

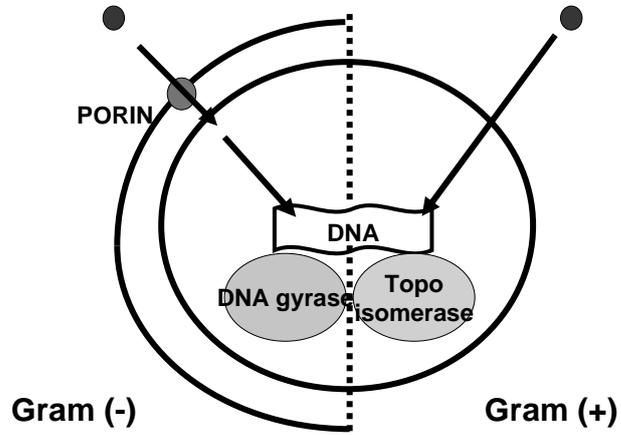
ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA REPLICATION ET LA TRANSCRIPTION DES ACIDES NUCLEIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2009-2010

FLUOROQUINOLONES

Action antibactérienne des fluoroquinolones

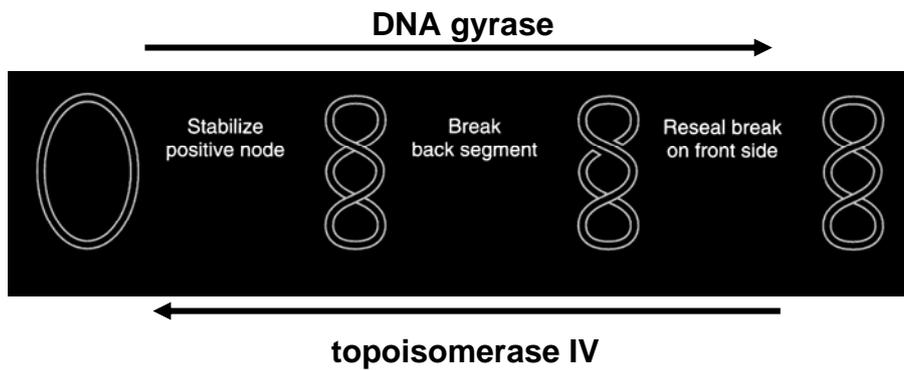


29/10/2009

06: Acides nucléiques

3

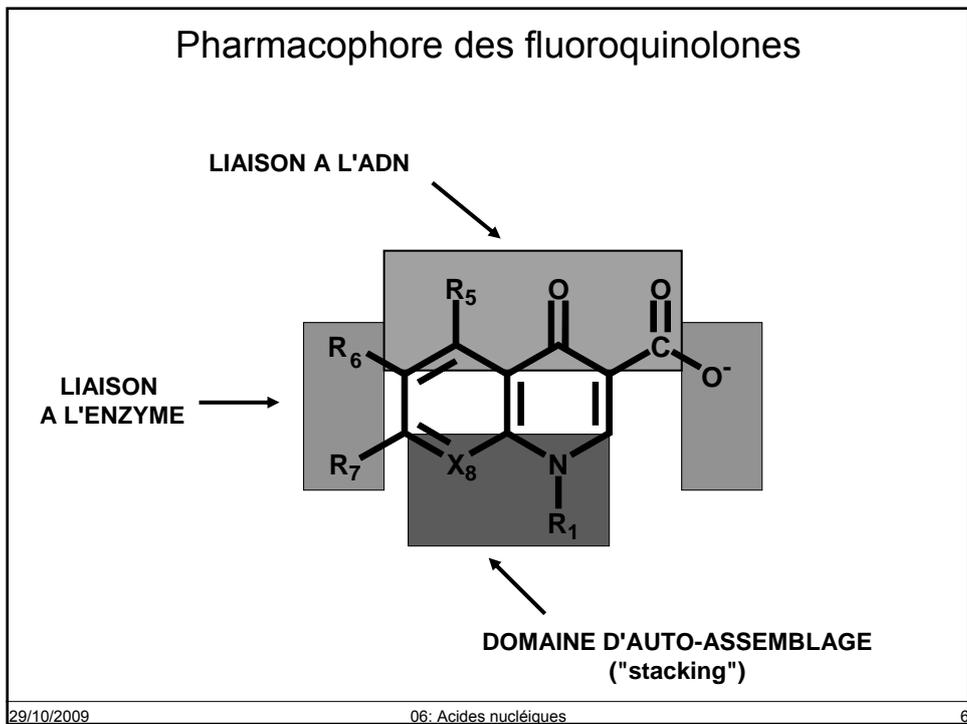
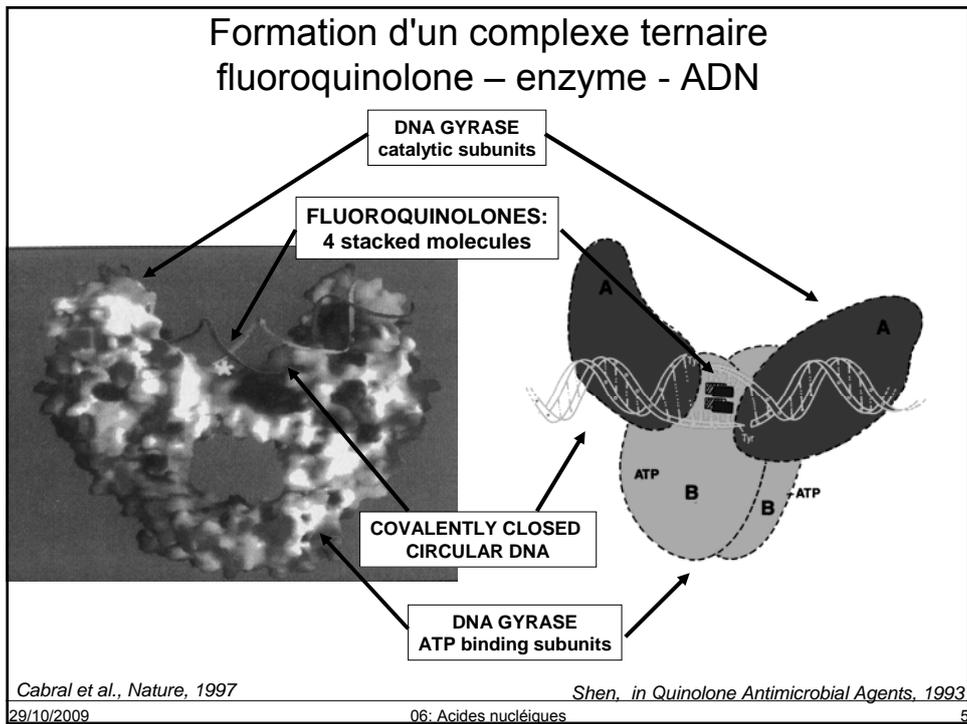
Cibles des fluoroquinolones: les gyrases

