

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA PAROI BACTERIENNE

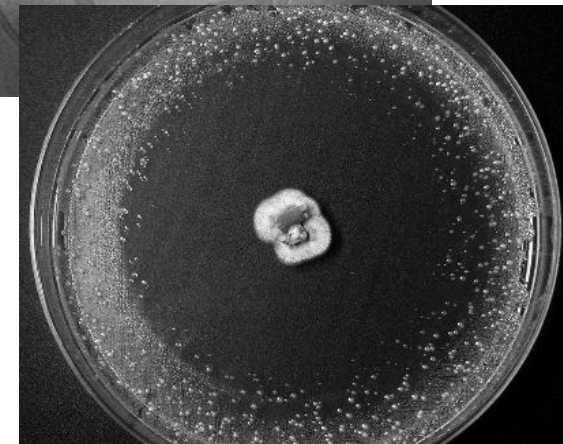
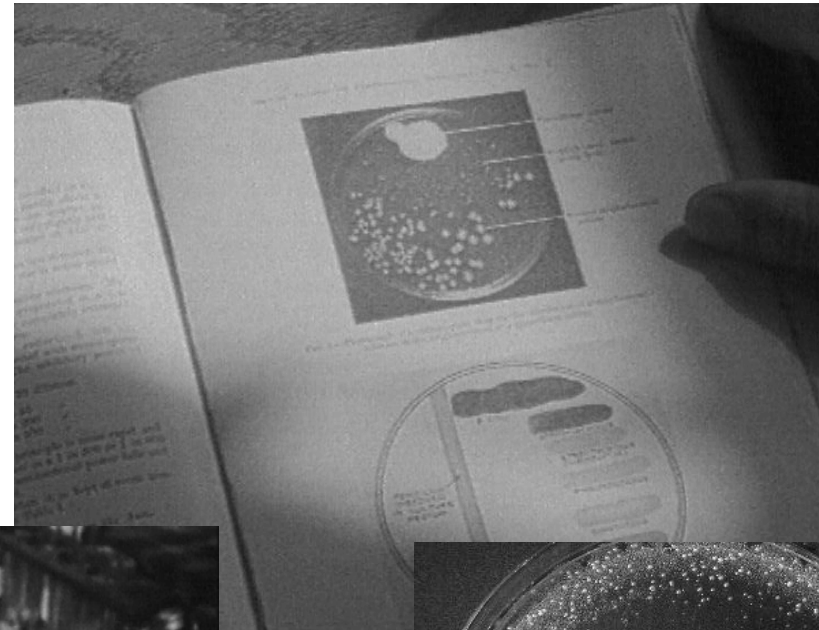
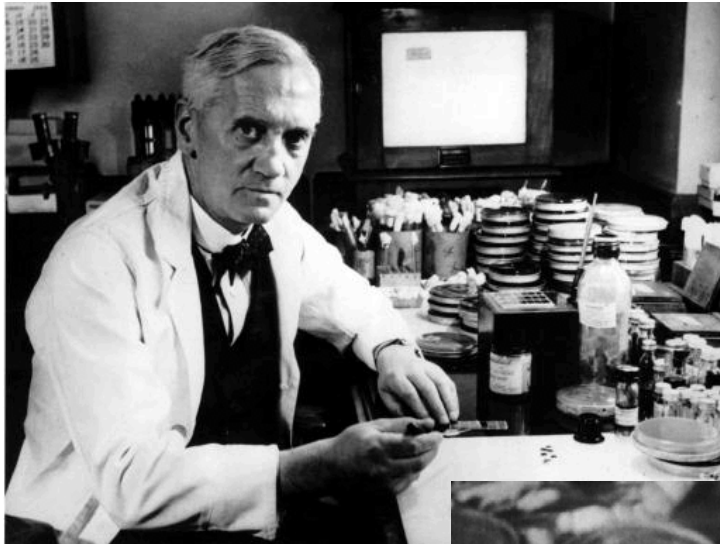
Enseignants : F. Van Bambeke – B. Marquez

FARM2129 – année 2008-2009

Antibiotiques de la classe des β -lactames

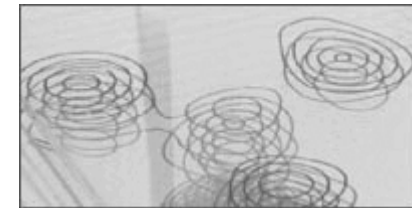
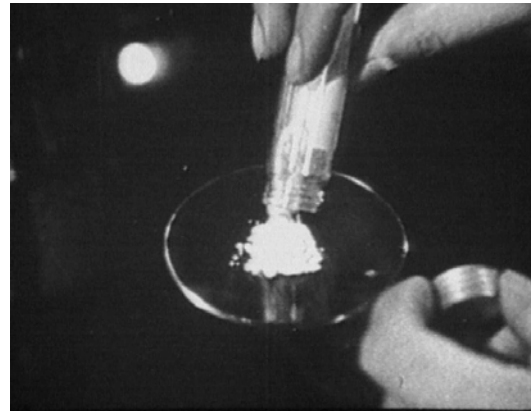
Un peu d'histoire: la pénicilline

En 1928,
Fleming observe une inhibition de croissance bactérienne de
staphylocoques sur une boîte contaminée par un champignon
(*Penicillium notatum*)



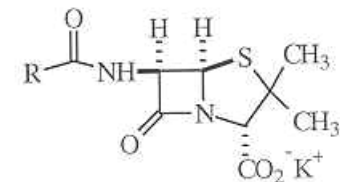
Un peu d'histoire: la pénicilline

En 1939,
Chain isole la molécule et suggère sa structure chimique en 1942,
confirmée ensuite par RX par Hodgkin en 1946



*Hodgkin's penicillin
electron-density map*

Figure 1 The basic penicillin structure



Un peu d'histoire: la pénicilline

En 1940,
Florey met au point un processus de purification permettant
d'envisager l'usage clinique de la pénicilline

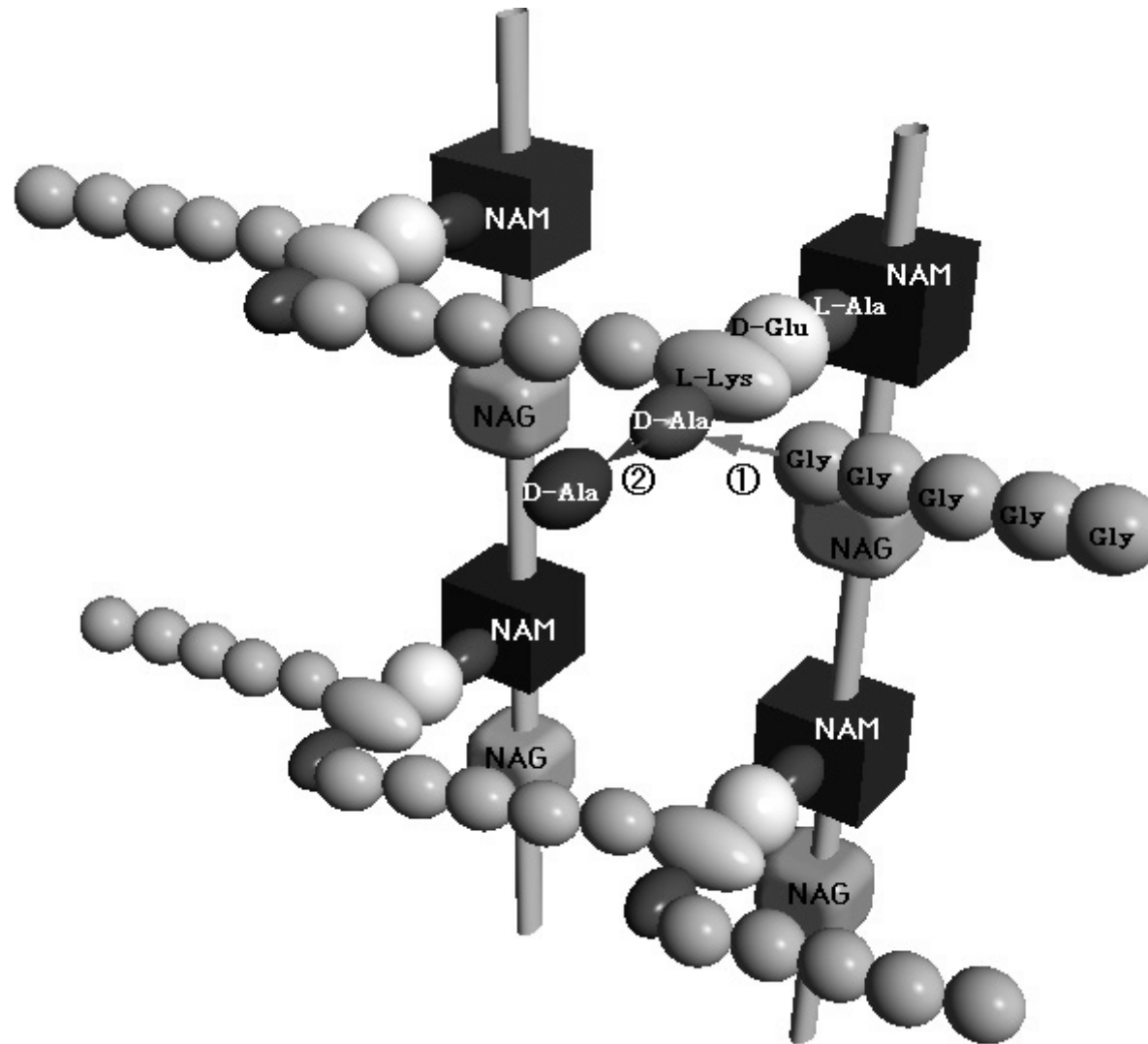


Un peu d'histoire: la pénicilline

En 1944,
On découvre enfin l'intérêt de cette découverte majeure



Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan

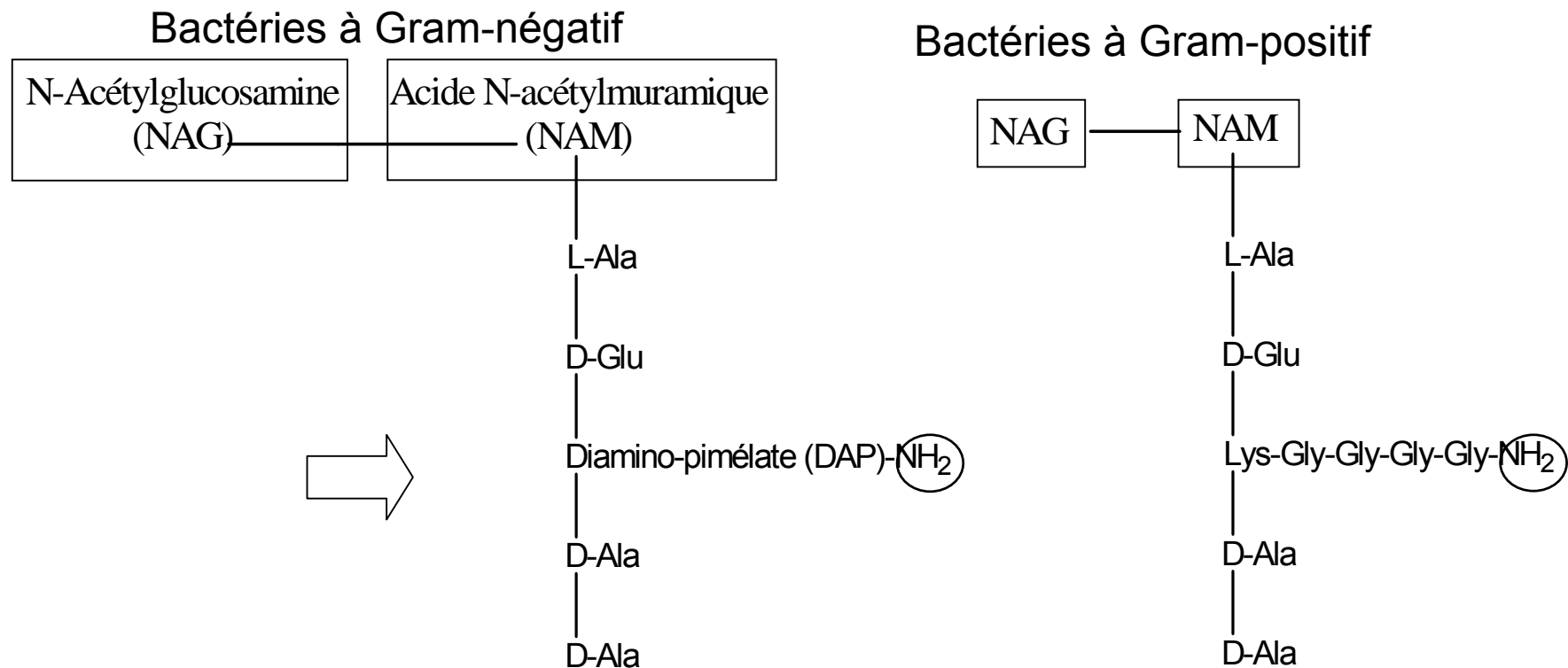


Synthèse du peptidoglycan

Peptidoglycan : polymère réticulé composé de

- glycanes : NAG, NAM
- acides aminés : composition variable selon les germes

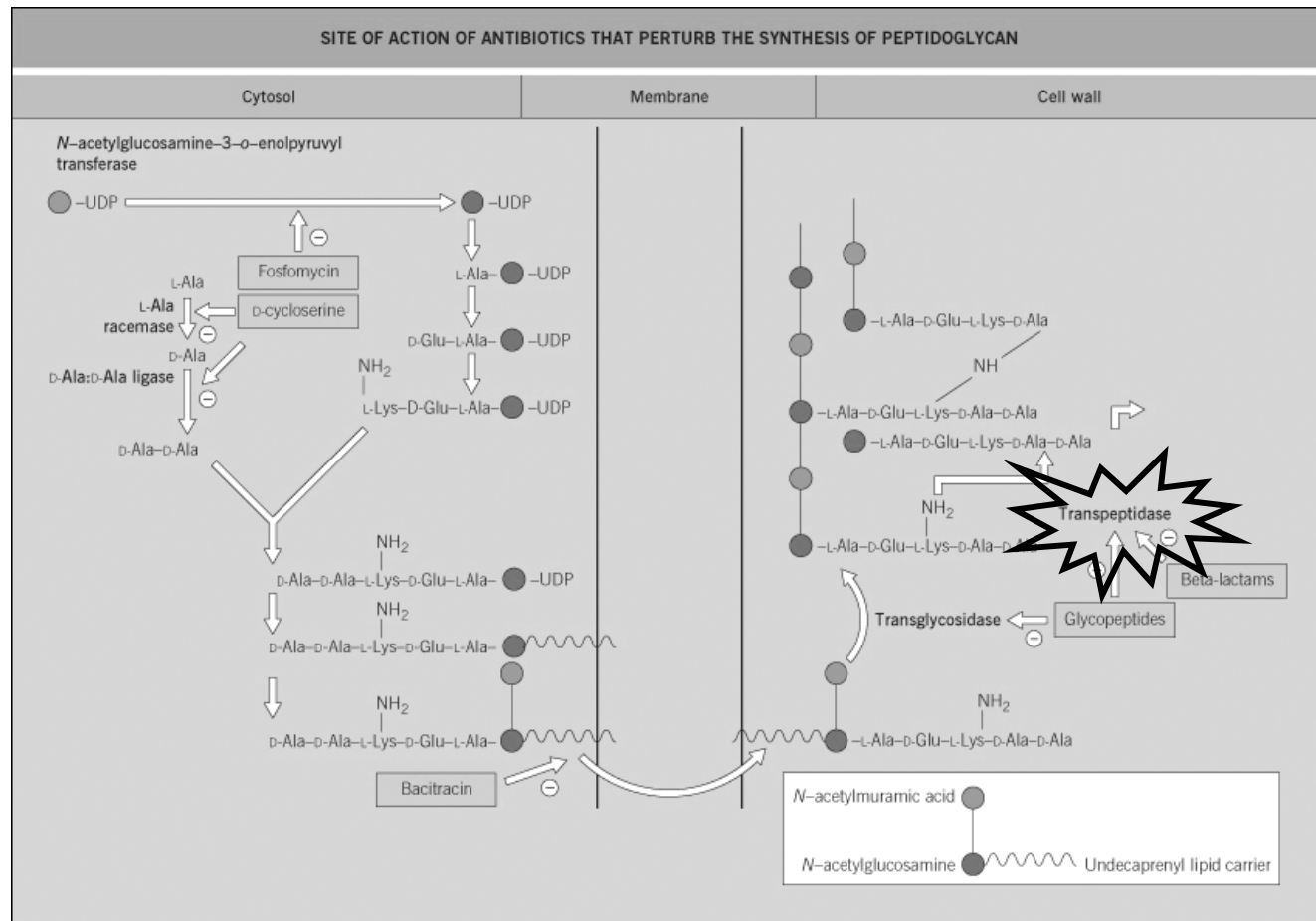
« Building blocks »



Formation du peptidoglycan

extracytoplasmique

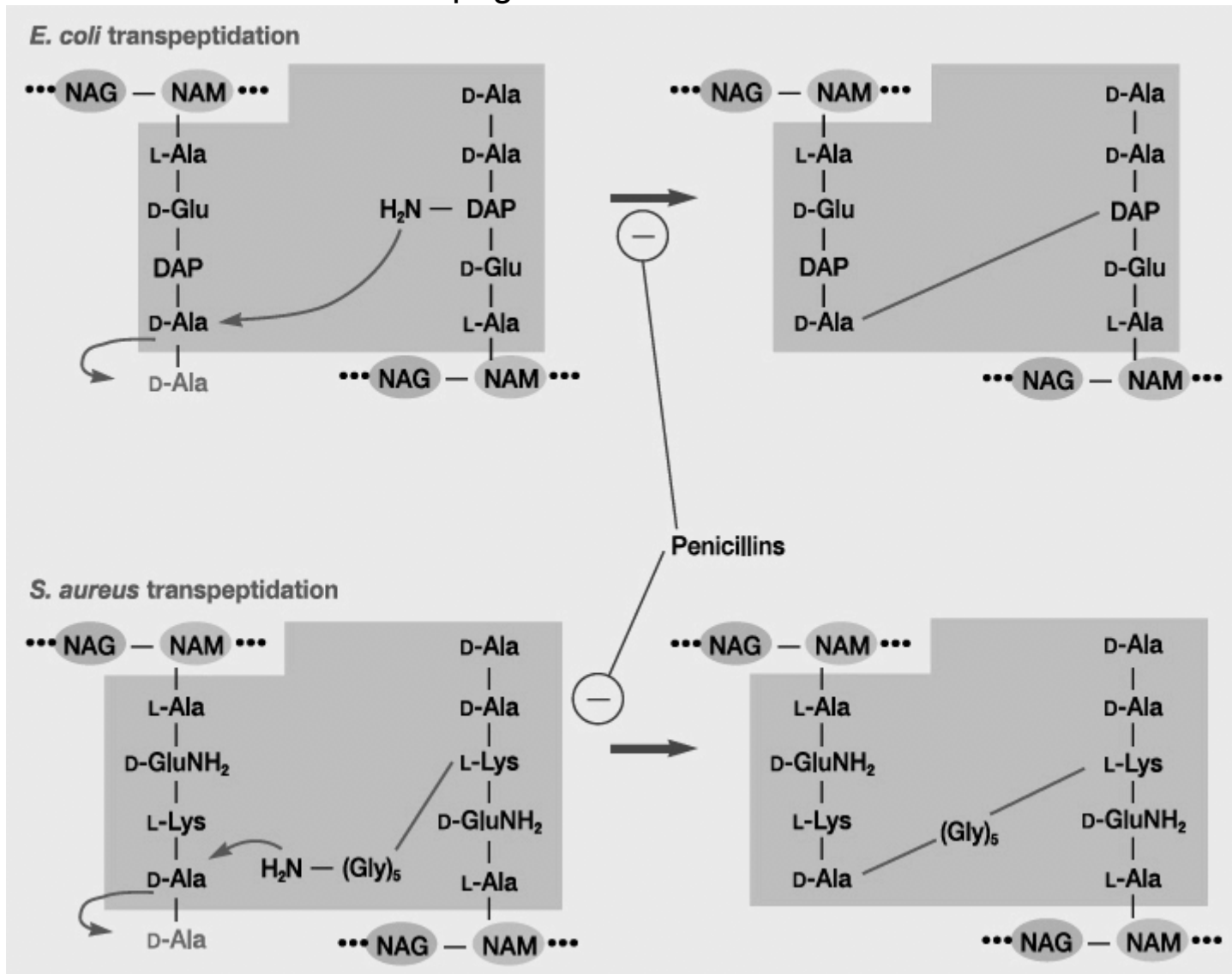
- Transglycosidases : liaison entre les glycanes (NAM) ⇒ ELONGATION
- Transpeptidases** : liaison entre les chaines d'aa ⇒ RETICULATION
- Carboxypeptidases : perte du D-Ala terminal ⇒ *régulation de la synthèse*



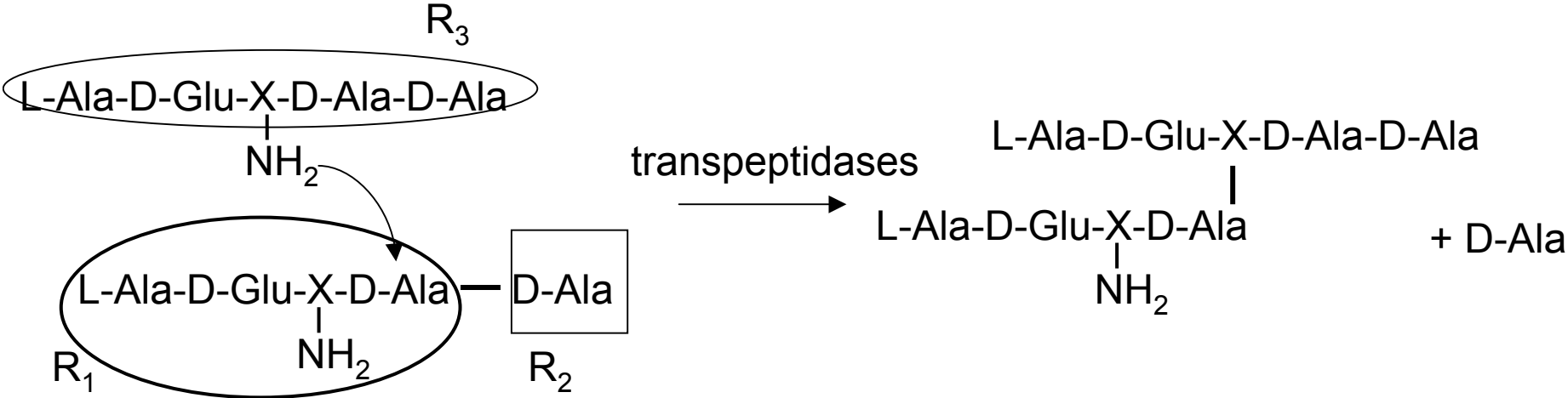
© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

Mode d'action général

Les transpeptidases permettent la réticulation des précurseurs peptidiques du peptidoglycan; la réaction s'accompagne de l'élimination du D-Ala terminal



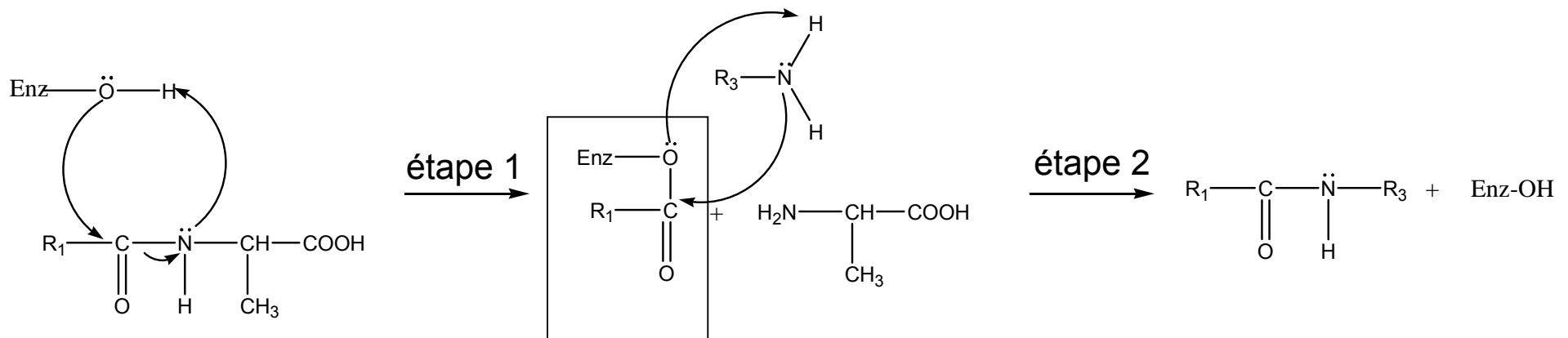
Transpeptidation



Transpeptidation



Transpeptidases : enzymes à Sérine → alcool de la chaîne latérale

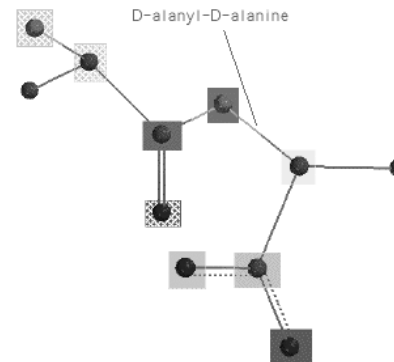
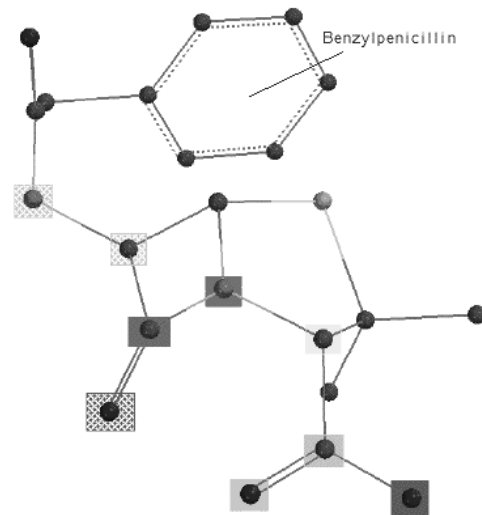
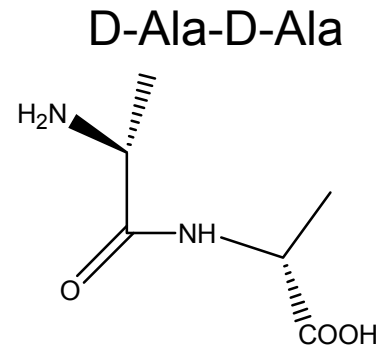
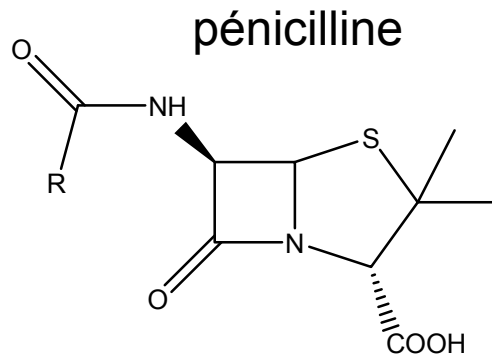


