

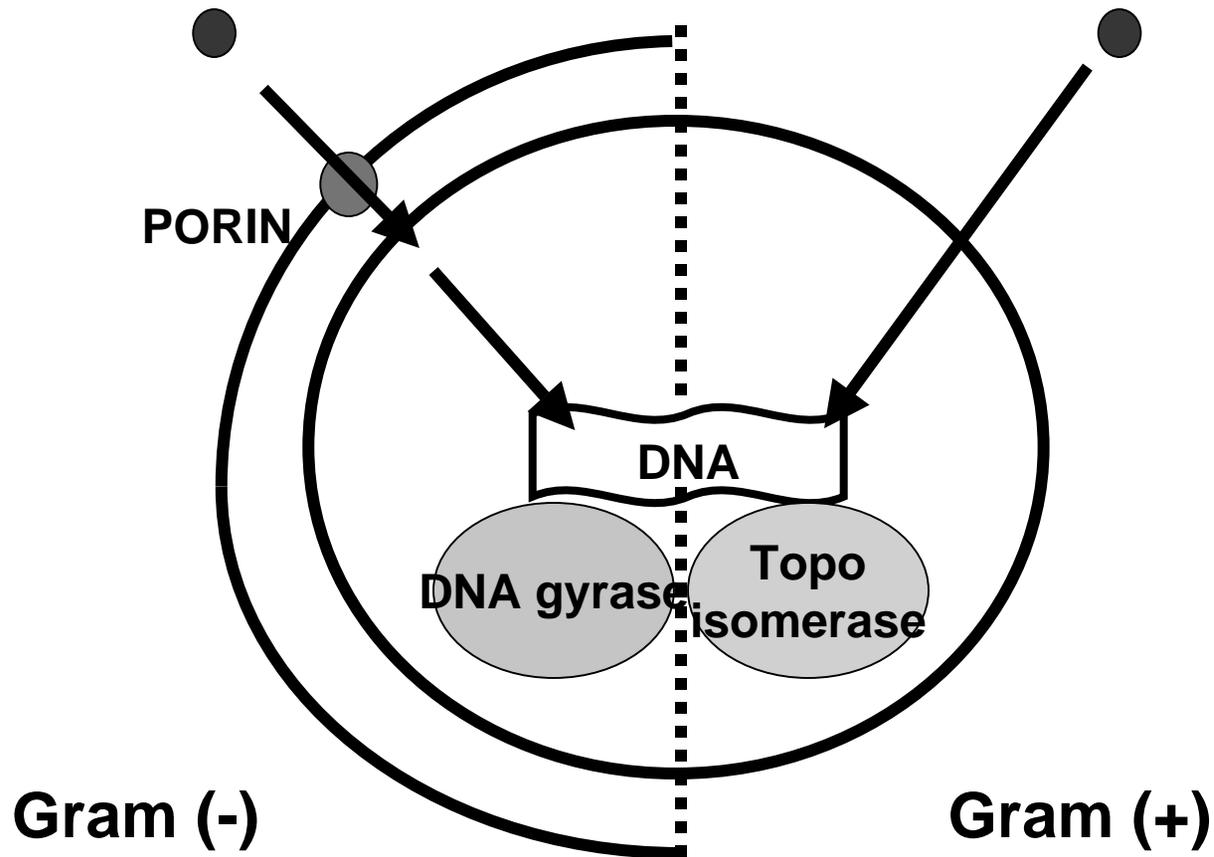
# ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA REPLICATION ET LA TRANSCRIPTION DES ACIDES NUCLEIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

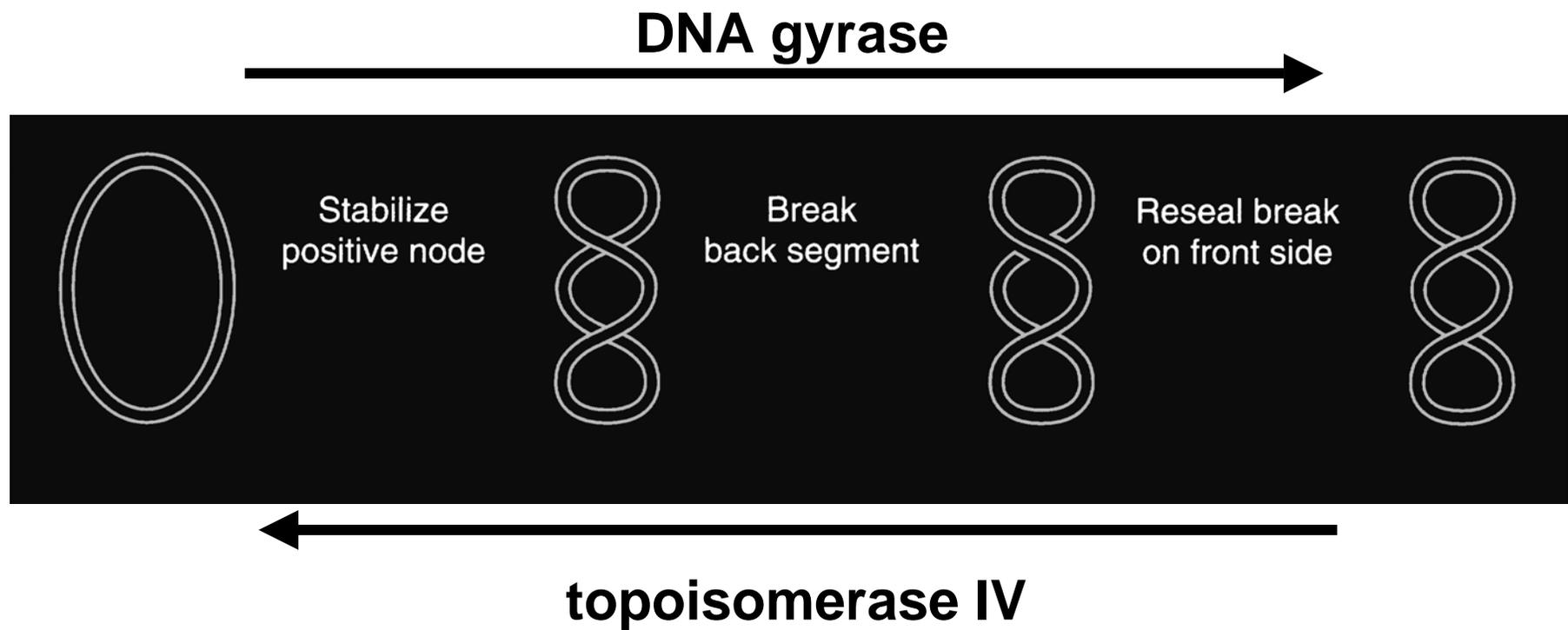
FARM2129 – année 2008-2009

# FLUOROQUINOLONES

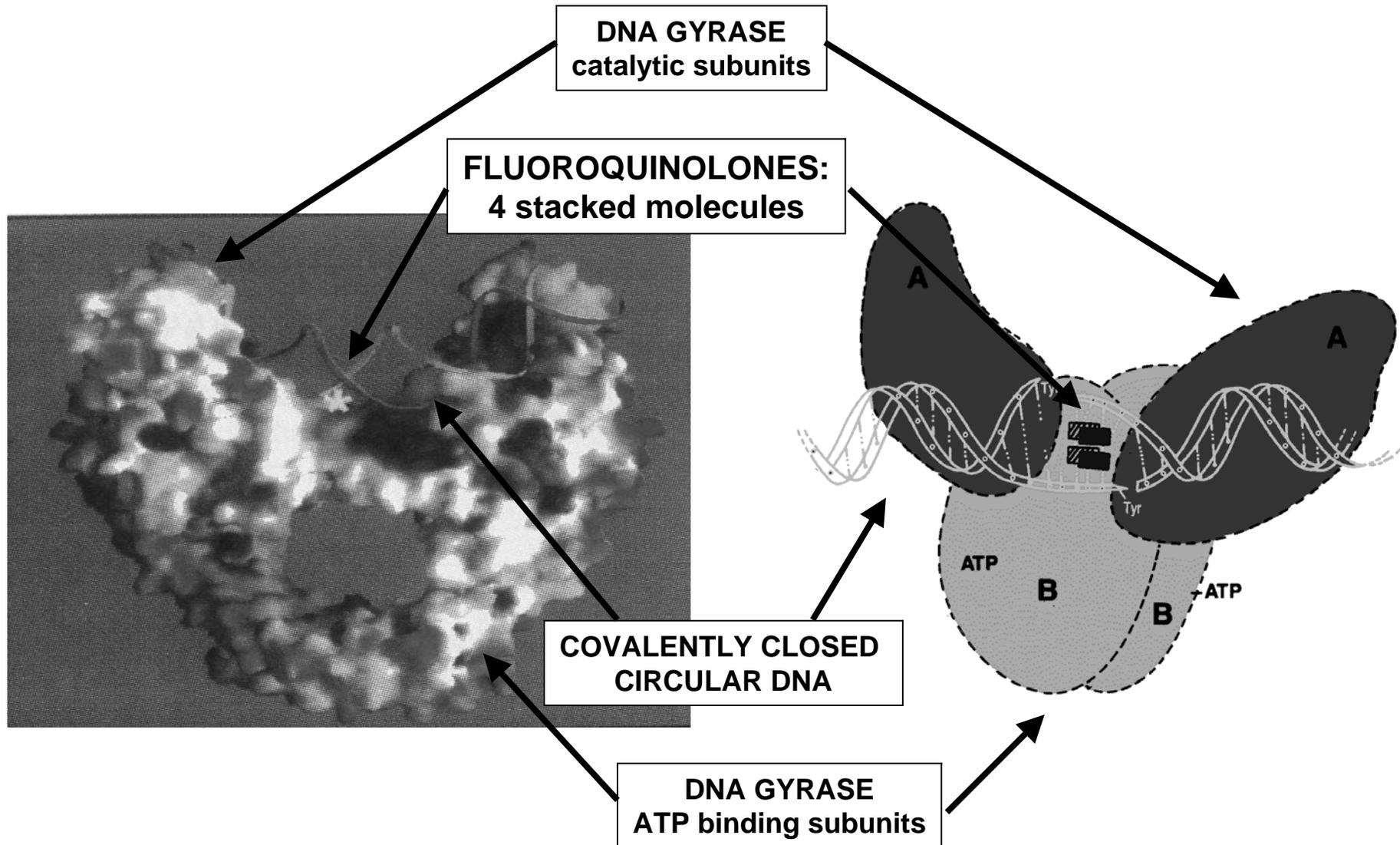
# Action antibactérienne des fluoroquinolones



# Cibles des fluoroquinolones: les gyrases



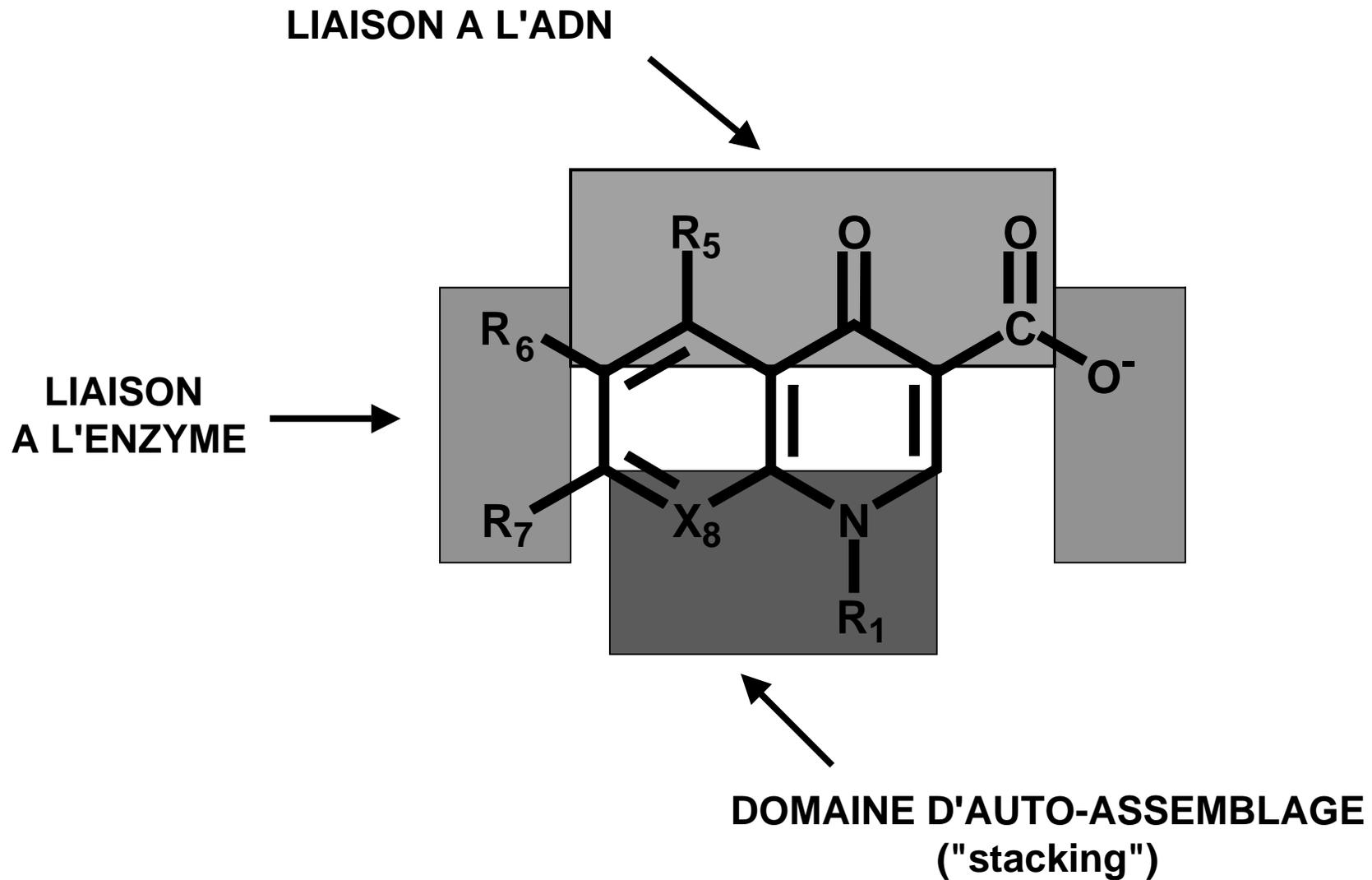
# Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN



