Anti-infectieux:
5-2. antibiotiques agissant sur les voies métaboliques

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

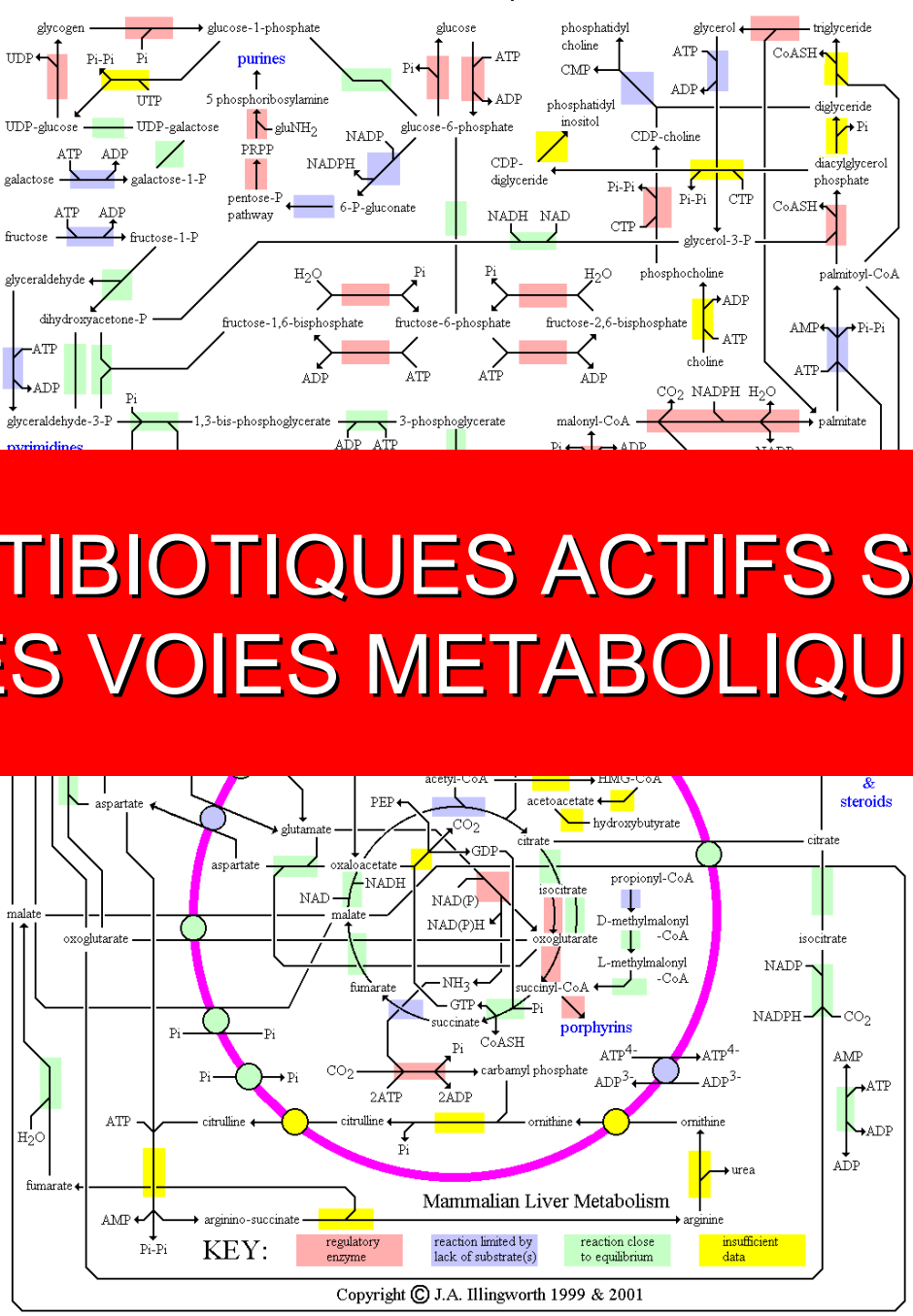
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. F. Van Bambeke

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR DES VOIES METABOLIQUES

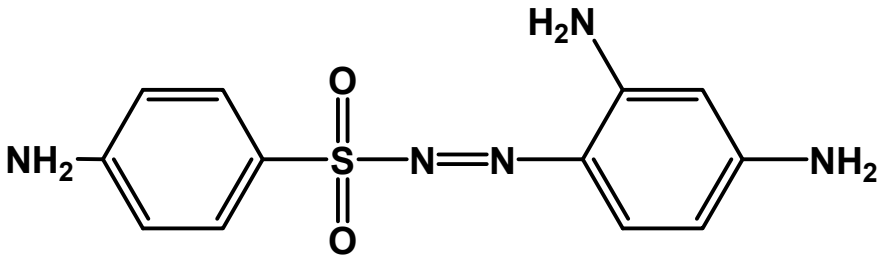


SULFAMIDES / DIAMINOPYRIDINES

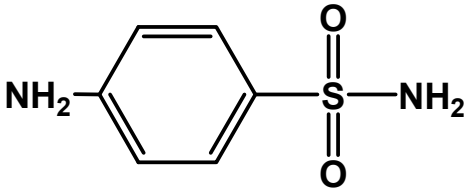
Un peu d'histoire...

