

# ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR DES VOIES METABOLIQUES

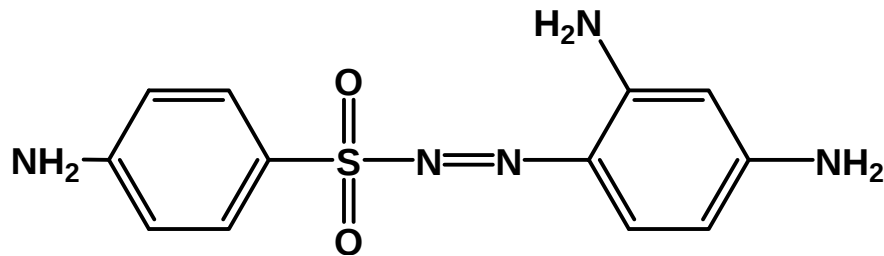
Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

# SULFAMIDES / DIAMINOPYRIDINES

# Un peu d'histoire...

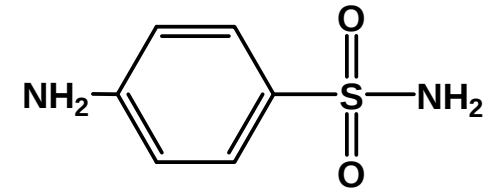
Premiers antibiotiques entièrement synthétiques,  
Dérivés du prontosil (chimie des colorants)



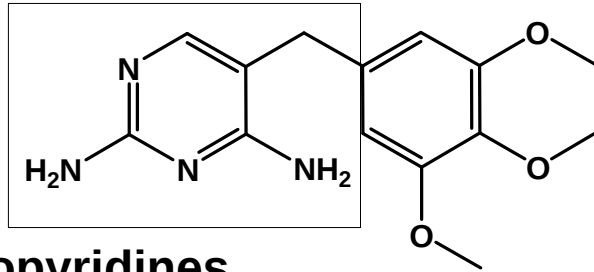
*Prontosil, la prodrogue du sulfanilamide*



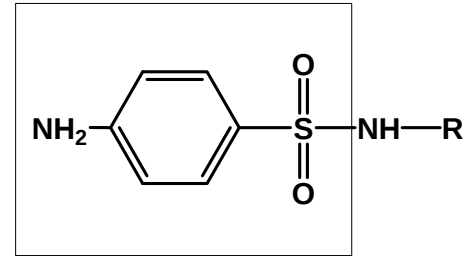
G. Domagk, prix Nobel en 1939  
pour avoir démontré son effet antibactérien  
dans des modèles animaux



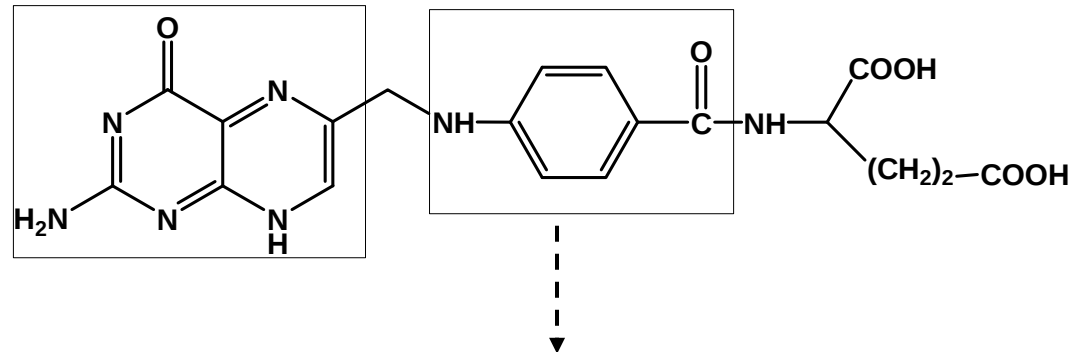
# Sulfamides et diaminopyridines, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



