

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR DES VOIES METABOLIQUES

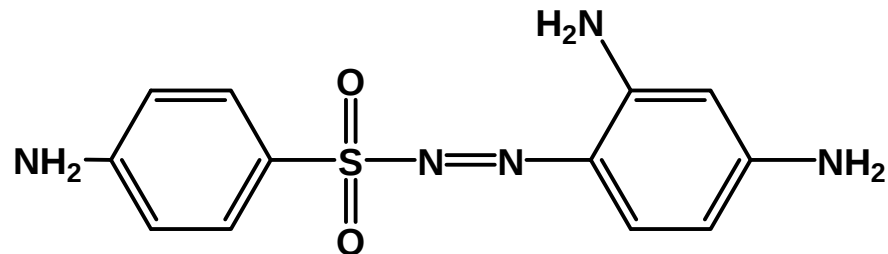
Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

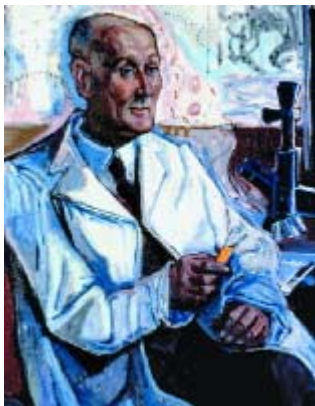
SULFAMIDES / DIAMINOPYRIDINES

Un peu d'histoire...

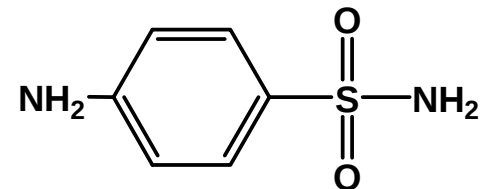
Premiers antibiotiques entièrement synthétiques,
Dérivés du prontosil (chimie des colorants)



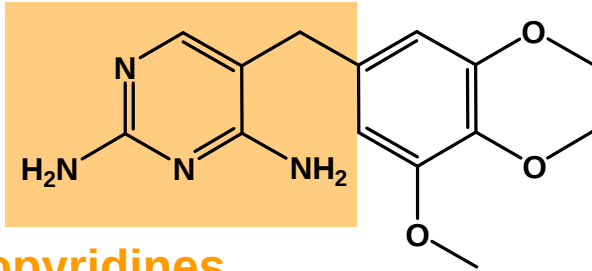
Prontosil, la prodrogue du sulfanilamide



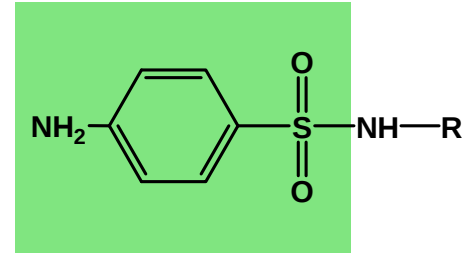
G. Domagk, prix Nobel en 1939
pour avoir démontré son effet antibactérien
dans des modèles animaux



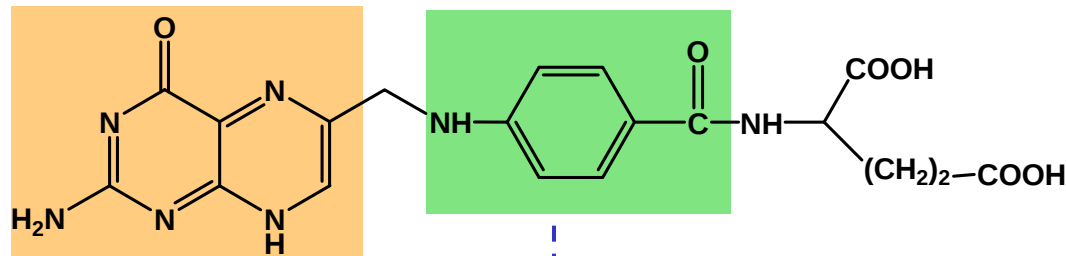
Sulfamides et diaminopyridines, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



