

Sulfamides

Antibactériens et anticoccidiens de synthèse dérivés de l'acide para amino benzène sulfonique pour lesquels se posent de nombreux problèmes de résistances acquises

Bloquent une enzyme impliquée dans la synthèse des folates et donc la synthèse des acides nucléiques => bactériostatiques

P. Guerre

Sulfamides

1

Acides faibles dont forme NI est liposoluble à l'origine de :

- bonne absorption mais distribution reste principalement extracellulaire
- excrétion urinaire, en partie sous forme active

Caractéristiques modifiables en fonction des substituants => acides, bases forts ...

Faible toxicité iatrogène mis à part:

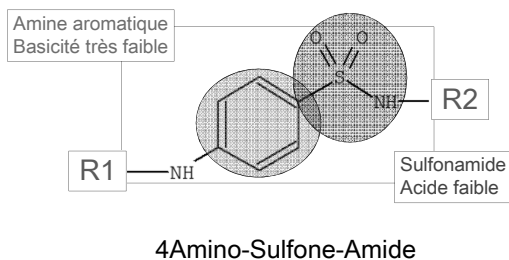
- cristalluries sur les animaux mal hydratés
- immunotoxicité chez l'homme

P. Guerre

Sulfamides

2

Structure générale



P. Guerre

Sulfamides

3

Classification

Action locale: sulfanilamide, sulfacétamide, sulfapyridine

Action générale: sulfadiazine, sulfadimérazine, sulfadiméthoxines

Action urinaire: sulfaméthoxazole, sulfaméthizol

Action digestive: sulfaguandine, phtalyl-sulfathiazole

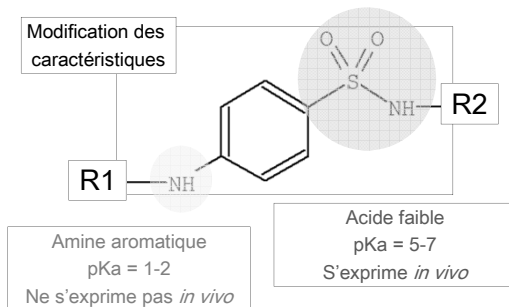
Anticoccidiens

P. Guerre

Sulfamides

4

Acido-basicité générale

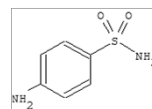


P. Guerre

Sulfamides

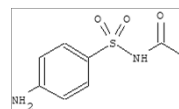
5

Sulfamides à usage local



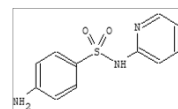
Sulfanilamide
pKa = 12

Très peu acide
Peu actif



Sulfacétamide
pKa = 5

Trop acide
Mal absorbé



Sulfapyridine
pKa = 7

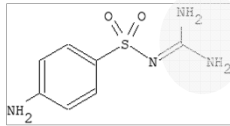
Pyridine
émétisante

P. Guerre

Sulfamides

6

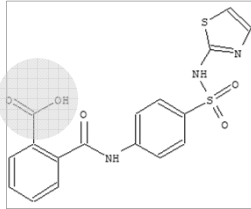
Sulfamides à action digestive



Sulfaguanidine
Base forte, $pK_a = 12$

Toujours ionisés,
non absorbés

P. Guerre

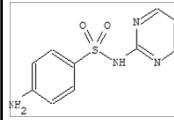


Phtalyl-sulfathiazole
Acide, $pK_a = 4$

Sulfamides

7

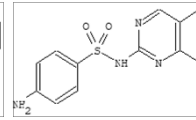
Sulfamides à action générale



Sulfadiazine
 $pK_a = 7$

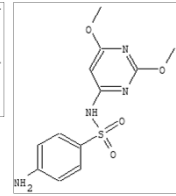
Un substituant R2
Hétérocycle 6 chaînons