Etape 1 : hydrolyse de la liaison peptidique D-Ala-D-Ala, formation d'un intermédiaire sérine-acyl, libération de D-Ala

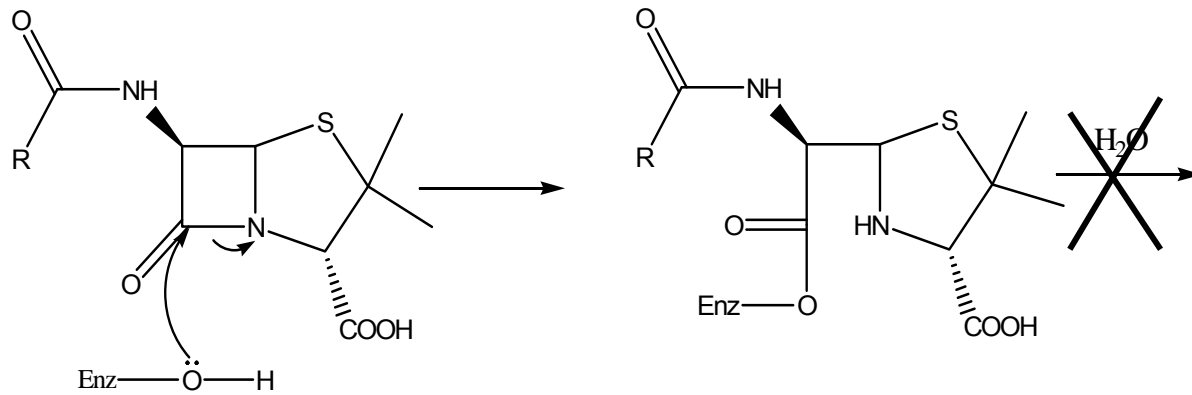
Etape 2 : nouvelle liaison peptidique formée avec le NH₂ donneur, régénération de l'enzyme

Structure générale et mode d'action

- ⇒ Les β -lactames ciblent les **transpeptidases** (= **PBP** : penicillin binding protein)
- ⇒ Stéréochimie similaire entre les β -lactames et le substrat D-Ala-D-Ala des transpeptidases



Inhibition des transpeptidases par les β -lactames



Intermédiaire stable

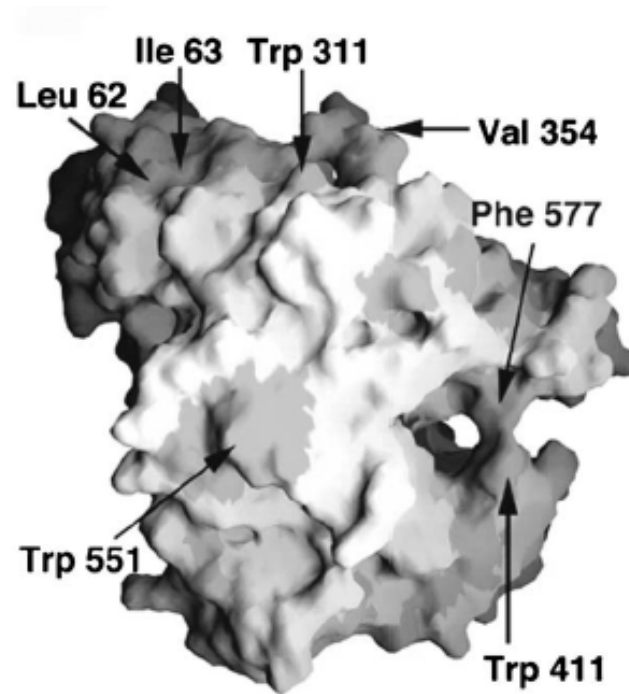


enzyme bloquée

Inhibition synthèse peptidoglycane

Structure des PBP1a

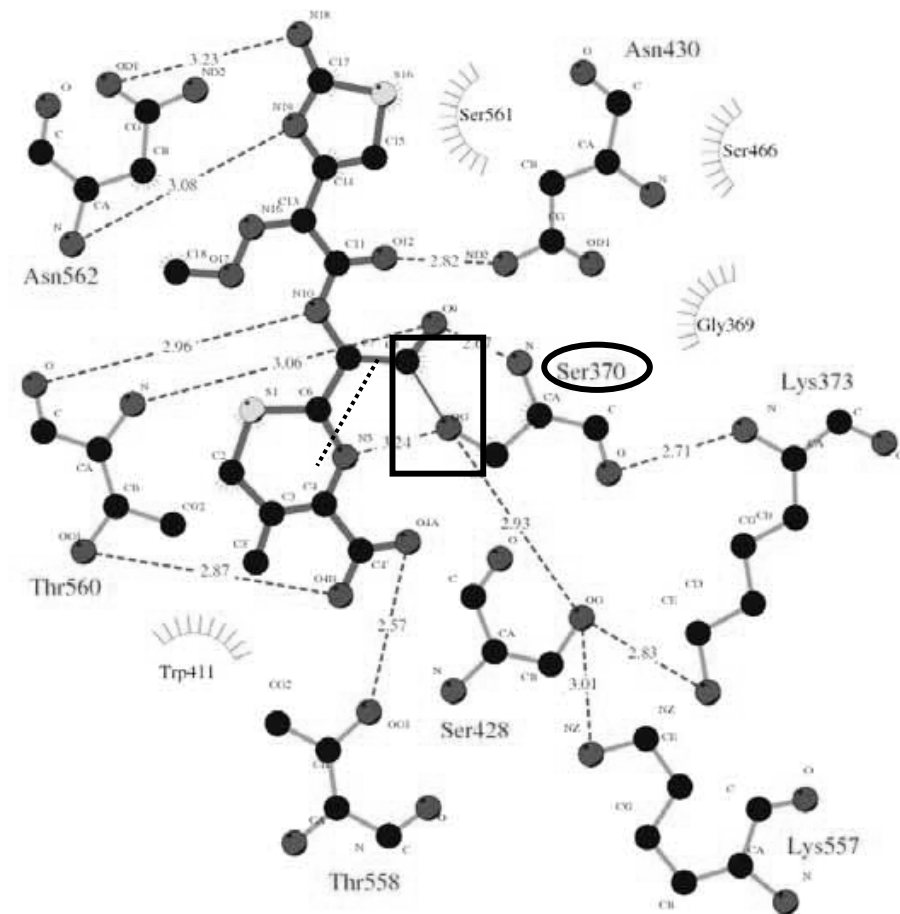
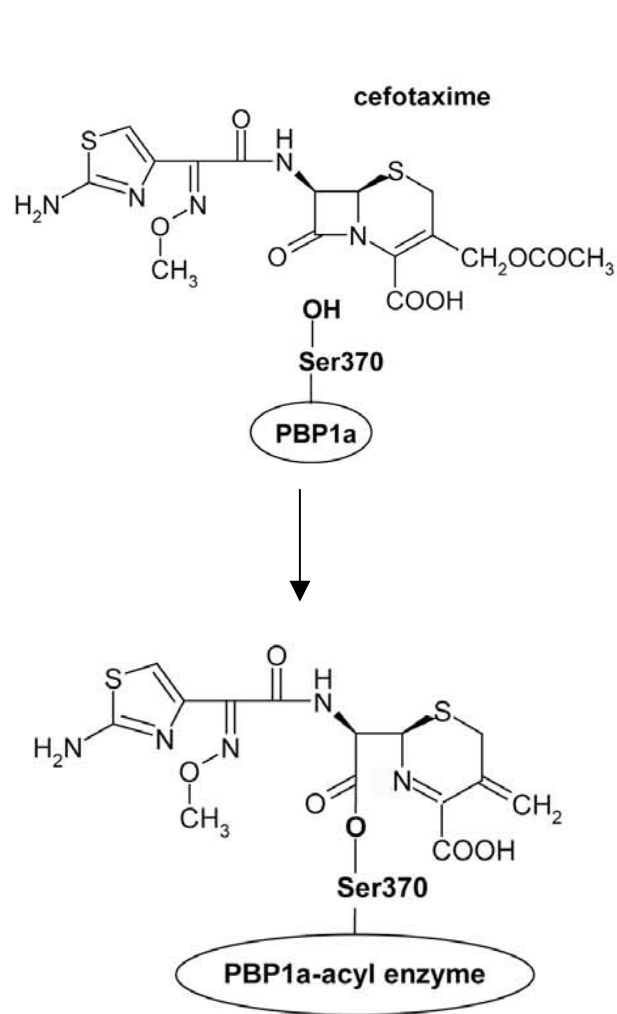
PBP1a (*S. pneumoniae*)



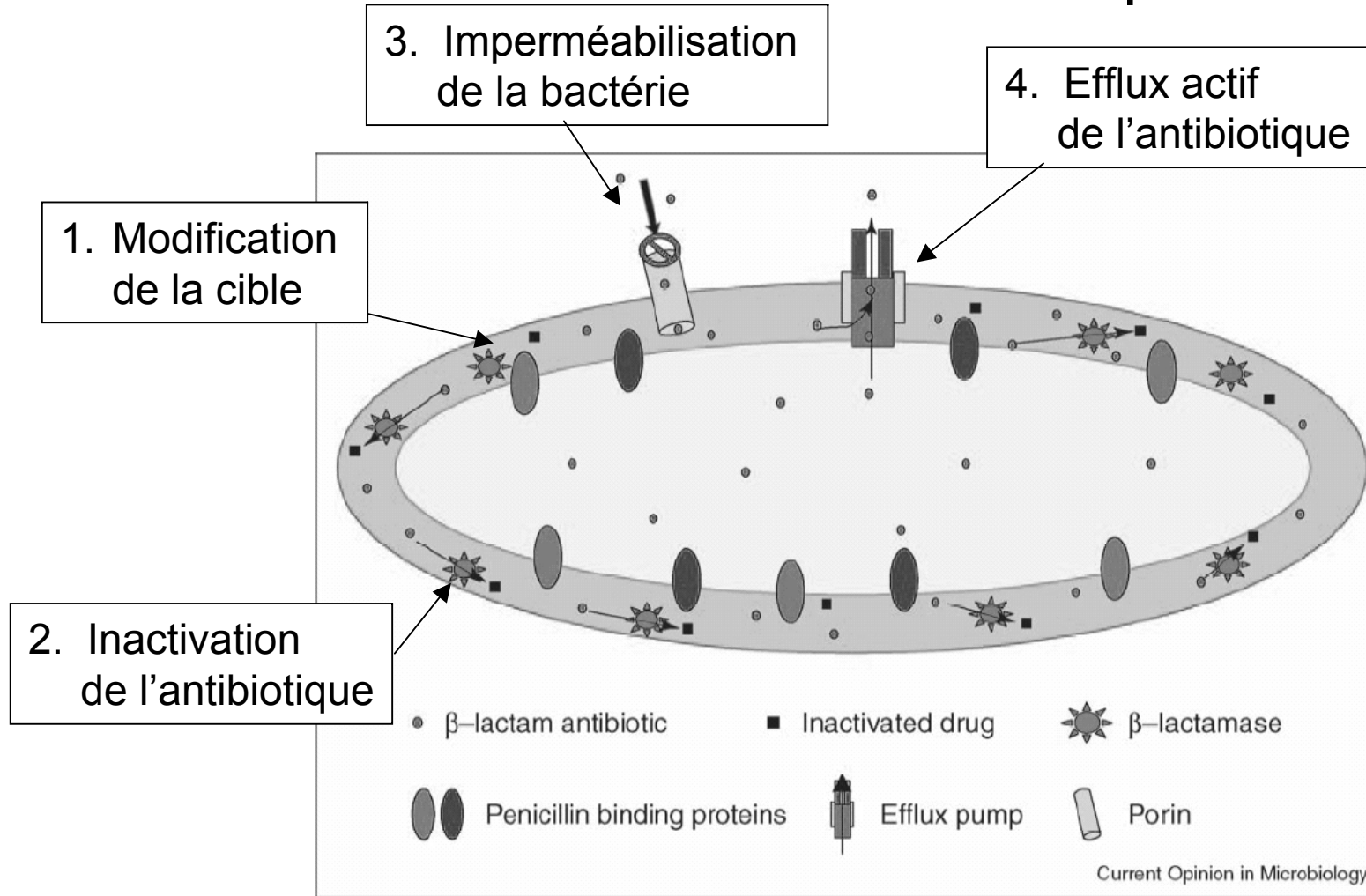
Surface representation of PBP1a*. The active site is shown in red and hydrophobic residues are in cyan. Residues Trp411 and Phe577 form a "hydrophobic wall," which delimits the entry of the tunnel-like catalytic gorge.

Contreras-Martel et al., J. Mol. Biol. (2006) 355, 684–696

Inhibition des transpeptidases par les β -lactames



Mécanismes de résistance aux β -lactames:



The interplay of resistance mechanisms to β -lactam antibiotics in the Gram-negative bacterial cell. Outer membrane protein (OMP) deletions can exclude many antibiotics from the cell (notably the carbapenems). Once inside the periplasm or cytoplasm, antibiotics of many classes can be evacuated by efflux pumps. β -lactamases can also inactivate β -lactam antibiotics in the periplasm before they reach their target — the penicillin binding proteins.

Thomson et al., *Curr Op. Microbiol.* (2005) 8:518-524

β -lactamases

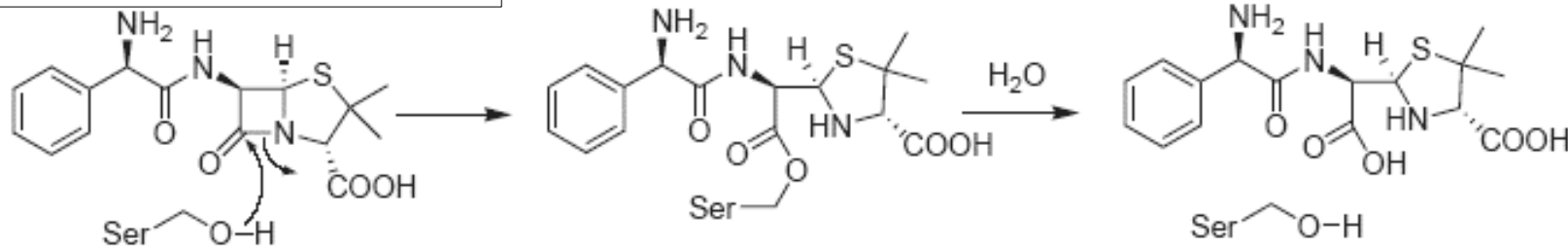
- Les β -lactames peuvent être hydrolysés par des **β -lactamases**
- 4 familles de β -lactamases (similarité de séquence)

Groupe	substrats	Site actif	Inhibition par l'acide clavulanique
1	Céphalosporinase	Ser	Non
2	β -lactamase	Ser	Oui, en général (selon le sous-groupe)
3	β -lactamase	Zn ²⁺	Non
4	Pénicillinase	Ser	Non

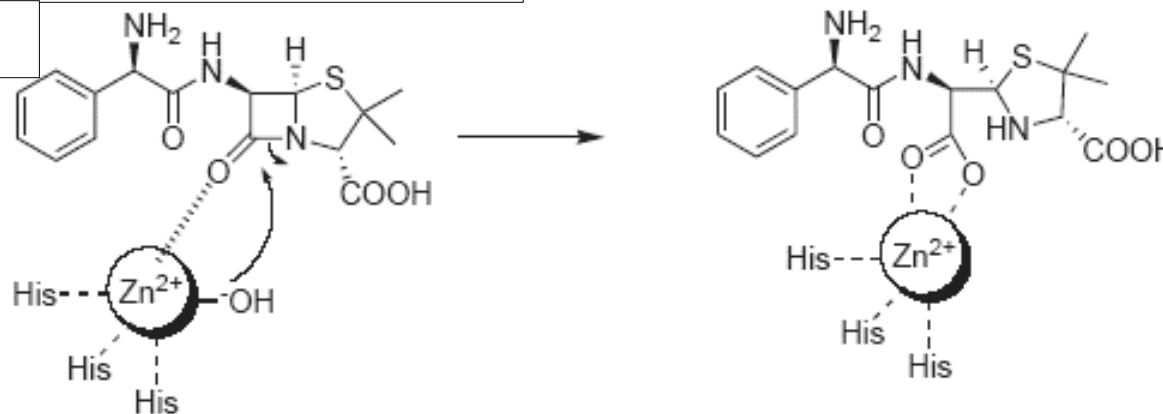
β -lactamases à Zn²⁺ : touchent la plupart des β -lactames (y compris les carbapénèmes)

β -lactamases : mode d'action

β -lactamases à sérine



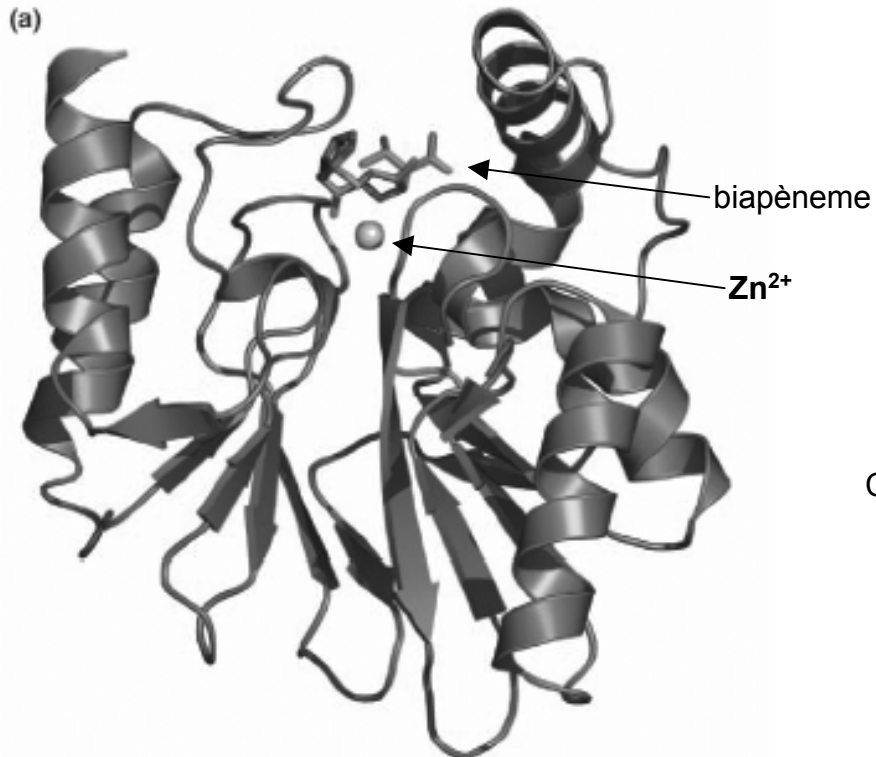
β -lactamases à Zn²⁺



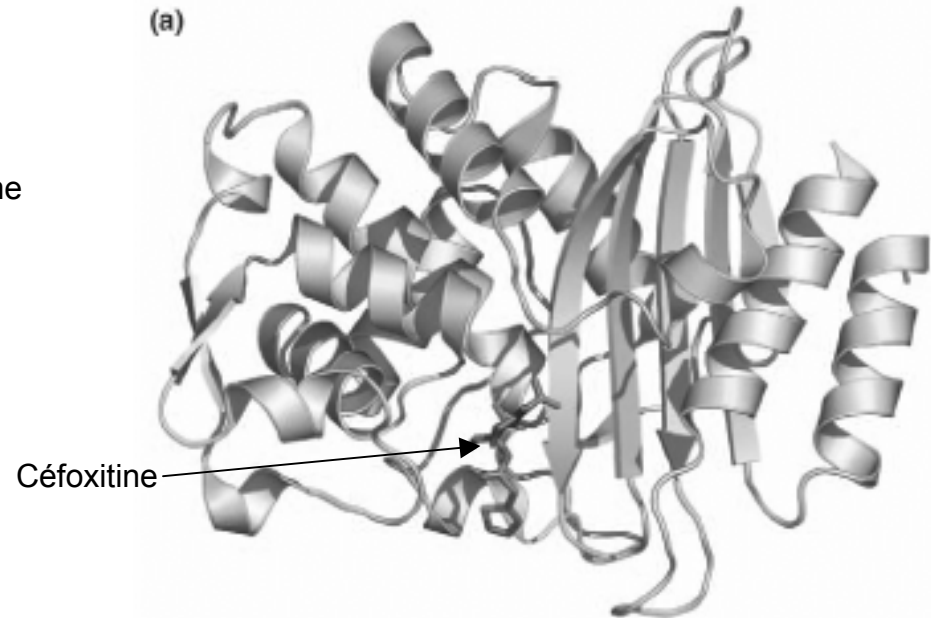
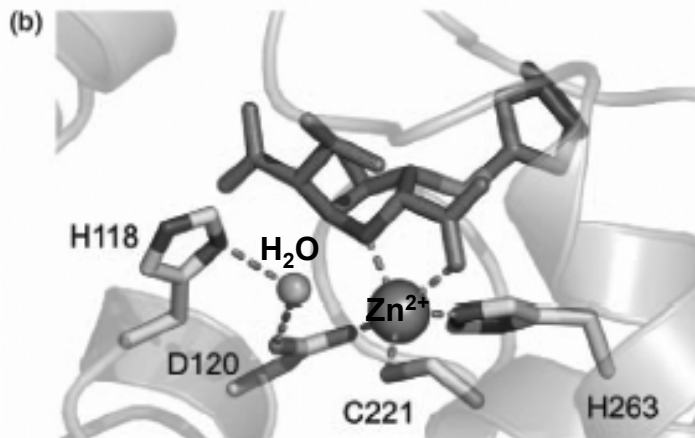
ATB inactivé
Enzyme régénérée