diaminopyridines



sulfamides



acide folique

procaryotes:
produit du
métabolisme bactérien

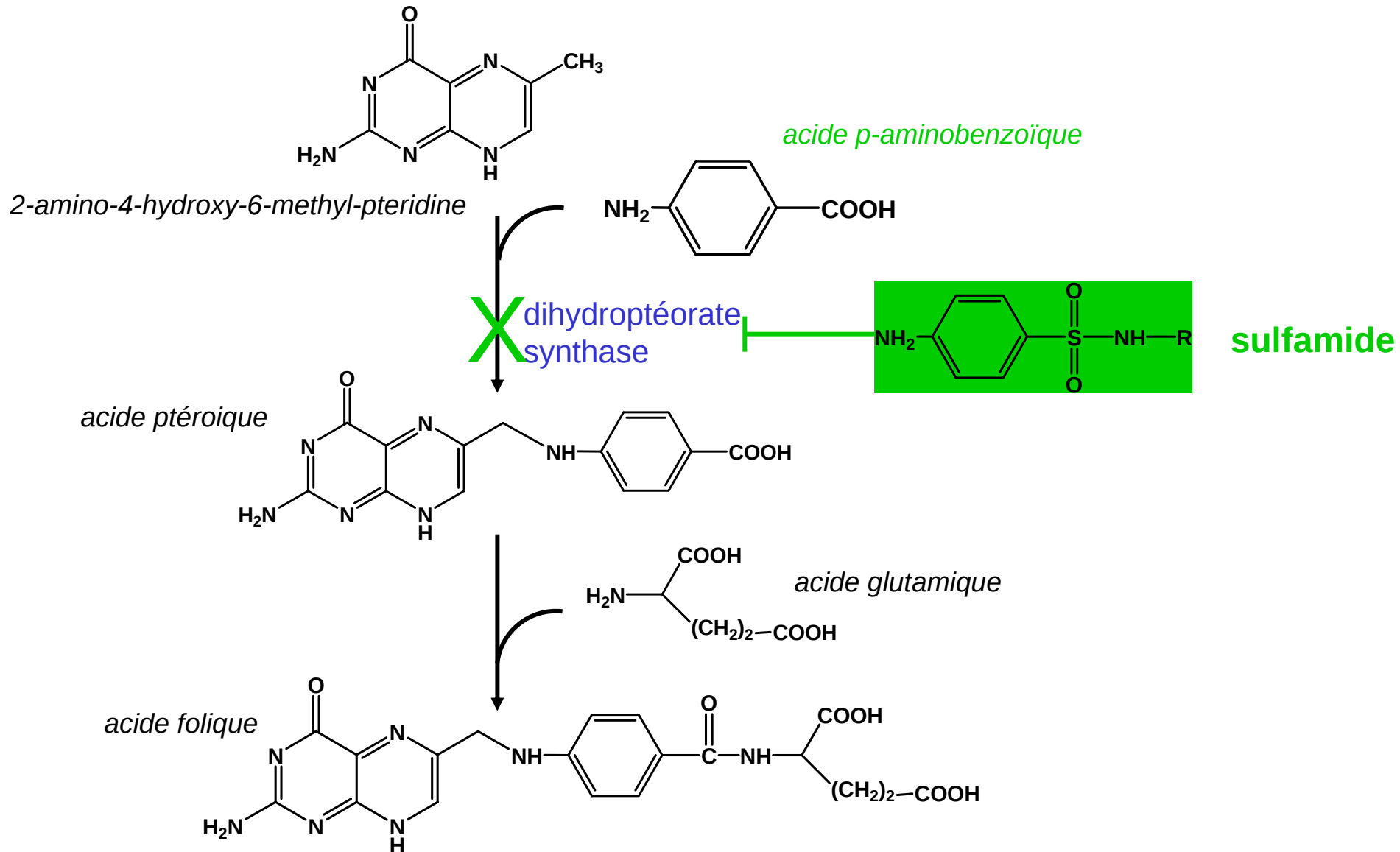
**Co-facteur pour la synthèse
des purines & pyrimidines**

