

Anti-infectieux:

5-2. antibiotiques agissant sur les voies métaboliques

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

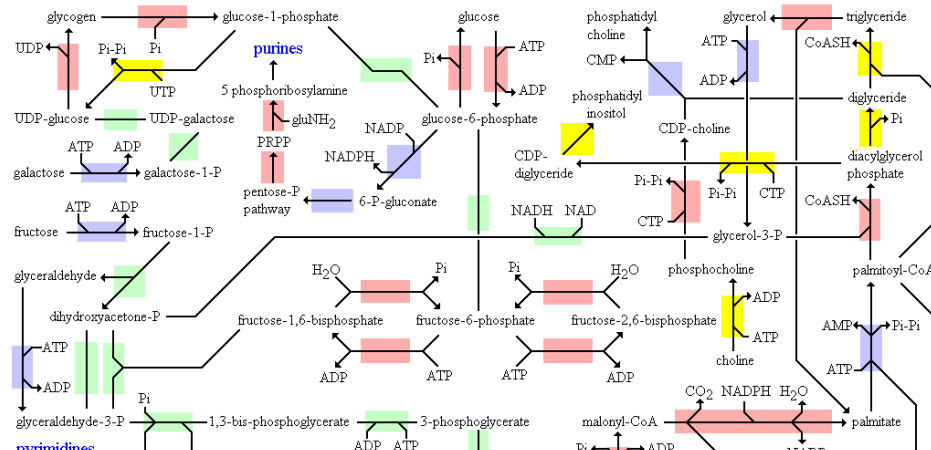
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



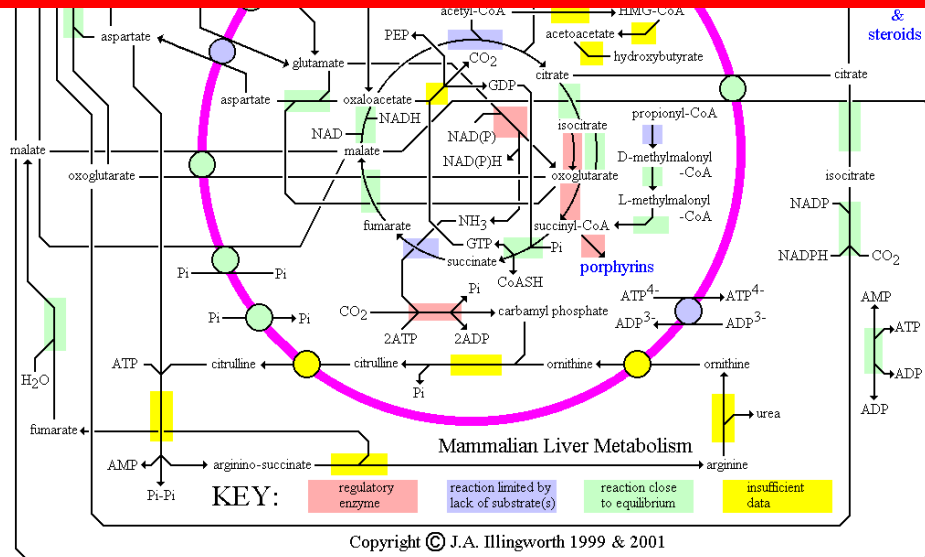
Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



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



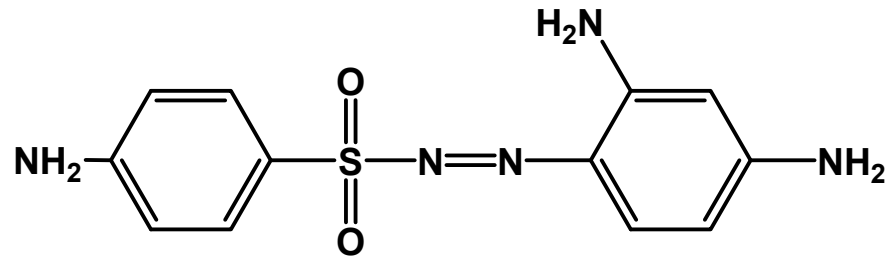
ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR DES VOIES METABOLIQUES



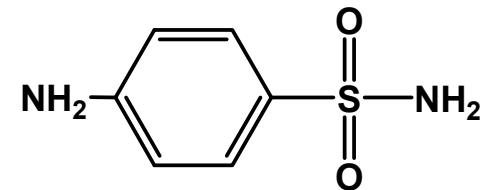
SULFAMIDES / DIAMINOPYRIDINES

Un peu d'histoire...

