

# Anti-infectieux:

## 3. $\beta$ -lactames et antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne ( $\beta$ -lactames – glycopeptides)

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.; Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



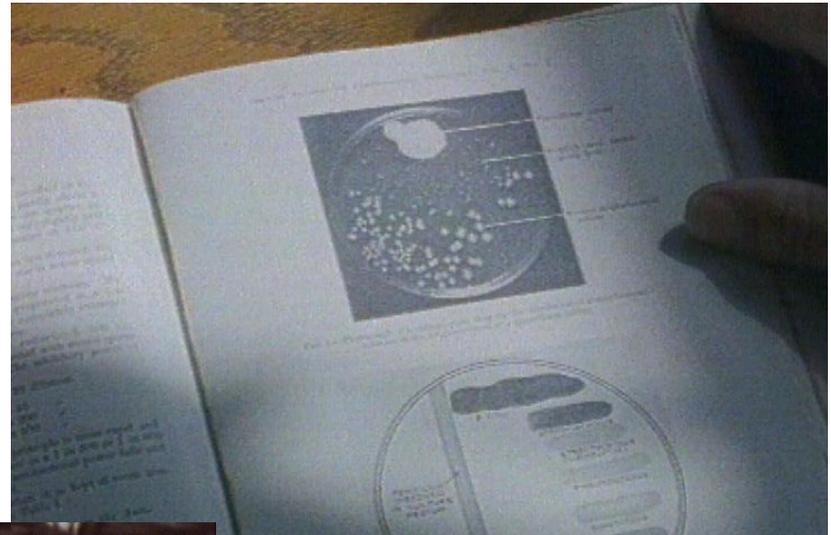
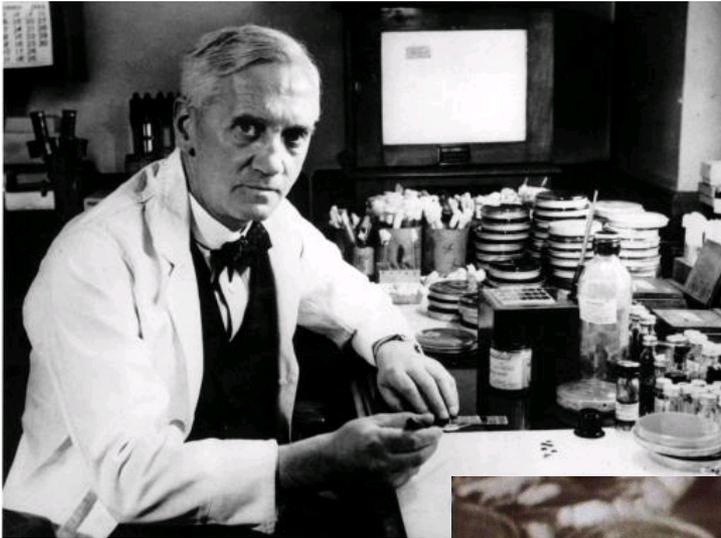
Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F Van Bambeke et P. Tulkens

# Antibiotiques de la classe des $\beta$ -lactames

# Un peu d'histoire: la pénicilline

En 1928,

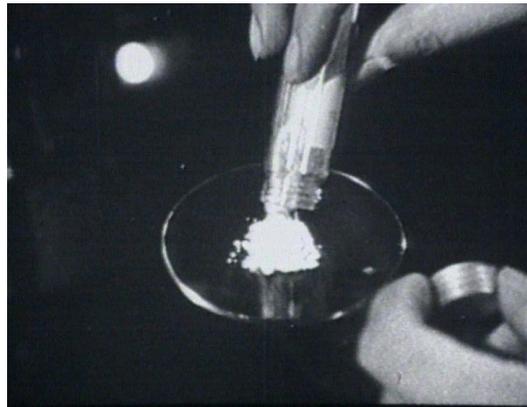
Fleming observe une inhibition de croissance bactérienne de staphylocoques sur une boîte contaminée par un champignon (*Penicillium notatum*)



# Un peu d'histoire: la pénicilline

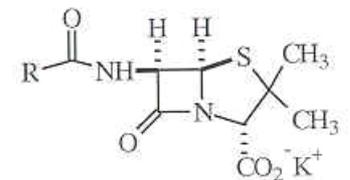
En 1939,

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



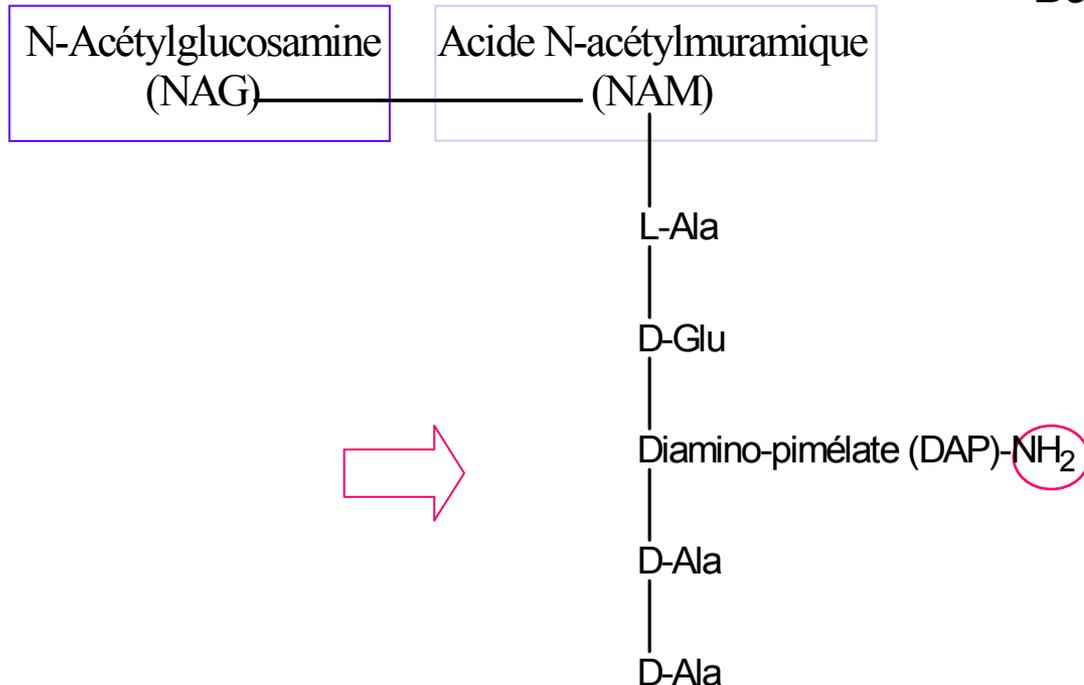
# Synthèse du peptidoglycan

Peptidoglycan : polymère réticulé composé de

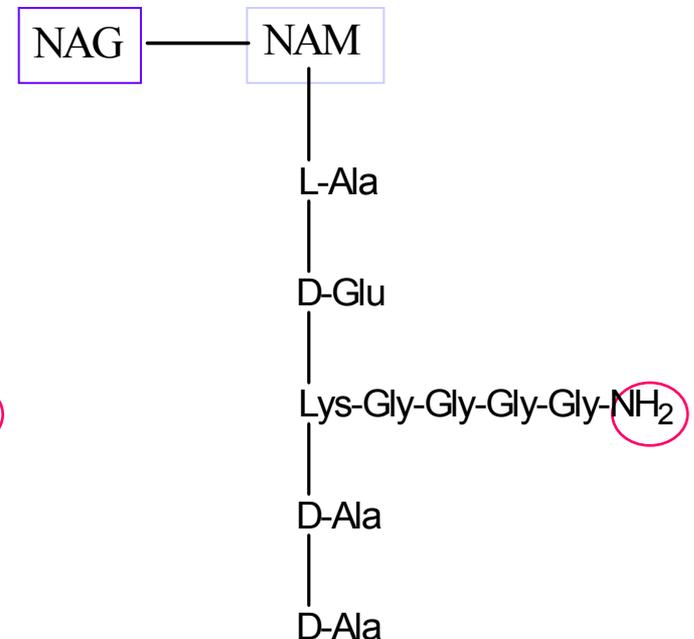
- glycanes : NAG, NAM
- acides aminés : composition variable selon les germes

« Building blocks »

Bactéries à Gram-négatif



Bactéries à Gram-positif



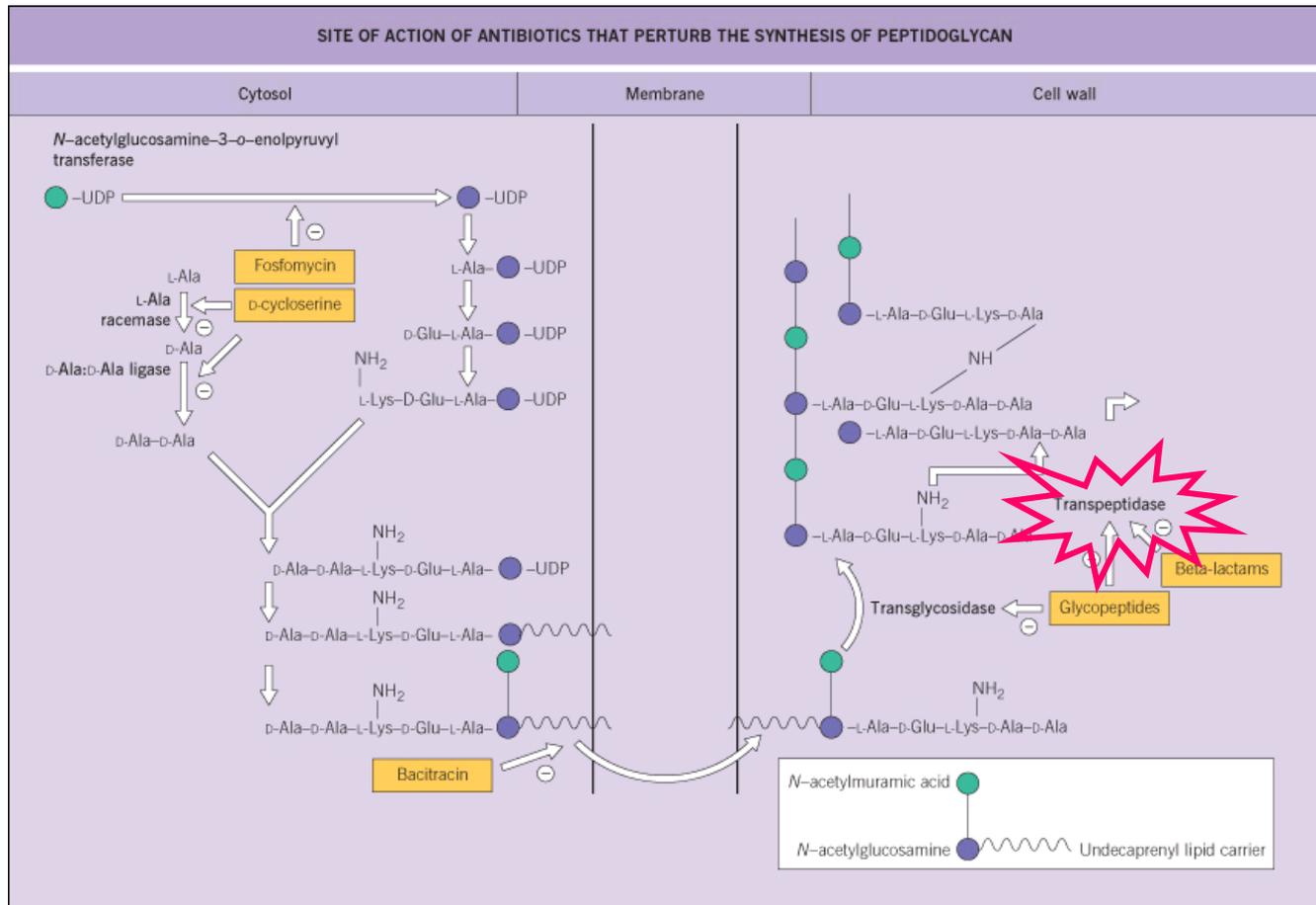
# Formation du peptidoglycan

extracytoplasmique

**Transglycosidases** : liaison entre les glycanes (NAM) ⇒ ELONGATION

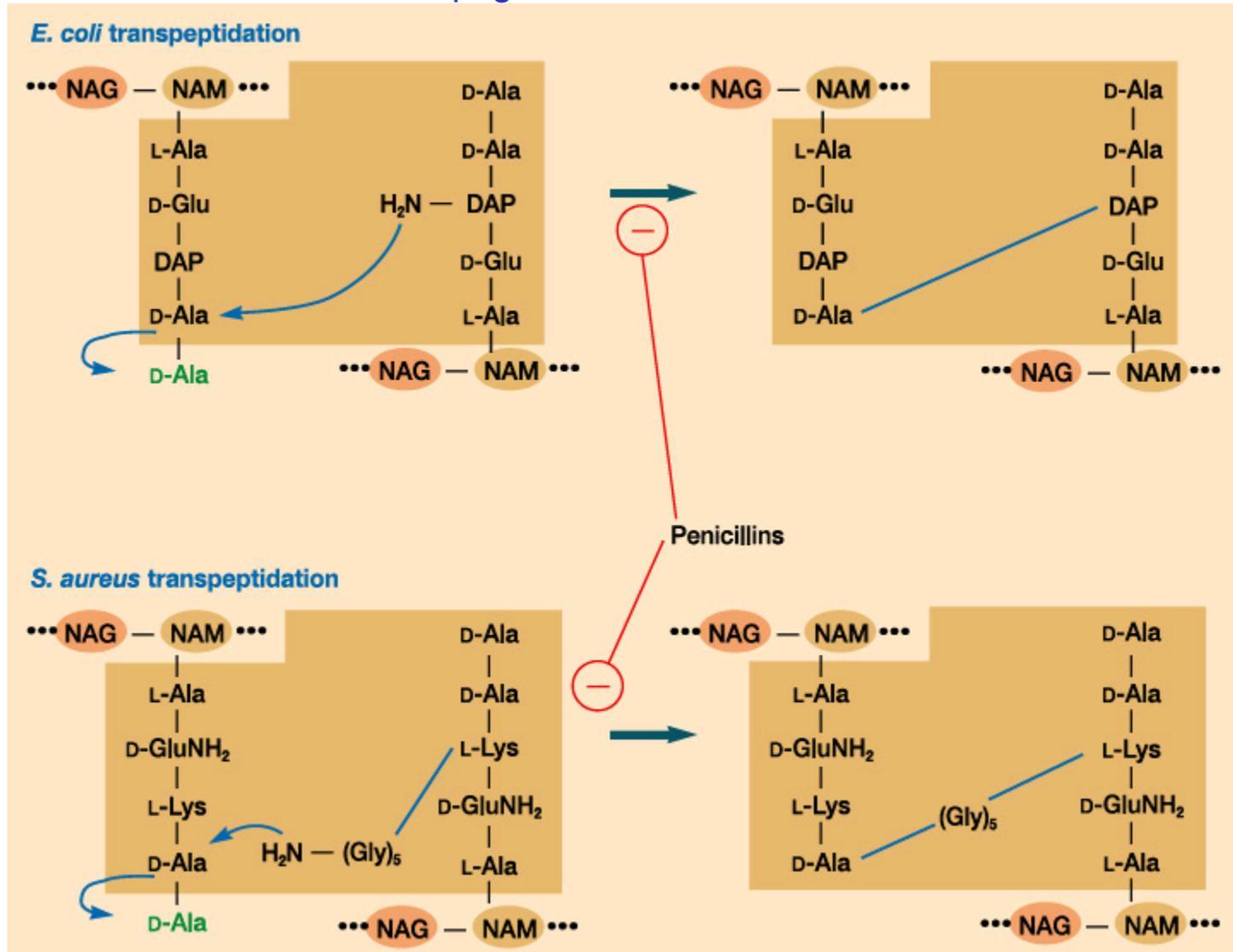
**Transpeptidases** : liaison entre les chaines d'aa ⇒ RETICULATION

**Carboxypeptidases** : perte du D-Ala terminal ⇒ *régulation de la synthèse*

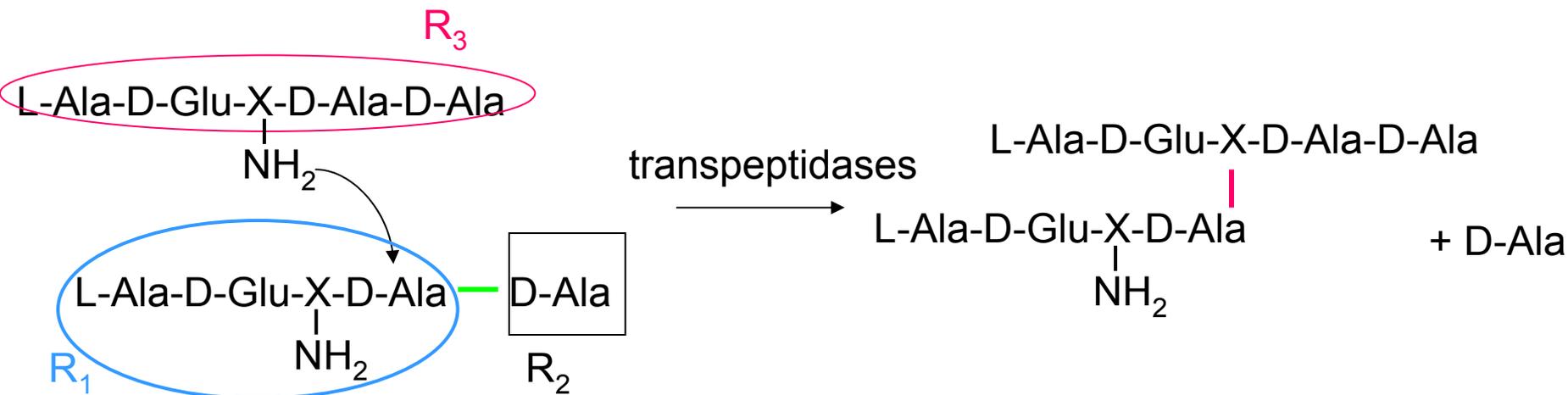


# Mode d'action général

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



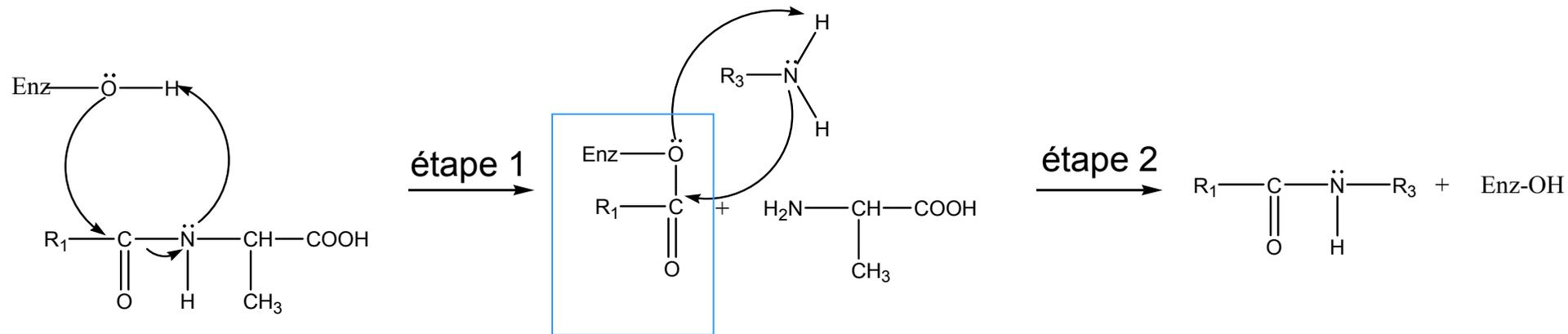
# Transpeptidation



# Transpeptidation



**Transpeptidases** : enzymes à Sérine → alcool de la chaîne latérale

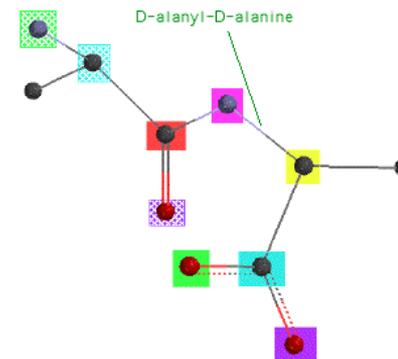
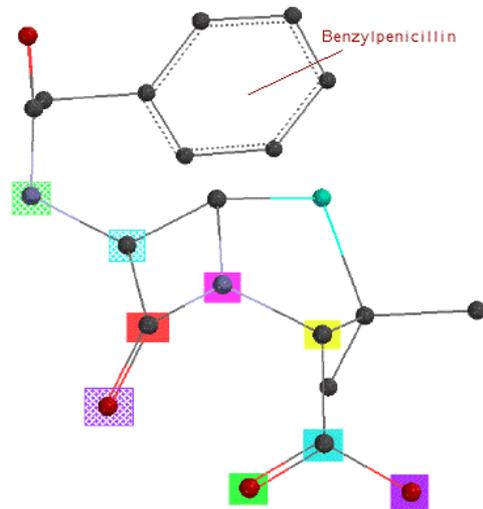
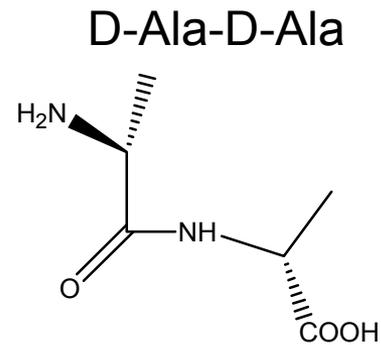
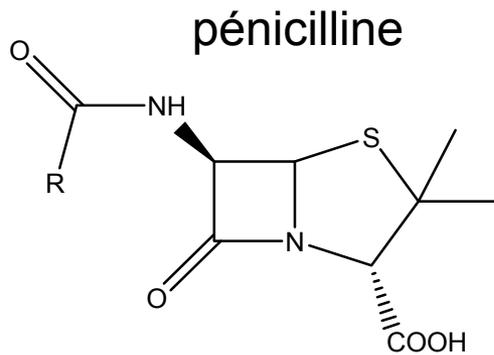


Etape 1 : hydrolyse de la liaison peptidique D-Ala-D-Ala, formation d'un intermédiaire sérine-acyl, libération de D-Ala

