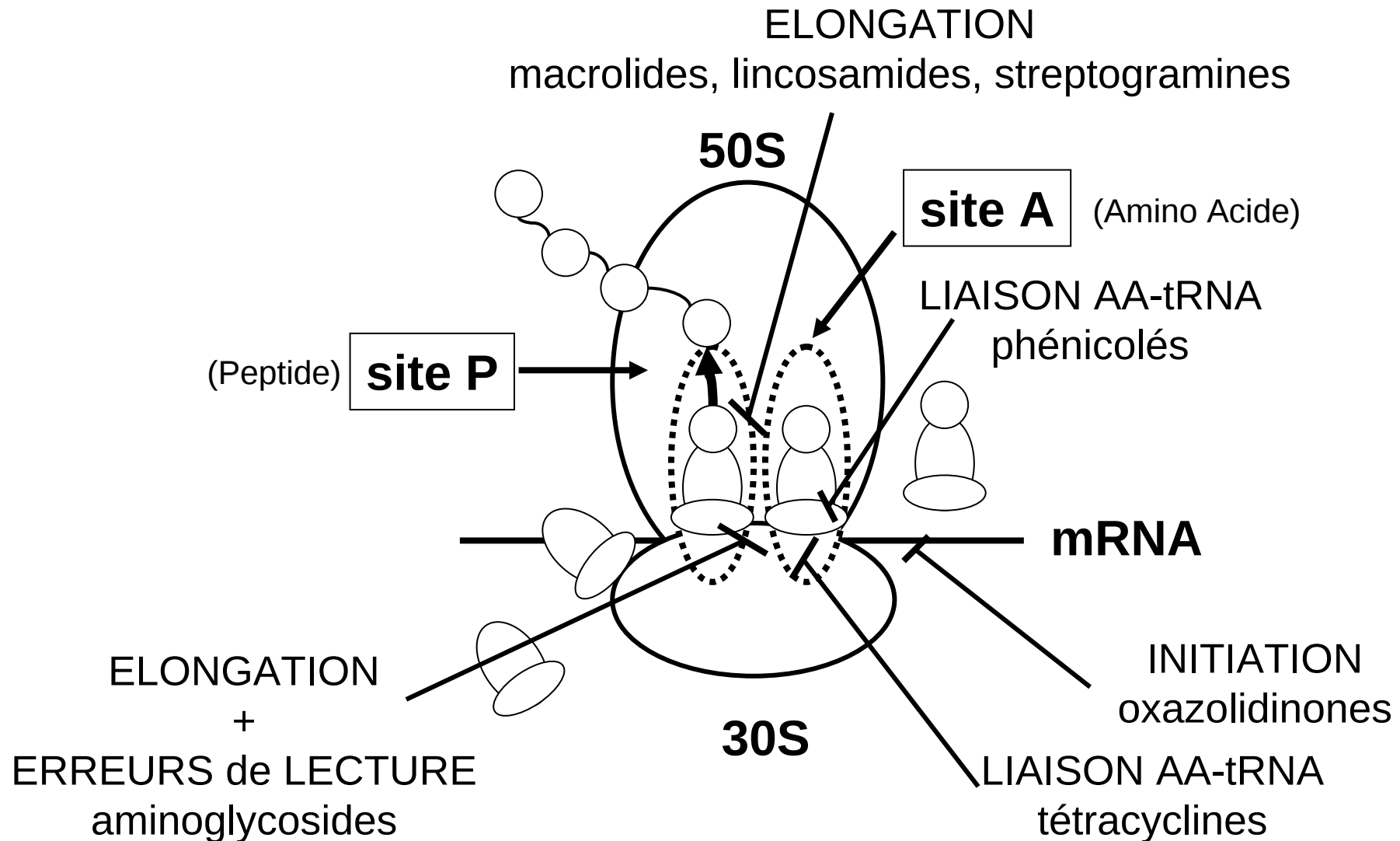


ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

Enseignant : F. Van Bambeke

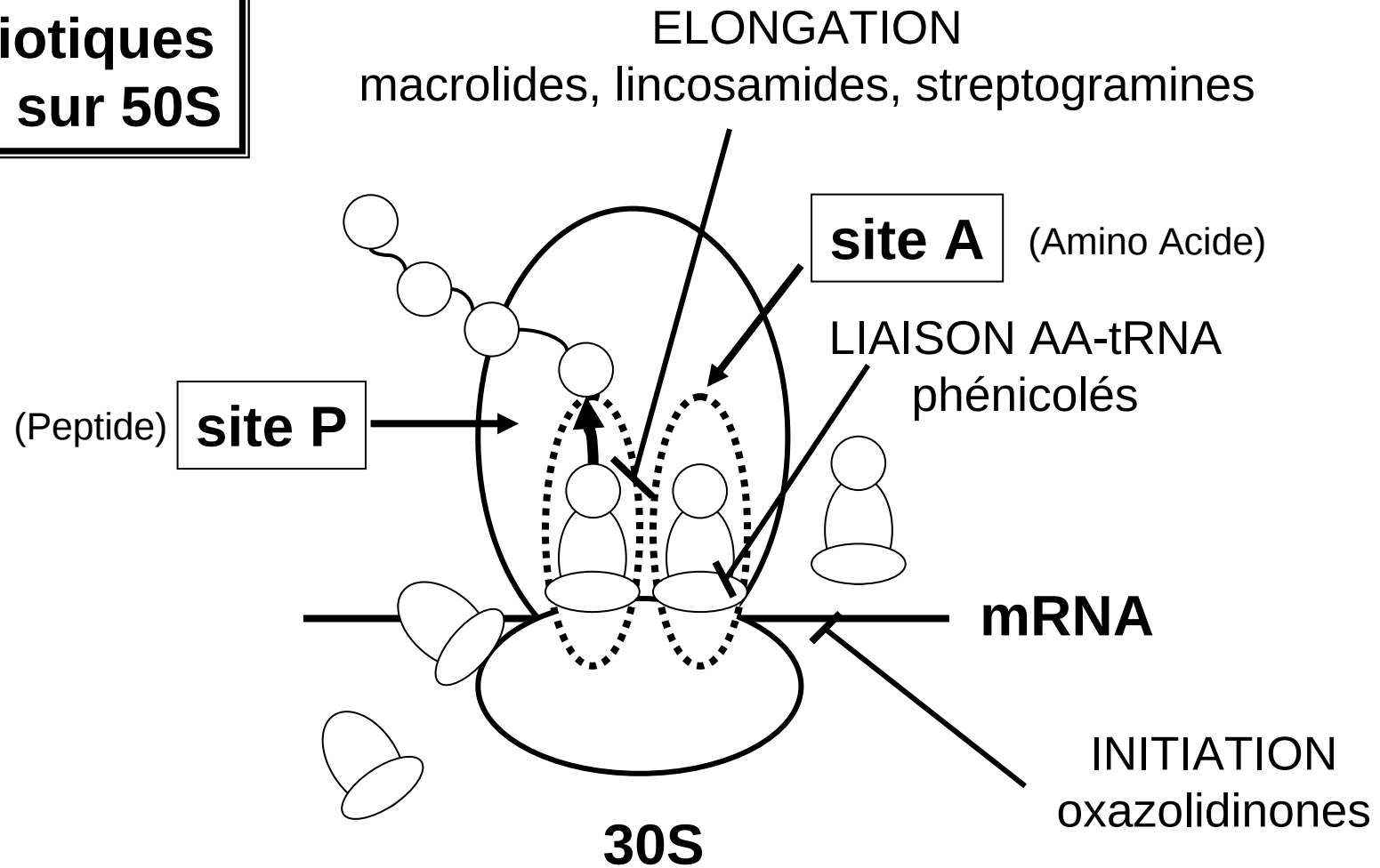
FARM2129 – année 2007-2008

Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques



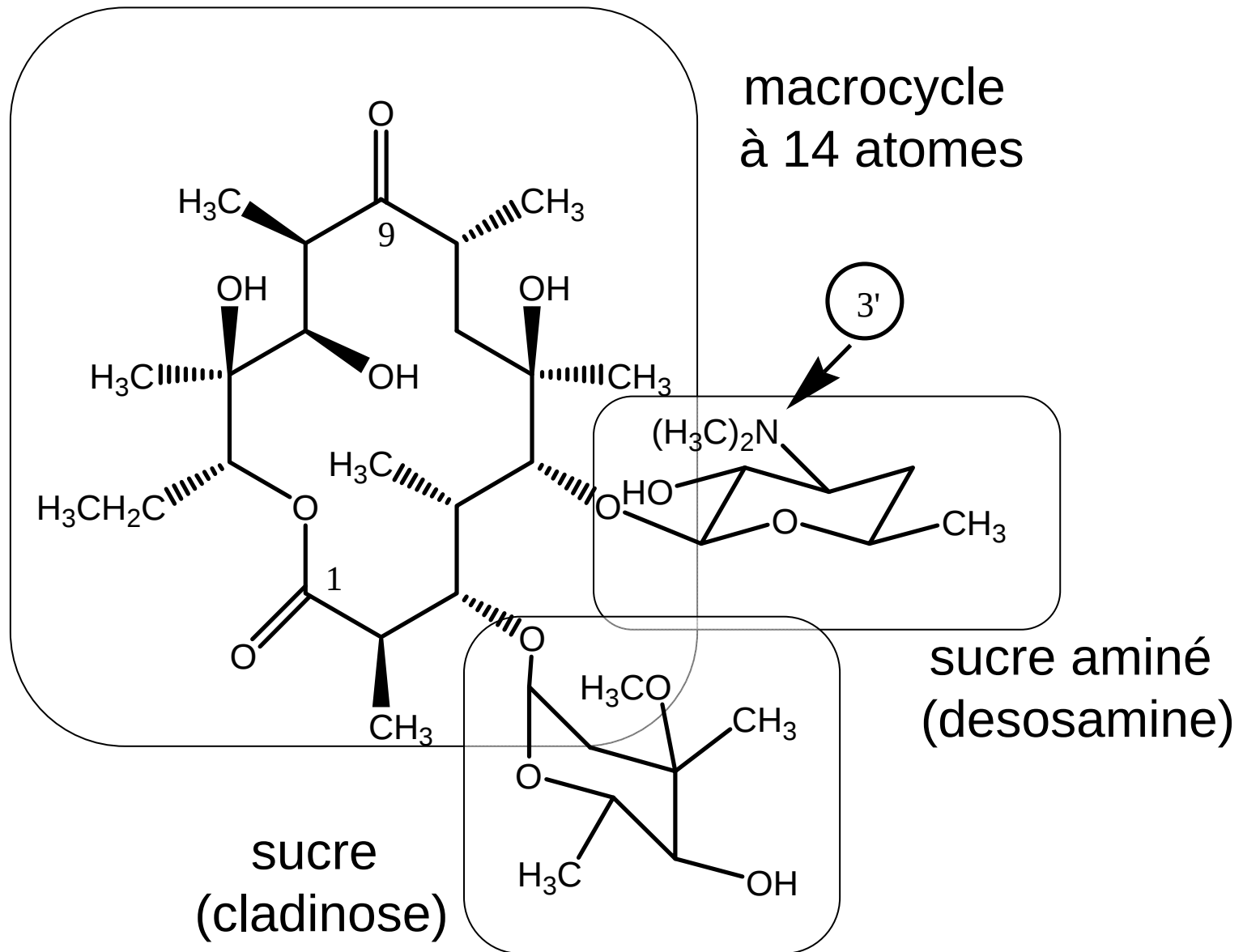
Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques

