

Aminosides, Sulfamides, Imidazolés.

DIU Stratégies thérapeutiques

5 janvier 2007

Florence Ribadeau Dumas
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Necker Enfants Malades

Classification des antibiotiques selon la cible

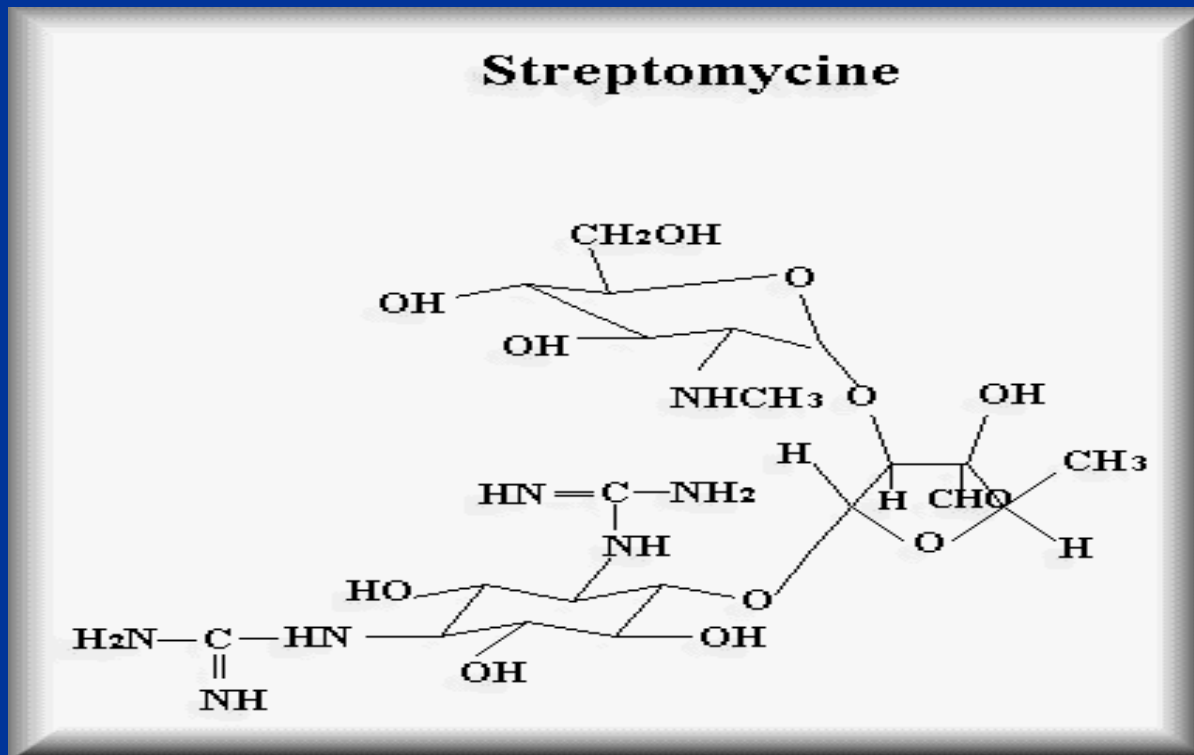
- 1ère Cible=Paroi
 - β lactamines, fosfomycine, glycopeptides
- 2^{ème} cible = la membrane
 - Polymixines (Colistine ®), gramicidine et tyrocidine (Bacitracine ®)
- 3^{ème} cible=le ribosome
 - **Aminosides**, « MLS », phénicolés, tétracyclines, Ac fusidique, oxazolidinones
- 4^{ème} cible= blocage de l'ARN polymérase
 - rifamycine
- 5^{ème} cible= l'ADN
 - FQ, **produits nitrés**
- 6^{ème} cible= synthèse de l'acide folique
 - **Sulfamides**, triméthoprime

Classification des antibiotiques selon les paramètres PK/PD

- Concentration-dépendants
 - aminosides, FQ, métronidazole
 - $\Rightarrow C_{max}/CMI$
- Temps-dépendants
 - β lactamines, glycopeptides, macrolides, lincosamides
 - $\Rightarrow T(\%24h) > CMI$

Les aminosides: Molécules

- Découverte en 1944 par Walksman
- 1^{er} antituberculeux



Les aminosides

Molécules

- Amikacine Amiklin® Inj 200 mg
- Gentamicine Gentalline ® Inj 40,80,160 mg
- Netilmicine Nétromycine ® Inj 100 et 150 mg
- Kanamycine Kamycine ® Inj 1g
- Tobramycine Nebcine ® Inj 75 mg
- Isépamycine Isepalline ® Inj 500 mg

- Néomycine Néomycine ® Diamant Collyre
- Mupirocine Bactroban ® Pommade nasale

- Apparentée aux aminosides: Spectinomycine Trobicine ®

Les aminosides

Mécanisme d'action

- Bactéricide
- Pénétration active dans les bactéries à travers canaux de porines jusqu'à l'espace périplasmique
- Perturbation de la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur la sous unité 30S des ribosomes=> altération de la membrane bactérienne

Les aminosides

Pénétration tissulaire

- Absorption par le tube digestif <1%
 - => voie IV lente ou IM uniquement
 - Inefficacité sur salmonelles ou germes dans la lumière intestinale
- Distribution essentiellement extracellulaire: fortes concentration dans le rein et l'endolymphe et périlymphe de l'oreille interne.
- Mauvaise diffusion dans le LCR (concentration dans le LCR<10% de celle du plasma), les sécrétions bronchiques et la bile.
- Pas de diffusion dans les tissus graisseux => adaptation de posologie devrait tenir compte uniquement de la masse maigre
- Elimination principalement urinaire (>80% pour GNAT)