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

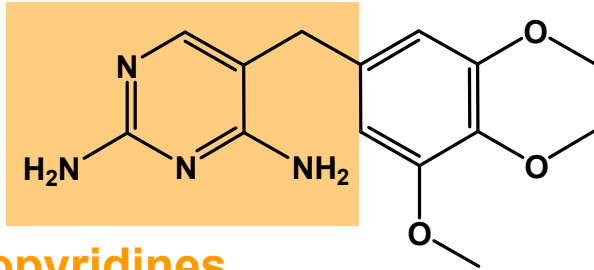


Prontosil, la prodrogue du sulfanilamide

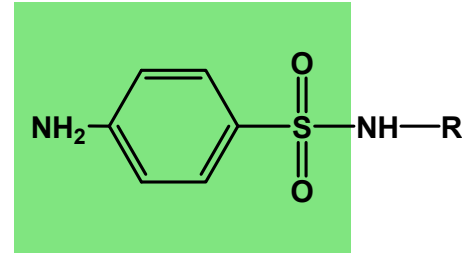


G. Domagk, prix Nobel en 1939
pour avoir démontré l'effet antibactérien des sulfamides
dans des modèles animaux

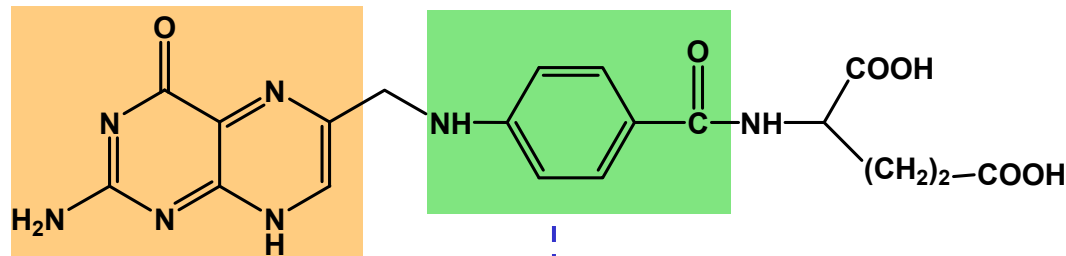
Sulfamides et diaminopyridines, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



