

Pr Agrégé Samir BENYOUSSEF
ENMVST
2014-2015

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS



LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

- ◆ Composés organiques artificiels
 - ◆ Sur le plan chimique
 - ◆ Dérivés du **para-amino-benzène sulfonamide**
 - ◆ Sur le plan biologique
 - ◆ Propriétés antibactériennes
 - ◆ Bactériostatiques
 - ◆ Large spectre
 - ◆ Activité antiparasitaire
- ◆ Présentant, surtout pour les composés les plus anciens, un certain risque néphrotoxique.

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Importance

- ◆ Groupe d'antibactériens le plus ancien
 - ◆ Premiers médicaments antibactériens efficaces
 - ◆ Révolutionné le pronostic de certaines maladies bactériennes au début du XX^{ème} siècle
 - ◆ Grand nombre de représentants
 - ◆ Synonymie : Sulfonamides antibactériennes

Il existe en dehors des sulfonamides antibactériens d'autres sulfonamides proches structuralement doués de propriétés : diurétiques et hypoglycémiantes.

Introduction des classes d'anti-infectieux en thérapeutique

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000....

Sulfamides 1932

Penicillines 1940

Tetracyclines 1949

Chloramphenicol 1949

Aminosides 1950

Macrolides 1952

Polypeptides 1958

Quinolones 1962

TMP 1970

**Oxazolidinones
2000**

**Glycylcyclines
2005**



Paul EHRlich

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Historique

- ◆ Découverte des sulfamides suite à des travaux sur matières colorantes

1904 : EHRlich
Pouvoir anti-infectieux des colorants azoïques de formule $R-N=N-R'$ (diazote)

1932 : DOMAGH
Sulfachrysoïdine : PRONTOSIL®
Active uniquement per os !!

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Historique

1935 : TREFOUEL, NITTI et BOVET
Institut Pasteur Paris
Montrent l'activation dans le TD
(Réduction par μ flore réductrice)
Sulfachrysoïdine → Sulfanilamide

1940 : WOODS
Mécanisme d'action

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Définition – Importance - Historique