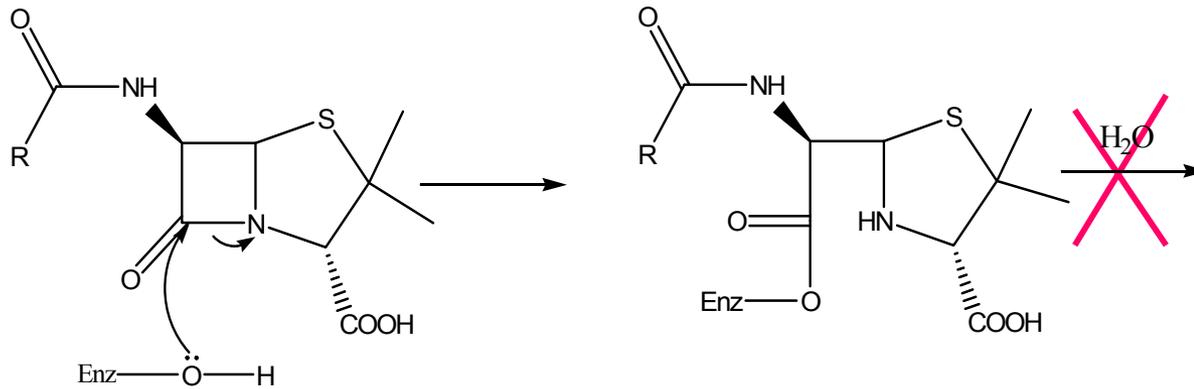
Etape 2 : nouvelle liaison peptidique formée avec le NH<sub>2</sub> donneur, régénération de l'enzyme

# Structure générale et mode d'action

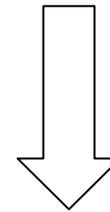
- ⇒ Les  $\beta$ -lactames ciblent les **transpeptidases** (= **PBP** : penicillin binding protein)
- ⇒ Stéréochimie similaire entre les  $\beta$ -lactames et le substrat D-Ala-D-Ala des transpeptidases



# Inhibition des transpeptidases par les $\beta$ -lactames



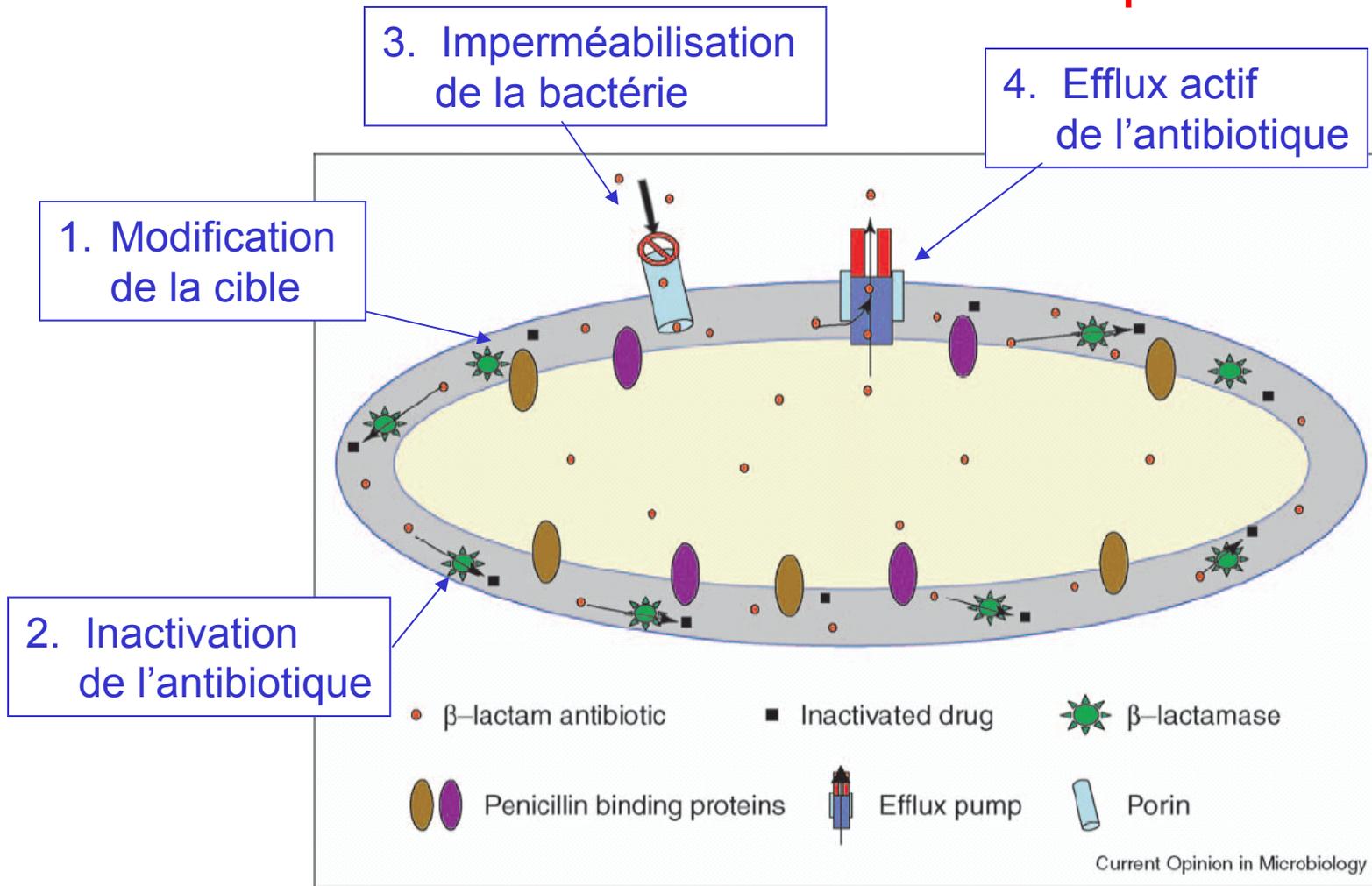
Intermédiaire stable



enzyme bloquée

Inhibition synthèse peptidoglycane

# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactames:



The interplay of resistance mechanisms to  $\beta$ -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.  $\beta$ -lactamases can also inactivate  $\beta$ -lactam antibiotics in the periplasm before they reach their target — the penicillin binding proteins.

# $\beta$ -lactamases

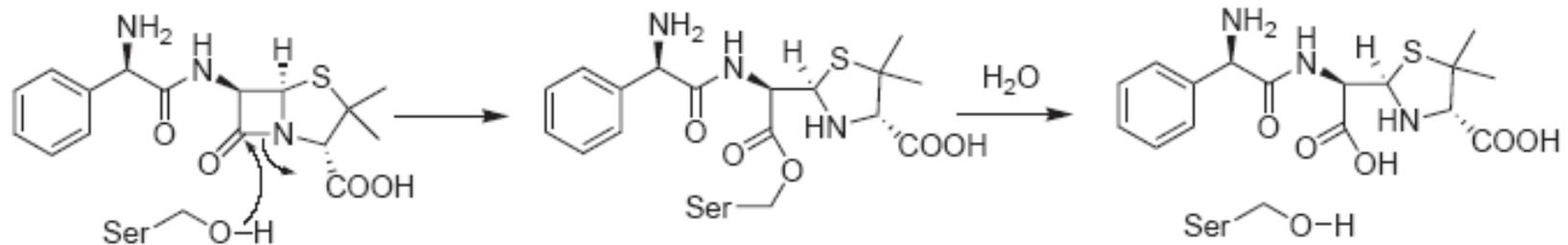
- Les  $\beta$ -lactames peuvent être hydrolysés par des  **$\beta$ -lactamases**
- 4 familles de  $\beta$ -lactamases (similarité de séquence)

| Groupe | substrats          | Site actif       | Inhibition par l'acide clavulanique    |
|--------|--------------------|------------------|--|
| 1      | Céphalosporinase   | Ser              | Non                                    |
| 2      | $\beta$ -lactamase | Ser              | Oui, en général (selon le sous-groupe) |
| 3      | $\beta$ -lactamase | Zn <sup>2+</sup> | Non                                    |
| 4      | Pénicillinase      | Ser              | Non                                    |

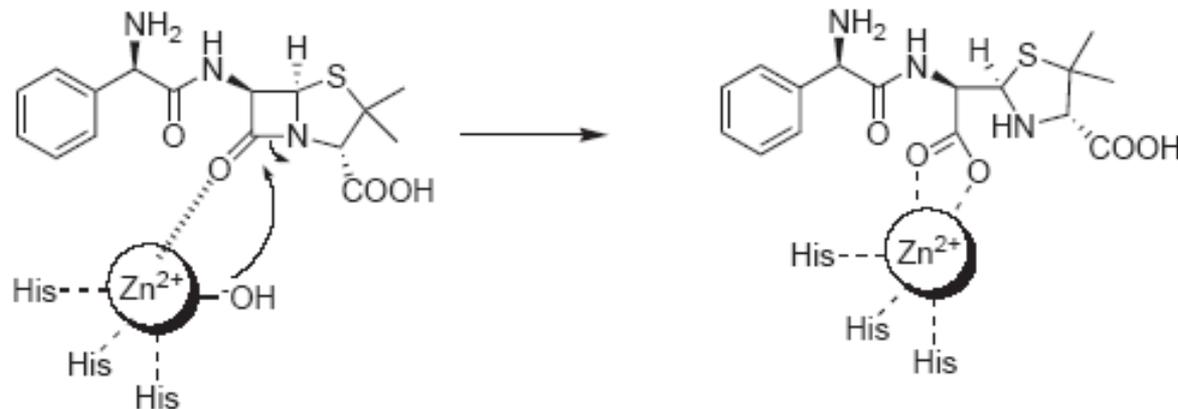
$\beta$ -lactamases à Zn<sup>2+</sup> (métallo- $\beta$ -lactamases):  
touchent la plupart des  $\beta$ -lactames (y compris les carbapénèmes)

# $\beta$ -lactamases : mode d'action

## $\beta$ -lactamases à sérine



## $\beta$ -lactamases à $Zn^{2+}$

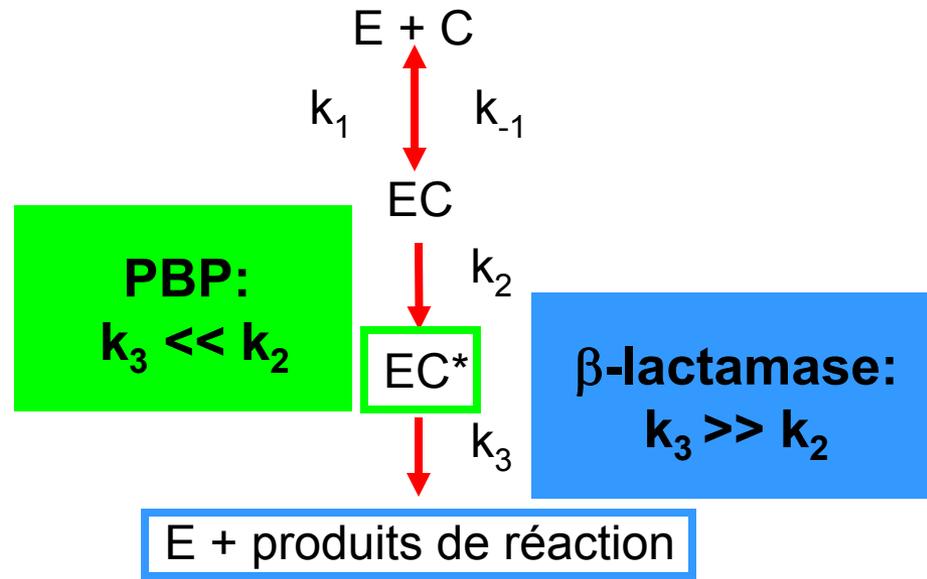
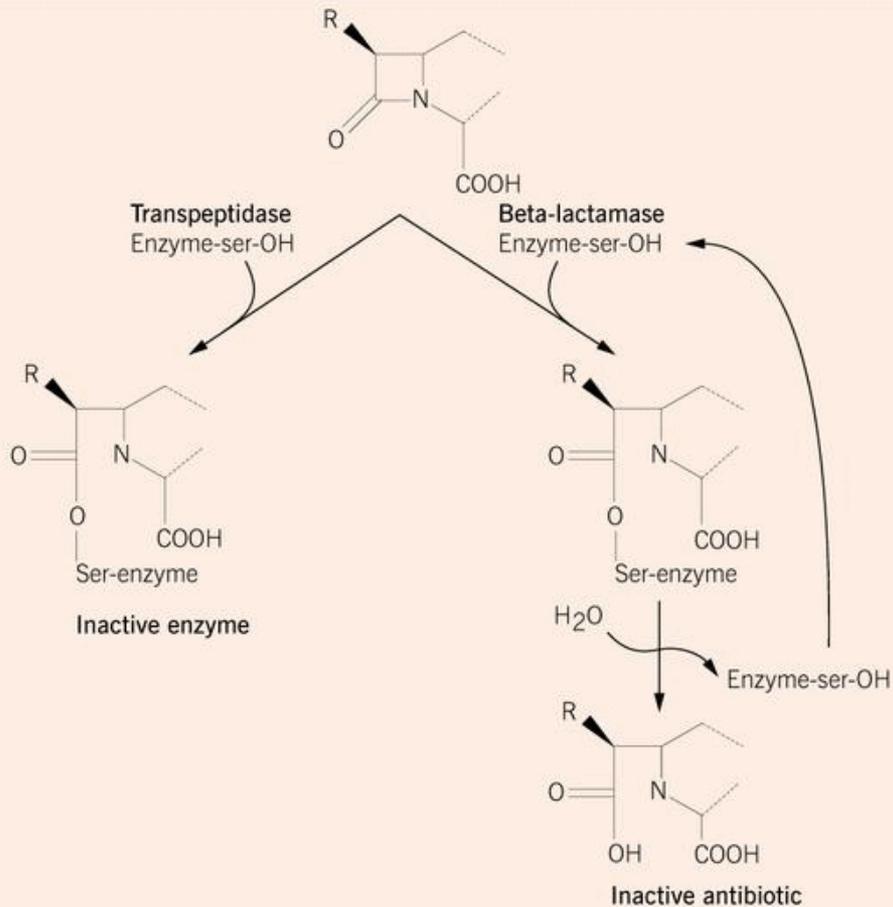


ATB inactivé  
Enzyme régénérée

Réaction en deux étapes

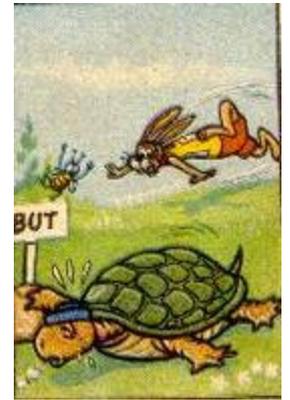
# Comparaison PBP - $\beta$ -lactamases

## BETA-LACTAM ANTIBIOTICS AS SUBSTRATES FOR TRANSPEPTIDASES AND BETA-LACTAMASES



Tout est une question de vitesse de réaction

....



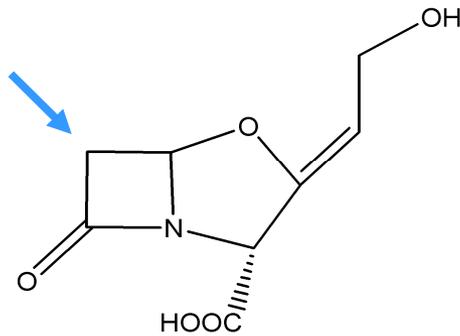
# Intérêt des inhibiteurs de $\beta$ -lactamases

| Groupe | substrats          | Site actif       | Inhibition par l'acide clavulanique    |
|--------|--------------------|------------------|--|
| 1      | Céphalosporinase   | Ser              | Non                                    |
| 2      | $\beta$ -lactamase | Ser              | Oui, en général (selon le sous-groupe) |
| 3      | $\beta$ -lactamase | Zn <sup>2+</sup> | Non                                    |
| 4      | Pénicillinase      | Ser              | Non                                    |

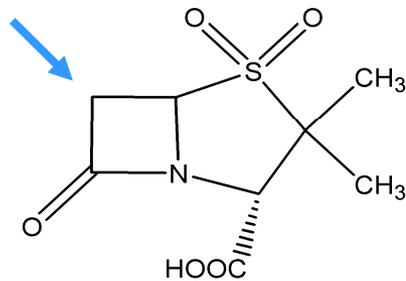
↪ Emploi en association avec les pénicillines « classiques »

# Face aux $\beta$ -lactamases... des inhibiteurs

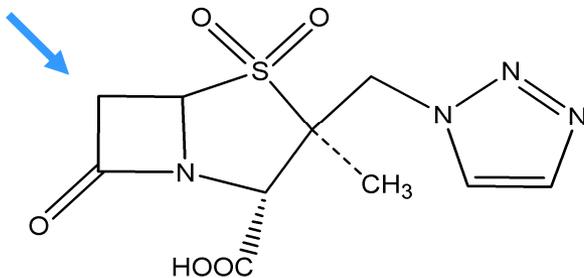
⇒ Co-administrer l'ATB avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase



acide clavulanique  
(naturel)



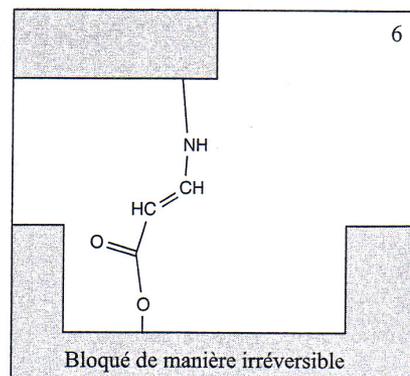
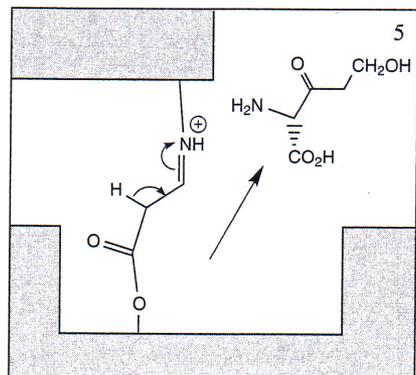
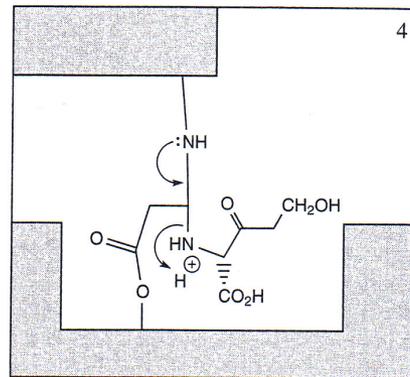
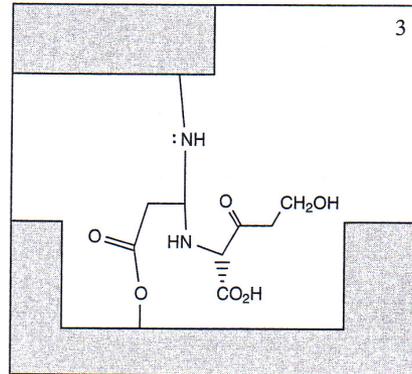
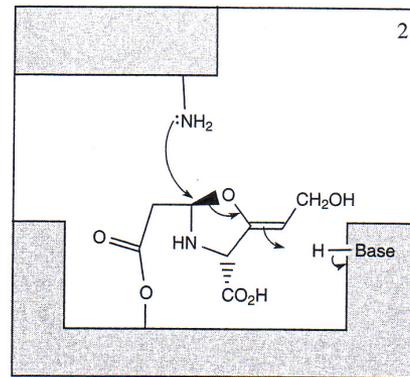
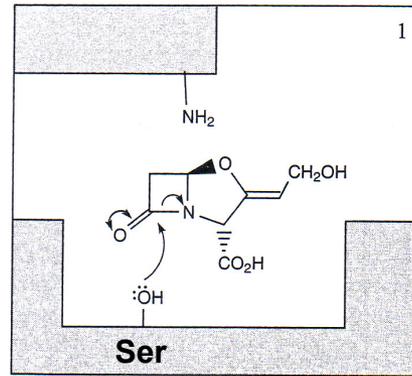
*sulbactame*



tazobactame

Pas de chaîne latérale acylamino

# Mécanisme d'action des inhibiteurs de $\beta$ -lactamases

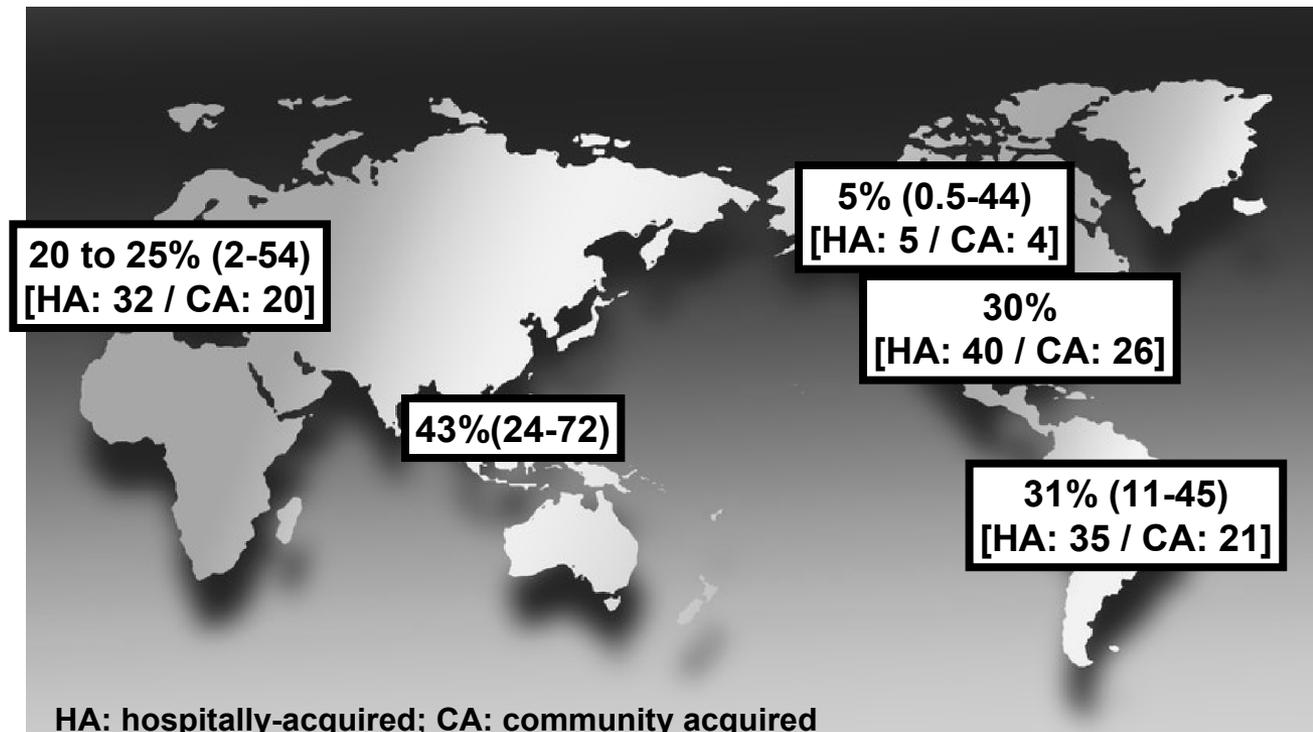


SUBSTRATS SUICIDES

# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactames: modification de la cible : PBP2a chez *S. aureus*