Réaction en deux étapes

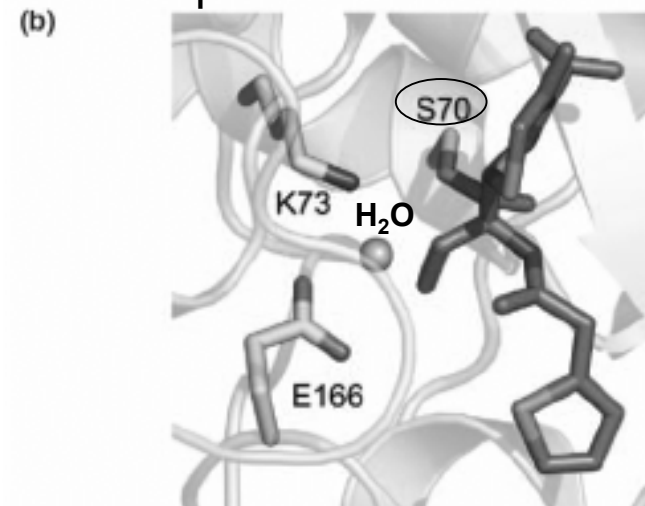
β -lactamases : mode d'action



Métallo- β -lactamase

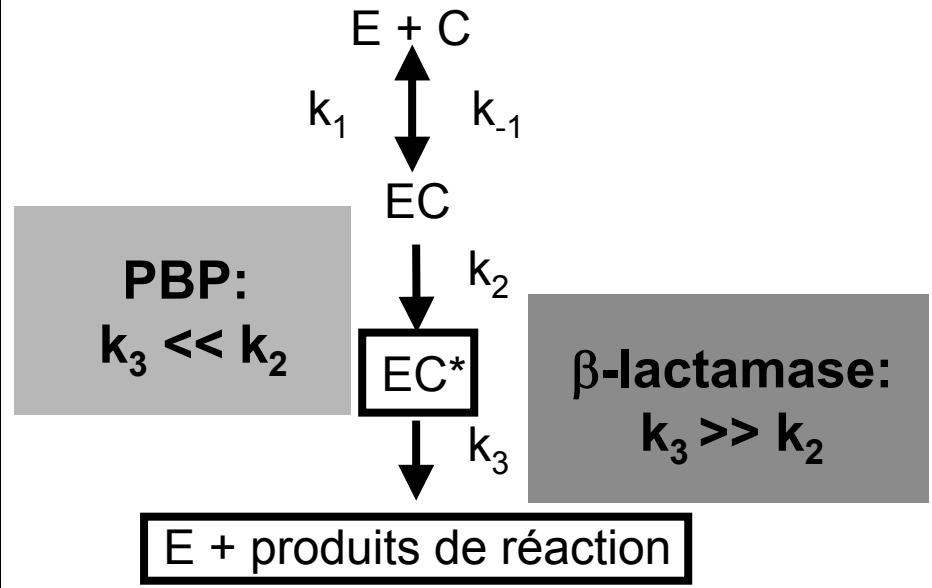
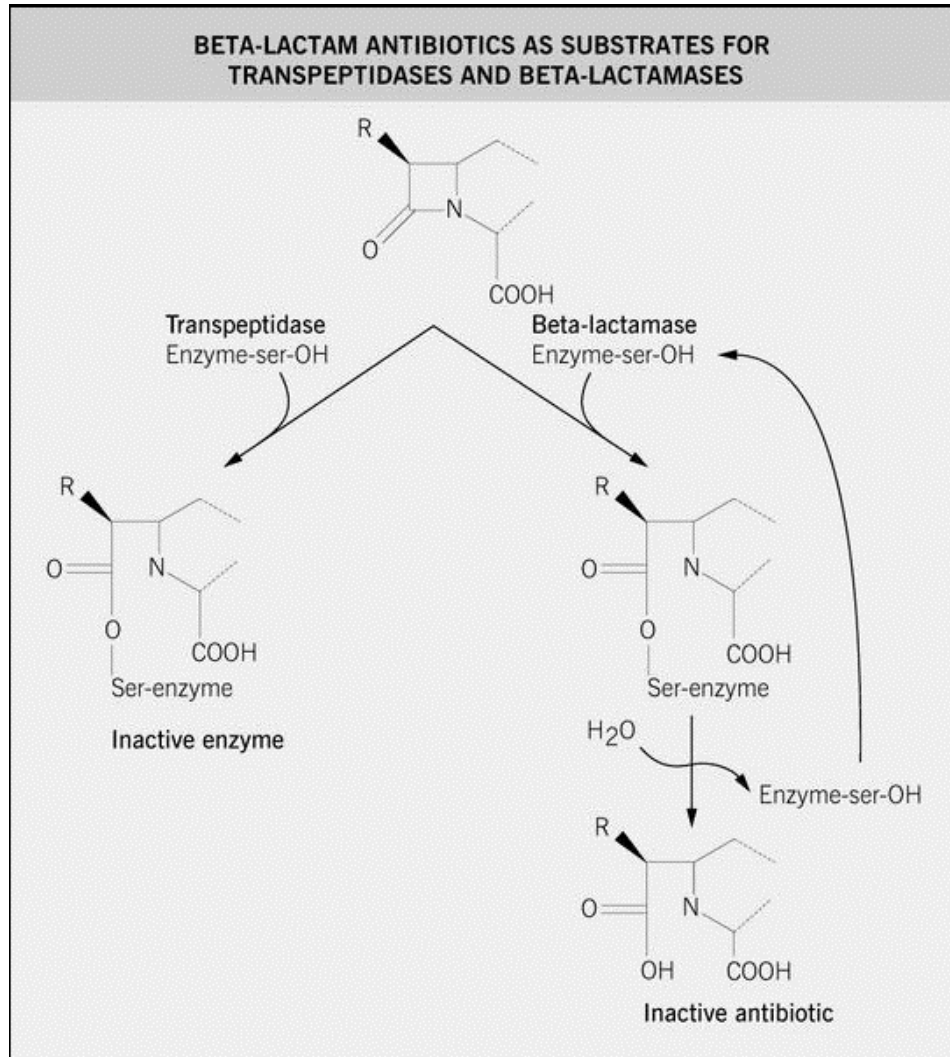


β -lactamase à sérine



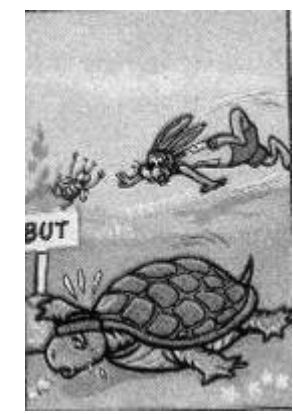
Wilke et al, *Current Opinion in Microbiology* 2005, 8:525–533

Comparaison PBP - β -lactamases



Tout est une question de vitesse de réaction

....



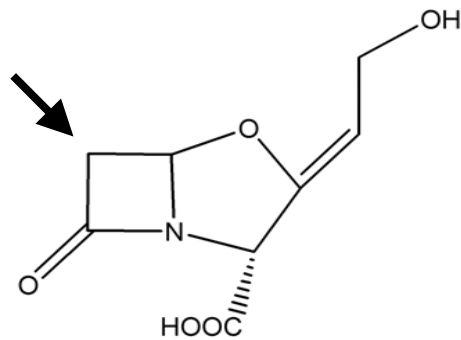
Intérêt des inhibiteurs de β -lactamases

Groupe	substrats	Site actif	Inhibition par l'acide clavulanique
1	Céphalosporinase	Ser	Non
2	β -lactamase	Ser	Oui, en général (selon le sous-groupe)
3	β -lactamase	Zn ²⁺	Non
4	Pénicillinase	Ser	Non

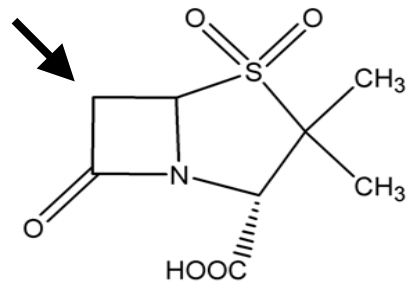
↳ Emploi en association avec les pénicillines « classiques »

Face aux β -lactamases... des inhibiteurs

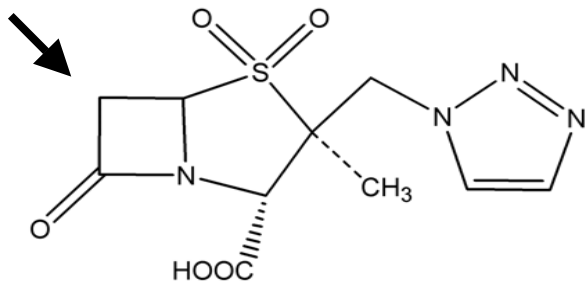
⇒ Co-administrer l'ATB avec un inhibiteur de β -lactamase



acide clavulanique
(naturel)



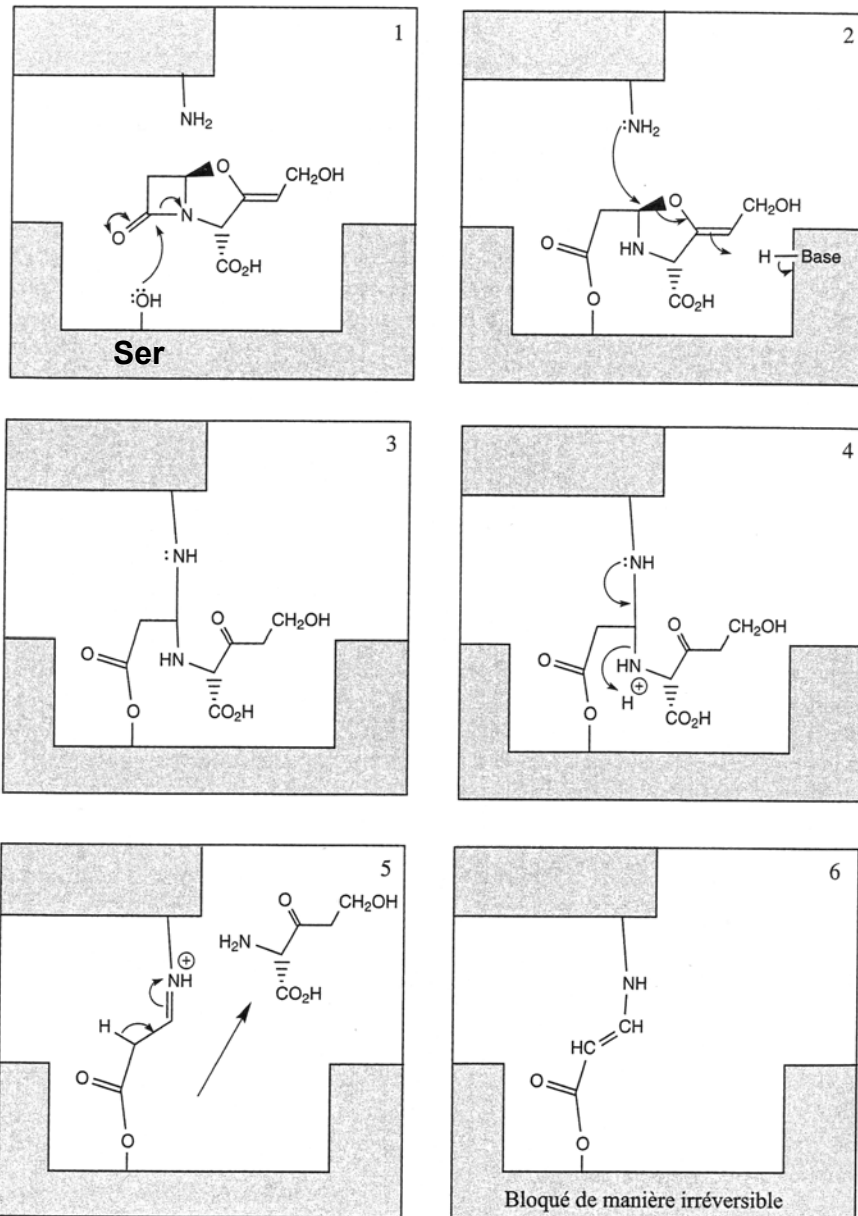
sulbactame



tazobactame

Pas de chaîne latérale acylamino

Mécanisme d'action des inhibiteurs de β -lactamases



SUBSTRATS SUICIDES

Principales classes de β -lactamases

. Classification of β -Lactamases

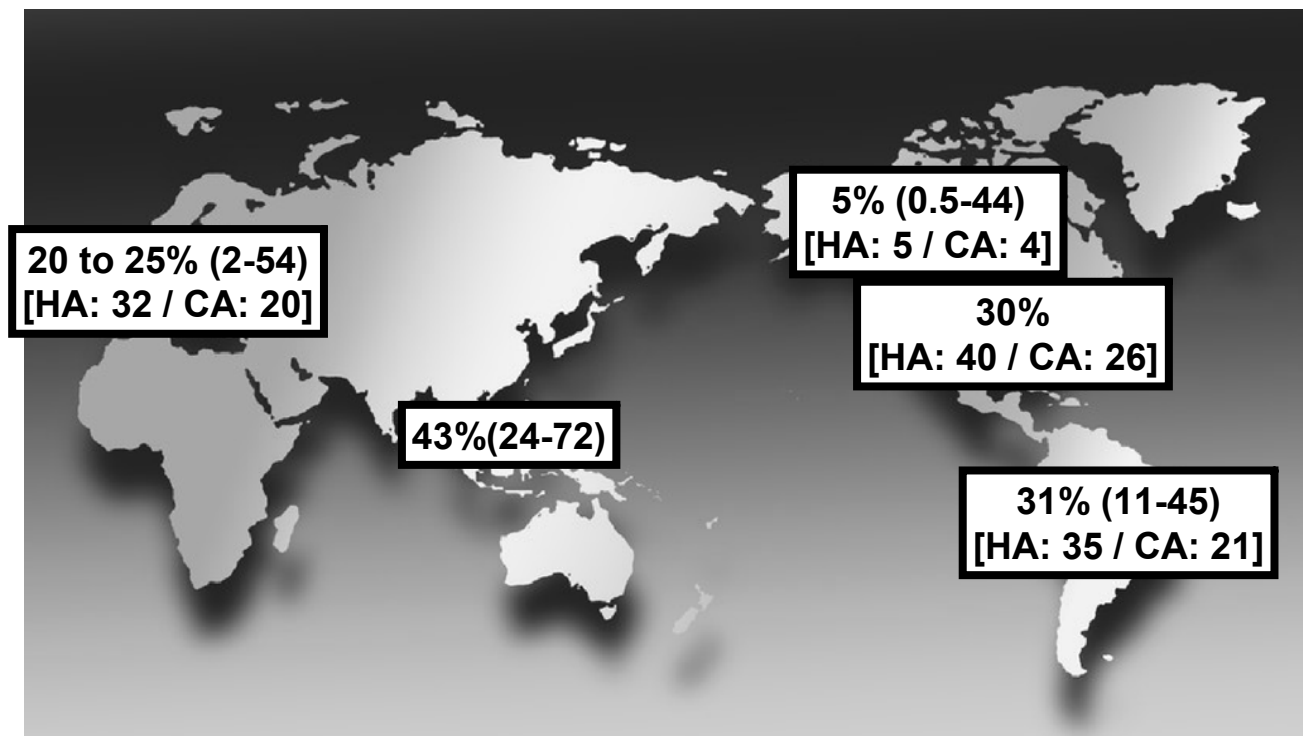
Ambler Molecular Class	Major Subtypes*	Preferred Substrates	Inhibitor [†]	Main Genetic Localization
A	Gram-positive β -lactamase 2a	Penicillins	Clavulanate	Chromosomal or plasmid, inducible
	Gram-negative β -lactamase (e.g., TEM-1 and SHV-1) 2b	Penicillins, some cephalosporins	Clavulanate	Plasmid or chromosomal
	Extended spectrum β -lactamase 2be	Penicillins, narrow-spectrum and third-generation cephalosporins, monobactams	Clavulanate	Plasmid
	Inhibitor-resistant TEM β -lactamase 2br	Penicillins	Clavulanate \pm	Plasmid
	Carbenicillin-hydrolyzing β -lactamase 2c	Penicillins, carbenicillin	Clavulanate \pm	Plasmid
	Cephalosporin hydrolyzing β -lactamase 2e	Cephalosporins	Clavulanate	Chromosome, inducible
	Carbapenem hydrolyzing β -lactamase 2f	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	Clavulanate	Chromosomal
	B	Metallo- β -lactamase 3	All β -lactams except monobactam	EDTA, divalent cation chelators
C		AmpC-type cephalosporinase 1	Cephalosporins, penicillins	Chromosomal (inducible); constitutive, plasmid-encoded enzymes increasingly reported
	D			

Mécanisme fréquent chez les Gram-négatifs et certains Gram-positifs (*S. aureus*); pas encore décrit chez *S. pyogenes* ou *S. pneumoniae*

Mécanismes de résistance aux β -lactames: modification de la cible : PBP2a chez *S. aureus*

- Mécanisme conférant la résistance à toutes les β -lactames conventionnelles
- Production d'une PBP alternative de faible affinité pour les β -lactames
- Décrit chez *S. aureus*
- Responsable du Phénotype MRSA (Methicillin Resistant *S. aureus*)

Epidémiologie actuelle:

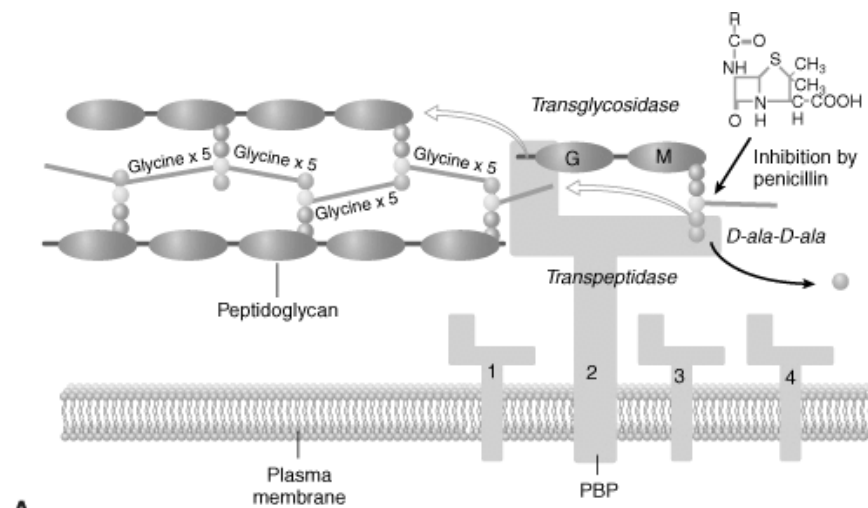


Mécanismes de résistance aux β -lactames: modification de la cible : PBP2a chez *S. aureus*

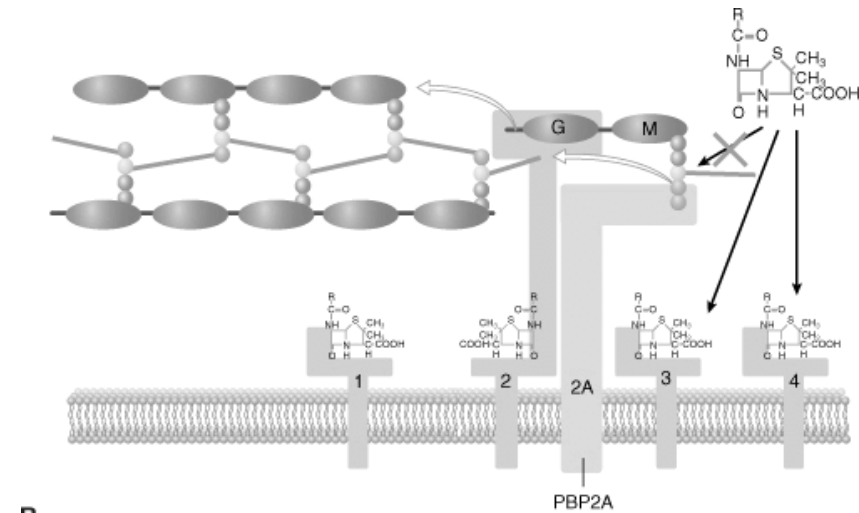
Synthèse du peptidoglycan dans un *S. aureus*

Sensible à la méthicilline

résistant à la méthicilline



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



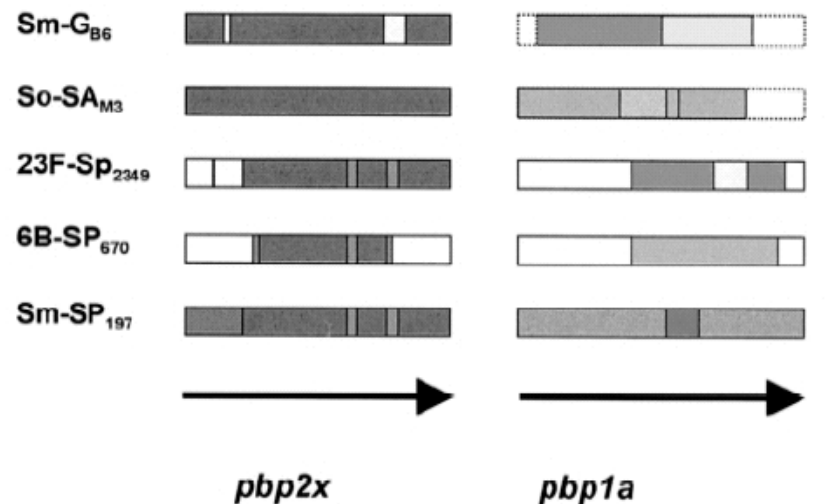
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



La PBP2a a peu d'affinité pour les β -lactames

Mécanismes de résistance aux β -lactames: modification de la cible : PBP mosaïques chez *S. pneumoniae*

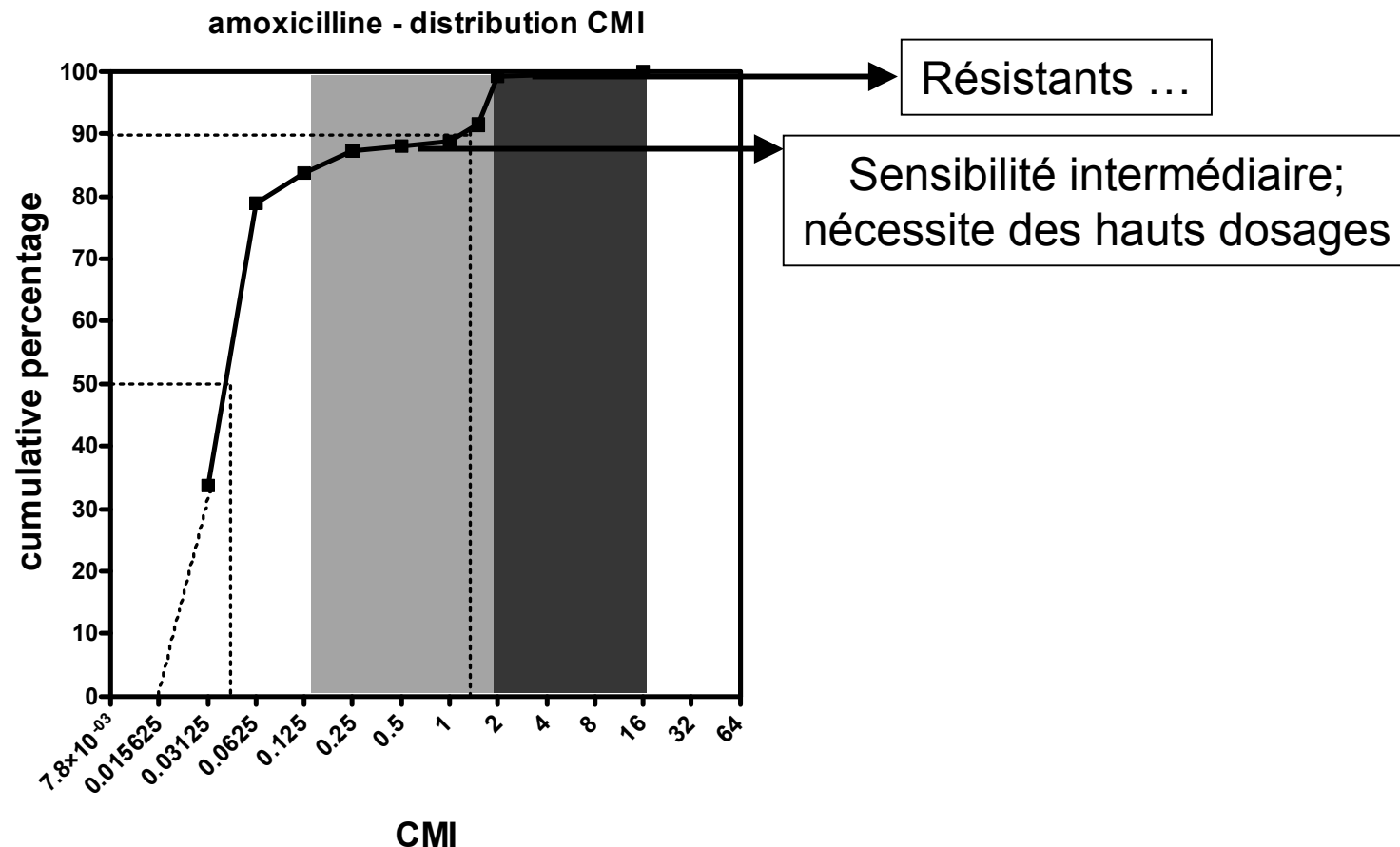
Gènes mosaïques codant pour des PBP d'affinité réduite pour les beta-lactames



Confère une résistance de niveau intermédiaire,
qui peut être surmontée par l'usage de doses élevées

Mécanismes de résistance aux β -lactames: modification de la cible : PBP mosaïques chez *S. pneumoniae*

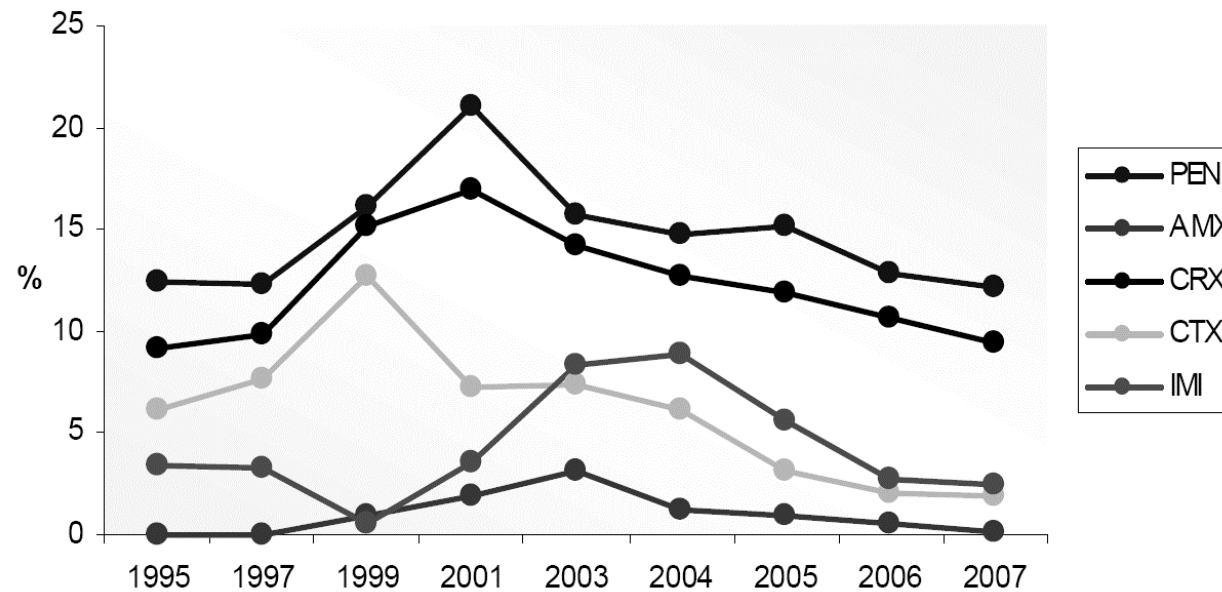
Epidémiologie actuelle – isolats de pneumonie communautaire



Mécanismes de résistance aux β -lactames: modification de la cible : PBP mosaïques chez *S. pneumoniae*

Evolution au cours des dernières années
(souches non invasives de streptocoques)

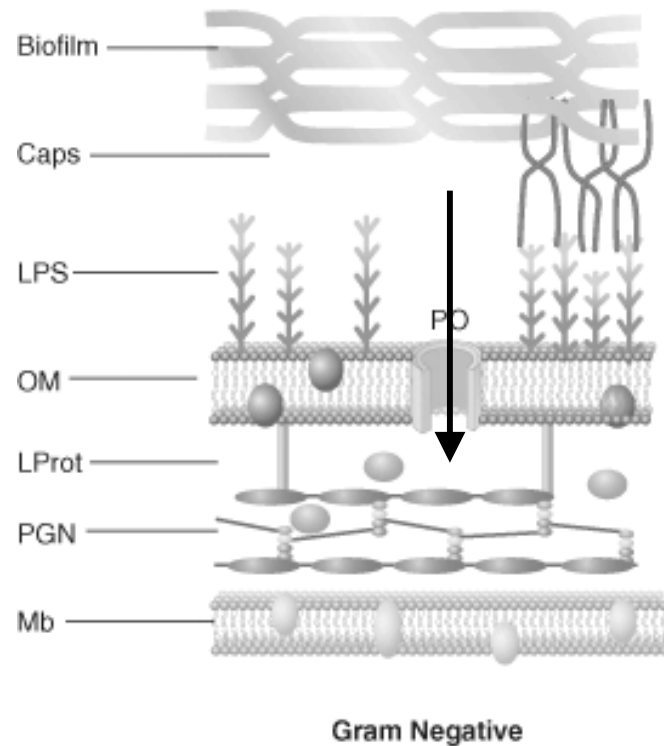
Beta-Lactams



Vanhoof et al, 2007; données de l'Institut Pasteur de Bxl

Remplacement de clone ?

