

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*)



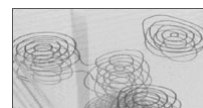
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

3

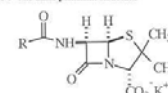
Un peu d'histoire: la pénicilline

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



07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

4

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



07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

5

Un peu d'histoire: la pénicilline

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

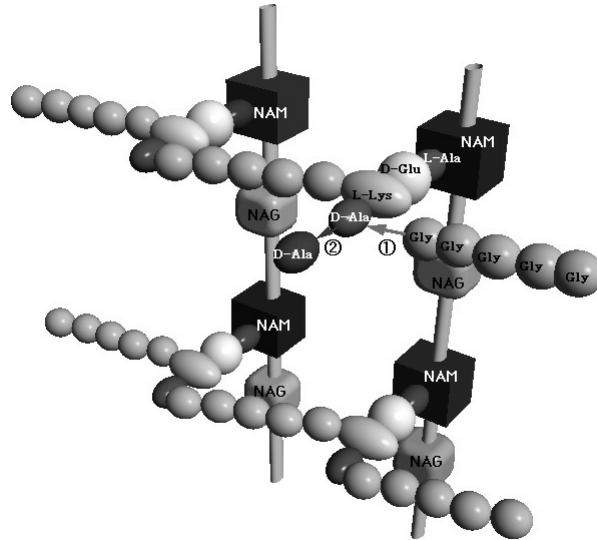


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

6

Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

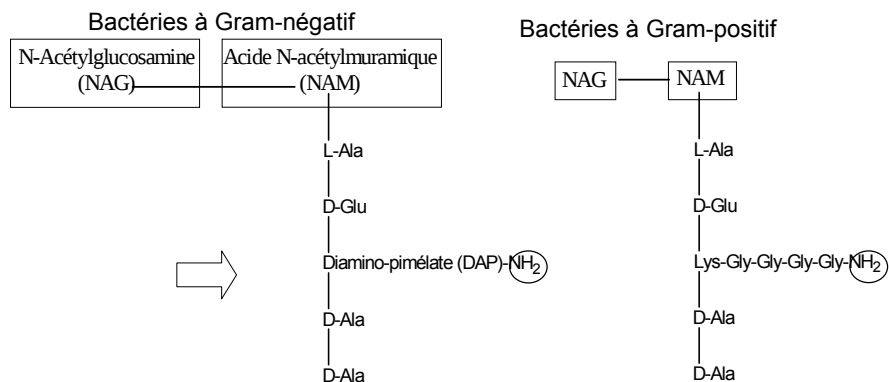
7

Synthèse du peptidoglycan

Peptidoglycan : polymère réticulé composé de

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

« Building blocks »



07/11/2008

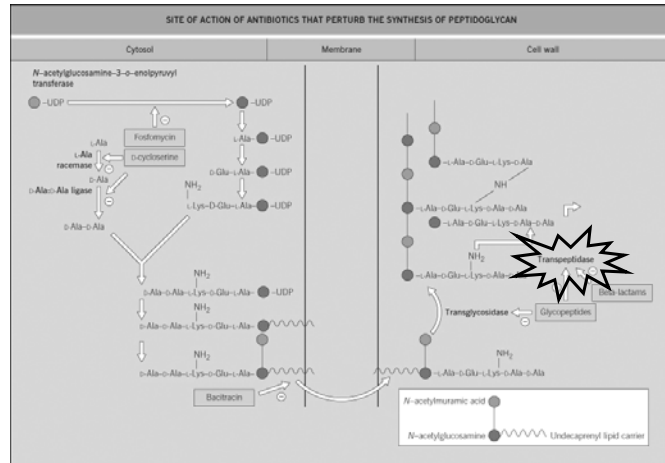
FARM2129 - 02-beta-lactames

8

Formation du peptidoglycan

extracytoplasmique

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



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

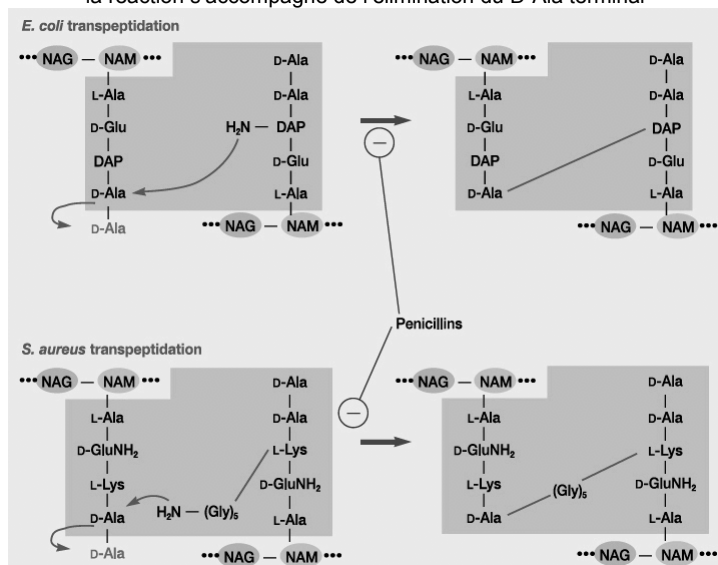
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

9

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

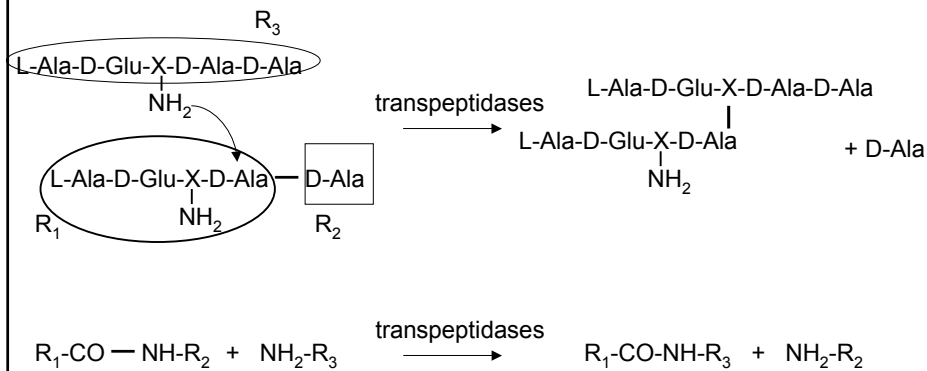


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

10

Transpeptidation

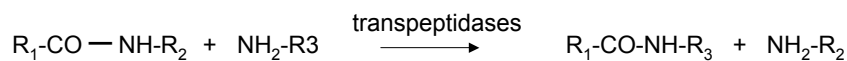


07/11/2008

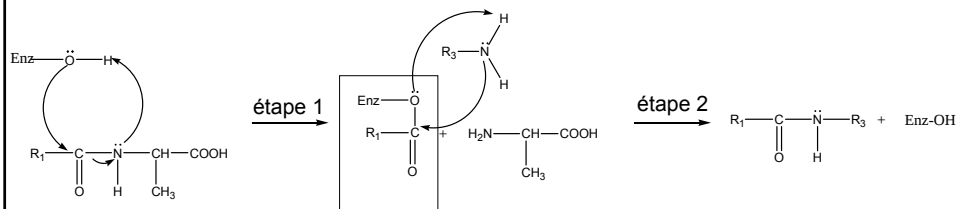
FARM2129 - 02-beta-lactames

11

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_2 donneur, régénération de l'enzyme

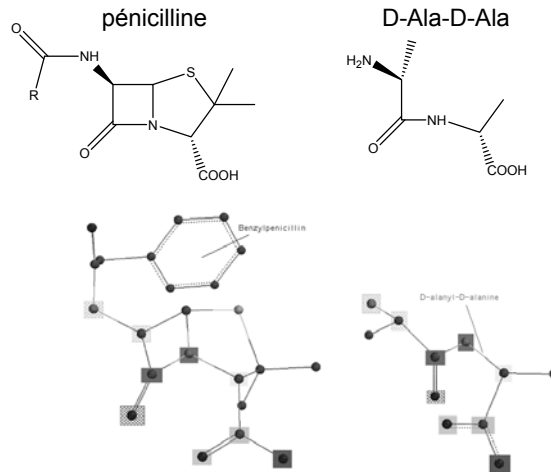
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