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

## Epidémiologie actuelle:

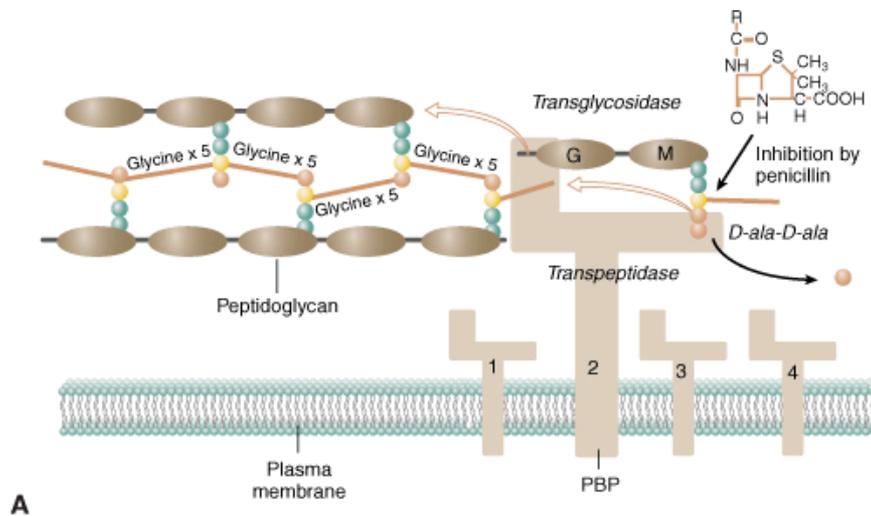


# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactames: modification de la cible : PBP2a chez *S. aureus*

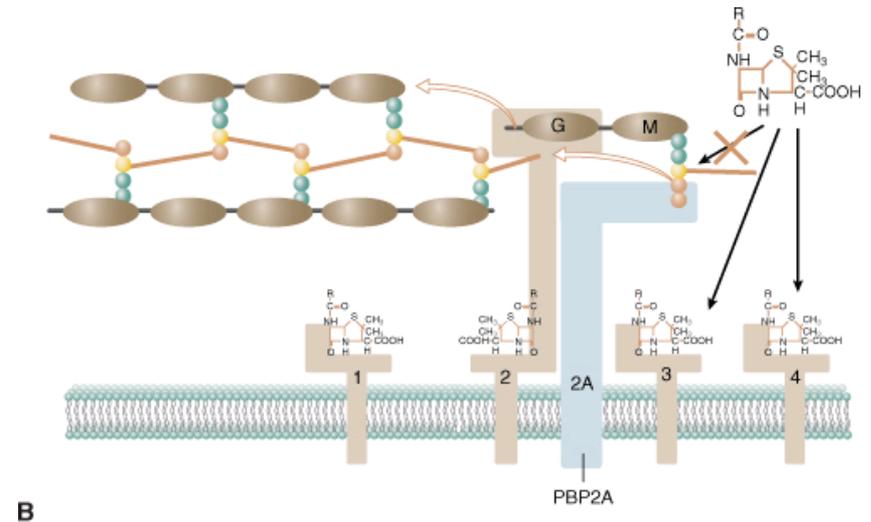
Synthèse du peptidoglycan dans un *S. aureus*

Sensible à la méthicilline

résistant à la méthicilline



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



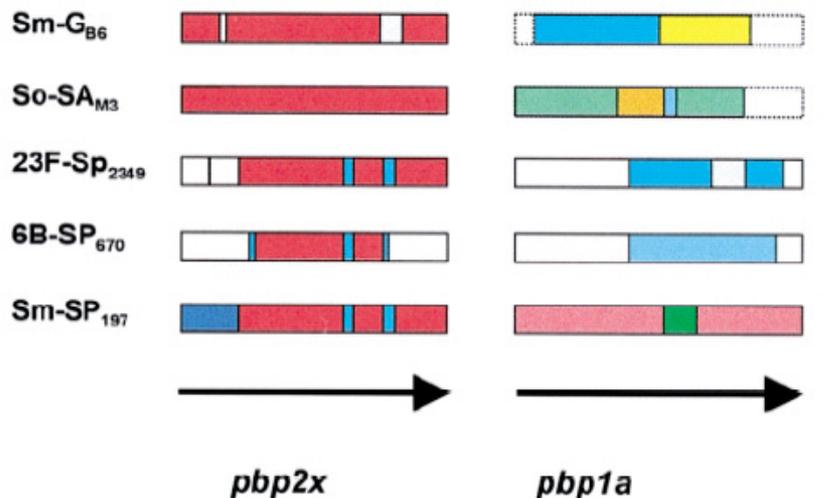
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



La PBP2a a peu d'affinité pour les  $\beta$ -lactames

# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactames: modification de la cible : PBP mosaïques chez *S. pneumoniae*

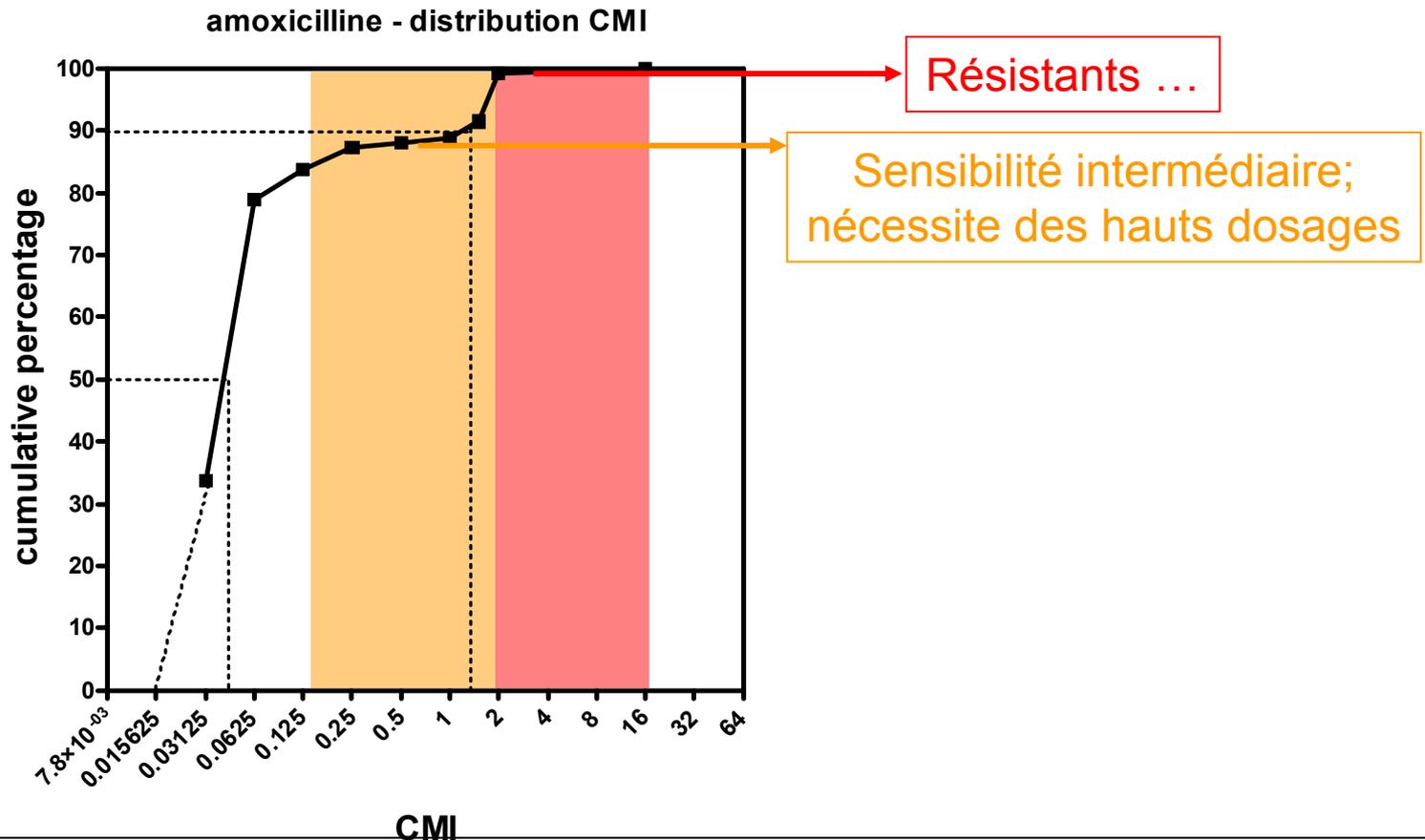
Gènes mosaïques codant pour des PBP d'affinité réduite pour les beta-lactames



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

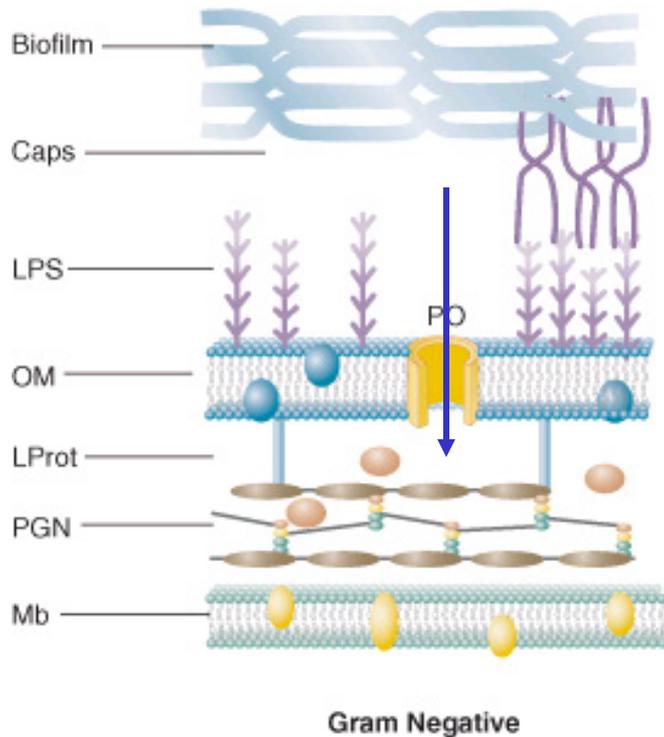
# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactames: modification de la cible : PBP mosaïques chez *S. pneumoniae*

Epidémiologie actuelle – isolats de pneumonie communautaire



Lismond et al, 2007

# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactames: répression des porines chez les Gram-négatifs

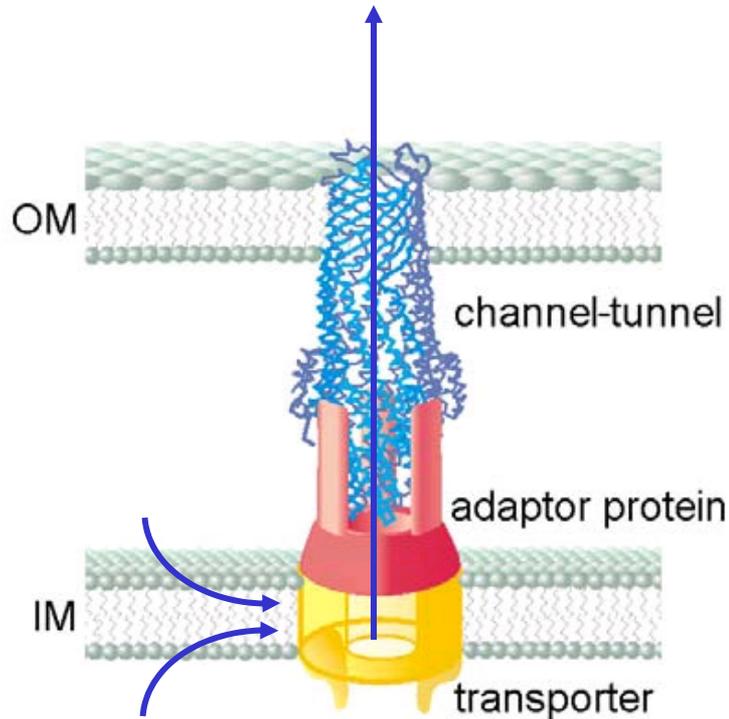


Porines =

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 $\beta$ -lactames: Efflux actif chez les Gram-négatif



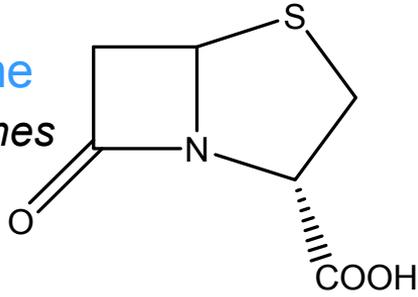
Pompes à efflux =

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

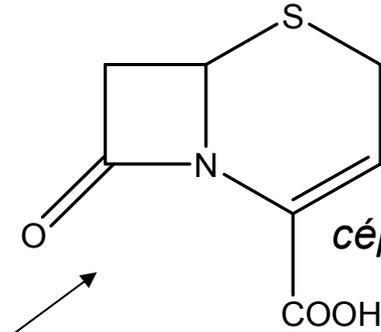
Phénotype de multi-résistance :  
B-lac + FQ + Tet + ML + CHL ....  
B-lac + FQ + AG

# Les $\beta$ -lactames : pharmacochimie

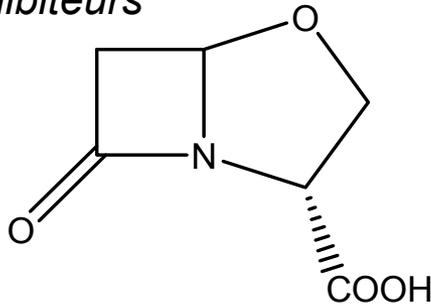
péname  
pénicillines



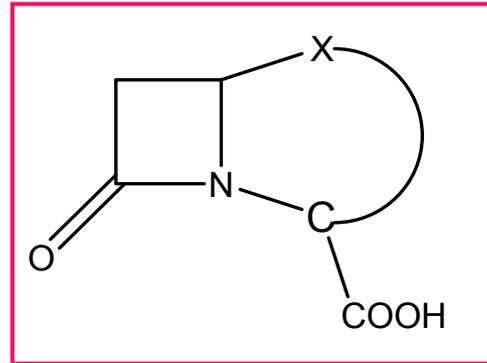
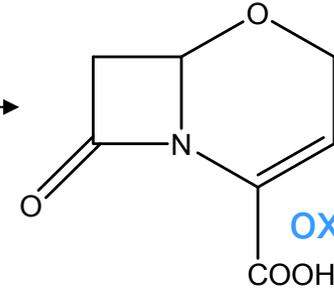
céphème  
céphalosporines



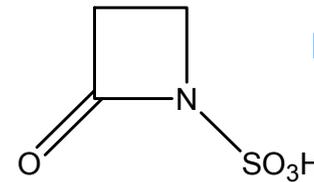
clavame  
inhibiteurs



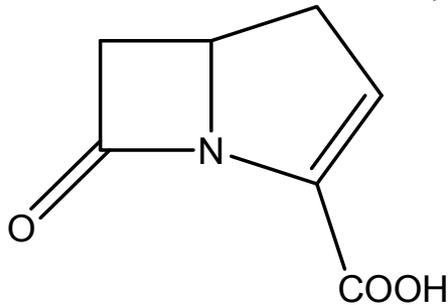
oxacéphème



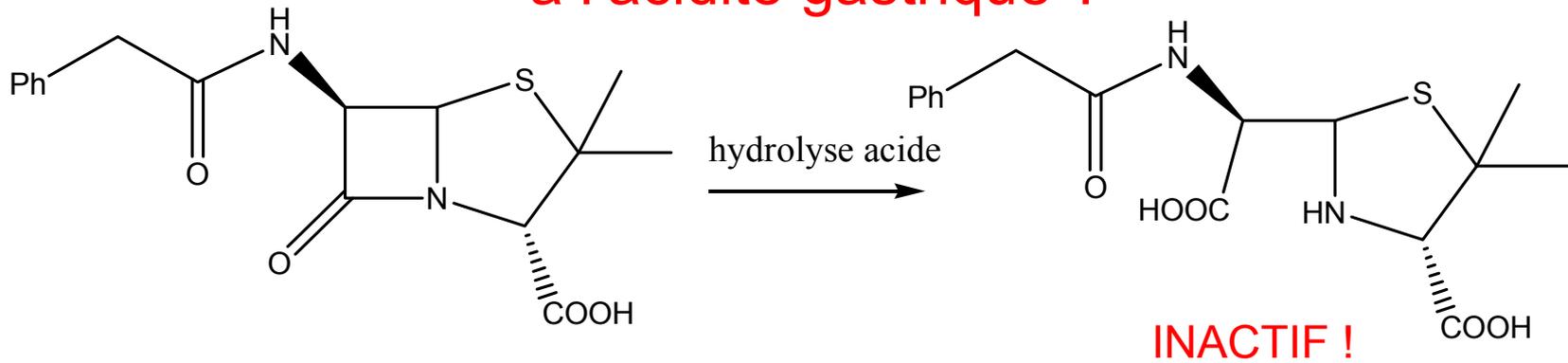
monobactame



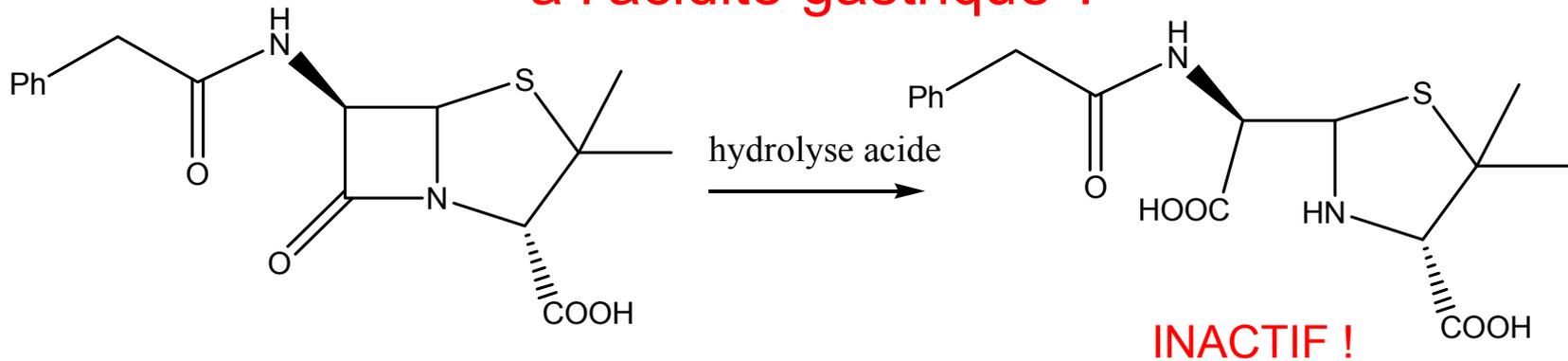
carbapénème



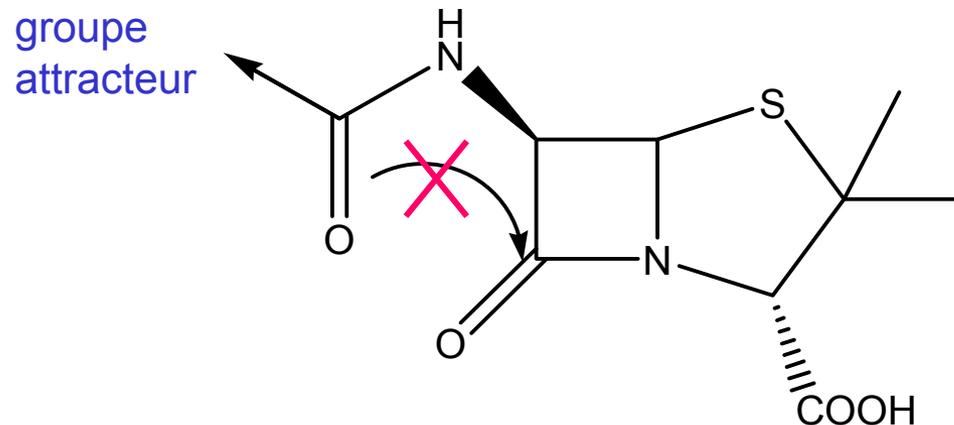
# 1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



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

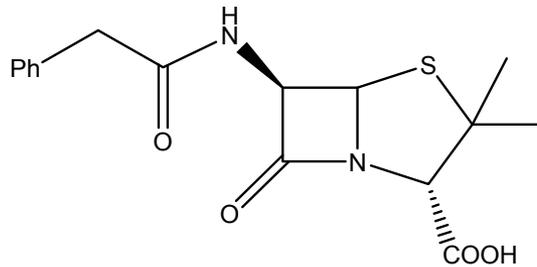


⇒ modifications de la chaîne latérale

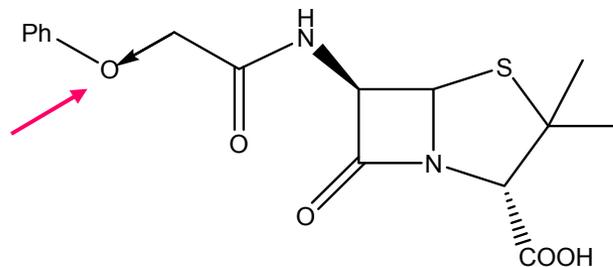


# Dérivés acido-stables de la pénicilline G

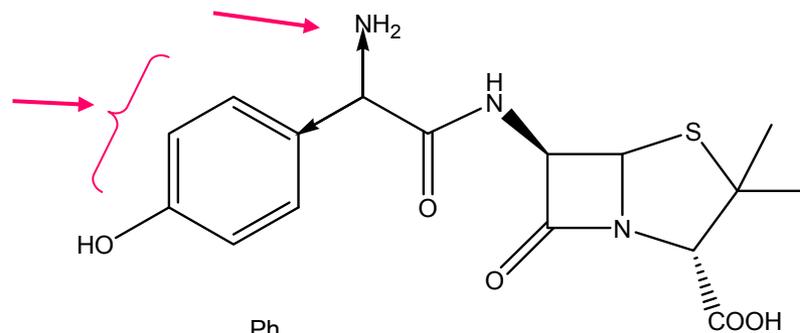
*Pénicilline G*



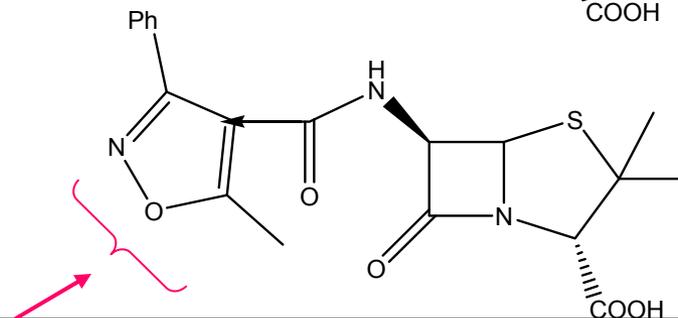
*Pénicilline V*



*Amoxicilline*



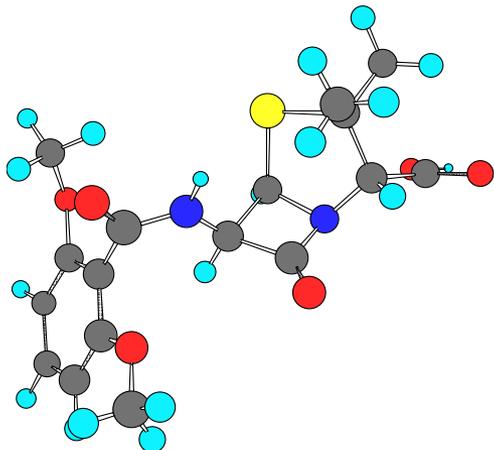
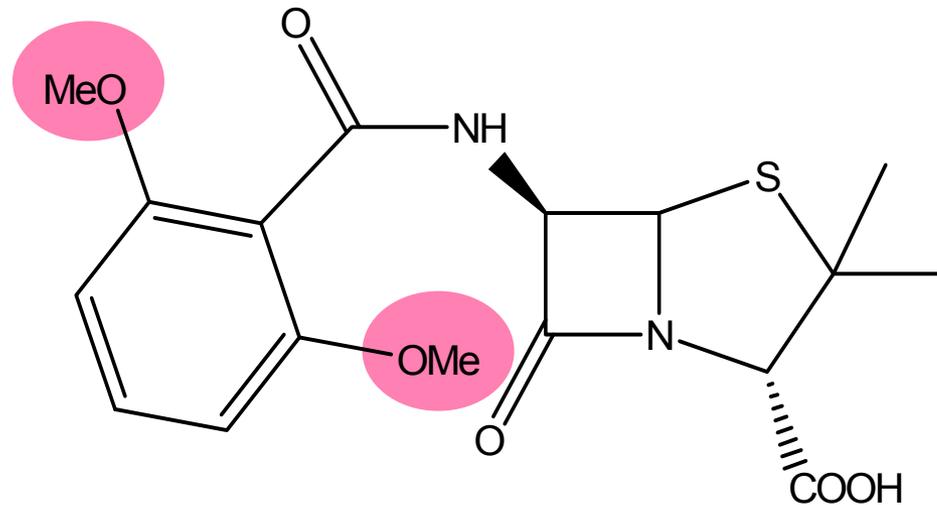
*Oxacilline*



