

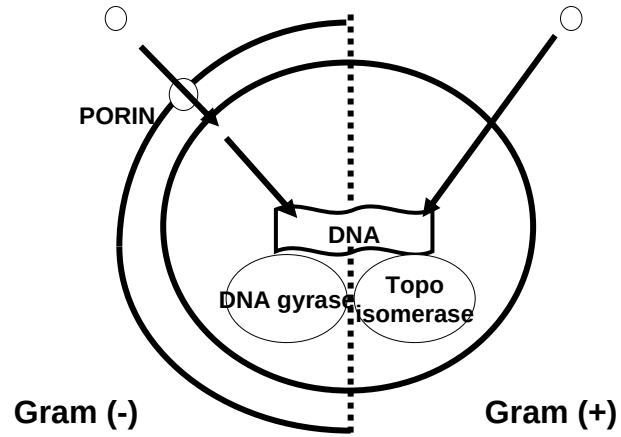
ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA REPLICATION ET LA TRANSCRIPTION DES ACIDES NUCLEIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

FLUOROQUINOLONES

Action antibactérienne des fluoroquinolones

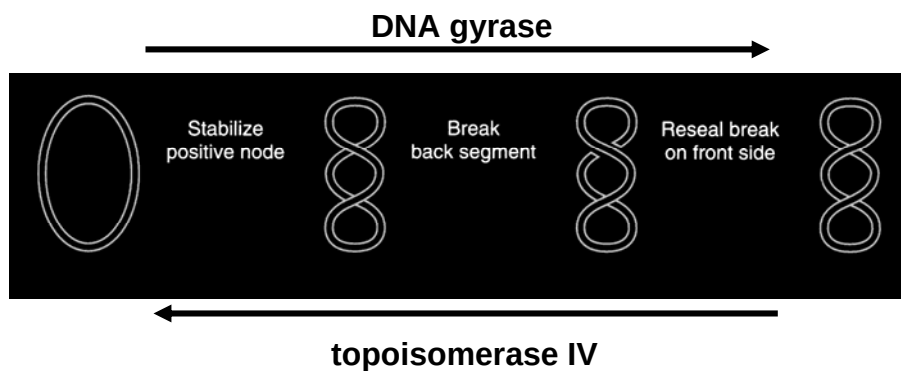


09/02/2008

06: Acides nucléiques

3

Cibles des fluoroquinolones: les gyrases



09/02/2008

06: Acides nucléiques

4

Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN

DNA GYRASE
catalytic subunits

FLUOROQUINOLONES:
4 stacked molecules

COVALENTLY CLOSED CIRCULAR DNA

DNA GYRASE
ATP binding subunits

ATP

ATP

Cabral et al., Nature, 1997

Shen, in Quinolone Antimicrobial Agents, 1993

09/02/2008

06: Acides nucléiques

Cabral et al., Nature, 1997

Shen, in Quinolone Antimicrobial Agents, 1993

09/02/2008

06: Acides nucléiques

5

Pharmacophore des fluoroquinolones

LIAISON A L'ADN

LIAISON A L'ENZYME

DOMAINE D'AUTO-ASSEMBLAGE ("stacking")

