

LES SYNERGISTINES

R. Abdelmalek - H. Tiouiri Benaïssa

Collège de pathologie infectieuse

Le 3 Avril 2009

Introduction

- ◎ Encore appelés **streptogramines**
- ◎ Apparentés aux macrolides:
 - Spectre proche
 - Mode d'action proche
- ◎ Structure chimique différente
- ◎ Antibiotiques naturels, bien tolérés
- ◎ Spectre large surtout sur les **cocci**
- ◎ **Inactifs sur BGN**
- ◎ **Bactériostatiques/bactéricides**

Historique

- ⊙ Famille formée de 2 ATB
- ⊙ **Pristinamycine:**
 - 1955
 - *Streptomyces pristinaespiralis*
- ⊙ **Virginiamycine:**
 - 1954
 - *Streptomyces virginiae*

Structure

⊙ Mélange ≥ 2 composés \in 2 groupes ATB \neq

⊙ Groupe AMII:

- Streptogramines A
- Virginiamycines M (VM)
- Pristinamycines II (PII)

⊙ Groupe SBI:

- Streptogramines B
- Virginiamycines S (VS)
- Pristinamycines I (PI)

- ⦿ Synergie entre les deux groupes
- ⦿ Poudre amorphe, blanchâtre, goût amer
- ⦿ Peu solubles dans l'eau
- ⦿ Solubles dans les solvants organiques + graisse
- ⦿ Apport ionique nul

Mécanisme d'action

- ⦿ Inhibiteurs de la synthèse des protéines
- ⦿ Cible: sous-unité 50 S du ribosome

Interactions des synergistines et des macrolides au niveau du ribosome

- ⊙ Action synergique des deux composés A et B:
 - Quantitative : pouvoir inhibiteur x 100
 - Qualitative : **bactéricidie** en association
- ⊙ Affinité streptogramine B pour ribosome > 10 x en présence streptogramine A
- ⊙ Compétition:
 - Streptogramine A/macrolides 16
 - Streptogramine B/macrolides 14 et 16

Spectre d'activité et mécanisme des résistances

Espèces sensibles

- ◉ Staphylocoques : *aureus*, *epidermidis*
- ◉ Streptocoques : *mitis*, *sanguis*, *pyogenes*, *pneumoniae*
- ◉ *C. diphtheriae*
- ◉ *N. gonorrhoeae/meningitidis*
- ◉ *H. influenzae*
- ◉ *Listeria monocytogenes*
- ◉ *Mycoplasmes*
- ◉ *Chlamydia*
- ◉ *Légionelles*
- ◉ Bacilles anaérobies

Espèces inconstamment sensibles

- ⦿ *Enterococcus*
- ⦿ *Ureaplasma urealyticum*

Propriétés pharmacodynamiques

- ◎ Bactéricides

- ◎ ATB temps dépendant

- ◎ Activité synergique

- Streptocoque : + aminoside
- Staphylocoque : + rifampicine, a. fucidique, cotrimoxazole, aminoside

- ◎ Effet post-antibiotique: 2-6 heures

- *S. aureus*
 - *H. influenzae*
- } Interaction étroite et/ou irréversible ribosome-antibiotique

Mécanismes de résistance

Résistance naturelle: BGN

- ⊙ Imperméabilité membranaire: ATB hydrophobe
 - Entérobactéries
 - *Pseudomonas*
 - *Acinetobacter*
- ⊙ Entérocoque/streptogramine A: caractéristique

Résistance acquise: Modification de la cible

- ◎ 1956: staphylocoque à érythromycine
- ◎ Résistance **croisée** aux MLS:
 - *Staphylococcus sp* - *Clostridium sp*
 - *Enterococcus sp* - *Bacillus sp*
 - *Streptococcus sp* - *Lactobacillus sp*
 - *C. diphtheriae* - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Bacteroides sp* - *Propionobacterium sp*
- ◎ Altération spécifique et unique du ribosome bactérien: méthylase

Résistance acquise: Modification de la cible

⊙ Résistance croisée entre:

- Macrolides
 - Lincosammides
 - Streptogramine B
- } phénotype MLSB

⊙ Substratum génétique: gènes *erm*

- Chromosomique : *ermA*
- Plasmidique : *ermB*

Résistance acquise: inactivation

- ◎ 1975
- ◎ Inactivation par \neq enzymes
- ◎ Non croisée entre ATB non apparentés chimiquement
- ◎ Plasmidique

Résistance acquise: imperméabilité

- ⊙ Résistance **inductible**: *S. epidermidis*
 - Streptogramine B
 - Macrolides 14 atomes
- ⊙ Gène: *msrA*
- ⊙ Protéine liée ATP: drug efflux pump

Impact clinique de la résistance?