## 2. Comment résister aux $\beta$ -lactamases ?

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

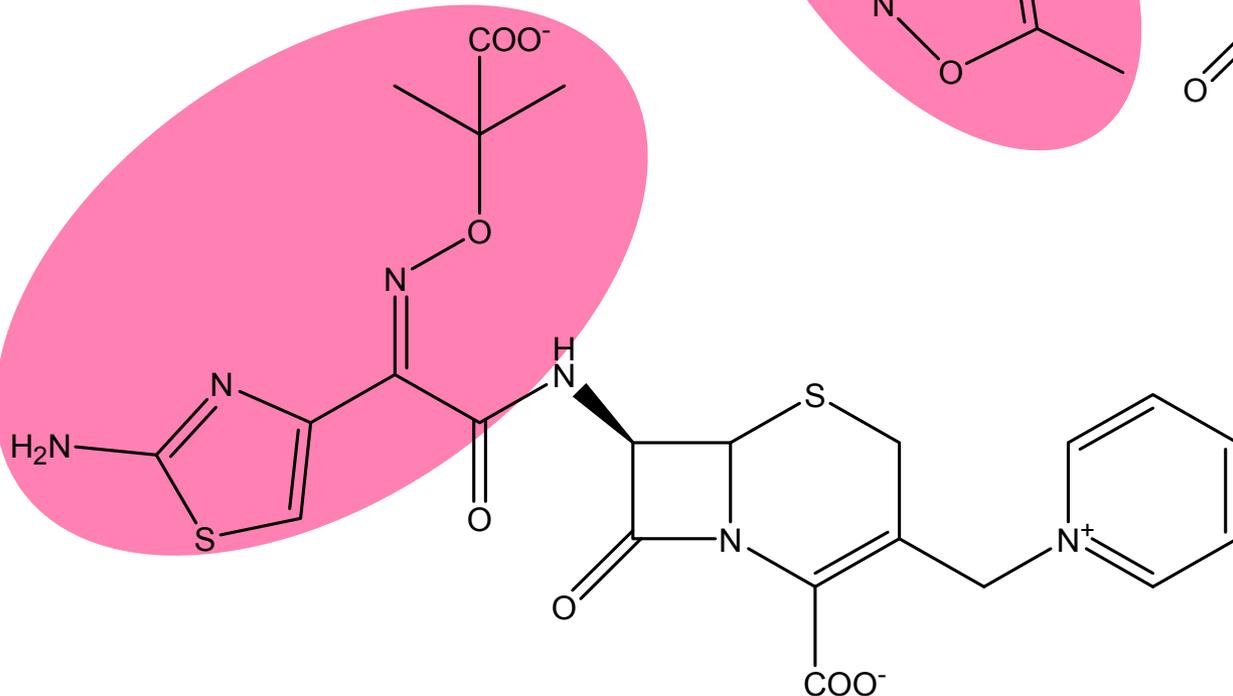
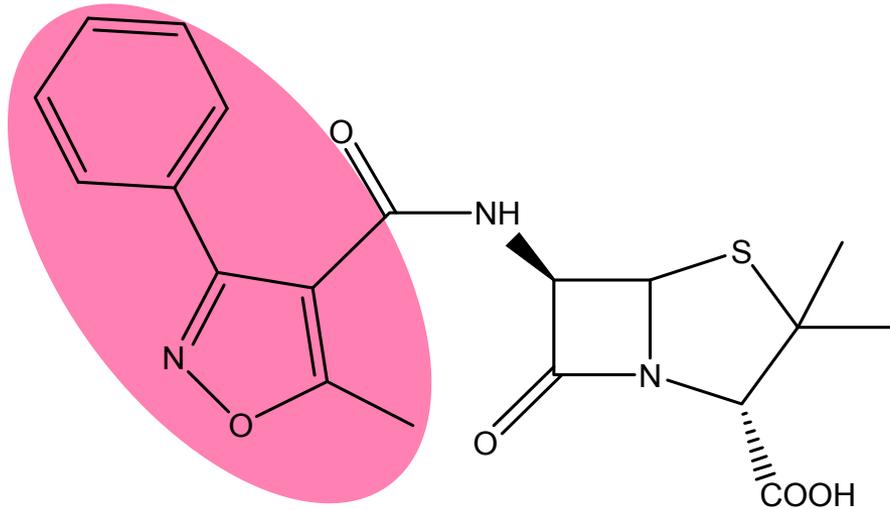
*Méthicilline*



## 2. Comment résister aux $\beta$ -lactamases ?

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

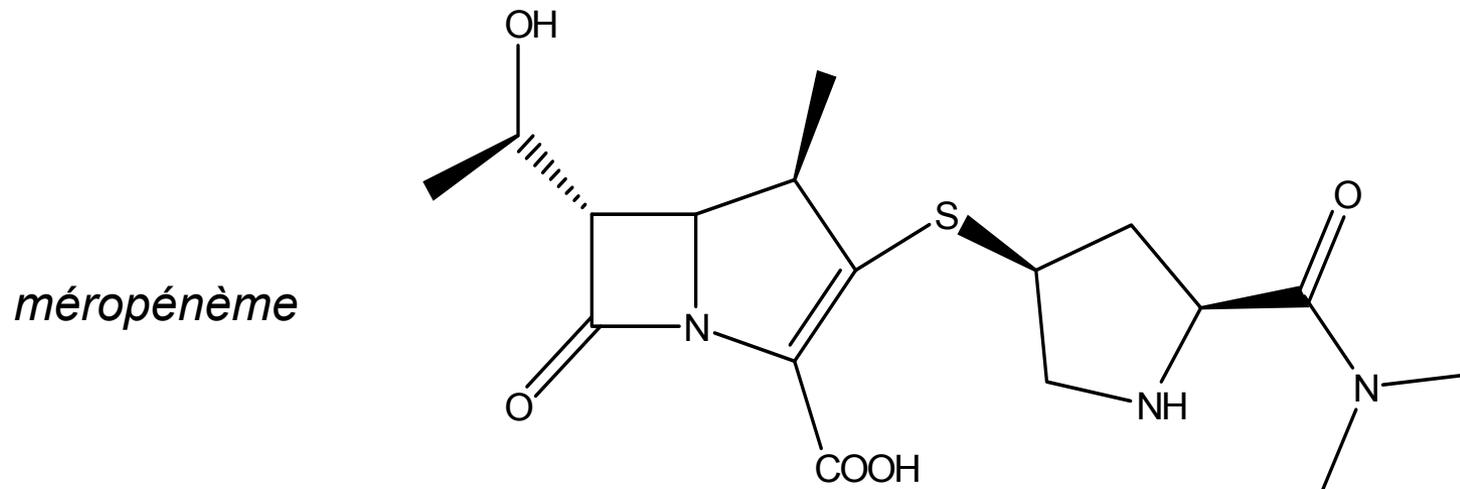
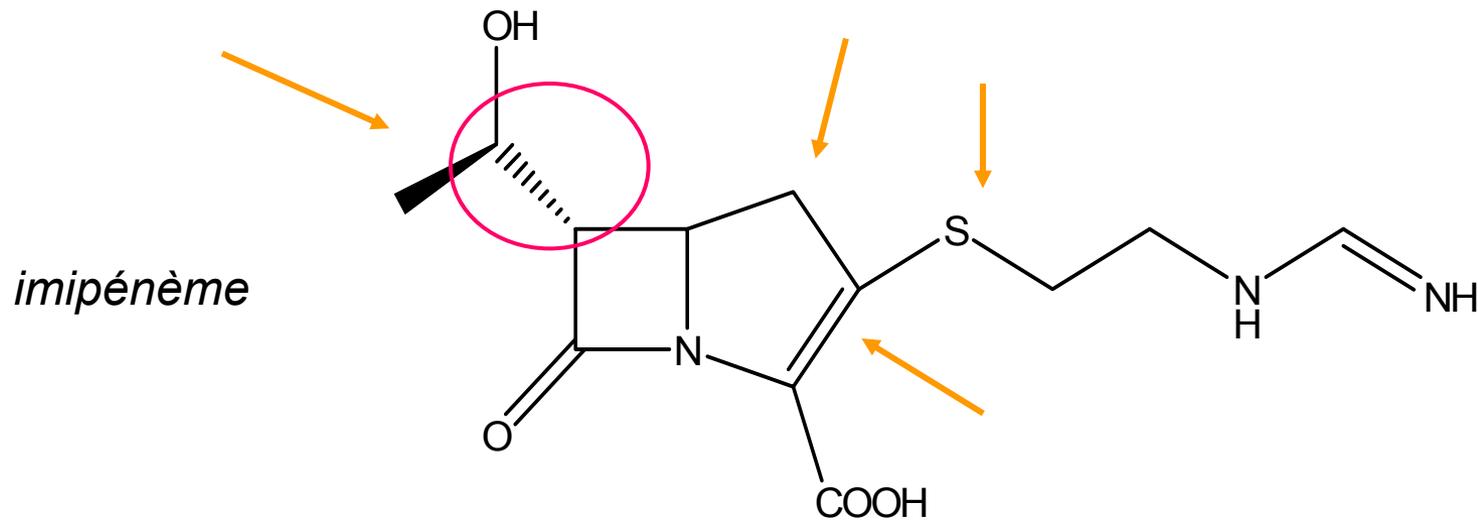
Oxacilline



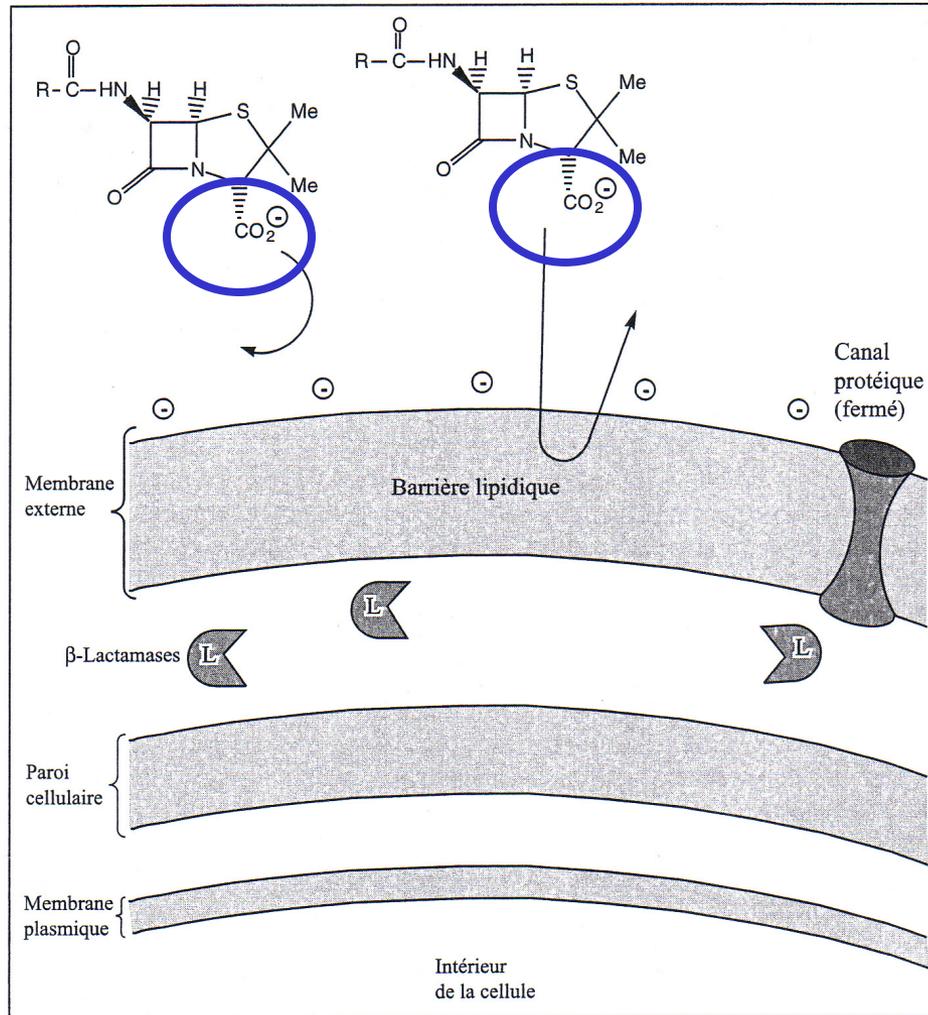
Céftazidime

## 2. Comment résister aux $\beta$ -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

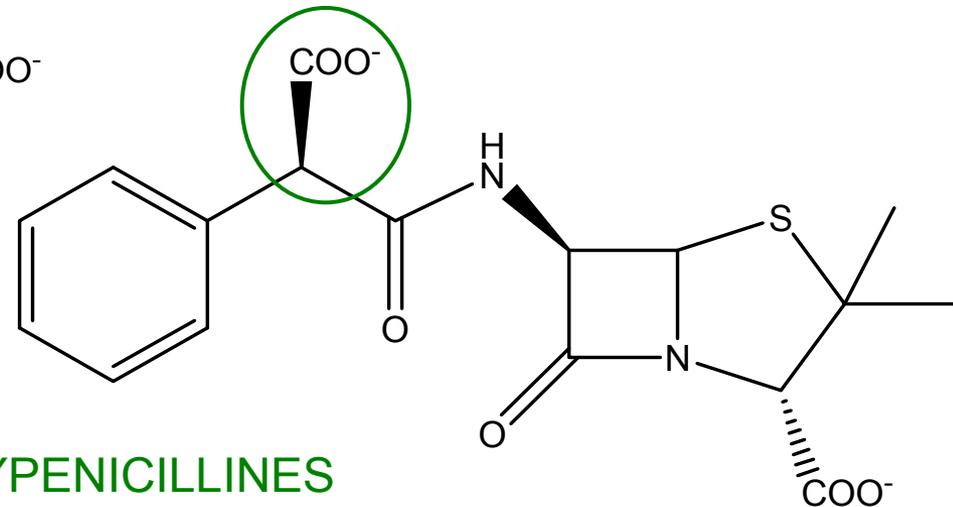
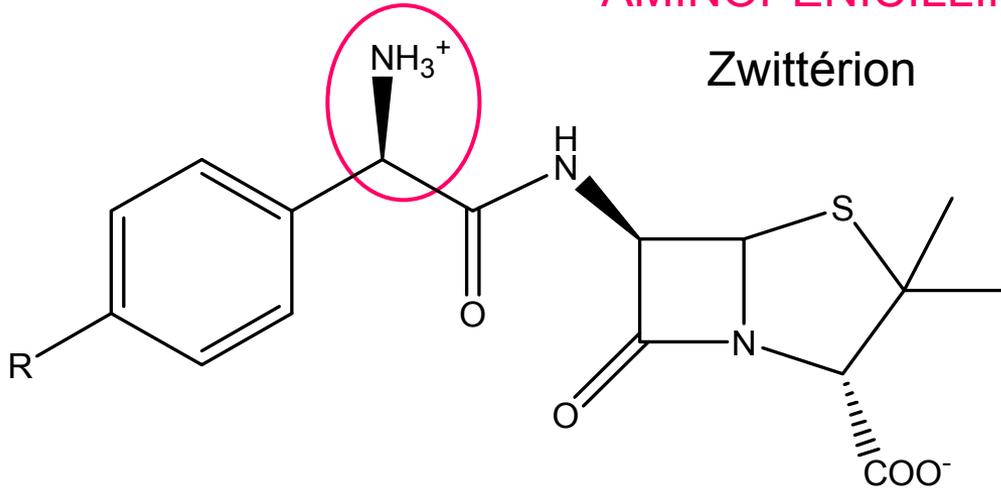
⇒ Modification de la chaîne latérale

## AMINOPENICILLINES

Zwittérion

*Ampicilline* :  $R = H$

*Amoxicilline* :  $R = OH$

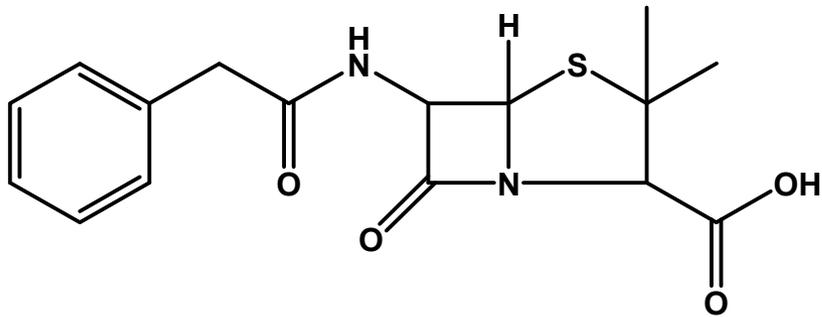


## CARBOXYPENICILLINES

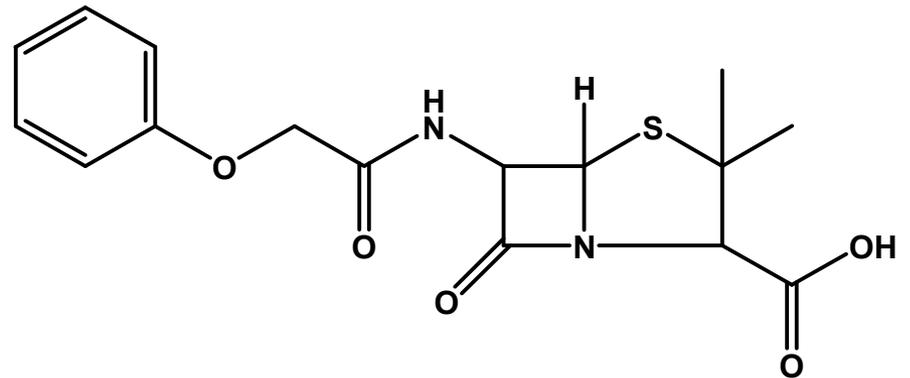
*Carbénicilline* : di-anion

# Pénicillines: principales structures en bref

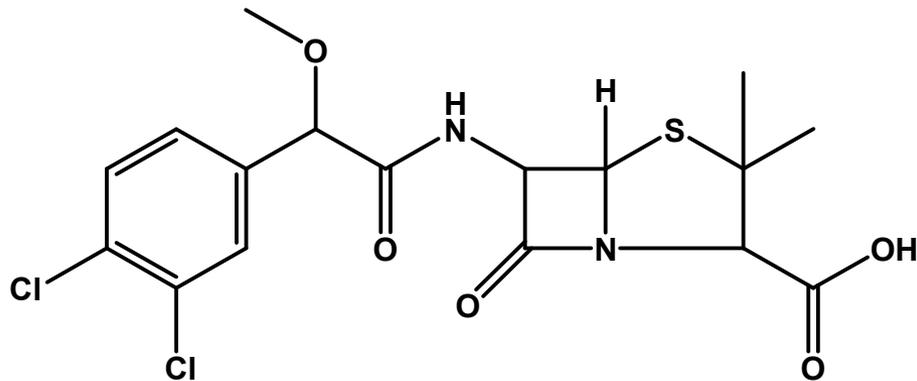
Pénicillines à spectre étroit sensibles aux  $\beta$ -lactamases