Les aminosides

Spectre

- BGN aérobies, *E Coli*, *Protéus*, *Klebsiella pneumoniae*, pyocyaniques
- Certains Gram + tels le staph mais devient R (sauf peut-être amikacine), bacille gram +
- Peu ou pas actifs sur les anaérobies
- Activité antituberculeuse pour l'amikacine et la streptomycine
- Inefficaces sur les pneumocoques, streptocoques et méningocoques

Les aminosides

Principales indications curatives

- Infections graves, à BGN, à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Staphylococcus sp.* ou tout autre germe présumé sensible en association avec une β lactamine, en particulier dans leurs manifestations :
 - rénales, urologiques et génitales,
 - septicémiques et endocardiques,
 - méningées,
 - respiratoires,
 - cutanées (staphylococcie cutanée maligne de la face),
 - articulaires.
- Endocardite à *streptocoques* (si R de bas niveau)
- Septicémie à *listéria*
- Neutropénie fébrile en traitement probabiliste

Les aminosides

Indications prophylactiques

- **Prophylaxie des infections postopératoires :**
 - urologique (résections endoscopiques de prostate, tumeurs endovésicales)
 - allergiques aux β lactamines:
 - digestive sous mésocolique en association à un imidazolé ou à la clinda ;
 - chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association à la clinda ;
 - chirurgie gynécologique en association à la clinda ;
 - amputation de membre en association à la clinda.
- **Prophylaxie médicale :**
 - de l'endocardite infectieuse au cours des interventions urologiques et digestives, en association à l'amox, ou à un glycopeptide en cas d'allergie aux β lactamines.

Les aminosides

Indications particulières

- *Nétromicine* : prophylaxie des infections postopératoires pour les résections transurétrales de prostate
- *Streptomycine* :
 - tuberculoses très bacillifères ou en cas de résistance à l'un des autres antituberculeux et toujours en polychimiothérapie;
 - brucellose, tularémie, peste.
- *Trobicine (spectinomycine)*
 - urétrites gonococciques chez l'homme
 - cervicites gonococciques chez la femme.

Les aminosides

Pharmacocinétique

- Bactéricidie marquée et rapide (dès la 1^{re} heure) dose-dépendante
- Synergie avec: β lactamines, FQ, fosfo, ac fusidique, rifam, GP, macrolides, synergistine
- $t_{1/2}$ vie \simeq 2 h
- Espacer les injections en cas d'IR
- Liaison protéique $<10\%$ pour GNAT
- Activité diminuée en milieu acide
- Effet post antibiotique marqué (entérobact $>$ SA $>$ pyo)
sf chez le neutropénique