I- PHARMACIE CHIMIQUE

1. Structure générale
2. Classification
3. Préparation
4. Propriétés physiques et chimiques

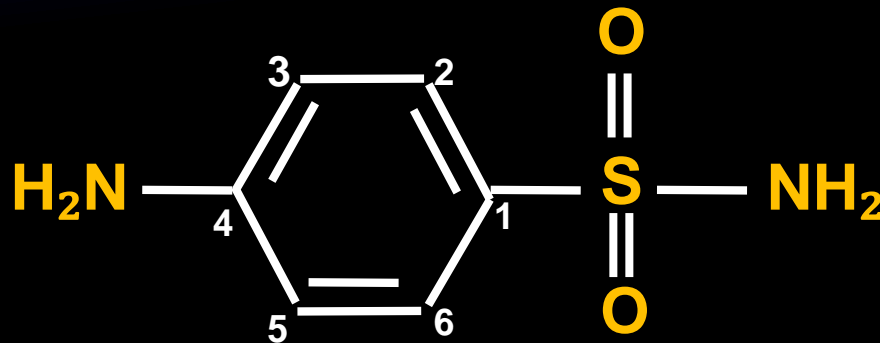
II- PROPRIETES BIOLOGIQUES

1. Pharmacocinétique
2. Activité antibactérienne
3. Usage thérapeutiques
4. Toxicité

Conclusion

1. Structure générale

➤ Para-amino-benzène sulfonamide

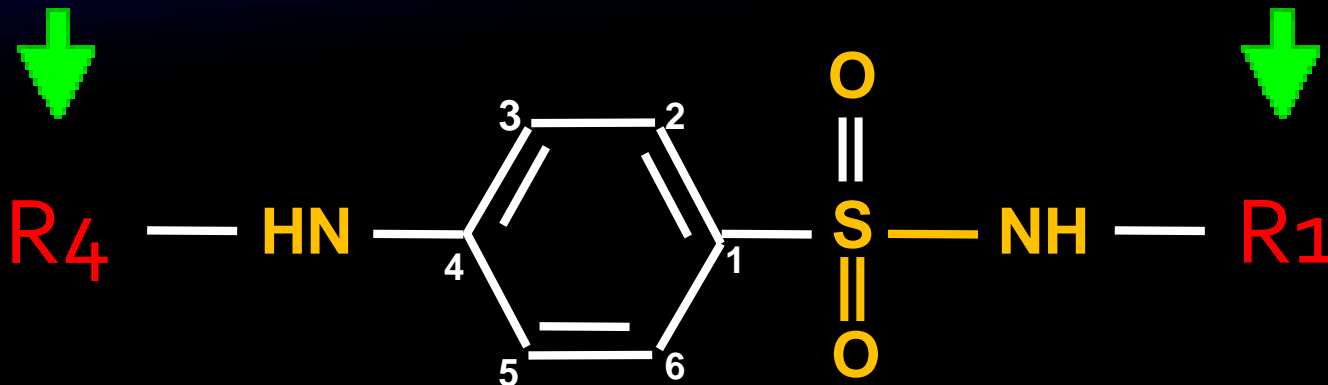


**Amine primaire
aromatique**

**Fonction
sulfonamide**

1. Structure générale

- Substitutions sur fonction sulfonamide et amine primaire aromatique

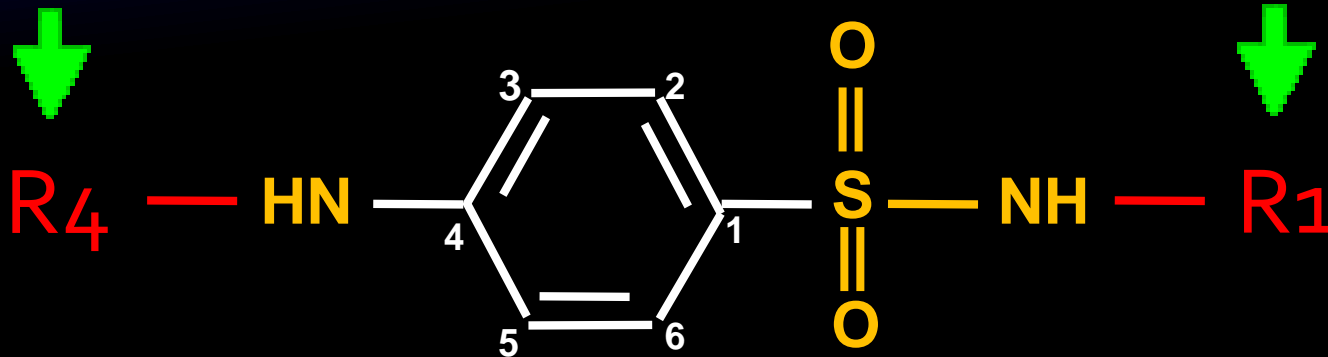


- R₁ et R₄ : substituants variables
 - Aliphatiques
 - Hétérocycliques

2. Classification

A. Sulfamides
amino-substitués

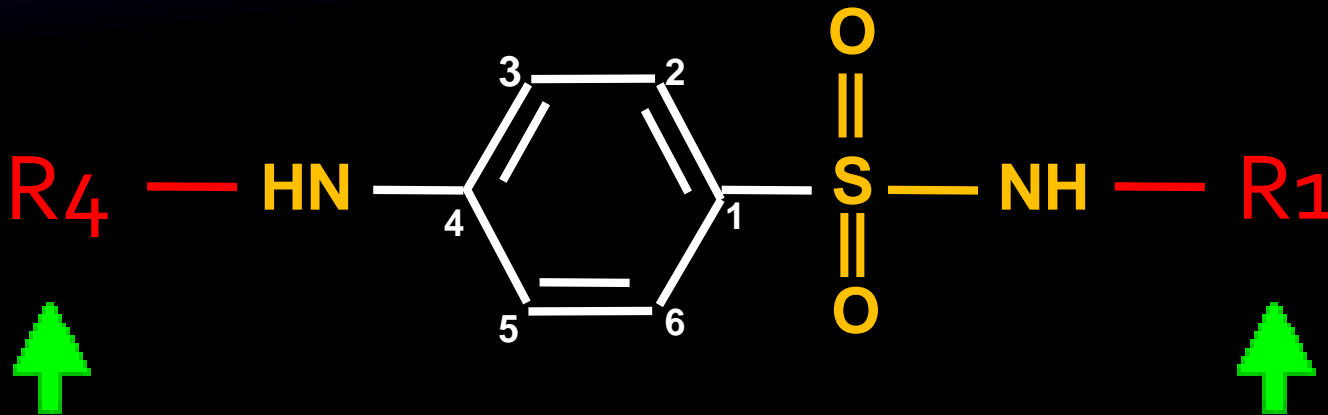
B. Sulfamides
sulfonamido-substitués



2. Classification

A. Sulfamides
amino-substitués

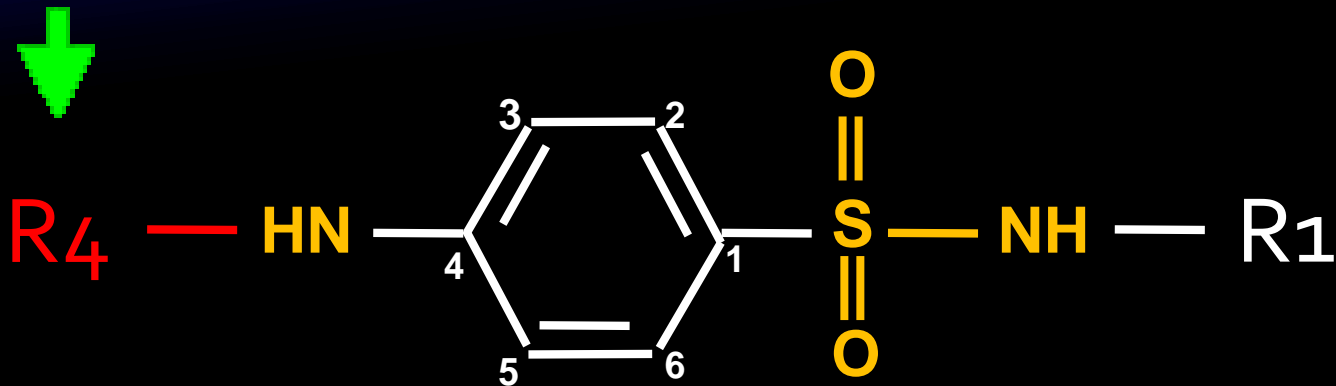
B. Sulfamides
sulfonamido-substitués



C. Sulfamides mixtes

2. Classification

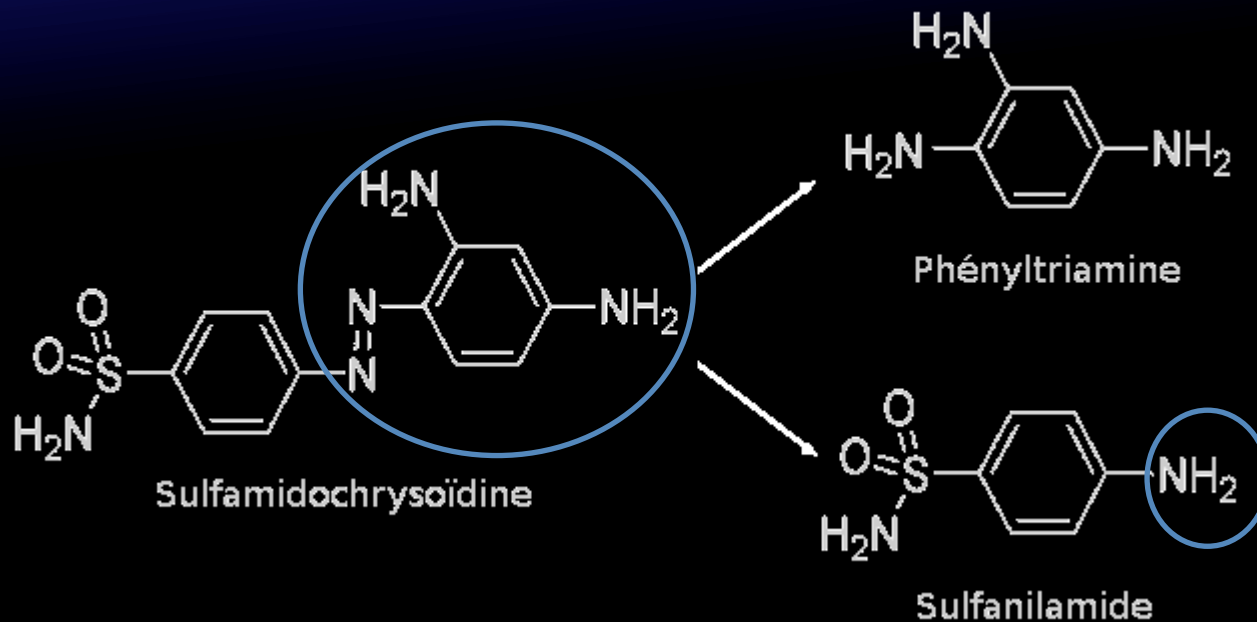
A. Sulfamides amino-substitués



- ◆ Sulfachrysoïdine : Prontosil®
 - ◆ first synthesized by Bayer chemists Josef Klarer and Fritz Mietzsch !

