

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR DES VOIES METABOLIQUES

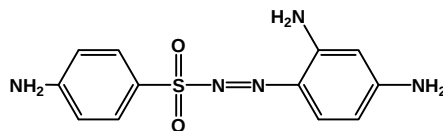
Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2008-2009

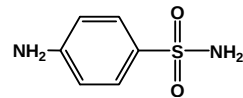
SULFAMIDES / DIAMINOPYRIDINES

Un peu d'histoire...

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



Prontosil, la prodrogue du sulfanilamide



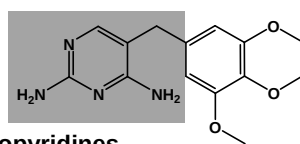
G. Domagk, prix Nobel en 1939
pour avoir démontré l'effet antibactérien des sulfamides
dans des modèles animaux

07/11/2008

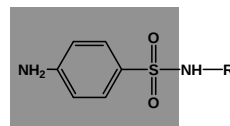
07: anti-metabolisme

3

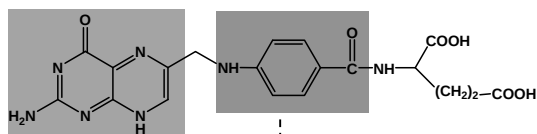
Sulfamides et diaminopyridines, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