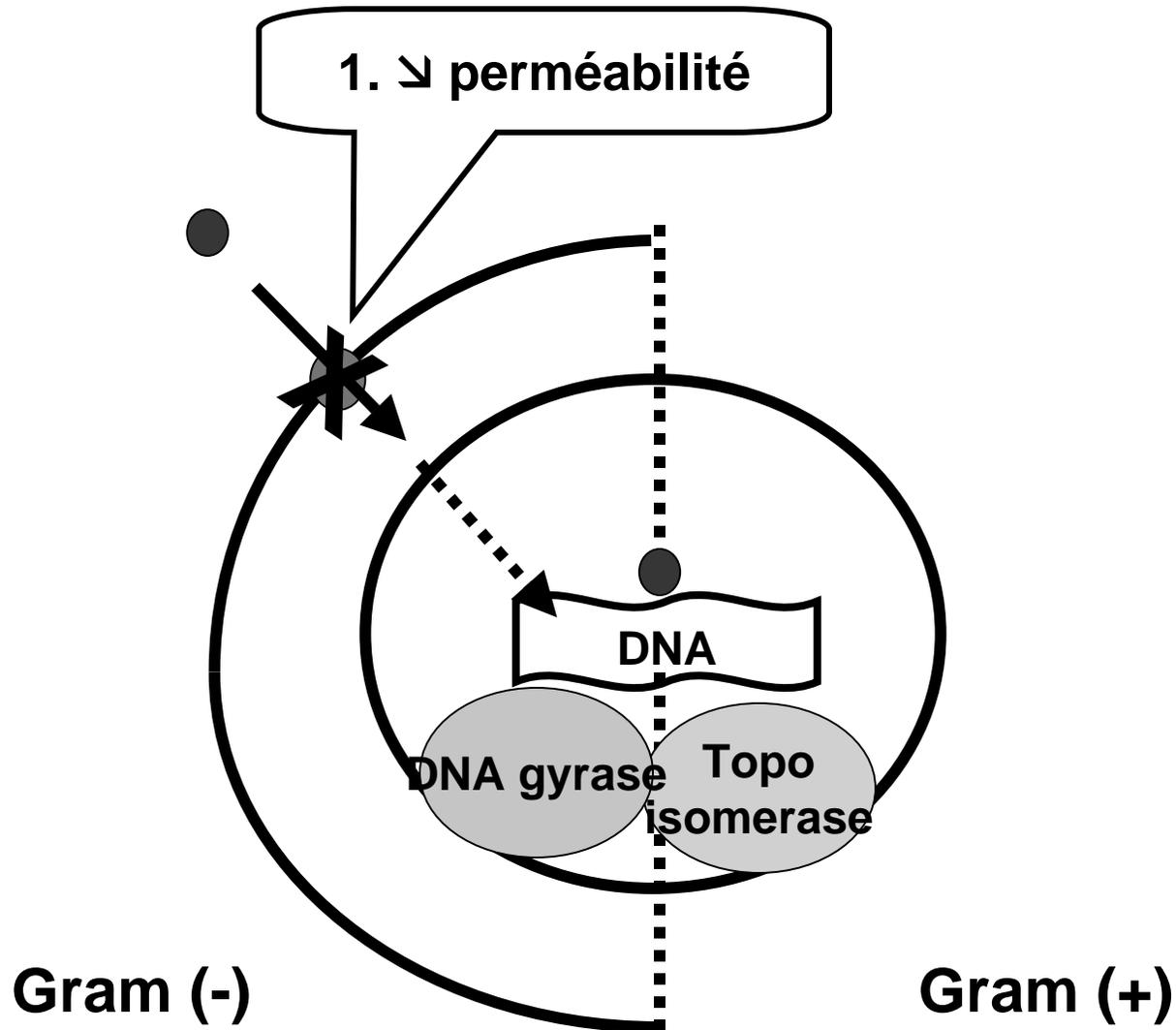
*Cabral et al., Nature, 1997*

*Shen, in Quinolone Antimicrobial Agents, 1993*

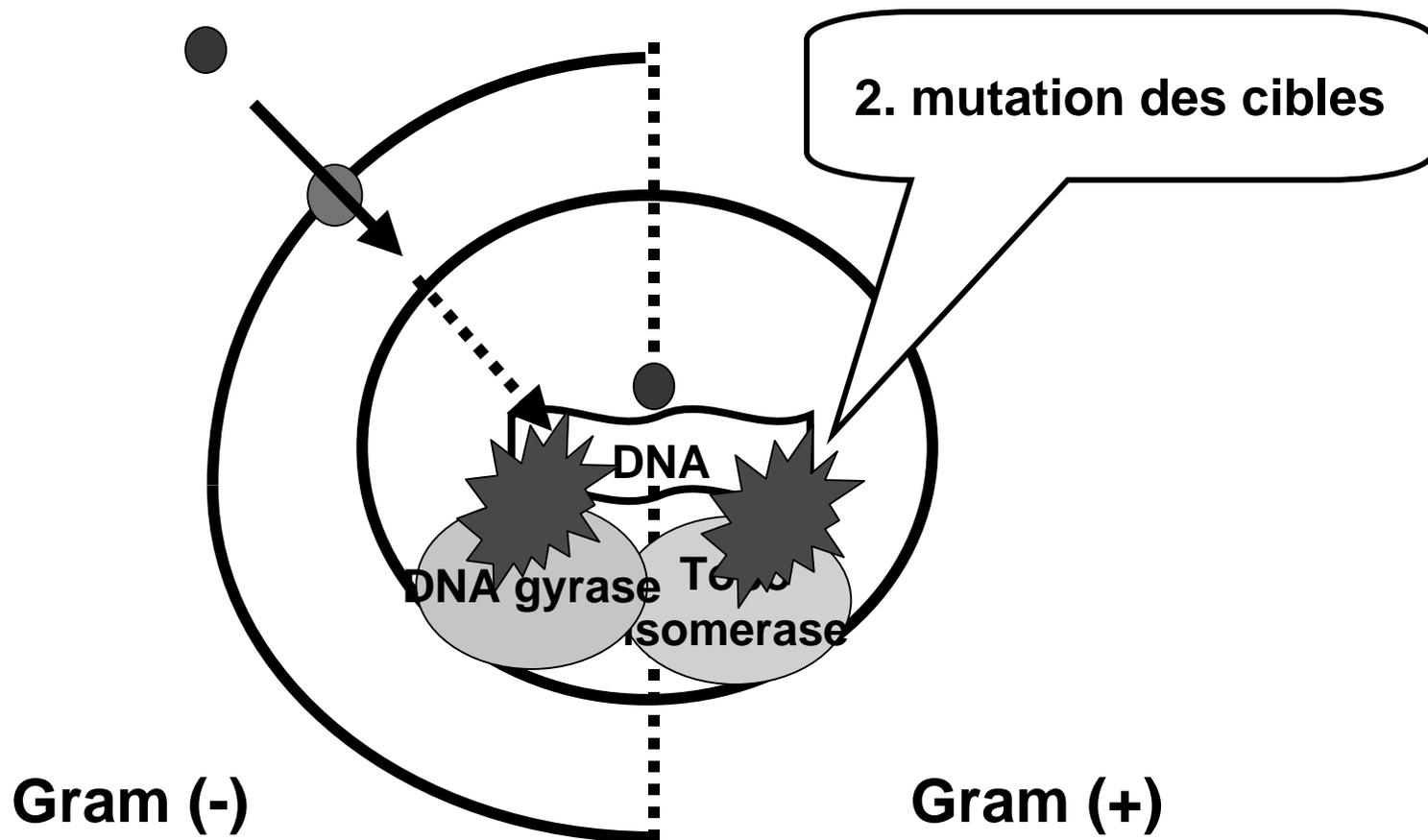
# Pharmacophore des fluoroquinolones



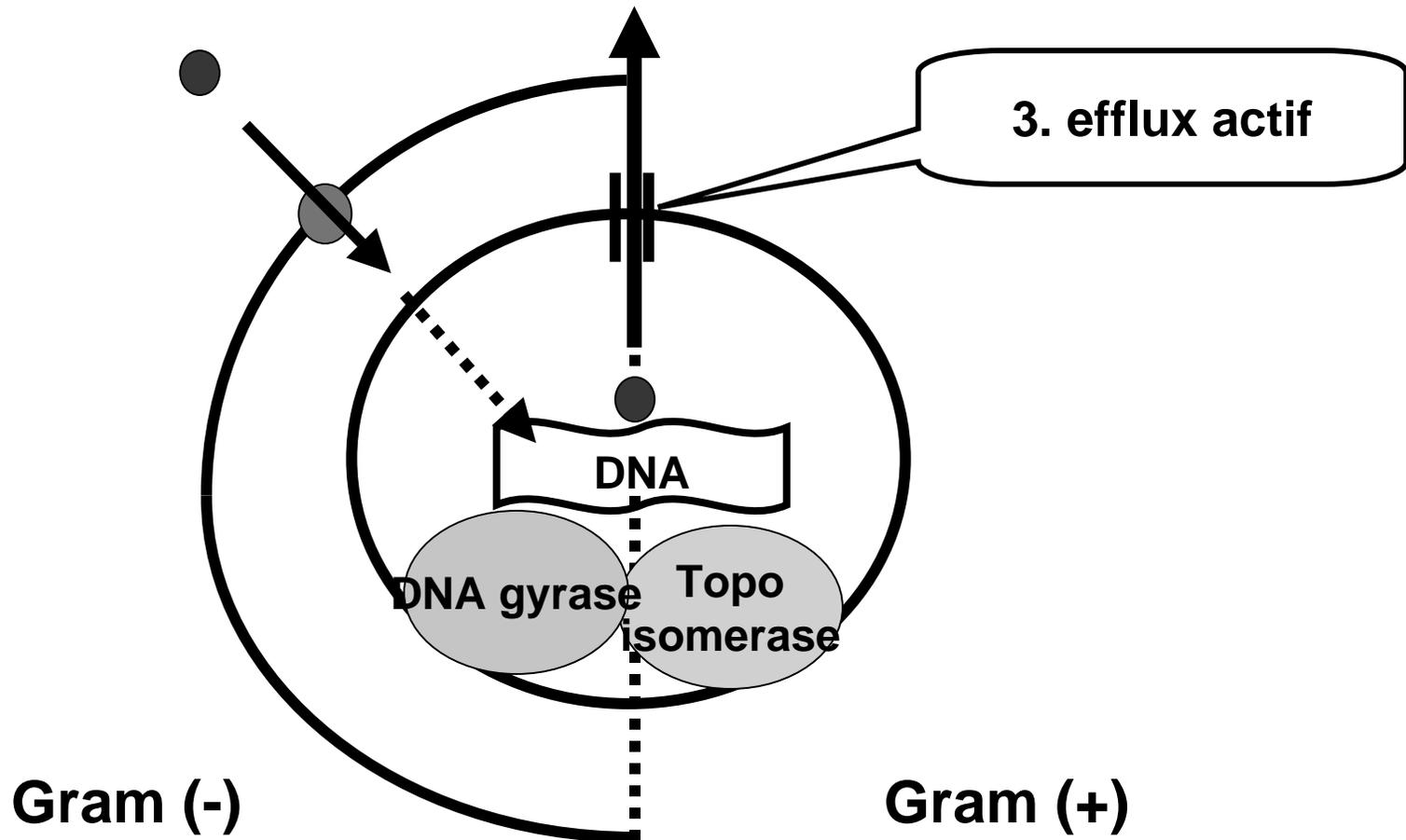
# Mécanismes de résistance



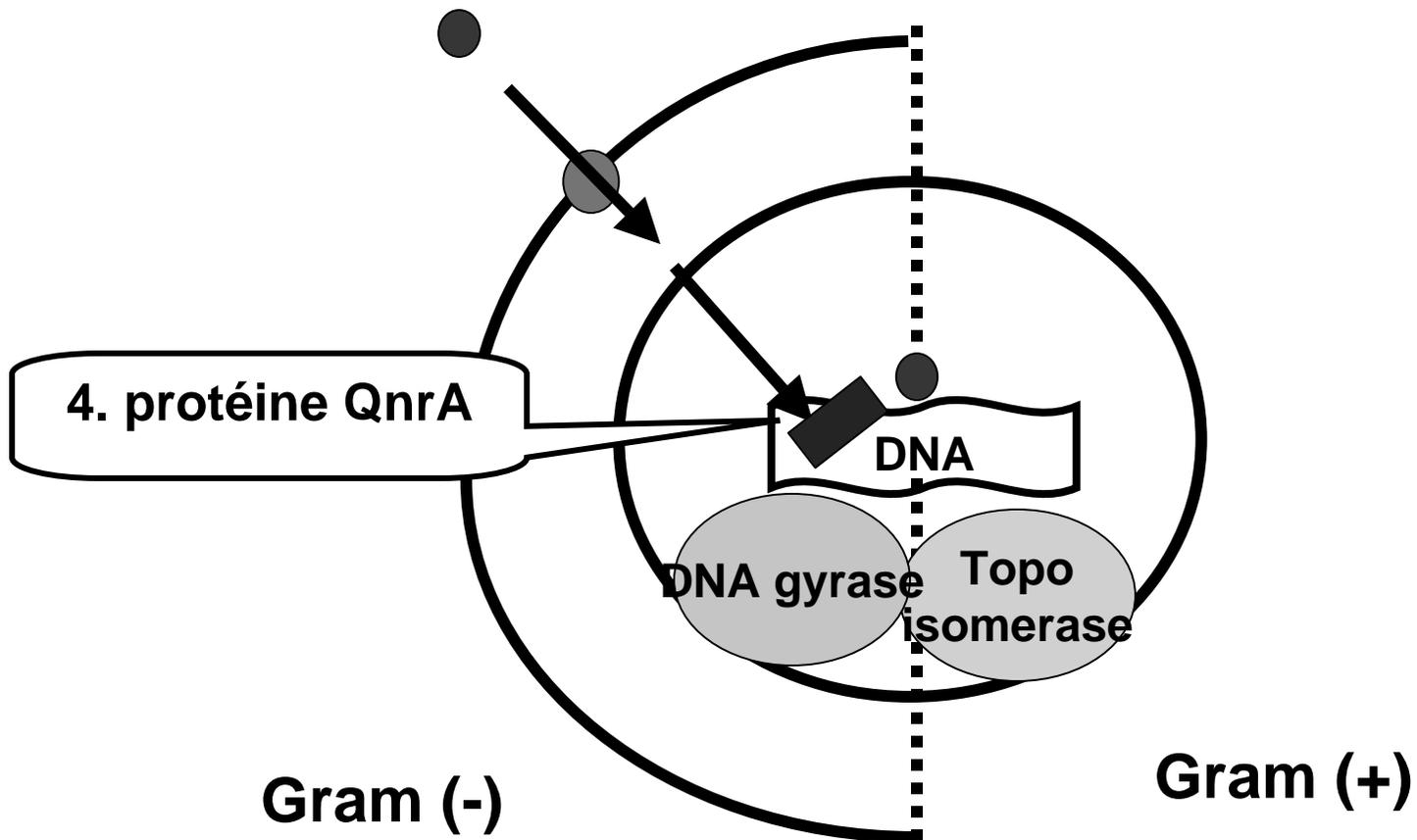
# Mécanismes de résistance



# Mécanismes de résistance

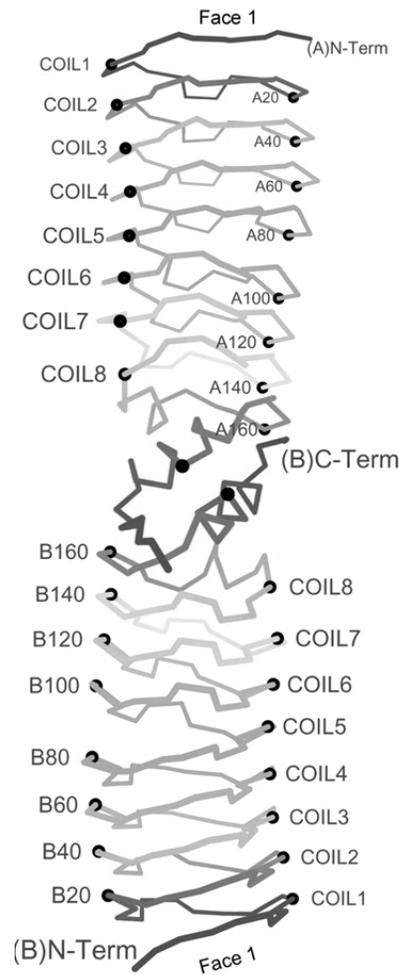
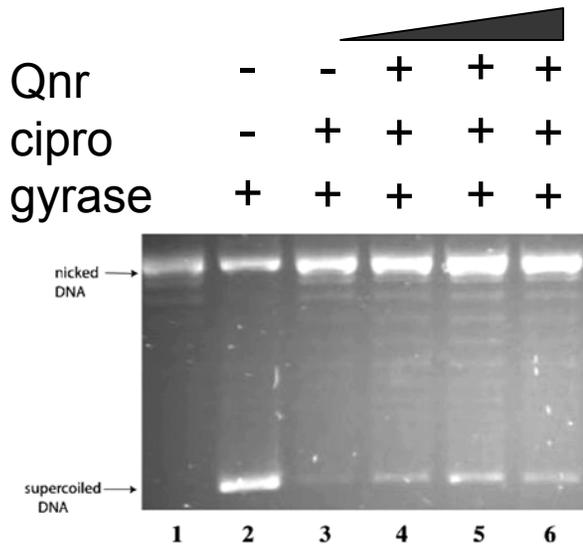