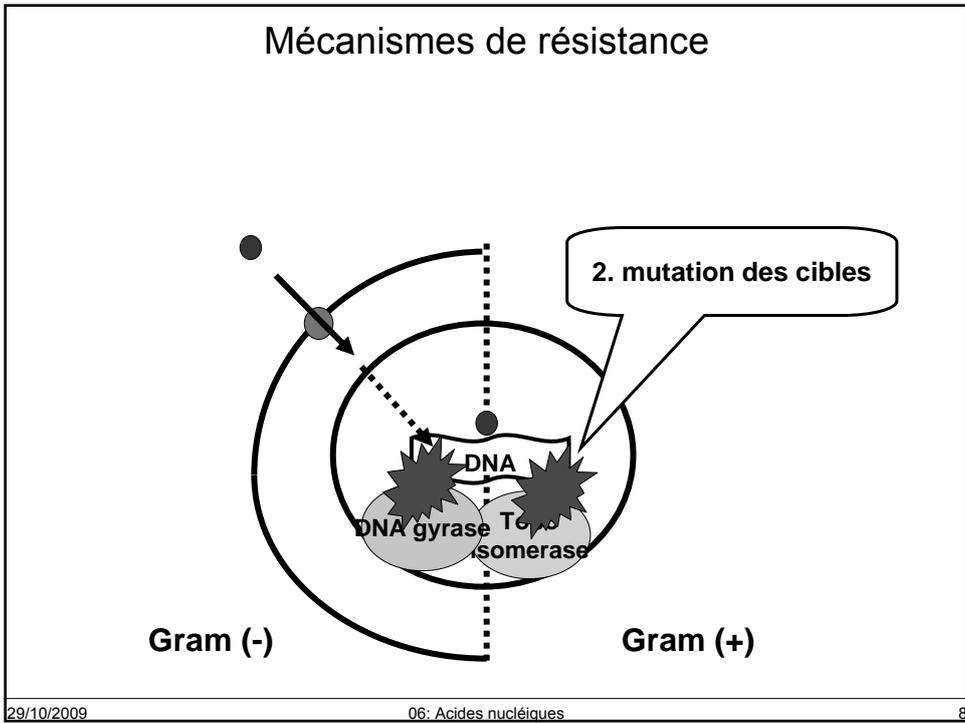
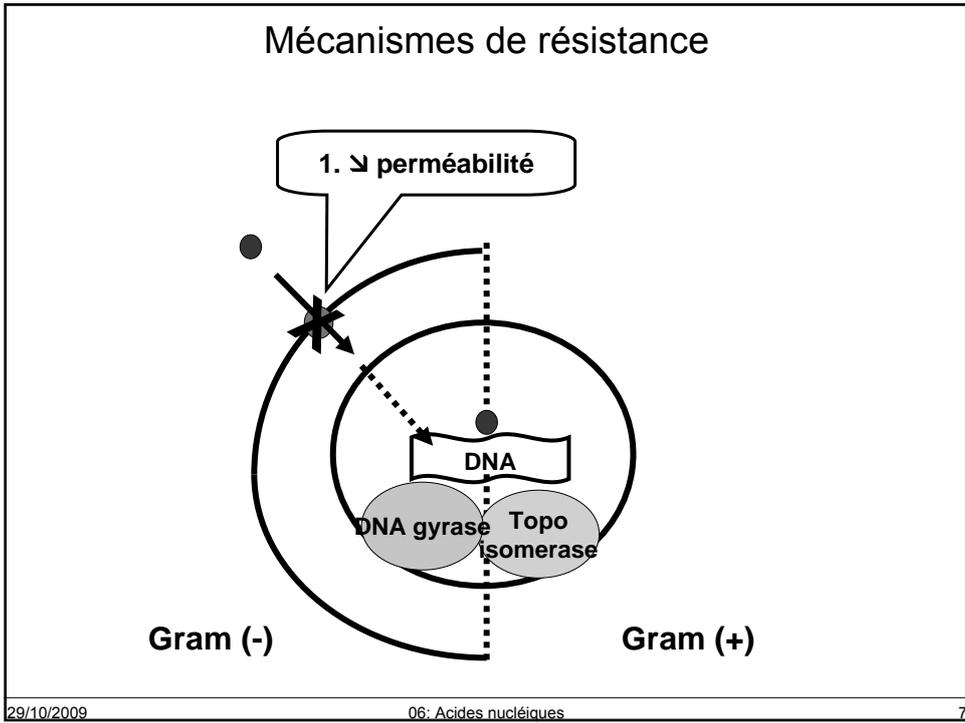


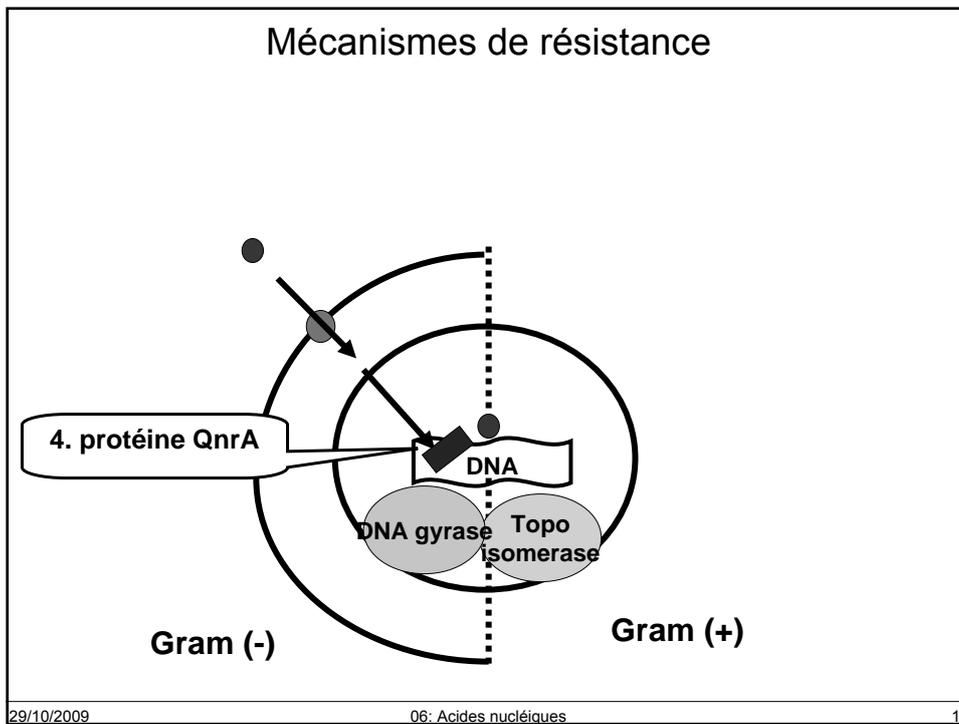
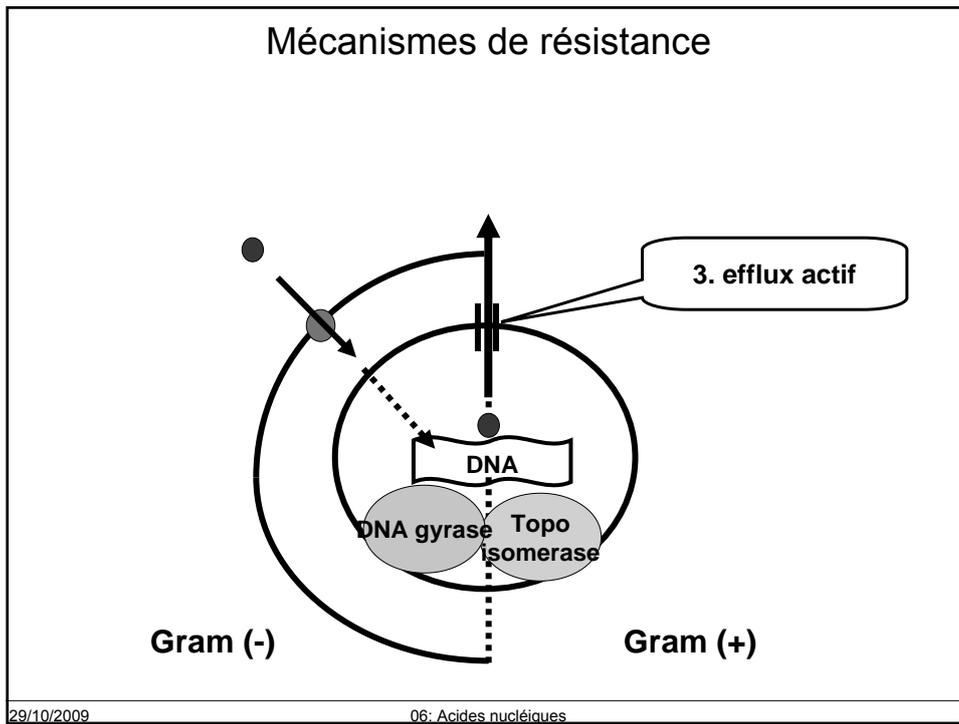
29/10/2009