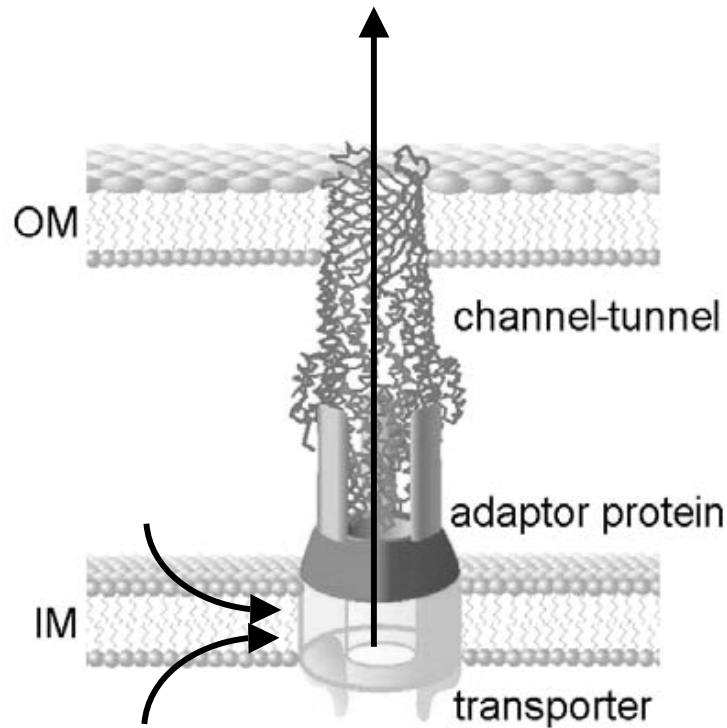
Mécanismes de résistance aux β -lactames: répression des porines chez les Gram-négatifs



Porines =
canaux hydrophiles permettant la pénétration
de substances amphiphiles
à travers la membrane externe

La répression de la production des porines
conduit principalement
à la résistance à l'imipenem (carbapenem)

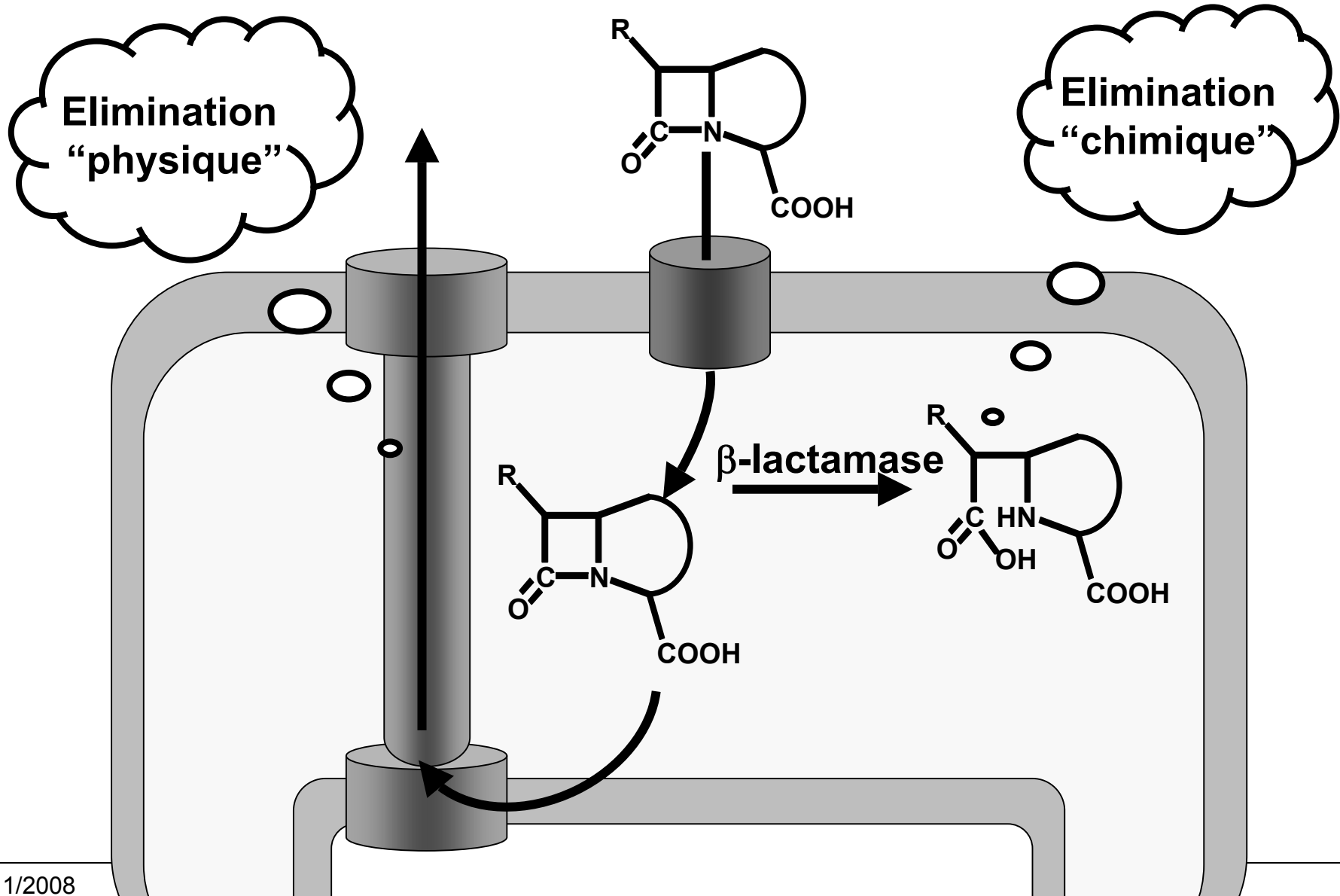
Mécanismes de résistance aux β -lactames: Efflux actif chez les Gram-négatif



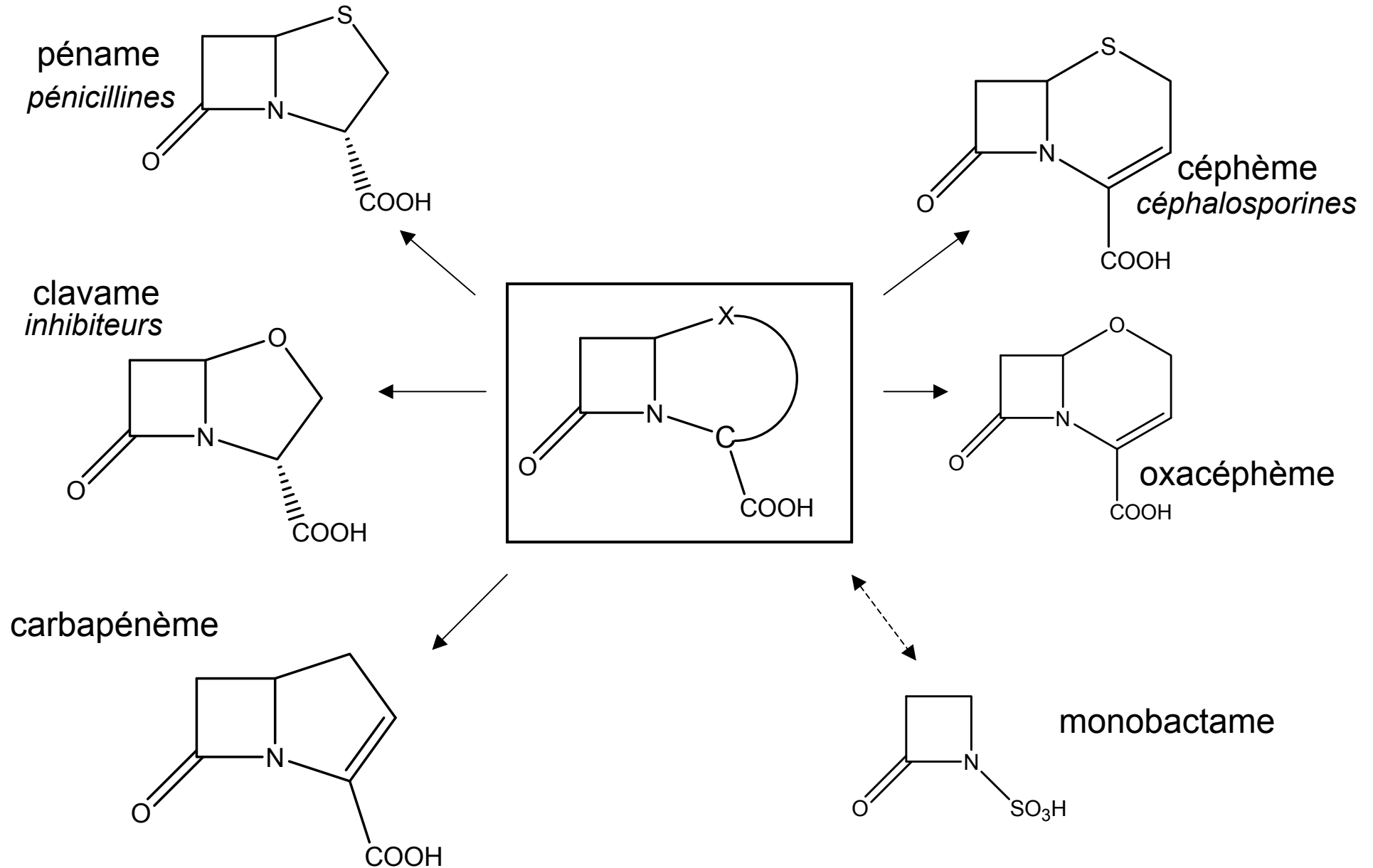
Pompes à efflux =
Transporteurs composés de trois protéines
travaillant de façon concertée
pour expulser le substrat depuis le cytosol
ou l'espace périplasmique vers le milieu
extérieur

Phénotype de multi-résistance :
B-lac + FQ + Tet + ML + CHL
B-lac + FQ + AG

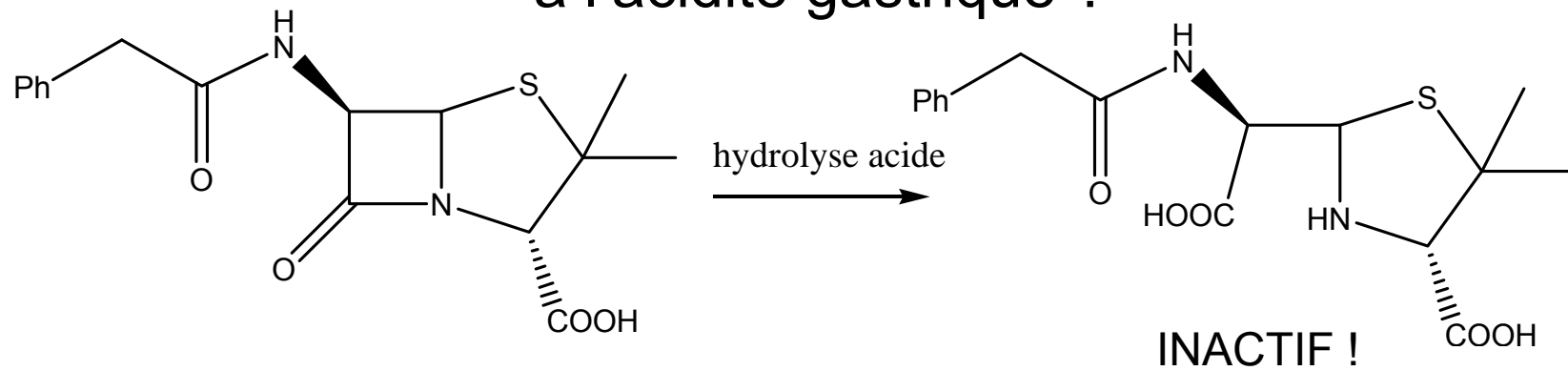
Coopération entre mécanismes: β -lactamase et efflux actif



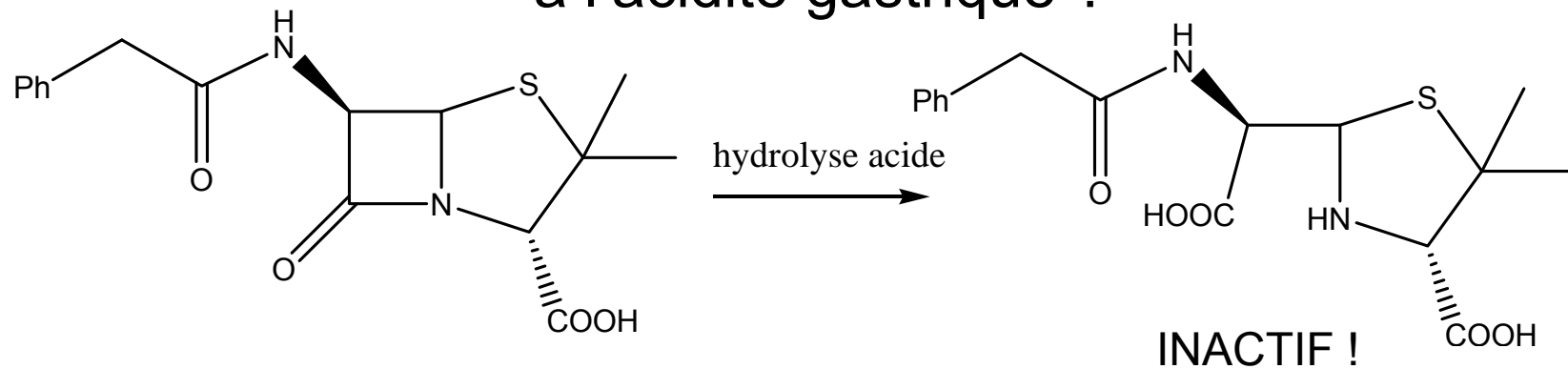
Les β -lactames : pharmacochimie



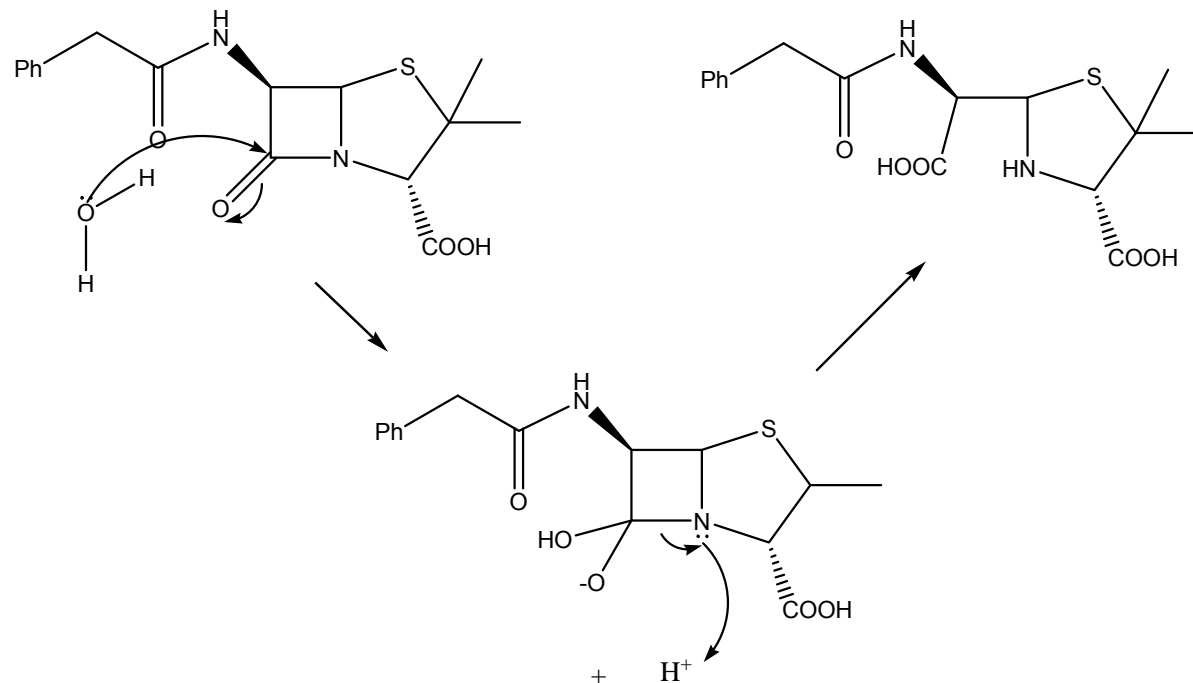
1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



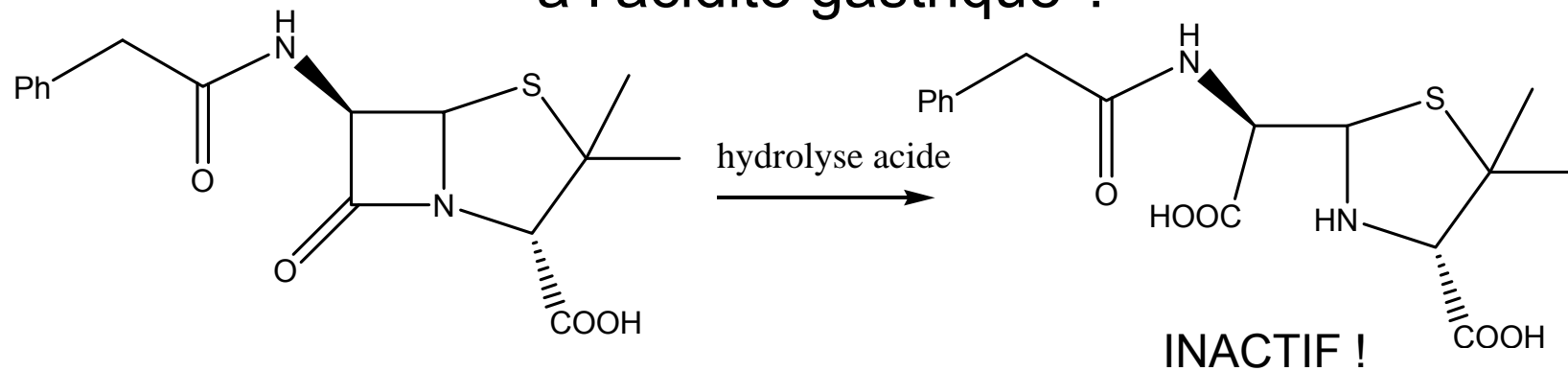
1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



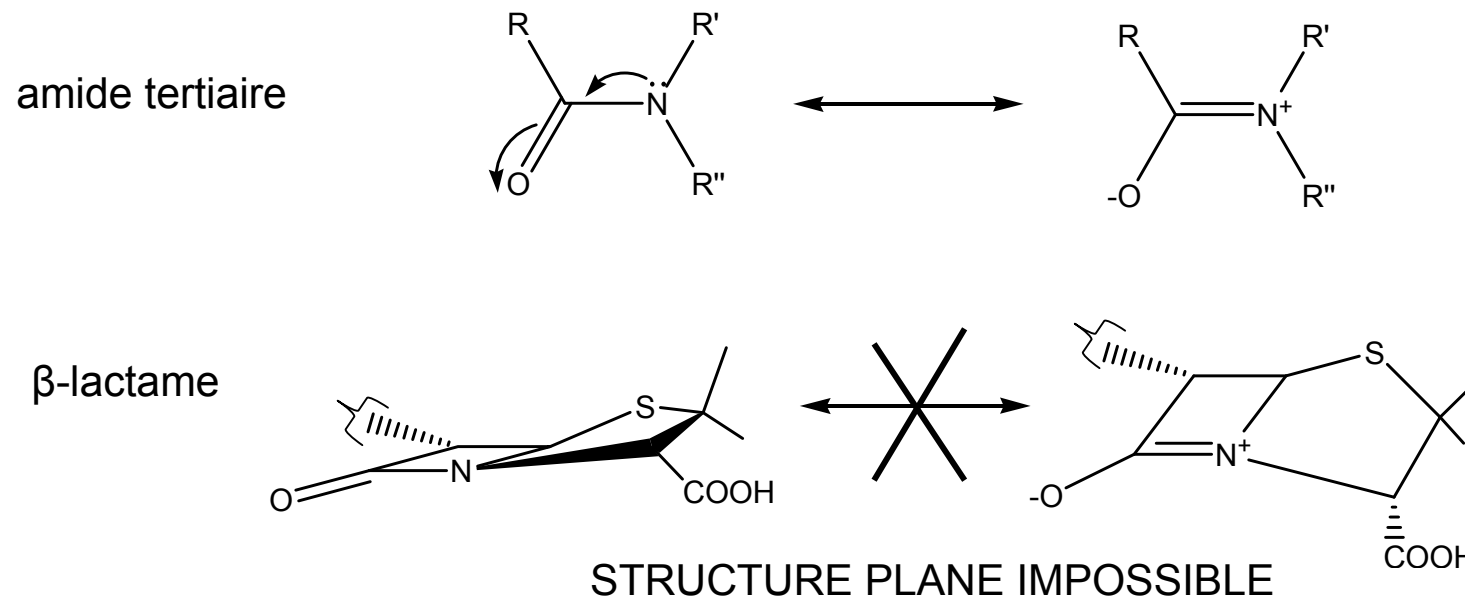
- Tension de cycle (cycle β -lactame)



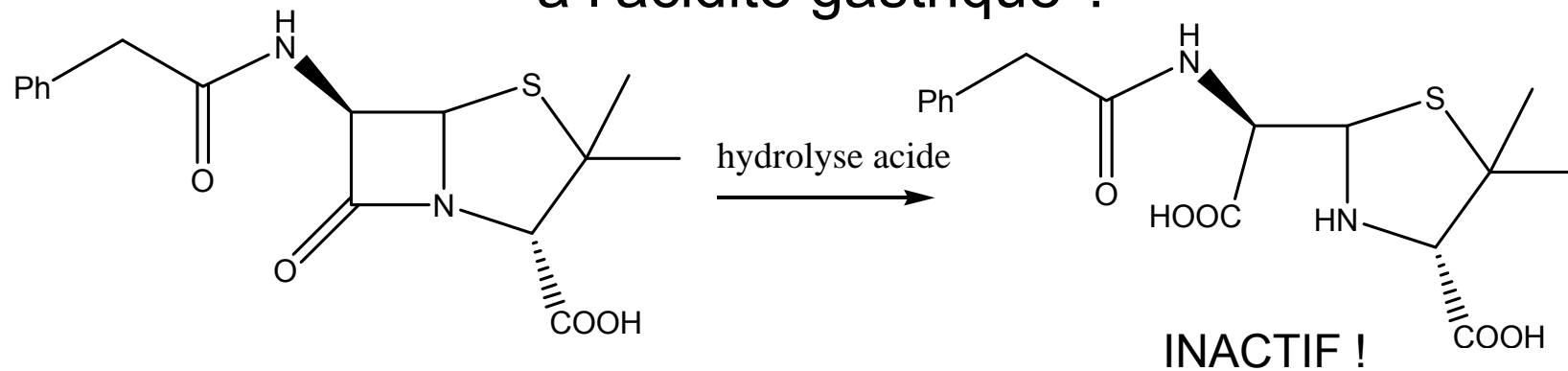
1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



