

# ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA PAROI BACTERIENNE

Enseignants : F. Van Bambeke – B. Marquez

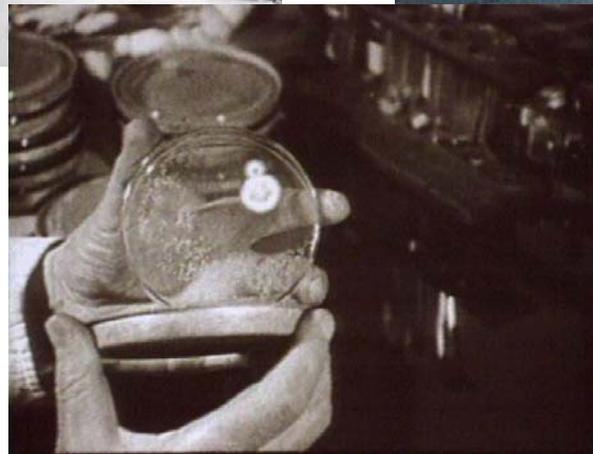
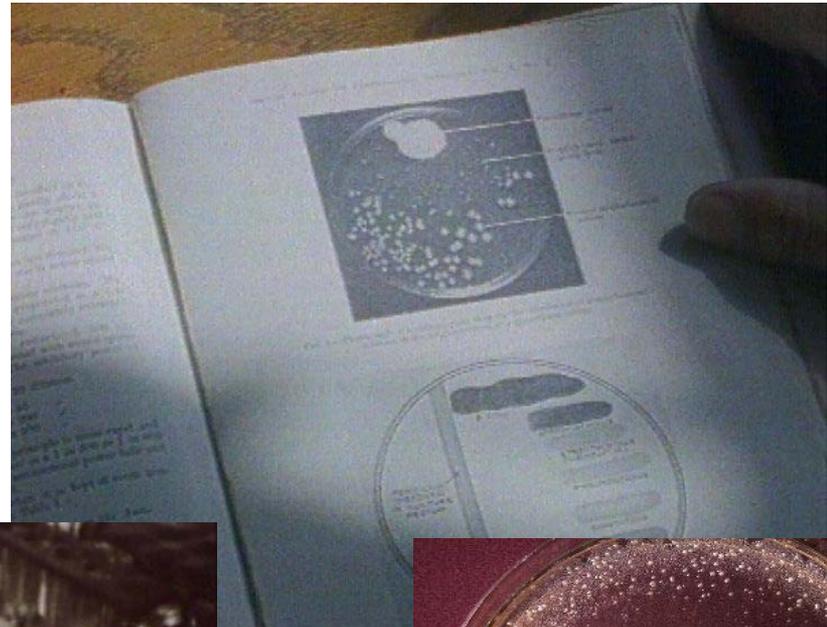
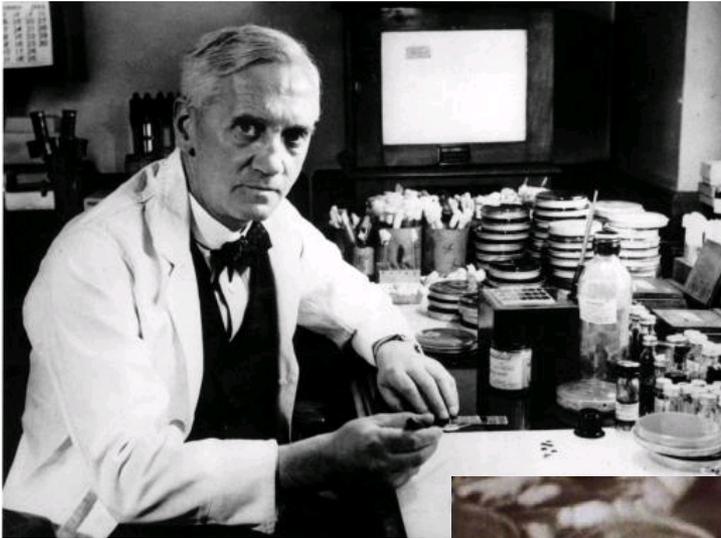
FARM2129 – année 2009-2010

# 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

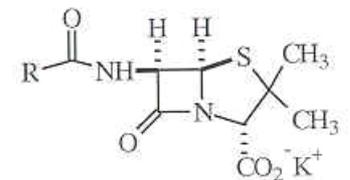
En 1939,

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,

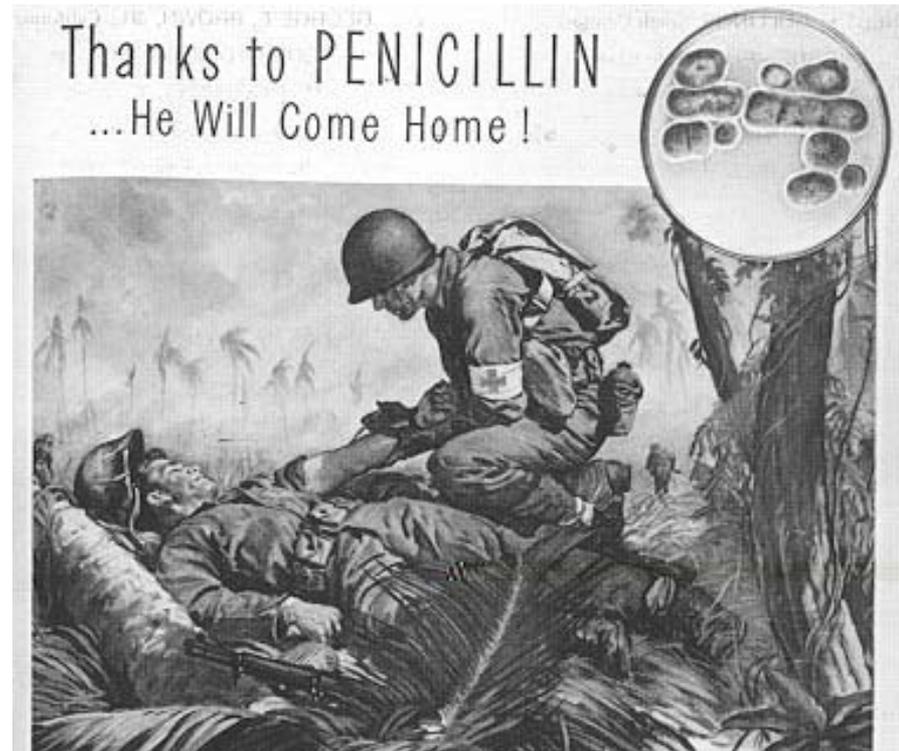
Florey met au point un processus de purification permettant d'envisager l'usage clinique de la pénicilline



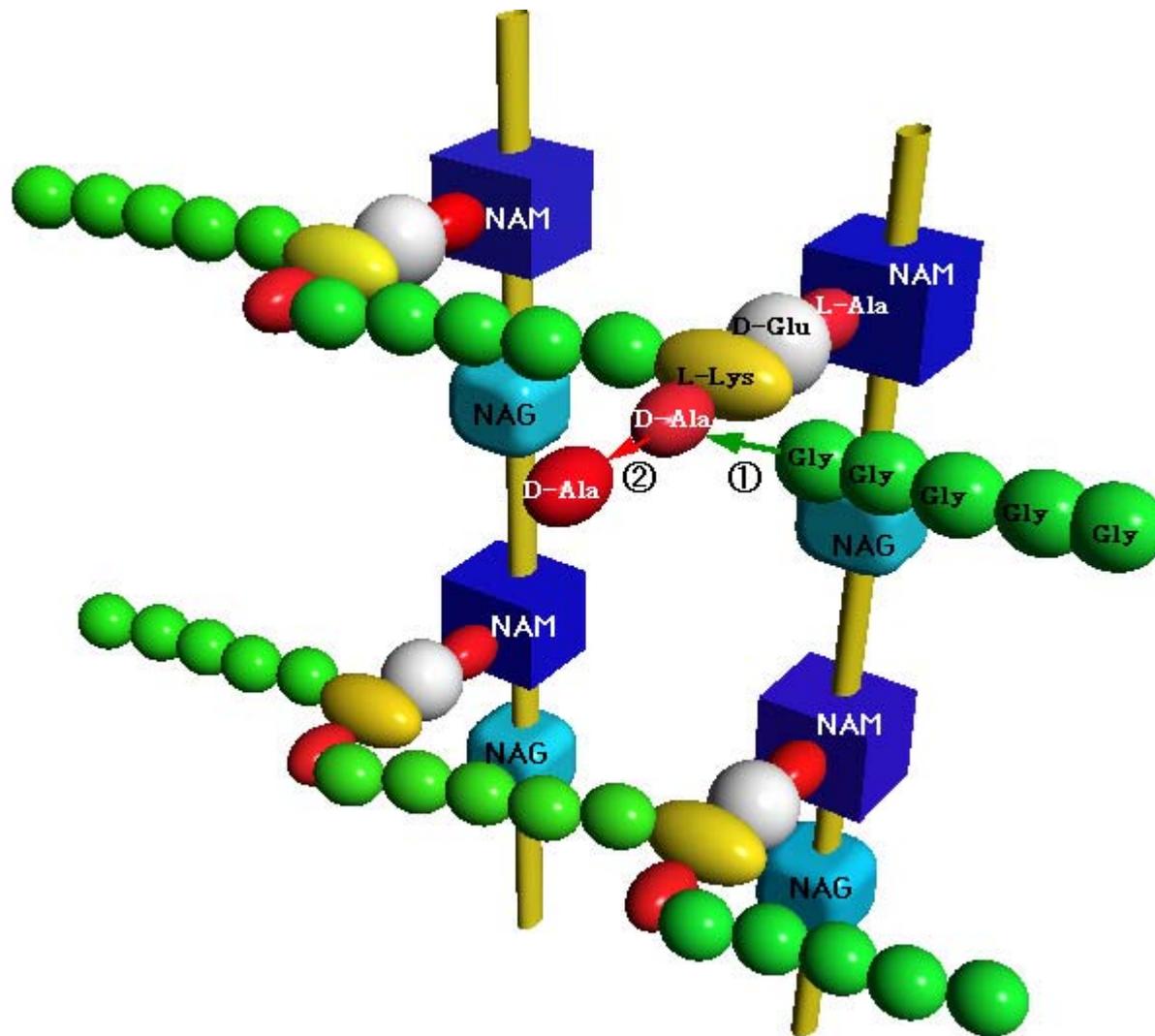
# Un peu d'histoire: la pénicilline

En 1944,

On découvre enfin l'intérêt de cette découverte majeure



# Cible pharmacologique: synthèse du peptidoglycan



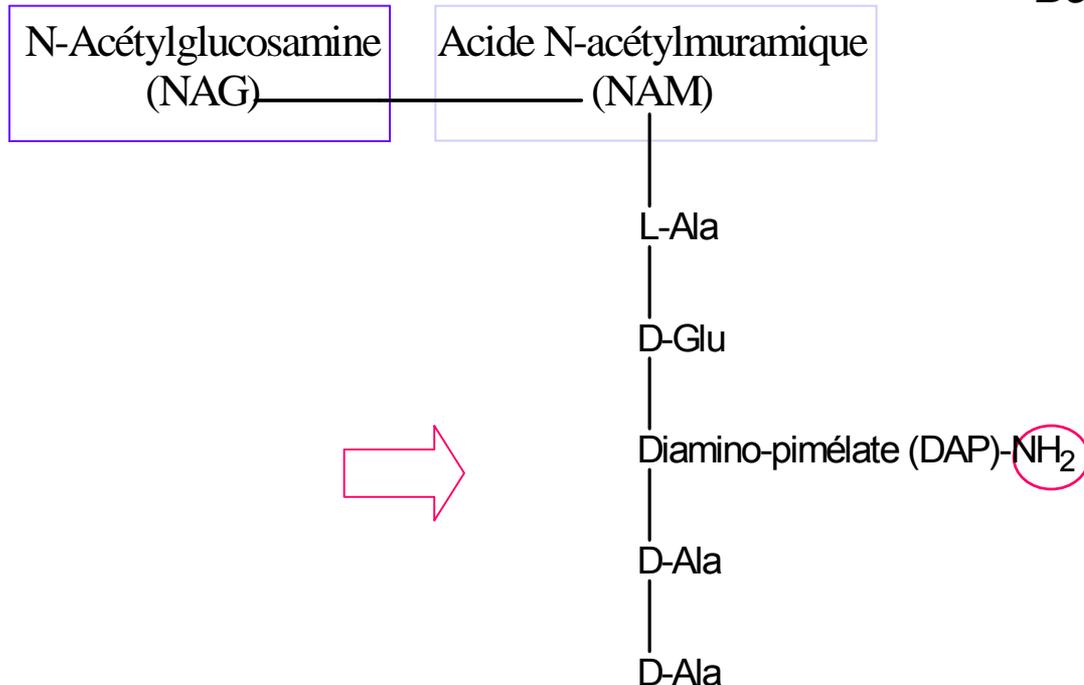
# Synthèse du peptidoglycan

Peptidoglycan : polymère réticulé composé de

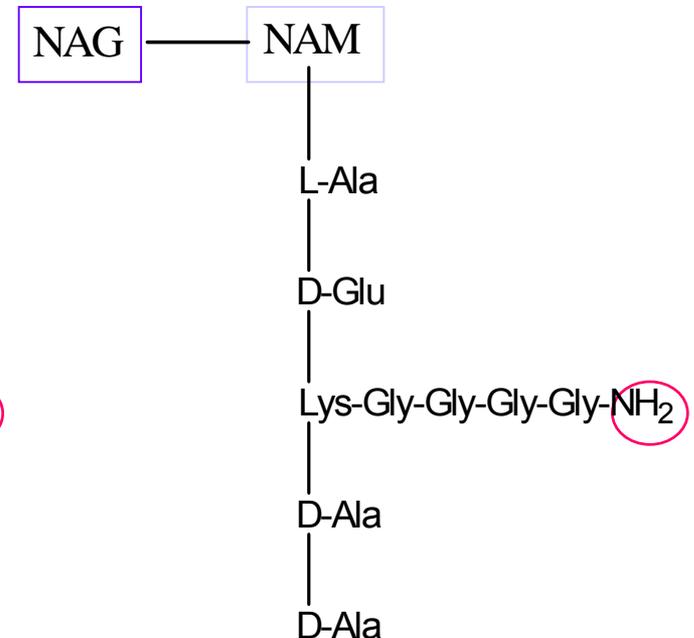
- glycanes : NAG, NAM
- acides aminés : composition variable selon les germes

« Building blocks »

Bactéries à Gram-négatif



Bactéries à Gram-positif



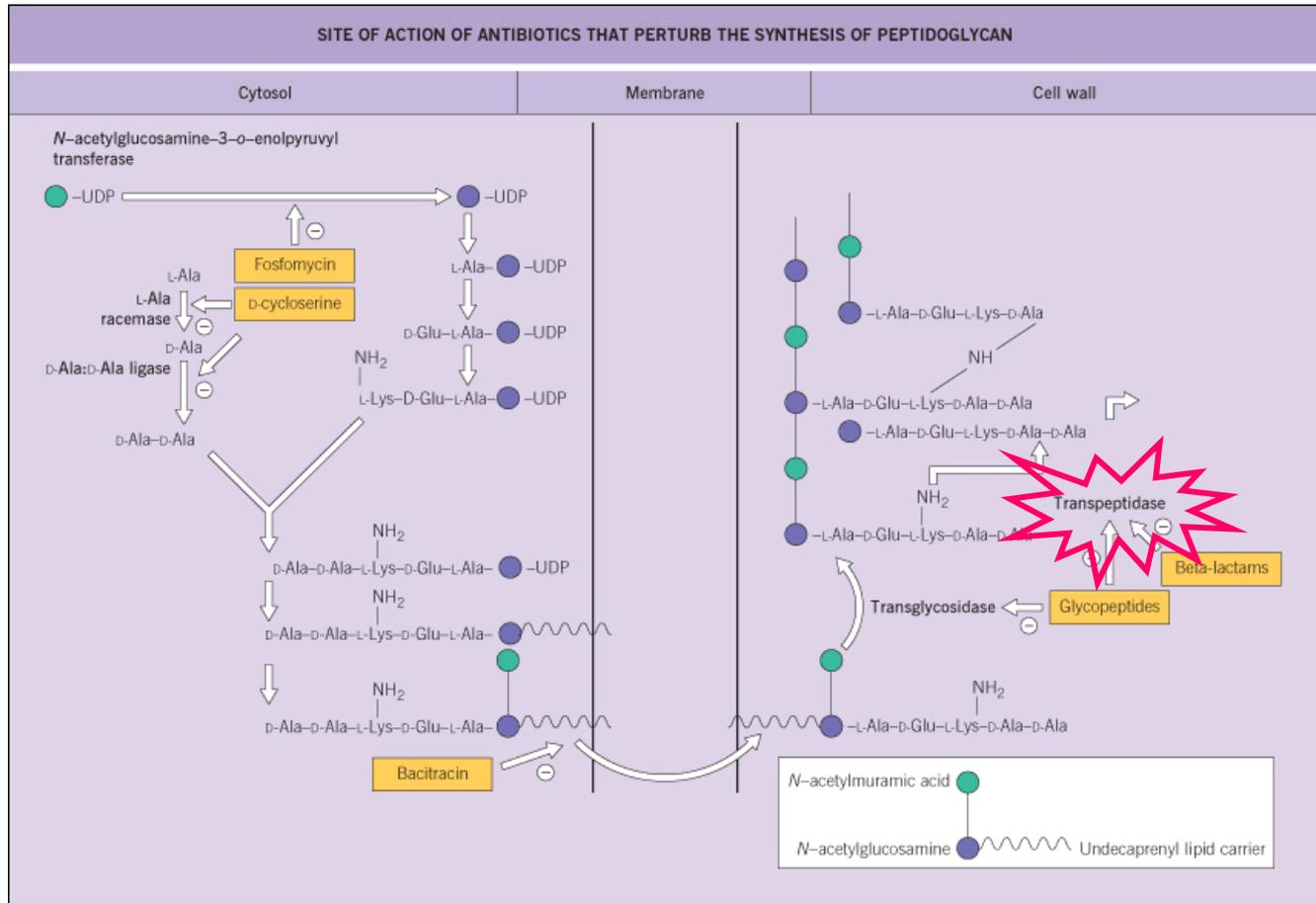
# Formation du peptidoglycan

extracytoplasmique

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

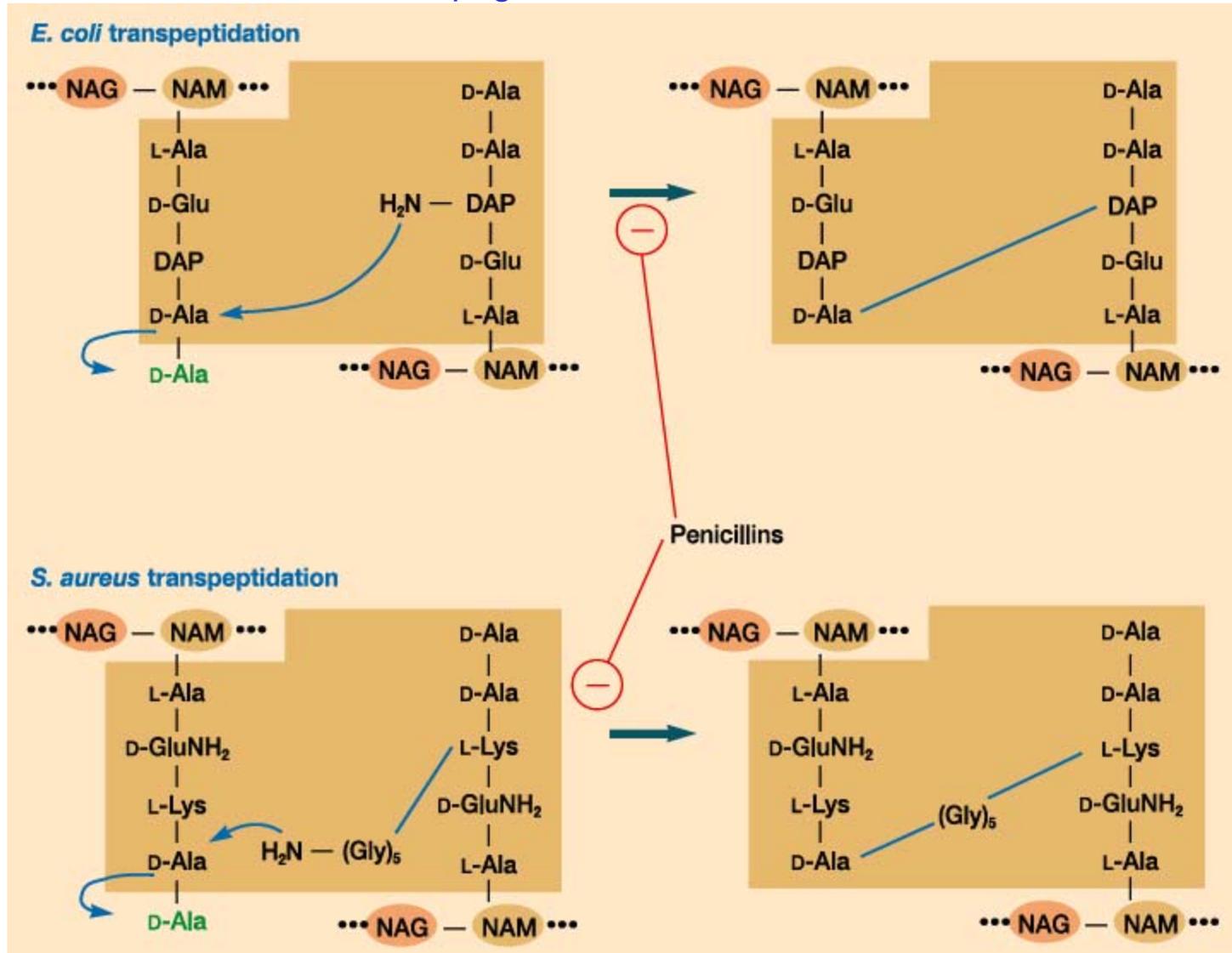
**Transpeptidases** : liaison entre les chaines d'aa ⇒ RETICULATION

