

# LES SYNERGISTINES

R. Abdelmalek - H. Tiouiri Benaissa

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  $\geq 2$  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
<b>Pristinamycine</b> 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  $\beta$ 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 aigue: variable



# Indications selon le siège

## ⦿ Traitement de deuxième intention:

- Si allergie aux  $\beta$ 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  $\beta$ 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