diaminopyridines



sulfamides



acide folique

procaryotes:
produit du
métabolisme bactérien

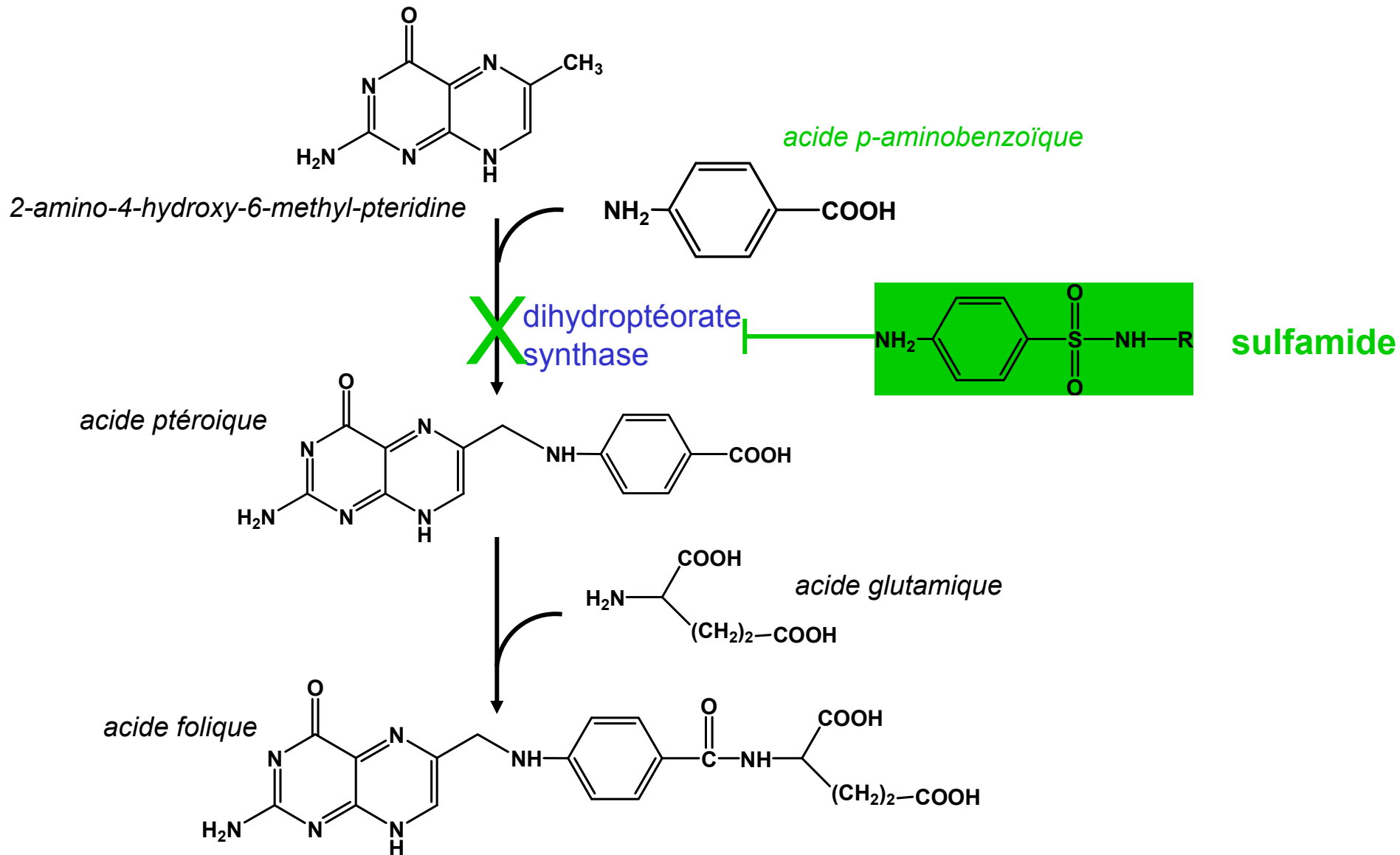
**Co-facteur pour la synthèse
des purines & pyrimidines**