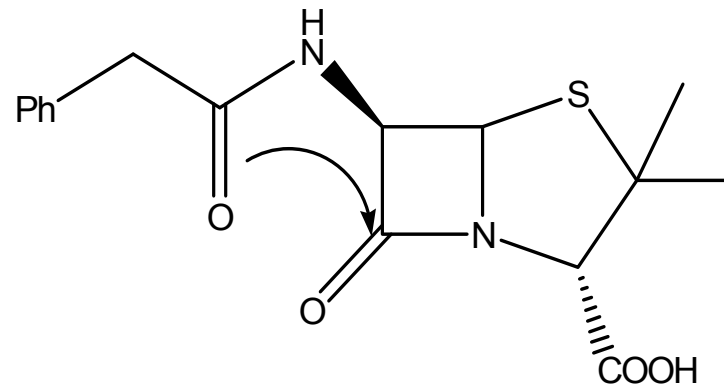
- Tension de cycle (cycle β -lactame)
- Carbonyle de type β -lactamique très électrophile (pas de stabilisation par résonance)



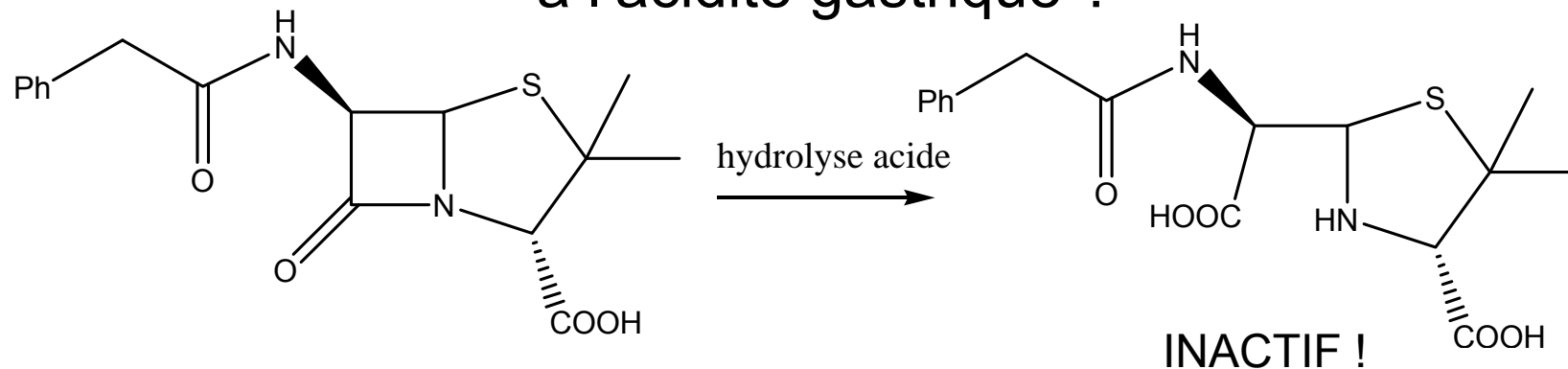
1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



- Tension de cycle (cycle β -lactame)
- Carbonyle de type β -lactamique très électrophile
- Rôle de la chaîne acyle

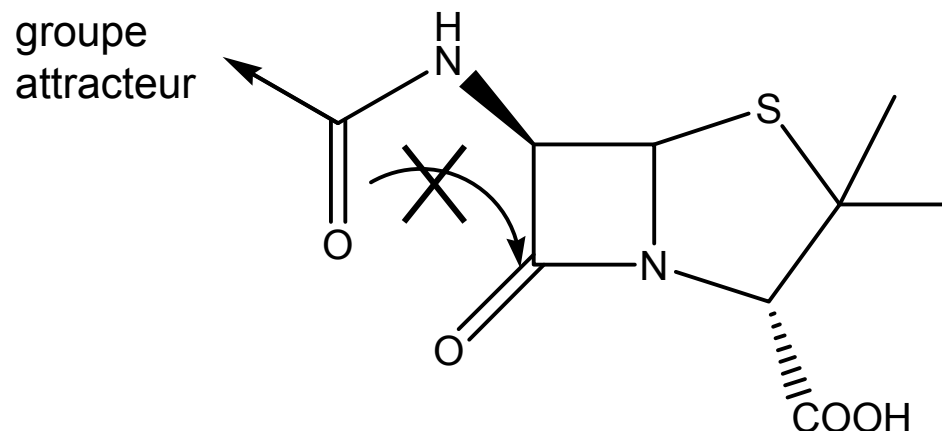


1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



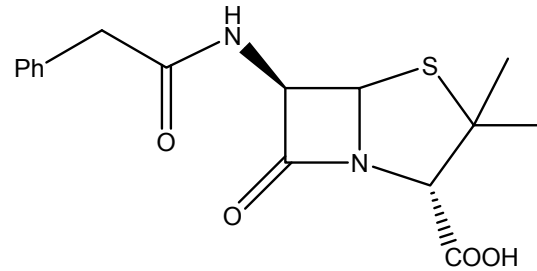
- Tension de cycle (cycle β -lactame)
- Carbonyle de type β -lactamique très électrophile
- Rôle de la chaîne acyle

⇒ **modifications de la chaîne latérale**

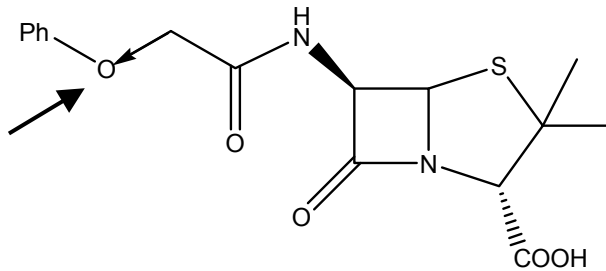


Dérivés acido-stables de la pénicilline G

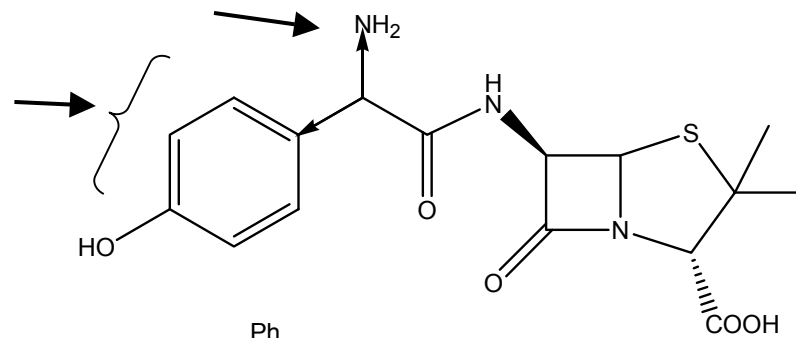
Pénicilline G



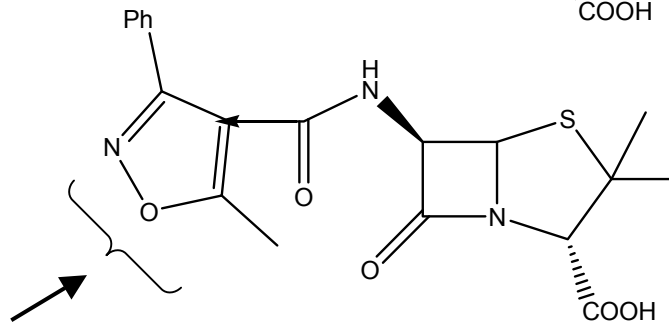
Pénicilline V



Amoxicilline



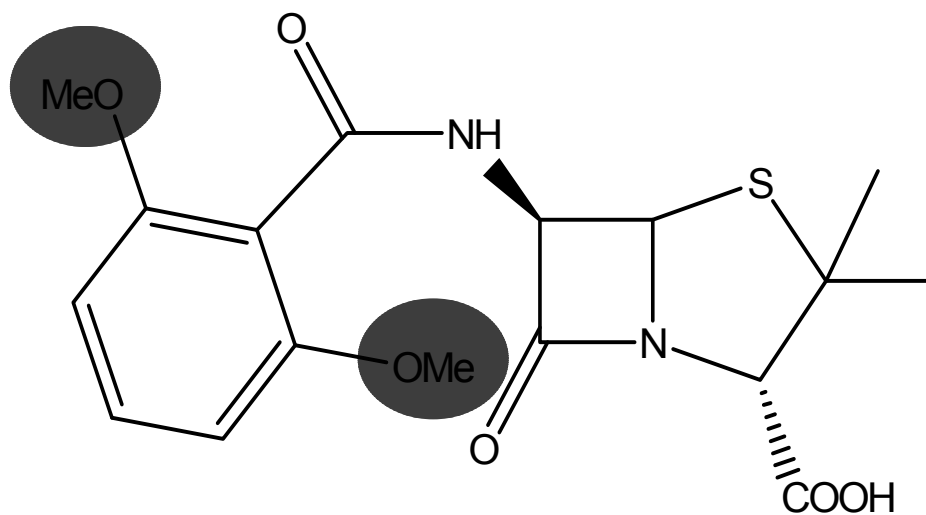
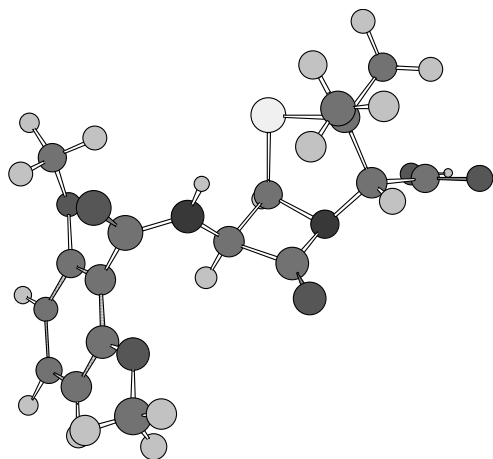
Oxacilline



2. Comment résister aux β -lactamases ?

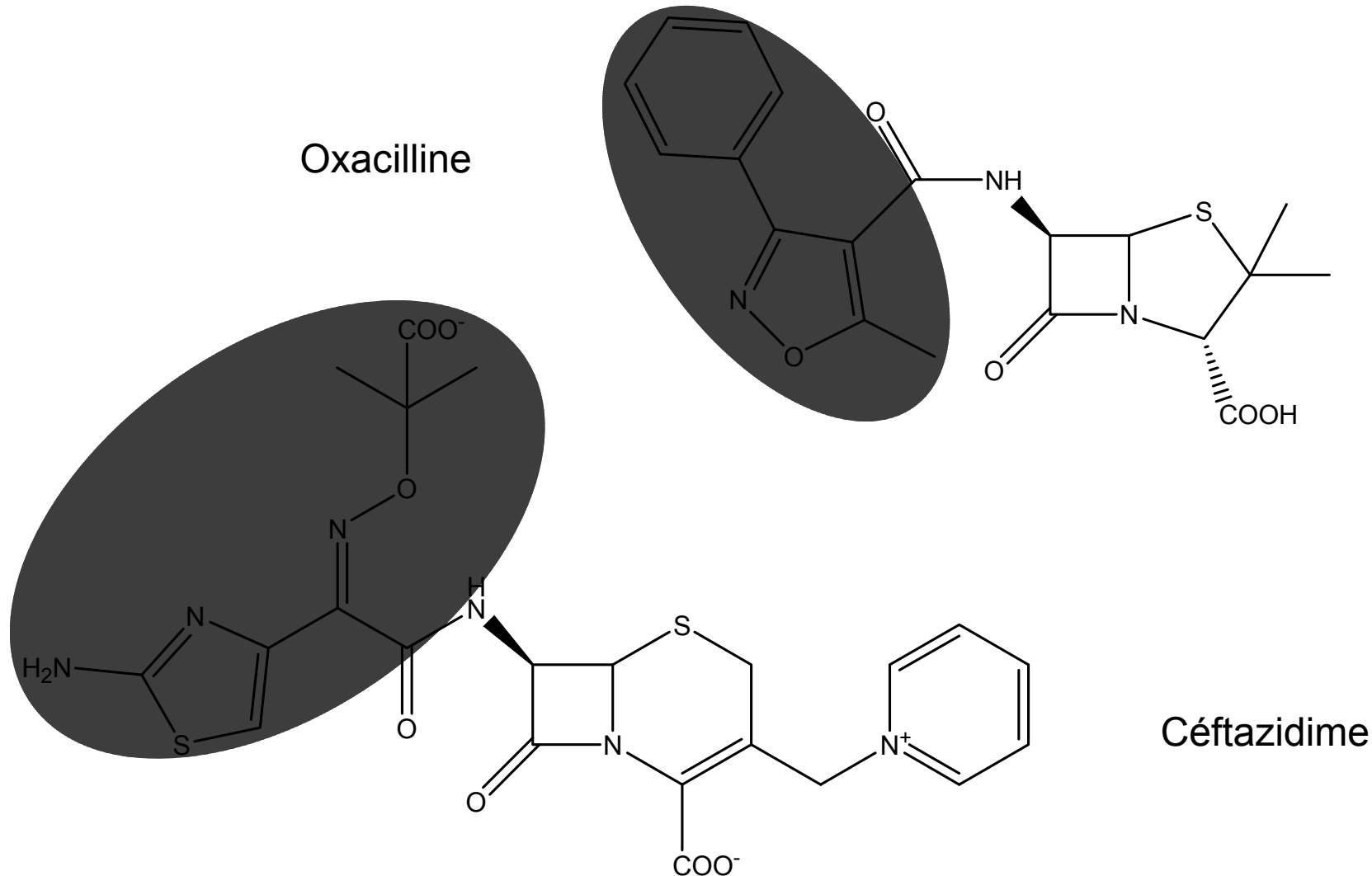
⇒ **Modification de la chaîne latérale : ↗ encombrement stérique**

Méthicilline



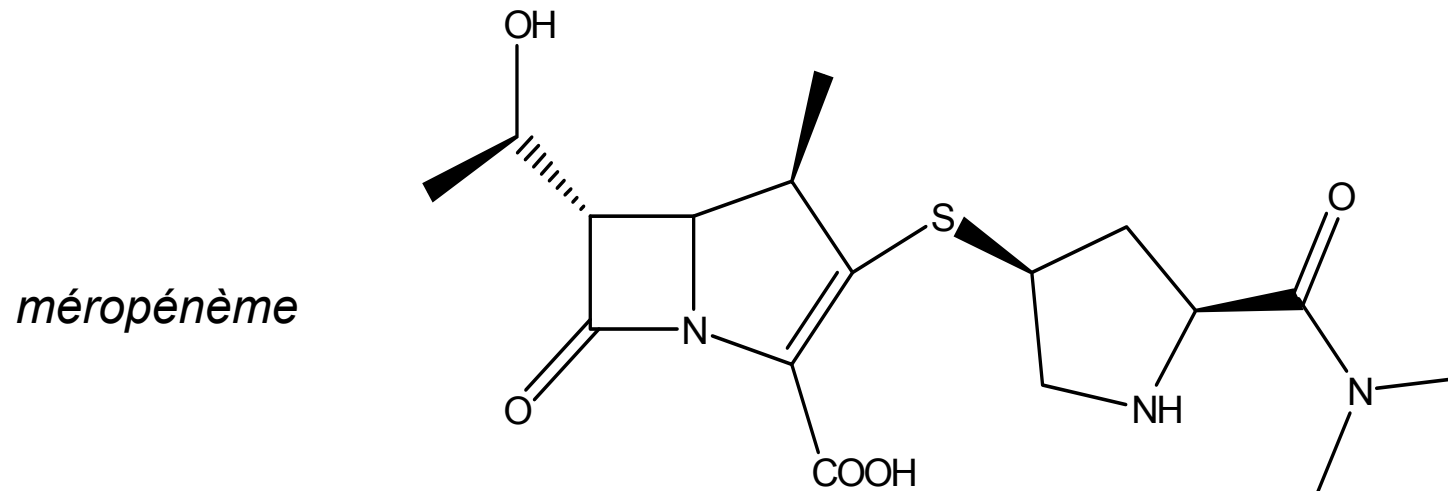
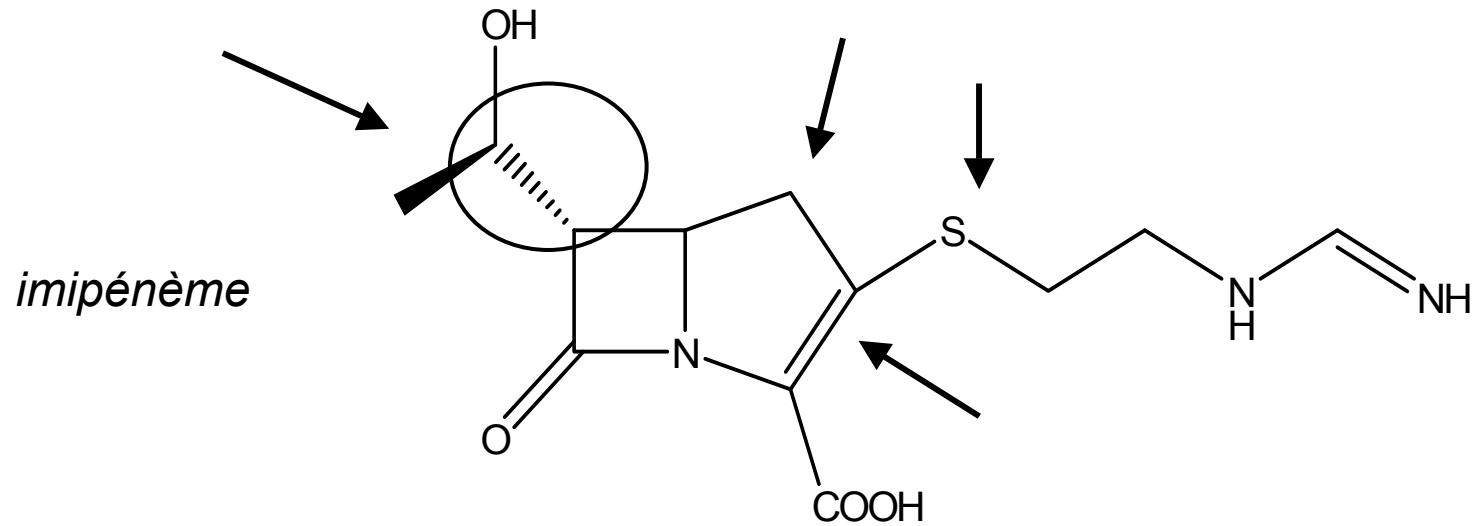
2. Comment résister aux β -lactamases ?

⇒ **Modification de la chaîne latérale : ↗ encombrement stérique**

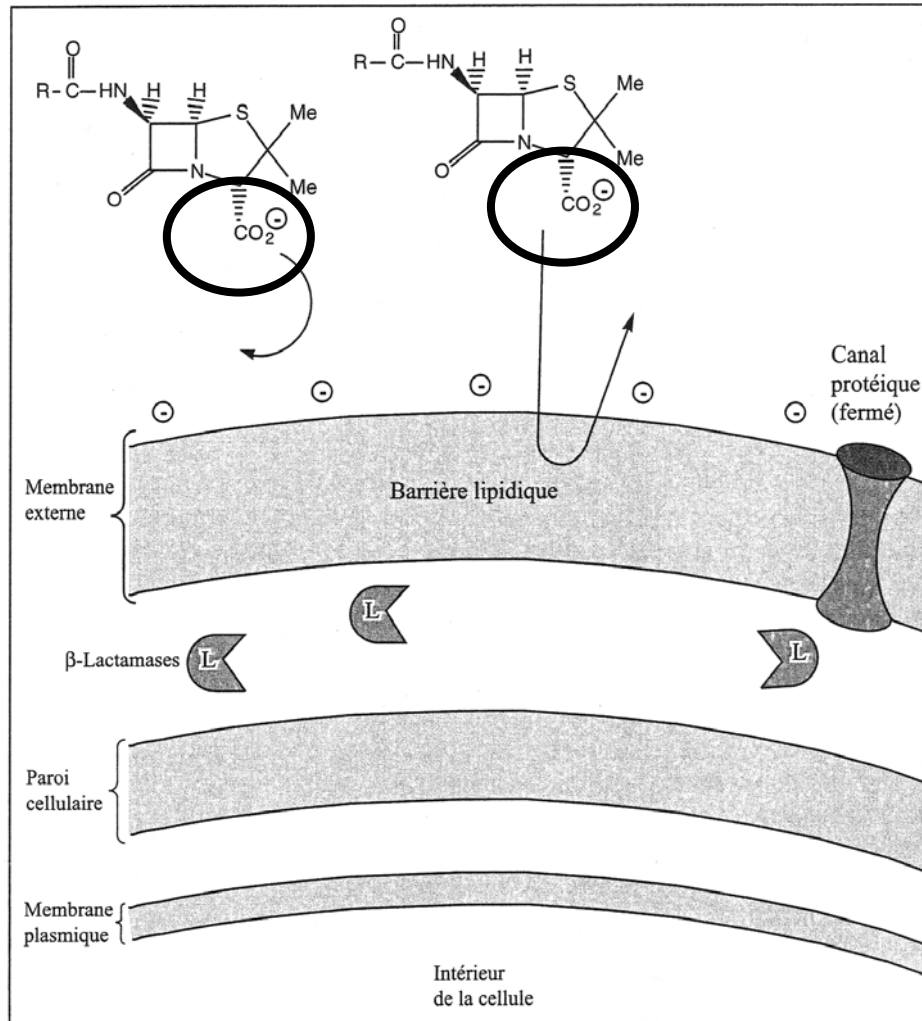


2. Comment résister aux β -lactamases ?

⇒ carbapénèmes



3. Comment élargir le spectre vers les Gram (-) ?



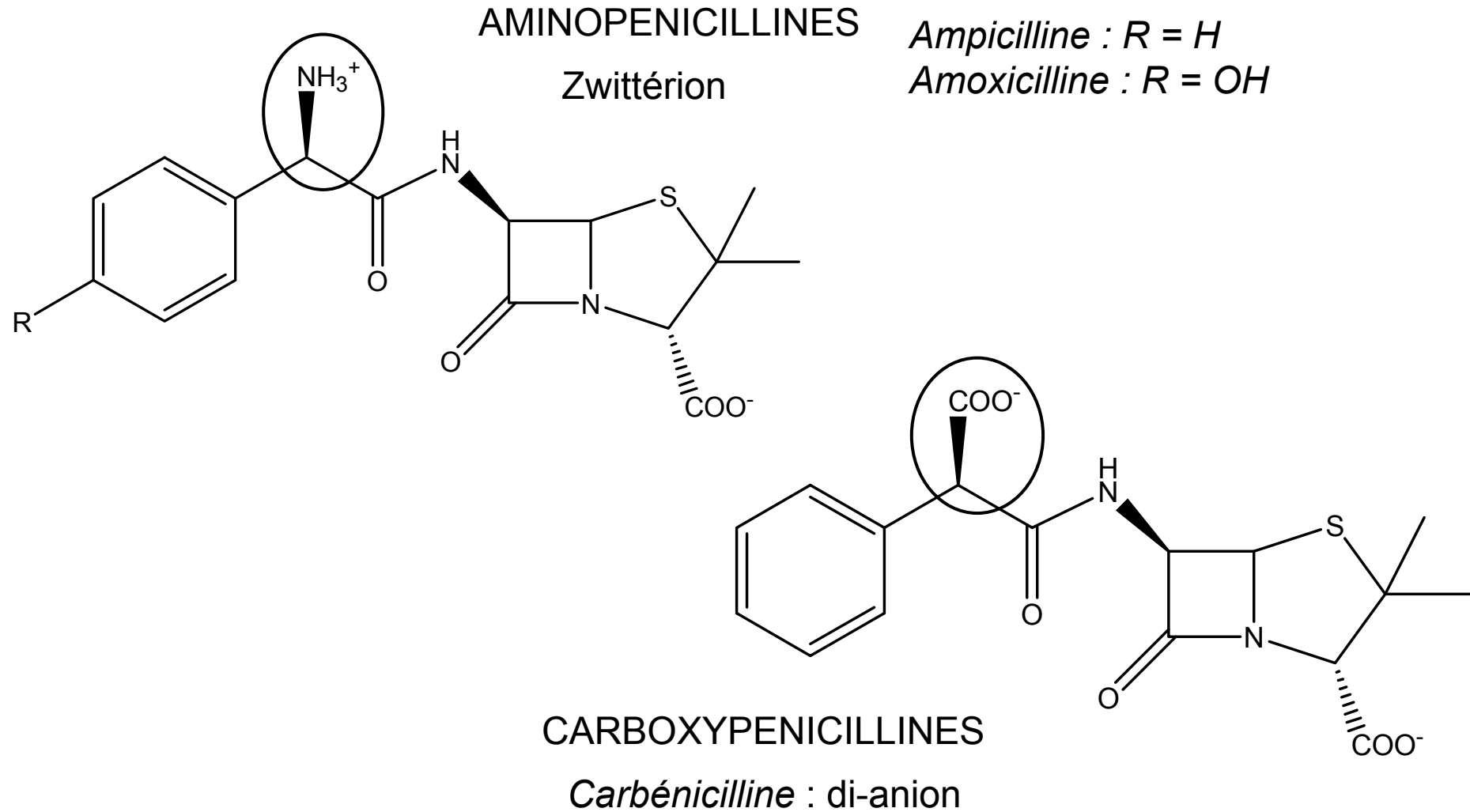
Fonction acide carboxylique libre !!