06: Acides nucléiques

4

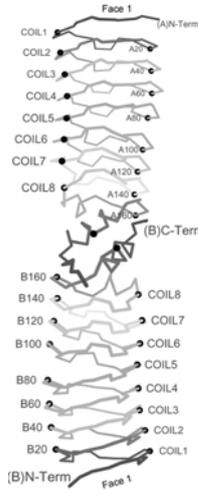
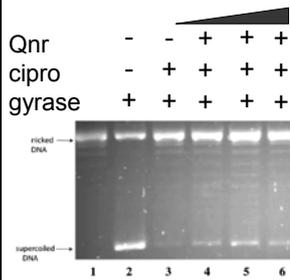




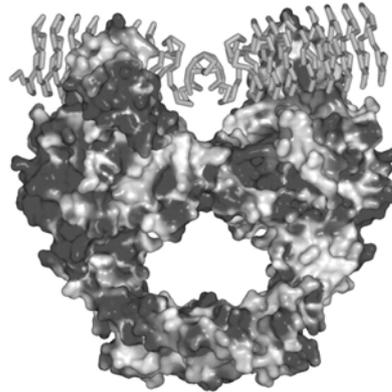


Qnr, résistance par protection de la cible

Qnr restaure le surenroulement de l'ADN par la gyrase



en mimant la structure de l'ADN



Tran et al, AAC (2005) 49:118-25.

Hegde et al. Science (2005) 308:1480-3.

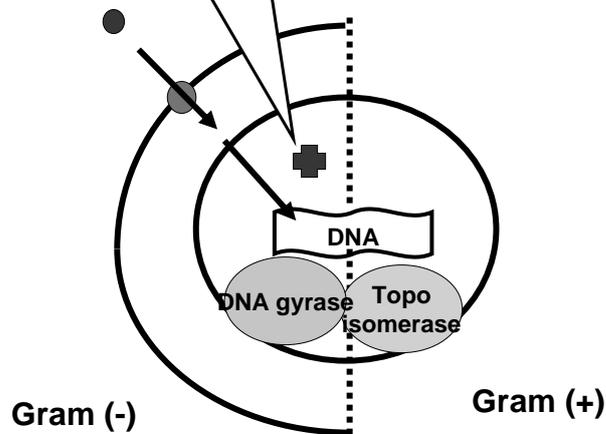
29/10/2009

06: Acides nucléiques

11

Mécanismes de résistance

5. Inactivation de l'antibiotique



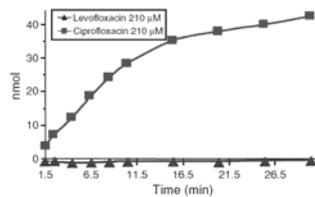
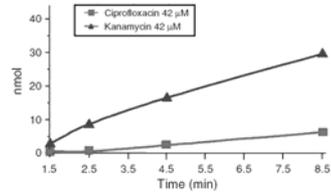
29/10/2009

06: Acides nucléiques

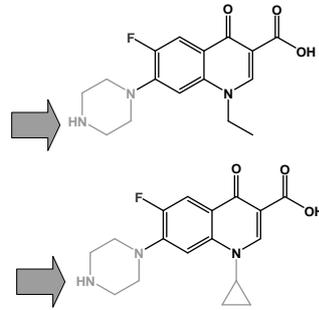
12

Qnr, résistance par protection de la cible

variant d'un gène codant pour une aminoglycoside acetyltransferase AAC(6')-Ib.
→ N-acétylation 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 ciprofloxacine

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

29/10/2009

06: Acides nucléiques

13

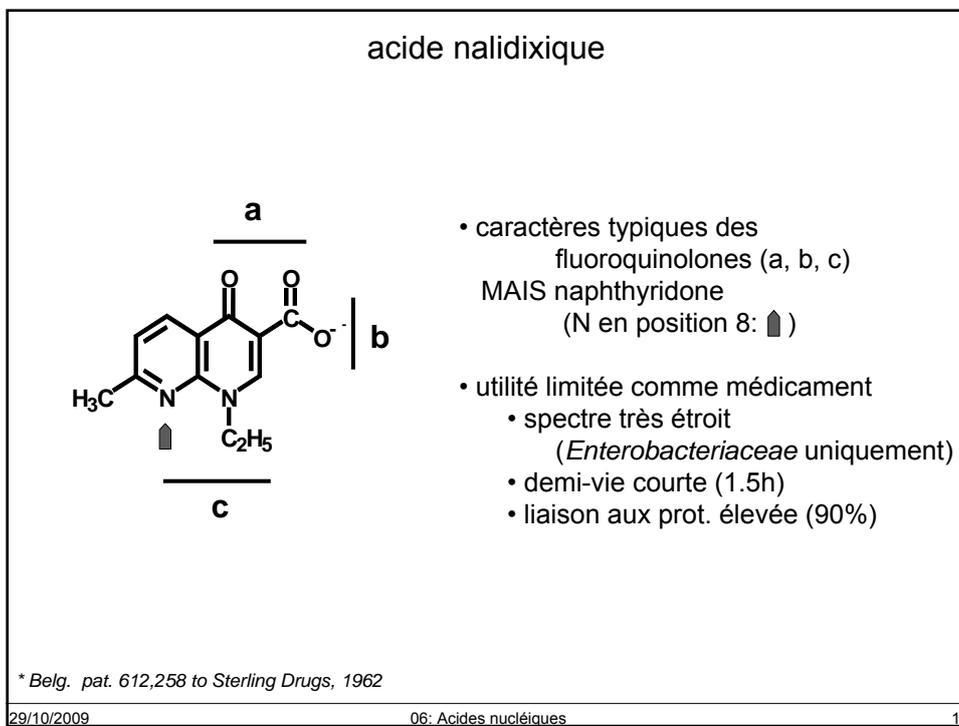
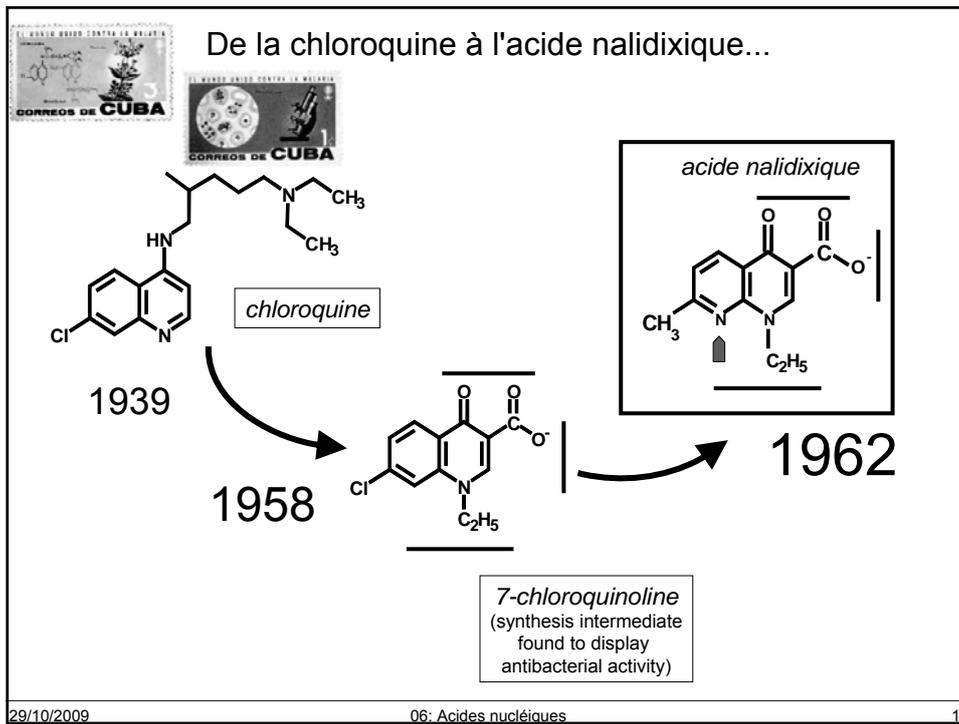
Relations structure – activité ou la logique du développement