diaminopyridines



sulfamides



acide folique

procaryotes:
produit du
métabolisme bactérien



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

eucaryotes:
= vitamine B9;
alimentation



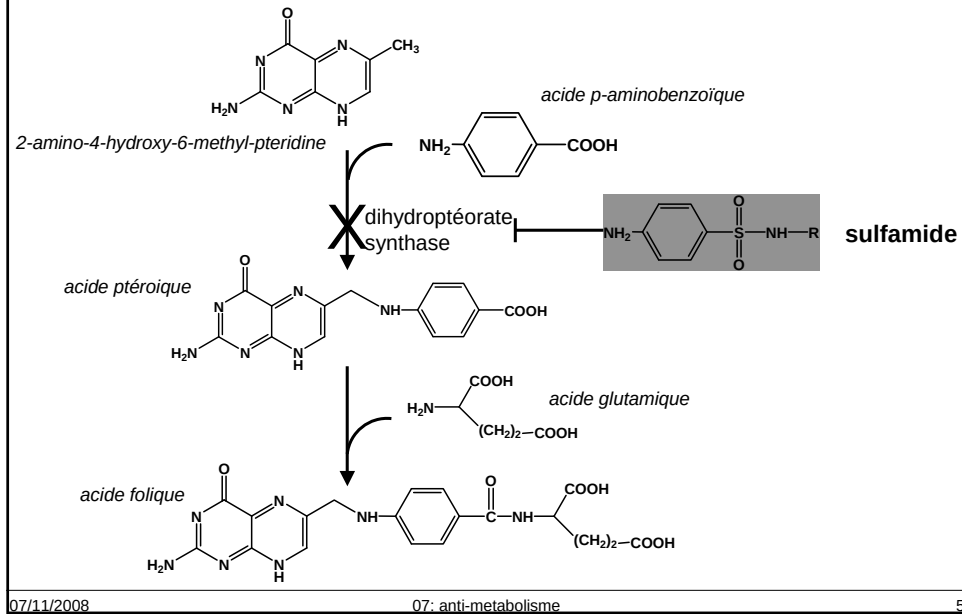
synthèse : cible spécifique

07/11/2008

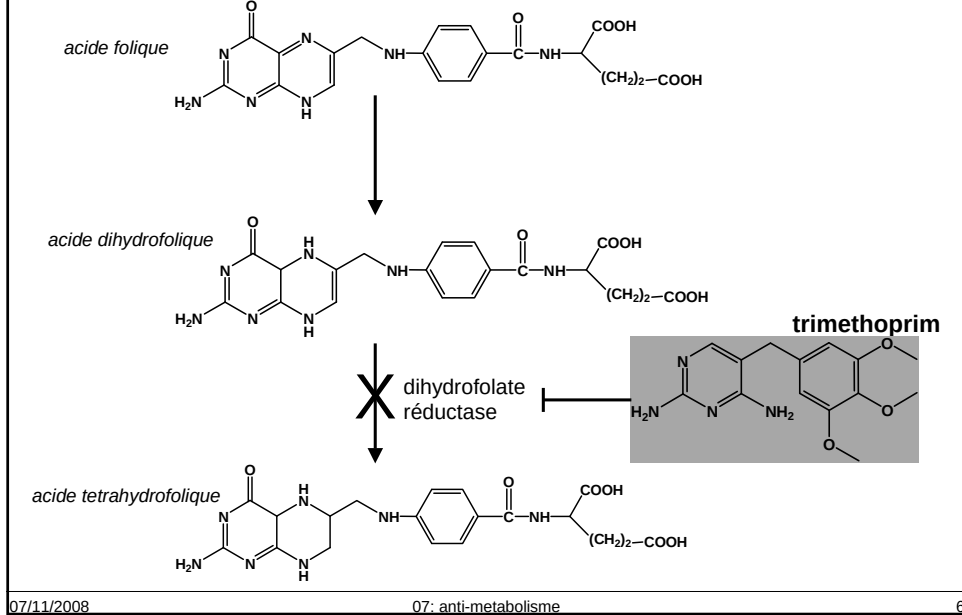
07: anti-metabolisme

4

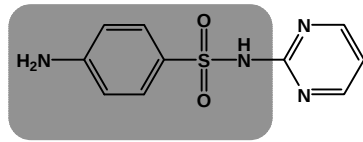
Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



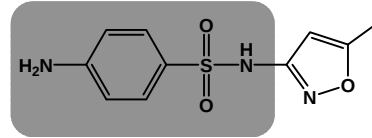
Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



Sulfamidés antibactériens

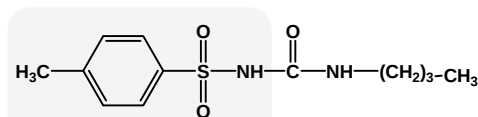


sulfadiazine



sulfaméthoxazole

Il y a sulfamide et sulfamide



tolbutamide, hypoglycémiant

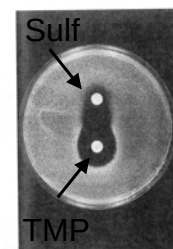
07/11/2008

07: anti-metabolisme

7

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-aminobenzoïque
 - mutation de l'enzyme cible
- Diaminopyridines
- surproduction de la DHFR
 - production d'une 2^{ème} DHFR de moindre affinité

07/11/2008

07: anti-metabolisme

8

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

07/11/2008

07: anti-metabolisme

9

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.

07/11/2008

07: anti-metabolisme

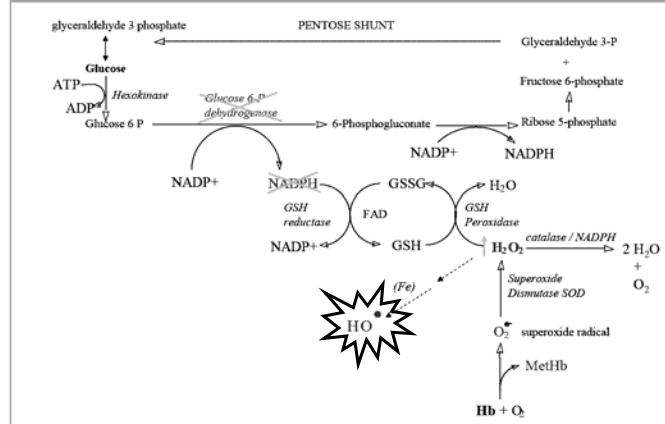
10



Effets secondaires

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

G6PD deficiency and oxidative damage:



07/11/2008

07: anti-metabolisme

11



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

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

07/11/2008

07: anti-metabolisme

12



Interactions médicamenteuses

- déplacement de la liaison aux prot. d'autres médicaments
 - ↑ effet: coumariniques
sulfamides hypoglycémiants
méthotrexate
- interférences métaboliques
 - ↑ métabolisme des phénytoïnes (sauf sulfaméthoxazole)
 - ↓ 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 ⁺ (n=28)	PDR ⁻ (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

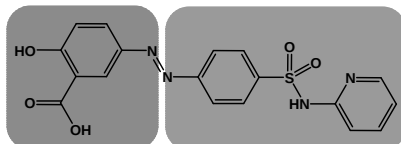
07/11/2008

07: anti-metabolisme

13

Indications

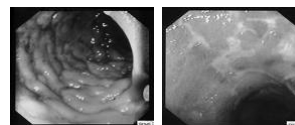
- infections non compliquées à Gram (-):
voies urinaires, voies digestives
- infections à Staphylocoques sensibles (MRSA communautaires)
- antiparasitaires
(pneumonies à *Pneumocystis carinii* ou toxoplasmose)
- sulfasalazine:
association covalente peu résorbable d'un salicylé et d'un sulfamidé
→ clivage 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)