P. Guerre



Sulfadimérazine
 $pK_a = 7$

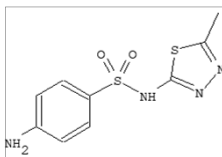
Sulfamides



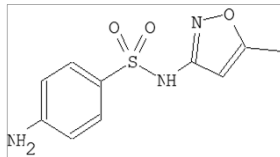
Sulfadiméthoxine
 $pK_a = 7$

8

Sulfamides à action urinaire



Sulfaméthizole
 $pK_a = 6$



Sulfaméthoxazole
 $pK_a = 6$

Un substituant R2
Hétérocycle 5 chaînons

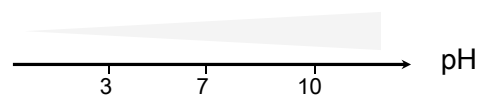
P. Guerre

Sulfamides

9

Bilan

Substituant	Hydrosol.	Liposol.	Usages
Aliphatique			Local
5 chaînons			Urinaire
6 chaînons			Général

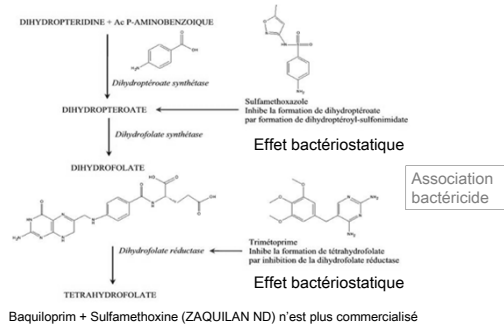


P. Guerre

Sulfamides

10

Mécanisme d'action

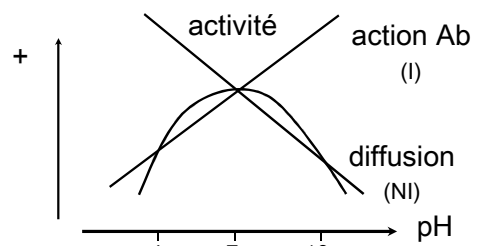


P. Guerre

Sulfamides

11

Effet du pH sur l'activité de la sulfadimérazine ($pK_a = 7$)

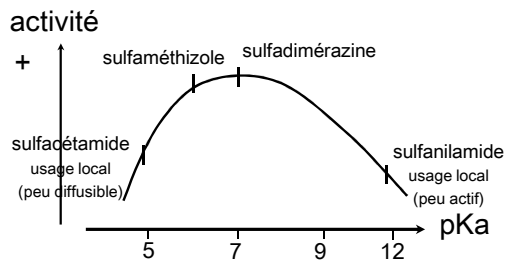


P. Guerre

Sulfamides

12

Activité des sulfamides à pH7 en fonction de leur pKa



P. Guerre

Sulfamides

13

Résistances acquises

Nombreuses résistances plasmidiques et chromosomiques

Altération de la DHP synthétase :
modification de son affinité pour le PABA

Augmentation de synthèse de l'enzyme

Augmentation de l'entrée du PABA

Dénaturation des SF

P. Guerre

Sulfamides

14

Associations

Synergie

Triméthoprim, baquiloprime: bactéricide

Addition

Sulfamides: diminution cristalluriques

Inhibiteurs de la synthèse des protéines: risque d'augmenter résistances croisées

Antagonisme

Sources de PABA (procaïne...)

P. Guerre

Sulfamides

15

Formes galéniques

Formes:

- sodiques, hydrosolubles : solutions, poudres à solubiliser

- neutres: solides, suspensions ...

- ethane sulfonate: effet retard ?