**penicilline G**



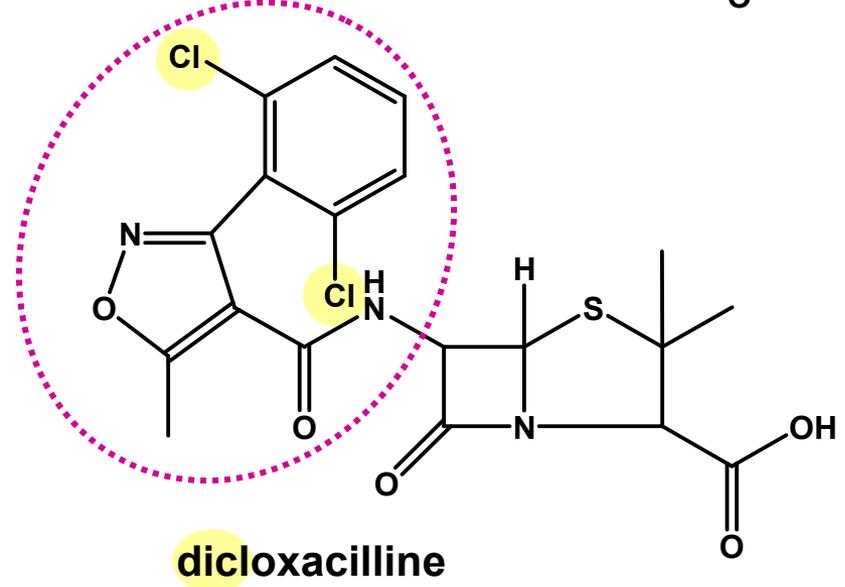
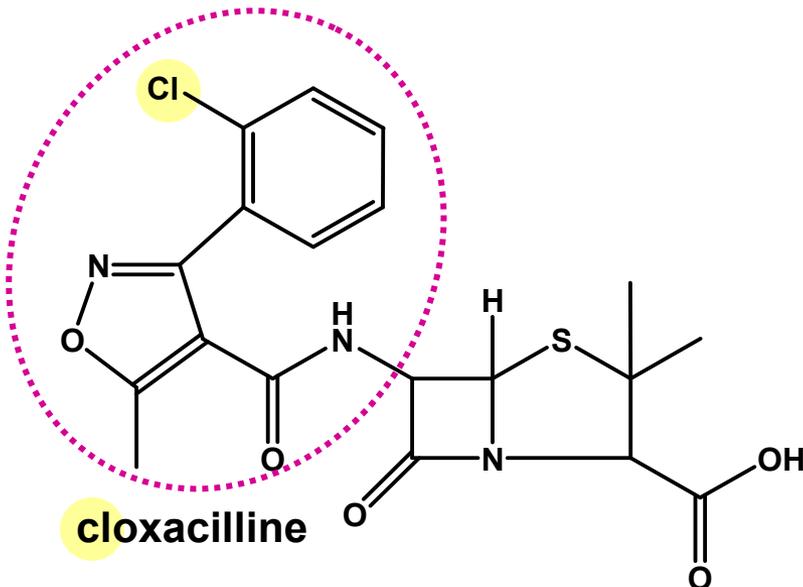
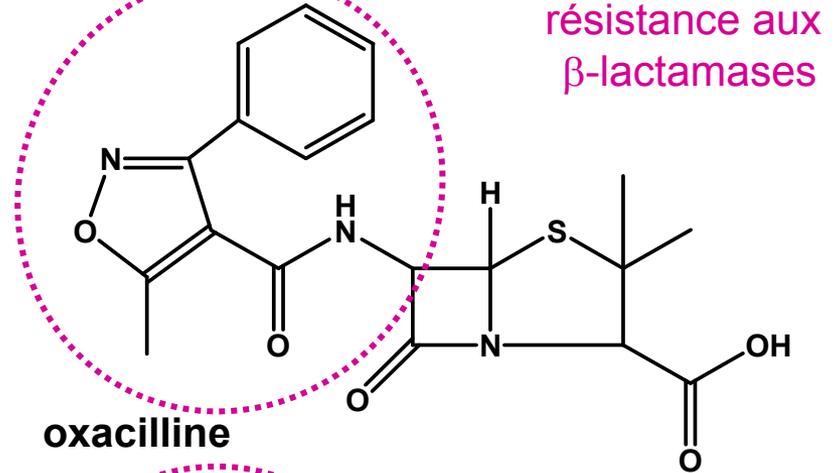
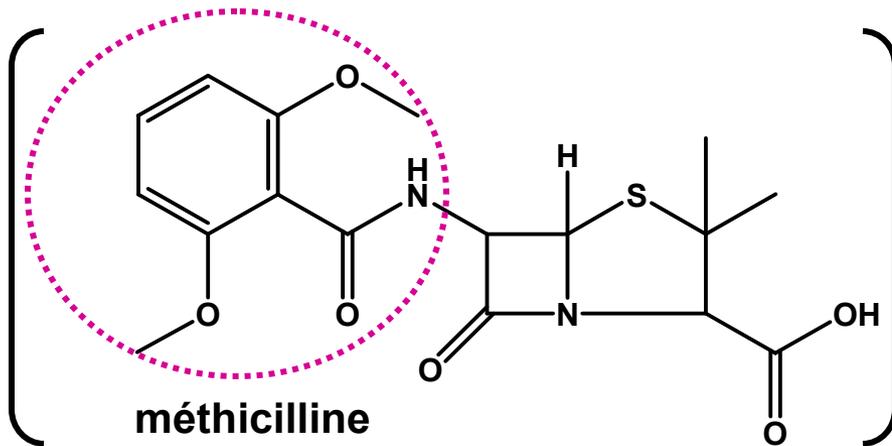
**penicillin V**



**clometocilline**

# Pénicillines: principales structures en bref

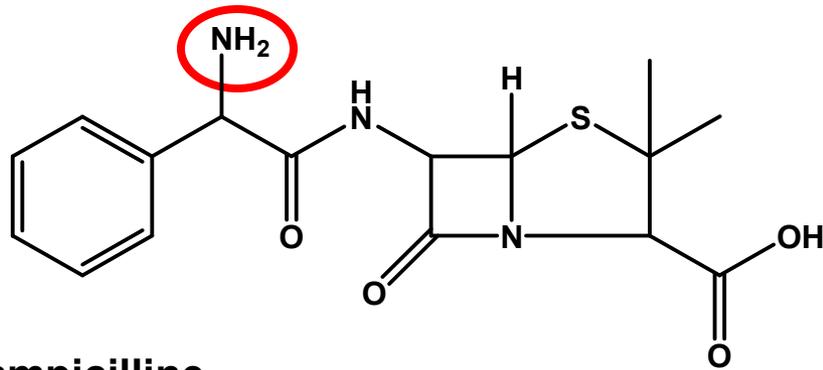
Penicillines résistantes aux  $\beta$ -lactamases  
(isoaxazolympénicillines); spectre étroit



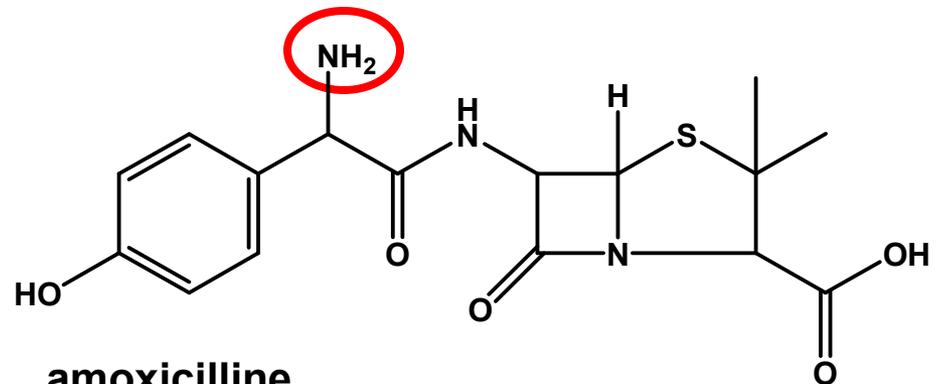
# Pénicillines: principales structures en bref

## Aminopénicillines

[spectre élargi; orales; sensibles aux  $\beta$ -lactamases]



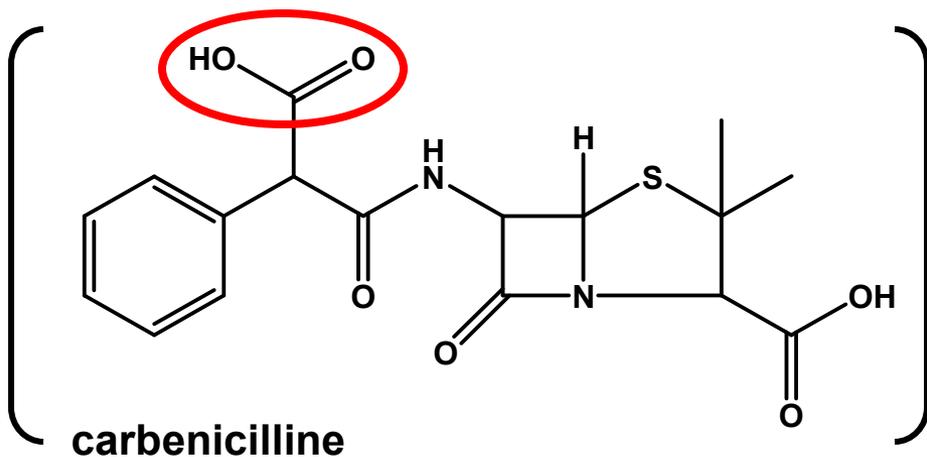
**ampicilline**



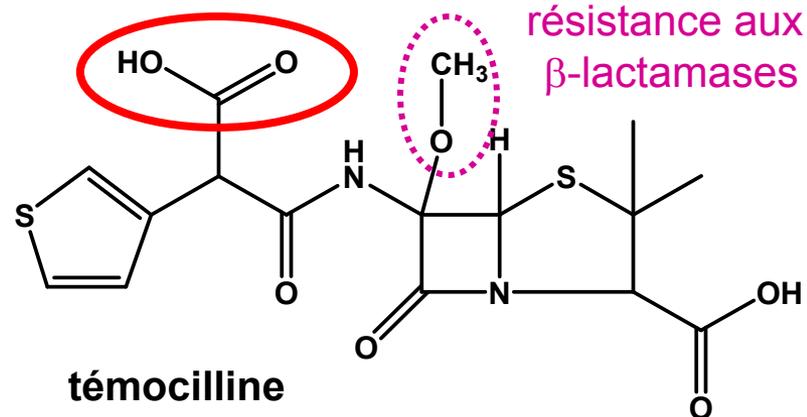
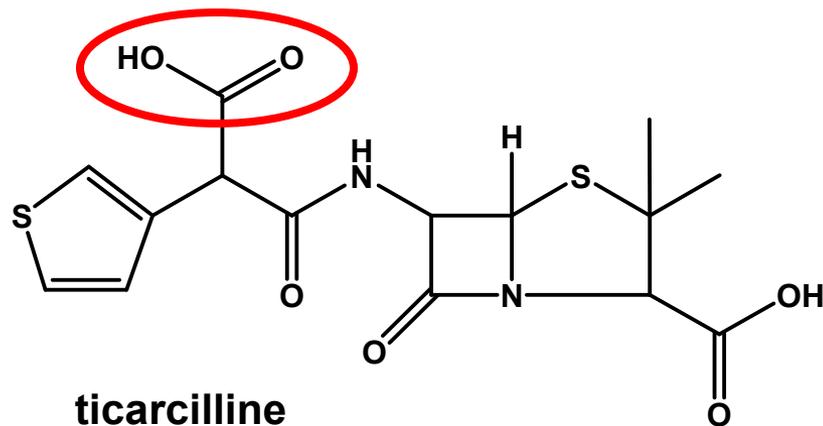
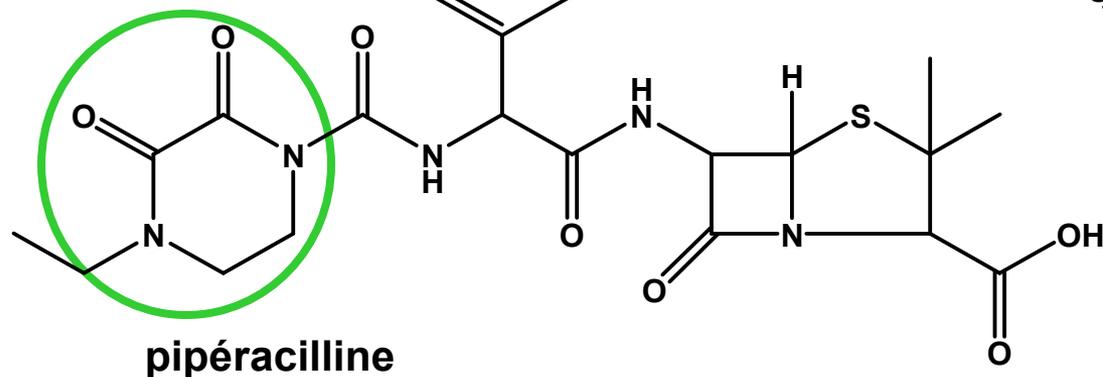
**amoxicilline**

# Pénicillines: principales structures en bref

Penicillines actives sur les Gram(-);  
sensibles aux  $\beta$ -lactamases



Uréidopénicilline,  
passage à travers  
les porines  
de *Pseudomonas*





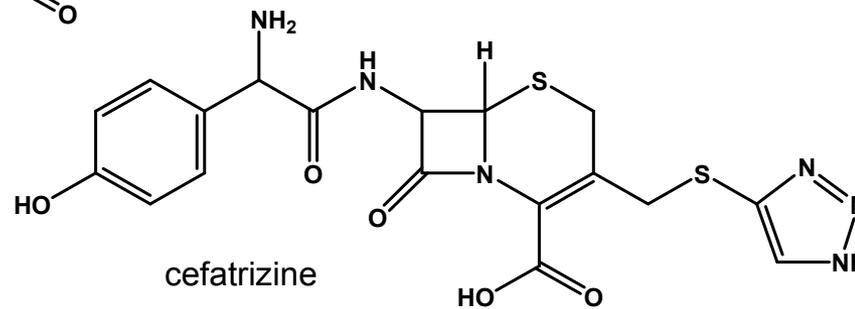
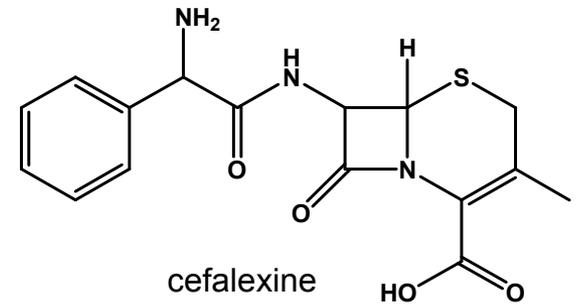
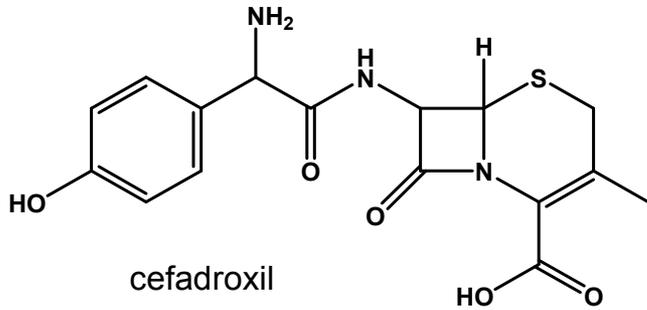
# Pénicillines: propriétés comparatives

| Molécule        | spectre | biodisp. orale | résist. $\beta$ -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  |

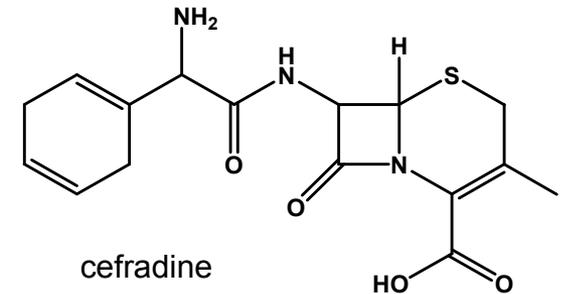
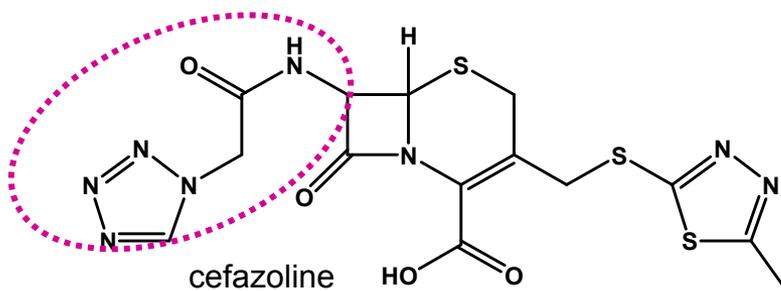
# Céphalosporines : principales structures en bref

Première génération

[orales, Gram-pos: + -- resist. aux  $\beta$ -lactamases]



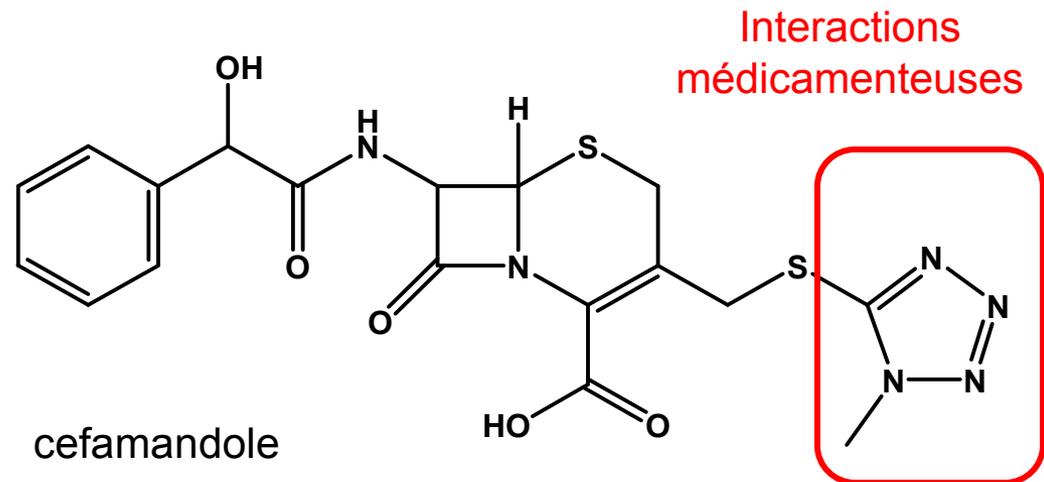
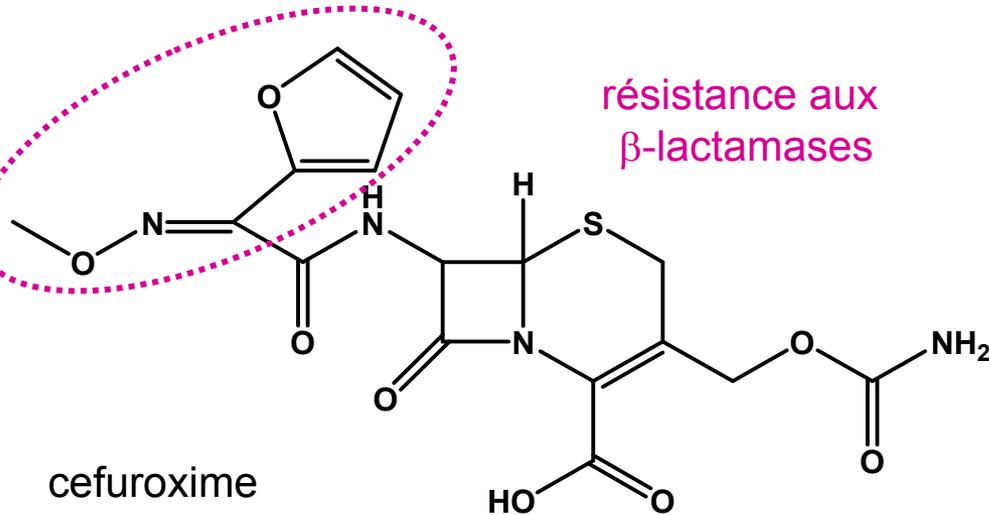
résistance aux  $\beta$ -lactamases



# Céphalosporines : principales structures en bref

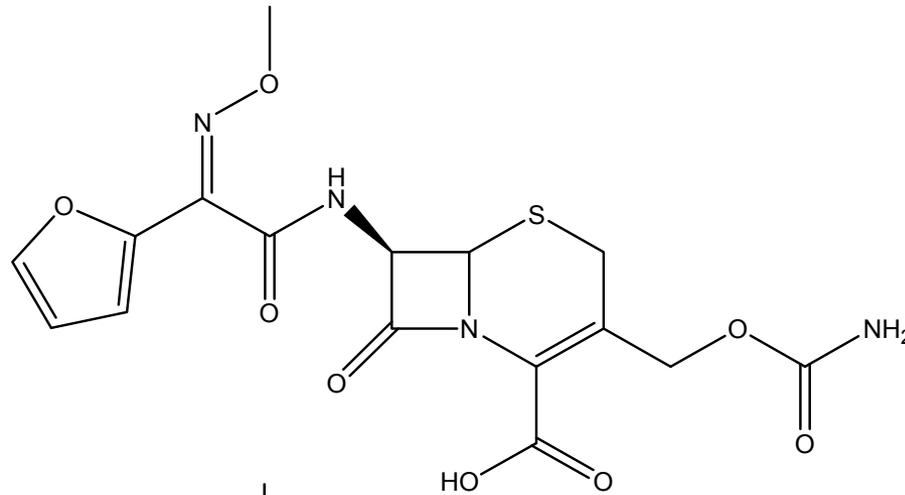
Deuxième génération

[Gram-pos: + -- Gram-neg: +/- -- resist. aux  $\beta$ -lactamases]



# Céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération - prodrogue

Céfuroxime  
(2<sup>e</sup> génération)

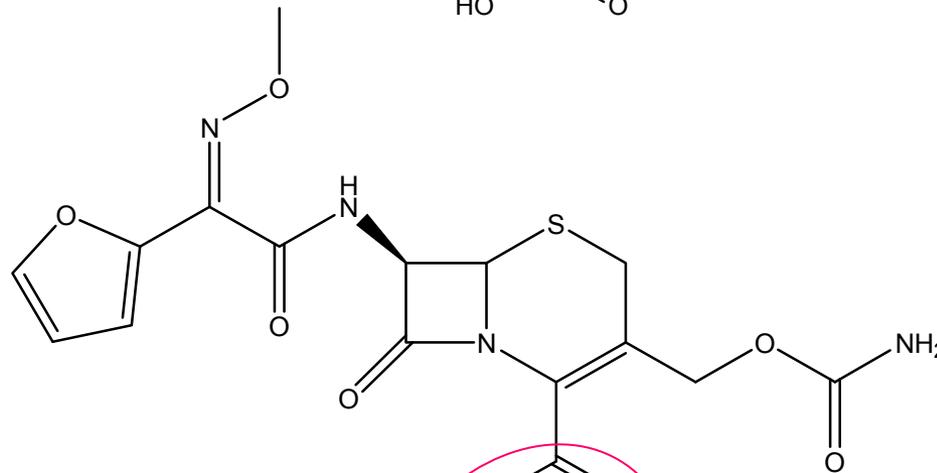


Injectable

**PRO-DROGUE**

=

Céfuroxime-axétil



Voie orale

ester qui masque la fonction acide :  
**meilleure absorption intestinale**

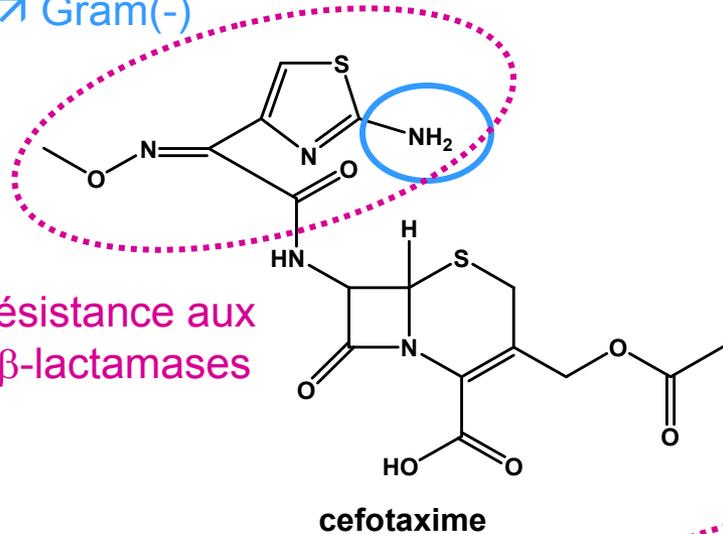
ester métabolisé par l'homme

# Céphalosporines : principales structures en bref

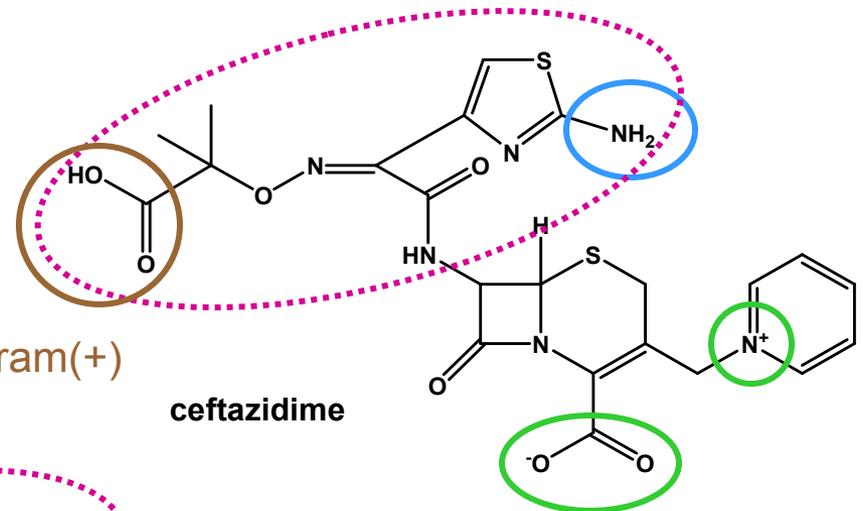
Troisième génération

[Gram-neg: ++ -- résistantes aux  $\beta$ -lactamases]

