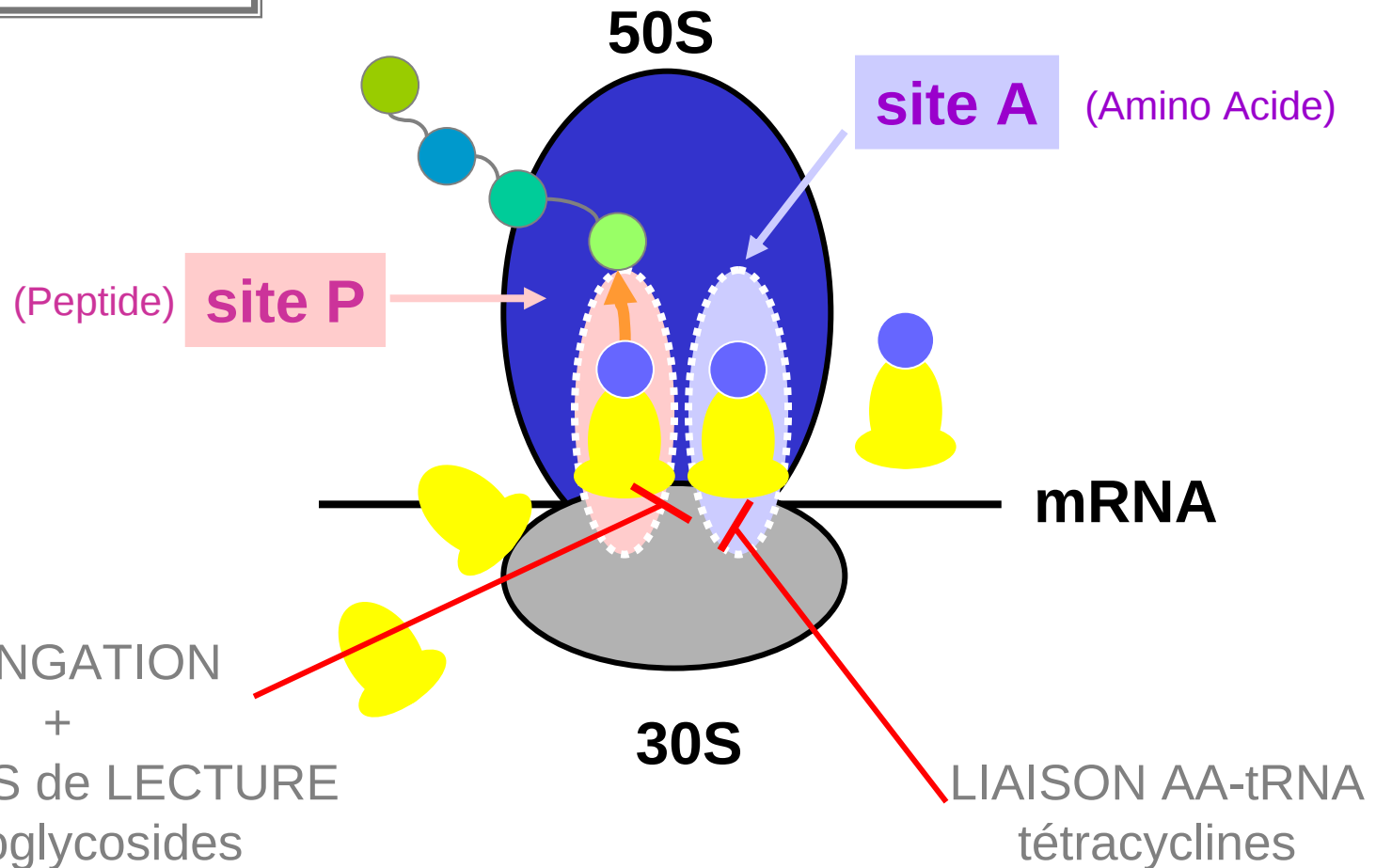


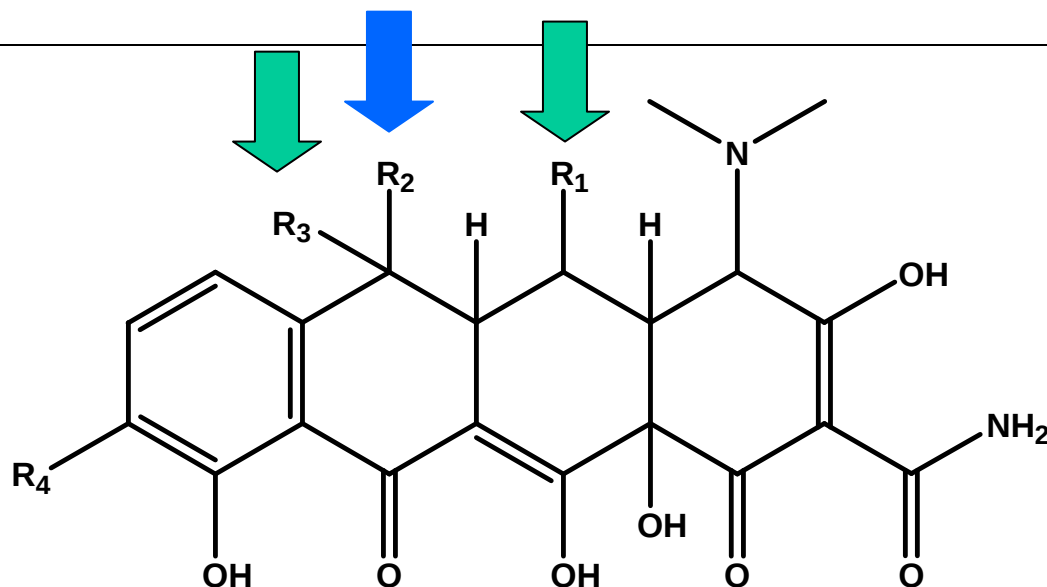
Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques

Antibiotiques
actifs sur 30S



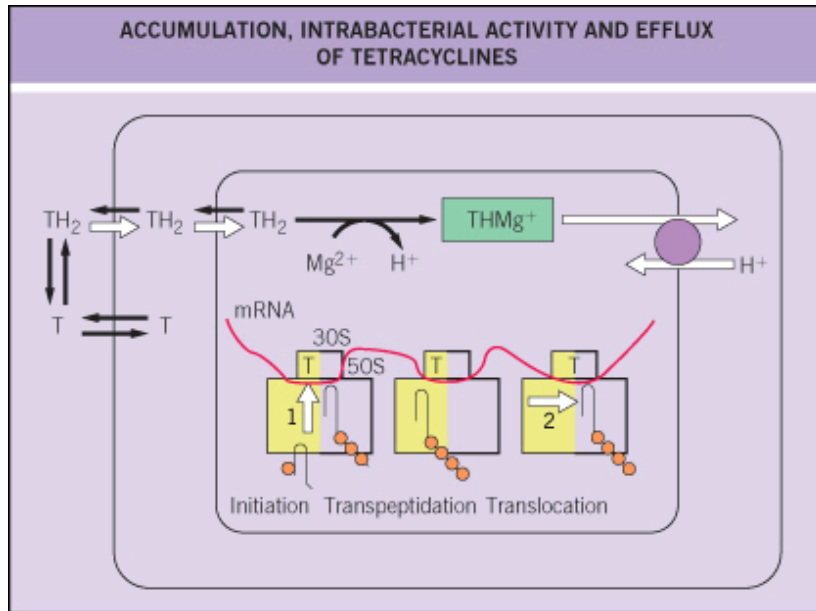
TETRA- et GLYCYL-CYCLINES

Structure chimique des tétracyclines



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

Mode d'action



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

- pénétration dans la bactérie
- piégeage sous forme de sel de Mg²⁺ (substrat des pompes à efflux)
- inhibition de la synthèse protéique
 - liaison à l'unité 30S
 - prévention de l'accès du AA-tRNA au site A

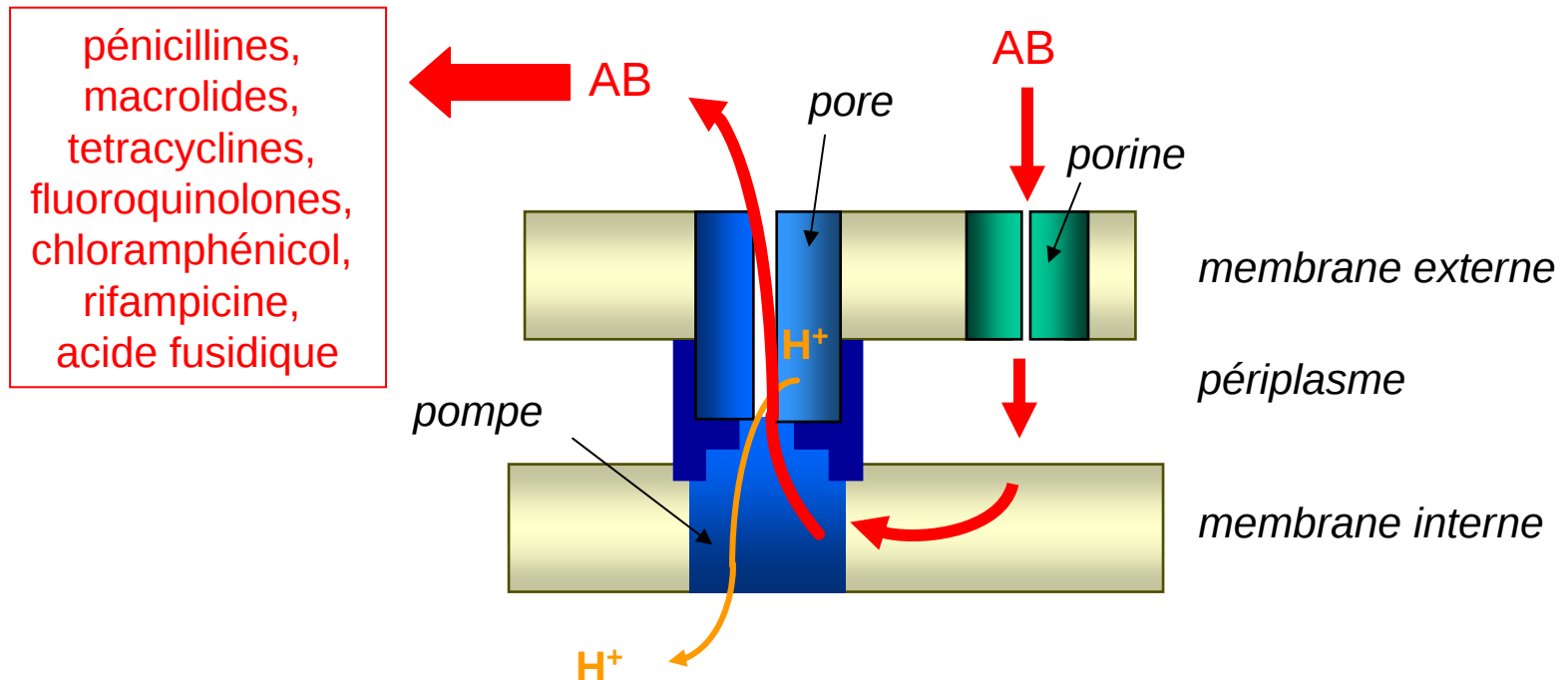
Action peu spécifique

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

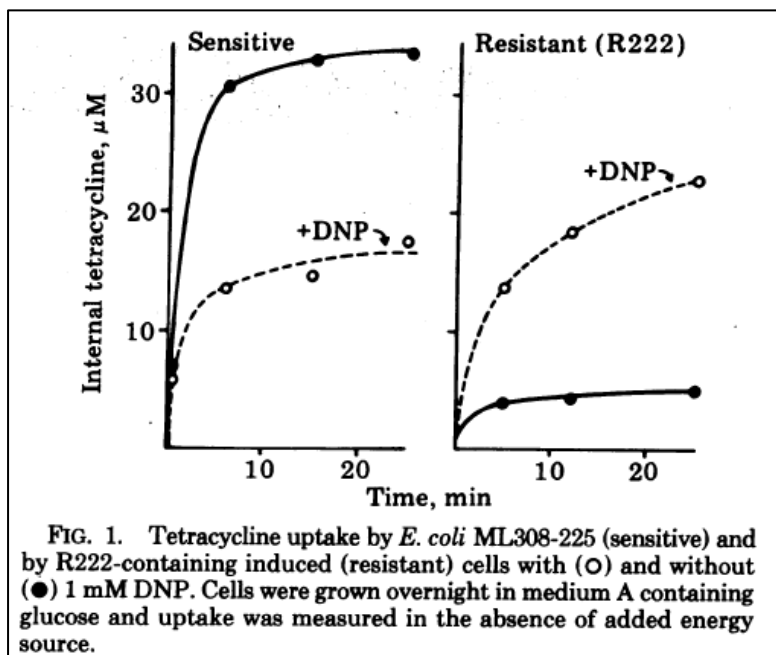
Mécanismes de résistance

- défaut de concentration dans la bactérie
 - diminution de l'activité du transporteur d'entrée
 - efflux actif
 - Pompes Tet à tétracyclines chez les Gram(+) et les Gram(-)
 - Pompes à large spectre chez les Gram(-): Résistances croisées