2. Classification

A. Sulfamides amino-substitués

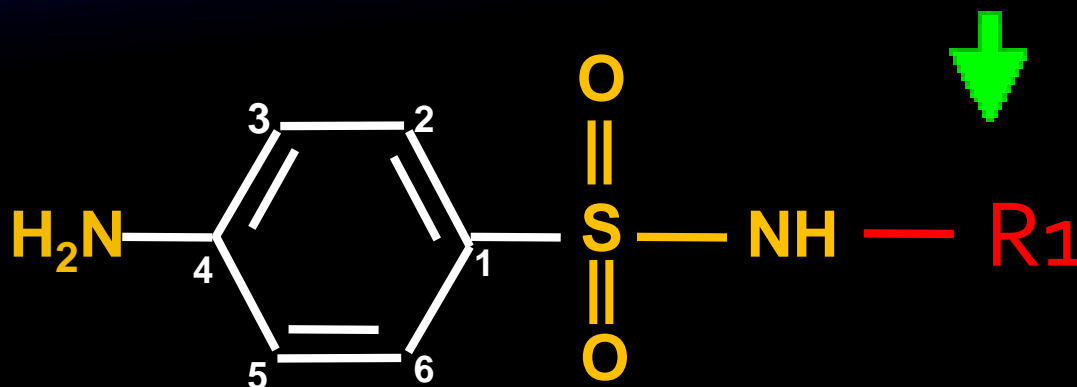


- ◆ Abandonné

- Nécessité de fonction amine ($-\text{NH}_2$) libre pour l'activité antibactérienne

2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)



2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

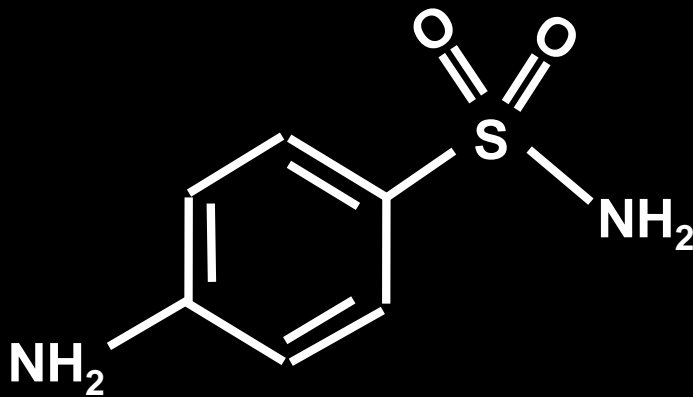
- Groupe le plus important
- R_1 est soit :
 - i. aliphatique
 - ii. hétérocycle à 5 chaînons
 - iii. hétérocycle à 6 chaînons +++

2. Classification

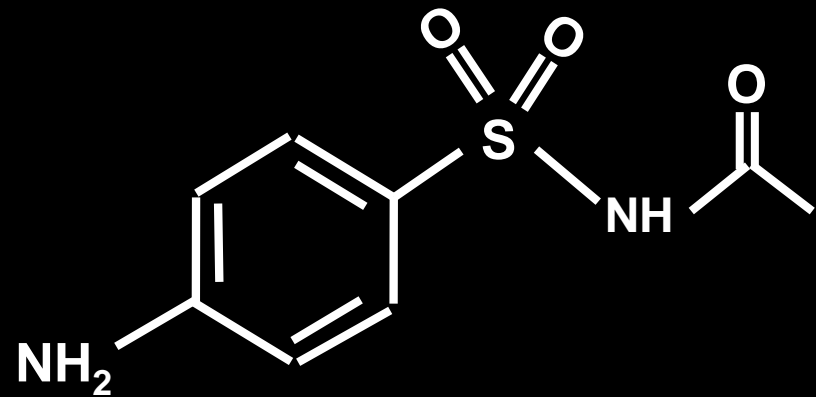
B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

i. R_1 aliphatique

- Sulfanilamide, Sulfacétamide
- Sulfaguanidine



Sulfanilamide
pka = 12



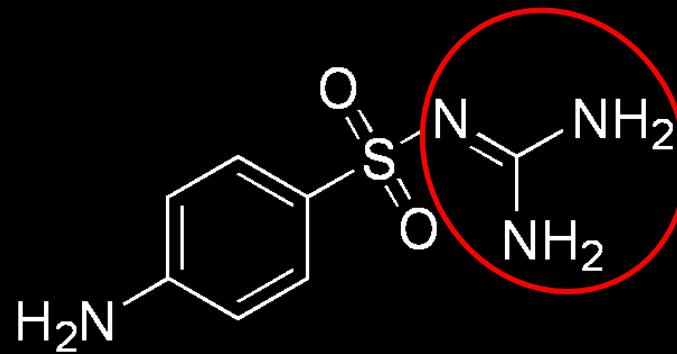
Sulfacétamide
pka = 5

2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

i. R_1 aliphatique

- Sulfanilamide, Sulfacétamide
- Sulfaguanidine (SULFAGUANIDINE[®], GANIDAN[®])



Sulfaguanidine

Gpt Guanidine
Basique

pKa = 12

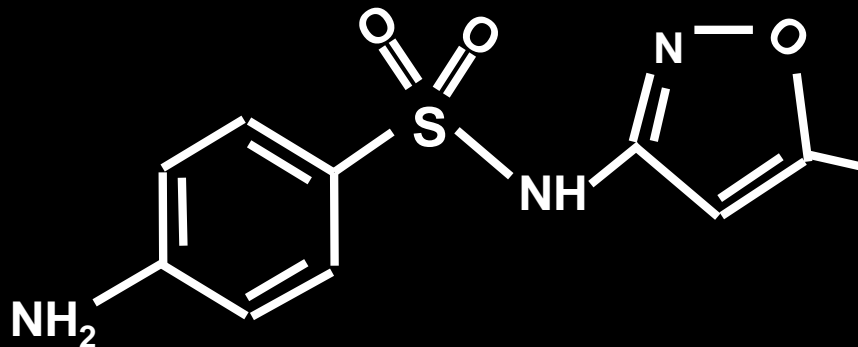
2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

ii. R_1 hétérocycle à 5 chaînons

- Sulfaméthoxazole in COMBITRIM®
BACTRIM®
- Sulfaméthizole RUFOL®

Sulfaméthoxazole
pka = 6



Noyau isoxazole

2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

ii. R_1 hétérocycle à 5 chaînons

- Sulfaméthoxazole in COMBITRIM®
BACTRIM®
- Sulfaméthizole RUFOL®

Sulfaméthizole

$pK_a = 6$



Noyau thiadiazole

2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

iii. R_1 hétérocycle à 6 chaînons

- Sulfadimidine = sulfadimérazine in COCCIVIT[®]
- Sulfadoxine (méthoxylé) in BORGAL[®]
- Sulfaméthoxine in SULFACYCLINE[®]
- Sulfadiméthoxine in SULFAMAX[®]
in SULTRAMYL[®]
in COCCIVIT[®]
- Sulfaquinoxaline

2. Classification

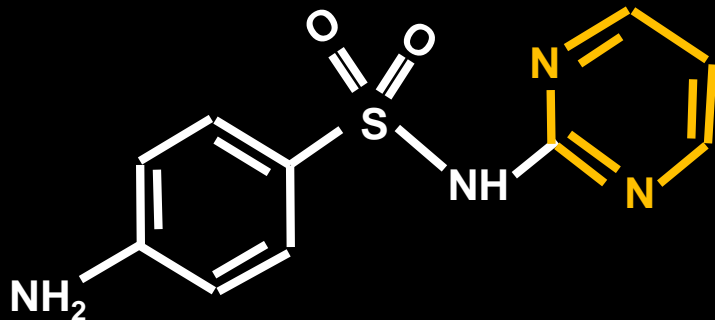
B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