# Mécanismes de résistance

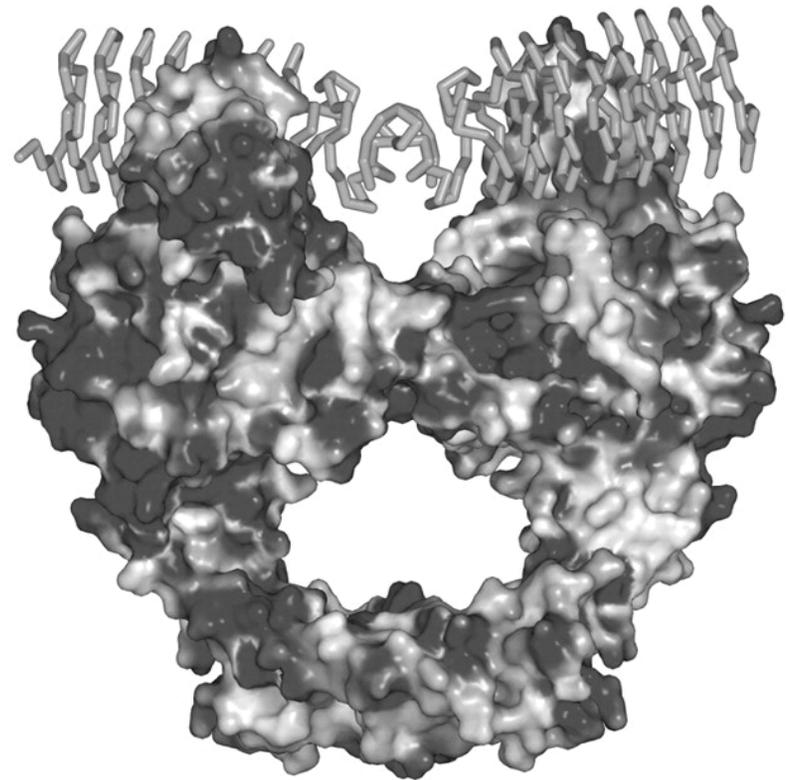


# Qnr, résistance par protection de la cible

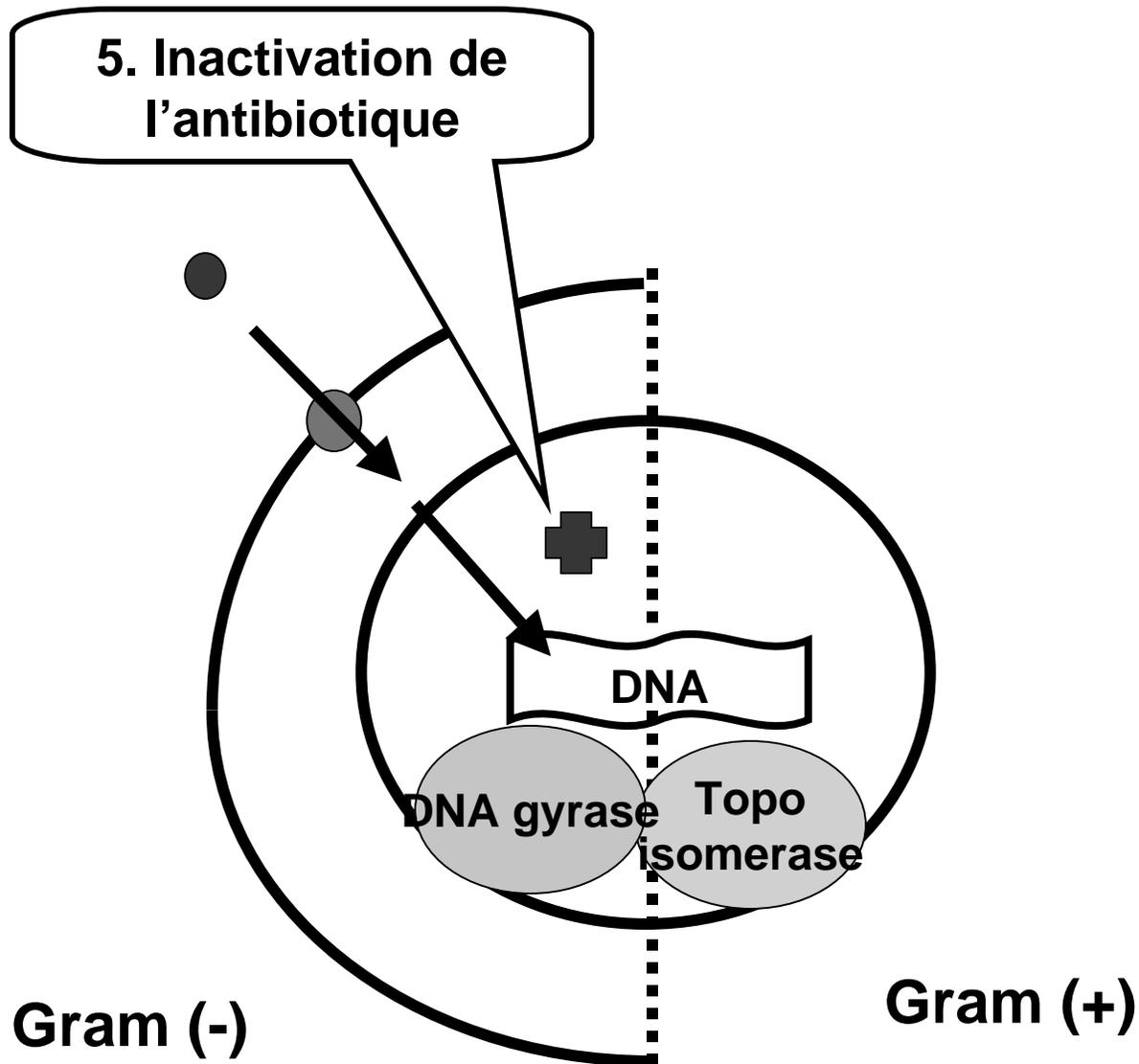
Qnr restaure  
le surenroulement  
de l'ADN par la gyrase



en mimant la structure de l'ADN

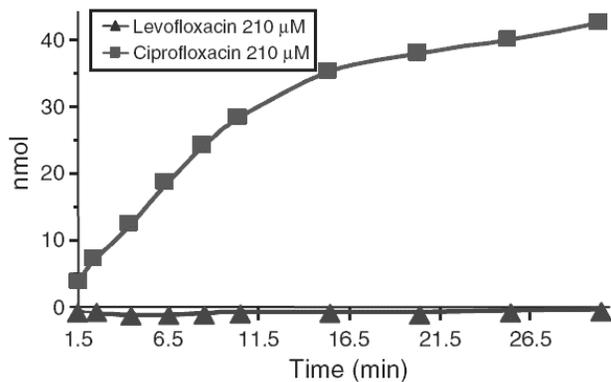
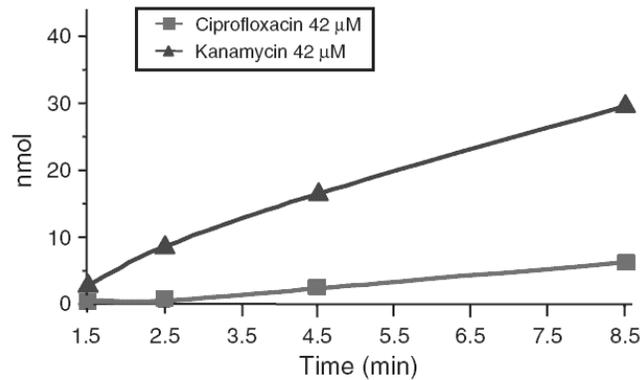


# Mécanismes de résistance

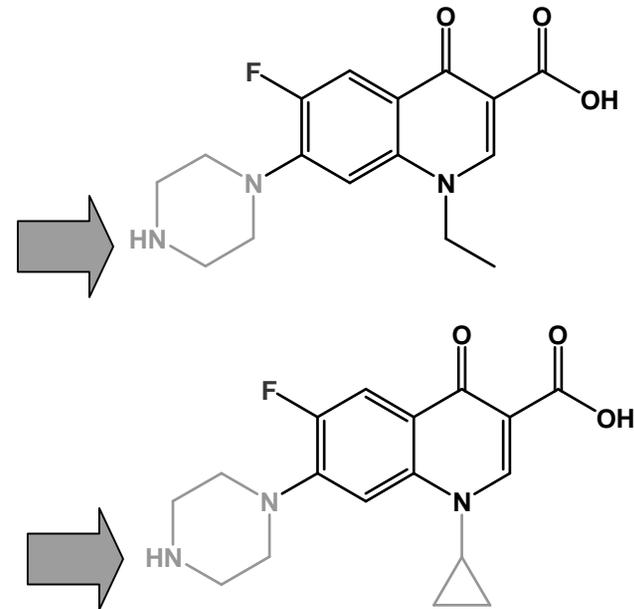


# Qnr, résistance par protection de la cible

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

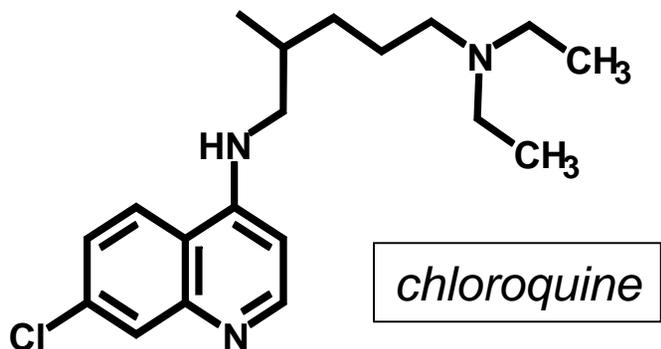
*Ribicsek et al, Nature Medicine (2005) 12: 83 - 88*

# Relations structure – activité ou la logique du développement



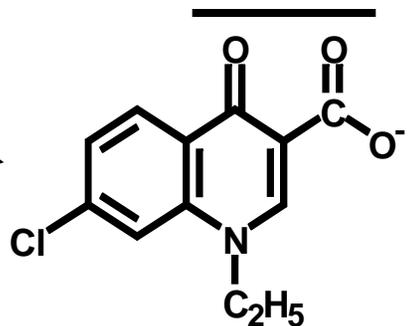


# De la chloroquine à l'acide nalidixique...

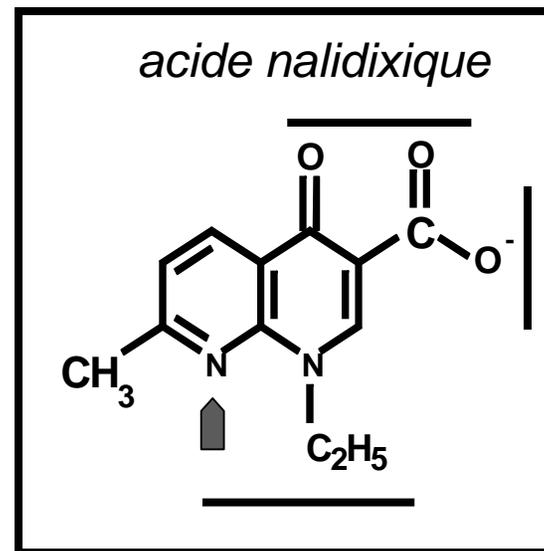


1939

1958

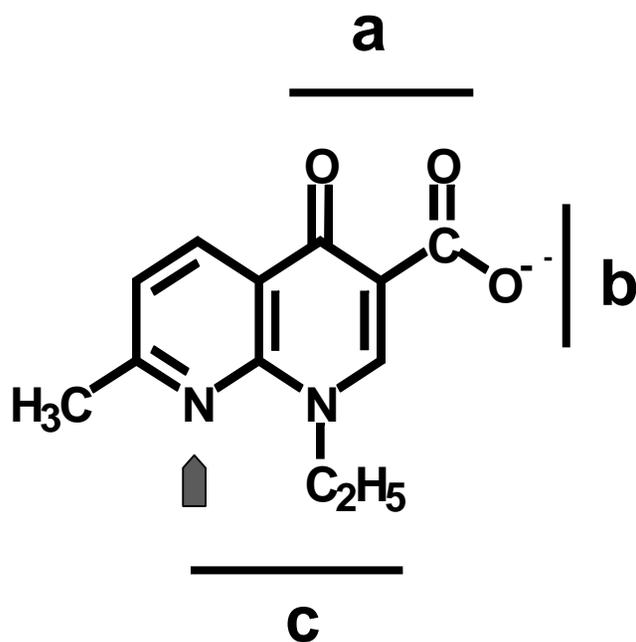


*7-chloroquinoline*  
(synthesis intermediate  
found to display  
antibacterial activity)



1962

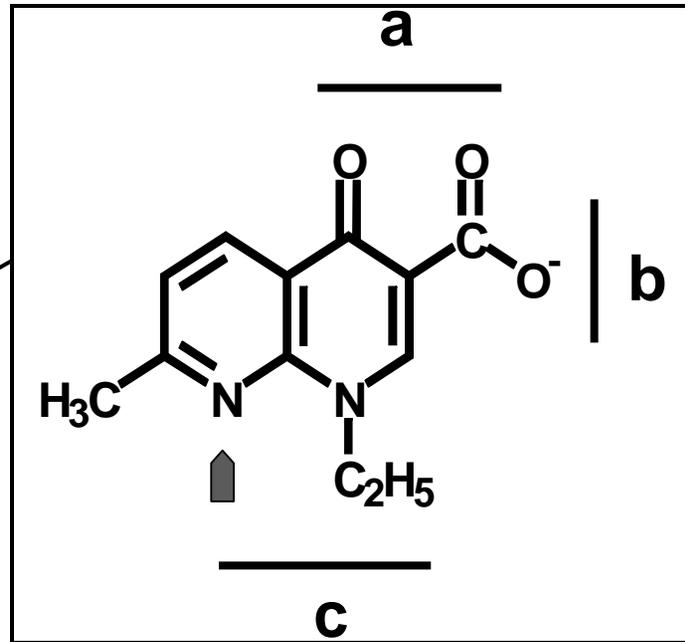
## acide nalidixique



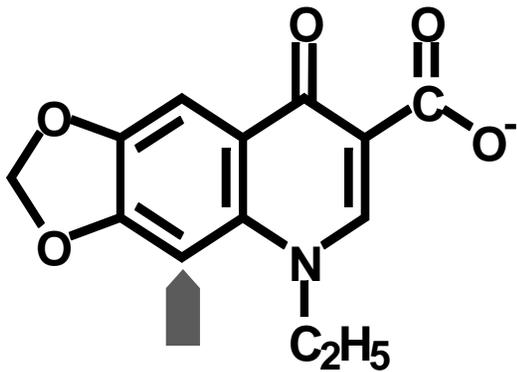
- caractères typiques des fluoroquinolones (a, b, c)  
MAIS naphthyridone  
(N en position 8: ▲)
- utilité limitée comme médicament
  - spectre très étroit  
(*Enterobacteriaceae* uniquement)
  - demi-vie courte (1.5h)
  - liaison aux prot. élevée (90%)

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

# De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones

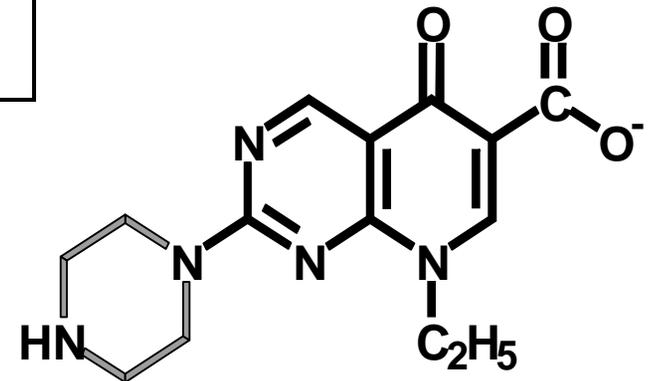


acide oxolinique

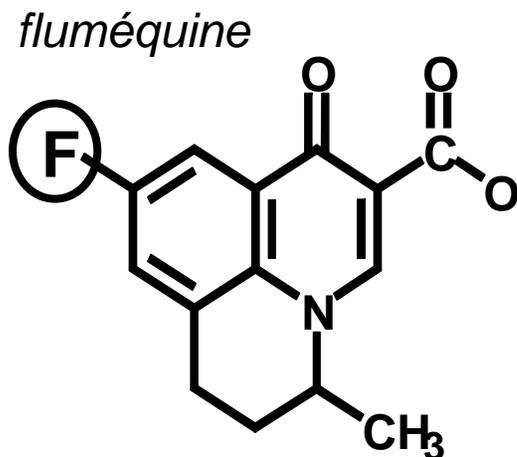


naphthyridone → quinolone:  
 ↘ liaison prot.

acide pipémidique

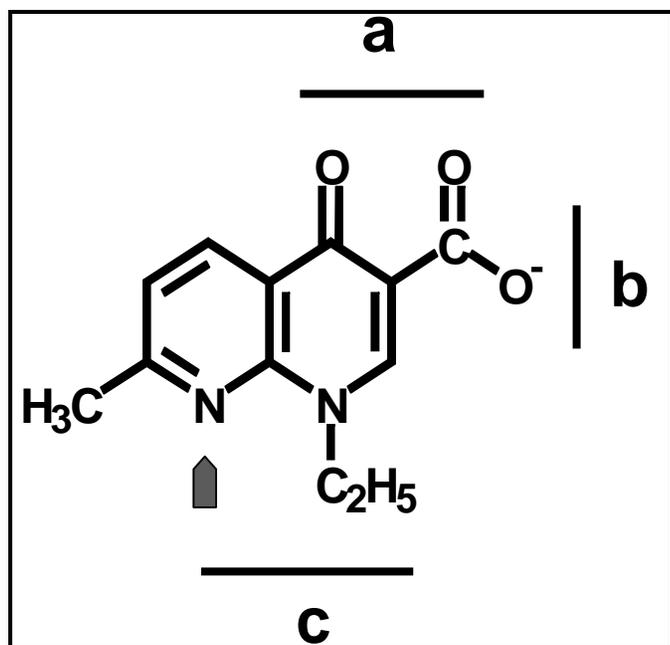


Pipérazine:  
 demi-vie longue

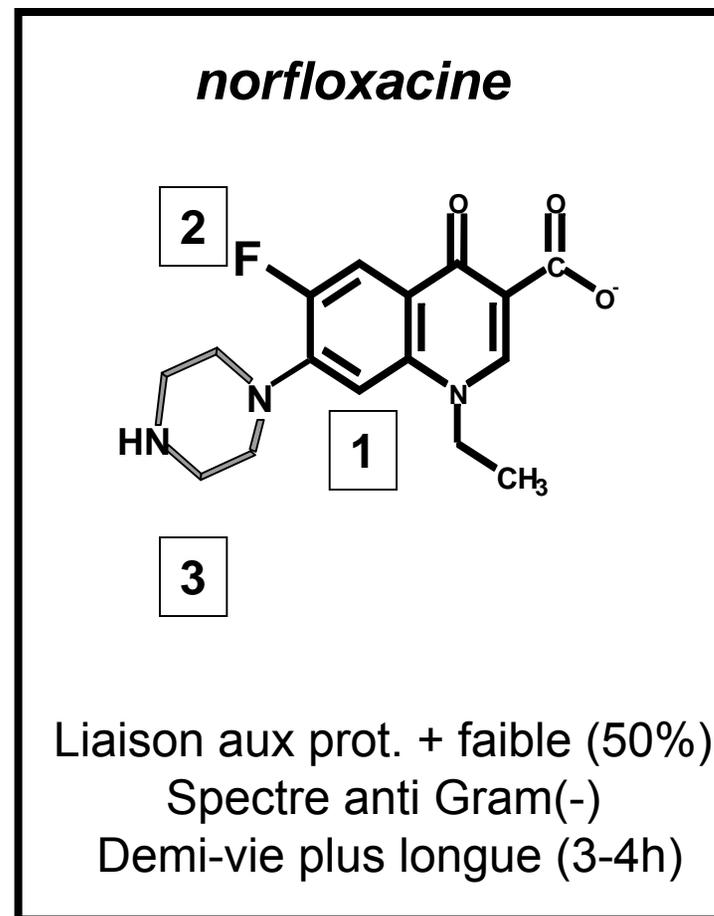


F: activité anti Gram(-)