→ Activité faible vis-à-vis des Gram négatif

⇒ Passage via les porines :
TAILLE / CHARGE de la molécule

Pénicillines à large spectre

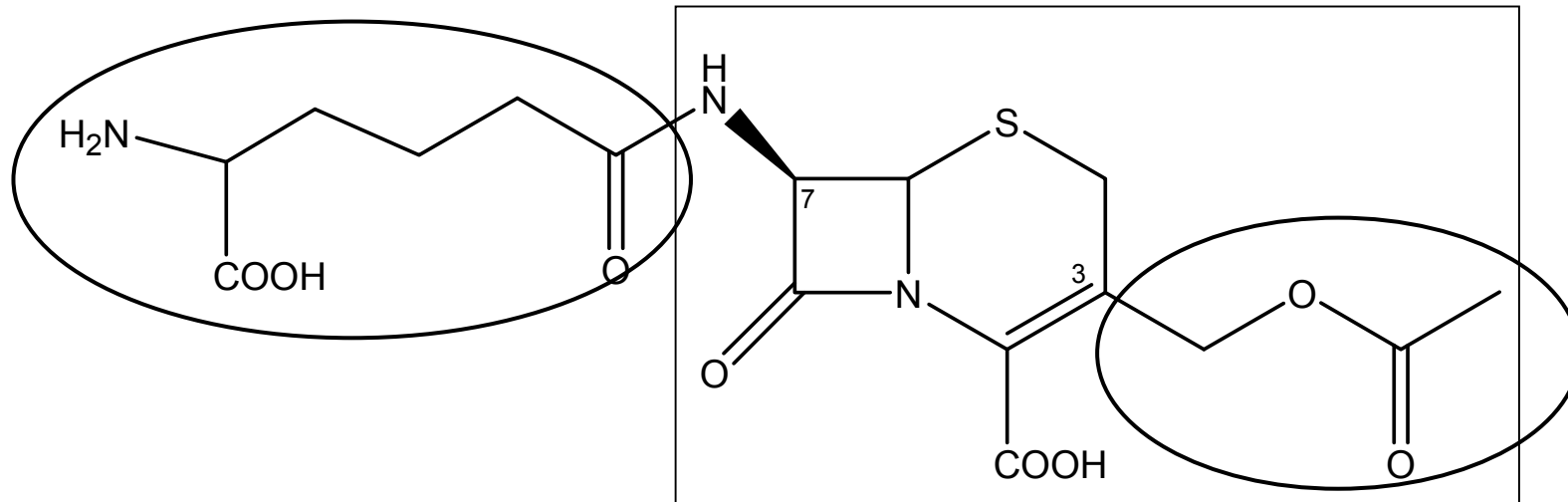
⇒ **Modification de la chaîne latérale**



Les céphalosporines

La céphalosporine C

chaînes latérales

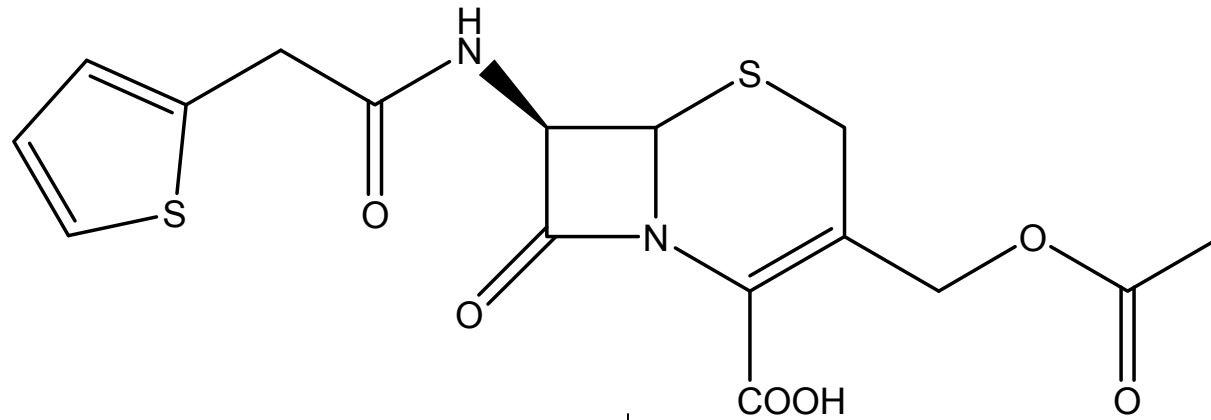


Acide 7-aminocéphalosporinique
(7-ACA)

Activité antibactérienne modérée

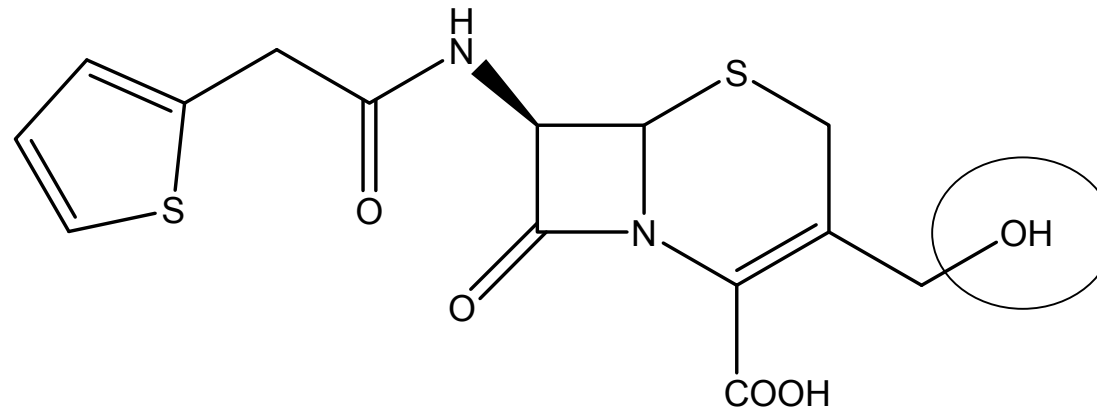
Métabolisation ...

Céfalotine



METABOLISATION

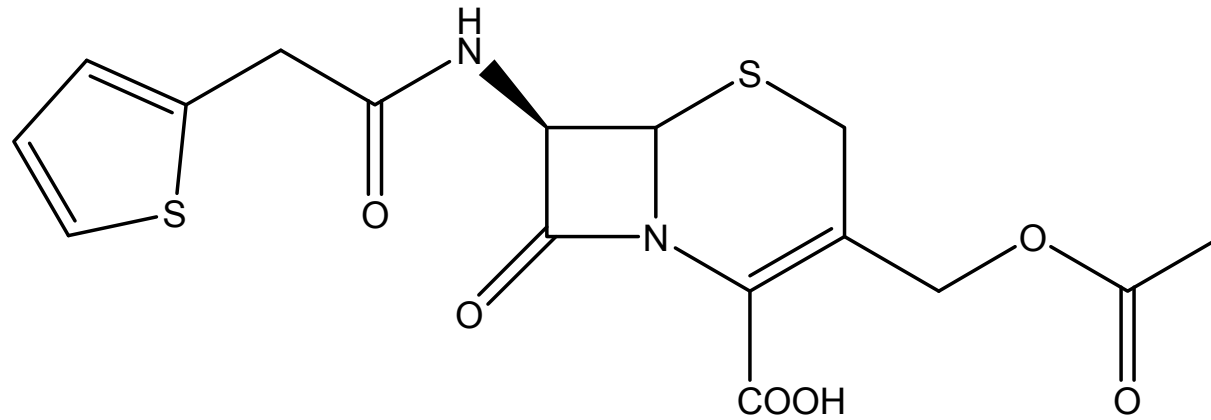
Métabolite
moins actif



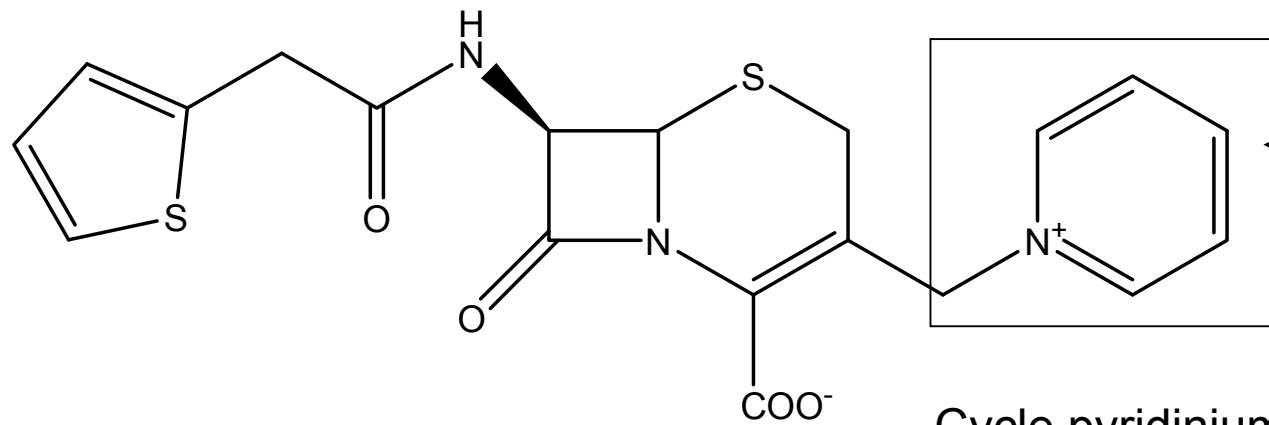
⇒ **Modification de la chaîne latérale en position 3**

Modifications chimiques des céphalosporines

Céfalotine



Céfaloridine



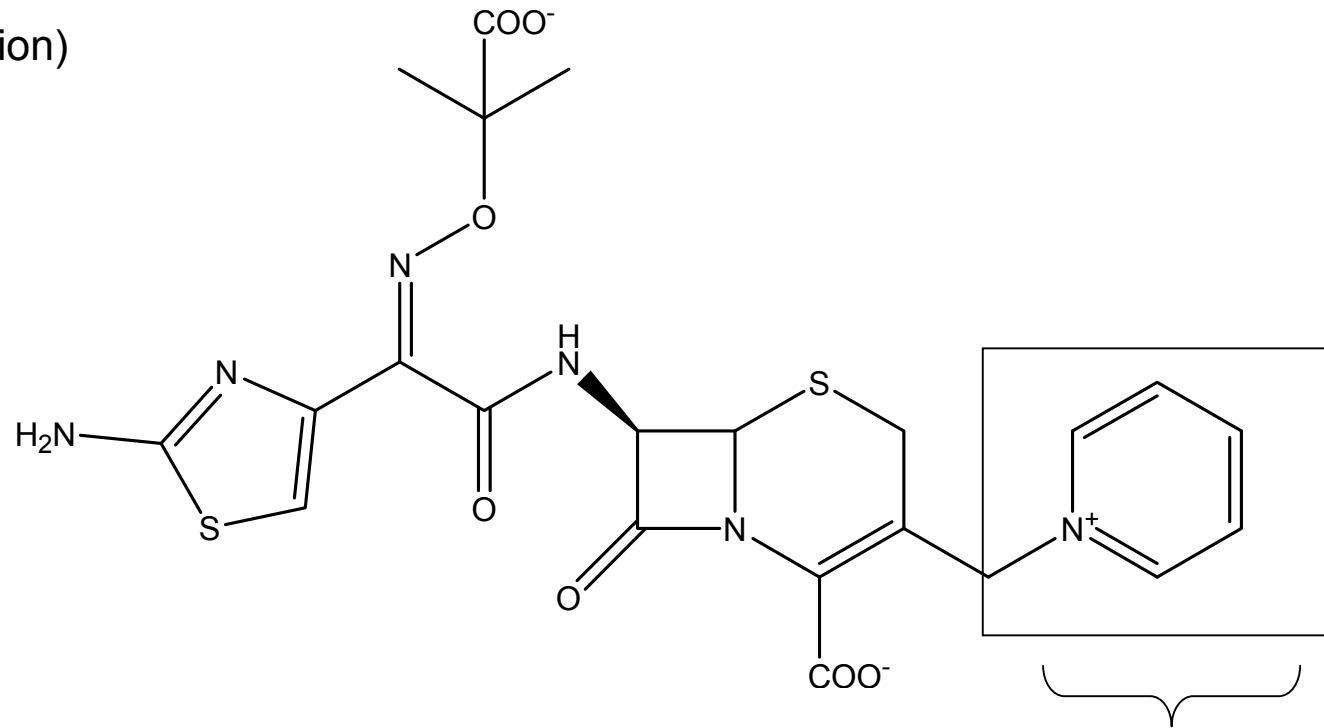
Cycle pyridinium

Zwittérion

Céphalosporines de 2^e et 3^e générations

Ceftazidime

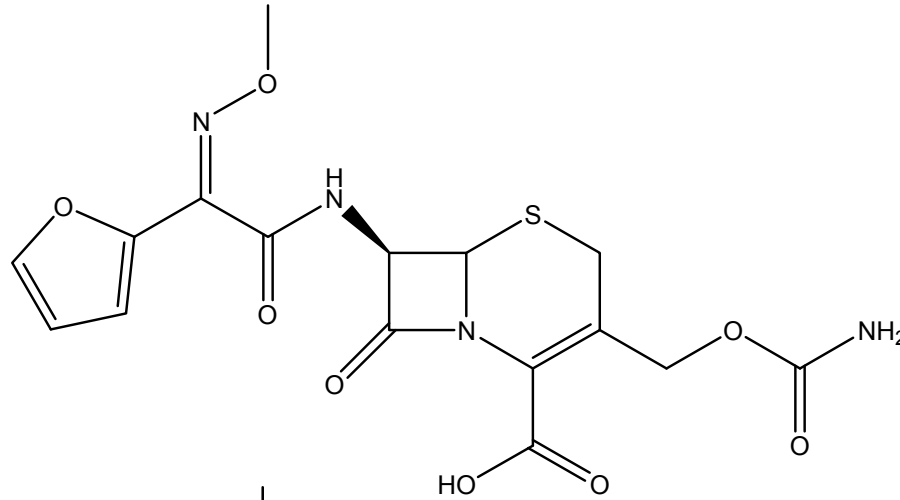
(3^e génération)



Protection contre la
métabolisation

Céphalosporines de 2è et 3è générations

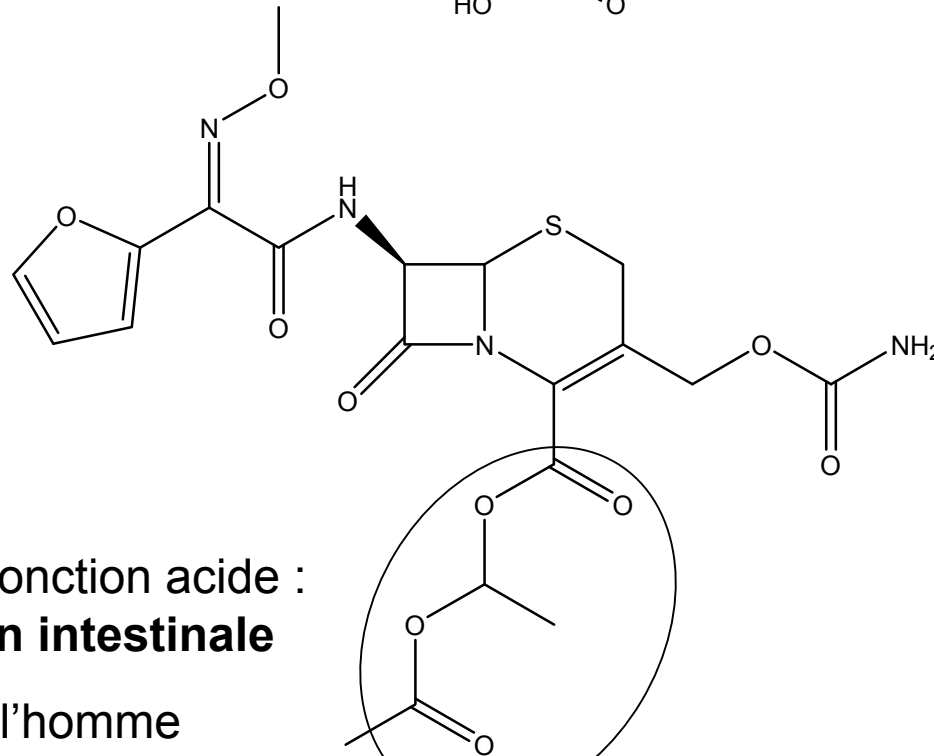
Céfuroxime
(2è génération)



Injectable



PRO-DROGUE
=
Céfuroxime-axétil

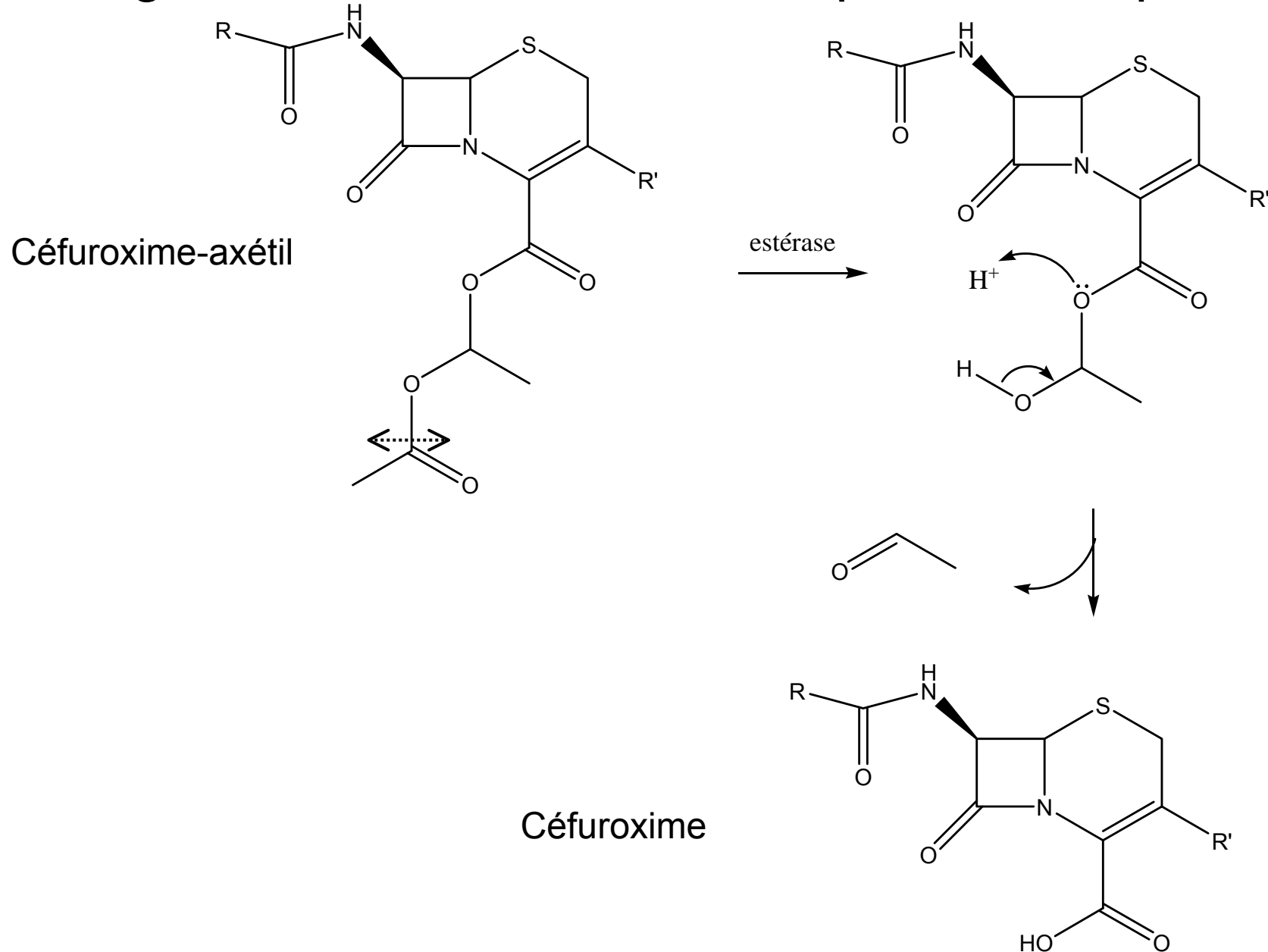


Voie orale

ester qui masque la fonction acide :
meilleure absorption intestinale

ester métabolisé par l'homme

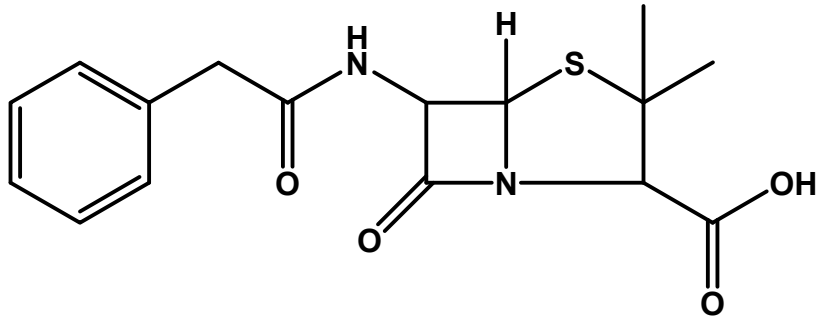
Régénération du céfuroxime à partir de sa prodrogue



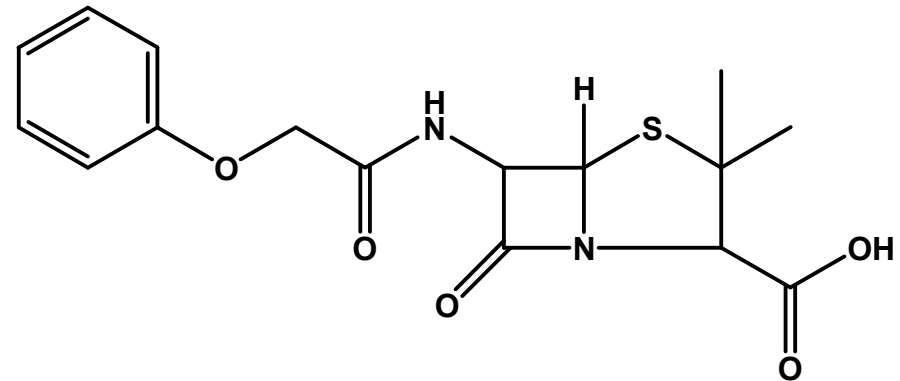


Pénicillines: principales structures en bref

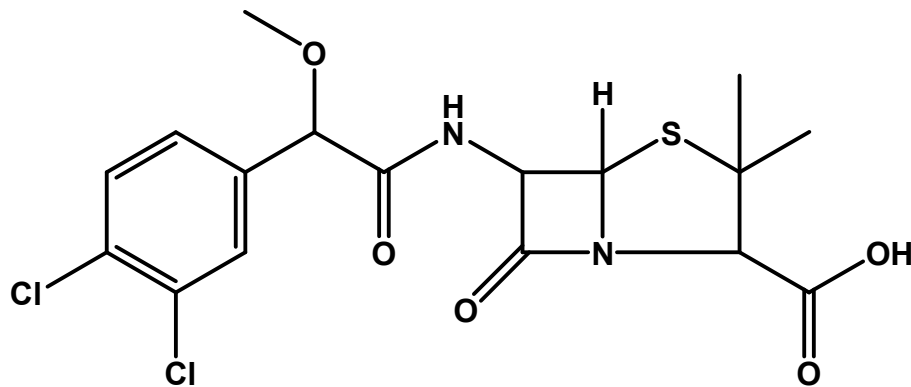
Pénicillines à spectre étroit sensibles aux β -lactamases



