

LES BÉTALACTAMINES

BOUKLI HACENE MOHAMMED NASSIM

Plan: Les β -Lactamines

- Introduction
- Généralités sur les β -lactamines
 - ▣ Mécanisme d'action
 - ▣ Mécanismes de résistance
 - ▣ Paramètre d'efficacité
 - ▣ Classification
- Les pénicillines
 - ▣ Structure
 - ▣ Mode d'obtention
 - ▣ RSA/ Classification
 - ▣ Pharmacocinétique
 - ▣ Spectre d'activité / Indications
- Céphalosporines
 - ▣ Classification
 - ▣ Spectre d'activité.
 - ▣ Particularités.
 - ▣ Indications.
- Carbapénèmes
 - ▣ Spectre d'activité.
 - ▣ Indications.
- Monobactames
- Allergies
- Autres Effets Secondaires

Généralités sur Les β -lactamines

Historique.

A- Mécanisme d'action

B- Mécanismes de résistance

C- Paramètres d'efficacité des lactamines.

Historique

- ❑ 1928 : découverte de la pénicilline : A. FLEMING : contamination de culture de *S. aureus* / moisissure (*P. notatum*)
- ❑ 1938-1939 : chercheurs à Oxford : étude pptés physicochimiques et thérapeutiques de la pénicilline
- ❑ 1942 : Production à gde échelle (USA)
- ❑ H. Florey, E. B. Chain et A. Fleming : prix Nobel 1945 de physiologie ou médecine
- ❑ Robert Robinson : prix Nobel de chimie 1947 (synthèse des pénicillines).

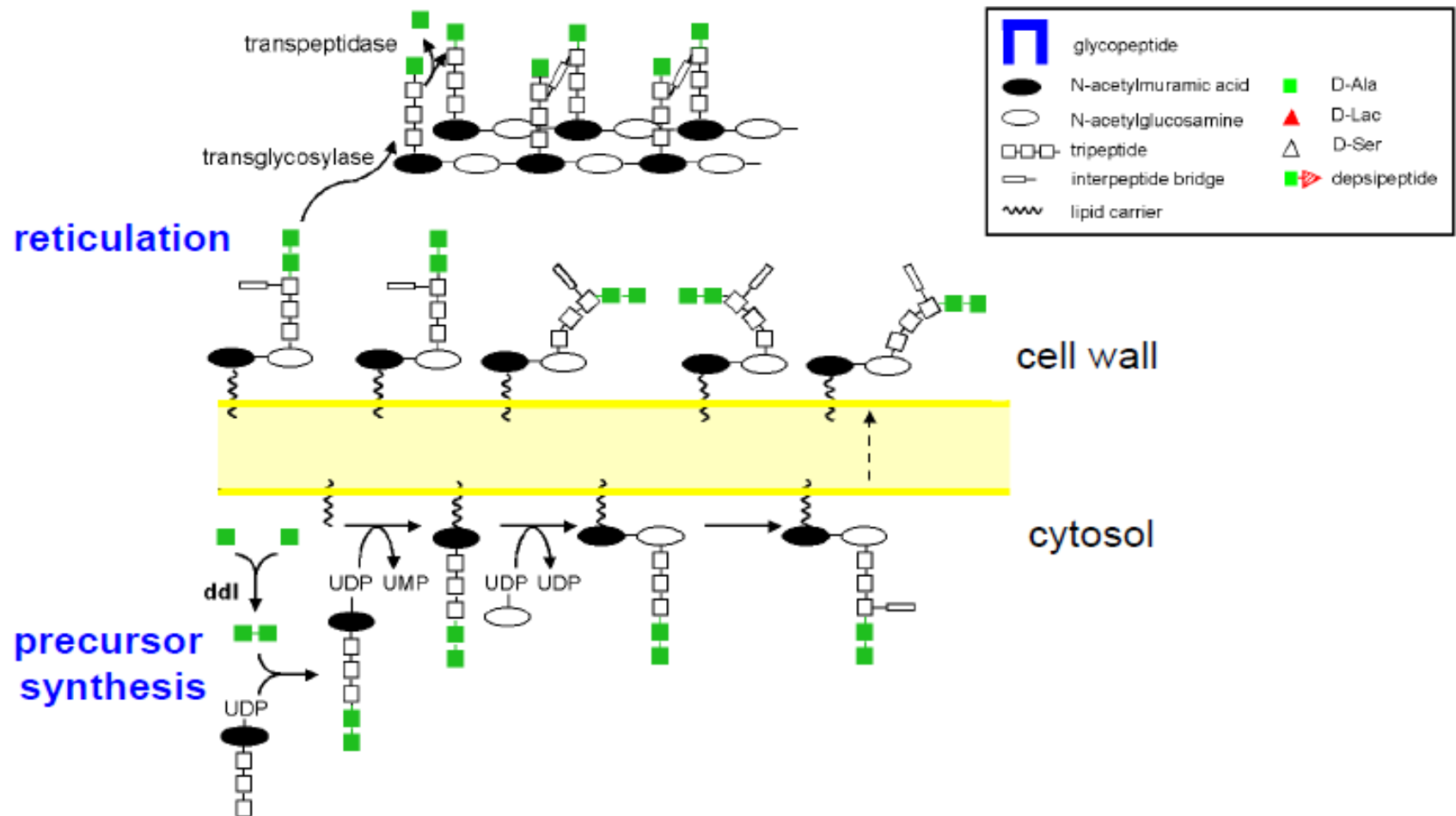
A- Mécanisme d'action des β -lactamines



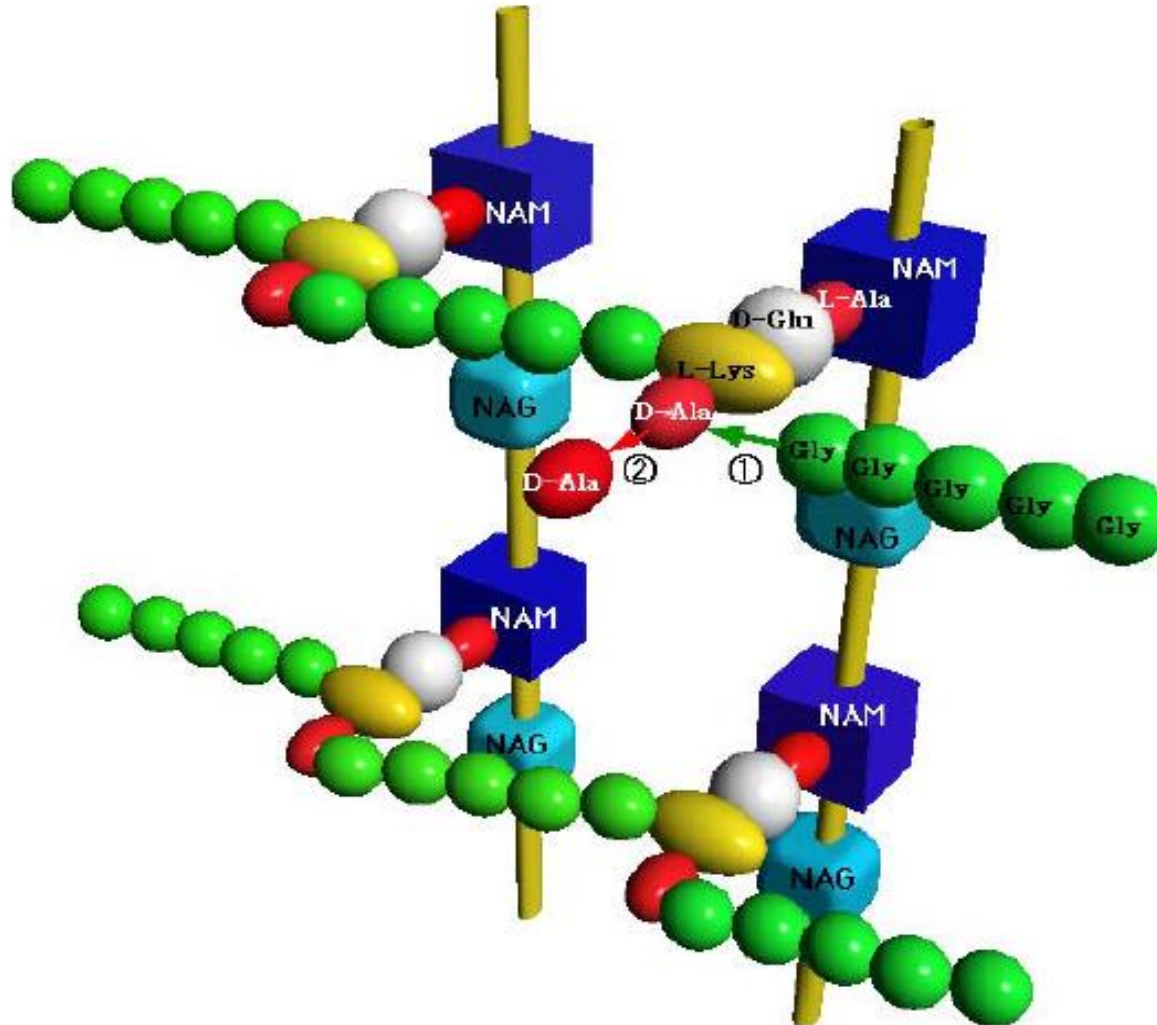
Effet bactéricide sur les micro-organisme sensibles en phase de multiplication active.

Inhibition la synthèse du Muccopeptide de la paroi cellulaire:
le Peptidoglycane.

Synthèse du Peptidoglycane

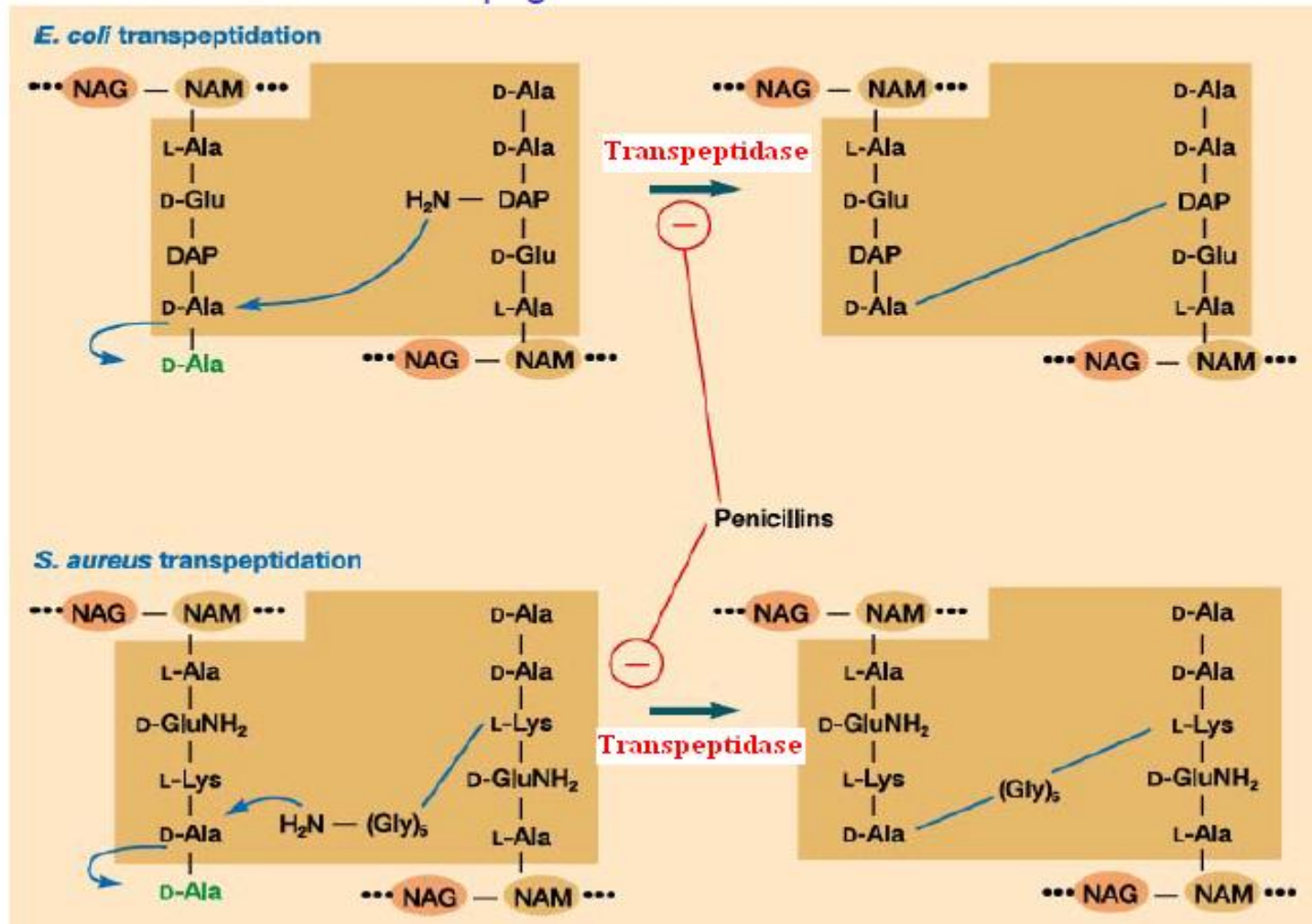


Synthèse du Peptidoglycane



β -lactamines: Inh. Transpeptidases (PBP)