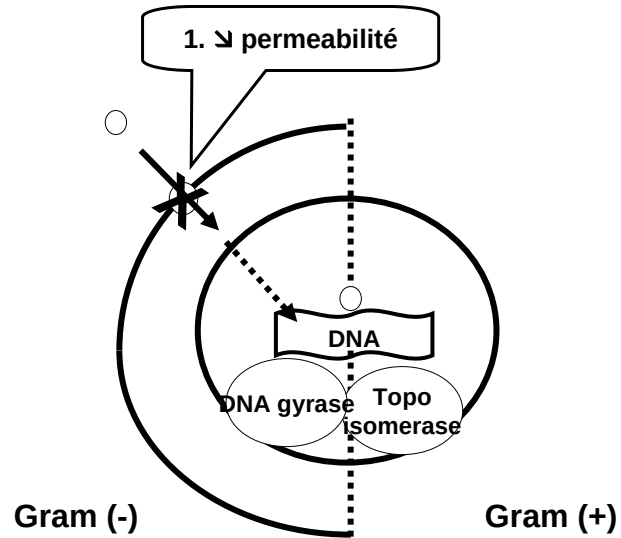
09/02/2008 06: Acides nucléiques

09/02/2008

06: Acides nucléiques

6

Mécanismes de résistance

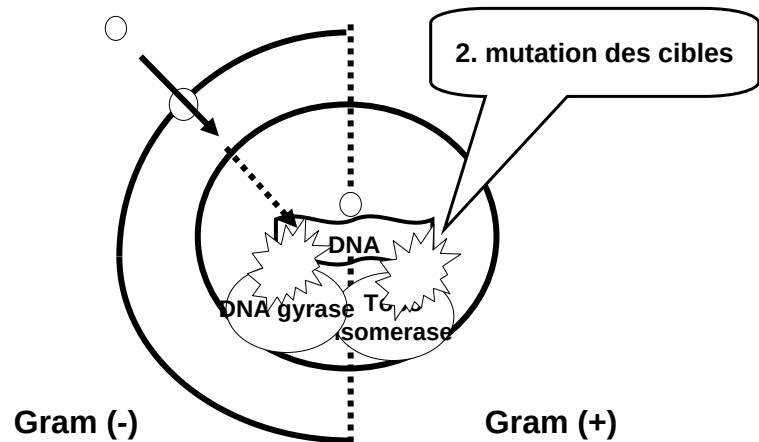


09/02/2008

06: Acides nucléiques

7

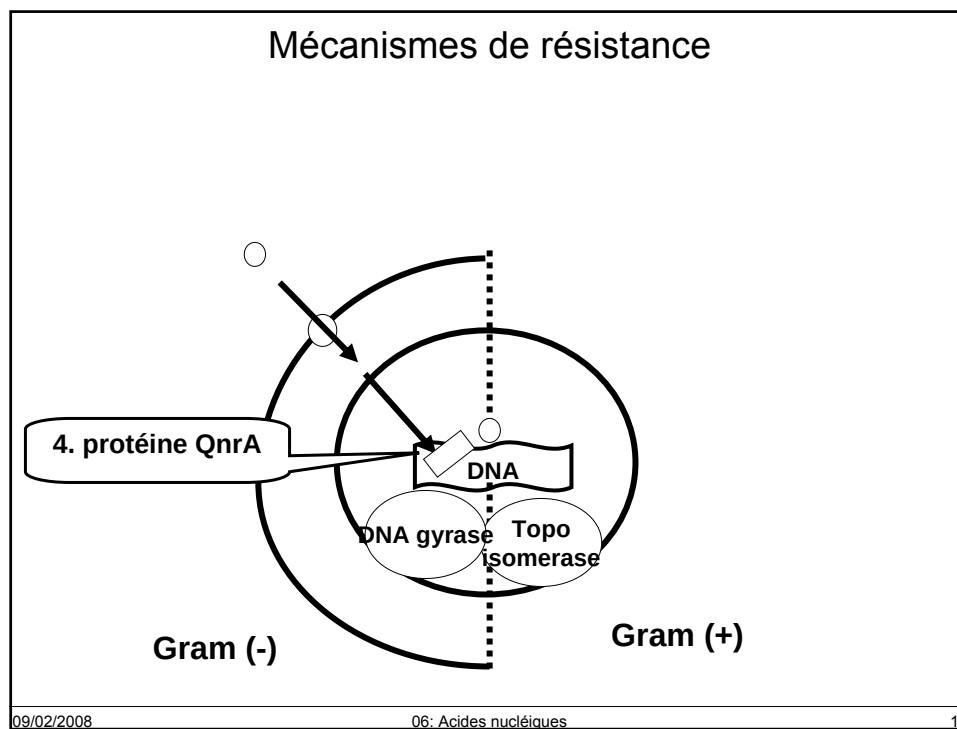
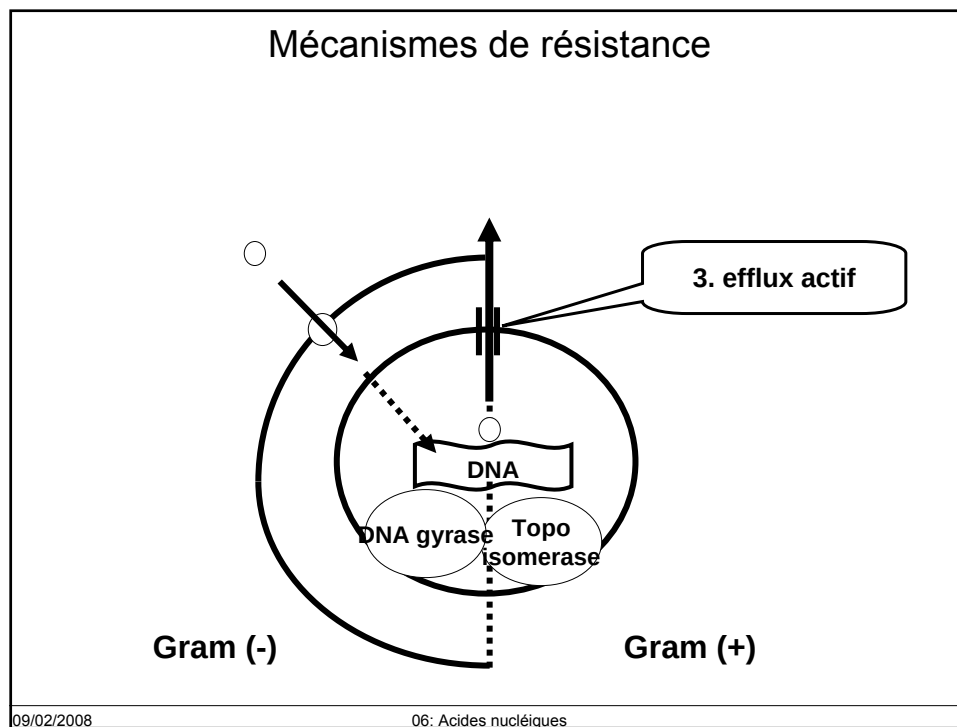
Mécanismes de résistance



09/02/2008

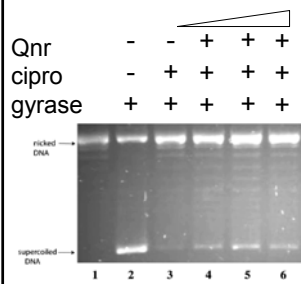
06: Acides nucléiques

8

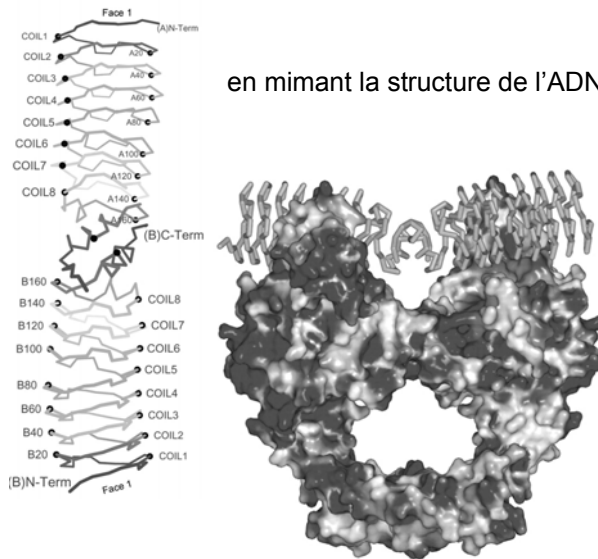


Qnr, résistance par protection de la cible

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.

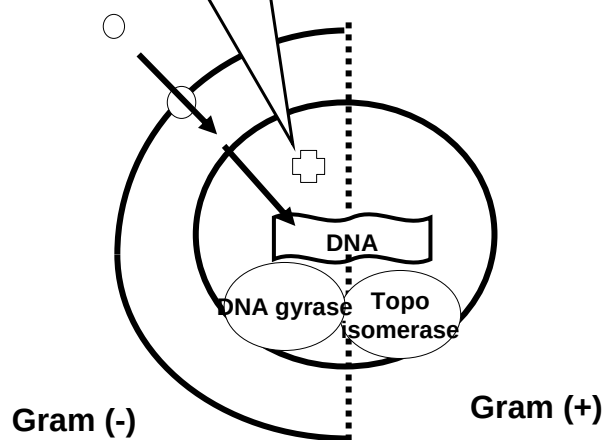
09/02/2008

06: Acides nucléiques

11

Mécanismes de résistance

5. Méthylation de l'antibiotique



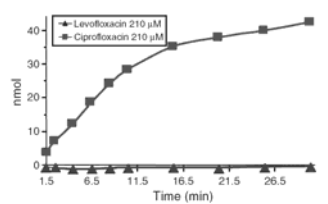
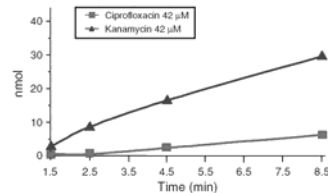
09/02/2008

06: Acides nucléiques

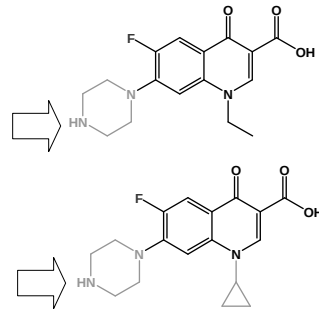
12

Qnr, résistance par protection de la cible

variant d'un gène codant pour une aminoglycoside acetyltransferase AAC(6')-Ib.
→ N-acetylation du substituant piperaziny



