

ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LA PAROI BACTERIENNE

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2233 – année 2011-2012

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*)



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

3

Un peu d'histoire: la pénicilline

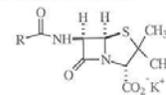
En 1939,

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



25/09/2011

FARM2233 - 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



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

5

Un peu d'histoire: la pénicilline

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



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

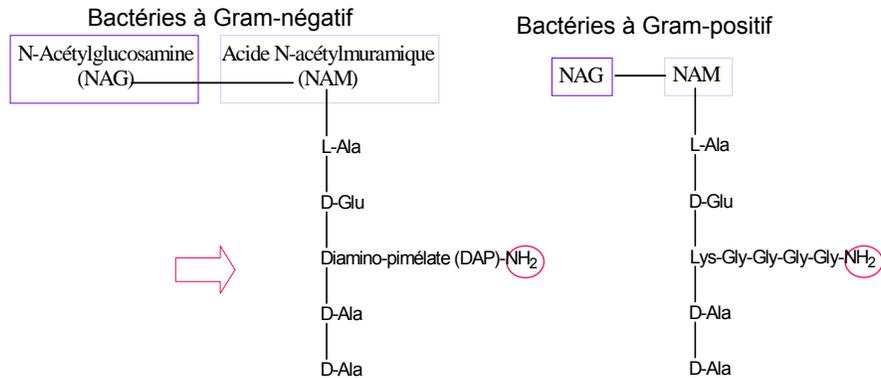
6

Synthèse du peptidoglycan

Peptidoglycan : polymère réticulé composé de

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

« Building blocks »



25/09/2011

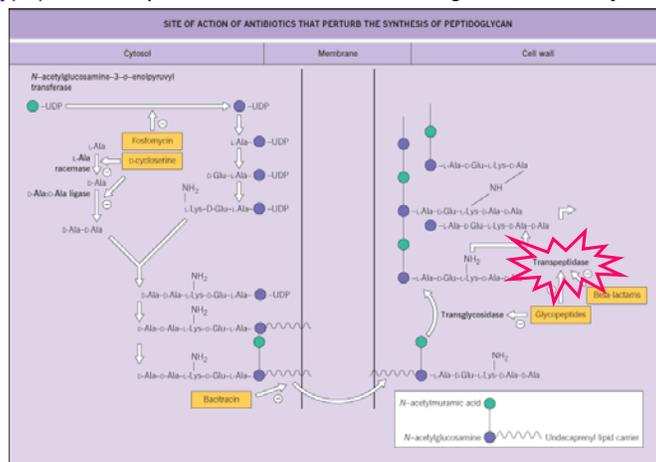
FARM2233 - 02-beta-lactames

7

Formation du peptidoglycan

extracytoplasmique

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



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

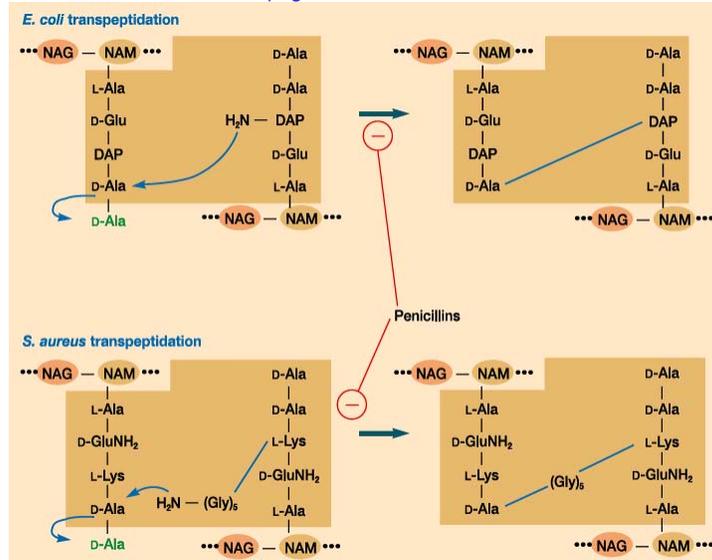
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

8

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

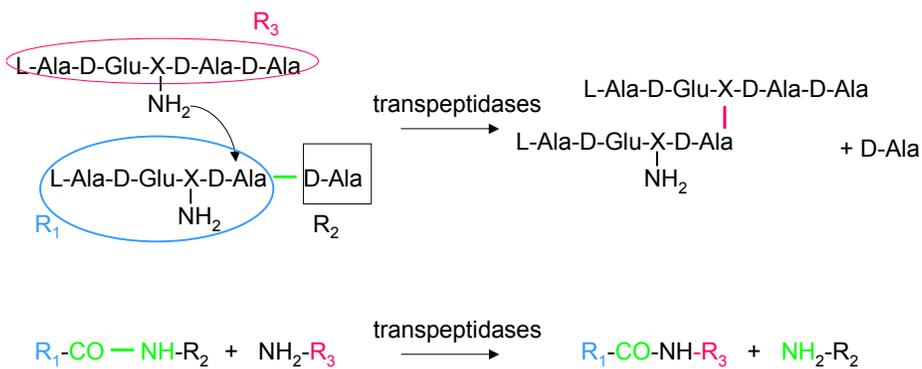


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

9

Transpeptidation



25/09/2011

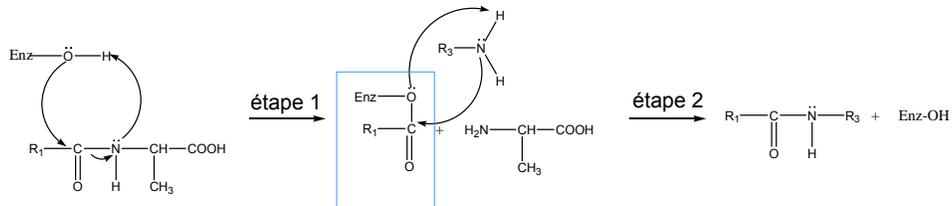
FARM2233 - 02-beta-lactames

10

Transpeptidation



Transpeptidases : enzymes à Sérine → alcool de la chaîne latérale



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

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

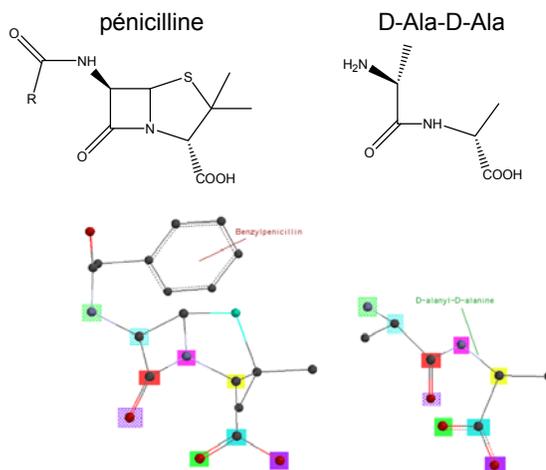
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