**Antibiotiques
actifs sur 50S**

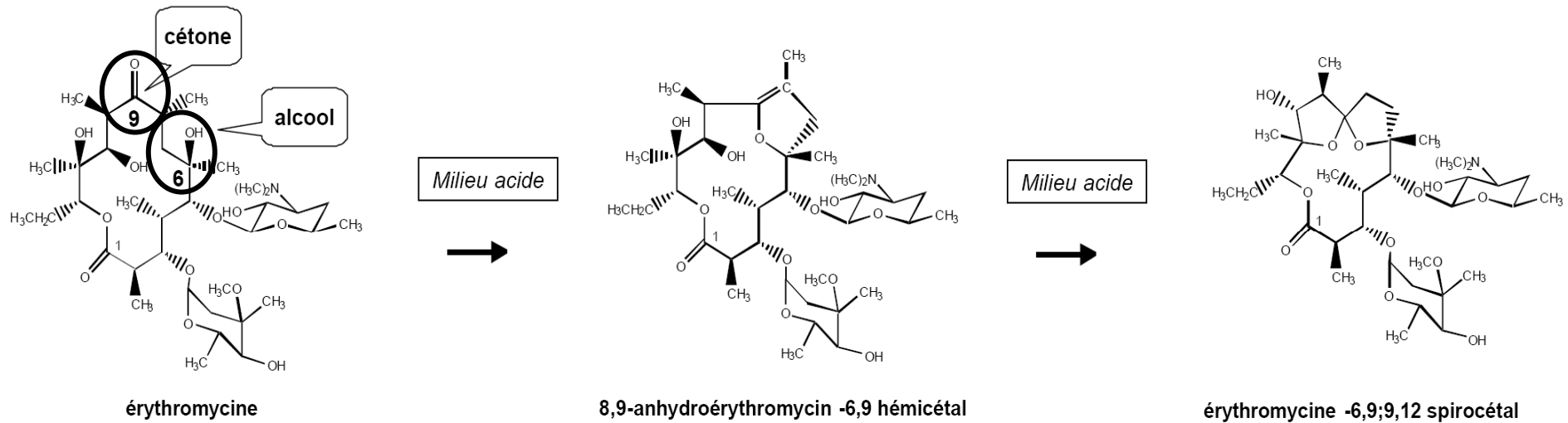


MACROLIDES / KETOLIDES

Chef de file: érythromycine

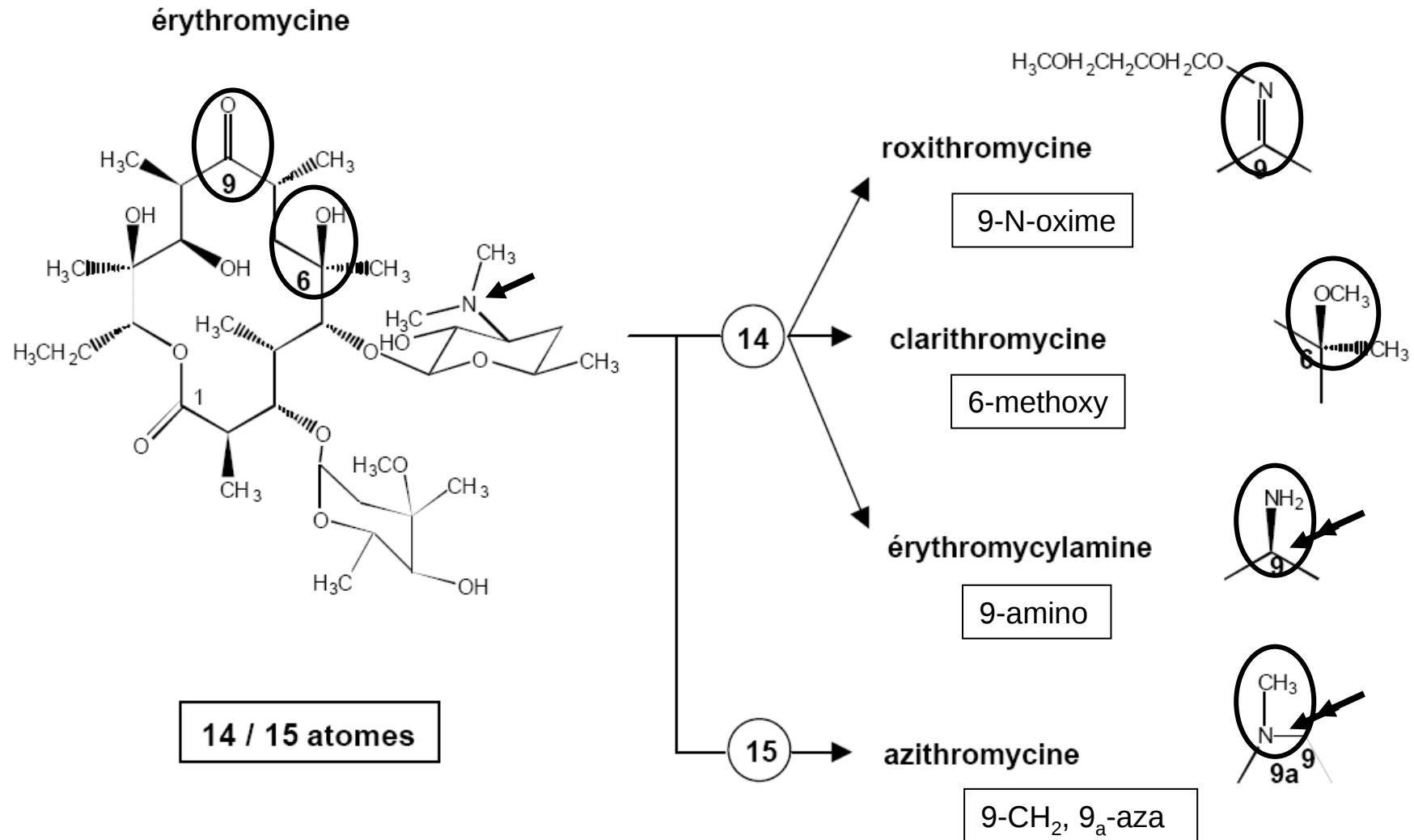


Problème majeur: instabilité en milieu acide



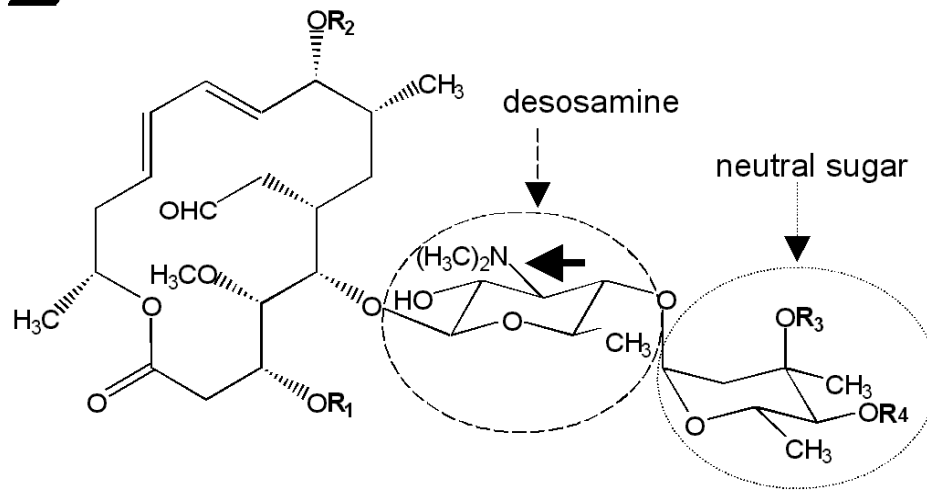
inactif !

Molécules nouvelles acido-stables ...



Molécules nouvelles acido-stables ...

➤ 16 ATOMS



joramycin

$R1 = \text{COCH}_3 / R2 = \text{H} / R3 = \text{H} / R4 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

miocamycin

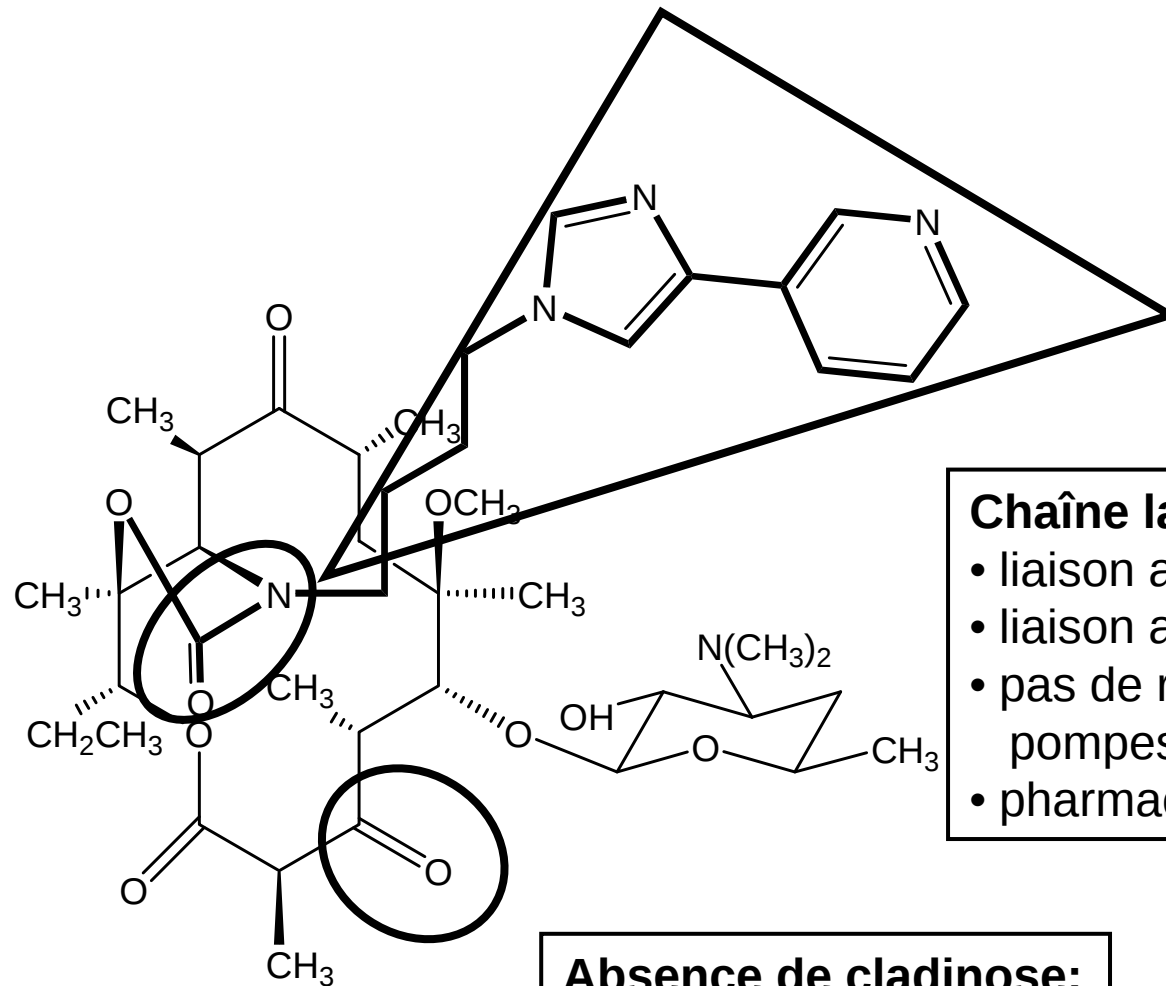
$R1 = \text{COCH}_2\text{CH}_3 / R2 = \text{COCH}_3 / R3 = \text{COCH}_3 /$
 $R4 = \text{COCH}_2\text{CH}_3$

spiramycin

$R1 = \text{H} / R2 = \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CHCHOHCH}_3 /$
 $R3 = \text{H} / R4 = \text{H}$



Et les kétolides ?



Chaîne latérale:

- liaison au domaine II
- liaison aux ribosomes méthylés
- pas de reconnaissance par les pompes à efflux de *S. pneumoniae*
- pharmacocinétique

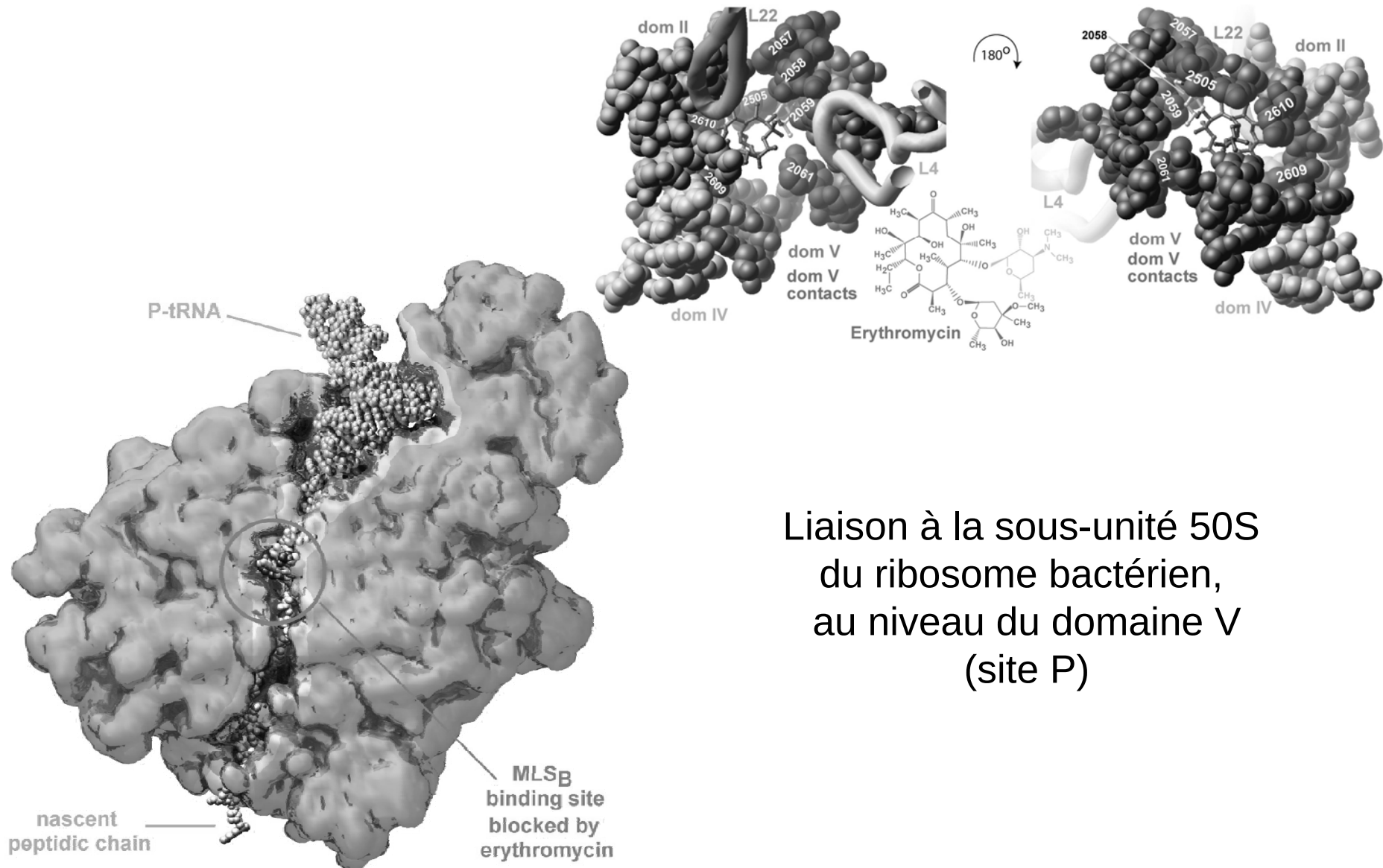
Carbamate:

- activité accrue

Absence de cladinose:

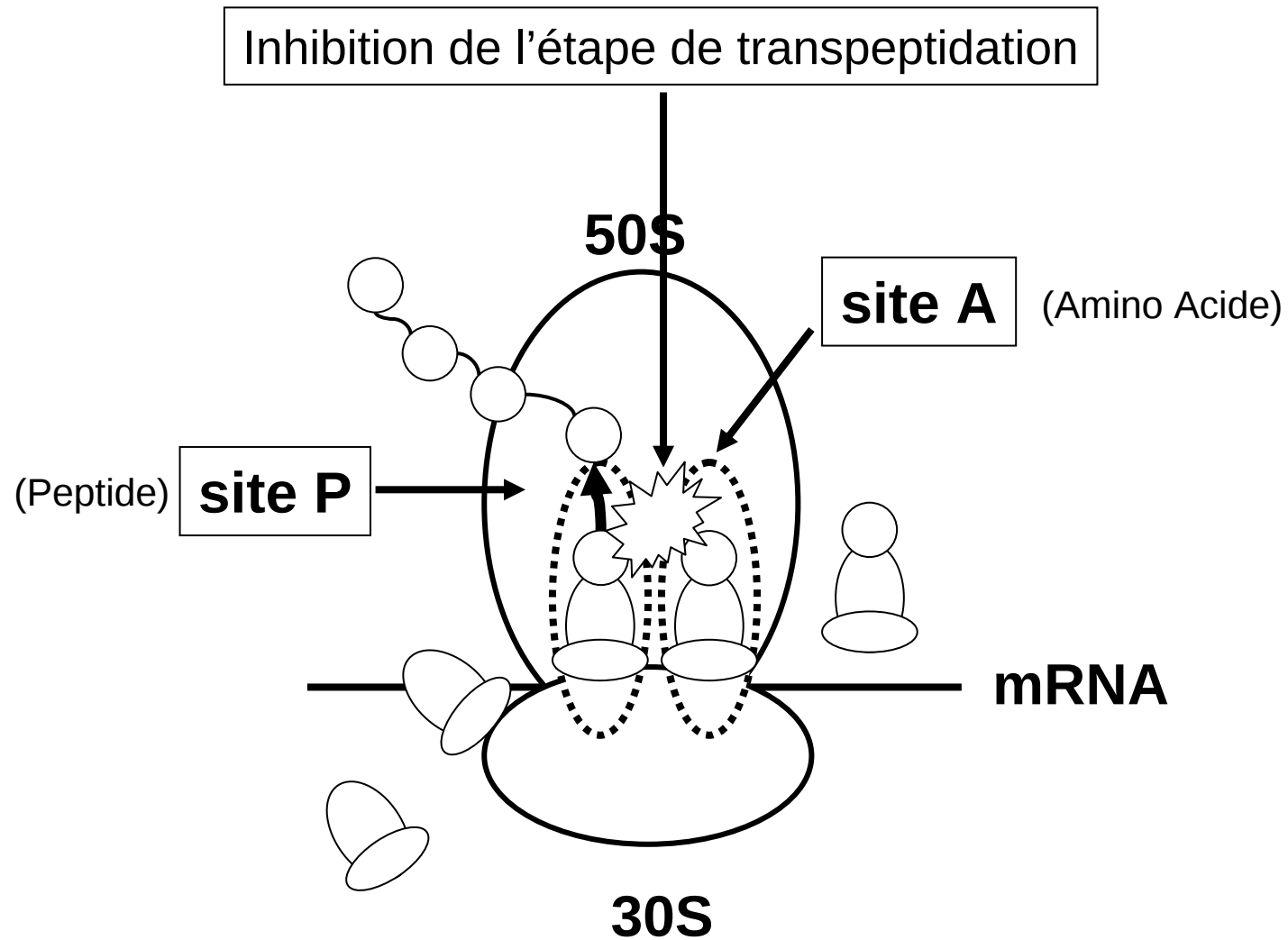
- stabilité en milieu acide
- pas d'induction MLS_B

Mode d'action des macrolides



Liaison à la sous-unité 50S
du ribosome bactérien,
au niveau du domaine V
(site P)

Mode d'action des macrolides

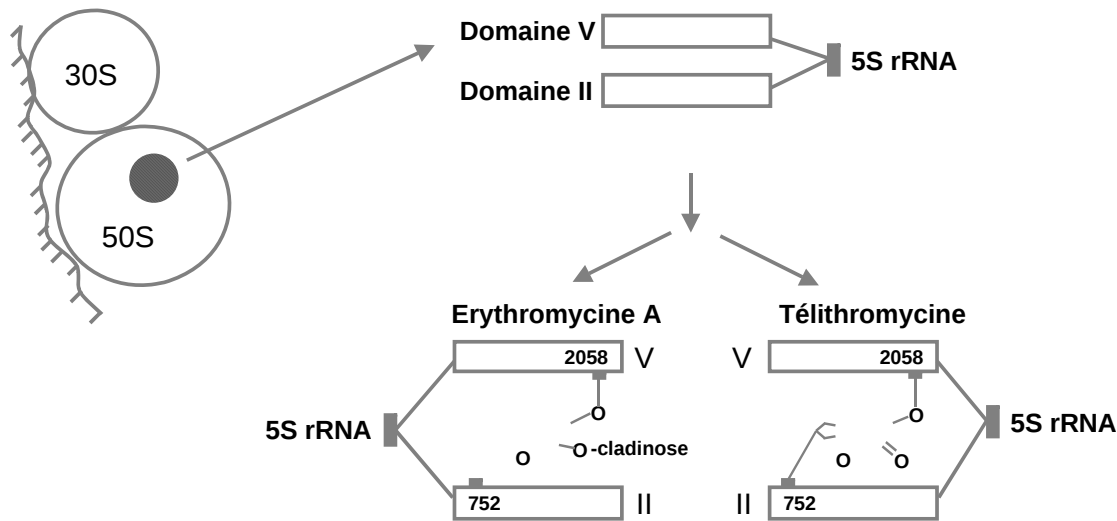


Résistance aux macrolides

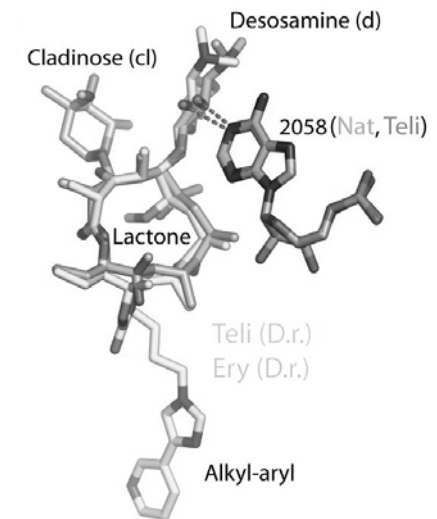
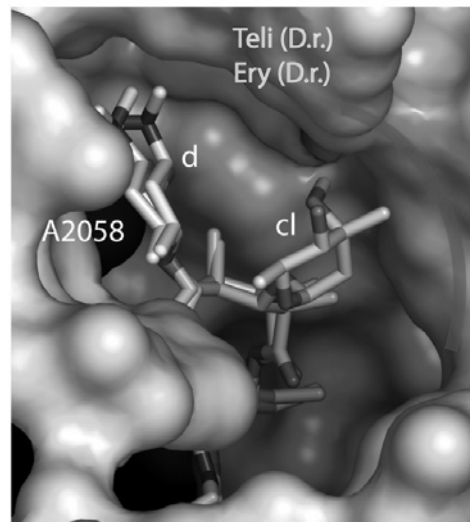
- méthylation du ribosome empêchant la liaison du macrolide
 - production de méthylases, souvent codées par des plasmides
 - expression constitutive (résistance MLS_B; kétolides moins actifs)
inductible (résistance aux ML à 14 et 15 atomes)
 - résistance croisée aux lincosamides et streptogramines
- 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

Mode d'action des kétolides

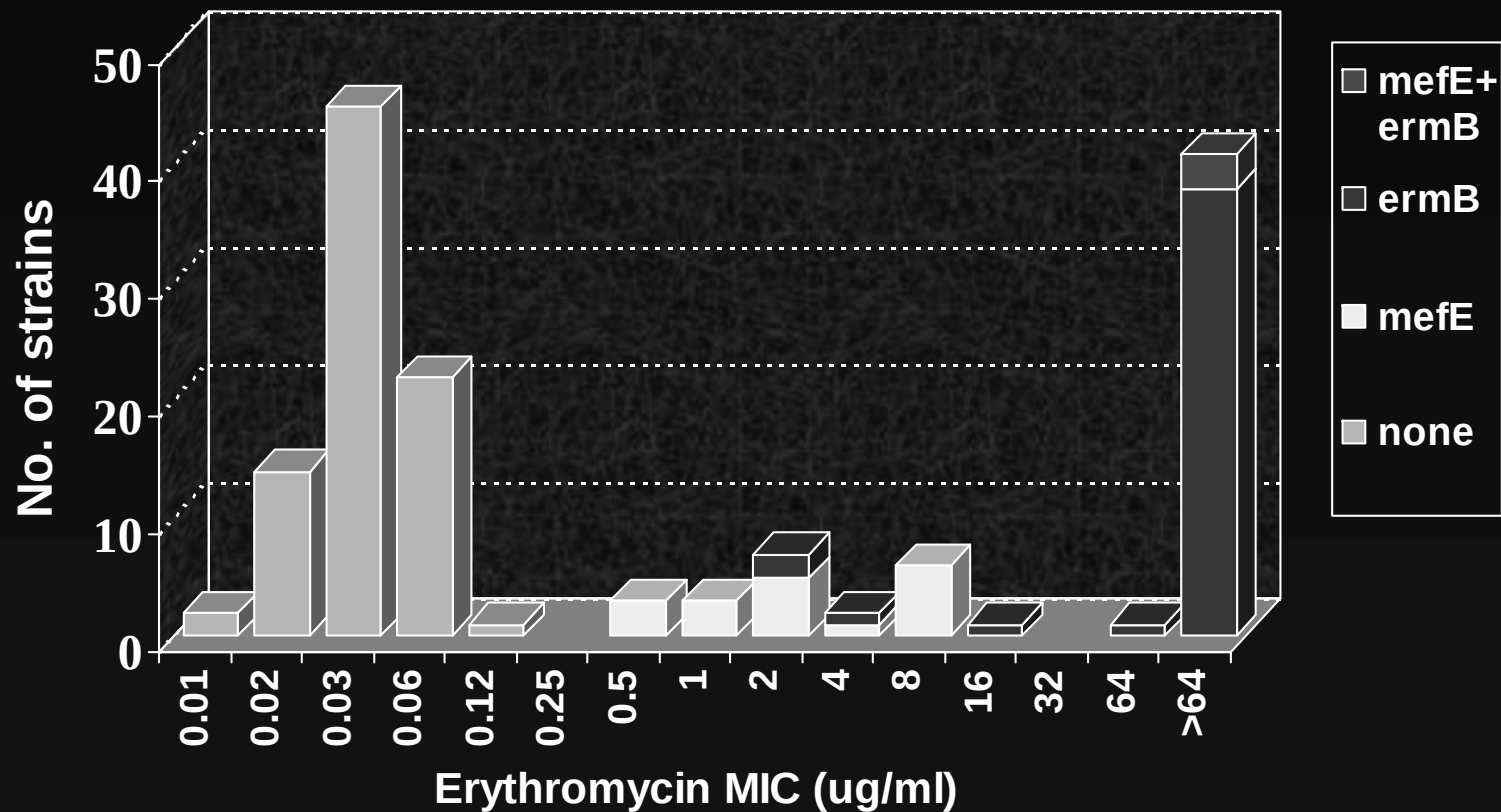


Liaison à la sous-unité 50S
du ribosome bactérien,
au niveau du domaine V
et du domaine II



Résistance aux macrolides

Correlation between erythromycin MICs and resistance mechanisms

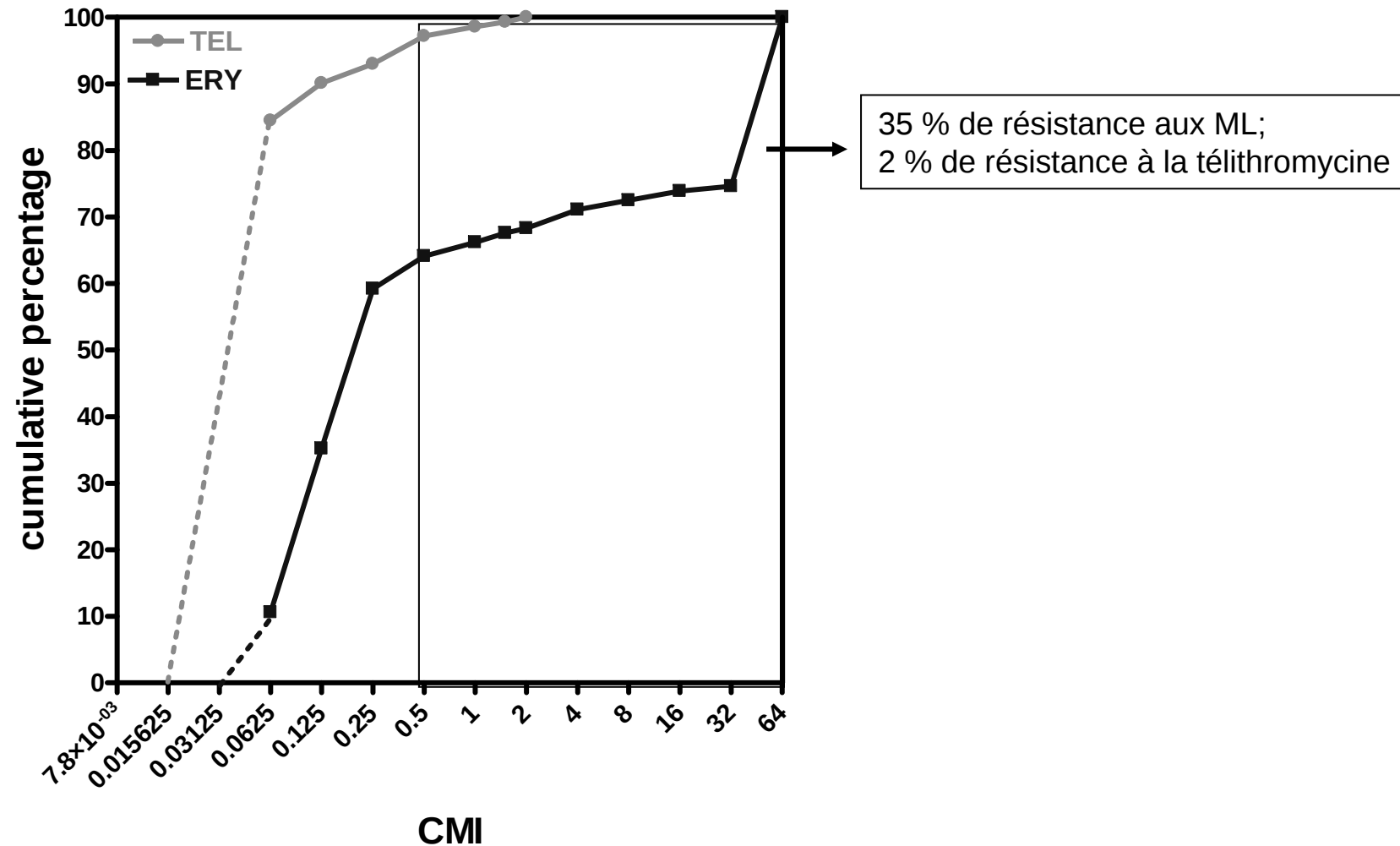


Nagai ICAAC 2000, abstr # 892

Différences entre les macrolides: résistance

Espèce et génotype de résistance	Erythromycine	Telithromycine
<i>S. pyogenes</i> (WT) <i>(ermB ind.)</i> <i>(ermB const.)</i> <i>(mef)</i>	0.03 >64 >64 8	0,08 0,5 - 1 8 0,5
<i>S. pneumoniae</i> (WT) <i>(ermB const.)</i> <i>(mef)</i>	0,03 >64 2	0,008 0,06 0,125

