

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

Enseignant : F. Van Bambeke

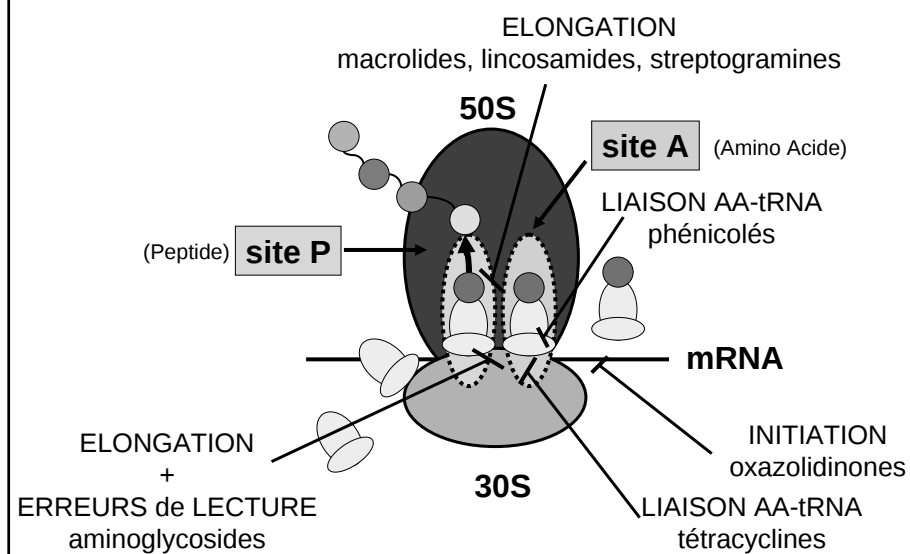
FARM2129 – année 2009-2010

29/10/2009

04: Ribosome-50S

1

Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques



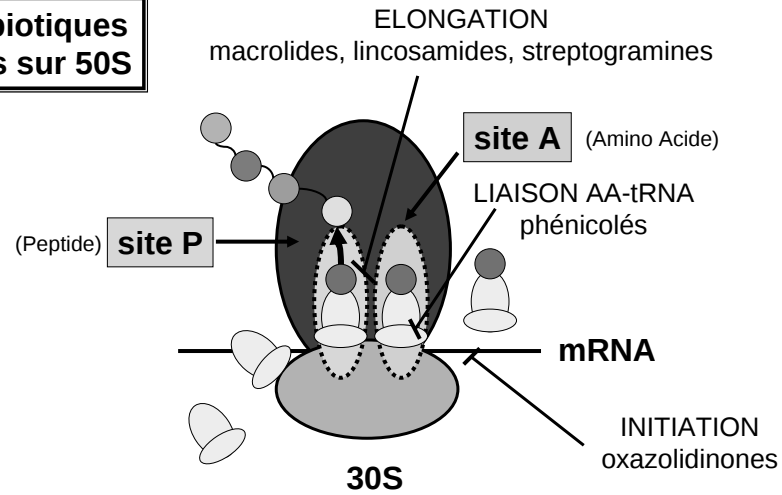
29/10/2009

04: Ribosome-50S

2

Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques

**Antibiotiques
actifs sur 50S**



29/10/2009

04: Ribosome-50S

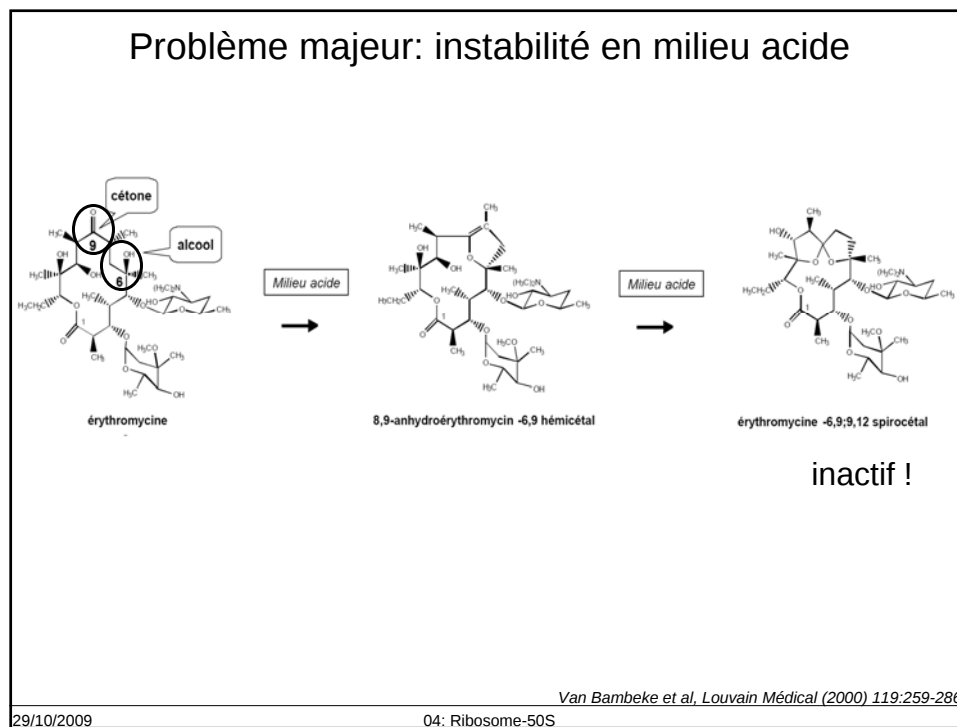
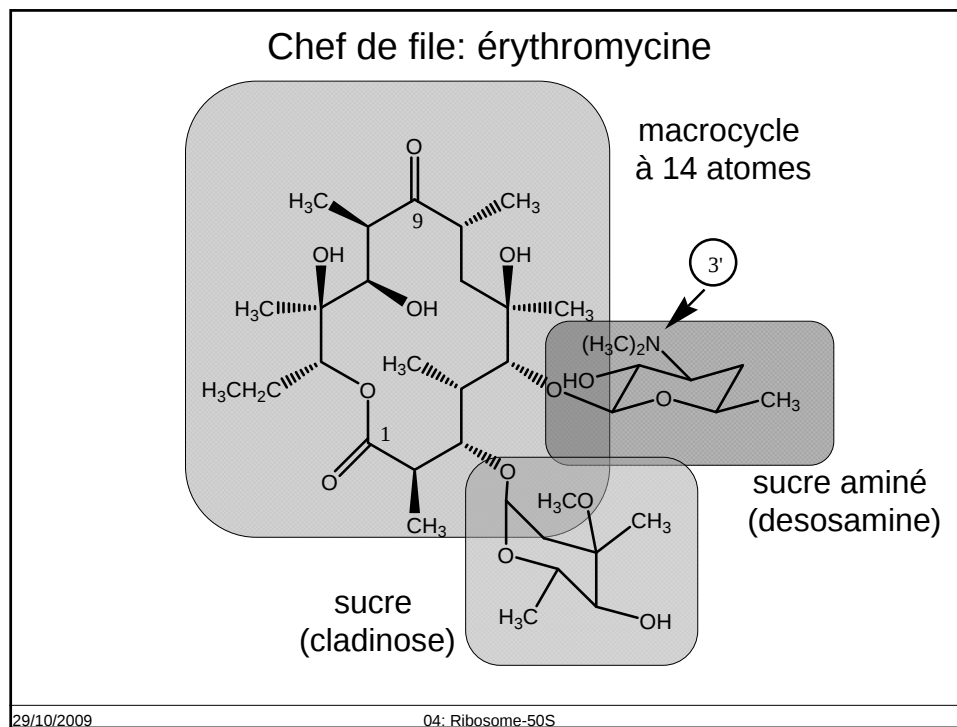
3