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

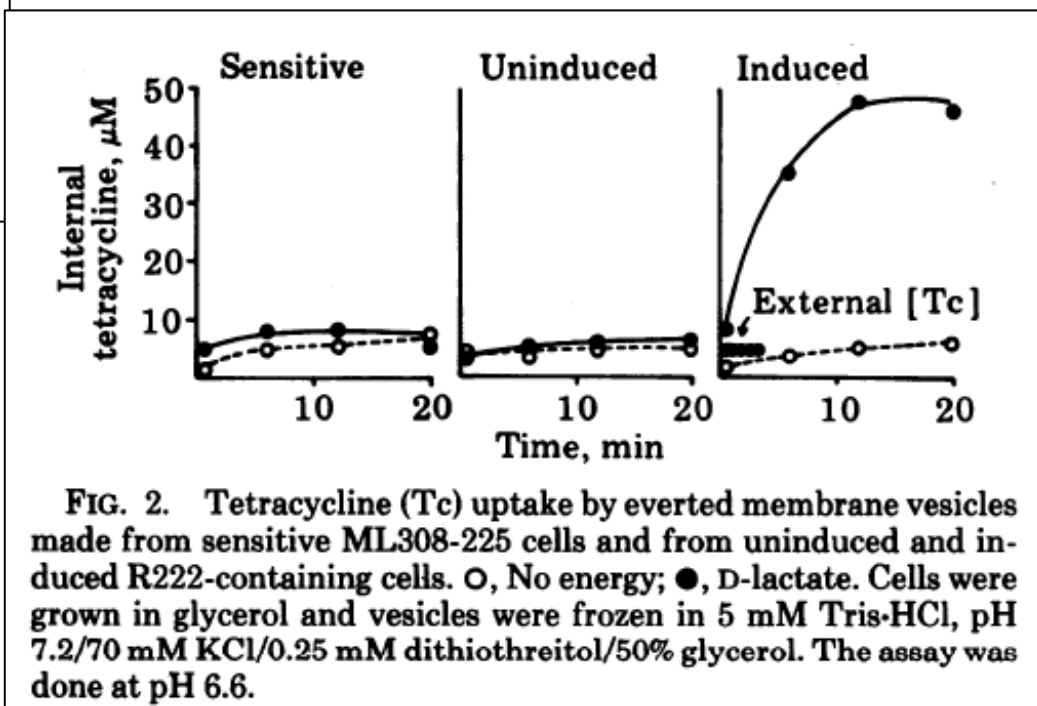


L'efflux des tétracyclines: démonstration



← Whole bacteria

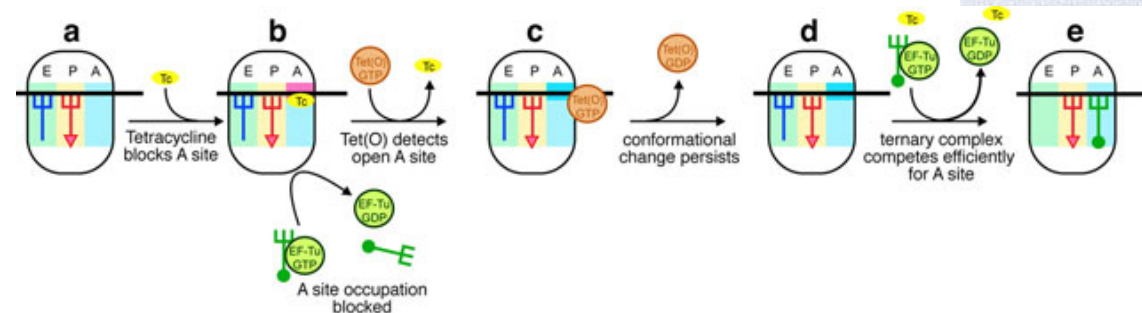
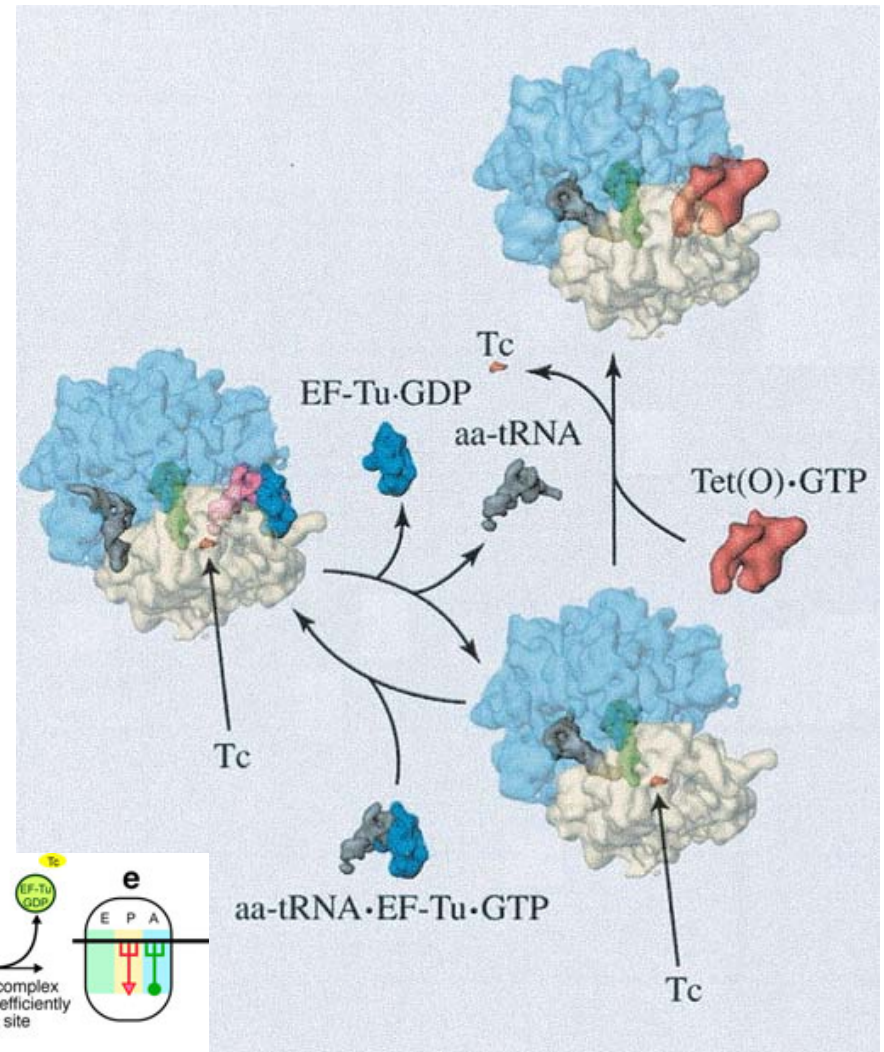
Everted membranes →



Mécanismes de résistance

- protection ribosomiale

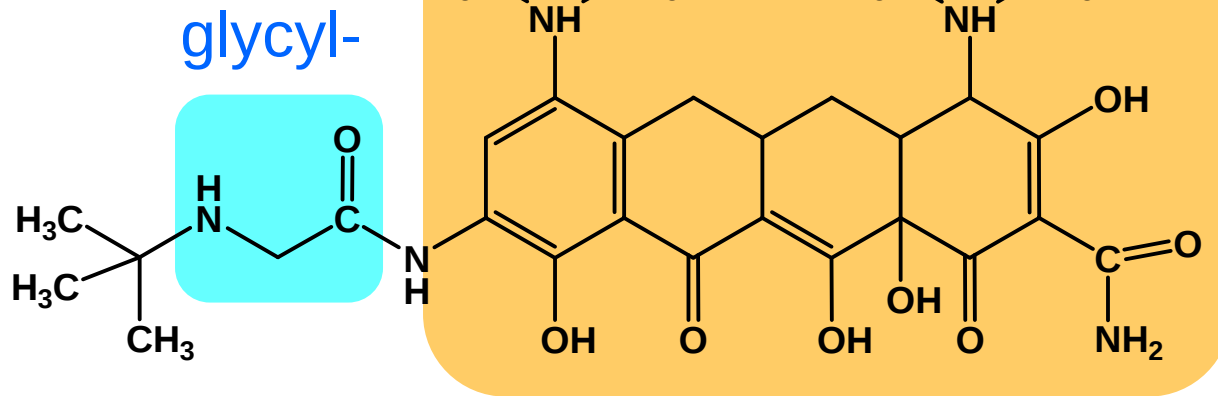
- production de protéines cytoplasmiques capables de déloger les tétracyclines de leur cible



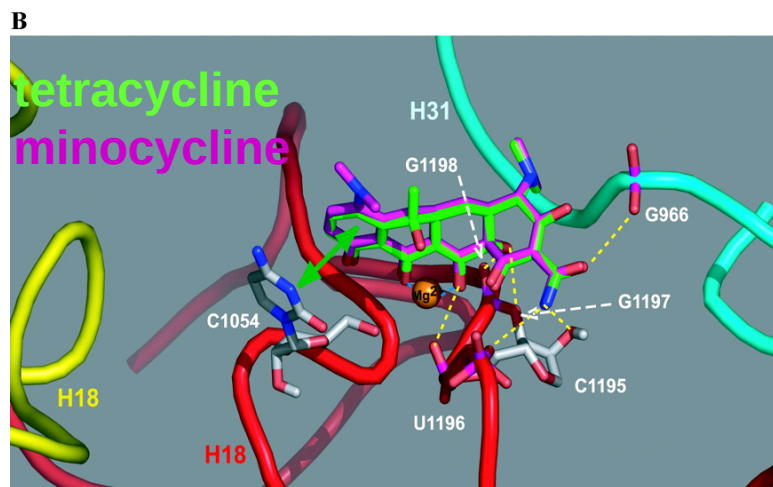
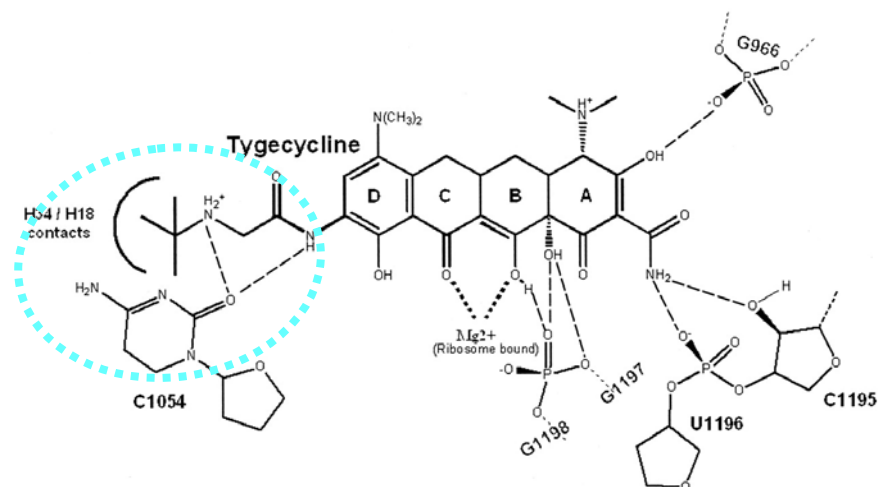
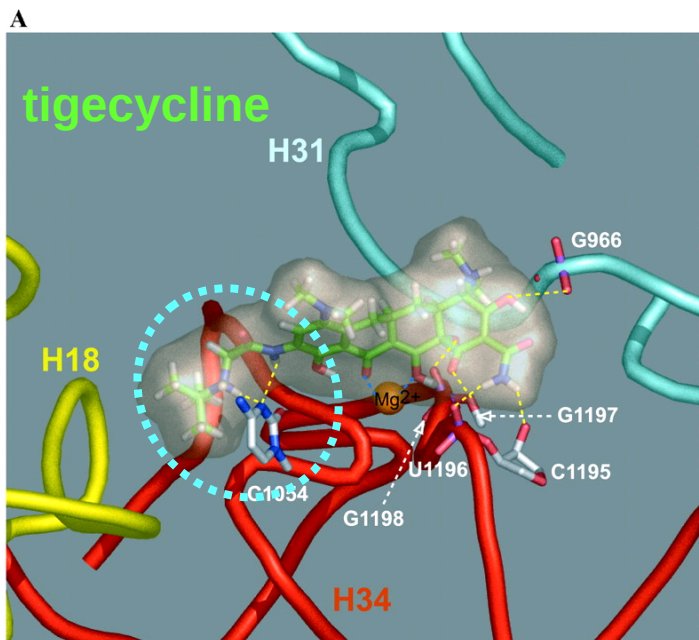
Et les glycylycylines ?