Epidémiologie de la résistance en Belgique



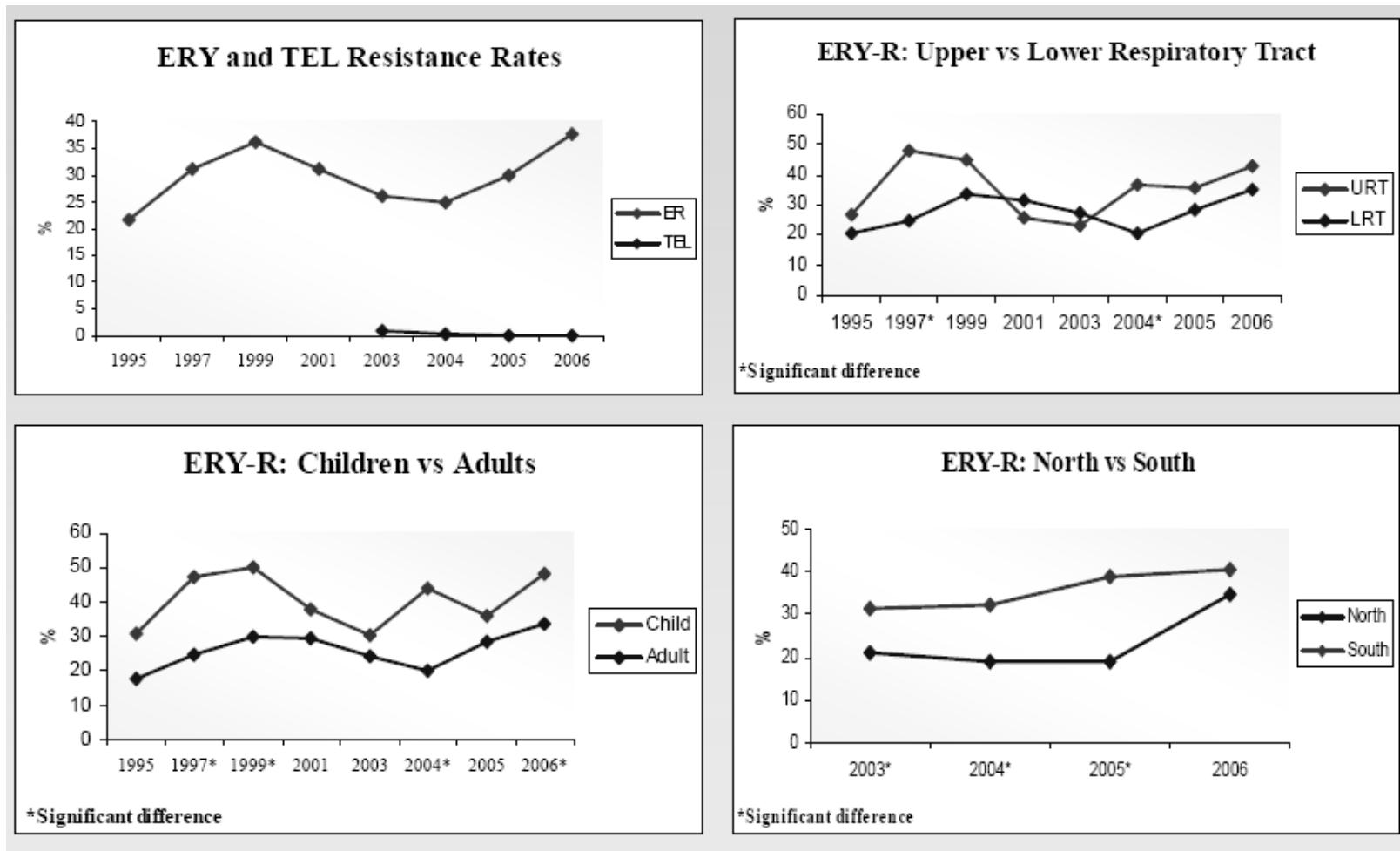
S.pneumoniae, isolats de pneumonie communautaire en Belgique

Lismond et al, 2007

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

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.neumoniae* isolates

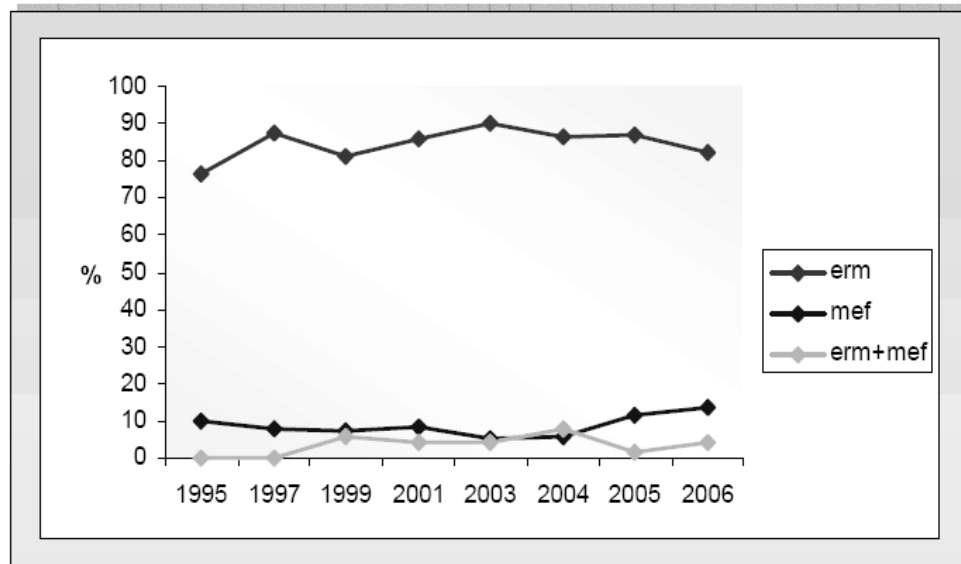
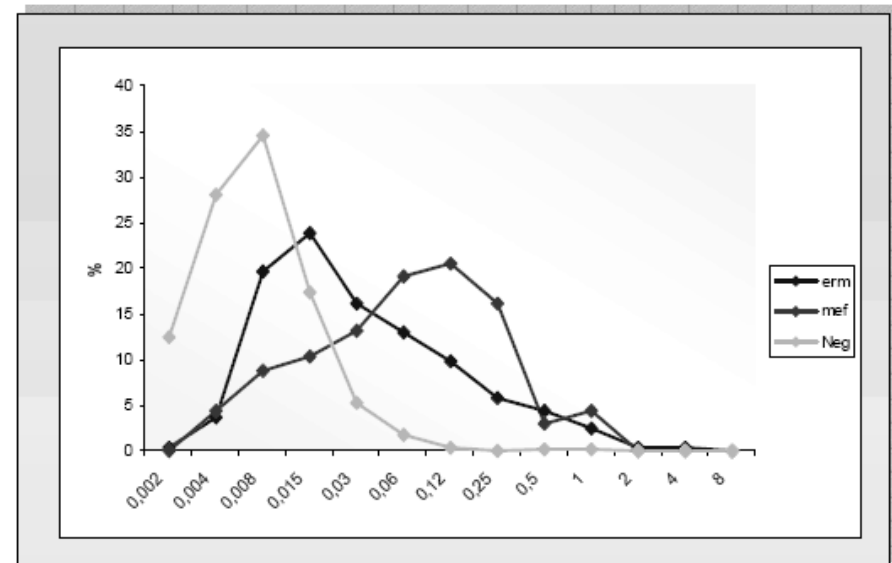


Fig.3: MIC Distribution of TEL following genotype



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

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).

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 and complex</i>	32-64	8-32	0.5-8	8-32		

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



Pharmacocinétique

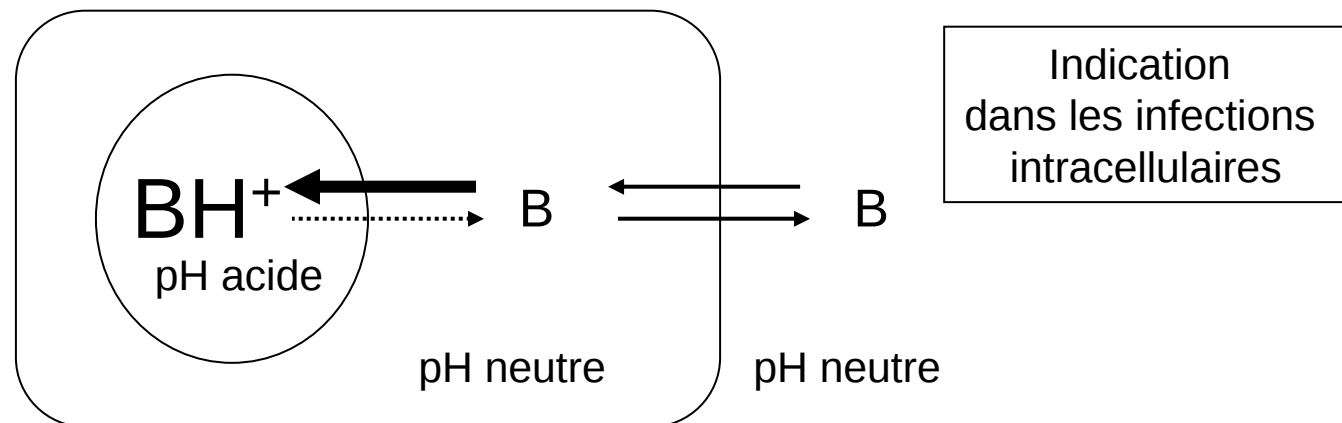
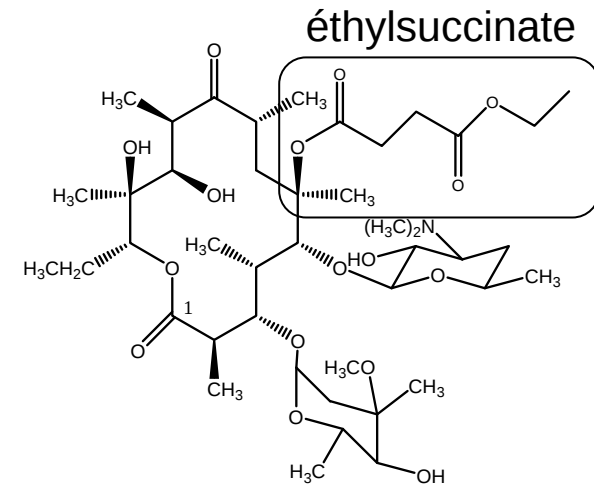
- Absorption

biodisponibilité variable

érythromycine administrée
sous forme d'esters (instabilité !)

- Distribution

accumulation cellulaire importante
dibasiques >> monobasiques
(diffusion-ségrégation dans les lysosomes)

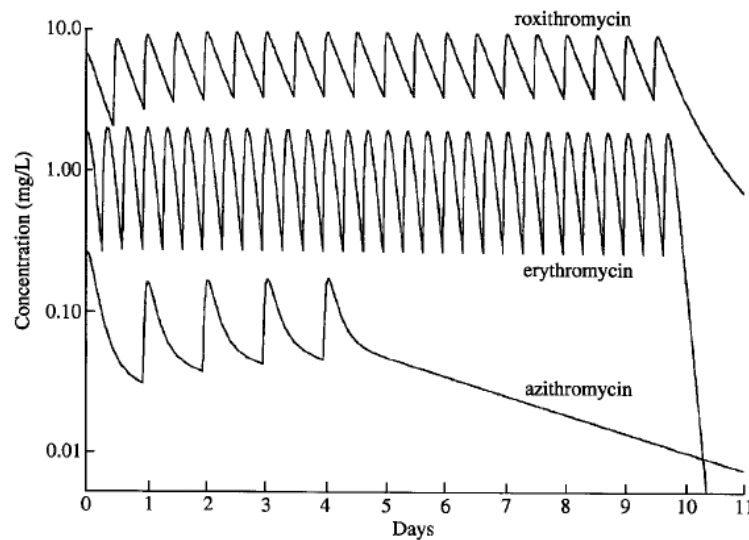


- Elimination

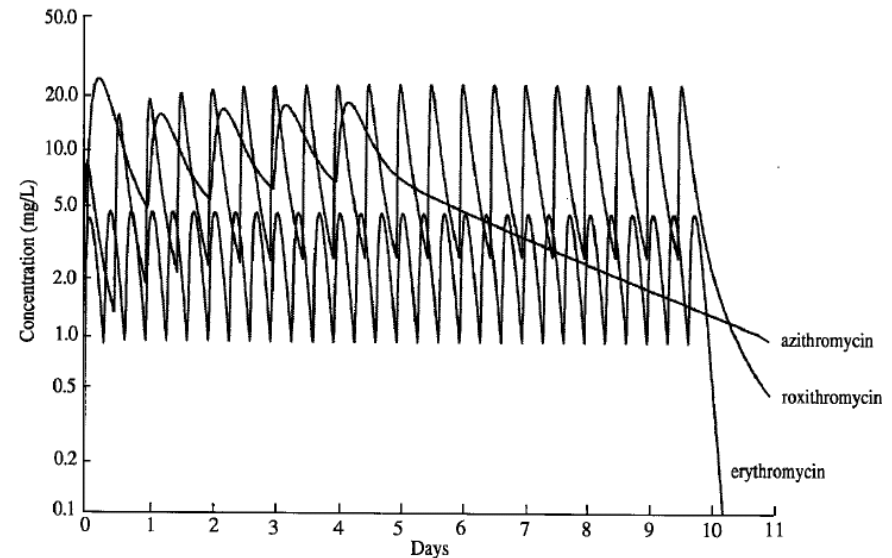
hépatique

Interactions médicamenteuses via CYP3A4

Les macrolides, des antibiotiques intracellulaires



Simulated total plasma concentrations of azithromycin (500 mg + 250 mg od for 4 days), erythromycin (500 mg tds for 10 days) and roxithromycin (150 mg bd for 10 days).