Les aminosides

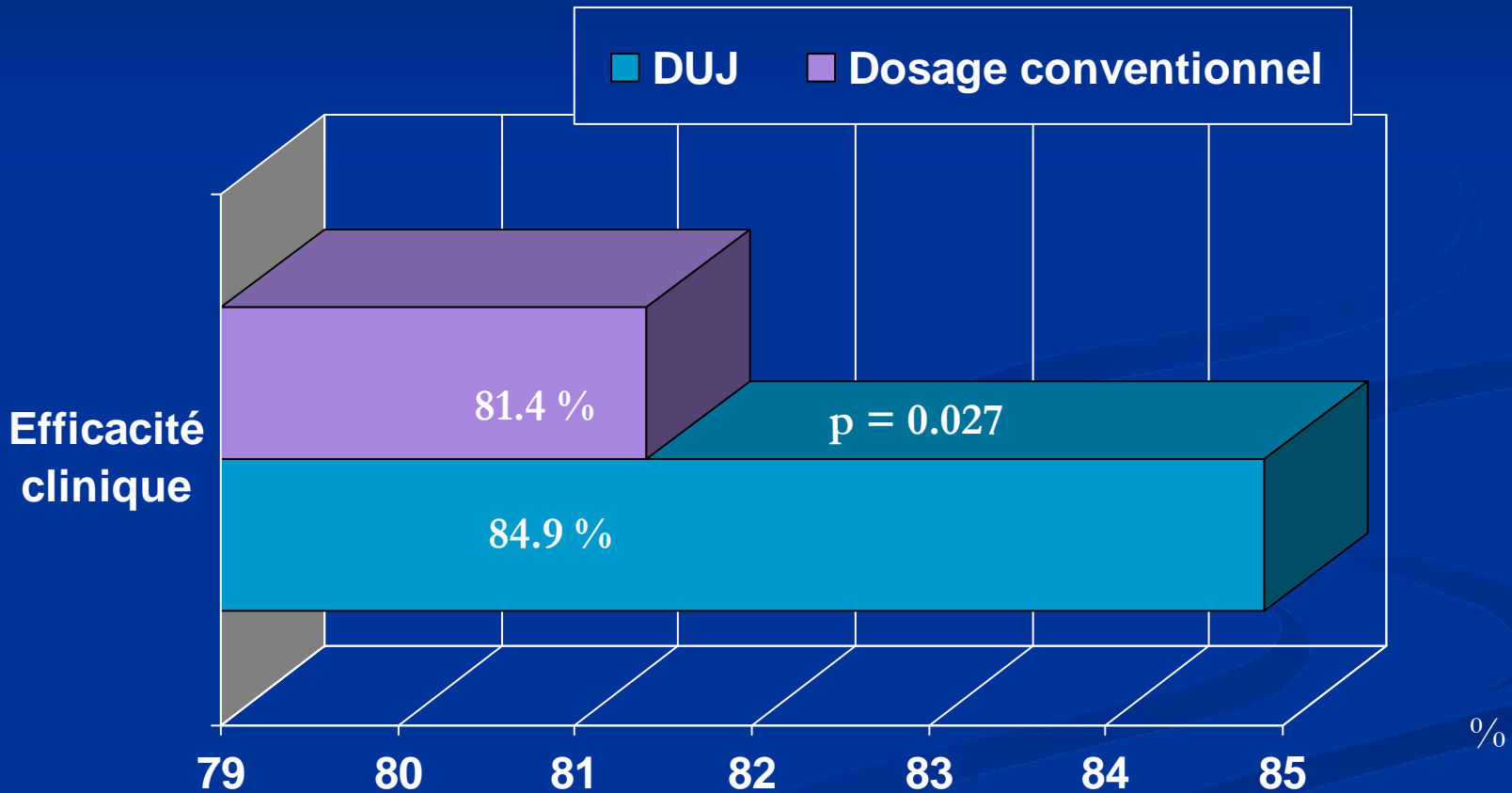
DUJ- Efficacité-Tolérance

- **9 meta-analyses publiées entre 1995 et 1997**
 - Galloe AM *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995;48,39-43
 - Blaser J *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995;14,1029-38
 - Hatala R *Ann. Intern. Med.* 1996;124,717-25
 - Barza M *BMJ.* 1996;312,338-45
 - Ferriols-Lisart R *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1996;53,1141-50
 - Munckhof WJ *J. Antimicrobial Chemother.* 1996;37,645-63
 - Bailey TC *Clinical Infect. Dis.* 1997;24,786-95
 - Ali MZ *Clinical Infect. Dis.* 1997;24,796-809
 - Hatala R *Clinical Infect. Dis.* 1997;24,810-5.
- **40 études et moins de 3500 patients**
- **Nétilmicine, amikacine, gentamicine**

Les aminosides

DUJ-Efficacité clinique*

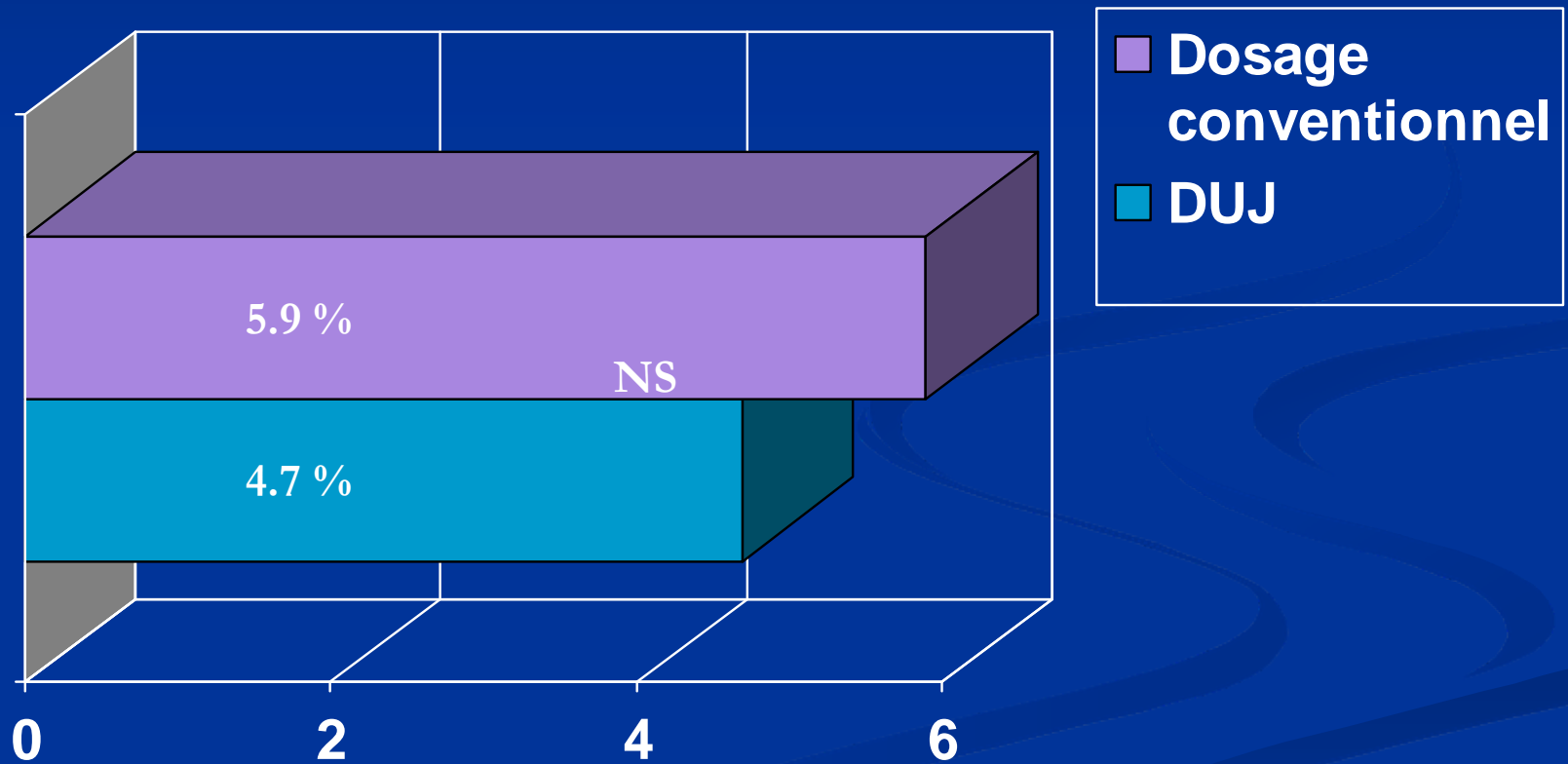
* 2821 patients (19 études);