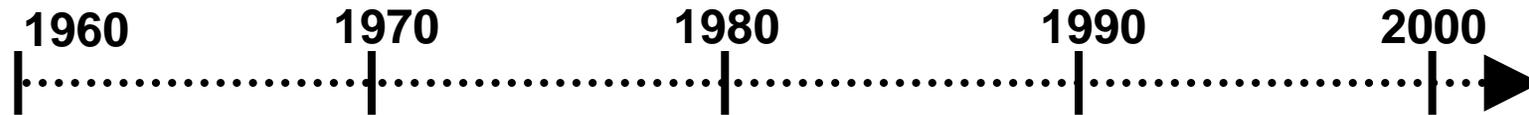
# De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



1978



# Logique du développement des fluoroquinolones

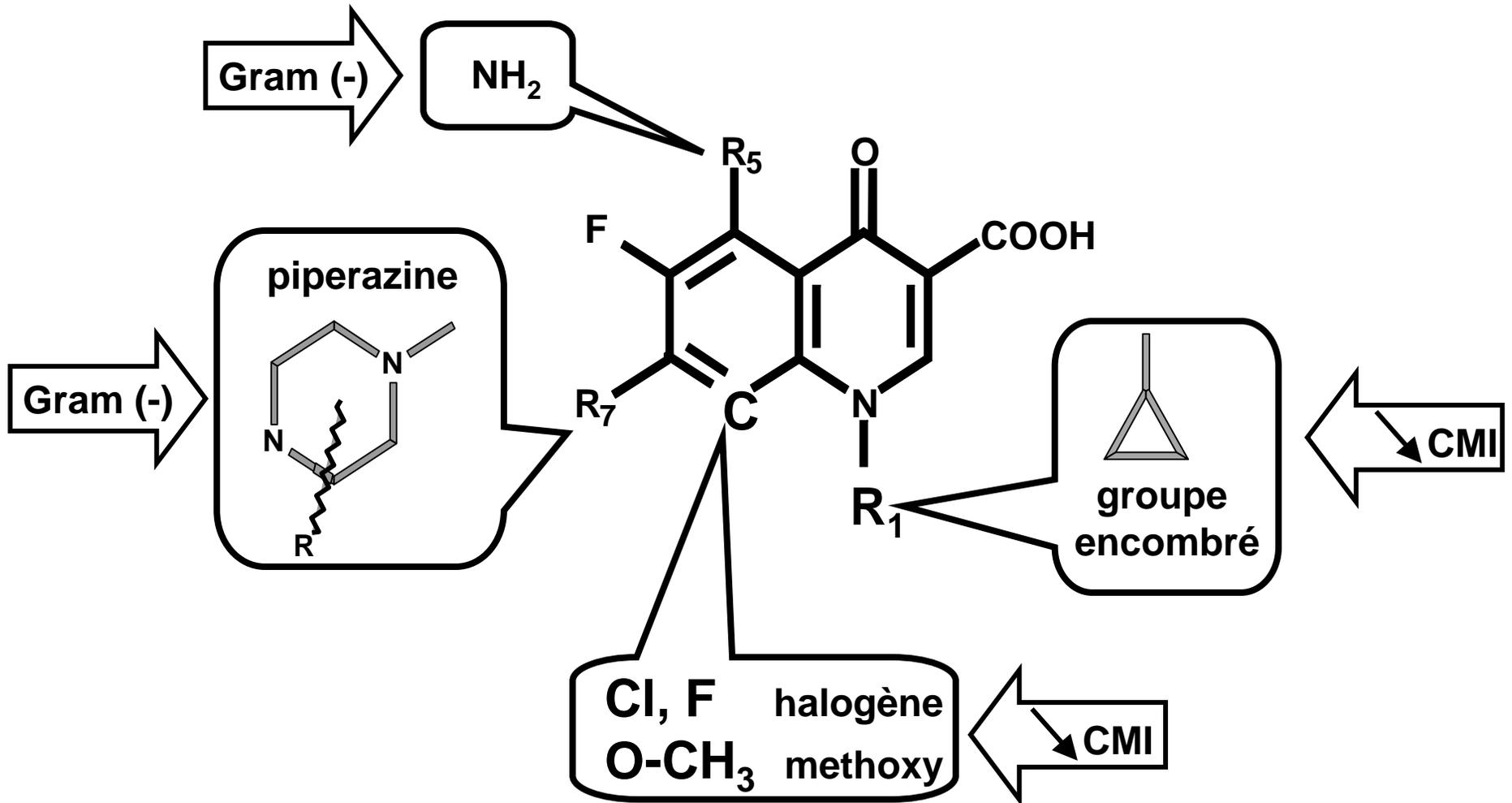


1ère génération:  
essentiellement  
anti Gram(-)

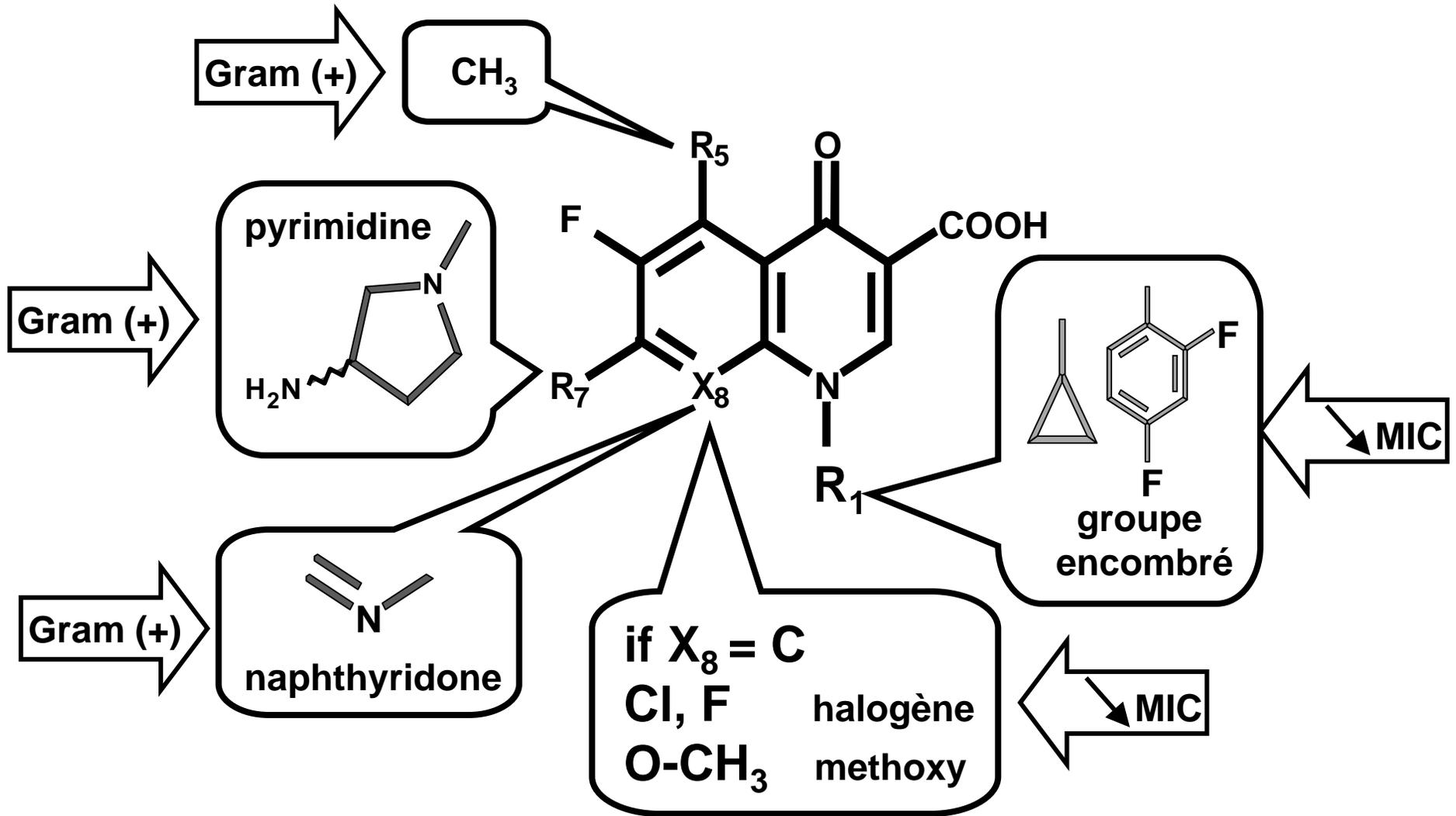
2ème génération:  
meilleure activité  
anti Gram(+)

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

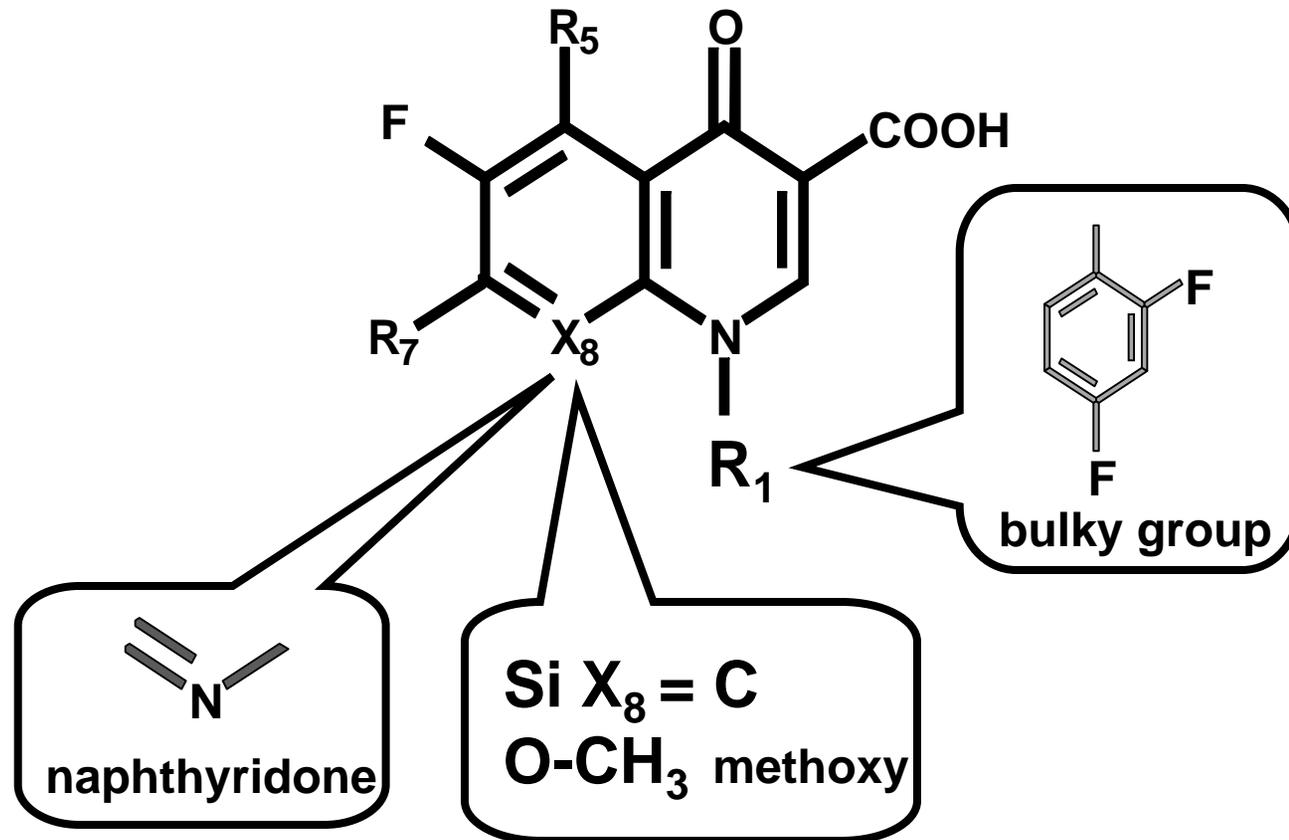
# RSA – fluoroquinolones anti Gram(-)



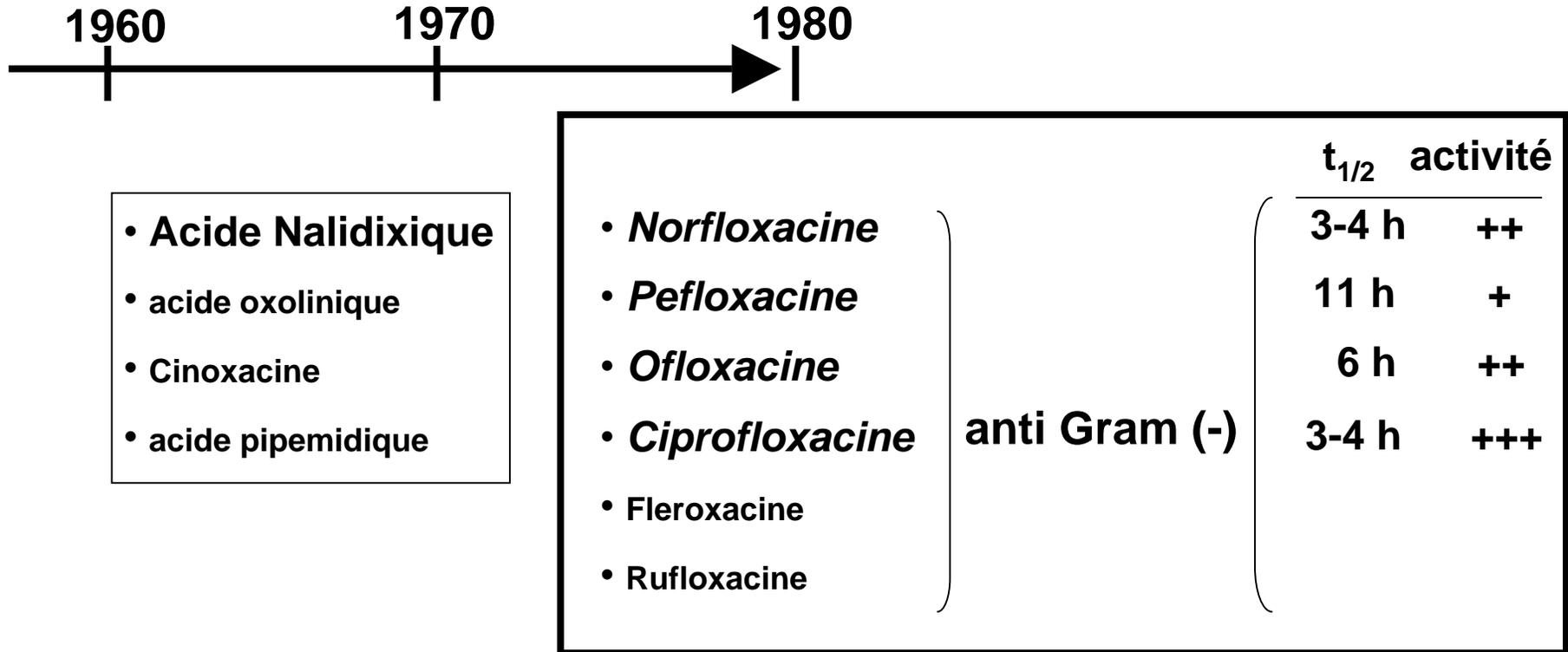
# RSA – fluoroquinolones anti Gram(+)



# RSA – fluoroquinolones anti-anaérobés



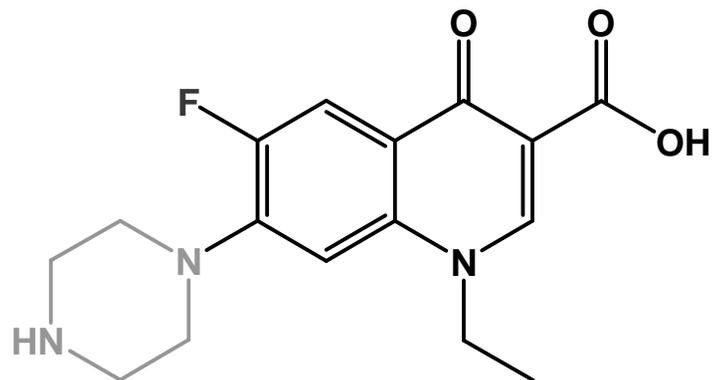
# fluoroquinolones "1ère génération"