eucaryotes:
= vitamine B9;
alimentation

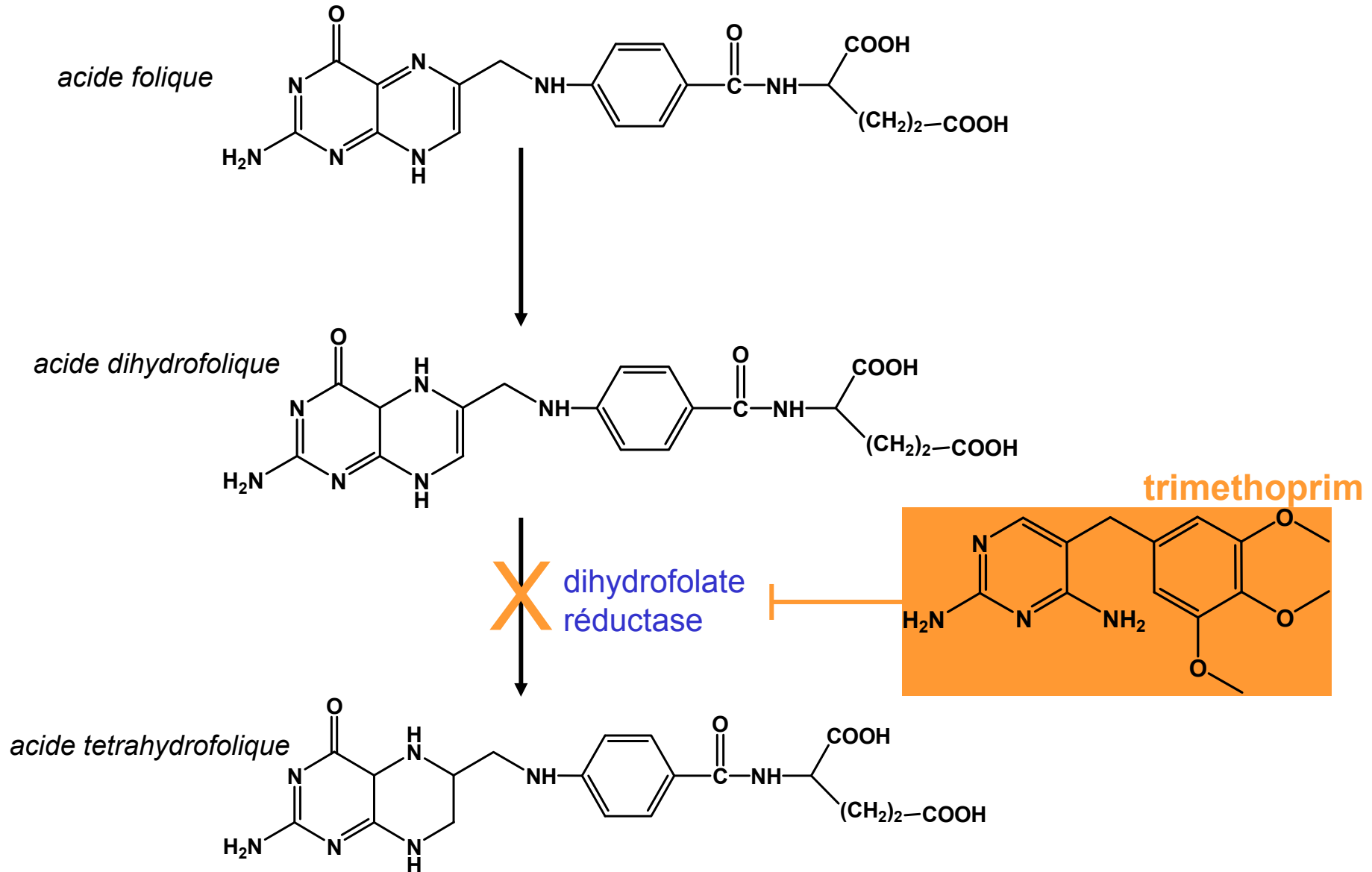
synthèse : cible spécifique



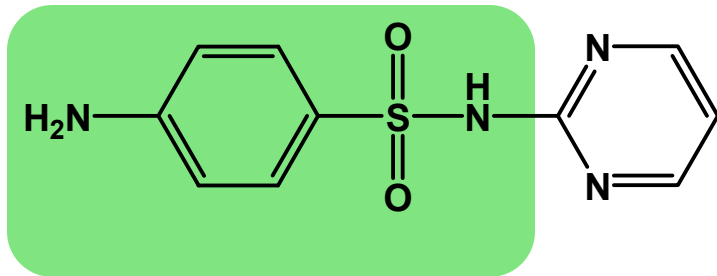
Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



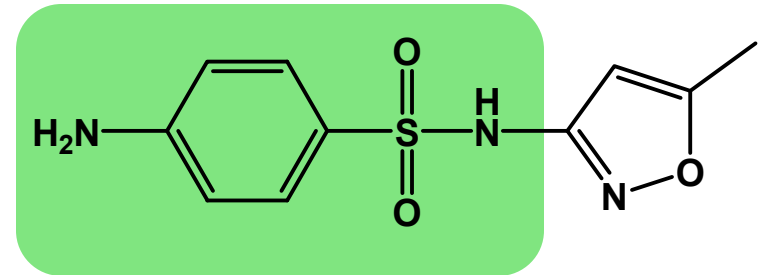
Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



Sulfamidés antibactériens

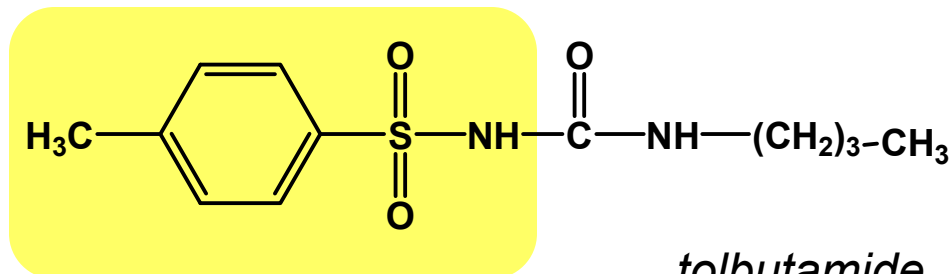


sulfadiazine



sulfaméthoxazole

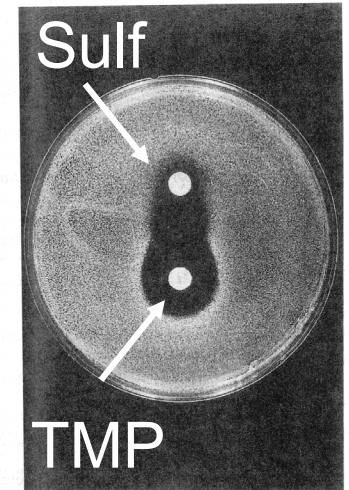
Il y a sulfamide et sulfamide



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 2^{ème} 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
- **Elimination:**
 - voie rénale
 - métabolisme hépatique partiel

interactions
médic.

