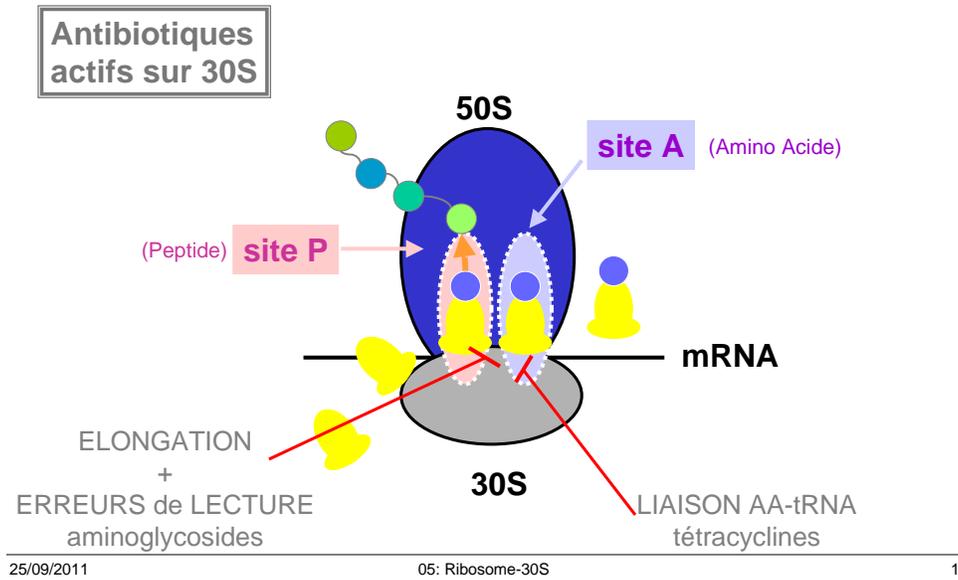
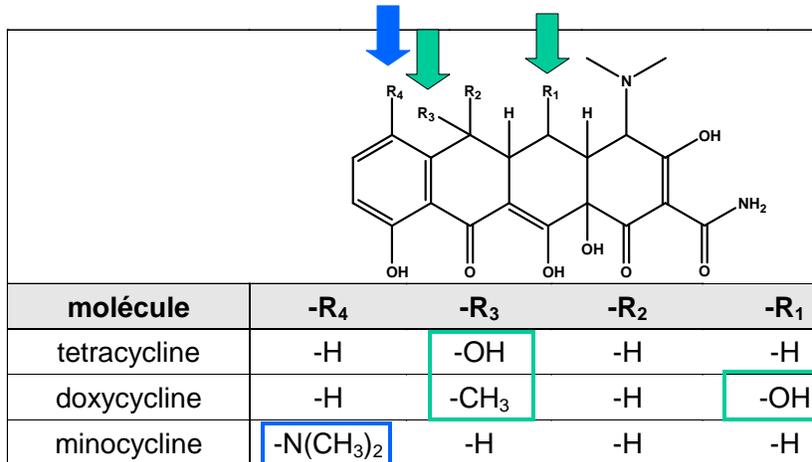


# Ribosome bactérien comme cible d'antibiotiques



**TETRA- et GLYCYL-CYCLINES**

## Structure chimique des tétracyclines

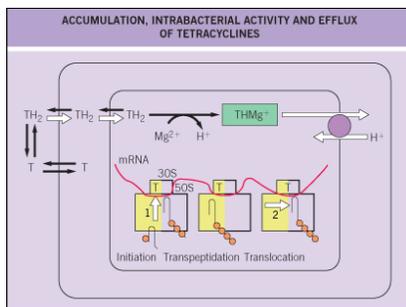


25/09/2011

05: Ribosome-30S

3

## Mode d'action



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

- pénétration dans la bactérie
- piégeage sous forme de sel de Mg<sup>2+</sup> (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

