

Les sulfamides antibactériens

1. Introduction

- Les sulfamides ou sulfonamides ont été les premiers antibiotiques entièrement synthétiques utilisés dans le traitement des infections humaines (1935). Ils ont ouvert la voie de l'antibiothérapie, ce qui a réduit le taux de mortalité due aux maladies infectieuses.
- Cependant, l'apparition de la pénicilline et des autres antibiotiques a réduit l'utilité des sulfamides. Actuellement, ils sont surtout utilisés en association avec les diaminopyrimidines (triméthoprime, pyriméthamine).

2. Structure chimique

- La sulfanilamide (para-amino-benzène-sulfonamide) est la molécule la plus simple de cette classe (**Fig.1**). Elle présente une structure proche de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) (**Fig.2**), précurseur de la synthèse de l'acide folique.

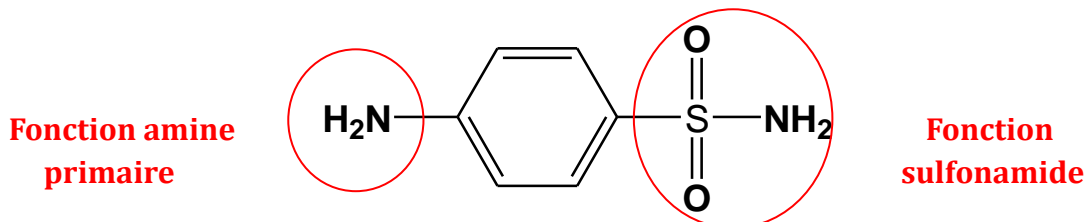


Fig.1 : Structure chimique de la sulfanilamide

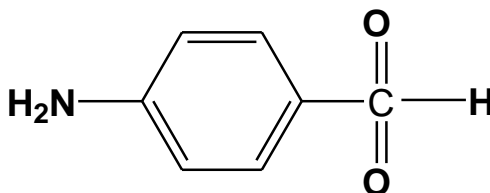


Fig.2 : Structure chimique du PABA

- Les différentes molécules sulfamides sont obtenues par substitution de la fonction sulfonamide et/ou amine primaire aromatique.

3. Classification

Activité systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfaméthoxazole (+Triméthoprime = cotrimoxazole BACTRIM®) • Sulfadiazine • Sulfisoxazole (Sulfafurazole) • Sulfadoxine
Activité urinaire	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfaméthizole
Activité intestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfaguanidine, Sulfasalazine
Activité cutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfacétamide • Sulfadiazine argentique

4. Mécanisme d'action

- Les sulfamides sont des antibiotiques **bactériostatiques**.
- Ils inhibent la biosynthèse des acides foliques bactériens par inhibition de la *dihydroptéroate synthétase (DHPS)* ce qui bloque la biosynthèse des acides nucléiques (**Fig.3**).
- L'action des sulfamides est réversible et sélective.
- L'association avec les inhibiteurs de la *dihydrofolate réductase (DHFR)* (diaminopyrimidines) est synergique.