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

09/02/2008

06: Acides nucléiques

13

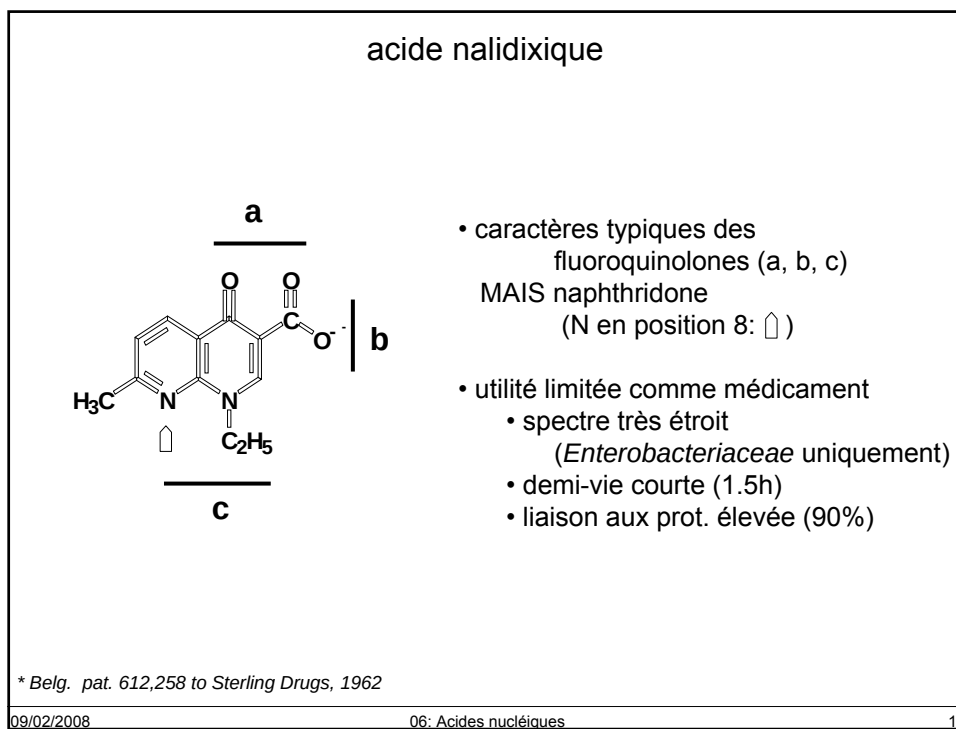
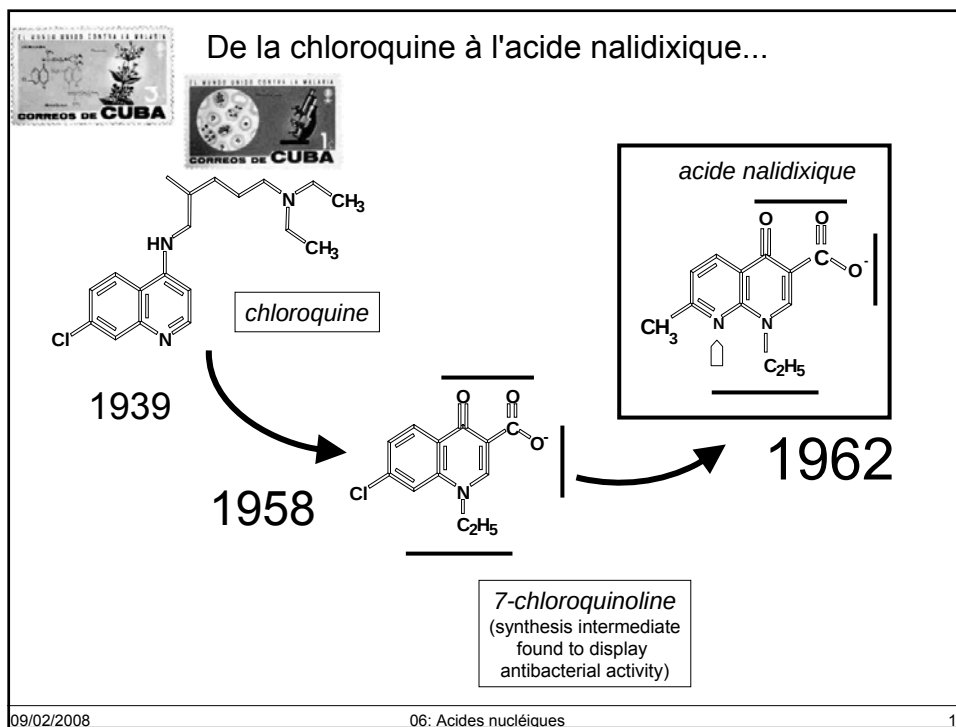
Relations structure – activité ou la logique du développement

