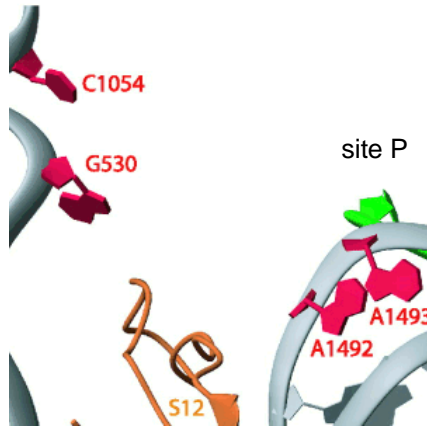


Effects of aminoglycosides on protein synthesis.

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.

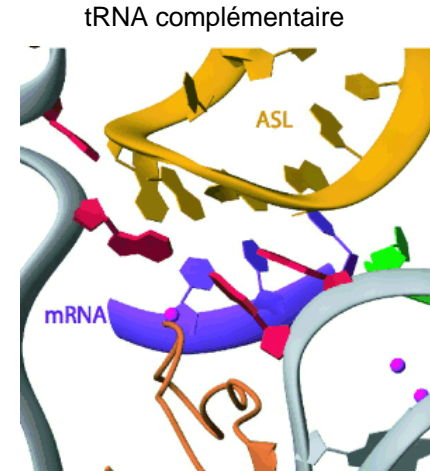
Comment les aminoglycosides induisent-ils des erreurs de lecture ?

contrôle



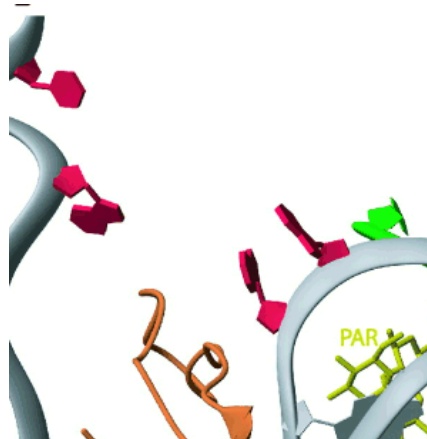
déformation
énergie-
dépendante
(GTP)

et protrusion de
A1492 et A1493
uniquement si
l'appariement mRNA
– tRNA est correct



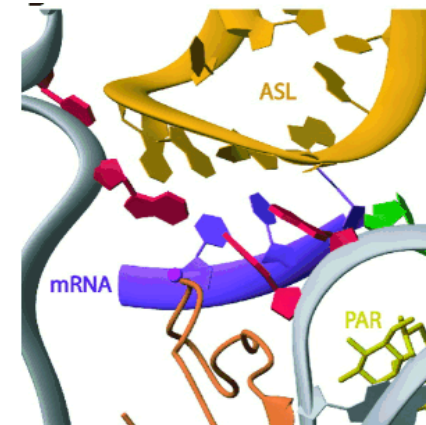
le code est
confirmé !!

en présence d'un
aminoglycoside



la liaison de l'aminoglycoside
induit la même déformation et la
protrusion de A1492 et A1493 sans
besoin d'énergie

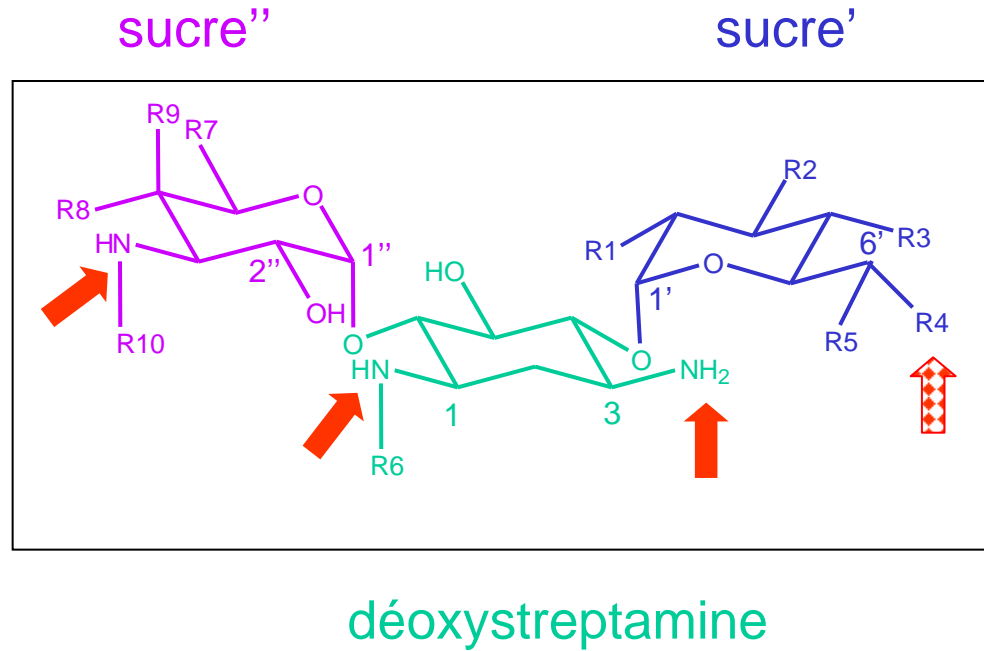
l'appariement sera
toujours considéré
comme correct