Predicted in-vivo polymorphonuclear concentrations of azithromycin (500 mg + 250 mg od for 4 days), erythromycin (500 mg tds for 10 days) and roxithromycin (150 mg bd for 10 days).

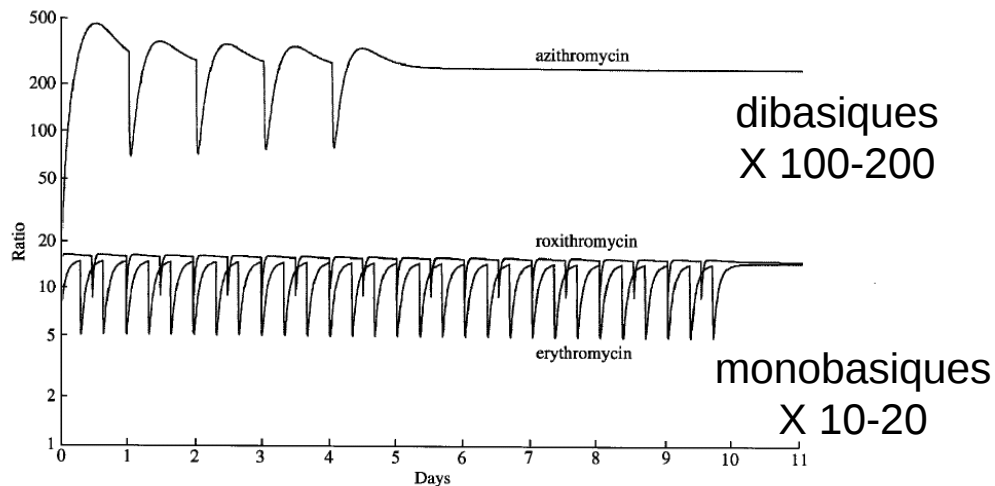


Figure 5. Predicted in-vivo polymorphonuclear/free plasma concentration ratio for azithromycin (500 mg + 250 mg od for 4 days), erythromycin (500 mg tds for 10 days) and roxithromycin (150 mg bd for 10 days).

Bouvier d'Yvoire et al JAC (1998) 41 Suppl B:63-8

Différences entre les macrolides: pharmacocinétique

?? Res ? ?

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 $\frac{1}{2}$ (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%			57 %
Liaison aux protéines	65-90	73-96	40-70	12-40	10	10-20	60-70
Conc. Tissulaire / Conc. sérique	0.5	1-2	3-8	50-1150	4-8	1-30	2-150
AUC (mg.h/l)	4.4-14	70	4.1	2-3.4	3		8.3
Elimination	Foie	Rein (65%)	Foie (70%)	Foie	Foie (95 %)	Foie	Foie (66 %)

Indications des macrolides

usage clinique raisonné des macrolides

Place des macrolides	Indication	Germe(s) en cause	Molécule(s) de choix
Premier choix	<u>infections genitales</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 omplex</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>		
	pharyngite	Virus, <i>S. pyogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	--- ¹ (β-lactame)
	otite	Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ¹ (β-lactame ou macrolide) ²
	sinusite	Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ¹ (β-lactame ou macrolide) ²
	bronchite	Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ¹ (β-lactame ou macrolide) ²
	pneumonie communautaire	<i>S. pneumoniae</i> , (<i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>), <i>C. pneumoniae</i> (enfants)	clarithromycine (β-lactame ou β-lactame + macrolide [si germes atypiques])

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

² le choix de l'antibiothérapie, lorsqu'elle est mise en oeuvre, doit reposer sur l'épidémiologie locale (résistance de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* aux macrolides et aux beta-lactames)

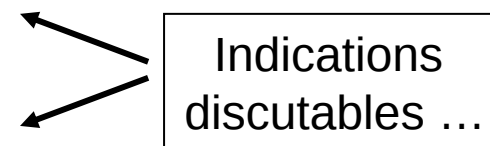
Indications des kétolides

Initialement:

Sinusite/pharyngite

Exacerbations aiguës de bronchite chronique

Pneumonie communautaire



Aujourd'hui:

(Sinusite/pharyngite)



(Exacerbations aiguës de bronchite chronique)



Pneumonie communautaire





Effets secondaires

- intolérance digestive fréquente
(effet gastrocinétiq ue par liaison au récepteur à la motiline)
surtout pour l'érythromycine
- toxicité hépatique rare

→ injection lente

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*

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*, *Chlamydomphila 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

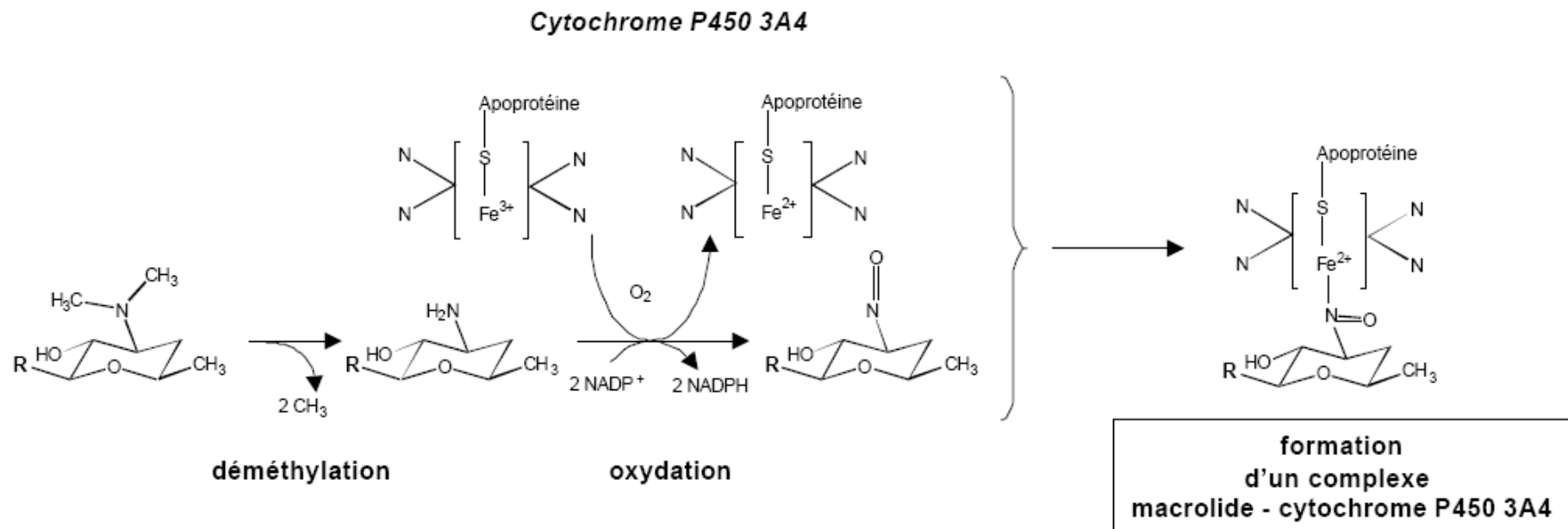
The European Medicines Agency (EMA) **has recommended restrictions** on the use of Ketek (telithromycin) in three of its four approved indications. For the treatment of bronchitis, sinusitis and tonsillitis/pharyngitis, Ketek should only be used for infections caused by bacterial strains that are suspected 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.



Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs puissants du CYP3A4





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 (antinauséieux) → torsades de pointe
- terfénadine (antihistaminique) → torsades de pointe

molécule retirée du marché à cause des risques en 1997.



Différences entre les macrolides: interactions médic.

interactions Cytochrome P₄₅₀

érythromycine A

+ + + + + +

nb associations C.I.

**clarithromycine
télithromycine
roxithromycine**

qq associations C.I.
nb interactions à surveiller

azithromycine

qq associations C.I.
nb interactions à surveiller

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
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
Clarithromycine	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
	Anticoagulants	A surveiller (données insuffisantes)
Azithromycine	Digoxine	A surveiller (données insuffisantes)
	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
Télithromycine	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

Pouvez vous justifier les prescriptions suivantes ?

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

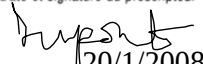
 1.23456.78.901		Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont	
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>			
Réservé à la vignette du conditionnement	R/	R/ clarithromycine dt 1 bte 10 co 500 mg S/ 1 co <u>2X/jour</u>	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456		Date et signature du prescripteur  20/1/2008 Délivvable à partir de la date précitée ou à partir du: 20/1/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS			

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

Posologie

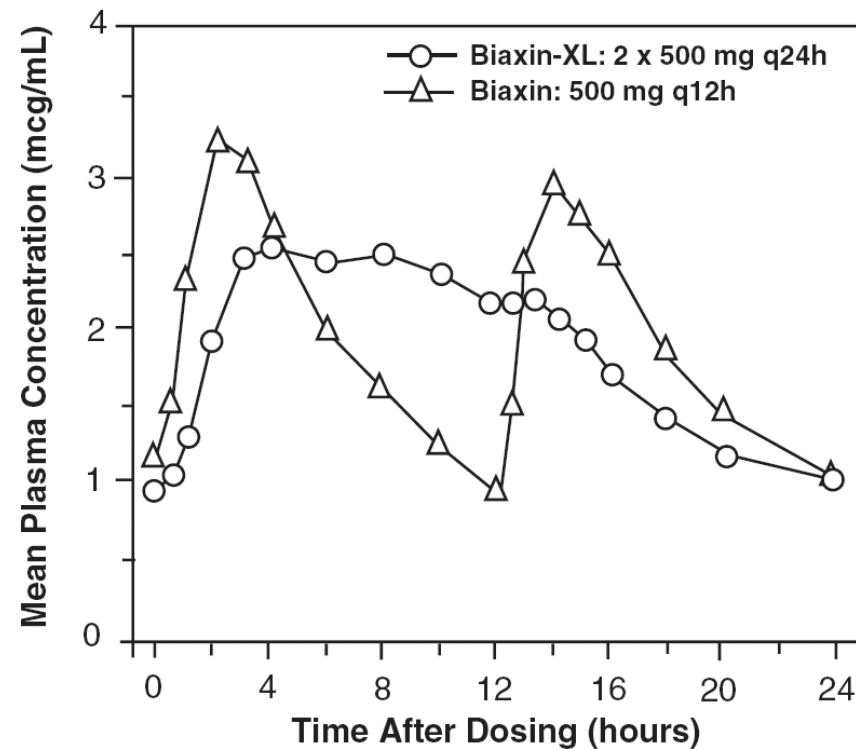
	dose/ administration	nombre d'administrations/ jour
Erythromycine	500 mg	2 à 4
Roxithromycine	150 mg	2 (3 pendant 3 jours si infection grave)
Clarithromycine	250 mg-500 mg	2
Dirithromycine	500 mg	1
Azithromycine	500 mg ou 500 mg au jour 1 puis 250 mg aux jours 2 à 5	1 pendant 3 jours
Spiramycine	500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

Intérêt des formes retard ?

 1.23456.78.901		Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: <u>A.X.</u>		
Réservé à la vignette du conditionnement	R/ R/ Biclar Uno dt 1 bte 10 co 500 mg S/ 2 co 1X/jour	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  20/1/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: 20/1/2008	
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS		

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

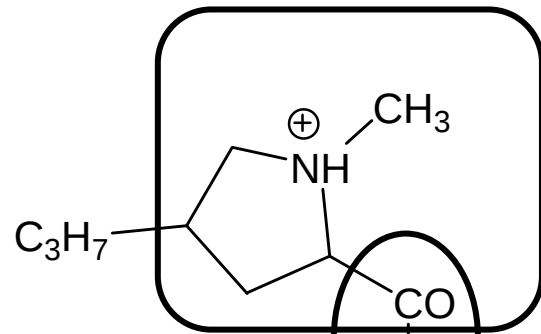
Steady-State Clarithromycin Plasma Concentration-Time Profiles