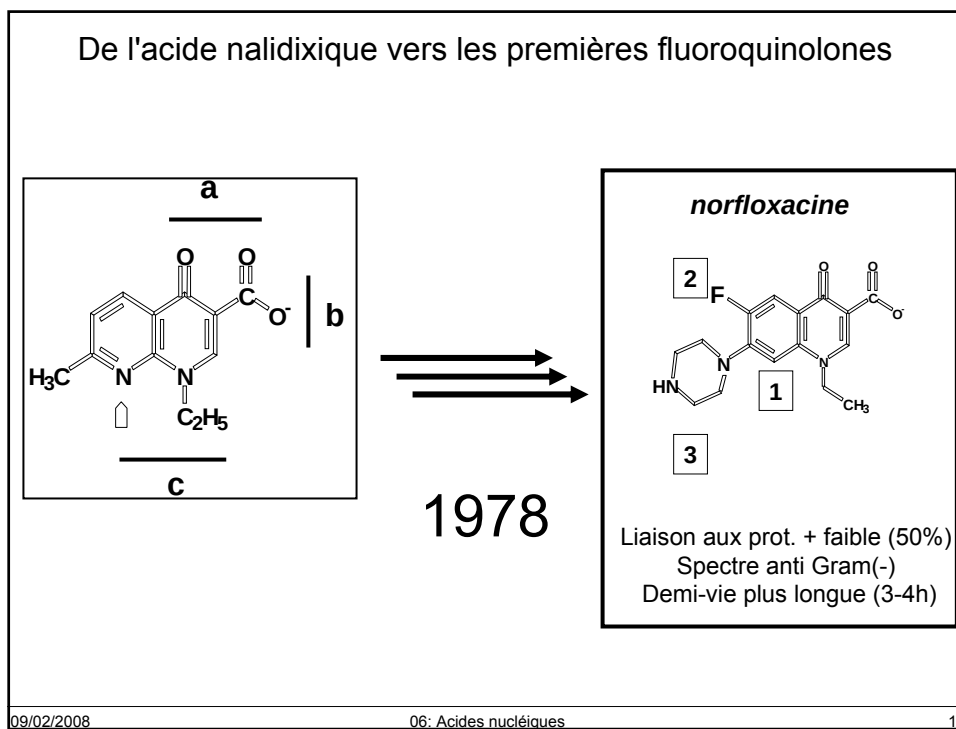
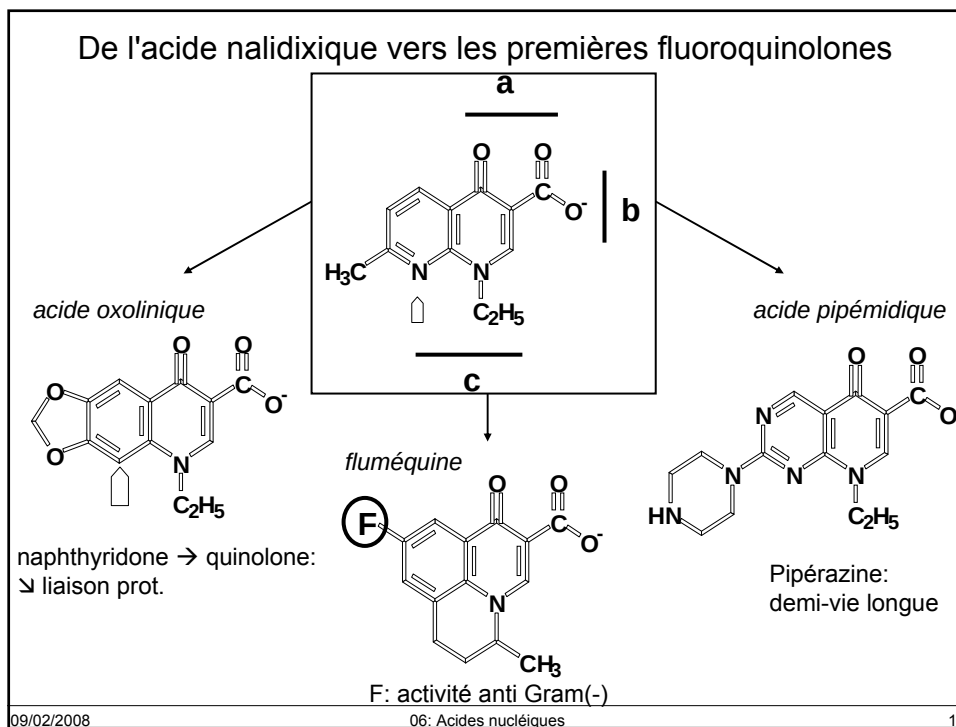


09/02/2008

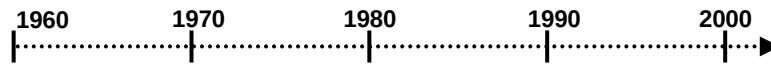
06: Acides nucléiques

14





Logique du développement des fluoroquinolones



1ère génération:
essentiellement
anti Gram(-)

2ème génération:
meilleure activité
anti Gram(+)

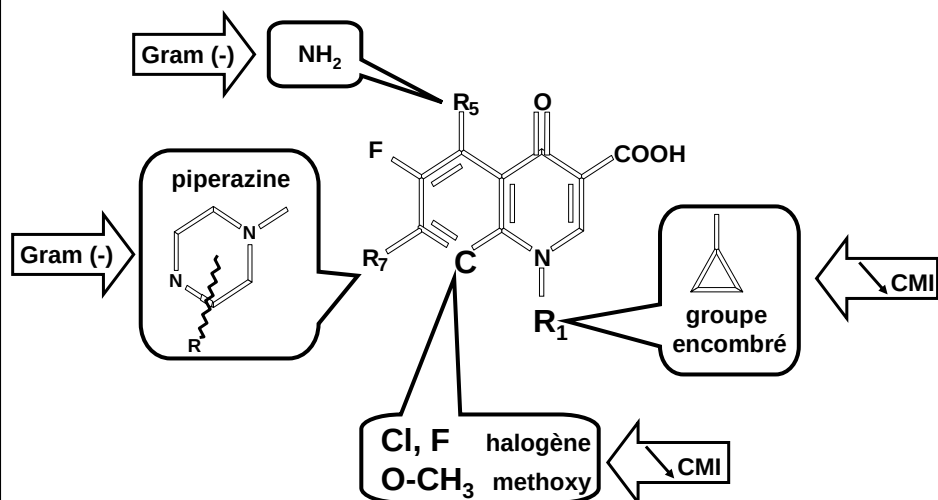
3ème génération:
essentiellement anti Gram(+)
plus actives sur les anaérobies

