

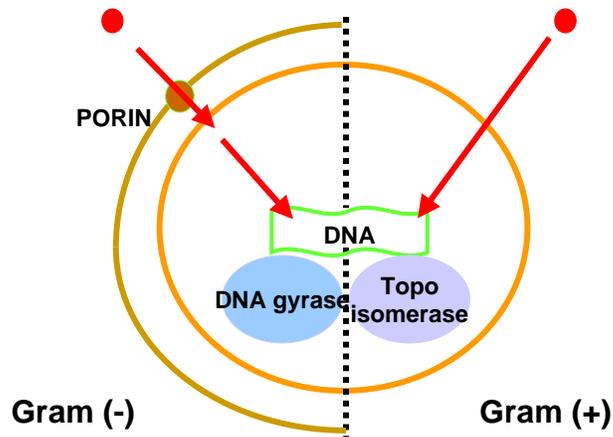
# ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA REPLICATION ET LA TRANSCRIPTION DES ACIDES NUCLEIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2233 – année 2011-2012

## FLUOROQUINOLONES

## Action antibactérienne des fluoroquinolones

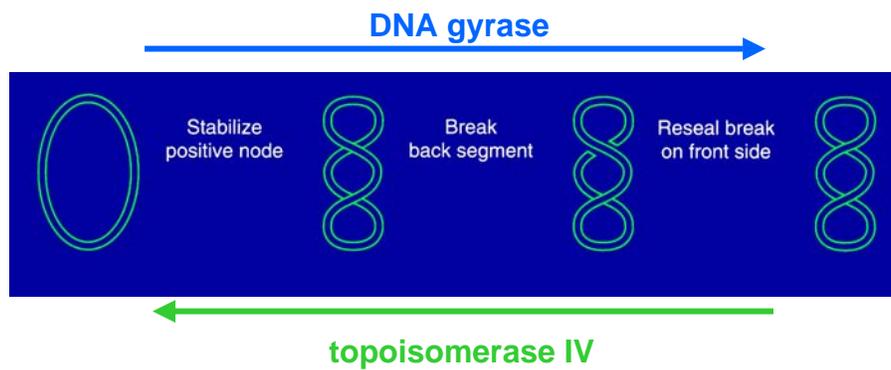


25/09/2011

06: Acides nucléiques

3

## Cibles des fluoroquinolones: les gyrases

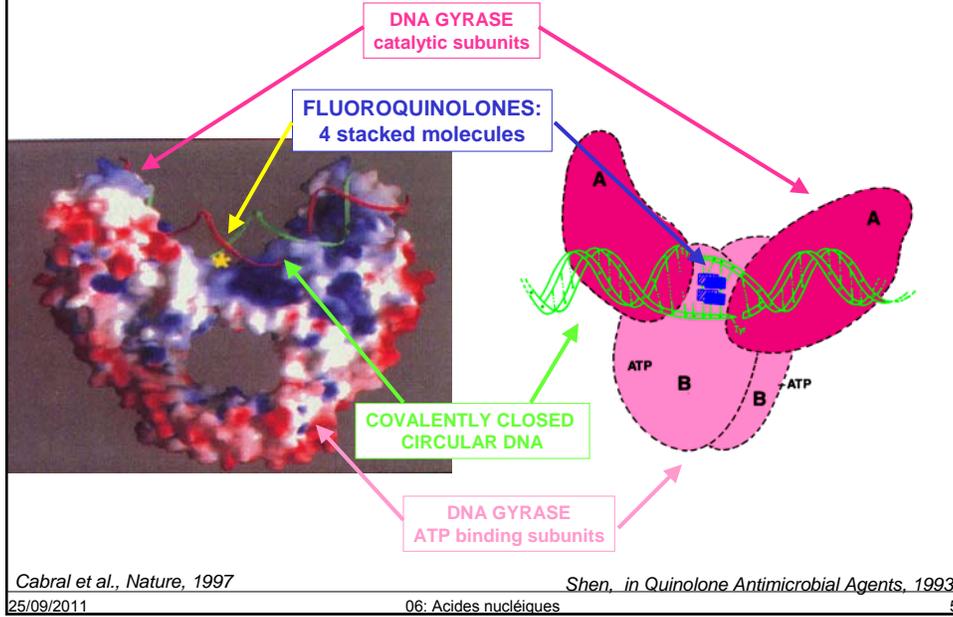


25/09/2011

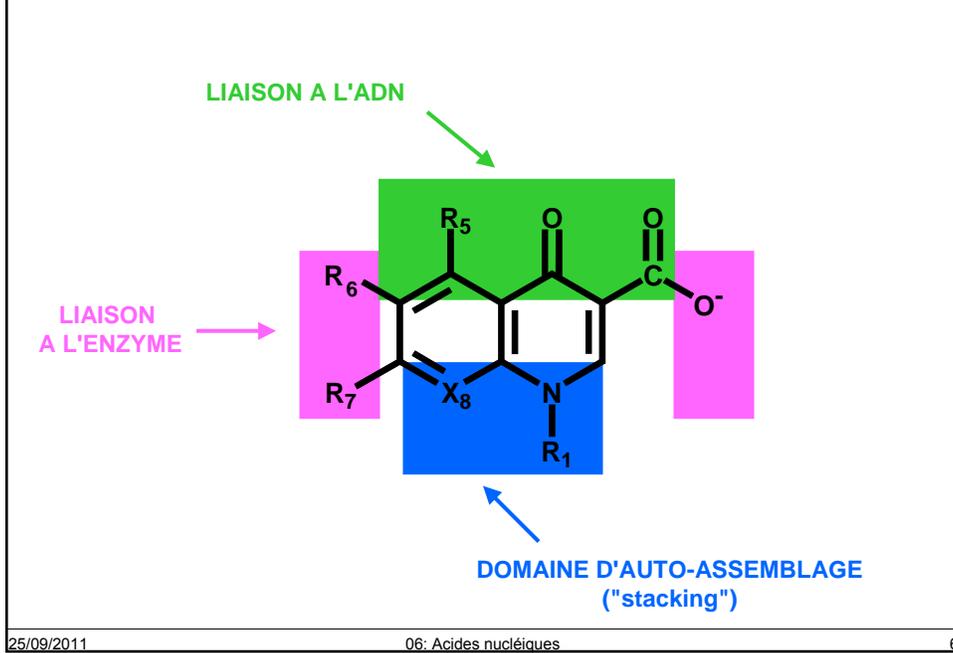
06: Acides nucléiques

4

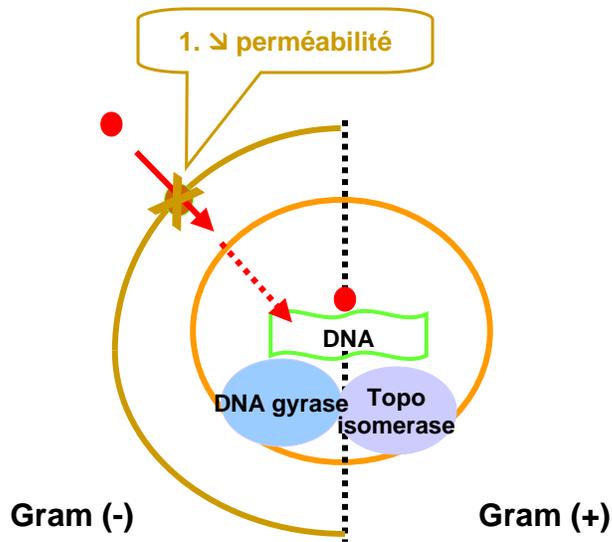
## Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN



## Pharmacophore des fluoroquinolones



## Mécanismes de résistance

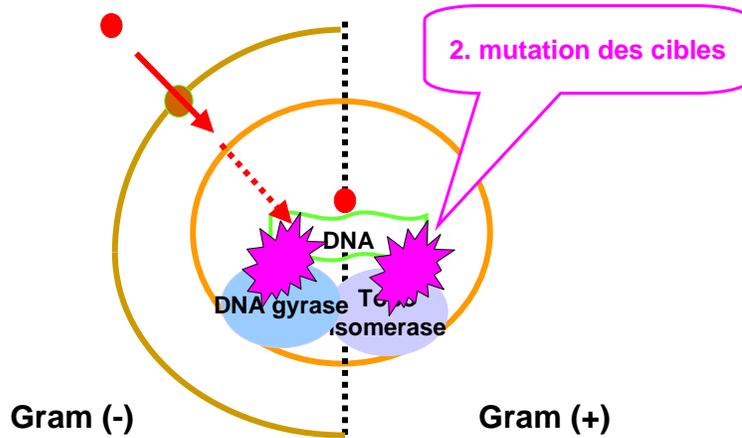


25/09/2011

06: Acides nucléiques

7

## Mécanismes de résistance

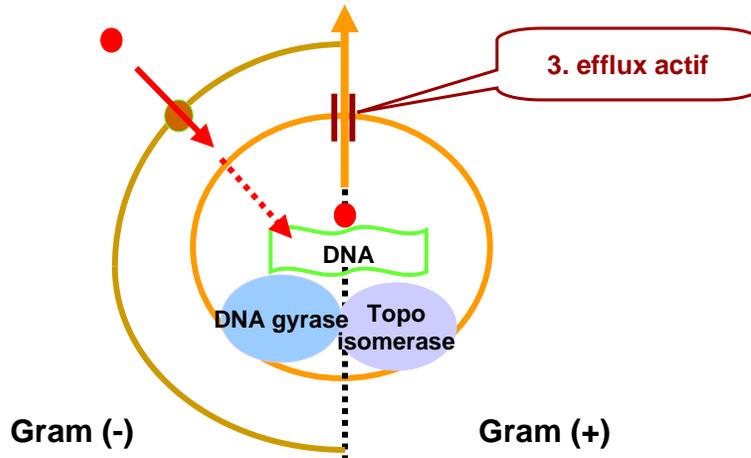


25/09/2011

06: Acides nucléiques

8

## Mécanismes de résistance

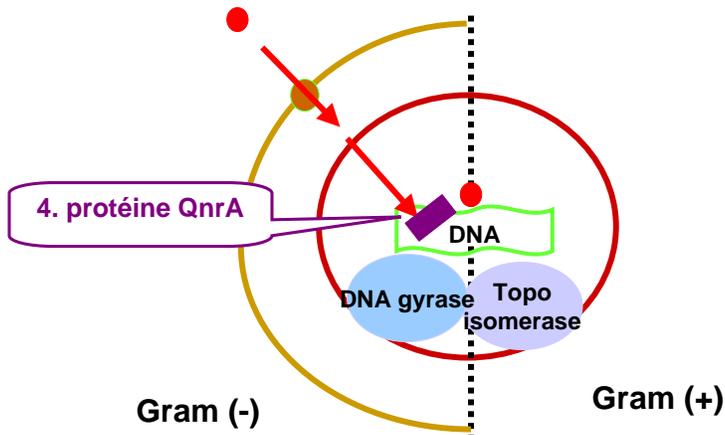


25/09/2011

06: Acides nucléiques

9

## Mécanismes de résistance



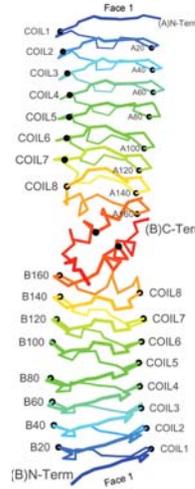
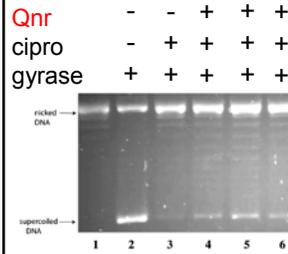
25/09/2011

06: Acides nucléiques

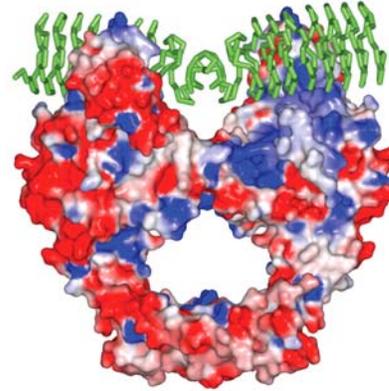
10

## Qnr, résistance par protection de la cible

Qnr restaure le surenroulement de l'ADN par la gyrase



en mimant la structure de l'ADN

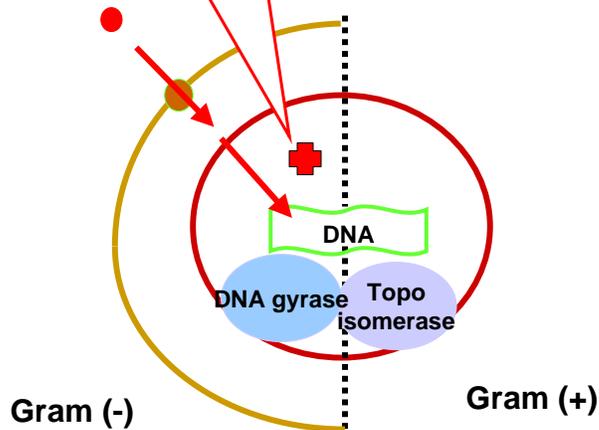


Tran et al, AAC (2005) 49:118-25.

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

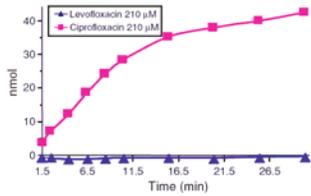
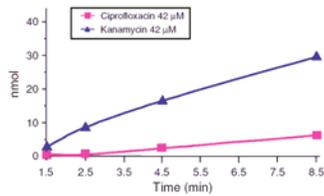
## Mécanismes de résistance

5. Inactivation de l'antibiotique

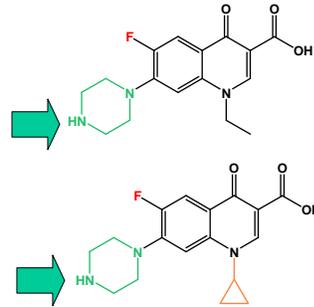


## Qnr, résistance par protection de la cible

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



Enzyme kinetics of AAC(6')-Ib-cr.  
Examples of acetylation rate comparisons for (a) kanamycin and ciprofloxacin and (b) levofloxacin and ciprofloxacin.