12

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

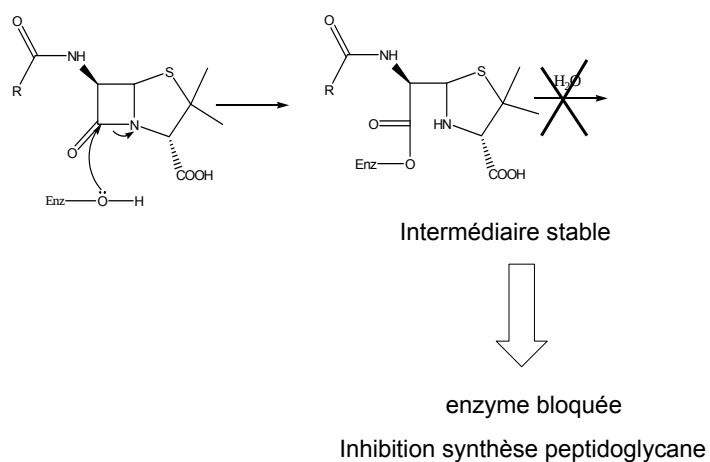


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

13

Inhibition des transpeptidases par les β -lactames



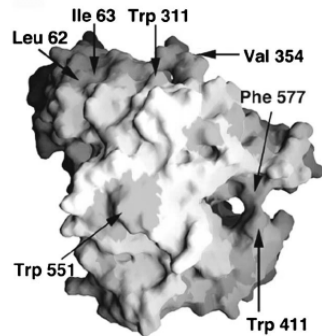
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

14

Structure des PBPs

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.

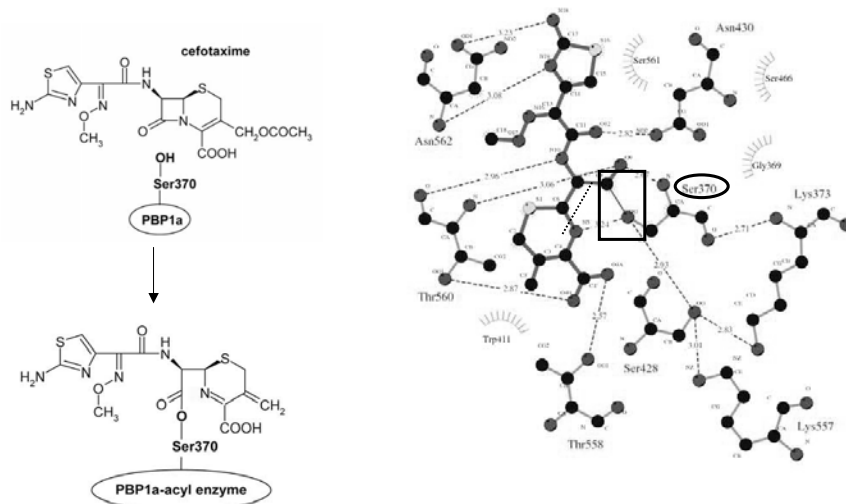
Contreras-Martel et al., J. Mol. Biol. (2006) 355, 684–696

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

15

Inhibition des transpeptidases par les β -lactames



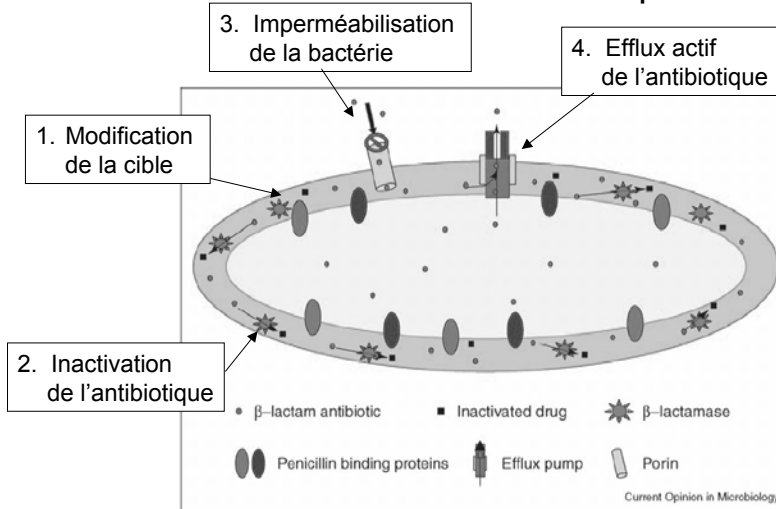
Contreras-Martel et al., J. Mol. Biol. (2006) 355, 684–696

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

16

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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

17

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)

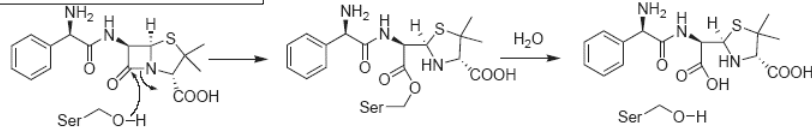
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

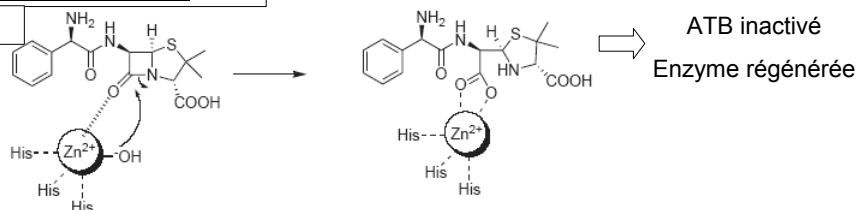
18

β-lactamases : mode d'action

β-lactamases à sérine



β-lactamases à Zn²⁺



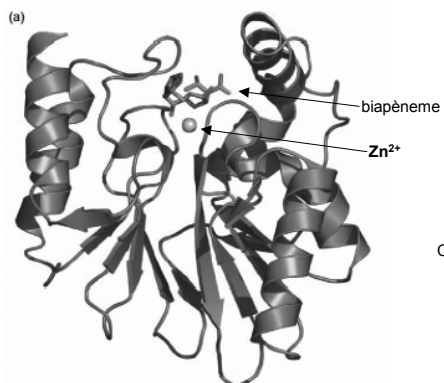
Réaction en deux étapes

07/11/2008

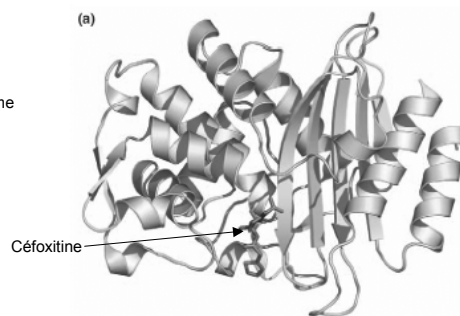
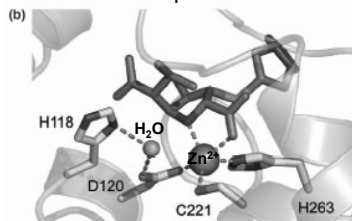
FARM2129 - 02-beta-lactames

19

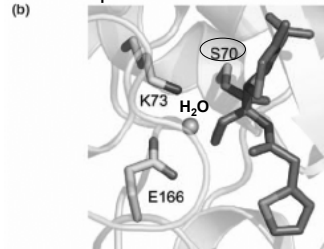
β-lactamases : mode d'action



Métallo-β-lactamase



β-lactamase à sérine



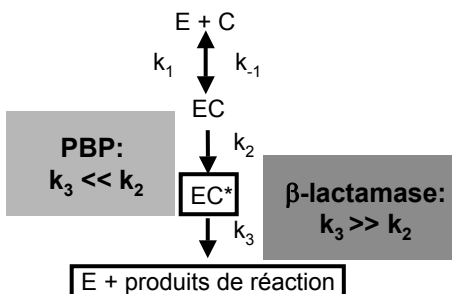
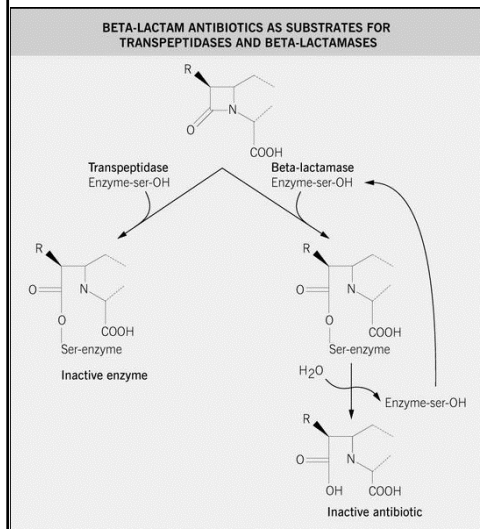
Wilke et al, Current Opinion in Microbiology 2005, 8:525-533

07/

Current Opinion in Microbiology V12129 - 02-beta-lactames

20

Comparaison PBP - β -lactamases



Tout est une question
de vitesse de réaction
....