eucaryotes:
= vitamine B9;
alimentation

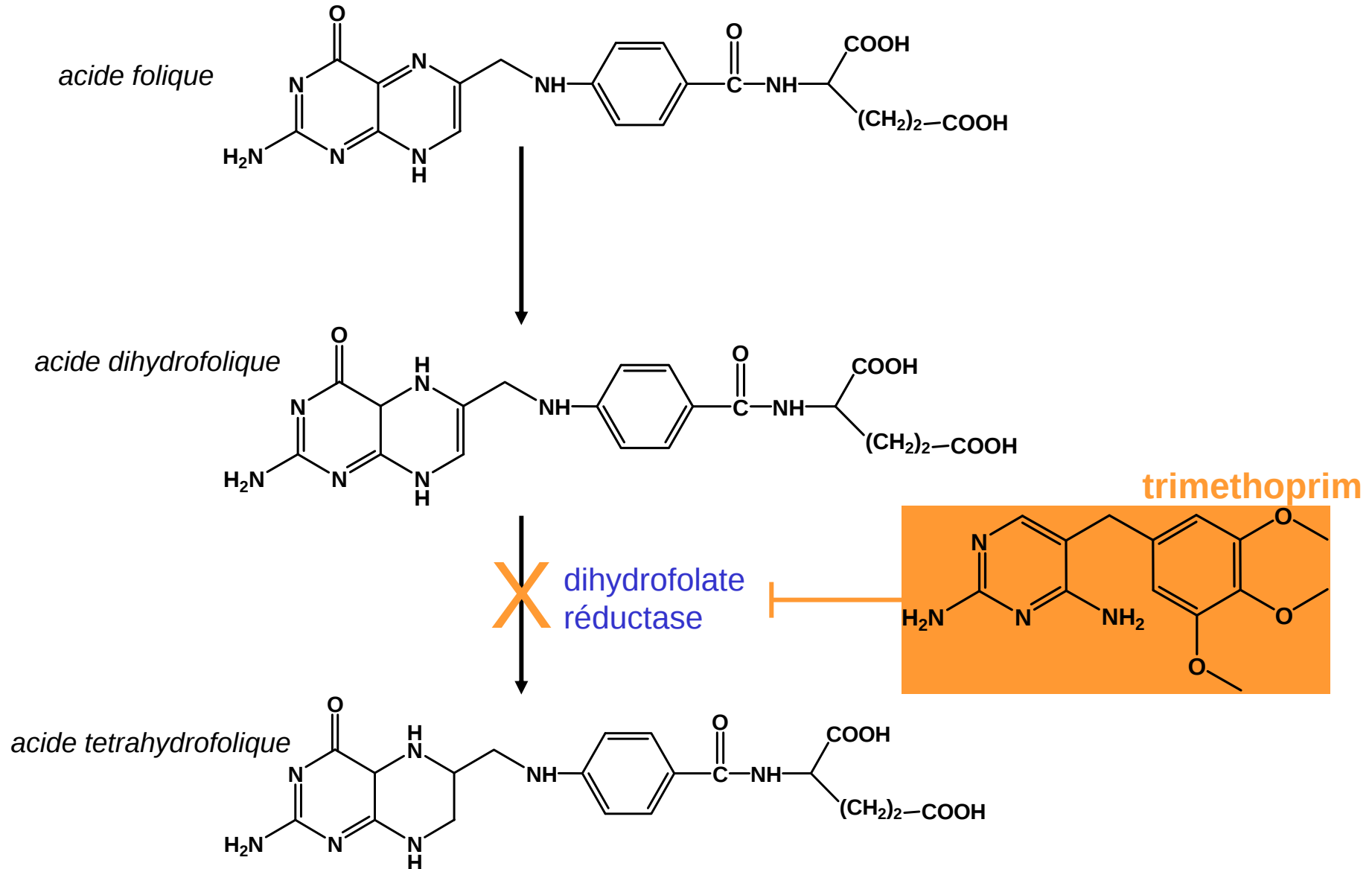
synthèse : cible spécifique



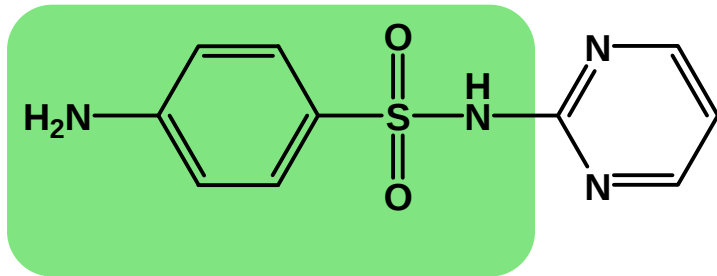
Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