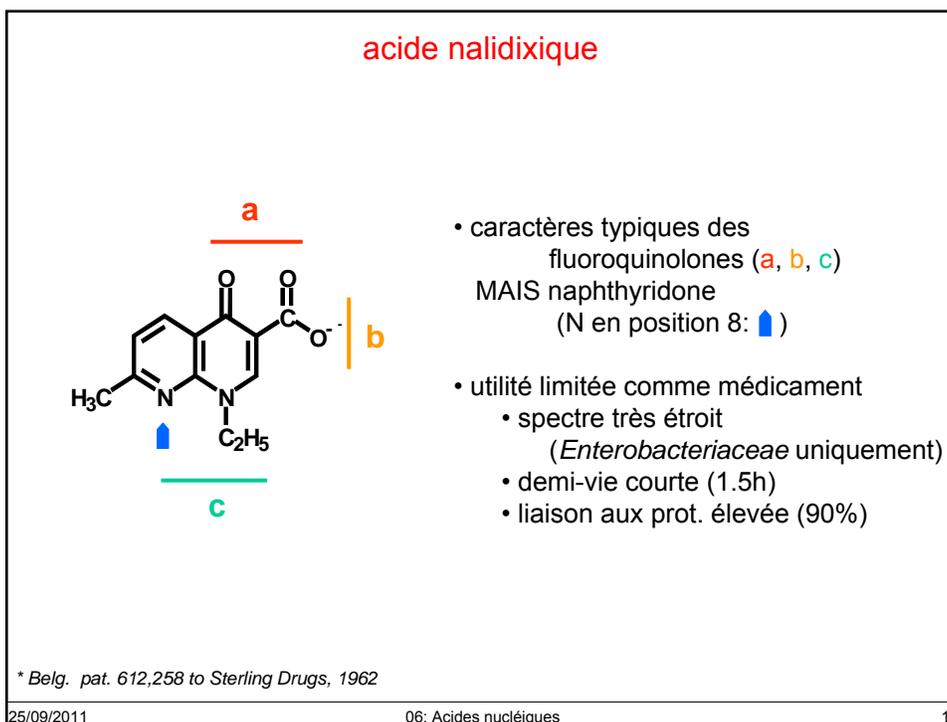
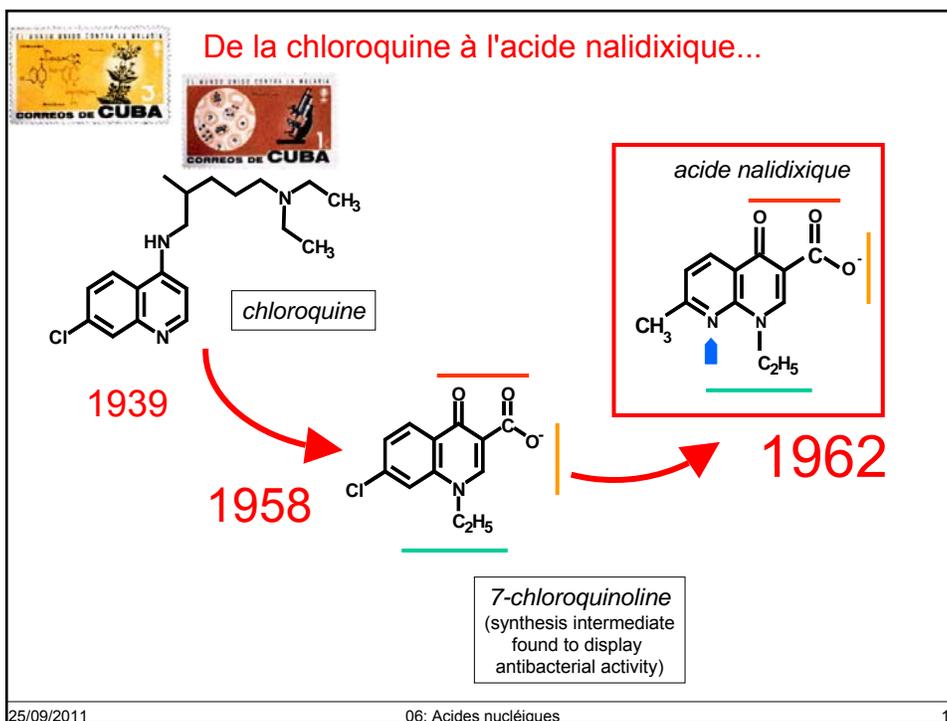


Résistance  
à la norfloxacine et  
à la ciprofloxacine

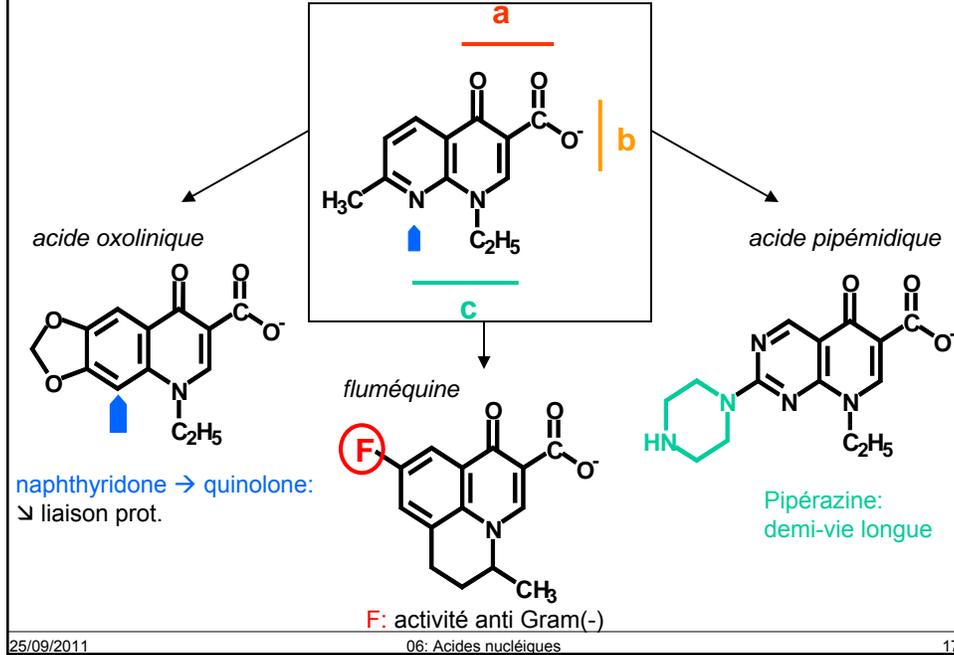
*Ribicsek et al, Nature Medicine (2005) 12: 83 - 88*