iii. R_1 hétérocycle à 6 chaînons

Sulfadiazine

$pka = 7$

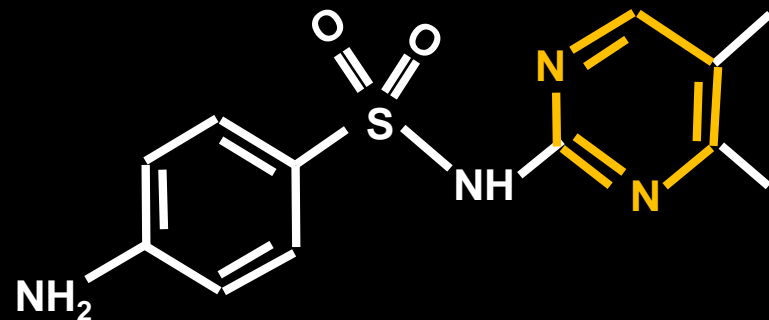
Noyau pyrimidine



Sulfadiazine : TMP SULFA®

Sulfadimérazine

$pka = 7$



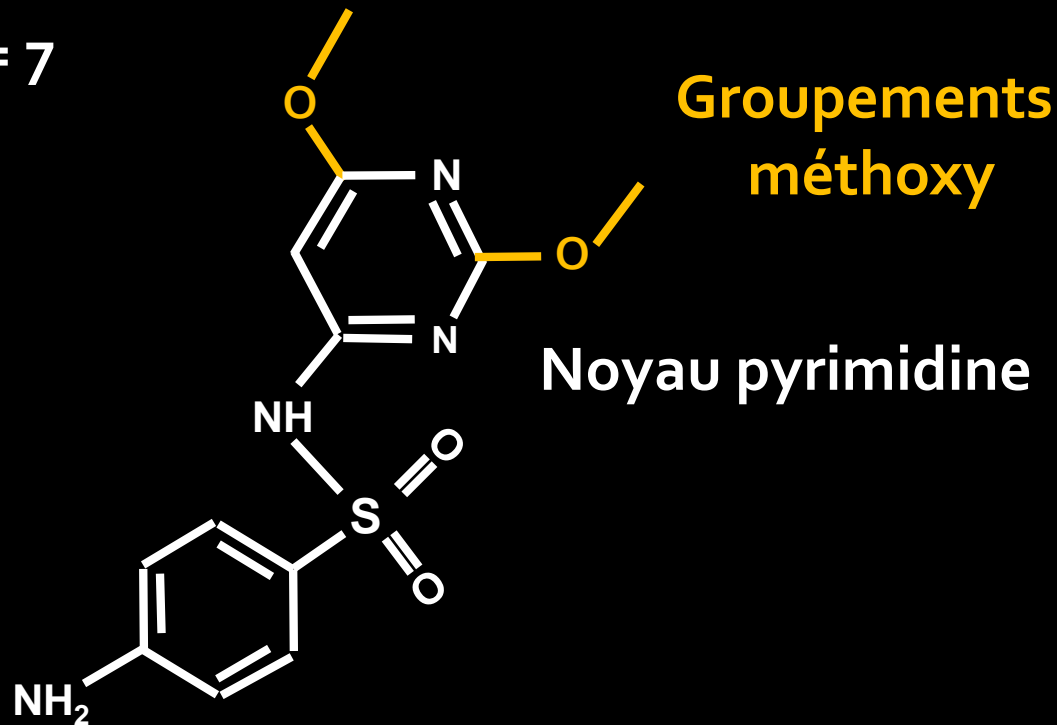
2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