11

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

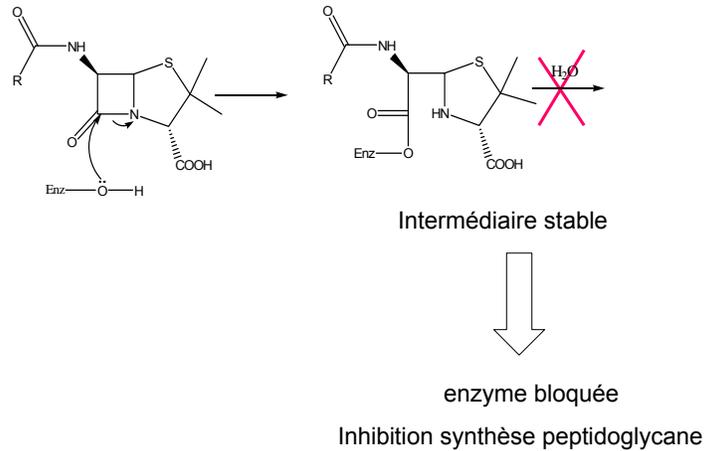


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

12

Inhibition des transpeptidases par les β -lactames

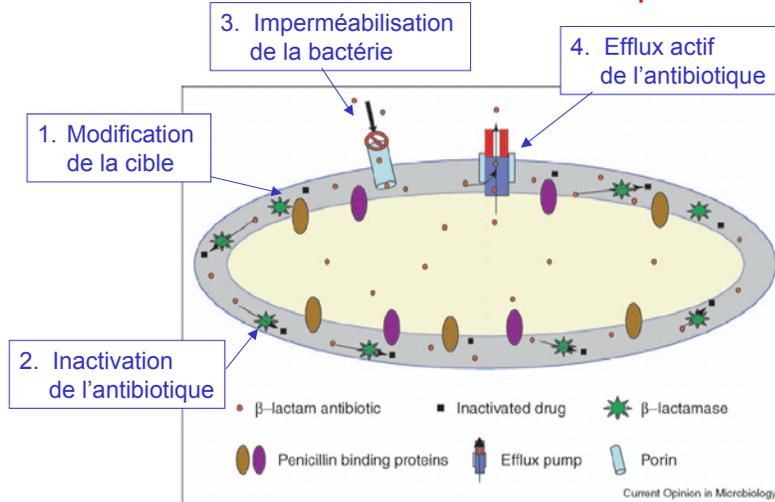


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

13

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

25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

14

β-lactamases

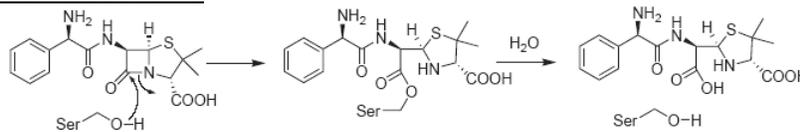
- Les β-lactames peuvent être hydrolysés par des **β-lactamases**
- 4 familles de β-lactamases (similarité de séquence)

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

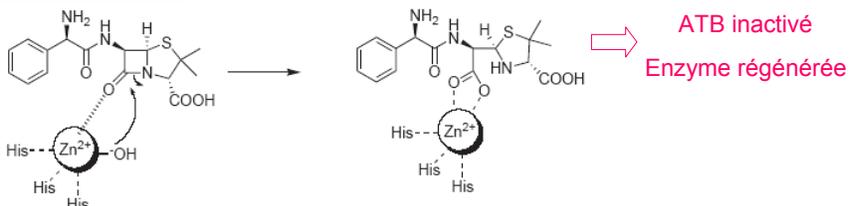
β-lactamases à Zn²⁺ : touchent la plupart des β-lactames (y compris les carbapénèmes)

β-lactamases : mode d'action

β-lactamases à sérine

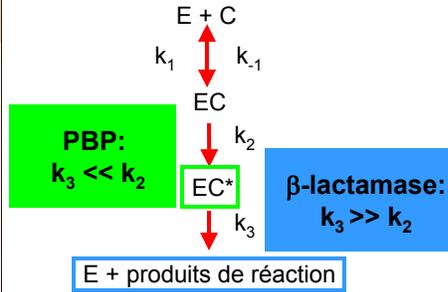
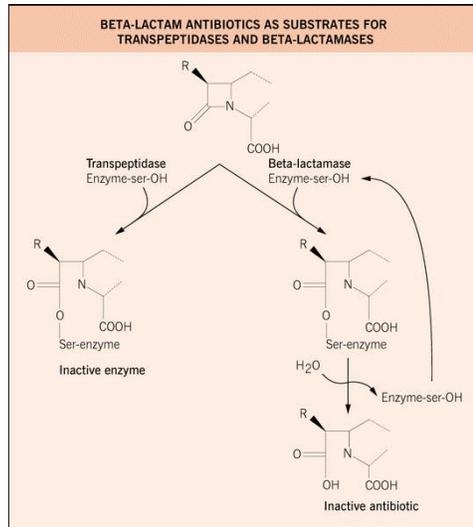


β-lactamases à Zn²⁺



Réaction en deux étapes

Comparaison PBP - β -lactamases



Tout est une question
de vitesse de réaction

....



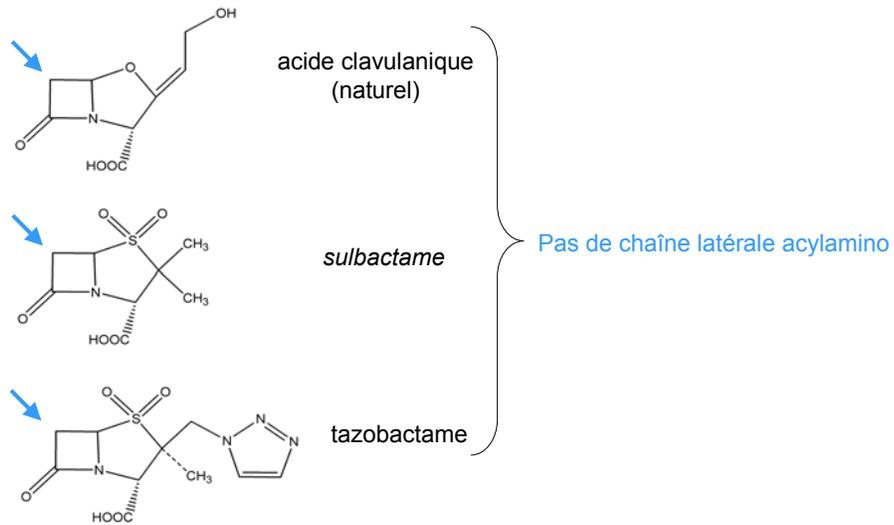
Intérêt des inhibiteurs de β -lactamases

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

⇒ Emploi en association avec les pénicillines « classiques »