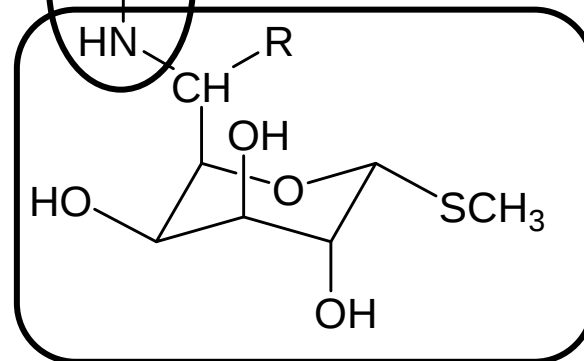
LINCOSAMIDES

Structure chimique

acide hygrique



amide

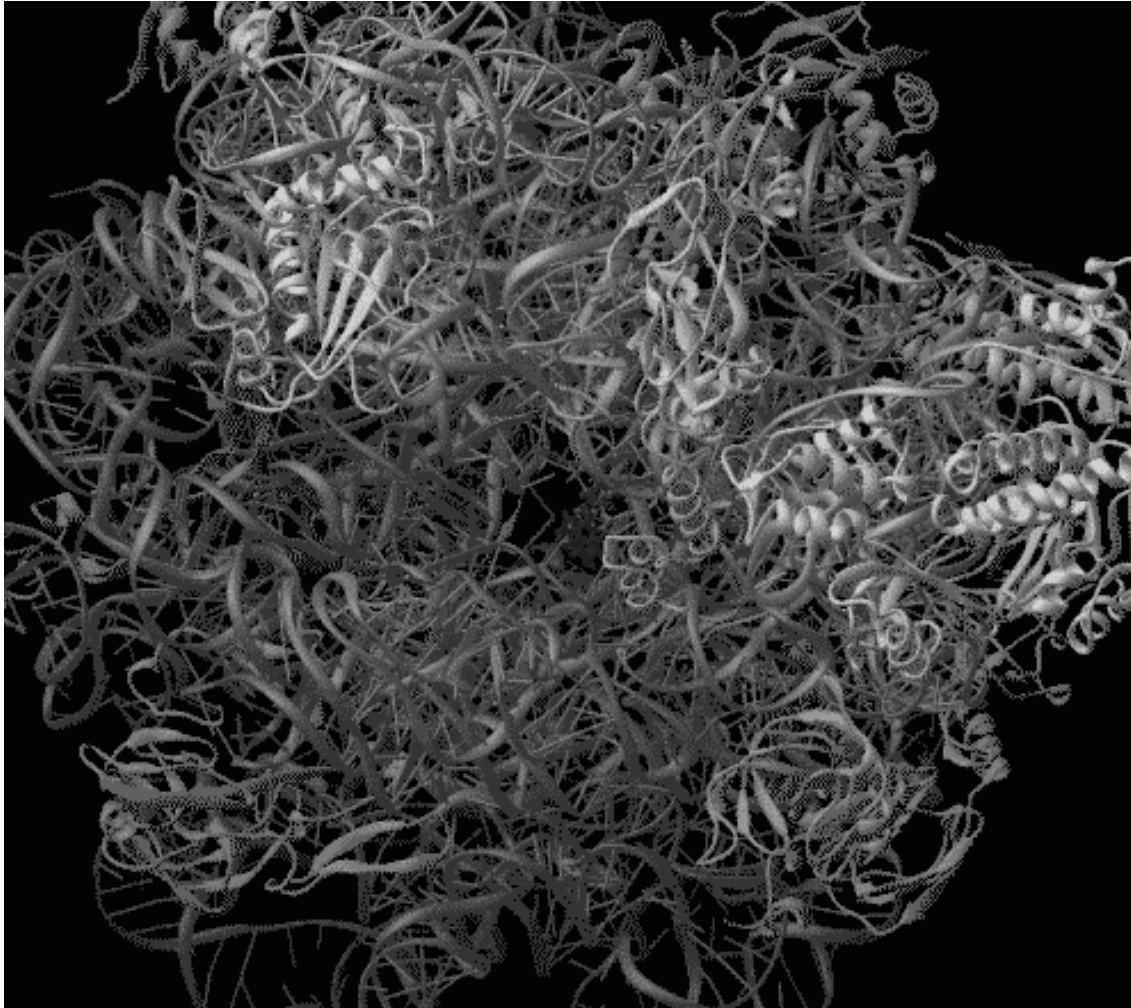


6-amino-thio-octopyrannoside

R = CHCH₃Cl clindamycine

R = CHCH₃OH lincomycine

Action et résistance



Streptogramines

chloramphenicol

Lincosamide

Macrolide

Site de liaison similaire
au ribosome bactérien

→ Même mode d'action

→ Résistance croisée MLS_B

n'induisent pas la méthylase : résistance uniquement si constitutif

Spectre d'activité

- principalement, bactéries à Gram-positif
 - coques (staphylocoques et streptocoques)
 - bacilles (corynebacteries, *Listeria*, *Clostridium*).
- faible activité sur les bactéries à Gram-négatif (pénétration!)
quelques exceptions:
 - Neisseria spp*
 - Haemophilus influenzae*
- anaérobies
 - Bacteroides fragilis*, mais PAS *Clostridium difficile*



Pharmacocinétique

- Absorption lincomycine: faible biodisponibilité,
 encore réduite par la prise de nourriture
 clindamycine: bonne biodisponibilité orale
- Distribution large dans les tissus et dans les cellules

Indication
dans les infections profondes et les abcès
[pas actifs sur les germes intracellulaires]
- Elimination rapide ($t_{1/2}$, 2-4 h), par voie hépatique principalement

Indications des lincosamides

- alternative aux β -lactames chez les patients allergiques

(ne pas perdre de vue la résistance croisée avec les macrolides, phénotype MLS_B constitutif)

- infections de la peau, de l'os et des tissus mous
- infections impliquant des Gram(+) et des anaérobies (abcès)



Effets secondaires

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

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

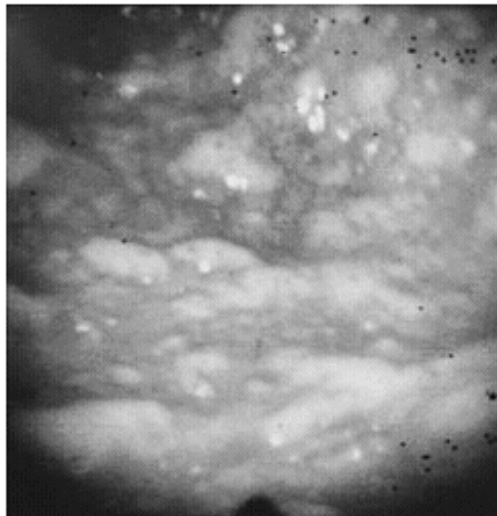
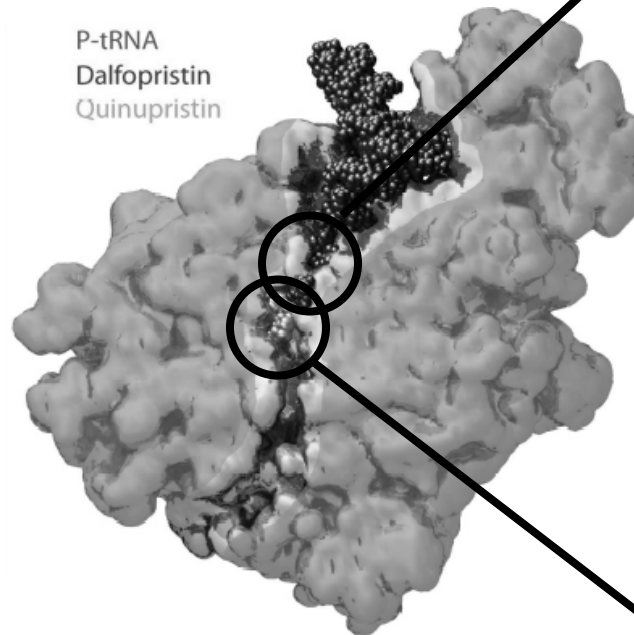


FIGURE 84-4. Proctoscopic view of pseudomembranous colitis in a patient who received clindamycin. Note the 4-8 mm raised white plaques overlying an erythematous mucosa. (From Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. *Ann Intern Med.* 1974;81:429-433.)