09/02/2008

06: Acides nucléiques

19

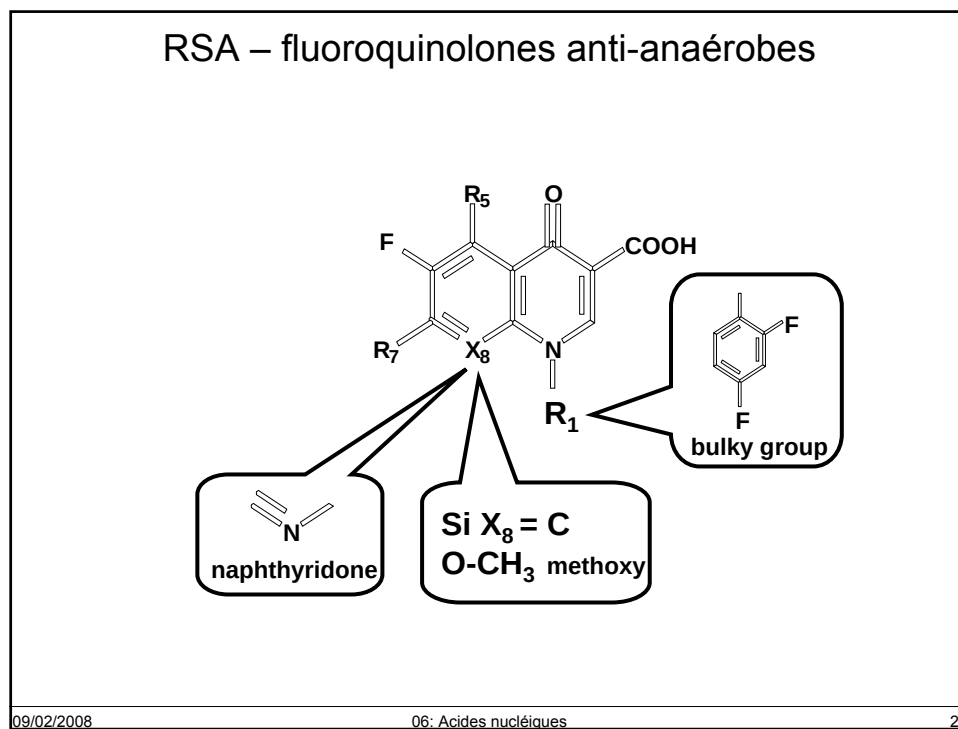
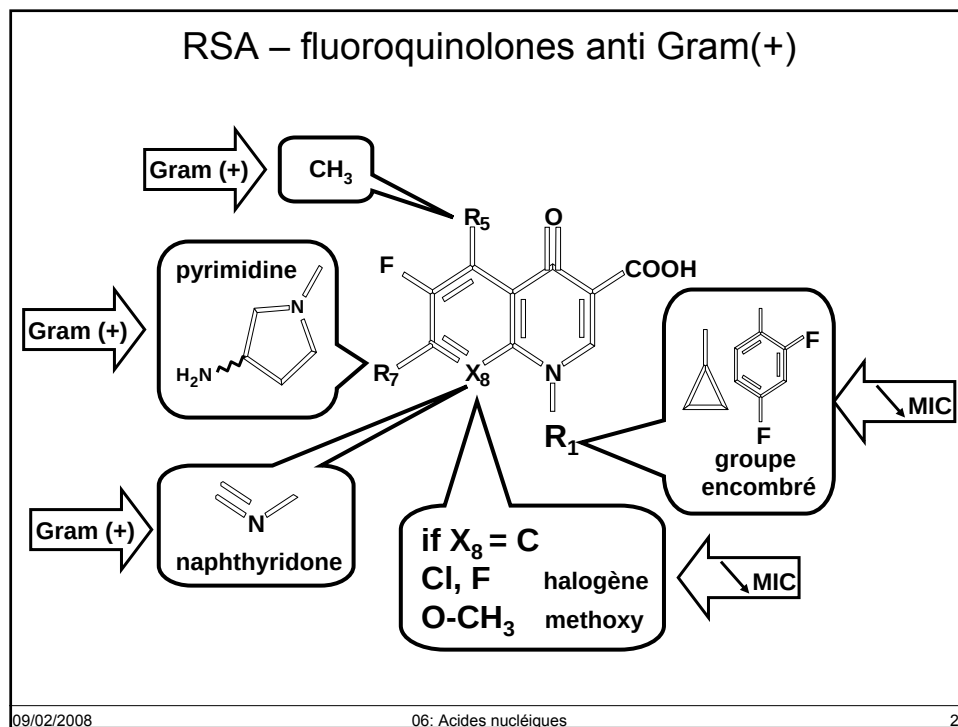
RSA – fluoroquinolones anti Gram(-)



09/02/2008

06: Acides nucléiques

20



fluoroquinolones "1ère génération"

1960 1970 1980

- Acide Nalidixique
- acide oxolinique
- Cinoxacine
- acide pipemidique

- *Norfloxacin*e
- *Pefloxacin*e
- *Ofloxacin*e
- *Ciprofloxacin*e
- Fleroxacin
- Rufloxacin

anti Gram (-)

$t_{1/2}$	activité
3-4 h	++
11 h	+
6 h	++
3-4 h	+++

09/02/2008

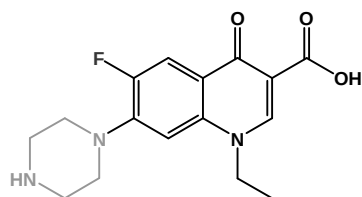
06: Acides nucléiques

23

fluoroquinolones "1ère génération"



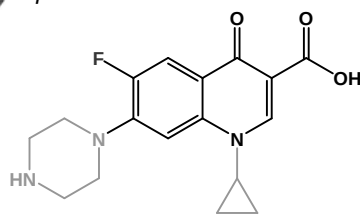
*norfloxacin*e



piperazine

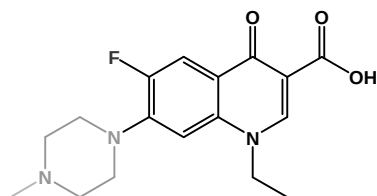


*ciprofloxacin*e



cyclopropyl

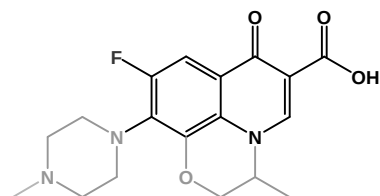
*pefloxacin*e



methylpipérazine



*ofloxacin*e



morpholine

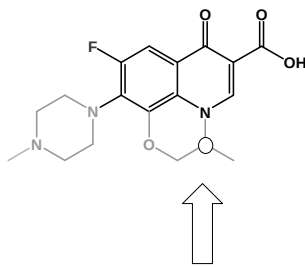
09/02/2008

06: Acides nucléiques

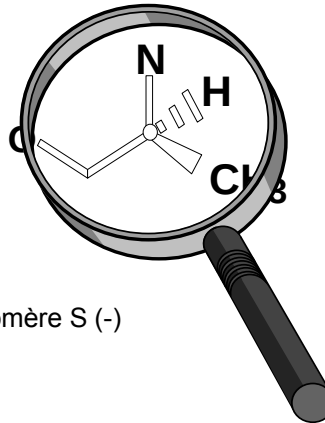
24

De l'ofloxacin vers la levofloxacin...

L'ofloxacin est un mélange racémique



La forme active est l'isomère S (-)



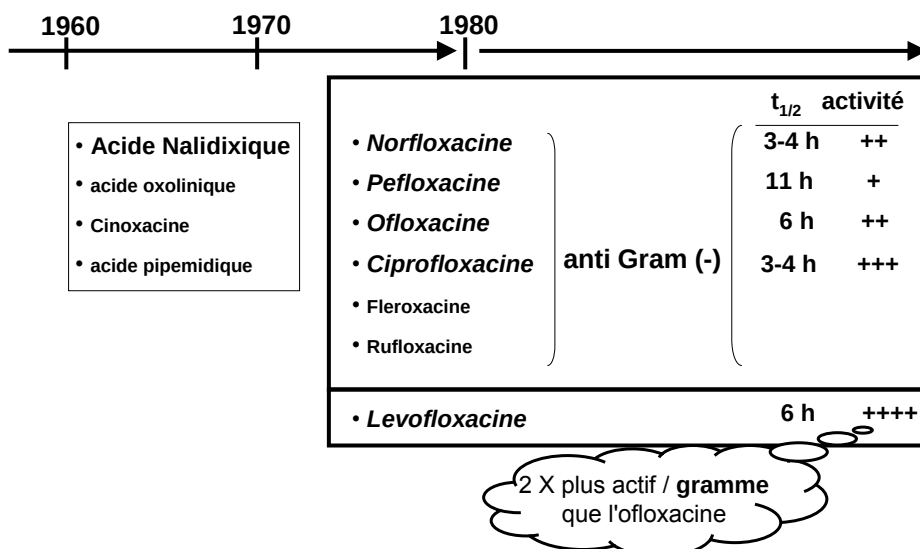
La levofloxacin est
L'isomère S (-)

