

Sulfamides antibactériens & associations

Avant l'utilisation de la pénicilline, ils ont été les seuls agents antibactériens efficaces : ce sont les 1ers antibio d'hémisynthèse et ce sont eux qui ont ouvert la voie de l'antibiothérapie moderne.

Les sulfamides antibactériens sont des agents essentiellement **bactériostatiques**, ils ne deviennent **bactéricides qu'à fortes concentrations**.

Ces médicaments ont un **large spectre** mais de **nombreuses résistances** acquises existent et ils sont **mal tolérés**.

Ils dérivent de l'acide para-amino-benzène-sulfonique **PABS**

Ils sont utilisés le plus souvent en association avec les diaminopyrimidines.

1. Classification

1.1 Sulfamides à activité systémique :

- **A t_{1/2} moyenne (10h)** : 2-3 prises/j

Sulfadiazine **ADIAZINE**[®]

Sulfaméthoxazole (+ Triméthoprime = cotrimoxazole **BACTRIM**[®])

Sulfafurazole

- **A t_{1/2} longue (150h)** :

Sulfadoxine **FANSIDAR**[®]

1.2 Sulfamides à activité urinaire :

Sulfaméthizole **RUFOL**[®]

1.3 Sulfamides à activité systémique :

Sulfaguanidine **ENTEROPATHYL**[®]

Sulfasalazine

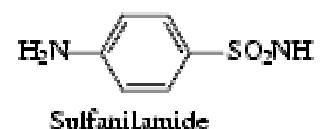
1.4 Diaminopyrimidines :

Triméthoprime (+ Sulfaméthoxazole = Cotrimoxazole)

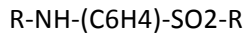
Pyriméthamine **MALOCIDE**[®], **FANSIDAR**[®] (+ Sulfadoxine)

2. Relation structure activité

Ces composés sont des dérivés de la sulfanilamide (para-aminobenzène-sulfonamide), composé présentant une structure proche de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) qui est le composé précurseur de la synthèse de l'acide folique.



- Structure générale :



L'amine ou le sulfamide peuvent être substitués par un radical R déterminant :

- la pharmacocinétique
- classification pratique selon la durée d'action et/ou le site d'action

- On distingue 2 groupes selon la nature de la substitution :

⇒ **Substitution sur le groupe amine en 4 :** afin de posséder une activité antibactérienne, cette structure amine doit rester libre. Une diminution de l'absorption gastro-intestinale est obtenue par substitution sur ce groupe aminé (nécessité d'une hydrolyse in vivo dans l'intestin) Ex : sulfasalazine

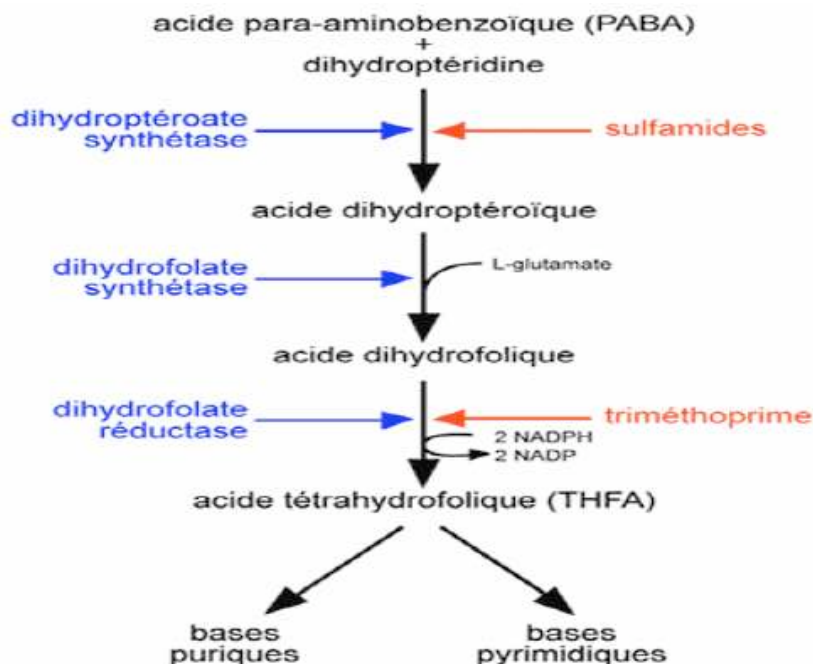
⇒ **Substitution sur le radical sulfonamide en 1** ⇒ le plus fréquent : cette substitution du groupe SO2 en position 1 est responsable d'une augmentation de l'inhibition du PABA. De plus, le type de substitution est responsable d'une modification des paramètres pharmacocinétiques (absorption, solubilité et tolérance digestive)

- chaîne aliphatique
- hétérocycle → propriété retard
- groupement methoxy → propriété retard

3. Mécanisme d'action

3.1 Les sulfamides :

Ces antibiotiques sont bactériostatiques : ils agissent par inhibition compétitive de la DHPS (dihydroptéroase synthétase ou dihydrofolate synthase), enzyme de la voie métabolique de l'acide folique, en se substituant au PABA (par analogie structurale).



Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase, enzyme microbienne responsable de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans l'acide dihydroptéroïque, précurseur de l'acide folique.

L'acide folique est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques.

La sélectivité d'action des sulfamides provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

Les sulfamides sont bactériostatiques mais peuvent devenir bactéricides à fortes concentrations.

Du fait des nombreuses résistances apparues ils sont souvent utilisés en association synergique avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase DHFR (triméthoprime, pyriméthamine).

- **Remarque : l'acide folique et folinique :**

L'acide folique est transformé en une forme active, l'acide folinique, grâce à une enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR). L'acide folinique active une autre enzyme, la thymidylate synthétase, qui assure la production de thymine, base azotée indispensable à l'ADN.

3.2 Les benzylpyrimidines (Triméthoprime) :

Ce composé (2,4 diamino (3'4'5' triméthoxybenzyl) pyrimidine) est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase (DHFR). Utilisé en association avec les sulfamides, il potentialise leur action par inhibition de synthèse de l'acide folinique. Ils sont dépourvus d'action sur la DHFR des cellules épithéliales.

4. Spectre antibactérien :

Le spectre naturel est très large : les sulfamides couvrent :

- Les cocci à GRAM + : Staphylocoques, *Streptococcus pneumoniae*
- les cocci à GRAM- : *Branhamella*, méningocoque..
- certains bacilles à GRAM - : entérobactéries, *Haemophilus sp.*
- les bactéries aérobies
- les bactéries anaérobies
- les chlamydia
- les toxoplasmes
- les coccidies

La sulfadiazine possède une activité sur *Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis carinii*

Cependant, l'émergence de mécanismes de résistance aux sulfamides a fait que le **spectre d'utilisation** s'est considérablement réduit :

- **Sulfamides seuls :**
 - Sulfadiazine :
 - Espèces habituellement sensibles : Streptocoque A, méningocoque, Haemophilus influenzae, Shigelle, Nocardia
 - Espèces habituellement résistantes : E. coli, gonocoque, pneumocoque
 - Sulfaméthizol (RUFOL®) : espèce habituellement sensible : E. coli
- **Sulfamides en association :**
 - Sulfaméthoxazole + triméthoprime (BACTRIM®) :

- La synergie entre les 2 composés permet l'emploi de l'assoc sur des souches résistantes au triméthoprime mais sensibles aux sulfamides, puisque la synergie augmente le pouvoir bactériostatique d'un facteur 10 (sauf pour entérobactéries). Dans le cas inverse, par contre, il n'y a pas potentialisation de l'activité.
- Espèces habituellement sensibles : entérobactéries, H. influenzae, Nocardia, Vibrio cholerae, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii
- Espèces inconstamment sensibles : Strepto A, pneumocoque, entérobactéries, staphylocoques
- Espèces habituellement résistantes : gonocoque, méningocoque, Pseudomonas sp., Campylobacter, anaérobies, M. tuberculosis, tréponèmes, mycoplasmes, chlamydia
- Sulfadoxine + pyriméthamine FANSIDAR® :
 - Possède une activité sur *Plasmodium falciparum*
 - Un petit nombre d'espèces est naturellement résistant aux sulfamides et/ou association : M. tuberculosis, les entérocoques, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Campylobacter, Bordetella, Treponema, Leptospira, Corynebacterium, Mycoplasma, Rickettsia

5. Mécanismes de résistance :

Les **résistances acquises** sont assez fréquentes et limitent l'usage de ces antibiotiques. Les mécanismes sont divers :

- **Résistance naturelle** : cf plus haut
- **Résistance acquise** : par mutation chromosomique ou par acquisition de plasmide
 - **R aux sulfamides** :
 - surproduction de PABA
 - changement de conformation de la DHPS, laquelle présente alors une affinité réduite pour les sulfamides
 - **R aux diaminopyrimidines** :
 - Diminution des besoins en thymidine
 - Modification qualitative ou quantitative de la DHFR (résistance plasmidique : codage pour une DHFR supplémentaire)

Ces mécanismes sont **croisés** à tous les sulfamides. La résistance plasmidique est tjs de haut niveau.