Premiers antibiotiques entièrement synthétiques,
Dérivés du prontosil (chimie des colorants)





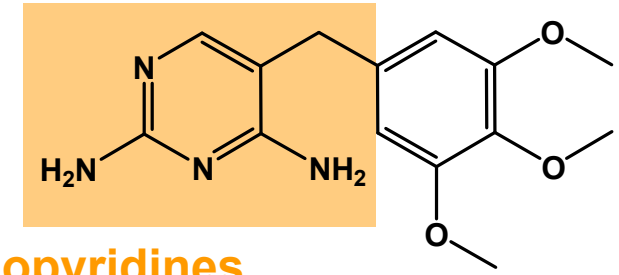
Prontosil, la prodrogue du sulfanilamide



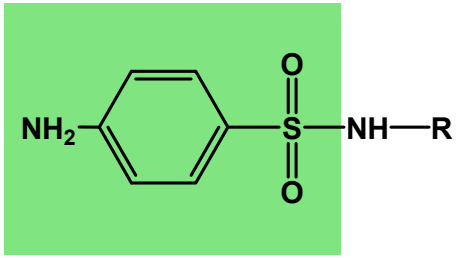


G. Domagk, prix Nobel en 1939
pour avoir démontré l'effet antibactérien des sulfamides
dans des modèles animaux

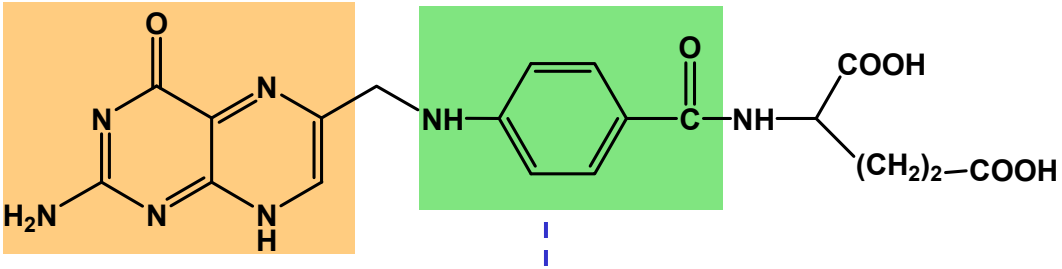
Sulfamides et diaminopyridines, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