diaminopyridines



sulfamides



acide folique

procaryotes:  
produit du  
métabolisme bactérien

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

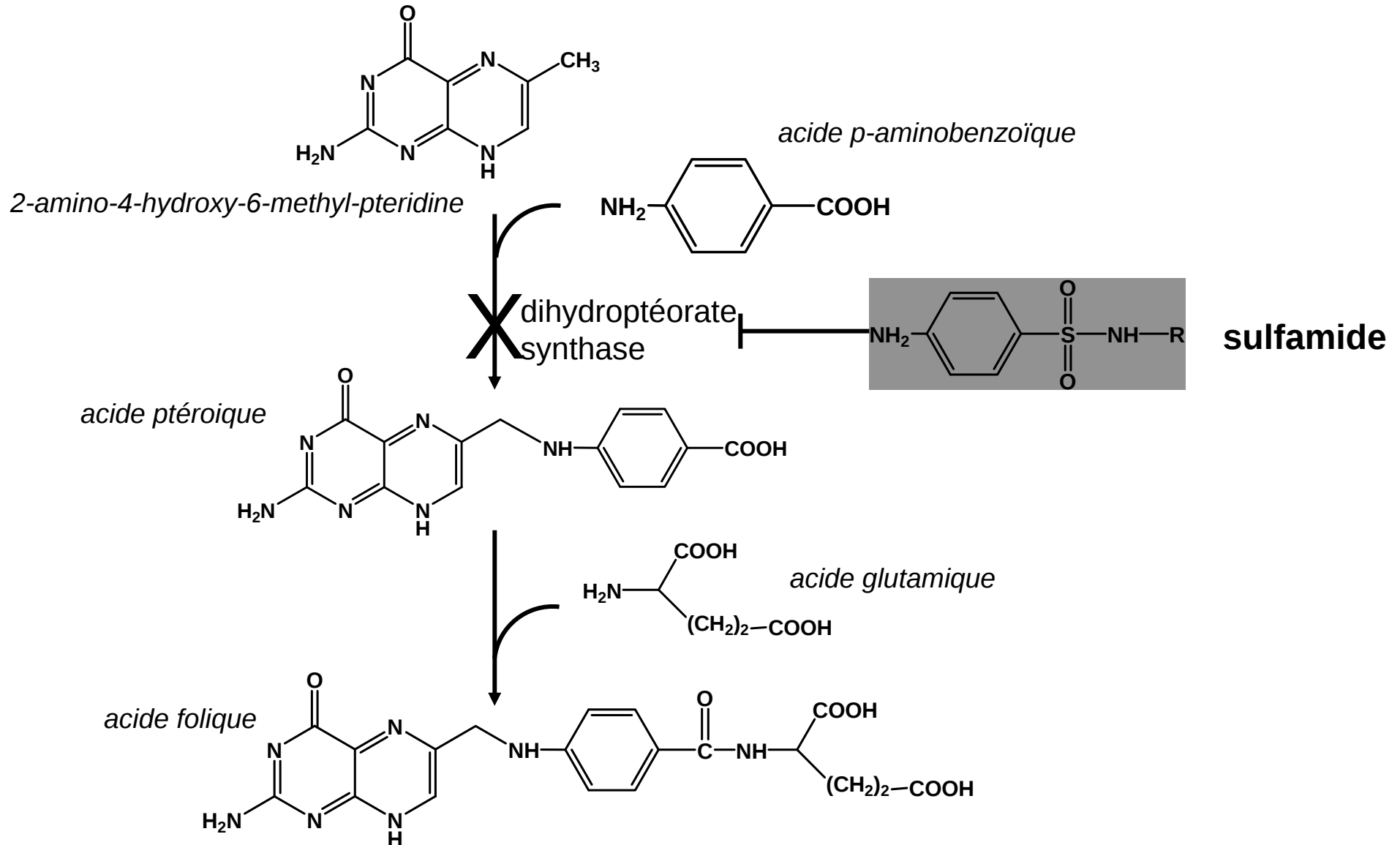
eucaryotes:  
= vitamine B9;  
alimentation