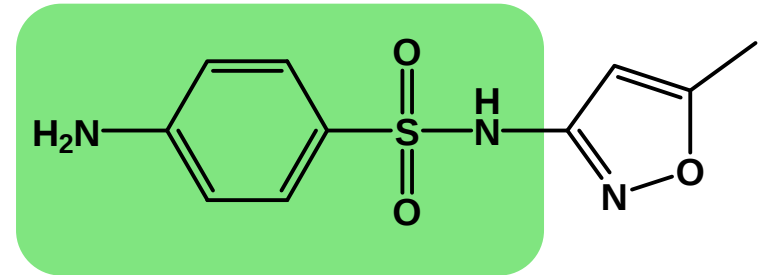
Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



Sulfamidés antibactériens

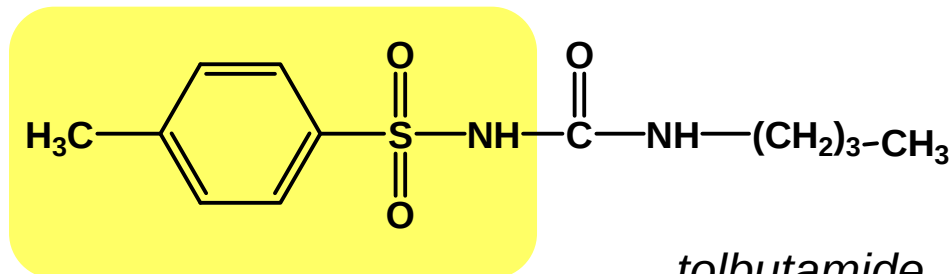


sulfadiazine



sulfaméthoxazole

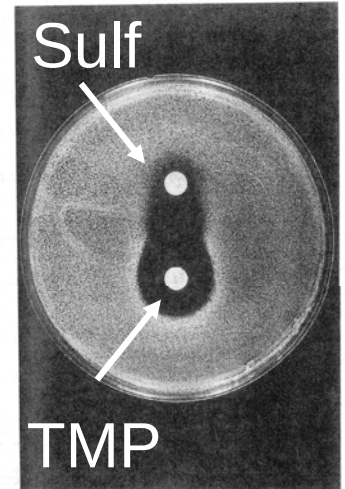
Il y a sulfamide et sulfamide



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-aminobenzoïque
- 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:

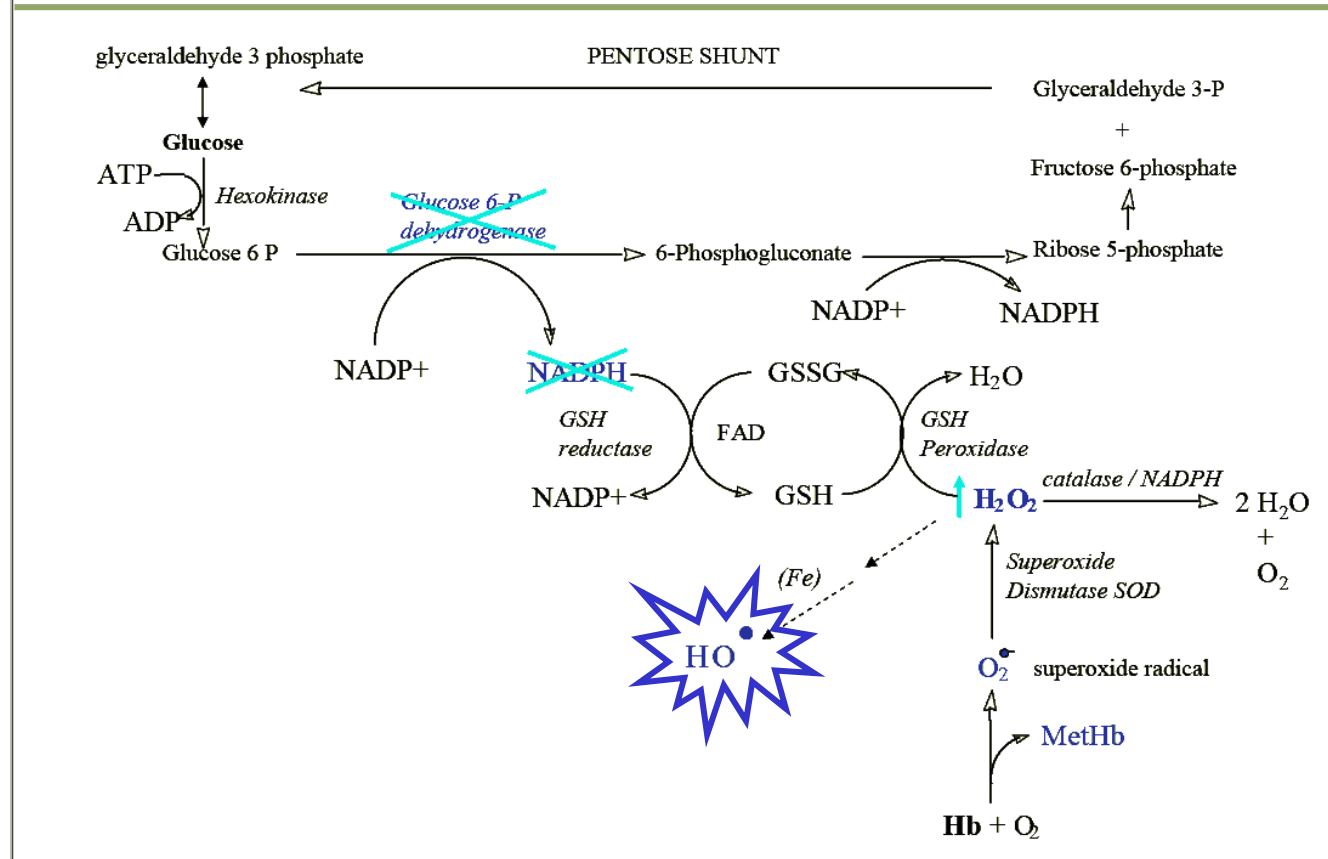
- troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie)
- cristalluries (métabolites peu solubles)
- troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
- troubles neurologiques (asthénie, céphalée)
- hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.