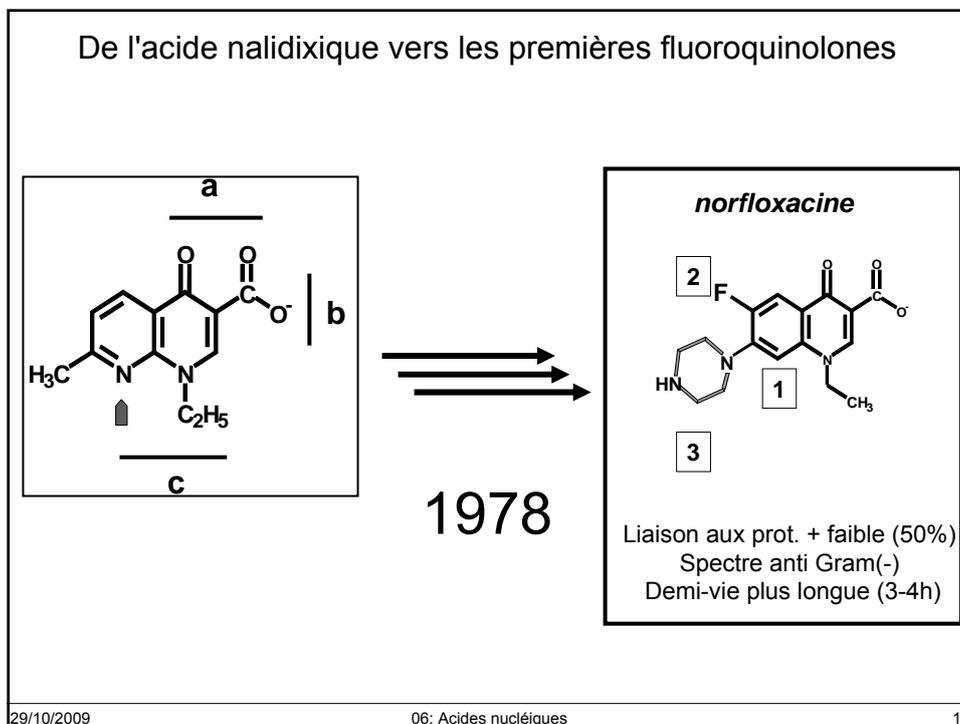
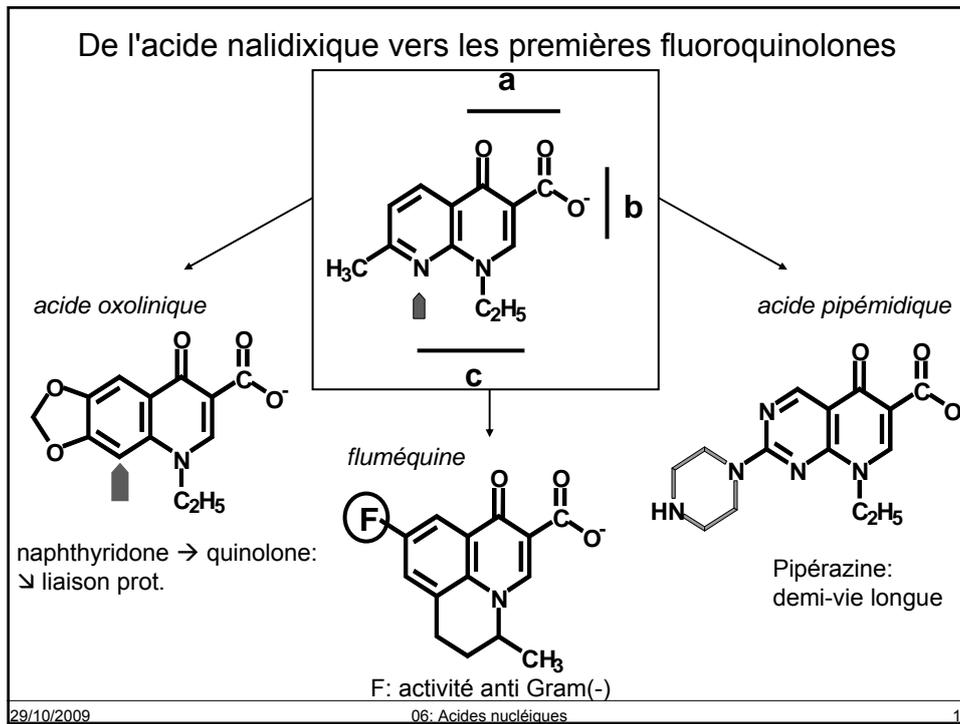