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



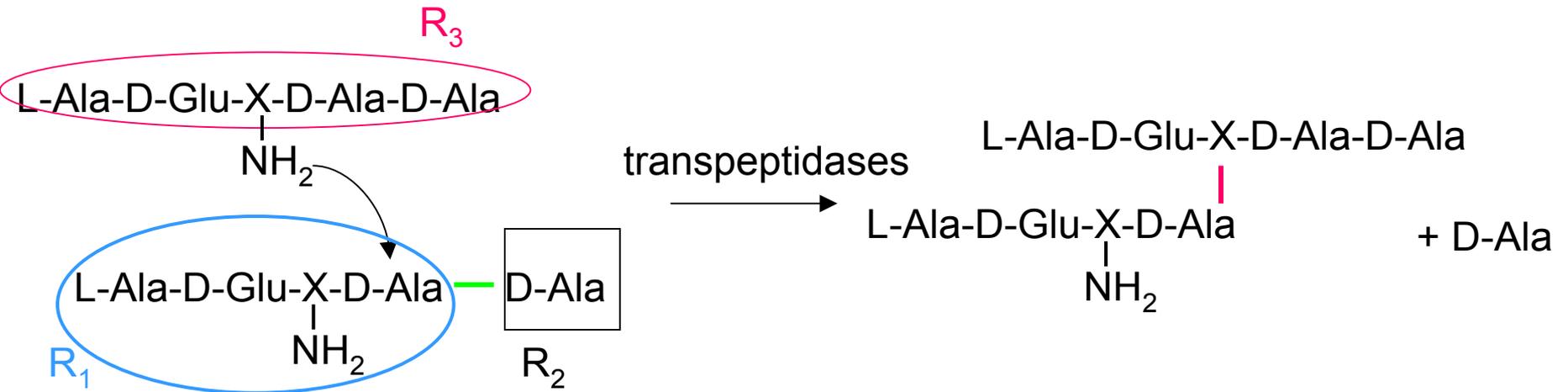
# Mode d'action général

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





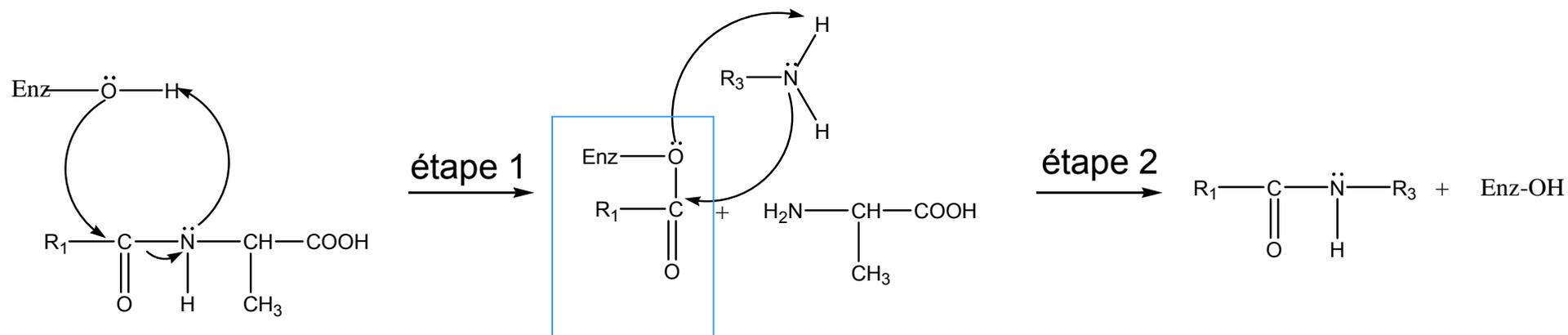
# Transpeptidation



# Transpeptidation



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

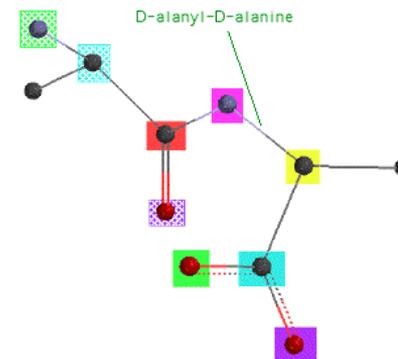
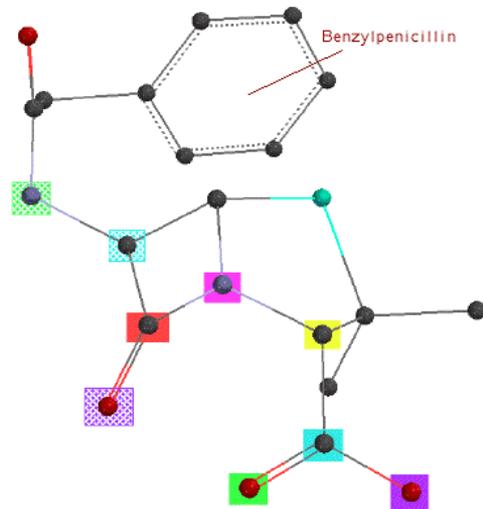
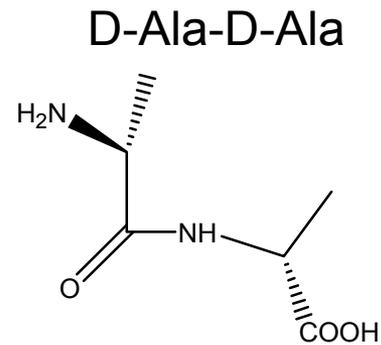
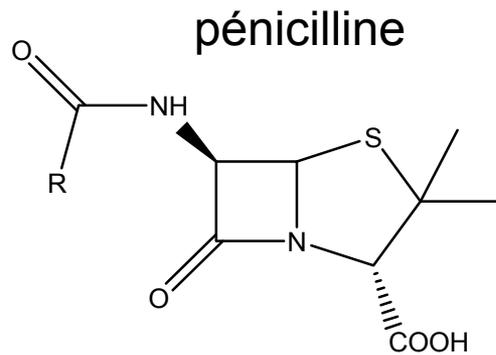


Etape 1 : hydrolyse de la liaison peptidique D-Ala-D-Ala, formation d'un intermédiaire sérine-acyl, libération de D-Ala

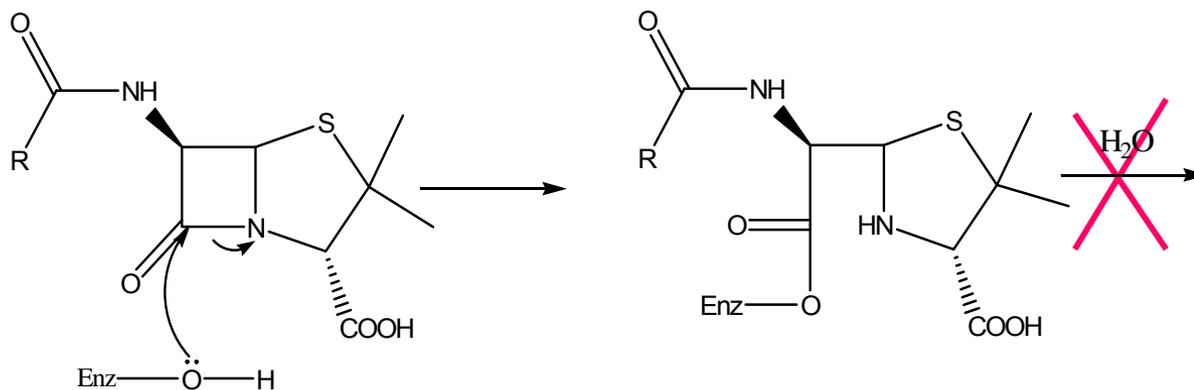
Etape 2 : nouvelle liaison peptidique formée avec le NH<sub>2</sub> donneur, régénération de l'enzyme

# 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



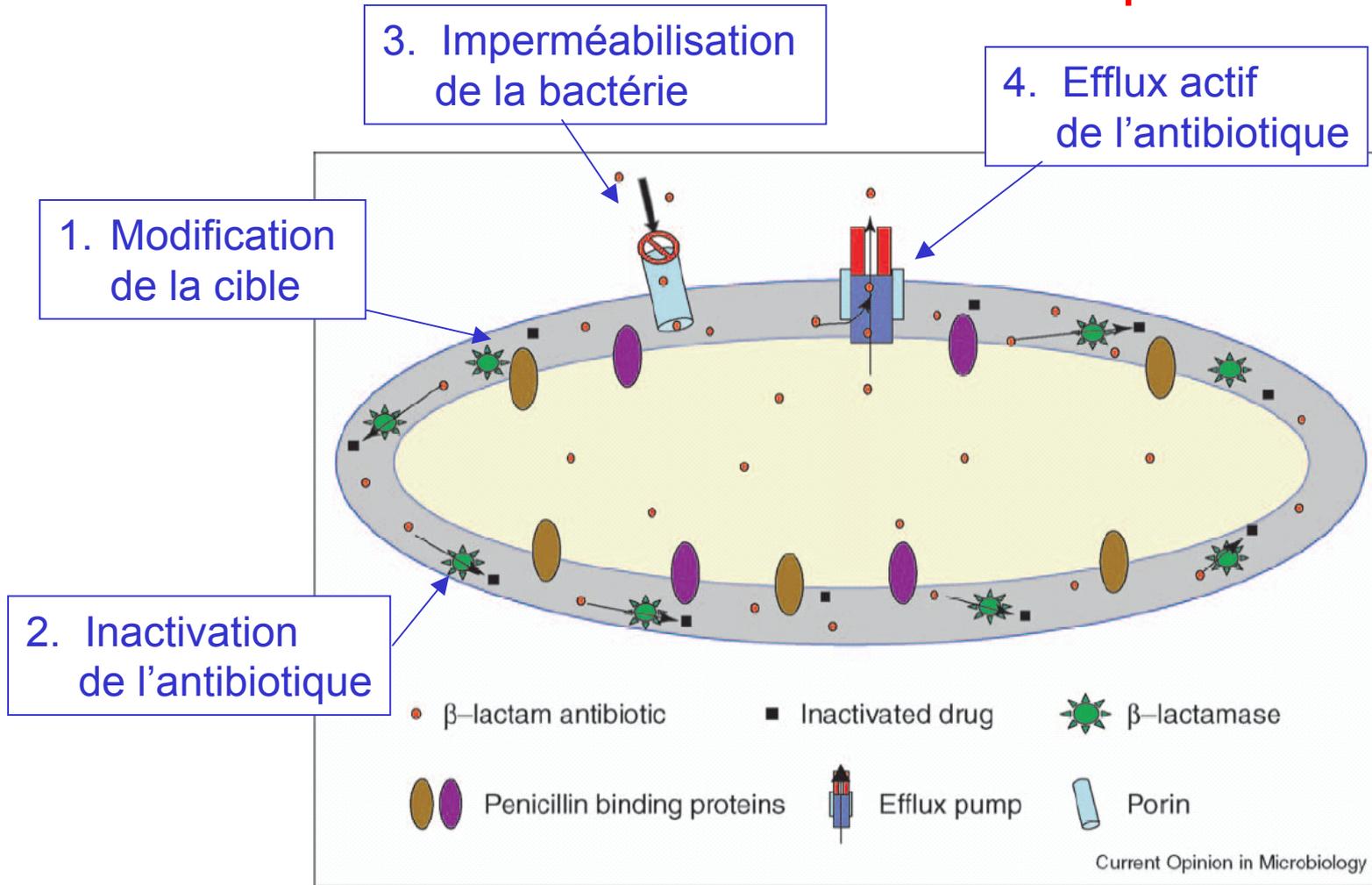
Intermédiaire stable



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

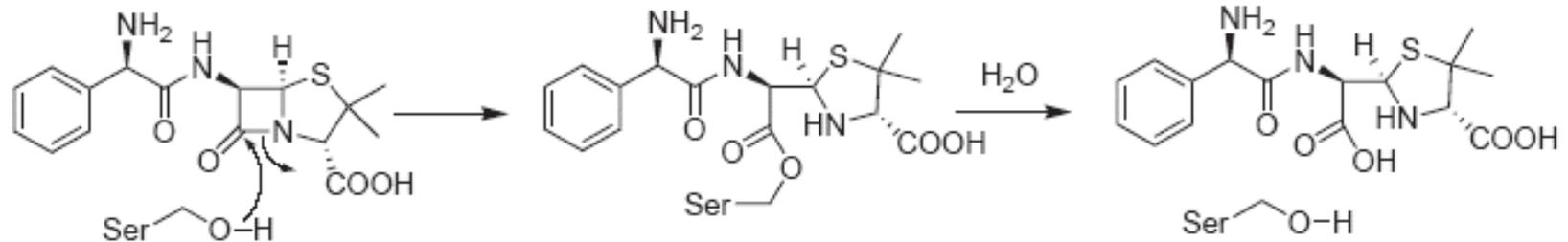
- Les  $\beta$ -lactames peuvent être hydrolysés par des  **$\beta$ -lactamases**
- 4 familles de  $\beta$ -lactamases (similarité de séquence)

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

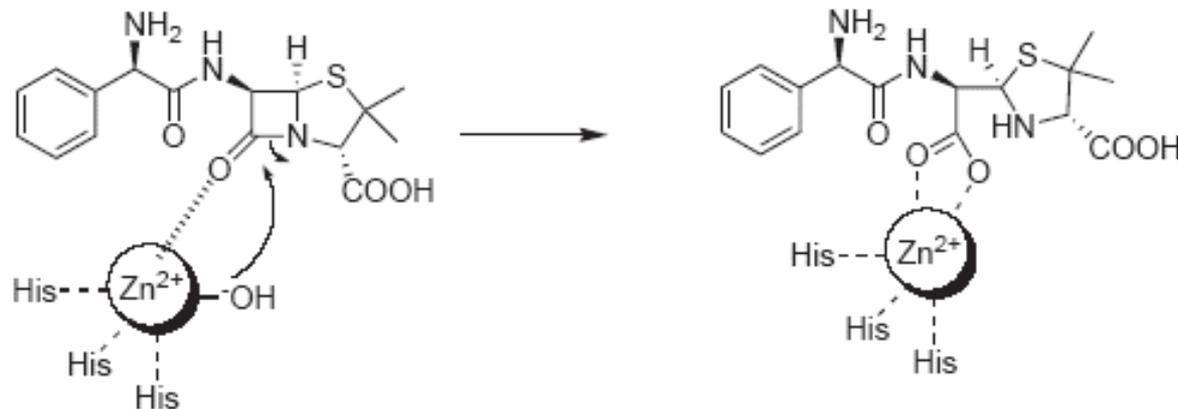
$\beta$ -lactamases à Zn<sup>2+</sup> : touchent la plupart des  $\beta$ -lactames (y compris les carbapénèmes)

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

## $\beta$ -lactamases à sérine



## $\beta$ -lactamases à $Zn^{2+}$

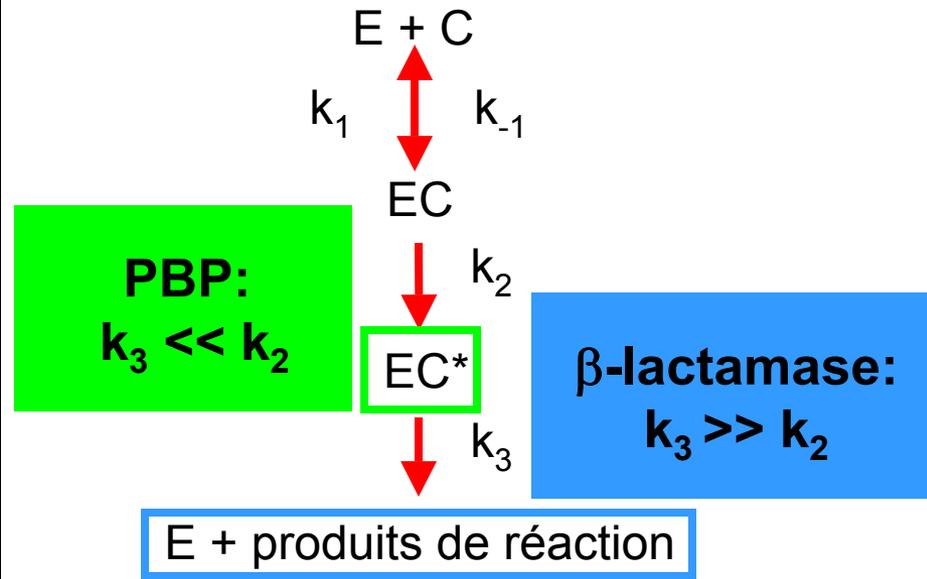
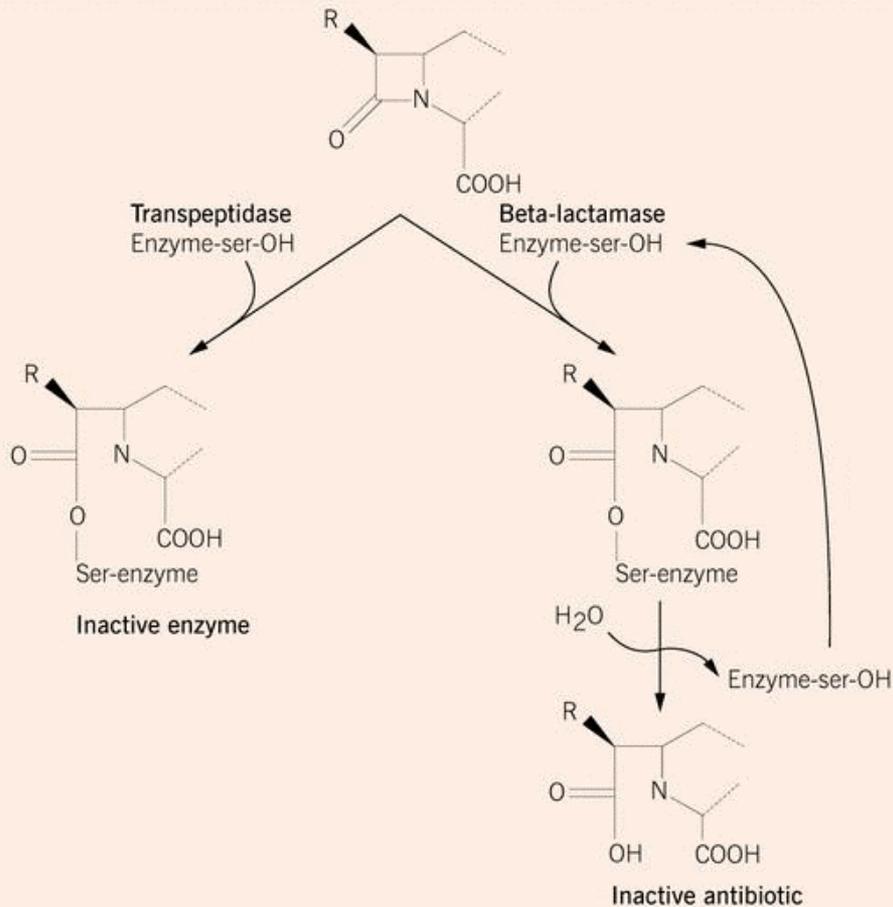


ATB inactivé  
Enzyme régénérée

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

....