MACROLIDES / KETOLIDES

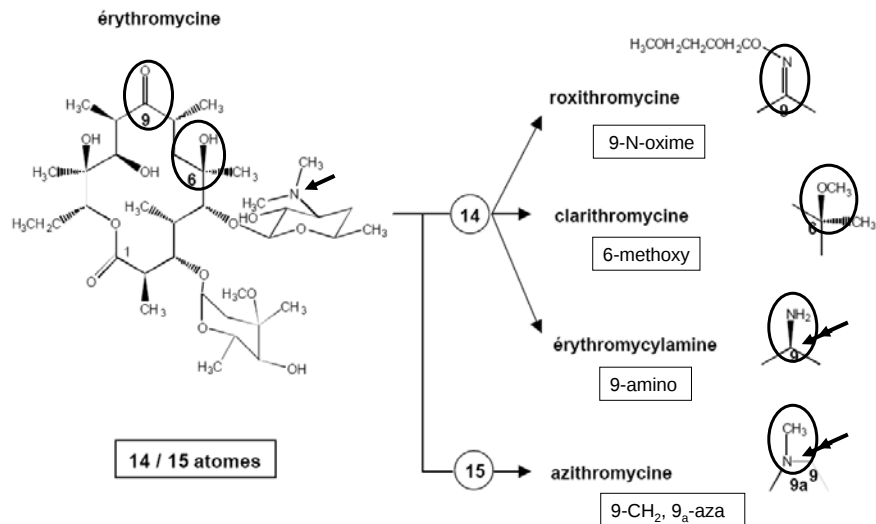
29/10/2009

04: Ribosome-50S

4



Molécules nouvelles acido-stables ...



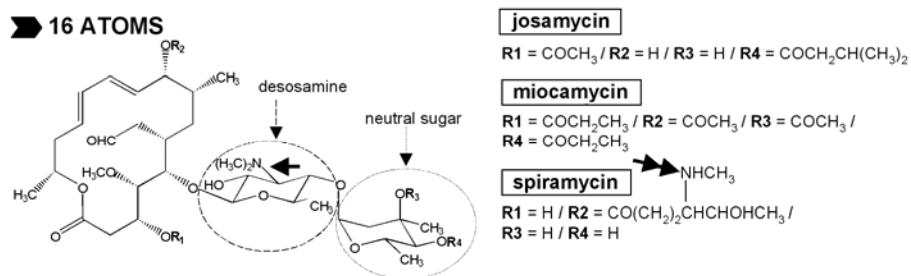
Van Bambeke et al, *Louvain Médical* (2000) 119:259-286

29/10/2009

04: Ribosome-50S

7

Molécules nouvelles acido-stables ...



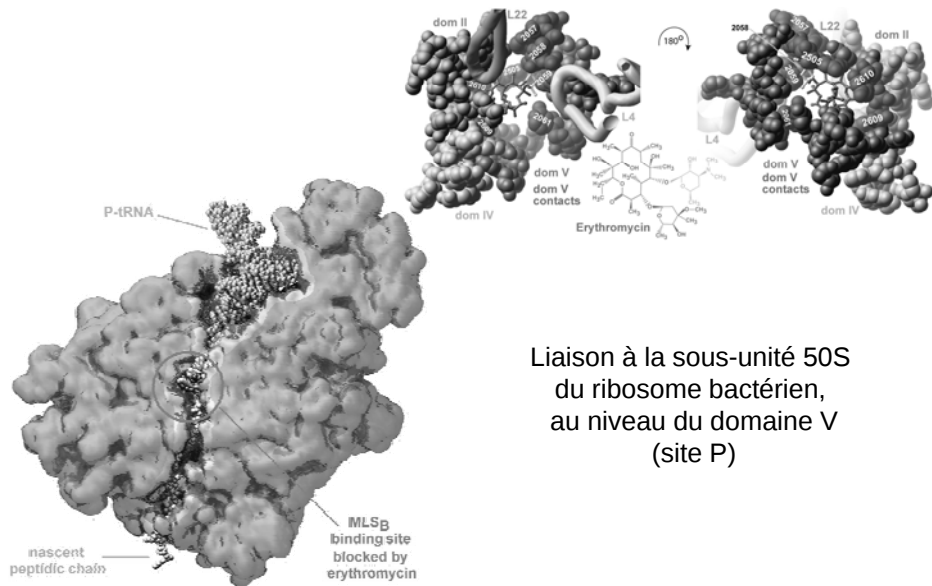
Van Bambeke et al, *Louvain Médical* (2000) 119:259-286

29/10/2009

04: Ribosome-50S

8

Mode d'action des macrolides

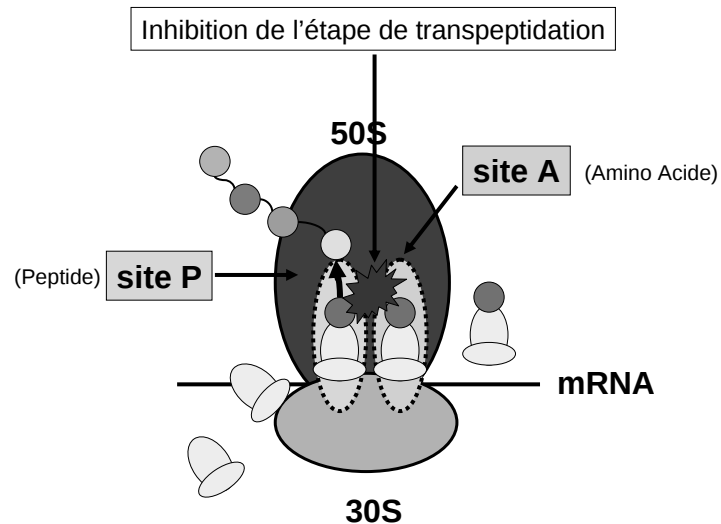


29/10/2009

04: Ribosome-50S

9

Mode d'action des macrolides



29/10/2009

04: Ribosome-50S

10

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

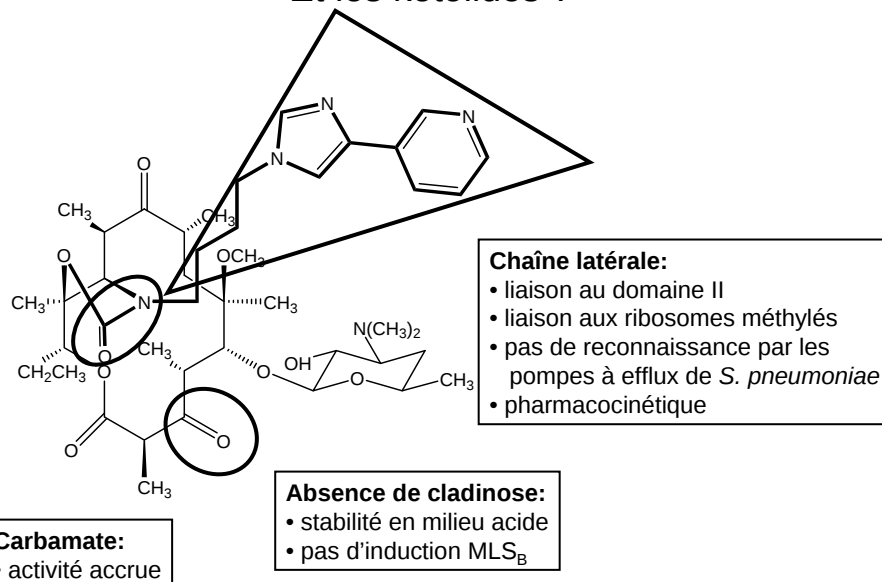
ML 16 atomes: non inducteurs de méthylases; peu sensibles à l'efflux
Kétolides: peu affectés à l'heure actuelle par la résistance aux MLs

29/10/2009

04: Ribosome-50S

11

Et les kétolides ?