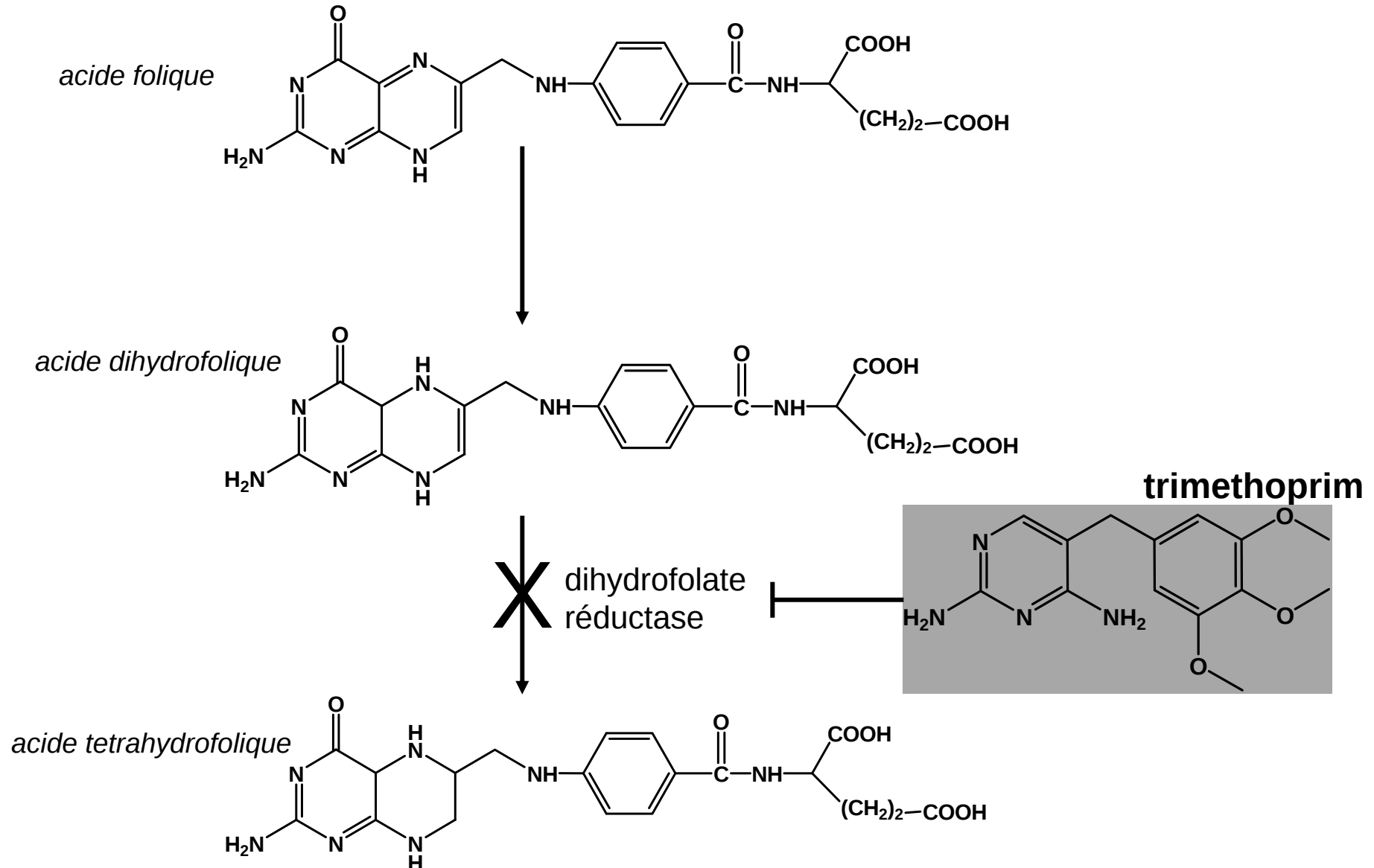
**synthèse : cible spécifique**



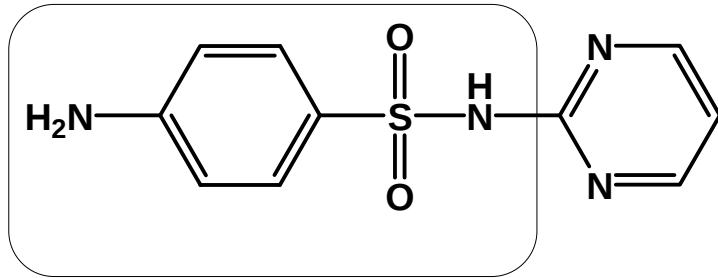
# Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