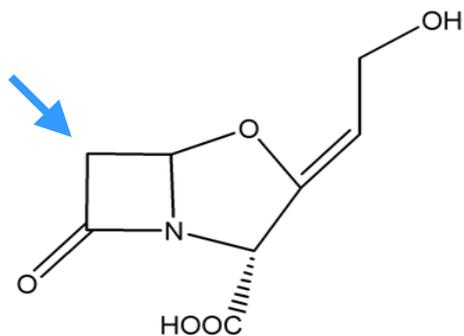
# Intérêt des inhibiteurs de $\beta$ -lactamases

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

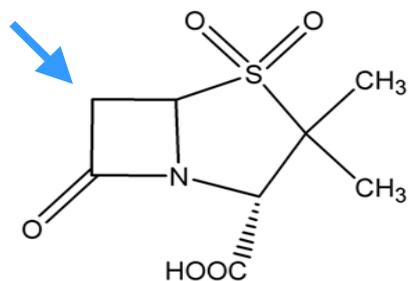
↪ Emploi en association avec les pénicillines « classiques »

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

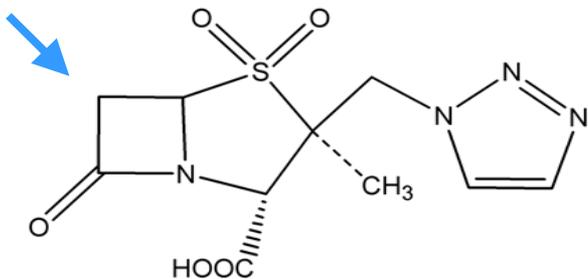
⇒ Co-administrer l'ATB avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase



acide clavulanique  
(naturel)



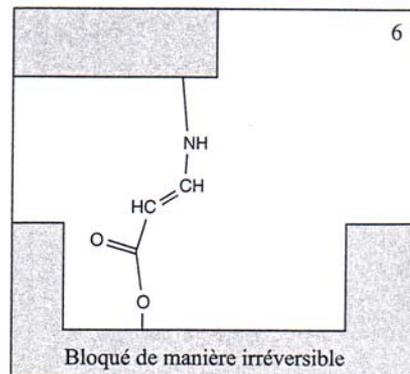
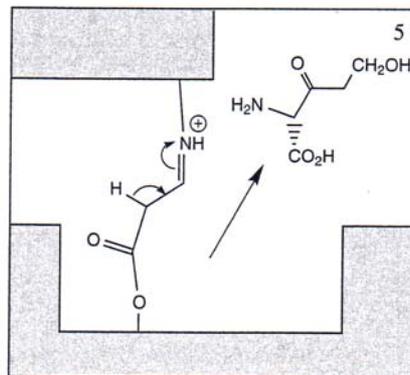
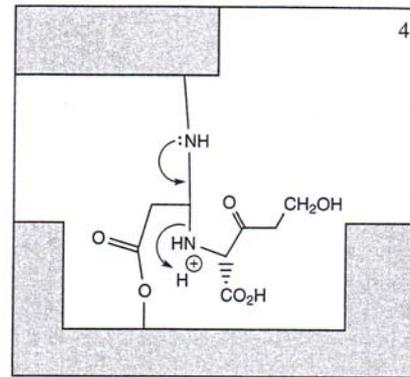
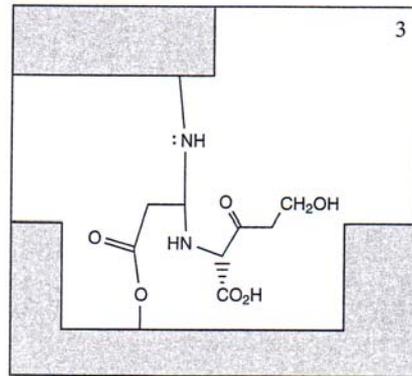
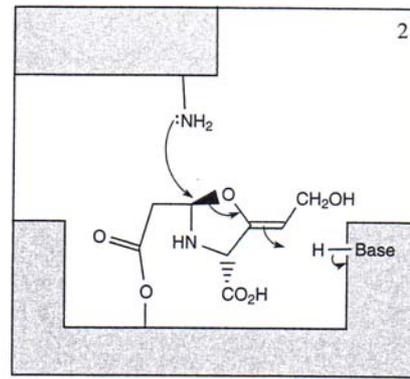
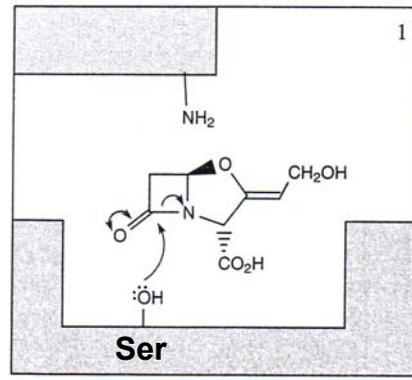
*sulbactame*



*tazobactame*

Pas de chaîne latérale acylamino

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

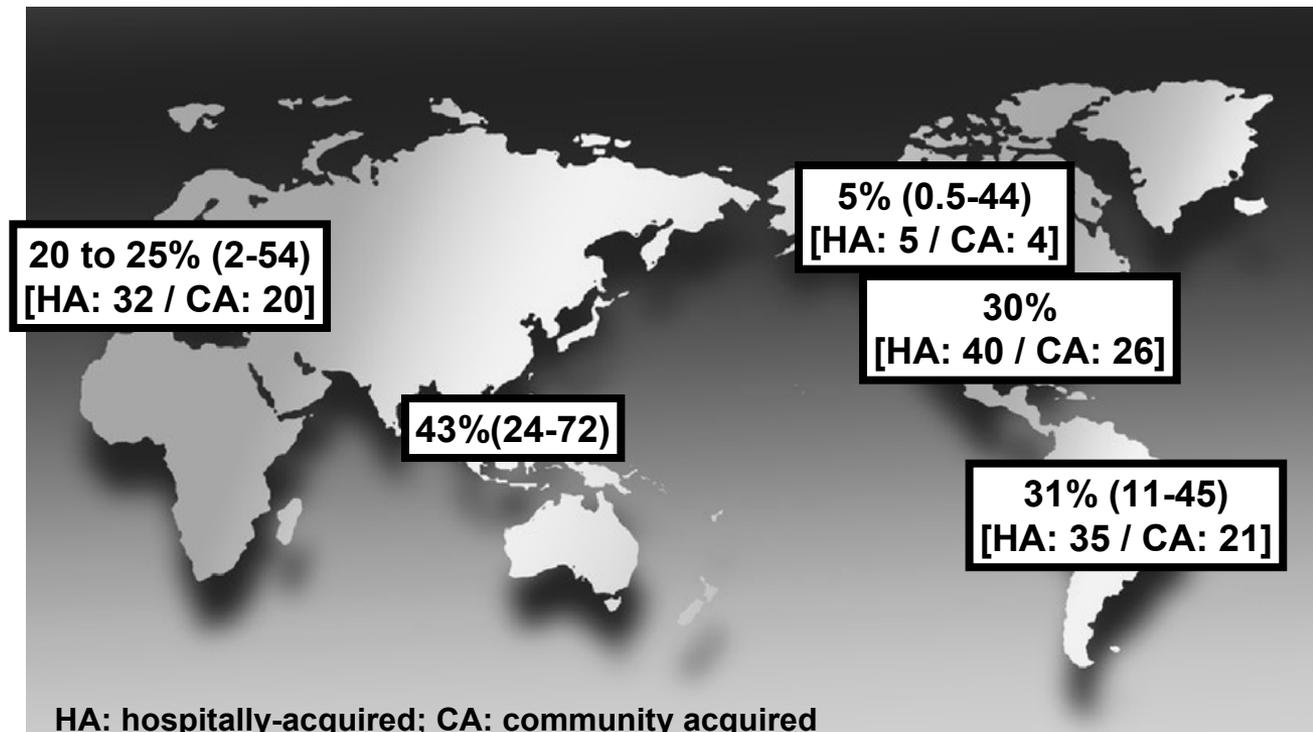


SUBSTRATS SUICIDES

# 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*)

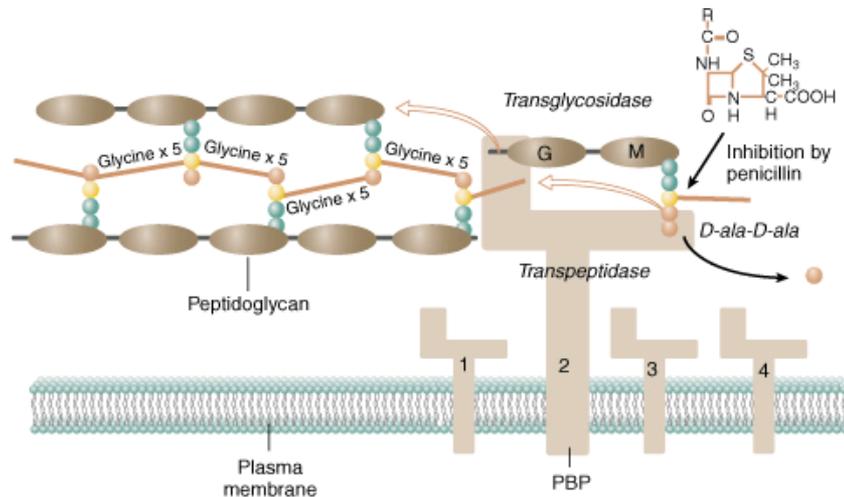
## Epidémiologie actuelle:



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

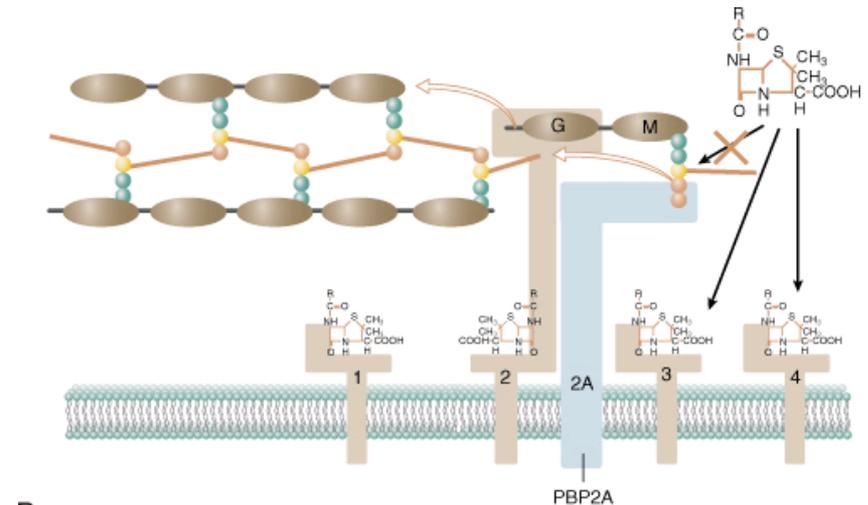
Synthèse du peptidoglycan dans un *S. aureus*

Sensible à la méthicilline



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

résistant à la méthicilline



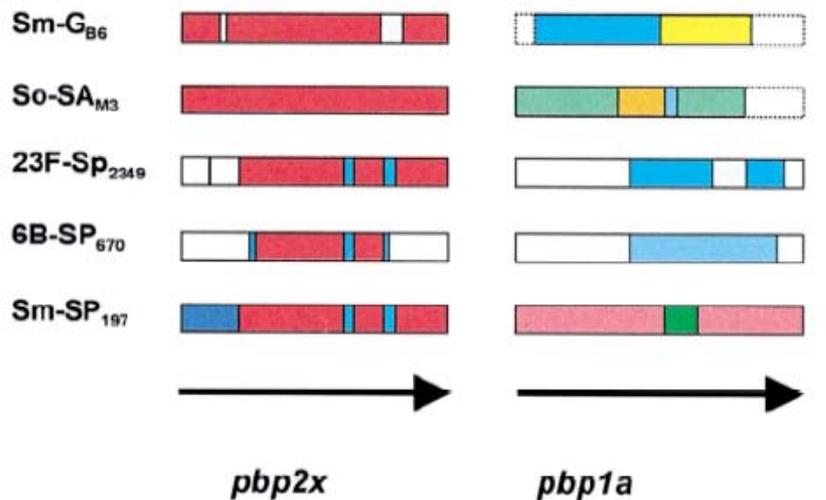
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



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*

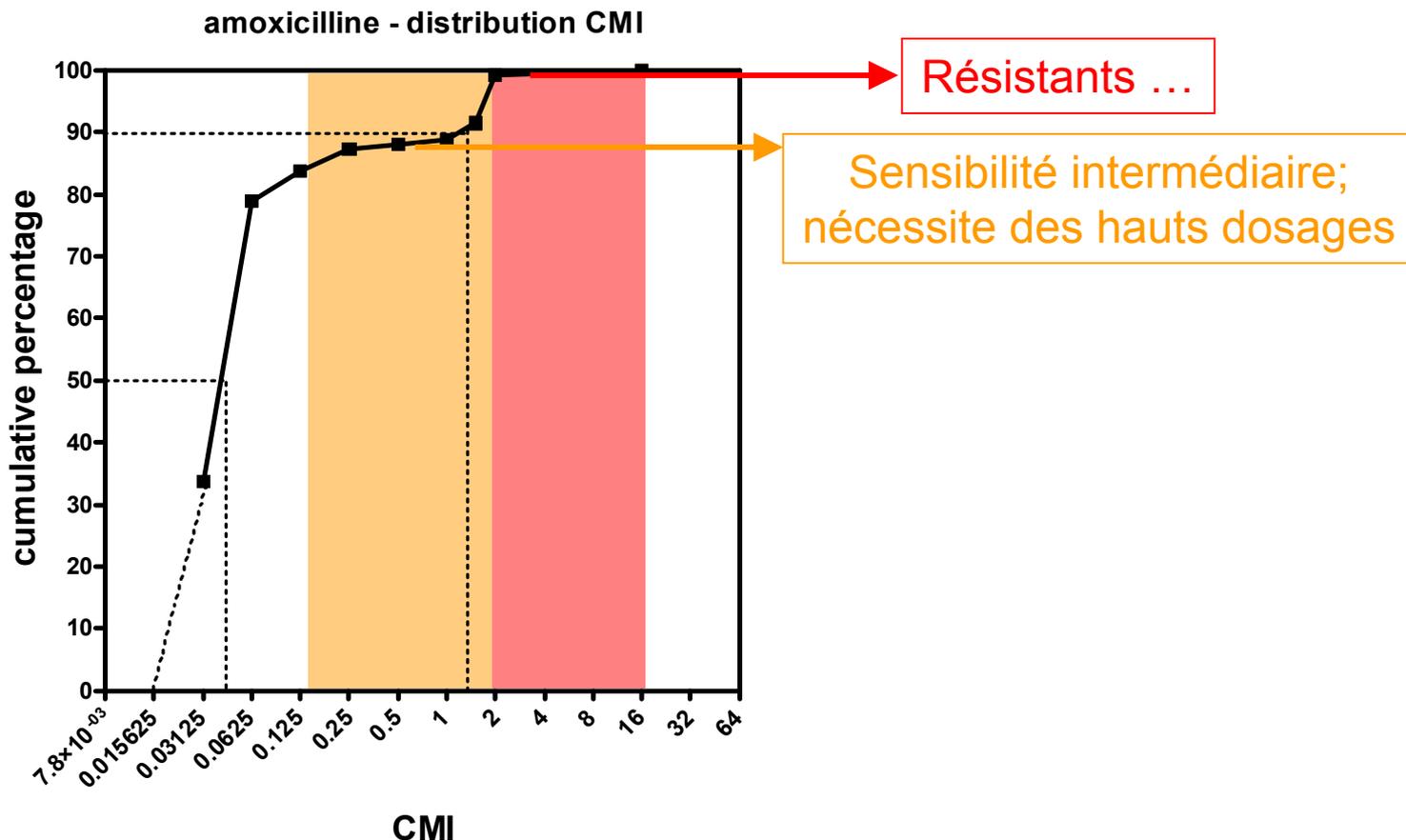
Gènes mosaïques codant pour des PBP d'affinité réduite pour les beta-lactames



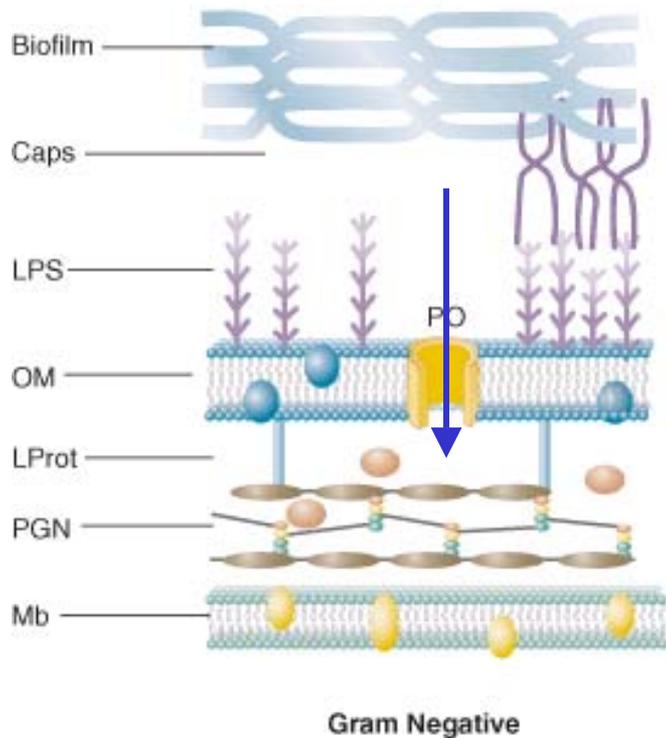
Confère une résistance de niveau intermédiaire,  
qui peut être surmontée par l'usage de doses élevées

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

Epidémiologie actuelle – isolats de pneumonie communautaire



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

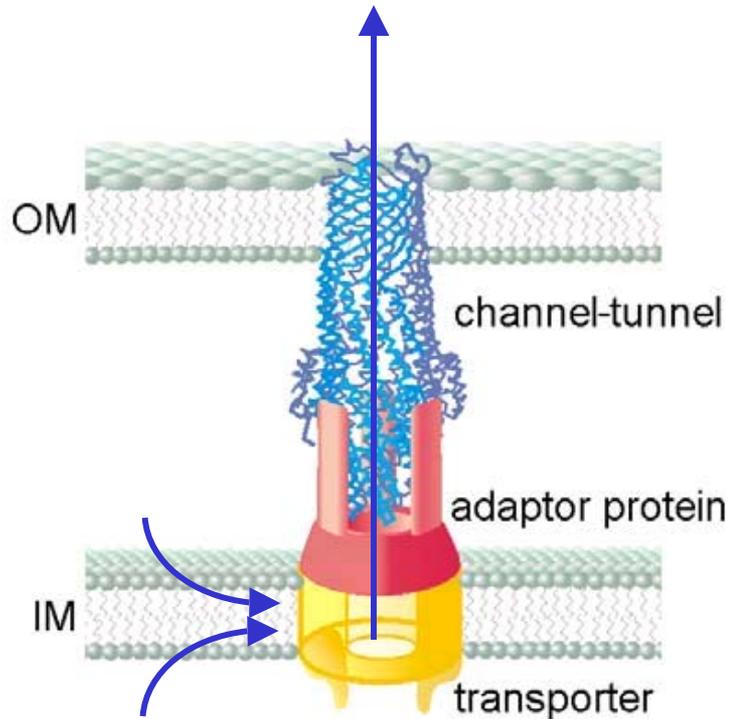


Porines =

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

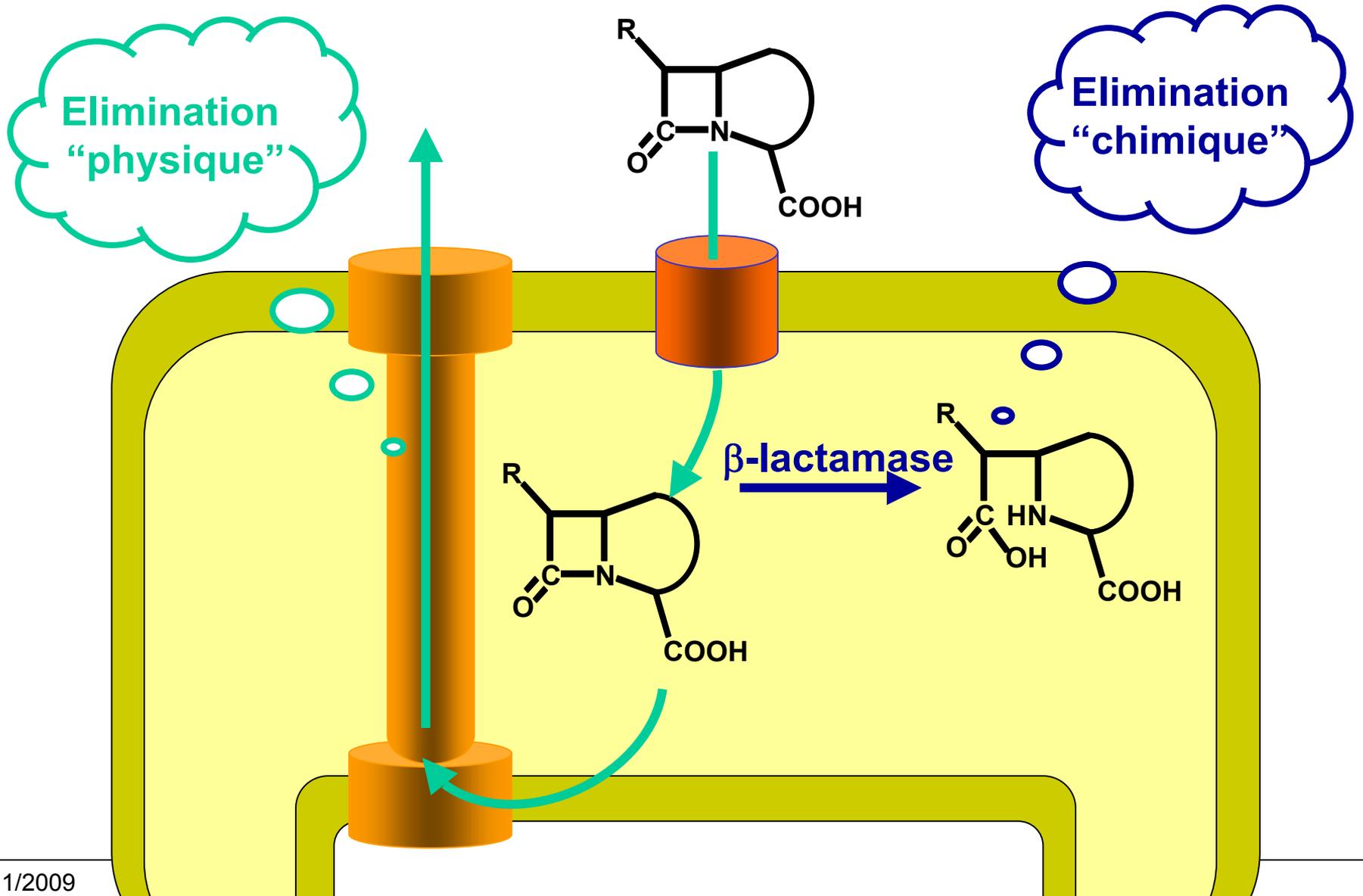


Pompes à efflux =

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

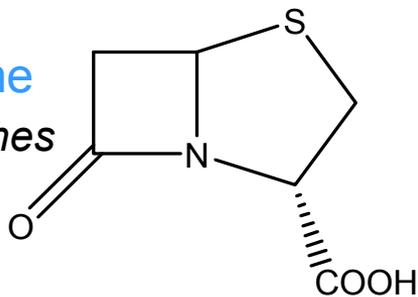
Phénotype de multi-résistance :  
B-lac + FQ + Tet + ML + CHL ....  
B-lac + FQ + AG