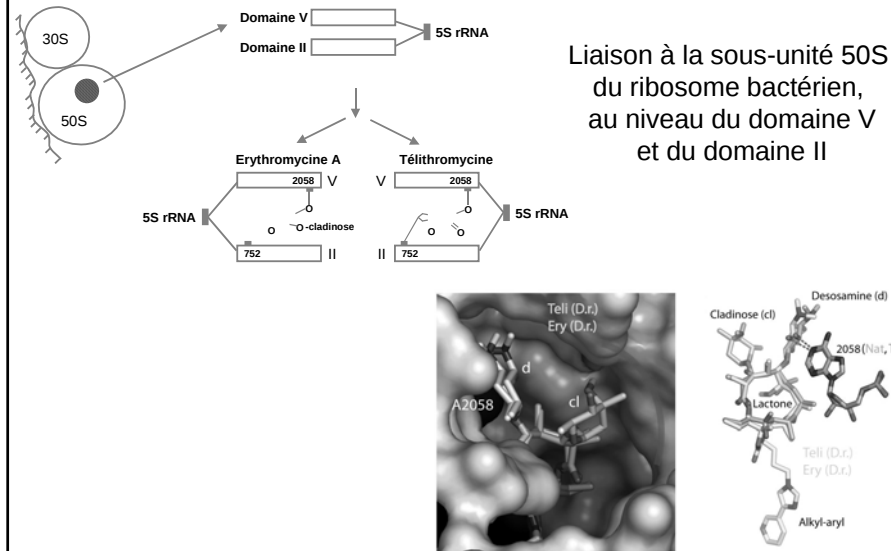


29/10/2009

04: Ribosome-50S

12

Mode d'action des kétolides



Van Bambeke et al. Exp. Op. Pharmacoth. 2008

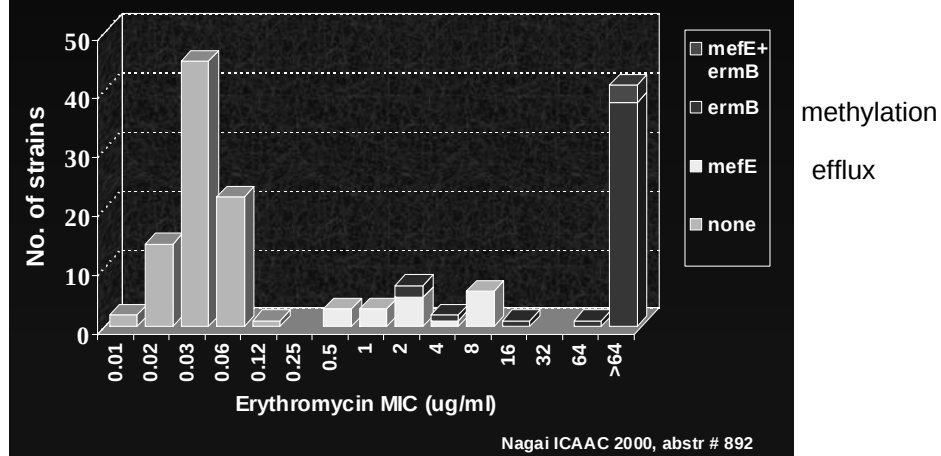
29/10/2009

04: Ribosome-50S

13

Résistance aux macrolides

Correlation between erythromycin MICs and resistance mechanisms



29/10/2009

04: Ribosome-50S

14

Différences entre les macrolides: résistance

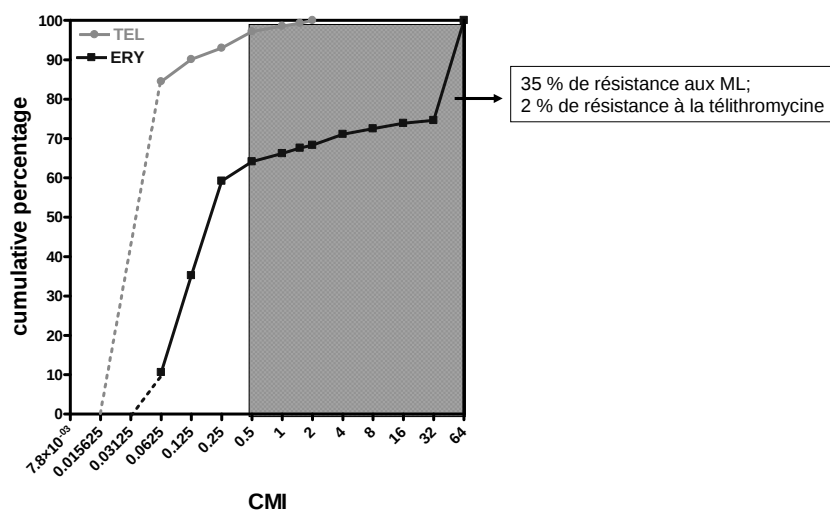
Espèce et génotype de résistance	Erythromycine	Telithromycine
<i>S. pyogenes</i> (WT)	0,03	0,08
(<i>ermB</i> ind.)	>64	0,5 - 1
(<i>ermB</i> const.)	>64	8
(<i>mef</i>)	8	0,5
<i>S. pneumoniae</i> (WT)	0,03	0,008
(<i>ermB</i> const.)	>64	0,06
(<i>mef</i>)	2	0,125

29/10/2009

04: Ribosome-50S

15

Epidémiologie de la résistance en Belgique



S. pneumoniae, isolats de pneumonie communautaire en Belgique
Lismond et al, 2007

29/10/2009

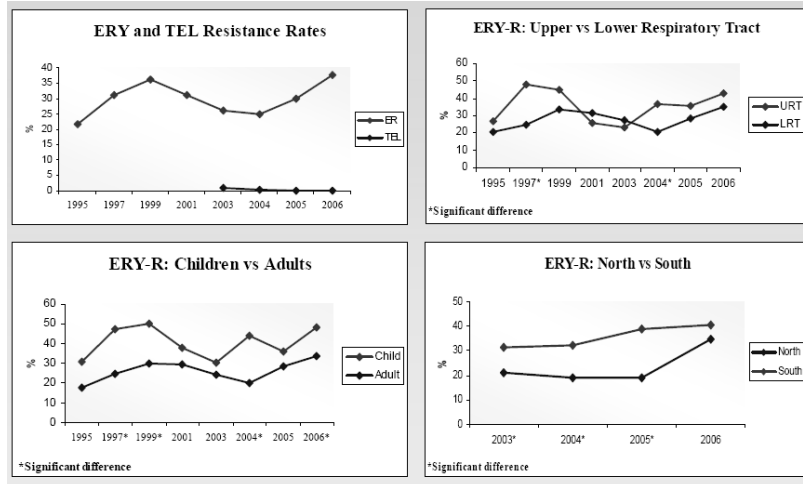
04: Ribosome-50S

16

Epidémiologie de la résistance en Belgique

Evolution au cours des dernières années

(souches non invasives de streptocoques)



Vanhoof et al, 2007; données de l'Institut Pasteur de Bxl

29/10/2009

04: Ribosome-50S

17

Epidémiologie de la résistance en Belgique

Evolution au cours des dernières années

(souches non invasives de streptocoques)

Fig.2: Presence of *erm* and *mef* genes in *S.aerumoniae* isolates

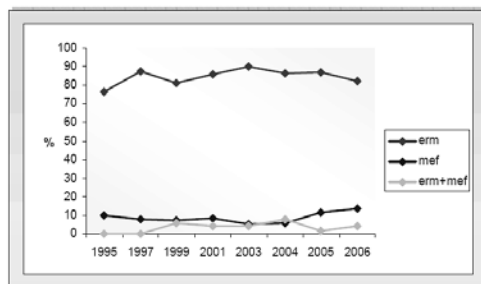
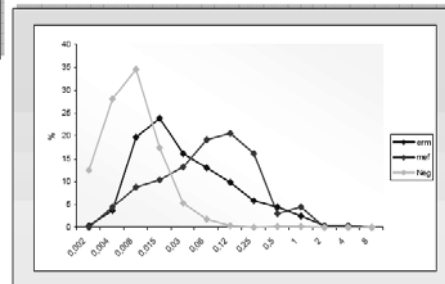


Fig.3: MIC Distribution of TEL following genotype



Vanhoof et al, 2007; données de l'Institut Pasteur de Bxl

29/10/2009

04: Ribosome-50S

18

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 gonorrhea* et *meningitidis*
 - *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* (ulcère gastro-duodénal)
 - *Haemophilus influenzae* est peu sensible
- certains germes atypiques:
Rickettsia, *Borrelia*, *Mycobacterium* (intracellulaire).