29/10/2009

06: Acides nucléiques

14





Logique du développement des fluoroquinolones

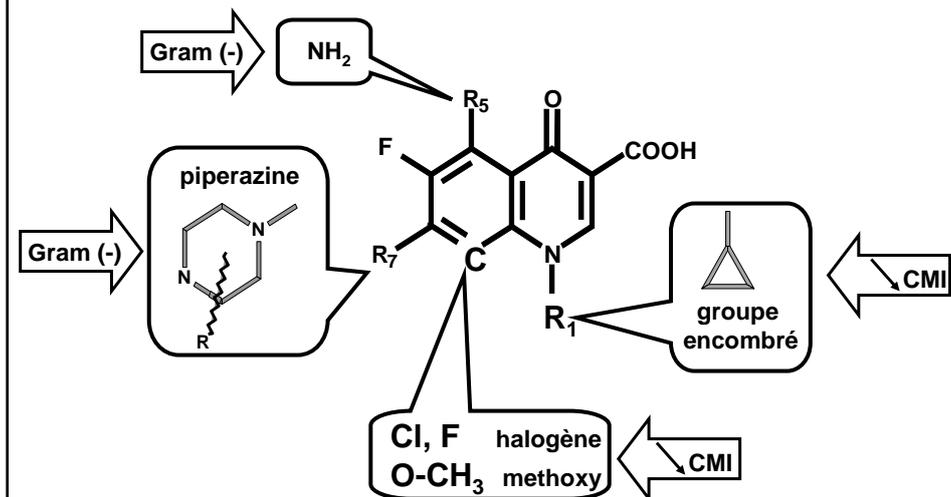


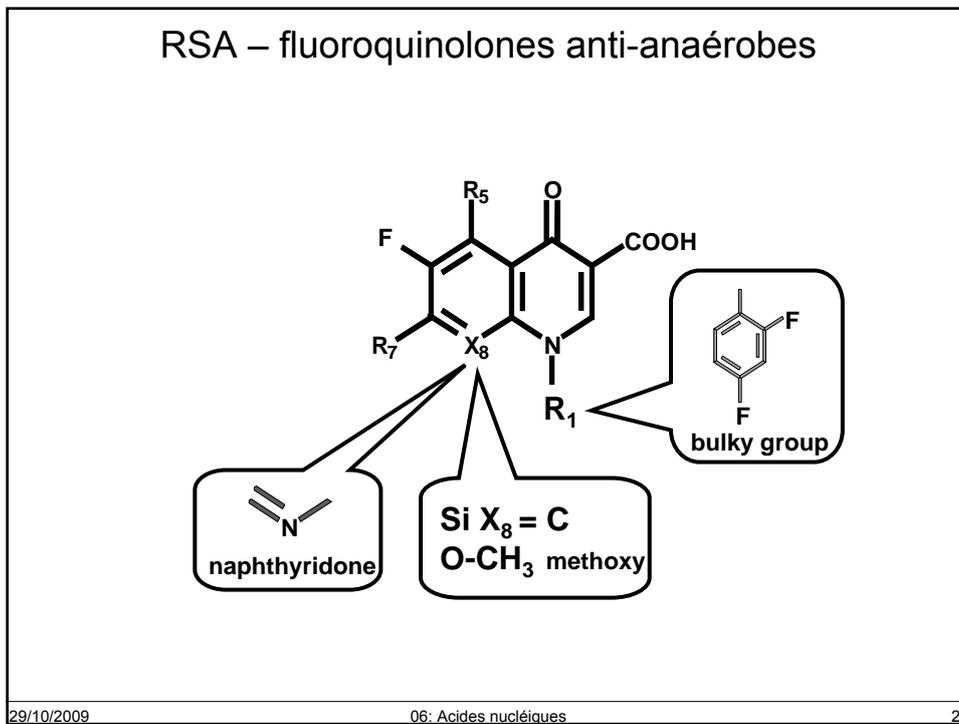
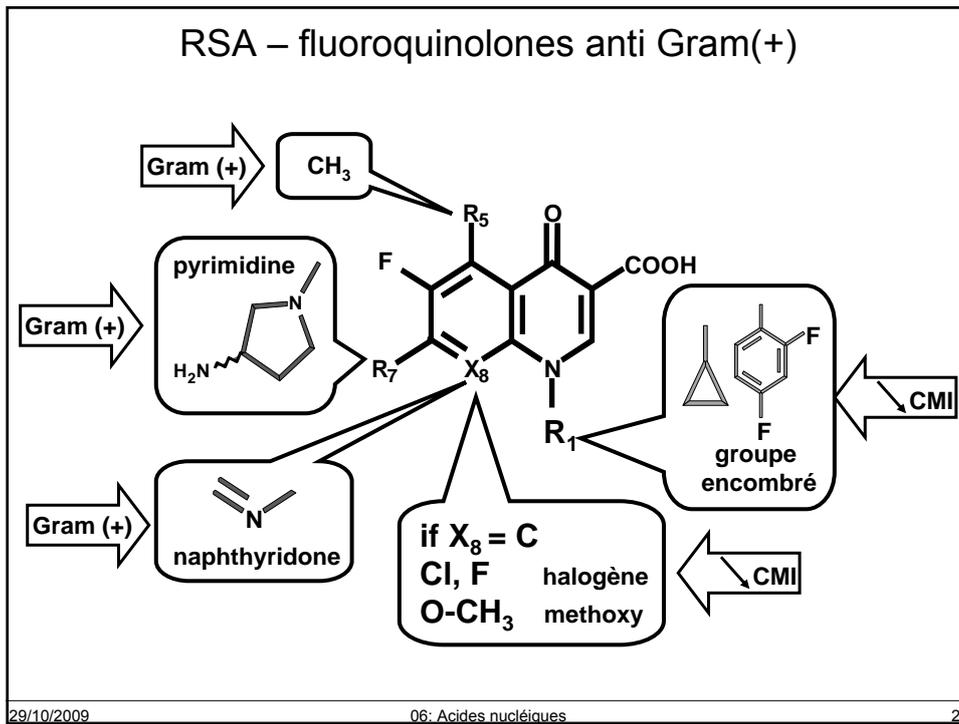
1ère génération:
essentiellement
anti Gram(-)

2ème génération:
meilleure activité
anti Gram(+)

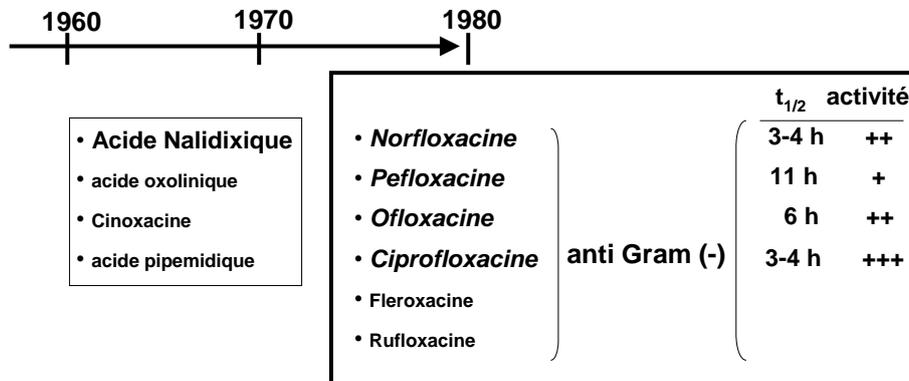
3ème génération:
essentiellement anti Gram(+)
plus actives sur les anaérobies

RSA – fluoroquinolones anti Gram(-)





fluoroquinolones "1ère génération"

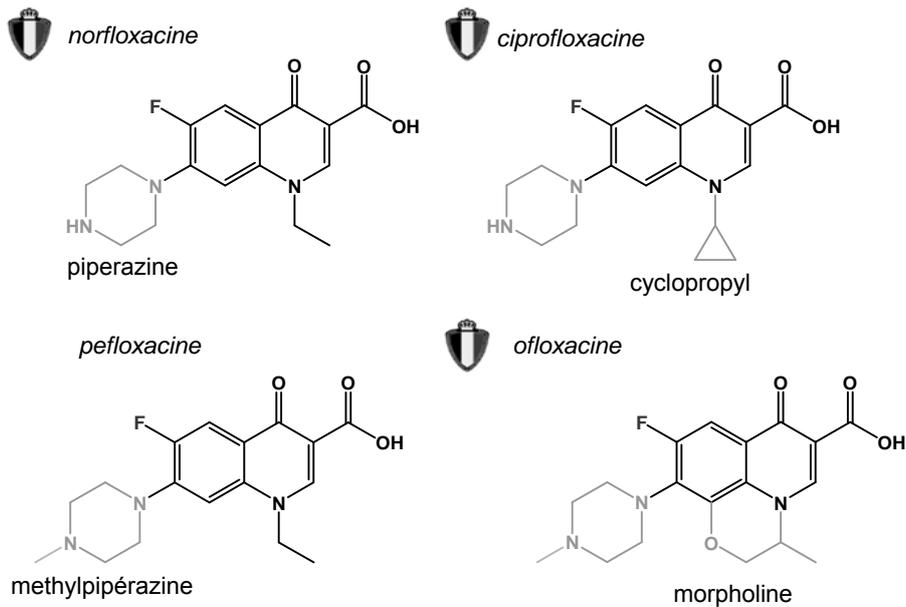


29/10/2009

06: Acides nucléiques

23

fluoroquinolones "1ère génération"



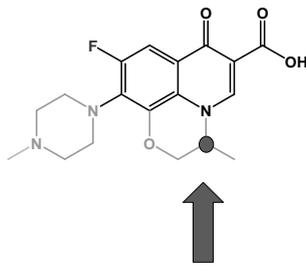
29/10/2009

06: Acides nucléiques

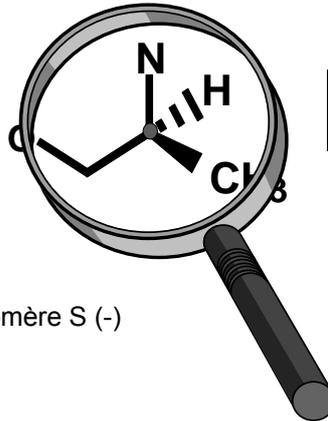
24

De l'ofloxacin vers la levofloxacin...