07/11/2008

07: anti-metabolisme

14

NITROIMIDAZOLES

07/11/2008

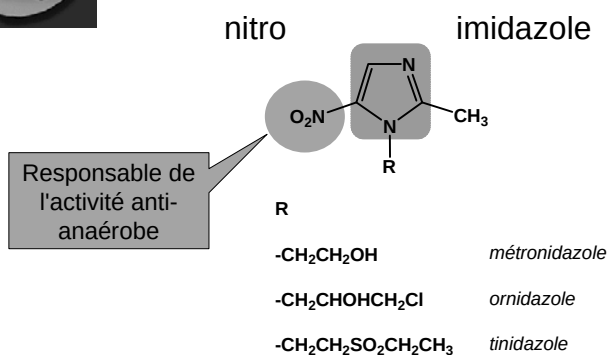
07: anti-metabolisme

15

Propriétés générales et structure chimique



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



07/11/2008

07: anti-metabolisme

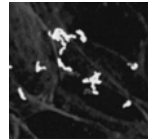
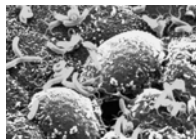
16

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



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

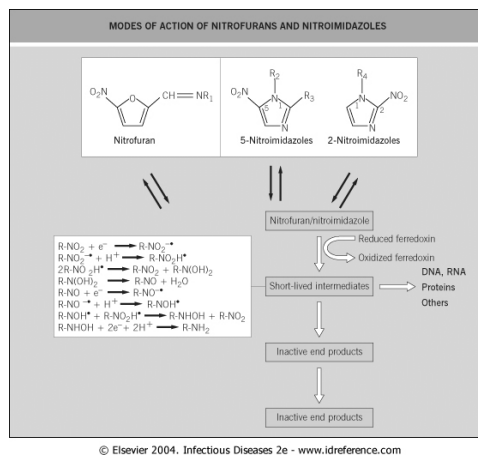
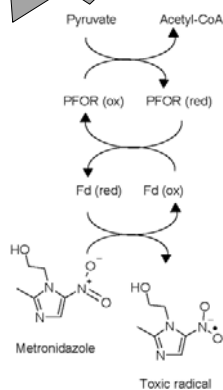
07/11/2008

07: anti-metabolisme

17

Mode d'action

activation uniquement
chez les anaérobies
(potentiel rédox bas)



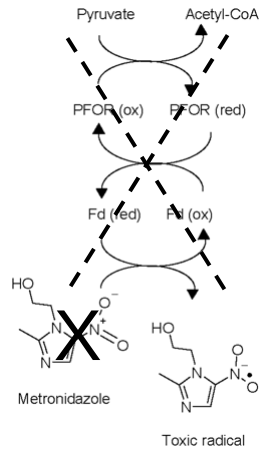
Schematic activation mechanism of 5-Ni drugs in anaerobic bacteria, here illustrated with metronidazole.
Pyruvate is oxidized into acetyl coenzyme A by the pyruvate-ferredoxin oxidoreductase (PFOR) complex, and further, PFOR reduces ferredoxin (Fd), which finally reduces metronidazole in a single electron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

07/11/2008

07: anti-metabolisme

18

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.

07/11/2008

07: anti-metabolisme

19



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

07/11/2008

07: anti-metabolisme

20



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



07/11/2008

07: anti-metabolisme

21

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)
- les abcès cérébraux et abdominaux
- infections parasitaires (*Trichomonas*)

07/11/2008

07: anti-metabolisme

22

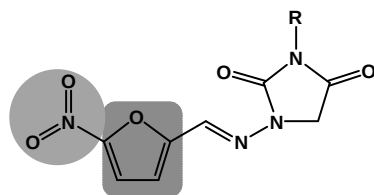
NITROFURANES

07/11/2008

07: anti-metabolisme

23

Structure chimique et action antibactérienne

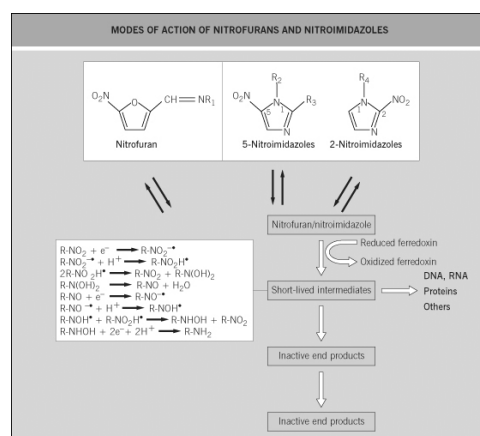


nitro furane

R= H : nitrofurantoïne
R= CH₂OH: nifurtoïinol

Différence avec nitroimidazoles :

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



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

07/11/2008

07: anti-metabolisme

24

Pharmacocinétique, pharmacodynamie et indications

Concentration thérapeutique uniquement dans l'urine

Essentiellement bactériostatique



Prophylaxie et traitement des infections urinaires basses non compliquées



07/11/2008

07: anti-metabolisme

25



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.

07/11/2008

07: anti-metabolisme

26