Van Bambeke et al, Louvain Médical (2000) 119:259-286

29/10/2009

04: Ribosome-50S

19

Différences entre les macrolides: activité

CMI (concentrations minimales inhibitrices) des macrolides vis-à-vis de bactéries d'intérêt clinique (à l'exception de l'érythromycine, les publications desquelles ces chiffres sont tirés correspondent la plupart du temps à des relevés établis au moment du début de la commercialisation des molécules correspondantes)

Germe	Erythromycine	Roxithromycine	Clarithromycine	Azithromycine	Miocamycine	Télithromycine
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-sensible)	0.1-0.5	0.2-0.5	0.06-0.5	0.02-1	0.5-4	0.03-0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.015-1	0.05-0.2	0.015-0.5	0.06-2	0.12-0.5	0.03-0.25
<i>Haemophilus influenza</i>	1-8	1-8	1-8	0.2-4	0.1-16	2-4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06	0.25	0.007	< 2		0.015-2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.1-0.5	0.5-2	0.06-2	0.01-0.1		0.12
<i>Legionella pneumophila</i>	0.1-1	0.06-0.5	0.1-0.5	0.125-0.5	0.1-0.5	0.06
<i>Helicobacter pylori</i>	0.1	0.07	0.03	0.2		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0.06-1	0.015-2	0.004-0.2	0.03-0.06	0.06	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0.03-0.12	0.015-0.12	0.015-0.12	0.015-0.12		
<i>Mycobacterium avium</i> and complex	32-64	8-32	0.5-8	8-32		

Van Bambeke et al, Louvain Médical (2000) 119:259-286

29/10/2009

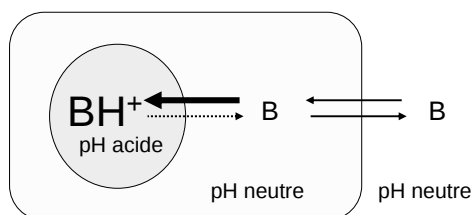
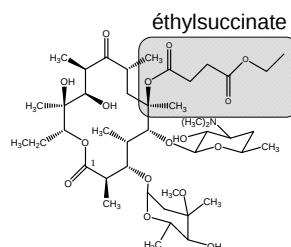
04: Ribosome-50S

20



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

29/10/2009

04: Ribosome-50S

21

Différences entre les macrolides: pharmacocinétique

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 _{1/2} (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%	10	10-20	57 %
Liaison aux protéines	65-90	73-96	40-70	12-40			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 %)

?? Res ??

29/10/2009

04: Ribosome-50S

22

Indications des macrolides

usage clinique raisonné des macrolides

Place des macrolides	Indication	Germe(s) en cause	Molécule(s) de choix
Premier choix	<u>infections génitales</u>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	azithromycine azithromycine
	<u>pneumopathies atypiques</u>	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i>	clarithromycine clarithromycine
	<u>infections à MAC chez l'immunodéprimé</u>	<i>Mycobacterium avium and complex</i>	azithromycine, clarithromycine
	<u>ulcère gastrique</u>	<i>Helicobacter pylori</i>	clarithromycine + nitroimidazole + anti-acide majeur
	<u>infections respiratoires pédiatriques</u>		
	diphtérie	<i>C. diphtheriae</i>	érythromycine
	coqueluche	<i>B. pertussis</i>	érythromycine (roxithromycine, azithromycine)
	<u>infections de la peau et des tissus mous</u>		
		<i>Propionibacterium acnes</i> <i>S. aureus</i>	clarithromycine attention aux résistances !
	<u>infections respiratoires et ORL</u>		
Alternative	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 β-lactames)

Van Bambeke et al Médecine & Hygiène (2001) 59:2316-2323

29/10/2009

04: Ribosome-50S

23

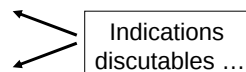
Indications des kétolides

Initialement:

Sinusite/pharyngite

Exacerbations aiguës de bronchite chronique

Pneumonie communautaire



Aujourd'hui:

(Sinusite/pharyngite)



(Exacerbations aiguës de bronchite chronique)



Pneumonie communautaire



29/10/2009

04: Ribosome-50S

24



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*

29/10/2009

04: Ribosome-50S

25

IMPORTANT PRESCRIBING INFORMATION



Pharmacovigilance ...

KETEK® (telithromycin) DEAR HEALTHCARE PROFESSIONAL LETTER

March 2007

IMPORTANT INFORMATION ABOUT KETEK® (telithromycin)

Dear Healthcare Professional:

Sanofi-Aventis U.S. would like to inform you of important updated information regarding KETEK® (telithromycin) tablets. The prescribing information has been revised to add a boxed warning and contraindication for myasthenia gravis patients. In addition, the indications for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) and acute bacterial sinusitis (ABS) have been removed from the labeling. These revisions follow discussions with the Food and Drug Administration (FDA) regarding its decision to follow recommendations of a December 2006 Advisory Committee that the balance of the benefits and risks no longer support continued marketing of Ketek for these two indications. It is important to note that Ketek continues to be indicated only for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) of mild to moderate severity due to *Streptococcus pneumoniae*, (including multi-drug resistant isolates (MDRSP)), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, or *Mycoplasma pneumoniae*, for patients 18 years old and older.

Safety information regarding visual disturbances and loss of consciousness, previously in the precautions section, has been added to the warnings section. In prescribing KETEK, it is important for healthcare professionals to inform and discuss with patients the four highlighted toxicities: exacerbation of myasthenia gravis, hepatotoxicity, visual disturbances, and loss of consciousness.



European Medicines Agency
Press office

London, 30 March 2007
Doc. Ref. EMEA/129901/2007

PRESS RELEASE European Medicines Agency recommends restricted use and strengthened warnings for Ketek

The European Medicines Agency (EMA) has recommended restrictions on the use of Ketek (telithromycin) in three of its four approved indications. For the treatment of bronchitis, sinusitis and tonsillitis/pharyngitis, Ketek should only be used for infections caused by bacterial strains that are suspected or proven to be resistant to or cannot be treated with macrolide or beta-lactam antibiotics.

No such restrictions are recommended for the remaining indication, the treatment of community-acquired pneumonia.