indication
dans infections
urinaires



Effets secondaires

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



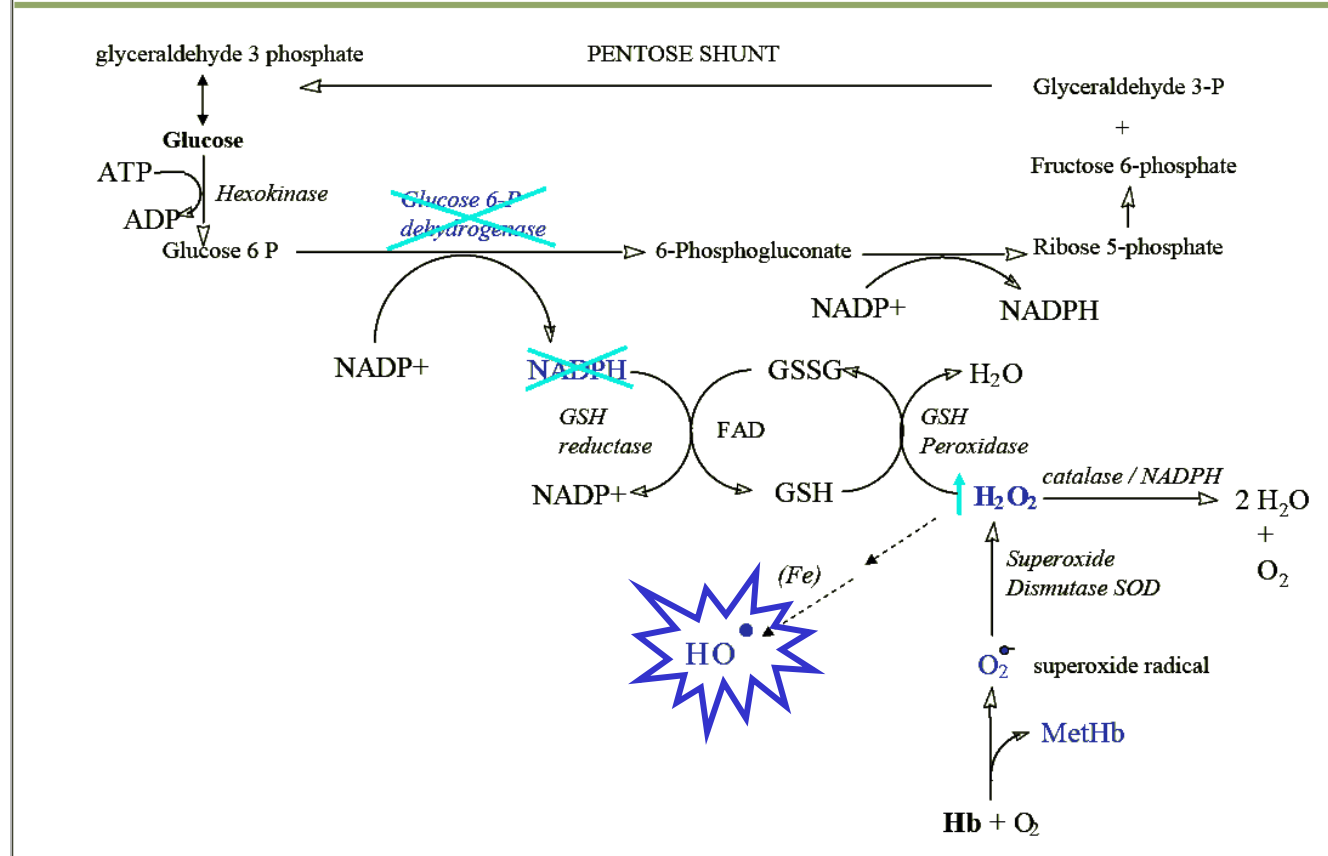
- occasionnellement:
 - troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie)
 - cristalluries (métabolites peu solubles)
 - troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
 - troubles neurologiques (asthénie, céphalée)
 - hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.