penicilline G



penicillin V

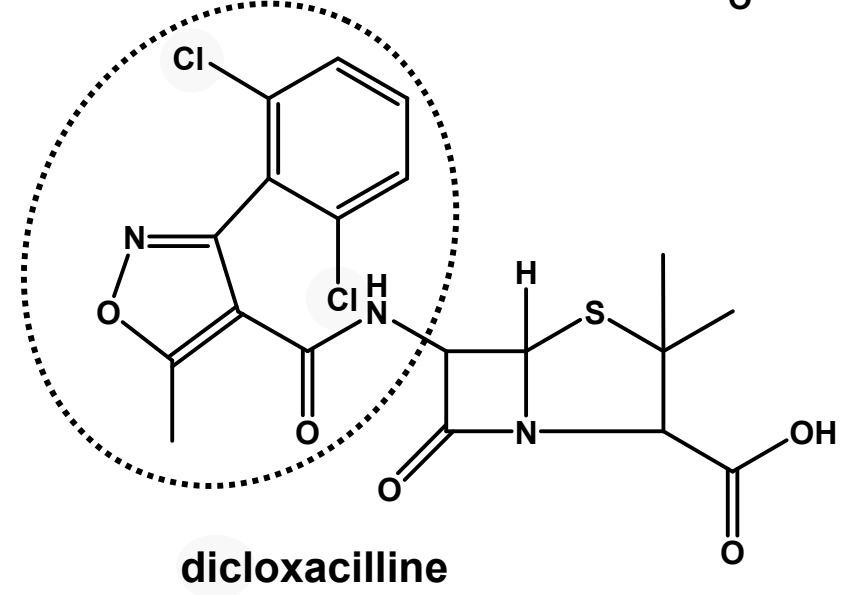
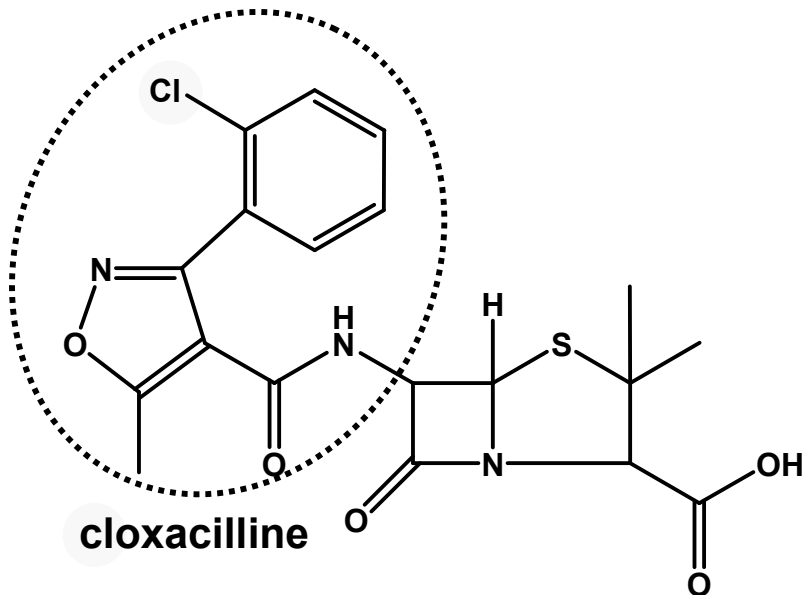
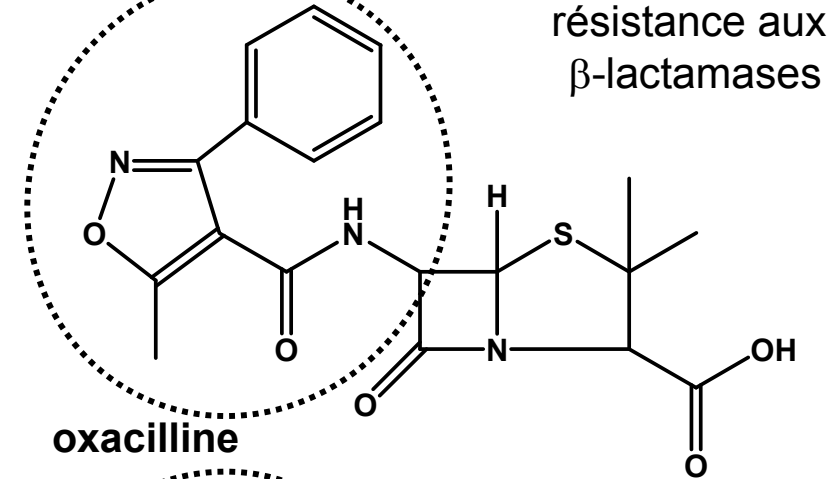
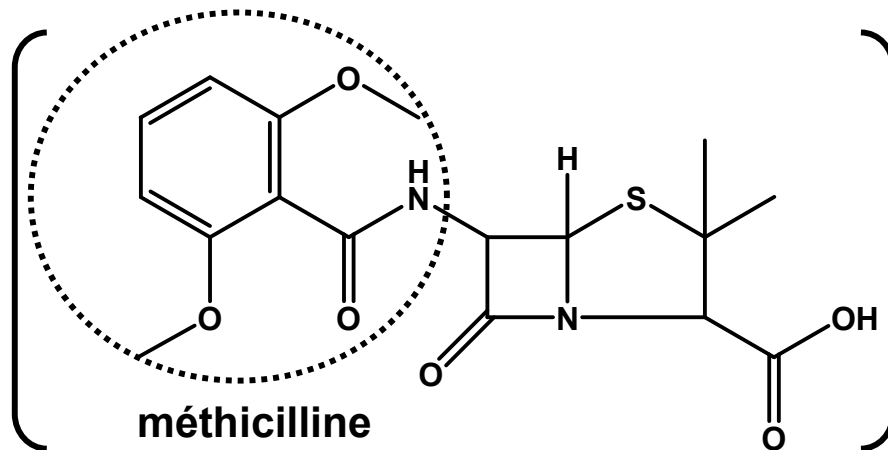


clometocilline



Pénicillines: principales structures en bref

Penicillines résistantes aux β -lactamases
(isoaxazolympénicillines); spectre étroit

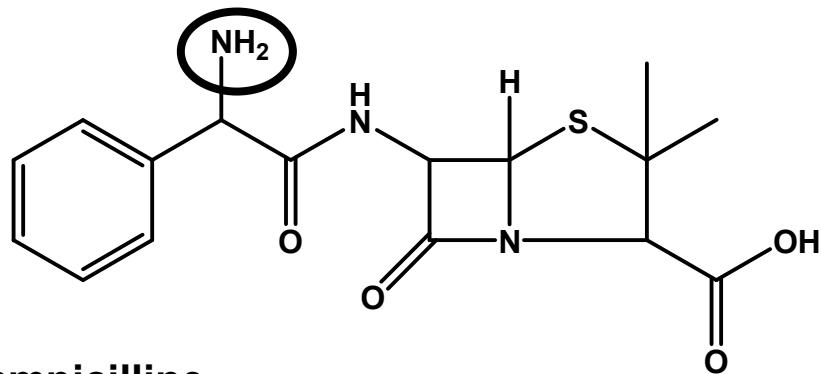




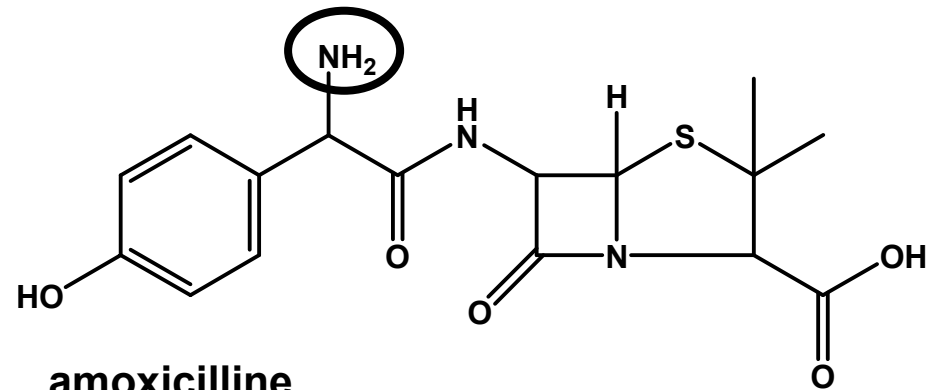
Pénicillines: principales structures en bref

Aminopénicillines

[spectre élargi; orales; sensibles aux β -lactamases]



ampicilline

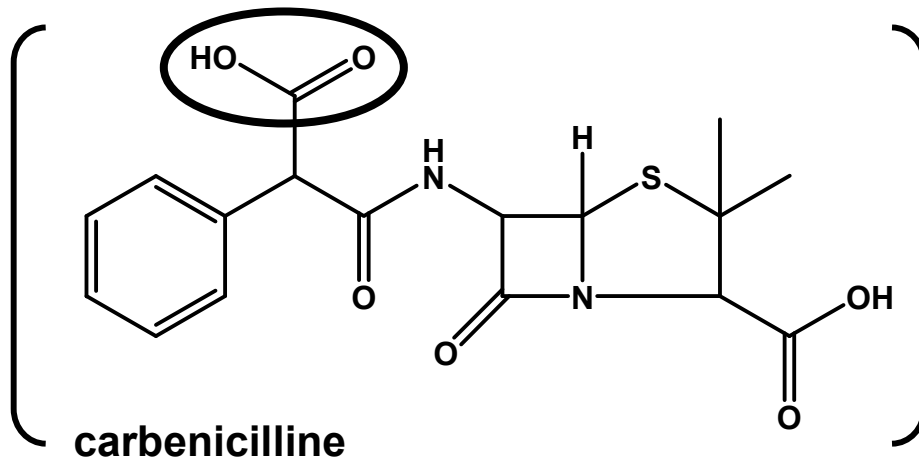


amoxicilline

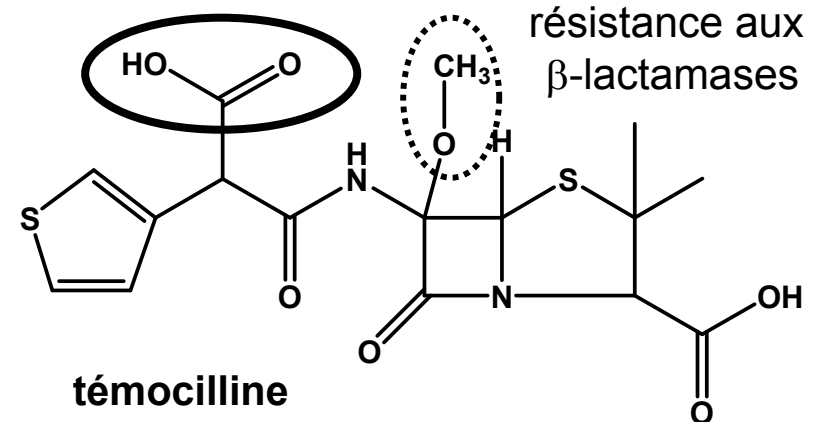
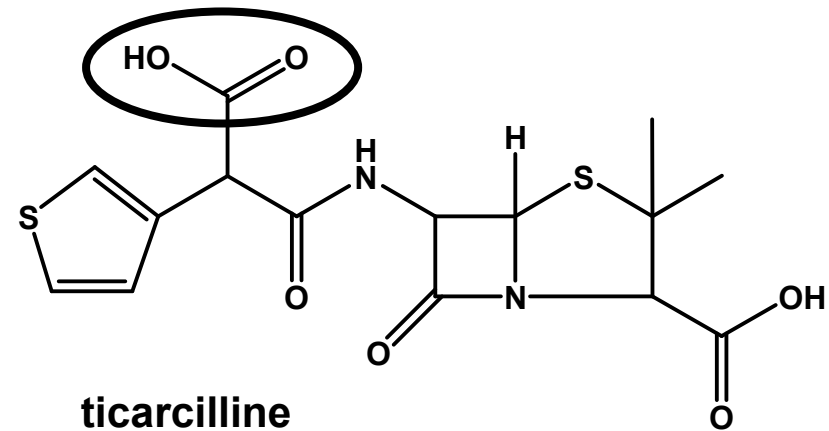
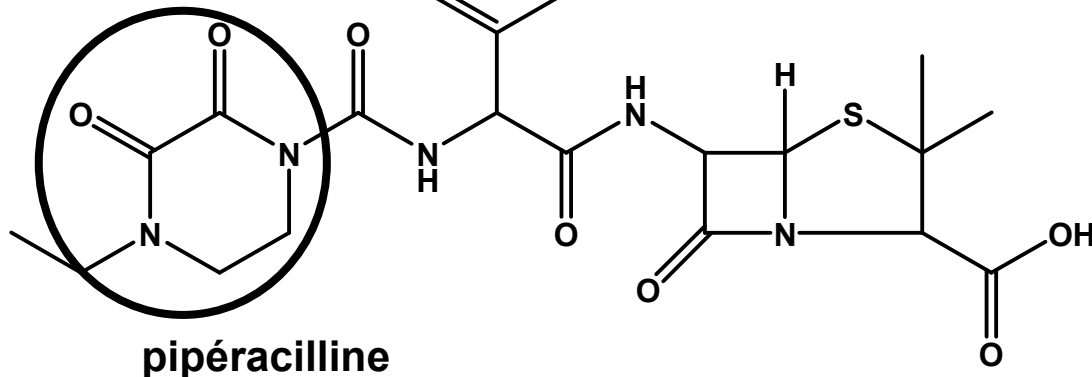


Pénicillines: principales structures en bref

Penicillines actives sur les Gram(-);
sensibles aux β -lactamases





Urédopénicilline,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*





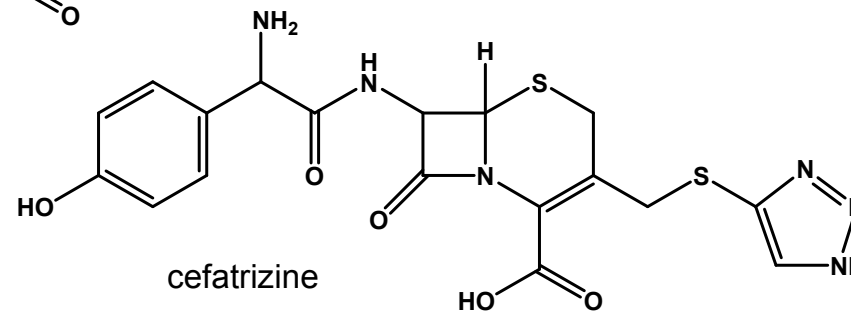
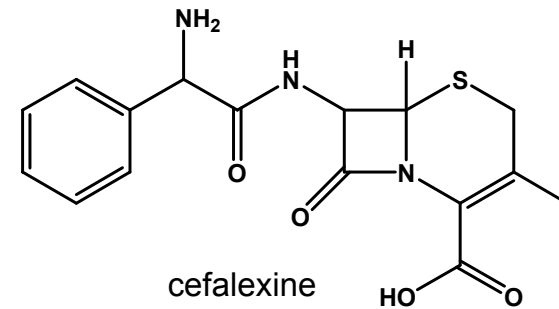
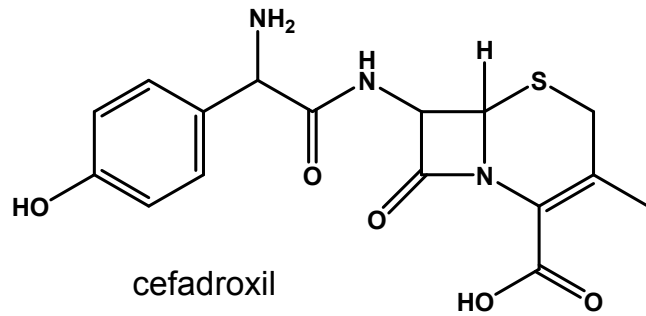
Pénicillines: propriétés comparatives

Molécule	spectre	biodisp. orale	résist. β -lactamases
pénicilline G	+	faible	non 
pénicilline V	+	bonne	non
clométocilline	+	bonne	non
isoaxazolylpén.	+	bonne	oui
ampicilline	+ / -	faible	non
amoxicilline	+ / -	bonne	non
ticarcilline	+ / - -	non	non 
pipéracilline	+ / -	non	non

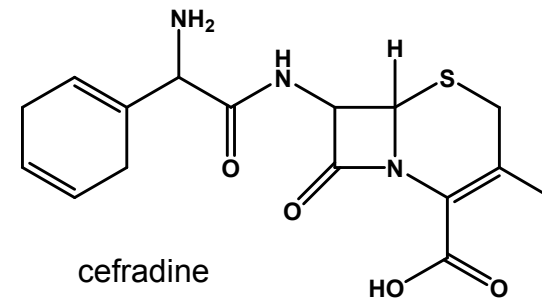
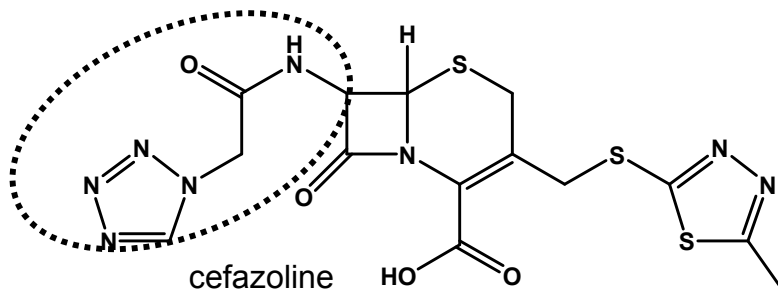


Céphalosporines : principales structures en bref

Première génération
[orales, Gram (+)(+)]



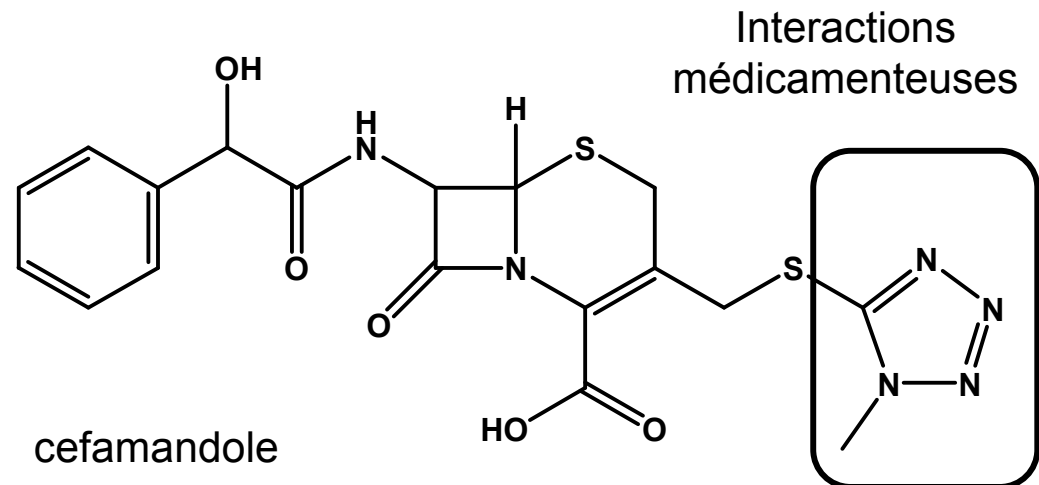
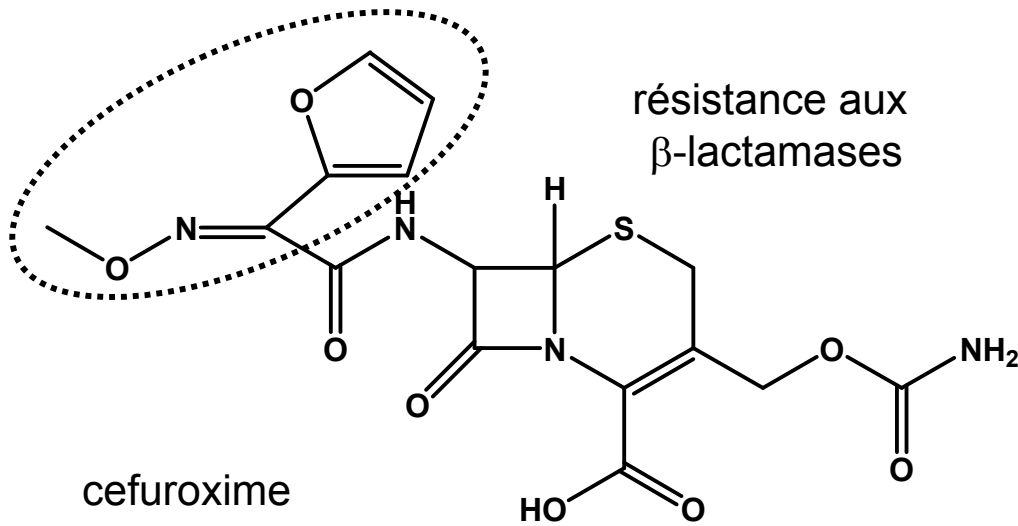
résistance aux
 β -lactamases





Céphalosporines : principales structures en bref

Deuxième génération
[Gram (+)(+)/(-)]



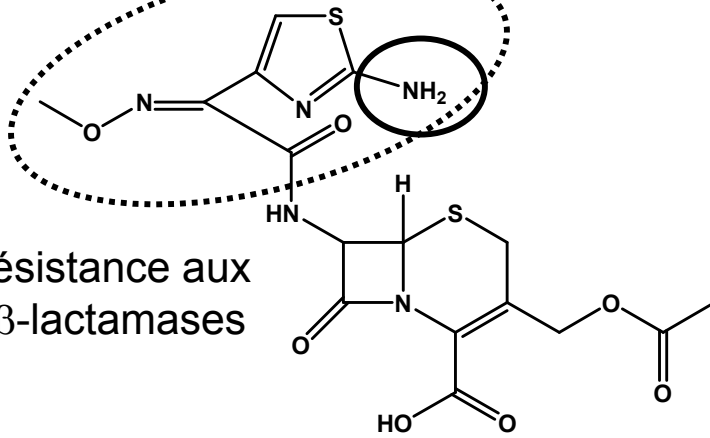


Céphalosporines : principales structures en bref

Troisième génération

[Gram (+)/(-)(-); résistantes aux β -lactamases]

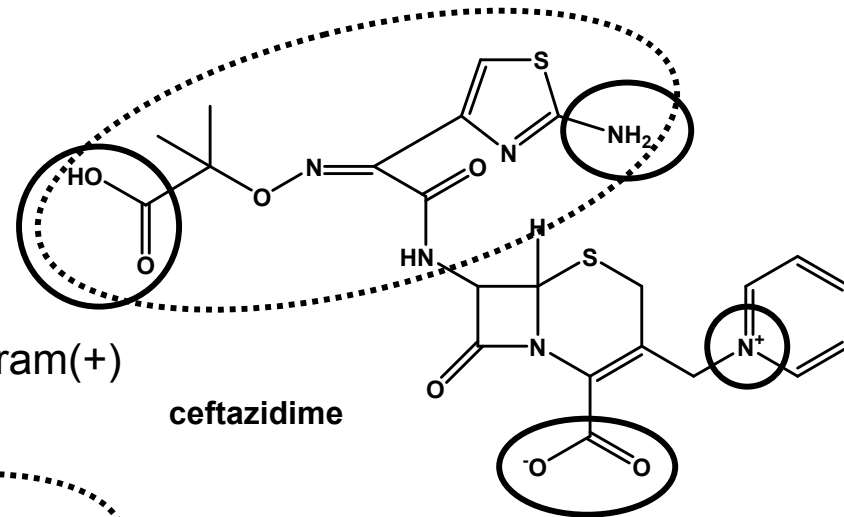
↗ Gram(-)



résistance aux β -lactamases

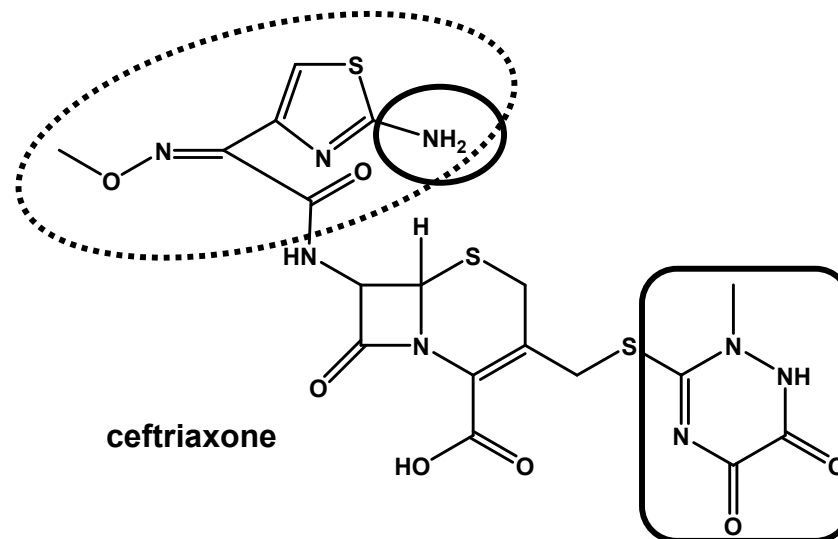
cefotaxime

↘ Gram(+)



ceftazidime

zwitterion,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*



ceftriaxone

liaison aux prot.;
longue demi-vie

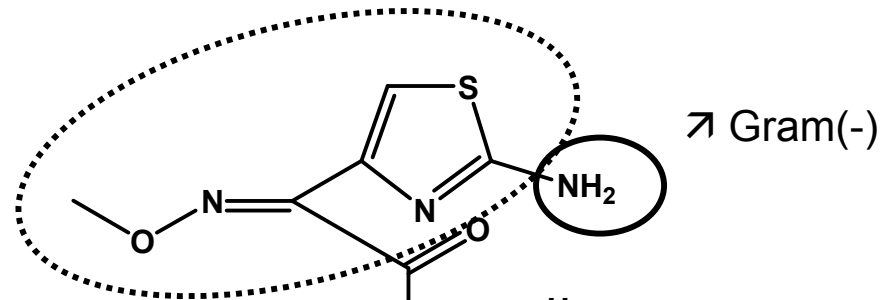


Céphalosporines : principales structures en bref

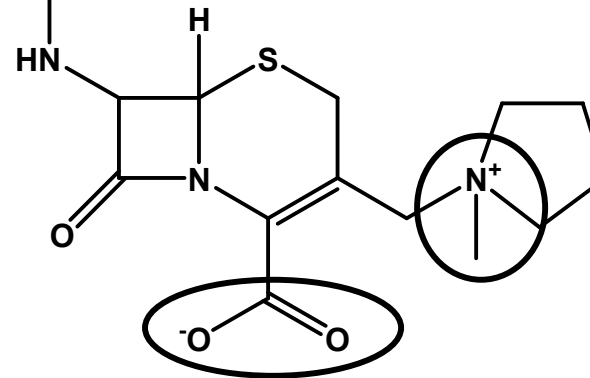
Quatrième génération

[Gram (+)/(-)(-); résistantes aux β -lactamases]

résistance aux
 β -lactamases






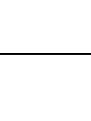
cefepime



zwitterion,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*



Céphalosporines : propriétés comparatives

Molécule	activité Gram (+)	résist. β -lactam.	activité Gram (-)	
Céfazoline	+	+	non	
Céfuroxime	+	++	faible	
Céfotaxime	+	bonne	oui	
Ceftriaxone *	+	bonne	oui	
Ceftazidime	insuffis.	très bonne **	oui (<i>Ps.</i>)	
Céfépime	moyenne	très bonne	oui (<i>Ps.</i>)	