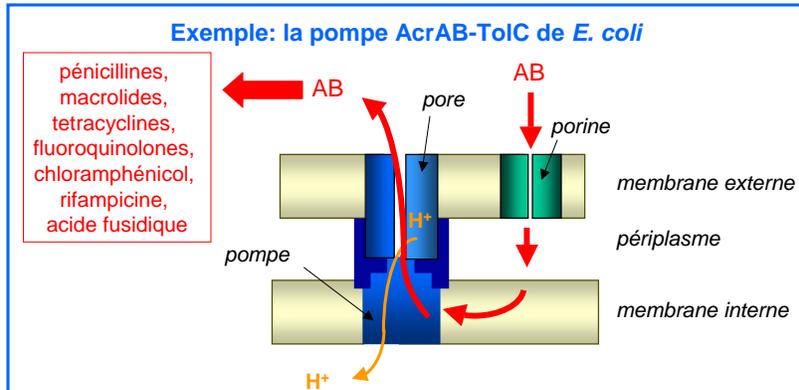
25/09/2011

05: Ribosome-30S

4

## 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



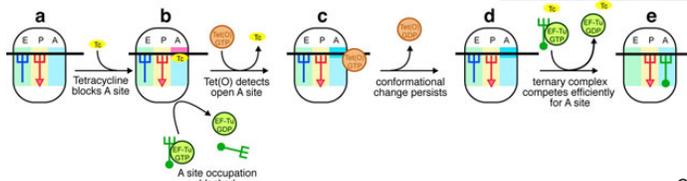
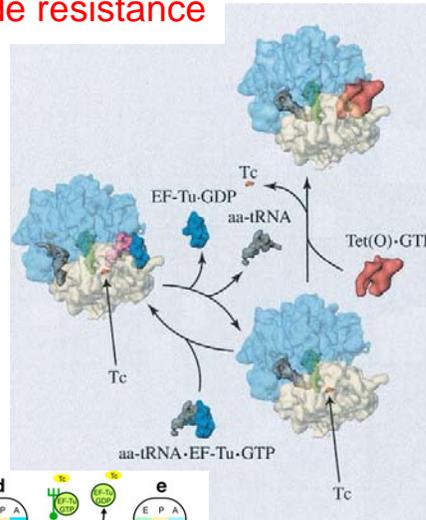
25/09/2011

05: Ribosome-30S

5

## Mécanismes de résistance

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



25/09/2011

05: Ribosome-30S

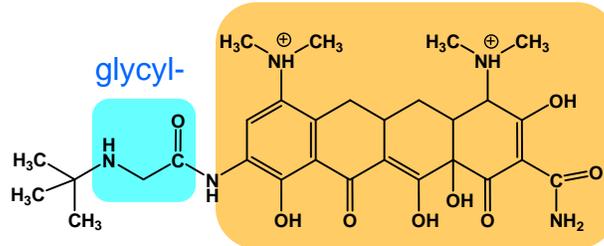
Connell et al, AAC (2003) 47:3675-81

6

## Et les glycylycylines ?

tigécycline

minocycline

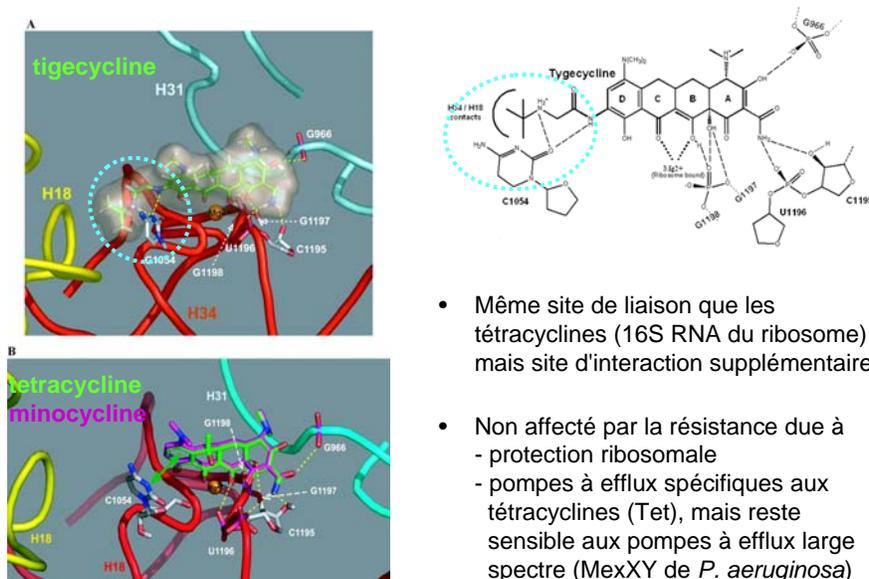


25/09/2011

05: Ribosome-30S

7

## glycylycylines : 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*)

Olson *et al.*, AAC (2006) 50:2156-66

25/09/2011

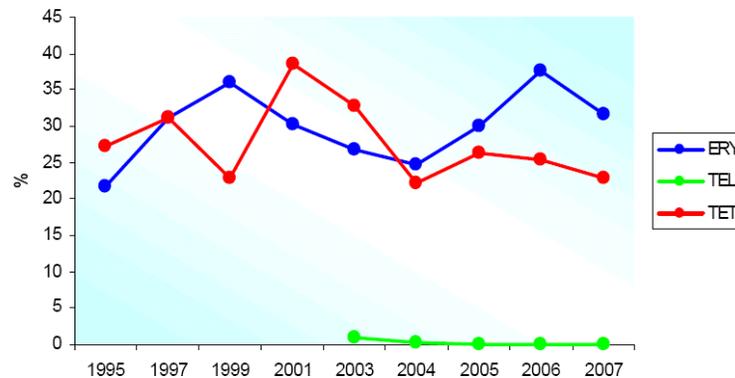
05: Ribosome-30S

8

# Epidémiologie de la résistance aux tétracyclines en Belgique

Evolution au cours des dernières années  
(souches non invasives de streptocoques)