6. Indications

- **Sulfamides utilisés en monothérapie** :

Suflaméthizole **RUFOL**® : pour les infections urinaires basses non compliquées

Sulfasalazine **SALAZOPYRINE**® : pour la rectocolite hémorragique, la PAR et la maladie de Crohn

Sels d'argent de sulfadiazine **FLAMMAZINE**® : pour les brûlures

- **Sulfamides en association** :

Cf la suite

7. Pharmacocinétique

Absorption :

- très bonne résorption digestive par voie orale
- 60-90% de la dose est absorbée au niveau du grêle
- biodispo de 70-80 %

Distribution :

- Liaison aux protéines imp : 50-70 %
- Diffusion tissulaire importante, dans la plupart des tissus et liquides biologiques
- Passent la barrière méningo-encéphalique : utilisés dans le ttt des méningites à entérobactéries et Listéria dans les PVD surtout
- Passent la barrière placentaire, dans le lait, l'ascite, la bile

Métabolisation :

- Principalement par acétylation hépatique pour donner des métabolites inactifs (dérivés acétylés), moins solubles dans les urines

Élimination :

- T1/2 variable : de 3h (sulfaméthizol) à 10h pour le BACTRIM (triméthoprime + sulfaméthoxazole) et jusqu'à > 150h pour la sulfadoxine et la pyriméthamine
- Élimination rénale : 40-70% de formes libres dans les urines
- Les dérivés acétylés sont encore moins solubles et peuvent cristalliser au niveau rénal dans les urines acides → calculs DONC nécessité d'une diurèse abondante et une alcalinisation des urines par une boisson gazeuse alcaline
- Attention : les DAP présentent un risque de cristallisation en milieu alcalin

8. Effets indésirables

8.1 Sulfamides :

- troubles gastro-intestinaux : N, V...
- troubles rénaux : calculs avec coliques néphrétiques → donc boire bcp
- **toxicité hématologique ++** : neutropénies, thrombocytopénies, anémie hémolytique (sensibilisation allergique ou par déficit primaire en G6PD) rarement aplasie médullaire → NFS, surveillance
- **Troubles cutanés allergiques** dus au grpmpt sulfonamide : non négligeables, pouvant aller jusqu'au syndrome de LYELL, urticaire, rash, oedème de Quincke, photosensibilisation, hépatites immunoallergiques etc...

8.2 DAP :

- à peu près les mêmes, mais moins allergisants
- carence en acide folique : neutropénies, thrombocytopénies, anémie mégaloblastique (répondant à l'apport en folates)

9. Contre indications

- Hémopathies,
- Insuffisance rénale et hépatique sévère,
- Déficit en G6PD

- Hypersensibilité et exposition au soleil
- Nouveaux nés, prématurés, femmes enceintes et allaitantes

10. Intéactions médicamenteuses

- **Méthotrexate** (antifolique) : peut être déplacé des pp et son élimination rénale peut être diminuée → augmentation de sa toxicité, risque de dépression médullaire
- **Pyriméthamine** : anémie mégaloblastique et pancytopenie
- Augmentation des taux de phénytoïne : par diminution du métabolisme hépatique
- Ciclosporine : potentialisation de la toxicité rénale
- AVK, sulfamides hypoglycémisants : à surveiller, risque de potentialisation par déplacement des pp

Associations à base de sulfamides

1. Association à un macrolide

Sulfisoxazole + érythromycine : PÉDIAZOLE® Sirop enfant > 2 mois

- **Indication** : Otite moyenne aiguë de l'enfant, à germes sensibles et notamment *Haemophilus influenzae* sécréteurs de bêtalactamases.
- **Posologie** : 50 mg/kg/jour d'érythromycine et 150 mg/kg/jour de sulfisoxazole en 3 prises par jour pendant 10 jours.

2. Associations avec un inhibiteur de la DiHydroFolate Réductase

Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase, DHFR, responsable de la transformation du dihydrofolate en tétrahydrofolate, ont des propriétés antibiotiques, antipaludiques et antinéoplasiques.

2 inhibiteurs de la DHFR sont utilisés (en association aux sulfamides) comme anti infectieux :

- Triméthoprime + Sulfaméthoxazole = Cotrimoxazole BACTRIM®

- Pyriméthamine :

La pyriméthamine est un dérivé des diaminopyridines qui inhibe d'une manière assez sélective la DHFR du Plasmodium sans inhiber celle du malade.

L'association de pyriméthamine à un inhibiteur de la synthèse d'acide folique comme la sulfadoxine renforce l'activité antiparasitaire (FANSIDAR®).

La pyriméthamine MALARONE® associée à la sulfadiazine ADIAZINE® est également utilisée dans le traitement de la toxoplasmose.