Les aminosides

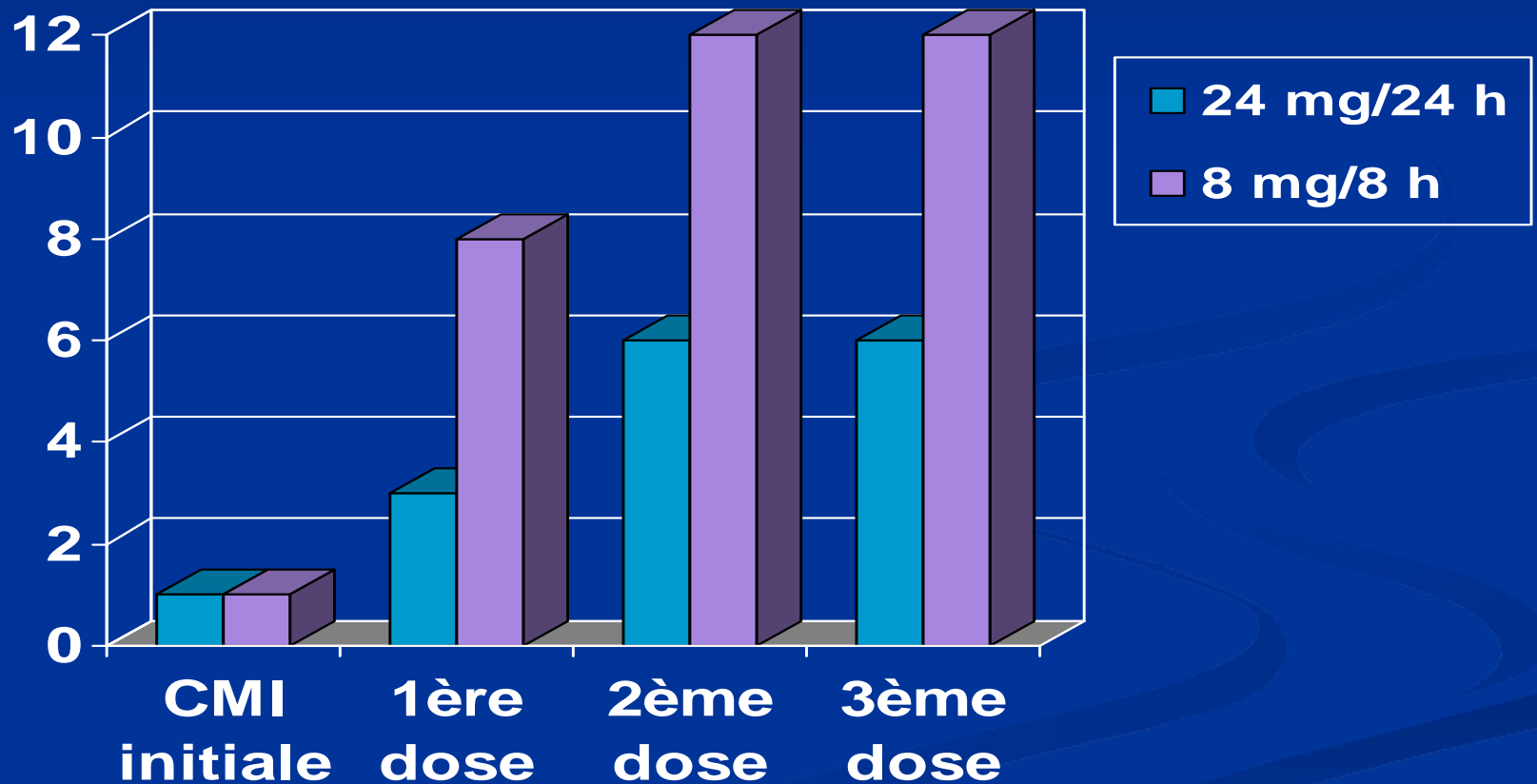
DUJ-Néphrotoxicité

15 études, 2305 patients



La résistance adaptative

CMI. Modèle statique *in vitro*



D'après Karlowsky et al, JAC, 1994, 33, 937-42

Les aminosides

Rationnel de la prescription en DUJ

- Bactéricidie importante et concentration dépendante
- Effet post antibiotique prolongé et concentration dépendant
- Résistance adaptative
 - =phén réversible de diminution de la perméabilité des bactéries aux AG
 - durée de 8-24h selon espèces: pyo>Coli
- Toxicité moindre
- Coûts journaliers moindres

Les aminosides

DUJ: indications validées par l'AMM

- Adultes <65 ans
- A fonction rénale normale
- En l'absence de neutropénie
- Pour les infections à gram- à l'exclusion des *pyo* et des *seratia*

Les aminosides

Modalités d'administration:

Dose de charge

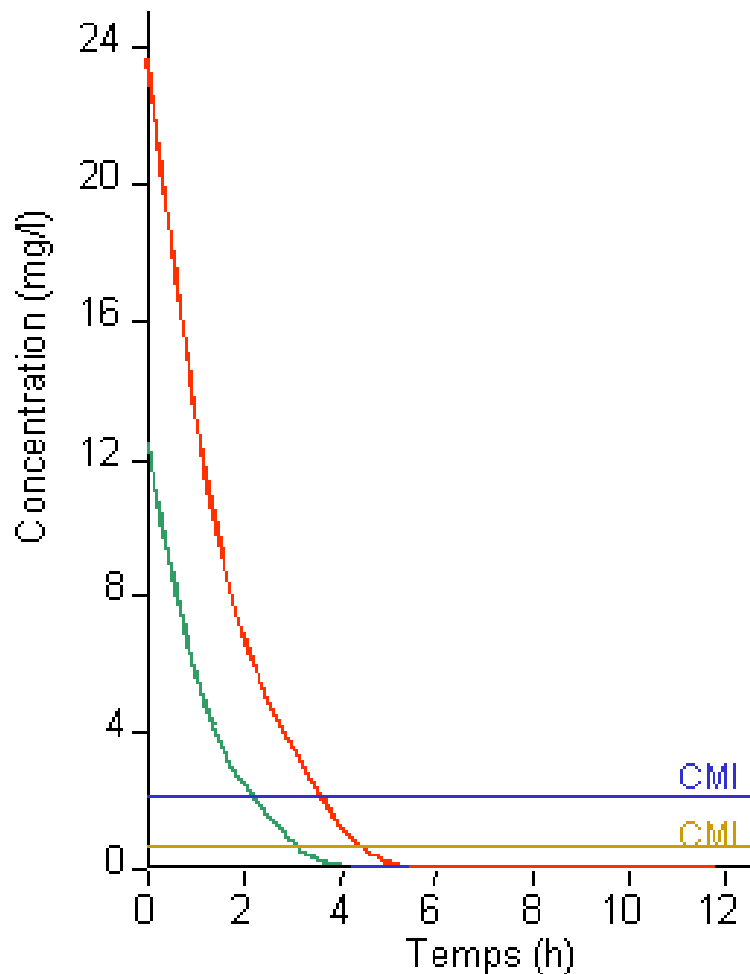
- But: obtenir dès la 1^R dose un pic de concentration sérique élevé
- Le pic de concentration sérique est:
 - Proportionnel à la dose administrée
 - Inversement proportionnel au Vd de l'aminoside

Cas d'augmentation du Vd :

-oedèmes localisés (ascites, épanchements pleuraux)
choc septique ou hémorragique
polytraumatisme
ventilation assistée
SDRA
Défaillance multiviscérale
mucoviscidose
hémopathies malignes
insuffisance cardiaque
brûlures étendues
consommation de drogue par voie IV
malnutrition

Les aminosides

Modalités d'administration



Dose 1: 3 mg/kg - 1x/jour

CMI = 2 → pic/CMI ~ 6



CMI = 0.5 → pic/CMI ~ 24



Dose 2: 6 mg/kg - 1x/jour

CMI = 2 → pic/CMI ~ 12



CMI = 0.5 → pic/CMI ~ 48



Les aminosides

Modalités de prescription

	Dose de charge	
	SFAR*	Posologies
Gentamicine	5 mg/kg	3-7 mg/kg
Nétilmicine	5 mg/kg	4-7 mg/kg
Tobramycine	5 mg/kg	3-7 mg/kg
Amikacine	20 mg/kg	15-25 mg/kg

* Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. 9/04.
SFAR

Les aminosides

Surveillance des concentrations sériques

	Pic (DUJ)**	Pic (DMJ)**	Vallée***
Gentamycine	15-25	6-8	<2
Nétilmycine	15-25	8-10	<2
Tobramycine	15-25	10-12	<2
Amikacine	40-60	20-25	<5

** 30 min après la fin d'une perfusion de 30 min (dès la 1^{re} injection)

*** immédiatement avant l'administration suivante

Les aminosides

Effets secondaires

- Toxicité rénale (nécrose tubulaire le + svt réversible à l'arrêt)
 - Protéinurie, leucocyturie, IRA à diurèse conservée
 - Intérêt de la créat et des bandelettes urinaires de dépistage
 - Cut-off à 7j*
- Ototoxicité
 - Atteintes vestibulaires: (précède généralement l'atteinte cochléaire, réversibles)
 - Atteintes cochléaires: accouphènes, hypoaccousie (-> surdité définitive)
 - Mutation A1555G identifiée comme facteur majeur de susceptibilité cochléaire aux aminosides (transmise par les femmes en Asie et Moyen Orient)
 - Possible avec gouttes auriculaires contenant aminosides
 - FdR: dose quotidienne élevée, ttt>10j, ttt itératifs, ins rénale, âge avancé
- Toxicité neuromusculaire: myasthénie (effet curare like)
 - Réduit la libération d'acétyl choline et la sensibilité des réc nicotiniques au niveau de la plaque motrice
- Rash, urticaire
- Cytopénie, cytolysse hépatique (rares)

* Maller et al., JAC, 1993, 31, 939-48

Interactions médicamenteuses avec les aminoglycosides (AG)

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Relaxants musculaires et anesthésiques	Potentialisation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	- Documentation +++ - Importance +++ - Sévérité +++	- Usage concomitant toléré, mais être conscient du risque de potentialisation et de prolongation de l'effet de blocage neuromusculaire - Patients à risque: dysfonction rénale, hypocalcémie, faiblesse musculaire
Céphalosporines (céfaloine)	Potentialisation des effets néphrotoxiques	Genta/céfalotine: - Documentation +++ - Sévérité ++ Tobra/céfalotine - Documentation +	- Doses minimales et suivi strict de la fonction rénale - Éviter l'usage concomitant chez des patients à risque - Préférer une alternative moins toxique
Diurétiques de l'anse	Potentialisation / prolongation de l'effet de blocage neuromusculaire - Risque de dépression respiratoire fatale	- Documentation +/- - Importance - - Sévérité +/-	- Surveillance des Cp d'AG, des signes de toxicité rénale / oculaire (par prudence) - Très bien documenté chez l'animal, mais très peu chez l'homme
Cidosporine	Potentialisation de la toxicité rénale	- Documentation +++ - Importance +++	- Éviter l'usage concomitant, ou suivre la fonction rénale de très près
Pénicillines	Inactivation (des 2 AB) lors du mélange dans une solution intraveineuse Inactivation chez les insuffisants rénaux sévères et les patients sous hémodialyse	- Documentation ++ - Importance ++ - Documentation + - Importance +	Ne pas mélanger dans la même solution - AG impliqués: genta-, tobra-, netilmicine - Pénicillines: carberi-, ticar-, piperacilline Quand usage concomitant nécessaire: ajuster la dose de pénicilline et mesure les Cp des 2 AB
Vancomycine	Potentialisation des effets néphrotoxiques	- Documentation + - Importance +	- Suivi de la fonction rénale, surtout chez les patients à risque