## Relations structure – activité ou la logique du développement

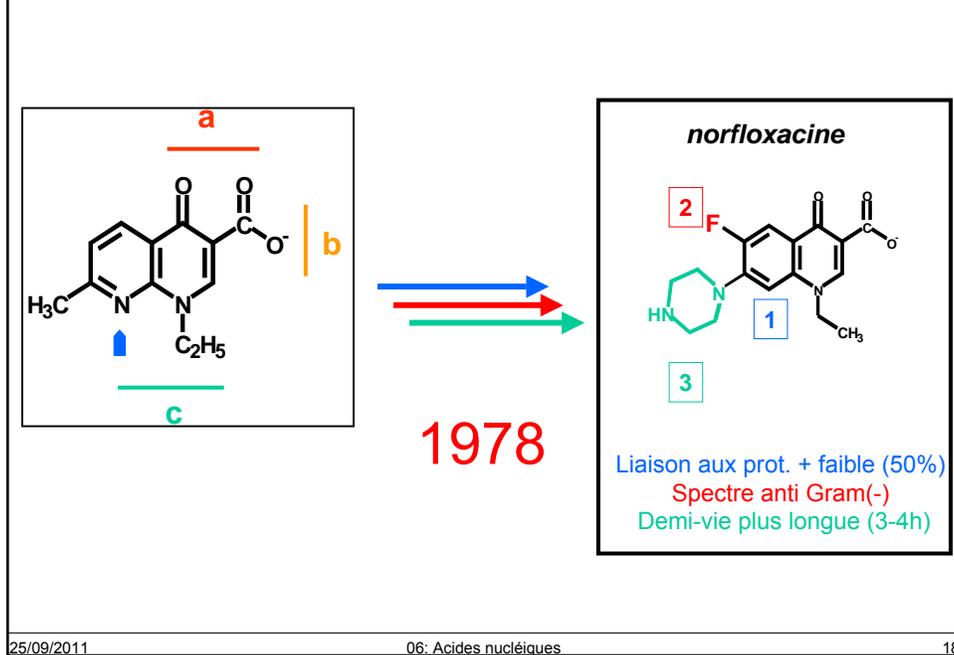




## De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



## De l'acide nalidixique vers les premières fluoroquinolones



## Logique du développement des fluoroquinolones

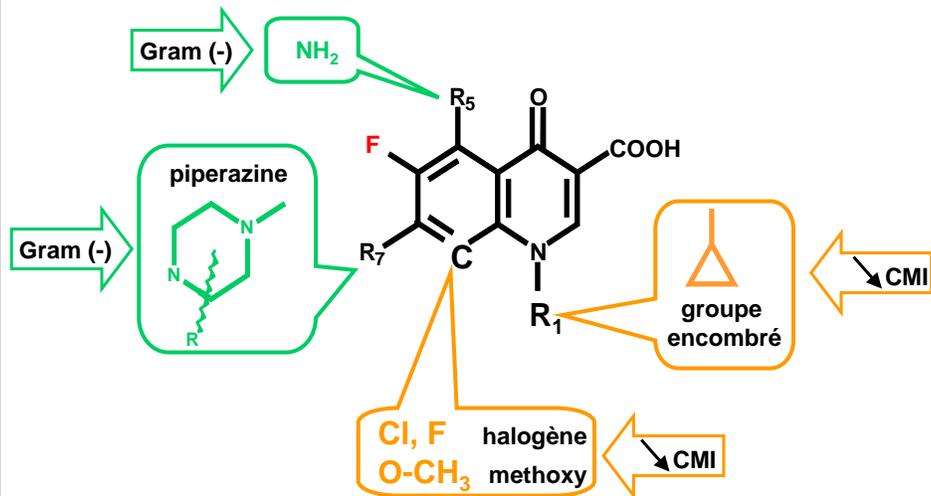


1<sup>ère</sup> génération:  
essentiellement  
anti Gram(-)

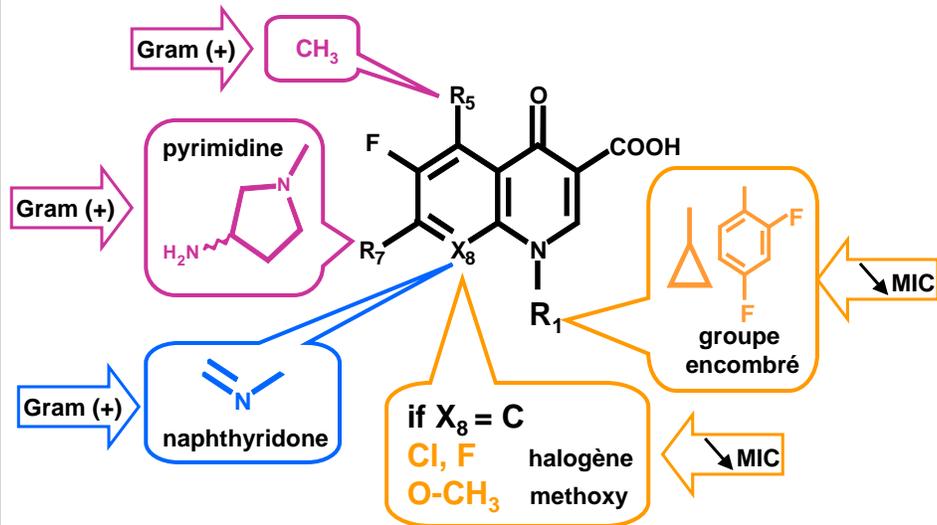
2<sup>ème</sup> génération:  
meilleure activité  
anti Gram(+)

3<sup>ème</sup> génération:  
essentiellement anti Gram(+)  
plus actives sur les anaérobies

## RSA – fluoroquinolones anti Gram(-)



## RSA – fluoroquinolones anti Gram(+)

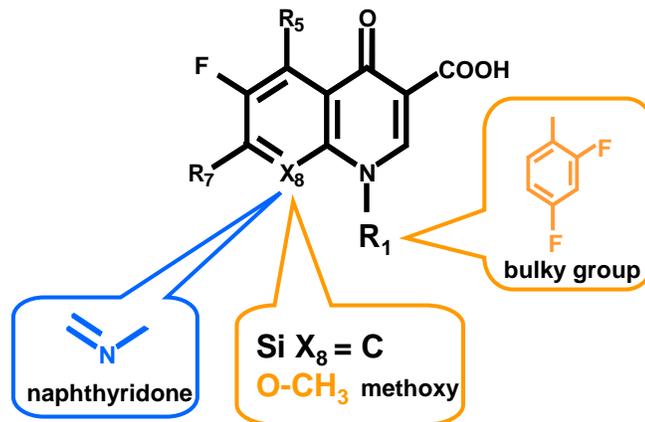


25/09/2011

06: Acides nucléiques

21

## RSA – fluoroquinolones anti-anaérobies

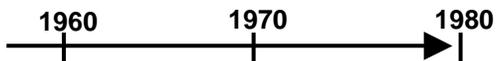


25/09/2011

06: Acides nucléiques

22

## fluoroquinolones "1ère génération"



- Acide Nalidixique
- acide oxolinique
- Cinoxacine
- acide pipemidique

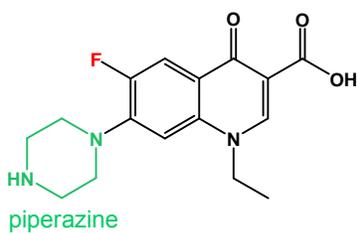
- **Norfloxacine**
  - **Pefloxacine**
  - **Ofloxacine**
  - **Ciprofloxacine**
  - Fleroxacine
  - Rufloxacine
- anti Gram (-)