L'ofloxacin est un m \acute{e} lange rac \acute{e} mique



La forme active est l'isom \grave{e} re S (-)



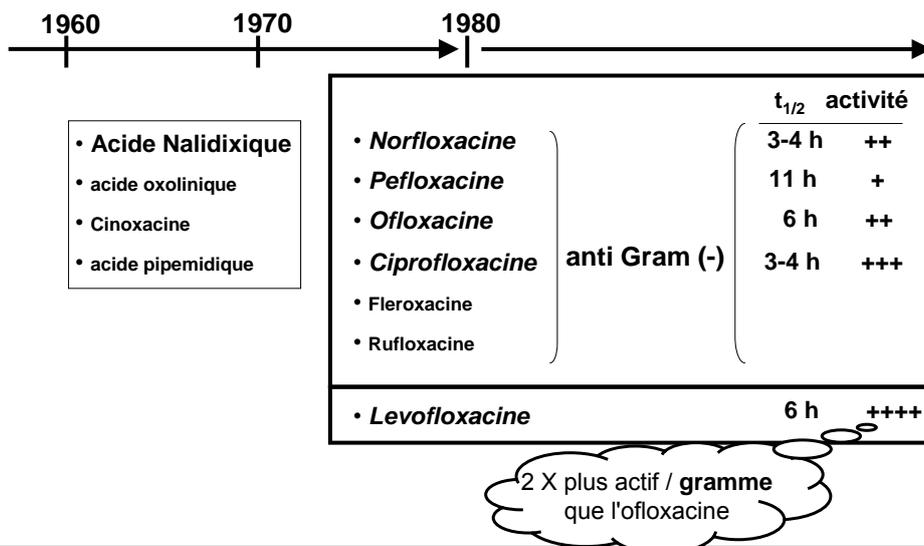
La levofloxacin est
L'isom \grave{e} re S (-)

29/10/2009

06: Acides nucl \acute{e} iques

25

fluoroquinolones "1 \grave{e} re g \acute{e} n \acute{e} ration"

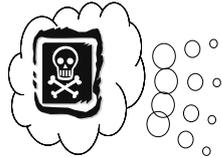
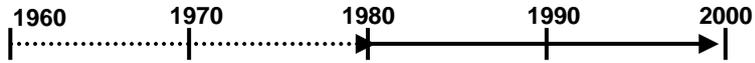


29/10/2009

06: Acides nucl \acute{e} iques

26

Fluoroquinolones de 2ème génération



- Temafloxacin
 - Sparfloxacin
 - Grepafloxacin
 - Gatifloxacin
- anti-anaerobe

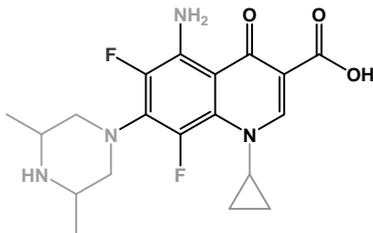
29/10/2009

06: Acides nucléiques

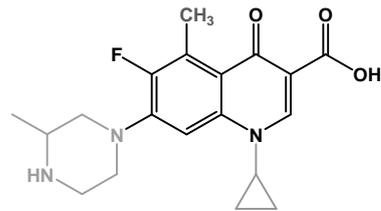
27

Fluoroquinolones de 2ème génération

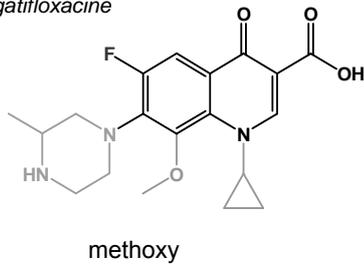
sparfloxacin



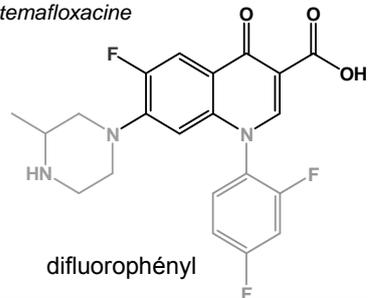
grepafloxacin



gatifloxacin



temafloxacin



29/10/2009

06: Acides nucléiques

28

Fluoroquinolones de 3ème génération



- Clinafloxacin
 - Trovafloxacin
 - Moxifloxacin
 - Gemifloxacin
- anti-Gram (-)
anti-Gram (+)
anti-anaerobe

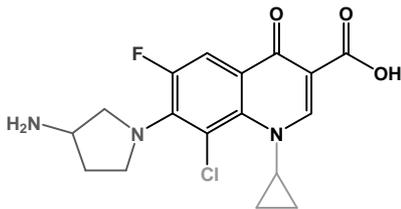
29/10/2009

06: Acides nucléiques

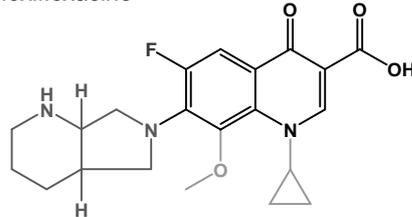
29

Fluoroquinolones de 3ème génération

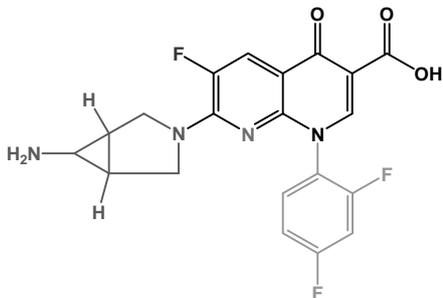
clinafloxacin



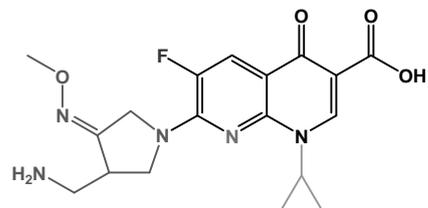
moxifloxacin



trovafloxacin



gemifloxacin

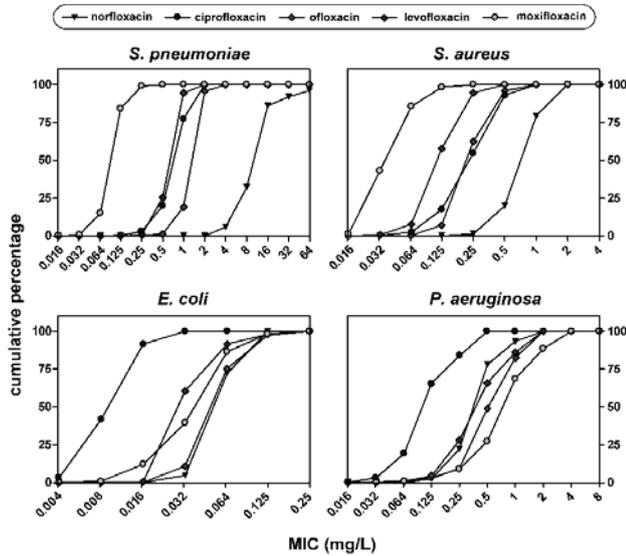


29/10/2009

06: Acides nucléiques

30

Quelle molécule pour quelle bactérie ?