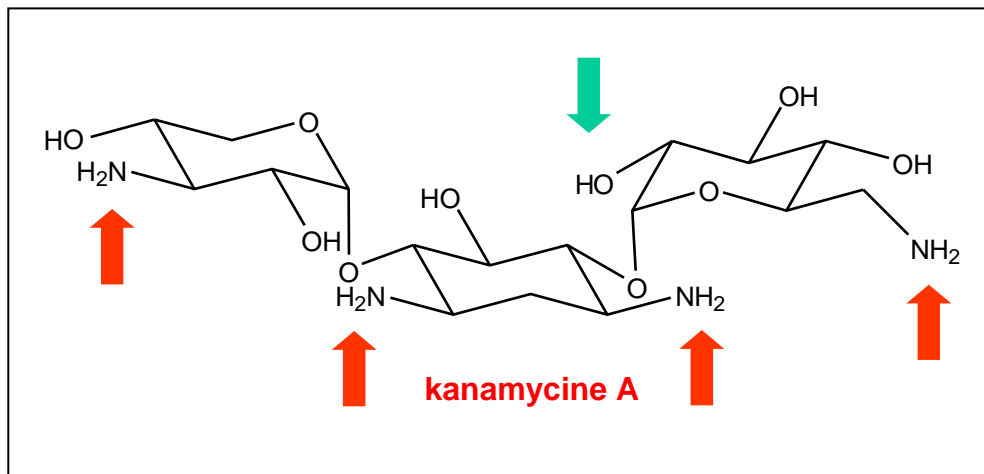
le code sera
"confirmé" mais
l'appariement ne sera
pas nécessairement
correct
(erreur sur le tRNA...)

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

Logique du développement à partir des années '60

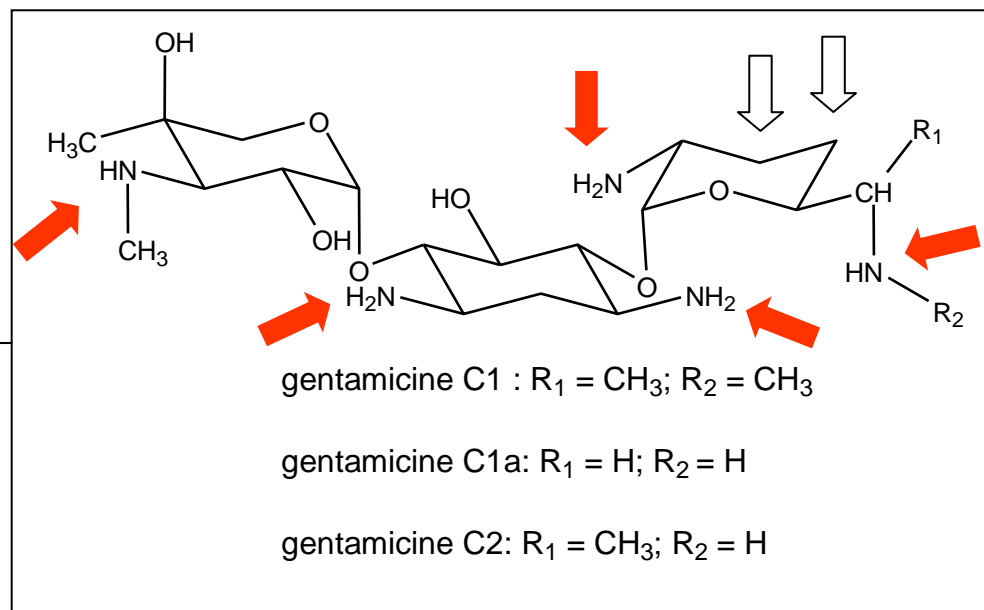


Logique du développement à partir des années '60



- 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 adenylation des hydroxyles
 - acétylation des amines

- imperméabilisation

 - réduction de pénétration chez les staphylocoques

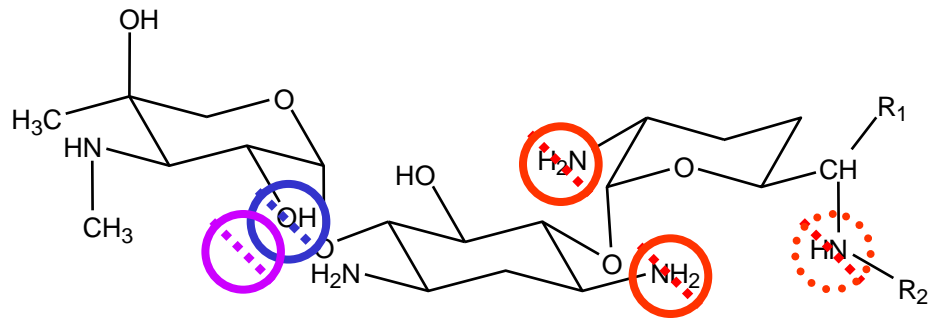
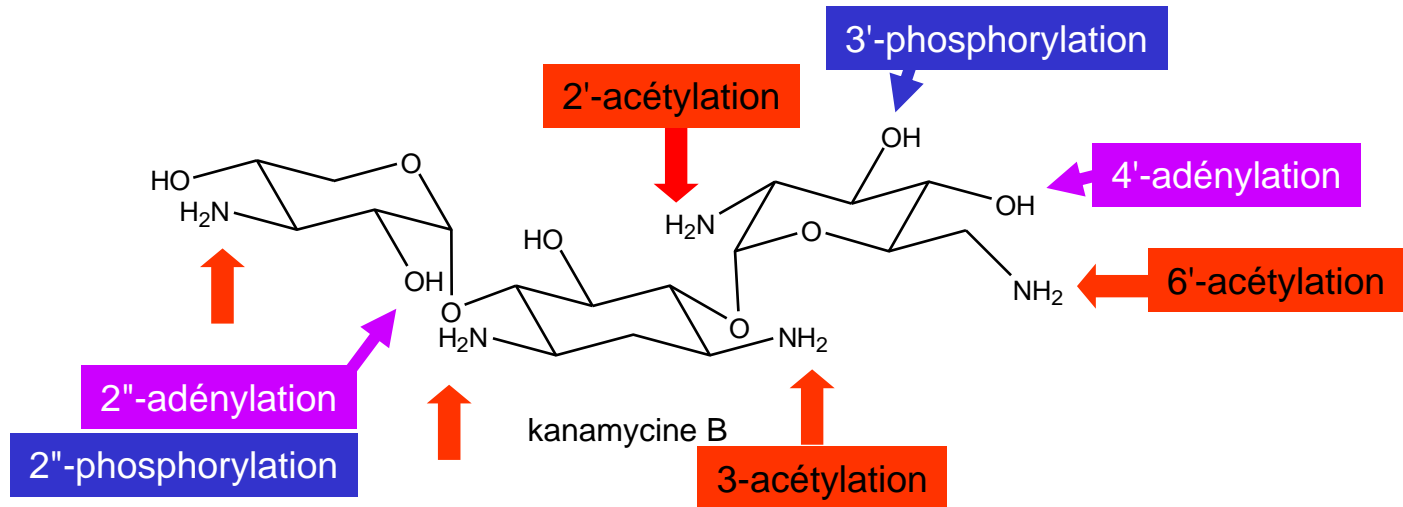
 - efflux actif chez *Pseudomonas*

 - (résistance croisée avec fluoroquinolones et certaines céphalosporines)

- modification de la cible par méthylation

 - méthylases plasmidiques chez les entérobactéries,
risque de dissémination rapide !