Effets secondaires

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

G6PD deficiency and oxidative damage:



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

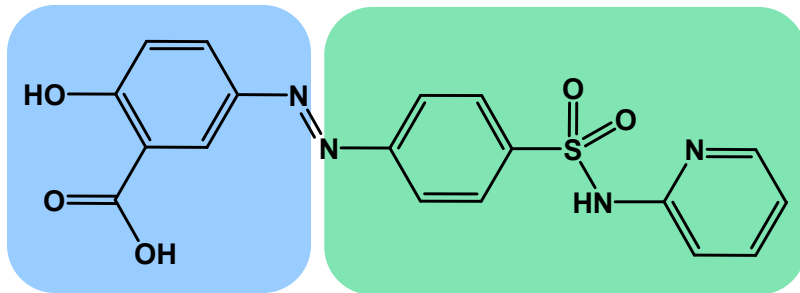
Occurrence of overanticoagulation and time spent within, above and under the therapeutic range by patients using co-trimoxazole

Outcome	Preventive Drug Reduction	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)

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

sulfamide

(ac. aminosalicylique)



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

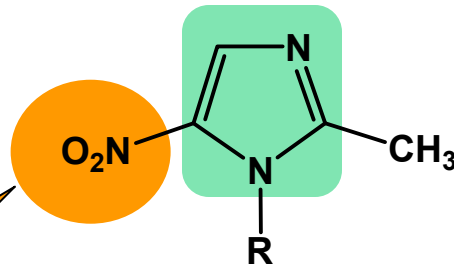
Propriétés générales et structure chimique



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

-CH₂CH₂OH

métronidazole

-CH₂CHOHCH₂Cl

ornidazole

-CH₂CH₂SO₂CH₂CH₃

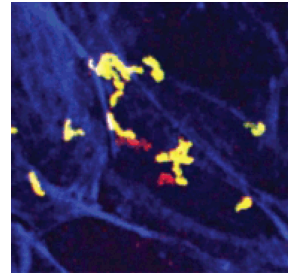
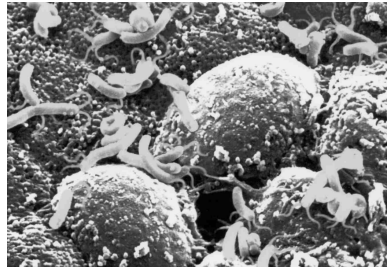
tinidazole