moxi
 ↓
 levo = 2x oflo ~ cipro
 ↓
 norflo

cipro
 ↓
 levo = 2x oflo
 ~
 norflo moxi

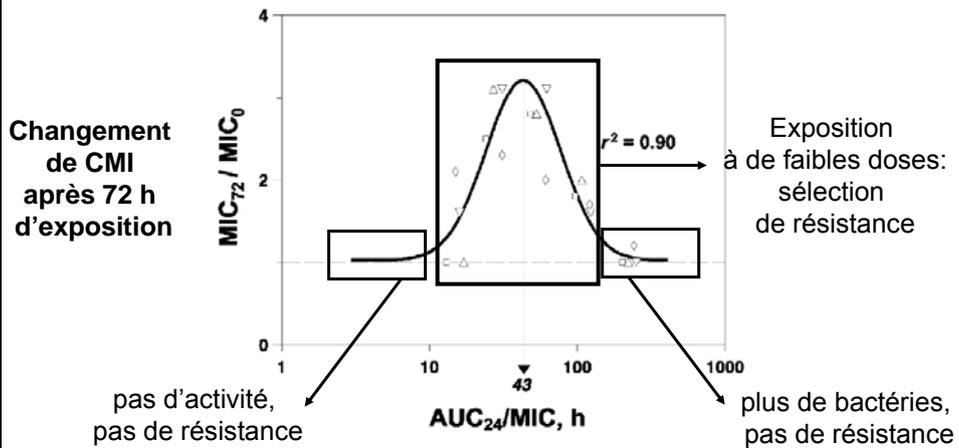
29/10/2009

06: Acides nucléiques

31

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

29/10/2009

06: Acides nucléiques

32

Points critiques pharmacodynamiques

FQ	Dosage (mg/24h)	AUC	CMI pour AUC/CMI = 125	
norfloxacine	800	14	0.125	OK E.c.
ciprofloxacine	500	12	0.125	OK E.c. & P.a.
	500 x 2	24	0.25	
ofloxacine	400	30-60	0.3	OK Gram(-)
	400 x 2	60-120	0.6	
levofloxacine	500	47	0.5	OK Gram(+)
	500 x 2	94	1	
moxifloxacine	400	48	0.5	OK Gram(+)

29/10/2009

06: Acides nucléiques

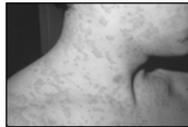
33



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

29/10/2009

06: Acides nucléiques

34



Principaux effets secondaires (2/2)

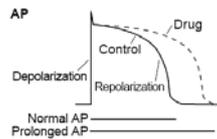
toxicité pour le système nerveux

- central: confusion, hallucination, épilepsie ↗ si AINS
- périphérique: neuropathies



- toxicité cardiaque:
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions
médicamenteuses !



29/10/2009

06: Acides nucléiques

35

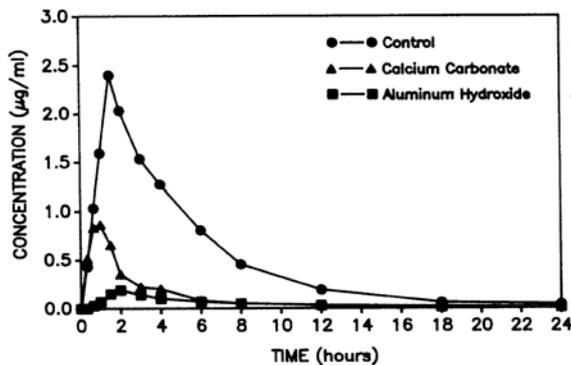


Principales interactions médicamenteuses

- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises



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

Treatment ^a	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₂₄ (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

29/10/2009

06: Acides nucléiques

36



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.L (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 nécessite 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 (Al₂O₃) comme agents tampons jusqu'à obtention d'une concentration finale de 10 mg/ml ou 5 mg/ml de didanosine.

29/10/2009

06: Acides nucléiques

37



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

29/10/2009

06: Acides nucléiques

38

Médicaments qui augmentent le risque de torsade de pointe



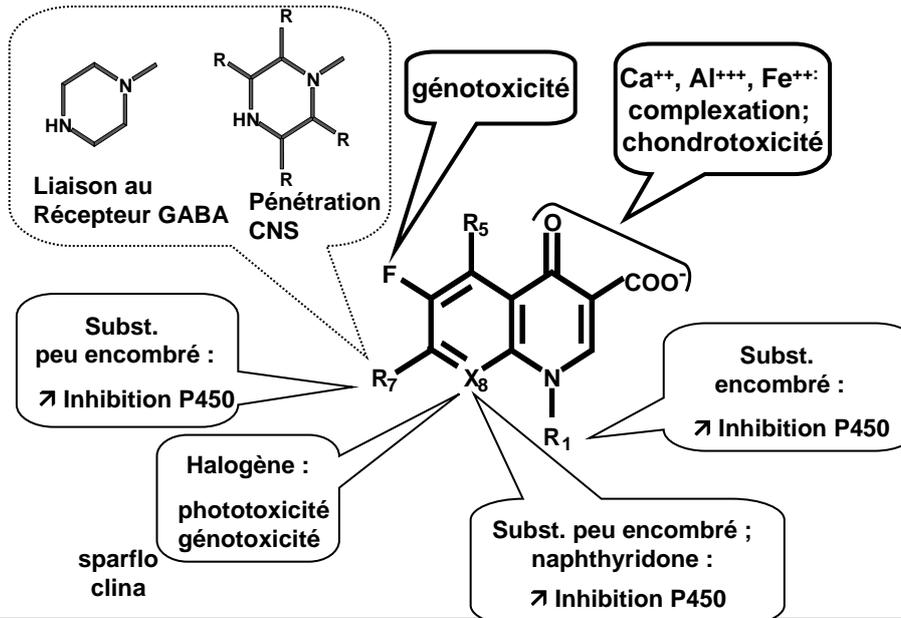
Table 1. Cardiac and non-cardiac drugs reported to block I_{Kr} , cause torsade de pointes, induce EADs and increase dispersion of ventricular repolarization^{a,c}

Drug ^d	Blocks I_{Kr}	Prolongs QT interval	TdP reported	Induces EADs	Increases dispersion of repolarization ^e
Anti-arrhythmics					
Almokalant	+	+	+	+	±
Amiodarone	+	+	+	+	±
Azimilide	+	+	+	+	+
Dofetilide	+	+	+	+	+
Ibutilide	+	+	+	+	+
Quinidine	+	+	+	+	+
D-Sotalol	+	+	+	+	+
Antihistamines					
Astemizole	+	+	+ ^f	+	+
Terfenadine	+	+	+ ^f	+	+
Antibiotics					
Erythromycin	+	+	+ ^f	+	+
Clarithromycin	+	+	+ ^f	+	+
Ca²⁺ channel blockers					
Diltiazem	+	±	-	-	-
Verapamil	+	±	-	-	-
Mibefradil	+	+	+	+	-
Bepridil	+	+	+	+	+
Psychotherapeutics					
Sertindole ^g	+	+	+	+ ^h	+
Droperidol	+	+	+ ^f	-	?
Fluoxetine ^j	+	±	+ ^f	-	?
Miscellaneous					
Cisapride	+	+	+ ^f	+	+
Sodium pentobarbital	+	+	-	-	-
Ketanserin	+	+	+	+	+

^aMany drugs known to cause torsade de pointes (TdP), prolong the QT interval and inhibit the rapid component of the delayed rectifier K⁺ 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.