tigécycline

minocycline



glycylcyclines : action et résistance



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

Différences entre tétra- et glycyyl-cyclines: activité et résistance

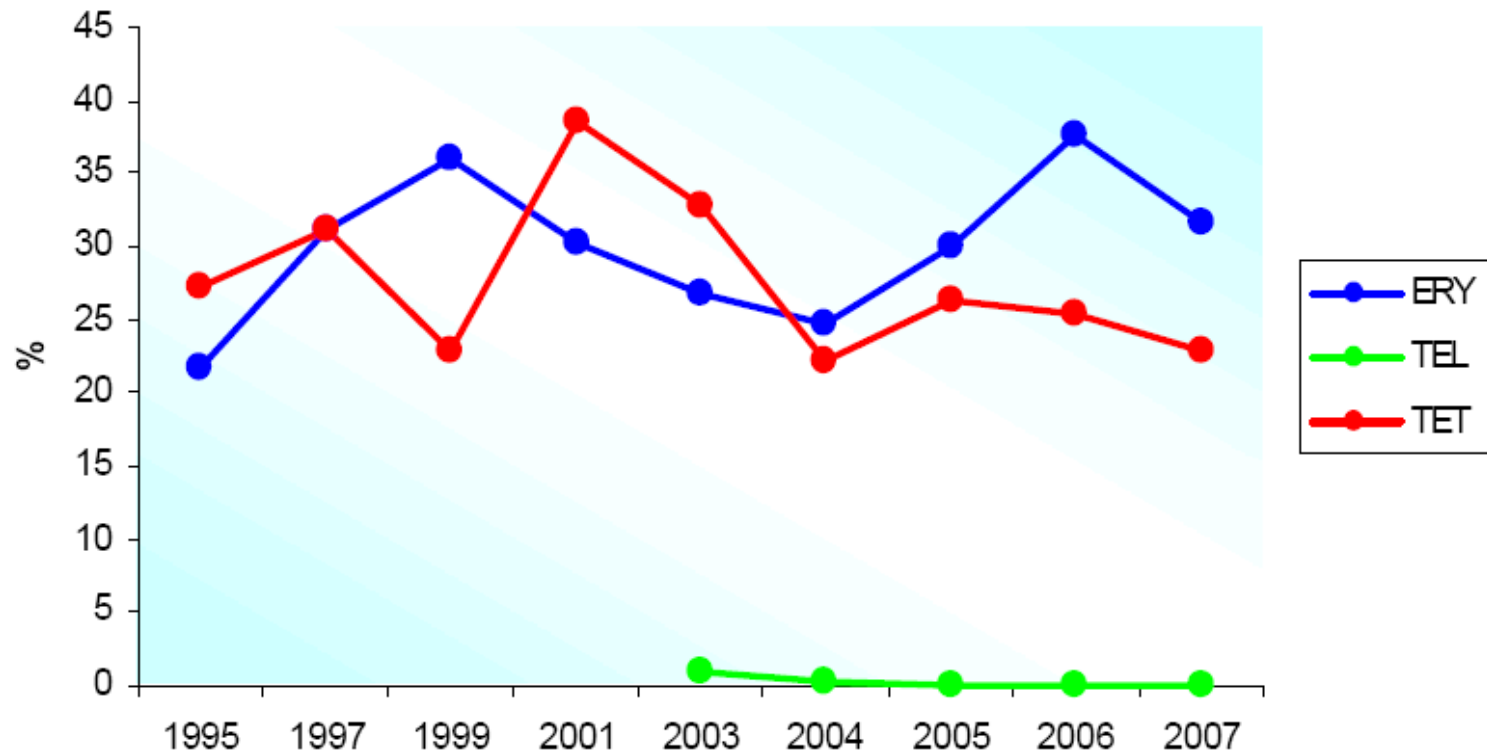
espèce	Déterminant de résistance	tétracycline	minocycline	tigécycline
<i>E. coli</i>	sensible	1	1	0.25
	Efflux (Tet)	> 32	16	0.5
	Protection ribosomiale	> 32	> 32	0.25
<i>S. aureus</i>	sensible	0.12	0.06	0.25
	Efflux (Tet)	> 32	0.25	0.5
	Protection ribosomiale	> 32	4	0.25

Epidémiologie de la résistance aux tétracyclines en Belgique

Evolution au cours des dernières années

(souches non invasives de streptocoques)

MLS+TET



Spectre d'activité et indications

- tétracyclines: spectre extrêmement large

Gram-positifs, Gram négatifs, intracellulaires, anaérobies

Activité intrinsèque minocycline et doxycycline >> tétracycline

Usage inconsideré, la plupart des bactéries sont devenues résistantes ...

Quelques indications marginales restent acceptables :

infections de la peau et des tissus mous:

acné : *Propionibacterium acnes*

maladie de Lyme : *Borrelia burgdorferi*

infections respiratoires à germes intracellulaires :

Chlamydia, *Mycoplasma*

infections génitales :

Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*,

Treponema pallidum (syphilis)

Infections particulières

Rickettsia, amibes

Spectre d'activité et indications



- glycylicyclines: spectre très large

Bactéries à Gram-positif,

et Gram-négatif sauf *Pseudomonas aeruginosa*

(résistance intrinsèque par efflux actif),

anaérobies

Indications limitées pour éviter l'émergence de résistance;
intérêt dans les infections polymicrobiennes :

infections compliquées de la peau et des tissus mous [Gram(+)]:

S. aureus multirésistant, Streptocoques, *B. fragilis* , ...

infections intra-abdominales [Gram(-)] :

E. coli, *Klebsiella*, *Enterobacter*, entérocoques, *B. fragilis*, ...

Pharmacocinétique



- Absorption

bonne biodisponibilité orale
MAIS formation de complexes
non résorbés avec les ions bivalents

Interaction
avec aliments
et médicaments

tigecycline disponible uniquement sous forme injectable
(limitation au milieu hospitalier)

- Distribution

distribution large, sauf sans le SNC
accumulation cellulaire
fixation aux os et aux dents

indications intracell.

effets secondaires

- Elimination

métabolisme hépatique partiel
élimination rénale pour la tigecycline
 $t_{1/2}$ environ 20h mino, doxy, tige

Interactions médic.
via CYP450

administration 1X/jour

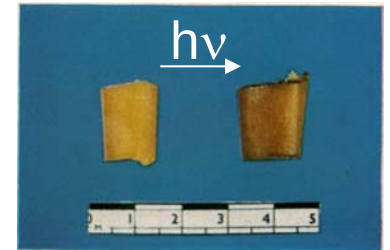
Tétra- et glycy-clines: pharmacocinétique et posologie

	dose po	pic sérique (mg/l)	absorption (% de la dose)	liaison prot. (%)	t_{1/2} (h)
oxytétracycline	250–500 mg 4x/jour	0.9	58	35	10
tétracycline	250–500 mg 4x/jour	2.2	77	65	6-8
minocycline	100-200 mg 1x/jour ou 100 mg 2x/jour	2.5	95	76	15
doxycycline	100-200 mg 1x/jour ou 100 mg 2x/jour	2.5	93	93	15-20
tigécycline	100 mg 1x/jour (IV)	1-1.5	--	70-90	27

Effets secondaires



- effet photosensibilisant
- fixation aux os et aux dents (coloration jaune)
 - contre-indiqué chez les enfants
et les femmes enceintes



J Clin Pathol. (1962) 15:112–115.

- adhérence oesophagienne et ulcération
 - administration en position assise avec un grand verre d'eau
- rarement, toxicité hépatique ou rénale
- thrombophlébite lors de l'injection intra-veineuse



Interactions médicamenteuses

- Formation de complexes non résorbés avec les ions bi- ou tri-valents (calcium, magnésium, fer, zinc, bismuth)



Prendre à distance des aliments ou médicaments qui en contiennent

Quelques exemples :

antacides, sucralfate, didanosine, multivitamines...

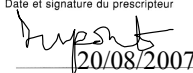
- métabolisme accru en présence d'inducteurs hépatiques

Quelques exemples :

carbamazépine, phénytoïne

- risque d'hémorragie avec les anticoagulants oraux
(réduction de la production de VitK par flore digestive)
- perte d'efficacité des contraceptifs oraux
(réduction du métabolisme intestinal des conjugués aux oestrogènes)

Conseils pharmacothérapeutiques lors de la délivrance d'une tétracycline

 1.23456.78.901		Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: Madame A.B.			
Réservé à la vignette du conditionnement		R/ R/ doxycycline dt 1 bte 10 co 100 mg S/ 1 co 2X/jour	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456		Date et signature du prescripteur  20/08/2007 partir du: 20/08/2007	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS			

Prescription chez une femme de 25 ans

Indication potentielle: infection gonococcique

prise d'autres médicaments ?

contraceptifs ?

compléments alimentaires ?

matin et soir, avant le repas
avec un grand verre d'eau
en position assise

pas d'exposition au soleil



AMINOGLYCOSIDES

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



streptomyces griseus



Waksman and Fleming ...



THE WAKSMAN INSTITUTE

• 190 Frelinghuysen Road • Piscataway, NJ 08854-8020 •
Phone: (732) 445-3060 • Fax: (732) 445-5735

THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY
RUTGERS

About the Waksman Institute

[The Faculty](#)



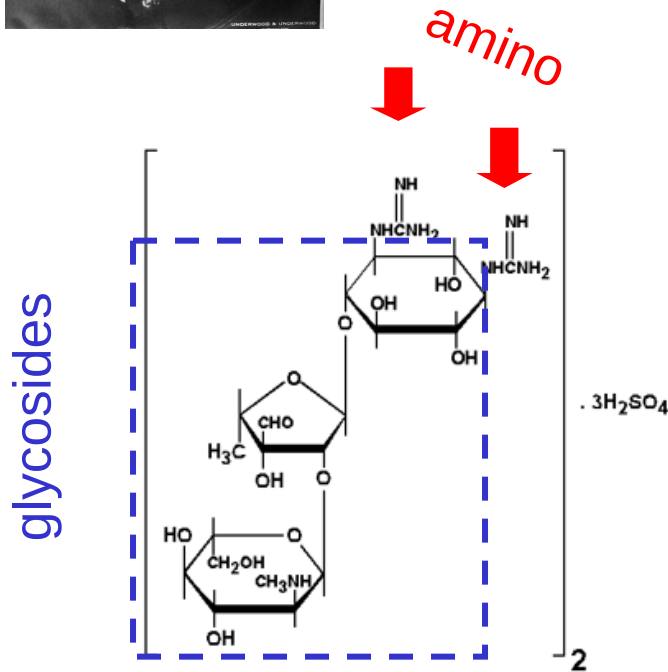
From the point of view of human benefit, never was a Nobel prize so justifiably awarded as was the award to Selman Waksman for the discovery of streptomycin and other antibiotics produced from *Streptomyces spp.* Waksman and his talented team (many of whom went on to make important antibiotic discoveries in their own right) developed the concept of **systematic screening** of microbial culture products for biological activity, a technology which has provided the foundation of the antibiotic industry, and for this alone his name should rank high in any pantheon of microbiology.

J. Davies: *In Praise of Antibiotics*, ASM News
<http://www.asm.org/memonly/asmnews/may99/feature6.html>

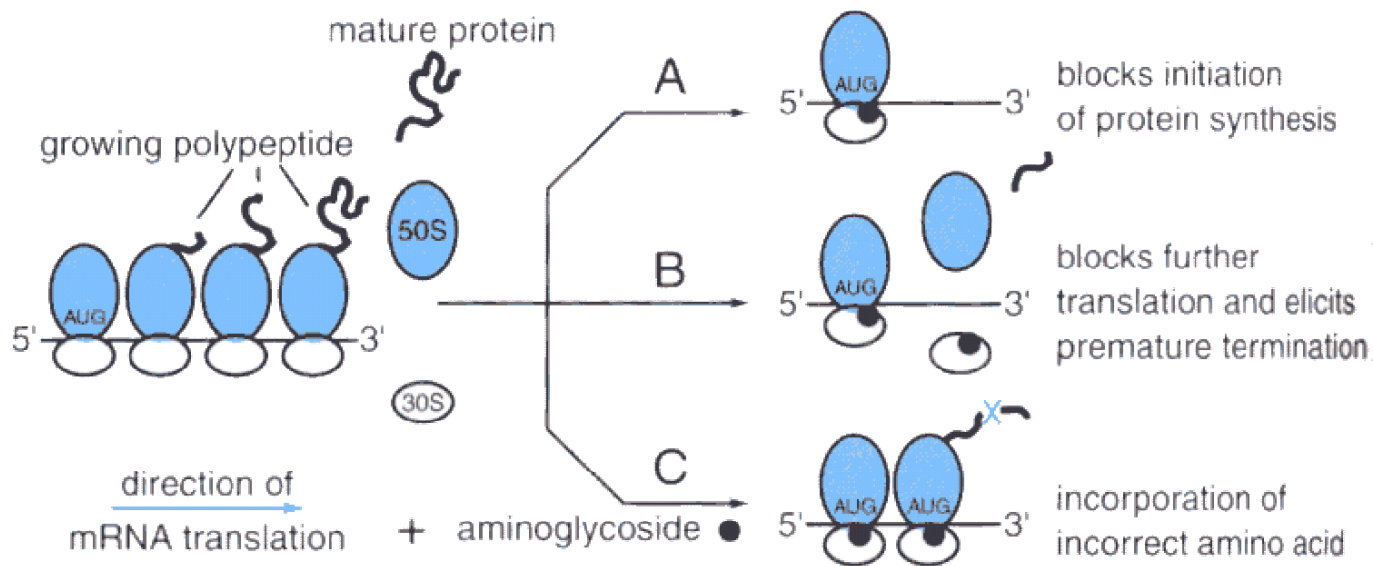
Streptomycine: propriétés générales



- spectre large incluant les Gram (+) et les Gram (-) et le bacille de la tuberculose
- agit en se liant à l'unité 30 S du ribosome et inhibe la synthèse protéique tout en causant des erreurs de lecture de l'ARNm, donnant naissance à des protéines anormales et/ou tronquées
- fortement bactéricide de façon concentration-dépendante
- mais a donné lieu rapidement à des émergences de résistance (principalement par mutation ribosomiale) et cause de l'ototoxicité (dihydrostreptomycine surtout)
- utilisée rarement aujourd'hui sauf pour la tuberculose, la tularémie, la peste, et certaines endocardites