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



Site of action of antibiotics that perturb the synthesis of peptidoglycan

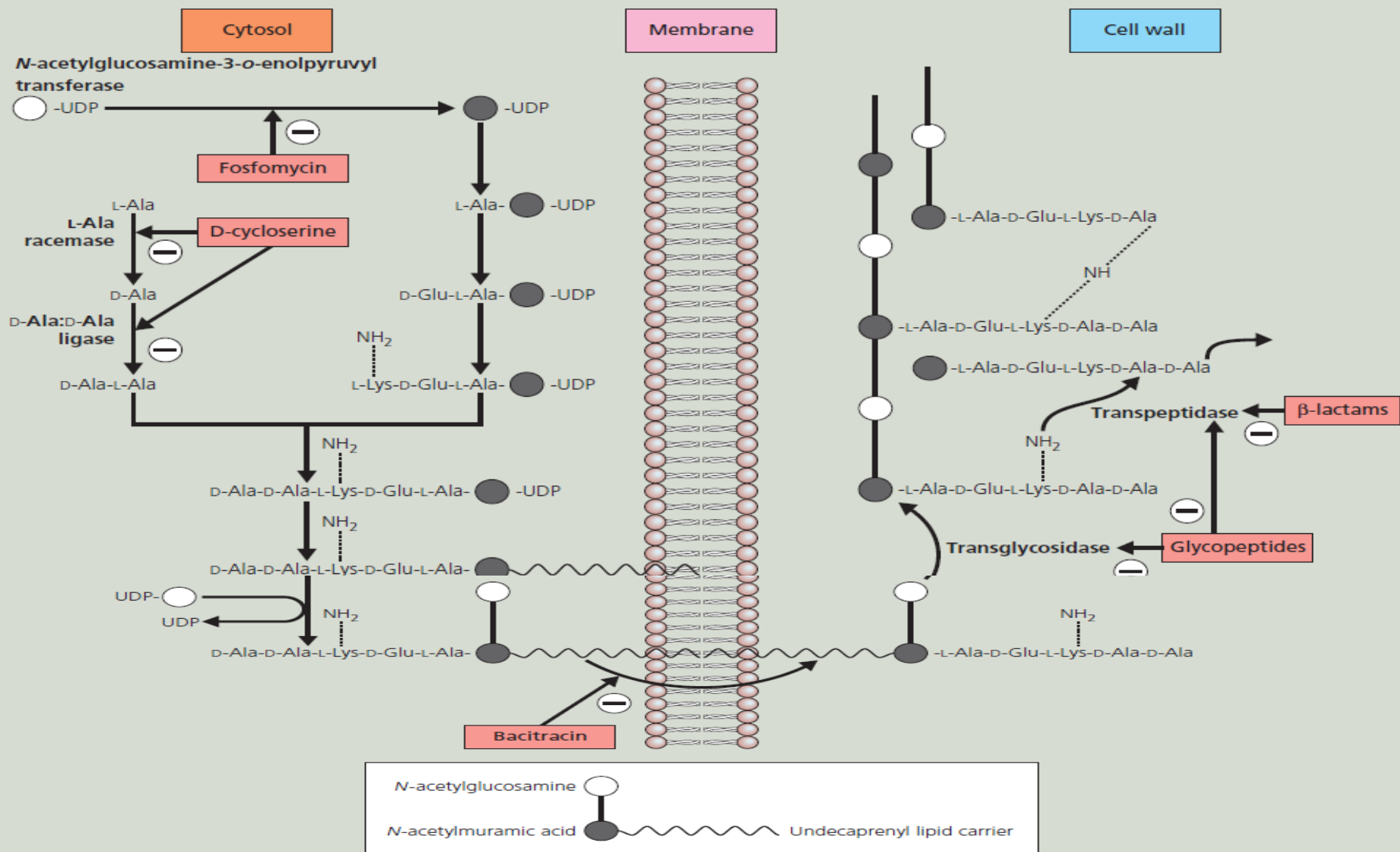


Fig. 130.2 Site of action of antibiotics that perturb the synthesis of peptidoglycan. The peptidoglycan unit is formed in the cytosol of bacteria by binding to uridine diphosphate (UDP) *N*-acetylmuramic acid of a short peptide (the nature of which differs between bacteria). This precursor is then attached to a lipid carrier and added to *N*-acetylglucosamine before crossing the bacterial membrane. At the cell surface peptidoglycan units are reticulated by the action of transglycosylases (catalyzing the polymerization between sugars) and of transpeptidases (catalyzing the polymerization between peptidic chains). The antibiotics act as follows: fosfomycin is an analogue of phosphoenolpyruvate, the substrate of the *N*-acetylglucosamine-3-*O*-enolpyruvyl transferase synthesizing *N*-acetylmuramic acid from *N*-acetylglucosamine and phosphoenolpyruvate; cycloserine is an analogue of *D*-Ala and blocks the action of *D*-Ala racemase and *D*-Ala:D-Ala ligase; bacitracin inhibits the transmembrane transport of the precursor; vancomycin binds to *D*-Ala-*D*-Ala termini and thus inhibits the action of transglycosylases and transpeptidases; and β -lactams are analogs of *D*-Ala-*D*-Ala and suicide substrates for transpeptidases.

B- Mécanismes de Résistance aux β -Lactamines

- Mécanismes de résistance aux β -lactamines
 1. Inactivation de l'antibiotique (Production de β -lactamases)
 2. Modification de la cible (PBP)
 3. Imperméabilisation de la bactérie (Carbapénèmes)
 4. Efflux actif de l'antibiotique.

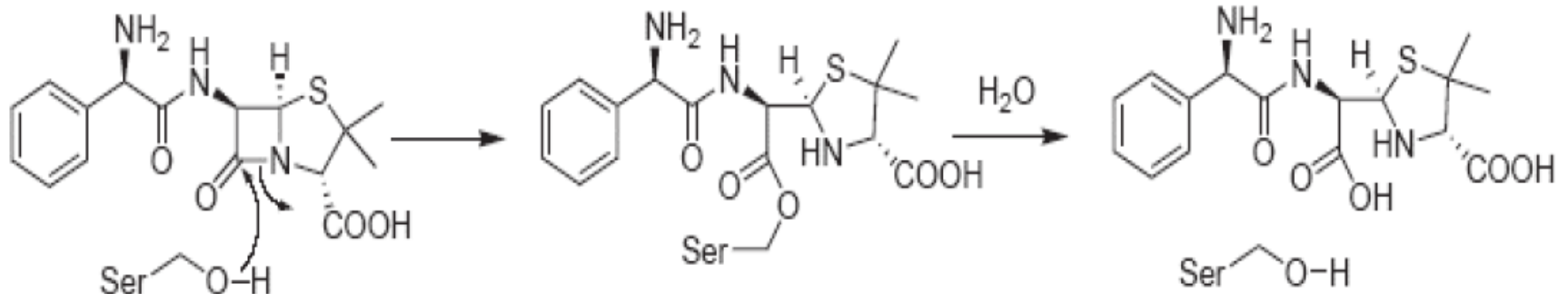
1- Inactivation par les β -lactamases

- Les lactamases hydrolysent les β -lactamines.
- 04 classes.

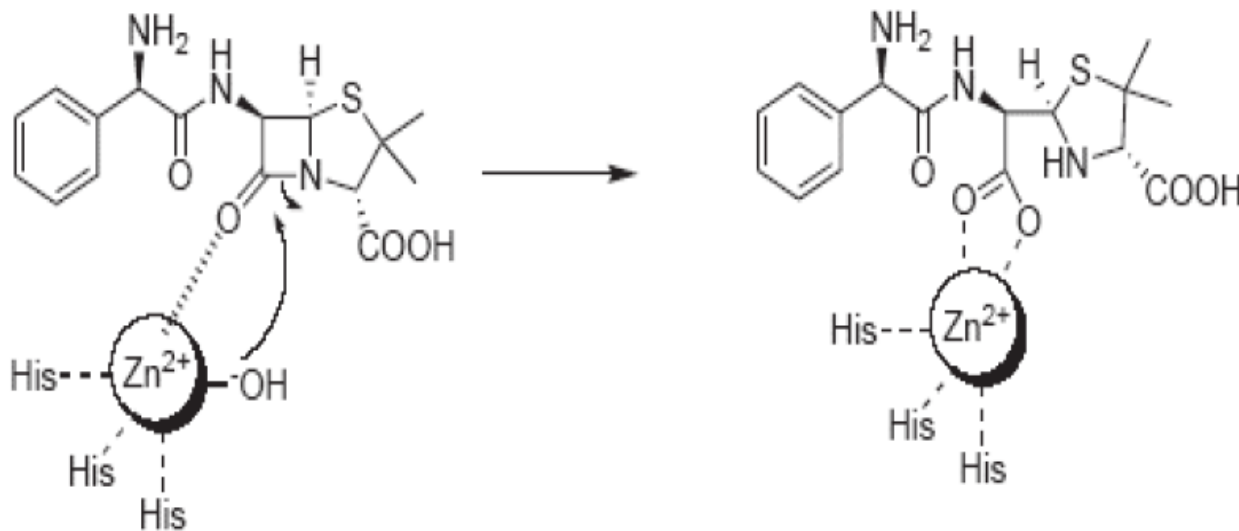
Classes de bétalactamases	Propriétés	Site actif
A	ESBLs (péni, céfa, +/- pénèmes KPS carbapénémases (entérobactéries) Solution: Ac. Clavulanique.	Sér
B	Détruisent tous les β -lactamines sauf aztréonam	Zn ²⁺
C	Céphalosporinases	Ser
D	Pénicillinases	Sér

1 - Inactivation par les β -lactamases

β -lactamases à sérine



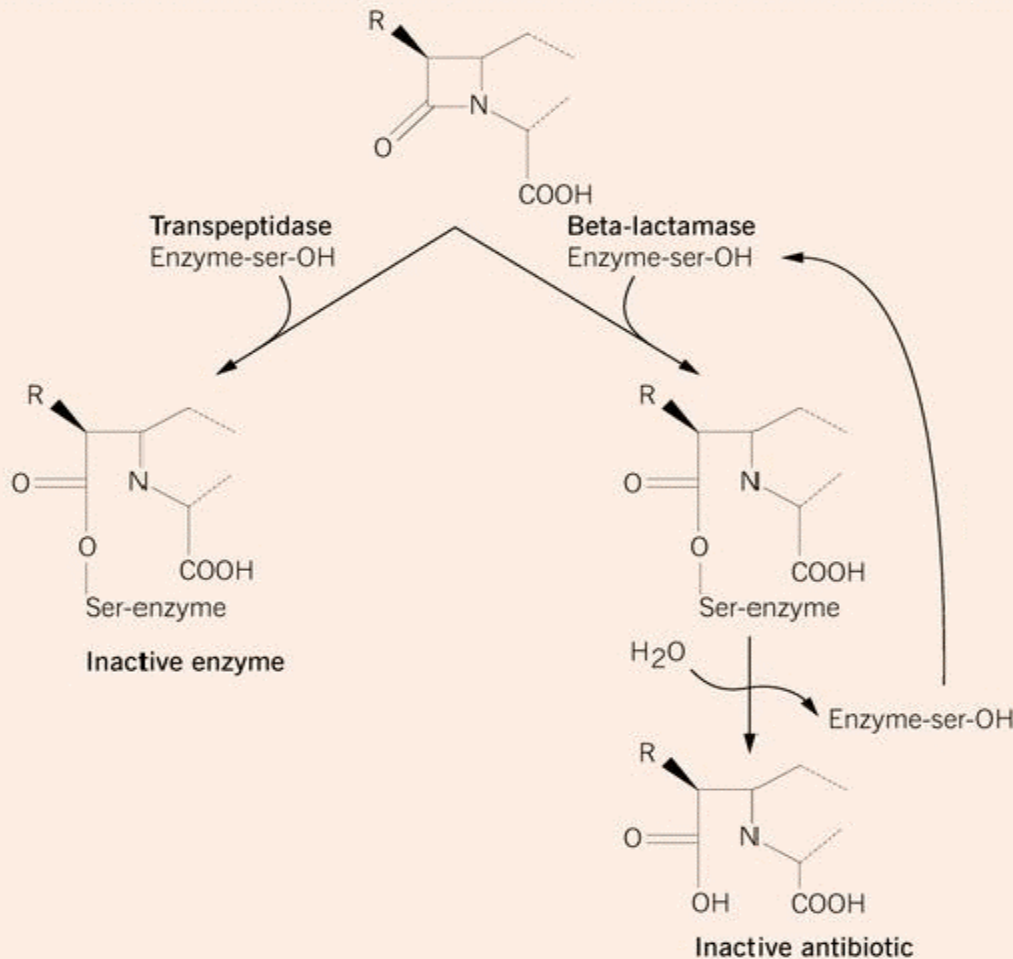
β -lactamases à Zn^{2+}



↓
ATB inactivé
Enzyme régénérée

1- Inactivation par les β -lactamases

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



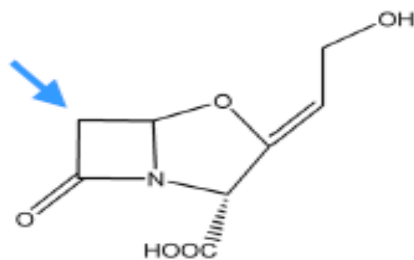
- ❑ Tortue VS Lapin
- ❑ k : β -lactamase: 1000/sec.
- ❑ k : transpeptidase: 1 / hr.

β -Lactam antibiotics as substrates for transpeptidases and β -lactamases. The left part of the illustration shows how a β -lactam covalently binds to the transpeptidases. Hydrolysis of this acylated enzyme is very slow (one β -lactam per hour), making the enzyme inactive. The right part of the illustration shows that the same reaction occurs in the case of a β -lactamase. Hydrolysis of the acylated enzyme is, however, very rapid (1000 β -lactams per second), making the antibiotic inactive and regenerating the enzyme for a new cycle of hydrolysis.

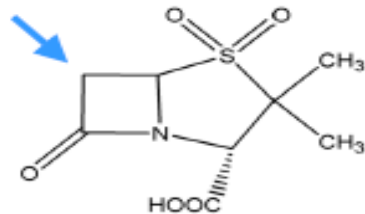
β -lactamases ... ☹️ ☹️

Inhibiteurs de β -lactamases ☺️ ☺️

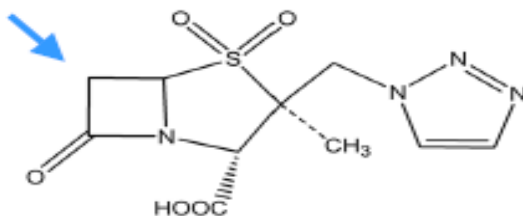
- ❑ Souche productrice de β -lactamase.
- ❑ Associer à l'ATB un inhibiteur de β -lactamase.