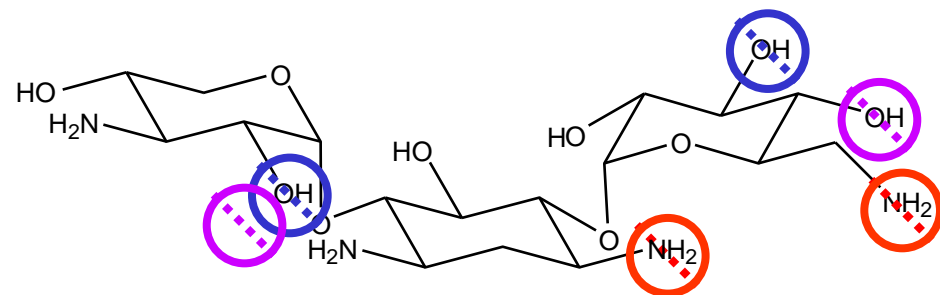
Mais ... émergence rapide de résistance par inactivation enzymatique...



gentamicine C1 : R₁ = CH₃; R₂ = CH₃

gentamicine C1a: R₁ = H; R₂ = H

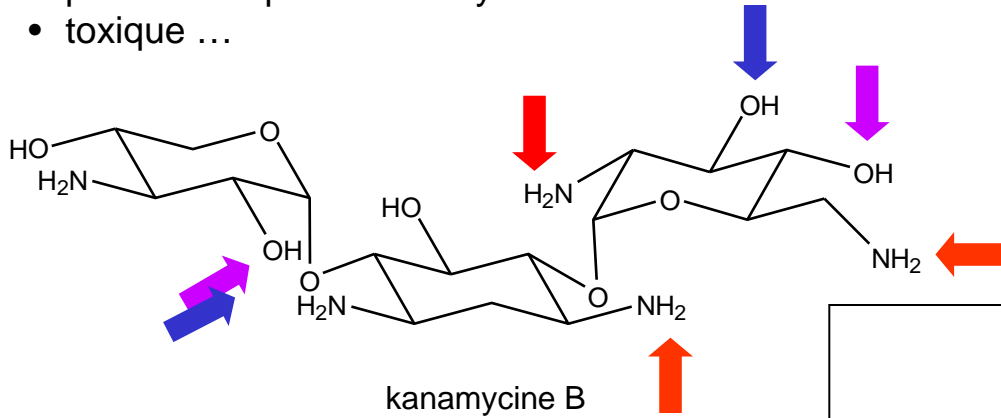
gentamicine C2: R₁ = CH₃; R₂ = H



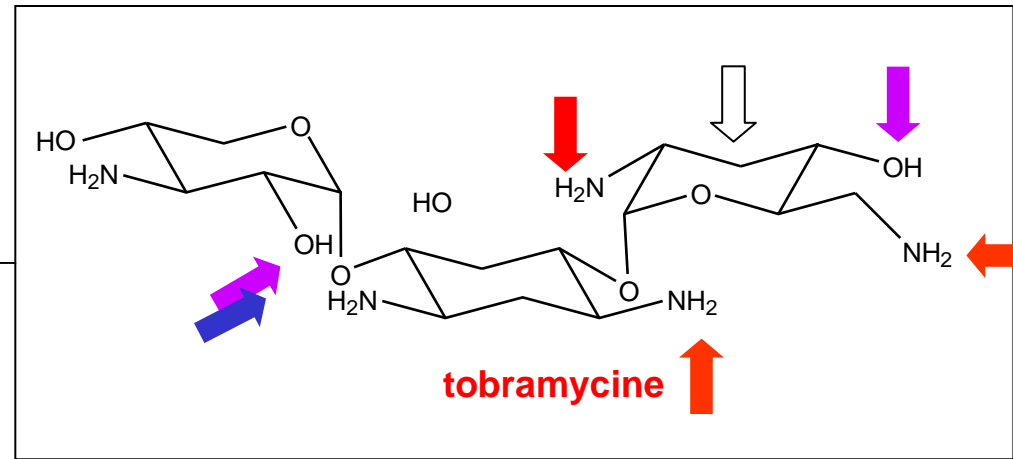
kanamycine A

L'évolution...

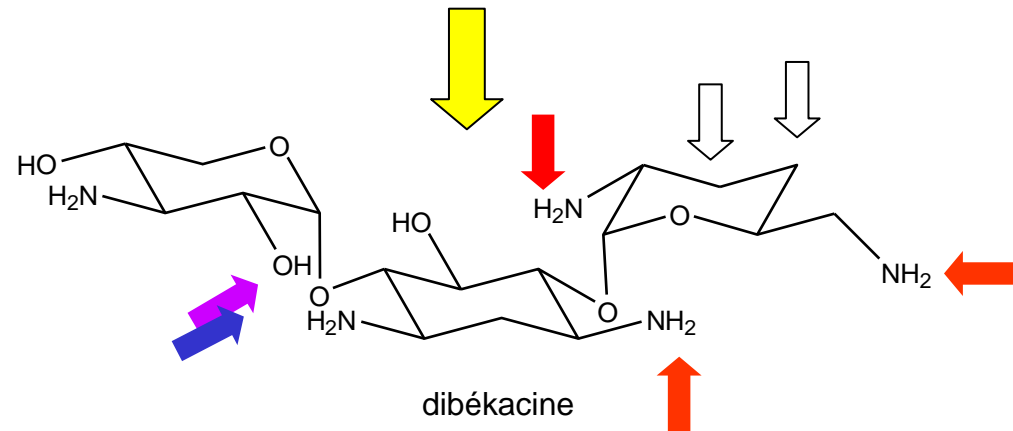
- plus active que la kanamycine A
- toxique ...



