

Les sulfamidés et diaminopyridines

H.Filali, F.Hakkou

Les sulfamides sont des molécules de synthèse, construites sur l'observation de l'activité antibiotique du prontosil qui s'est révélé être une prodrogue. Aujourd'hui, ils sont souvent combinés aux diaminopyridines (sulfaméthoxazole + triméthoprimine = cotrimoxazole) pour augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de résistance.

Mécanisme d'action

Sulfamidés (sulfaméthoxazole) et diaminopyridines (triméthoprimine) agissent au niveau d'étapes successives de la synthèse de l'acide folique. L'acide folique est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. La sélectivité d'action des sulfamidés 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.

Mécanisme de résistance

➔ Mécanismes de résistance aux sulfamides

- hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque suite à une mutation chromosomique
- modification de la structure de la dihydrofolate synthétase suite à une mutation chromosomique
- production de dihydroptéroate synthétase à affinité réduite suite à l'acquisition d'un plasmide
- réduction de la perméabilité bactérienne aux sulfamides suite à l'acquisition d'un plasmide

➔ Mécanismes de résistance aux diaminopyridines

- surproduction de dihydrofolate réductase (survient rapidement au cours d'un traitement)
- acquisition d'une deuxième dihydrofolate réductase d'origine plasmidique (conduit à une résistance très élevée)

Spectre d'activité

Les sulfamides sont actifs sur:

- coques Gram (+): la plupart
- coques Gram (-): la plupart
- bacilles Gram (+): actifs sur *Listeria*
- bacilles Gram (-): sensibilité variable
- parasites: actifs sur *Toxoplasma gondii*

Pharmacocinétique

Les sulfamides et diaminopyridines sont bien absorbés par voie orale. Ils ont une très bonne diffusion dans les liquides interstitiels et le liquide céphalorachidien (cette propriété n'est plus mise à profit aujourd'hui car les agents responsables de méningites (hormis le *Listeria monocytogenes*) sont souvent devenus résistants à ces antibiotiques). Ils sont éliminés par

voie rénale, ce qui justifie leur utilisation dans le traitement des infections urinaires. Une partie préalablement métabolisée dans le foie

Indications

- Le triméthoprime seul et le cotrimoxazole sont efficaces dans le traitement d'infections non compliquées des voies urinaires.
- Le cotrimoxazole peut être également utilisé dans le traitement de certaines infections d'origine entérique.
- Enfin, les associations sulfamidés - diaminopyridines sont parfois employées comme antiparasitaires (pneumonies à *Pneumocystis carinii* ou toxoplasmose).

Effets secondaires

→ Liés aux Sulfamides

- Réactions toxiallergiques : rash cutané, oedème de Quincke, atteinte respiratoire, arthralgie, état confusionnel (classe très porvoyeuse)
- Troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie)
- Cristalluries (lorsqu'ils sont éliminés sous forme de métabolites peu solubles)
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
- Troubles neurologiques (asthénie, céphalée)
- Hémolyse chez patients déficients en glucose-6-P-déshydrogénase

→ Triméthoprime

- Anémie mégaloblastique par carence en acide folique, surtout chez les sujets recevant d'autres inhibiteurs de la synthèse d'acide folique (anticancéreux par exemple)

Contre-indications

→ Liés aux Sulfamides

- Femme enceinte
- Femme allaitant un enfant de moins de 1 mois
- Nouveaux-nés
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Porphyries
- Allergies aux sulfamides

Interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses avec les SULFAMES

Le tableau résume essentiellement les interactions avec le cotrimoxazole (combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime)

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Anticoagulants	↑ effet anticoagulant	- Documentation + - Importance ++	- Très bien décrit avec le cotrimoxazole - Risque de saignement si D pas ajustée
Azathioprine (AZT)	Toxicité hématologique chez transplantés rénaux	- Documentation + - Importance ++	- Risque fatal - Décrit avec le triméthoprime et cotrimoxazole
Ciclosporine	(1) ↓ Cp ciclosporine (2) ↑ risque néphrotoxicité	- Documentation +/- - Importance +	- (1) décrit surtout avec la sulfadiazine - (2) Risque faible avec le cotrimoxazole
Méthotrexate (MTX)	Risque de dépression médullaire (effet anti-folate)	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec le cotrimoxazole et triméthoprime - Éviter l'usage concomitant
Phénytoïne	↑ Cp phénytoïne	- Documentation + - Importance +	- Chez tous les patients, mais risque d'intoxication faible - Si usage concomitant: mesurer Cp (↓ doses phénytoïne si nécessaire)
Pyriméthamine (antimalarique)	Anémie mégaloblastique et pancytopenie (effet antifolate)	- Documentation +/- - Importance +	- Usage concomitant toléré - Surveillance hématologique si dose élevée
Sulfonamides (antidiabétiques)	Risque d'hypoglycémie	- Documentation +/- - Importance +/-	- Hypoglycémies aiguës rares - Information incomplète