Face aux β -lactamases... des inhibiteurs

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

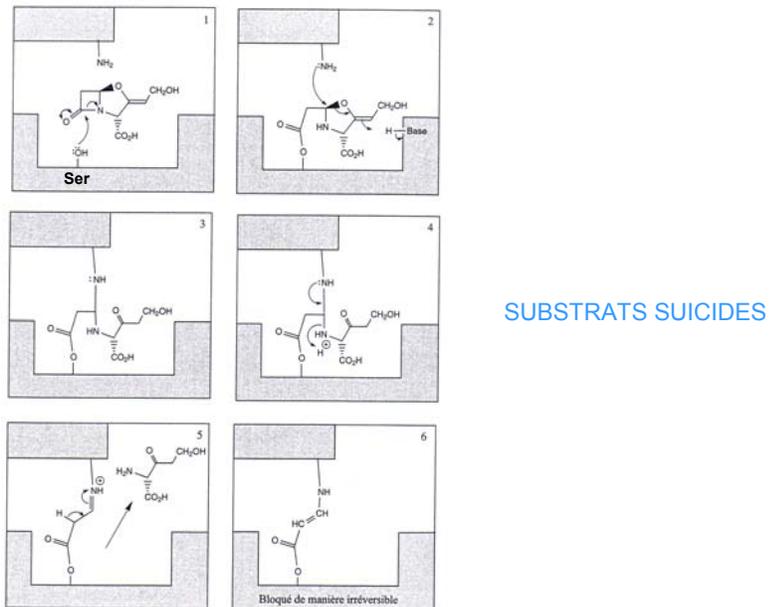


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

19

Mécanisme d'action des inhibiteurs de β -lactamases



25/09/2011

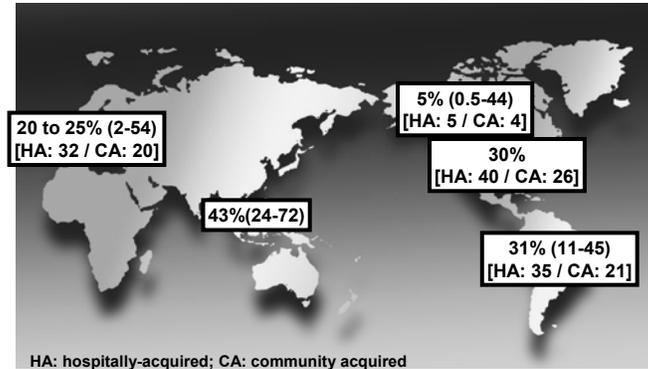
FARM2233 - 02-beta-lactames

20

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:



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

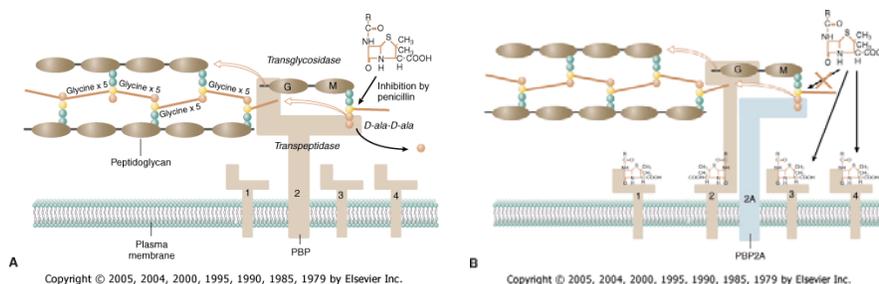
21

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

Synthèse du peptidoglycan dans un *S. aureus*

Sensible à la méthicilline

résistant à la méthicilline



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

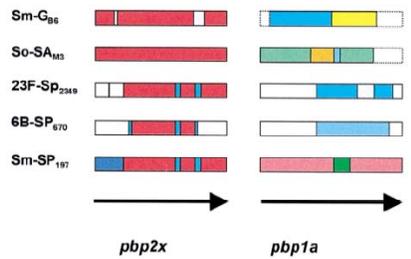
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

22

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

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



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

Hakenbeck Res. Microbiol. (2000) 151: 453-456

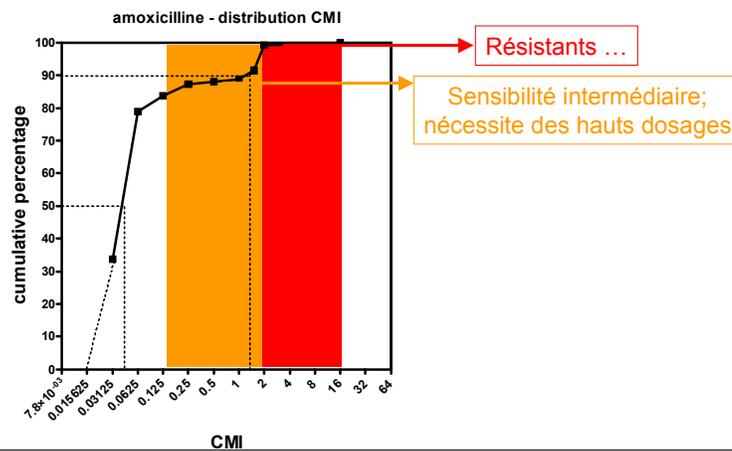
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

23

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

Epidémiologie actuelle – isolats de pneumonie communautaire



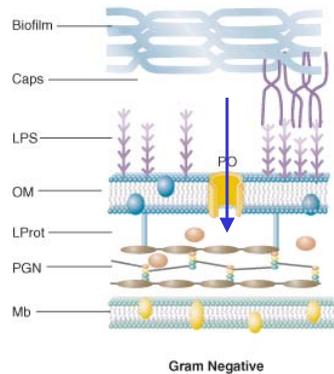
Lismond et al, 2007

25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

24

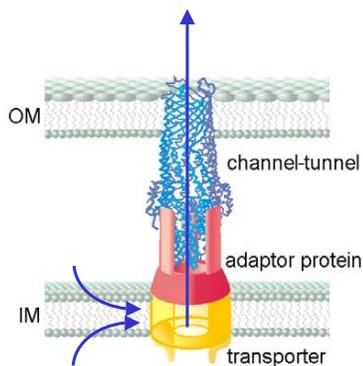
Mécanismes de résistance aux β -lactames: répression des porines chez les Gram-négatifs



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

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

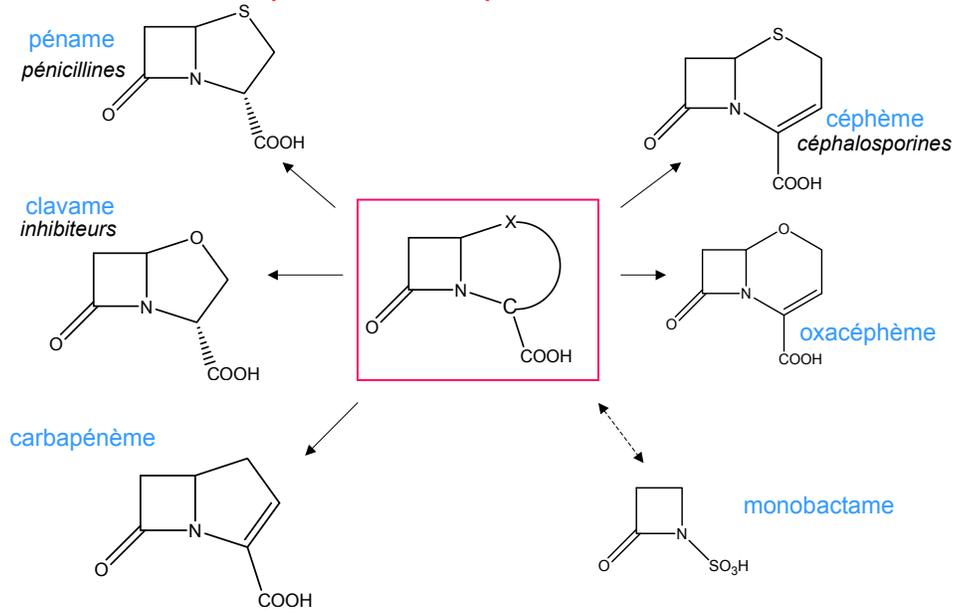
Mécanismes de résistance aux β -lactames: Efflux actif chez les Gram-négatif