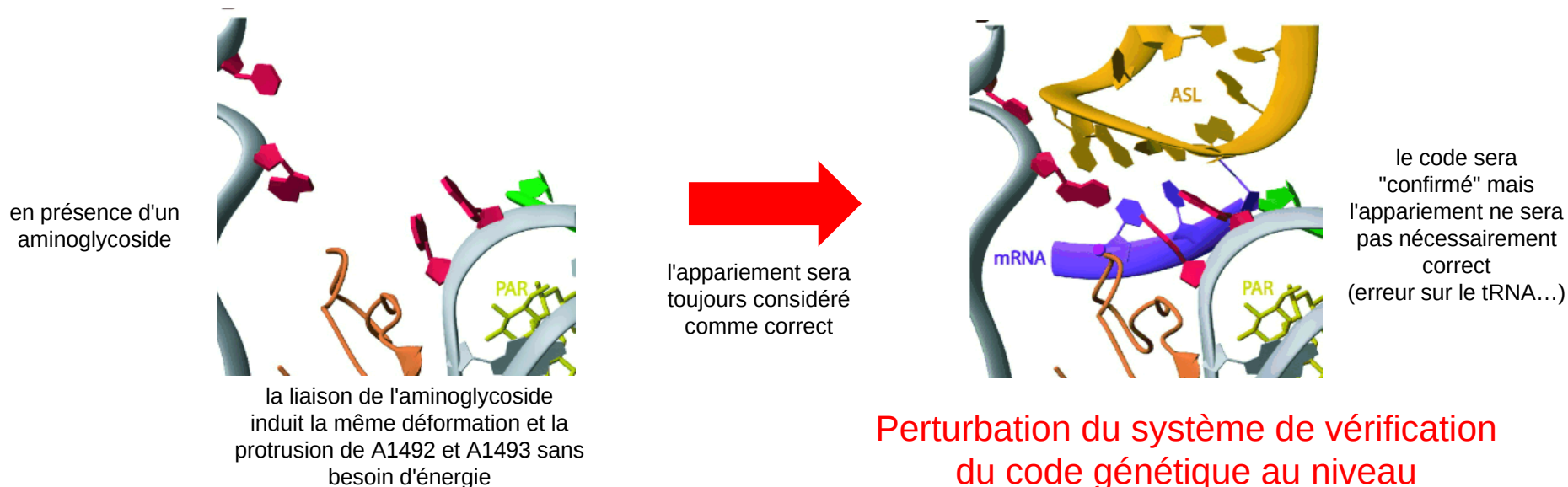
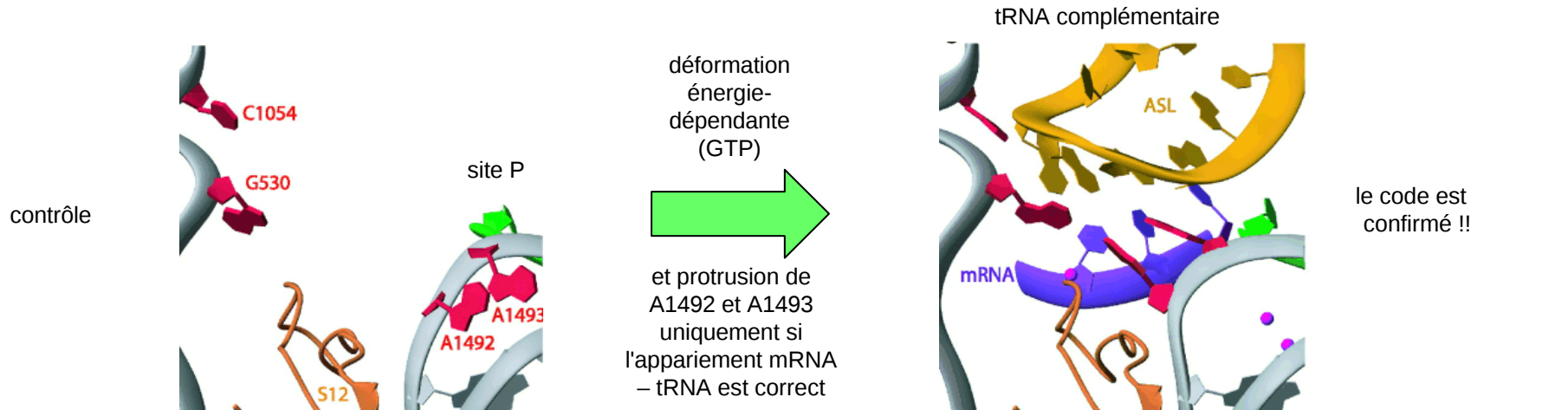
Mode d'action



Effects of aminoglycosides on protein synthesis.

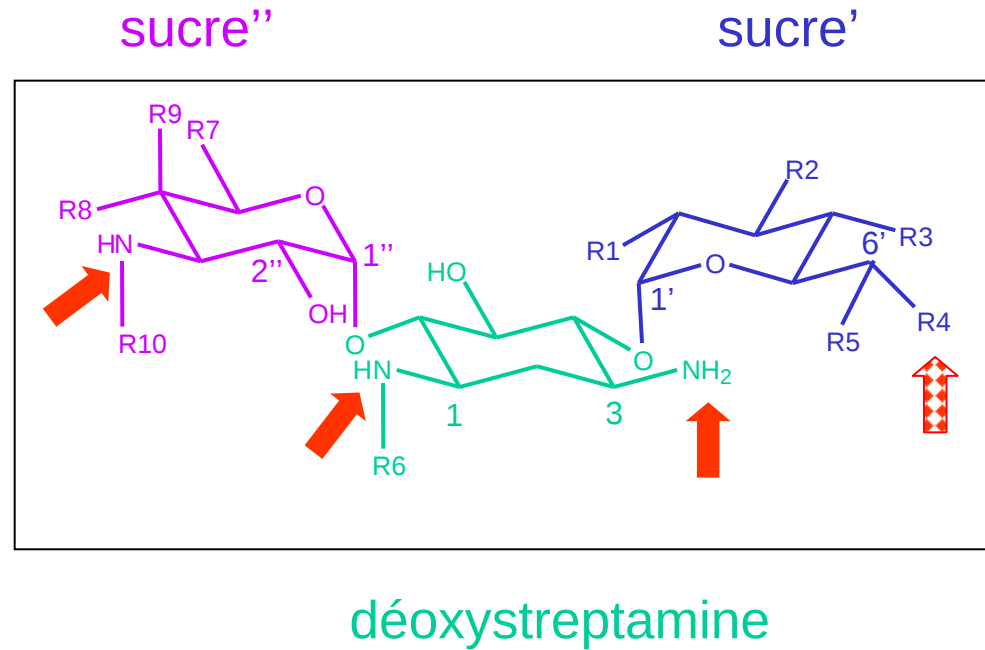
A. Aminoglycoside (represented by closed circles) binds to the 30 S ribosomal subunit and interferes with initiation of protein synthesis by fixing the 30 S–50 S ribosomal complex at the start codon (AUG) of mRNA. As 30 S–50 S complexes downstream complete translation of mRNA and detach, the abnormal initiation complexes, so-called streptomycin monosomes, accumulate, blocking further translation of message. Aminoglycoside binding to the 30 S subunit also causes misreading of mRNA, leading to **B.** premature termination of translation with detachment of the ribosomal complex and incompletely synthesized protein, or **C.** incorporation of incorrect amino acids (indicated by the “X”), resulting in the production of abnormal or nonfunctional proteins.

Comment les aminoglycosides induisent-ils des erreurs de lecture ?

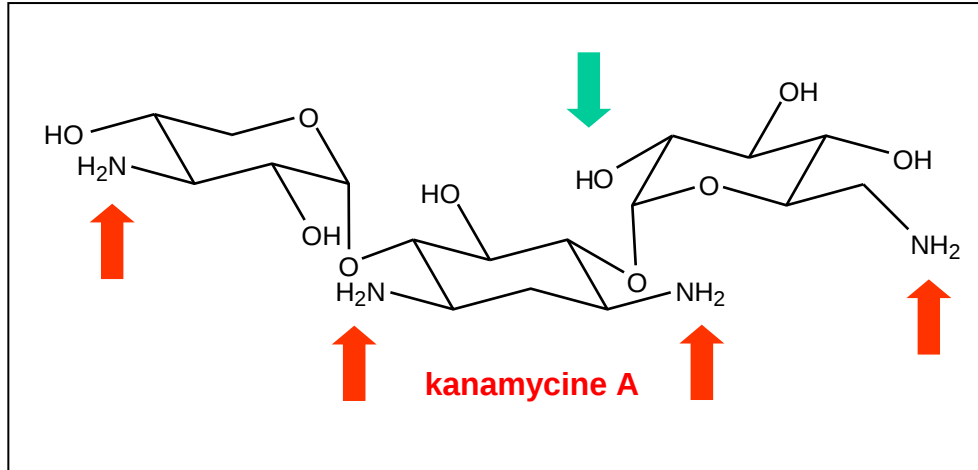


**Perturbation du système de vérification
du code génétique au niveau
de la synthèse protéique ...**

Logique du développement à partir des années '60

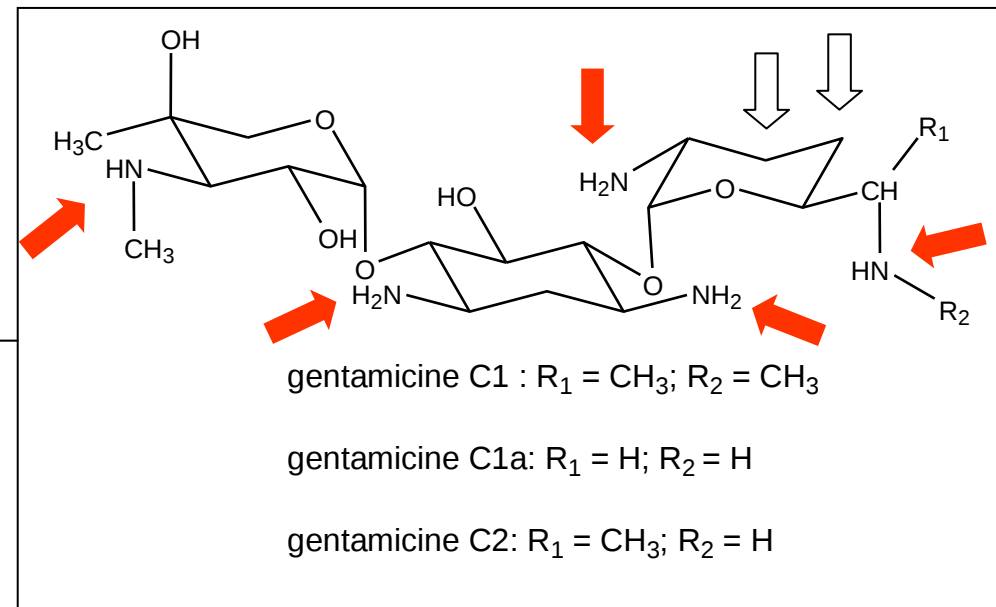


Logique du développement à partir des années '60

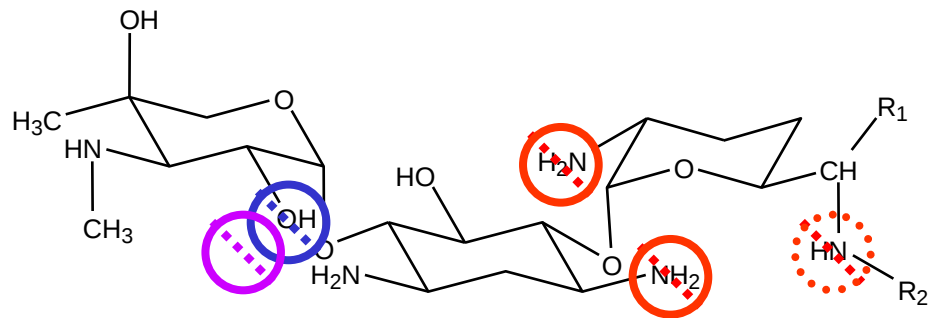
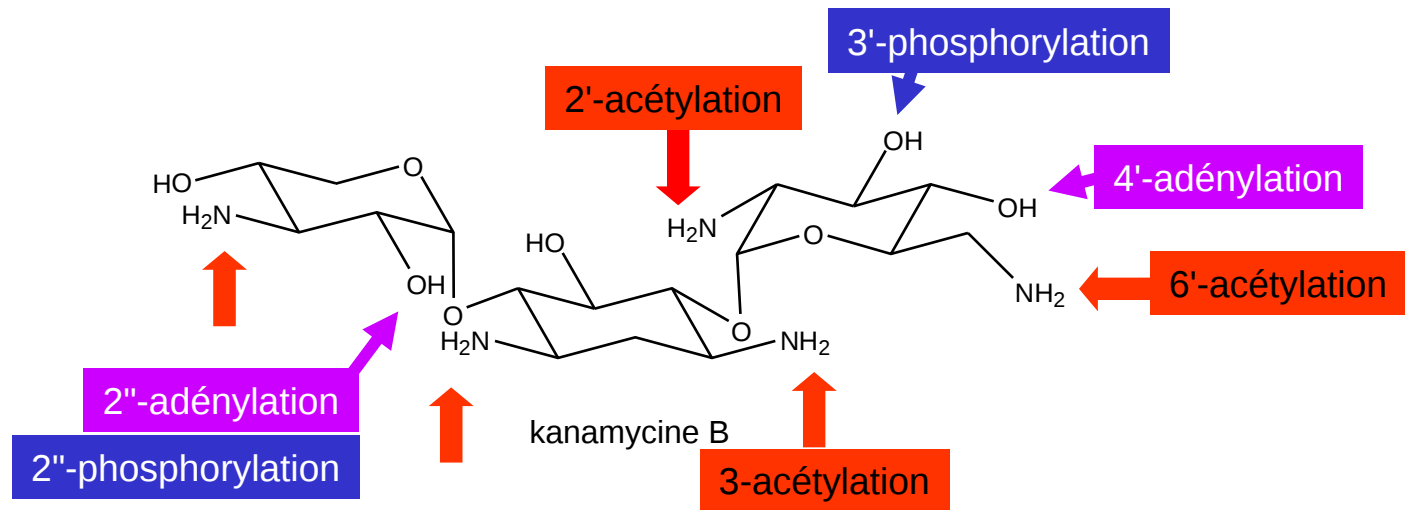


- activité raisonnable sur les Gram (-)
- SM-résistants
- toxicité modérée
- ➔ succès clinique important (1960-1980),

grand succès clinique
depuis 1965 !!
"gentamicine" ...



