

Les Cyclines

Les Tétracyclines sont des antibiotiques **bactériostatiques** à large spectre.
ATB très largement utilisés dans les 60's ou 70's → certaines bactéries devenues résistantes.

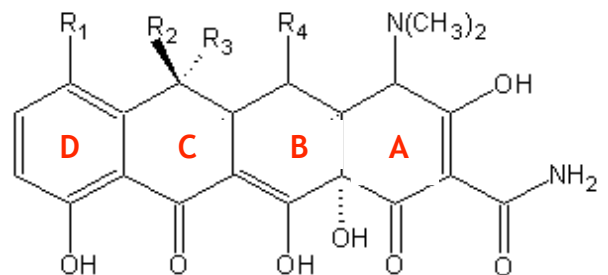
1. Relation structure activité

Ce sont des composés de structures polycycliques complexes, lipophiles, substitués par des groupements plus ou moins hydrophiles qui forment des chélates avec les cations divalents.

Structure de base **naphtacénique ou tétracénique** → 4 noyaux benzéniques (A, B, C, D).

• **Composés naturels** : sont produits par fermentation de *Streptomyces* :

- Tétracycline **HEXACYCLINE**® : R = H, R' = H.
- Oxytétracycline **POSICYCLINE**® : R = OH, R' = H
→ collyres, gouttes auriculaires.
- Lymécycline **TETRALYSAL**® : R = H, R' = CH₂ – NH(CH₂)₄ – CH (COOH) – NH₂



- caractère amphotère (solubilisation à pH acide ou alcalin ; pHi = 5.6)
- molécules instables
 - → dégradation en produits : inactifs ou toxiques
 - → chélation avec les ions di et trivalents (Ca²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺, Al³⁺)

On utilise ces composés le plus souvent, sous forme de sels sur la fonction amine (chlorhydrates hydrosolubles)

Leur tolérance digestive est mauvaise donc utilisation principalement en pommade (sous forme de chlorhydrate ou de base)

- **Composés d'hémisynthèse** : Les tétracyclines hémisynthétiques dérivent des tétracyclines naturelles et peuvent être utilisées par voie orale

On a : suppression d'un hydroxyle sur le cycle C (position 6)
⇒ désoxy-tétracyclines plus liposolubles

donc meilleure résorption et meilleure diffusion tissulaire

- **Métacycline** **PHYSIOMYCINE**®
- **Doxycycline** **VIBRAMYCINE**®
- **Mincocycline** **MYNOCINE**®

2. Mécanisme d'action

Ce sont des antibiotiques **bactériostatiques** (= action sur les germes en voie de développement) car les concentrations nécessaires à la bactéricidie sont > à 4 fois la CMI. L'effet post-antibiotique n'est jamais observé car il demanderait des concentrations > 8 fois la CMI.

→ action : **inhibition de la synthèse protéique par fixation sur le ribosome bactérien (sous unité 30 S)**, perturbant l'attachement du complexe ARNt-AA sur le ribosome et inhibition des systèmes enzymatiques bactériens par chélation des cations divalents (notamment Mg²⁺)

L'accès à leur cible implique le passage de la membrane externe des bactéries G- par les porines, les composés les plus hydrophiles étant favorisés (tétracycline). Le passage de la membrane cytoplasmique s'effectue par transport actif ou par diffusion passive, favorisant les molécules lipophiles (Doxycycline et Minocycline) qui sont généralement plus actives.

3. Spectre d'activité

Ce sont des antibio à **large spectre** qui ont perdu bcp de leurs indications devant la large diffusion de gènes de résistance.

Sur les souches dénuées de ces gènes, l'activité (la Minocycline étant la plus active sauf indications contraires) s'étend sur :

- les streptocoques (CMI < 0,5 mg/L pour la Doxycycline)
- le gonocoque (CMI < 0,06 mg/L)
- les entérobactéries (CMI < 2 mg/L pour la Tétracycline)
- différents bacilles G- : *B. catarrhalis*, *B. pertussis*, *Brucella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Helicobacter pylori* (CMI < 0,25 mg/L)
- des bactéries anaérobies comme les *Clostridium*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*
- des bactéries atypiques : Mycoplasmes et *Chlamydia trachomatis*

Habituellement sensible : BG+ (*Listeria*), Bactéries intracellulaires (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Brucella*..) BG- (*Haemophilus*)

Inconstamment sensible : Cocci GRAM- (*Neisseria*), *Vibrio Cholerae*

Fréquemment résistant : Cocci GRAM+ : SAMS (70%), streptocoques (50%), Pneumocoques (40%)
BG- : *E. Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, bactéries anaérobies : *Clostridium*, Bactéroïdes...