09/02/2008

06: Acides nucléiques

25

fluoroquinolones "1ère génération"

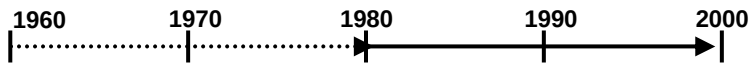


09/02/2008

06: Acides nucléiques

26

Fluoroquinolones de 2ème génération



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

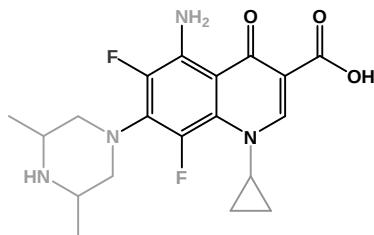
09/02/2008

06: Acides nucléiques

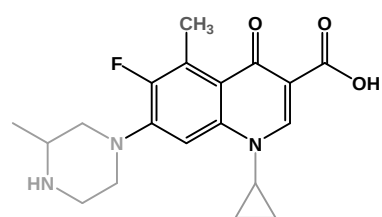
27

Fluoroquinolones de 2ème génération

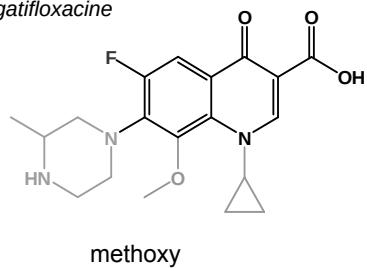
sparfloxacin



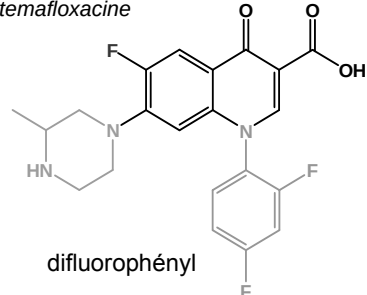
grepafloxacin



gatifloxacin



temafloxacin



09/02/2008

06: Acides nucléiques

28

Fluoroquinolones de 3ème génération



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

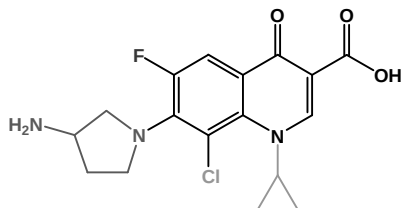
09/02/2008

06: Acides nucléiques

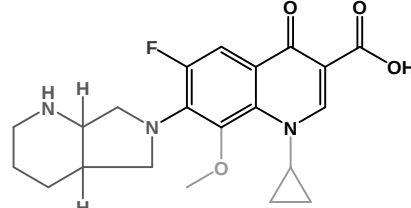
29

Fluoroquinolones de 3ème génération

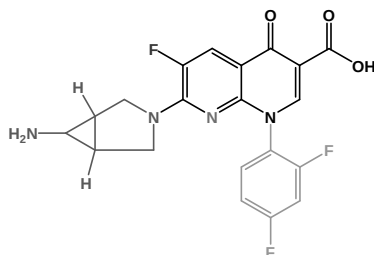
clinafloxacin



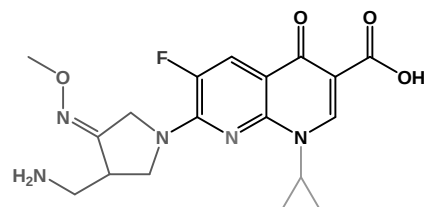
moxifloxacin



trovafloxacin



gemifloxacin

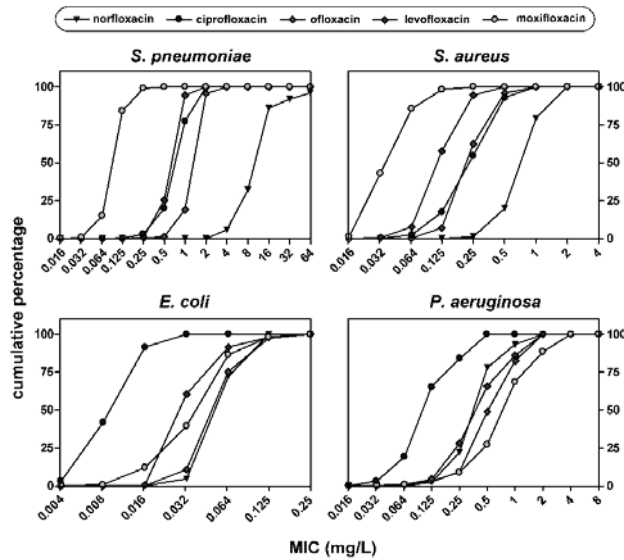


09/02/2008

06: Acides nucléiques

30

Quelle molécule pour quelle bactérie ?



moxi
 ↓
 levo = 2x oflo ~ cipro
 ↓
 norflo

cipro
 ↓
 levo = 2x oflo
 ~
 norflo moxi

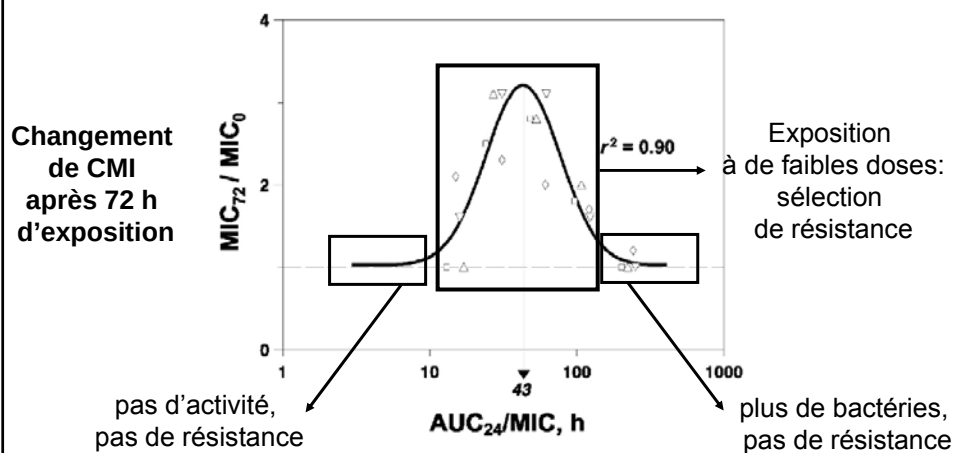
09/02/2008

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

09/02/2008

06: Acides nucléiques

32

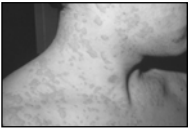
Points critiques pharmacodynamiques					
FQ	Dosage (mg/24h)	AUC	CMI pour AUC/CMI = 125		
norfloxacin	800	14	0.125	OK E.c.	
ciprofloxacin	500	12	0.125	OK E.c. & P.a.	
	500 x 2	24	0.25		
ofloxacin	400	30-60	0.3	OK Gram(-) OK Gram(+) OK Gram(+)	
	400 x 2	60-120	0.6		
levofloxacin	500	47	0.5		
	500 x 2	94	1		
moxifloxacin	400	48	0.5		
09/02/2008 06: Acides nucléiques 33					



Principaux effets secondaires (1/2)

- génotoxicité

CI femme enceinte
- phototoxicité / rash



Soleil !
- inconfort digestif
- toxicité rénale (cristallurie)
- toxicité pour les cartilages et les tendons

CI enfant

Sportifs !