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

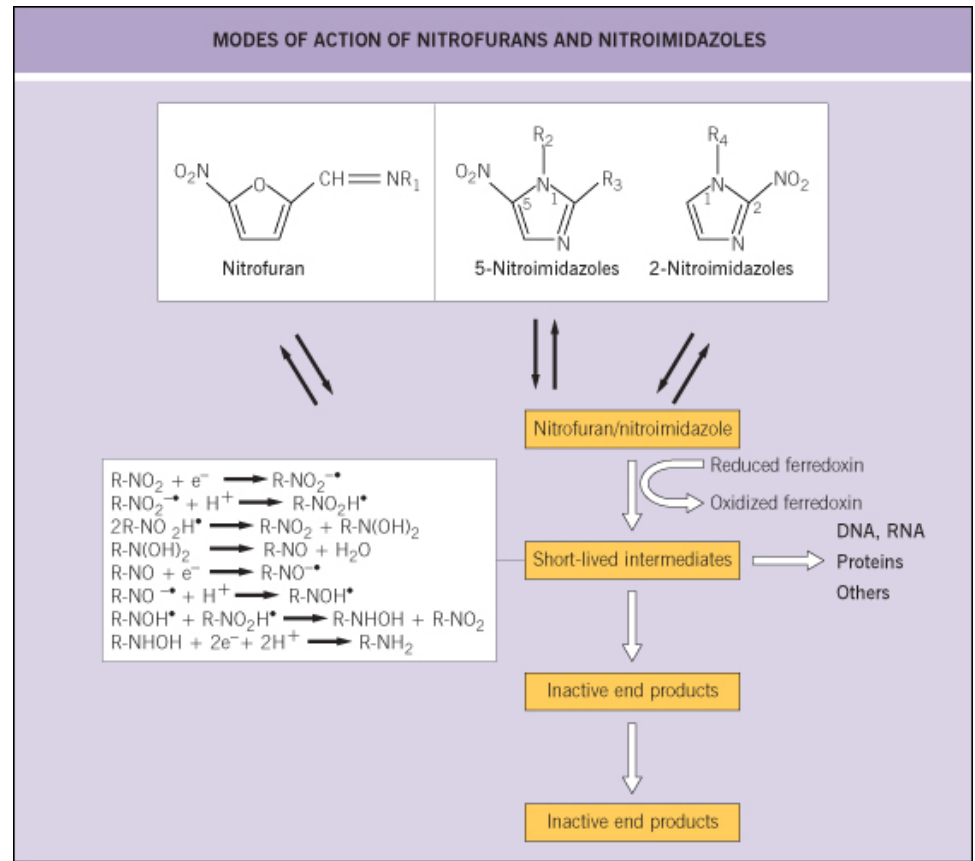
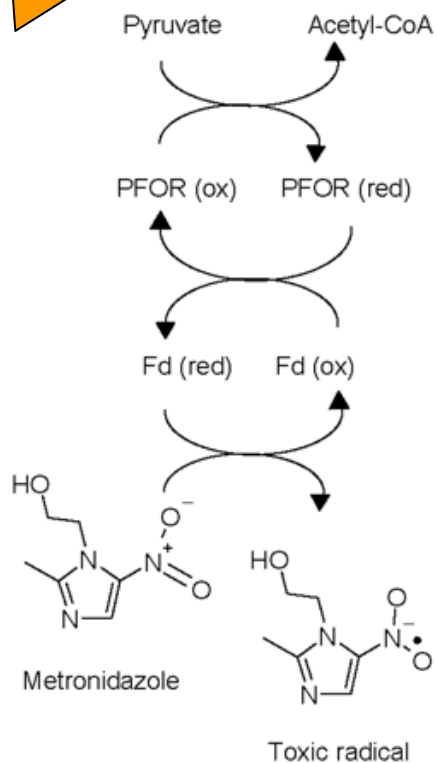


H. pylori extracellulaire
H. pylori intracellulaire
actine

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

Mode d'action

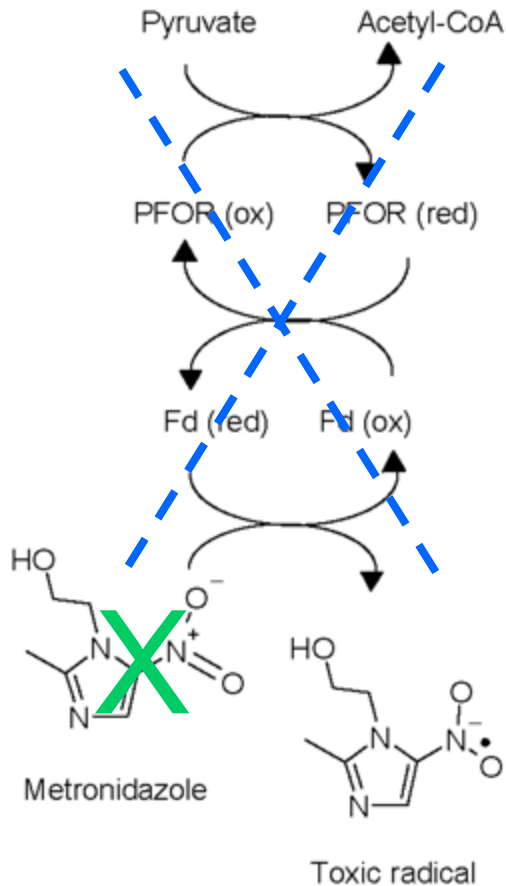
activation uniquement
chez les anaérobies
(potentiel rédox bas)