# fluoroquinolones "1ère génération"



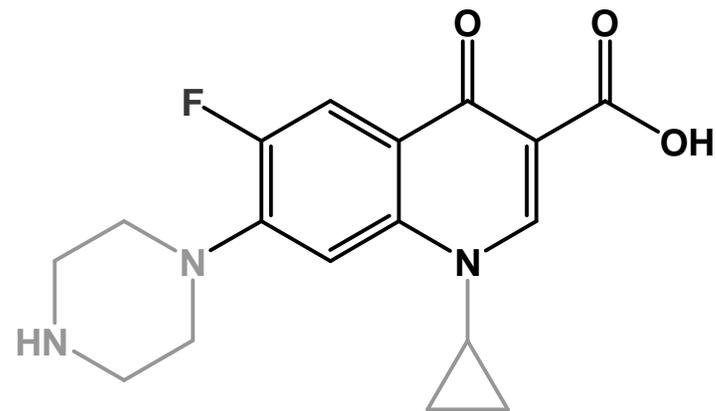
*norfloxacin*



piperazine

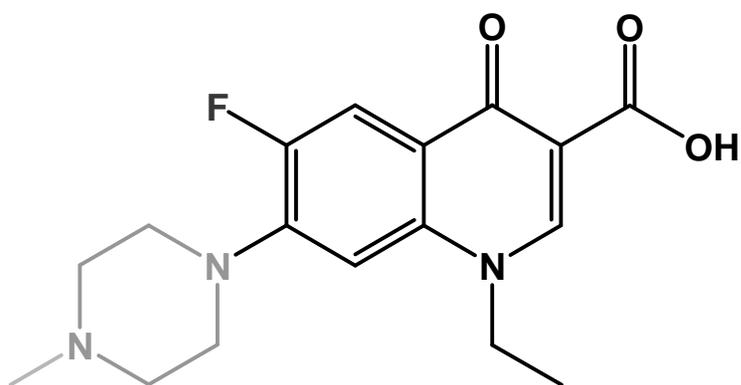


*ciprofloxacin*



cyclopropyl

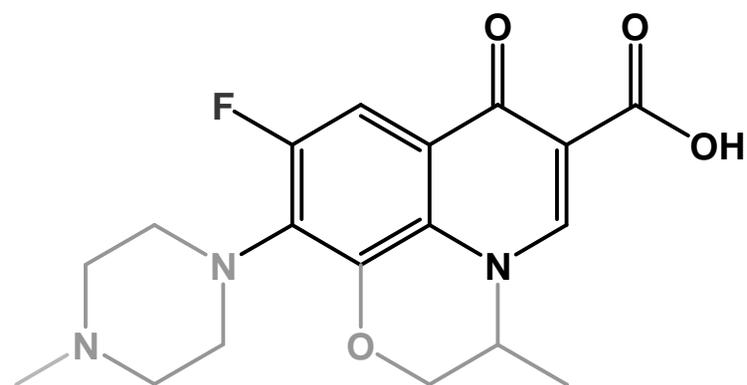
*pefloxacin*



methylpipérazine



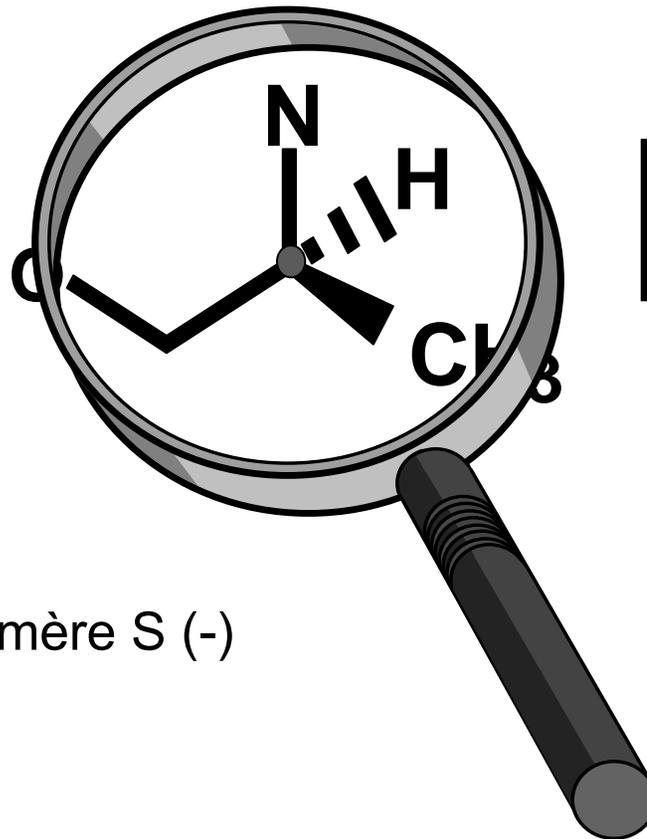
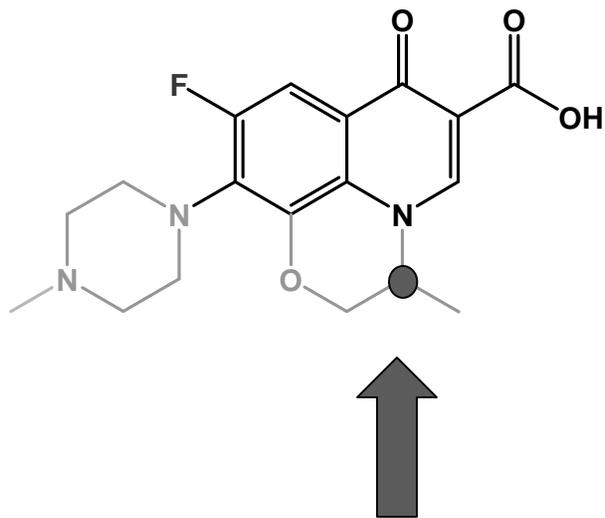
*ofloxacin*



morpholine

# De l'ofloxacin vers la levofloxacin...

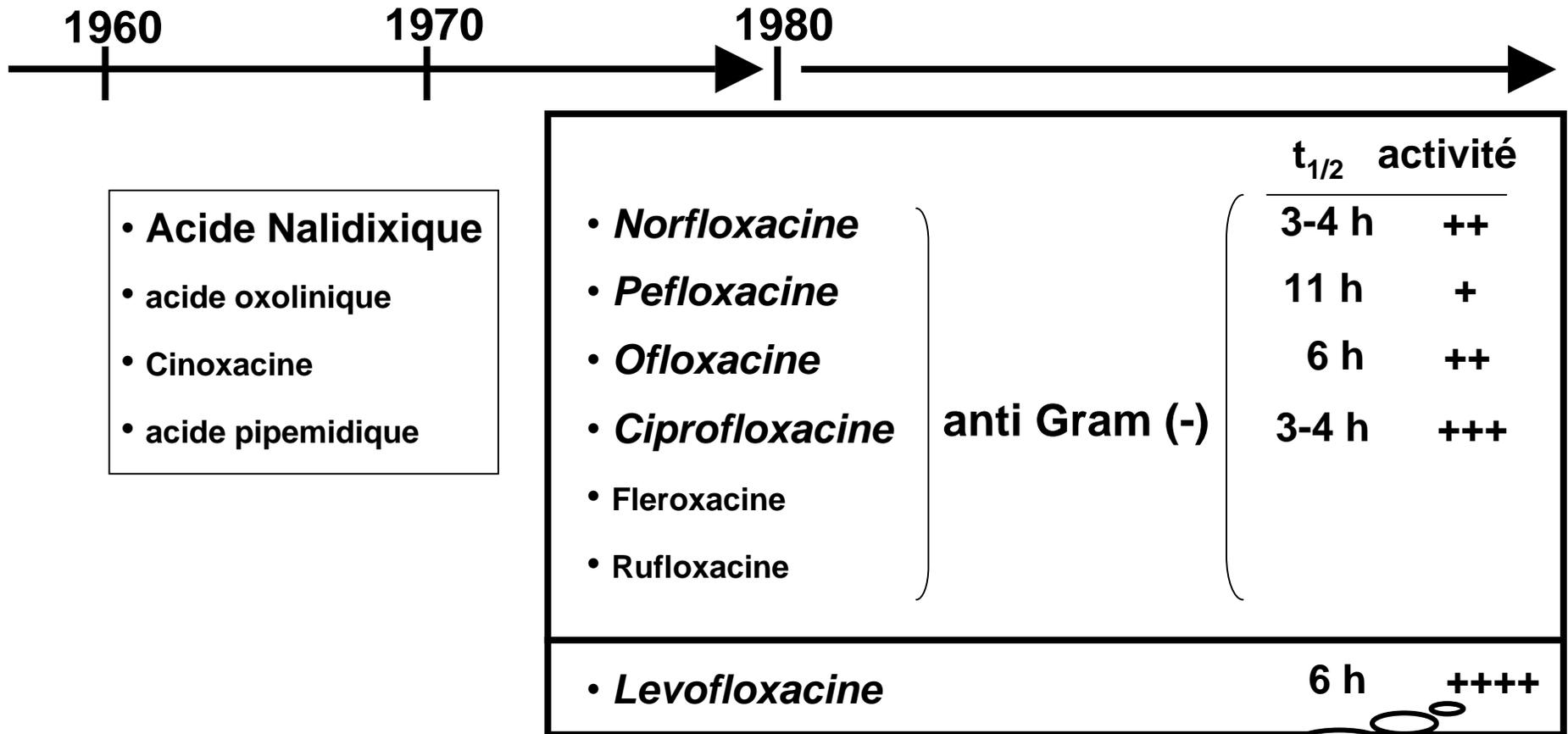
L'ofloxacin est un mélange racémique



La levofloxacin est  
L'isomère S (-)

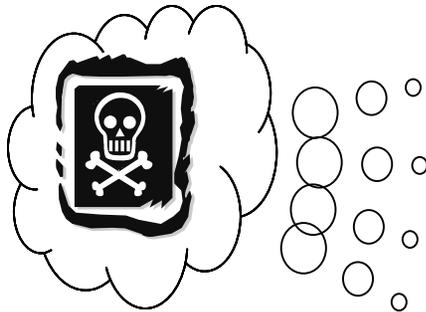
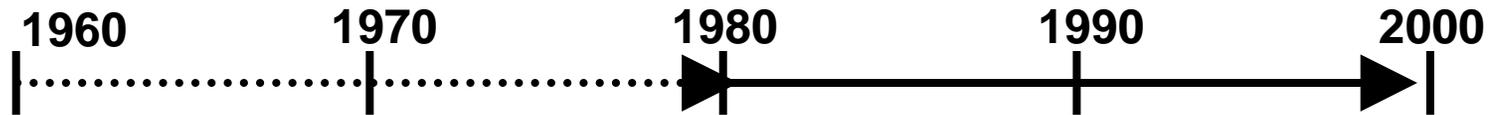
La forme active est l'isomère S (-)

# fluoroquinolones "1ère génération"



2 X plus actif / gramme que l'ofloxacin

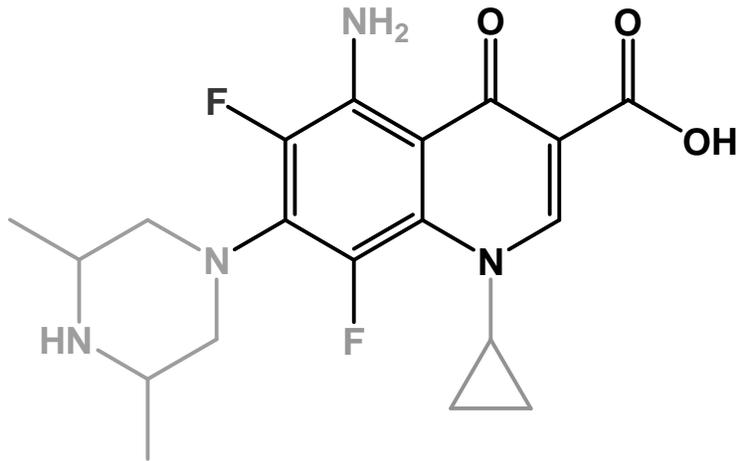
# Fluoroquinolones de 2ème génération



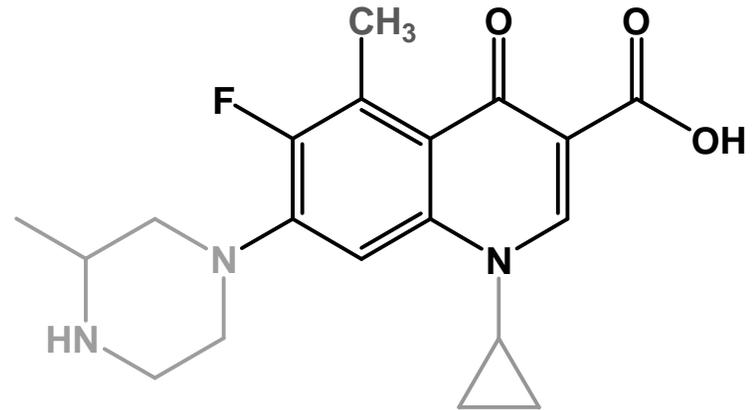
- Temafloxacin
  - Sparfloxacin
  - Grepafloxacin
  - Gatifloxacin
- anti-anaerobe
- anti Gram (-)
  - anti Gram (+)

# Fluoroquinolones de 2ème génération

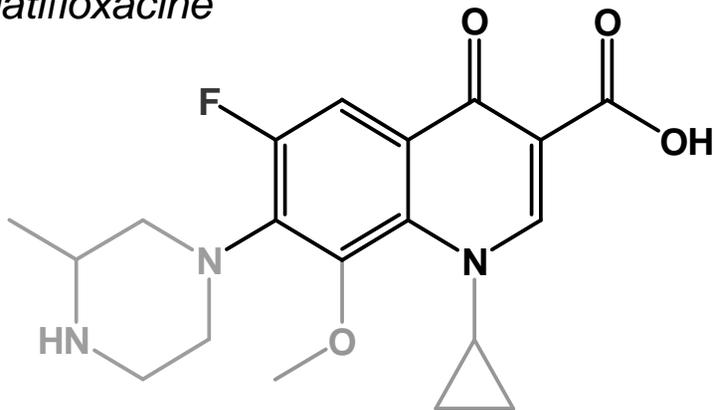
*sparfloxacin*



*grepafloxacin*

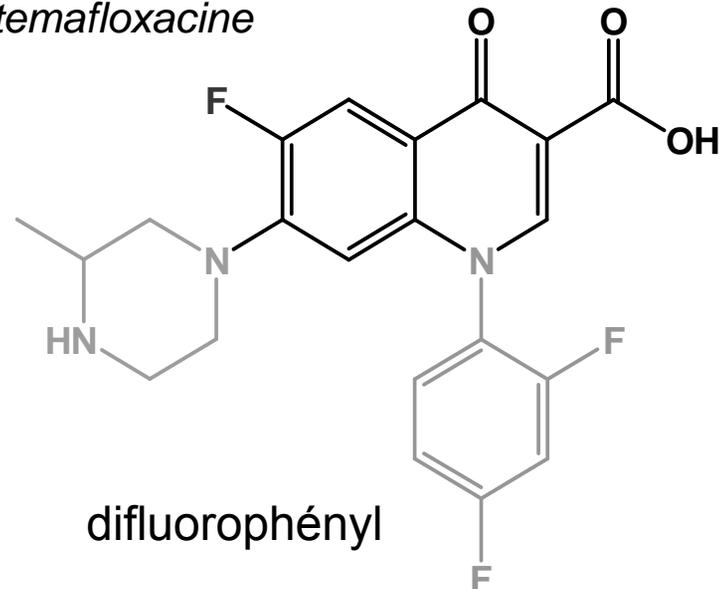


*gatifloxacin*



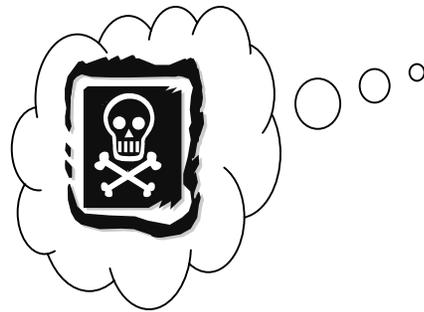
methoxy

*temafloxacin*



difluorophényl

# Fluoroquinolones de 3ème génération

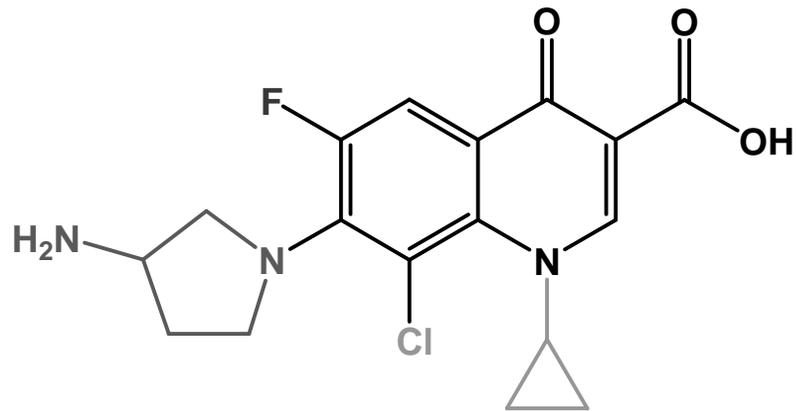


- **Clinafloxacin**
- **Trovafloxacin**
- *Moxifloxacin*
- **Gemifloxacin**

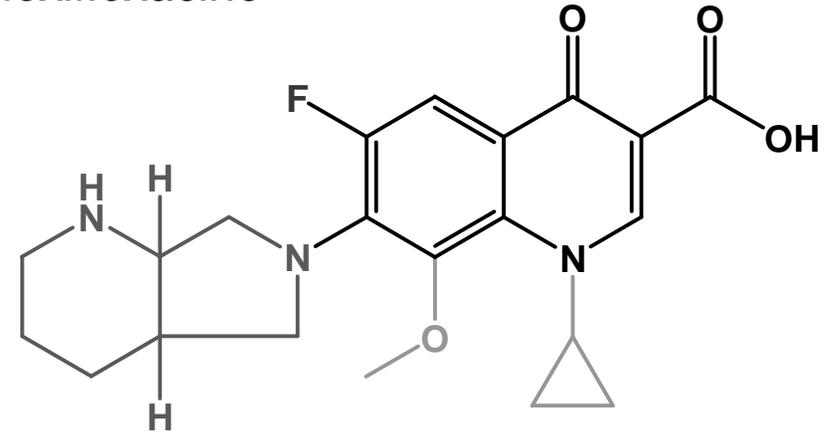
**anti-Gram (-)**  
**anti-Gram (+)**  
**anti-anaerobe**