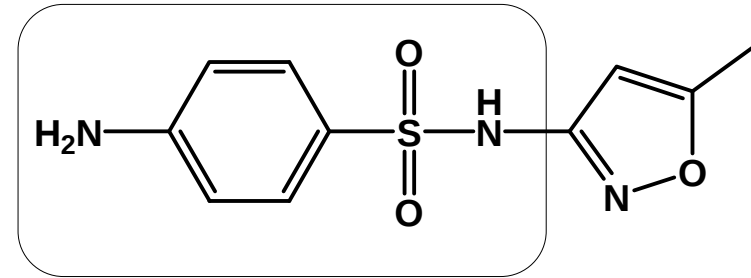
# Sulfamides et triméthoprim, inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique



# Sulfamidés antibactériens

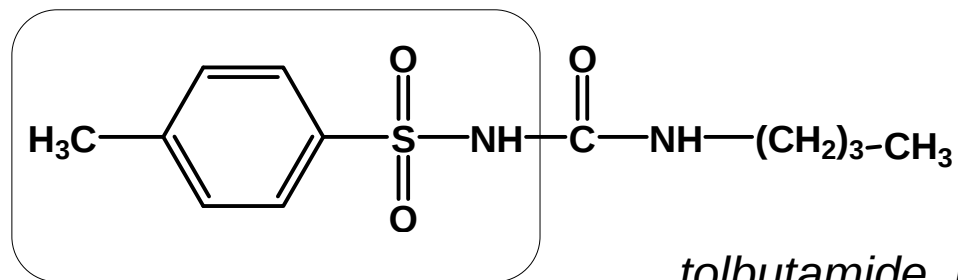


*sulfadiazine*



*sulfaméthoxazole*

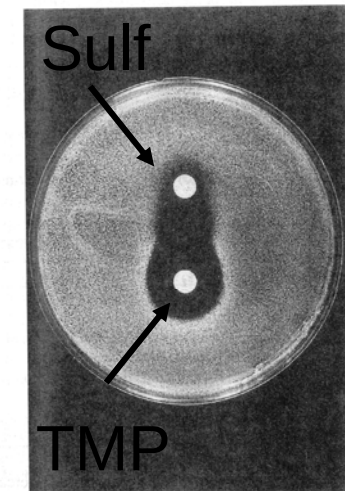
Il y a sulfamide et sulfamide ....



*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<sup>ème</sup> 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

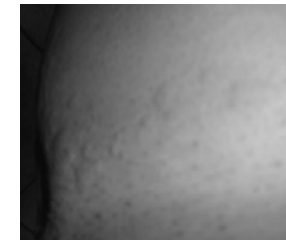
interactions  
médic.