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

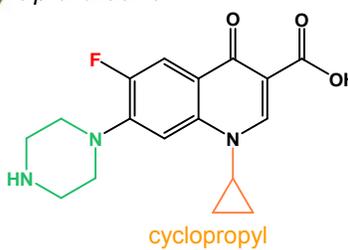
## fluoroquinolones "1ère génération"



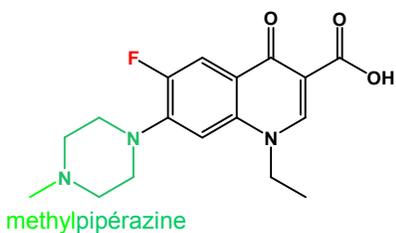
*norfloxacine*



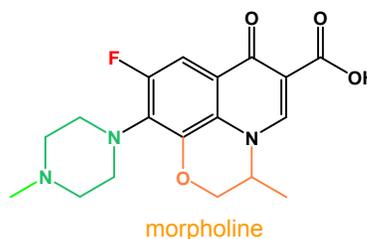
*ciprofloxacine*



*pefloxacine*

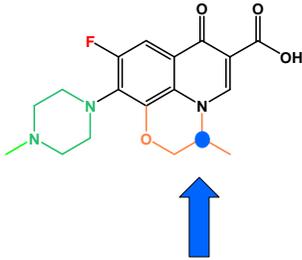


*ofloxacine*

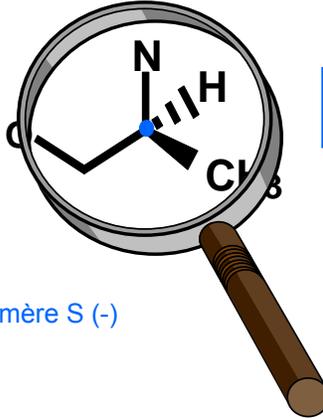


## De l'ofloxacin vers la levofloxacin...

L'ofloxacin est un mélange racémique



La forme active est l'isomère S (-)



La levofloxacin est  
L'isomère S (-)

25/09/2011

06: Acides nucléiques

25

## fluoroquinolones "1ère génération"



- Acide Nalidixique
- acide oxolinique
- Cinoxacin
- acide pipemidique

|                         | $t_{1/2}$ | activité |
|-------------------------|-----------|----------|
| • <i>Norfloxacin</i>    | 3-4 h     | ++       |
| • <i>Pefloxacin</i>     | 11 h      | +        |
| • <i>Ofloxacin</i>      | 6 h       | ++       |
| • <i>Ciprofloxacine</i> | 3-4 h     | +++      |
| • Fleroxacin            |           |          |
| • Rufloxacin            |           |          |
| • <i>Levofloxacin</i>   | 6 h       | ++++     |

2 X plus actif / gramme  
que l'ofloxacin

25/09/2011

06: Acides nucléiques

26

## Fluoroquinolones de 2ème génération



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

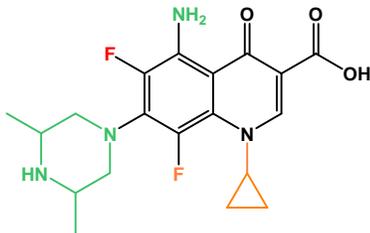
25/09/2011

06: Acides nucléiques

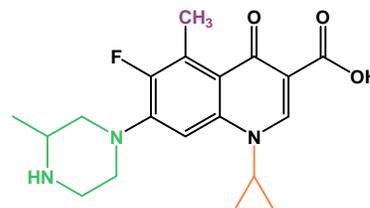
27

## Fluoroquinolones de 2ème génération

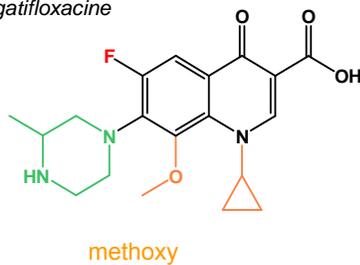
*sparfloxacin*



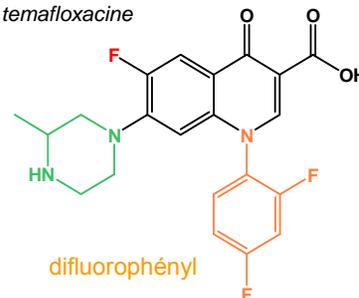
*grepafloxacin*



*gatifloxacin*



*temafloxacin*



25/09/2011

06: Acides nucléiques

28

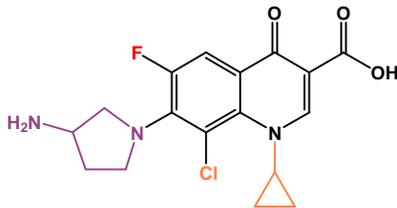
## Fluoroquinolones de 3ème génération



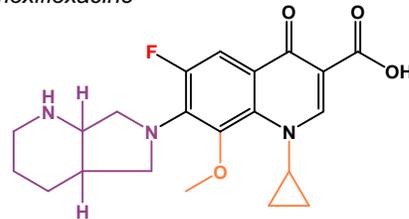
- **Clinafloxacin**
  - **Trovafloxacin**
  - **Moxifloxacin**
  - **Gemifloxacin**
- } anti-Gram (-)  
anti-Gram (+)  
anti-anaerobe