iii. R_1 hétérocycle à 6 chaînons

Sulfadiméthoxine

$pK_a = 7$

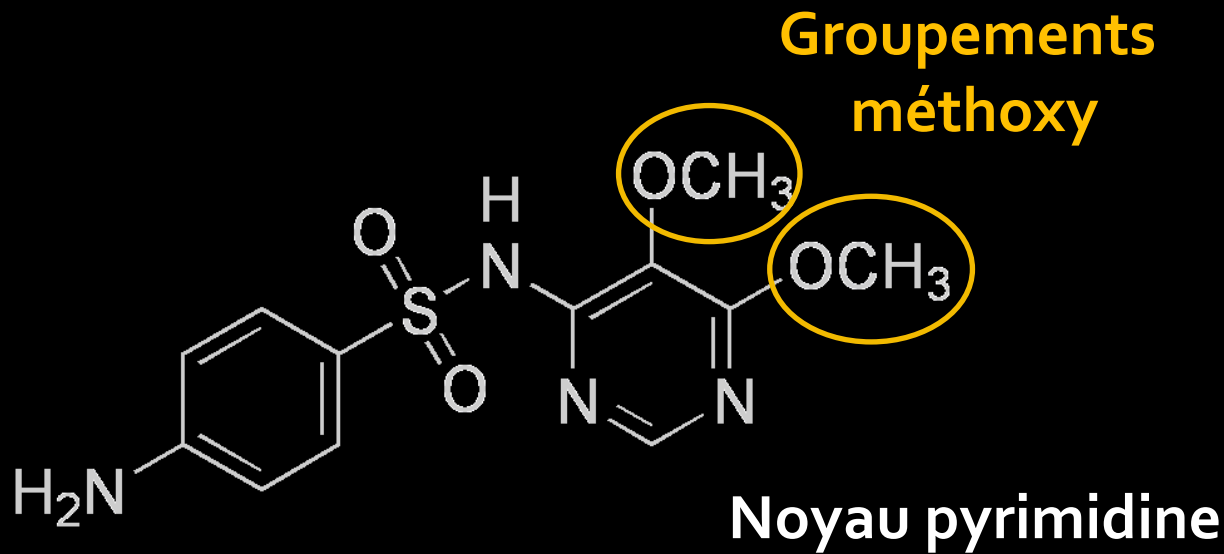


2. Classification

B. Sulfamides sulfonamido-substitués ($R_4 = H$)

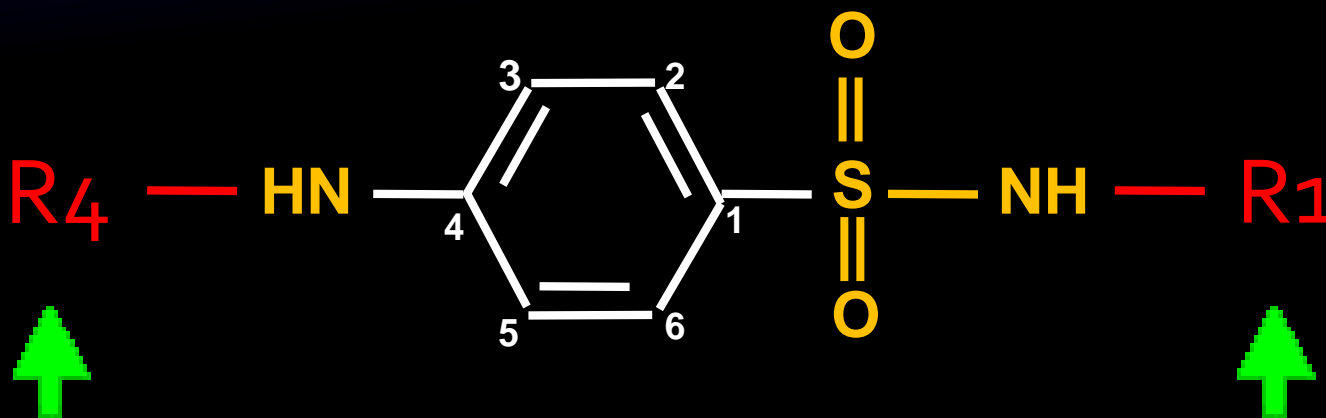
iii. R_1 hétérocycle à 6 chaînons

Sulfadoxine



2. Classification

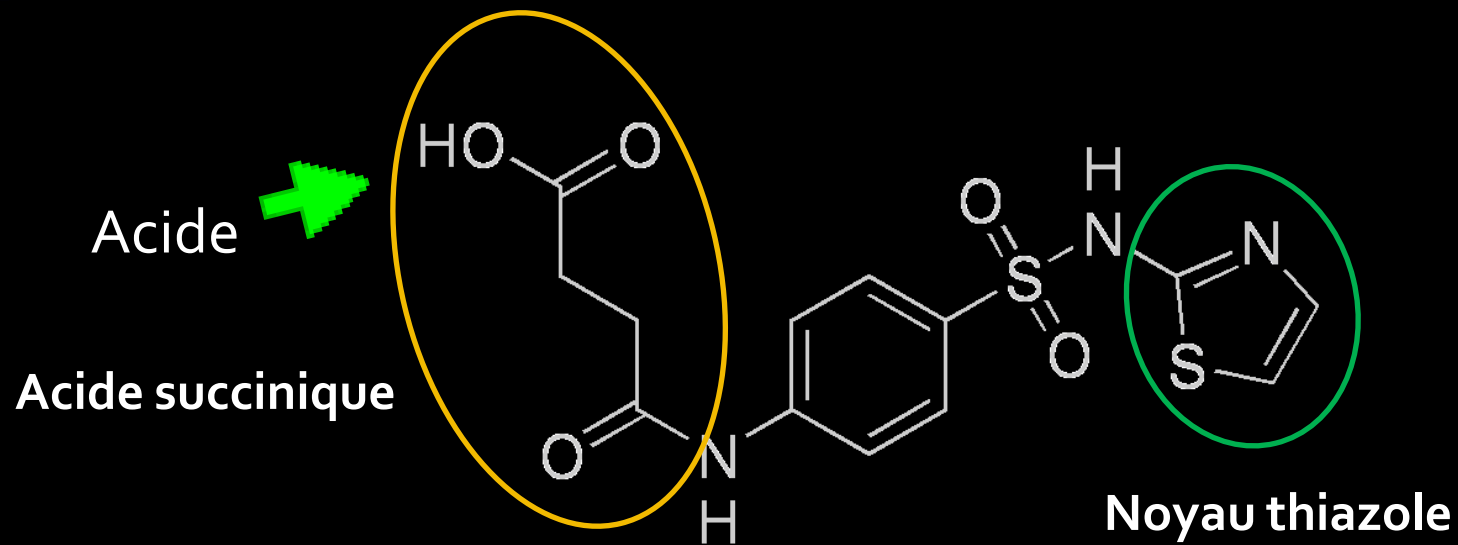
C. Sulfamides mixtes



2. Classification

C. Sulfamides mixtes

Succinyl-sulfathiazole



3. Préparation

- ◆ A partir de l'**aniline** (utilisée également dans la production de colorants)

- Etapes de la synthèse (4)

1. Acétylation du groupement amine (Règle de hollemann)
1. Fixation du groupement sulfonamide
2. Libération de l'amine
3. Réalisation de diverses substitutions



Aniline

4. Propriétés physiques et chimiques

4.1. Propriétés physiques

➤ Poudres cristallines blanches

➤ Saveur amère +++

➤ Amides

◆ Points de fusion caractéristiques

Sulfaméthoxypyridazine

180-183°C

Sulfadimidine

197-200°C

4. Propriétés physiques et chimiques

4.1. Propriétés physiques

- Insolubles dans eau
- Solubles dans solvants organiques
 - Liposolubles
 - Dérivés méthoxylés +++
- Exceptions
 - Sulfaguanidine (Basique +++ ; pka : 12)
 - Dérivés mixtes (Acides +++)
 - Hydrosolubles
- Absorption en UV : max 250 nm → HPLC - UV

4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

- a. Caractère acide
- b. Réaction des amines primaires aromatiques
- c. Précipitation avec le calcium

4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

a. Caractère acide

- ◆ Les sulfonamides possèdent différentes fonctions
 - ◆ certaines à caractère acide comme la fonction sulfonamide,
 - ◆ d'autres à caractère basique comme la fonction amine primaire aromatique.
- ◆ Il en résulte globalement un caractère **amphotère à prédominance acide**.
 - ◆ Le pKa de la fonction sulfonamide est habituellement compris entre 6 et 8.

4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

a. Caractère acide : Tautomérie

Sulfonamide \longleftrightarrow Sulfonimide



- Conséquences pharmaceutiques
- Conséquences pharmacocinétiques

4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

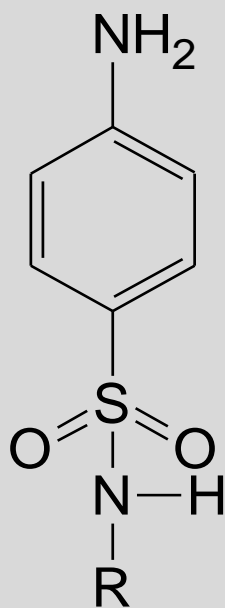
- **Conséquences pharmaceutiques**
 - Préparation de sels hydrosolubles
 - Sels de sodium (Action de NaOH)
 - Tendance à **précipiter par temps froid**
 - pH des solutions très élevé ↑↑
 - Ethane sulfonate de sodium !!!
- **Conséquences pharmacocinétiques**
 - Comportement d'acide faible

4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

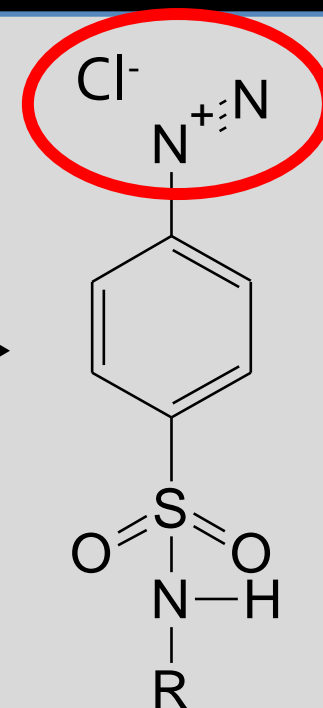
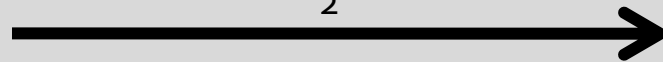
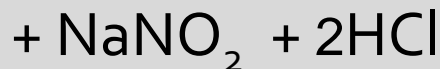
b. Réaction des amines primaires aromatiques