acide clavulanique
(naturel)



sulbactame

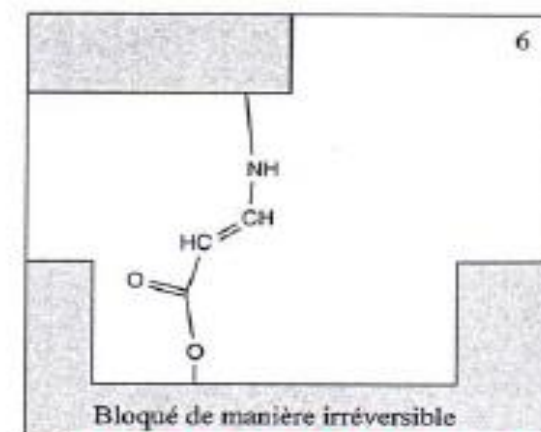
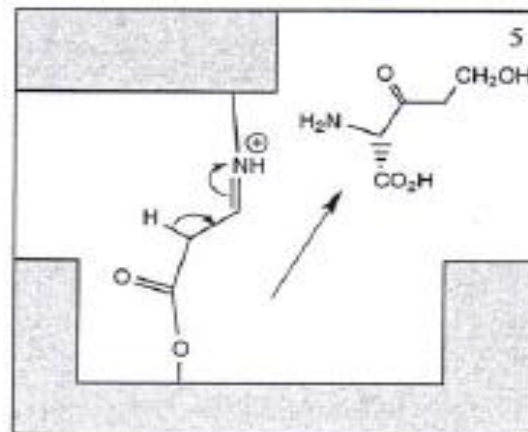
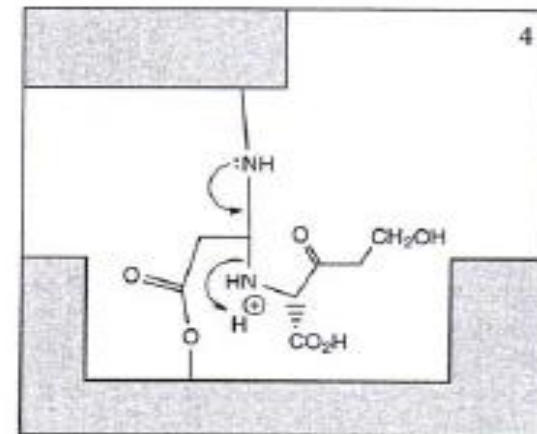
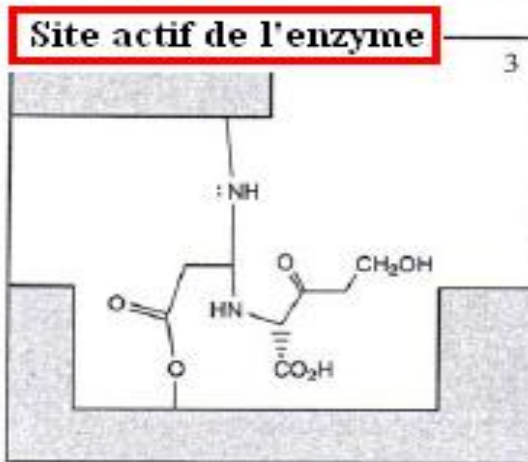
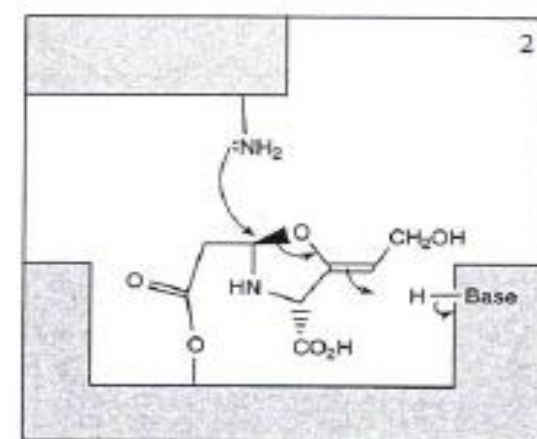
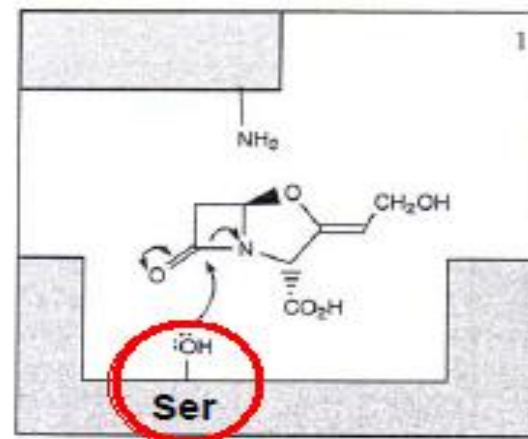


tazobactame

Pas de chaîne latérale acylamino

Ac. Clavulanique

- Fixation irréversible au site actif de la lactamase.
- Inhibition irréversible de la lactamase
- SUBSTRAT SUICIDE

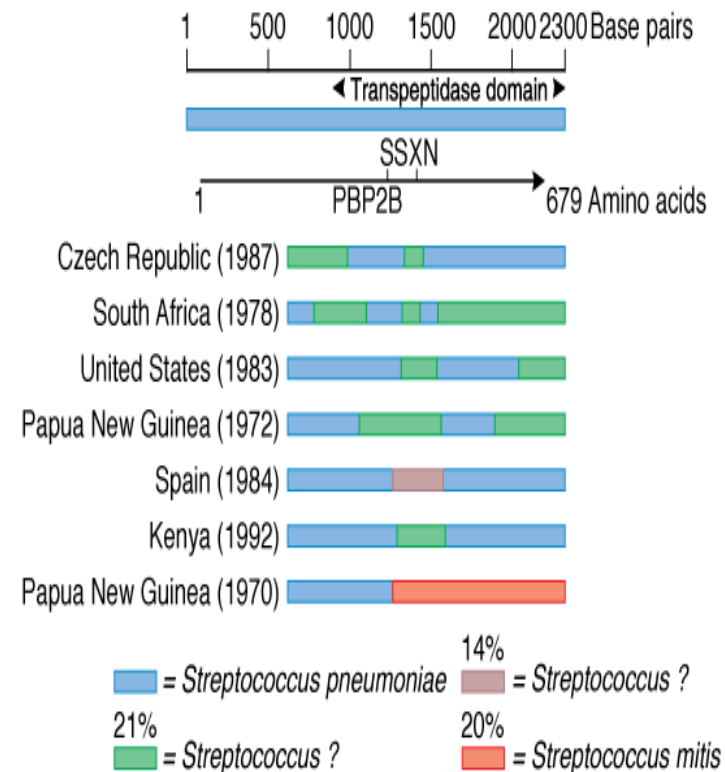


Bloqué de manière irréversible

SUBSTRATS SUICIDES

2-Modification de la cible (PBP)

- ❑ Souche développe PBP haut PM: Affinité diminuée pour ATB: PBP2α.
- ❑ Décrite chez *S. aureus* et responsable du phénotype MRSA.
- ❑ Décrite chez *S. pneumoniae*

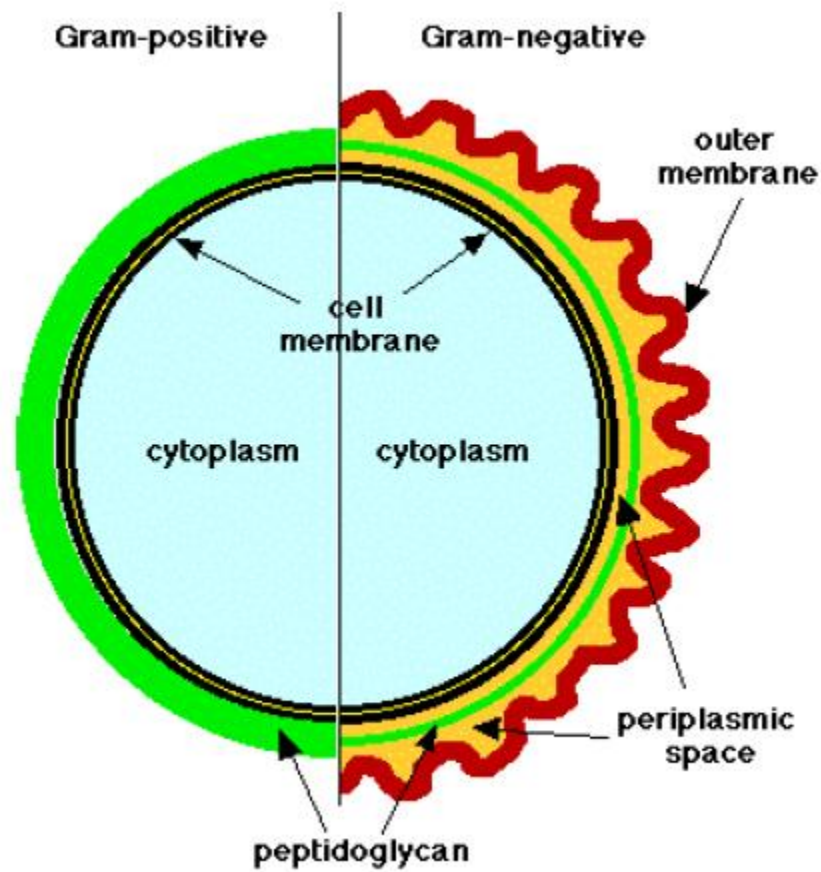


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Mosaic penicillin-binding protein (PBP) 2B genes in penicillin-resistant pneumococci. The divergent regions in the PBP2B genes of seven resistant pneumococci from different countries are shown. These regions have been introduced from at least three sources, one of which appears to be *Streptococcus mitis*. The approximate percent sequence divergence of the divergent regions from the PBP2B genes of susceptible pneumococci is shown. (From Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science, 1994, 264:388-393. Reprinted with permission from AAAS.)

3- Répression de la prod. de porines

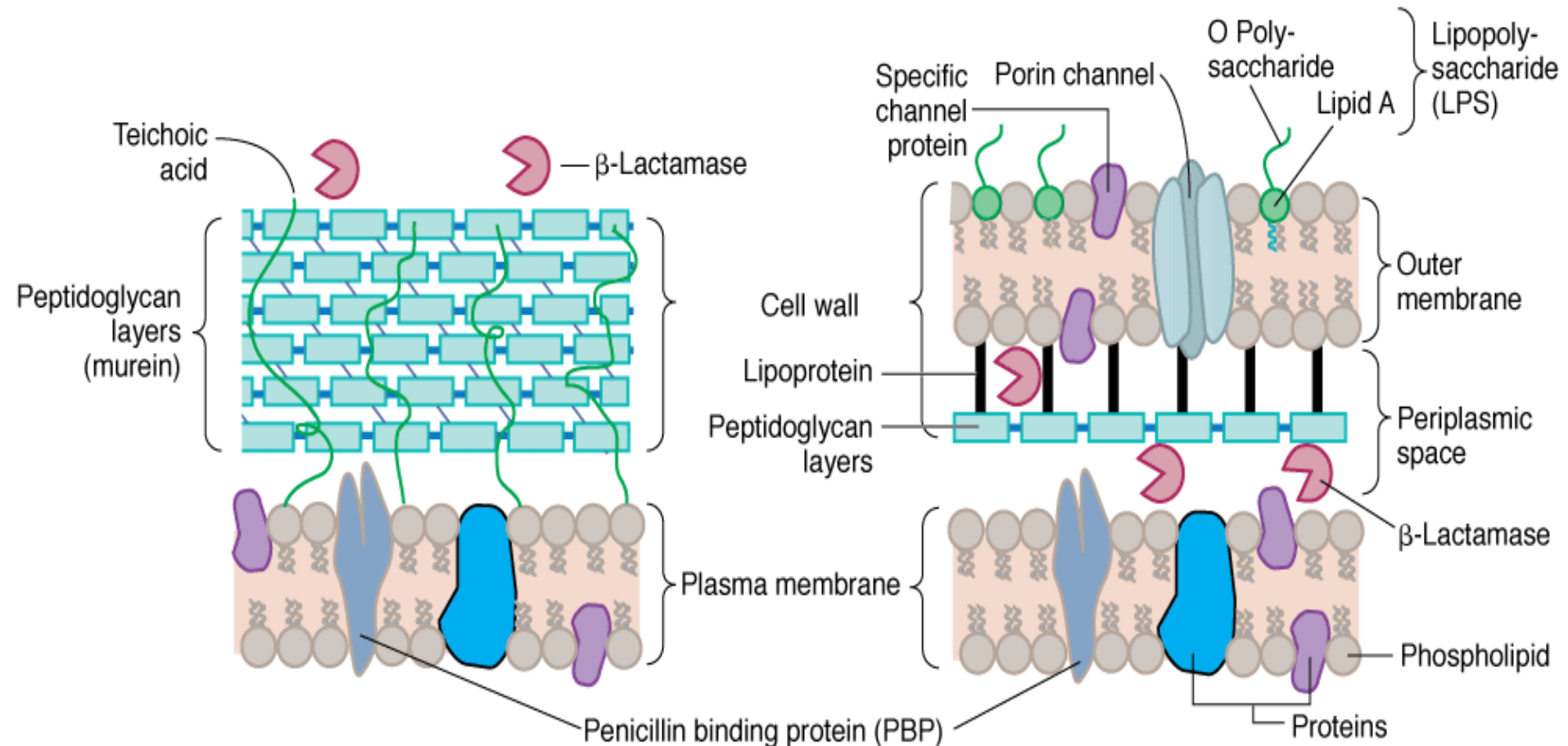


3- Répression de la prod. de porines

A

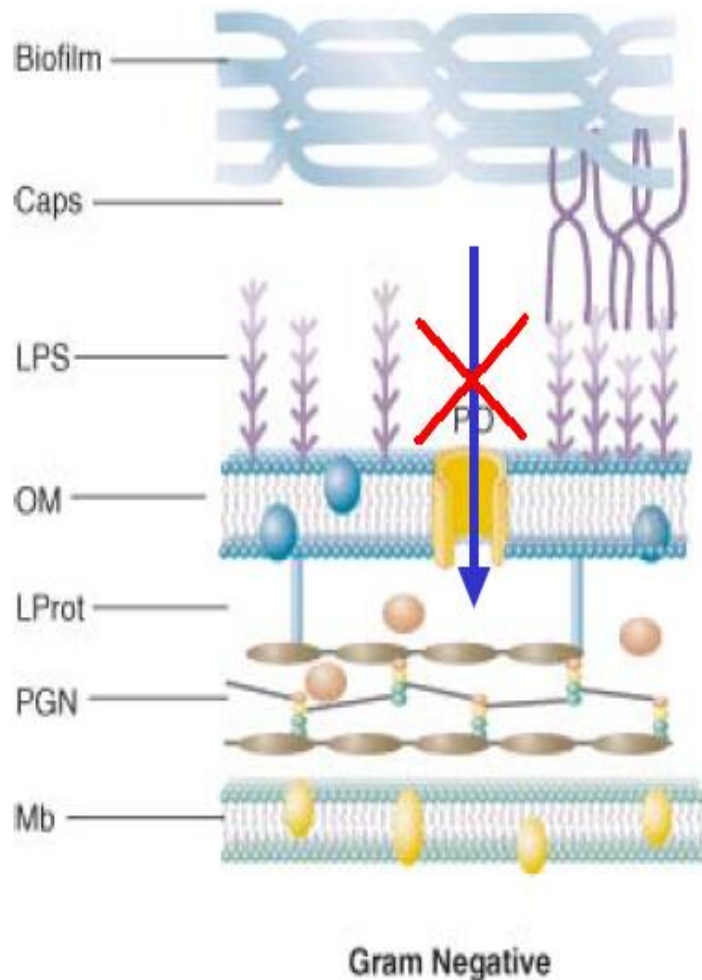
Gram positive

Gram negative



3- Répression de la prod. de porines

répression des porines chez les Gram-négatifs



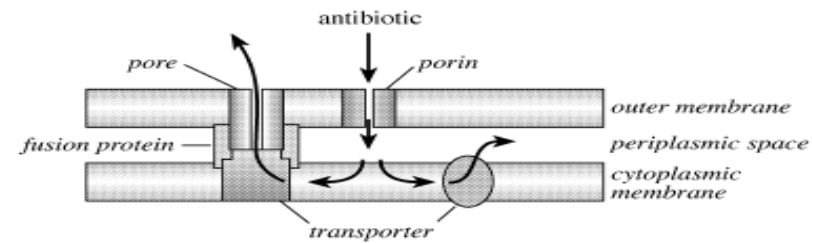
□ Absence ou down-régulation des porines