Traitement: vancomycine, métronidazole

SYNERGISTINES

action
S_A bloque
la formation du
lien peptidique



SYNERGIE

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

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

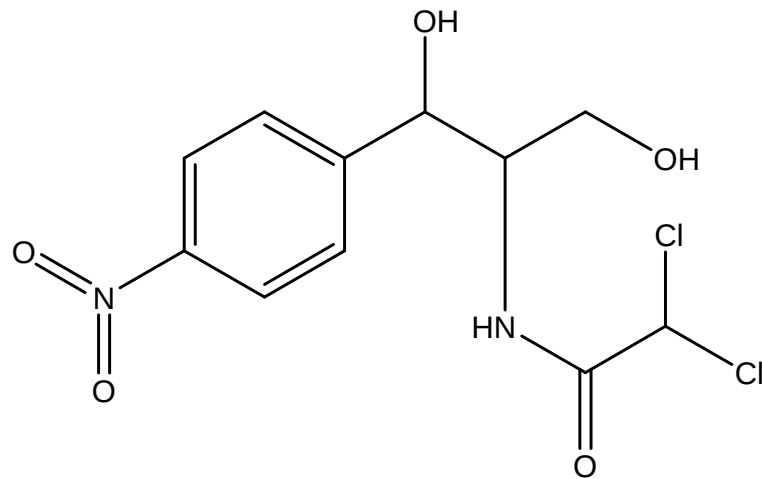
Pharmacologie

- 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



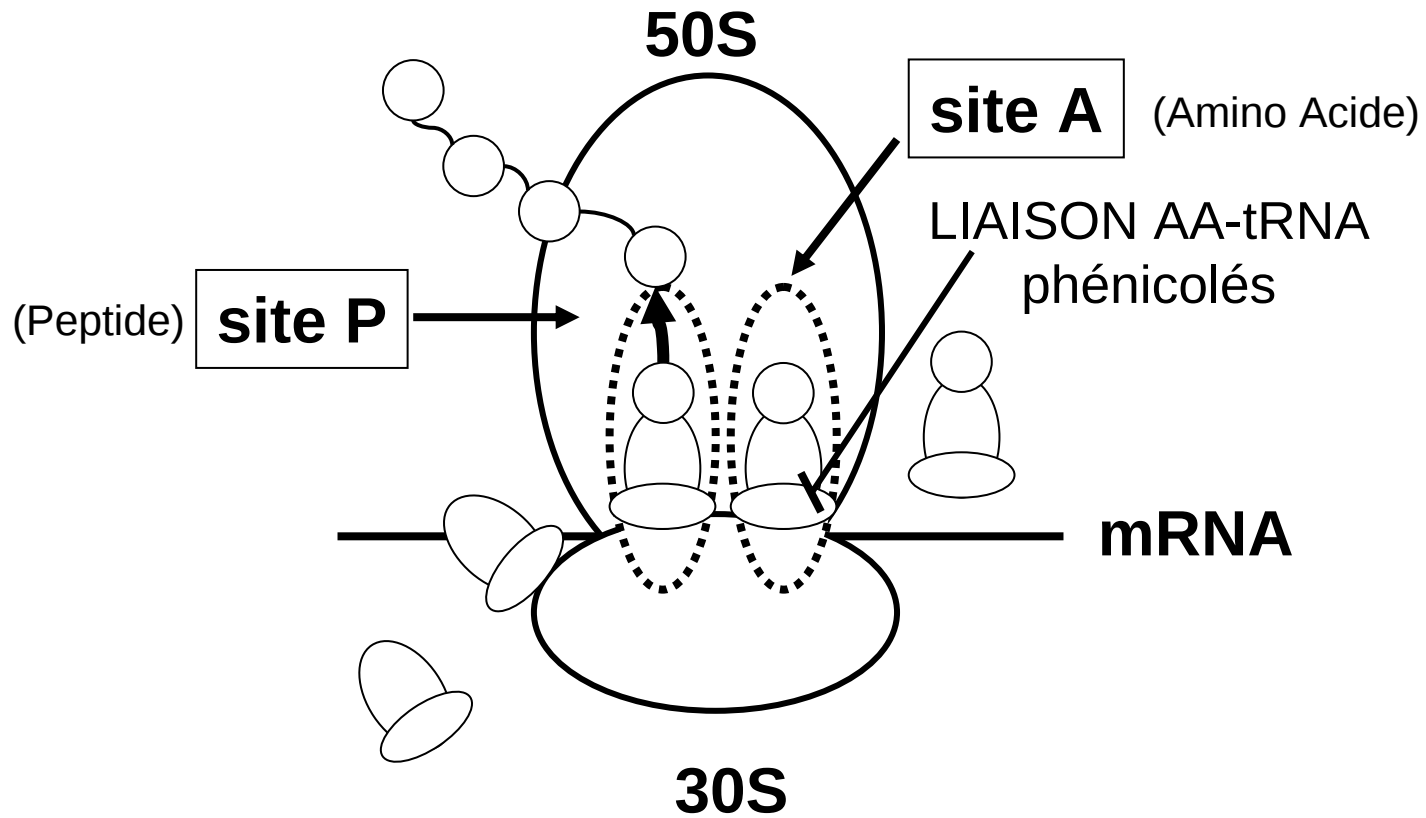
PHENICOLES

Structure chimique



chloramphénicol

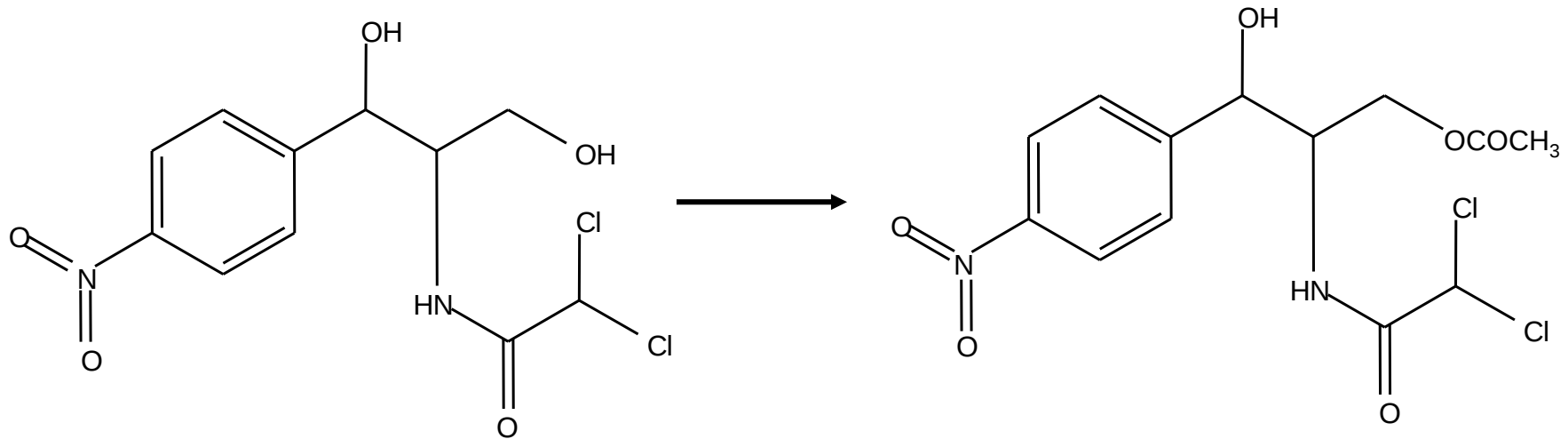
Mécanisme d'action



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

Résistance

- Inactivation enzymatique par acétylation



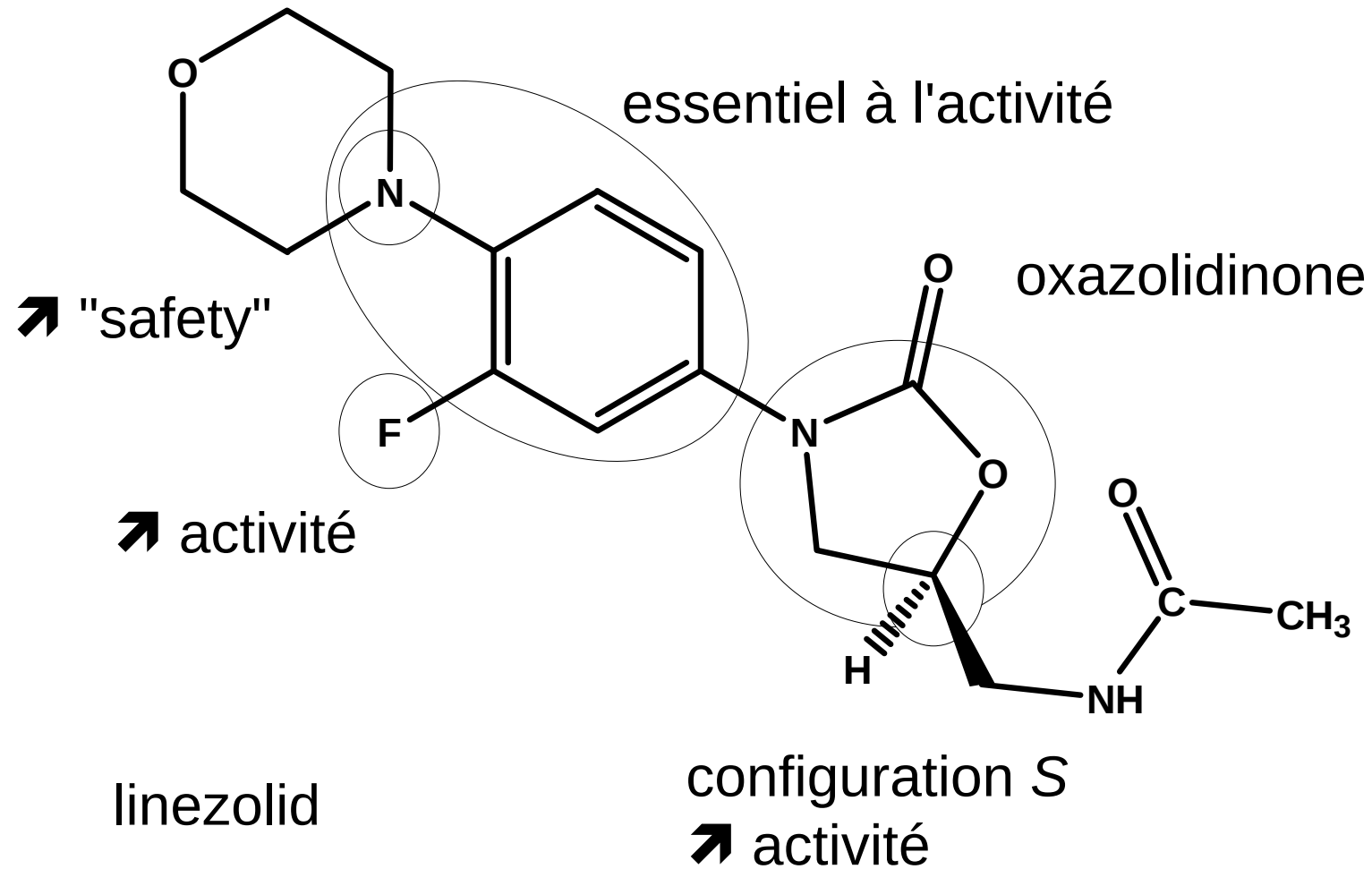
- Efflux actif par les pompes à large spectre des Gram (-)

Propriétés pharmacologiques

- Spectre large: Gram (+) et Gram (-)
- Pharmacocinétique: bonne biodisponibilité (sous forme de prodrogues)
- Indications :
 - largement abandonné pour l'usage systémique en raison de la toxicité médullaire
 - myélosuppression réversible en cas de dosage élevé
 - anémie aplastique chez les sujets prédisposés génétiquement (métabolisation du noyau nitrobenzène; incidence: 1:30000, mais mortalité très élevée avec risque de leucémie myéloïde chez les survivants)
 - anémie hémolytique en cas de déficience en glucose-6-phosphate déhydrogénase (méditerranéens et race noire).
 - utilisation topique (collyres, par ex.) car risque toxique faible
 - considéré par l'OMS comme utile dans les pays
 - à forte endémie d'infections à germes Gram (-) (*Salmonella*, *V. cholerae*)
 - pour pathologies graves (fièvre typhoïde, meningite bactérienne, infections anaérobies, rickettsioses, brucelloses), raison de la résistance accrue aux tétracyclines et aux fluoroquinolones

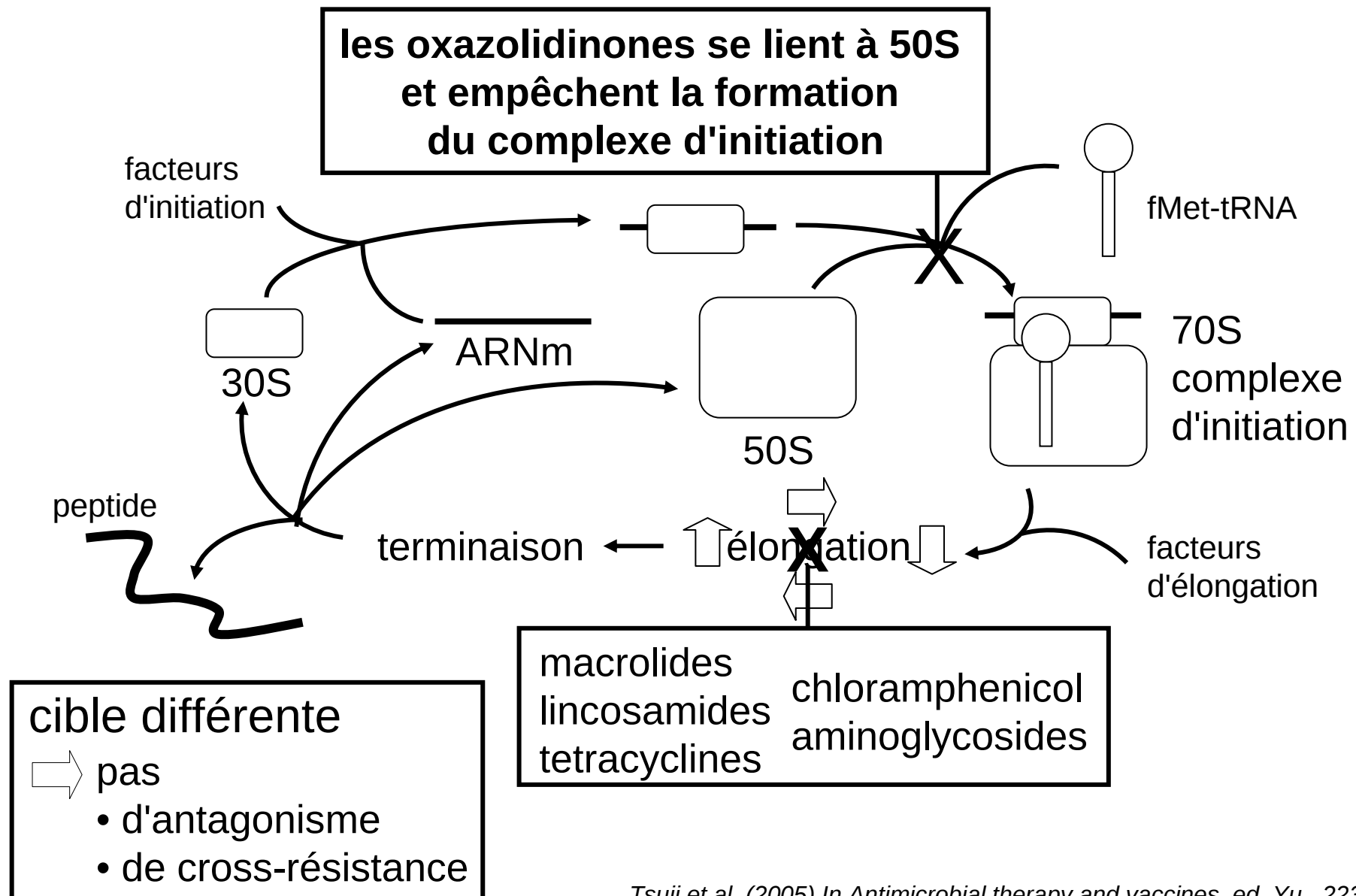
OXAZOLIDINONES

Structure chimique



linezolid

Mécanisme d'action



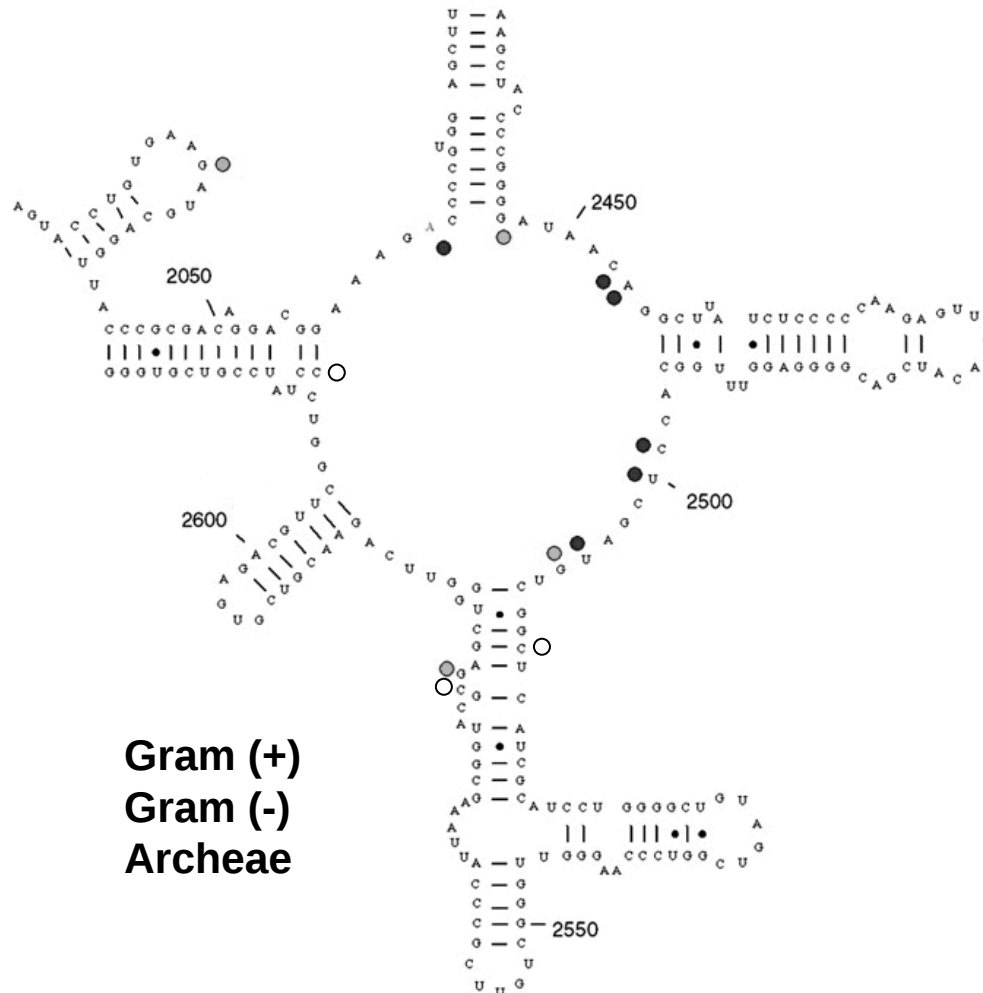
Tsuji et al. (2005) In Antimicrobial therapy and vaccines, ed. Yu, 223-42

Résistance

mutations du 23S RNA ← Gram (+)

Gram (-)
résistance intrinsèque

↓
efflux



Gram (+)
Gram (-)
Archeae

bactérie	CMI	
	contrôle	+ inhib. pompes
<i>E. coli</i>	128	16
<i>E. aerogenes</i>	256	32

Xiong et al. (2000) J. Bacteriol. 182: 6325-31

Colca et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 21972-79

Schumacher et al. (2007) JAC 59:1261-4

Spectre d'activité et indications

- strictement, bactéries à Gram-positif

Molécule « de réserve » pour les infections multirésistantes

- indications en monothérapie uniquement si infection à Gram(+), essentiellement en milieu hospitalier:



- **infections de la peau et des tissus mous,**

- si démonstration que l'infection est due à un Gram(+) sensible au linezolid
- en absence d'autres alternatives et en combinaison avec un anti Gram(-) si infection mixte suspectée

- **pneumonie nosocomiale / communautaire**

- si infection suspectée à un Gram(+) sensible au linezolid
- en combinaison avec un anti Gram(-) si infection mixte suspectée

Pharmacocinétique

- Absorption biodisponibilité orale excellente; voie po ~ voie iv
- Distribution bonne diffusibilité tissulaire
- Elimination rapide ($t_{1/2}$, 5 h), par voie urinaire et métabolisation hépatique

*Table 2. Pharmacokinetic Characteristics of Linezolid**

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



Effets secondaires sévères du linezolid

Suivi de 85 patients pendant 1 an

Table 2 Adverse events related to linezolid therapy

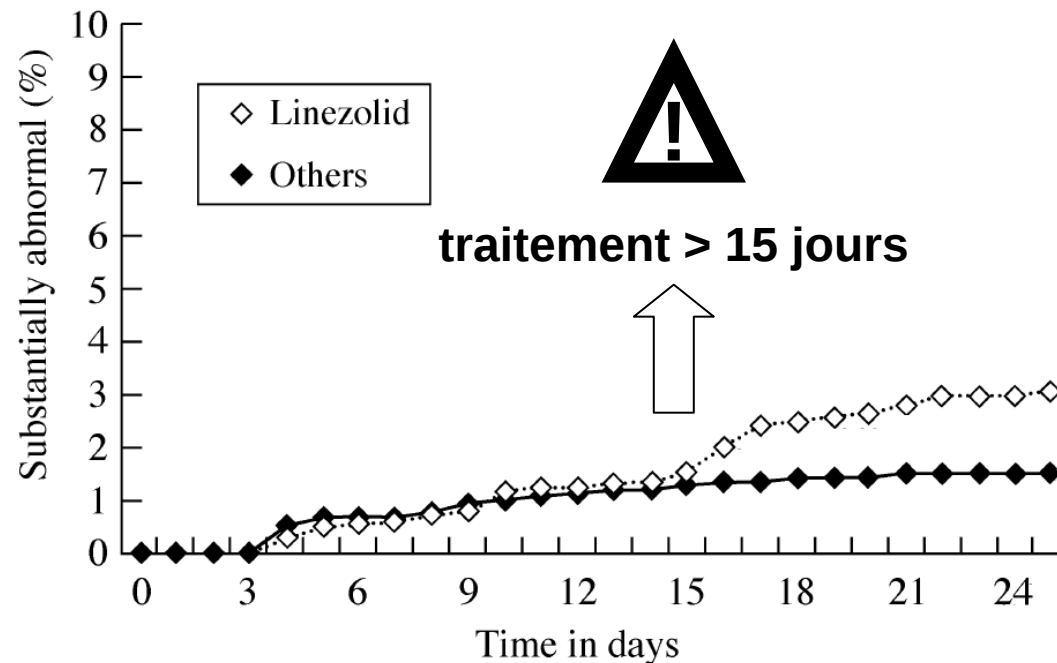
Adverse event	No. (%) of cases	Median days on linezolid
Gastrointestinal discomfort ^a	11 (12.9)	8
Mucosal candidiasis	7 (8.2)	15
Hematological alterations		
Thrombocytopenia	4 (4.7)	27.5
Anemia	5 (5.8)	80
Optical or peripheral neuropathy	—	—

^aDefined as nausea, vomiting or diarrhea

Effets secondaires sévères du linezolid

Thrombocytopénie:

2046 patients "linezolid" versus 2001 patients "comparateur" en phase III



Phase III comparator-controlled trials: cumulative percentage of patients with at least one substantially low platelet count (<75% of lower limit of normal and/or baseline).