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

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

Les β -lactames : pharmacochimie

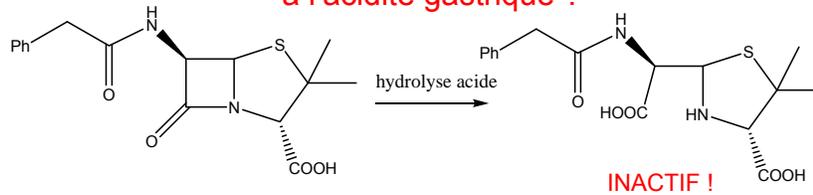


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

27

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

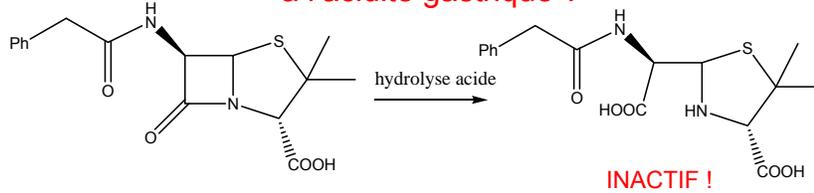


25/09/2011

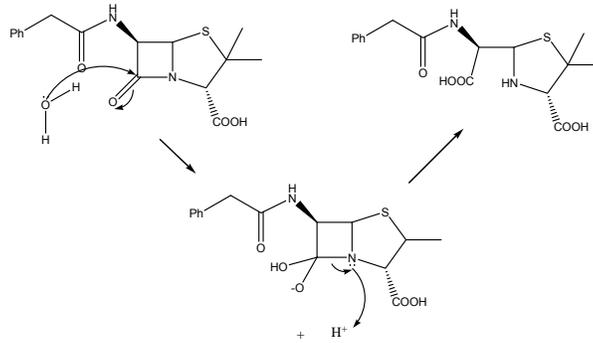
FARM2233 - 02-beta-lactames

28

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



- Tension de cycle (cycle β -lactame)

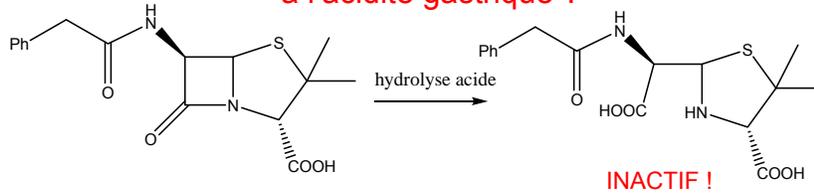


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

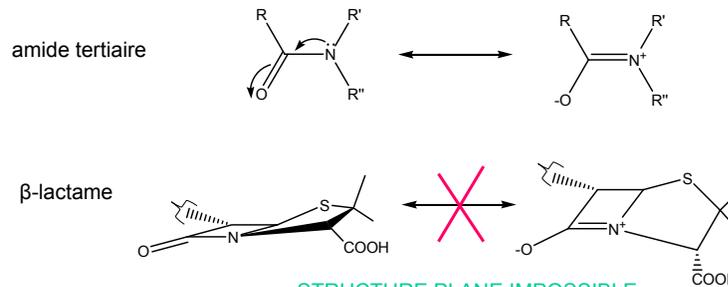
29

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)

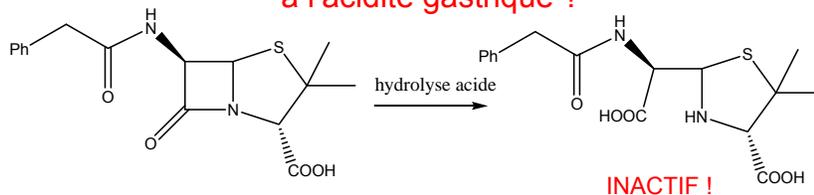


25/09/2011

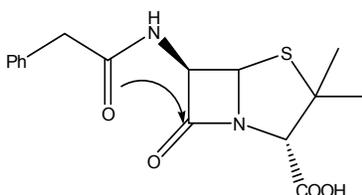
FARM2233 - 02-beta-lactames

30

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

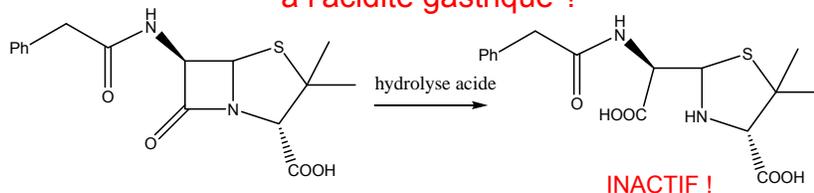


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

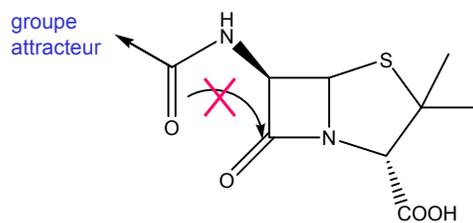
31

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**



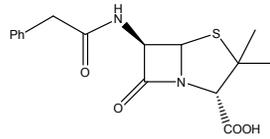
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

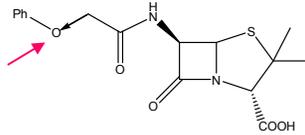
32

Dérivés acido-stables de la pénicilline G

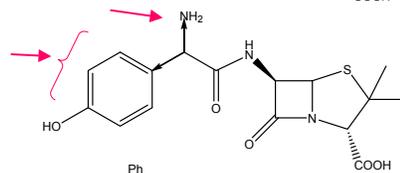
Pénicilline G



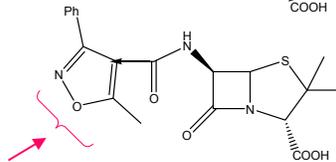
Pénicilline V



Amoxicilline



Oxacilline



25/09/2011

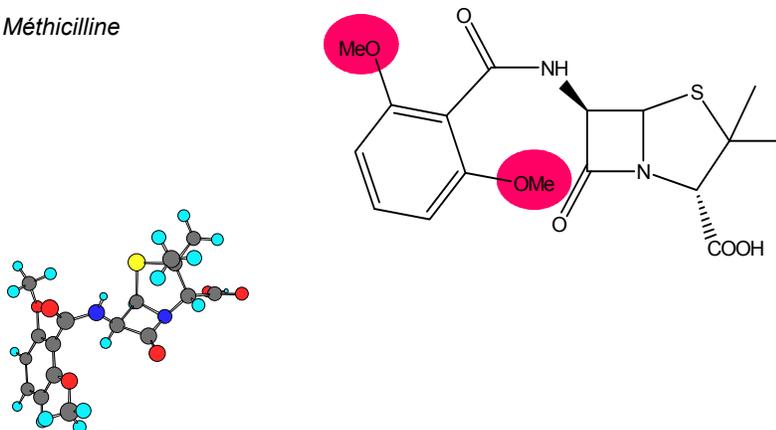
FARM2233 - 02-beta-lactames

33

2. Comment résister aux β -lactamases ?

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

Méthicilline



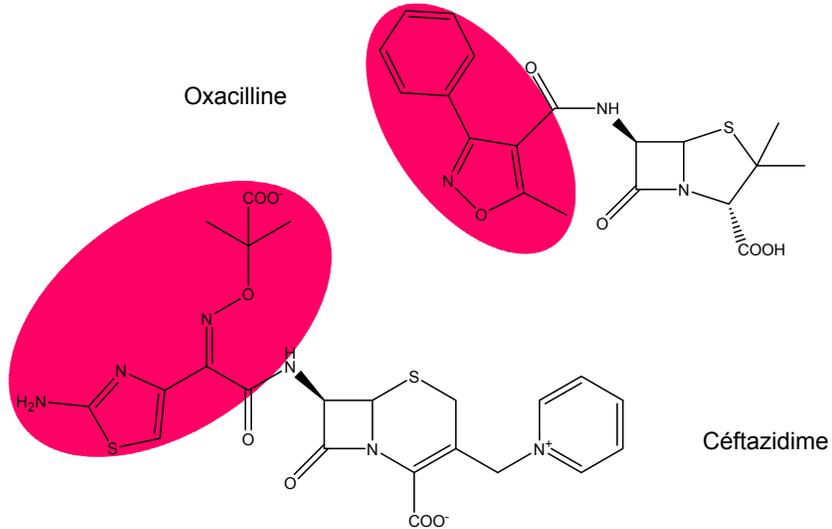
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