# Coopération entre mécanismes: $\beta$ -lactamase et efflux actif

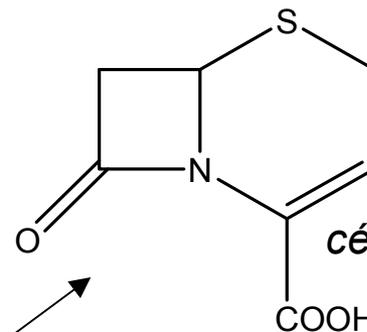


# Les $\beta$ -lactames : pharmacochimie

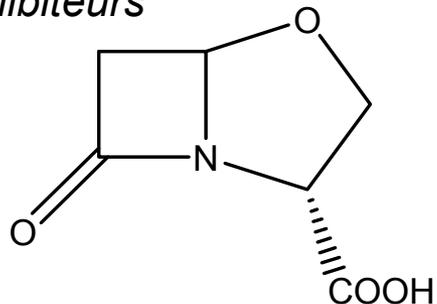
péname  
pénicillines



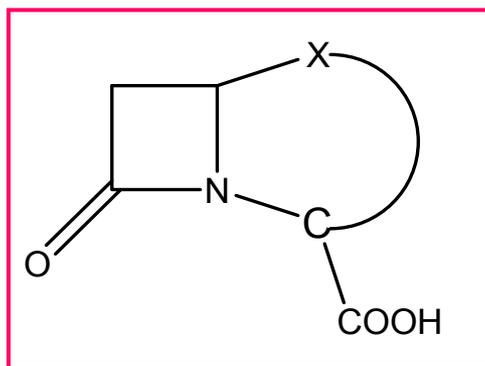
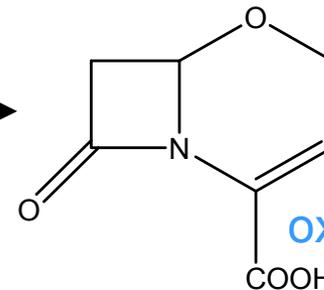
céphème  
céphalosporines



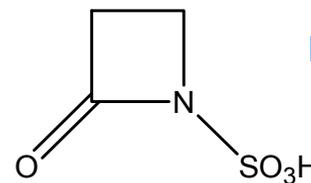
clavame  
inhibiteurs



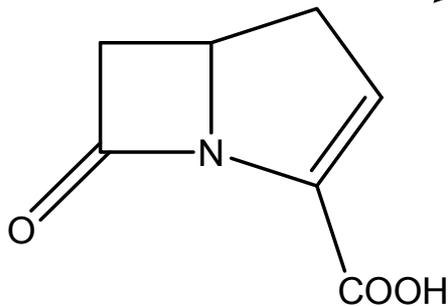
oxacéphème



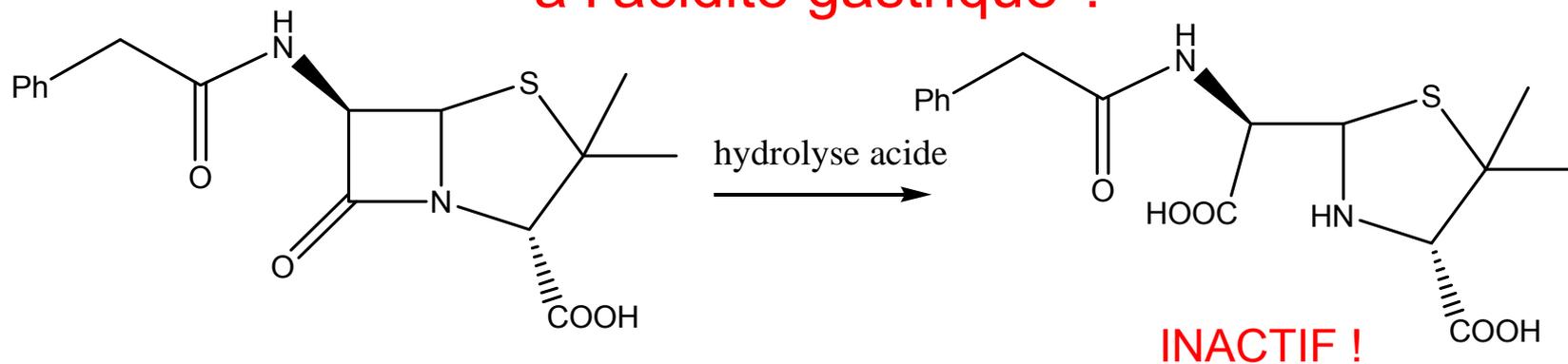
monobactame



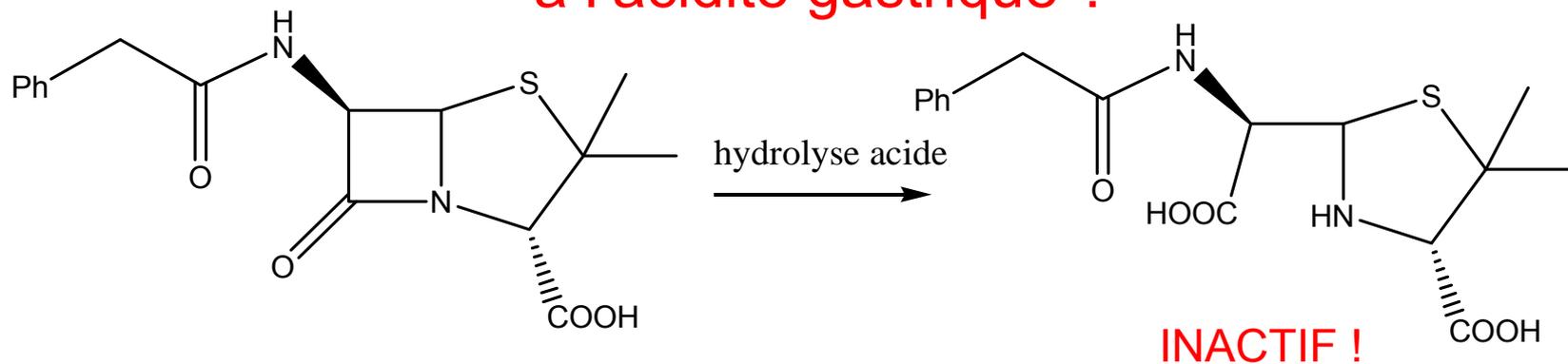
carbapénème



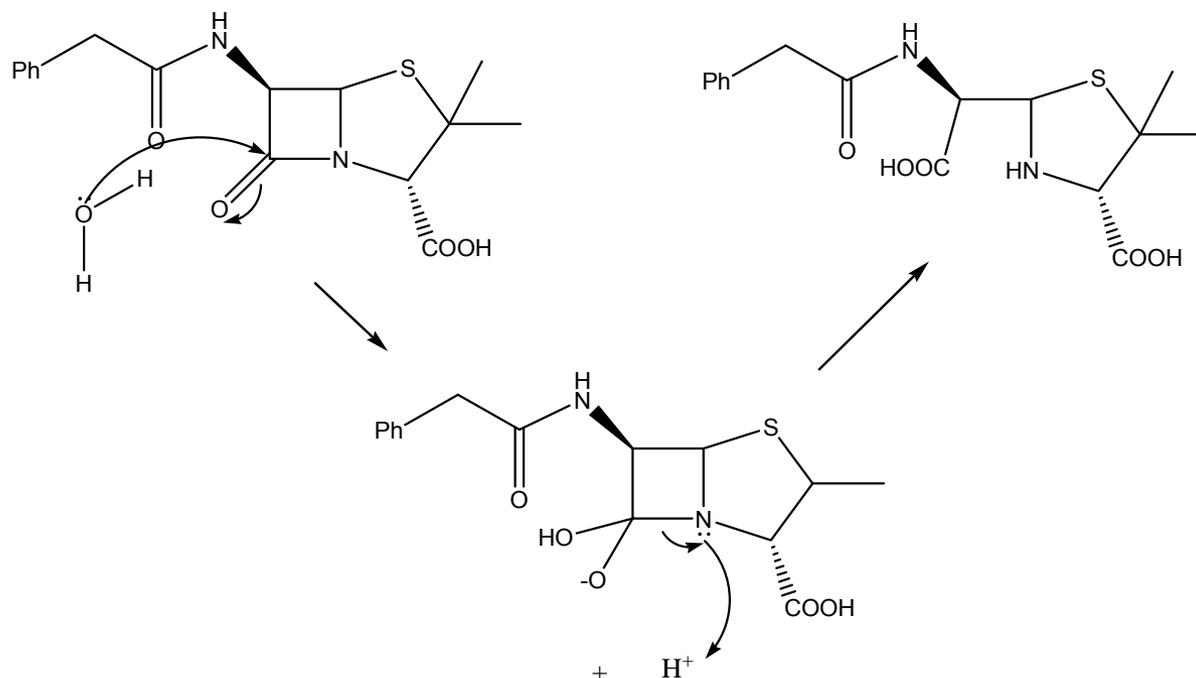
# 1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



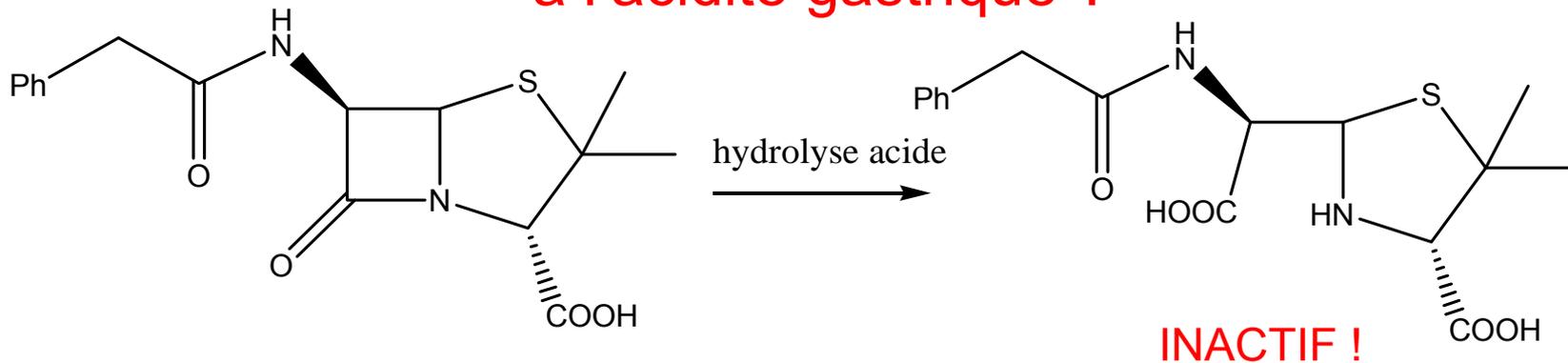
# 1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



## - Tension de cycle (cycle $\beta$ -lactame)

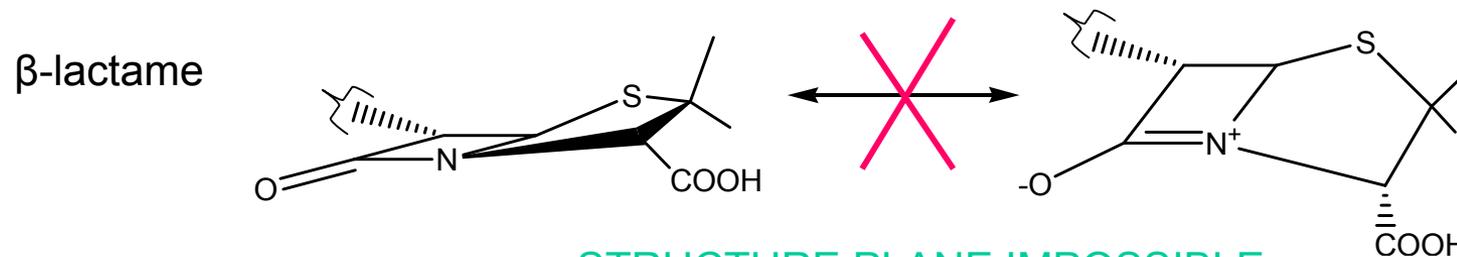
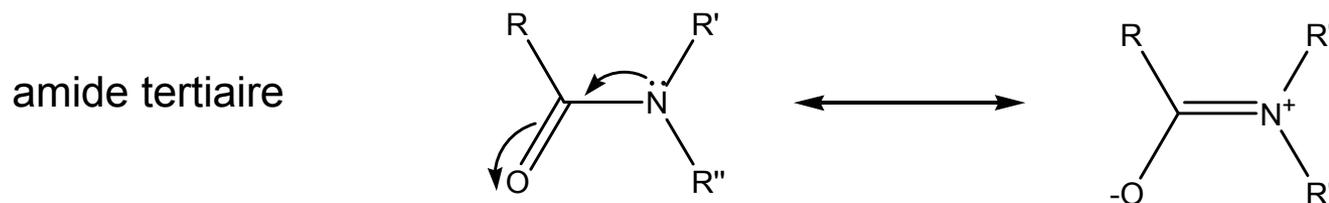


# 1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



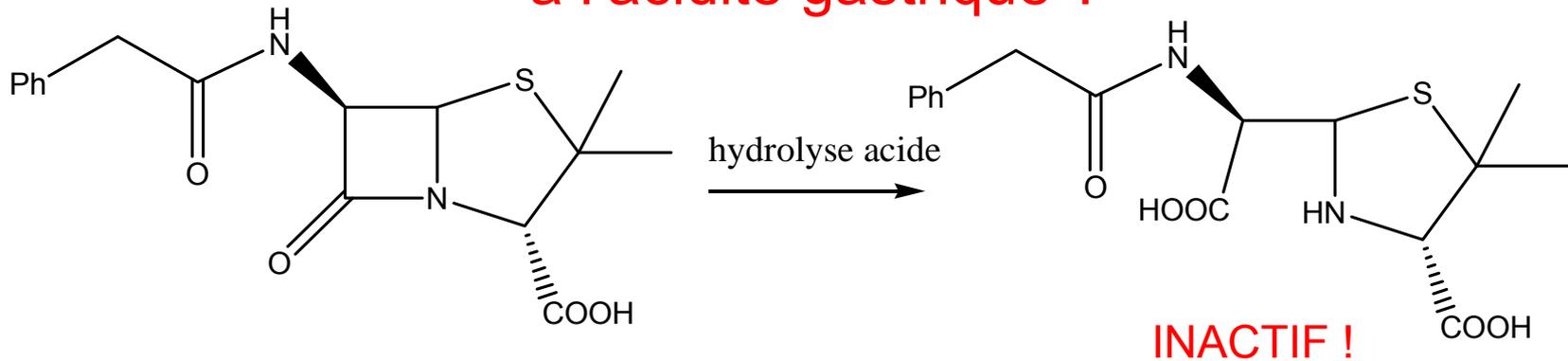
- Tension de cycle (cycle  $\beta$ -lactame)

- Carbonyle de type  $\beta$ -lactamique très électrophile (pas de stabilisation par résonance)

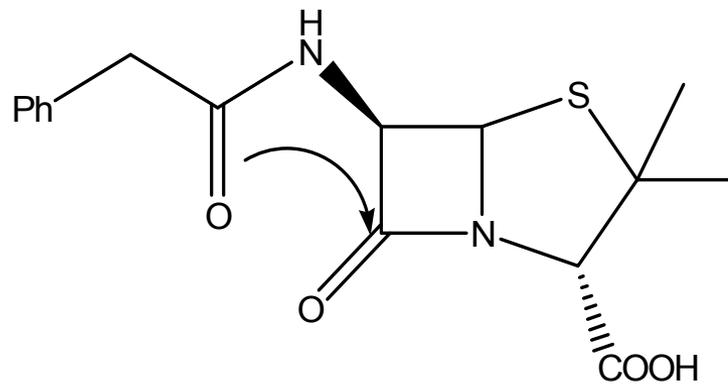


**STRUCTURE PLANE IMPOSSIBLE**

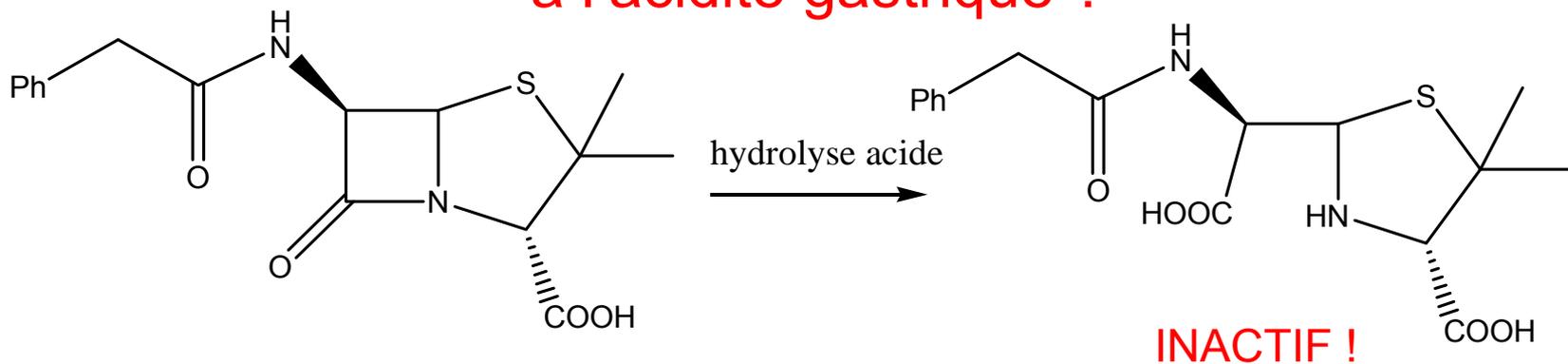
# 1. Comment pallier à la sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique ?