07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

21

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 »

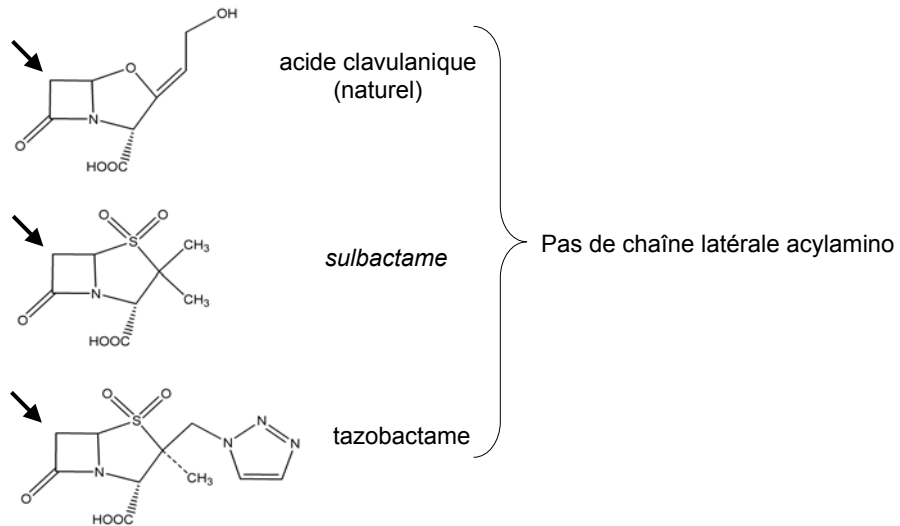
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

22

Face aux β -lactamases... des inhibiteurs

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

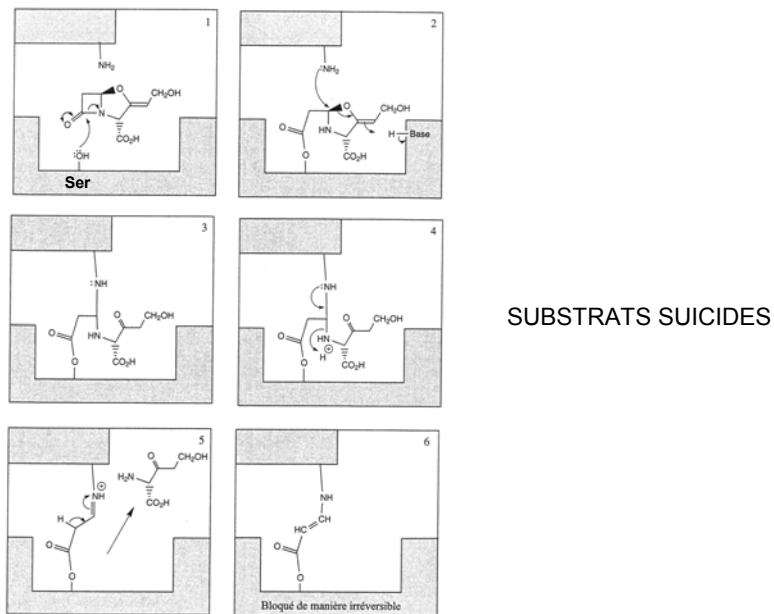


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

23

Mécanisme d'action des inhibiteurs de β -lactamases



07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

24

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	Chromosomal
C	AmpC-type cephalosporinase 1	Cephalosporins, penicillins	Cloxacillin, monobactams	Chromosomal (inducible); constitutive, plasmid-encoded enzymes increasingly reported
D	Cloxacillin-hydrolyzing β -lactamase 2d	Penicillins, cloxacillin	Clavulanate $\pm$	Plasmid

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

07/11/2008

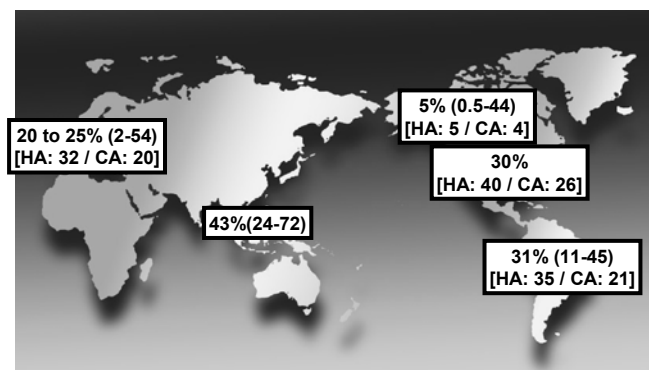
FARM2129 - 02-beta-lactames

25

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:



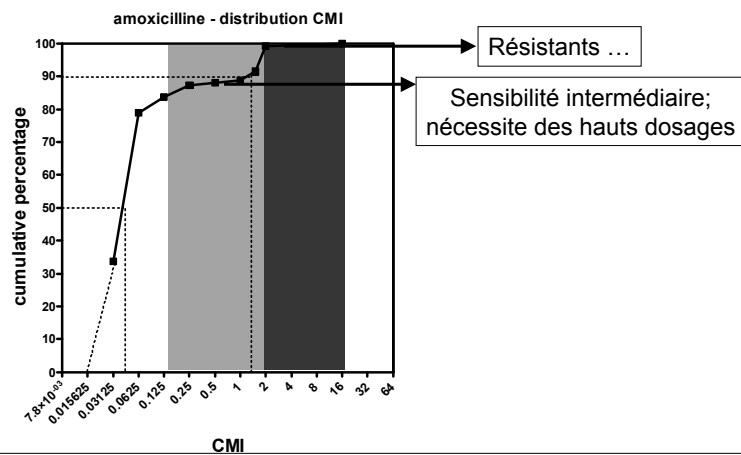
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

26

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

Epidémiologie actuelle – isolats de pneumonie communautaire



Lismond et al, 2007

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

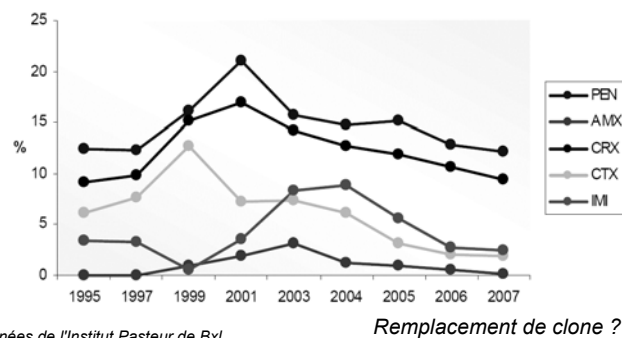
29

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



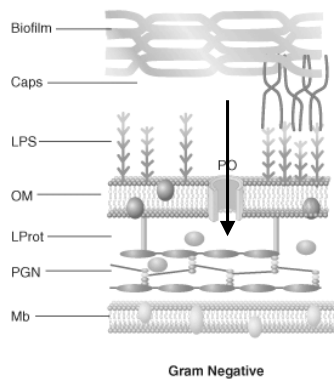
Vanhoof et al, 2007; données de l'Institut Pasteur de Bxl