Porines =

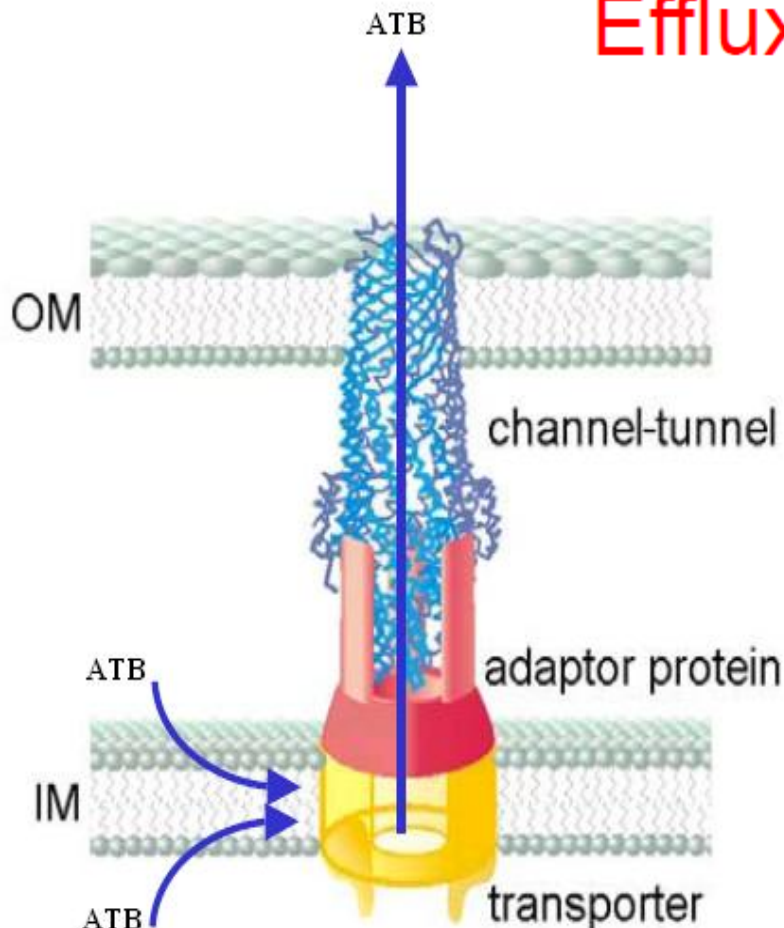
canaux hydrophiles permettant la pénétration de substances amphiphiles à travers la membrane externe

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

4- Pompes à efflux



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

4- Pompes à efflux

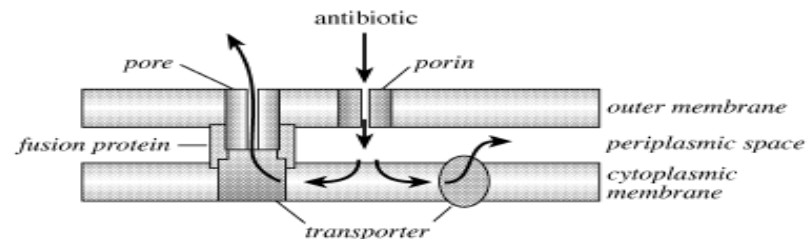


Table 2. Relative affinities of antibiotics for efflux pumps

Antibiotic class	Affinity for efflux pumps			References
	high	variable ^a	low	
<u>Penicillins^b</u>	<u>nafcillin, cloxacillin, penicillin G</u>		<u>carbenicillin</u>	74
<u>Cephalosporins^b</u>	<u>cefalotin, cefotaxime, ceftriaxone</u>		<u>cefazolin, cephaloridin</u>	74
<u>Carbapenems</u>	<u>meropenem</u>	<u>imipenem</u>		98
Macrolides	14- and 15-membered		16-membered, ketolides	107-109
Tetracyclines	tetracycline	minocycline	glycylcyclines ^c	31,110,111
(Fluoro)quinolones	ciprofloxacin, norfloxacin	ofloxacin, levofloxacin	cinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, ^d garenoxacin	19,112-115

^aDepending on the efflux pump.

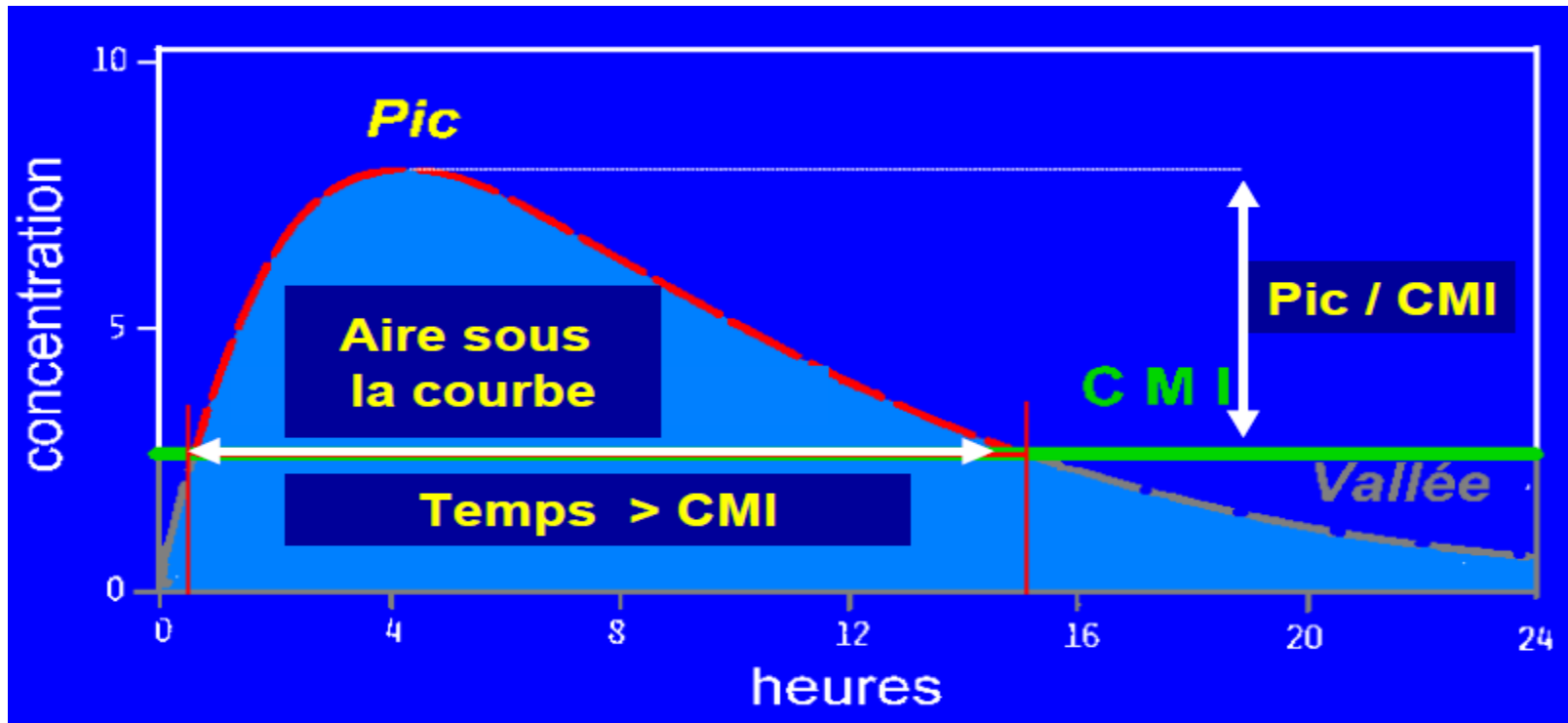
^bRanking corresponding to the degree of lipophilicity of the side chain.

^cLow affinity substrate of MexD in *P. aeruginosa* and AcrB and AcrF in *E. coli*.^{116,117}

^dLow affinity substrate of a still unidentified efflux transporter in *S. aureus*.¹¹⁸

C- Paramètres déterminant efficacité ATB

- Concentration: Pic / CMI.
- Temps au-delà de la CMI.
- Rapport (AUC24h/CMI) ratio



1-ATB avec effets Temps dépendants

- Peu ou pas d'influence de la concentration
- Peu d'effets persistants.

ATB	Paramètres PK/PD	BUT
- β -lactamines -Macrolides -Flucytosine	Temps au-delà de la CMI	Maximiser le temps au-delà de la CMI

2- ATB avec effets temps-dépendants

- Pas ou peu d'influence de la concentration.
- MAIS: Effets persistants.

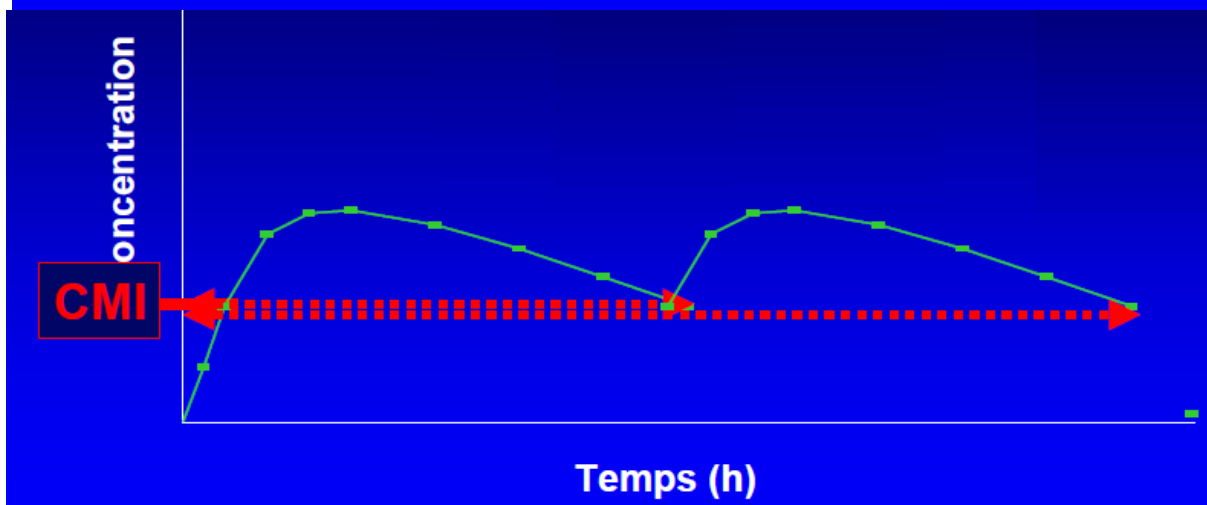
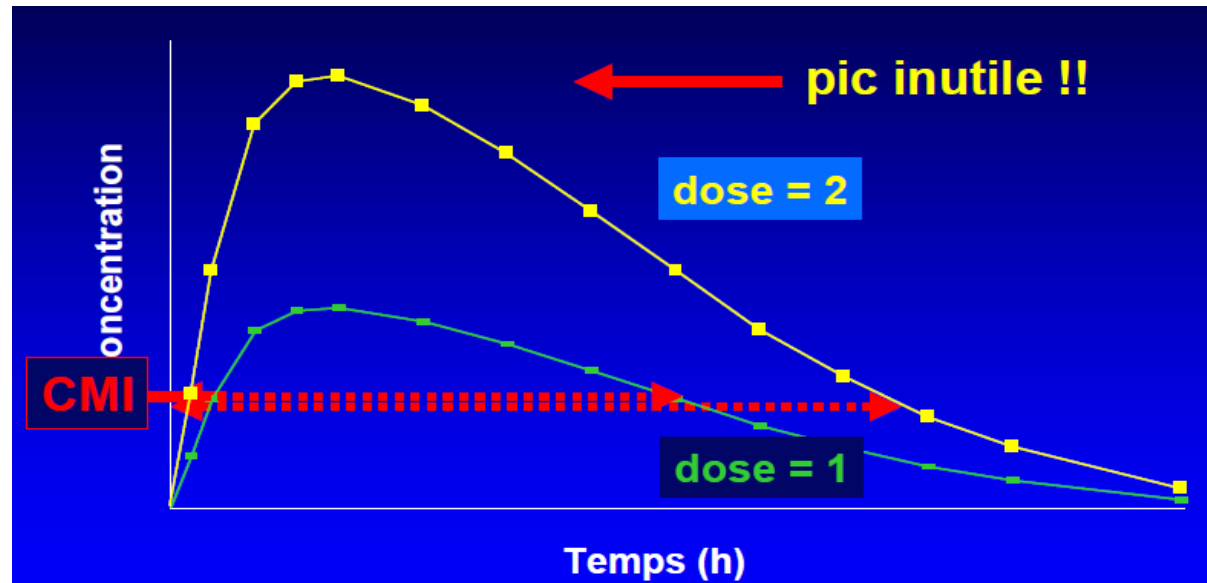
ATB	Paramètres PK/PD	But: OPTIMISER
Tétracyclines Macrolides Fluconazole	Rapport AUC 24h/CMI	La quantité d'ATB administrée

3- ATB à bactéricidie [C]dép + Effets Persistants prolongés (Postantibiotique)

ATB	Paramètres PK/PD	But: OPTIMISER
-Aminosides -Fluoroquinolones -Carbapénèmes -Linézolide -Tigécycline -Rifampicine	Pic Et Rapport AUC24h / CMI	Le pic Et la quantité de médicament

β -lactamines (PK/PD): $T > CMI$

- Pour atteindre une CMI donnée:
Augmenter la fréquence d'administration (Nombre de prises)



PÉNICILLINES

Pénicilline G	Acidosensible
Pénicilline V	Acidorésistante
Pénicillines M	Antistaphylococciques.
Pénicillines A	A Large spectre
Uréido-Carboxypénicillines	Antipseudomonales

PÉNICILLINES

Structure chimique

Relation Structure Activité.