diaminopyridines



sulfamides

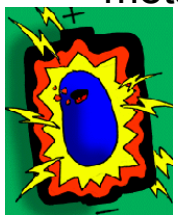


acide folique

procaryotes:
produit du
métabolisme bactérien

Co-facteur pour la synthèse des purines & pyrimidines

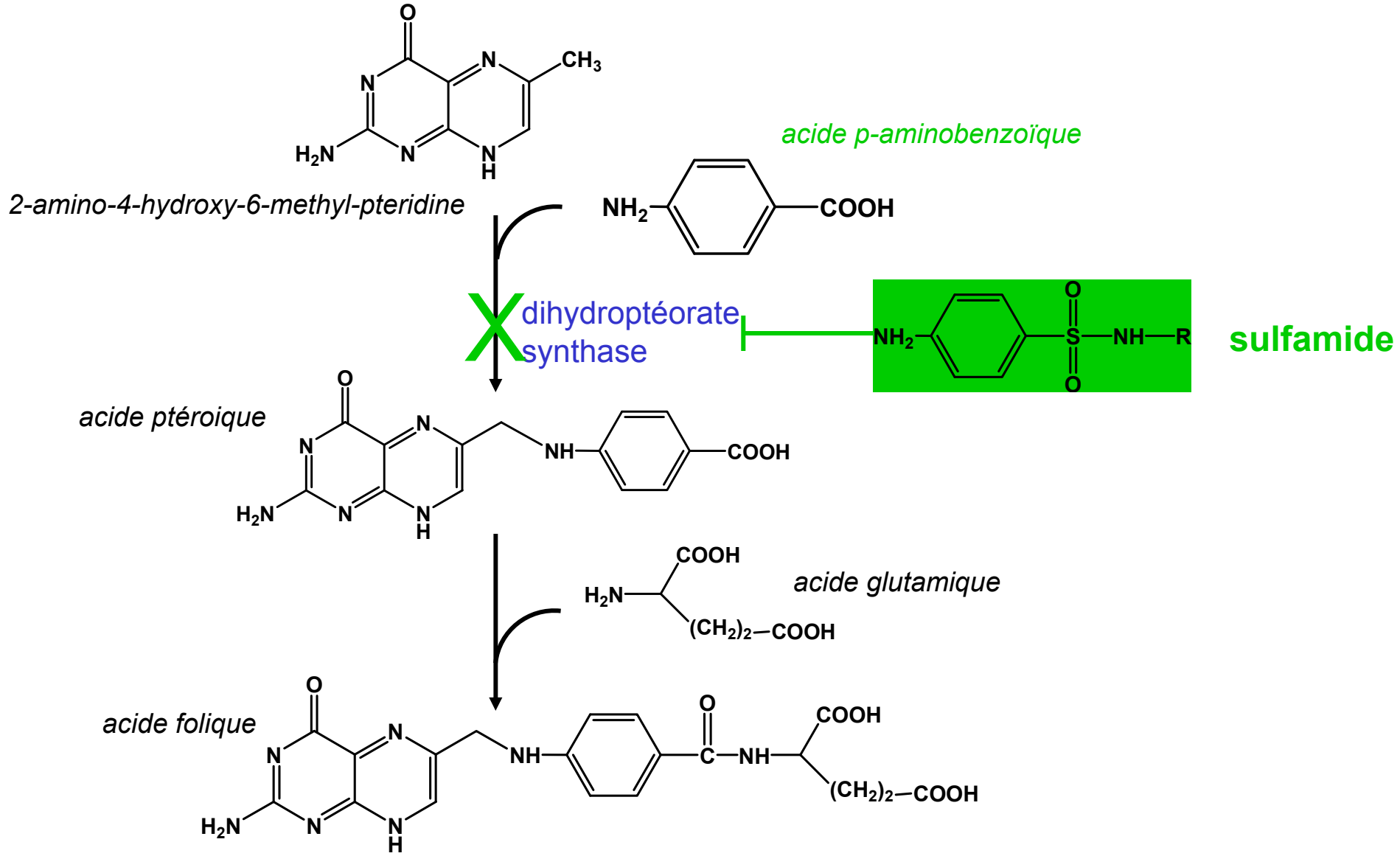
eucaryotes:
= vitamine B9;
alimentation



synthèse : cible spécifique

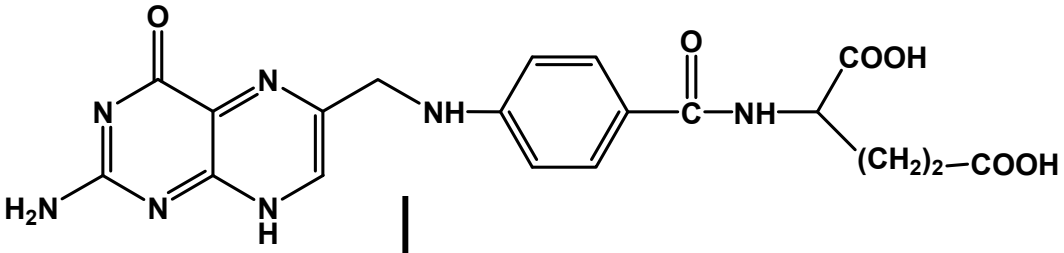


Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique

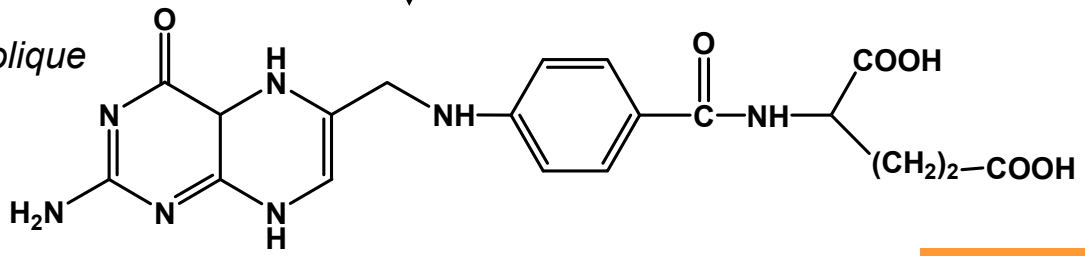


Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique

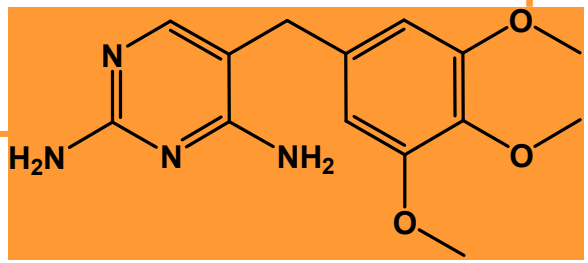
acide folique



acide dihydrofolique

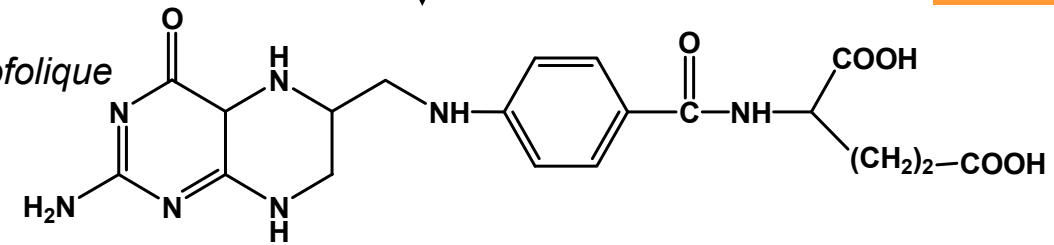


trimethoprim

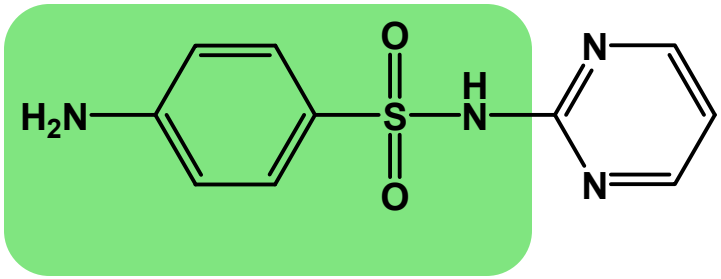


dihydrofolate réductase

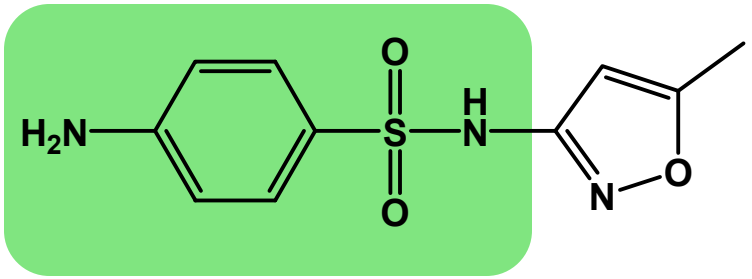
acide tetrahydrofolique



Sulfamidés antibactériens

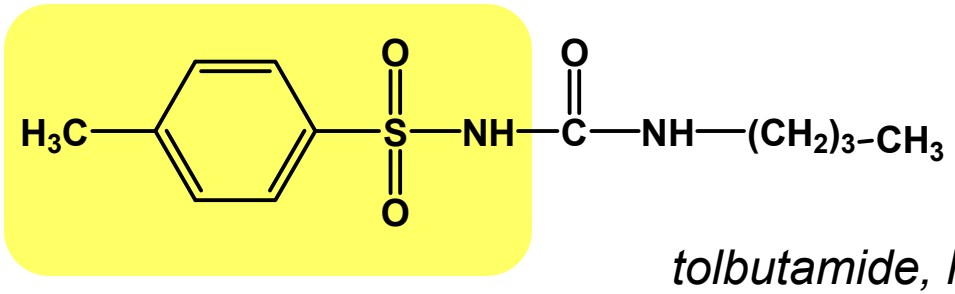


sulfadiazine



sulfaméthoxazole

Il y a sulfamide et sulfamide ….

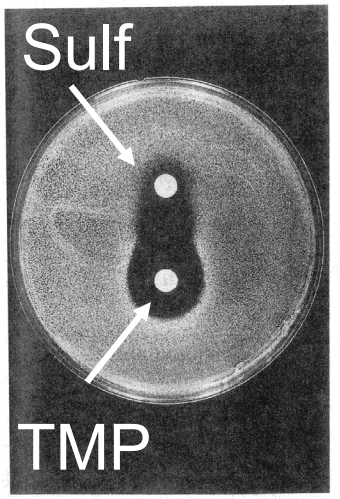


tolbutamide, hypoglycémiant

Propriétés anti-microbiennes

- Antibiotiques bactériostatiques,