## MLS+TET



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

25/09/2011

05: Ribosome-30S

9

## Spectre d'activité et indications

- tétracyclines: spectre extrêmement large

Gram-positifs, Gram négatifs, intracellulaires, anaérobies  
Activité intrinsèque minocycline et doxycycline >> tétracycline

Usage inconsidéré, 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

25/09/2011

05: Ribosome-30S

10

## 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

tigécycline 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 tigécycline  
 $t_{1/2}$  environ 20h  
(minocycline, doxycycline, tigécycline)

Interactions médic.  
via CYP450

administration 1X/jour

## Tétra- et glycy-cyclines: pharmacocinétique et posologie

|                 | dose po                                 | pic sérique (mg/l) | absorption (% de la dose) | liaison prot. (%) | t <sub>1/2</sub> (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<br>ou 100 mg 2x/jour | 2.5                | 95                        | 76                | 15                   |
| doxycycline     | 100-200 mg 1x/jour<br>ou 100 mg 2x/jour | 2.5                | 93                        | 93                | 15-20                |
| tigécycline     | 100 mg 1x/jour (IV)                     | 1-1.5              | --                        | 70-90             | 27                   |

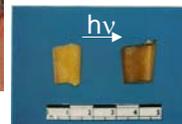
### Effets secondaires



- effet photosensibilisant  
risque augmenté en présence d'autres médicaments photosensibilisants (AINS, amiodarone, sulfamides, ...)



- 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, 30 min avant repas
- 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, renalate de strontium...

- réduction de l'absorption digestive avec colestyramine
- métabolisme accru en présence d'inducteurs hépatiques  
Quelques exemples : carbamazépine, phénytoïne
- risque d'hémorragie avec les anticoagulants oraux (réduction de la production de Vit K par flore digestive)
- risque d'hypertension intracrânienne et de photosensibilisation avec isotrétinoïne (traitement de l'acné !)
- perte d'efficacité des contraceptifs oraux (réduction du métabolisme intestinal des conjugués aux oestrogènes)

## Conseils pharmacothérapeutiques lors de la délivrance d'une tétracycline

|  |  |
|--|--|
| <br>Nom et prénom du prescripteur<br>Dr A. Dupont | <p>Prescription chez une femme de 25 ans<br/>Indication potentielle: infection gonococcique</p>  |
| A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR<br>Nom et prénom du bénéficiaire<br>Madame A.B.  | <p>prise d'autres médicaments ?<br/>contraceptifs ?<br/>compléments alimentaires ?</p>   |
| Remarque à la signature du pharmacien<br>R/ doxycycline<br>dt 1 bte 10 co 100 mg   | <p>matin et soir, avant le repas<br/>avec un grand verre d'eau<br/>en position assise</p>  |
| S/ 1 co 2X/jour  | <p>pas d'exposition au soleil </p>   |
| Dr A. Dupont<br>Av. Mounier 1<br>1200 Bruxelles<br>02771.00.00<br>OM 3456  | Date et signature du prescripteur<br><br>20/08/2011<br>Date de validité<br>20/08/2011 |

# AMINOGLYCOSIDES

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



*streptomyces griseus*



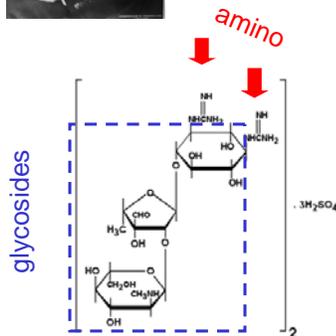
Waksman and Fleming ...



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/memory/asmnews/may99/feature6.html>

## Streptomycine: propriétés générales



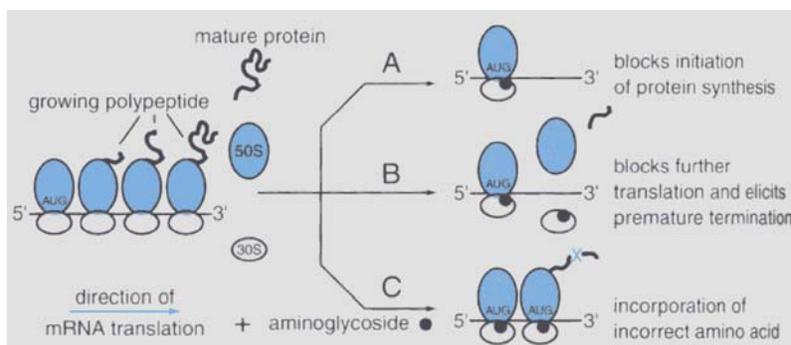
- spectre large incluant les Gram (+) et les Gram (-) et le bacille de la tuberculose
- agit en se liant à l'unité 30 S du ribosome et inhibe la synthèse protéique tout en causant des erreurs de lecture de de l'ARNm, donnant naissance à des protéines anormales et/ou tronquées
- fortement bactéricide 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