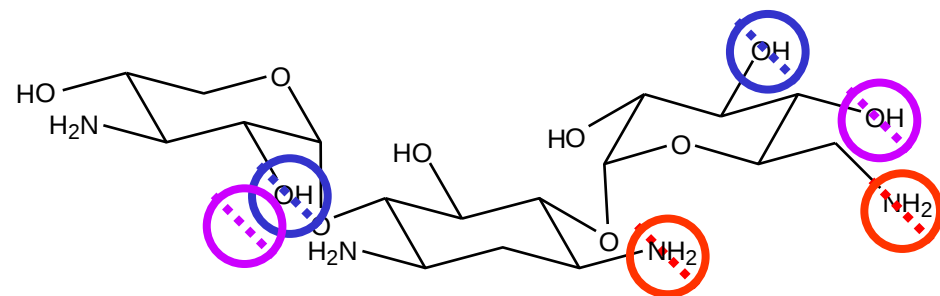
Mais ... émergence rapide de résistance par inactivation enzymatique...



gentamicine C1 : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$

gentamicine C1a: $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{H}$

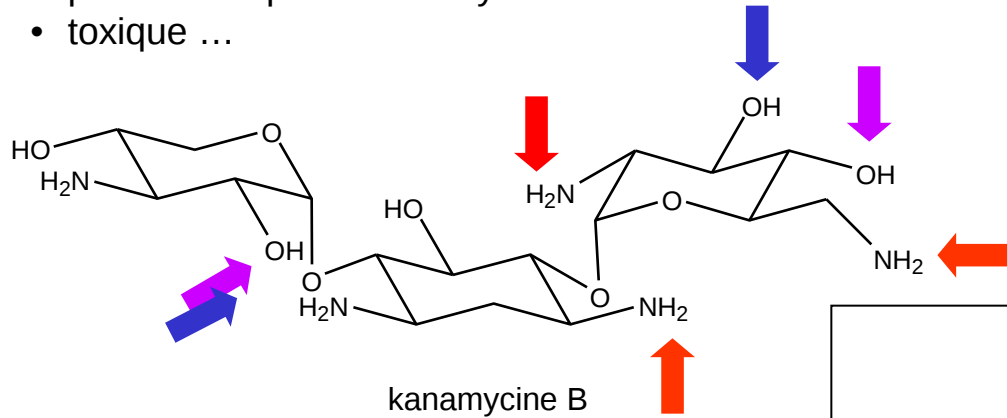
gentamicine C2: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$



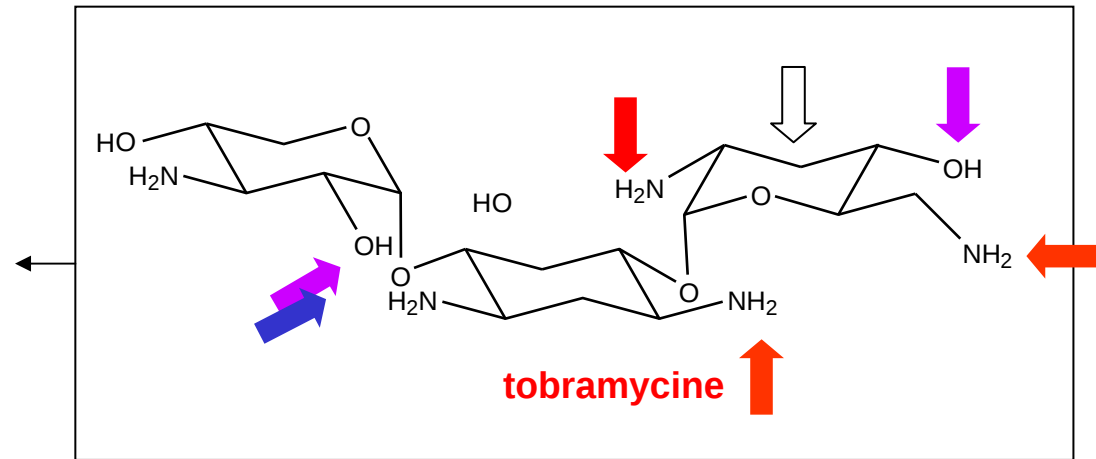
kanamycine A

L'évolution...

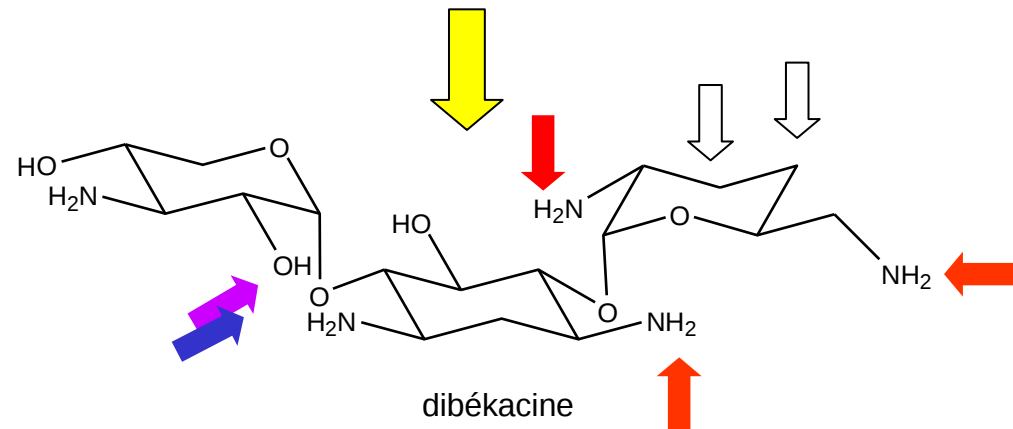
- plus active que la kanamycine A
- toxique ...



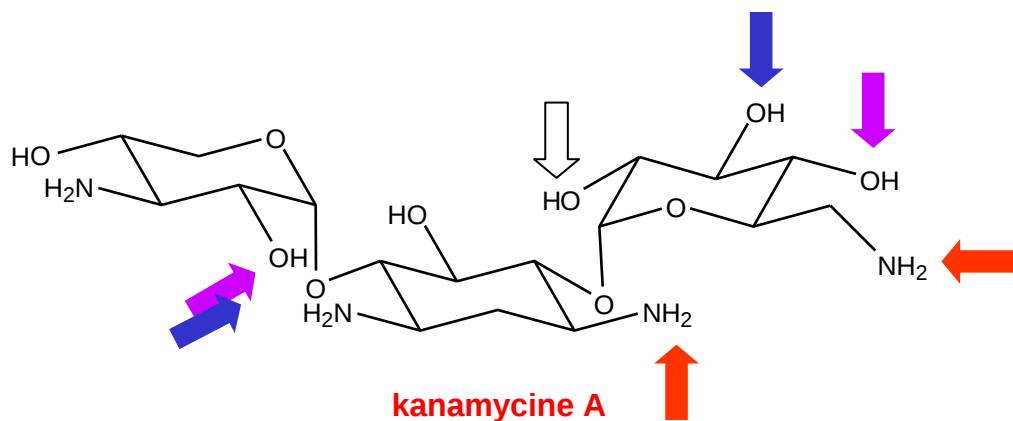
- (un peu) à moins toxique
- active sur les souches product. de 3'phosphotransférase (rares)
- plus active sur *Pseudomonas*
- gros succès clinique (1975-1995)



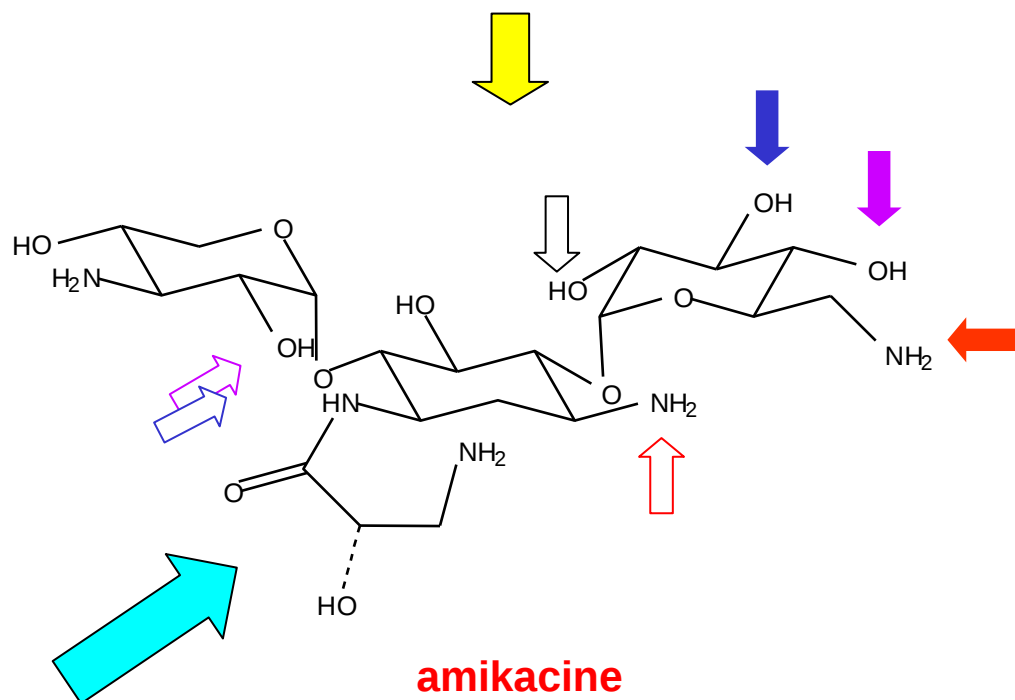
- (un peu) plus toxique
- active sur les souches product. de 3'phospho- et 4'adénylyl transféranses (rares)
- MAIS pas d'avantage sur *Pseudomonas*
- moins active sur *Serratia*
- très faible succès clinique (1975-1995)



L'évolution...