29/10/2009

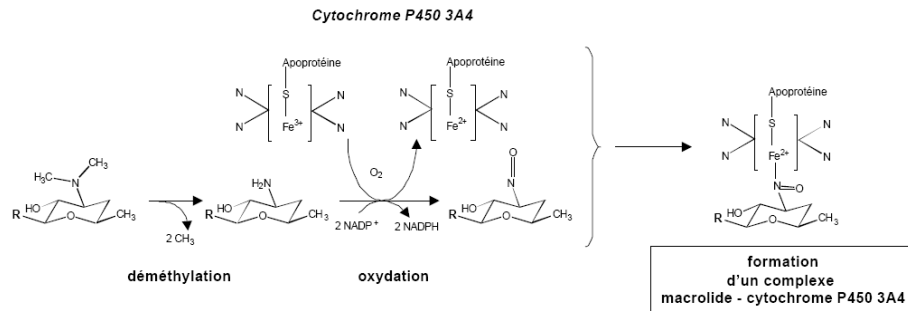
04: Ribosome-50S

26



Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs puissants du CYP3A4



Van Bambeke et al, Louvain Médical (2000) 119:259-286

29/10/2009

04: Ribosome-50S

27



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 (antinauséux) → torsades de pointe
 - terfénadine (antihistaminique) → torsades de pointe
- molécule retirée du marché à cause des risques en 1997.

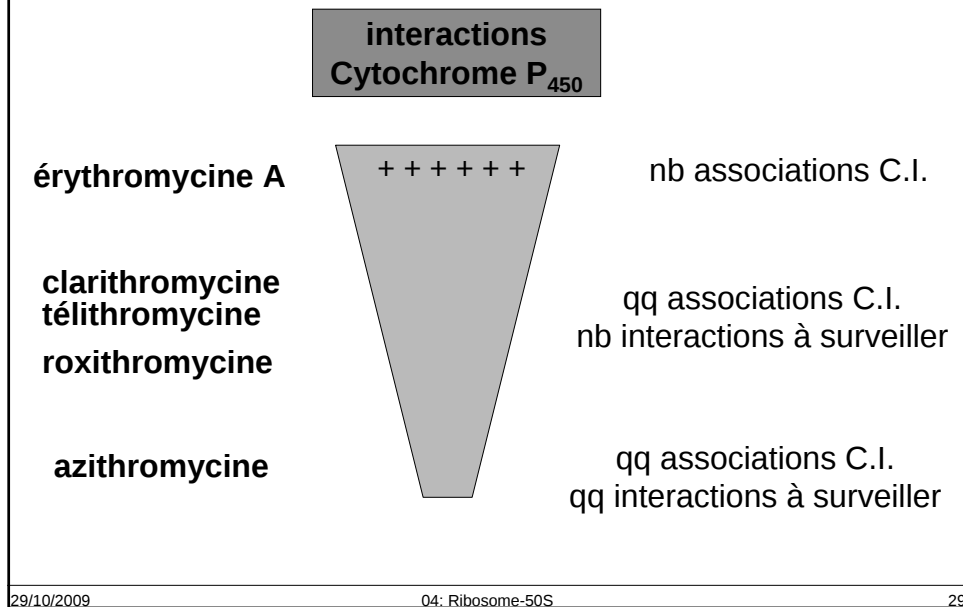


29/10/2009

04: Ribosome-50S

28

Différences entre les macrolides: interactions médic.



Différences entre les macrolides: interactions médic.

Macrolide	Médicaments coadministrés	Attitude clinique
Erythromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25%
	Ciclosporine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 50%
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l et si traitement à l'érythromycine ≥ 7 jours
	Digoxine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de dose
	Benzodiazépines	Eviter l'usage ; Réduction de la dose de 50%
	Bromocriptine	Eviter l'usage
Roxithromycine	Anticoagulants oraux	Prudence chez la personne âgée
	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Ciclosporine	A surveiller
Clarithromycine	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Eviter l'usage
	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25-50%
	Ciclosporine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Eviter l'usage
Azithromycine	Anticoagulants	A surveiller (données insuffisantes)
	Digoxine	A surveiller (données insuffisantes)
Télithromycine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Statines	Interrompre le traitement par la statine
	Benzodiazépines	Suivi thérapeutique et ajuster la dose
	Ciclosporine	Suivi thérapeutique et ajuster la dose
	Digoxine	Vérification du taux sérique de la digoxine

29/10/2009 04: Ribosome-50S 30

Pouvez vous justifier les prescriptions suivantes ?

 1.2345678.901 Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR nom et prénom du bénéficiaire A.X.	
Répondre à la signature du coordonnateur	
R/ erythromycine dt 1 bte 20 co 500 mg S/ 1 cc <u>4X/jour</u> en <u>dehors des repas</u>	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456 20/1/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir de 20/1/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

 1.2345678.901 Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR nom et prénom du bénéficiaire A.X.	
Répondre à la signature du coordonnateur	
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 20/1/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir de 20/1/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

 1.2345678.901 Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR nom et prénom du bénéficiaire A.X.	
Répondre à la signature du coordonnateur	
R/ azithromycine dt 1 bte <u>3</u> co 500 mg S/ 1 co <u>1X/jour</u> à <u>jeun</u>	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456 20/1/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir de 20/1/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

29/10/2009

04: Ribosome-50S

31

Posologie

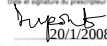
	dose/ administration	nombre d'administrations/ jour
Erythromycine	500 mg	2 à 4
Roxithromycine	150 mg	2 (3 pendant 3 jours si infection grave)
Clarithromycine	250 mg-500 mg	2
Dirithromycine	500 mg	1
Azithromycine	500 mg ou 500 mg au jour 1 puis 250 mg aux jours 2 à 5	1 pendant 3 jours
Spiramycine	500 mg	2 à 4
Miocamycine	600 mg	2 à 3
Télithromycine	800 mg	1

29/10/2009

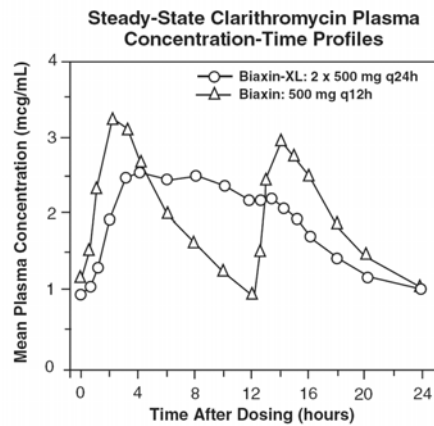
04: Ribosome-50S

32

Intérêt des formes retard ?

		Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR Nom et prénom du bénéficiaire : A.X.			
Réservé à la signature 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 Délivrable à partir de la date précitée ou à partir du 20/1/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS			