indication  
dans infections  
urinaires



# Effets secondaires

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



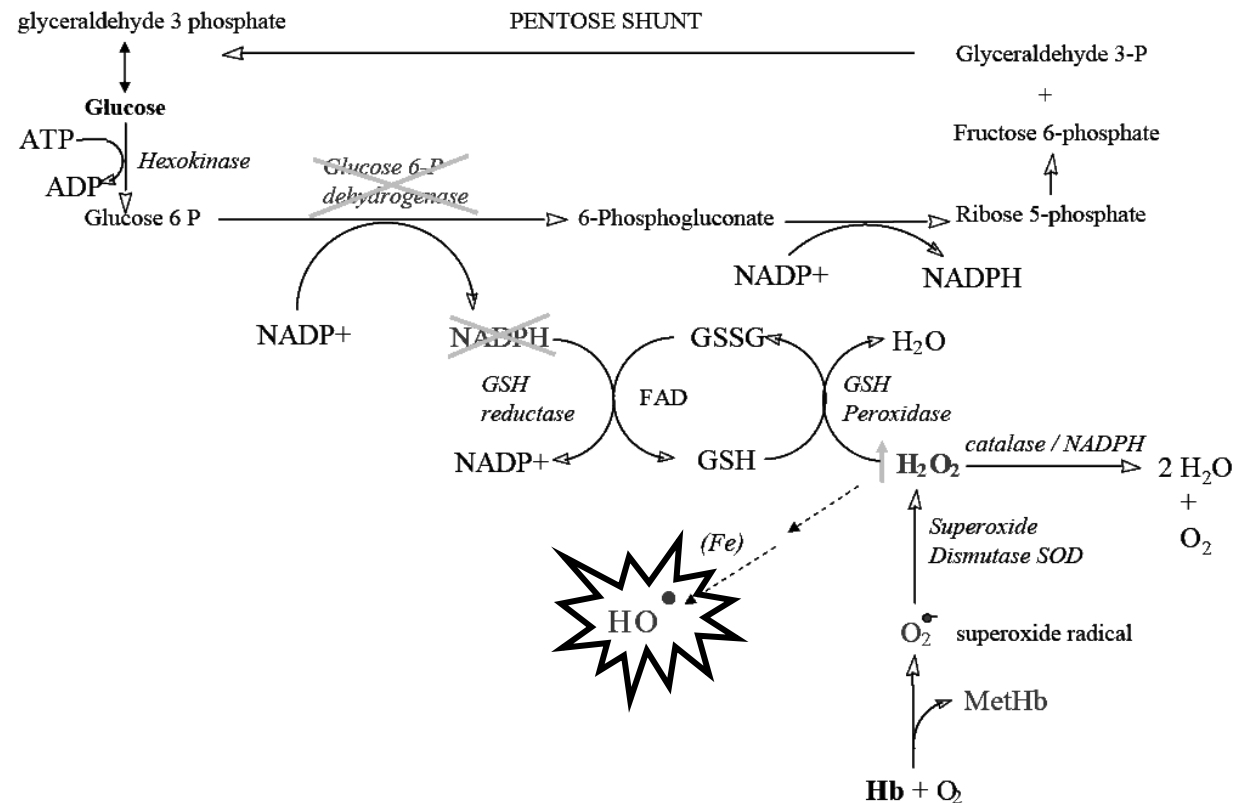
- occasionnellement:
  - troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie)
  - cristalluries (métabolites peu solubles)
  - troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
  - troubles neurologiques (asthénie, céphalée)
  - hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.



# 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 ....

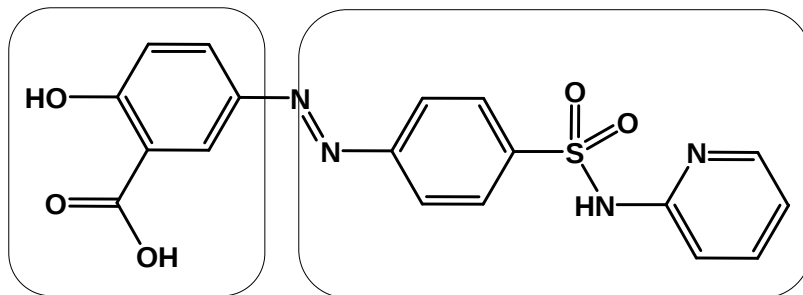
Occurrence of overanticoagulation and time spent within, above and under the therapeutic range by patients using co-trimoxazole

| Outcome                                                    | Preventive<br>Drug<br>Reduction | Co-trimoxazole           |                          |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                            |                                 | PDR+ <sup>b</sup> (n=28) | PDR- <sup>b</sup> (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) <sup>c</sup> |                                 | 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