25/09/2011

05: Ribosome-30S

19

## 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.

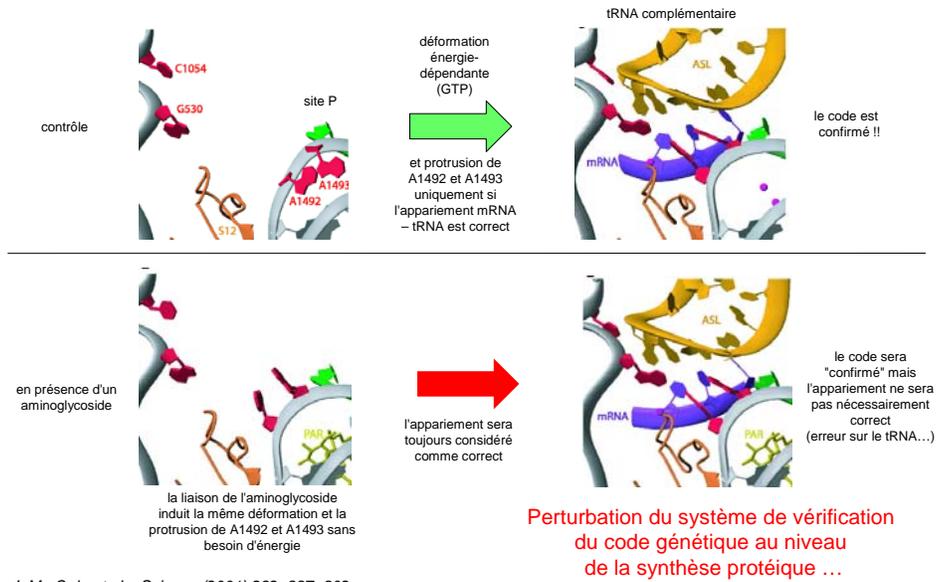
*Goodman & Gilman's, 10th ed. p 1222*

25/09/2011

05: Ribosome-30S

20

## Comment les aminoglycosides induisent-ils des erreurs de lecture ?

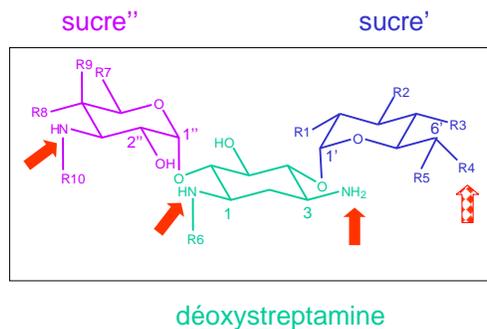


J. M. Ogle et al., *Science* (2001) 292, 897 -902  
25/09/2011

05: Ribosome-30S

21

## Logique du développement à partir des années '60

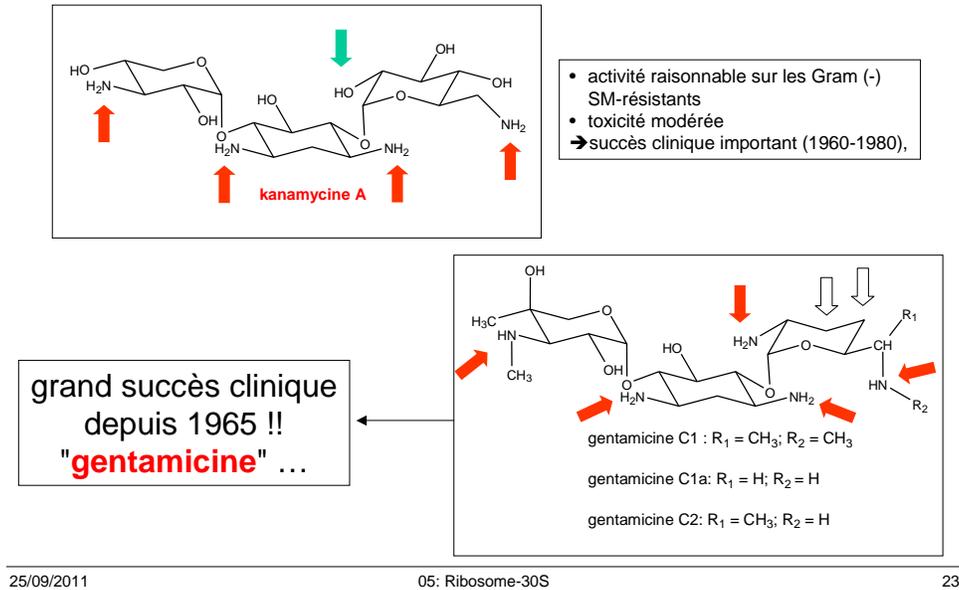


25/09/2011

05: Ribosome-30S

22

## Logique du développement à partir des années '60



25/09/2011

05: Ribosome-30S

23

## Mécanismes de résistance

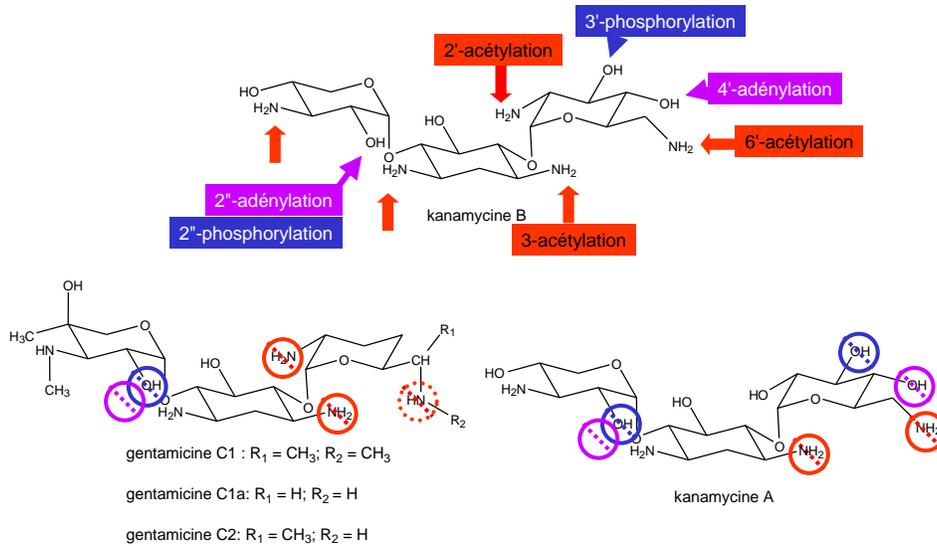