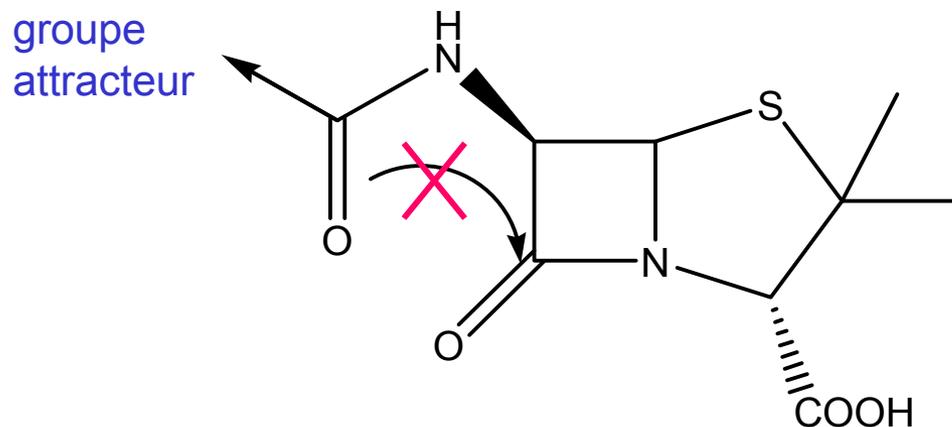
- Tension de cycle (cycle  $\beta$ -lactame)
- Carbonyle de type  $\beta$ -lactamique très électrophile
- Rôle de la chaîne acyle



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

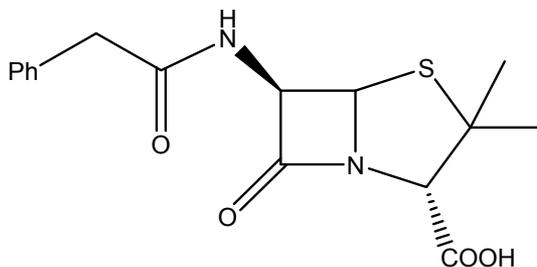


- Tension de cycle (cycle  $\beta$ -lactame)
  - Carbonyle de type  $\beta$ -lactamique très électrophile
  - Rôle de la chaîne acyle
- ⇒ **modifications de la chaîne latérale**

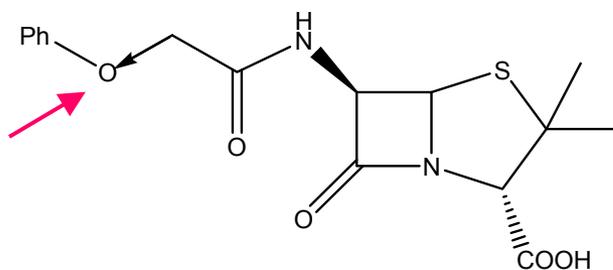


# Dérivés acido-stables de la pénicilline G

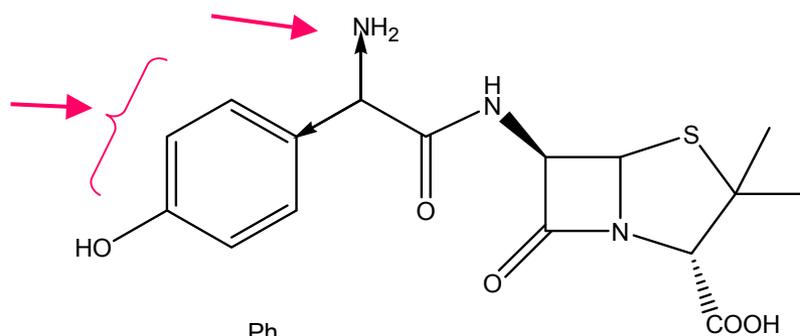
*Pénicilline G*



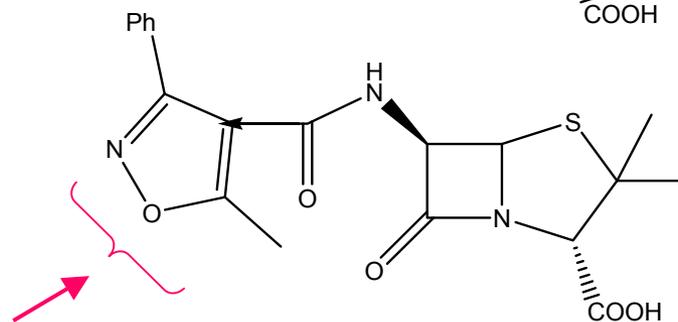
*Pénicilline V*



*Amoxicilline*



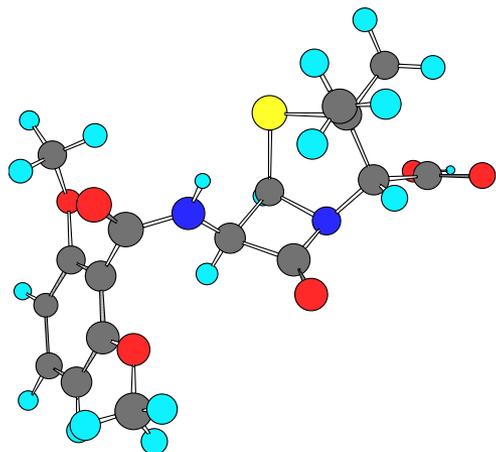
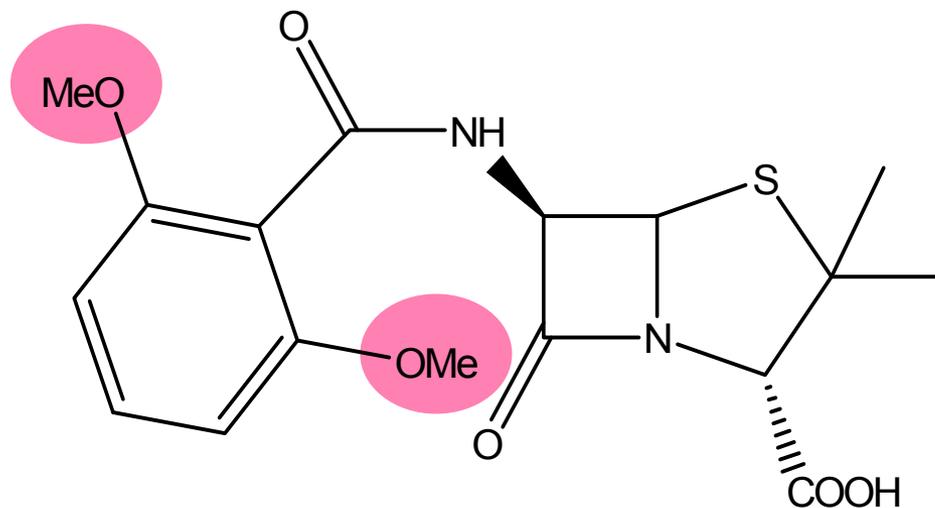
*Oxacilline*



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

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

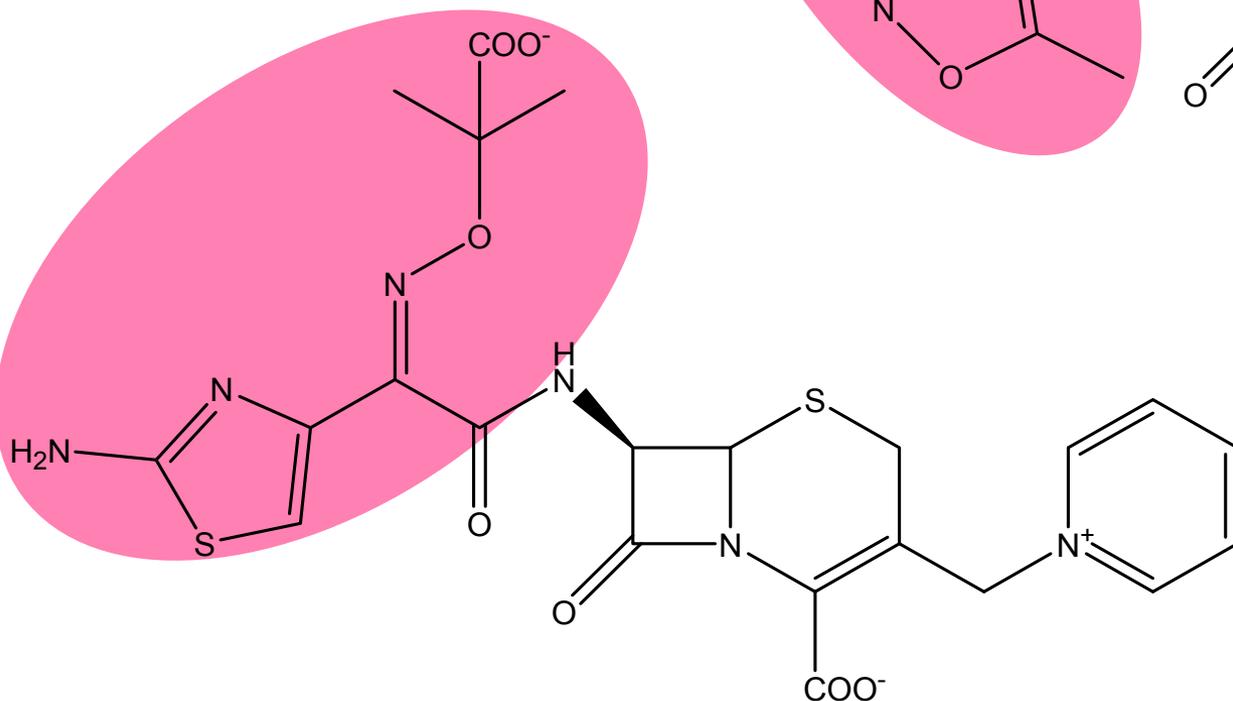
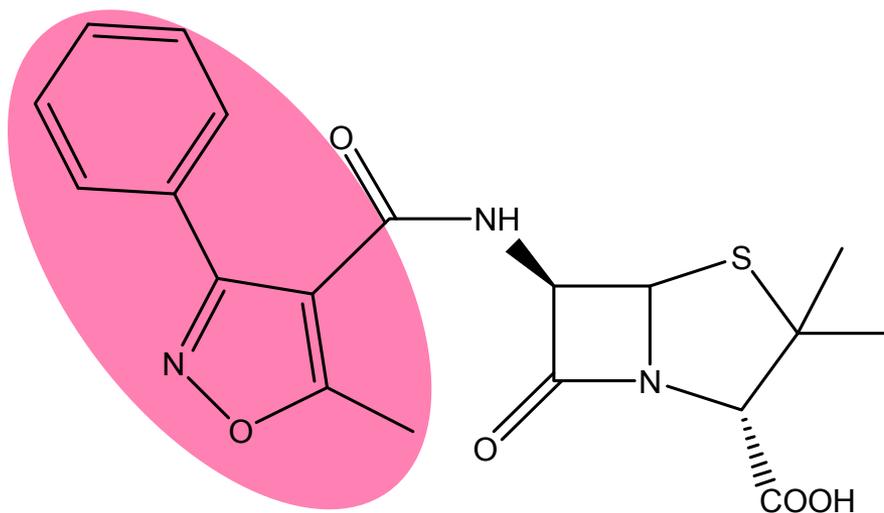
*Méthicilline*



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

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

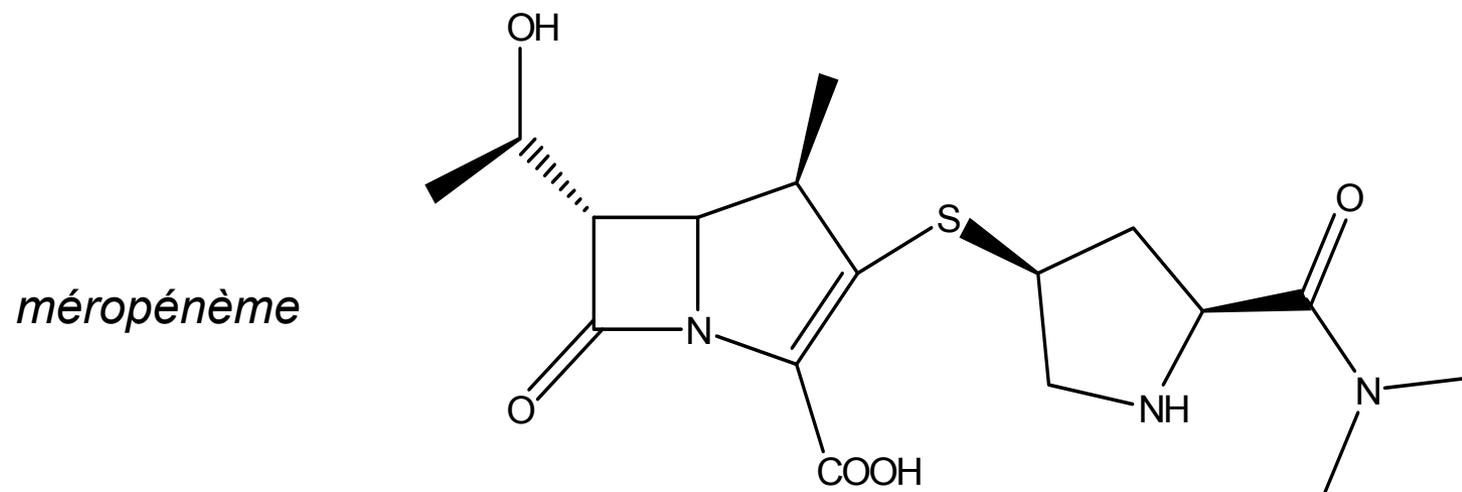
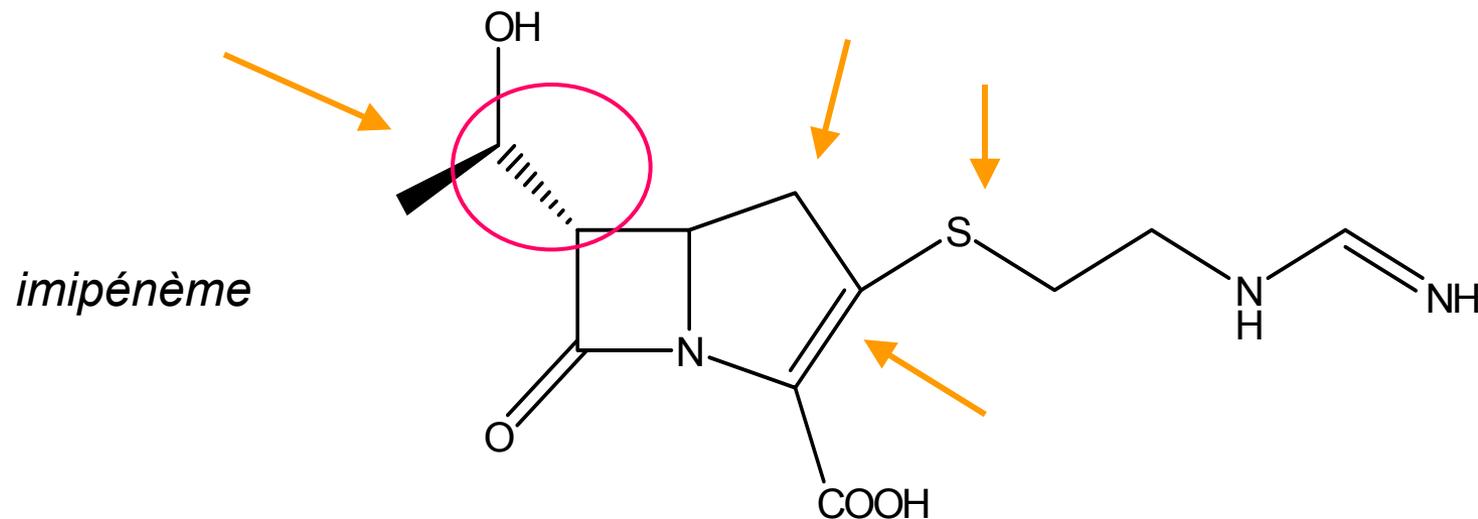
Oxacilline



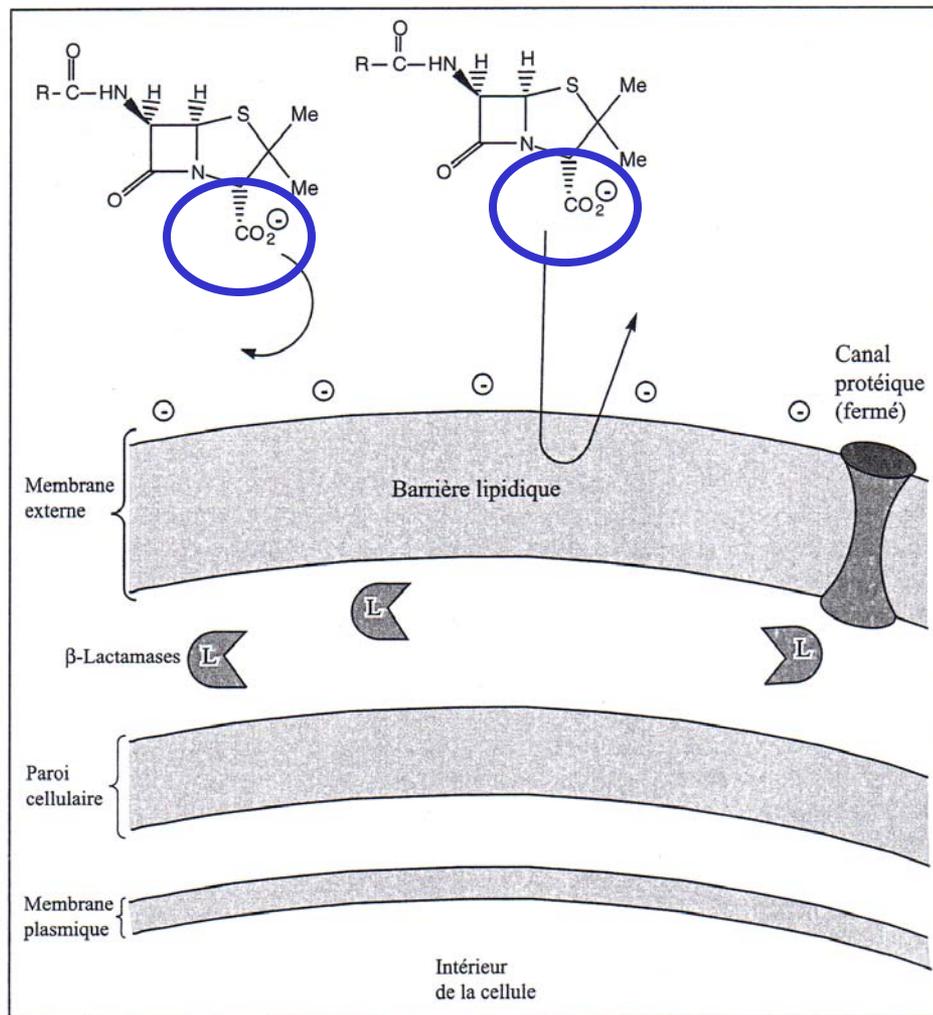
Céftazidime

## 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

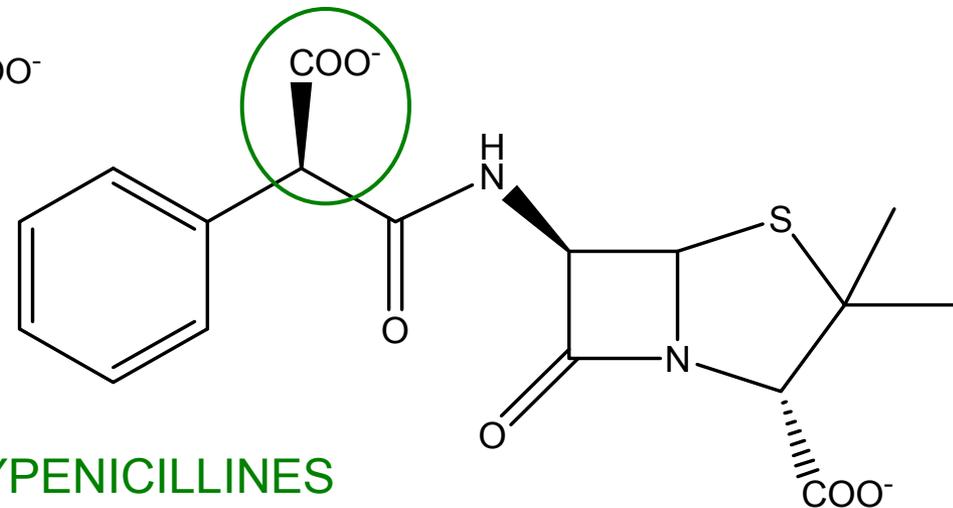
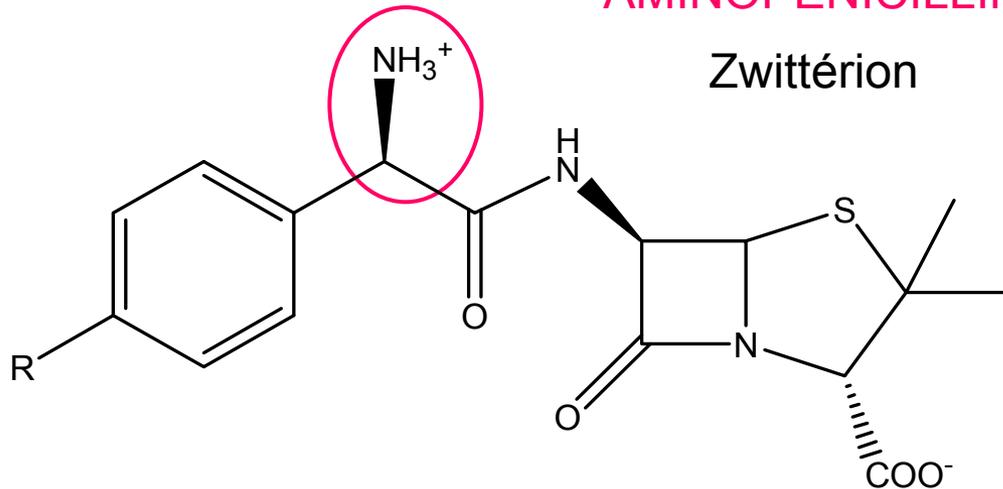
⇒ Modification de la chaîne latérale