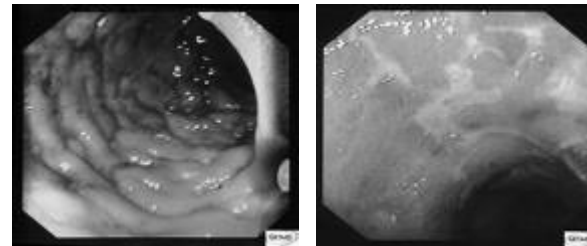
# Indications

- 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**

**sulfamide**

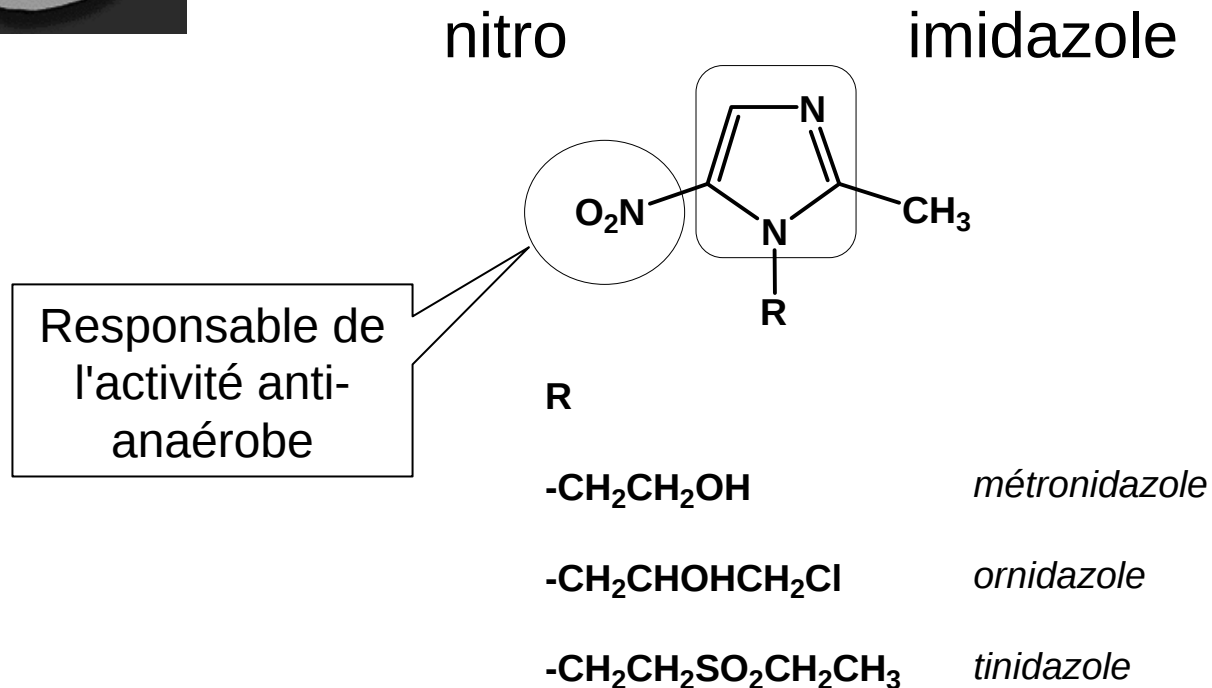


# NITROIMIDAZOLES

# Propriétés générales et structure chimique



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

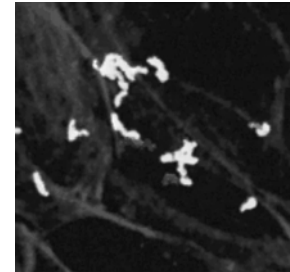
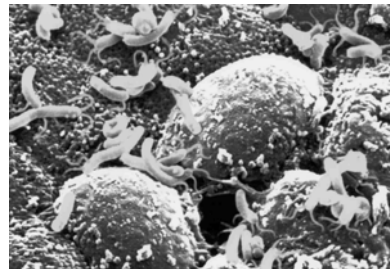