- **inactivation enzymatique**  
phosphorylation et adenylation des hydroxyles  
acétylation des amines
- **impermeabilisation**  
réduction de pénétration chez les staphylocoques  
efflux actif chez *Pseudomonas*  
(résistance croisée avec fluoroquinolones et certaines céphalosporines)
- **modification de la cible par méthylation**  
méthylases plasmidiques chez les entérobactéries,  
risque de dissémination rapide !

25/09/2011

05: Ribosome-30S

24

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



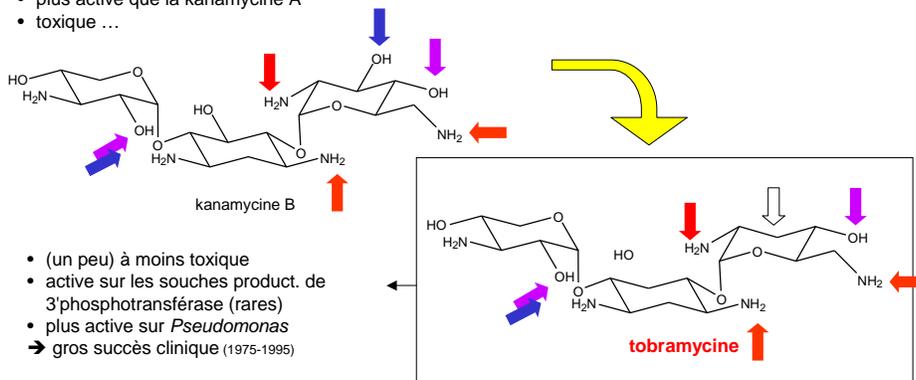
25/09/2011

05: Ribosome-30S

25

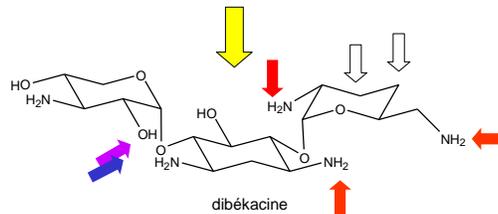
## L'évolution...

- 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)