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

30

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

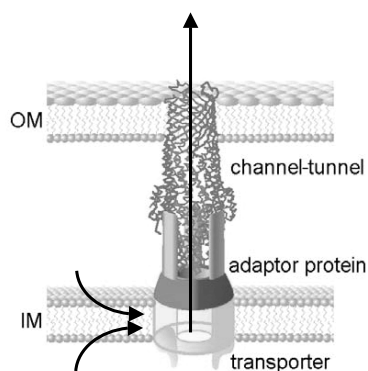
La répression de la production des porines
conduit principalement
à la résistance à l'imipenem (carbapenem)

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

31

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

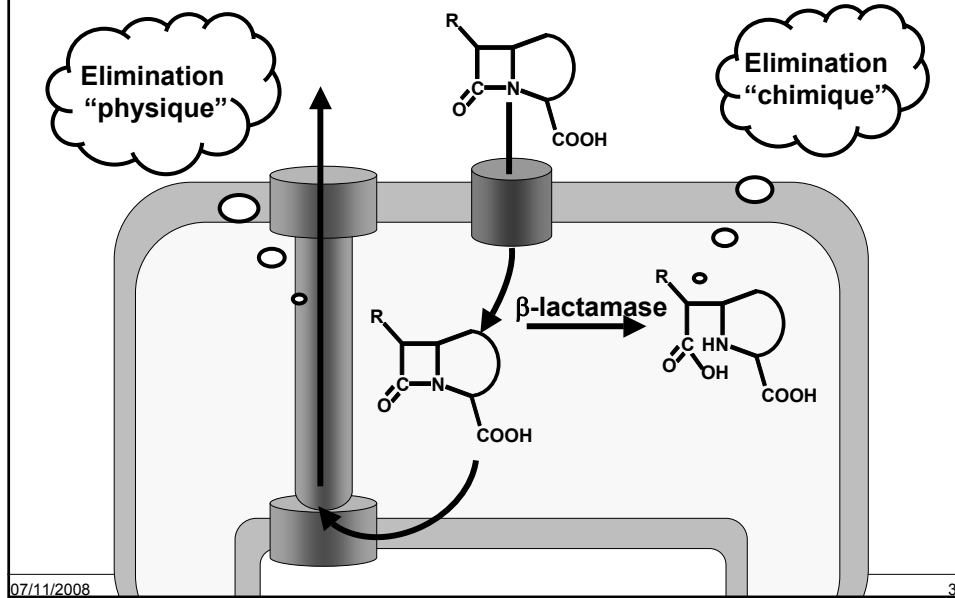
Phénotype de multi-résistance :
B-lac + FQ + Tet + ML + CHL
B-lac + FQ + AG

07/11/2008

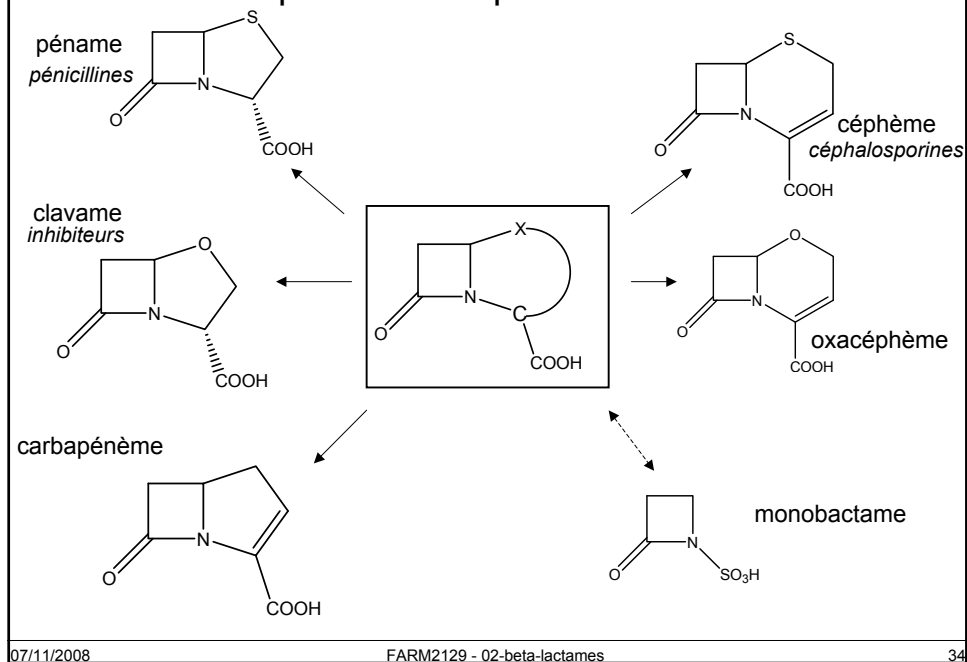
FARM2129 - 02-beta-lactames

32

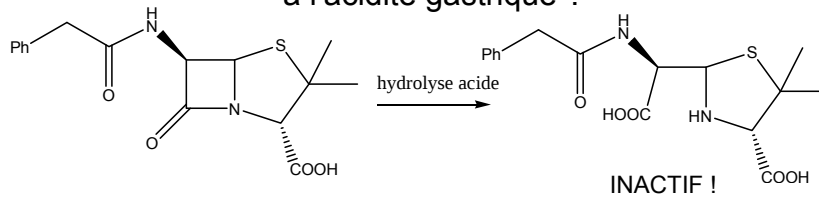
Coopération entre mécanismes: β-lactamase et efflux actif



Les β -lactames : pharmacochimie



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

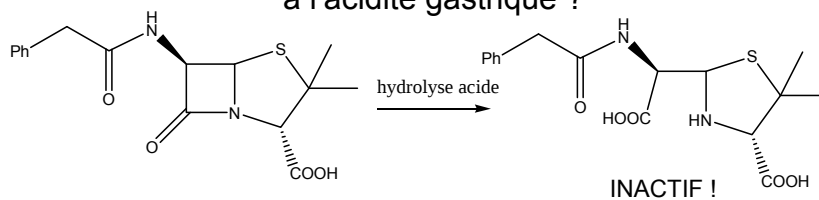


07/11/2008

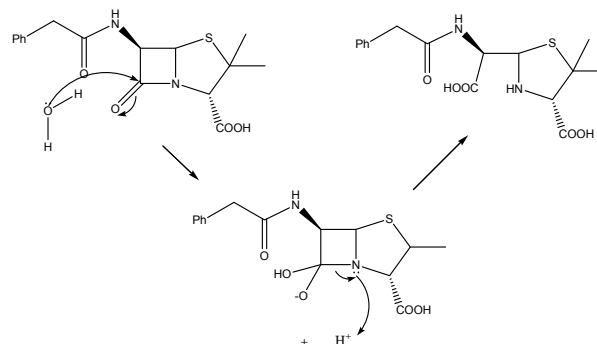
FARM2129 - 02-beta-lactames

35

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



- Tension de cycle (cycle β -lactame)

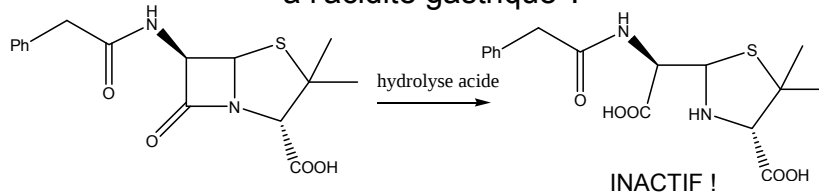


07/11/2008

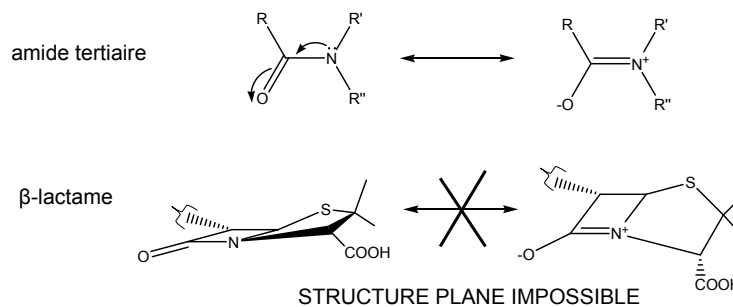
FARM2129 - 02-beta-lactames

36

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)