Les aminosides

Contre-indications

- Contre-indications:
 - Allergie aux aminosides
 - Myasthénie
- Précautions d'emplois:
 - Ins rénale: espacer les doses et ajuster aux dosages
 - A éviter pdt la grossesse (toxicité cochléo-vestibulaire pour le fœtus)
 - Surveillance renforcée si problèmes auditifs
 - Association à d'autres médicaments néphrotoxiques
 - Nv-né, prématurés: élimination ralentie
 - Passage dans le lait maternel

Les aminosides

Mécanismes de résistance

- inactivation enzymatique
(résistances acquises, plasmidiques, épidémies hospitalières)
 - APH : phospho-transférases
 - ANT : nucléotidyl-transférases
 - AAC : acétyl-transférases
- altération de la cible ribosomale (streptomycine et spectinomycine) (chromosomique)
- défaut de pénétration de l'antibiotique (chromosomique)

Les aminosides

Mécanisme de résistance pour le SA

- 3 phénotype de résistances :
 - K(A) : résistant kana (et donc amikacine) APH3
 - KT(A): résistant kana. et tobramycine ANT4' 4''
 - K(A)TG(N): résistant kana, tobra et genta donc nétro AAC6'-APH2'
- 50% des souches résistantes KTG restent sensibles à la streptomycine

Les aminosides

Mécanisme de résistance pour les streptocoques et les entérocoques

- Les streptocoques et entérocoques ne sont jamais sensibles aux aminosides (impermeabilité de paroi)

MAIS :

- Quand la résistance est de bas niveau, il existe une synergie entre les aminosides et les β lactamines et les glycopeptides
- Quand la résistance est de haut niveau, il n'existe plus de synergie avec les β lactamines
- *Enterococcus faecium* a une R naturelle haut niveau pour K (A) T, mais une synergie persiste avec la gentamycine

Les aminosides

Mécanisme de résistance pour les entérobactéries

- Enzyme AAC6'-1 souvent associée aux BLSE, le phénotype est KT et la genta et l'isépamycine sont préservées
- *Providencia* a une AAC (2') naturelle qui la rend résistante tobra/genta (TG) mais reste sensible à l'amiklin (K)

Les aminosides

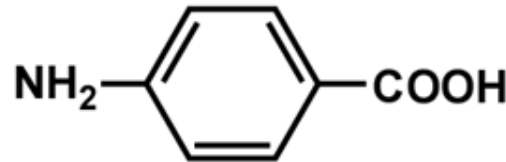
Choix des aminosides

- Gentamicine, Nétilmicine :
 - Infections communautaires graves
 - Infections à cocci Gram+
 - BGN avec AAC6'1
 - *Listéria*
- Tobramycine :
 - *P.aeruginosa*
- Amikacine:
 - BGN sans AAC6'1
 - Neutropénies fébriles

Les sulfamides

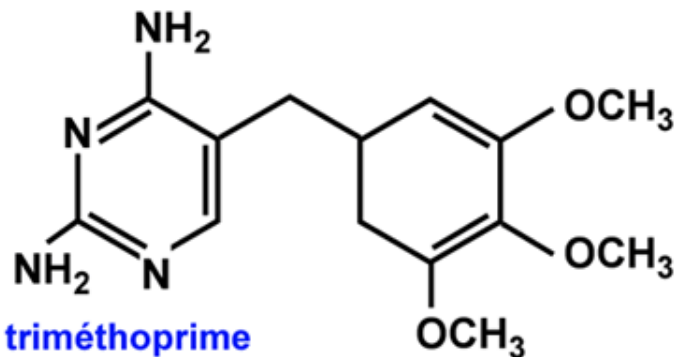
Molécules

- **Sulfamides** = dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (PABA)