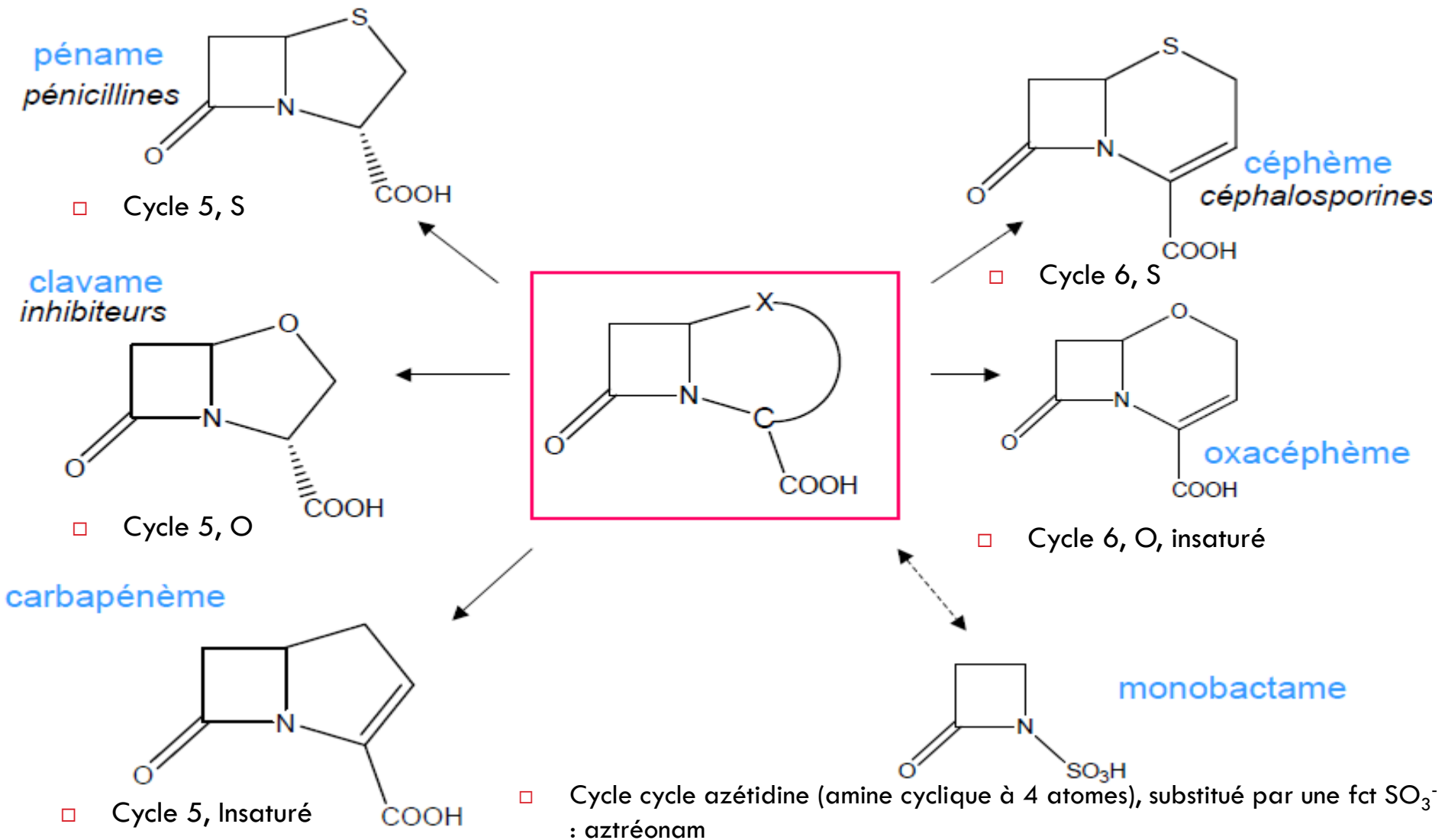
Problèmes RSA des pénicillines et solution proposée.

Spectre d'activité et indications.

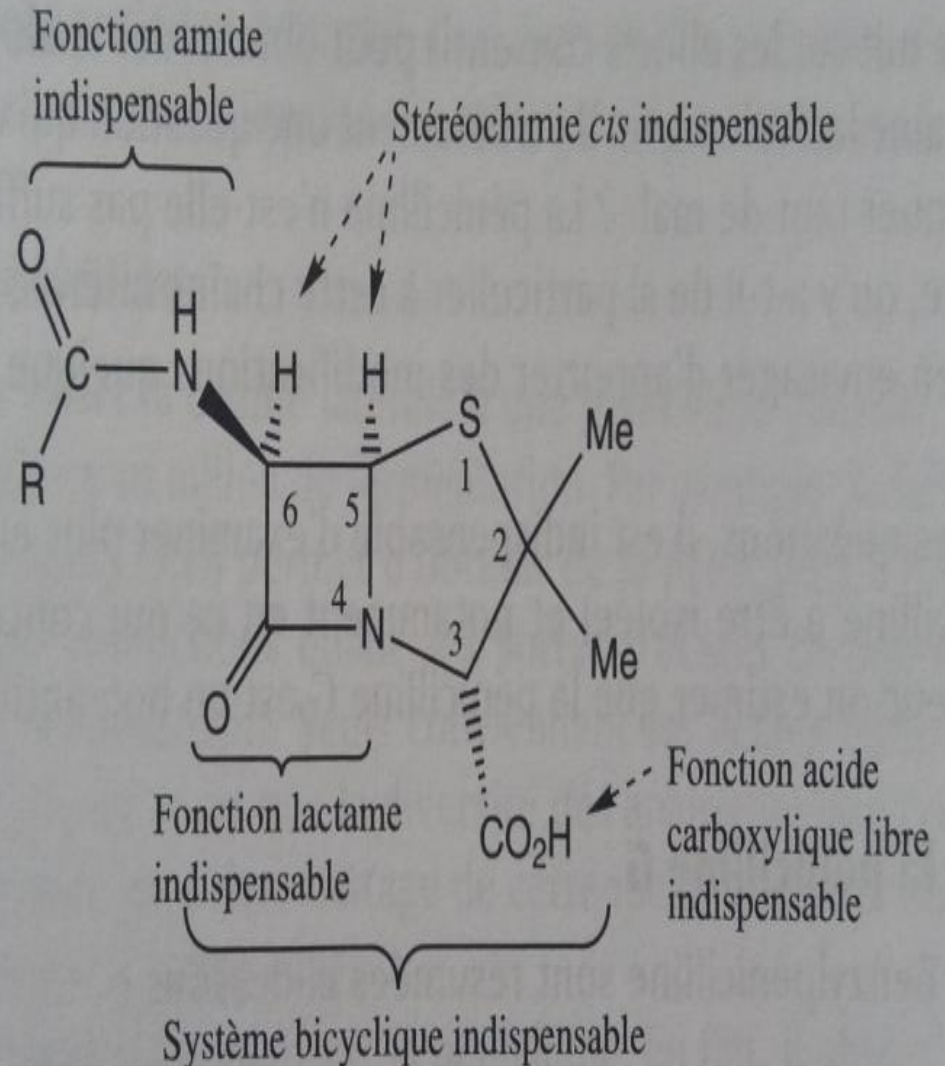
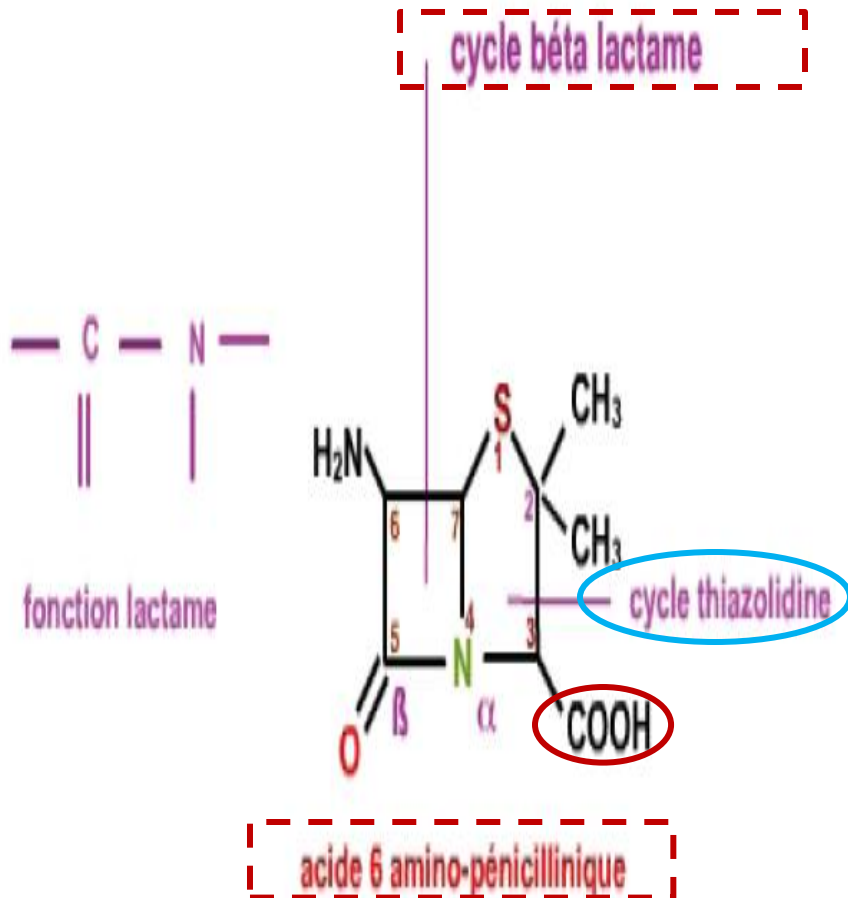
Liste (non exhaustive) des pénicillines enregistrées en Algérie au 31 décembre 2015.

Péni G	Benzylpénicilline	BICLINOCILLINE – RETARMEX – RETARCILLINE – GECTAPEN	Pdre et Sol Sol Inj	HOP	OFF
Péni V	Phénoxy méthyl pénicilline	ORAPEN – OSPEN	Comp	HOP	OFF
Péni A	Ampicilline	AMPILINE – AMPAL	Gel, Pdre Sol Inj	HOP	OFF
	Amoxicilline	AMOXIPEN – AMOXAL – BIOPAMOX – AMOXIMEX – CLAMOXYL – LAMOXYL OSPAMOX	Gles, ...	HOP	OFF
	Amoxicilline/ Ac. Clavulanique	AUGMENTIN – AMOCLAN – KLAVOX		Hop	OFF
Péni M	Oxacilline	BRISTOPEN – OXACARE – OXALINE	Pdre Sol Inj, Gles	HOP	OFF
Uréido	Pipéracilline	PIPERACILLINE Merck	Pdre Sol Inj	HOP	

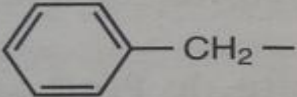
Structures des β -lactamines

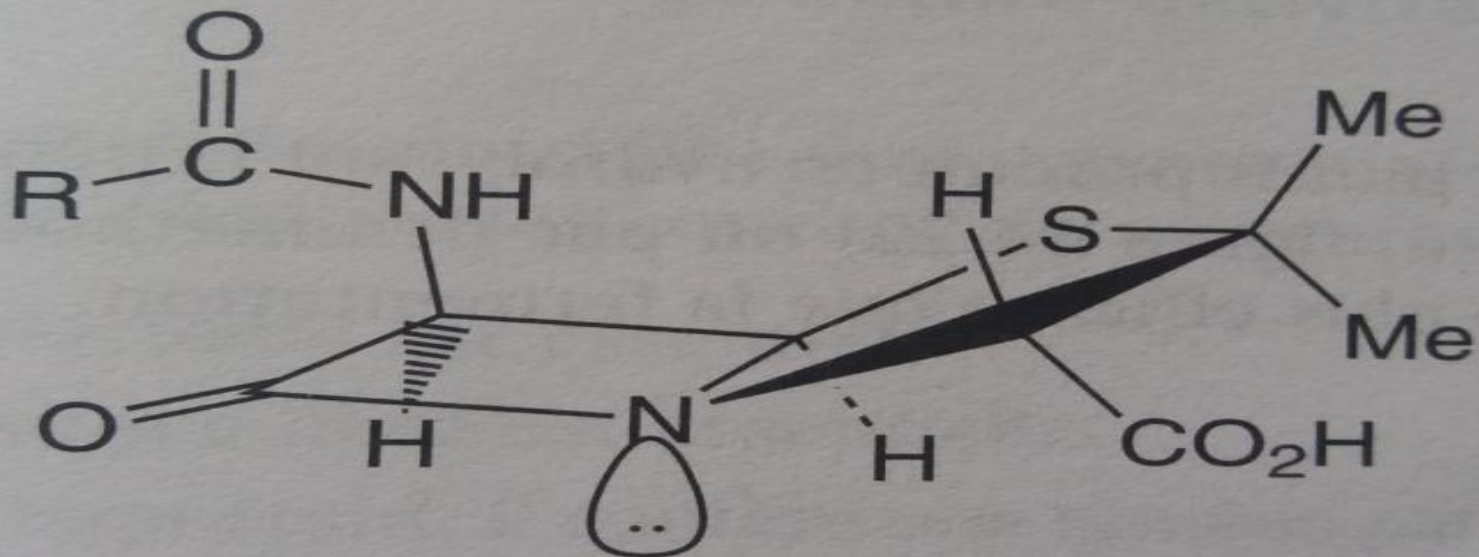
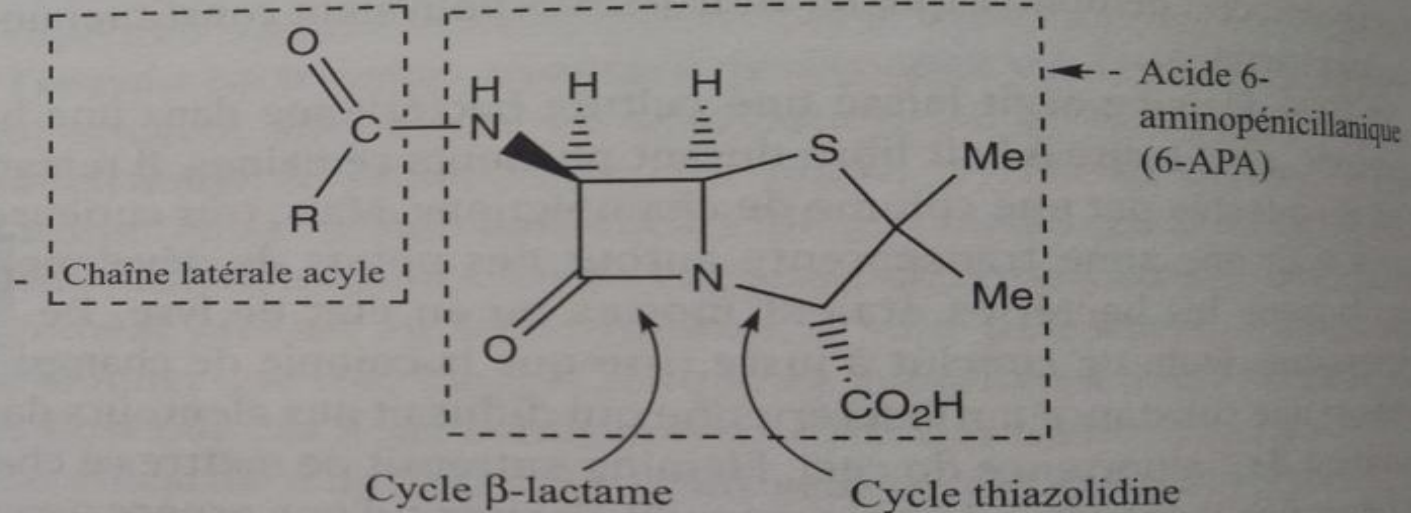


Structure chimique



Structure de la Pénicilline G

R = 
Benzylpénicilline
Pénicilline G



Relation Structure Activité

Problèmes!

Problème 01

Sensibilité de la pénicilline G à l'acidité gastrique.

- ▣ Administration Orale.