## AMINOPENICILLINES

Zwittérion

*Ampicilline* :  $R = H$

*Amoxicilline* :  $R = OH$



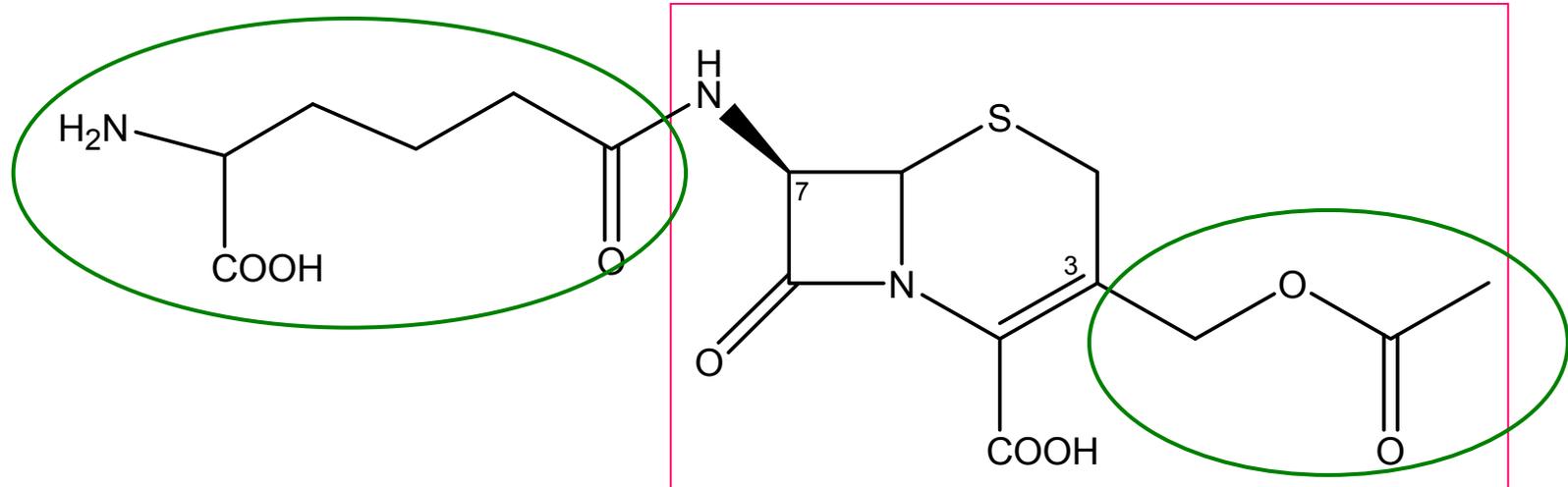
## CARBOXYPENICILLINES

*Carbénicilline* : di-anion

# Les céphalosporines

## La céphalosporine C

chaînes latérales

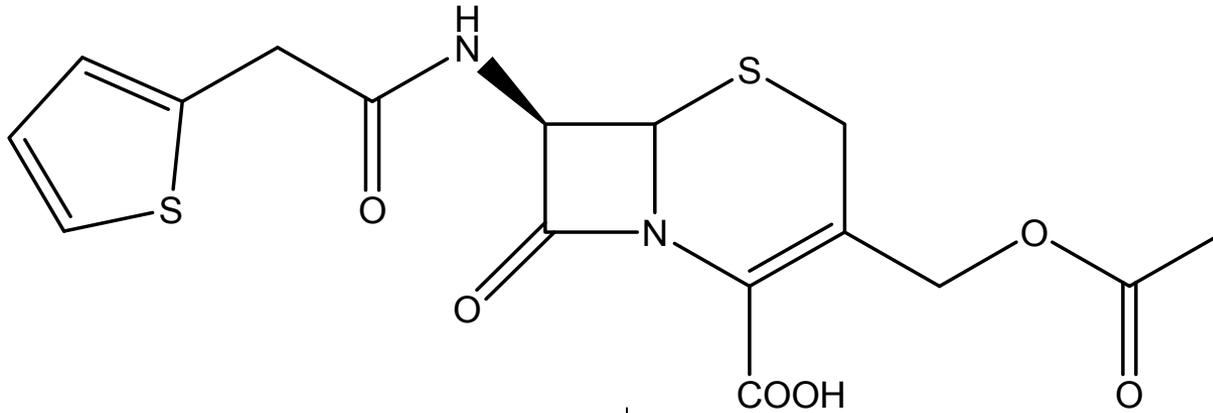


Acide 7-aminocéphalosporinique  
(7-ACA)

Activité antibactérienne modérée

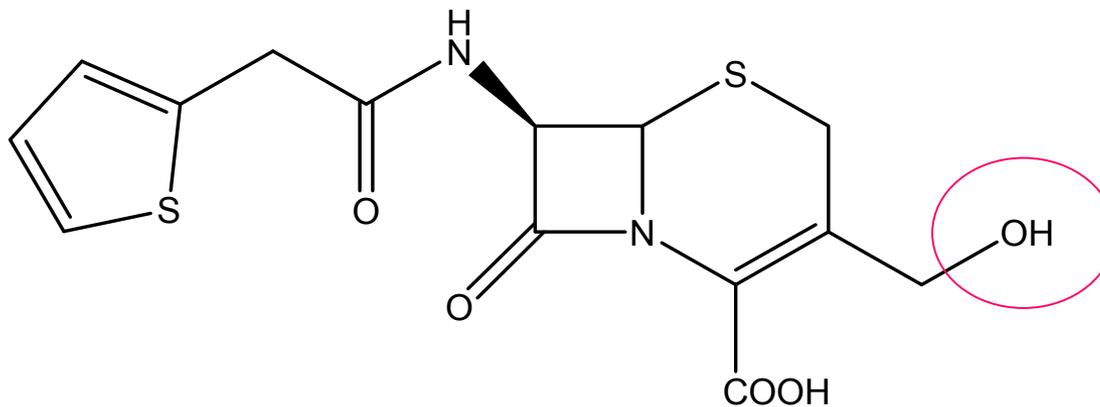
# Métabolisation ...

Céfalotine



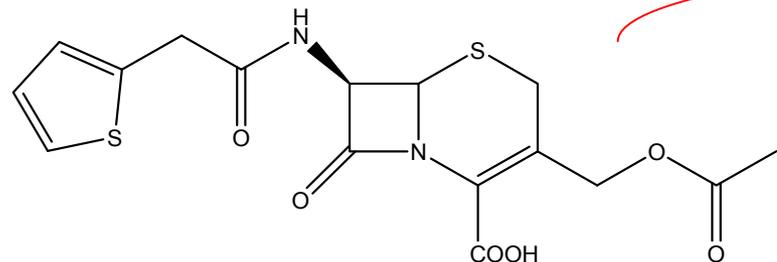
METABOLISATION

Métabolite  
moins actif

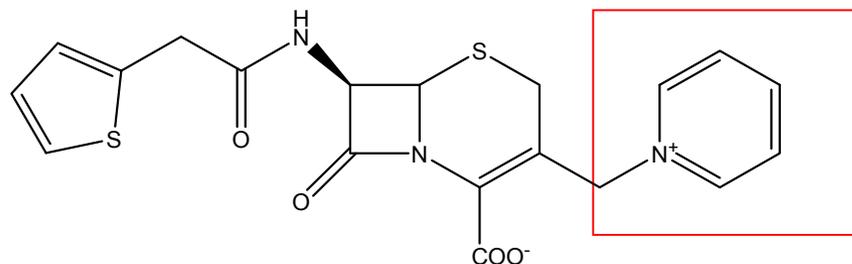


⇒ **Modification de la chaîne latérale en position 3**

# Modifications chimiques des céphalosporines

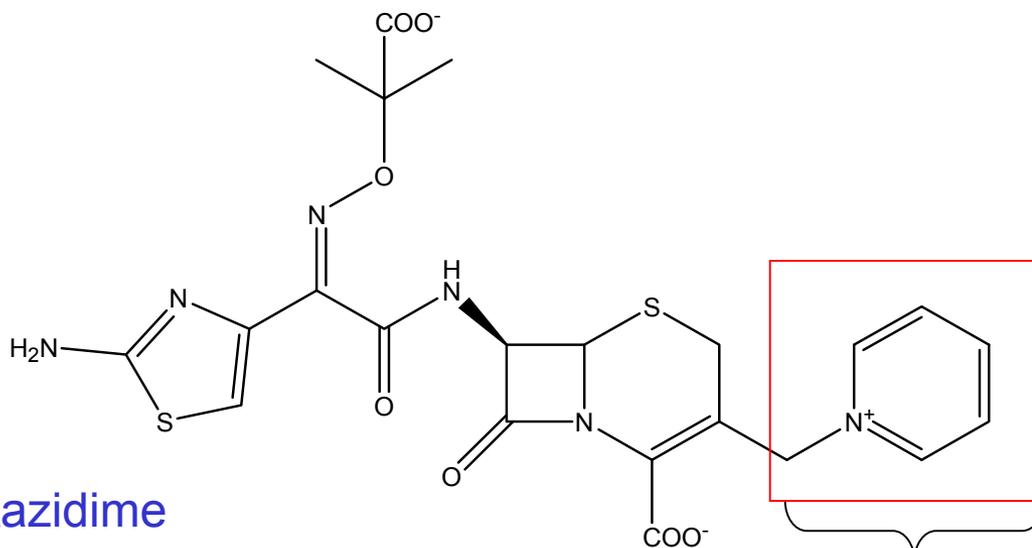


Céfalotine



*Céfaloridine*  
Zwittérion

Cycle pyridinium

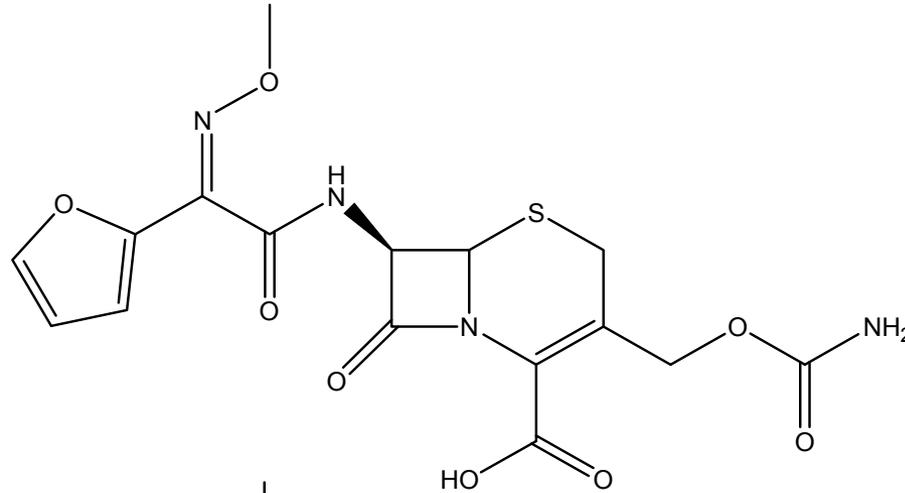


Ceftazidime  
(3<sup>e</sup> génération)

Protection contre la  
métabolisation

# Céphalosporines de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations

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

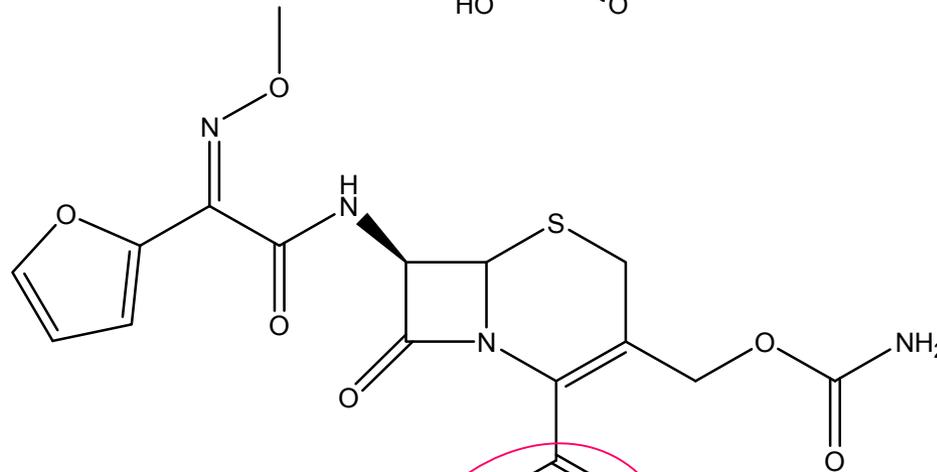


Injectable

**PRO-DROGUE**

=

Céfuroxime-axétil

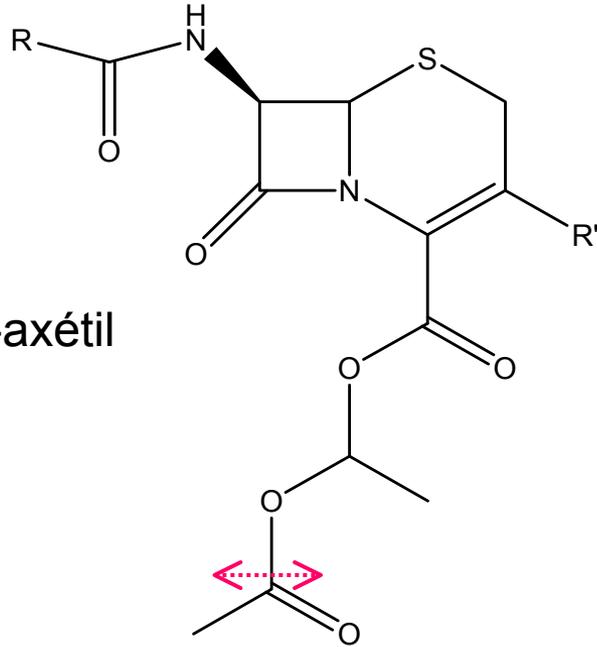


Voie orale

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

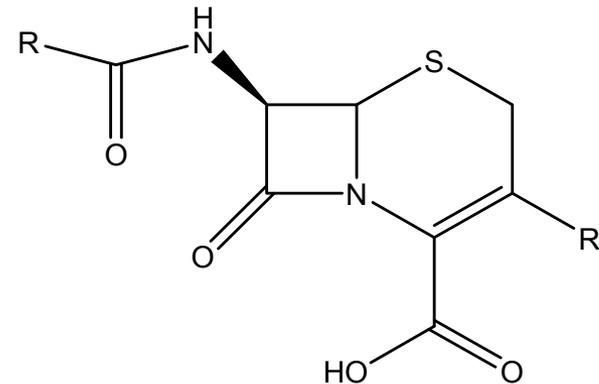
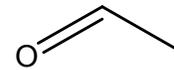
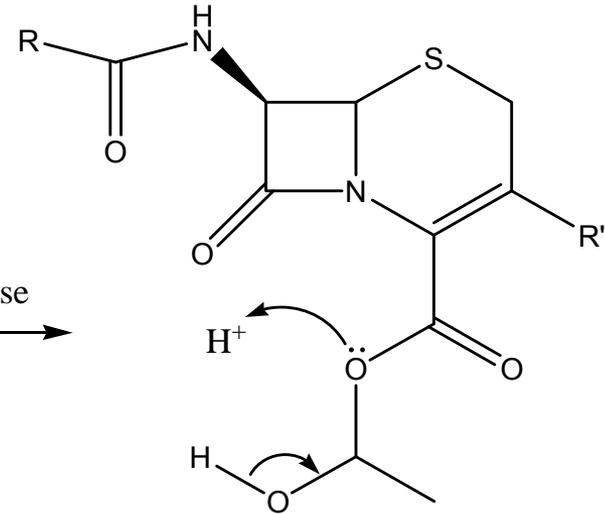
ester métabolisé par l'homme

# Régénération du céfuroxime à partir de sa prodrogue



Céfuroxime-axétil

estérase

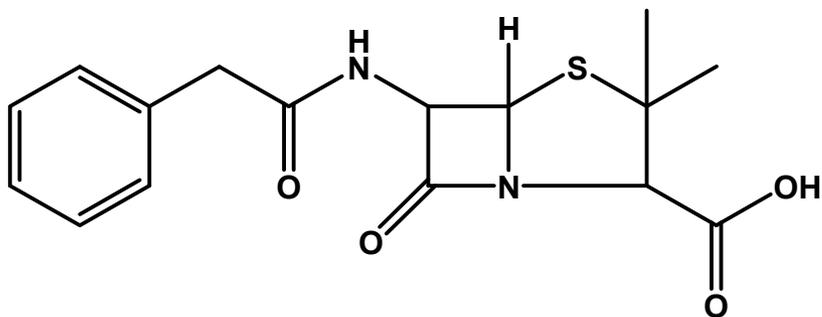


Céfuroxime

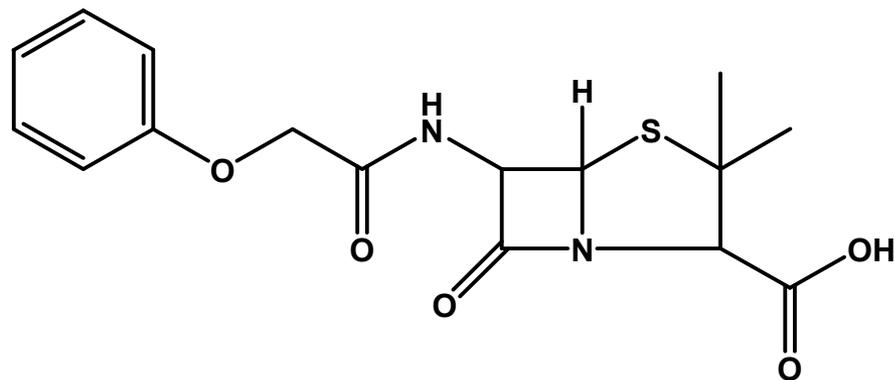


# Pénicillines: principales structures en bref

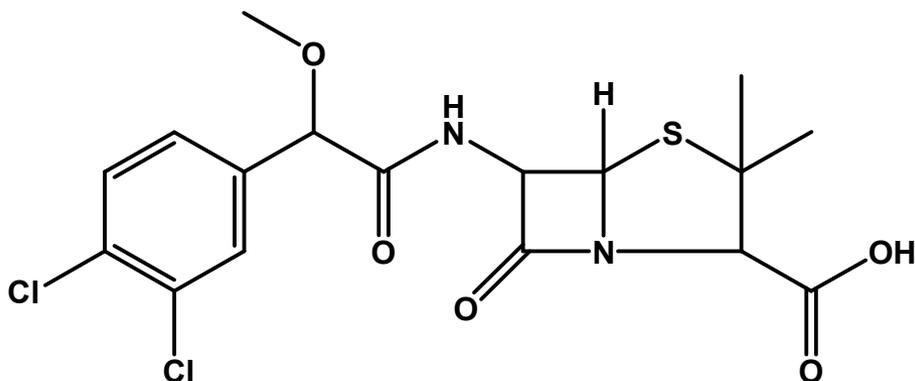
Pénicillines à spectre étroit sensibles aux  $\beta$ -lactamases