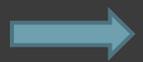
- ◎ *S. aureus*, MLSB le plus fréquent en clinique

- ◎ SASM:
 - résistance **inductible**
 - Incidence basse

Impact clinique de la résistance?

◎ SARM:

- Résistance **constitutionnelle**
- Macrolides, lincosamides, streptograminesB, aminosides, cyclines, sulfamides, rifampicine, fosfomycine, FQ



ATB actifs:

Glycopeptides

Pristinamycine

Triméthoprim

a. fucidique

Pharmacocinétique

- Pic sérique/per os: 1 mg/l: en 1-2 heures
- Maintenu par posologie 3 g/j
- Diffusion tissulaire: uniforme: rein, foie, muscles, poumon, peau, rate, os
- Pas de passage dans le LCR
- T1/2: 5-8 heures

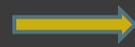
- ⊙ Fixation protéique:
 - 40-45% PI-VS
 - 80-90% PII-VM
- ⊙ Métabolisme hépatique
- ⊙ Excrétion:
 - essentiellement **biliaire**
 - Très peu urinaire

Effets secondaires

Tolérance clinique: Bien tolérées

- ⊙ Intolérance gastrique:

- Epigastralgies
- Nausées
- Vomissements rares



à prendre en fin de repas

- ⊙ Diarrhée, colite ulcéreuse?

- ⊙ Glossite: très rare

- ⊙ Toxidermie

- ⊙ Œdème de Quincke

Tolérance biologique

- Pas de toxicité rénale
- Atteinte hépatique: rare

Présentations et posologies

molécule	voie	adulte	enfant	Nbre/jr	précautions
Pristinamycine cp à 500 mg cp à 250 mg	PO	2-3 g/j jusqu'à 4 g	50-100 mg/kg/j	2-3	Non même IRénale, grossesse
Virginiamycine cp à 250 mg Sachets 100 mg	PO	2-3 g/j	50-100 mg/kg/j	4-6	Non même IRénale, grossesse
Poudre chirurgicale 2g %	locale	2-3/j			Pas sur lésion suintante
Pommade dermique	locale	2-3/j			ulcération

Indications

Indications bactériologiques

- ⊙ Infections à Staphylocoque +++++ même SARM
- ⊙ Infections à Streptocoque sauf entérocoque++
- ⊙ Autres indications:
 - Anaérobies/ *B. fragilis*
 - *H. influenzae*
 - *N. gonorrhoeae*
 - *Chlamydia*

Indications selon le siège

- ◎ Traitement de première intention:
 - Infections cutanées: impétigo, érysipèle

Indications selon le siège

- Infections respiratoires hautes:
si allergie ou échec β lactamines
- Pneumonie communautaire: 3 g/j x 10 j
- Exacerbation de BPCO : dyspnée d'effort +
secrétions purulentes
- Surinfection bactérienne lors de la grippe

Indications selon le siège

- ⊙ En deuxième intention
- ⊙ Infections respiratoires hautes:
 - Angine aiguë : 50 mg/kg/j x 8 jours
 - Otite MA : 50 mg/kg/j x 10 jours
 - Sinusite maxillaire aiguë: variable

Indications selon le siège

⦿ Traitement de deuxième intention:

- Si allergie aux β lactamines
- Si infections sévères: en relais
 - Septicémie à Staphylocoque ou à Streptocoque
 - Endocardite à Staphylocoque ou à Streptocoque
 - Péritonite à Staphylocoque ou à Streptocoque
 - Infections ostéo-articulaires

Prophylaxie

- Prévention endocardite infectieuse si allergie aux β lactamines: 1 g 1 h < geste

Gestes en ambulatoire:

- Soins dentaires
- Acte sur les VAS

quinupristine-dalfopristine (Synercid®)

- ◉ Synergistine proche de pristinamycine
- ◉ Bactéricide
- ◉ Spectre: CGP
- ◉ Quinupristine inactive si résistance streptogramineB
- ◉ Voie **IV centrale**, veinotoxique

quinupristine-dalfopristine (Synercid®)

- Posologie: 22 mg/kg/j en trois injections
- Indications:
 - Pneumopathies nosocomiales à SARM
 - Infections cutanées & tissus mous à CGP multiR
 - Cas documentés où aucun ATB n'est actif
- Synergique avec vancomycine

Conclusion

- ⦿ Molécules bien tolérées
- ⦿ Antistaphylococciques
- ⦿ Large spectre
- ⦿ inactives sur les BGN
- ⦿ Indications multiples
- ⦿ Bonne diffusion tissulaire
- ⦿ Alternative aux pénicillines si allergie