# Fluoroquinolones de 3ème génération

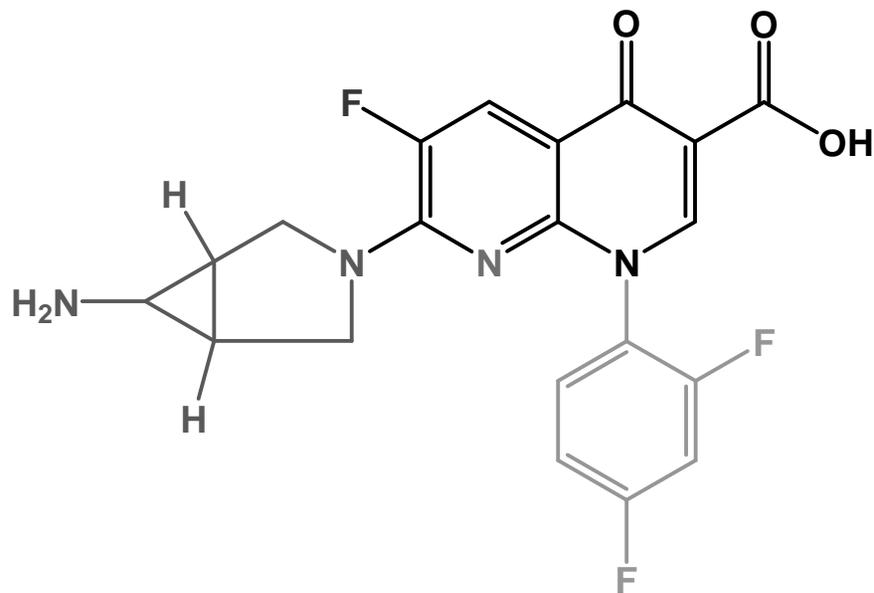
*clinafloxacin*



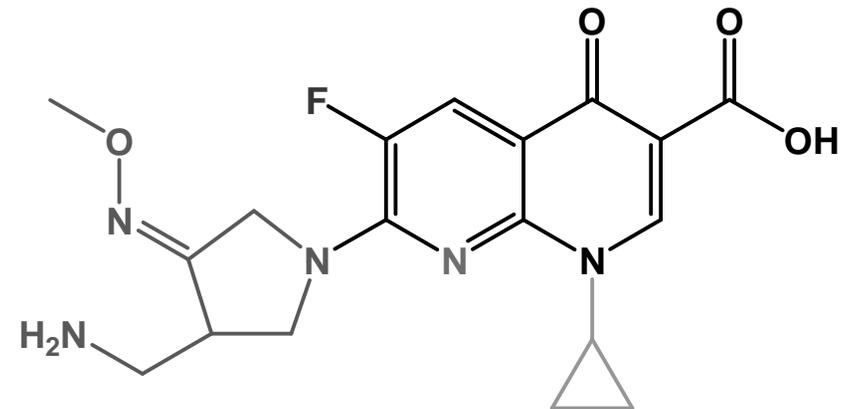
*moxifloxacin*



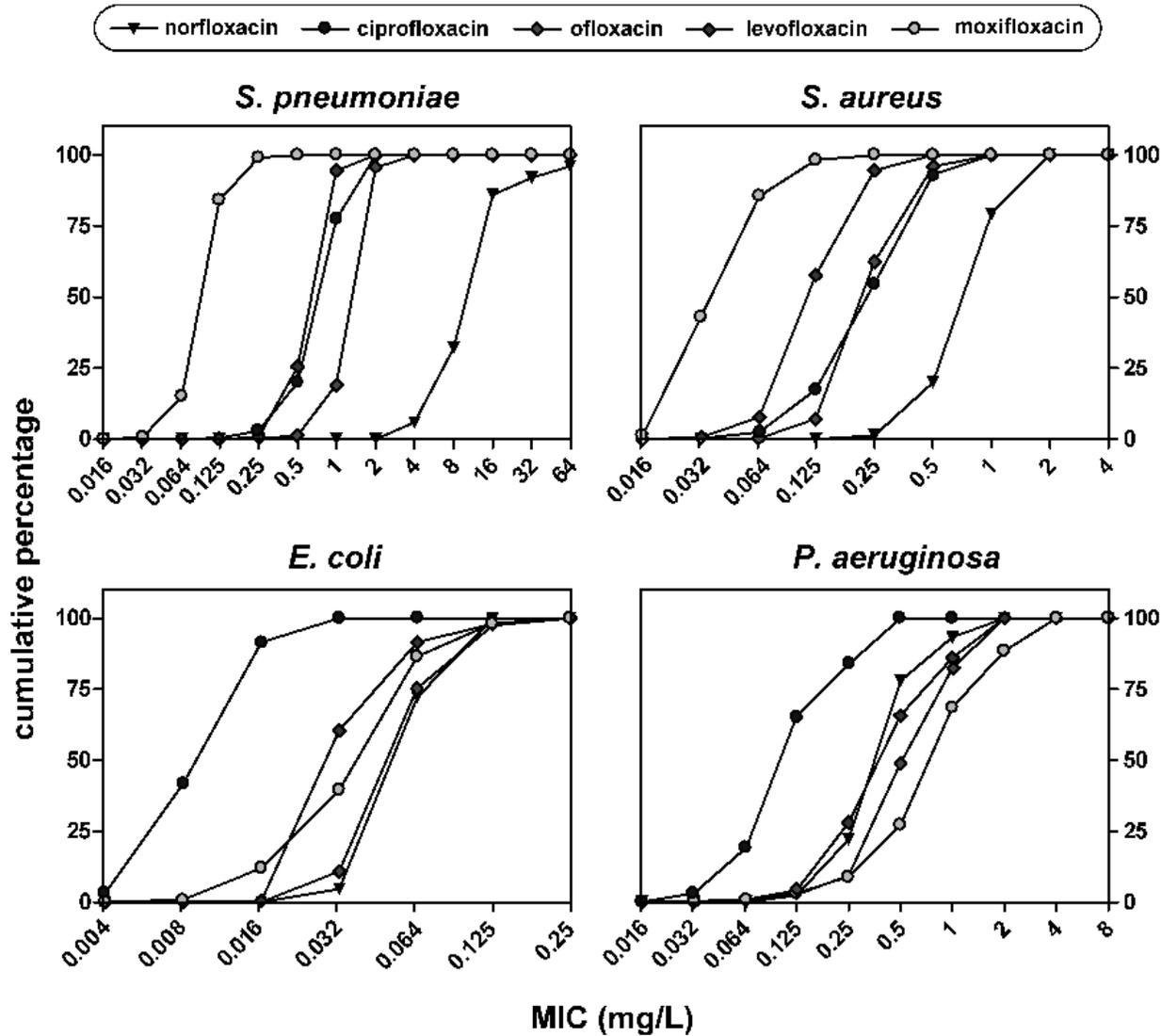
*trovafloxacin*



*gemifloxacin*



# Quelle molécule pour quelle bactérie ?

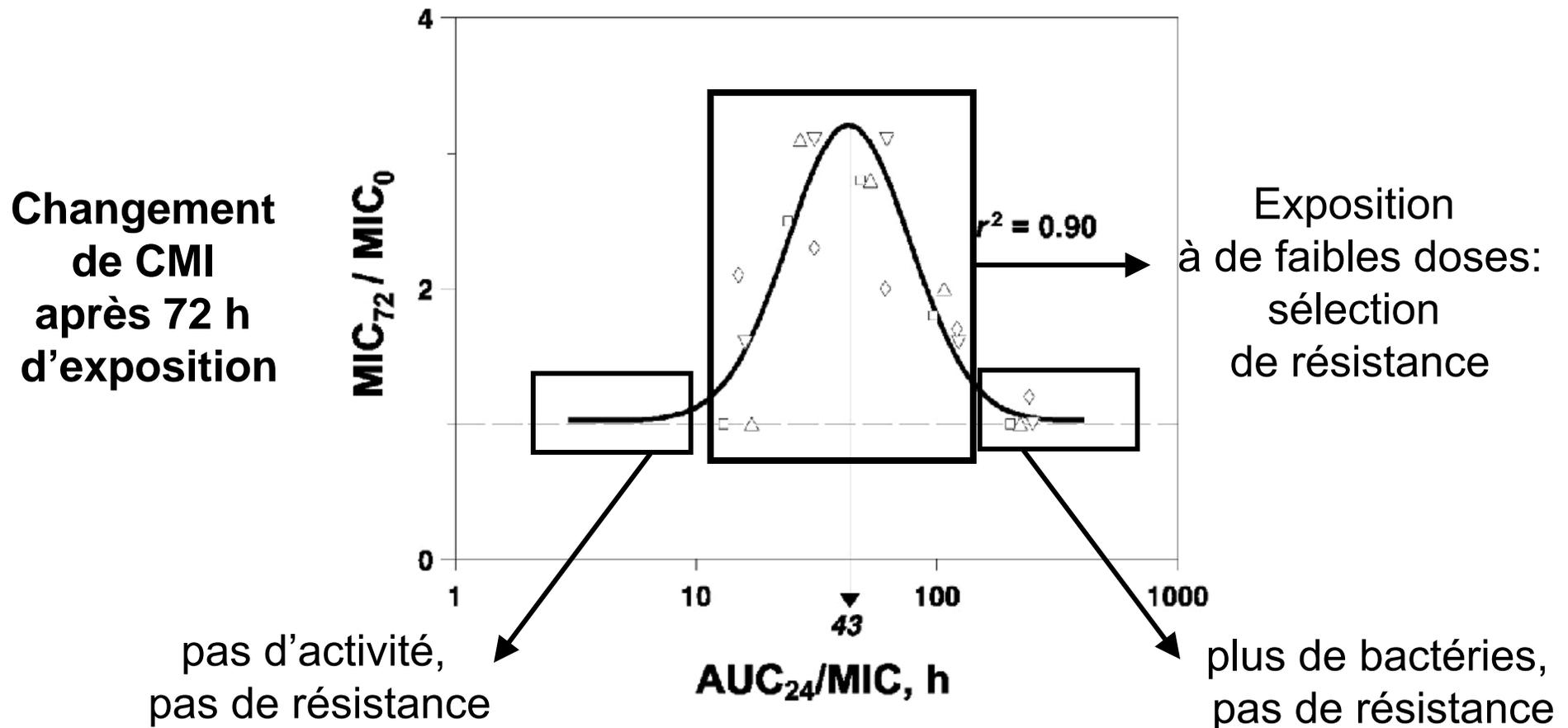


moxi  
 ↓  
 levo = 2x oflo ~ cipro  
 ↓  
 norflo

cipro  
 ↓  
 levo = 2x oflo  
 ~  
 norflo moxi

# Points critiques pharmacodynamiques

Dose élevée pour éviter la sélection de résistance  
 $AUC / CMI > 125$ ;  $Pic / CMI > 10$



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

# Points critiques pharmacodynamiques

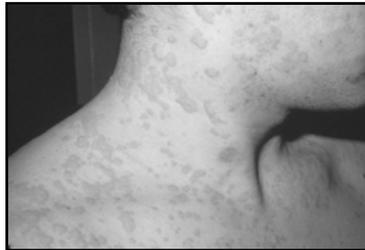
FQ	Dosage (mg/24h)	AUC	CMI pour AUC/CMI = 125	
norfloxacin	800	14	0.125	OK <i>E.c.</i>
ciprofloxacin	500	12	0.125	OK <i>E.c. &amp; P.a.</i>
	500 x 2	24	0.25	
ofloxacin	400	30-60	0.3	
	400 x 2	60-120	0.6	
levofloxacin	500	47	0.5	OK Gram(-)
	500 x 2	94	1	OK Gram(+)
moxifloxacin	400	48	0.5	OK Gram(+)



# Principaux effets secondaires (1/2)

- génotoxicité
- phototoxicité / rash
- inconfort digestif
- toxicité rénale (cristallurie)
- toxicité pour les cartilages et les tendons

CI femme enceinte



Soleil !

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

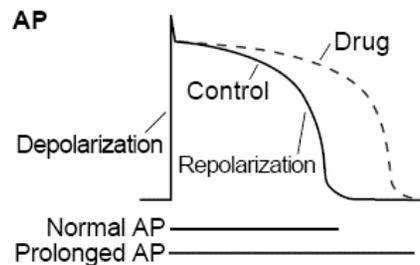
- central: confusion, hallucination, épilepsie
- périphérique: neuropathies

↗ si AINS



- toxicité cardiaque:  
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions  
médicamenteuses !



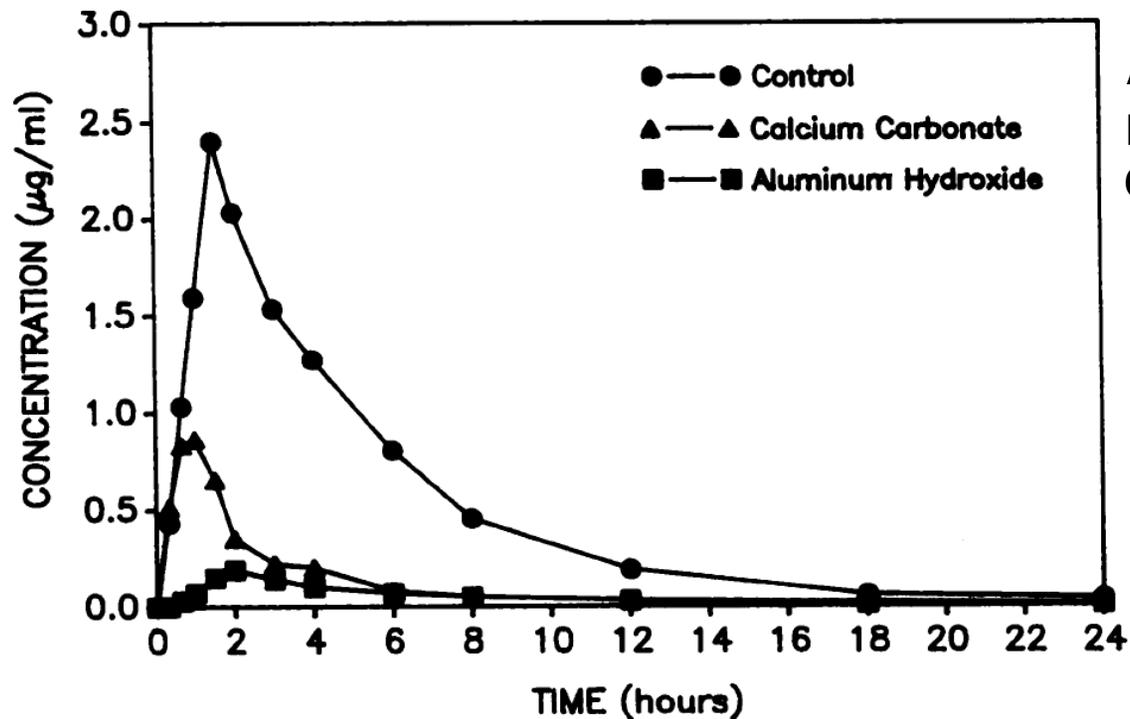


# Principales interactions médicamenteuses

- 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 CaCO<sub>3</sub>
- C. + 600 mg Al(OH)<sub>3</sub>

Treatment <sup>a</sup>	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-<math>t</math></sub> (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

Frost et al AAC (1992) 36:830-2



# Principales interactions médicamenteuses

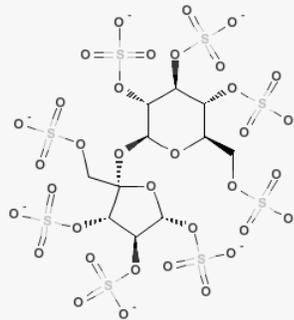
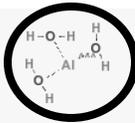
- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