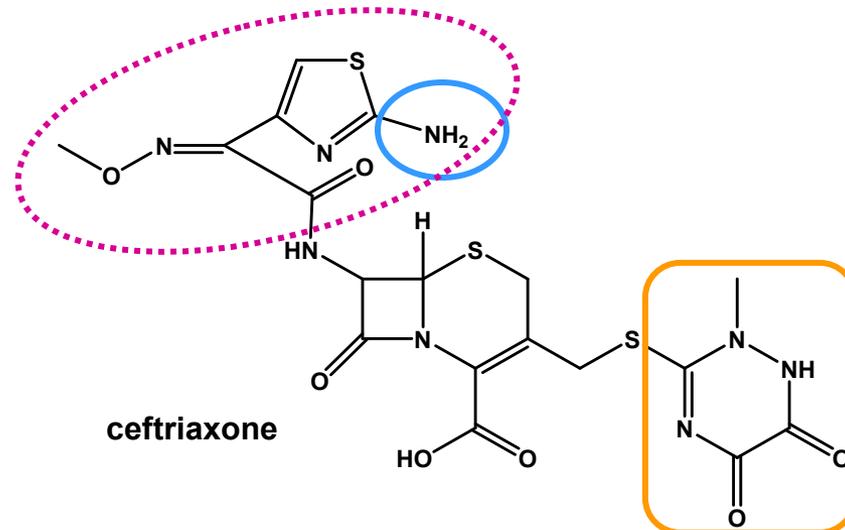
↗ Gram(-)



↘ Gram(+)



zwitterion,  
passage à travers  
les porines  
de *Pseudomonas*



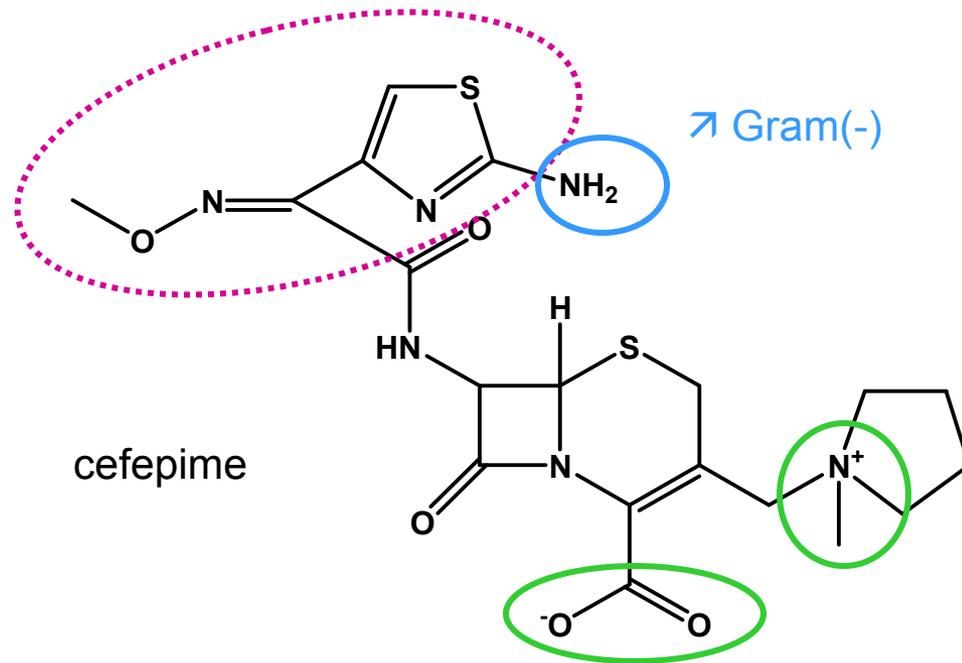
liaison aux prot.;  
longue demi-vie

# Céphalosporines : principales structures en bref

Quatrième génération

[Gram-neg: ++ -- Gram-pos: + ; résistantes aux  $\beta$ -lactamases]

résistance aux  
 $\beta$ -lactamases





# Céphalosporines : propriétés comparatives

| Molécule      | activité Gram (+) | résist. $\beta$ -lactam. | activité Gram (-) |  |
|---------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--|
| Céfazoline    | +                 | +                        | non               |  |
| Céfuroxime    | +                 | ++                       | faible            |  |
| Céfotaxime    | +                 | bonne                    | oui               |  |
| Ceftriaxone * | +                 | bonne                    | oui               |  |
| Ceftazidime   | insuffis.         | très bonne **            | oui (Ps.)         |  |
| Céfépime      | moyenne           | très bonne *             | oui (Ps.)         |  |

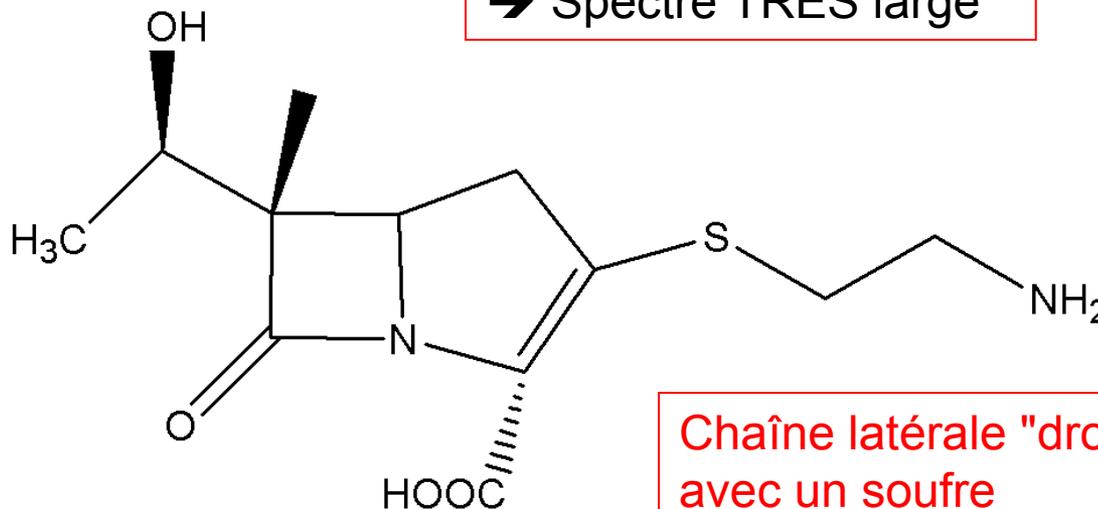
\* longue durée de vie

\*\* **sensible aux  $\beta$ -lactamases à spectre élargi**

# Carbapénèmes : pharmacochimie

Pas de chaîne latérale "gauche" (et présence d'un méthyle dans les dérivés actuels)  
→ résist. aux  $\beta$ -lactamases

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

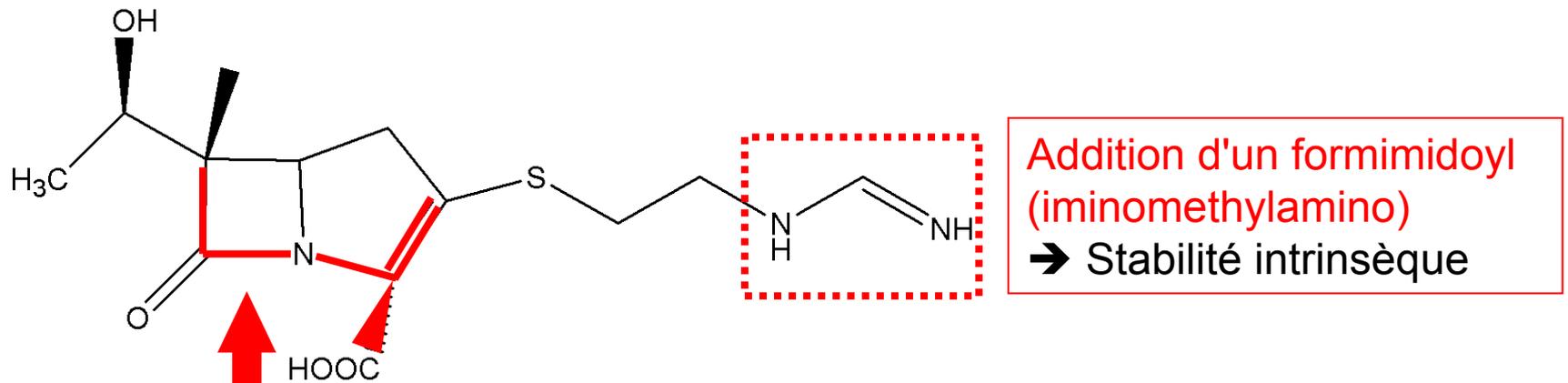


pharmacophore quasi-classique

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

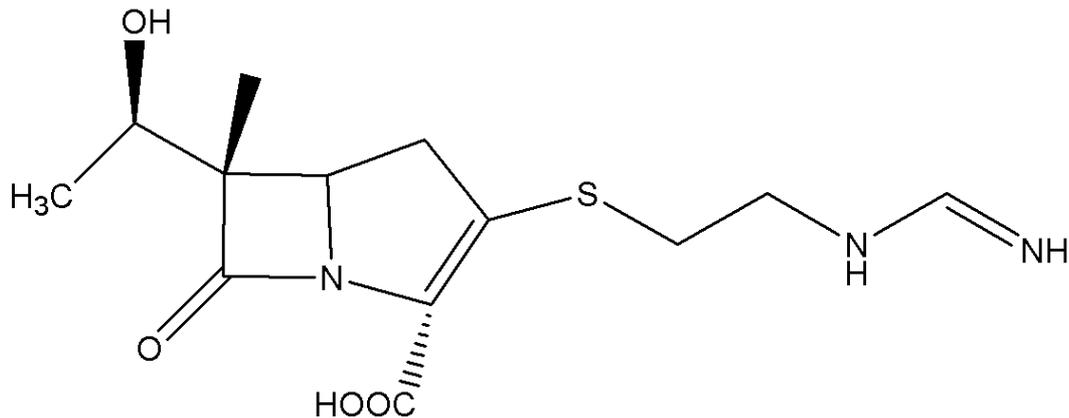


Addition d'un formimidoyl  
(iminométhylamino)  
→ Stabilité intrinsèque

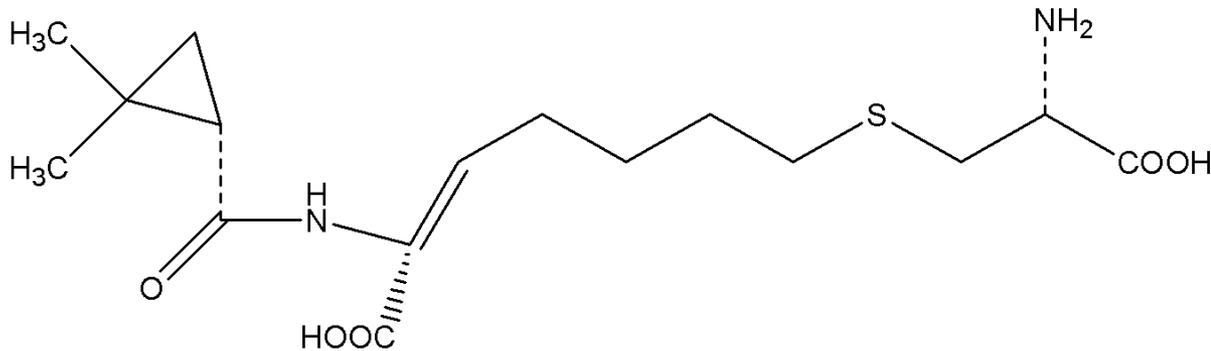
Mais l'imipénème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE rénale !!

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

# Carbapénèmes : imipénème + cilastatine



imipenème



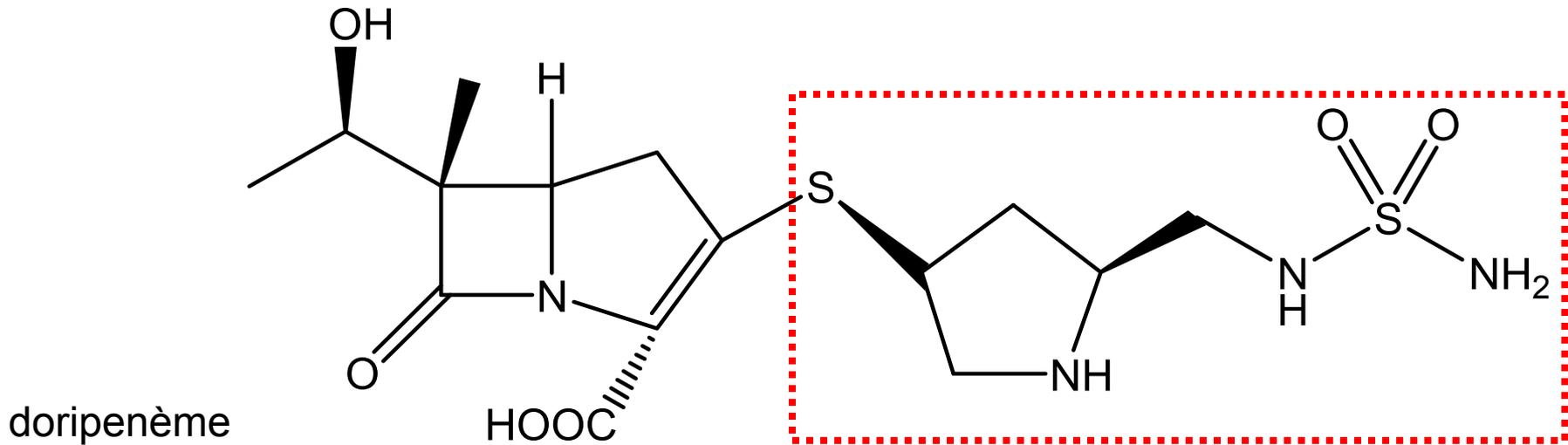
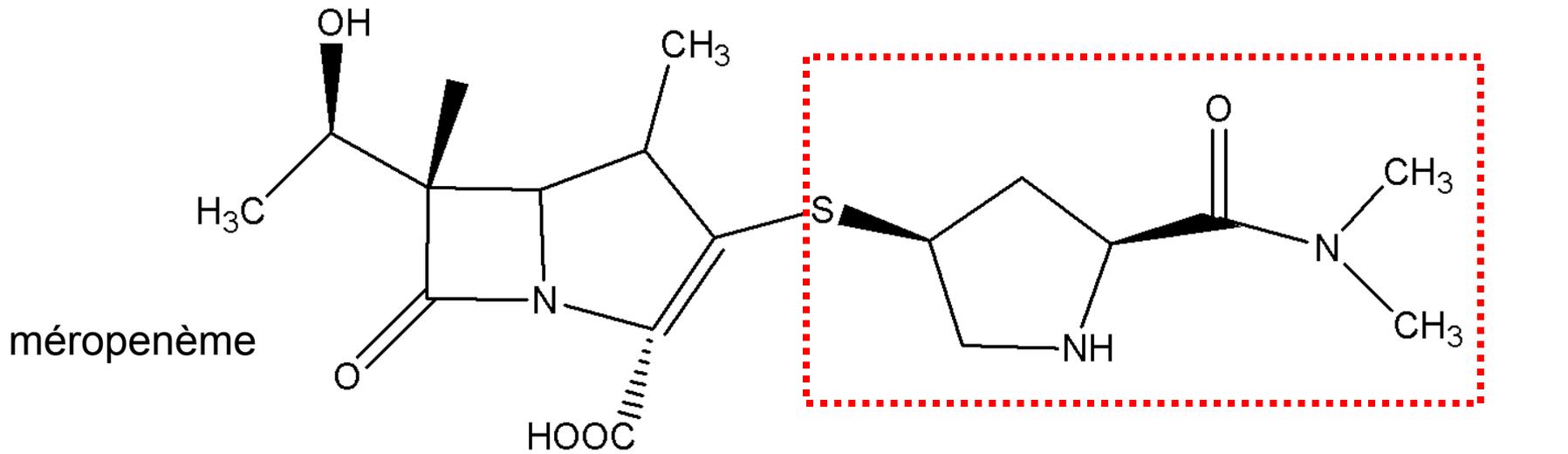
cilastatine

Inhibiteur de déhydropeptidase

imipenème + cilastatine = TIENAM ®

# Carbapénèmes : de l'imipénème au méropénème

résistance à la déhydropeptidase par encombrement stérique



# Carbapénèmes : propriétés comparatives

## Spectre:

Gram(-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*  
résistants aux  $\beta$ -lactamases, sensibles aux carbapénémases

## Résistance:

Imipénème: répression des porines

Méropénème/doripénème: efflux actif

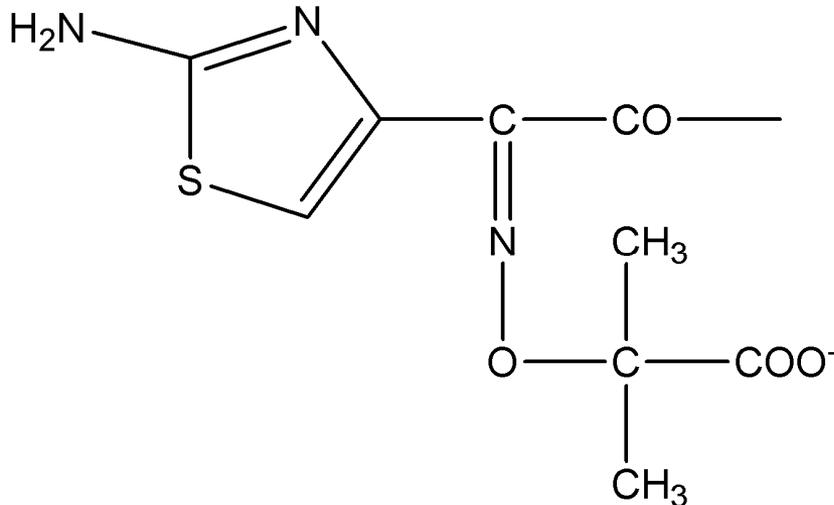
## Pharmacocinétique

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

Non résorbés par voie orale

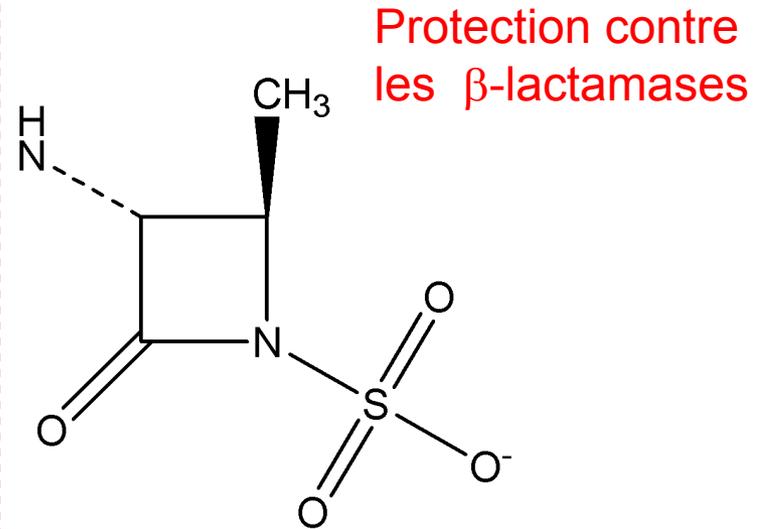
# Monobactames : pharmacochimie

activité Gram (-)



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

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



Protection contre  
les  $\beta$ -lactamases

Le pharmacophore  
de base...

Aztréonam

# Monobactames : propriétés générales

## Spectre:

Gram(-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*  
résistants aux  $\beta$ -lactamases conventionnelles

## Résistance:

$\beta$ -lactamases à spectre étendu

## Pharmacocinétique:

Demi-vie courte

Non résorbés par voie orale



# Les $\beta$ -lactames : pharmacocinétique

## Absorption:

Généralement, mauvaise absorption orale mais

- prodrogues
- zwitterions

Moments de prise pour les  $\beta$ -lactames orales

| Hors des repas  | Juste après le repas | Pendant les repas   |
|-----------------|----------------------|---|
| flucloxacilline | cefuroxime axetil    | penicilline V<br>amoxicilline/ac. clav.*<br>clométocilline<br><br>ceflalexine<br>cefadroxil<br>cefactor |

\* Intolérance digestive !