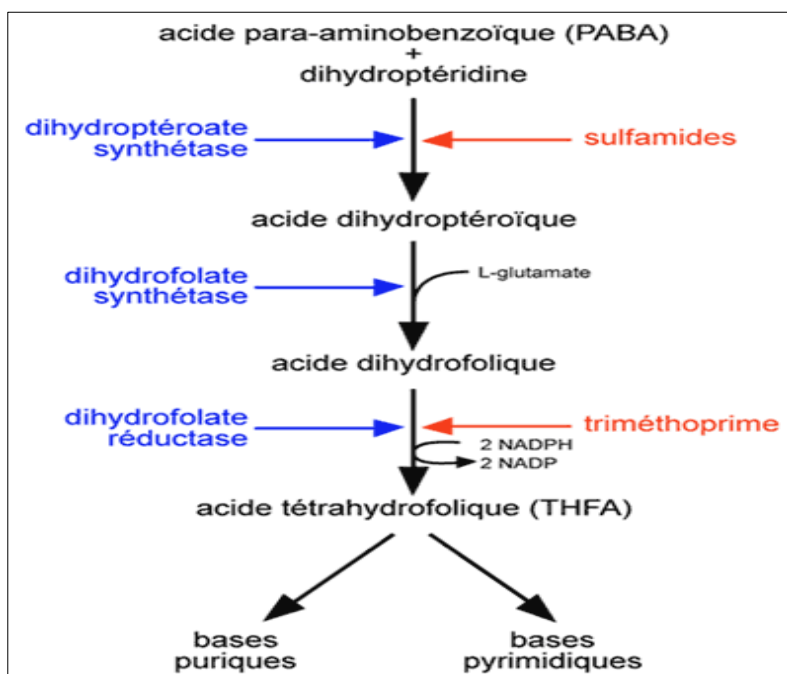


Fig.3 : Mécanisme d'action des sulfamides antibactériens

5. Spectre d'activité

- Cocci à GRAM+ : Staphylocoques, *Streptococcus pneumoniae*,...
- Cocci à GRAM- : *Moraxella*, méningocoque,...
- Bacilles à GRAM- : Entérobactéries, *Haemophilus sp*,...
- Bacilles à GRAM+ : *Listeria*, *Nocardia*, *Clostridium*,...
- Parasites : *Plasmodium falsiparum*, *Toxoplasma gondii*.
- Champignons : *Pneumocystis carinii*.
- **Résistance** des anaérobies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Bordetella*, *Brucella*, *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Rickettsia*, *Mycobacterium*, *Histoplasma*, *Blastomyces*.

6. Mécanismes de résistance

- **Résistance naturelle**
- **Résistance acquise** : par mutation chromosomique ou par acquisition de plasmide.
 - **Résistance aux sulfamides**
 - Surproduction de PABA par mutation.
 - Changement de conformation de la DHPS.
 - Réduction de la perméabilité bactérienne.
 - **Résistance aux diaminopyrimidines**
 - Diminution des besoins en thymidine.
 - Modification de la DHFR.
 - Production d'une 2^e DHFR.

7. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption	Absorption digestive rapide et importante (90%) (sauf sulfaguanidine, sulfasalazine).
Distribution	Diffusion tissulaire importante : tissus et liquides biologiques, LCR, barrière placentaire et lait maternel.
Métabolisme	Hépatique (acétylation).
Elimination	Essentiellement rénale.
½ vie	9 – 12 h.

8. Indications cliniques

En monothérapie :

- Infections urinaires.
- Infections gastro-intestinales.
- Antiparasitaires : Prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé.
- Plaies infectées, brûlures et dermatoses bactériennes.

En association :

En raison de l'émergence de nombreuses résistances, de nos jours, la plupart des sulfamides sont utilisés en association avec les diaminopyrimidines.

Produits	Indications cliniques
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime = Cotrimoxazole (BACTRIM®)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Infections urogénitales, prostatites et cystite aiguë non compliquée. ○ Otites ○ Infections avec syndrome dysentérique. ○ Fièvre typhoïde. ○ Prévention et traitement curatif de la pneumocystose. ○ Prophylaxie de la toxoplasmose.
<i>Sulfisoxazole</i> + <i>Erythromycine</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Otite moyenne aiguë (<i>Haemophilus influenzae</i>).
<i>Sulfadoxine</i> + <i>Pyriméthamine</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement du paludisme +++. ○ Toxoplasmose. ○ Pneumocystose.
<i>Sulfadiazine</i> + <i>Pyriméthamine</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Toxoplasmose cérébrale.

9. Effets indésirables

<i>Toxicité hématologique</i>	○ Neutropénies, thrombocytopénies, anémie hémolytique.
<i>Hypersensibilité</i>	○ Réactions allergiques (urticaire), syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
<i>Troubles digestifs</i>	○ Anorexie, NVD à fortes doses.
<i>Troubles rénaux</i>	○ Cristallurie avec coliques néphrétiques.
<i>Autres</i>	○ Céphalées, somnolence.

10. Contre-indications

- Allergies aux sulfamides (syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell).
- Déficit en G6PD.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Grossesse et allaitement.
- Prématurés et nouveaux nés.

11. Interactions médicamenteuses

Associations	Effets
<i>Sulfamides hypoglycémiants</i>	• Risques d'hypoglycémie.
<i>Méthotrexate</i>	• Risque de dépression médullaire (effet anti-folates).
<i>Anticoagulants oraux</i>	• Risque de saignement.
<i>Phénytoïne</i>	• Augmentation du taux plasmatique (sauf Sulfaméthoxazole).
<i>Cyclosporine</i>	• Risque de néphrotoxicité.