34

2. Comment résister aux β -lactamases ?

⇒ Modification de la chaîne latérale : ➔ encombrement stérique



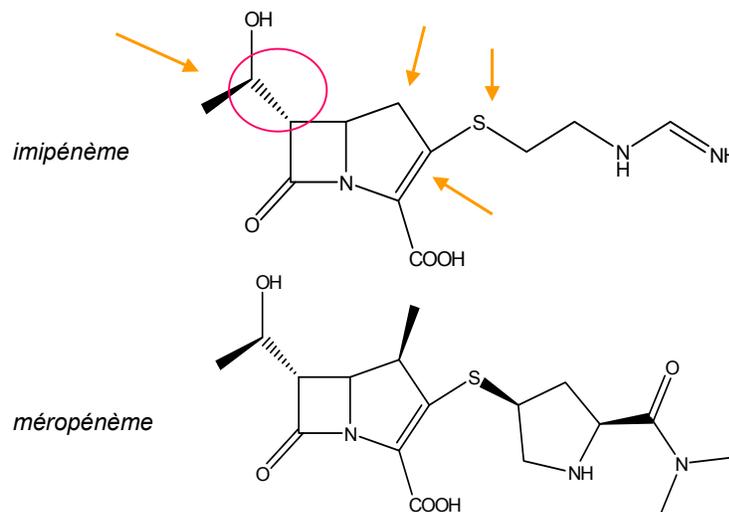
25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

35

2. Comment résister aux β -lactamases ?

⇒ carbapénèmes

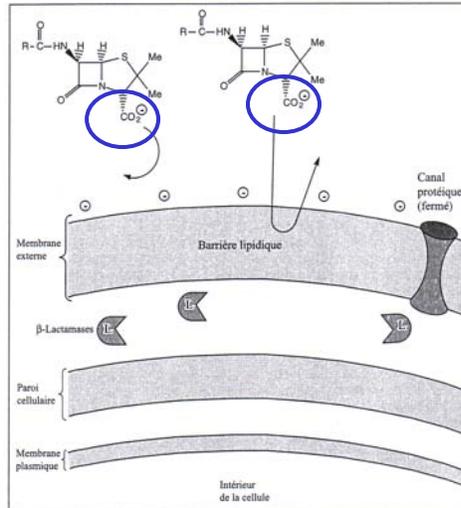


25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

36

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



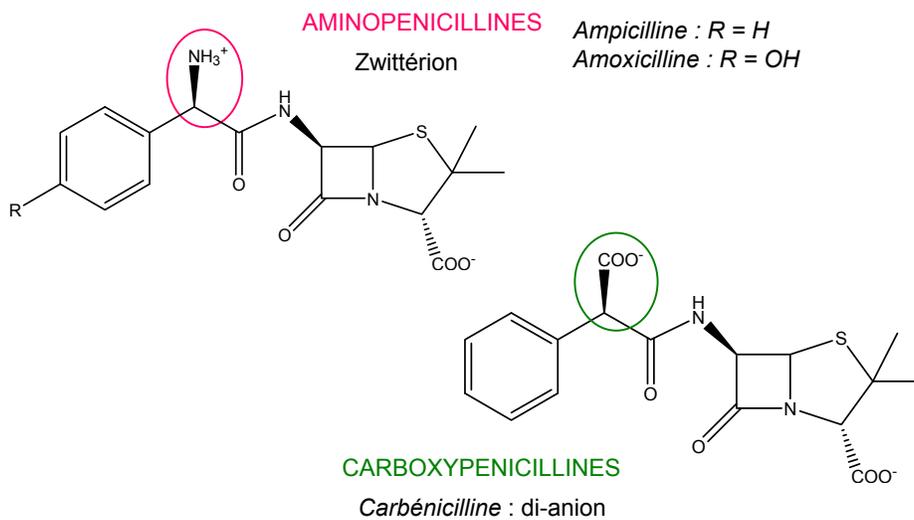
Fonction acide carboxylique libre !!

→ Activité faible vis-à-vis des Gram négatif

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

Pénicillines à large spectre

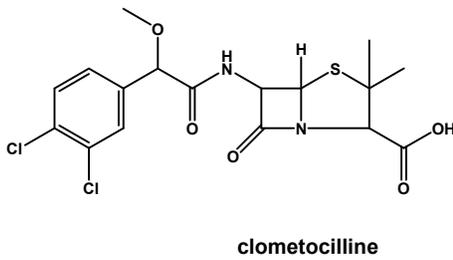
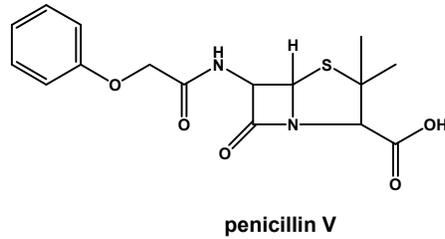
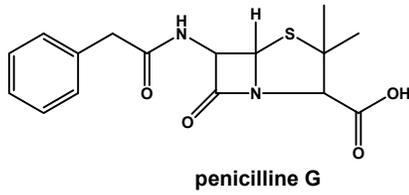
⇒ Modification de la chaîne latérale





Pénicillines: principales structures en bref

Pénicillines à spectre étroit sensibles aux β -lactamases



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

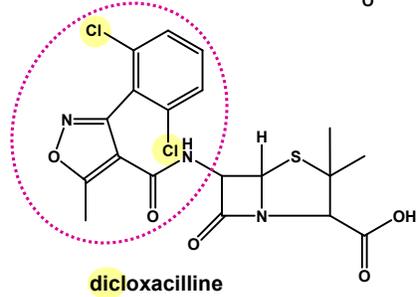
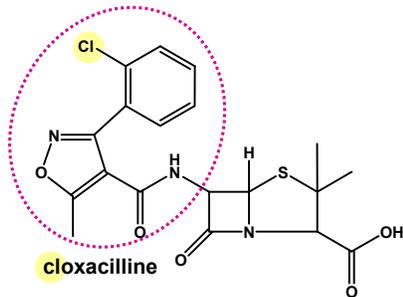
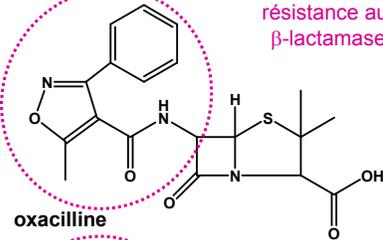
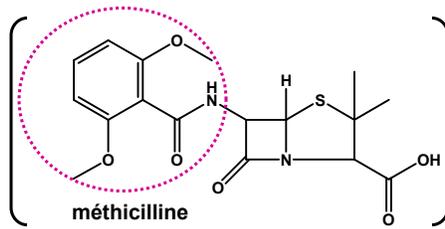
39