## Fluoroquinolones de 3ème génération

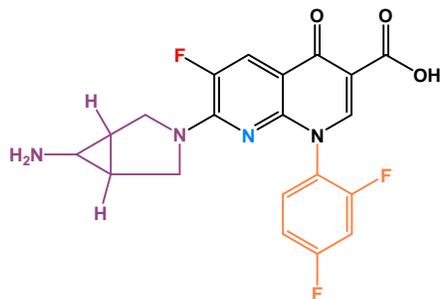
*clinafloxacin*



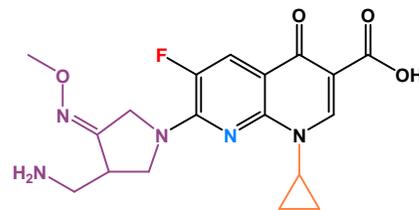
*moxifloxacin*



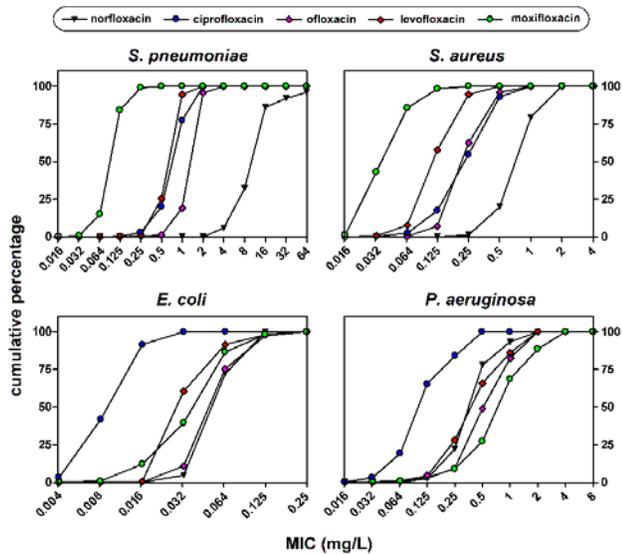
*trovafloxacin*



*gemifloxacin*



## Quelle molécule pour quelle bactérie ?



**moxi**  
 ↓  
 levo = 2x oflo ~ cipro  
 ↓  
 norflo

**cipro**  
 ↓  
 levo = 2x oflo  
 ~  
 norflo moxi

25/09/2011

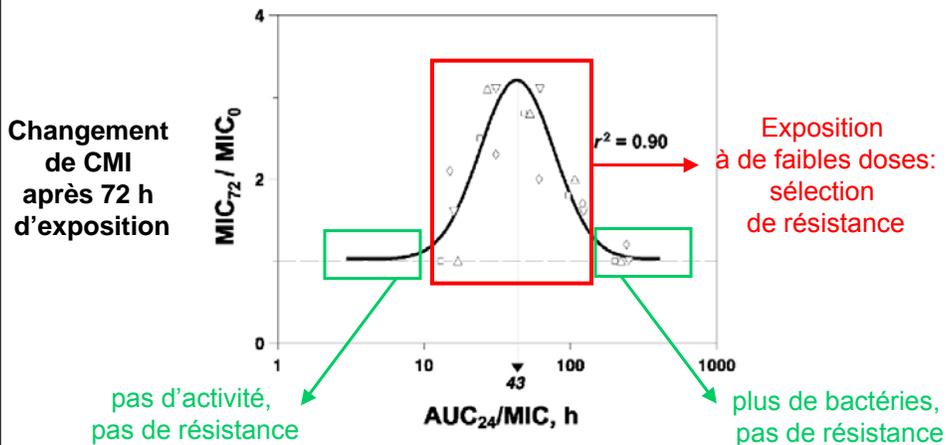
06: Acides nucléiques

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

25/09/2011

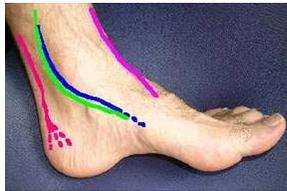
06: Acides nucléiques

32



## Principaux effets secondaires (1/2)

- génotoxicité CI femme enceinte
- phototoxicité / rash Soleil !
- inconfort digestif ; risque de diarrhée
- 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

25/09/2011

06: Acides nucléiques

33



## Principaux effets secondaires (2/2)

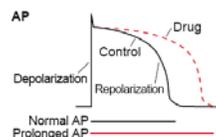
toxicité pour le système nerveux

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



- toxicité cardiaque:  
prolongation de l'intervalle QTc

Interactions  
médicamenteuses !



25/09/2011

06: Acides nucléiques

34

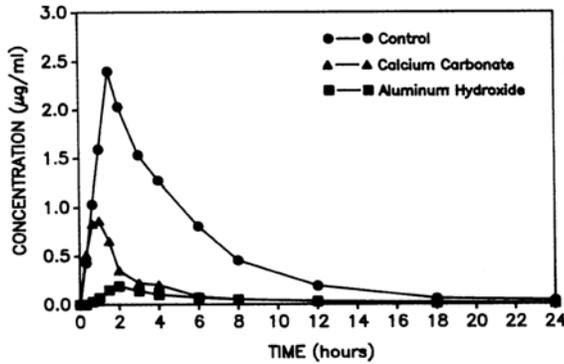


## Principales interactions médicamenteuses

- 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<sub>3</sub>  
C. + 600 mg Al(OH)<sub>3</sub>

| Treatment <sup>a</sup> | C <sub>max</sub><br>(µg/ml) | AUC <sub>0-24</sub><br>(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

25/09/2011

06: Acides nucléiques

35



## Principales interactions médicamenteuses

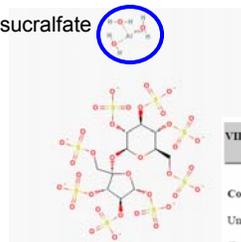
- formation de complexes avec les cations bi ou trivalents

Nombreux compléments alimentaires ou médicaments OTC

→ espacer les prises

Les sels cachés .....

sucralfate



VIDEX d.d.I. (BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM) | VII H

Composition qualitative et quantitative:

Un flacon contient 2 g de didanosine.

Forme pharmaceutique:

Poudre pour solution buvable.

Méthode de préparation:

Avant d'être administrée, la poudre doit être reconstituée comme décrit ci-dessous. Cette reconstitution nécessite l'utilisation d'un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium (Mg(OH)<sub>2</sub>) et de l'hydroxyde d'aluminium (Al(OH)<sub>3</sub>) ou de l'oxyde d'aluminium (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) comme agents tampons. Il faut attendre jusqu'à obtention d'une concentration finale de 10 mg/ml ou 5 mg/ml de didanosine.

25/09/2011

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

- inhibition CYP1A2

Théophylline

- risque d'hémorragie avec anticoagulants oraux (effet sur la flore)

- augmentation des effets secondaires en association avec d'autres médicaments

- prologation de l'intervalle QTc
- dysglycémie (gatifloxacine!) avec hypoglycémiant
- toxicité nerveuse avec AINS
- tendinopathies avec corticoïdes