Effets secondaires sévères du linezolid

Cas de neuropathie rapportés dans la littérature

Infection (n)	Months of therapy	Side-effect	Linezolid discontinued	Resolution (follow-up, months)
MRSA (1)	6	SLPPN	Yes	No (2)
*(3)	Mean 3.2	PN NOS	2 of 3	*(*)
MRSA (1)	6	SLPPN/ON	Yes	ON yes, PN no (5)
MRSA (2)	10	ON	Yes	1 yes (9), 1 partial (6)
Nocardia (1)	4	PN NOS	Yes	Yes (*)
NTM/nocardia (5)	Mean 6.4	SLPPN	2 of 5	1 of 5 (*)
MDR TB (1)	*	*	No	*(17)
<i>Nocardia farcinica</i> (1)	4	ON	Yes	Yes (8)
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	6	SLPPN	Yes	No
NTM (1)	*	PPN NOS	Yes	No (?)
NTM (1)	7	PN NOS	*	*
Nocardia (1)	6	PPN NOS	*	*
MRSA (1)	12	PN, ataxia	No	No (*)
MRSA (1)	3	PN NOS	*	*

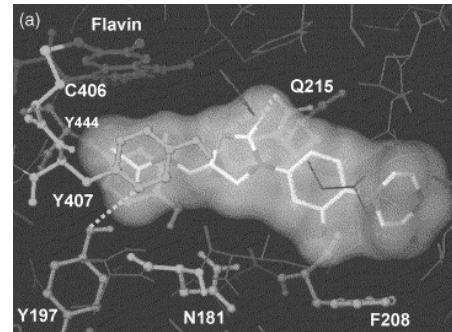
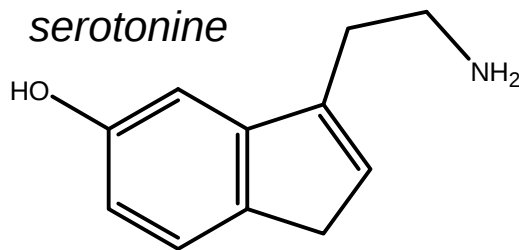
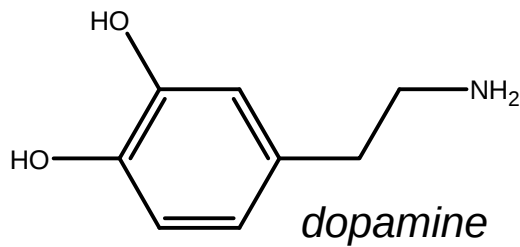
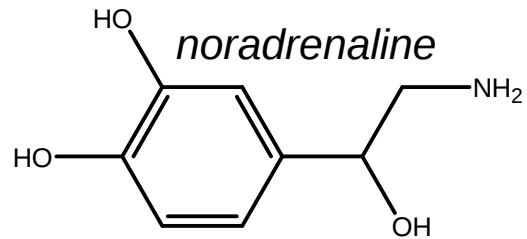
*Data not provided. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, NTM=non-tuberculous mycobacteria, SLPPN=stocking-like painful peripheral neuropathy, PN NOS=peripheral neuropathy not otherwise specified, ON=optic neuropathy, PPN NOS=painful peripheral neuropathy location not specified.



traitement > 28 jours

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

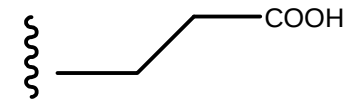
Interactions du linezolid



Mono Amino Oxydase

A & B

linezolid

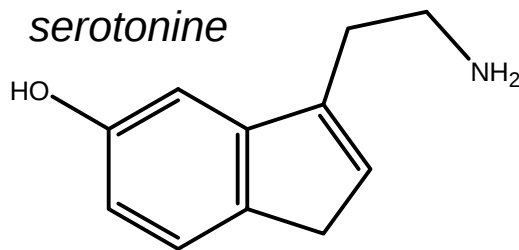
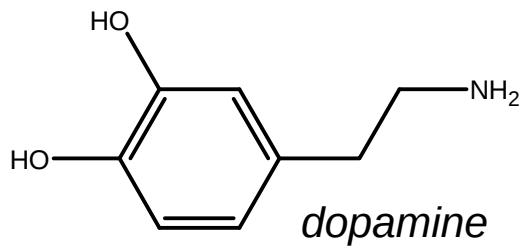
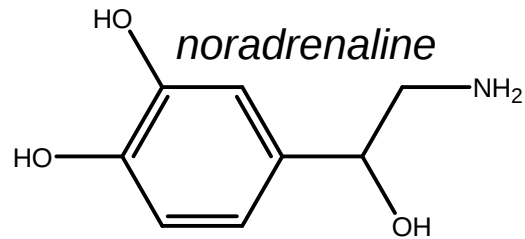


SYNDROME SEROTONINERGIQUE

hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)

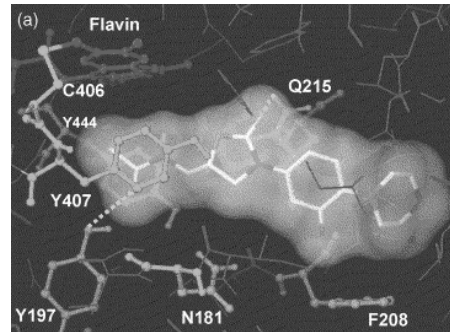
Jones et al., *Biochem. Pharmacol.* (2005) 70:407-16

Interactions du linezolid



SYNDROME SEROTONINERGIQUE

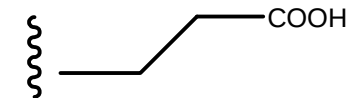
hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)



Mono Amino Oxydase

A & B

linezolid



Association avec les médicaments qui

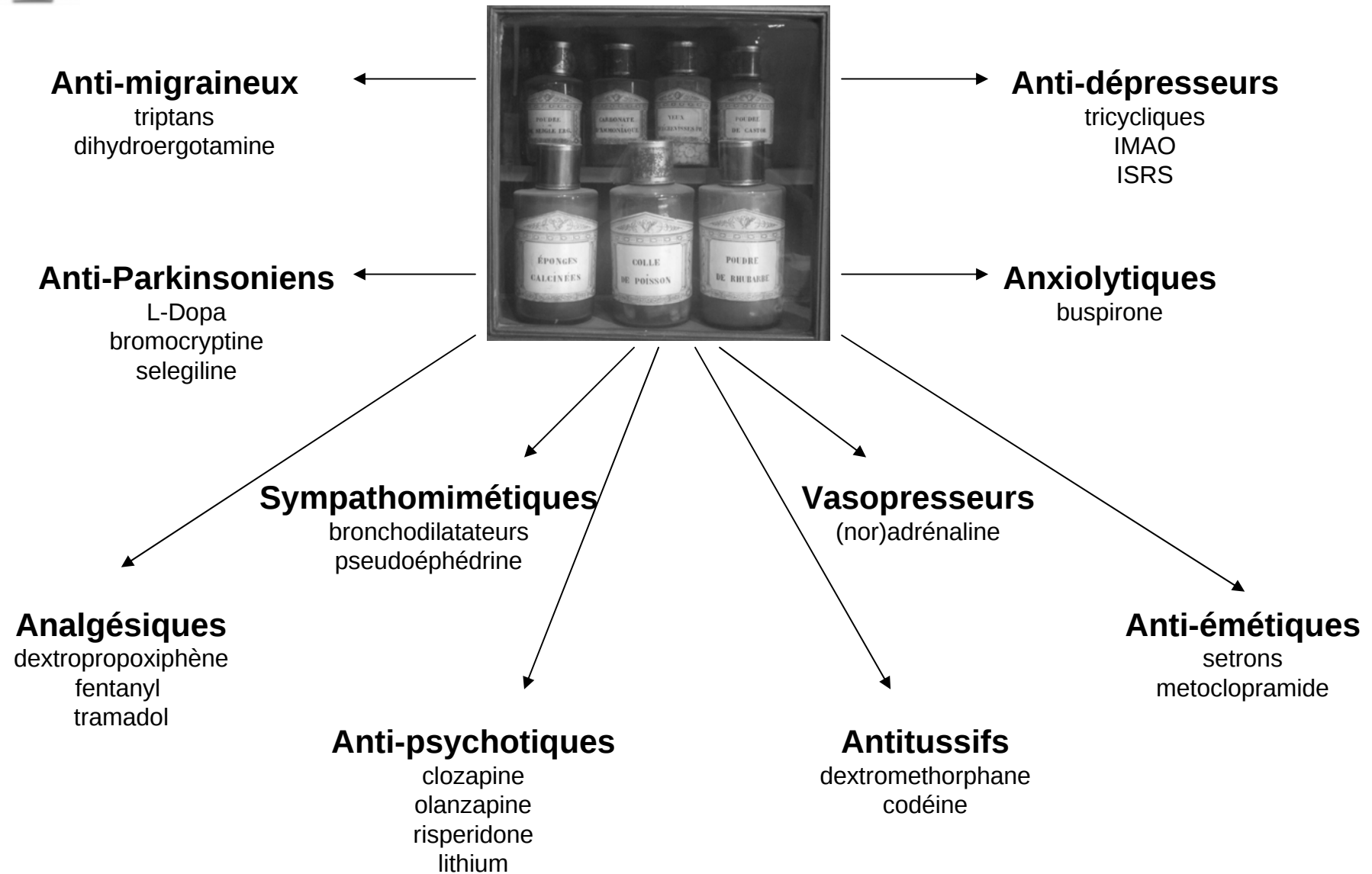
- ↗ synthèse
- ↗ libération
- ↘ métabolisme
- ↘ recapture
- sont agonistes des récepteurs

des neurotransmetteurs

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

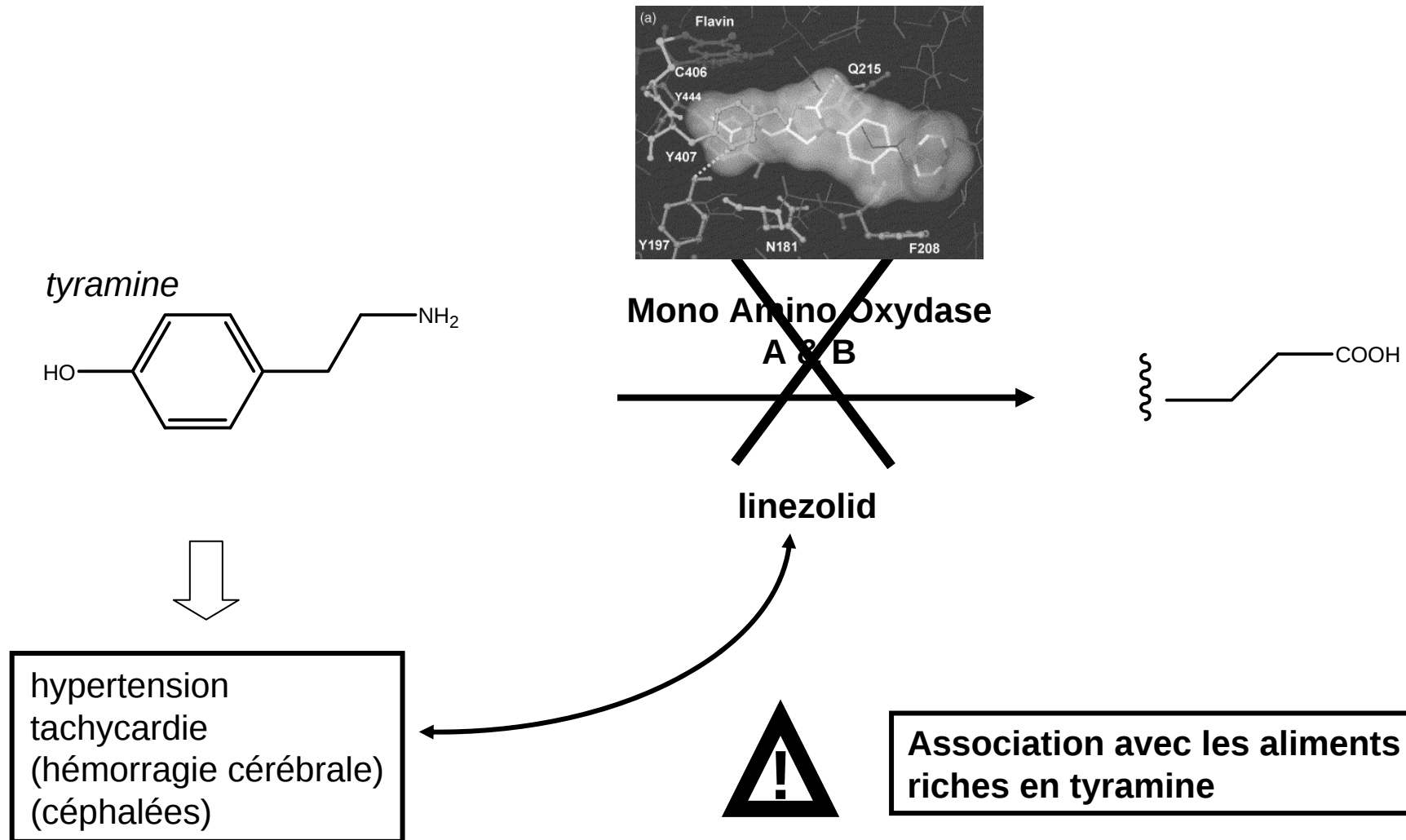


Interactions linezolid - médicaments



Lawrence et al., CID (2006) 42:1578-83

Interactions du linezolid





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