Pénicillines: principales structures en bref

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

résistance aux β -lactamases



25/09/2011

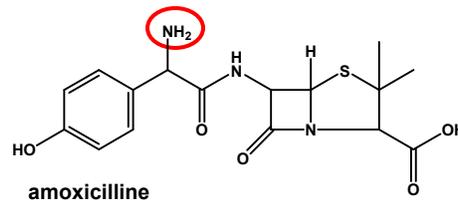
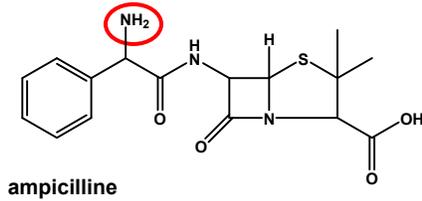
FARM2233 - 02-beta-lactames

40



Pénicillines: principales structures en bref

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



25/09/2011

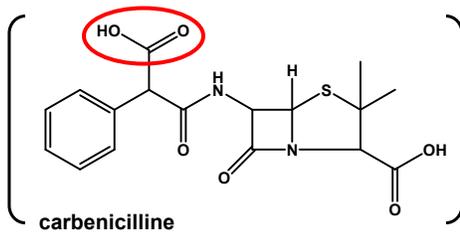
FARM2233 - 02-beta-lactames

41

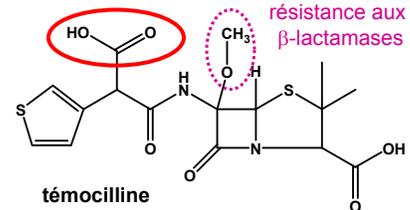
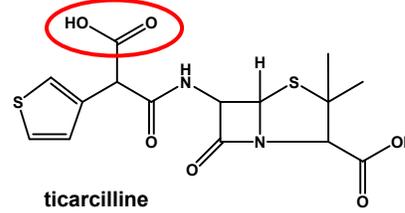
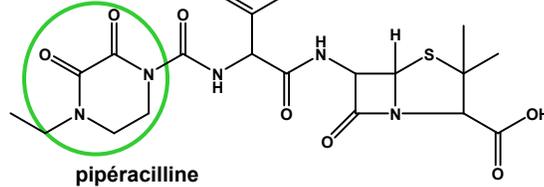


Pénicillines: principales structures en bref

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



Uréidopénicilline,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

42



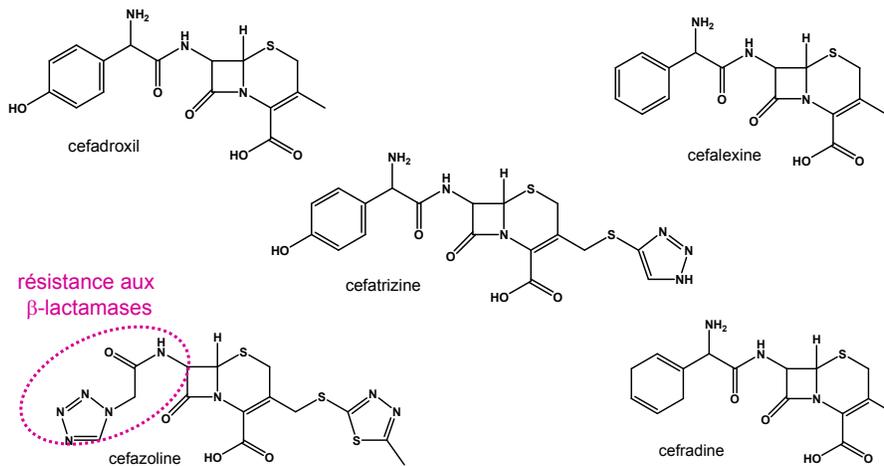
Pénicillines: propriétés comparatives

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



Céphalosporines : principales structures en bref

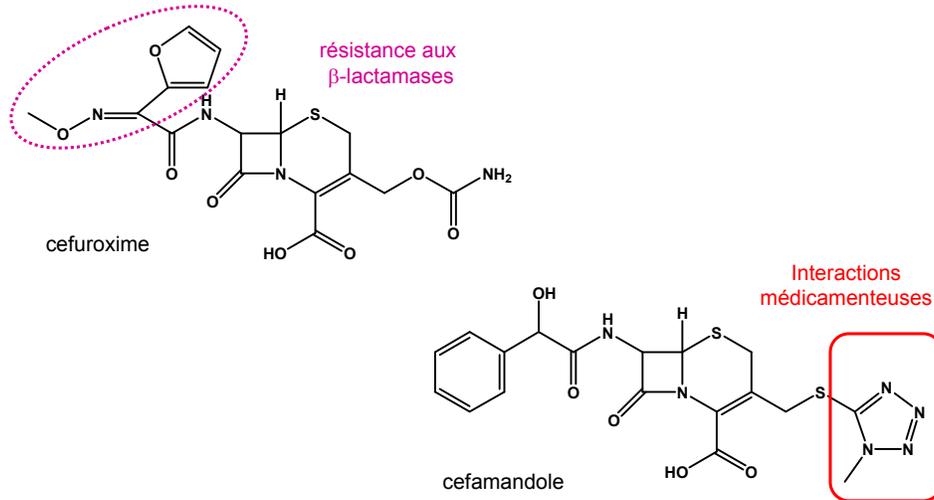
Première génération
[orales, Gram (+)(+)]





Céphalosporines : principales structures en bref

Deuxième génération
[Gram (+)(+)/(-)]