# Les $\beta$ -lactames : pharmacocinétique

## Distribution:

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

Liaison aux protéines variable (~ 50 % en général)

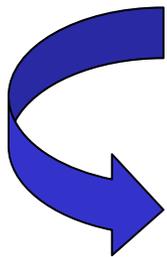
## Élimination:

Élimination généralement rénale

métabolisme hépatique dans certains cas (ceftriaxone, cefotaxime)

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

↳ 1 X/Jour



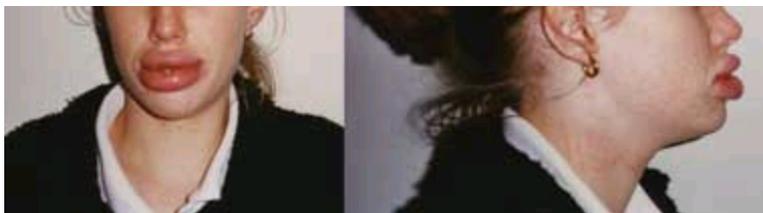
Antibiotiques temps-dépendants;  
administrations répétées à intervalles réguliers



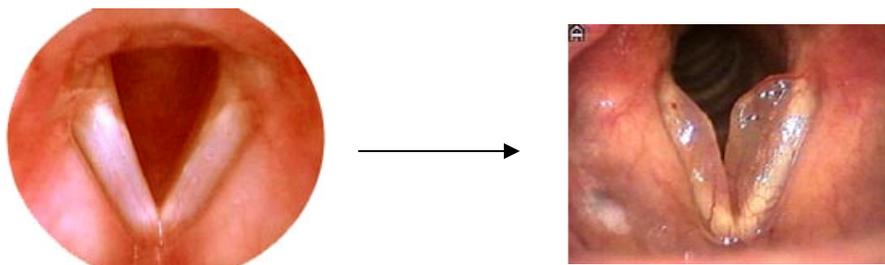
# Les $\beta$ -lactames : effets secondaires

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 $\beta$ -lactames : effets secondaires

Diarrhée et risque de 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)

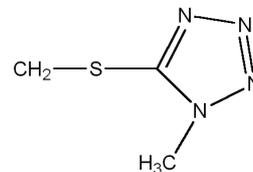
Convulsions

Si administrations de fortes doses et perméabilité élevée de la BHE

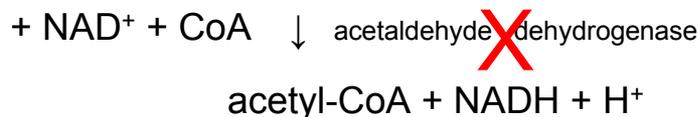


# Les $\beta$ -lactames : effets secondaires

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



→ effet "Antabuse" : accumulation d'acétaldéhyde 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 $\beta$ -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.

+ risque global lié aux modifications de flore intestinale

## + allopurinol :

risque de rash en association avec les aminopénicillines



# Les $\beta$ -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.  $\beta$ -lactamases), céphalosporines de 2ème génér.
- Pharyngite [streptocoque  $\beta$ -hémolytique]  
penicilline V
- Infections de la peau et des tissus mous [staphylocoques]  
isoaxazoylpenicillines (résistantes aux  $\beta$ -lactamases)
- Infections urinaires [*E. coli*]  
aminopénicillines
- Prophylaxie (milieu hospitalier)  
céphalosporine 1ère génér; aminopénicilline pour endocardite d'Osler



# Les $\beta$ -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.

## Et au Bénin...

*Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes*

| DESIGNATION (DCI) | VOIE D'ADMINISTRATION | D'UTILISATION    |     |    |     |     |     | SPECIALITES |
|-------------------|-----------------------|------------------|-----|----|-----|-----|-----|-------------|
| DESIGNATION       | FORMES ET DOSAGES     | Zones Sanitaires |     |    |     |     |     | SPECIALITES |
|                   |                       | CNHU             | CHD | HZ | CSC | CSA | UVS |             |

Centre National Hospitalier Universitaire

Centre Hospitalier Départemental

Hôpital de Zone

Centre de Santé Commune

Centre de Santé d'Arrondissement

Unité Villageoise de Santé

## Et au Bénin...

| <i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i> |      |                                  |   |                  |     |       |      |     |      |                              |
|--|------|----------------------------------|---|------------------|-----|-------|------|-----|------|------------------------------|
| DESIGNATION (DCI)  |      |                                  | VOIE D'ADMINISTRATION   | D'UTILISATION    |     |       |      |     |      |                              |
| DESIGNATION  |      |                                  | FORMES ET DOSAGES   | Zones Sanitaires |     |       |      |     |      | SPECIALITES                  |
|  |      |                                  |   | CNHU             | CHD | HZ    | CSC  | CSA | UVS  |                              |
| <b>6.1.1. Pénicillines</b>   |      |                                  |   |                  |     |       |      |     |      |                              |
| 6.1.   | 1.1. | Ampicilline                      | 500 mg inj<br>1000 mg inj   | x                | x   | x     | x    | x   | x(F) | Totapen                      |
| 6.1.   | 1.2. | Amoxicilline                     | 125 mg et 250 mg/5mg susp. buv<br>500 mg comp sécable/ gélule<br>1000 mg inj                            | x                | x   | x     | x    | x   | x(F) | Clamoxyl , hiconcil          |
| 6.1.   | 1.3  | Amoxicilline+ Acide Clavulanique | 500mg / 62,5 mg comp<br>1g/ 200mg inj<br>500mg / 50 mg inj<br>1g / 125 mg sirop<br>100mg /12,5 mg sirop | x                | x   | x     | x(D) | x   |      | Augmentin, curam             |
| 6.1.   | 1.4  | Benzathine-benzyl pénicilline    | 2400000 UI inj  | x                | x   | x(CD) | x    | x   |      | Extencilline; retarpen       |
| 6.1.   | 1.5  | Benzyl pénicilline (Péni G)      | 1000000 UI inj<br>5000000 UI inj  | x                | x   | x     | x    | x   |      | Pénicilline G. Bipénicilline |
| 6.1.   | 1.6  | Cloxacilline                     | 250 mg comp<br>500 mg comp<br>500 mg inj<br>1000 mg inj   | x                | x   | x(D)  | x    | -   |      | Orbénine                     |
| 6.1.   | 1.7  | Phénoxyéthylpénicilline          | 250 mg comp<br>125mg / 5ml suspension buvable<br>500mg inj  | x                | x   | x     | x    | X   |      | Oспен, Oracilline            |
| 6.1.   | 1.8  | Procaïne-benzylpénicilline       | 4000000 UI inj  | x                | x   | x     | x    | -   |      | Retapen, Pénicilline retard  |

formes "retard" utiles si administration répétée impossible ou difficile

## Et au Bénin...

|      |      |             |                           |   |   |       |      |   |  |                  |  |
|------|------|-------------|---------------------------|---|---|-------|------|---|--|------------------|--|
| 6.1. | 2.13 | Céfuroxime  | 125 mg comp               | x | x | x     | x    |   |  | Cépazine, Zinnat |  |
|      |      |             | 250 mg comp               | x | x | x(D)  | -    | - |  |                  |  |
|      |      |             | 125 mg/ml susp.buv.       | x | x | x(D)  | -    | - |  |                  |  |
| 6.1. | 2.15 | cefazidime  | 250 mg inj                | x | x |       |      |   |  | fortum           |  |
|      |      |             | 500 mg inj                | x | x |       |      |   |  |                  |  |
|      |      |             | 1g inj                    | x | x |       |      |   |  |                  |  |
| 6.1. | 2.16 | ceftriaxone | 500 mg inj et 1000 mg inj | x | x | x     |      |   |  | ROCEPHINE        |  |
| 6.1. | 2.17 | Cefotaxime  | 1000 mg et 2000 mg inj    | x | x | x     |      |   |  | Claforan         |  |
|      |      |             | 100 mg comp. vaginal      | x | x | x(CD) | x(U) | - |  |                  |  |
|      |      |             | 500 mg comp. vaginal      | x | x | x(CD) | x(U) | - |  |                  |  |
|      |      |             | 4% sirop                  | x | x | x     | x    | - |  |                  |  |
|      |      |             | 500 mg/100 ml inj         | x | x | x     | x    | x |  |                  |  |
| 6.1. | 2.18 | imipénème   | 250 mg ; 500 mg inj       | x |   |       |      |   |  | bacur            |  |

# GLYCOPEPTIDES

# Un peu d'histoire ....

~ 1950 :

découverte de la vancomycine  
dans les boues du Mississippi

~ 1985 :

Usage clinique intensif aux USA  
(infections Gram(+)) - décontamination digestive



**Problème:**

- toxicité de la vancomycine due à des impuretés  
➔ amélioration des procédures de purification

~ 1980 :

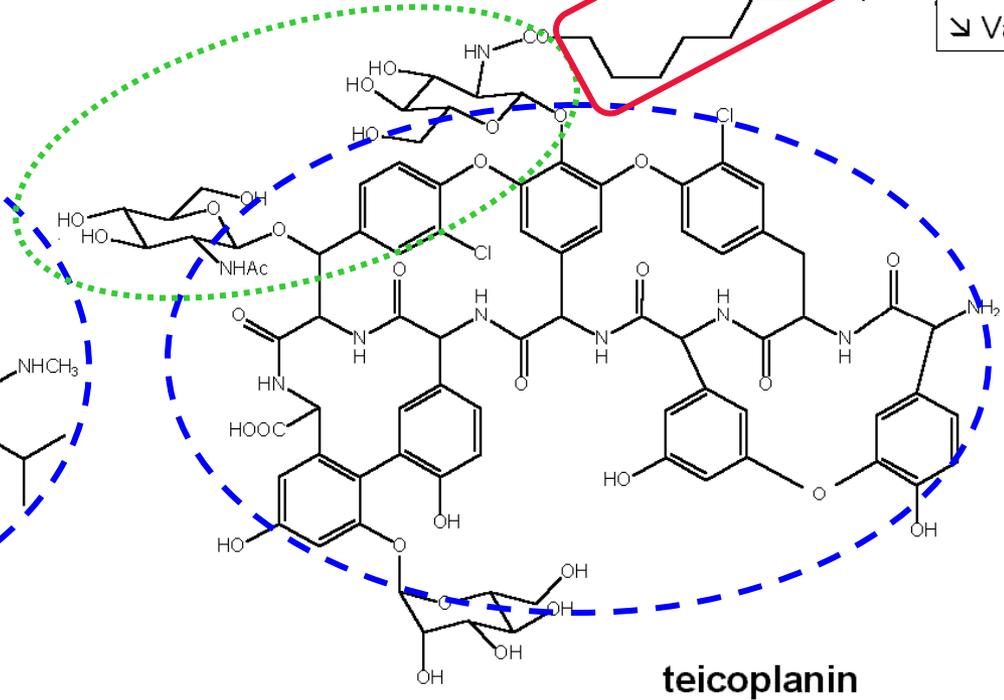
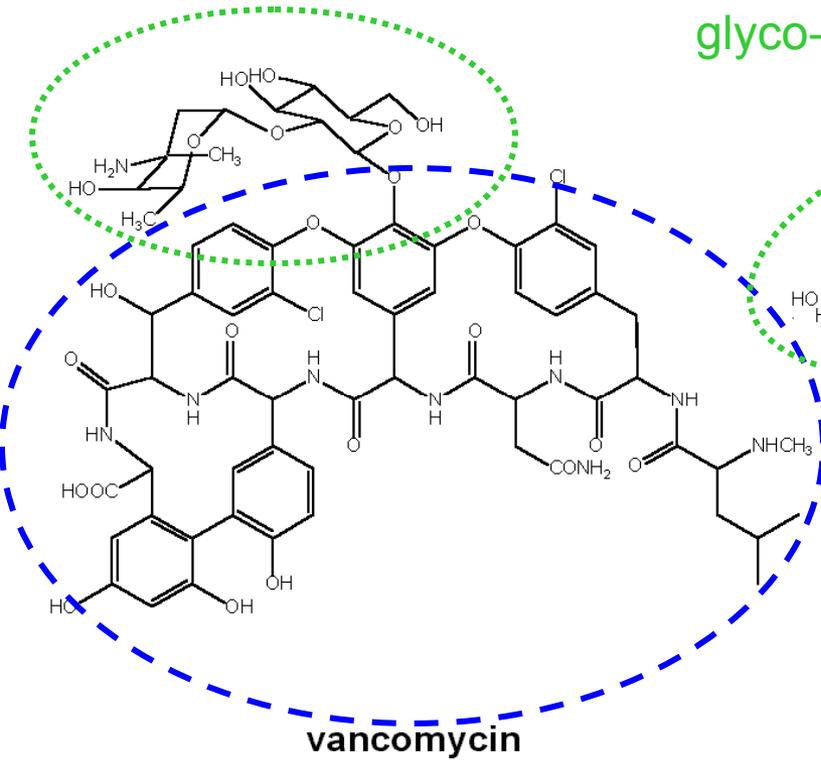
Découverte de la teicoplanine, une autre molécule naturelle avec un meilleur profil pharmacocinétique, utilisée uniquement en Europe

# Structure chimique

chaîne lipophile

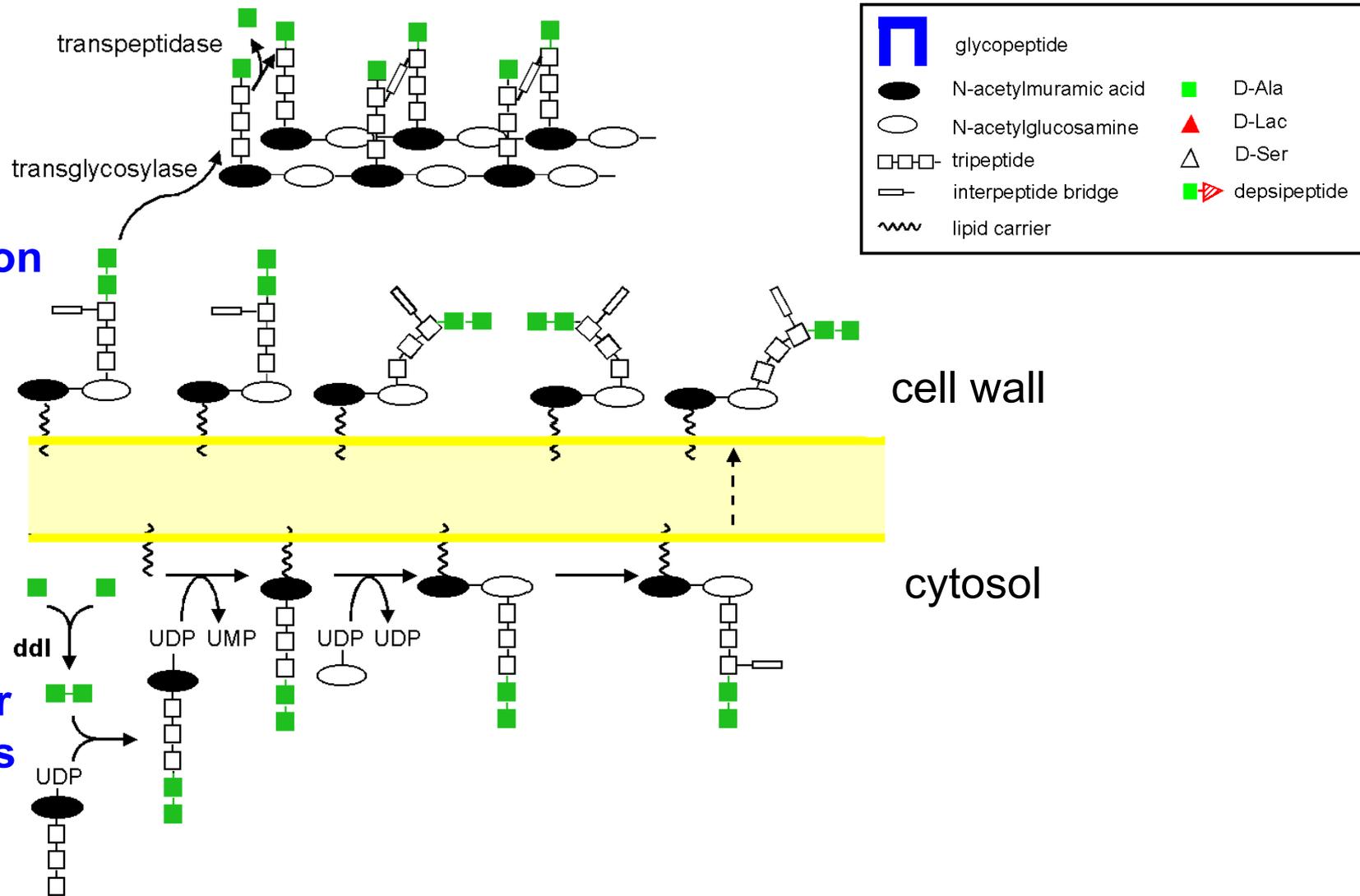
glyco-

**Alkyl:**  
↗ half-life  
↘ VanB induction

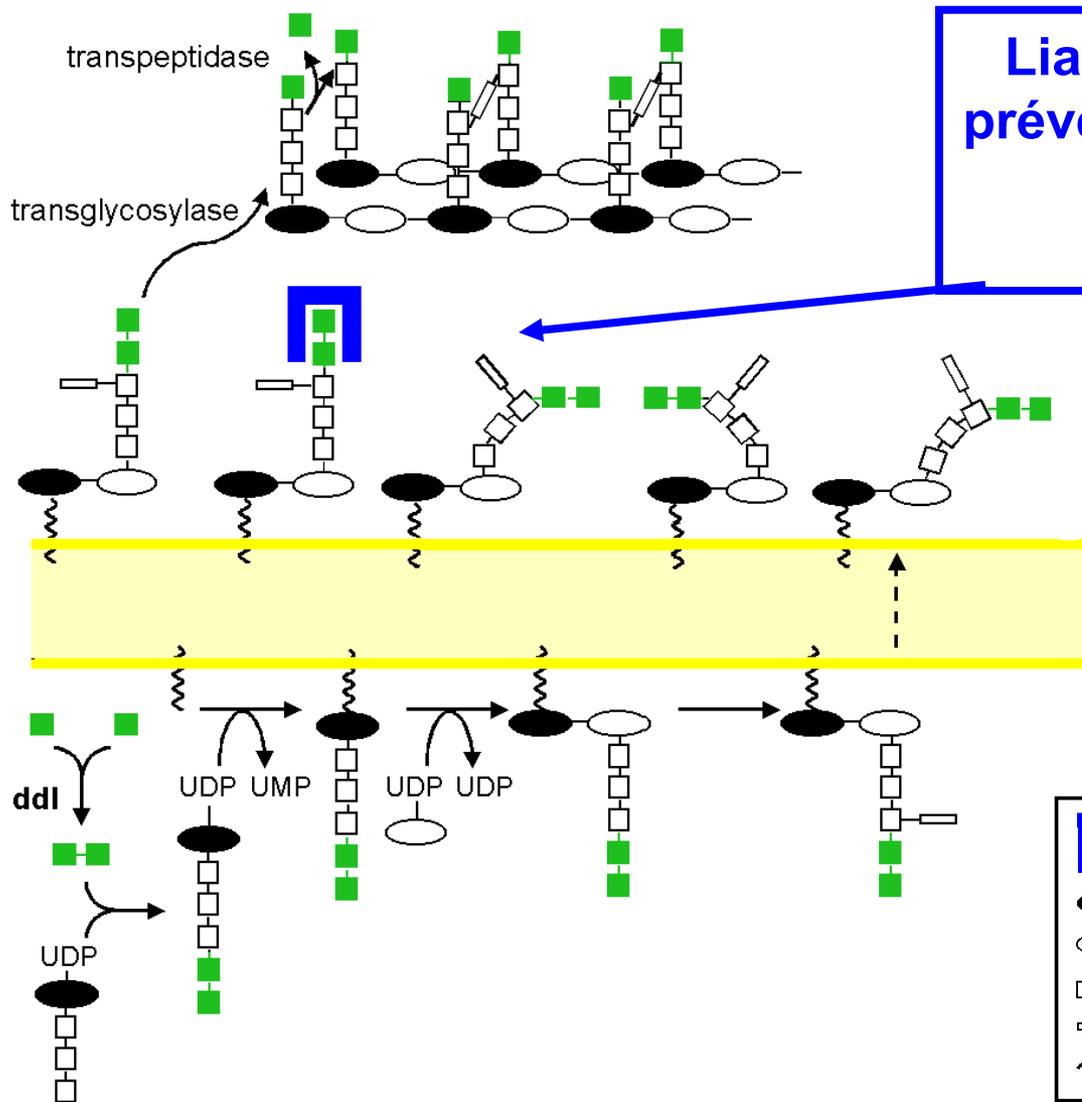


peptide cyclique

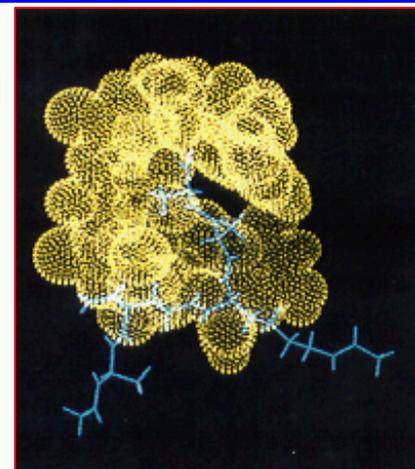
# Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



# Glycopeptides: mode d'action



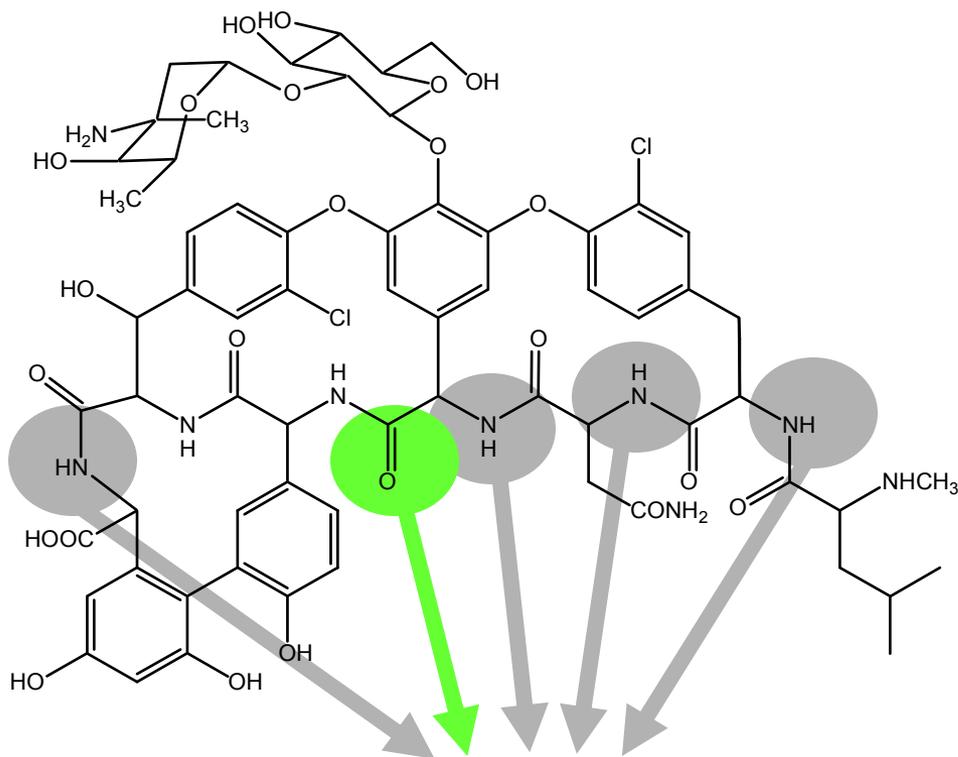
**Liaison au D-Ala-D-ala et  
prévention de la réticulation  
des précurseurs  
du peptidoglycan**