Effets secondaires

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

G6PD deficiency and oxidative damage:





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).



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

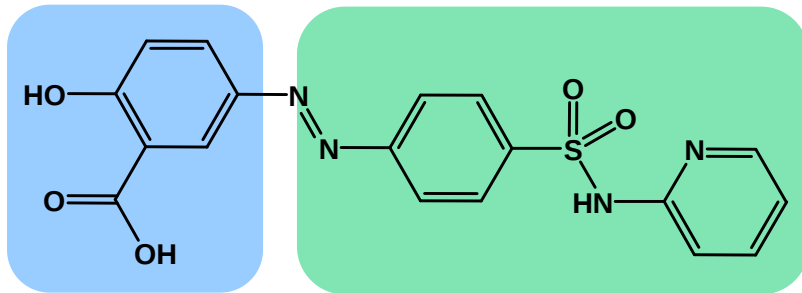
Occurrence of overanticoagulation and time spent within, above and under the therapeutic range by patients using co-trimoxazole

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
- 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

sulfamidé



NITROIMIDAZOLES

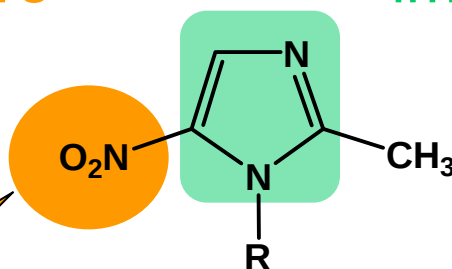
Propriétés générales et structure chimique



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

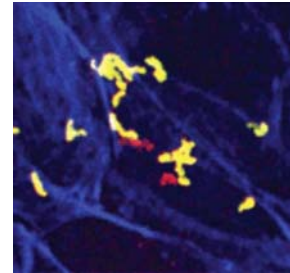
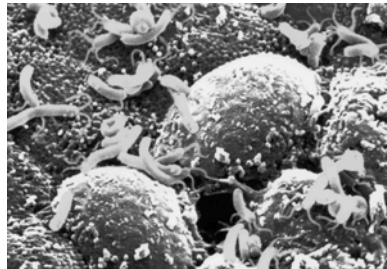
tinidazole