acide para-aminobenzoïque

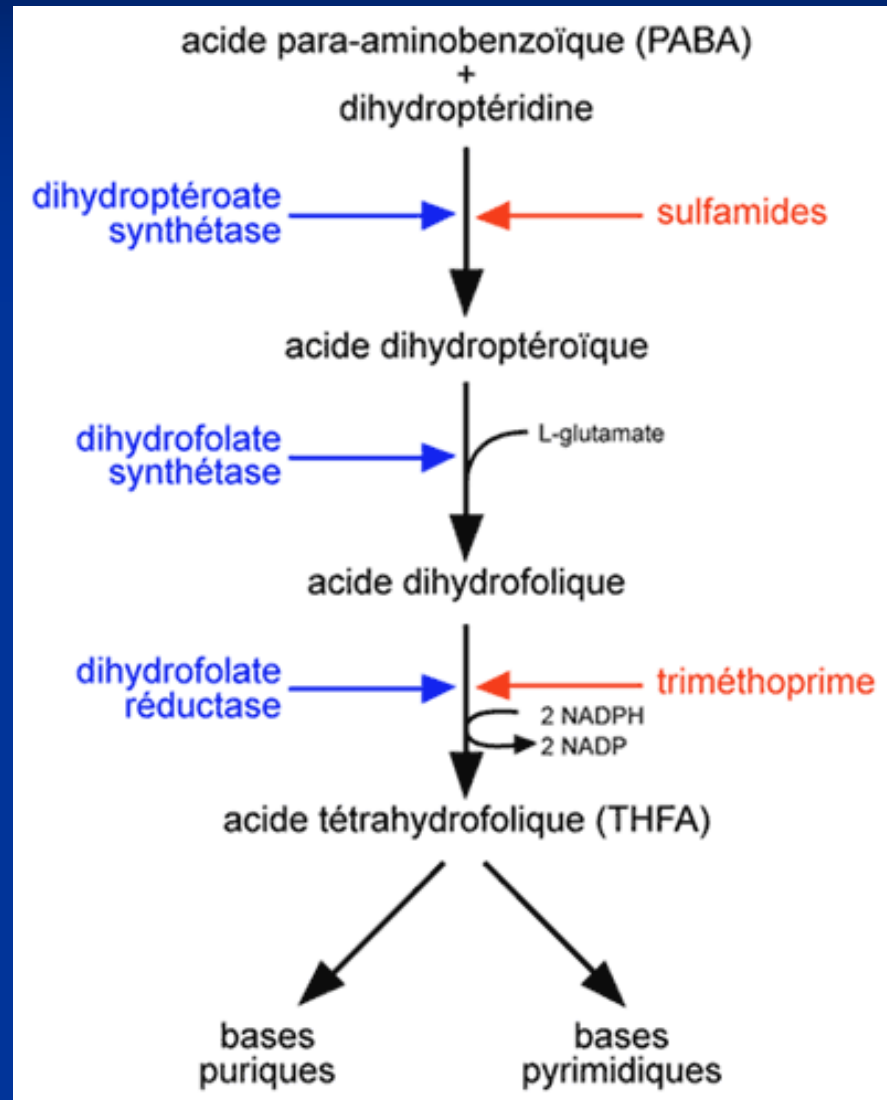
- **2,4-diaminopyridines** : à l'origine = composés antiparasitaires, dont les dérivés où les substituants du cycle diaminopyridine ont été modifiés. Structure voisine de celle de l'acide dihydrofolique => inhibiteurs compétitifs de la dihydrofolate réductase



triméthoprime

Les sulfamides

Mécanisme d'action



Les sulfamides

Les molécules

- En dehors du Sulfaméthizol (Rufol®) dans les cystites aiguës à E Coli S les sulfamides sont utilisés en association avec un autre ATB
- Sulfaméthoxazole+erythromycine Pédiazole®
- Sulfaméthoxazole+Triméthoprime
= cotrimoxazole Bactrim®, Eusaprim®
- Sulfadoxine+Pyriméthamine Fansidar®
- Pyriméthamine Malocide®
- Sulfadiazine Adiazine®

Les sulfamides

Spectre du cotrimoxazole

- Corynébactéries, enterocoque, *listeria*, SA, PJ, *isospora belli*
- *Pneumo*: R ds 10-50% des cas
- *E Coli*: R ds 5-30% des cas

Les sulfamides

Pharmacocinétique

- Bactériostatique
- Biodisponibilité 90% excellente (=>poso IV=PO)
- $\frac{1}{2}$ vie: 9-12h
- Transformation niveau foie (30% du TMP en dérivé glucuro-conjugué et 60% du SMT sous forme acétylée)
- Elimination principalement rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) dt 75% sous forme active pour le TMP et 20% sous forme active pour le SMT
- Elimination accessoirement biliaire et fécale
- Activité 20-100 fois + puissante de cotrimo par/monothérapie SMT ac un spectre+ large que les 2 composants=> association bactéricide

Les sulfamides

Pénétration tissulaire

- Bonne dans
 - sécrétions bronchiques,
 - LCR,
 - péritoine,
 - bile,
 - liq synovial,
 - prostate,
 - oreille moyenne

Les sulfamides

Principales Indications et posologies en première intention

PJ curatif	12 ampoules/j en 2*/j IV de Bactrim® =100 mg/kg/j SMT +20 mg/kg/j TMP	6cp/j en 3μ/j de Bactrim F ®
PJ et toxo prophylaxie I et II		1 cp/j Bactrim ®
Infection urinR hte ou basse à germe S	2 ampoules*2/j de Bactrim ®	1 cp*2/j de Bactrim F ®

Les sulfamides

Autres indications

- *Isospora belli*
- Shigellose, salmonellose, choléra, sigmoïdite
- Gonococcie, chancre mou
- Otite, sinusite, infection respiratoire
- Méningite à germes R, méningite à *listéria*
- granulomatose de Wegener, Nocardiose, infection à staph

Les sulfamides

Effets secondaires

- 6-8% en pathologie générale, 25-80% en cas de SIDA.
- Allergie (1-8%) pouvant aller jusqu'au Lyell mortel (0,2/10⁶)
- Hémato: neutropénie réversible à l'arrêt, anémie mégaloblastique par carence en folate si ttt prolongé, anémie hémolytique (si déficit en G6PD), exceptionnelle agranulocytose, thrombopénie ou pancytopenie
- Digestifs (1-2%): anorexie, nausées, vomissements, diarrhées à fortes doses
- Cristallurie (surtt si sulfadiazine => diurèse abondante et alcalinisation)
- Photos, ictère chez nouveau-né, hépatite I allergique (<0,1%), granulome hépatique, pancréatite, céphalées, somnolence, méningite aseptique (avec le Bactrim®)

Interactions médicamenteuses avec les SULFAMIDES

Le tableau résume essentiellement les interactions avec le cotrimoxazole (combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime)