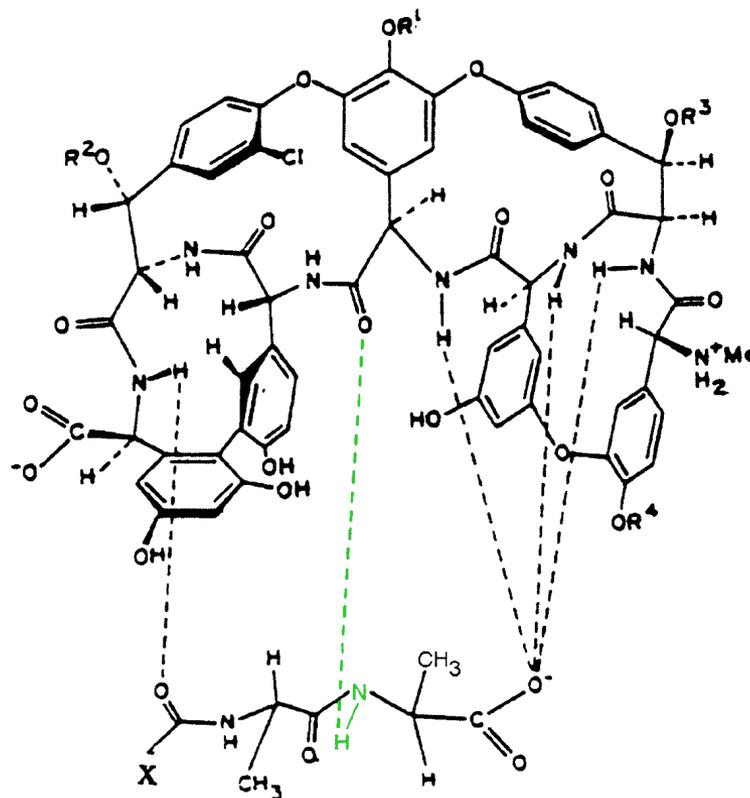
|  |                      |  |              |
|--|----------------------|--|--------------|
|  | glycopeptide         |  | D-Ala        |
|  | N-acetylmuramic acid |  | D-Lac        |
|  | N-acetylglucosamine  |  | D-Ser        |
|  | tripeptide           |  | depsipeptide |
|  | interpeptide bridge  |  |              |
|  | lipid carrier        |  |              |

Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

# Liaison de la vancomycine au D-Ala-D-Ala



Liaison au D-Ala-D-Ala



Arthur et al, Trends Microbiol (1996) 4:401-407

# Spectre d'activité

- incapacité à traverser la membrane externe des bactéries à Gram-négatif

→ spectre limité aux bactéries à Gram-positif

- Staphylocoques



- Entérocoques

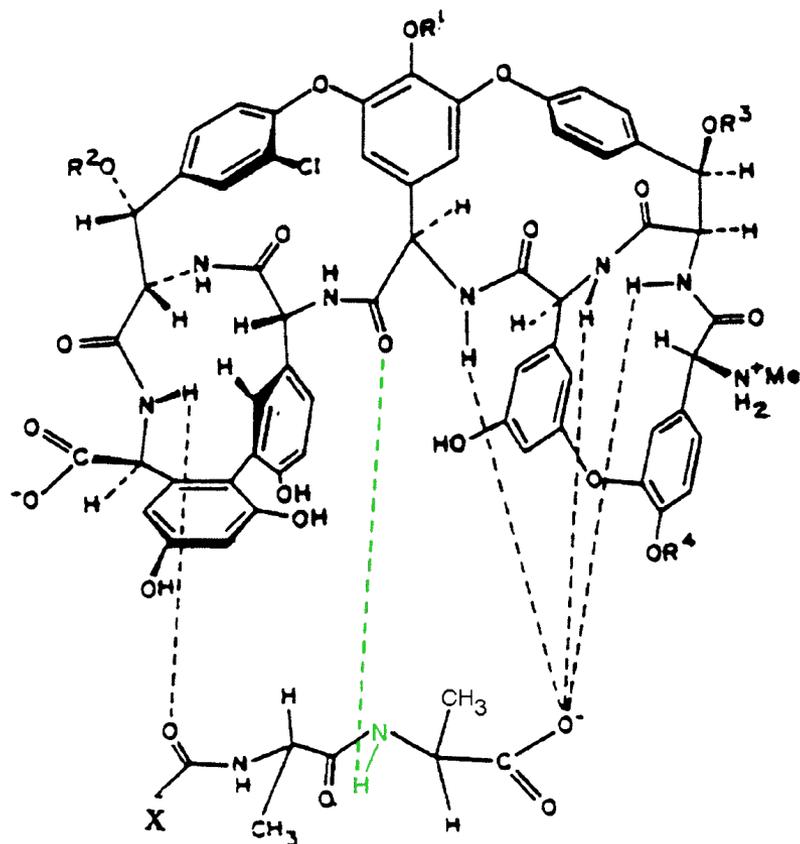


Résistance commence  
à se développer,  
surtout aux USA

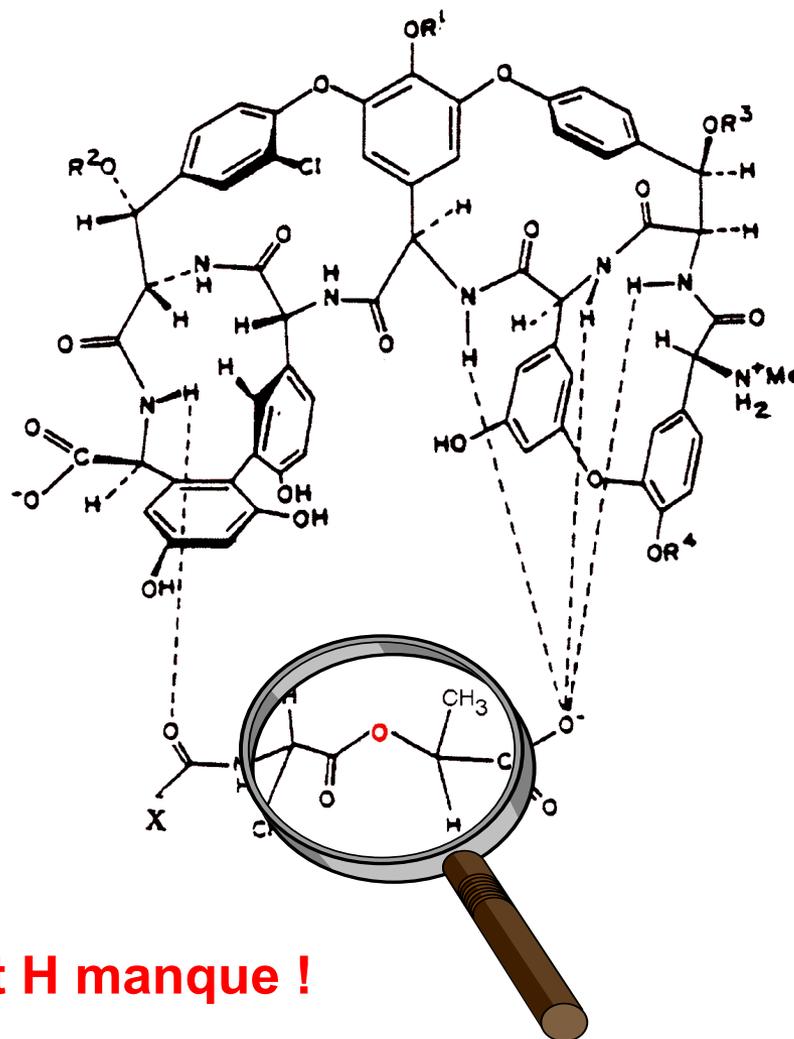
- *Clostridium difficile*

# Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



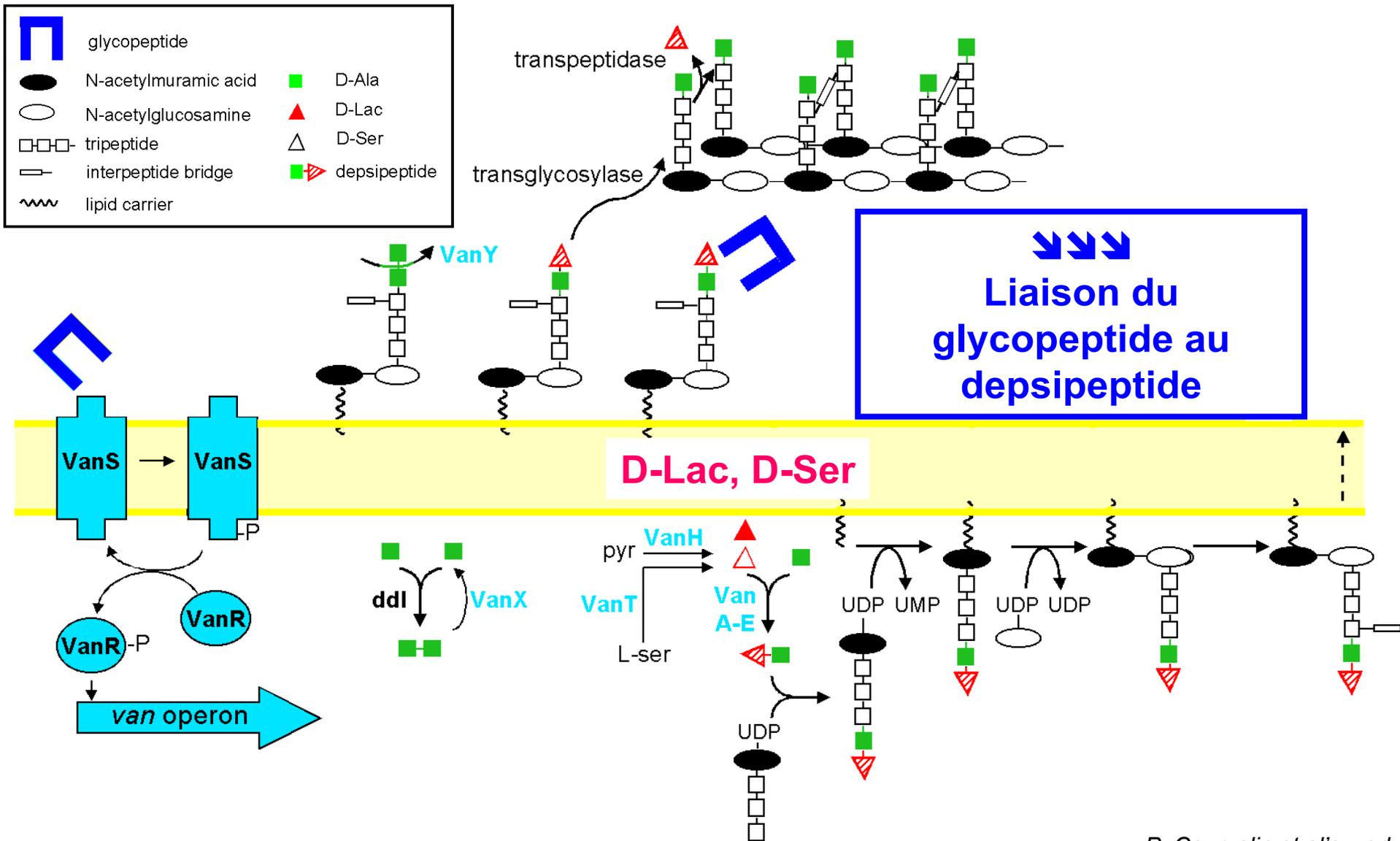
resistant...



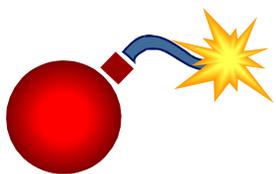
Arthur et al, Trends Microbiol (1996) 4:401-407

**1 pont H manque !**

# Résistance chez les entérocoques : voie alternative de synthèse du peptidoglycan



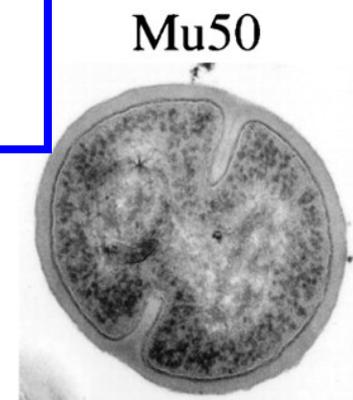
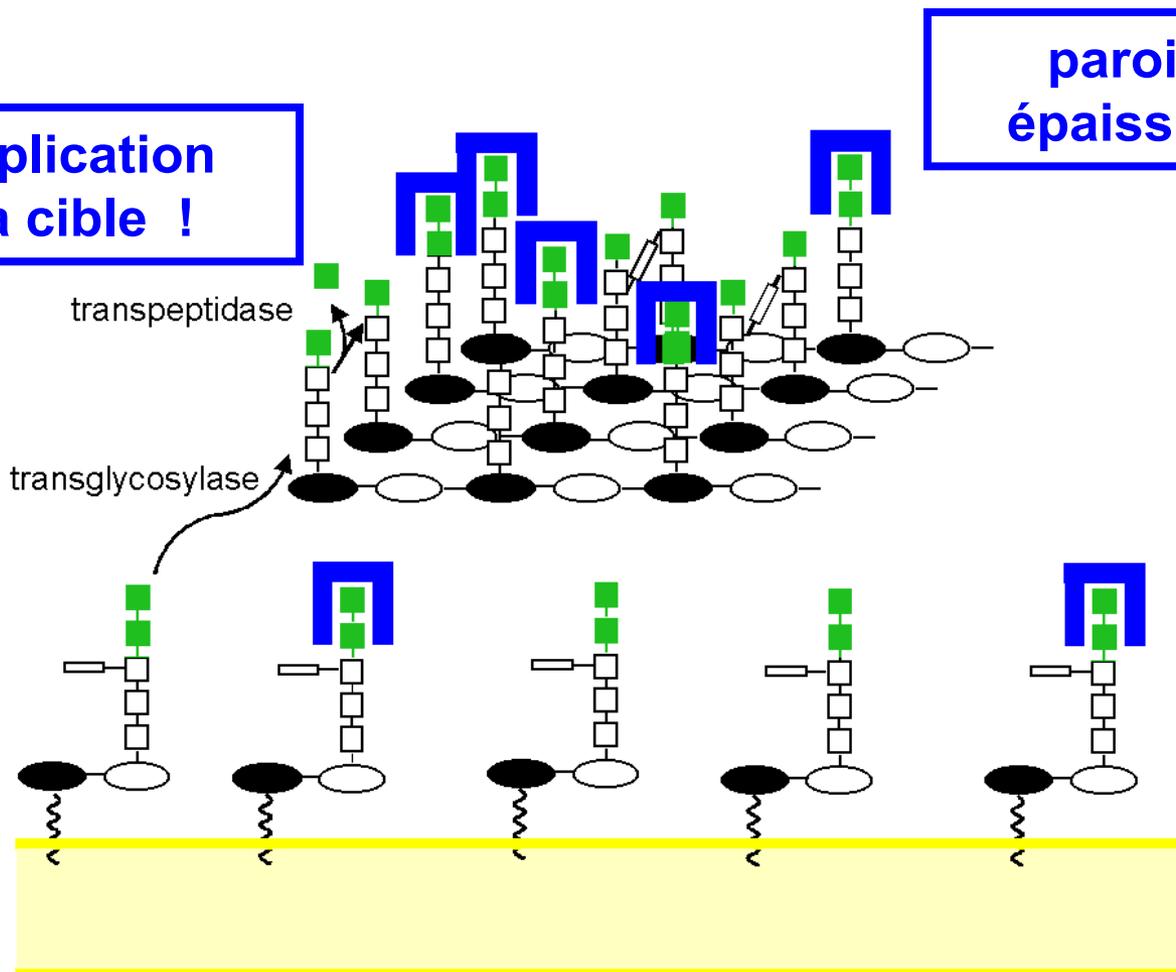
P. Courvalin et al's work



# Résistance chez les staphylocoques

multiplication  
de la cible !

paroi  
épaissie



35.02 ± 4.01

→ VISA: Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus

Hiramatsu Lancet ID (2001) 1:147-155  
Cui et al J Clin Microbiol (2003) 41:5-14



# Résistance chez les staphylocoques



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#) | [SEARCH](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [PAST ISSUES](#) | [COLLECTIONS](#) | [HELP](#)

Please [sign in](#) for full text and personal services

ORIGINAL ARTICLE

BRIEF REPORT

[◀ Previous](#)

Volume 348:1342-1347

April 3, 2003

Number 14

[Next ▶](#)

## Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the *vanA* Resistance Gene

*Soju Chang, M.D., M.P.H., Dawn M. Sievert, M.S., Jeffrey C. Hageman, M.H.S., Matthew L. Boulton, M.D., Fred C. Tenover, Ph.D., M.P.H., Frances Pouch Downes, Dr.P.H., Sandip Shah, M.S., James T. Rudrik, Ph.D., Guy R. Pupp, D.P.M., William J. Brown, Ph.D., Denise Cardo, M.D., Scott K. Fridkin, M.D., for the Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus Investigative Team*

→ VRSA: **V**ancomycin **R**esistant **S**taphylococcus **A**ureus



# Résistance chez les staphylocoques

MICs of antimicrobial agents against the PA-VRSA isolate

| Target                                     | Class          | Antibacterial                 | MIC (µg/ml)   |      |
|--|----------------|-------------------------------|---------------|------|
| Cell wall                                  | Glycopeptide   | Vancomycin                    | 32            |      |
|  |                | Teicoplanin                   | 8             |      |
|  | β-Lactam       | Penicillin G                  | 32            |      |
|  |                | Oxacillin                     | >64           |      |
|  |                | Imipenem                      | 4             |      |
| Cell membrane<br>Ribosome                  | Lipopeptide    | Meropenem                     | 16            |      |
|  | Macrolide      | Daptomycin                    | 0.5           |      |
|  | Macrolide      | Erythromycin                  | >64           |      |
|  | Macrolide      | Clarithromycin                | >64           |      |
|  | Azolide        | Azithromycin                  | >64           |      |
|  | Ketolide       | Telithromycin                 | >64           |      |
|  | Lincosamide    | Clindamycin                   | >64           |      |
|  | Streptogramin  | Quinupristin-dalfopristin     | 1             |      |
|  | Aminoglycoside | Aminoglycoside                | Kanamycin     | >64  |
|  |                |                               | Gentamicin    | 64   |
|  |                |                               | Tobramycin    | >64  |
|  |                |                               | Amikacin      | 32   |
|  | Tetracycline   | Tetracycline                  | Tetracycline  | 64   |
|  |                |                               | Minocycline   | 0.12 |
|  |                |                               | Tigecycline   | 0.12 |
| Glycylcycline                              | Glycylcycline  | Linezolid                     | 1             |      |
|  |                | Oxazolidinone                 | Oxazolidinone | 1    |
| Topoisomerase                              | Quinolone      | Ciprofloxacin                 | >64           |      |
|  |                | Levofloxacin                  | 32            |      |
|  |                | Moxifloxacin                  | 4             |      |
| RNA polymerase<br>Folic acid<br>metabolism | Rifampicin     | Rifampin                      | ≤0.06         |      |
|  |                | Trimethoprim-sulfamethoxazole | 0.25          |      |

Résistant à quasi  
tous les antibiotiques  
d'usage courant !



Que faire ?





# Pharmacocinétique des glycopeptides

- **Absorption** nulle par voie orale  
→ Voie intraveineuse  
→ Voie orale pour une action locale dans le tube digestif

- **Distribution** rapide dans les tissus  
pénétration dans le SNC  
faible pour la vancomycine  
insuffisante pour la teicoplanine

Limitation  
pour l'usage  
dans les méningites

- **Elimination** rénale  
 $t_{1/2}$  longue pour la teicoplanine (liaison aux protéines)

Rein: cible de la toxicité  
Ajustement de dose en cas d'IR



# Indications cliniques

## Antibiotiques réservés au milieu hospitalier

### Voie orale:

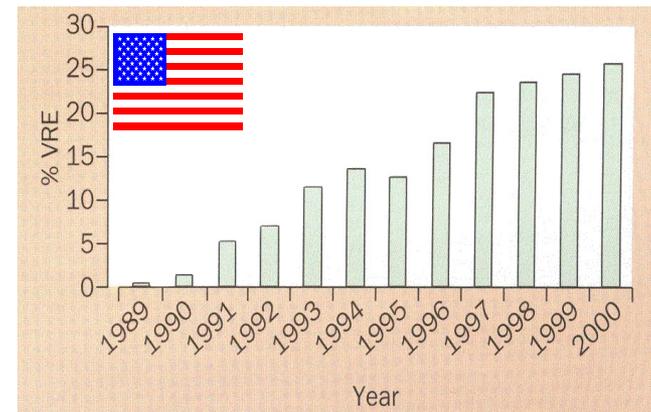
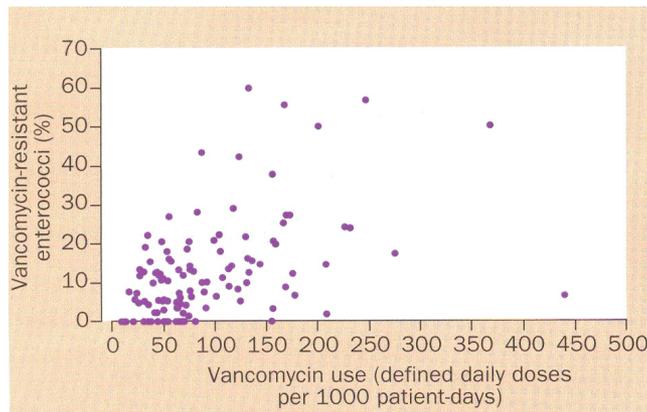
décontamination digestive  
colite à *Clostridium difficile*

### Voie intraveineuse:

infections sévères à staphylocoques résistants  
aux autres antibiotiques (MRSA)

- endocardites, septicémies
- infections de l'os et des tissus mous
- méningites (vanco)

## Restriction stricte de l'usage pour éviter d'en arriver à la situation aux USA



*Bonten et al, Lancet ID (2001) 1:314-325*



# Effets secondaires

- phlébite au site d'injection
- syndrome de l'homme rouge (hypotension, libération d'histamine)
  - injection lente
- toxicité rénale et auditive
  - éviter les associations avec d'autres médicaments oto- ou néphro-toxiques (aminoglycosides)
  - monitoring des taux sériques



# Et au Bénin ?

| <b>Liste complémentaire</b> |   |   |   |   |  |  |             |
|-----------------------------|---|---|---|---|--|--|-------------|
| <i>vancomycine</i>          | <i>Poudre pour préparation injectable: 250 mg (sous forme de chlorhydrate) en flacon.</i> | x | x | x |  |  | Vancomycine |