  mais agissent en synergie

- Spectre large:
  Gram(+) et Gram(-) en combinaison (SMX/TMP)
  certains parasites



Synergistic effect between sulfonamides and trimethoprim against a sulfonamide-resistant (MIC > 1000 µg/mL) *S. aureus*.

Résistance

Sulfamides: - hyperproduction d'acide p-aminonbenzoïque
- mutation de l'enzyme cible

Diaminopyridines - surproduction de la DHFR
- production d'une 2ème DHFR de moindre affinité

Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption**: bonne par voie orale;
  disponible sous forme de combinaison

- **Distribution:**
  - diffusion dans les liquides interstitiels et le LCR
    (mais germes responsables de méningites devenus résistants …)
  - liaison importante aux prot. plasmatiques

interactions médic.

- **Elimination**:
  - voie rénale
  - métabolisme hépatique partiel

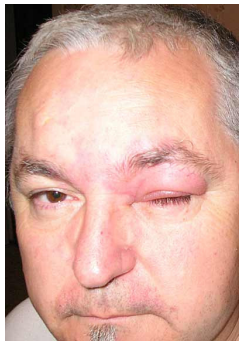
indication dans infections urinaires

Effets secondaires



- réactions toxiallergiques potentiellement graves
  oedème de Quincke, troubles respiratoires, rash