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

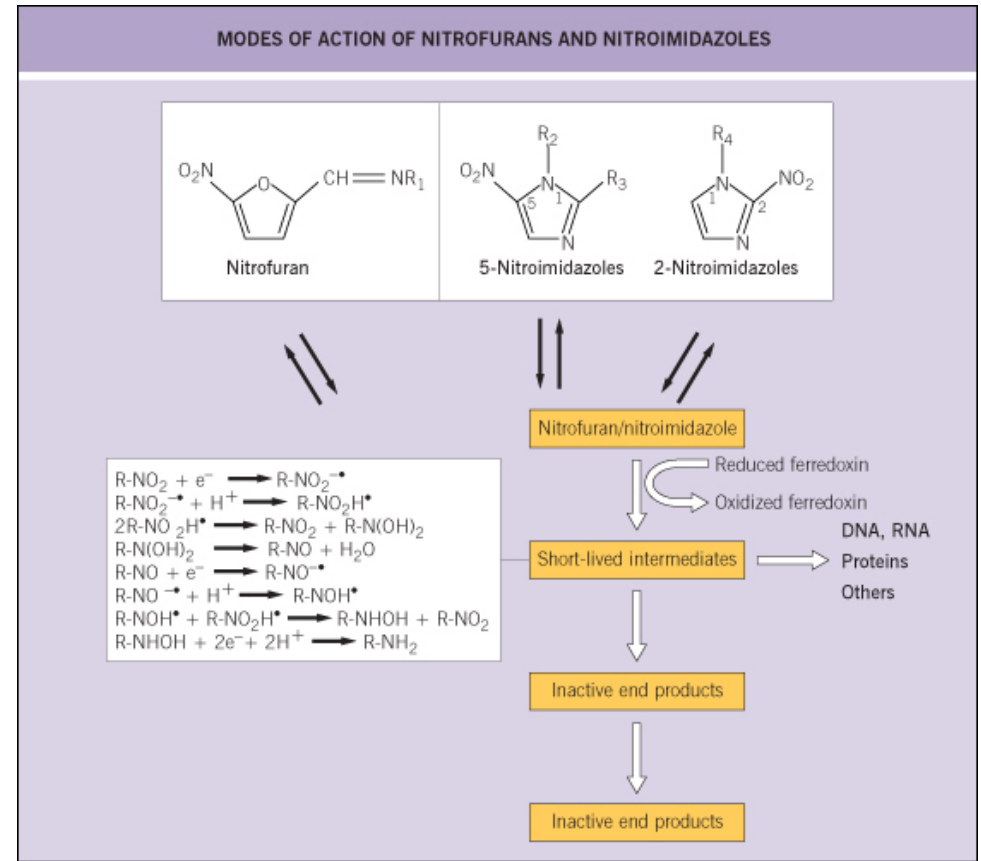
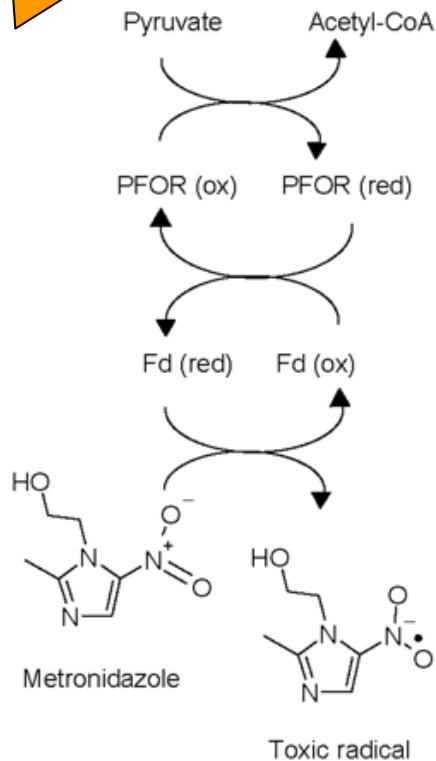


H. pylori extracellulaire
H. pylori intracellulaire
actine

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

Mode d'action

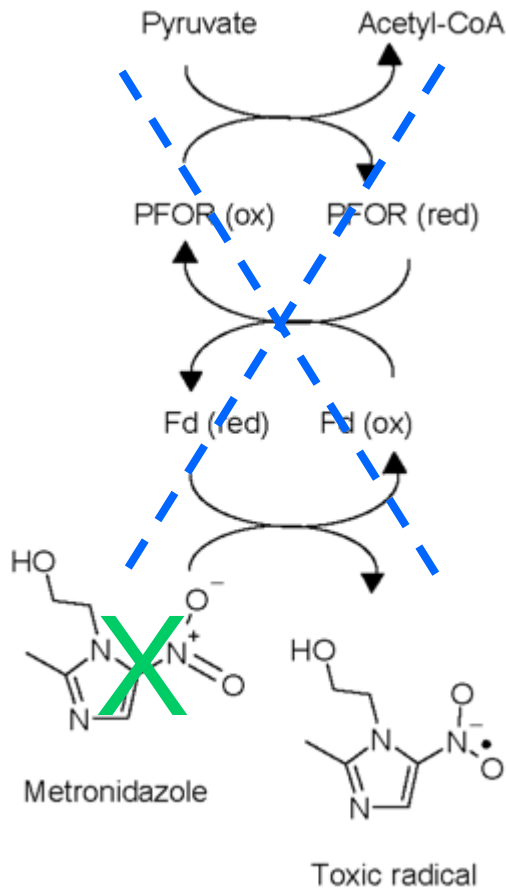
activation uniquement
chez les anaérobies
(potentiel rédox bas)