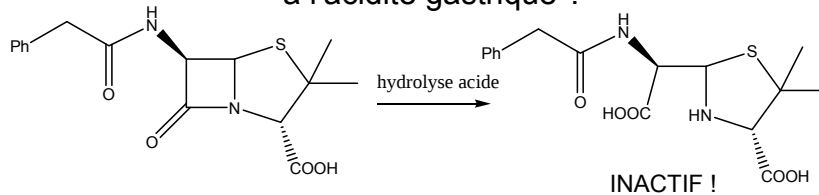


07/11/2008

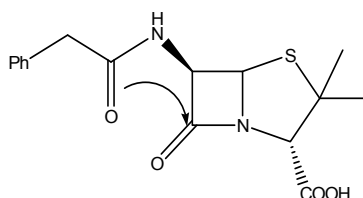
FARM2129 - 02-beta-lactames

37

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

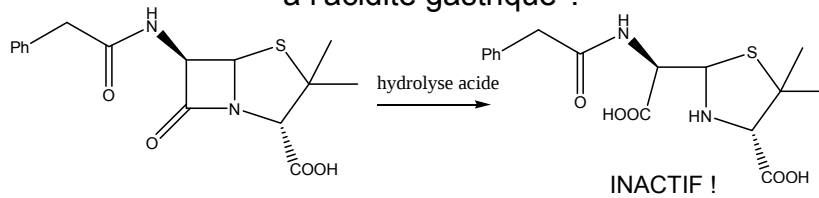


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

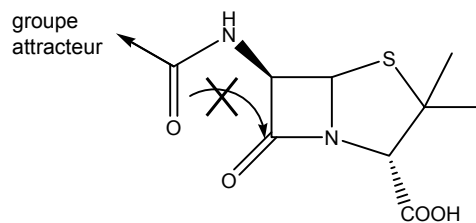
38

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**



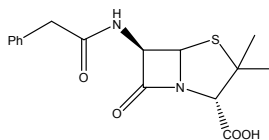
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

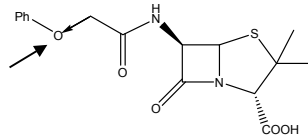
39

Dérivés acido-stables de la pénicilline G

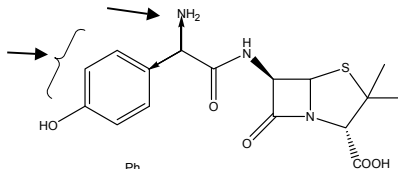
Pénicilline G



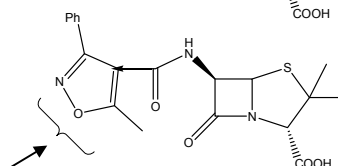
Pénicilline V



Amoxicilline



Oxacilline



07/11/2008

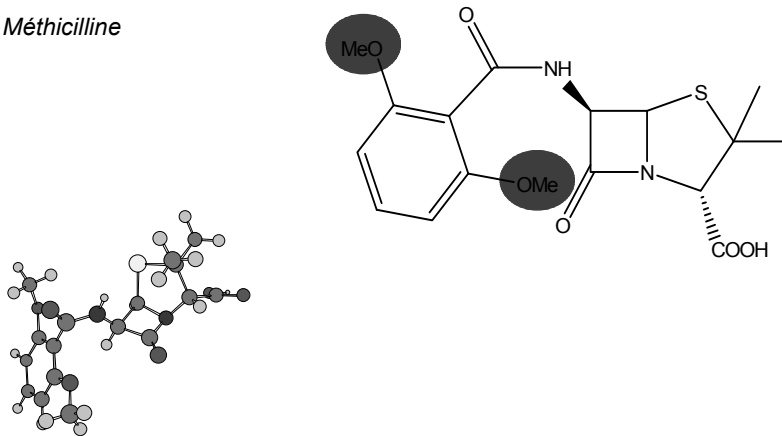
FARM2129 - 02-beta-lactames

40

2. Comment résister aux β -lactamases ?

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

Méthicilline



07/11/2008

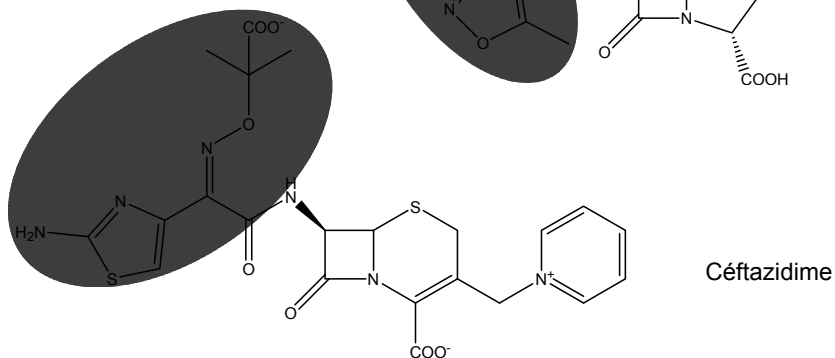
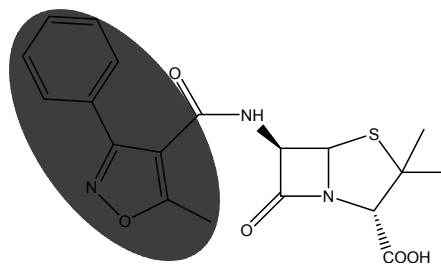
FARM2129 - 02-beta-lactames

41

2. Comment résister aux β -lactamases ?

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

Oxacilline



Céftazidime

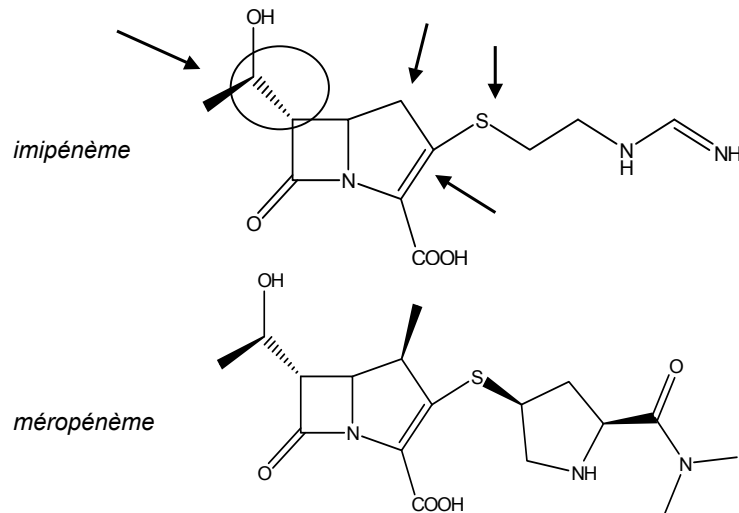
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

42

2. Comment résister aux β -lactamases ?

⇒ carbapénèmes

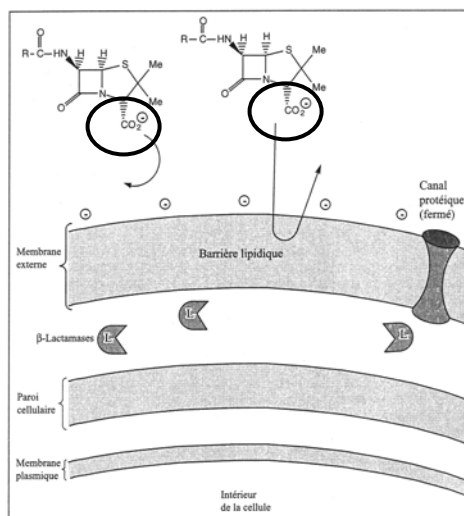


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

43

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

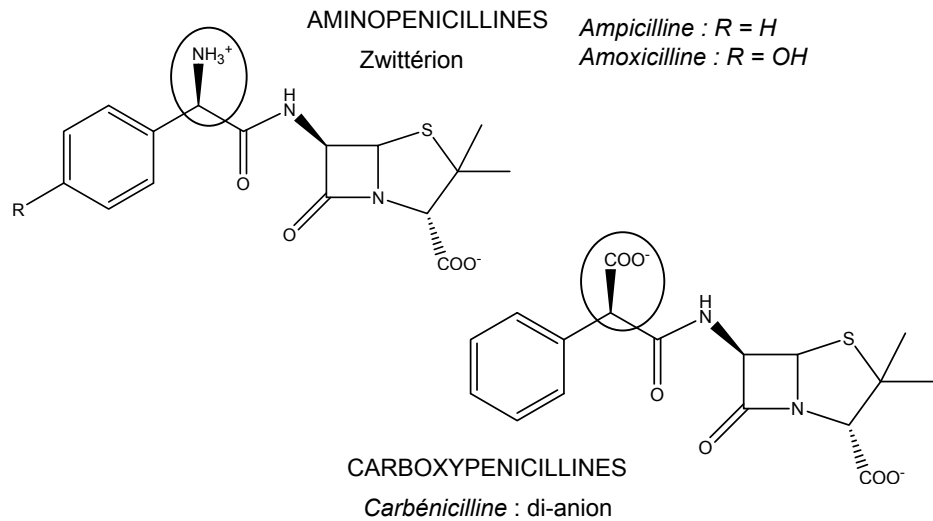
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