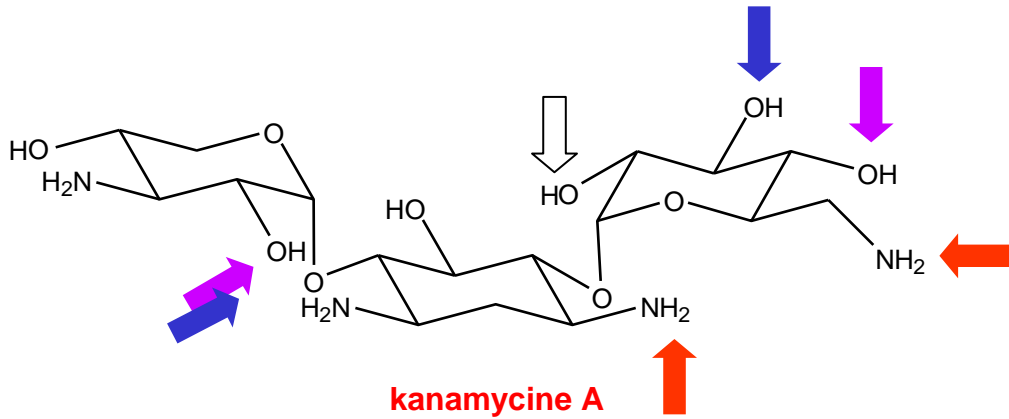
- (un peu) à moins toxique
- active sur les souches product. de 3'phosphotransférase (rares)
- plus active sur *Pseudomonas*
- gros succès clinique (1975-1995)



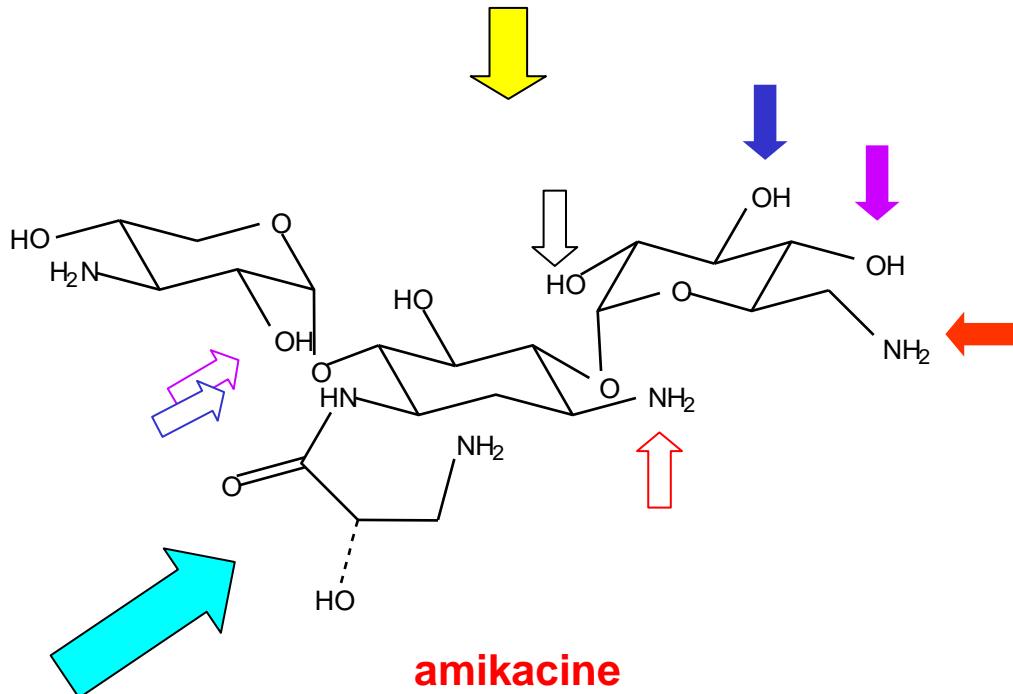
- (un peu) plus toxique
- active sur les souches product. de 3'phospho- et 4'adénylyl transférases (rares)
- MAIS pas d'avantage sur *Pseudomonas*
- moins active sur *Serratia*
- très faible succès clinique (1975-1995)



L'évolution...