**penicilline G**



**penicillin V**

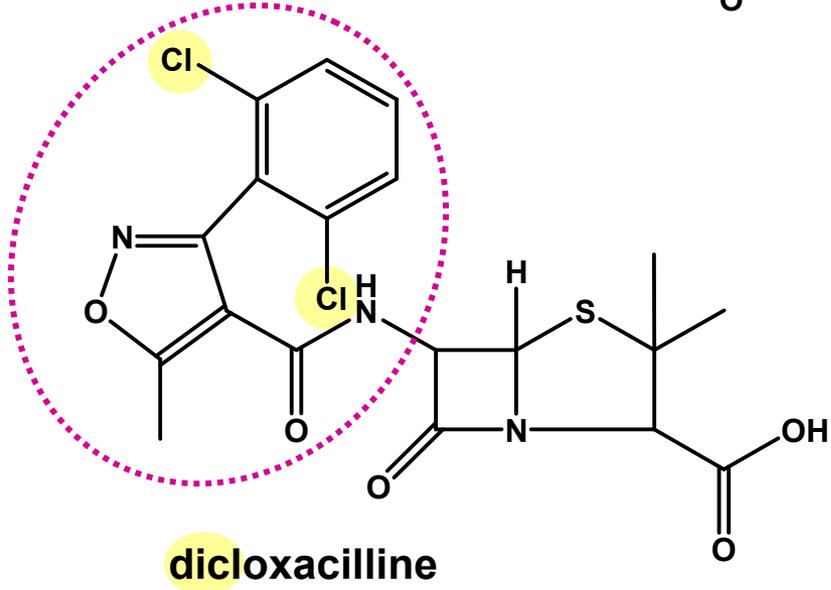
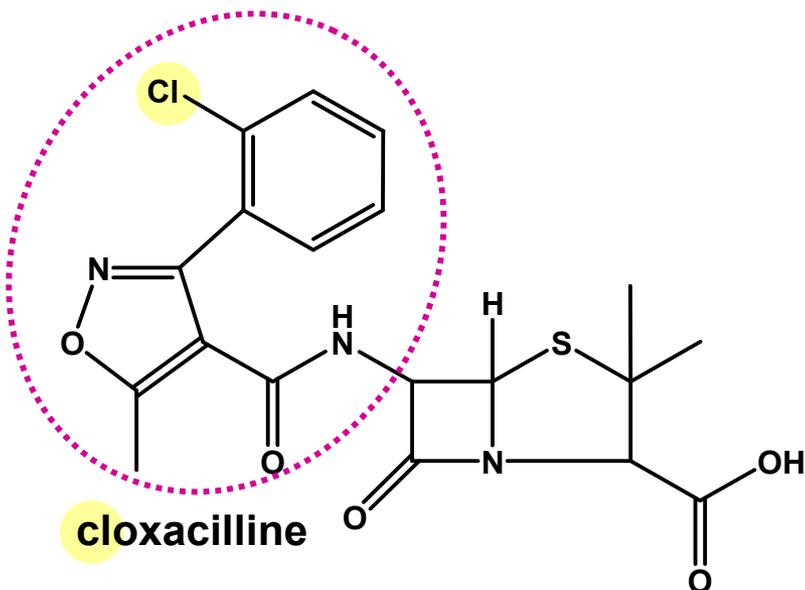
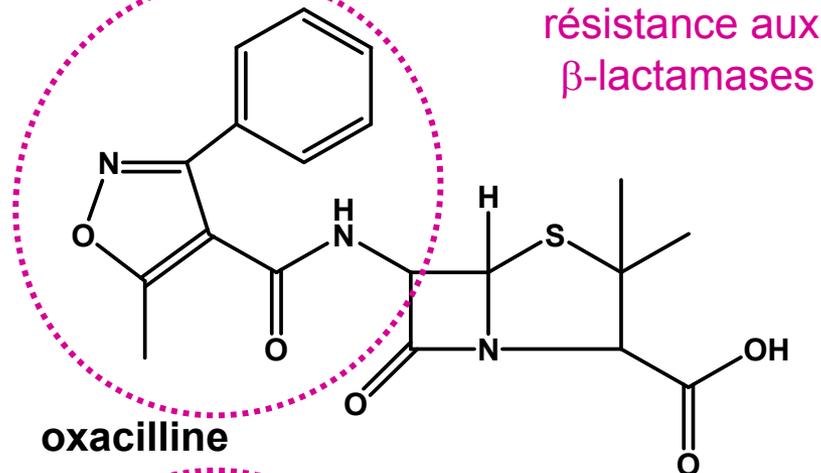
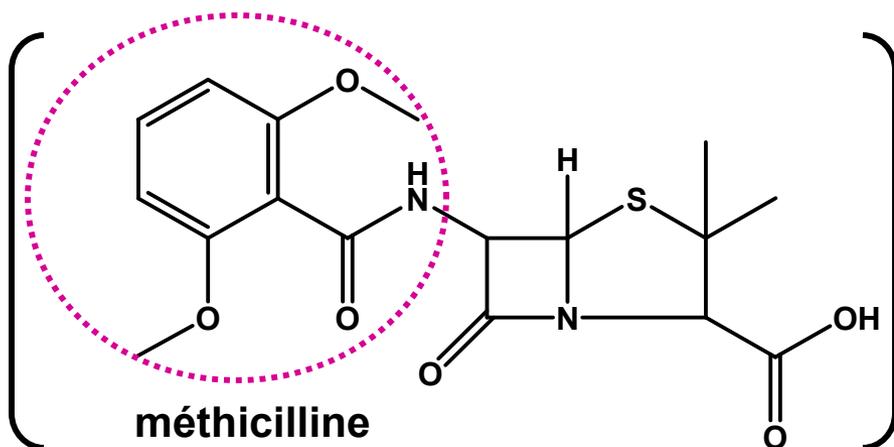


**clometocilline**



# Pénicillines: principales structures en bref

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

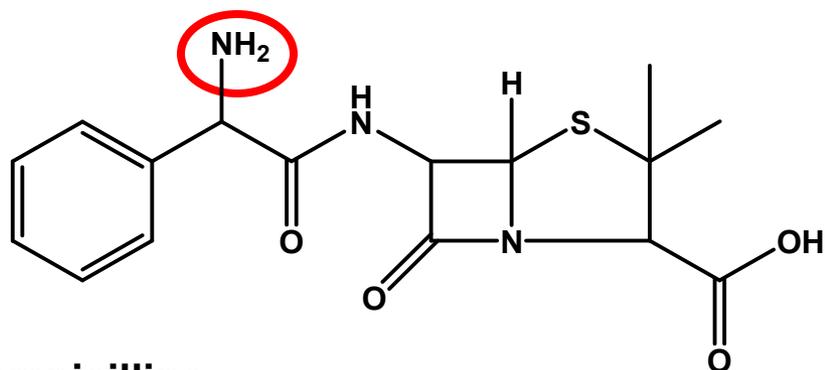




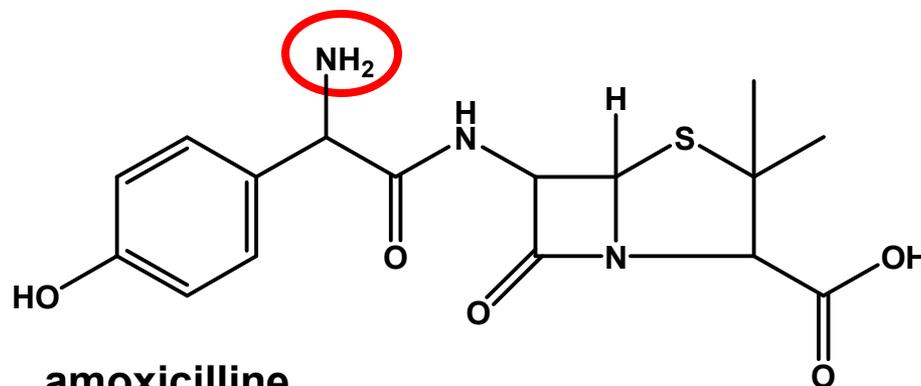
# Pénicillines: principales structures en bref

## Aminopénicillines

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



**ampicilline**

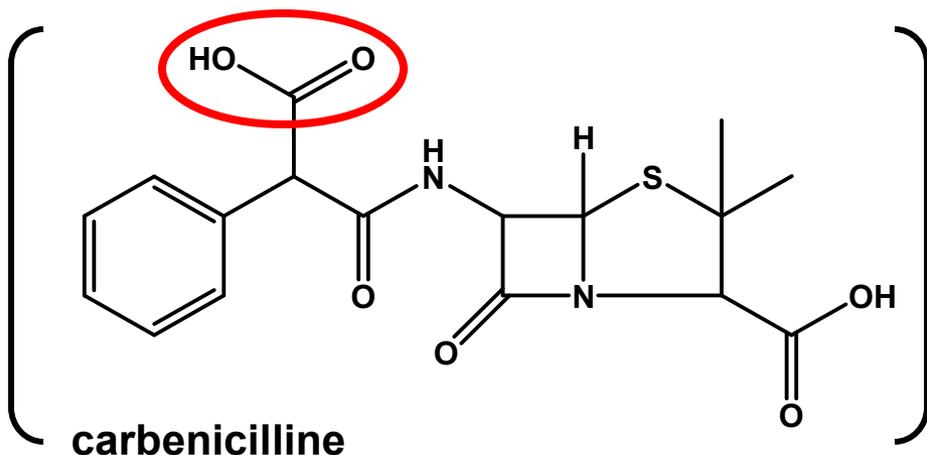


**amoxicilline**

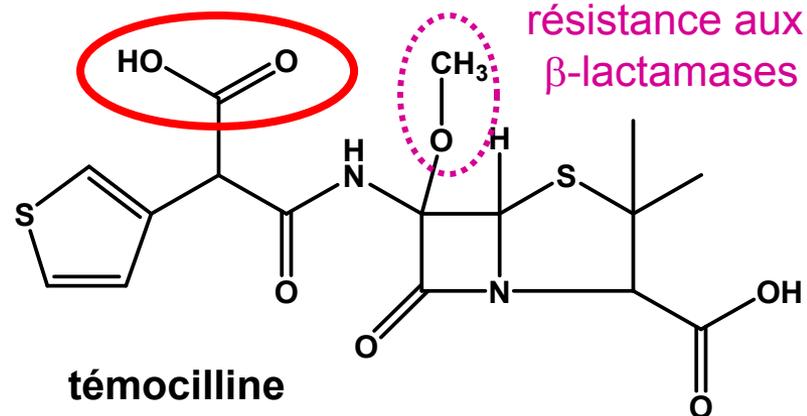
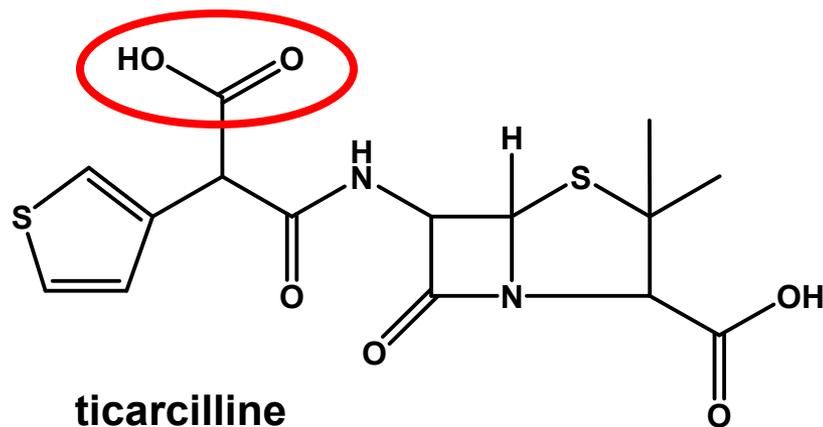
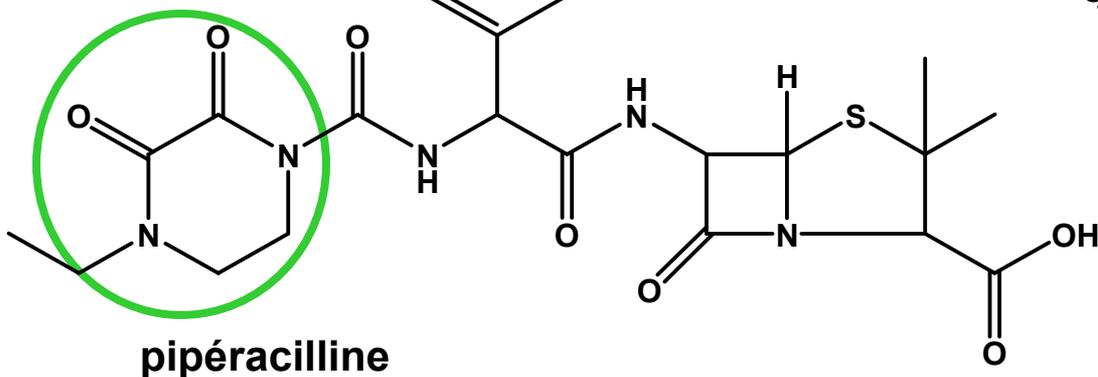


# Pénicillines: principales structures en bref

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



Uréidopénicilline,  
passage à travers  
les porines  
de *Pseudomonas*





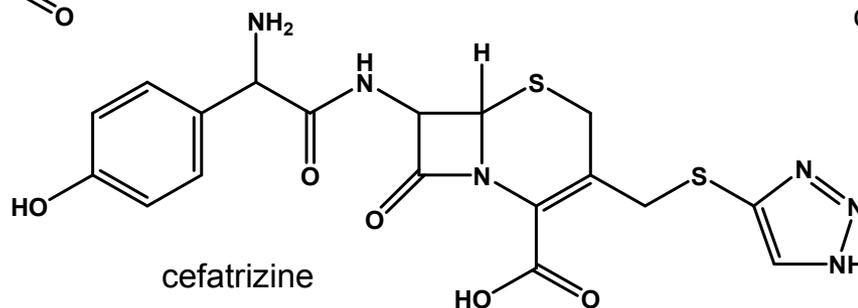
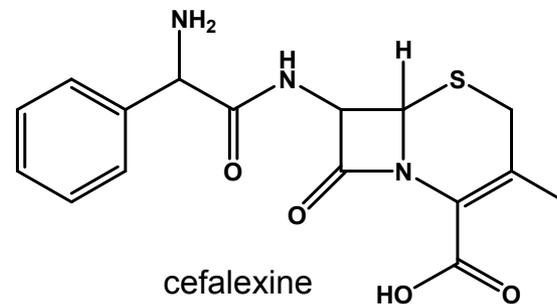
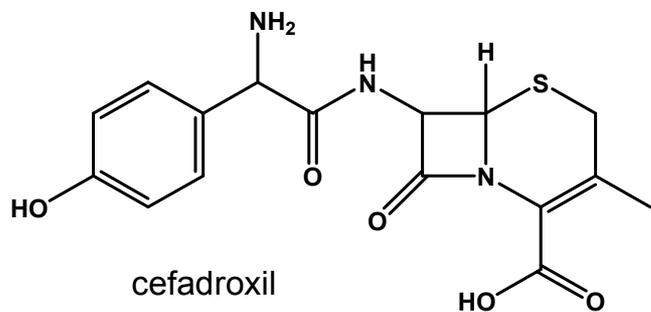
# Pénicillines: propriétés comparatives

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

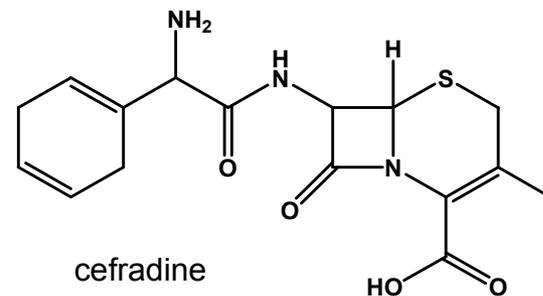
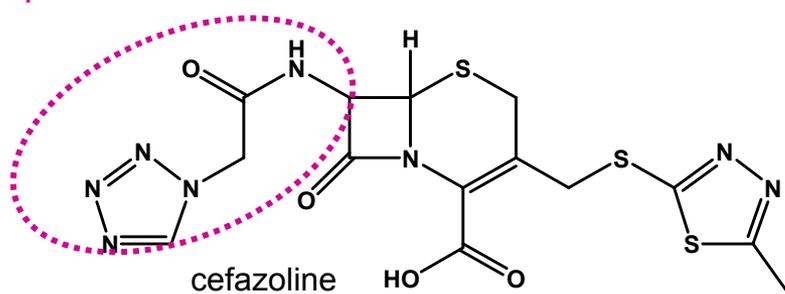


# Céphalosporines : principales structures en bref

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



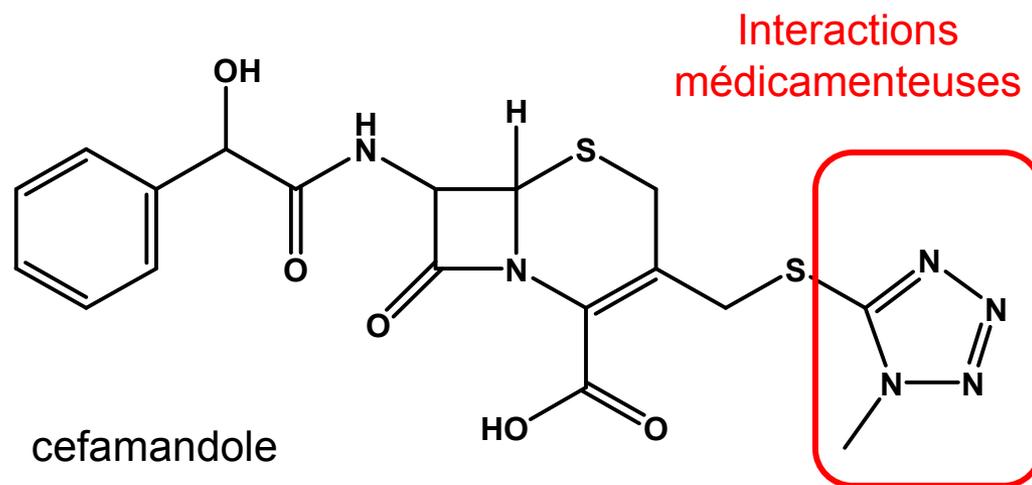
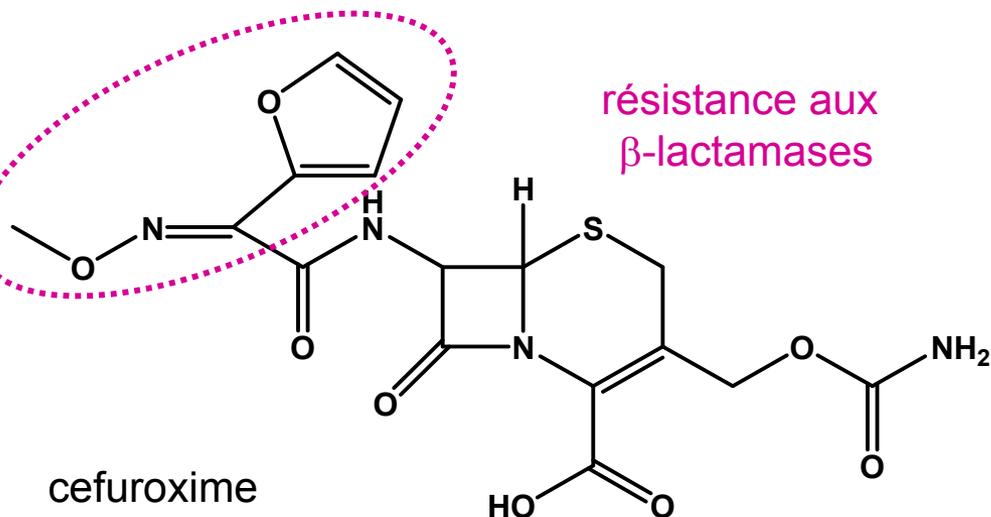
résistance aux  
 $\beta$ -lactamases





# Céphalosporines : principales structures en bref

Deuxième génération  
[Gram (+)(+)/(-)]

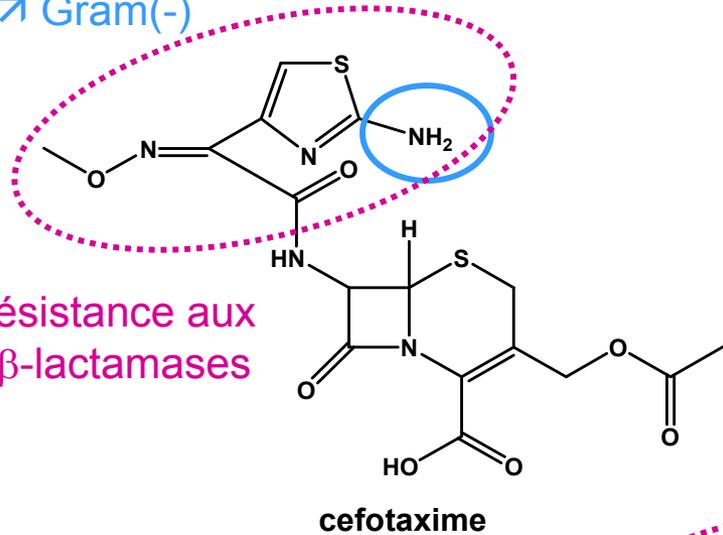




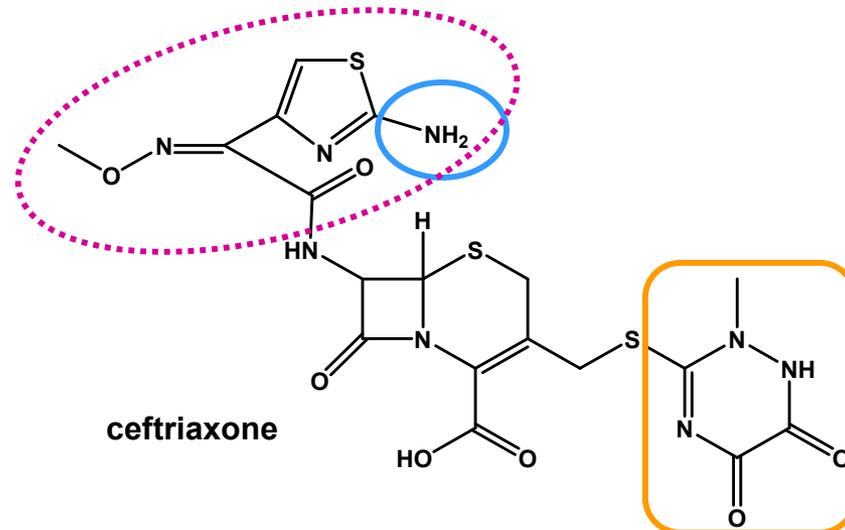
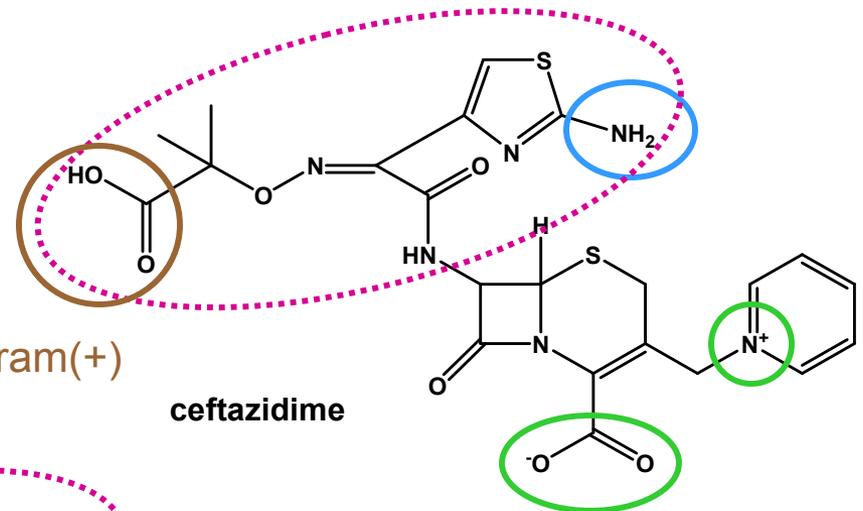
# Céphalosporines : principales structures en bref