# Spectre d'activité



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

- *Helicobacter*, *Campylobacter* → ulcérations digestives

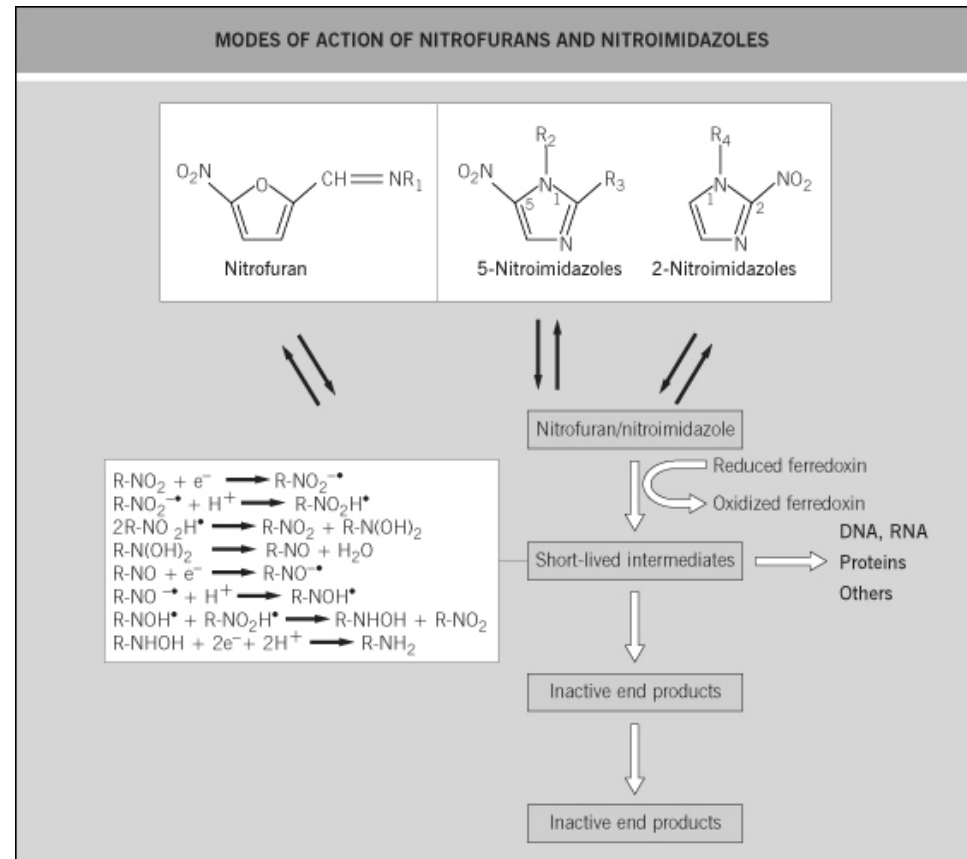
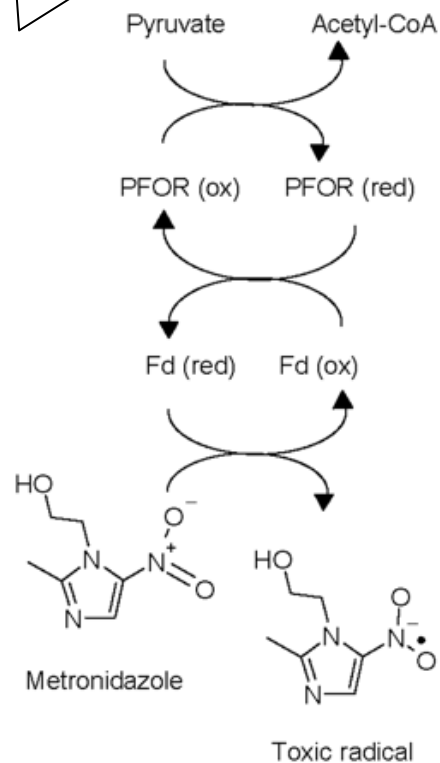


*H. pylori* extracellulaire  
*H. pylori* intracellulaire  
actine

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

# Mode d'action

activation uniquement  
chez les anaérobies  
(potentiel rédox bas)

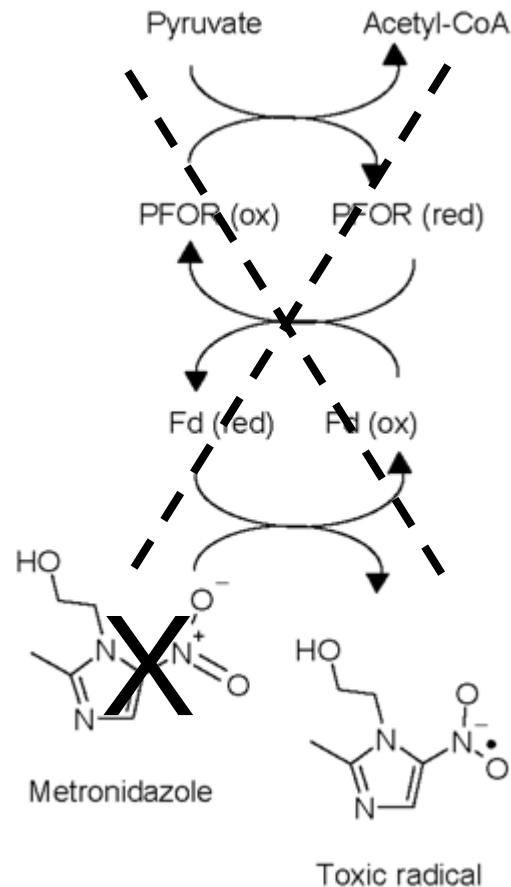


© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - [www.idreference.com](http://www.idreference.com)