Activité antiparasitaire (antiprotozoaire) sur :

- Toxoplasma
- Leishmania
- Plasmodium

2.1 Resistance

Resistance acquise par :

- surproduction de dihydrofolate reductase (survient rapidement au cours d'un traitement)
- acquisition d'une deuxième dihydrofolate reductase d'origine plasmidique (conduit à une résistance très élevée)
- modification de la structure de la dihydrofolate synthétase suite à une mutation chromosomique

2.2 Indications

Sulfaméthoxazole SMX + triméthoprime TMP = cotrimoxazole : BACTRIM® Cp, Sol buv, Inj

- **Association bactéricide efficace sur de nombreux germes :** streptocoques, staphylocoques, Proteus, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Serratia, Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Nocardia etc., responsables d'infections urinaires, pulmonaires, intestinales.
- **Indications :**
 - Infections urinaires aiguës
 - Infections respiratoires : surinfection de bronchite chronique, pneumonies, OMA de l'enfant, sinusites (uniquement après documentation bactériologique)
 - Infections GI : cholera, shigellose
 - Certaines endocardites infectieuses, prostatites
 - Traitement des infections neuroméningées à Listeria monocytogenes : Ttt IV : 30 à 40 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et de 6 à 8 mg/kg/j de triméthoprime (soit pour l'adulte : 2 amp à 400mg 2 fois/j)
 - Toxoplasmose :
 - Forme grave oculaire ou neuro de la toxo chez l'adulte sain, toxo du nv né, toxo de la femme enceinte après la 21^{ème} semaine
 - Prophylaxie des greffes
 - Au cours du SIDA : en curatif ou en prophylaxie secondaire
 - Pneumocystose : l'assoc la plus efficace est le BACTRIM mais on peut aussi utiliser la pyriméthamine + sulfadiazine

La posologie habituelle est de 1 comprimé à 800mg ou de 2 cp à 400mg toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 3 comprimés à 800 mg (ou 6 à 400mg) par jour en cas d'infections sévères.

2.3 EI:

- Cotrimoxazole généralement bien toléré
- Parfois leucopénies, thrombopénies, anémies, agranulocytoses
- peut aussi être à l'origine de réactions dermatologiques graves mais rares, syndrome de Stevens-Johnson et Lyell.

Triméthoprime :

- Troubles hématologiques : Anémie mégaloblastique, macrocytaire et hémolytique
- Carence en folates
⇒ supplémenter avec de l'acide folinique : FOLINORAL® 25 mg, 3 fois par semaine
- Fièvre
- Elevation des hormones thyroïdiennes
- Hyperkaliémie par diminution de l'élimination urinaire de potassium.
- malaise

Pyriméthamine :

- anorexie, crampes abdominales, vomissements
- ataxie, tremblements
- crises convulsives
- A fortes doses : thrombopénie, granulopénie et **anémie mégaloblastique due à un déficit en acide folinique** .
⇒ Du **folinate de calcium FOLINORAL® doit être administré simultanément (à raison de 25 mg, 3 fois par semaine)** pour prévenir un déficit en acide folinique sous l'action de la pyriméthamine à fortes doses quotidiennes
- Une numération sanguine doit être effectuée 2 fois par semaine pendant tout le traitement.
- Eviter, dans la mesure du possible, l'administration simultanée de médicaments inhibant le métabolisme de l'acide folique (à l'exception de l'autre antiprotozoaire associé dans le traitement).

2.4 Précautions d'emploi :

- BACTRIM Forte® : non adapté aux enfants < 12 ans
- Un contrôle hématologique périodique est recommandé en cas de ttt prolongé ou itératif, du sujet > 65 ans, du sujet carencé en folates
- Durée maximale de ttt de 10j si possible
- Adaptation de la poso en fonction de la clairance à la créât si IR sévère
- Diurèse abondante et alcalinisation des urines si ttt que par sulfamides

Sulfadoxine + pyriméthamine : FANSIDAR® Cp, Inj

Traitement des **accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum***, en cas de résistance aux amino-4-quinoléines ou en cas de contre-indication aux autres antipaludiques.

- Chez l'adulte : 2 à 3 comprimés (à 500mg de sulfadoxine) en 1 seule prise.
- Chez l'enfant : la posologie est environ 1/2 comprimé pour 10 kg de poids, soit :

Dans l'éventualité où le traitement doit être répété, un délai de 8 jours doit être respecté entre chaque prise.

Sulfadiazine ADIAZINE® + pyriméthamine MALOCIDE®

Traitement de la **toxoplasmose** et prévention des rechutes, particulièrement chez l'immunodéprimé

Curatif :

- **sulfadiazine** chez l'adulte : 8 à 12 comprimés à 500mg par jour,
chez l'enfant de plus de 10 kg (soit environ 1 an) : 150 mg/kg par jour.
La posologie est fractionnée en 4 à 6 prises.
 - **pyriméthamine** le 1er jour : 100 mg, soit 2 comprimés ; les jours suivants : 1 comprimé
- Durée du traitement curatif : 6 semaines

Préventif :

- sulfadiazine 4 comprimés à 500mg par jour
- pyriméthamine 1 comprimé tous les 2 jours