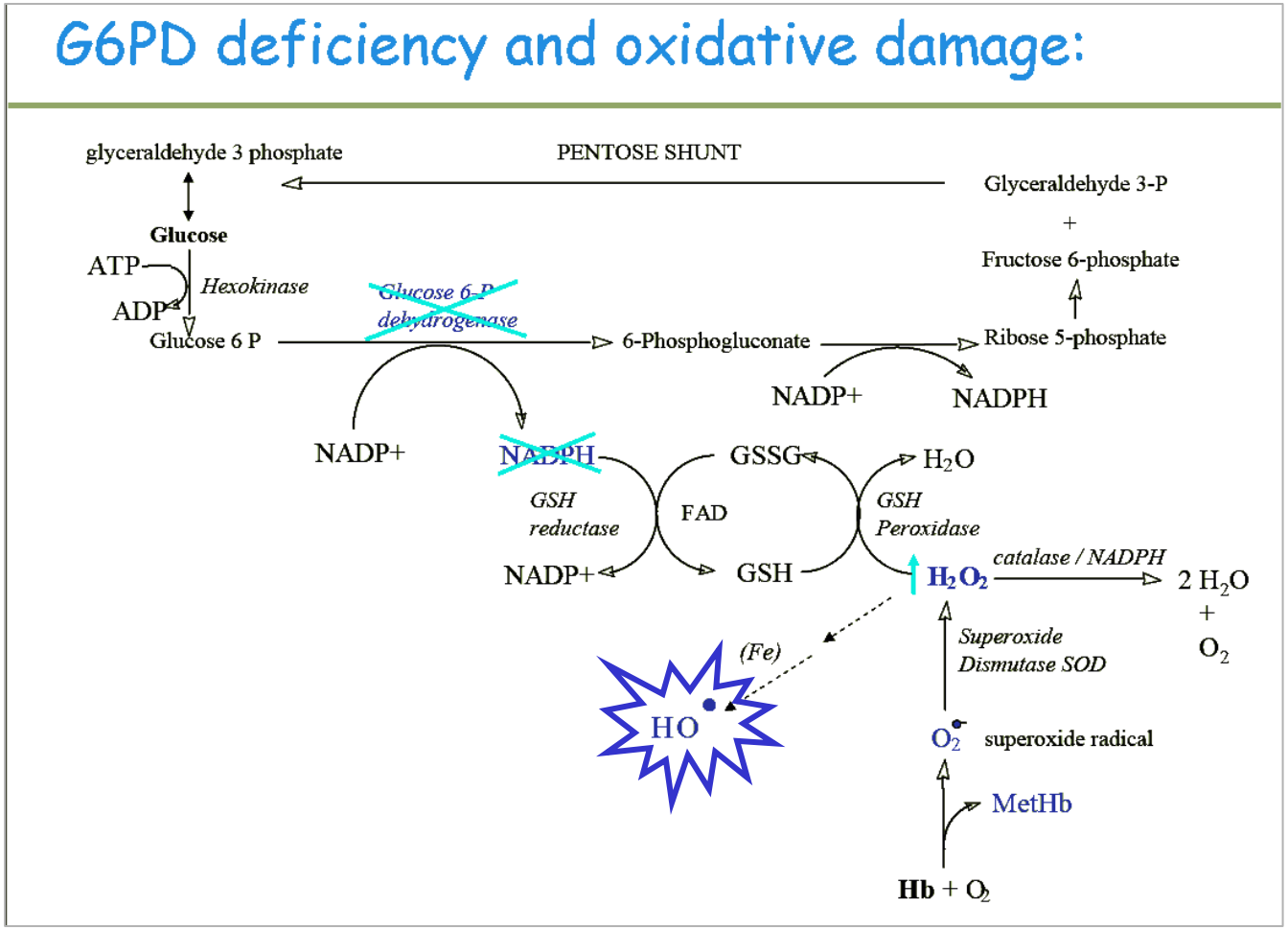




- occasionnellement:
  - troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie)
  - cristalluries (métabolites peu solubles)
  - troubles digestifs (nausées, vomisements, diarrhées)
  - troubles neurologiques (asthénie, céphalée)
  - hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.

Effets secondaires

- hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase: POURQUOI ?



Gare aux médicaments à effets hémolytiques ou oxydants !

Effets secondaires

- hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase: QUOI ?

Drugs which induce hemolytic anemia in G6PD deficient individuals

In the modern world, individuals with G6PD deficiency typically exhibit few ill effects, until:

Acetanilide
Aminopyrine
Aspirin
Chloroquine
Dapsone
Dimercaprol
Furazolidine
Mepacrine
Methylene Blue
Naphthalene
Nitrofurantoin
Pamaquin, Pantaquin
Phenacetin
Phenylhydrazine
Primaquine *
Probenecid
Salicylates
Sulfa drugs
Toluidine blue

Reference: New Engl J Med. 324, 169-74 (1990).

Interactions médicamenteuses

- déplacement de la liaison aux prot. d'autres médicaments
  → ↗ effet: coumariniques
  sulfamides hypoglycémiants
  méthotrexate

- interférences métaboliques
  ↘ métabolisme des phénytoïnes (sauf sulfamethoxazole)
  ↗ métabolisme de la cyclosporine

Mieux vaut prévenir que guérir ….

Occurrence of overanticoagulation and time spent within, above and under the therapeutic range by patients using co-trimoxazole

Outcome	Co-trimoxazole	
	PDR+[b] (n=28)	PDR-[b] (n=15)
INR >4.5, no. (%)	3 (10.7)	25 (89.3)
INR > 6.0, no. (%)	1 (3.6)	4 (26.7)
Time within therapeutic range, mean % (95%CI)[c]	71.1 (60.4–81.8)	51.8 (34.6–69.0)
Time above therapeutic range, mean % (95%CI)	15.0 (5.7–24.3)	20.3 (10.7–29.8)
Time under therapeutic range, mean % (95%CI)	14.0 (5.6–22.2)	27.9 (7.7–48.1)

Preventive Drug Reduction

Schalekamp et al Eur J Clin Pharmacol. (2007) 63: 335–343

Indications

- infections non compliquées à Gram (-):
  voies urinaires, voies digestives

- infections à Staphylocoques sensibles (MRSA communautaires)

- antiparasitaires
  (pneumonies à *Pneumocystis carinii* ou toxoplasmose)

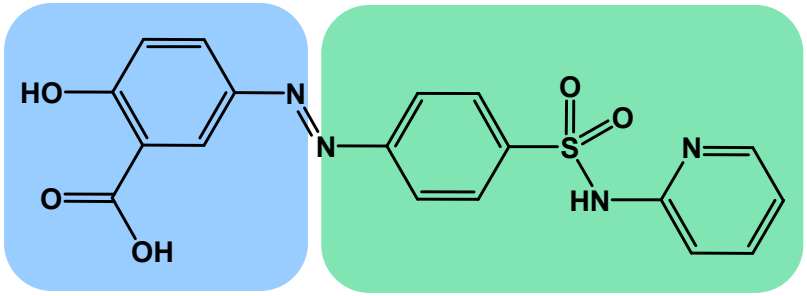
- sulfasalazine:

association covalente peu résorbable d'un salicylé et d'un sulfamidé

→ clivage et libération des deux principes actifs dans le tube digestif

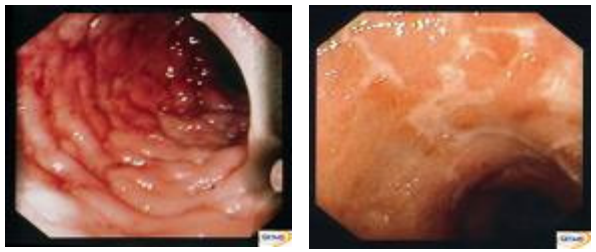
→ action anti-inflammatoire et antibiotique

→ **maladie de Crohn ou d'autres maladies intestinales inflammatoires**.