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Anticoagulants	↑ effet anticoagulant	- Documentation + - Importance ++	- Très bien décrit avec le cotrimoxazole - Risque de saignement si D pas ajustée
Azathioprine (AZT)	Toxicité hématologique chez transplantés rénaux	- Documentation + - Importance ++	- Risque fatal - Décrit avec le triméthoprime et cotrimoxazole
Ciclosporine	(1) ↓ Cp ciclosporine (2) ↑ risque néphrotoxicité	- Documentation +/- - Importance +	- (1) décrit surtout avec la sulfadiazine - (2) Risque faible avec le cotrimoxazole
Méthotrexate (MTX)	Risque de dépression médullaire (effet anti-folate)	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec le cotrimoxazole et triméthoprime - Éviter l'usage concomitant
Phénytoïne	↑ Cp phénytoïne	- Documentation + - Importance +	- Chez tous les patients, mais risque d'intoxication faible - Si usage concomitant: mesurer Cp (↓ doses phénytoïne si nécessaire)
Pyriméthamine (antimalarique)	Anémie mégaloblastique et pancytopénie (effet antifolate)	- Documentation +/- - Importance +	- Usage concomitant toléré - Surveillance hématologique si dose élevée
Sulfonamides (antidiabétiques)	Risque d'hypoglycémie	- Documentation +/- - Importance +/-	- Hypoglycémies aiguës rares - Information incomplète

Les sulfamides

Mécanismes de résistance

- Mécanismes de résistance aux sulfamides -
 - hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque suite à une mutation chromosomique
 - modification de la structure de la dihydrofolate synthétase suite à une mutation chromosomique
 - production de dihydroptéroate synthétase à affinité réduite suite à l'acquisition d'un plasmide
 - réduction de la perméabilité bactérienne aux sulfamides suite à l'acquisition d'un plasmide
- Mécanismes de résistance aux diaminopyridines
 - surproduction de dihydrofolate réductase (survient rapidement au cours d'un traitement)
 - acquisition d'une deuxième dihydrofolate réductase d'origine plasmidique (conduit à une résistance très élevée)

Les sulfamides

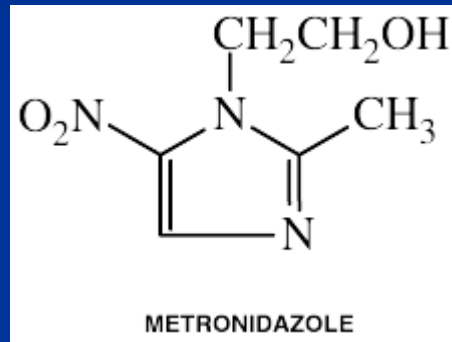
Contre-indications

- Allergie
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Déficit en G6PD, porphyrie
- Grossesse, allaitement, prématurité, nv-né
- Affection hématologique

Les imidazolés

Mécanisme d'action

- 5 nitro imidazole



- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques
- Réduction intra-cellulaire en produit cytotoxique

Les imidazolés

Pharmacocinétique du métronidazole

- Bactéricide
- Biodisponibilité: 80%
- $t_{1/2}$ vie 7h
- Métabolisme hépatique partielle
- Élimination urinaire à 80% (10% fécale)
- Très bonne diffusion tissulaire y compris dans le SNC et le LCR

Les imidazolés

Spectre

- Anaérobies (sauf *propionibactérium acnes* et *actinomyces sp*)
- Protozoaires: amibes, trichomonas, giardia

Les imidazolés

Les modalités d'administration

DCI	Nom commercial	Présentation	Voie et rythme administration	Posologie adulte/24h	Posologie enfant/24h
Métronidazole	Flagyl®	Cp 250/500 mg Sol buvable 125 mg/c.mes	PO/8h	1,5g	30mg/kg
		Perf 500mg	IV/8h	1,5g	30 mg/kg
		Ovule 500 mg	Vaginale/24h	500 mg	
Ornidazole	Tibéral®	Cp 500mg	PO/24h	1g	30 mg/kg
		Perf 500 mg/1g	IV/24h	1g	30 mg/kg
Tinidazole	Fazigine®	Cp 500 mg	PO/24h	1,5g	50-70 mg/kg

Les imidazolés

Modalités de prescription selon l'indication

- Colite pseudomembraneuse: Flagyl® PO 10j
- Amibiase intestinale: 5j Flagyl ® ou Tibéral ® ou dose unique Fasigyne ® PO
- Amibiase hépatique: 10j Flagyl ® ou 3 j Fasigyne ® puis Intetrix ® 10j
- Giardiase: Fasigyne ® dose unique

- Vaginite bactérienne: Flagyl ® PO 7j
- Trichomonose: Fazigine ® dose unique ou 10 j de *metronidazole* ovules

- Eradication *H Pylori* Flagyl ® : 500 mg*2 en association avec amox 1g*2 7j

- ATBP infections à anaérobies ds chir dig basse et biopsie prostatique transrectale

Les imidazolés

Précautions d'emplois

- Surveiller NFS et examen neurologique si ttt > 10j: arrêter ttt si vertiges, ataxie, polynévrite, confusion ou convulsions.
- Réduire les doses si IR sévère

Les imidazolés

Effets secondaires

- Digestifs mineurs (5%); nausées, goût métallique, diarrhée, glossite
- Hypersensibilité
- Neurologiques: Effets antabuse avec alcool (25%), neuropathie sensitive, céphalées

- Hypotension orthostatique
- Candidose génitale
- Coloration brun/rouge des urines (metronidazole)

- Leucopénie, thrombopénie (rare)
- Ototoxicité (rare)

Les imidazolés

Contre-indications

- Grossesse (1^{er} trim) sf ovules
- Allaitement
- hypersensibilité

Les imidazolés

Interactions

- Associations à éviter:
 - Alcool, Disulfirame (Esperal®)
- Associations à surveiller:
 - AVK (potentialisation), 5FU
- Synergie: avec macrolides et lincosamides