**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

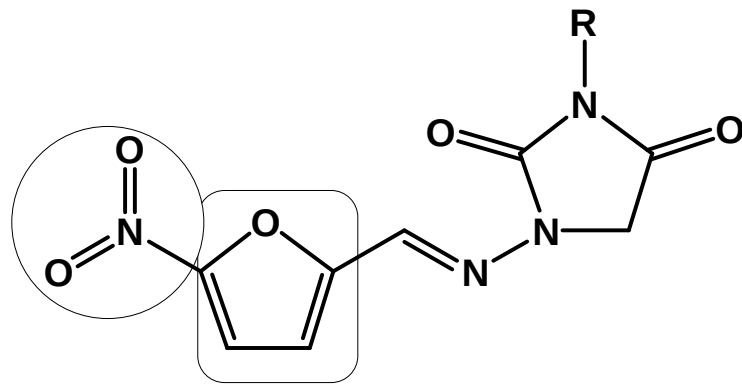
# Indications

## 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

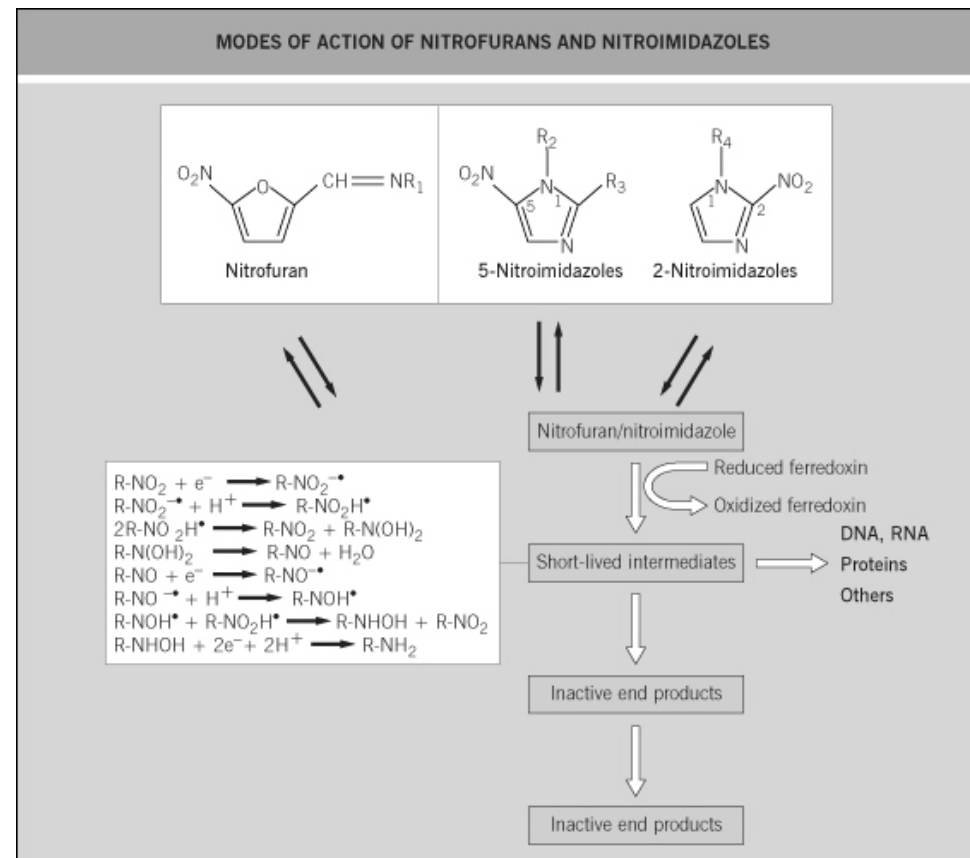
R= CH<sub>2</sub>OH: nifurtoïinol

## 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.