44

Pénicillines à large spectre

⇒ **Modification de la chaîne latérale**



07/11/2008

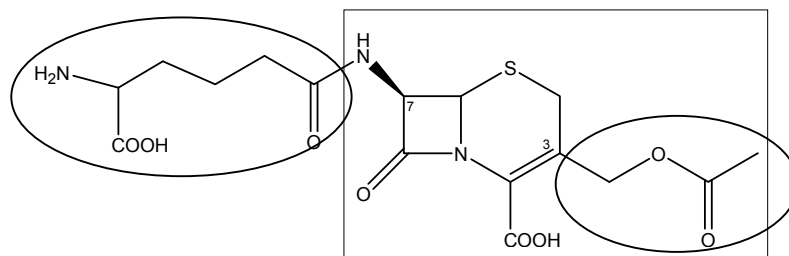
FARM2129 - 02-beta-lactames

45

Les céphalosporines

La céphalosporine C

chaînes latérales



Acide 7-aminocéphalosporinique
(7-ACA)

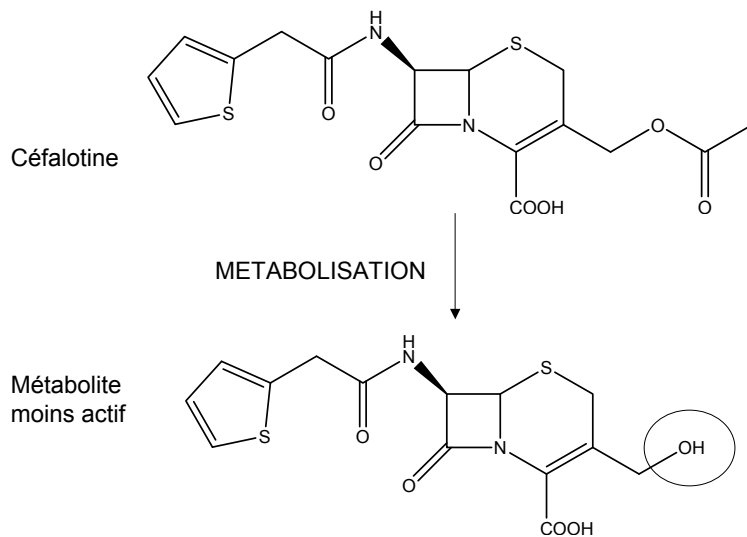
Activité antibactérienne modérée

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

46

Métabolisation ...



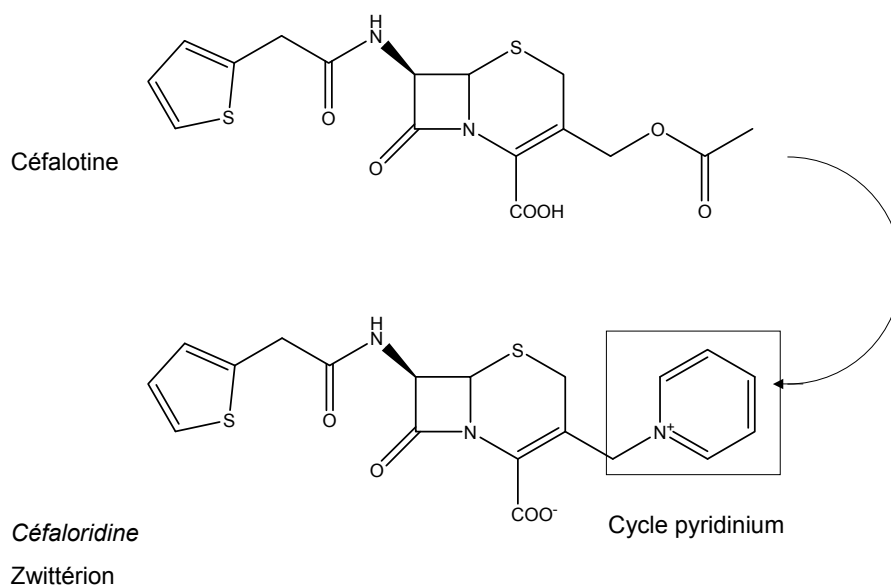
⇒ **Modification de la chaîne latérale en position 3**

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

47

Modifications chimiques des céphalosporines



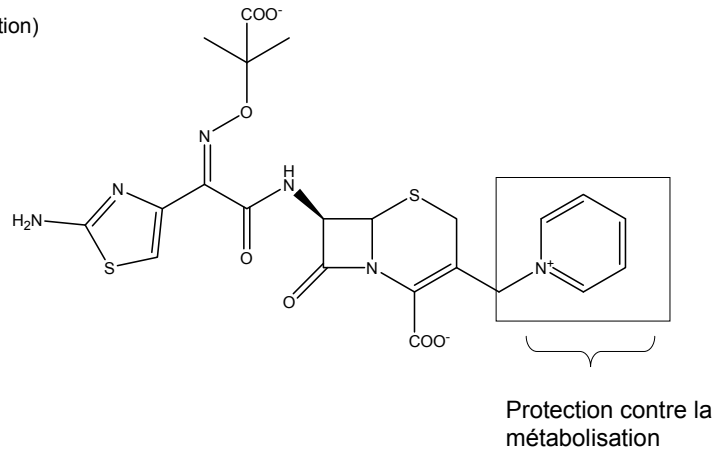
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

48

Céphalosporines de 2^e et 3^e générations

Ceftazidime
(3^e génération)



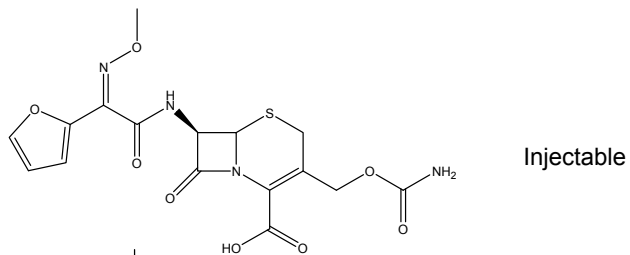
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

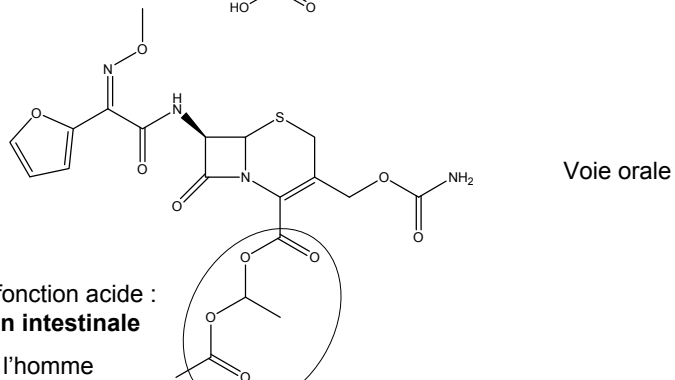
49

Céphalosporines de 2^e et 3^e générations

Céfuroxime
(2^e génération)