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

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

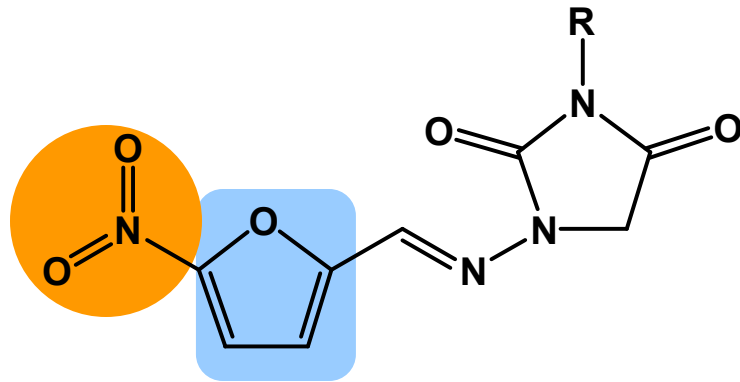
- *Clostridium*
(colite à *C. difficile* et infections systémiques à d'autres espèces, par exemple *C. perfringens*)
- infections abdominales ou gynécologiques à *B. fragilis*
- infections gastriques à *Helicobacter pylori*
(en association avec l'amoxicilline et/ou un macrolide)
- abcès cérébraux et abdominaux
- infections parasitaires (*Trichomonas*)

Et au Bénin ?

<i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i>									
		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION					
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES			Zones Sanitaires			
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS
6.1.	2.8	Métronidazole	250 mg comp	x	x	x	x(D)	-	
			100 mg comp. vaginal	x	x	x(CD)	x(U)	-	
			500 mg comp. vaginal	x	x	x(CD)	x(U)	-	
			4% sirop	x	x	x	x	-	
			500 mg/100 ml inj	x	x	x	x(D)		

NITROFURANES

Structure chimique et action antibactérienne



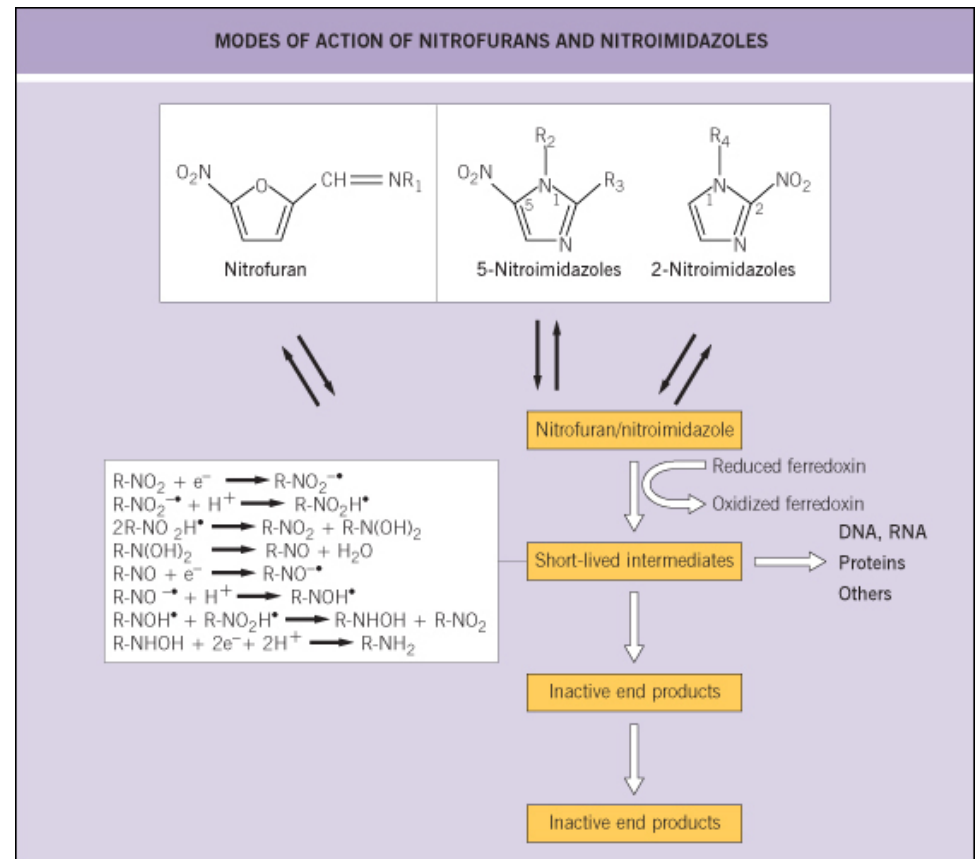
nitro furane

R= H : nitrofurantoïne

R= CH₂OH: nifurtoïmol

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 ?

<i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i>										
		DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION						
		DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES			Zones Sanitaires				SPECIALITES
				CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS	
6.1.	2.9	Nitrofurantoïne	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)	-		