~ aspirine (ac. aminosalicylique)

sulfamide



Et au Bénin ?

Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes

		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	**FORMES ET DOSAGES**			**Zones Sanitaires**				**SPECIALITES**
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
6.1.2. Autres antibactériens										
6.1.	2.2	Chloramphénicol	250 mg gelule	x	x	x(D)	x(D)	-		Tifomycine, cébénicol

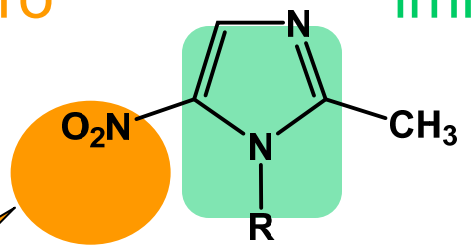
NITROIMIDAZOLES

Propriétés générales et structure chimique



Anti-anaérobies, actifs sur des bactéries et des parasites se multipliant en absence d'oxygène ou milieu micro-aérophile

nitro imidazole



Responsable de l'activité anti-anaérobe

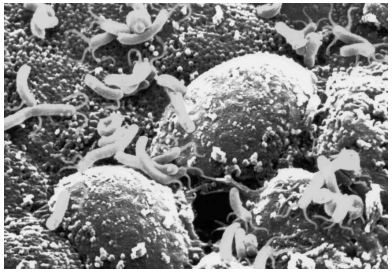
R	
-CH_2CH_2OH	*métronidazole*
-$CH_2CHOHCH_2Cl$	*ornidazole*
-$CH_2CH_2SO_2CH_2CH_3$	*tinidazole*
-$CH_2CH(CH_3)OH$	*secnidazole*

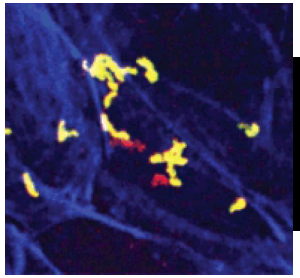
Spectre d'activité



Anti-anaérobies, actifs sur des bactéries et des parasites se multipliant en absence d'oxygène ou milieu micro-aérophile