PRO-DROGUE
=
Céfuroxime-axétil



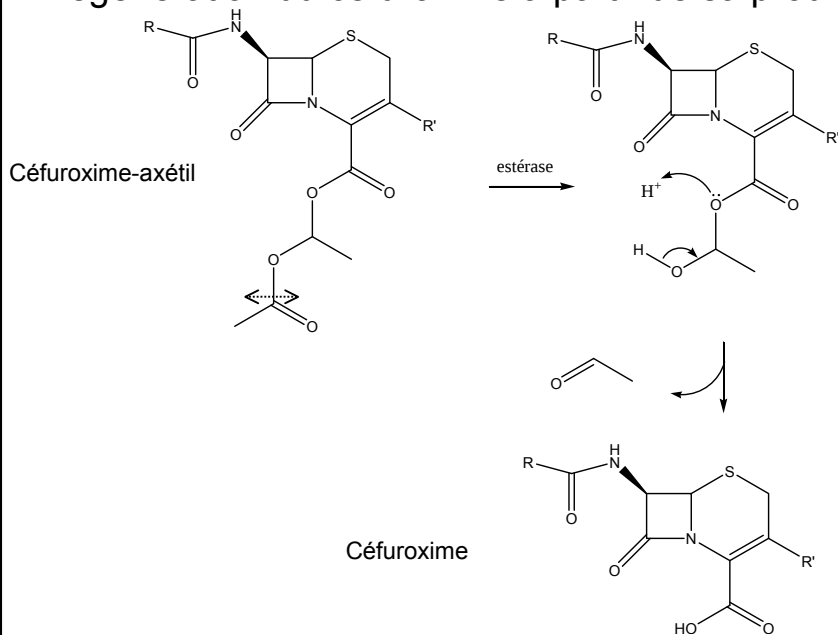
ester qui masque la fonction acide :
meilleure absorption intestinale
ester métabolisé par l'homme

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

50

Régénération du céfuroxime à partir de sa prodrogue



07/11/2008

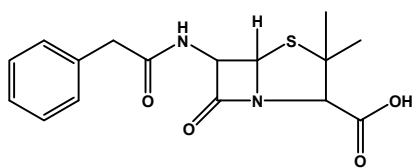
FARM2129 - 02-beta-lactames

51

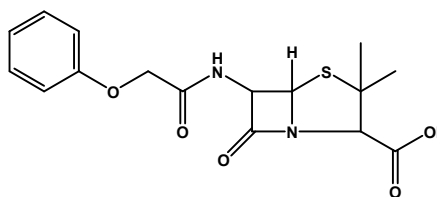


Pénicillines: principales structures en bref

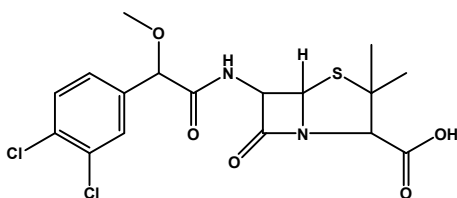
Pénicillines à spectre étroit sensibles aux β -lactamases



penicilline G



penicillin V



clometocilline

07/11/2008

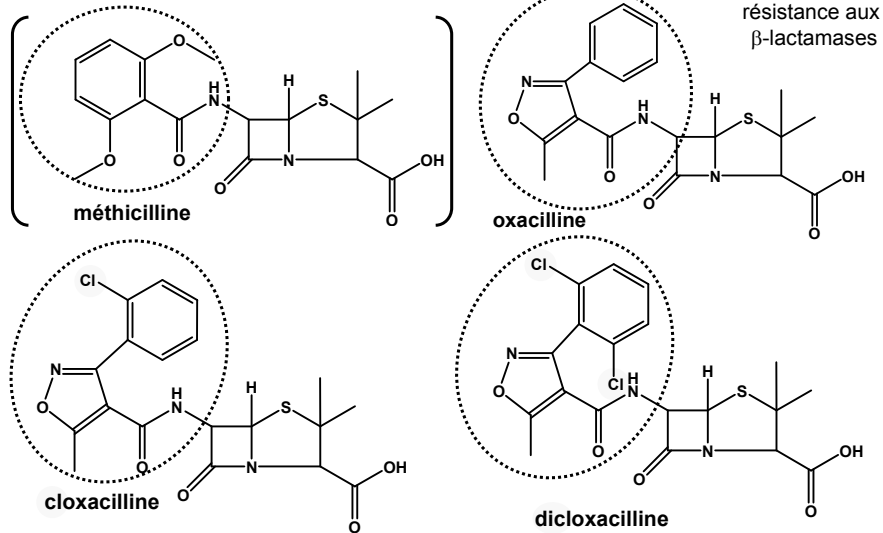
FARM2129 - 02-beta-lactames

52



Pénicillines: principales structures en bref

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



07/11/2008

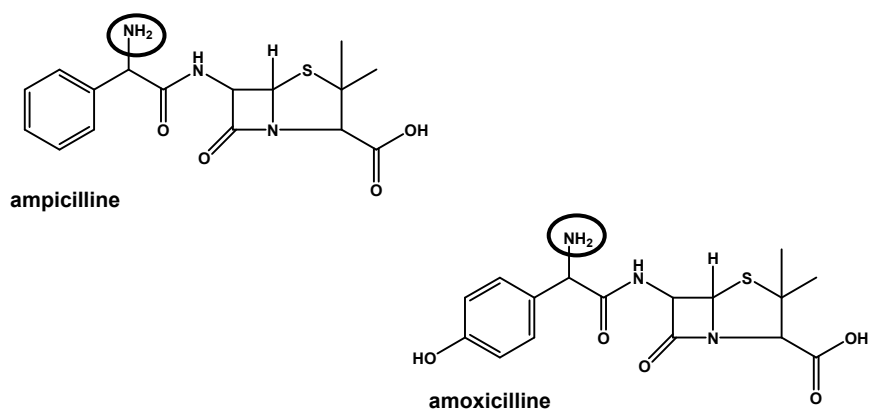
FARM2129 - 02-beta-lactames

53



Pénicillines: principales structures en bref

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



07/11/2008

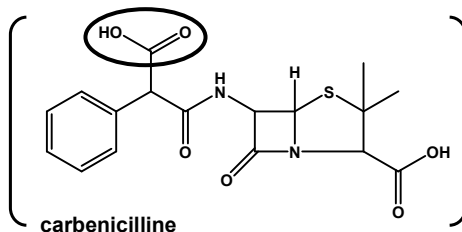
FARM2129 - 02-beta-lactames

54



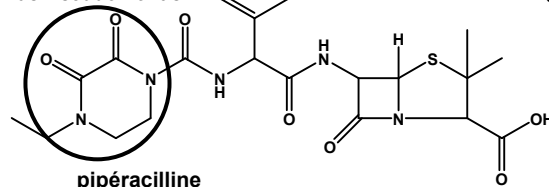
Pénicillines: principales structures en bref

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

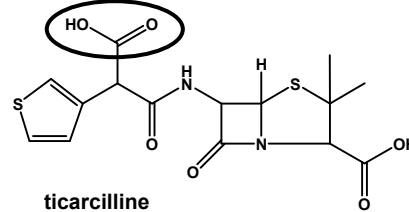


carbenicilline

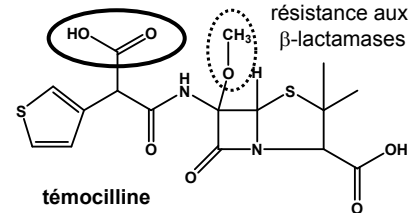
Urédopénicilline,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*



pipéracilline



ticarcilline



témocilline

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

55



Pénicillines: propriétés comparatives

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

07/11/2008

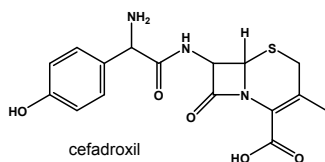
FARM2129 - 02-beta-lactames

56

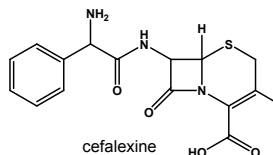


Céphalosporines : principales structures en bref

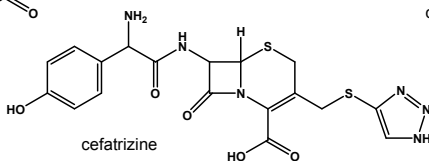
Première génération
[orales, Gram (+)(+)]