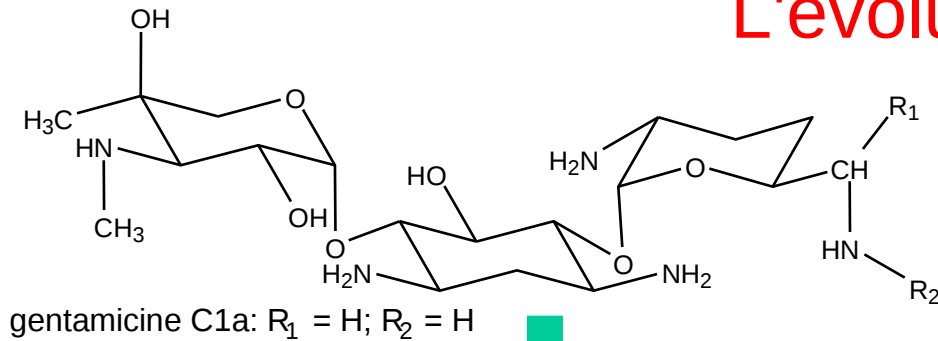


- activité raisonnable
- toxicité modérée

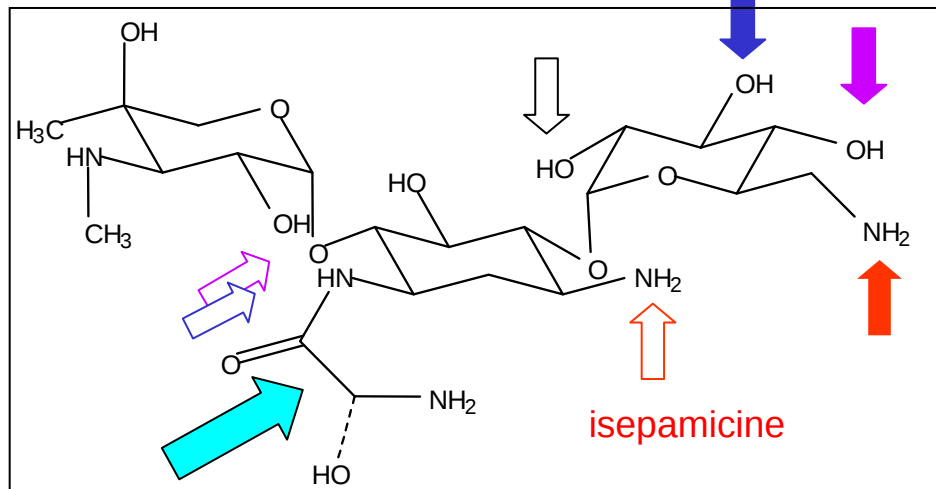
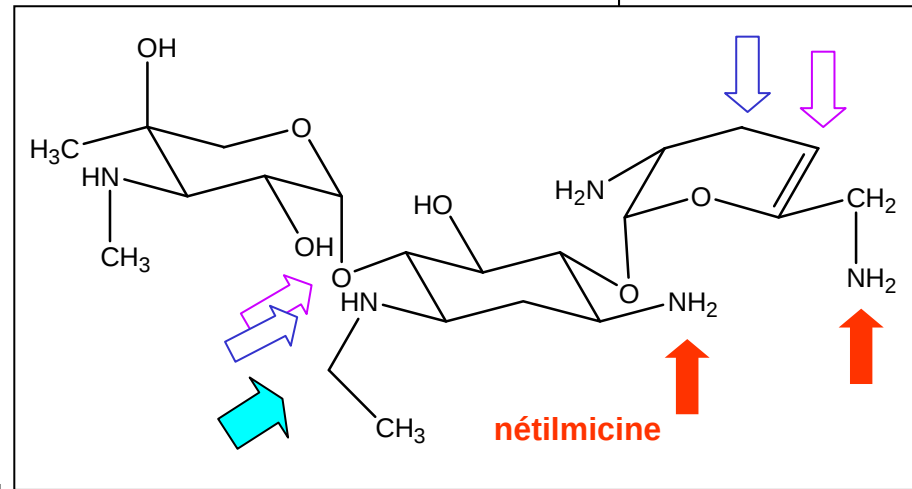


- activité raisonnable
 - toxicité (plus) faible
 - activité souches résistantes (2'', 3; fréquentes) et insensible en 2' (fréquent)
- ➔ très grand succès clinique depuis les années 85

L'évolution...



- activité raisonnable
- active sur certaines souches résistantes
- toxicité controversée
- ➔ succès mitigé et variable (1985...)



- activité raisonnable (= amikacine)
- toxicité (plus) faible ($\leq$ amikacine)
- activité contre les souches résistantes (= amikacine)
- ➔ très faible succès en Europe (mais bon succès au Japon depuis 1985...)

Mécanismes de résistance

- inactivation enzymatique

phosphorylation et adenylation des hydroxyles
acétylation des amines

- imperméabilisation

réduction de pénétration chez les staphylocoques
efflux actif chez *Pseudomonas*

(résistance croisée avec fluoroquinolones et certaines céphalosporines)

- modification de la cible par méthylation

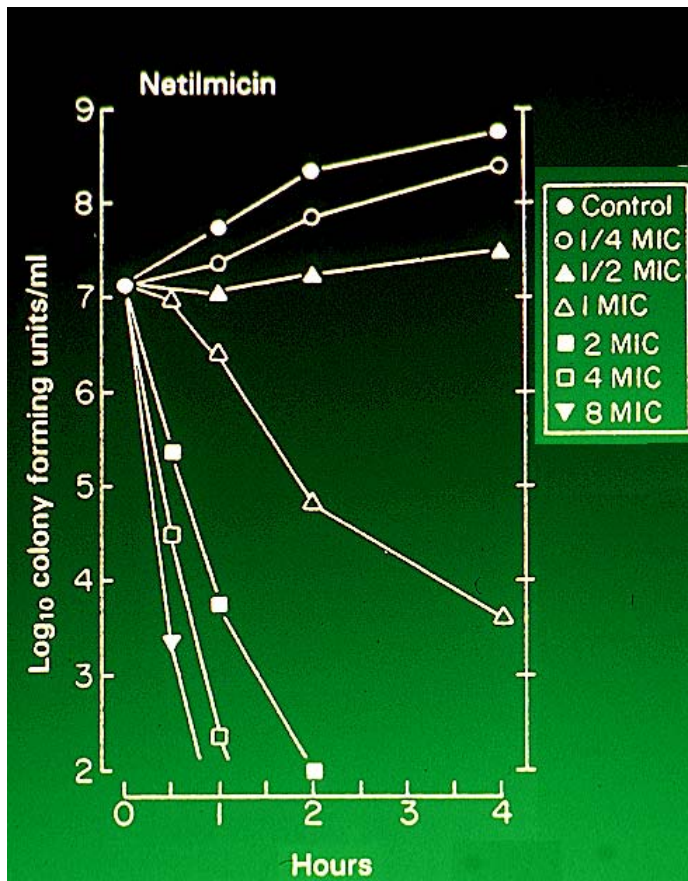
méthylases plasmidiques chez les entérobactéries,
risque de dissémination rapide !

Spectre d'activité

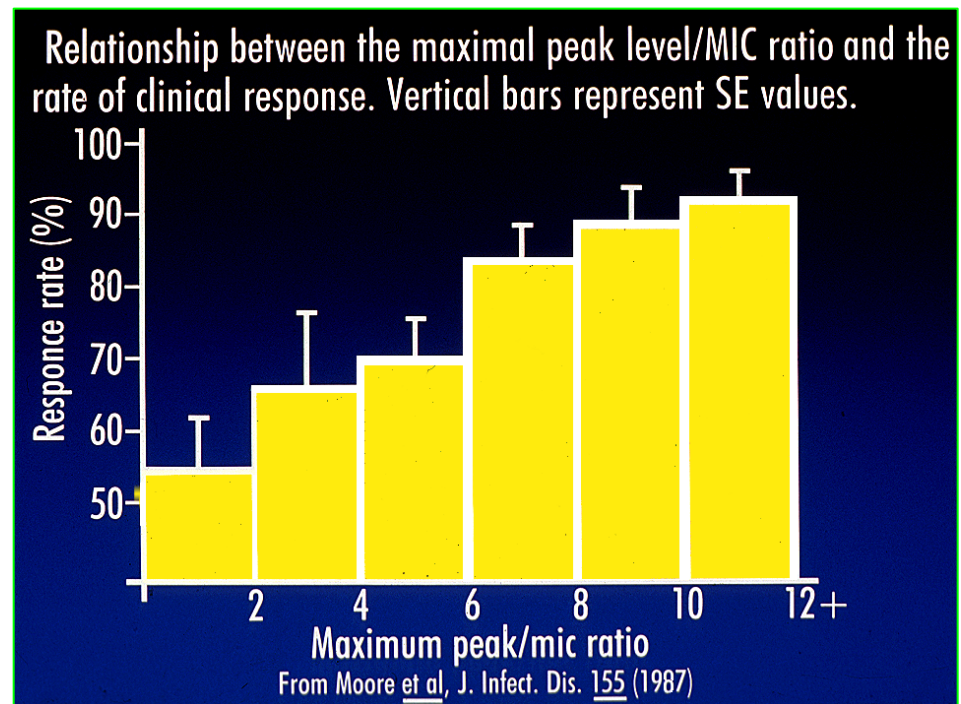
- bactéries à Gram-positif
essentiellement, staphylocoques et entérocoques
- principalement, bactéries à Gram-négatif
y compris *Pseudomonas* et entérobactéries
- inactifs sur les anaérobies
entrée dans la bactérie médiée par un transporteur oxygène-dépendant

Pharmacodynamie

antibiotiques concentration-dépendants: optimiser le rapport PIC/CMI (> 8) !



in vitro data – Craig et al. , 1992



clinical data

Pharmacocinétique



- Absorption

nulle par voie orale (molécules polaires!)
administration iv de préférence à im

Pharmacodynamie !

- Distribution

dans les fluides extracellulaires ($V_d \sim 0.2 \text{ L/kg}$)
(non diffusibles à travers les membranes)
accumulation de 5 % de la dose dans le rein et l'oreille

Toxicité !

- Elimination

par voie rénale; pas de métabolisation



Interactions médicamenteuses

- médicaments qui augmentent le risque de blocage neuromusculaire:
curarisants
- médicaments qui favorisent le développement de la toxicité:
diurétiques
médicaments néphrotoxiques,
dont plusieurs anti-infectieux susceptibles d'être coadministrés
(vancomycine, céphaloridine, amphotéricine, adéfovir, ...)
- médicaments présentant une incompatibilité chimique ;
→ ne pas administrer dans la même solution de perfusion
héparine, β -lactames (et autres substances anioniques).

Indications des aminoglycosides



- premier choix : infections sévères à Gram(-) en milieu hospitalier

Quelques exemples :

pneumonie nosocomiale, infections abdominales ou pelviennes

- en association:

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

- administration non parentérale:

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



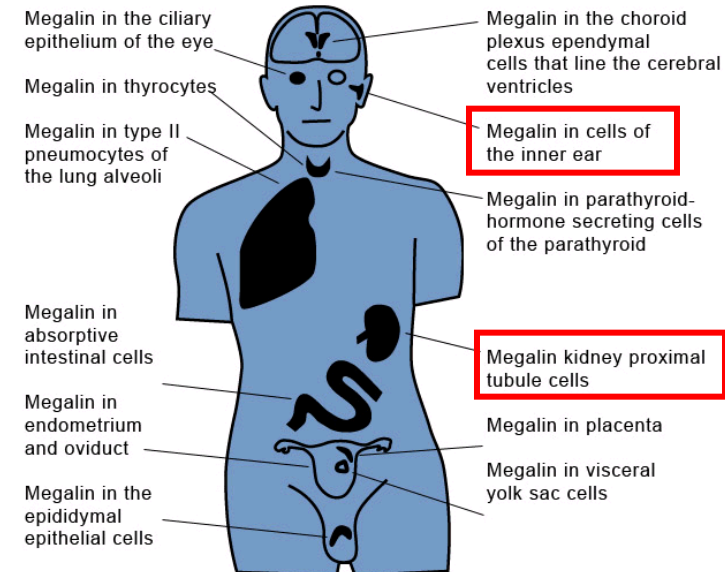
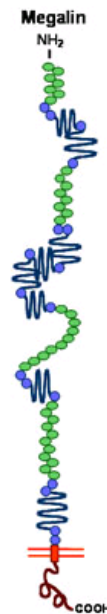
 Toxicité auditive !
Pas de goutte otique
contenant ces médicaments
sans avis médical!