- activité raisonnable
- toxicité modérée



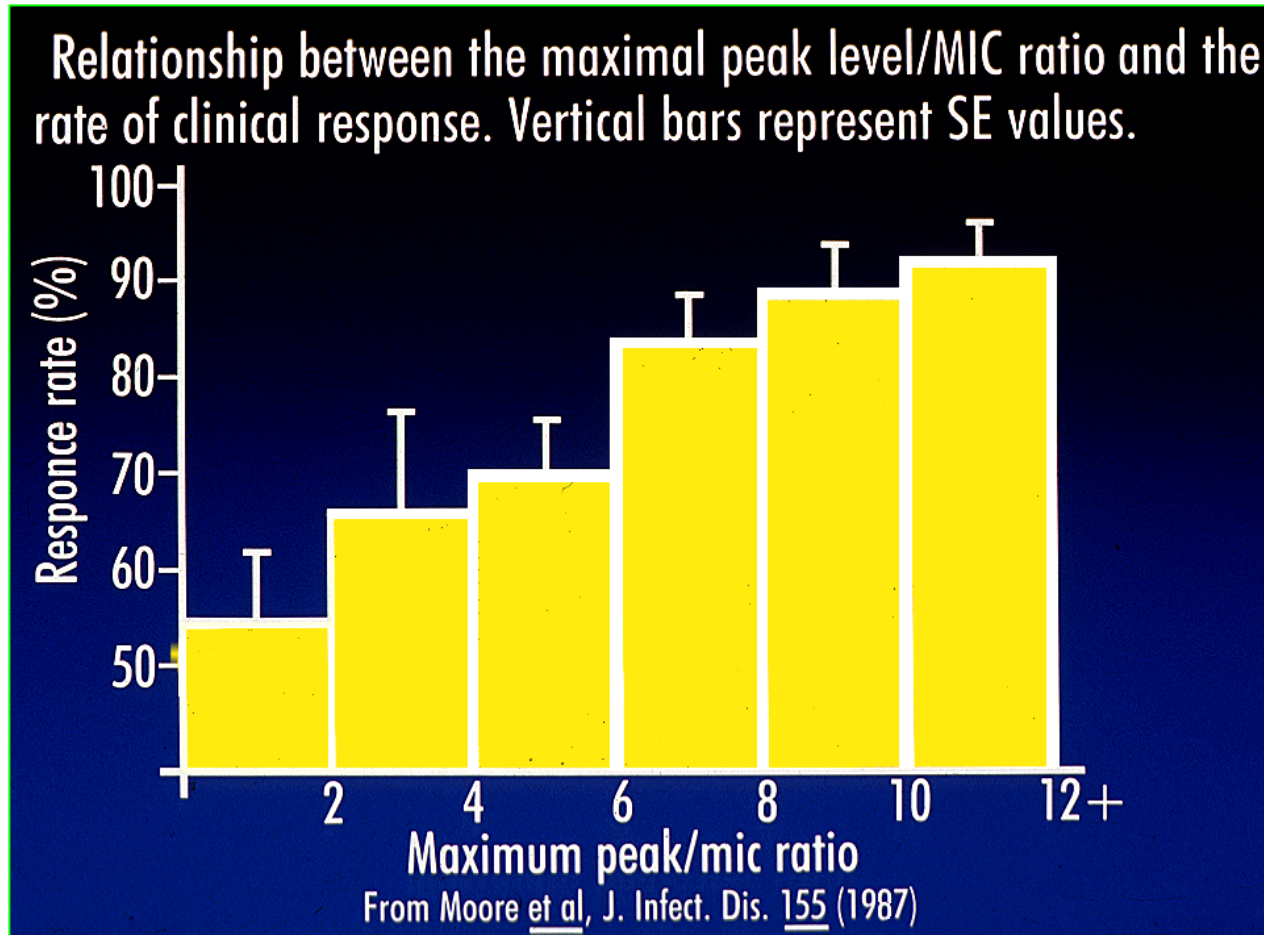
- activité raisonnable
- toxicité (plus) faible
- activité souches résistantes (2", 3; fréquentes) et insensible en 2' (fréquent)
- ➔ très grand succès clinique depuis les années 85

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
-

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, β -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:

- + β -lactame (combinaison synergique): endocardite à entérocoque
- en trithérapie: tuberculose

- administration non parentérale:

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



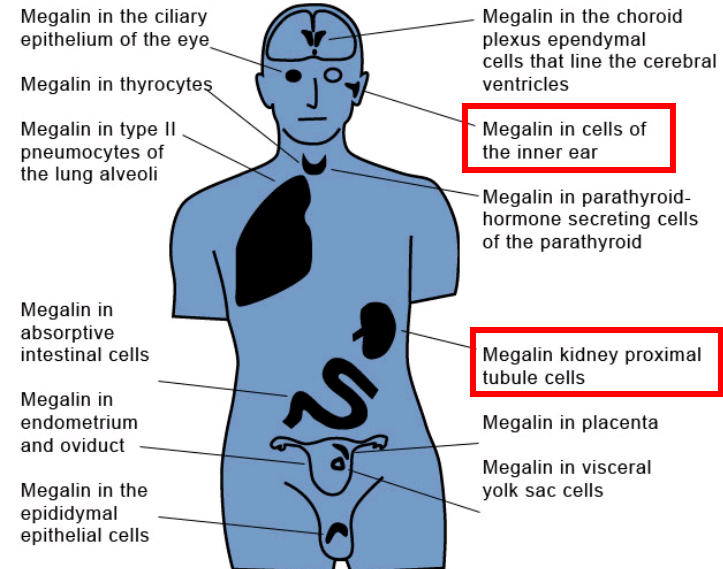
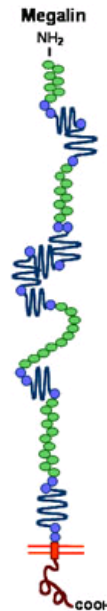
Toxicité auditive !
Pas de goutte otique
contenant ces médicaments
sans avis médical!