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

# Médicaments qui augmentent le risque de torsade de pointe

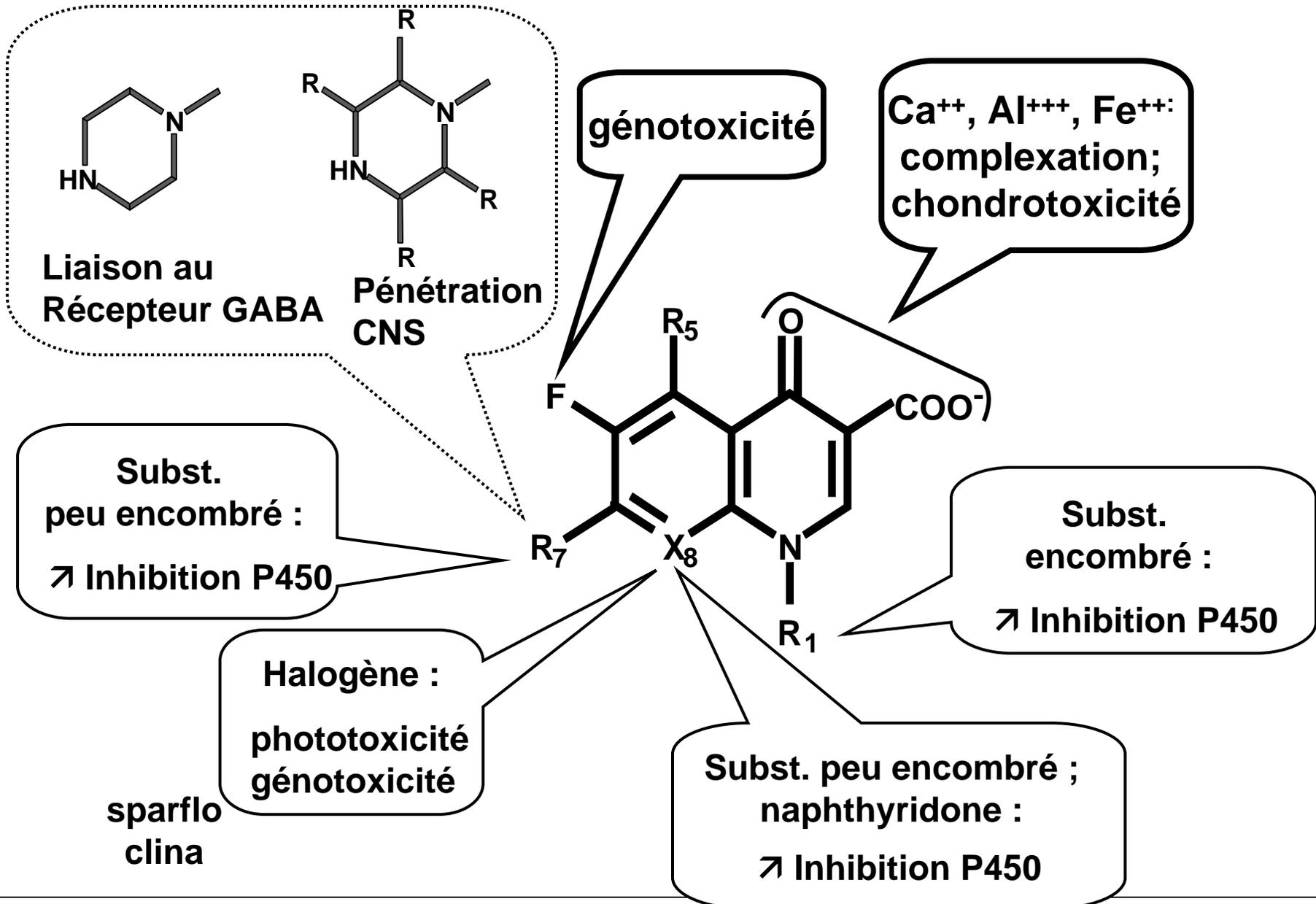


Table 1. Cardiac and non-cardiac drugs reported to block  $I_{Kr}$ , cause torsade de pointes, induce EADs and increase dispersion of ventricular repolarization<sup>a-c</sup>

Drug <sup>d</sup>	Blocks $I_{Kr}$	Prolongs QT interval	TdP reported	Induces EADs	Increases dispersion of repolarization <sup>e</sup>
<b>Anti-arrhythmics</b>					
Almokalant	+	+	+	+	+
Amiodarone	+	+	+	-	±
Azimilide	+	+	+	+	+
Dofetilide	+	+	+	+	+
Ibutilide	+	+	+	+	+
Quinidine	+	+	+	+	+
D-Sotalol	+	+	+	+	+
<b>Antihistamines</b>					
Astemizole	+	+	+ <sup>f</sup>	+	+
Terfenadine	+	+	+ <sup>f</sup>	+	+
<b>Antibiotics</b>					
Erythromycin	+	+	+ <sup>f</sup>	+	+
Clarithromycin	+	+	+ <sup>f</sup>	+	+
<b>Ca<sup>2+</sup> channel blockers</b>					
Diltiazem	+	±	-	-	-
Verapamil	+	±	-	-	-
Mibefradil	+	+	+	+	-
Bepridil	+	+	+	+	+
<b>Psychotherapeutics</b>					
Sertindole <sup>g</sup>	+	+	+	+ <sup>h</sup>	+
Droperidol	+	+	+	+	?
Fluoxetine <sup>i</sup>	+	±	+ <sup>f</sup>	-	?
<b>Miscellaneous</b>					
Cisapride	+	+	+ <sup>f</sup>	+	+
Sodium pentobarbital	+	+	-	-	-
Ketanserin	+	+	+	+	+

<sup>a</sup>Many drugs known to cause torsade de pointes (TdP), prolong the QT interval and inhibit the rapid component of the delayed rectifier K<sup>+</sup> current ( $I_{Kr}$ ) were not included because information regarding whether or not they cause early afterdepolarizations (EADs) or increase dispersion of ventricular repolarization was not found.

# RSA ~ effets secondaires



# Effets secondaires ayant mené à un retrait du marché

Pourquoi ?

Effets secondaires fréquents

Molécules à meilleur indice thérapeutique disponibles

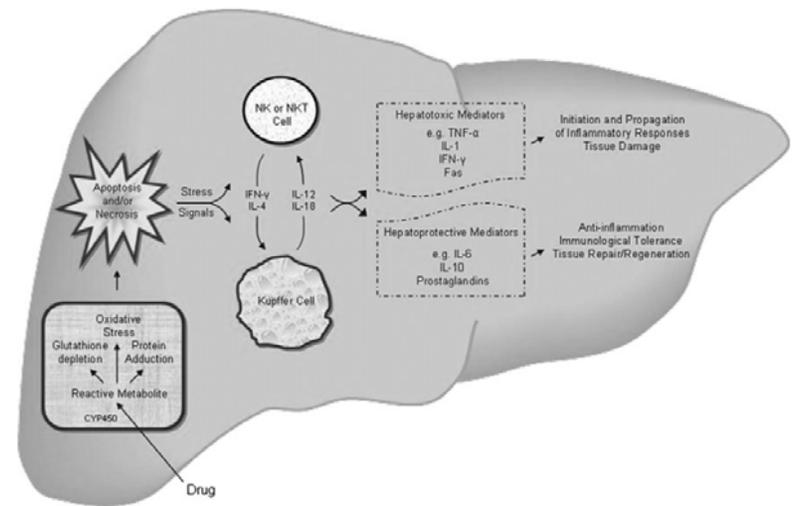
Effets secondaires rares mais graves (< 0.01 % des patients)

Nb de patients moyen enrôlé dans les études cliniques I / II / III:  
quelques centaines – milliers ...



# Effets secondaires ayant mené à un retrait du marché

pefloxacin	chondrotoxicité: 14 % tendinites: 2.8 %
sparfloxacin	rash : >10 %
grepafloxacin	troubles digestifs > 10 % prolongation intervalle QTc > 10 msec
gatifloxacin	hypoglycémies
temafloxacin	hémolyse < 0.02 %
clinafloxacin	rash : 4 % hypoglycémies
trovafloxacin	toxicité hépatique 0.006%



Holt & Ju AAPS Journal. 2006; 8(1): E48-E54

# Propriétés pharmacocinétiques



- Absorption      bonne biodisponibilité orale  
  
MAIS formation de complexes  
non résorbés avec les ions-tri valents
  
- Distribution      distribution large, pénétration dans le SNC  
  
accumulation cellulaire  
  
fixation aux cartilages
  
- Elimination      élimination essentiellement rénale  
  
métabolisme hépatique partiel  
  
 $t_{1/2}$  variable selon la molécule

Interaction  
avec aliments  
et médicaments

effets secondaires

indications intracell.

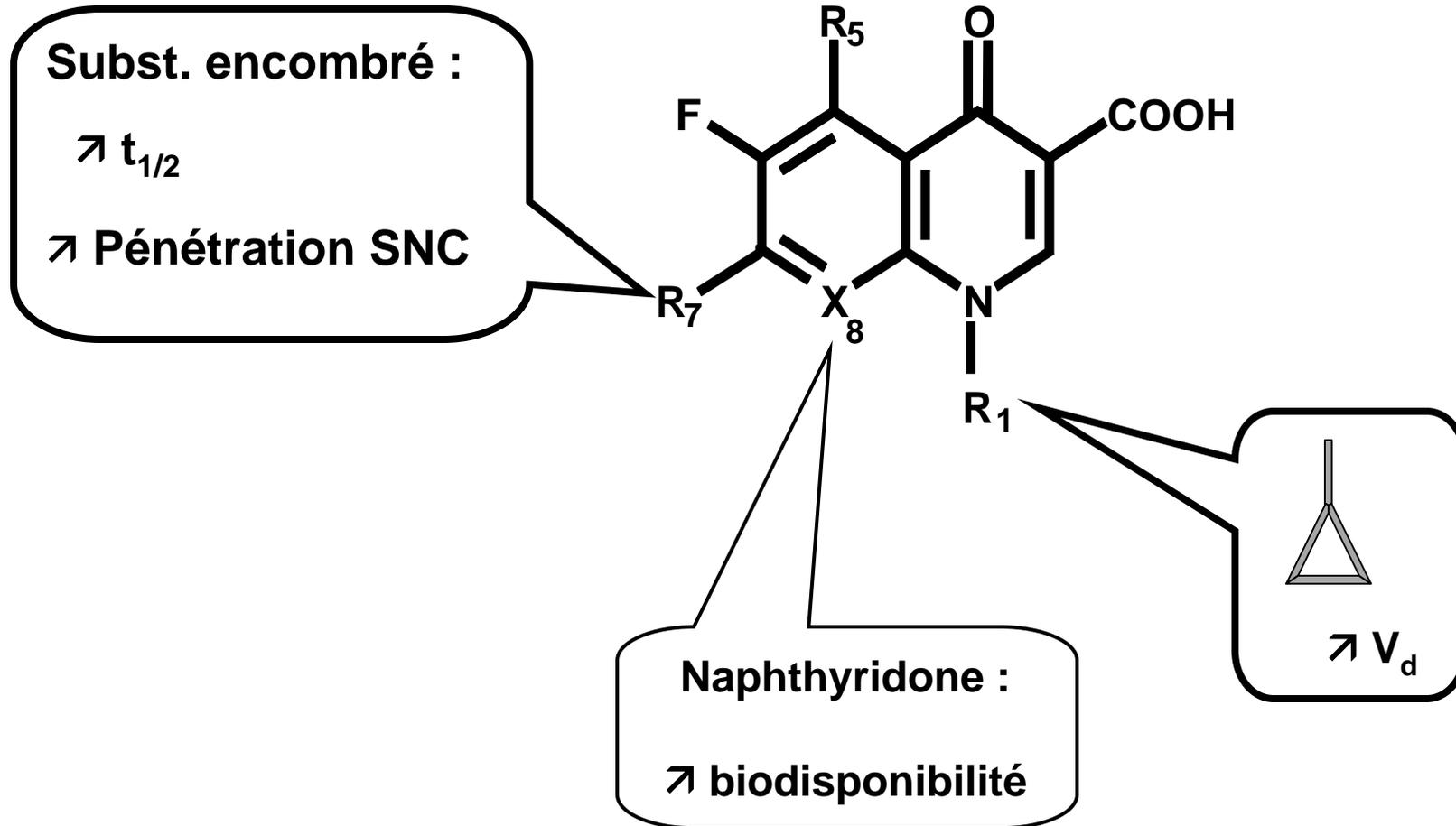
effets secondaires

effets secondaires  
indic. urinaires

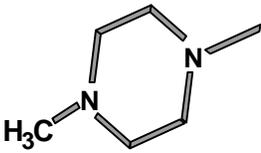
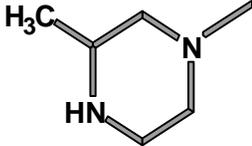
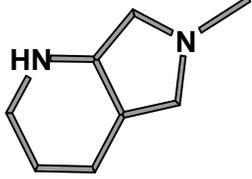
Interactions médic.  
via CYP450

administration 1-3X/jour

# RSA ~ propriétés pharmacocinétiques



# RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

	$t_{1/2}$ (h)	nb.admin/jour	
	<b>oflo / lévo</b>	<b>5 - 7</b>	<b>2 x*</b>
	<b>peflo</b>	<b>10</b>	<b>2 x*</b>
	<b>flero</b>	<b>9 - 13</b>	<b>1 x</b>
	<b>grepa</b>	<b>10 - 12</b>	<b>1 x</b>
	<b>gati</b>	<b>13</b>	<b>1 x</b>
	<b>gemi</b>	<b>8</b>	<b>1 x</b>
	<b>trova</b>	<b>10</b>	<b>1 x</b>
	<b>moxi</b>	<b>12</b>	<b>1 x</b>
	<b>autres FQ</b>	<b>3 - 6</b>	<b>2 x</b>

\* Si CMI élevées...

# Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

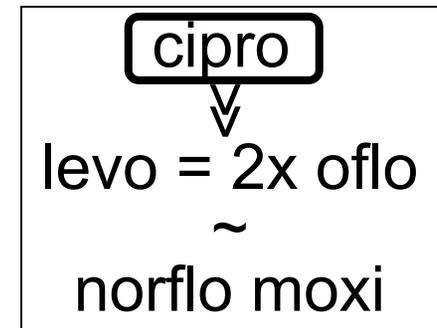
Molécules de 1ère génération: infections à Gram(-)

- 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

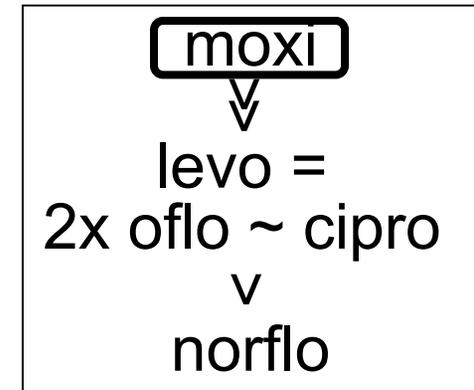
- prophylaxie
  - de la méningite à méningocoque
  - de la chirurgie transurétrale
  - des infections chez les neutropéniques.



# Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

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

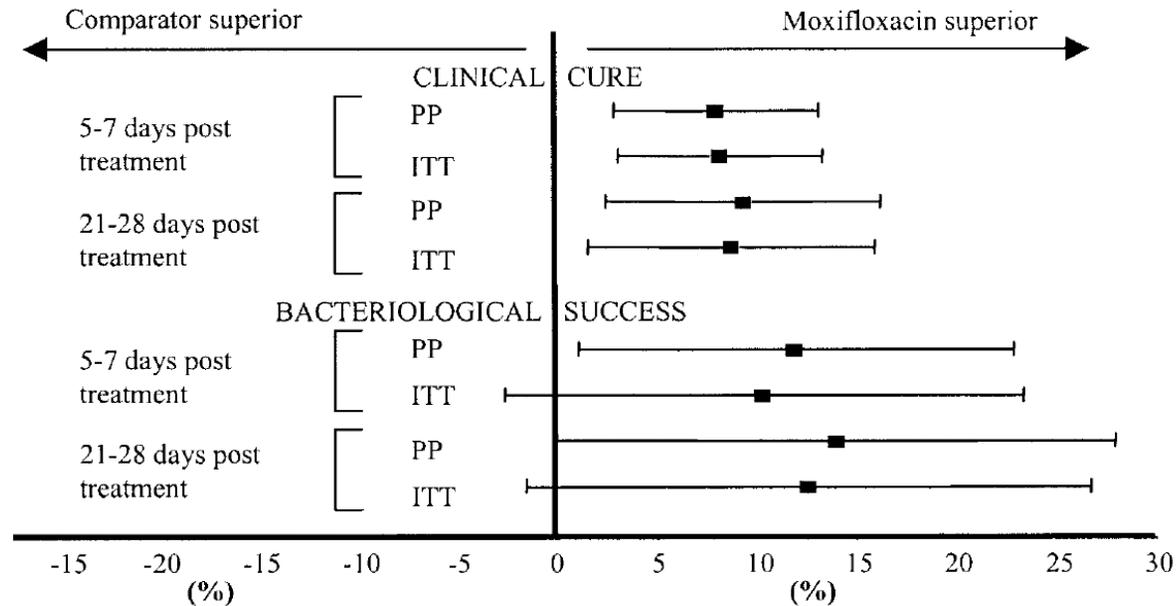
- infections respiratoires à *S. pneumoniae*  
limiter l'usage
  - aux infections des voies respiratoires basses
  - aux patients allergiques aux  $\beta$ -lactames
  - en cas de suspicion de co-infection par des intracellulaires
  - aux patients chez lesquels un effet bactéricide rapide est souhaité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



# Démonstration clinique de l'efficacité

co-amoxiclav (1.2 g)  
administered by i.v. infusion 3x/day followed by  
oral co-amoxiclav (625 mg) 3x/day,  
+/- clarithromycin (500 mg) 2X/day (i.v. or p.o.),  
for 7 to 14 days

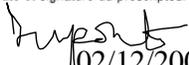
moxifloxacin (400 mg)  
given intravenously (i.v.) once daily  
followed by oral moxifloxacin (400 mg)  
for 7 to 14 days



ITT: Intent-to-Treat: tous les patients randomisés  
PP: Per Protocol: patients ayant terminé l'étude

*Finch et al. AAC (2002) 46:1746-54.*

# 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 ??



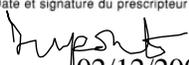
Médicament en vente libre pris de sa propre initiative ...