Problème 02

Sensibilité vis-à-vis des souches prod. de β -lactamases.

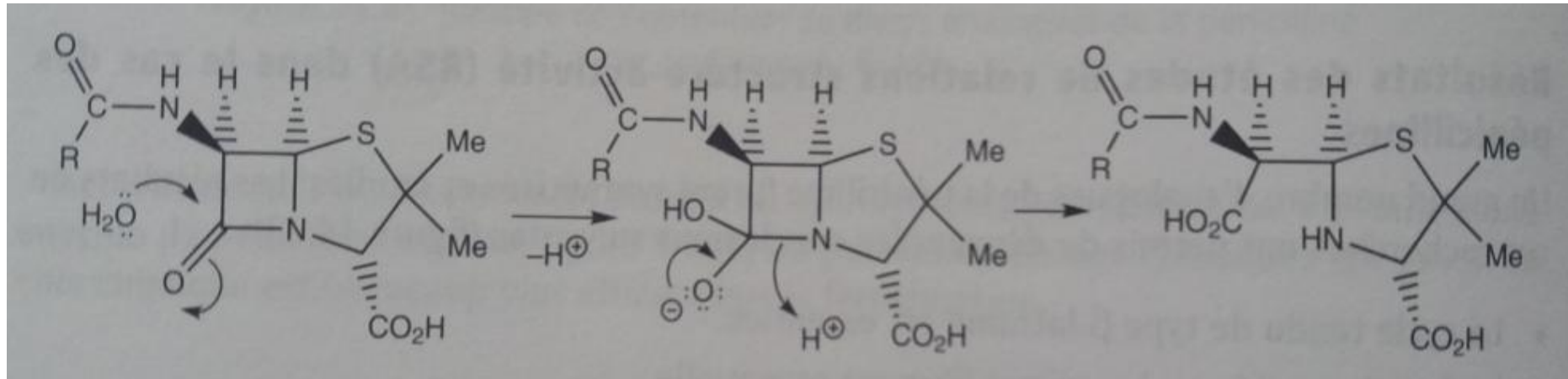
- ▣ Être efficace contre ces souches.

Problème 03

Spectre étroit.

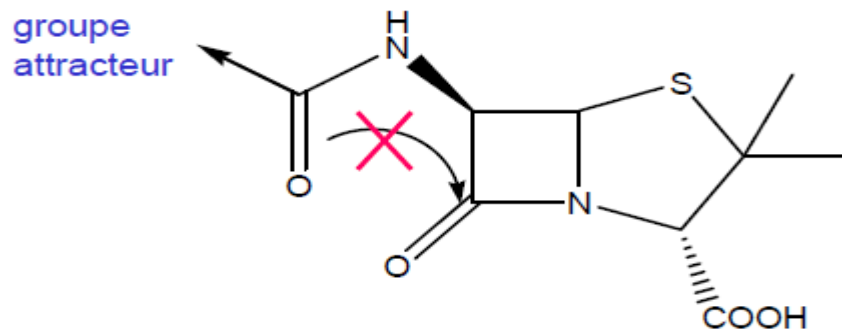
- ▣ Elargir le spectre d'activité aux Gram (-).

Péni G: Sensibilité à l'acidité gastrique



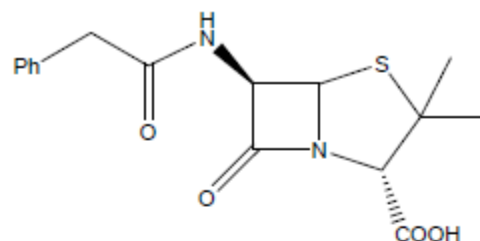
- Péni G: Sensible à l'acidité gastrique, impossibilité d'administration Per Os.

modifications de la chaîne latérale

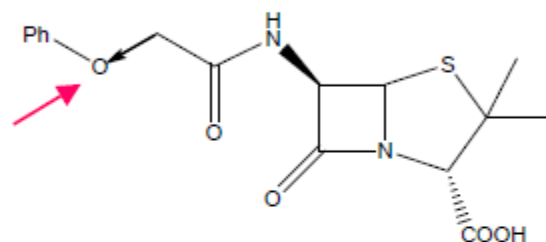


1- Groupes attracteurs: Dérivés acido-stables

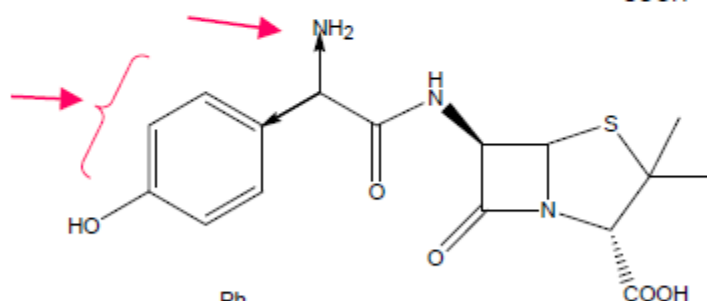
Pénicilline G



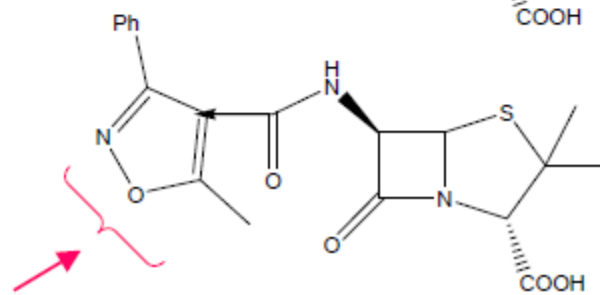
Pénicilline V



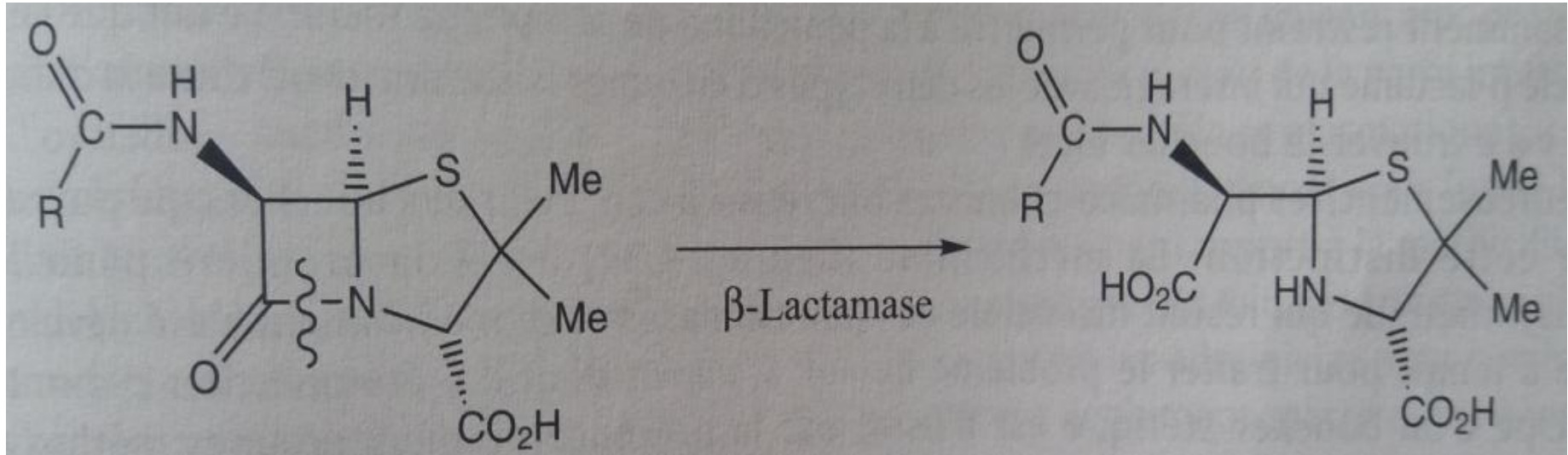
Amoxicilline



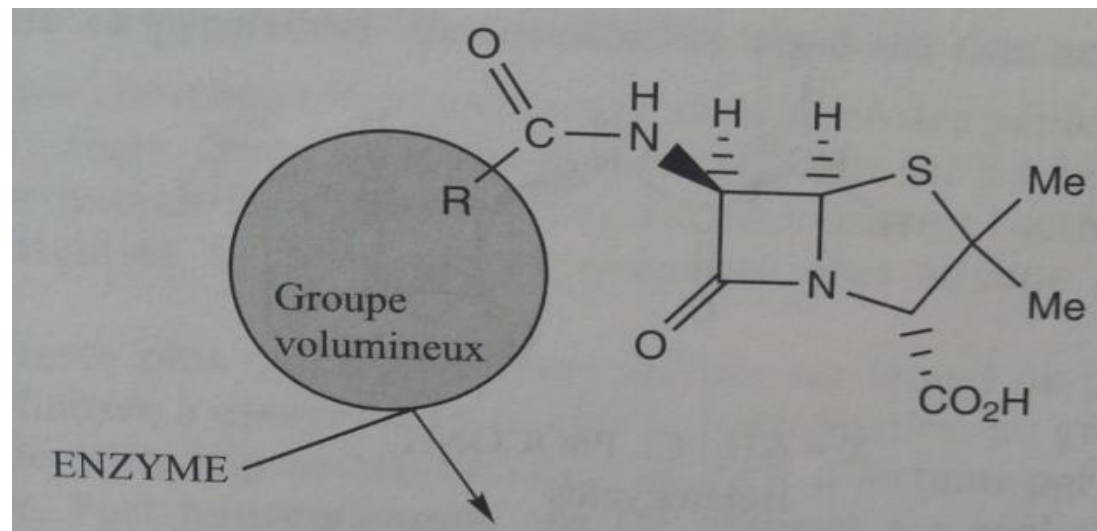
Oxacilline



2-Inactivation de la Pénicilline par les β -lactamases

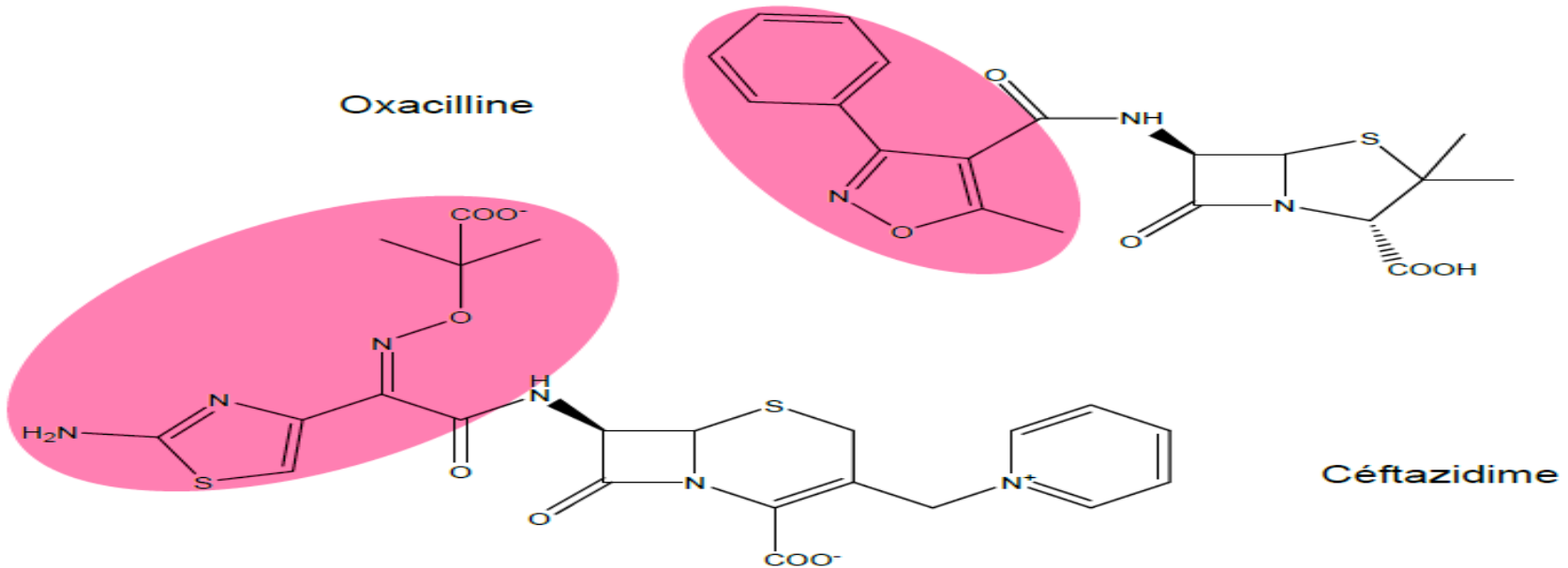
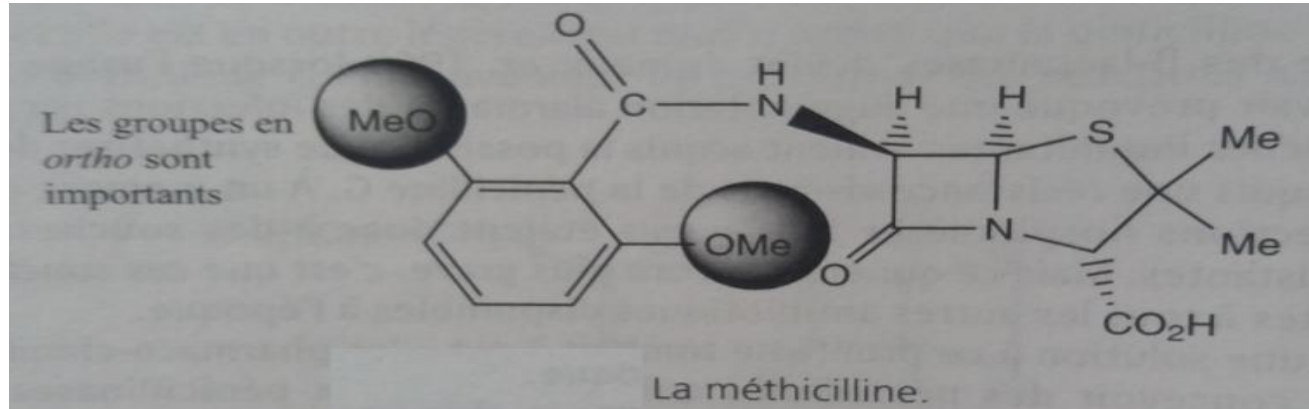


- ❑ Stratégie: Empêcher l'antibiotique d'atteindre le site actif de la lactamase,
 - ▣ Augmenter l'encombrement stérique sur la chaîne latérale.
 - ▣ Garder l'activité vis-à-vis des transpeptidases.