1 administration par jour; AUC équivalente à 2 administrations d'une ½ dose



29/10/2009

04: Ribosome-50S

33

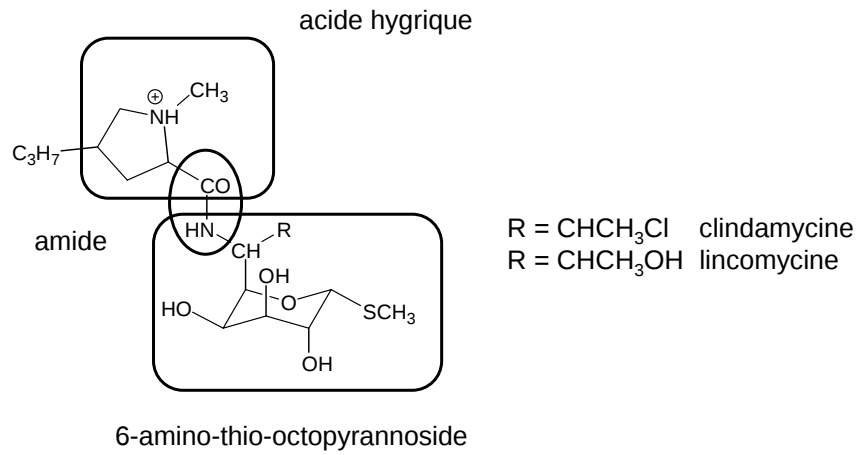
LINCOSAMIDES

29/10/2009

04: Ribosome-50S

34

Structure chimique

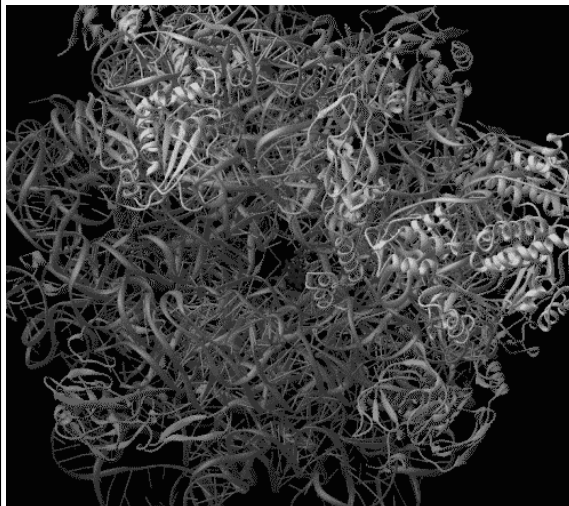


29/10/2009

04: Ribosome-50S

35

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

29/10/2009

04: Ribosome-50S

36

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*

29/10/2009

04: Ribosome-50S

37



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

29/10/2009

04: Ribosome-50S

38

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*

bactérie anaérobie, colonisant les patients ayant reçu un antibiotique à large spectre;
production de toxines désorganisant l'actine et endommageant les neurones

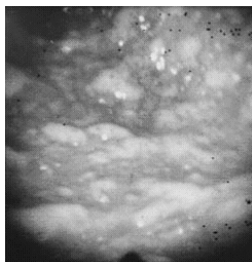


FIGURE 84-4. Proctoscopic view of pseudomembranous colitis in a patient who received clindamycin. Note the 4-8 mm raised white plaques overlying an erythematous mucosa. (From Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. Ann Intern Med. 1974;81:429-433.)

Traitement: vancomycine, métronidazole

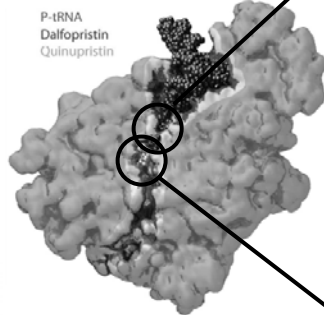
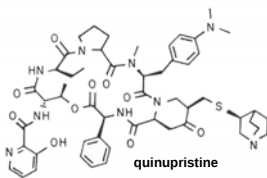
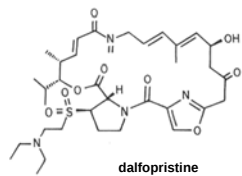
SYNERGISTINES

29/10/2009

04: Ribosome-50S

41

Structure chimique et mode d'action



Harms et al, BMB Biol (2004) 2:4

**S_A bloque
la formation du
lien peptidique**

SYNERGIE

**S_B bloque
la route au peptide
en croissance**

	Quinupristin	Dalbopristin	Synercid [Q/D (30:70)]
Phenotype	MIC	MIC	MIC
MLSs	4	8	0.40
MLSr	32	8	0.40

29/10/2009

04: Ribosome-50S

42

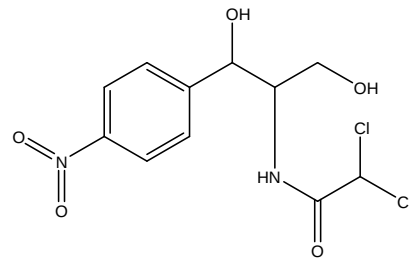
Pharmacologie

- Pharmacocinétique
mauvaise résorption orale; administration intra-veineuse
demi-vie courte, administrations répétées
- Indications
infections sévères à *S.aureus* , et surtout à Enterocoques résistants
(non disponible en Belgique à l'heure actuelle)
- Effets secondaires
phlébite fréquente au site d'injection
myalgies, arthralgies
- Interactions médicamenteuses
inhibition CYP3A4



PHENICOLES

Structure chimique



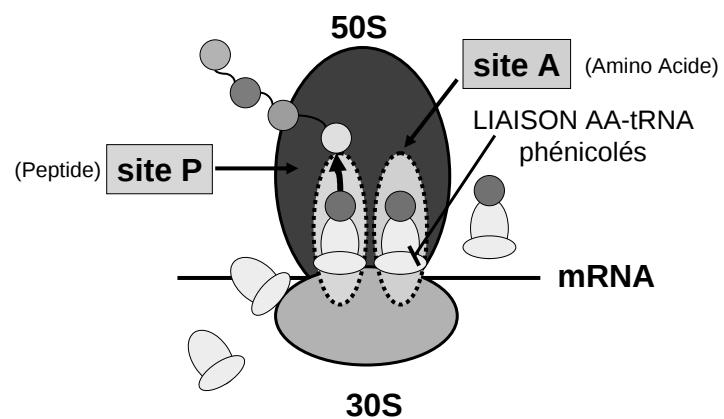
chloramphénicol

29/10/2009

04: Ribosome-50S

45

Mécanisme d'action



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

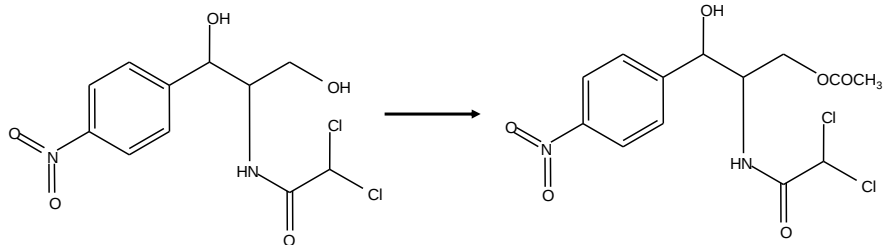
29/10/2009

04: Ribosome-50S

46

Résistance

- Inactivation enzymatique par acétylation



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

29/10/2009

04: Ribosome-50S

47

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, méningite bactérienne, infections anaérobies, rickettsioses, brucelloses), raison de la résistance accrue aux tétracyclines et aux fluoroquinolones