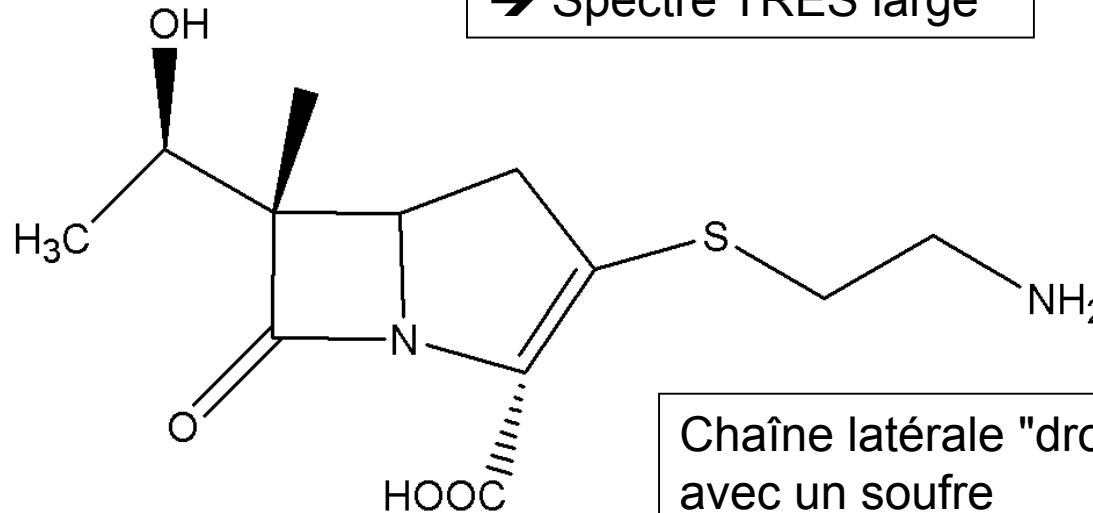
* longue durée de vie

** sensible aux β -lactamases à spectre élargi

Carbapénèmes : pharmacochimie

Pas de chaîne latérale "gauche" et présence d'un méthyle
→ résist. aux β -lactamases

Pas d'atome de soufre dans le cycle
→ Forte liaison aux PBP
→ Spectre TRES large

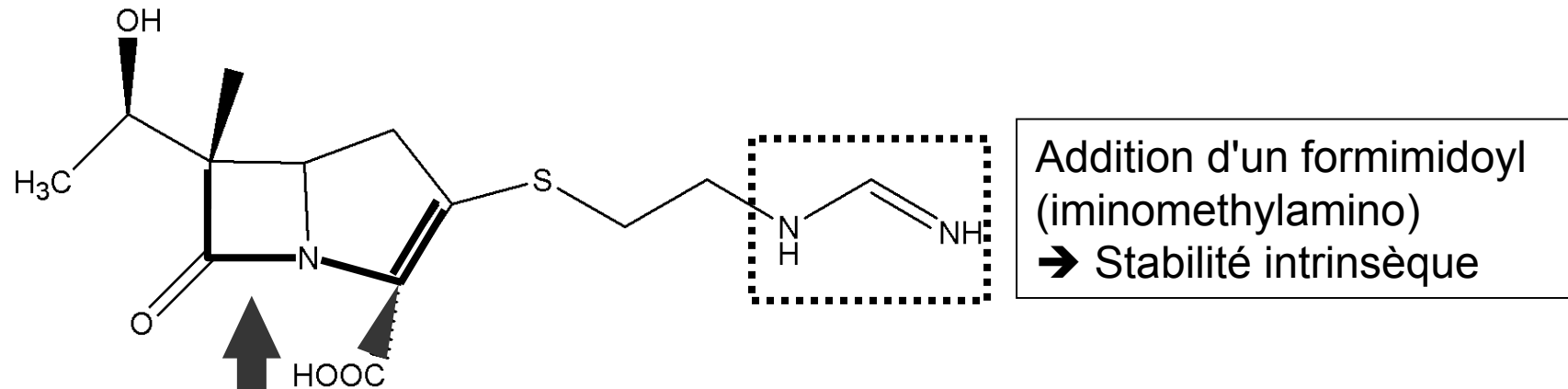


pharmacophore quasi-classique

Chaîne latérale "droite" avec un soufre et amine terminale
→ Forte liaison aux PBP
→ MAIS instabilité intrinsèque !!

La thiénamycine est trop instable pour être utilisable ...

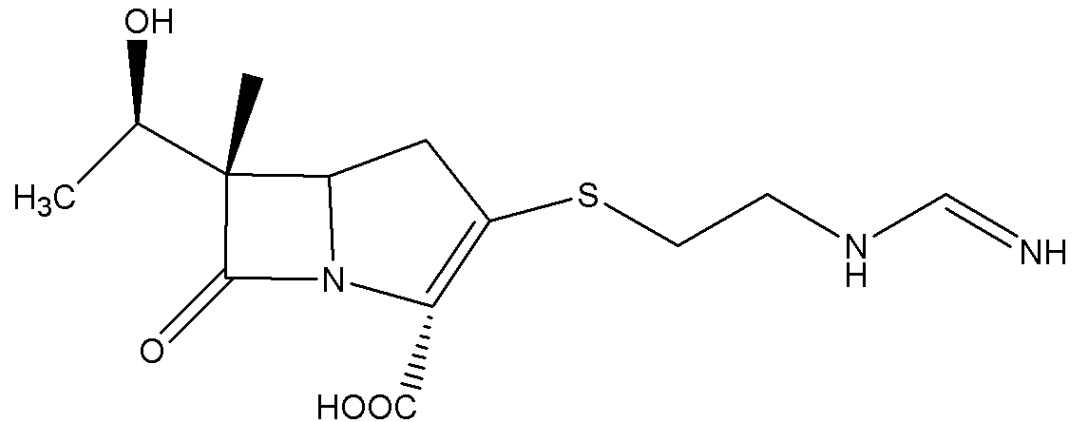
Carbapénèmes : de la thiénamycine à l'imipénème



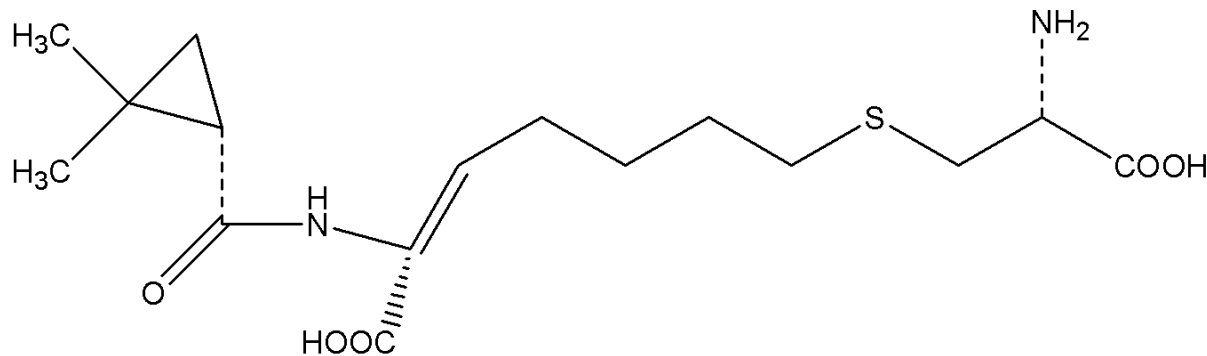
Mais l'imipénème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE renale !!

- dégradation rapide de l'antibiotique...
- libération de produits néphrotoxiques...

Carbapénèmes : imipénème + cilastatine



imipenème



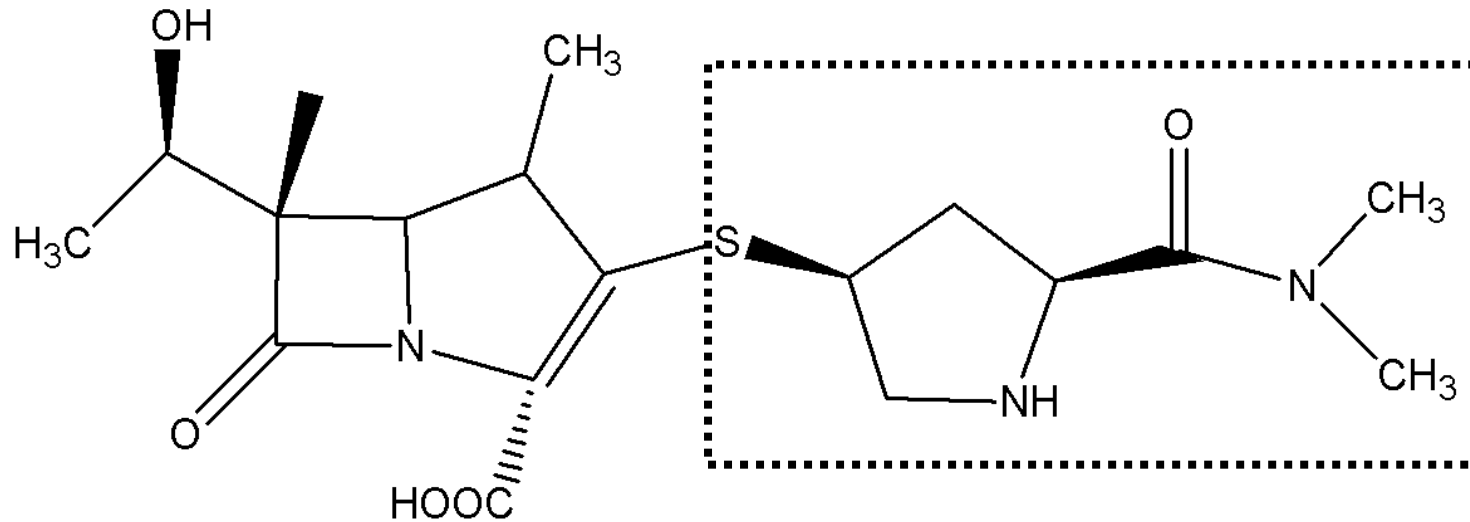
cilastatine

Inhibiteur de déhydropeptidase

imipenème + cilastatine = TIENAM®



Carbapénèmes : de l'imipénème au méropénème



méropénème

thio-pyrrolidinyl-carbonyl-amino-diméthyl

- conserve la chaîne latérale soufrée indispensable à l'activité ...
- mais rend la molécule résistante à la déhydropeptidase par encombrement stérique

Carbapénèmes : propriétés comparatives

Spectre:

Gram(-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*

résistants aux β -lactamases, sensibles aux carbapénémases

Résistance:

Imipénème: répression des porines

Méropénème: efflux actif

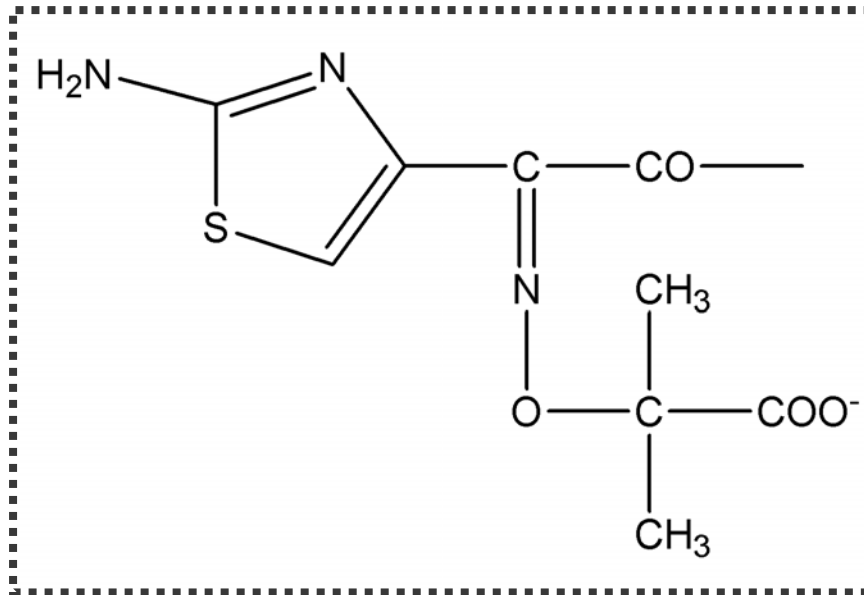
Pharmacocinétique

Demi-vie courte; hydrolyse par la dehydropeptidase rénale pour l'imipénème

Non résorbés par voie orale

Monobactames : pharmacochimie

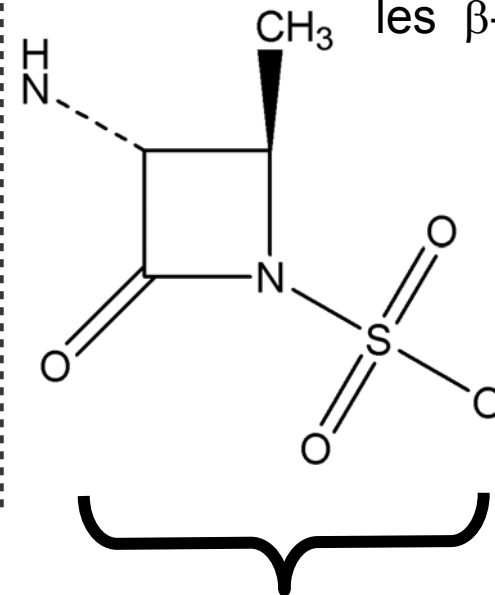
activité Gram (-)



La chaîne latérale....
de la ceftazidime !!

plus grande résist. v.à.v.
des β -lactamases
**mais pas d'activité sur les
Gram(+) !!**

Protection contre
les β -lactamases



Le pharmacophore
de base...

Aztréonam



Monobactames : propriétés générales

Spectre:

Gram(-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*
résistants aux β -lactamases conventionnelles

Résistance:

β -lactamases à spectre étendu

Pharmacocinétique:

Demi-vie courte

Non résorbés par voie orale



Les β -lactames : pharmacocinétique

Absorption:

Généralement, mauvaise absorption orale mais

- prodrogues
- zwitterions

Distribution:

Large diffusion et pénétration dans le SNC (céphalosporines > pénicillines)

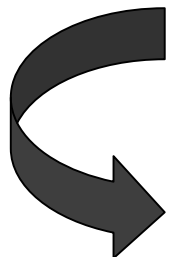
Liaison aux protéines variable (~ 50 % en général)

Pharmacocinétique:

Élimination généralement rénale

métabolisme hépatique dans certains cas (ceftriaxone, cefotaxime)

Demi-vie courte sauf exception (ceftriaxone, fortement liée aux prot.)



↳ 1 X/Jour

Antibiotiques temps-dépendants;
administrations répétées à intervalles réguliers



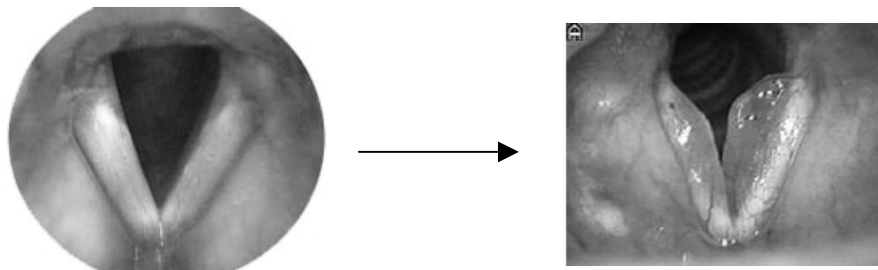
Les β -lactames : effets secondaires

Allergies aux pénicillines (peut être croisée avec les céphalosporines):

- réactions précoces anaphylactiques, IgE médiées:
érythème, urticaire, rhinite, bronchospasme, hypotension, choc
- réactions retardées, IgE médiées
oedèmes laryngés
- réactions tardives, IgE et IgM médiées
éruptions cutanées, néphrites interstitielles



Oedème des lèvres



Oedème laryngé

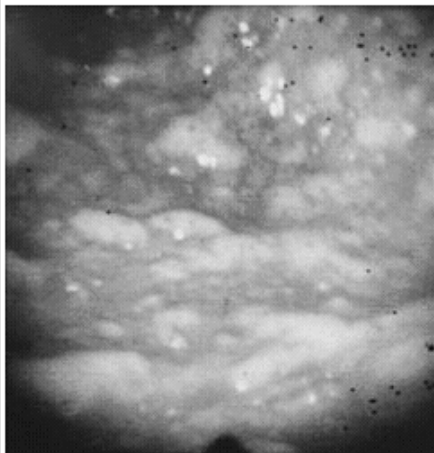


rash



Les β -lactames : effets secondaires

Colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*:
Pour les molécules à large spectre



bactérie anaérobie, colonisant les patients ayant reçu un antibiotique à large spectre; production de toxines désorganisant l'actine et endommageant les neurones

FIGURE 84-4. Proctoscopic view of pseudomembranous colitis in a patient who received clindamycin. Note the 4-8 mm raised white plaques overlying an erythematous mucosa. (From Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. *Ann Intern Med.* 1974;81:429-433.)

Traitement: vancomycine, métronidazole

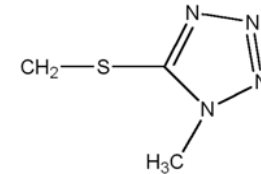
Toxicité rénale:
Pour certains dérivés réabsorbés au niveau tubulaire (cephaloridine)

Convulsions
Si administrations de fortes doses et perméabilité élevée de la BHE

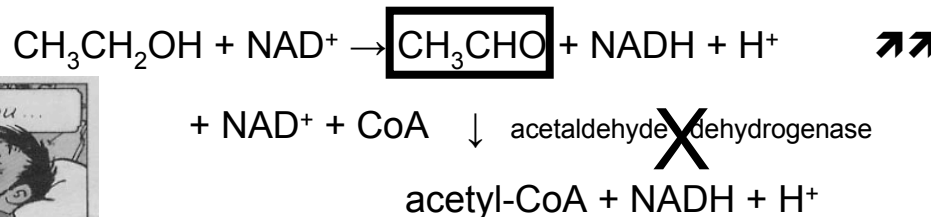


Les β -lactames : effets secondaires

Céphalosporines à noyau N-méthylthiométhyltétrazole :
(céfamandole, céfopérazone, céfotétan, latamoxef)



→ effet "Antabuse" : accumulation d'aldéhyde acétique par inhibition de la métabolisation hépatique de l'alcool



flush,
tachycardie
souffle court
nausées
vomissements



→ hypoprothrombinémie

Mécanisme:

- diminution de synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants,
- destruction de la flore intestinale responsable de la synthèse de vitamine K

→ utilisation proscrite en prophylaxie chirurgicale ou au décours d'une intervention de chirurgie vasculaire, situations dans lesquelles l'usage d'anticoagulants de type antivitamine K est fréquemment préconisée.



Les β -lactames : interactions médicamenteuses

Néphrotoxicité accrue si
combinaison d'une céphalosporine néphrotoxique (cefaloridine) et d'un
autre agent néphrotoxique

Effet antabuse accru si
coadministration de céphalosporines à radical thiométhyltétrazole
et alcool

Risque d'hémorragie si
Coadministration de céphalosporines à radical thiométhyltétrazole
et antivitamine K.

+ probénécide :
augmentation des taux sériques en diminuant l'excrétion rénale



Les β -lactames : usages cliniques

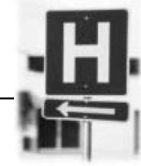
Molécules orales: usage en médecine ambulatoire

- souvent un premier choix (sécurité d'emploi, grande expérience clinique)
- choix de la molécule en fonction du spectre
et des mécanismes de résistance potentiels

- Infections respiratoires hautes et basses [*S. pneumoniae*]
aminopénicillines (+ inhib. β -lactamases), céphalosporines de 2ème génér.
- Pharyngite [streptocoque β -hémolytique]
penicilline V
- Infections de la peau et des tissus mous [staphylocoques]
isoaxazoylpenicillines
- Infections urinaires [*E. coli*]
aminopénicillines
- Prophylaxie (milieu hospitalier)
céphalosporine 1ère génér; aminopénicilline pour endocardite d'Olser



Les β -lactames : usages cliniques




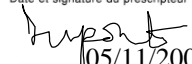
Molécules parentérales: usage en médecine hospitalière

- souvent un premier choix (sécurité d'emploi, grande expérience clinique)
- choix de la molécule en fonction du spectre
et des mécanismes de résistance potentiels

- Infections respiratoires basses [*S. pneumoniae*]
céphalosporines 2ème-3ème génér.
- Infections compliquées à Gram(-) :
pneumonies nosocomiales; infections abdominales, urinaires, péritonites
uréidopénicillines; céphalosporines 3ème-4ème génér.; carbapénèmes
- Septicémies, endocardites
céphalosporines 3ème génér.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
céphalosporines 3ème génér.



β-lactames : conseils à partir d'une ordonnance

 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR nom et prénom du bénéficiaire: Monsieur A.V.	
R/ amoxicilline dt 1 bte 20 co 1 g S/ 1 co 3 X jour	
R/ Bronchosedal codéine sirop S/ 1 c à soupe 4 x /j	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  05/11/2008 Délivré à partir de la date précitée ou à partir du: 05/11/2008
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

58 ans

pneumonie: germe probable, *S. pneumoniae*
Possibilité de résistance de niveau intermédiaire

Importance

- de la dose (haute)
- du schéma d'administration (toutes les 8 heures !!!)
- de la durée du traitement

avertir des risques de somnolence et de constipation



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

Que dit la notice ?

Dénomination du médicament:

CLAMOXYL™ 1 g - Comprimés dispersibles

Posologie et mode d'administration:

A.) Posologie habituelle par voie orale.
ADULTES.

Infections des voies respiratoires inférieures: 2 à 3 g par jour, à répartir en plusieurs prises.


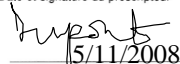
Dose	Temps (heure)				
	1	2	4	6	8
500 mg p.o.	6,1	5,0	2,1	0,6	0,2
1 g p.o.	10,1	11,8	3,0	0,9	0,3

Conc > CMI pdt 50 % de l'intervalle posologique

Organismes	CMI ₅₀ (μ g/ml)	CMI ₉₀ (μ g/ml)	Ecart (μ g/ml)
GRAM + AEROBIES			
Streptococcus pneumoniae	0,03	2	$\leq 0,015$ - > 16



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

 1.23456.78.901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR: nom et prénom du bénéficiaire: Julien C.	
Réservé à la vignette du conditionnement	
R/ cefuroxime axetil suspension buvable S/ 2.5 ml 2 X jour	
R/ paracetamol suppo 150 mg S/ max 4 x/jour	
Dr A. Dupont Av. Mounier 1 1200 Bruxelles 02/771.00.00 OM 3456	Date et signature du prescripteur  5/11/2008 Délivable à partir de la date précitée ou à partir du: 5/11/2008
PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS	

1 an

Otite moyenne aiguë: germe probable, *S. pneumoniae*

Possibilité de résistance de niveau intermédiaire, haute dose!

Reconstitution extemporanée et conservation au frigo

qu'avez-vous appris de la stabilité des β -lactames ?

1. Agiter le flacon pour décoller les granulés. Enlever le bouchon.
2. Remplir le godet jusqu'au trait avec de l'eau.
3. Verser l'eau dans le flacon et remettre le bouchon.
4. Renverser le flacon et secouer vigoureusement (voir schéma) jusqu'à disparition du son des granulés contre la paroi du flacon.
5. Retourner le flacon dans sa position verticale et agiter vigoureusement.
6. En cas d'utilisation de la seringue doseuse, laisser reposer la suspension reconstituée pendant une heure au moins avant de prélever la première dose.



Augmentation de la biodisponibilité après le repas

Doses à calculer sur base du poids de l'enfant



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

Pediatric Infectious Disease Journal. 16(10):959-962, October 1997.

In this open, single center study, the concentration of cefuroxime achieved in the serum and middle ear effusion of pediatric acute otitis media patients with purulent effusion was assessed between 2 and 5 h after a single oral dose of 15 mg/kg cefuroxime axetil suspension.

Results. (...) serum concentrations of cefuroxime remain above the MIC₉₀ (2.0 µg/ml) for Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis for at least 5 h (42%) of the 12-h dosing interval. Cefuroxime was detected in 14 of 17 (82%) middle ear effusion samples and ranged from 0.2 to 3.6 µg/ml, indicating that cefuroxime penetrates well into the middle ear.

1 an: ~ 9-10 kg → 125-150 mg 2x/jour

Dénomination:

ZINNAT™ 125 comprimés pelliculés
ZINNAT™ 250 comprimés pelliculés
ZINNAT™ 500 comprimés pelliculés
ZINNAT™ 250 granulés pour suspension buvable en flacon

Titulaire d'enregistrement:

Glaxosmithkline s.a./n.v., Rue du Tilleul, 13, 1332Genval.

Composition:

Flacons de granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml.
Cefuroximum axetili (= cefuroximum 250 mg) — Acidum stearicum — Saccharum
— Aroma tutti frutti — Acesulfamum kalicum — Aspartamum — Povidonum K30
— Xanthani gummi pro dos. una 5 ml.

Enfants à partir de 3 mois.

La dose usuelle est de 20 mg/kg/jour en deux prises, avec un maximum de 250 mg par jour.

Pour le traitement de l'otite moyenne la posologie sera augmentée à 30 mg/kg/jour en deux prises: — enfants de 3 mois à 2 ans: maximum 250 mg par jour; — enfants de plus de 2 ans: maximum 500 mg par jour.