- *Helicobacter, Campylobacter* → ulcérations digestives



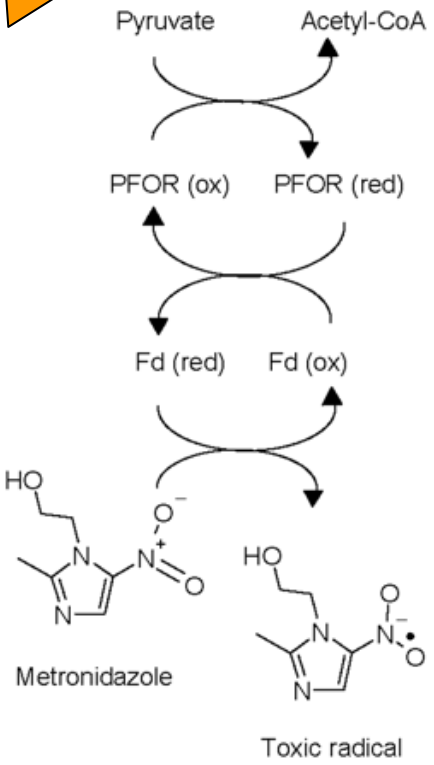


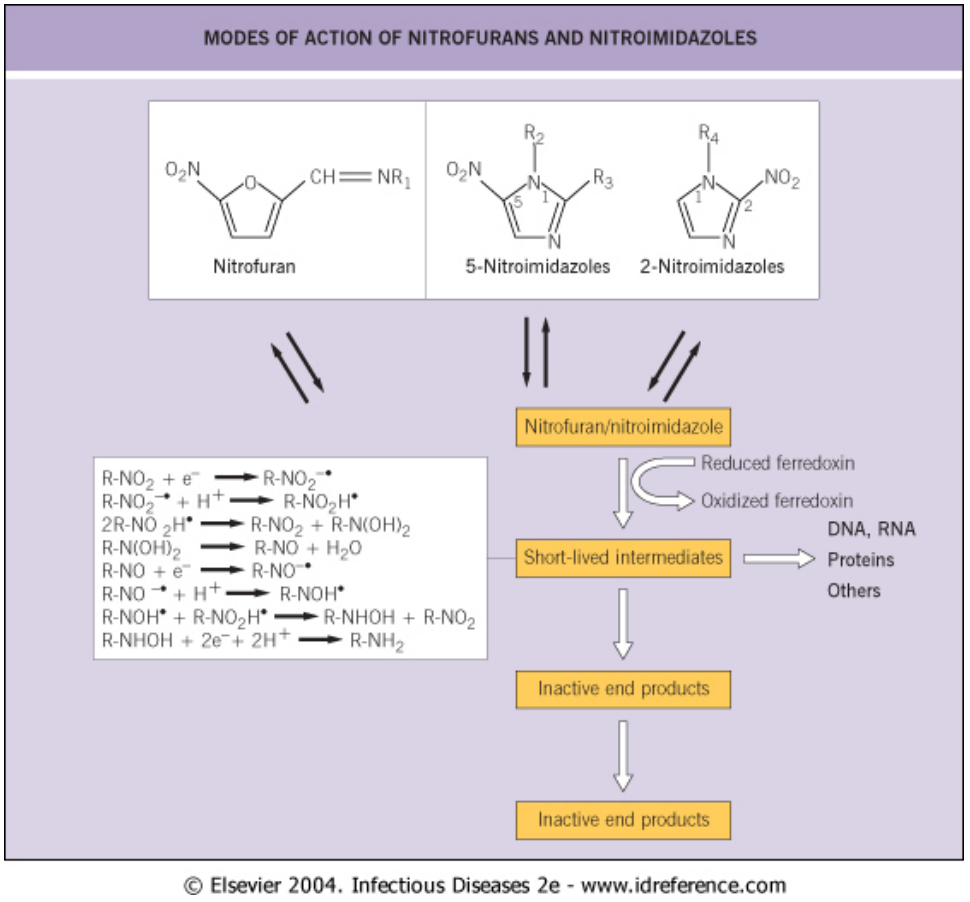
H. pylori extracellulaire
H. pylori intracellulaire
actine

- *Clostridium difficile* → colite pseudomembraneuse
- *autres bactéries anaérobies*
- *parasites anérobies*

Mode d'action

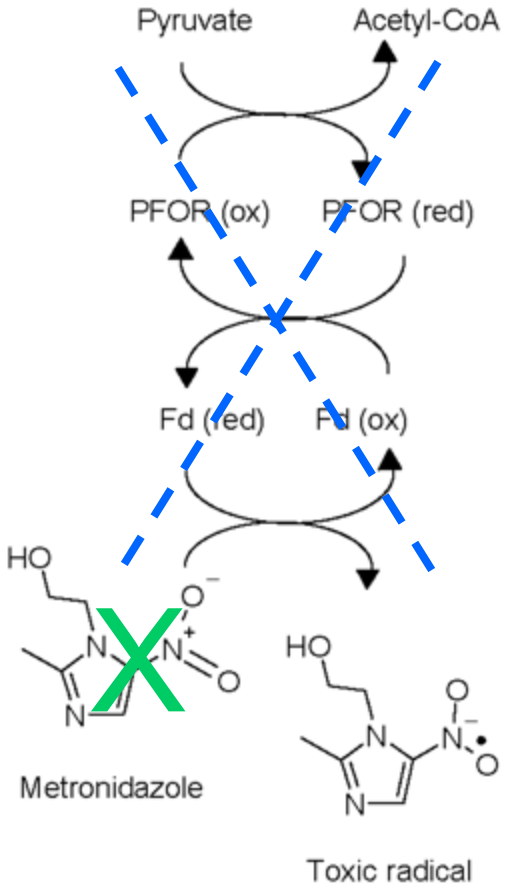
activation uniquement chez les anaérobes (potentiel rédox bas)





Schematic activation mechanism of 5-Ni drugs in anaerobic bacteria, here illustrated with metronidazole. Pyruvate is oxidized into acetyl coenzyme A by the pyruvate-ferredoxin oxidoreductase (*PFOR*) complex, and further, PFOR reduces ferredoxin (*Fd*), which finally reduces metronidazole in a single electron transfer into the toxic free radical.

Résistance



- Voie métabolique d'activation par réduction moins active
- Production d'une nitroréductase (*H. pylori*)

Schematic activation mechanism of 5-Ni drugs in anaerobic bacteria, here illustrated with metronidazole. Pyruvate is oxidized into acetyl coenzyme A by the pyruvate-ferredoxin oxidoreductase (*PFOR*) complex, and further, PFOR reduces ferredoxin (*Fd*), which finally reduces metronidazole in a single electron transfer into the toxic free radical.

Pharmacocinétique

- **Absorption**: bonne par voie orale – rectale - vaginale

- **Distribution:**
  - diffusion dans les liquides et le LCR

effets secondaires

- **Elimination**:
  - métabolisme hépatique
  - élimination par voie rénale

Interactions médicamenteuses

Effets secondaires

- **troubles neurologiques :**
  paresthésies, neuropathies périphériques, encéphalopathies

- **troubles hématologiques :**
  agranulocytose

Interactions médicamenteuses

- **+ alcool**
  - effet disulfiram



- **+ anticoagulant oral:**
  - réduction du métabolisme, décrit essentiellement pour la warfarine

Indications

Infections à anaérobies ou microaérophiles

- *Clostridium*
  (colite à *C. difficile* et infections systémiques à d'autres espèces,
  par exemple *C. perfringens*)

- infections abdominales ou gynécologiques à *B. fragilis*

- infections gastriques à *Helicobacter pylori*
  (en association avec l'amoxicilline et/ou un macrolide

- abcès cérébraux et abdominaux

- infections parasitaires (*Trichomonas*)

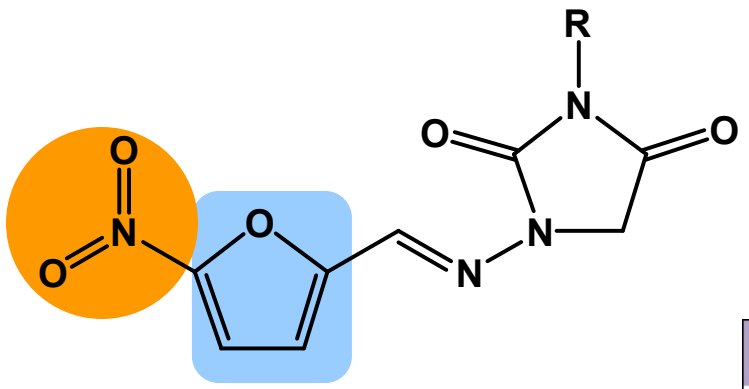
Et au Bénin ?