Troisième génération  
[Gram (+)/(-)(-); résistantes aux  $\beta$ -lactamases]

↗ Gram(-)



↘ Gram(+)



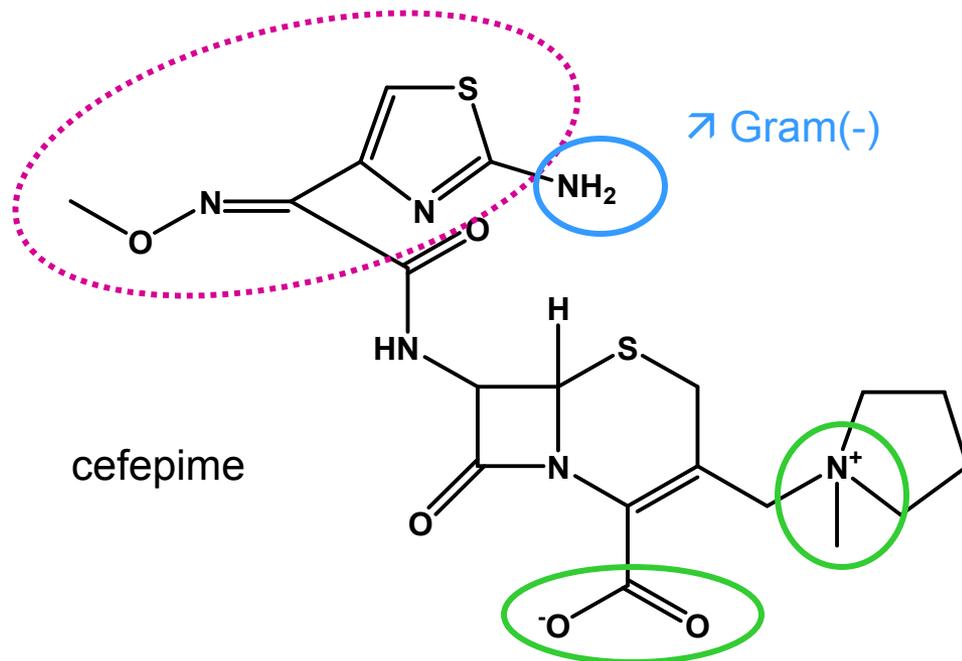


# Céphalosporines : principales structures en bref

Quatrième génération

[Gram (+)/(-)(-); résistantes aux  $\beta$ -lactamases]

résistance aux  
 $\beta$ -lactamases



cefepime

zwitterion,  
passage à travers  
les porines  
de *Pseudomonas*



# 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.)	

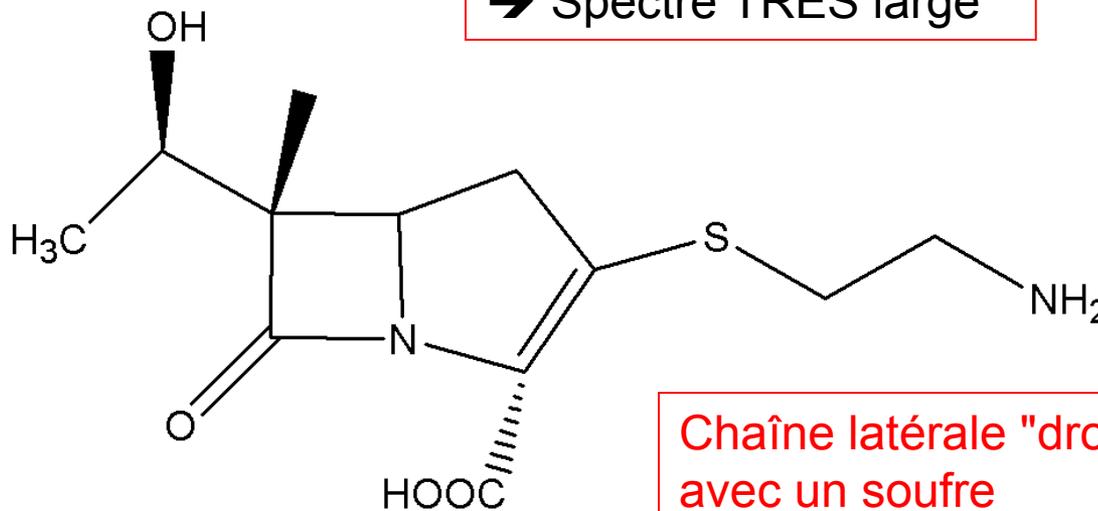
\* longue durée de vie

\*\* 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

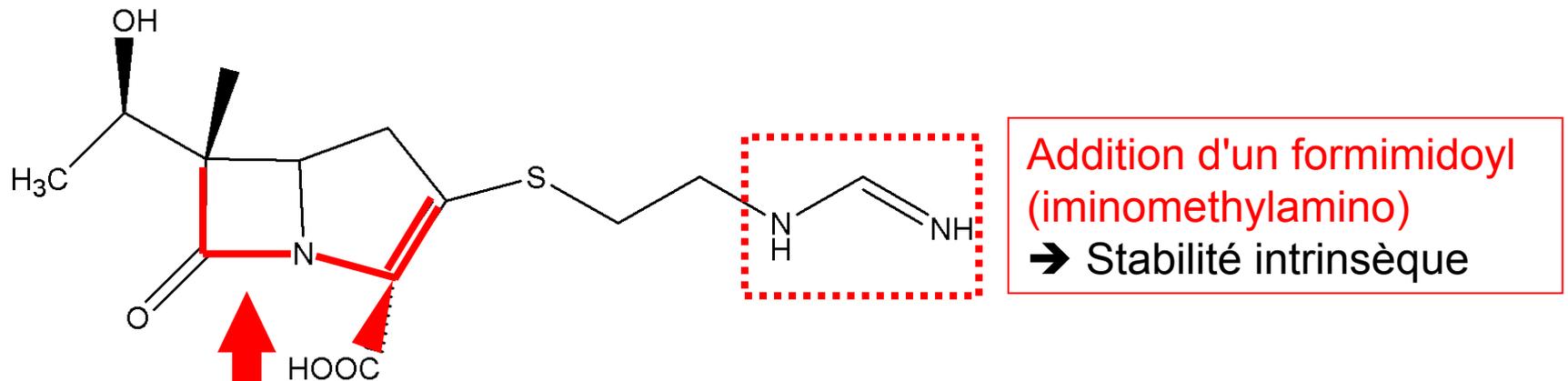


pharmacophore quasi-classique

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

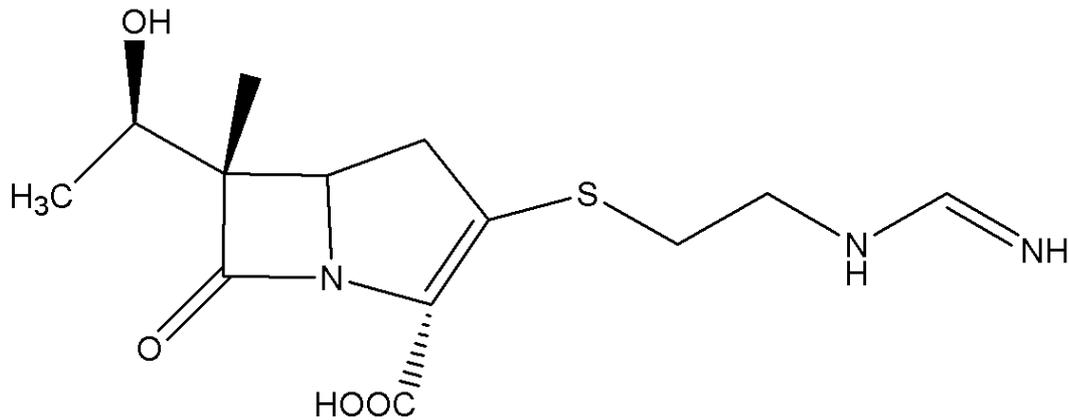


Addition d'un formimidoyl  
(iminométhylamino)  
→ Stabilité intrinsèque

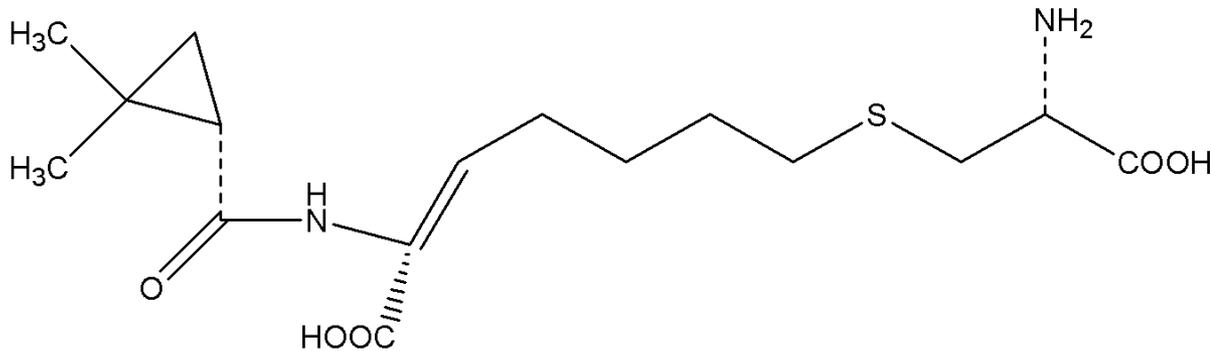
Mais l'imipénème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE renale !!

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

# Carbapénèmes : imipénème + cilastatine



imipenème



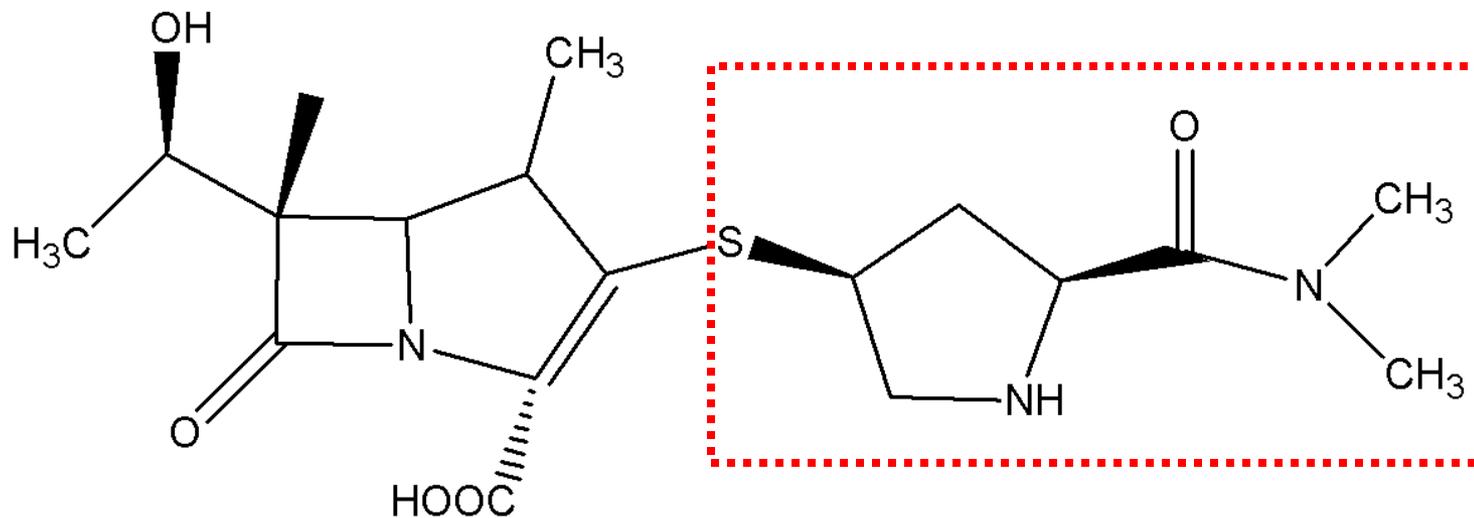
cilastatine

Inhibiteur de déhydropeptidase

imipenème + cilastatine = TIENAM®



# Carbapénèmes : de l'imipénème au méropénème



méropénème

thio-pyrrolidinyl-carbonyl-amino-diméthyl

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

# Carbapénèmes : propriétés comparatives

## Spectre:

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

## Résistance:

Imipénème: répression des porines

Méropénème: efflux actif

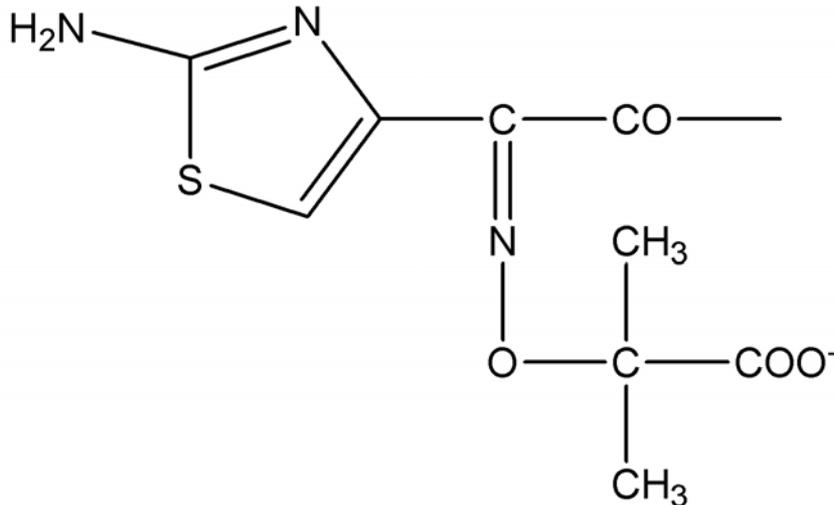
## Pharmacocinétique

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

Non résorbés par voie orale

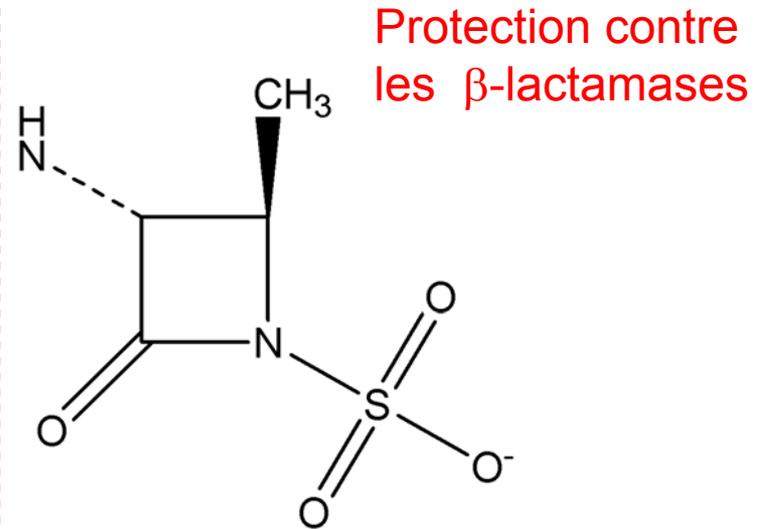
# Monobactames : pharmacochimie

activité Gram (-)



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

plus grande résist. v.à.v.  
des  $\beta$ -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

## Distribution:

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

Liaison aux protéines variable (~ 50 % en général)

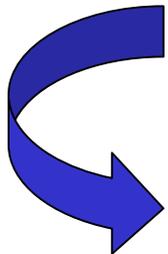
## Pharmacocinétique:

Élimination généralement rénale

métabolisme hépatique dans certains cas (ceftriaxone, cefotaxime)

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

↳ 1 X/Jour



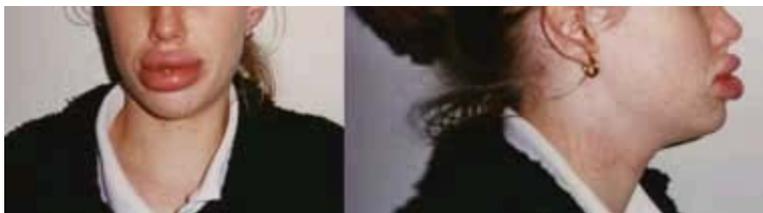
Antibiotiques temps-dépendants;  
administrations répétées à intervalles réguliers



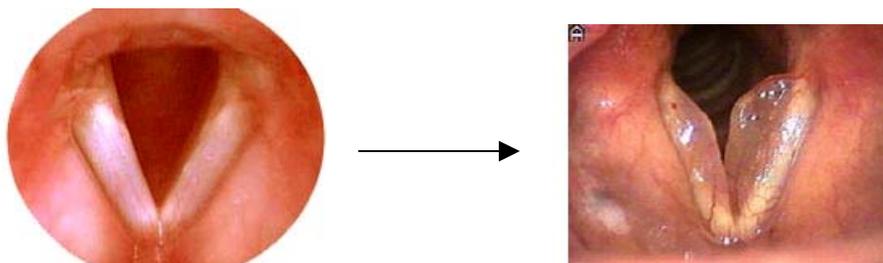
# Les $\beta$ -lactames : effets secondaires

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



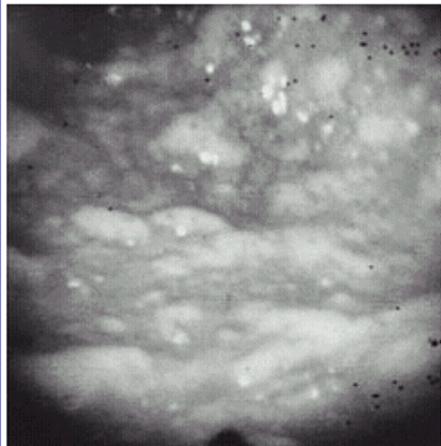
rash



# Les $\beta$ -lactames : effets secondaires

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)

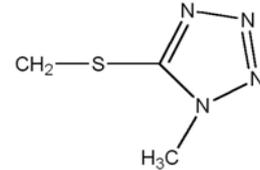
Convulsions

Si administrations de fortes doses et perméabilité élevée de la BHE

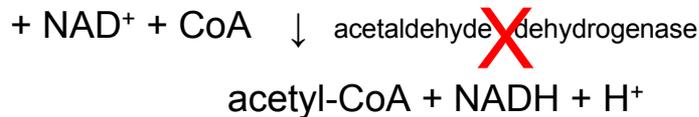
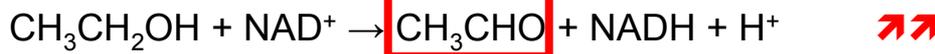


# Les $\beta$ -lactames : effets secondaires

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.

## + probénécide :

augmentation des taux sériques en diminuant l'excrétion rénale



# 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



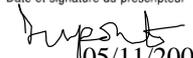
## Molécules parentérales: usage en médecine hospitalière

- 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.



# β-lactames : conseils à partir d'une ordonnance

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

58 ans

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

## Importance

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

avertir des risques de somnolence et de constipation



# $\beta$ -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

## Que dit la notice ?

---

### Dénomination du médicament:

CLAMOXYL™ 1 g - Comprimés dispersibles

### Posologie et mode d'administration:

A.) Posologie habituelle par voie orale.  
ADULTES.

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

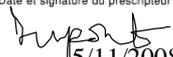
Dose	Temps (heure)				
	1	2	4	6	8
500 mg p.o.	6,1	5,0	2,1	0,6	0,2
1 g p.o.	10,1	11,8	3,0	0,9	0,3

Conc > CMI pdt 50 % de l'intervalle posologique

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



# β-lactames : conseils à partir d'une ordonnance

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

1 an

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

Possibilité de résistance de niveau intermédiaire, haute dose!

Reconstitution extemporanée et conservation au frigo

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

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



Augmentation de la biodisponibilité après le repas

Doses à calculer sur base du poids de l'enfant



# $\beta$ -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 MIC<sub>90</sub> (2.0 µg/ml) for *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* for at least 5 h (42%) of the 12-h dosing interval. Cefuroxime was detected in 14 of 17 (82%) middle ear effusion samples and ranged from 0.2 to 3.6 µg/ml, indicating that cefuroxime penetrates well into the middle ear.

1 an: ~ 9-10 kg → 125-150 mg 2x/jour

**Dénomination:**

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

**Titulaire d'enregistrement:**

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

**Composition:**

*Flacons de granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml.*

Cefuroximum axetili (= cefuroximum 250 mg) — Acidum stearicum — Saccharum — Aroma tutti frutti — Acesulfamum kalicum — Aspartamum — Povidonum K30 — Xanthani gummi pro dos. una 5 ml.

*Enfants à partir de 3 mois.*

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

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