4. Résistances

De nombreux déterminants de résistance (tet A jusqu'à tet X), portés par des plasmides ou des transposons, ont diffusés à toutes les espèces initialement sensibles. Ils font intervenir différents mécanismes :

- système d'efflux (tet A)
- diminution de l'affinité de la cible (tet M/O)
- ou inactivation par un mécanisme dépendant de l'O₂

5. Pharmacocinétique

- Composés utilisés PO +++
- Un peu agressifs pour la muqueuse stomacale → à prendre pendant le repas

- Mais attention : formation de chélates avec Ca, Mg, ... donc diminution de la résorption

• **Biodisponibilité et liaison aux PP :**

- Produits naturels (tétracycline) → 50 à 60%
- Produits d'hémisynthèse (minocycline, doxycycline) → 80 à 90%.

$t_{1/2}$:

- Produits naturels (tétracycline) → 10h (2 prises/24h) car sont + polaires
- Produits d'hémisynthèse (minocycline, doxycycline) → 18 à 22h (1 prise/24h) car + lipophiles

Posologie :

- Doxycycline : 200 mg/j.
- Minocycline : 100 mg/j.
- Lymecycline : 600 mg/j.

Diffusion :

- Très bonne diffusion tissulaire et intracellulaire → efficacité au niveau respiratoire, génito-urinaire, hépatique, rénal, OSSEUX (tropisme pour le calcium)
- Diffusent mal dans le LCR
- Franchissent la BP + dans le lait

Généralement peu métabolisés (surtout pour les 1^{ère} génération)

Élimination :

- Produits naturels (tétracycline) → rénale +++
- Produits d'hémisynthèse → minocycline : bile ; doxycycline → rénale + digestive.

	Tétracycline	Doxycycline	Minocycline	remarques
Absorption	80 %	93 %	95 %	Améliorée par une prise à jeun
Liaison aux pp	65 %	93 %	76 %	
Diffusion	Dans les liquides +++ : articulaire...	Dans les tissus lipophiles +++ : cerveau, œil, prostate, sécrétions respi	Dans les tissus lipophiles +++ : cerveau, œil, prostate, sécrétions respi	Bonne dans le foie, les cellules phagocytaires et le lait. Inactif sur l'os
Élimination urinaire	60 %	38 %	10 %	La fraction restante est éliminée par voie fécale, liée aux cations divalents
$t_{1/2}$ (en heures)	8	19	15	

6. Indications

La doxycycline doit être préférée aux autres tétracyclines.

Thérapies de choix :

- MST à *Chlamydia trachomatis* ou Mycoplasmes

- Infections à germes atypiques : Leptospirose, Rickettsiose, fièvre Q, maladie de Lyme cutanée, Brucellose
- Mycobactérioses atypiques

Traitement alternatif : le plus svt en cas d'allergie aux B-lactamines :

- Morsures d'animaux
- Diarrhées à *Campylobacter*, *Yersinia* ou *Vibrio sp.*
- Autres infections : acné, actinomycose, tularémie, prostatites...

Indications en détail :

Infections urogénitales :

Très efficaces pour les MST à Chlamydia, Mycoplasme → ± stérilité.

ATTENTION : Parfois associées au Gonococque or celui-ci échappe aux cyclines → + céphalosporines.

Traitement de la syphilis (Tréponème) chez les patients allergiques aux β-lactames.

Pneumopathies :

Dues à Mycoplasme, Chlamydia → bactéries intracellulaires.

Chez les jeunes adultes +++.

Infections ORL :

A. H. influenzae (échappe aux β-lactames) +++ → bronchite chronique.

Infections généralisées :

Brucellose (fièvre de Malt) :

doxycycline + rifampicine pendant 6 semaines (long !).

Infections à Spirochètes → maladie de Lyme, Borréliose.