Effets secondaires

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

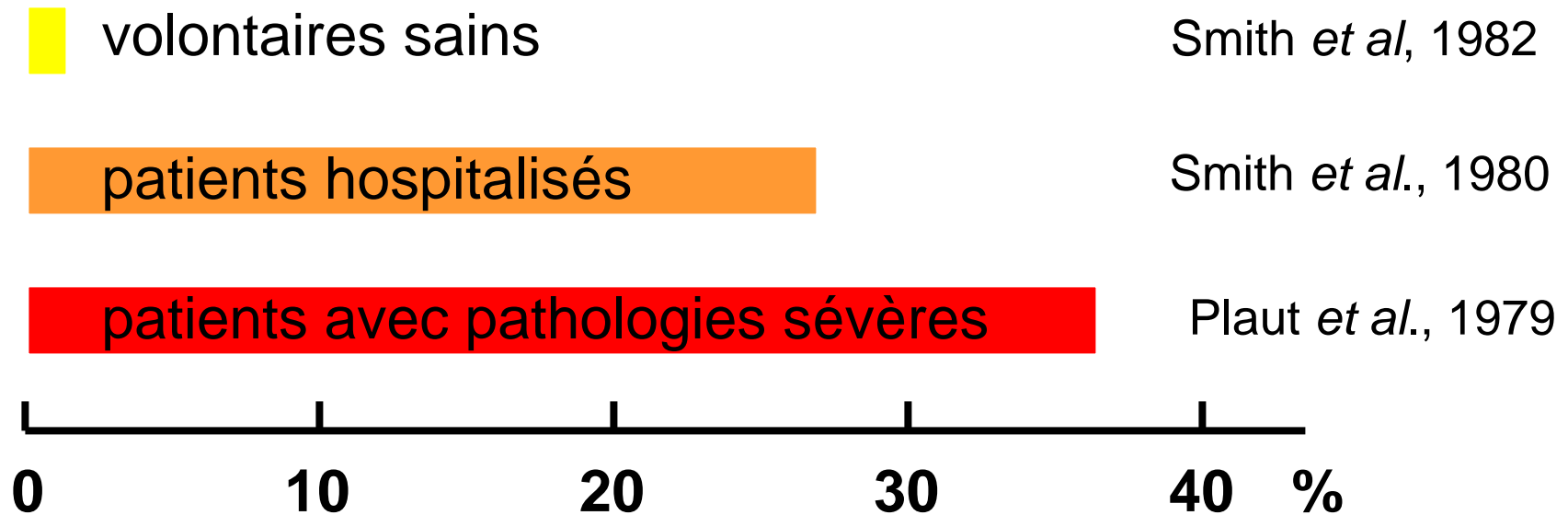
Capture par endocytose

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

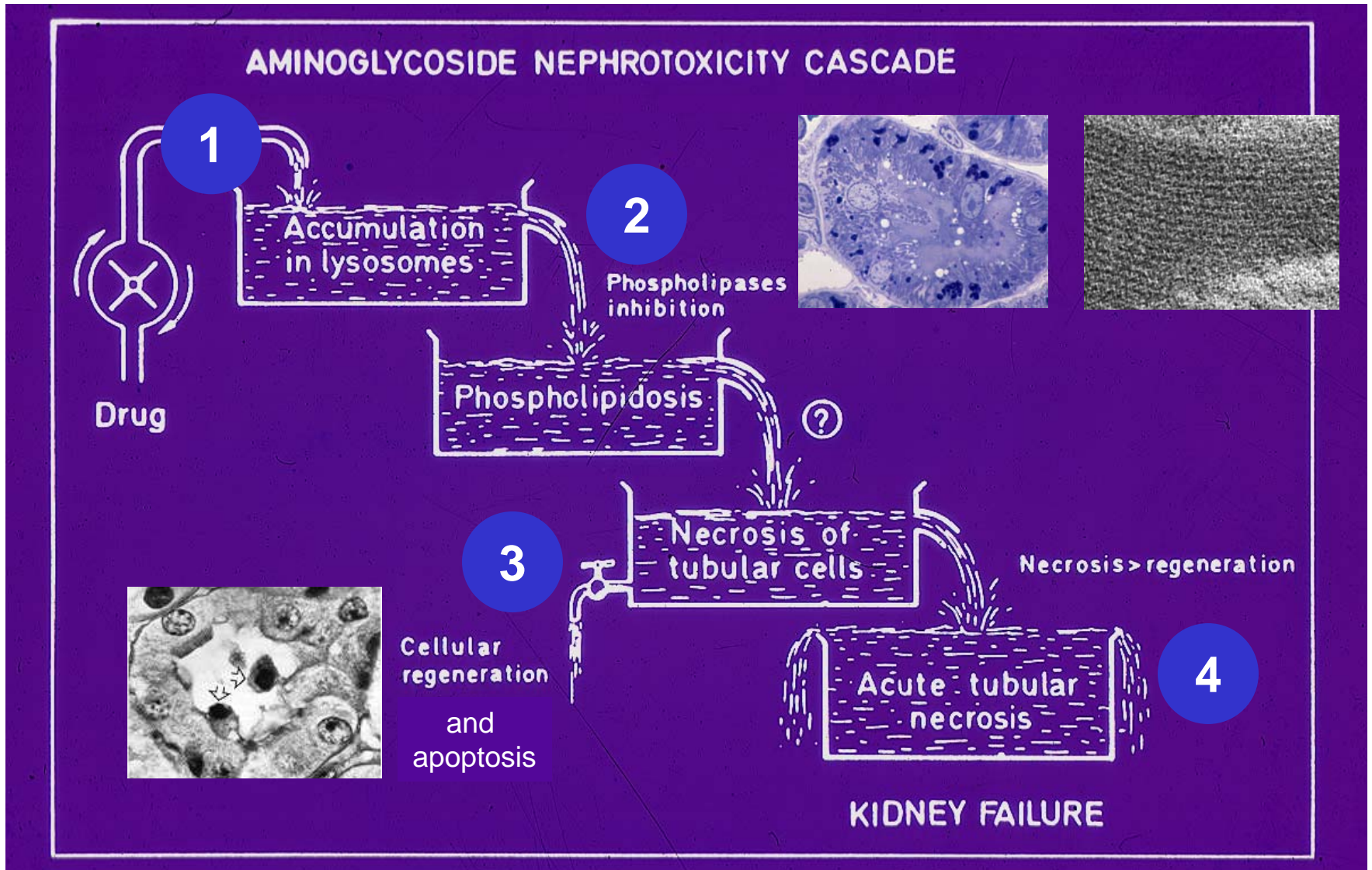


Aminoglycosides et toxicité ...