29/10/2009

04: Ribosome-50S

48

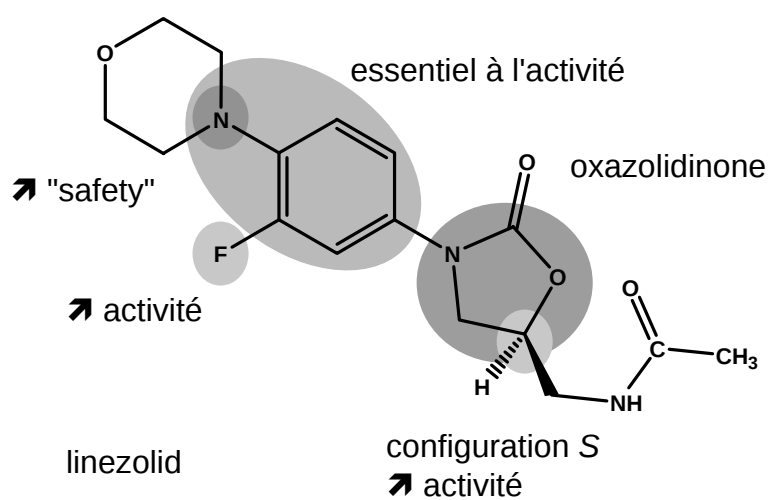
OXAZOLIDINONES

29/10/2009

04: Ribosome-50S

49

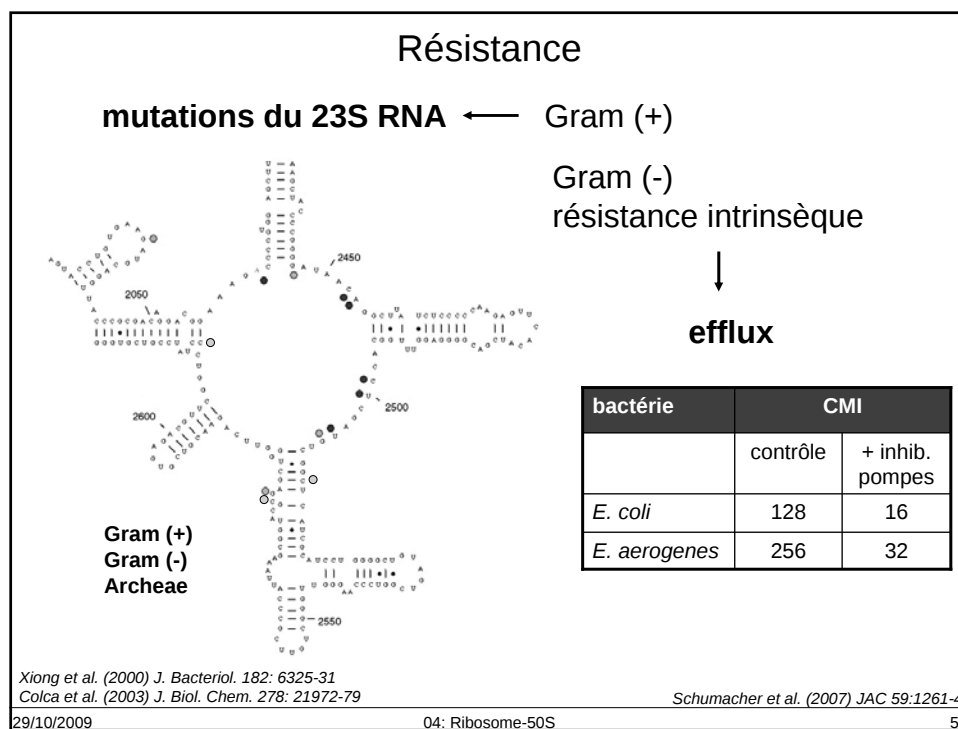
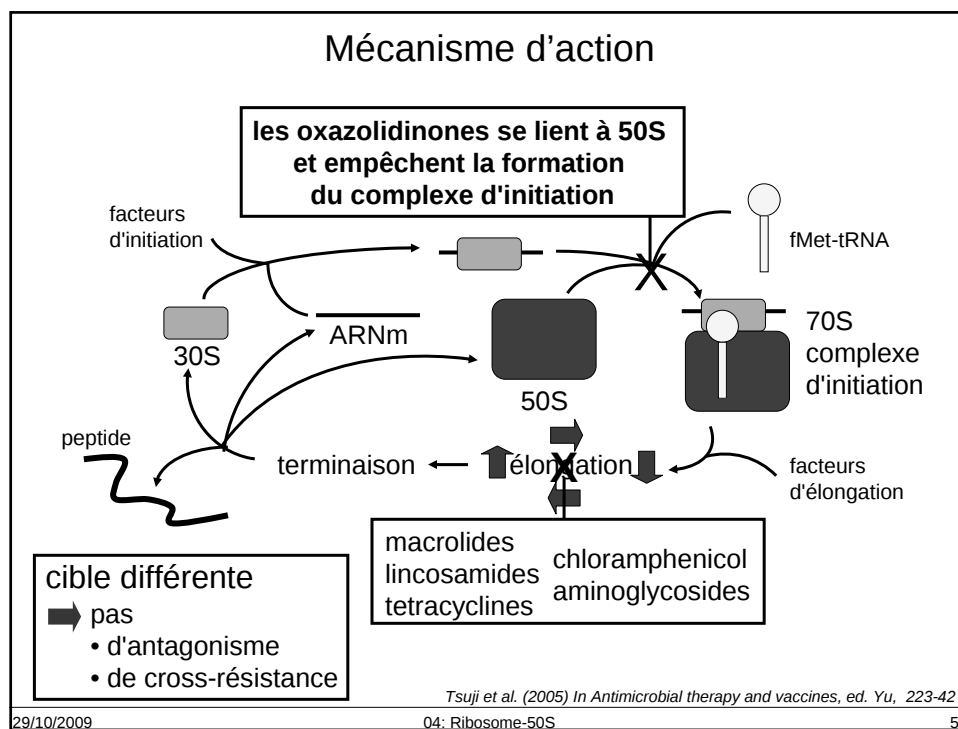
Structure chimique



29/10/2009

04: Ribosome-50S

50



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

29/10/2009

04: Ribosome-50S

53

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
	$\mu\text{g/mL}$		$\mu\text{g} \times \text{h per mL}$	h
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 $\pm$ SD. Data are based on references 29–31. AUC = area under the curve.

Moellering, Ann Intern Med. (2003) 138:135-42.

29/10/2009

04: Ribosome-50S

54



Effets secondaires sévères du linezolid

Suivi de 85 patients pendant 1 an

Table 2 Adverse events related to linezolid therapy

Adverse event	No. (%) of cases	Median days on linezolid
Gastrointestinal discomfort ^a	11 (12.9)	8
Mucosal candidiasis	7 (8.2)	15
Hematological alterations		
Thrombocytopenia	4 (4.7)	27.5
Anemia	5 (5.8)	80
Optical or peripheral neuropathy	—	—

^a Defined as nausea, vomiting or diarrhea

Soriano et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2007) 26:353–356

29/10/2009

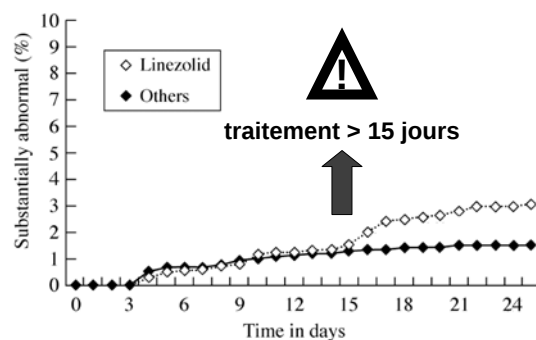
04: Ribosome-50S

55

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).

Gerson et al., AAC (2002) 46:2723-6

29/10/2009

04: Ribosome-50S

56

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)
Nocardia farcinica (1)	4	ON	Yes	Yes (8)
Actinomyces odontolyticus	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=metillin-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

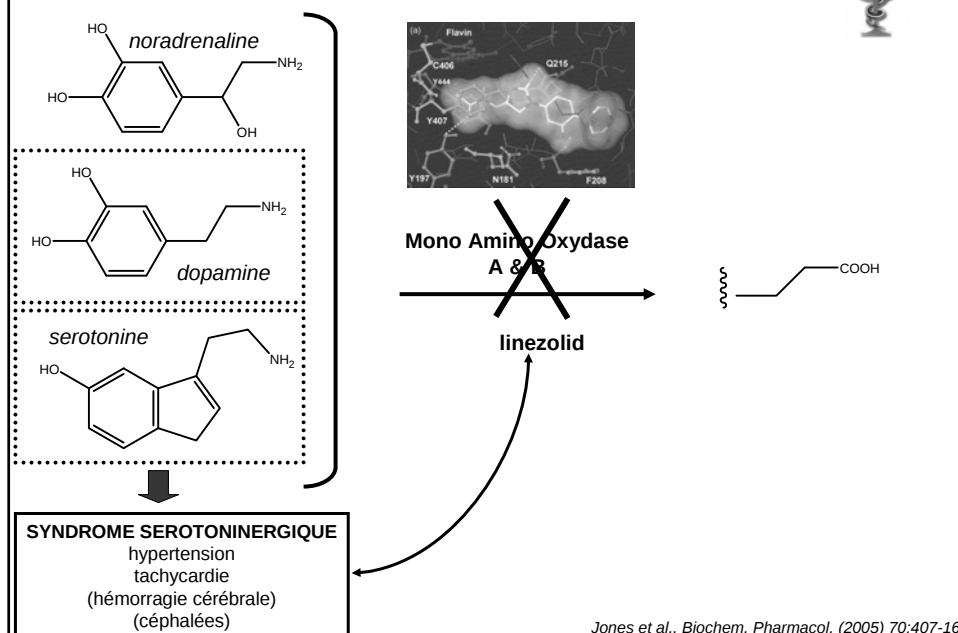
Bressler *et al.*, Lancet Infect. Dis (2004) 4:528-31