Famille très souple d'emploi:

- voie orale

- voie parentérale

- N formes à usage local

P. Guerre

Sulfamides

16

Paramètres cinétiques

Absorption VO variable: 0-50-70%

Distribution:

- I-NI de 1 à 100

- Vd de 0.2 à 0.5 l par kg

Elimination:

- urinaire 10-90%

- métabolique 10-90%

Demi-vie plasmatique 1-5-10h

P. Guerre

Sulfamides

17

Clairances rénales

	Sulfamide	Dérivé acétylé	Autres conjugués
Cl _R	0,3	10	3

Hydrosolubilité, pH 7.0:

- Sulfathiazole 100 mg pour 100 ml

- Acétyl-sulfathiazole 1 mg pour 100 ml

P. Guerre

Sulfamides

18

Métabolisme selon l'espèce

	Ho	CT	BV	PC	CV	CN
Acétylation	20-70	20	12	10	1	-
Autres conjugués	-	-	10	-	-	20
Demi-vie	2-5		6	10	13	

P. Guerre

Sulfamides

19

Atteinte des foyers infectieux

Infections urinaires



Ab excrétés en partie sous
forme active
Spectre Gram – et Gram +
⇒ SF à action urinaire
(générale)
Hydrater !!!

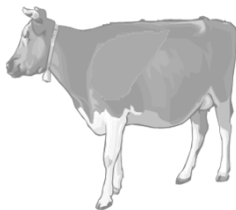
P. Guerre

Sulfamides

20

Atteinte des foyers infectieux

Infections pulmonaires



Excrétion bronchique partielle
Spectre Gram – et Gram +
N résistances
⇒ SF à action générale en
fonction du contexte d'élevage

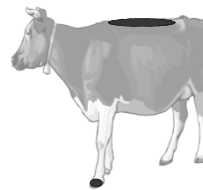
P. Guerre

Sulfamides

21

Atteinte des foyers infectieux

Infections cutanées



Diffusion moyenne, résistances
⇒ Pas par voie générale
⇒ N formes locales
« pommades cicatrisantes »

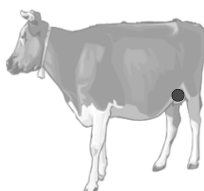
P. Guerre

Sulfamides

22

Atteinte des foyers infectieux

Infections mammaires



Excrétion plasmatique de 1 à 2
% ⇔ temps d'attente
N résistances
⇒ peu utilisés même en local

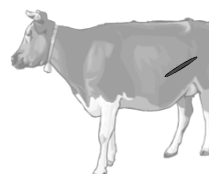
P. Guerre

Sulfamides

23

Atteinte des foyers infectieux

Infections génitales



Diffusion modérée, spectre
large
⇒ Possibles associés à oblets

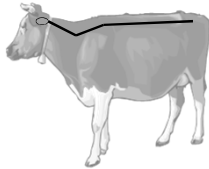
P. Guerre

Sulfamides

24

Atteinte des foyers infectieux

Infections SNC



PM 150-250, diffusion partielle
Passent dans le LCR augmenté
par inflammation
Spectre large
=> possible

P. Guerre

Sulfamides

25

Atteinte des foyers infectieux

Infections digestives



Absorption 0-50-70%
=> SF à action digestive pour
entérites seules
=> SF à action générale si germe
entéro-invasif

P. Guerre

Sulfamides

26

Toxicité iatrogène

Aiguë :

DL 50 VO > 10gkg, > 1 gkg en IP

=> IT large

IV possibles

Manifestation: troubles nerveux

- en « hypo » chez les bovins
- en « hyper » chez chien

P. Guerre

Sulfamides

27

Toxicité iatrogène

Chronique:

Toxicité rénale : cristalluries

surtt chez veau diarrhéique

défauc abreuvement

Action anti-vitamine K et méthémoglobinisante
Atrophie vésicule séminale, masculinisation
Hypothyroïdie, hyperglycémie

Immunotoxicité

P. Guerre

Sulfamides

28

Toxicité résidus Réglementation

Immunotoxicité souvent incriminée

Adénomes thyroïdiens chez le rat
(hormonodépendants ???)

Liste 1

TA

P. Guerre

Sulfamides

29

Conclusions

Homogénéité dans les mécanismes
d'action et spectre large, N résistances,
Association triméthoprime ... bactéricide
De synthèse => N composés, formes et
usages selon substituants
Acides, NI diffusible => Vd 0.2-0.5 l/kg
Peu toxiques
Cristalluries

P. Guerre

Sulfamides

30