25/09/2011

06: Acides nucléiques

37

## 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<sup>a,c</sup>

| Drug <sup>d</sup>                       | Blocks $I_{Kr}$ | Prolongs QT interval | TdP reported   | Induces EADs   | Increases dispersion of repolarization <sup>e</sup> |
|---|-----------------|----------------------|----------------|----------------|---|
| <b>Anti-arrhythmics</b>                 |                 |                      |                |                |   |
| Almokalant                              | +               | +                    | +              | +              | +   |
| Amiodarone                              | +               | +                    | +              | -              | ±   |
| Azimilide                               | +               | +                    | +              | +              | +   |
| Dofetilide                              | +               | +                    | +              | +              | +   |
| Ibutilide                               | +               | +                    | +              | +              | +   |
| Quinidine                               | +               | +                    | +              | +              | +   |
| D-Sotalol                               | +               | +                    | +              | +              | +   |
| <b>Antihistamines</b>                   |                 |                      |                |                |   |
| Astemizole                              | +               | +                    | + <sup>f</sup> | +              | +   |
| Terfenadine                             | +               | +                    | + <sup>f</sup> | +              | +   |
| <b>Antibiotics</b>                      |                 |                      |                |                |   |
| Erythromycin                            | +               | +                    | + <sup>f</sup> | +              | +   |
| Clarithromycin                          | +               | +                    | + <sup>f</sup> | +              | +   |
| <b>Ca<sup>2+</sup> channel blockers</b> |                 |                      |                |                |   |
| Diltiazem                               | +               | ±                    | -              | -              | -   |
| Verapamil                               | +               | ±                    | -              | -              | -   |
| Mibefradil                              | +               | +                    | +              | +              | -   |
| Bepidil                                 | +               | +                    | +              | +              | +   |
| <b>Psychotherapeutics</b>               |                 |                      |                |                |   |
| Sertindole <sup>g</sup>                 | +               | +                    | +              | + <sup>h</sup> | +   |
| Droperidol                              | +               | +                    | +              | +              | ?   |
| Fluoxetine <sup>i</sup>                 | +               | ±                    | + <sup>f</sup> | -              | ?   |
| <b>Miscellaneous</b>                    |                 |                      |                |                |   |
| Cisapride                               | +               | +                    | + <sup>f</sup> | +              | +   |
| Sodium pentobarbital                    | +               | +                    | -              | -              | -   |
| Ketanserin                              | +               | +                    | +              | +              | +   |

<sup>a</sup>Many drugs known to cause torsade de pointes (TdP), prolong the QT interval and inhibit the rapid component of the delayed rectifier K<sup>+</sup> 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.

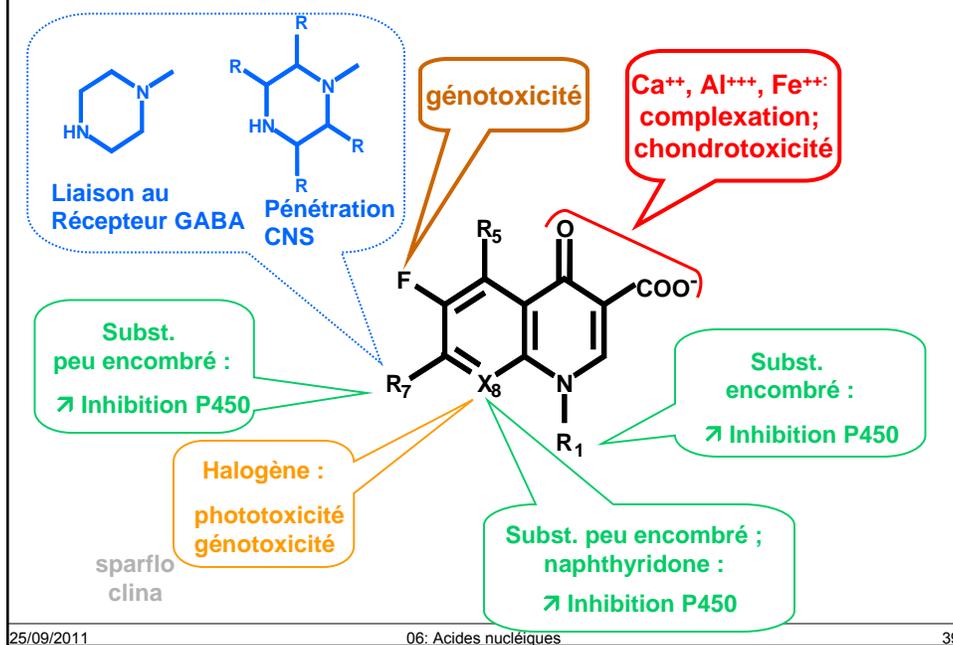
Balardinelli et al, TIPS (2003) 24:619-625

25/09/2011

06: Acides nucléiques

38

## RSA ~ effets secondaires



## Effets secondaires ayant mené à un retrait du marché

Pourquoi ?

### Effets secondaires fréquents

Molécules à meilleur indice thérapeutique disponibles

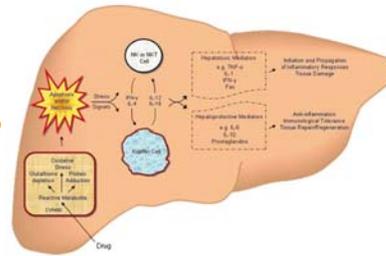
### Effets secondaires rares mais graves (< 0.01 % des patients)

Nb de patients moyen enrôlé dans les études cliniques I / II / III:  
 quelques centaines – milliers ...



## Effets secondaires ayant mené à un retrait du marché

|               |  |
|---------------|--|
| pefloxacin    | chondrotoxicité: 14 %<br>tendinites: 2.8 %                         |
| sparfloxacin  | rash : >10 %   |
| grepafloxacin | troubles digestifs > 10 %<br>prolongation intervalle QTc > 10 msec |
| gatifloxacin  | hypoglycémies  |
| temafloxacin  | hémolyse < 0.02 %  |
| clinafloxacin | rash : 4 %<br>hypoglycémies  |
| trovafloxacin | toxicité hépatique 0.006%  |



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

## Propriétés pharmacocinétiques



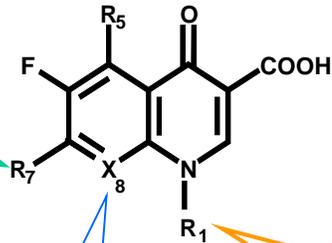
|   |  |  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Absorption</b></li> </ul>   | <p>bonne biodisponibilité orale</p> <p>MAIS formation de complexes non résorbés avec les ions-tri valents</p>                    | <p style="color: blue;">Interaction avec aliments et médicaments</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Distribution</b></li> </ul> | <p>distribution large, pénétration dans le SNC</p> <p>accumulation cellulaire</p> <p>fixation aux cartilages</p>                 | <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">effets secondaires</div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">indications intracell.</div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">effets secondaires</div>                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elimination</b></li> </ul>  | <p>élimination essentiellement rénale</p> <p>métabolisme hépatique partiel</p> <p>t<sub>1/2</sub> variable selon la molécule</p> | <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">effets secondaires indic. urinaires</div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Interactions médic. via CYP450</div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">administration 1-3X/jour</div> |

## RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

Subst. encombré :

↗  $t_{1/2}$

↗ Pénétration SNC



Naphthyridone :

↗ biodisponibilité



↗  $V_d$

25/09/2011

06: Acides nucléiques

43

## RSA ~ propriétés pharmacocinétiques

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

\* Si CMI élevées...

25/09/2011

06: Acides nucléiques

44

## Indications des fluoroquinolones pour un usage raisonné

### Molécules de 1ère génération: infections à Gram(-)

- infections urinaires
- infections à *Pseudomonas*
- infections intracellulaires à germes sensibles  
(*Legionella, Chlamydia, Salmonella*)
- maladies sexuellement transmissibles
- infections des voies digestives  
usage à éviter
  - en raison de la réabsorption de l'antibiotique qui réduit la concentration dans le tube digestif et favorise l'émergence de résistances;
  - du large spectre qui induit des modifications de flore
- prophylaxie
  - de la méningite à méningocoque
  - de la chirurgie transurétrale
  - des infections chez les neutropéniques.