↗ si corticoïdes



achilles tendon

flexor digitorum longus

posterior tibial tendon

tibialis anterior

cibles de la toxicité des quinolones

09/02/2008 06: Acides nucléiques 34



Principaux effets secondaires (2/2)

toxicité pour le système nerveux

- central: confusion, hallucination, épilepsie

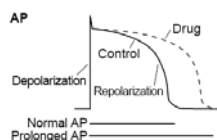
➤ si AINS

- périphérique: neuropathies



- toxicité cardiaque:
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions
médicamenteuses !



09/02/2008

06: Acides nucléiques

35

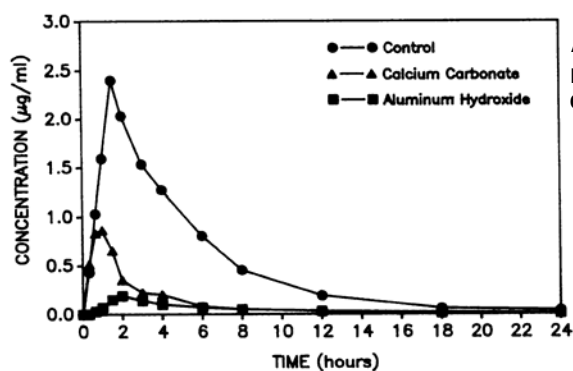


Principales interactions médicamenteuses

- 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 CaCO_3
C. + 600 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$

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

09/02/2008

06: Acides nucléiques

36



Principales interactions médicamenteuses

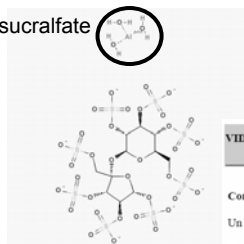
- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

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'ajout d'un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium ($Mg(OH)_2$) et de l'hydroxyde d'aluminium ($Al(OH)_3$) ou de l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) comme agents tampons. L'ajout de ces agents tampons permet d'obtenir une concentration finale de 10 mg/ml ou 5 mg/ml de didanosine.

09/02/2008

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 hypoglycémiant
- toxicité nerveuse avec AINS
- tendinopathies avec corticoïdes

09/02/2008

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	+	+	+	?	?
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.

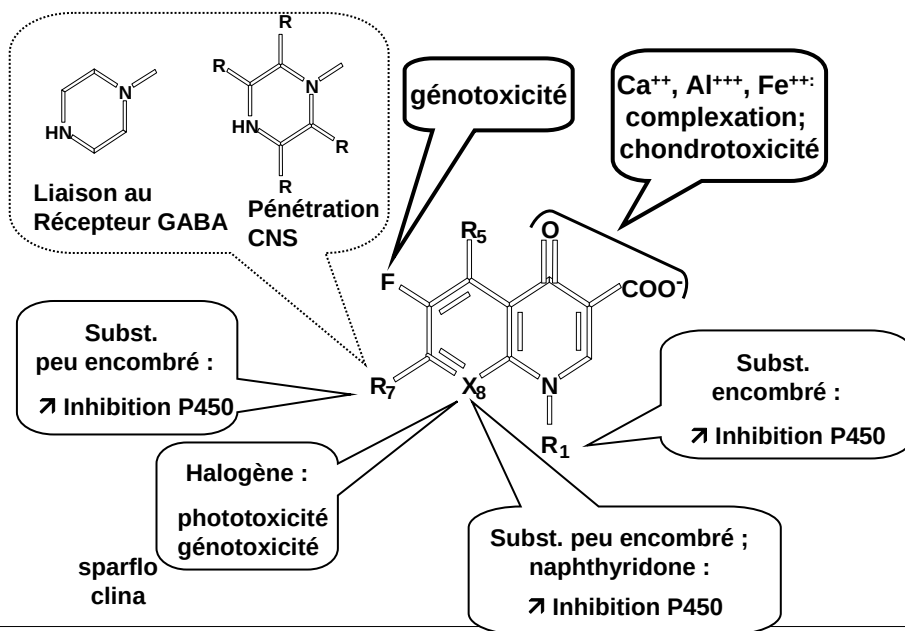
Balardinelli et al, TIPS (2003) 24:619-625

09/02/2008

06: Acides nucléiques

39

RSA ~ effets secondaires



09/02/2008

06: Acides nucléiques

40

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 ...



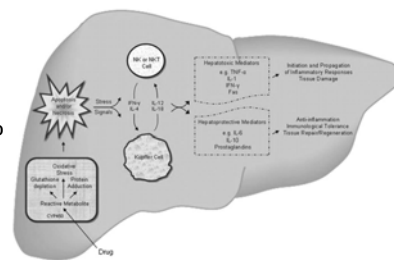
09/02/2008

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%



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

09/02/2008

06: Acides nucléiques

42

Propriétés pharmacocinétiques



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

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

09/02/2008

06: Acides nucléiques

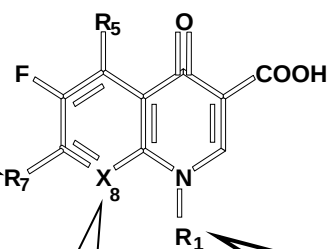
43

RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

Subst. encombré :

↗ $t_{1/2}$

↗ Pénétration SNC



Naphthyridone :

↗ biodisponibilité



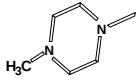
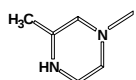
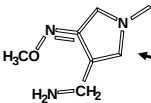
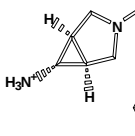
↗ V_d

09/02/2008

06: Acides nucléiques

44

RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

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

* Si CMI élevées...

09/02/2008

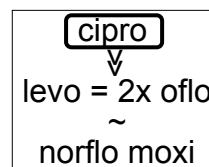
06: Acides nucléiques

45

Indications des fluoroquinones 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.