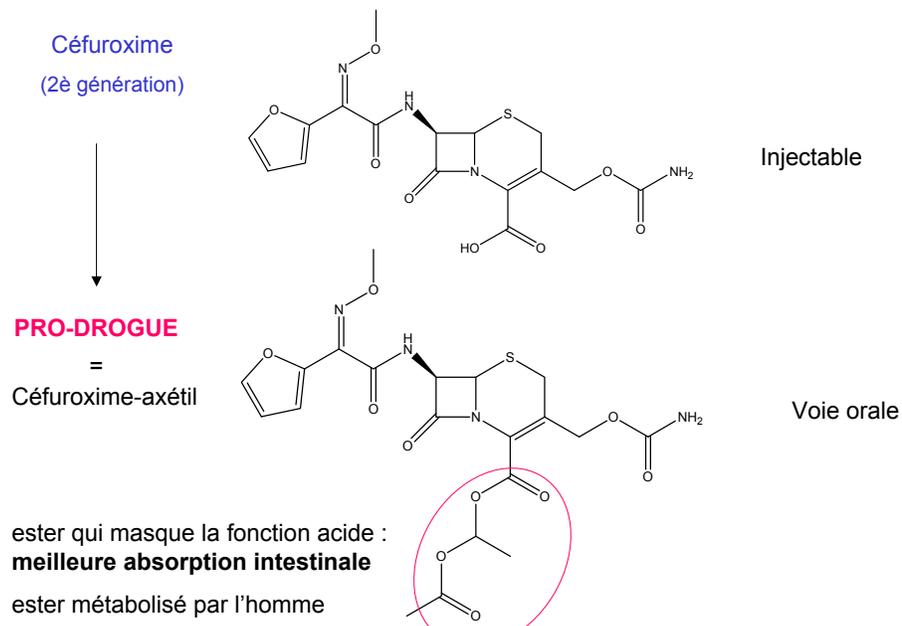


25/09/2011

FARM2233 - 02-béta-lactames

45

Céphalosporines de 2^e génération - prodrogue

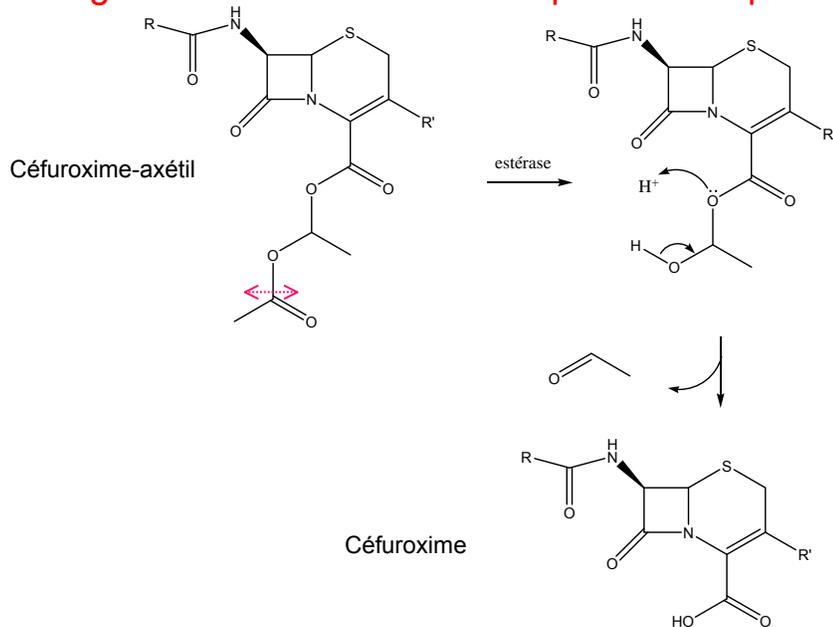


25/09/2011

FARM2233 - 02-béta-lactames

46

Régénération du céfuroxime à partir de sa prodrogue



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

47

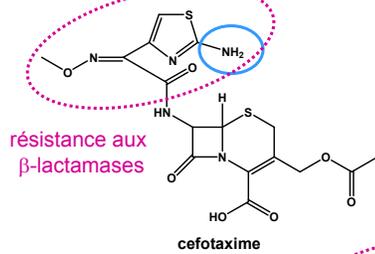


Céphalosporines : principales structures en bref

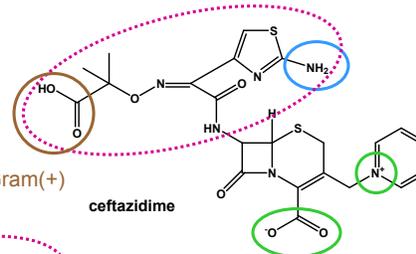
Troisième génération

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

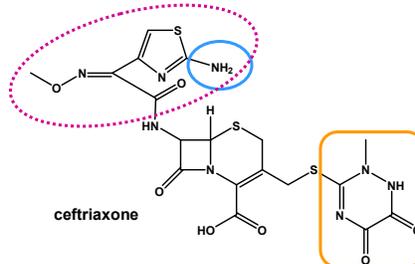
↗ Gram(-)



↘ Gram(+)



zwitterion,
passage à travers
les porines
de *Pseudomonas*



25/09/2011

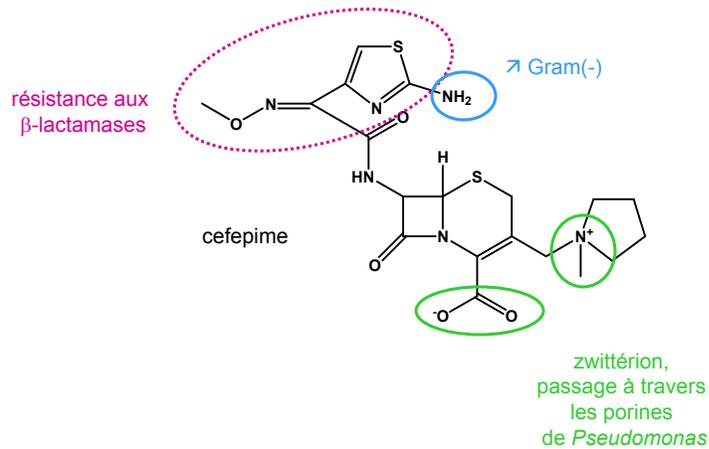
FARM2233 - 02-beta-lactames

48



Céphalosporines : principales structures en bref

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



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

49



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

25/09/2011

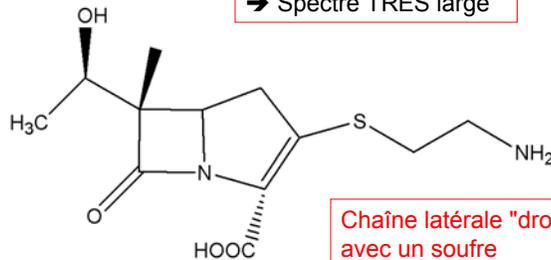
FARM2233 - 02-beta-lactames

50

Carbapénèmes : pharmacochimie

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

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

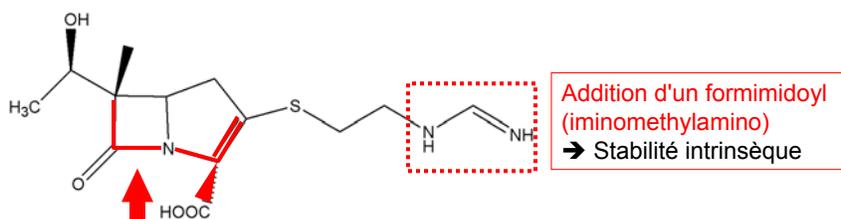


pharmacophore quasi-classique

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

La thiénamycine est trop instable pour être utilisable ...

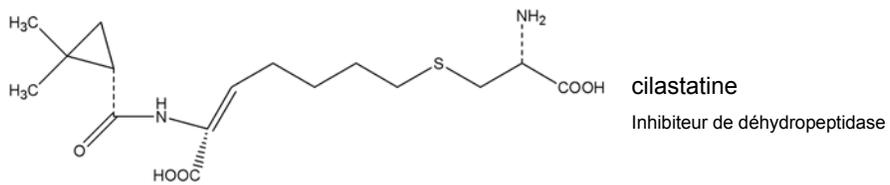
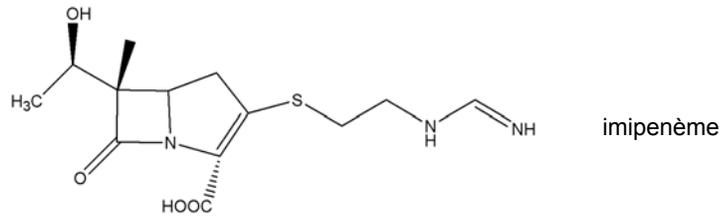
Carbapénèmes : de la thiénamycine à l'imipénème



Addition d'un formimidoyl (iminométhylamino)
 → Stabilité intrinsèque

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

Carbapénèmes : imipénème + cilastatine

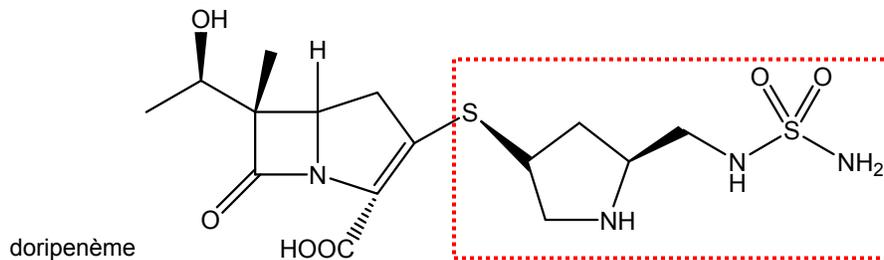
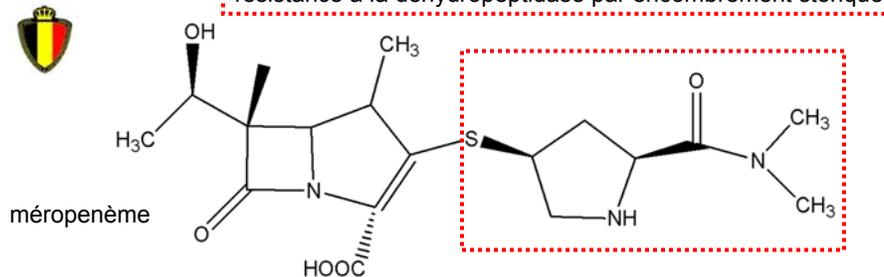


imipénème + cilastatine = TIENAM ®



Carbapénèmes : de l'imipénème au méropénème

résistance à la déhydropeptidase par encombrement stérique



Carbapénèmes : propriétés comparatives

Spectre:

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

Résistance:

Imipénème: répression des porines
Méropénème/doripénème: efflux actif

Pharmacocinétique

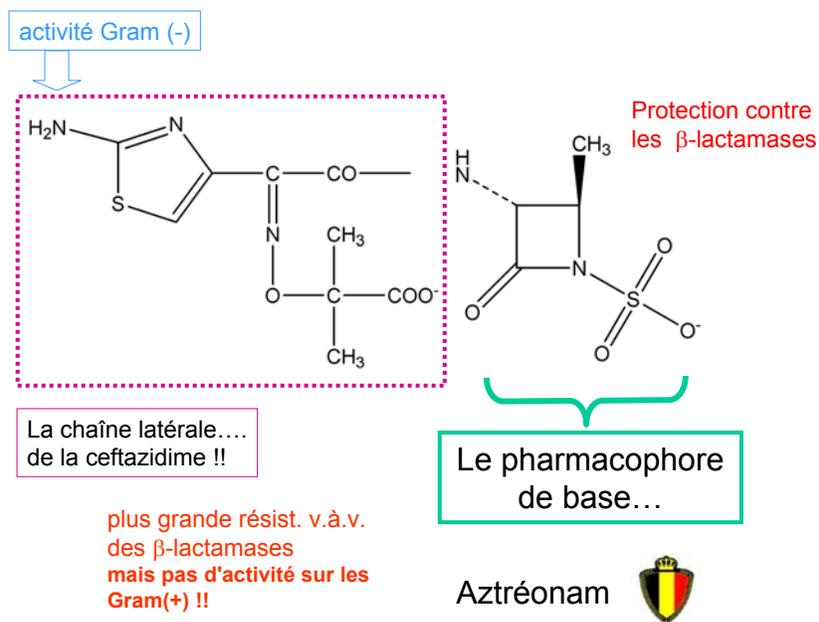
Demi-vie courte; hydrolyse par la dehydropeptidase rénale pour l'imipénème
Non résorbés par voie orale

25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

55

Monobactames : pharmacochimie



25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

56

Monobactames : propriétés générales

Spectre:

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

Résistance:

β -lactamases à spectre étendu

Pharmacocinétique:

Demi-vie courte
Non résorbés par voie orale



Les β -lactames : pharmacocinétique

Absorption:

Généralement, mauvaise absorption orale mais
- prodrogues
- zwitterions

Moments de prise pour les β -lactames orales

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

* Intolérance digestive !



Les β -lactames : pharmacocinétique

Distribution:

Large diffusion et pénétration dans le SNC (céphalosporines > pénicillines)
Liaison aux protéines variable (~ 50 % en général)

Elimination:

Elimination généralement rénale
métabolisme hépatique dans certains cas (ceftriaxone, cefotaxime)

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



↳ 1 X/Jour

Antibiotiques temps-dépendants;
administrations répétées à intervalles réguliers



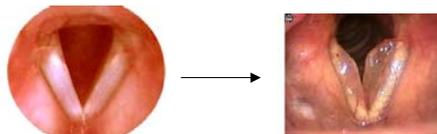
Les β -lactames : effets secondaires

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

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



Oedème des lèvres



Oedème laryngé

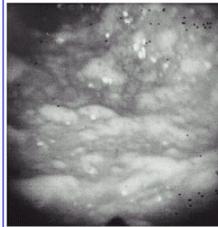


rash



Les β-lactames : effets secondaires

Diarrhée et risque de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*:
Pour les molécules à large spectre



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

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

Traitement: vancomycine, métronidazole

Toxicité rénale:

Pour certains dérivés réabsorbés au niveau tubulaire (cephaloridine)

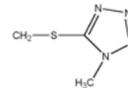
Convulsions

Si administrations de fortes doses et perméabilité élevée de la BHE

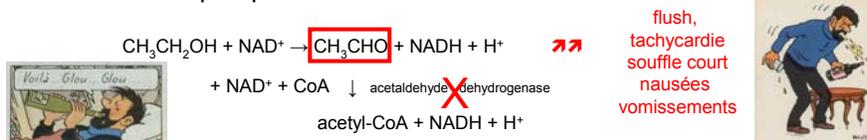


Les β-lactames : effets secondaires

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



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



→ hypoprothrombinémie

Mécanisme:

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

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



Les β -lactames : interactions médicamenteuses

Néphrotoxicité accrue si

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

Effet antabuse accru si

coadministration de céphalosporines à radical thiométhyltétrazole et alcool

Risque d'hémorragie si

Coadministration de céphalosporines à radical thiométhyltétrazole et antivitamine K.

+ risque global lié aux modifications de flore intestinale

+ allopurinol :

risque de rash en association avec les aminopénicillines



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]
isoaxazolpenicillines (résistantes aux β -lactamases)
- Infections urinaires [*E. coli*]
aminopénicillines
- Prophylaxie (milieu hospitalier)
céphalosporine 1ère génér; aminopénicilline pour endocardite d'Osler



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
uridopénicillines; céphalosporines 3ème-4ème génér.; carbapénèmes
- Septicémies, endocardites
céphalosporines 3ème génér.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
céphalosporines 3ème génér.



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

	1 23456 78 901	Nom et prénom du prescripteur Dr A. Dupont
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR		
nom et prénom du bénéficiaire Monsieur A.V.		
Remarque à la lecture du bénéficiaire		
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	Signature et signature du prescripteur 05/11/2008 Validable à partir de la date précitée au 1 ^{er} jour	
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



β-lactames : conseils à partir d'une ordonnance

Que dit la notice ?

Dénomination du médicament:
CLAMOXYL™ 1 g - Comprimés dispersibles

Posologie et mode d'administration:
A.) Posologie habituelle par voie orale.
ADULTES.
Infections des voies respiratoires inférieures: 2 à 3 g par jour, à répartir en plusieurs prises.

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

Conc > CMI pdt 50 % de l'intervalle posologique

Organismes	CM ₅₀ (µg/ml)	CM ₉₀ (µg/ml)	Ecart (µg/ml)
GRAM + AEROBIES			
Streptococcus pneumoniae	0,03	2	≤ 0,015 -> 16

25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

67



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 ?

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



1.23456.78.901

Dr A. Dupont

Julien C.

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
02771.00.00
OM 3456

5/11/2008

PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS

25/09/2011

FARM2233 - 02-beta-lactames

68



β -lactames : conseils à partir d'une ordonnance

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

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

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

1 an: ~ 9-10 kg → 125-150 mg 2x/jour

Dénomination:

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

Titulaire d'enregistrement:

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

Composition:

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

Enfants à partir de 3 mois.

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

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