Balardinelli et al, TIPS (2003) 24:619-625

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 ...



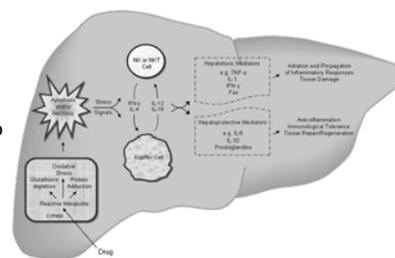
29/10/2009

06: Acides nucléiques

41

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%



29/10/2009

06: Acides nucléiques

42

Propriétés pharmacocinétiques



- Absorption : bonne biodisponibilité orale
MAIS formation de complexes non résorbés avec les ions-tri bivalents

Interaction avec aliments et médicaments

- Distribution : distribution large, pénétration dans le SNC
accumulation cellulaire
fixation aux cartilages

effets secondaires

indications intracell.

effets secondaires

- Elimination : élimination essentiellement rénale
métabolisme hépatique partiel
 $t_{1/2}$ variable selon la molécule

effets secondaires indic. urinaires

Interactions médic. via CYP450

administration 1-3X/jour

29/10/2009

06: Acides nucléiques

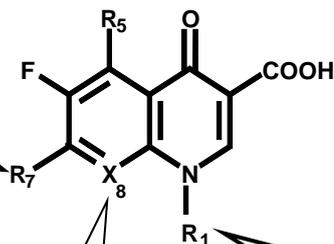
43

RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

Subst. encombré :

↗ $t_{1/2}$

↗ Pénétration SNC



Naphthyridone :

↗ biodisponibilité



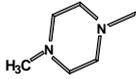
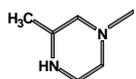
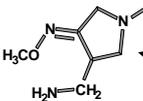
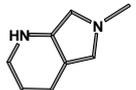
↗ V_d

29/10/2009

06: Acides nucléiques

44

RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

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

* Si CMI élevées...

29/10/2009

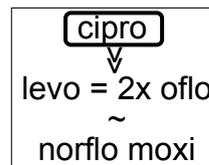
06: Acides nucléiques

45

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.



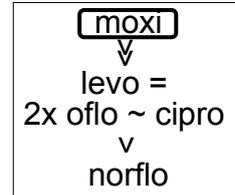
29/10/2009

06: Acides nucléiques

46

Indications des fluoroquinones pour un usage raisonné

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



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

29/10/2009

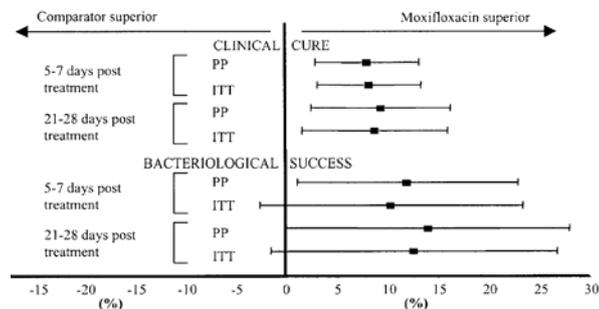
06: Acides nucléiques

47

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.

29/10/2009

06: Acides nucléiques

48

des exemples d'ordonnance

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02771.00.00
OM 3456

PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS

58 ans
Antécédents connus:
hypertension, hypercholestérolémie, diabète type II,
reflux gastro-oesophagien

Madame C.B.

R/ ofloxacin
dt 1 bte co 200 mg
S/ 1 co 2x / jour

Infection urinaire
→ demi-vie courte, 2X/jour
→ faible dose car concentration élevée dans urine

Persistence des symptômes après 10 jours ??

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

29/10/2009 06: Acides nucléiques 49

des exemples d'ordonnance

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02771.00.00
OM 3456

PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS

70 ans
Antécédents connus:
hypertension, bronchite chronique

Monsieur B.C.

R/ levofloxacin
dt 1 bte co 500 mg
S/ 1 co / jour pdt 10 jours

Exacerbation de bronchite ?

Risques d'interactions ?

corticoïdes de façon régulière ?

29/10/2009 06: Acides nucléiques 50

Risque d'effet secondaire accru ?

CBIP BCFI PLAN / LEC-BIP / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Chercher

HON Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.
Ouvrir avec   

Folia Pharmacotherapeutica

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 β -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.

29/10/2009 06: Acides nucléiques 51

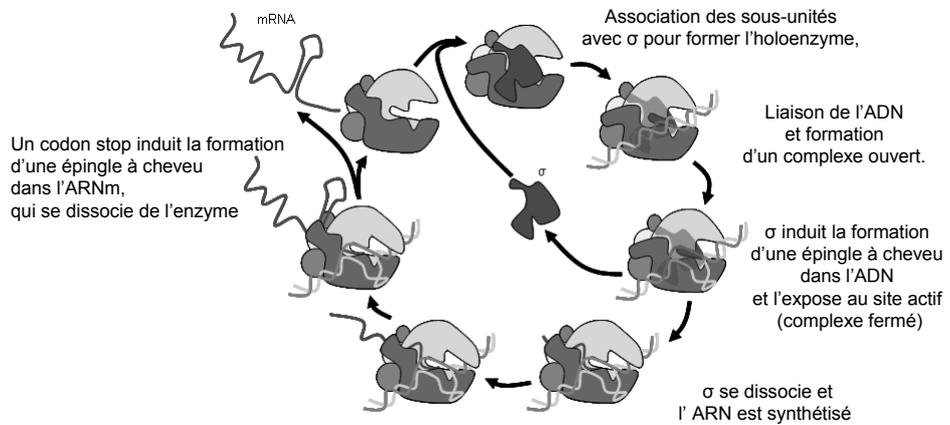
ANSAMYCINES

29/10/2009

06: Acides nucléiques

52

Cible pharmacologique: ARN polymérase



29/10/2009

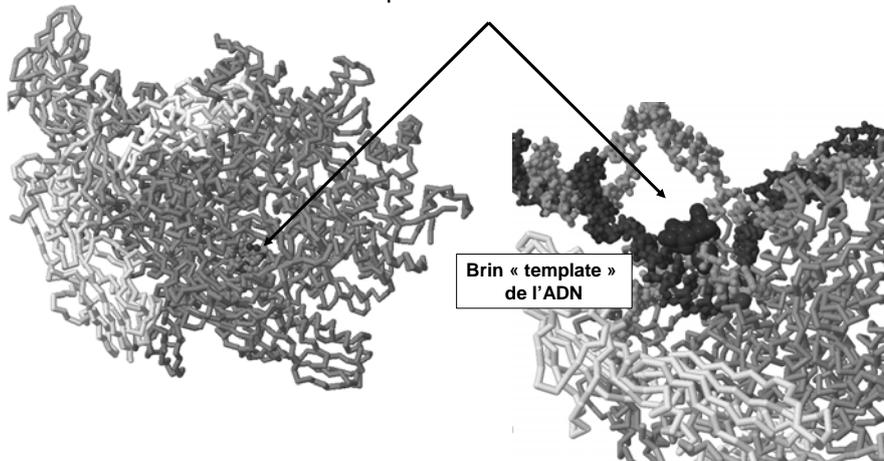
06: Acides nucléiques

55

Inhibition de l'ARN polymérase par la rifampicine

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

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



<http://www.pingrysmartteam.com/rifampicin/rifampicin.htm>

29/10/2009

06: Acides nucléiques

56

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)

29/10/2009

06: Acides nucléiques

57

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...

29/10/2009

06: Acides nucléiques

58