DIAZO-COPULATION



Sulfamide

DIAZOTATION



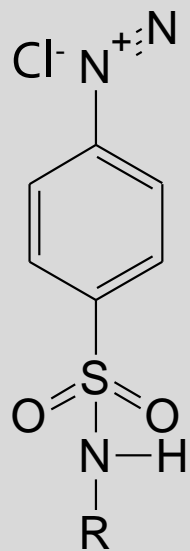
Chlorure de diazonium

4. Propriétés physiques et chimiques

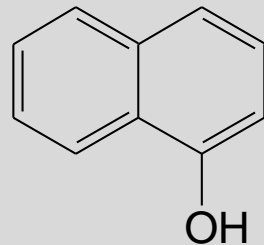
4.2. Propriétés chimiques

b. Réaction des amines primaires aromatiques

DIAZO-COPULATION



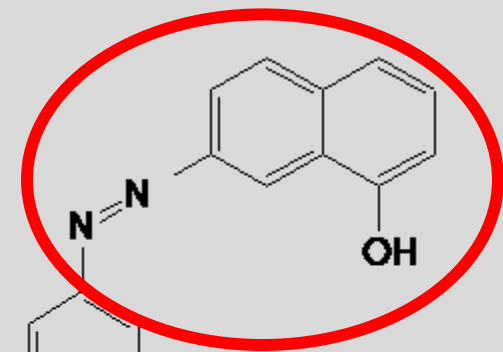
+



+ α naphthol

Réaction de MARSHALL

COPULATION



Hydroxyazoïque
Rouge orange



4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

b. Réaction des amines primaires aromatiques

DIAZO-COPULATION

- Conséquences analytiques
- Réaction d'identification
- Pharmacopée

4. Propriétés physiques et chimiques

4.2. Propriétés chimiques

c. Précipitation par le calcium

- ◆ Les sulfonamides antibactériens sont susceptibles de former des sels avec le calcium
- ◆ Ces sels étant **totalelement insolubles dans l'eau précipitent** immédiatement notamment dans les perfuseurs.
- ◆ C'est l'une des interactions in vitro majeures en médecine vétérinaire, étant donné la fréquence des perfusions intraveineuses de sels de calcium et de sulfamides chez les bovins pour le traitement d'une part de l'hypocalcémie ou "fièvre de lait", d'autre part d'infections bactériennes.

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Au bilan

- ◆ Sulfamides antibactériens = Composés organiques artificiels
 - Nombreux dérivés
 - Structure de base commune :
Dérivée du Para-amino-benzène-sulfonamide
 - Propriétés physiques et chimiques communes
 - Liposolubilité
 - Caractère acide
 - Sels de sodium à pH élevé

LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Définition – Importance - Historique

I- PHARMACIE CHIMIQUE

1. Structure générale
2. Classification
3. Préparation
4. Propriétés physiques et chimiques

II- PROPRIETES BIOLOGIQUES

1. Pharmacocinétique
2. Activité antibactérienne
3. Usage thérapeutiques
4. Toxicité

Conclusion

1. Pharmacocinétique

Conditionnée par :

- ◆ Caractère acide
- ◆ Liposolubilité

- 4 étapes fondamentales
 - Résorption
 - Distribution
 - Biotransformations
 - Élimination

1. Pharmacocinétique

a. Résorption

- Per os
 - **Sulfamides résorbables** 70-90%
 - Dérivés sulfonamido-substitués
 - **Sulfamides « non résorbables »** 5-10%
 - Sulfaguanidine
 - Caractère basique marqué (pka : 12)
 - Sulfamides mixtes (succinylsulfathiazole)
 - Caractère acide marqué (prodrogue du sulfathiazole)
 - Toujours ionisés dans tube digestif
= Sulfamides intestinaux

1. Pharmacocinétique

a. Résorption

- Voie Intra-musculaire
- Satisfaisante
- Sels alcalins mal tolérés
 - pH élevé
 - Nombreuses solutions sont uniquement employées par IV en perfusion

1. Pharmacocinétique

b. Distribution

- **Fixation sur protéines plasmatiques**
 - Dérivés méthoxylés 90%
 - Liposolubilité élevée
 - Effet retard
- **Distribution extracellulaire (acides faibles)**
 - $V_D : 0,3 - 0,6 \text{ l/kg}$
 - Traversent barrière hémato-méningée
 - Diffusent dans liquide synovial

1. Pharmacocinétique

c. Biotransformations

- Réduites

- Réactions de phase I et réactions de phase II

- a. Réactions de phase I

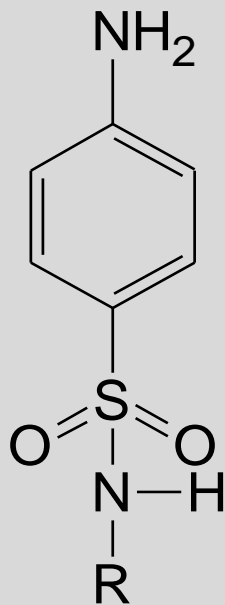
- Acétylations

- Hydroxylations

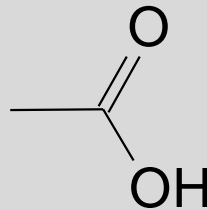
1. Pharmacocinétique

c. Biotransformations

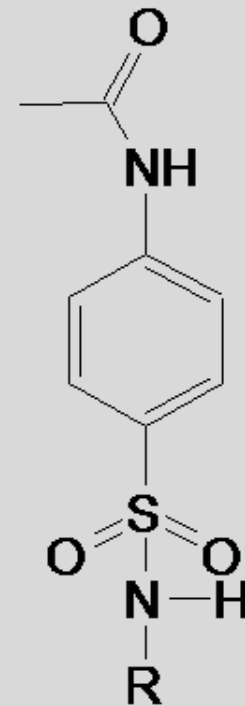
➤ Acétylations



Sulfamide



Acétylases



Sulfamide **acétylé**

1. Pharmacocinétique

c. Biotransformations

- Acétylations
 - Perte activité antibactérienne
 - Hydrosolubilité diminuée !!!!
 - Vieux composés
 - **Néphrotoxicité**

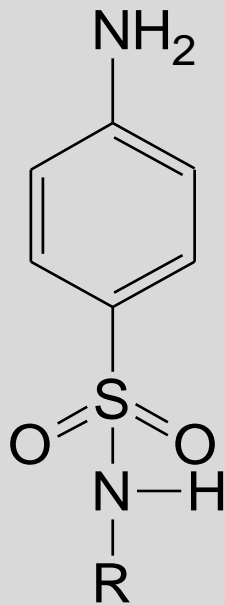


- Chien : Déficit naturel en acétylases
 - Pas d'accidents

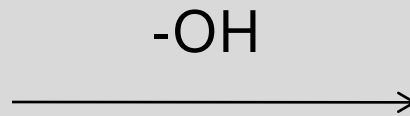
1. Pharmacocinétique

c. Biotransformations

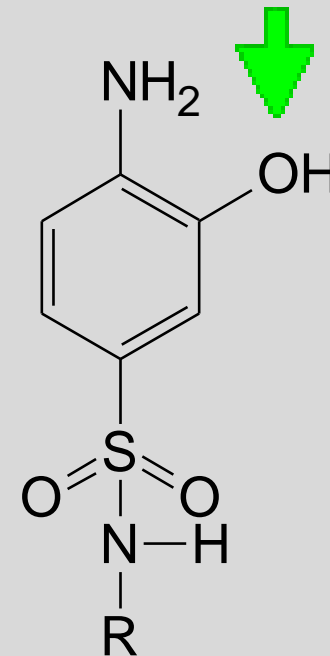
➤ Hydroxylations



Sulfamide



Hydroxylases



1. Pharmacocinétique

c. Biotransformations

- Réactions de phase II
 - Conjugaisons
 - Glucuroconjugaisons
 - Sulfoconjugaisons
 - Hydrosolubilité +++
 - Dérivés récents
 - Elimination