Peste, choléra, typhus (rickettsiose)

Prophylaxie du paludisme :

Doxycycline (100mg/j)

Acné purulent infecté :

Minocycline → ATB + propriétés anti-inflammatoires

7. Effets indésirables

Toxicité aiguë très faible

- Intolérance digestive : (-) nausées, vomissements → prendre pendant les repas avec de l'eau
- Modification de la flore commensale : candidoses buccales et vaginales, diminution de la synthèse de vit K
- Risque de nécrose de l'œsophage : (-) ne jamais prendre des gélules de ces ATB en étant en position couchée donc debout ou assis avec un grand verre d'eau
- HTIC : (-) céphalées, troubles de la vision (réversibles)
- Troubles hématologiques : (-) anémie hémolytique, leuco/thrombopénie (transitoires, bénins)
- **ALLERGIES** : (+++++) Caractère photosensibilisant important → ne pas s'exposer au soleil : risque d'érythème important
- **Tropisme pour le tissu osseux et les bourgeons dentaires** : (+++++)
 - → CI chez < 8 ans, grossesse et allaitement

- Hypoplasie de l'émail dentaire
- Dyschromie des dents irréversible (jaunâtres, grises)
- Retard de croissance

8. Interactions médicamenteuses

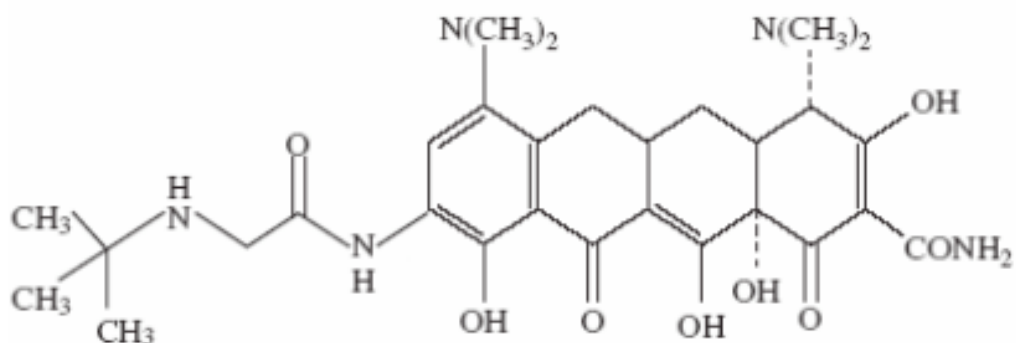
- Anticoagulants : potentialisation de l'effet des AVK par modification de la flore saprophytique
- Les anti-acides, les sels d'Al, de Fe, de Mg, de Ca : ils diminuent l'absorption des cyclines par formation de complexes insolubles (chélation) d'où risque de sous-dosage en antibiotique
- Rétinoïdes : CI ABSOLUE !!! Risque d'HTIC avec hémorragie cérébrale fatale.
- Antiépileptiques (carbamazépine, diphénylhydantoïne), barbituriques, alcoolisme chronique : augmentent la métabolisation hépatique de l'ATB

9. Contre indication

- Rétinoïdes
- Femme enceinte ou qui allaite
- Allergie
- Enfants < 8 ans
- Déficit en G6PD

CYCLINES DE 3EME GENERATION = GLYCYLCYCLINES

Tigécycline **TIGACIL**®



- 16 fois + affin pour les ribosomes bactériens → efficacité très augmentée !
- Administration IV uniquement, en MH
- Il a une action bactériostatique avec le spectre des Cyclines mais ils contournent les mécanismes de résistances à celles ci
- Il a un spectre très large : il est notamment actif sur le SARM, les pneumocoques et les entérocoques mais Pseudomonas aeruginosa est résistant

1 Pharmacocinétique

- Mal résorbé → que par VP, en MH.
- Forte liaison aux PP 80%
- Diffusion bonne dans les tissus mais moyenne dans le LCR et les os.
- Métabolite principal : glucuronide mais faible métabolisation.
- Elimination biliaire +++.

2 Indications

- INFECTION COMPLIQUÉES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS.
- INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES COMPLIQUÉES :
 - Appendice gangrénée.
 - Diverticulites perforées.
 - Péritonites.

Actifs sur germes résistants aux cyclines → élargissement du spectre sur les Staphylocoques.

3 Effets indésirables

- El le + fréquent : N, V.
- douleurs abdominales
- prurit, rash
- vertige
- allongement du TCA et tu TP