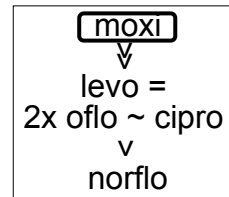
09/02/2008

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

09/02/2008

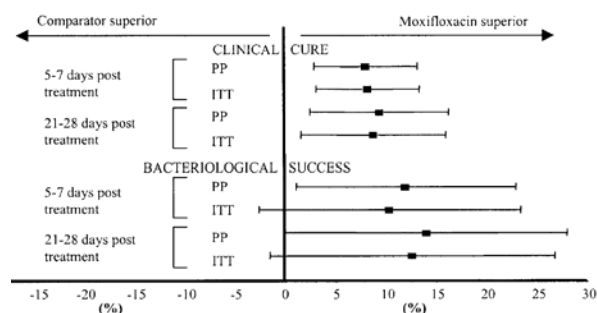
06: Acides nucléiques

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.

09/02/2008

06: Acides nucléiques

48

des exemples d'ordonnance

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
OM 3456

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
OM 3456

PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS

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

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

Persistance des symptômes après 10 jours ??

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

Rennie (Roche / Bayer)
[calcium carbonate 680 mg + magnésium carbonate 80 mg]
compr. à sucer sans sucre
48
96
€ 4,90
€ 7,90

09/02/2008 06: Acides nucléiques 49

des exemples d'ordonnance

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
OM 3456

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
OM 3456

PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS

70 ans
Antécédents connus:
hypertension, bronchite chronique

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 ?

09/02/2008 06: Acides nucléiques 50

Risque d'effet secondaire accru ?



PLAN / LE CBIP / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

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



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

Folia Pharmacotherapeutica

Ouvrir avec

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance, Juillet 2002

Tendinites et ruptures tendineuses liées à la prise de lévofloxacine

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

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

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

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

09/02/2008

06: Acides nucléiques

51

ANSAMYCINES

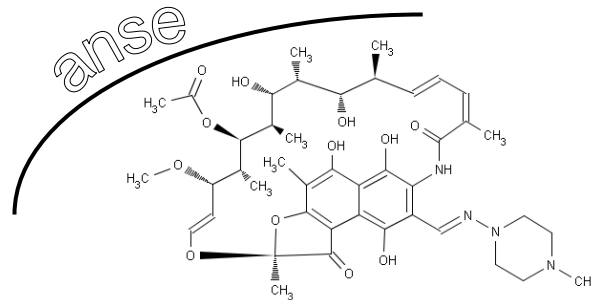
09/02/2008

06: Acides nucléiques

52

La rifampicine

Découverte de la rifampicine au début des années 60' par CIBA et Lepetit



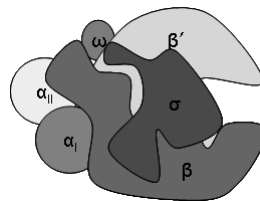
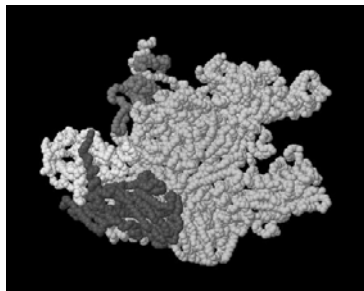
Ce médicament a révolutionné le traitement de la tuberculose, ce qui a valu le "Prix Galien for Pharmaceutica" à ses découvreurs

09/02/2008

06: Acides nucléiques

53

Cible pharmacologique: ARN polymérase



Enzyme formée de 5 sous-unités:

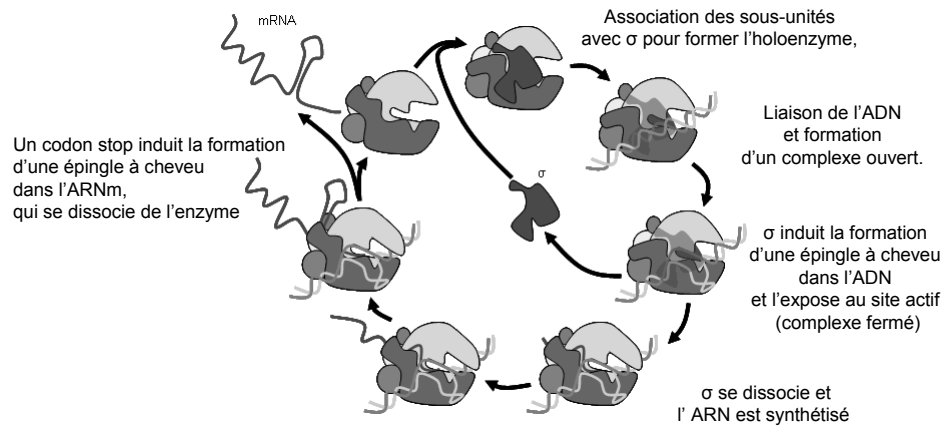
- α α_{II} – nécessaires à la liaison de l'ADN et à l'assemblage
- β β' - nécessaires à la liaison de l'ADN et à la catalyse.
- ω – stabilise la liaison de β'
- σ – forme l'holoenzyme.

09/02/2008

06: Acides nucléiques

54

Cible pharmacologique: ARN polymérase



09/02/2008

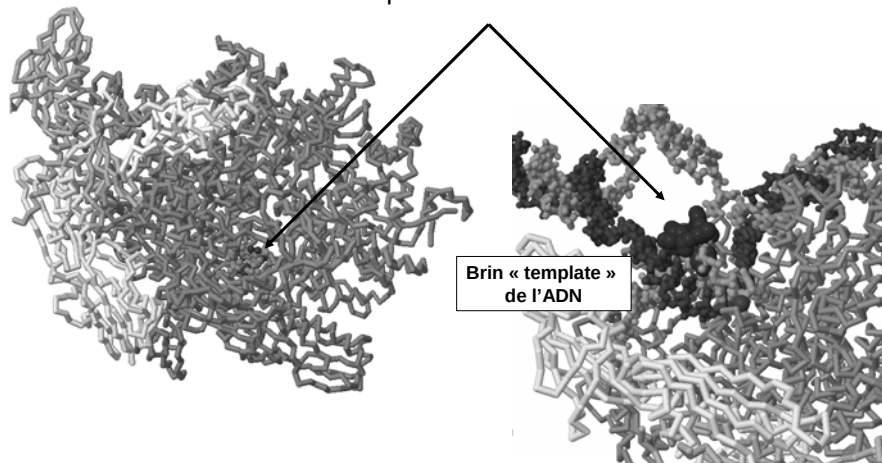
06: Acides nucléiques

55

Inhibition de l'ARN polymérase par la rifampicine

La rifampicine se lie à la sous-unité β → 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>

09/02/2008

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)

09/02/2008

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...

09/02/2008

06: Acides nucléiques

58