1. Pharmacocinétique

d. Elimination

- Voie rénale et biliaire
 - **Voie rénale +++**
 - Forme inchangée +++
 - C° urinaires +++ / C° plasmatiques
 - **Traitement infections urinaires**
 - **Voie biliaire +**
 - Dérivés conjugués (Sulfa. méthoxylés)
 - Cycle entérohépatique
 - **Lait** : Faible mais prolongée (10 jours)

1. Pharmacocinétique

TEMPS $\frac{1}{2}$ VIE PLASMATIQUE

- 3 groupes de sulfamides

a. Sulfamides à élimination rapide

- $T_{\frac{1}{2}}$ Elimination 3-6 h
- Sulfaméthizole
- Sulfamides urinaires

1. Pharmacocinétique

TEMPS $1/2$ VIE PLASMATIQUE

b. Sulfamides semi-retard

- $T_{1/2}$ Elimination 8-10 h
- Sulfadimidine

c. Sulfamides retard

- $T_{1/2}$ Elimination 16-24 h
- Dérivés méthoxylés : sulfadoxine

1. Pharmacocinétique

NIVEAUX RESIDUELS

➤ Viandes et abats

➤ Dose thérapeutique IM

	Détection résidus jours
■ Sulfamides « non résorbables »	6
■ " résorbables	8-14

➤ Lait

10-12 traites

➤ Intra-utérine

5 g Sulfadimidine

Traite	1	2	3	4
ppb	1300	1000	160	40 ₅₁

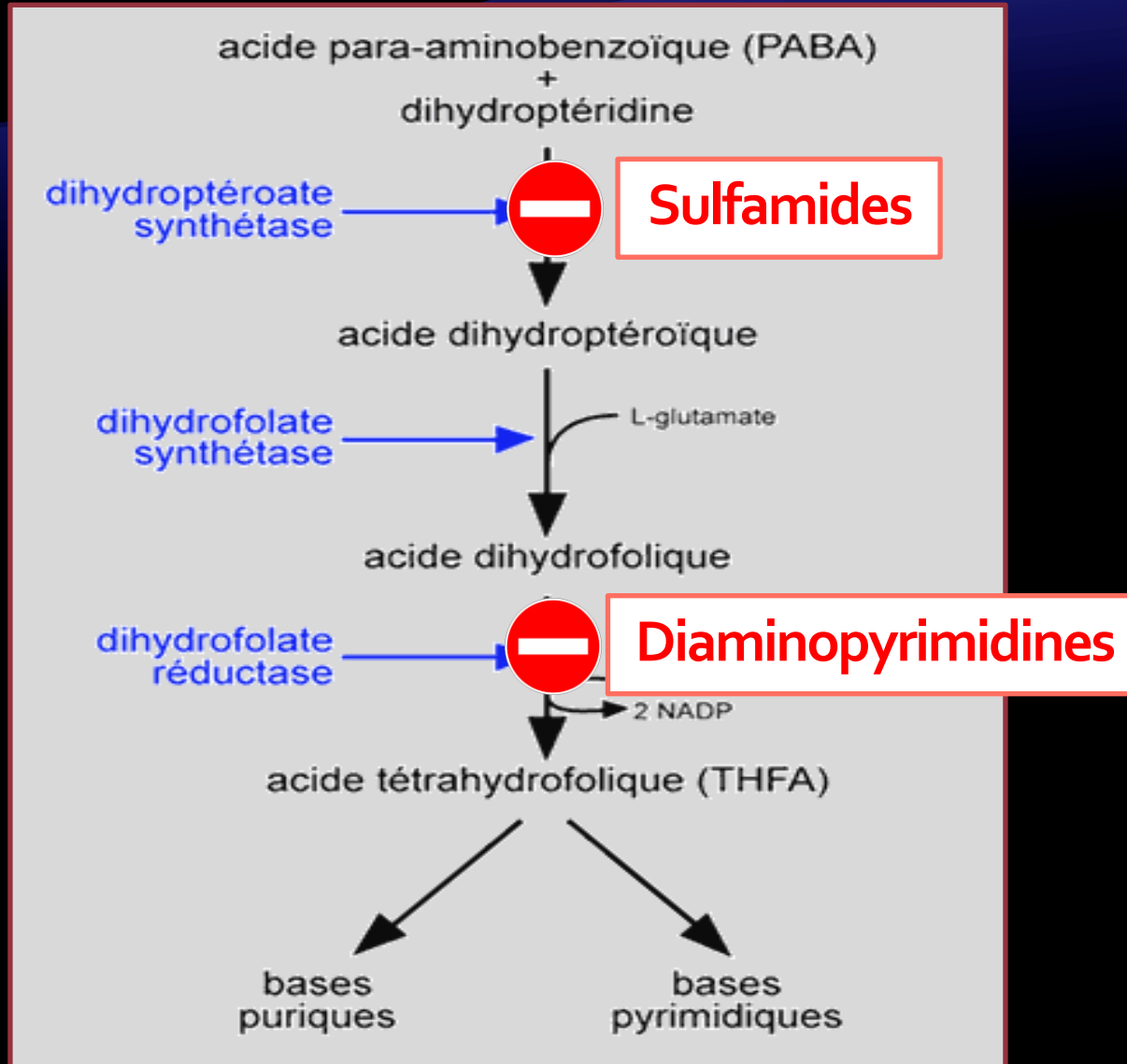
2. Activité antibactérienne

2.1. Mécanisme d'action

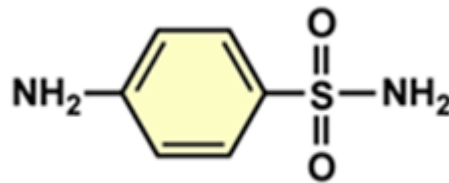
- Antibactériens bactériostatiques
- Temps dépendants

- Inhibition biosynthèse acides foliques bactériens
 - **Inhibition biosynthèse acides nucléïques**

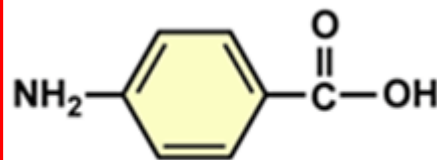
2. Activité antibactérienne



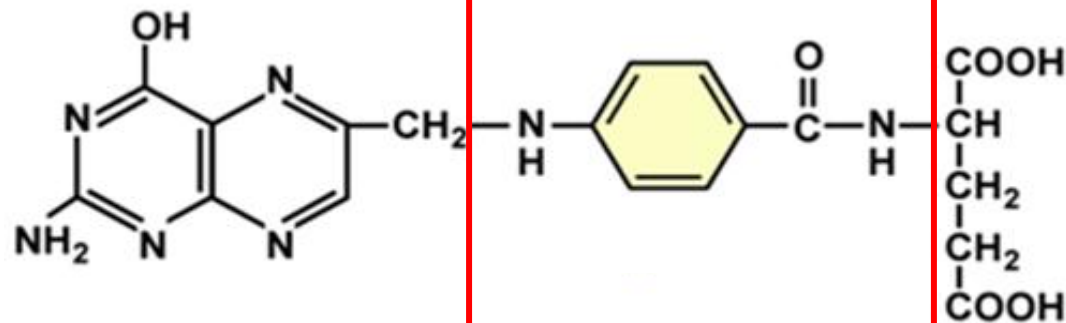
ANALOGIE STRUCTURALE SULFAMIDES/PAB



SULFANILAMIDE



PAB



ACIDE FOLIQUE

2. Activité antibactérienne

2.2. Spectre d'activité : **LARGE**

- Bactéries à **Gram + et à Gram –**
 - Streptocoques, staphylocoques, clostridies, pasteurelles
 - Méningocoques, entérobactéries
- Actinobacilles
- Actinomycètes
- Sulfaquinoxaline, sulfadimidine, sulfaméthoxypyridazine
 - **Activité anticoccidienne**