Effets secondaires

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

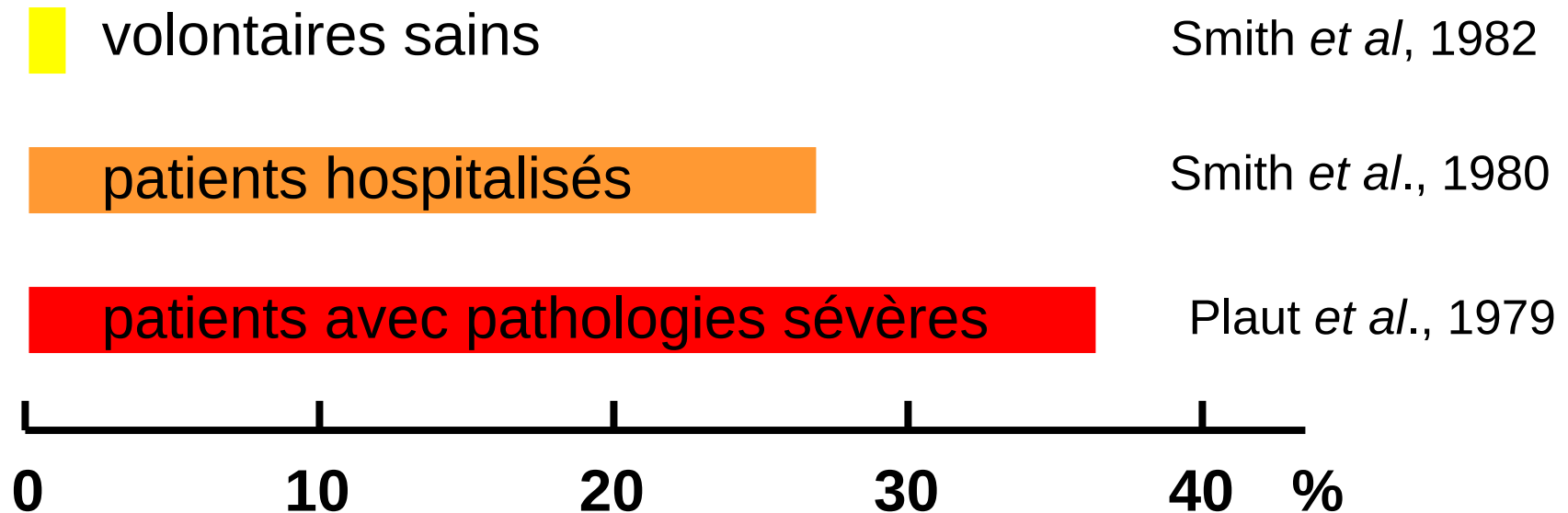
Capture par endocytose

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

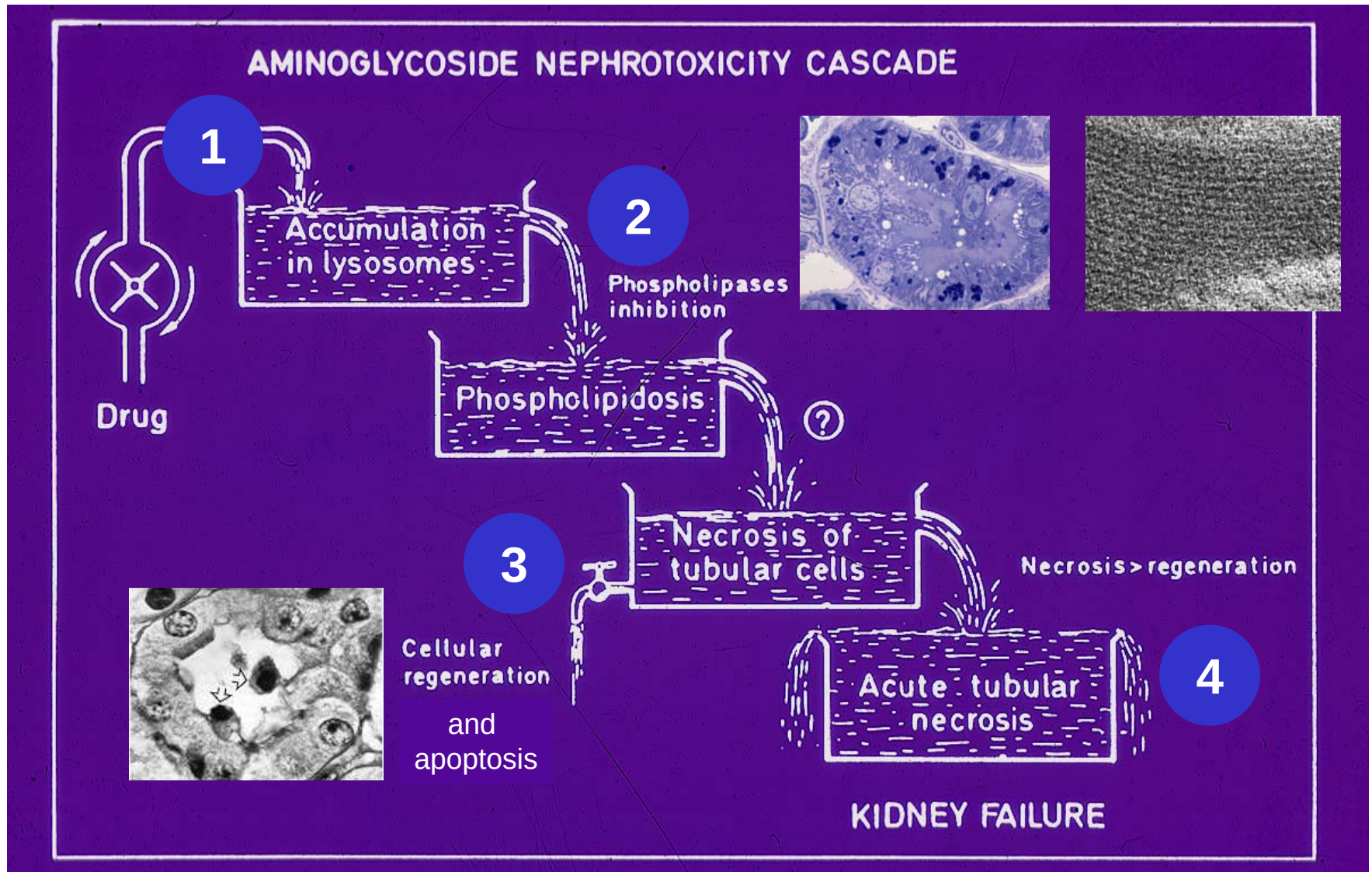


Aminoglycosides et toxicité ...

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



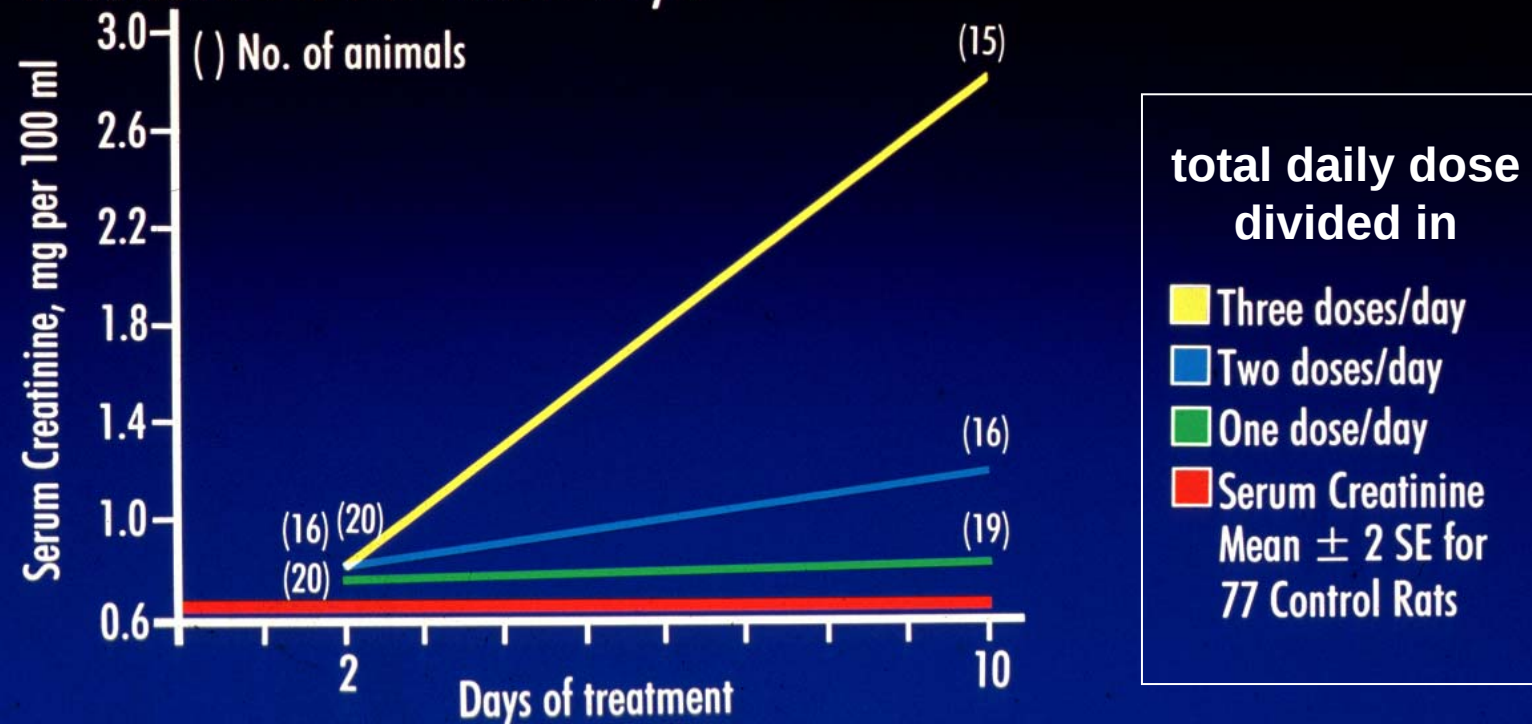
Mécanismes de la néphrotoxicité ...



Tulkens, Am. J. Med. (1986) 80(6B): 105-114

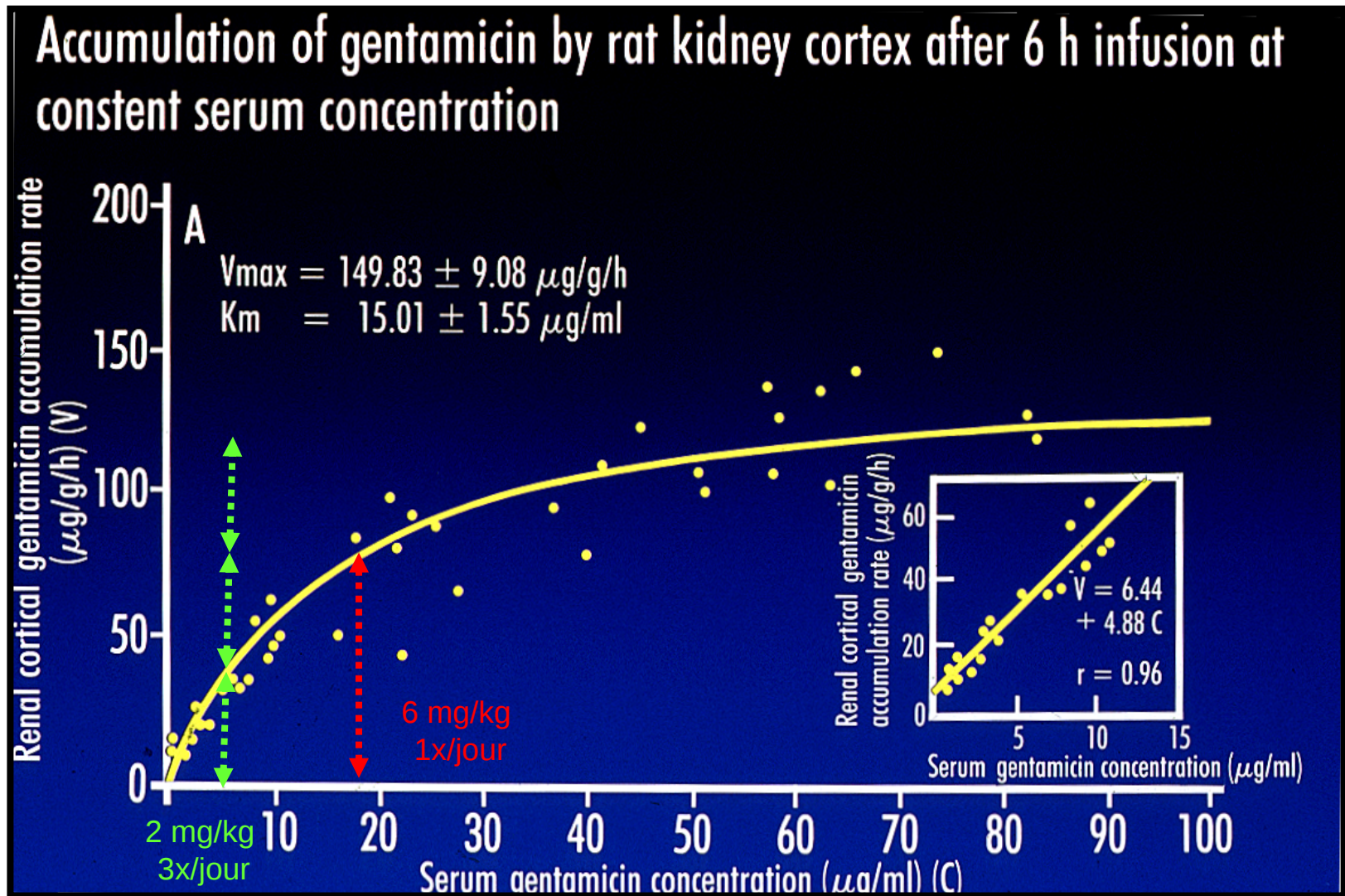
La néphrotoxicité n'est pas liée au pic ...

Serum concentration of creatinine (mean $\pm$ SE) in rats after administration of 40 mg of gentamicin/kg per day in one, two, or three doses for two and 10 days.