6.3.2 Anti-amibiens, anti-trichomonas										
6.3.2 /	1	Métronidazole	250 mg comp et 500 mg comp	x	x	x	x	x	x	Flagyl
			500 mg comp. vaginal	x	x	x(CD)	x(U)	x	x	
			4% sirop	x	x	x	X	x	x	
			500 mg/100 ml inj	x	x	x	-	-		
6.3.2 /	2	Tinidazole	500 mg comp	x	x	x	x(D)	-		Fasigyne
6.3.2 /	3	secnidazole	2g	x	x	x	x(D)	-		Flagentyl

repris dans la catégories "anti-amibiens, anti-trichomonas)

NITROFURANES

Structure chimique et action antibactérienne

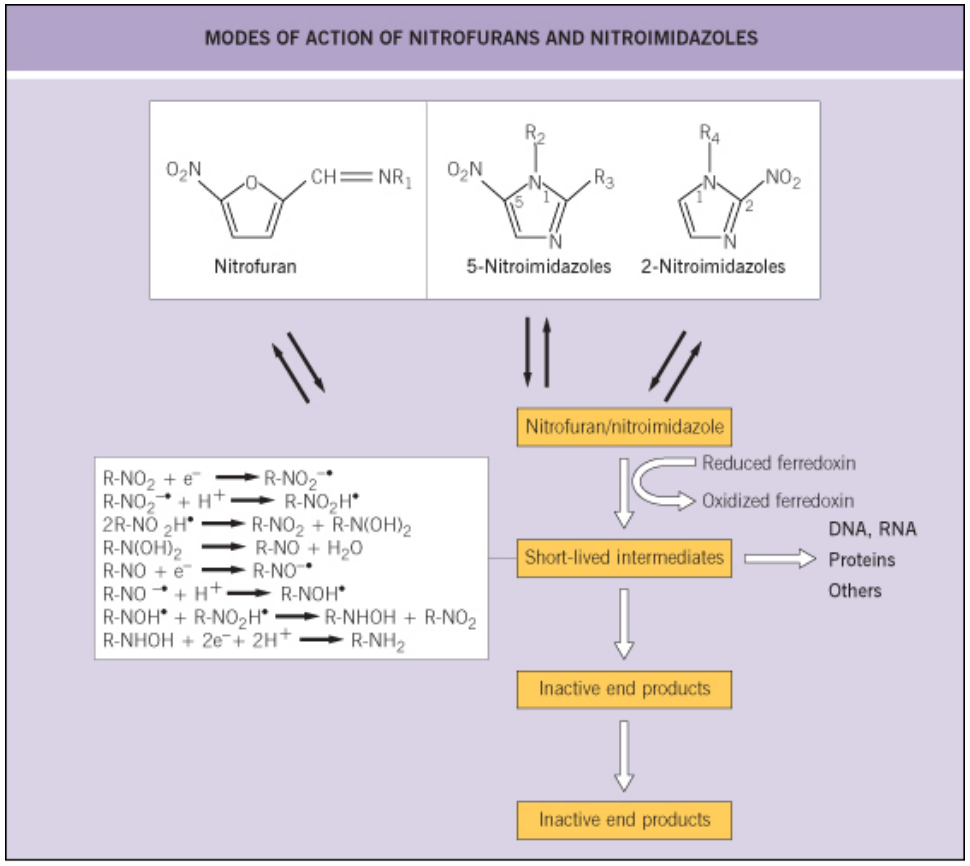


nitro furane

R= H : nitrofurantoïne
R= CH_2OH: nifurtoïnol

Différence avec nitroimidazoles :

Activation
par réduction enzymatique
à un potentiel moins négatif
↓
spectre aérobie
Gram (-); coques Gram(+) et
certains anaérobies



Pharmacocinétique, pharmacodynamie et indications

Concentration thérapeutique uniquement dans l'urine

Essentiellement bactériostatique

↓

Prophylaxie et traitement des infections urinaires basses non compliquées



Effets secondaires

- troubles digestifs défavorables à une bonne compliance

- réactions allergiques, généralement de type cutanées

- infiltrations pulmonaires diffuses réversibles

- anémie hémolytique réversible
  chez les sujets déficients en glucose-6-P-déshydrogénase

- polynévrite lors de traitements prolongés, surtout chez les insuffisants rénaux.

Et au Bénin ?

Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes

		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES			Zones Sanitaires				SPECIALITES
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
6.1.	2.9	Nitrofurantoine	50 mg comp	x	x	x	x(D)	-		Furadantine
			100 mg comp	x	x	x	-	-		
			500 mg comp. vaginal	x	x	x(CD)	x(U)	-		