29/10/2009

04: Ribosome-50S

57

Interactions du linezolid

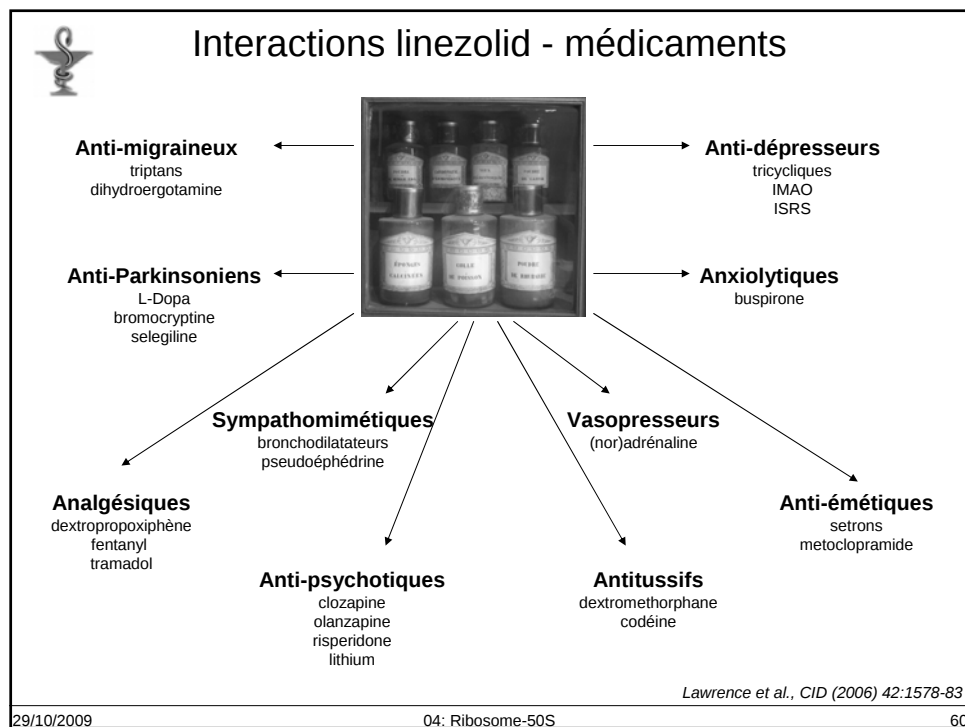
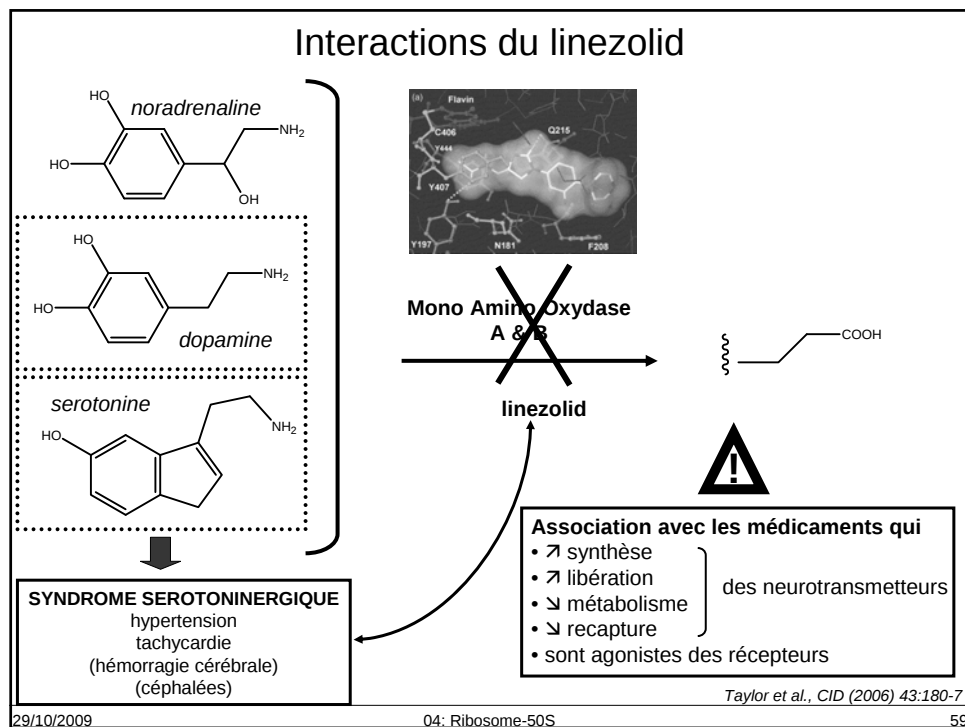


Jones *et al.*, Biochem. Pharmacol. (2005) 70:407-16

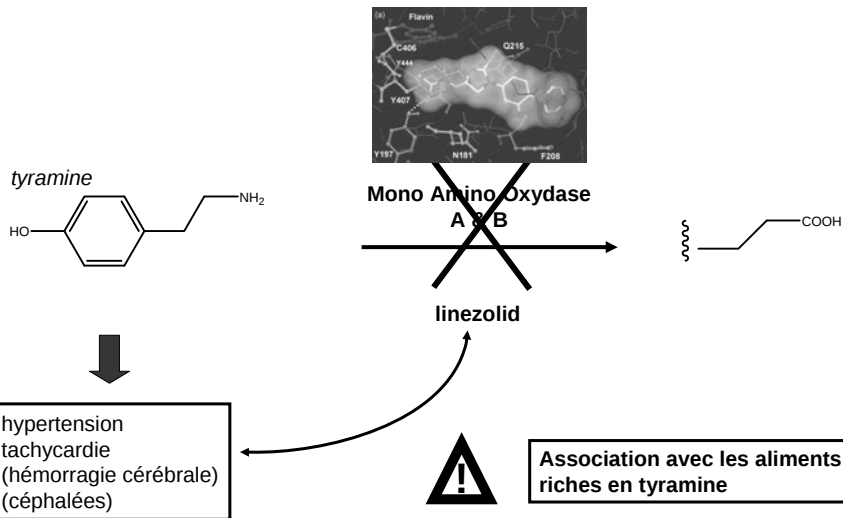
29/10/2009

04: Ribosome-50S

58



Interactions du linezolid



29/10/2009

04: Ribosome-50S

61

Interactions linezolid - aliments

(< 100 mg de tyramine / repas)



50 mg / 100 g
Fromages
vieux



28 mg / 100 g
Viandes fumées
ou séchées



42 mg / 33 cl
Bière pression



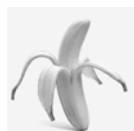
5 mg / c. café
Sauce soja



6 mg / 20 cl
Vin rouge



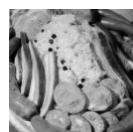
chocolat



bananes



raisin



choucroute

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

29/10/2009

04: Ribosome-50S

62