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

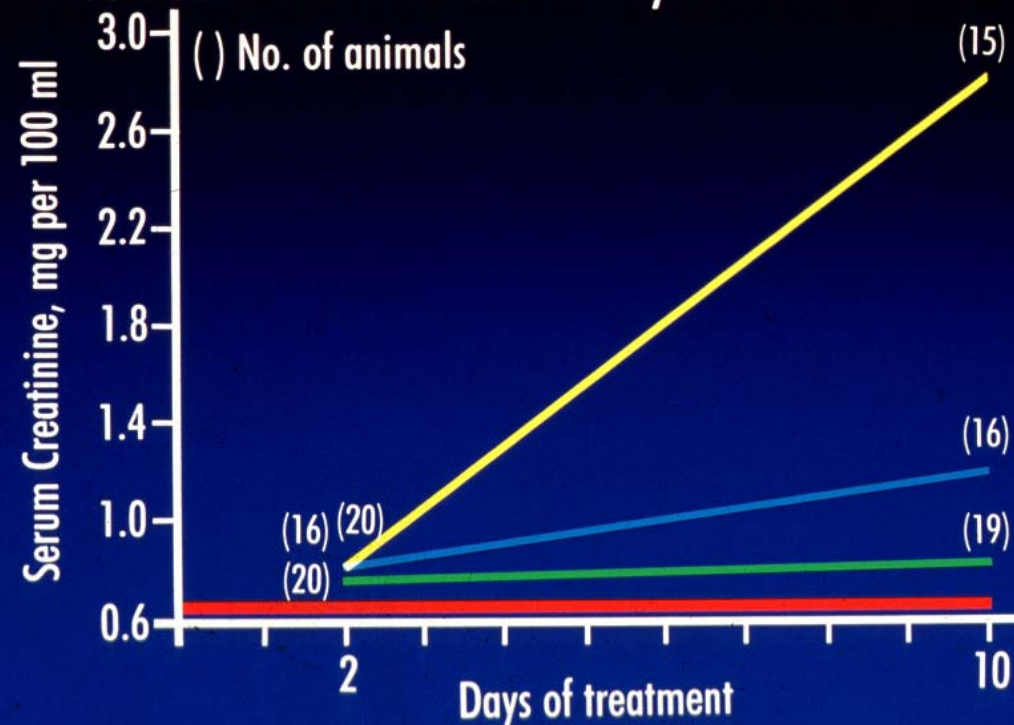


Mécanismes de la néphrotoxicité ...