2. Activité antibactérienne

2.3. Résistances bactériennes

- **Résistances naturelles**
 - Chromosomiques
 - Bactéries utilisant des folates préformés, exogènes
 - Proteus, leptospires, pseudomonas, rickettsies

- **Résistances acquises**
 - Plasmidiques : se développent rapidement
 - Synthèse PAB augmentée
 - Perméabilité membranaire aux sulfamides diminuée
 - Modification de la dihydroptéroate synthétase

3. Usages thérapeutiques

3.1. Indications

- Traitement maladies infectieuses bactériennes à germes sensibles
- Traitement des coccidioses
- Possèdent des usages généraux et des indications particulières

3. Usages thérapeutiques

3.1. Indications

- Usages généraux
 - Septicémies
 - Infections pulmonaires
 - Métrites
 - Arthrites
 - Colibacillose...

 - Actinobacillose - Actinomycose

3. Usages thérapeutiques

3.1. Indications

- Indications particulières
 - Sulfaguanidine
 - Infections digestives
 - Sulfaméthizole, sulfaméthoxazole
 - Infections urinaires
 - Sulfaquinoxaline
 - Coccidioses

3. Usages thérapeutiques

3.2. Formes pharmaceutiques

- Nombreuses formes
 - Voie orale, voie parentérale, formes à usage local...

■ Voie orale

- Poudres, granulés, comprimés, prémélanges médicamenteux...

3. Usages thérapeutiques

3.2. Formes pharmaceutiques

- **Voie parentérale**
 - Solutions injectables
 - Irritantes en IM ou SC
 - Voie IV

- **Formes à usage local**
 - Pommades, crèmes, poudres dermiques...
 - Collyre ophtalmique
 - Oblets gynécologiques

3. Usages thérapeutiques

3.3. Posologie

- 50 à 100 mg/kg/j
 - Toutes les 4 – 8 h
 - Sulfamides urinaires
 - Toutes les 12 h
 - Sulfamides semi-retard
 - Toutes les 24 h
 - Sulfamides retard

3. Usages thérapeutiques

3.4. Associations

- **Sulfamides – diaminopyrimidines**
 - Synergique
 - Sulfadoxine – triméthoprim
 - Sulfamides – pyriméthamine
 - Toxoplasmoses, coccidioses
- **Sulfamides entre eux**
 - Jusqu'à 4 sulfamides
 - Limiter la précipitation
 - Toxicité rénale diminue

3. Usages thérapeutiques

3.5. Incompatibilités – Interactions

- **Incompatibilités**
 - Incompatibilité physico-chimique majeure en médecine vétérinaire
 - **Sulfamides – Sels de calcium**
 - Sels totalement insolubles
 - Précipitation in vitro
 - Fréquence des perfusions de sels de calcium chez la vache laitière pour le traitement du coma vitulaire post partum



3. Usages thérapeutiques

3.5. Incompatibilités – Interactions

- Interactions
 - Sulfamides – Détomidine (α_2 agoniste)
 - Antibiothérapie post chirurgicale cheval
 - Collapsus cardiovasculaire FATAL



4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- **FAIBLE**

- DL₅₀ per os rat > 10 g/kg

- Premiers sulfamides utilisés étaient plus toxiques que sulfamides actuels

Usage mal maîtrisé → Accidents néphrotoxicité

- Discrédit abusif à l'encontre des sulfamides

4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- Par ordre de fréquence décroissant



- Intolérances locales
- Accidents de néphrotoxicité
- Troubles nerveux
- Troubles sanguins
- Réactions allergiques

4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- Intolérances locales
 - Au **point d'injection**
 - Solutions de sels alcalins, pH élevé
 - IV Stricte

Ces solutions sont **rarement utilisées par voie intramusculaire ou sous-cutanée même chez les bovins.**

Il faut donc respecter scrupuleusement les voies injectables recommandées par le fabricant dans l'espèce recommandée.

4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- **Accidents de néphrotoxicité**
 - Principal danger de la sulfamidothérapie
 - Faible solubilité des sulfamides, métabolites acétylés +++
 - Précipitation dans tubules rénaux
 - Anurie mortelle
 - Contre-indiqués lors d'insuffisance rénale !
 - Accidents moins fréquents avec les dérivés méthoxylés

4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- **Accidents de néphrotoxicité**

- Toujours observés en élevage industriel de volaille
 - Eté : Chaleur
 - Bâtiments mal ventilés
 - Défaut d'abreuvement ---
- Abreuver correctement les animaux
- Traitement maximum 7 jours

4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- **Troubles nerveux**
 - **Surdosage veau**
 - IV trop rapide
 - Ataxie, faiblesse, collapsus généralisé
 - **Traitement de longue durée chez volailles**
 - Polynévrite périphérique

4. Toxicité

4.1. Toxicité pour l'animal

- **Troubles sanguins**
 - Administration prolongée
 - Aplasie moelle osseuse
 - Anémie aplasique, agranulocytose, thrombocytopénie
 - Avitaminose K - Volailles

4. Toxicité

4.2. Toxicité pour le consommateur

- Réactions d'hypersensibilité
 - Réactions urticariennes
 - Rares chez l'animal
 - Homme +++
 - Syndrome de **STEVENS JHONSON - LYELL**



4. Toxicité

4.2. Toxicité pour le consommateur

- Résidus allergisants pour le consommateur
 - Syndrome de LYELL
 - LMRs définitives fixées
 - **Somme de tous les résidus** de sulfamides **doit être inférieure** à la valeur LMR

	LMR
■ Viande, abats, graisse, lait	100 ppb
⊘ Œufs	0

4. Toxicité

4.2. Toxicité pour le consommateur

Temps d'attente	Jours
Viande	
Sulfamides résorbables	8 -14
Sulfamides « non résorbables »	6
Lait	5 - 6

Conclusion

- ◆ Sulfamides antibactériens
 - ◆ Composés artificiels à structure de base commune
 - ◆ Mécanisme d'action spécifique
- ◆ Groupe comprenant un grand nombre de représentants
 - ◆ Comportements pharmacocinétiques différents
 - ◆ Usages thérapeutiques variés

Conclusion

Possèdent

- ◆ Faible coût
- ◆ Toxicité réduite
- ◆ Efficacité thérapeutique certaine
- Précieux médicaments en Médecine Vétérinaire
- Groupe de vieux médicaments
 - Regain d'intérêt depuis l'arrivée des formes retard et des associations synergiques avec diaminopyrimidines