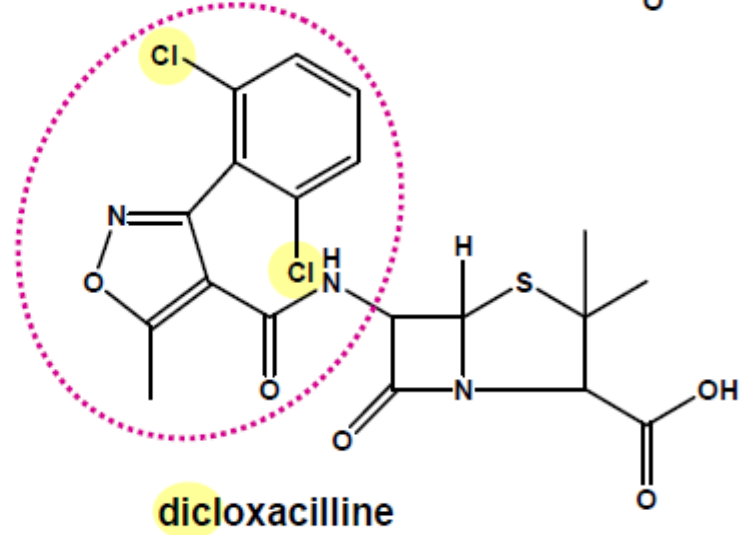
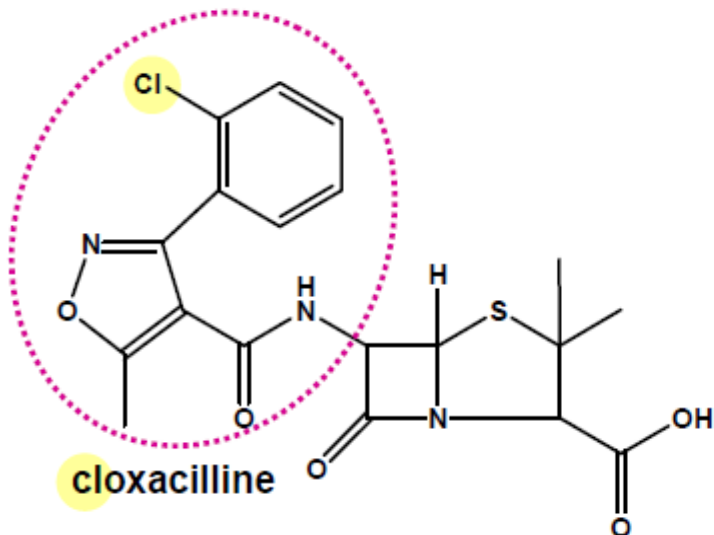
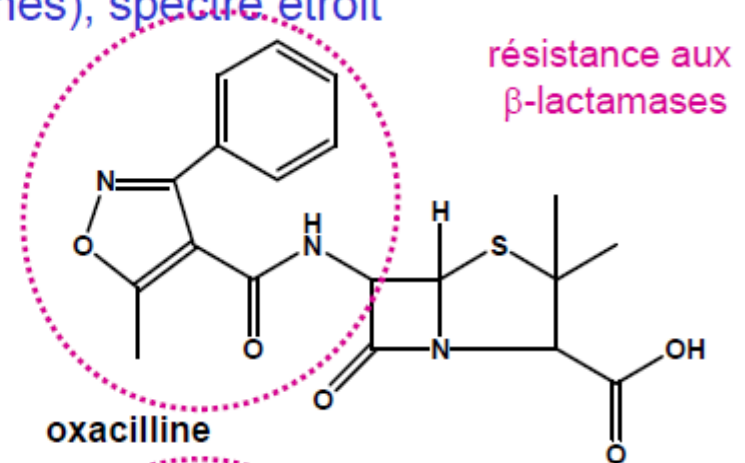
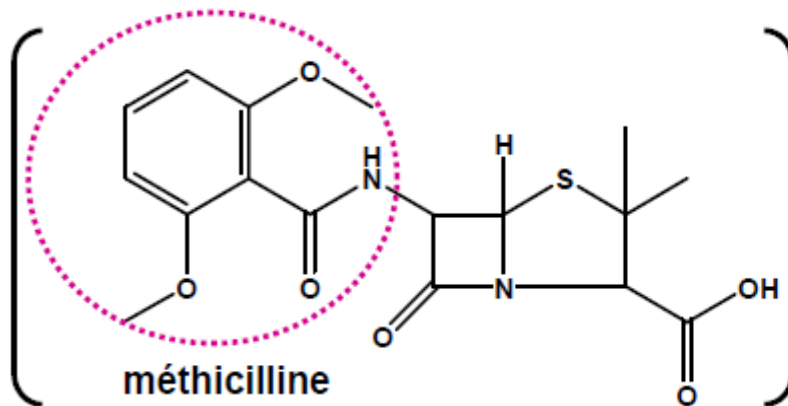
2- Groupes Volumineux: Résistance aux β -lactamases

□ Le prototype



2- Groupes volumineux: Péni M

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



Péni M

- Efficace sur les SASM
- Moindre efficacité que la Péni G sur les bactéries sensibles à celle-ci.
 - ▣ Ne constituent en aucune manière des substituts ou une alternative à la pénicilline G

3- Spectre étroit

- COOH Libre =
 - ▣ ATB ne traverse pas la barrière lipidique.
 - ▣ Inefficacité sur G-
- Pour traverser 1 seule solution: LES PORINES
 - ▣ Taille et Charge de la molécule

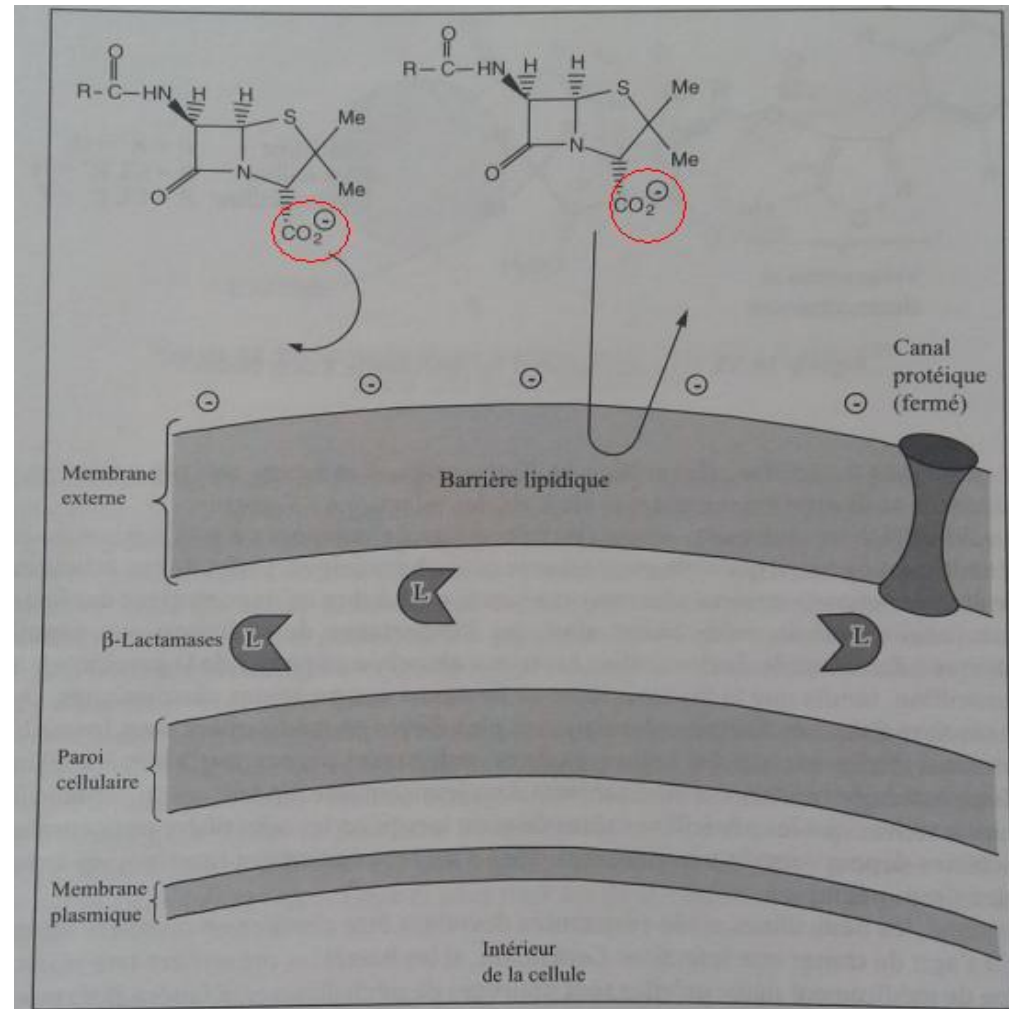
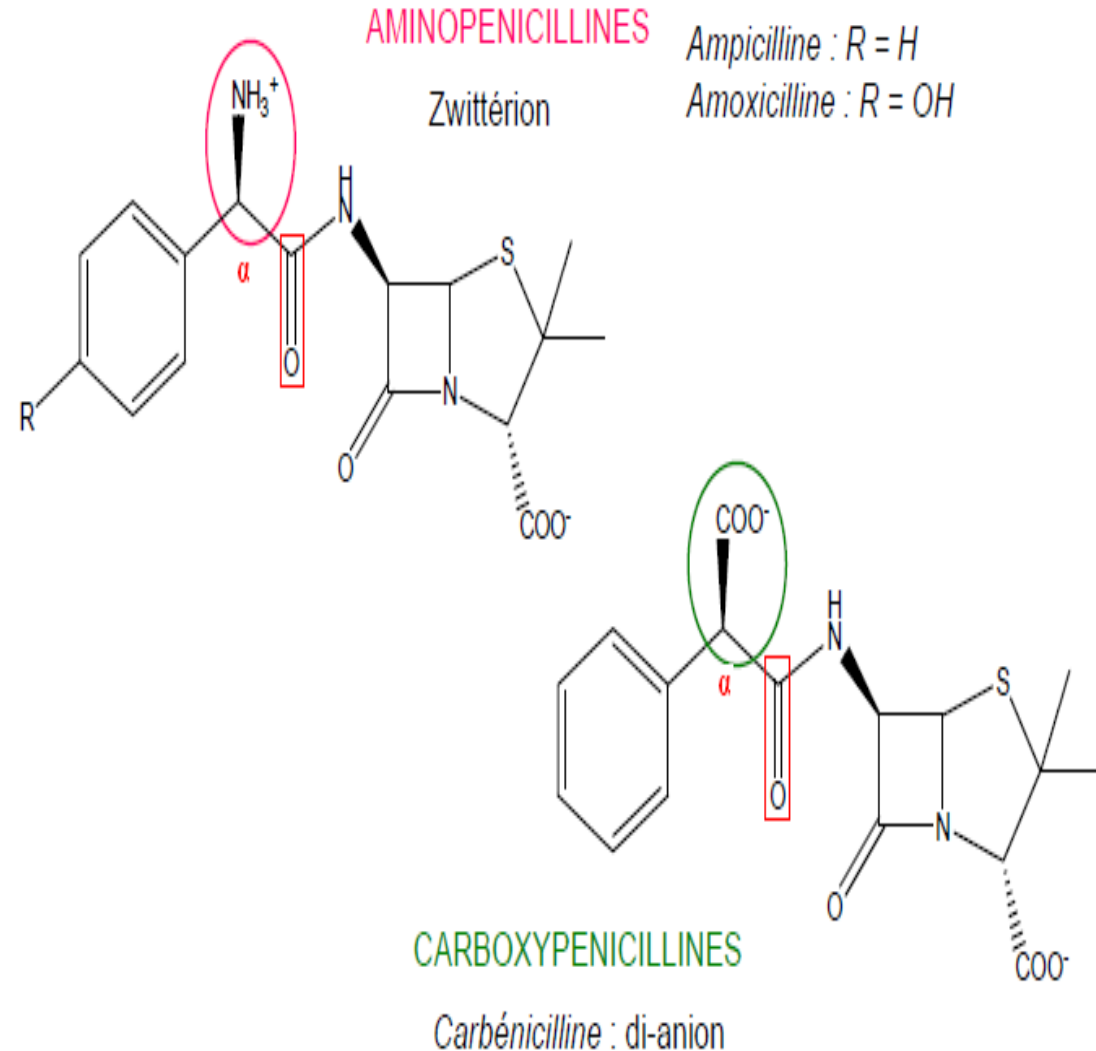


Figure 14.34 La barrière de perméabilité d'une cellule bactérienne Gram négative.

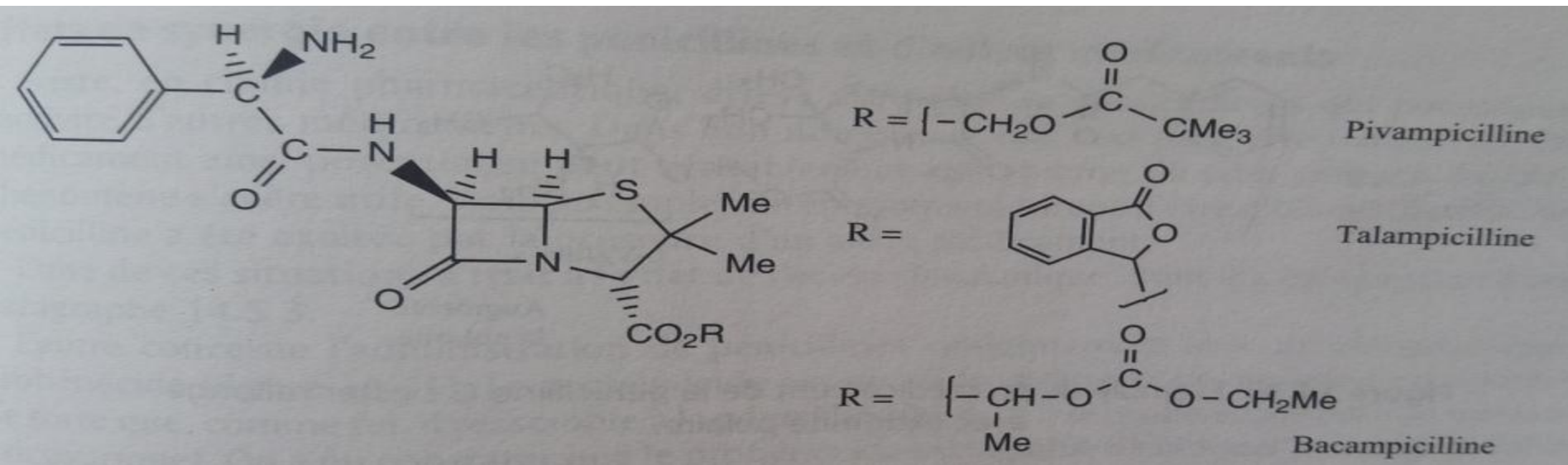
3- Modifier la chaîne latérale

- Groupement hydrophile en α du carbonyle
- Pénétration à travers les PORINES
 - ▣ Aminopénicillines.
 - ▣ Carboxypénicillines
 - ▣ Uréidopénicillines



Problème : Ampicilline et Co: Diarrhée

- Fonction COOH libre=Faible absorption intestinale
- Solution
 - ▣ Protéger ces groupements par des fonctions esters
 - ▣ Après absorption intestinale: **Estérases**.