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

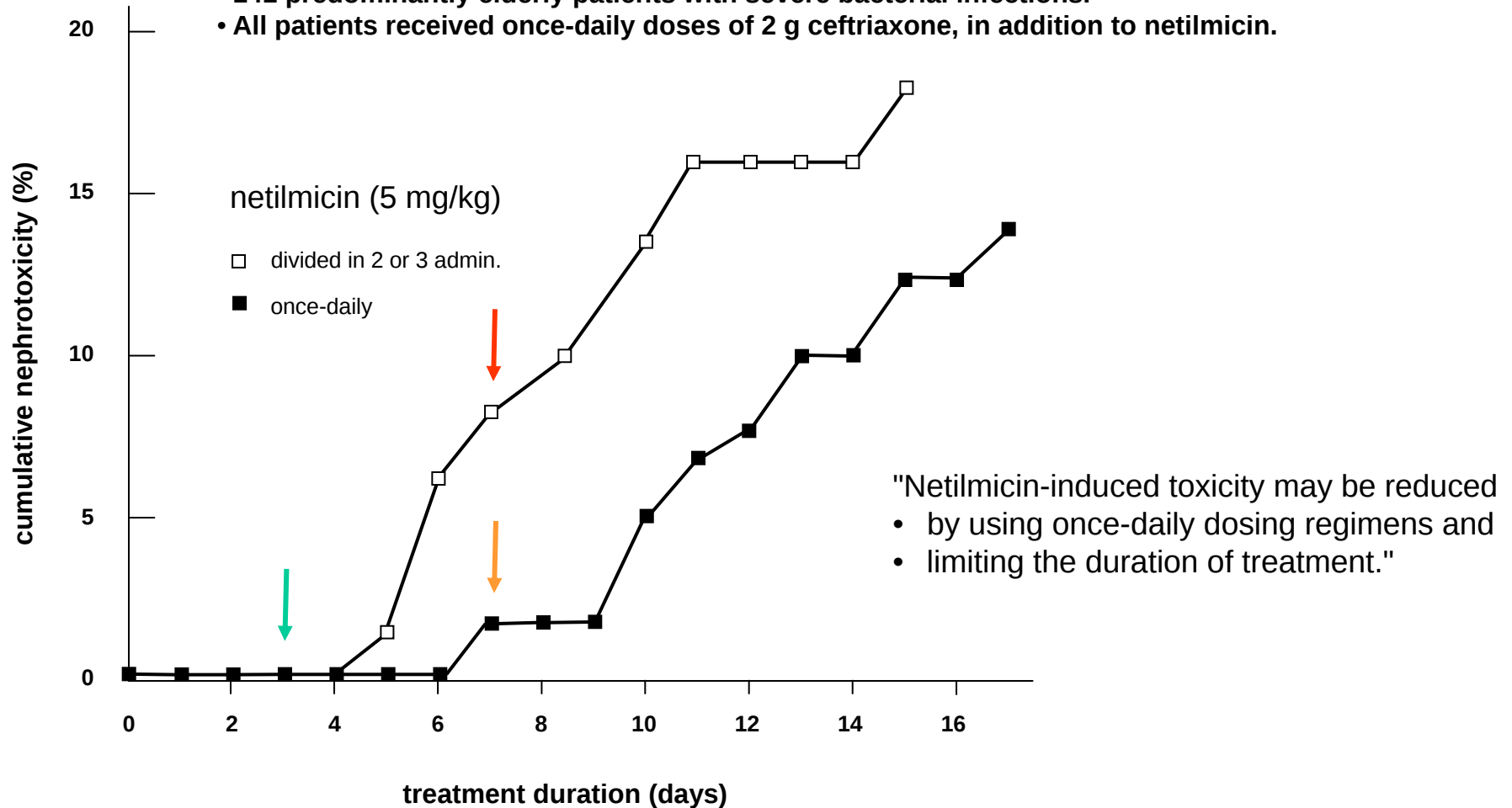
... car la capture des aminoglycosides
par le rein est saturable ...



* Giuliano et al., (1986) J. Pharm. Exp. Ther

Néphrotoxicité et schéma d'administration en clinique : l'exemple de la nétilmicine ...

- 141 predominantly elderly patients with severe bacterial infections.
- All patients received once-daily doses of 2 g ceftriaxone, in addition to netilmicin.



ter Braakj et al., Am J Med. 1990 Jul;89(1):58-66.

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

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

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

low tone (0.25-8 kHz)

high tone (10-18 kHz)

amikacin

• q24h	1 (1)	3 (4)
• q12h	0	6 (6)

netilmicin

• q24h	0	3 (7)
• q8h	2 (3)	8 (9)

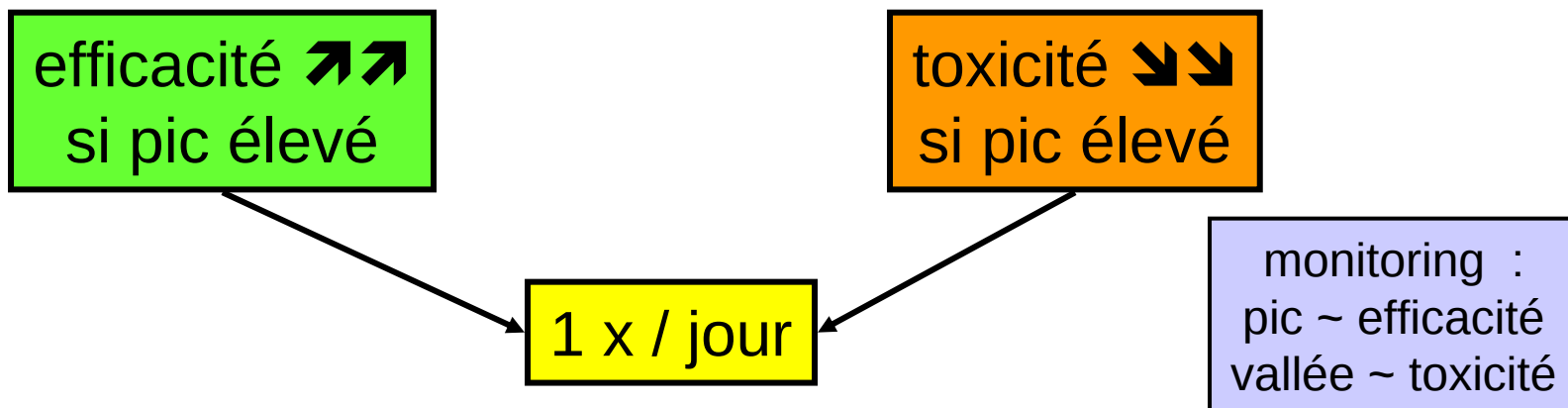
* loss of 15dB or more over baseline(max. loss recorded: 30 dB)

p < 001 by χ^2 analysis

J Antimicrob Chemother. (1991) 27 Suppl C:49-61.



Schéma d'administration et posologie des aminoglycosides



.... même si la plupart des notices mentionnent encore un schéma d'administration fractionné

aminoglycoside	Dosage
gentamicine, tobramycine nétilmicine	3-6 mg/kg 1 x/jour
amikacine, isepamicine	15-25 mg/kg 1 x/jour

Un regard critique sur les notices



GEOMYCINE Injection (SCHERING-PLOUGH) | VII A 4 |

Dénomination:

GEOMYCINE® 80 mg/2 ml Ampoule
GEOMYCINE® 80 mg/2 ml Vial
GEOMYCINE® 80 mg/2 ml Disposable Syringe

Composition:

Geomycine 80 mg/2 ml Ampoule et Geomycine 80 mg/2 ml Vial et Geomycine 80 mg/2 ml Disposable Syringe.
Gentamicin, sulfas [= gentamicin 80 000 U.I. (80 mg)] — Methyl-p-hydroxybenzoas — Propyl-p-hydroxybenzoas — Natr. bisulfurosum — Dinatr. edetas — Aqua ad iniectionabilia q.s. ad 2 ml.

Posologie et mode d'emploi:

Le mode d'administration habituel de Geomycine est **intramusculaire**. L'administration intraveineuse peut également être utilisée.

Il est conseillé de suivre les concentrations sériques durant le traitement, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

La posologie peut être adaptée suivant le résultat obtenu pour arriver à des concentrations efficaces mais pas trop élevées.

Le pic sérique peut atteindre **4 à 6 µg/ml**.

Des pics sériques prolongés au-dessus de 12 µg/ml doivent être évités.

Pour la détermination du pic de concentration, les échantillons de sang seront prélevés une heure après l'administration IM. Pour l'administration IV, le temps de prise de l'échantillon dépend de la vitesse de la perfusion.

On recommande de prélever un échantillon de sang 30 min après une perfusion de 30 min ou bien à la fin d'une perfusion d'1 heure.

On évitera d'administrer la dose suivante, lorsque la concentration sérique résiduelle est supérieure à 2 µg/ml.

ADMINISTRATION IM.

En présence d'une fonction rénale normale.

Chez l'adulte.

En cas d'infections sévères une dose de **3 mg/kg/jour**, répartie en trois doses égales toutes les 8 heures, est recommandée.

Un schéma de posologie simplifié pourra être:

pour les patients de plus de 60 kg: 80 mg, 3 x par jour,

pour les patients de 60 kg et moins de 60 kg: 60 mg, 3 x par jour.

En cas d'infections létales, des doses pouvant aller jusque 5 mg/kg/jour seront administrées.

Cette dose sera ramenée à 3 mg/kg/jour si l'évolution de la maladie le permet.

Dernière mise à jour de la notice:

28.04.2003.



pic IM << pic IV



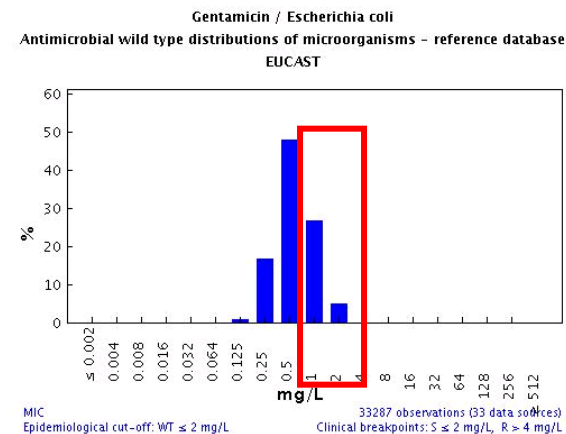
PIC / CMI > 8
→ CMI critique = 0.5



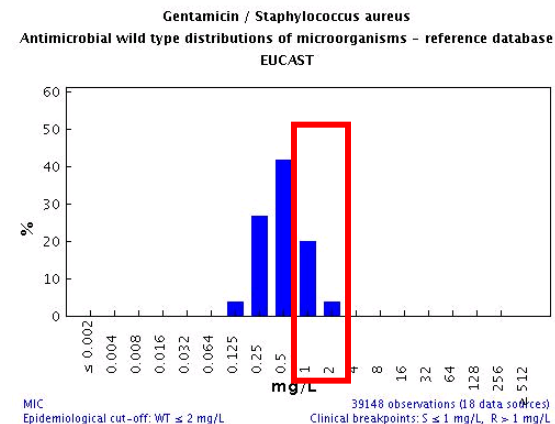
efficacité ↘
toxicité ↗



la science avance ...



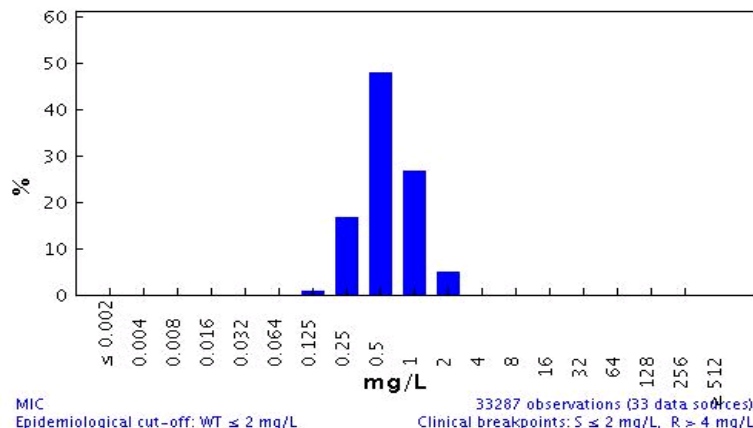
et ces germes –là ?



Un regard critique sur les notices



Gentamicin / *Escherichia coli*
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST

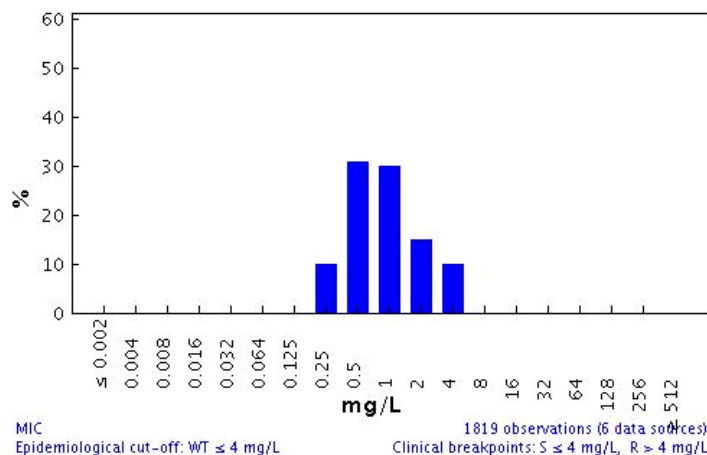


Dose adéquate ?

$$\text{CMI} = 2 \rightarrow \text{PIC} = 2 \times 8 = 16 \text{ mg/L}$$

$$\begin{aligned} \text{Dose IV} &= \text{PIC} \times \text{Vd} \\ &= 16 \text{ mg/L} \times 0.2 \text{ L/kg} \\ &= 3 \text{ mg/kg 1x/jour} \end{aligned}$$

Gentamicin / *Acinetobacter baumannii*
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST



$$\text{CMI} = 4 \rightarrow \text{PIC} = 4 \times 8 = 32 \text{ mg/L}$$

$$\begin{aligned} \text{Dose IV} &= \text{PIC} \times \text{Vd} \\ &= 32 \text{ mg/L} \times 0.2 \text{ L/kg} \\ &= 6 \text{ mg/kg 1x/jour} \end{aligned}$$