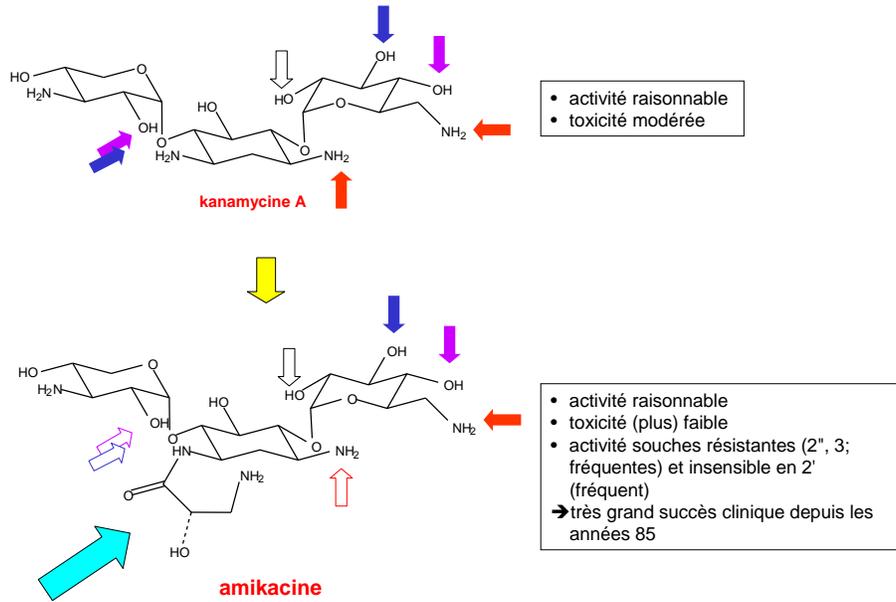


25/09/2011

05: Ribosome-30S

26

## L'évolution...

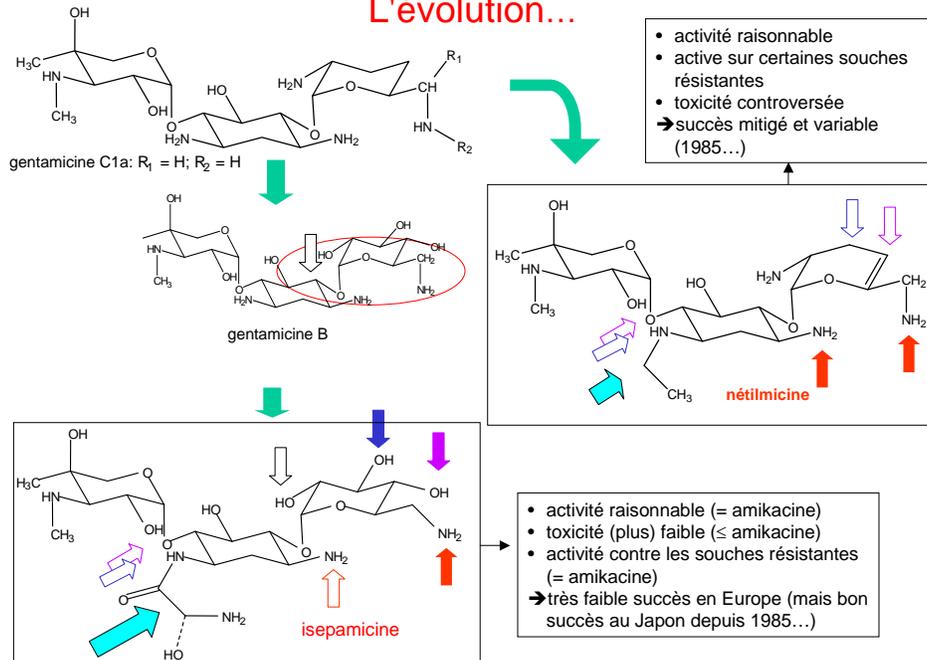


25/09/2011

05: Ribosome-30S

27

## L'évolution...



25/09/2011

05: Ribosome-30S

28

## 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

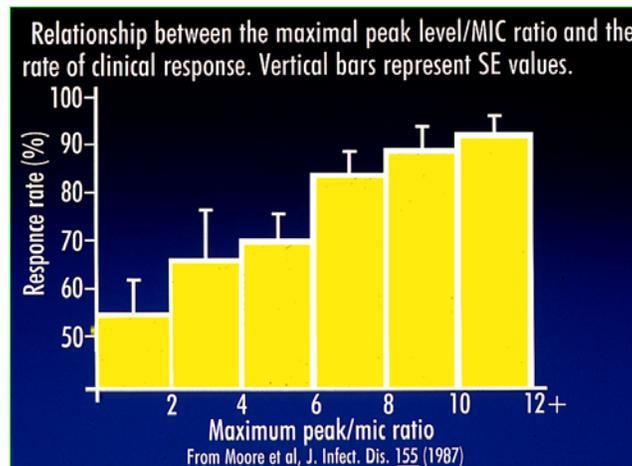
25/09/2011

05: Ribosome-30S

29

## Pharmacodynamie

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



25/09/2011

05: Ribosome-30S

30

## 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
  - **Elimination** par voie rénale; pas de métabolisation
- Toxicité !



## 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,  $\beta$ -lactames (et autres substances anioniques).

## Indications des aminoglycosides



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

Quelques exemples :

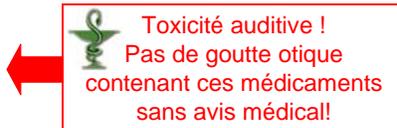
*pneumonie nosocomiale, infections abdominales ou pelviennes*

- en association:

- +  $\beta$ -lactame (combinaison synergique): endocardite à entérocoque
- en trithérapie: tuberculose

- administration non parentérale:

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

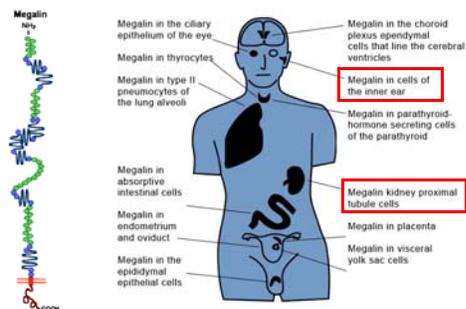


## Effets secondaires

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

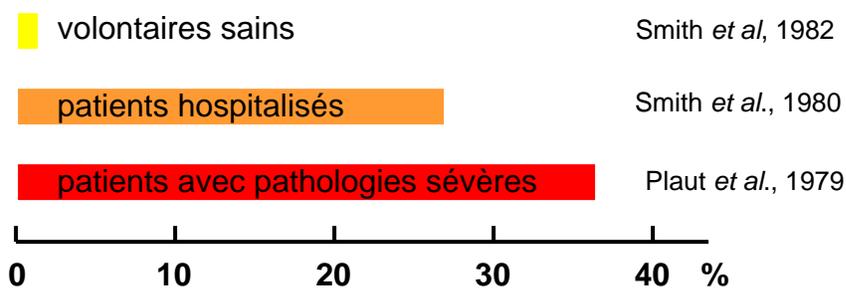
### Capture par endocytose

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



## Aminoglycosides et toxicité ...

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

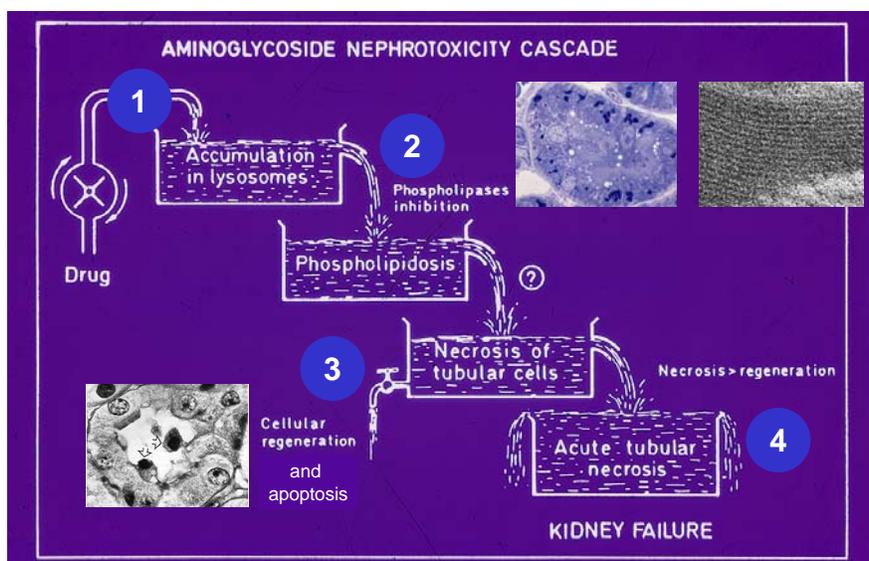


25/09/2011

05: Ribosome-30S

35

## Mécanismes de la néphrotoxicité ...



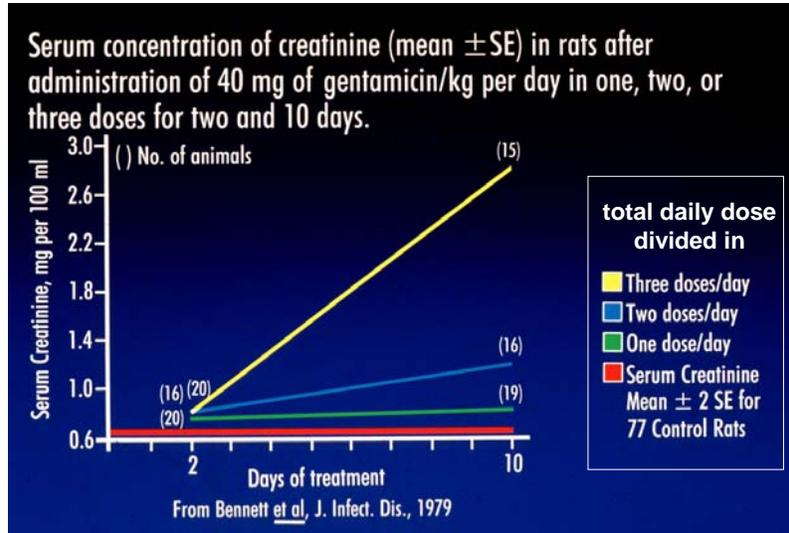
Tulkens, *Am. J. Med.* (1986) 80(6B): 105-114