cefadroxil

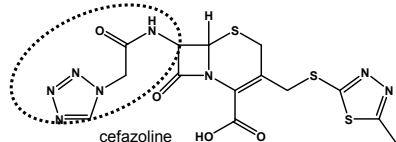


cefalexine

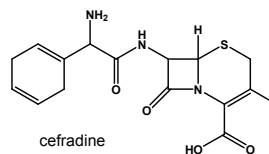


cefatrizine

résistance aux
 β -lactamases



cefazoline



cefradine

07/11/2008

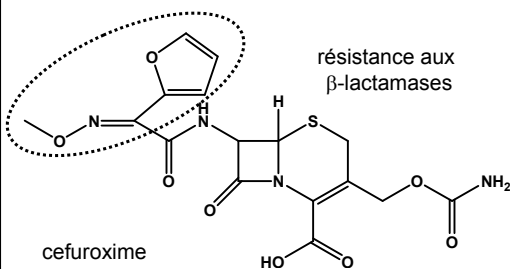
FARM2129 - 02-beta-lactames

57



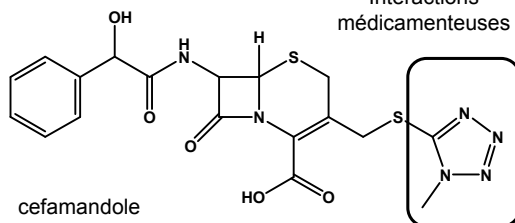
Céphalosporines : principales structures en bref

Deuxième génération
[Gram (+)(+)(-)]



cefuroxime

résistance aux
 β -lactamases



cefamandole

Interactions
médicamenteuses

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

58



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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

59



Céphalosporines : principales structures en bref

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

résistance aux
 β -lactamases

cefepime

↗ Gram(-)

zwitterion,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

60



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 (Ps.)
Céfépime	moyenne	très bonne	oui (Ps.)

* longue durée de vie

** sensible aux β -lactamases à spectre élargi

07/11/2008

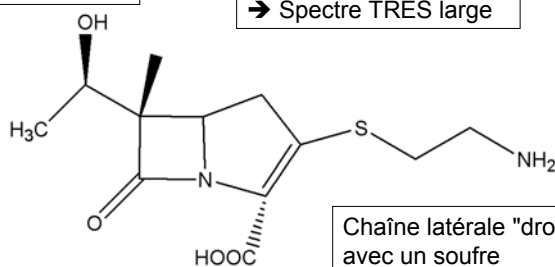
FARM2129 - 02-beta-lactames

61

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 !!

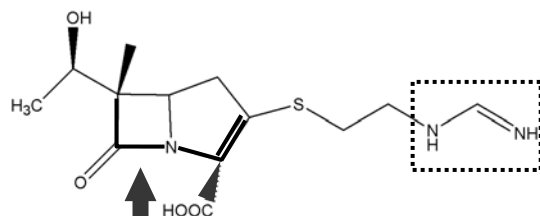
La thiénamycine est trop instable pour être utilisable ...

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

62

Carbapénèmes : de la thiénamycine à l'imipénème



Addition d'un formimidoyl
(iminométhylamino)
→ Stabilité intrinsèque

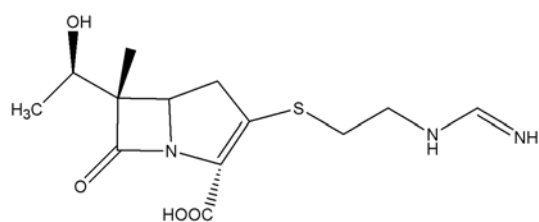
Mais l'imipénème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE rénale !!
➤ dégradation rapide de l'antibiotique...
➤ libération de produits néphrotoxiques...

07/11/2008

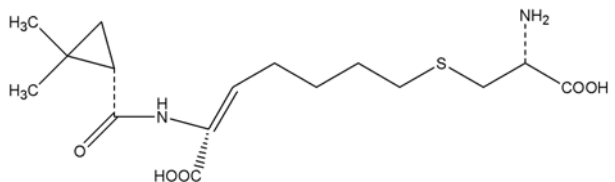
FARM2129 - 02-beta-lactames

63

Carbapénèmes : imipénème + cilastatine



imipénème



cilastatine

Inhibiteur de déhydropeptidase

imipénème + cilastatine = TIENAM ®

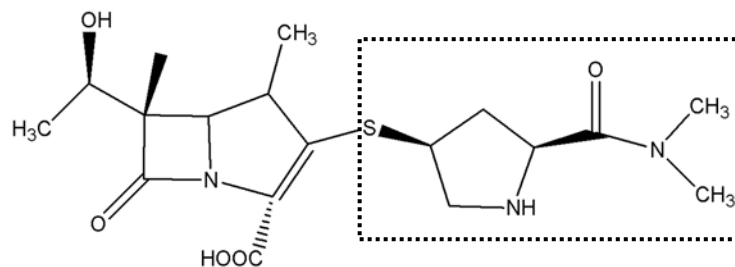


07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

64

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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

65

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

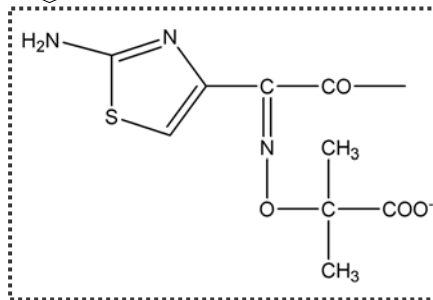
07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

66

Monobactames : pharmacochimie

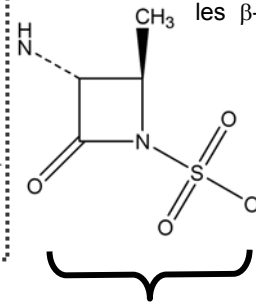
activité Gram (-)



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



07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

67

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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

68



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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

69



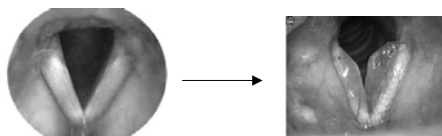
Les β -lactames : effets secondaires

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

07/11/2008

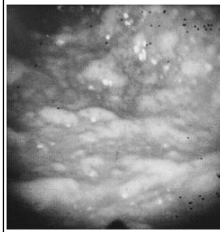
FARM2129 - 02-beta-lactames

70



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

07/11/2008

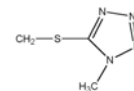
FARM2129 - 02-beta-lactames

71

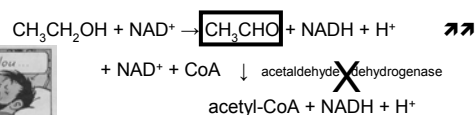


Les β -lactames : effets secondaires

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.

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

72



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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

73



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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

74



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.

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

75



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

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

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
CM 3456

Signature du prescripteur
05/11/2008
Délibérée à partir de la date prescrite ou à partir de
05/11/2008

PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

76



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

Que dit la notice ?

Dénomination du médicament:

CLAMOXYLTM 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	3.1	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	$\leq 0,015 \rightarrow 16$

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

77



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

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 ?

Augmentation de la biodisponibilité après le repas

Doses à calculer sur base du poids de l'enfant

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
OM 3456

Prescription de médicaments

Dr A. Dupont
Av. Mounier 1
1200 Bruxelles
02/771.00.00
OM 3456

5/11/2008

5/11/2008

R/ cefuroxime axetil
suspension buvable
S/ 2.5 ml 2 X jour

R/ paracetamol
suppo 150 mg
S/ max 4 x/jour

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 granules. 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 granules 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

07/11/2008

FARM2129 - 02-beta-lactames

78



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 granules pour suspension buvable à 250 mg/5 ml.
Cefuroximum axetil (= cefuroximum 250 mg) — Acidum stearicum — Saccharum
— Aroma tutti frutti — Aresulfanum 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 300 mg par jour.