25/09/2011

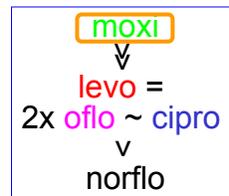
06: Acides nucléiques

45

## Indications des fluoroquinolones 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  $\beta$ -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



25/09/2011

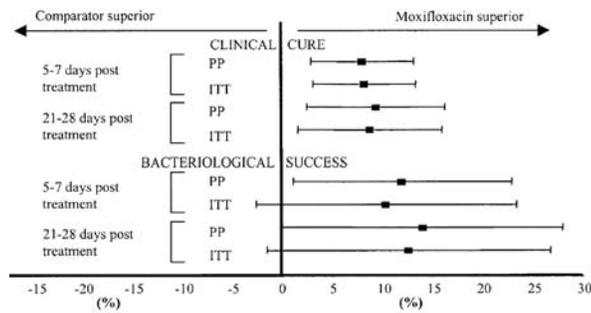
06: Acides nucléiques

46

## 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.

25/09/2011

06: Acides nucléiques

47

## des exemples d'ordonnance ....

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

Madame C.B.

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

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

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

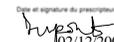
48 € 4,90  
96 € 7,90

25/09/2011

06: Acides nucléiques

48

## des exemples d'ordonnance ....

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
|  |  | Nom et prénom du prescripteur<br>Dr A. Dupont  |  |
| A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR   |  |  |  |
| Nom et prénom du bénéficiaire<br>Monsieur B.C.                                    |  | 70 ans<br>Antécédents connus:<br>hypertension, bronchite chronique   |  |
| Révisé à la signature du combiné  |  | R/ levofloxacine<br>dt 1 bte co 500 mg<br>S/ 1 co / jour pdt 10 jours  |  |
| Exacerbation de bronchite ?   |  | Risques d'interactions ?   |  |
| Dr A. Dupont<br>Av. Mounier 1<br>1200 Bruxelles<br>02/771.00.00<br>OM 3456        |  | Date et signature du prescripteur<br><br>02/12/2008<br>Délivrable à partir de la date précisée ou à partir de: 02/12/2008 |  |
| PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS   |  |  |  |

corticoïdes  
de façon régulière ?

25/09/2011

06: Acides nucléiques

49

## Risque d'effet secondaire accru ?

|   |   |  |  |  |  |   |
|---|---|--|--|--|--|---|
|    | PLAN / LE CBIP / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE |  |  |  |  |  Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.   |
|   | Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique              |  |  |  |  |   |
| Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Chercher  |   |  |  |  |  |   |
| Folia Pharmacotherapeutica  |   |  |  |  |  | Ouvrir avec    |
| Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance, Juillet 2002   |   |  |  |  |  |   |
| <b>Tendinites et ruptures tendineuses liées à la prise de lévofloxacine</b>   |   |  |  |  |  |   |
| 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 <a href="#">Folia d'août 2001</a> 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 différents 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 <a href="#">Folia de janvier 2001</a> ].  |   |  |  |  |  |   |
| 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.  |   |  |  |  |  |   |

25/09/2011

06: Acides nucléiques

50

# ANSAMYCINES

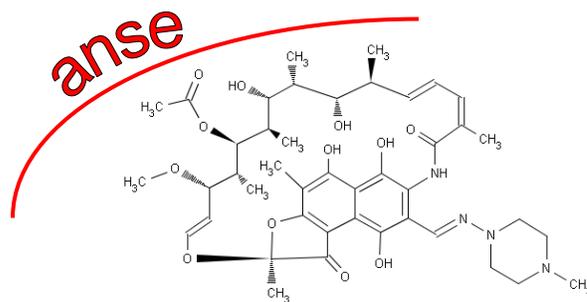
25/09/2011

06: Acides nucléiques

51

## La rifampicine

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



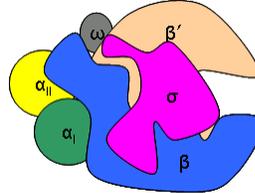
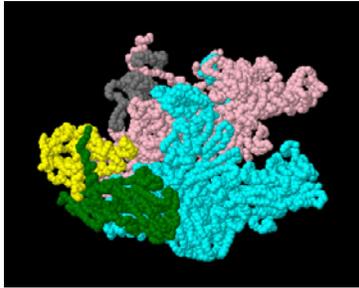
Ce médicament a révolutionné le traitement de la tuberculose, ce qui a valu le " Prix Galien for Pharmaceutica" à ses découvreurs

25/09/2011

06: Acides nucléiques

52

## Cible pharmacologique: ARN polymérase



### Enzyme formée de 5 sous-unités:

- $\alpha_1$   $\alpha_{II}$  – nécessaires à la liaison de l'ADN et à l'assemblage
- $\beta$   $\beta'$  - nécessaires à la liaison de l'ADN et à la catalyse.
- $\omega$  – stabilise la liaison de  $\beta'$
- $\sigma$  – forme l'holoenzyme.

25/09/2011

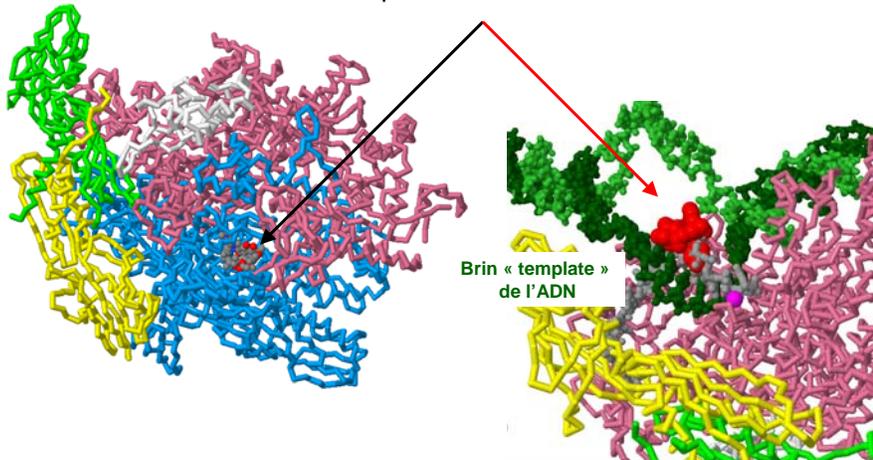
06: Acides nucléiques

53

## Inhibition de l'ARN polymérase par la rifampicine

La rifampicine se lie à la sous-unité  $\beta$  → 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>

25/09/2011

06: Acides nucléiques

54

## 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)

25/09/2011

06: Acides nucléiques

55

## Limitations sévères à son usage ...

### Résistance très fréquente :

Mutation de l'ARN polymérase : 1/10<sup>6</sup>

Tout foyer infectieux contient > 10<sup>6</sup> 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  
(contraceptifs oraux!)



### 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...

25/09/2011

06: Acides nucléiques

56