25/09/2011

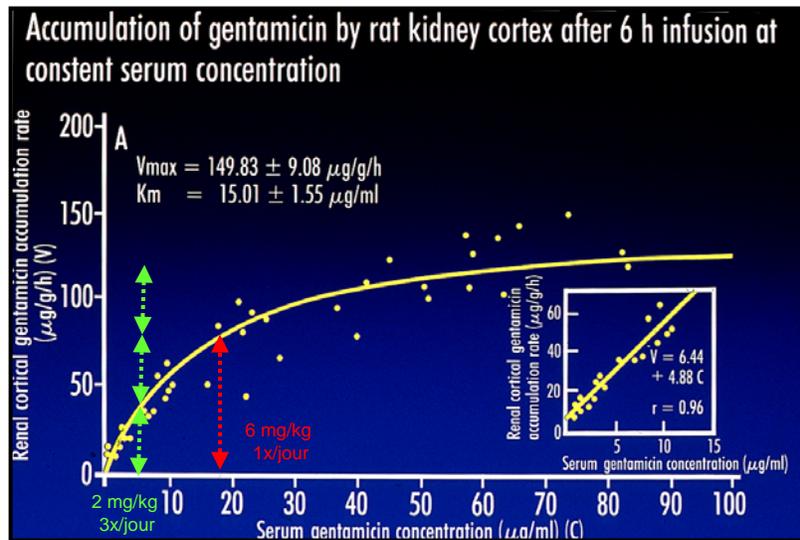
05: Ribosome-30S

36

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

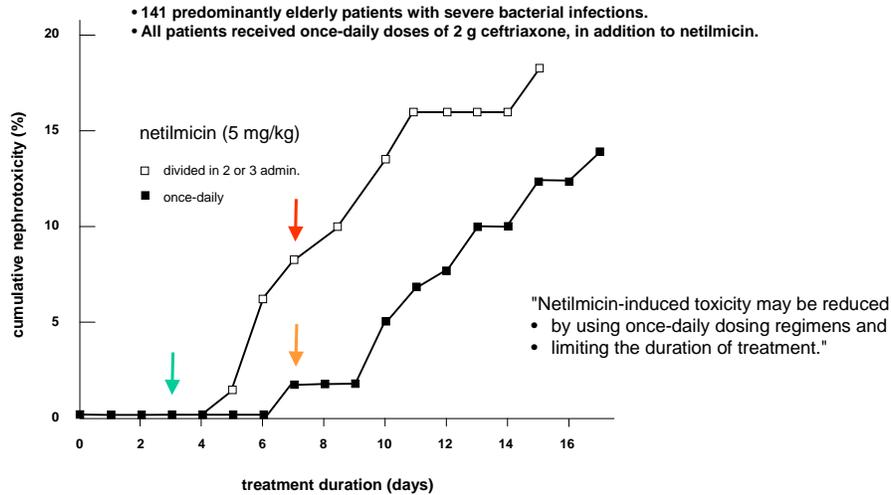


... car la capture des aminoglycosides par le rein est saturable ...



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

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



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

25/09/2011

05: Ribosome-30S

39

## 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) |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>amikacin</b>   |                       |                       |
| • q24h            | 1 (1)                 | 3 (4)                 |
| • q12h            | 0                     | 6 (6)                 |
| <b>netilmicin</b> |                       |                       |
| • q24h            | 0                     | 3 (7)                 |
| • q8h             | 2 (3)                 | 8 (9)                 |

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

p < 001 by  $\chi^2$  analysis

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

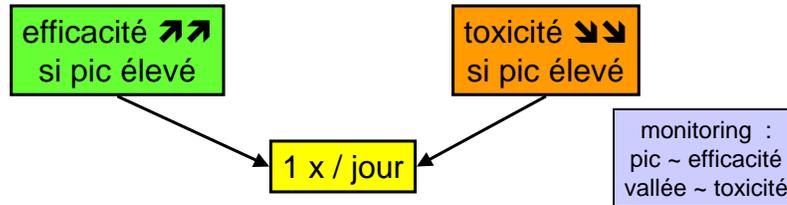
25/09/2011

05: Ribosome-30S

40



## Schéma d'administration et posologie des aminoglycosides



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

| aminoglycoside                          | Dosage               |
|---|----------------------|
| gentamicine, tobramycine<br>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 — Dimatr. 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



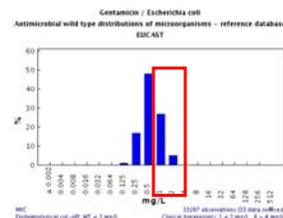
PIC/CMI > 8  
→ CMI critique = 0.5



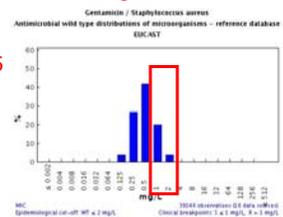
efficacité ↘  
toxicité ↗



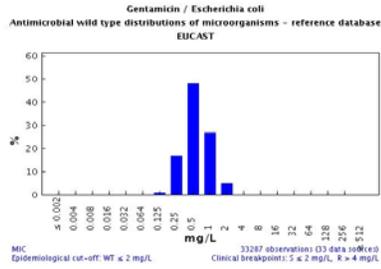
la science avance ...



et ces germes -là ?



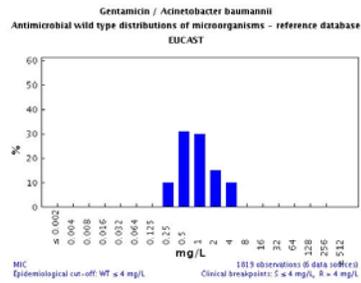
## Un regard critique sur les notices .....



Dose adéquate ?

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

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



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

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