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

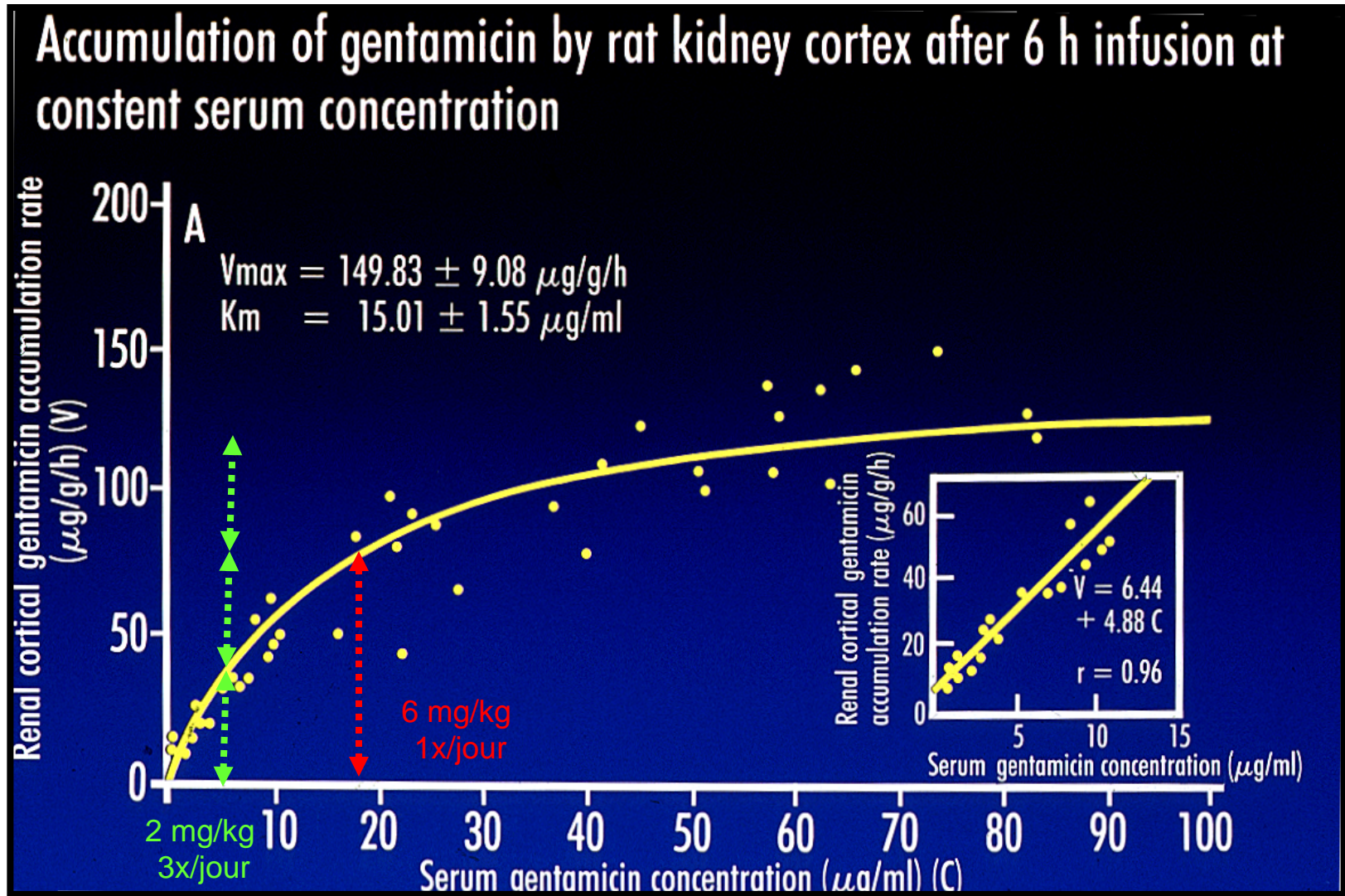
Two doses/day

One dose/day

Serum Creatinine
Mean \pm 2 SE for
77 Control Rats

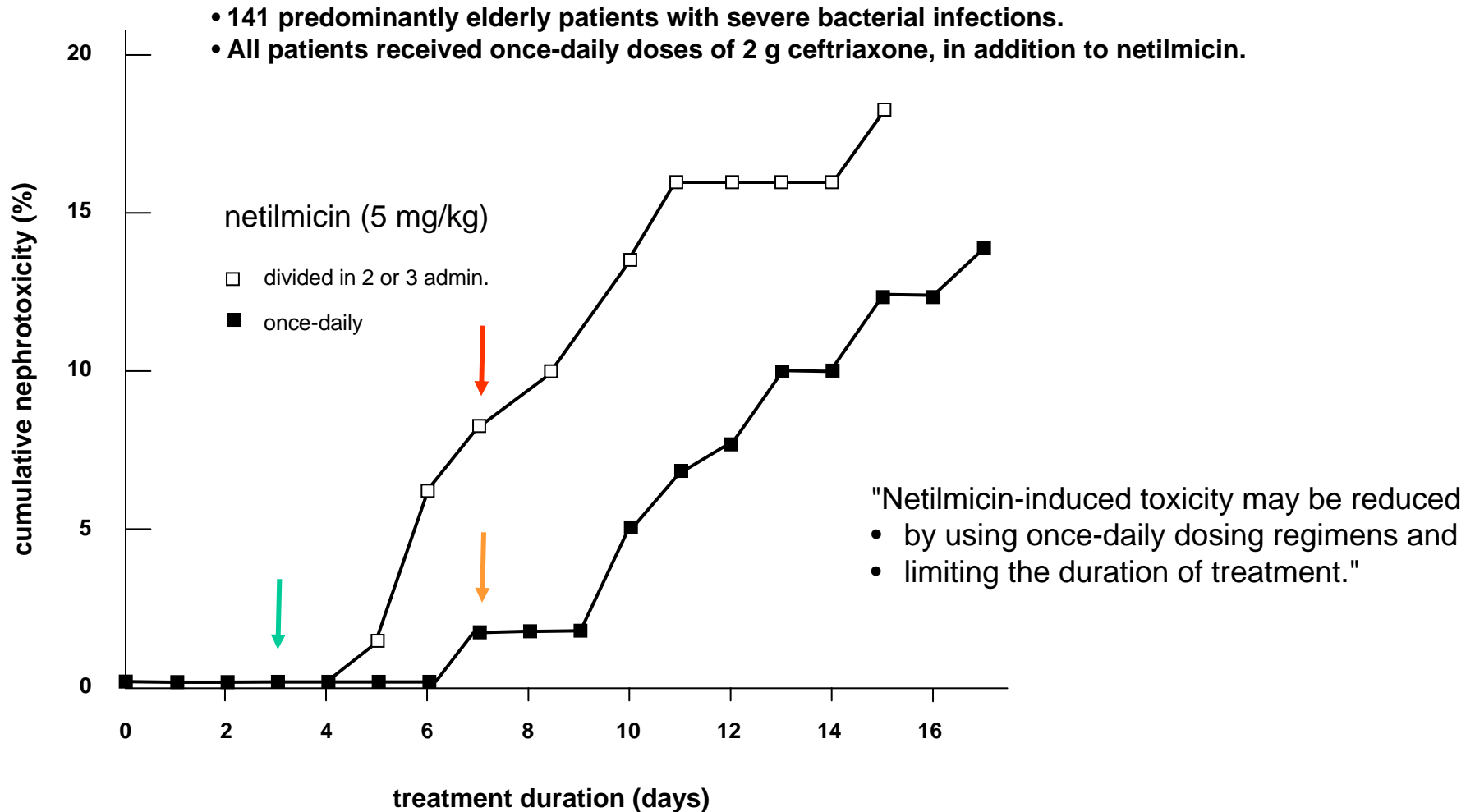
From Bennett et al, J. Infect. Dis., 1979

... 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 ...



L'ototoxicité n'est pas davantage liée au pic ...

Comparison of "once-daily" and a "divided dose" administration schemes on ototoxicity in young patients

no. of patients [over 20 in each group] with lesions* and total no. of frequencies affected

low tone (0.25-8 kHz)

high tone (10-18 kHz)

amikacin

• q24h	1 (1)	3 (4)
• q12h	0	6 (6)

netilmicin

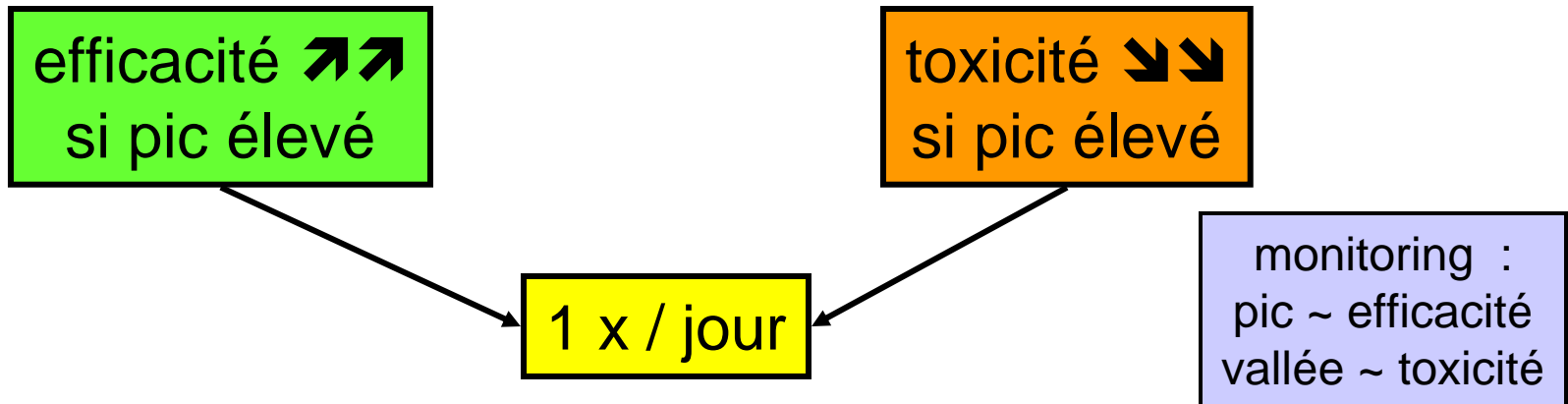
• q24h	0	3 (7)
• q8h	2 (3)	8 (9)

* loss of 15dB or more over baseline(max. loss recorded: 30 dB)

$p < 001$ by χ^2 analysis



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