© 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



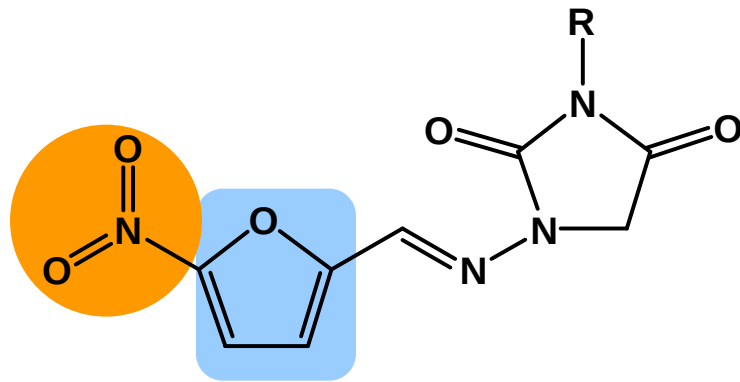
Indications

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

NITROFURANES

Structure chimique et action antibactérienne



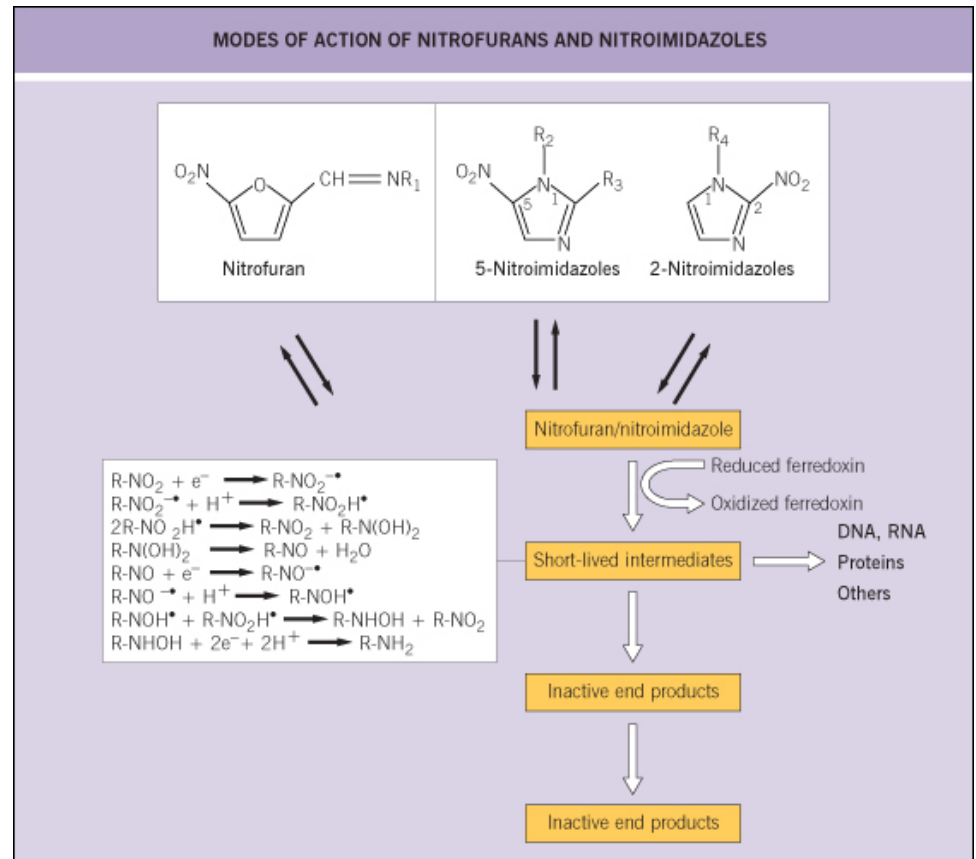
nitro furane

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.