Rennie (Roche / Bayer)

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

€ 48	€ 4,90
€ 96	€ 7,90

# 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: <b>Monsieur B.C.</b>	
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ levofloxacine dt 1 bte co 500 mg S/ (1 co / jour) pdt 10 jours
<b>Dr A. Dupont</b> Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  02/12/2008 Délivable à partir de la date précitée ou à partir du: 02/12/2008
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

70 ans

Antécédents connus:

hypertension, bronchiteux chronique

Exacerbation de bronchite ?

Risques d'interactions ?

corticoïdes  
de façon régulière ?

# Risque d'effet secondaire accru ?



PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Chercher



Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.

Folia Pharmacotherapeutica

Ouvrir avec

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance, Juillet 2002

## Tendinites et ruptures tendineuses liées à la prise de lévofloxacine

La lévofloxacine (TAVANIC) est une fluoroquinolone commercialisée en Belgique depuis l'année 2000. Comme c'est le cas avec les autres fluoroquinolones commercialisées, des atteintes tendineuses ont été aussi rapportées avec la lévofloxacine. Un article publié dans les Folia d'août 2001 signalait déjà la notification au Centre belge de Pharmacovigilance de 12 cas de tendinite (dont 6 avaient évolué vers une rupture). Etant donné le nombre important de nouveaux cas récemment notifiés au Centre, l'ensemble des notifications de tendinopathies impliquant la lévofloxacine reçues par le Centre à la date du 16 avril 2002 ont fait l'objet d'une nouvelle analyse.

Depuis la commercialisation du TAVANIC, le Centre a enregistré 161 cas de tendinopathies; une rupture tendineuse a été signalée dans 68 de ces cas. L'âge moyen des patients était de 69 ans. Environ la moitié des patients prenaient en même temps des corticostéroïdes. Le délai moyen entre le début du traitement et la survenue des tendinopathies et des ruptures tendineuses était respectivement de 8,4 et de 10 jours. Dans certains cas, des ruptures tendineuses sont survenues dans les 48 heures après le début du traitement.

Bien que les données d'un système de notification spontanée ne permettent pas de comparer le risque de tendinopathie encouru avec les différentes fluoroquinolones, le nombre de cas d'atteintes tendineuses rapportés avec la lévofloxacine sur une période d'environ 2 ans est largement supérieur au nombre de notifications reçues depuis la commercialisation (voilà plus de 10 ans) de 4 autres fluoroquinolones: ciprofloxacine (22 cas depuis 1990), norfloxacine (8 cas depuis 1990), ofloxacine (63 cas depuis 1989) et péfloxacine (16 cas depuis 1991). Des études épidémiologiques ont été entreprises pour évaluer si le risque de tendinopathie est réellement supérieur avec la lévofloxacine qu'avec les autres fluoroquinolones.

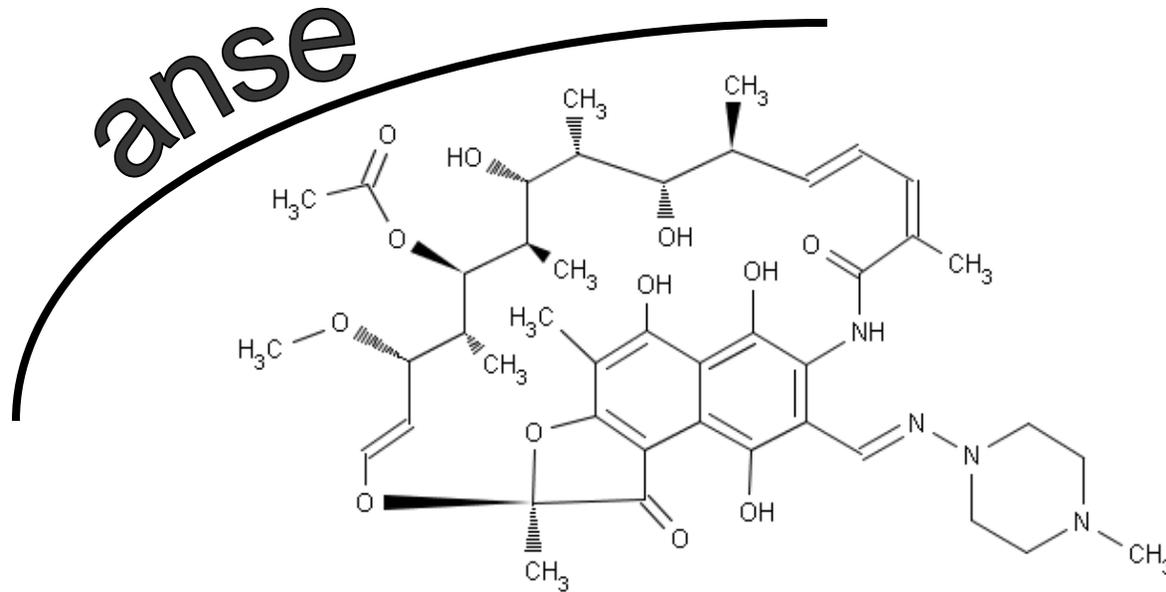
Les indications pour lesquelles la lévofloxacine avait été prescrite chez les patients pour lesquels une rupture tendineuse a été rapportée étaient généralement une bronchite aiguë ou chronique (32%), une bronchopneumopathie chronique obstructive (28%) et une bronchopneumopathie sans autre spécification (15%). Rappelons que la seule indication actuellement justifiée de la lévofloxacine en pratique ambulatoire est le diagnostic bien établi de pneumonie extra-hospitalière chez des patients allergiques aux  $\beta$ -lactames [voir les Folia de janvier 2001].

Si un traitement par la lévofloxacine s'avère nécessaire, il est important que le patient soit informé de la nécessité de contacter son médecin dès l'apparition d'une douleur tendineuse. Si une tendinopathie est suspectée, il faut arrêter immédiatement le traitement dans le but de prévenir une rupture et, le cas échéant, instaurer un traitement approprié [par exemple, une immobilisation du ou des membre(s) atteint(s)]. Il faut aussi tenir compte de l'existence d'un risque accru de tendinopathie chez des patients âgés et/ou traités simultanément par des corticostéroïdes.

# ANSAMYCINES

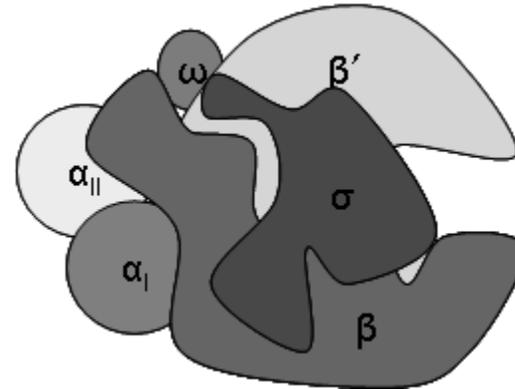
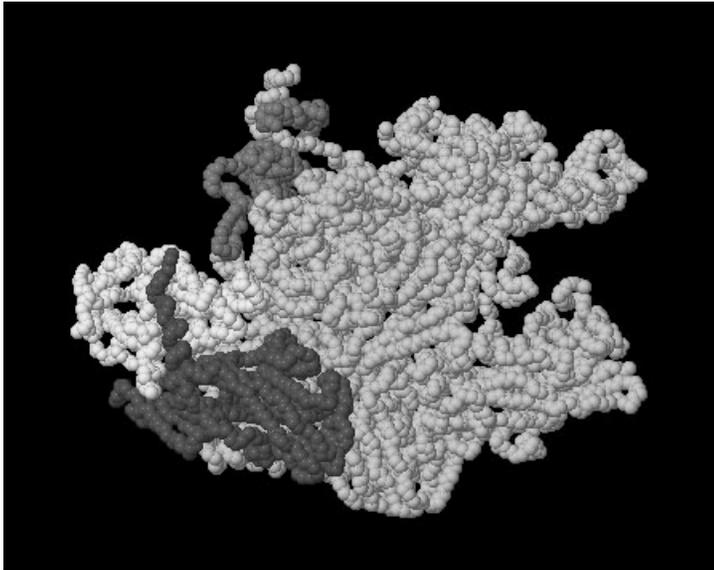
# La rifampicine

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

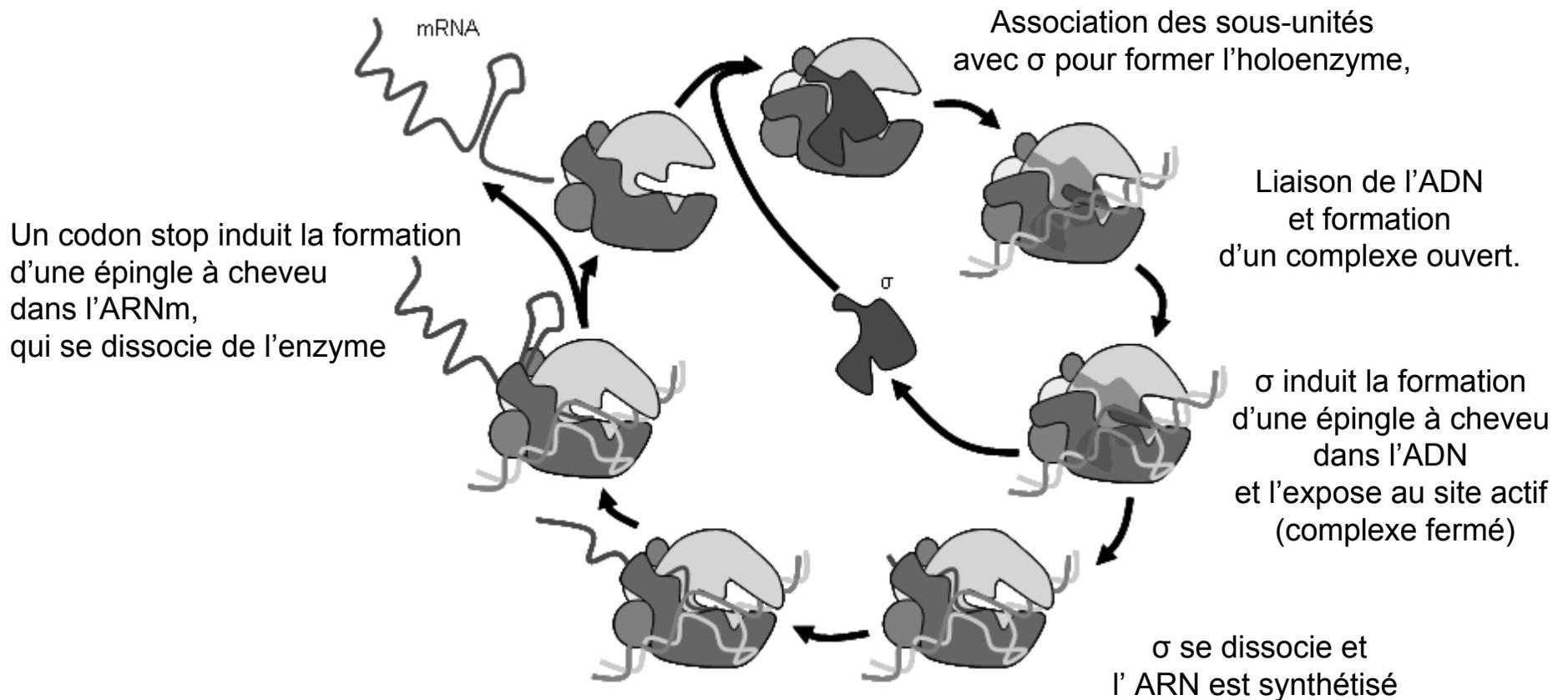
# Cible pharmacologique: ARN polymérase



Enzyme formée de 5 sous-unités:

- $\alpha_1$   $\alpha_{II}$  – nécessaires à la liaison de l'ADN et à l'assemblage
- $\beta$   $\beta'$  - nécessaires à la liaison de l'ADN et à la catalyse.
- $\omega$  – stabilise la liaison de  $\beta'$
- $\sigma$  – forme l'holoenzyme.

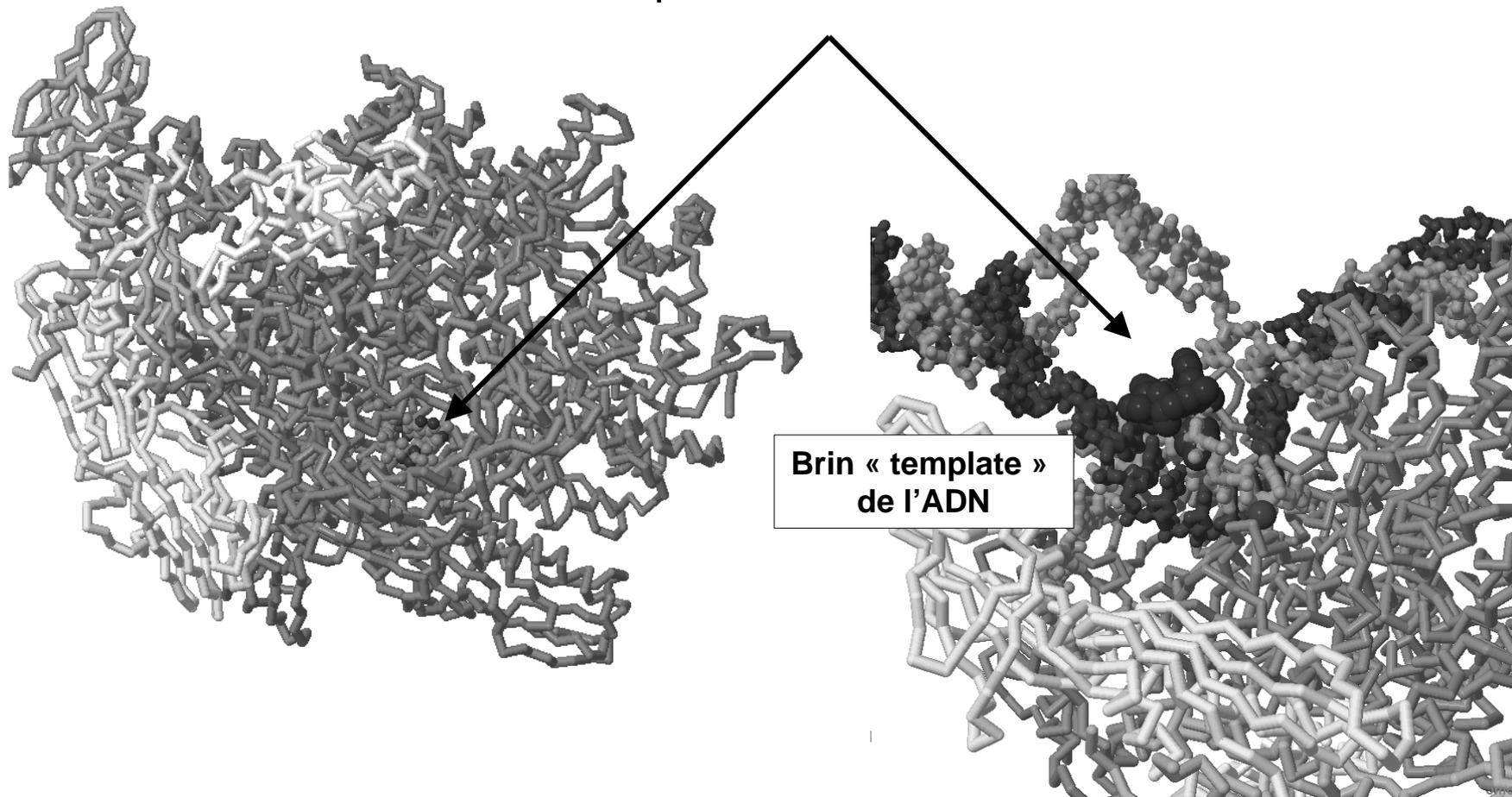
# Cible pharmacologique: ARN polymérase



# Inhibition de l'ARN polymérase par la rifampicine

La rifampicine se lie à la sous-unité  $\beta$   $\rightarrow$  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

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...*