Liste (non exhaustive) des pénicillines enregistrées en Algérie au 31 décembre 2015.

Péni G	Benzylpénicilline	BICLINOCILLINE – RETARMEX – RETARCILLINE – GECTAPEN	Pdre et Sol Sol Inj	HOP	OFF
Péni V	Phénoxy méthyl pénicilline	ORAPEN – OSPEN	Comp	HOP	OFF
Péni A	Ampicilline	AMPILINE – AMPAL	Gel, Pdre Sol Inj	HOP	OFF
	Amoxicilline	AMOXIPEN – AMOXAL – BIOPAMOX – AMOXIMEX – CLAMOXYL – LAMOXYL OSPAMOX	Gles, ...	HOP	OFF
	Amoxicilline/ Ac. Clavulanique	AUGMENTIN – AMOCLAN – KLAVOX		Hop	OFF
Péni M	Oxacilline	BRISTOPEN – OXACARE – OXALINE	Pdre Sol Inj, Gles	HOP	OFF
Uréido	Pipéracilline	PIPERACILLINE Merck	Pdre Sol Inj	HOP	

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

Per os :

Péni V, M, A.

Ampicilline: + Prodrogue

Ab. Variable, nourriture,
hydrolyse acide

Parentérale : IV IM

Péni G,
Ticarcillinie et
Pipéracilline

Distribution

Large ;
extracellulaire (mol.
polaires)

LCR : < 1%
Si inflammation → ↑

Barrière placentaire,
lait maternel

Élimination

Rapide : $t_{1/2}$ 30-90min

Urines ++ :
FG + sécrétion tubul

Probénicide : Ralentit
l'excrétion

PENICILLINES G ET V

Spectre d'activité

- ☐ Cocci G+: Pneumocoque(résistance surtout Enfants)
- ☐ Anaérobies: Clostridium sp, sauf bactérioides
- ☐ Actinomyces israelii, Streptobacillus moniliformis, Pasteurella multocida, et L. monocytogenes
- ☐ Treponema pallidum (Syphilis). Borrelia burgdorferi(maladie de lyme)
- ☐ Hydrolysées par les pénicillinases
- ☐ Inefficace sur la plupart S. aureus

Indications

- ☐ Pharyngite à S. pyogenes
- ☐ N. meningitidis: Méningite: 1^{er} choix.
- ☐ Syphilis: Tous stades.
- ☐ Maladie de lyme.
- ☐ Listériose

PENICILLINES M

Spectre d'activité

Méthicilline
Oxacilline,
Cloxacilline,
Dicloxacilline
Nafcilline

- ❑ Moins efficaces que Pénic G sur cocci G +.
- ❑ S. Aureus et S. epidermidis producteurs de pénicillinase
- ❑ SASM (1^{er} choix). Emergence de SARM

Indications

- ❑ SASM

PENI A : AMINOPENICILLINES

Ampicilline

Métampicilline

Bacampicilline

Pivampicilline

Amoxicilline.

Spectre d'activité

- Extension vers les G-: Haemophilus, Proteus mirabilis, E. coli.
- Associer à l'acide clavulanique: Souches prod. Bétalactamases A.

Indications

- Infections Respiratoires supérieures (S. pneumoniae)
- Infections urinaires non compliquées (entérobactéries)

CARBOXY ET UREIDOPENICILLINES

Ticarcilline
Pipéracilline

Spectre d'activité

- ❑ Ticarcilline: Plus large spectre G-: Pseudomonas, Enterobacter, Proteus sp.
- ❑ Pipéracilline: Pseudomonas, klebsiella
- ❑ Ampic > Ticar: CGP et Listeria monocytogenes
- ❑ Pipéra > Ticar: Pseudomonas: Trt: Ticar ou Pipéra + Aminoglycoside.

Indications

- ❑ Les pénicillines les plus élargies vers G-
- ❑ -Nosocomiales -Immunodéprimés -Souches Multirésistantes
- ❑ Pseudomonas: Germe opportuniste, s'attaque à un patient affaibli.
- ❑ Entérobactéries non productrices de bêta-lactamases (Ac. Clavulanique)

Spectre d'activité

table 11-1 Spectrum of Activity of Penicillins

Classification and Drugs	Gram-positive Cocci	Gram-positive Rods	Gram-negative Cocci	Gram-negative Rods	Anaerobes
Prototype Penicillin G, penicillin V	Most	<i>Bacillus</i>	Gonococci and meningococci ^a	None	Most (except <i>B. fragilis</i>)
Penicillinase resistant Nafcillin, oxacillin, dicloxacillin	Staphylococci ^b	—	—	—	—
Extended spectrum Ampicillin, amoxicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid	Most penicillinase-producing staphylococci ^b	<i>Bacillus</i>	Gonococci and meningococci ^c	<i>Salmonella</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Proteus</i> , and <i>enterococci</i>	—
Antipseudomonal Ticarcillin/clavulanic acid, piperacillin	Less potent than prototypes	Less potent than prototypes	Less potent than prototypes	<i>Proteus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , and <i>Klebsiella</i>	—

^aNon-penicillinase-producing.

^bNot effective against methicillin-resistant staphylococcal infections.

^cPenicillinase producing.

CÉPHALOSPORINES

First generation cephalosporins	
<i>Parenteral</i> Cephalothin* Cefazolin	<i>Oral</i> Cephalexin Cephhradine Cefadroxil
Second generation cephalosporins	
<i>Parenteral</i> Cefuroxime Cefoxitin*	<i>Oral</i> Cefaclor Cefuroxime axetil
Third generation cephalosporins	
<i>Parenteral</i> Cefotaxime Ceftizoxime Ceftriaxone Ceftazidime Cefoperazone	<i>Oral</i> Cefixime Cefpodoxime proxetil Cefdinir Ceftibuten Ceftamet pivoxil
Fourth generation cephalosporins	
<i>Parenteral</i> Cefepime Cefpirome	

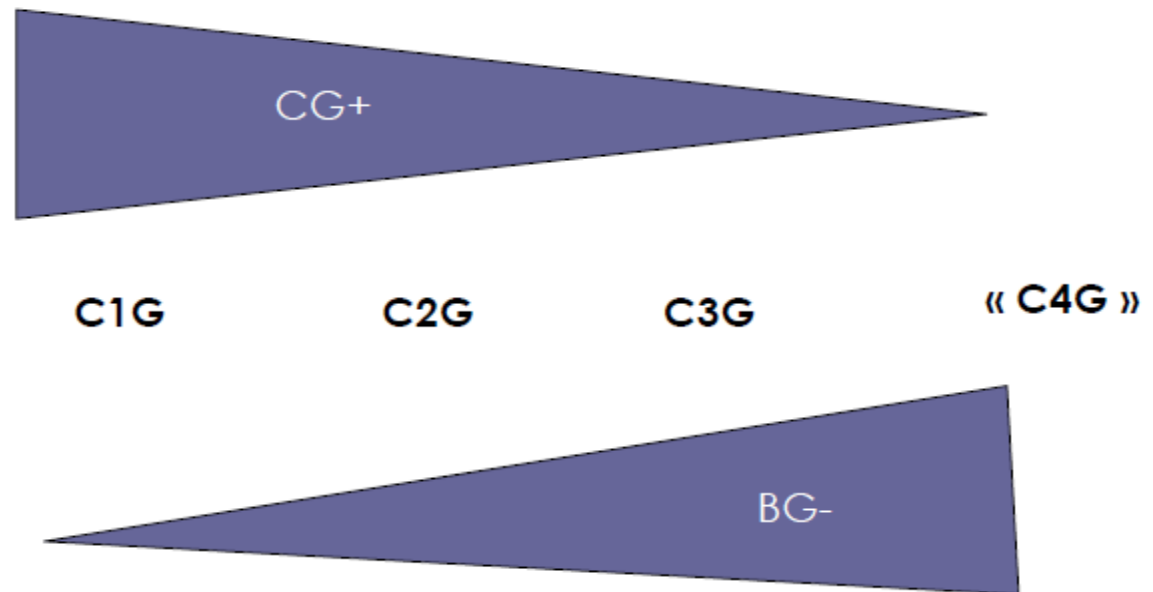
Liste (non exhaustive) des céphalosporines enregistrées en Algérie au 31 décembre 2015.

CEPHALOSPORINES					
C1G	<u>Céfalexine</u> <u>Céphalexine</u>	KEFORAL – LEXIN – CEPHALEX CEPHADAR – OSPEXIN – LEXIN – KEFORAL	<u>Gles. Comp. Pdre Oro. Sus. Buv., Pdre Sus. Oro</u>	HOP	OFF
	<u>Céfazoline</u>	CEFACIDAL–CEFAZAL–BACTIZOL–TAZOLINE	<u>Pdre Sol. Inj. IM / IV</u>	HOP	OFF
	<u>Céfadroxil</u>	CEDROX–ORACEFAL	<u>Comp.</u>	HOP	OFF
	<u>Cefradine</u>	ZEEFRA	<u>Gles.</u>	HOP	OFF
C2G	<u>Céfaclor anhydre</u>	TABICLOR	<u>Pdre Susp Buv</u>	HOP	OFF
	<u>Céfaclor monohydraté</u>	CLORACEF – DICEF – TABICLOR	<u>Gles. Comp pelli. Pdre Susp Buv.</u>	HOP	OFF
	<u>Céfuroxime axétil</u>	ZINNAT–DAROXIME – ZINOXIMOR	<u>Comp. Inj</u>	HOP	OFF
	<u>Céfoxitine</u>	ZOXIN	<u>Pdre Sol Inj IM/IV</u>	HOP	
C3G	<u>Céfotaxime</u>	CLAFORAN–TRICEF	<u>Pdre Sol Inj IV/IM</u>	HOP	
	<u>Ceftriaxone</u>	ROCEPHINE–TRIAZONE – CEFTRIAXONA	<u>Pdre et Sol Sol Inj IV</u>	HOP	
	<u>Ceftazidime</u>	FORTUM – CEFTAZIM – ZIDIME	<u>Pdre Sul Inj IM/IV</u>	HOP	
	<u>Cefpodoxime</u>	ORELOX	<u>Comp. ...</u>	HOP	OFF
	<u>Céfixime</u>	OROKEN – SUPRAXIME	<u>Gles. Comp. Pdre Susp Buv. ...</u>	HOP	OFF
	<u>Céfixime</u>	BETIXIM–WINEX–ISIOCEF	<u>Gles.</u>	HOP	OFF
	<u>Cefdinir</u>	OMNICEF	<u>Caps. Sus Buv.</u>	HOP	OFF
	<u>Ceftizoxime</u>	CEFIZOX – CETIZAL – TIZO 1000	<u>Pdre Sol. Inj.</u>	HOP	
	<u>Céfopérazone</u>	MEDOCEF – PERAZ	<u>Pdre Sol Inj IM/IV</u>	HOP	OFF
C4G	<u>Céfépime IV</u>				

Spectre d'Activité des Céphalosporines

❑ Aucune céphalosporine n'est active sur:

- ❑ Entérocoque.
- ❑ SARM
- ❑ Listéria.
- ❑ Légionella.
- ❑ Chlamydia.
- ❑ Mycoplasma
- ❑ Acynobacter

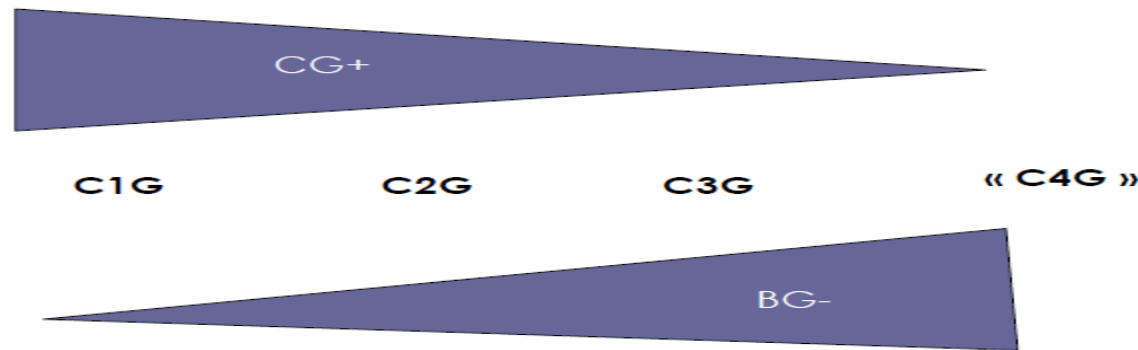


□ C1G: CGP sauf:

- Entérocoque.
- SARO
- S. epidermidis.

□ C2G:

- Extension vers BGN mais plus faible que C3G.
- Céfoxitine couvre Bactérioides fragilis.



□ C3G:

- Plus faible sur CGP/C1G
- Plus efficace sur BGN/C2G
- Couvre la plupart des entérobactéries (pas ESBL)
- Pseudomonas: Ceftazidime et Céfopérazone.

□ C4G

- Réservée Trt Inf Hosp graves:
Entérobactéries/Pseudomonas/CGP.
- Ne résiste pas aux KPC bêta-lactamase de classe A.

Spectre d'activité

Couvre

- ☐ SASO + Streptocoque
- ☐ -Qqs Entérobactéries
- ☐ E.coli-Klebsielle Blactams(-)
- ☐ -Certains anaérobies

Ne couvre PAS :

- ☐ Anaérobies
- ☐ Pneumo/Méningo/Gonocoque
- Haemophilus/ M. catarrhalis.

Indications

C1G

- Céphalexin (KEFORAL, LEXIN) **PO**
- Céfadroxil (CEDROX) **PO**

- Céfazolin (CEFACIDAL) **IV**

- ☐ Alternatives à l'ampicilline et à l'amoxicilline
- ☐ Angine à Strep. Bétahémolytique. Gp A.
- ☐ Antibioprophylaxie en chirurgie. (S. aureus, S. epidermidis)
- ☐ Alternative à l'oxacilline.

Spectre d'activité



- Idem à 1^{re} génération et couvrent en PLUS :
- - Haemophilus / M. catarrhalis
- - Streptococcus pneumoniae. -Neisseria meningitidis
- -Entérobactéries E.coli, Klebsiella, Proteus. -Pasteurella

Indications

-Cefprozil (CEFZIL) **PO**
-Céfaclor (TABICLOR) **PO**
-Céfuroxime (ZINNAT) **PO**

- Céfoxitine (ZOXIN) **IV**

-Céfuroxime (ZINNAT) **IV/ PO**

- Infections respiratoires et exacerbations de BPCO
- Infections urinaires à entérobactéries.
- Infections ostéo-articulaires.
- **Supplantés grandement par les C3G**
- Comme C2G + **B. fragilis**.
- Alternative carbapénème: Inf Urinaires à E. coli ESBL.
- Antibioprophylaxie (appendicectomie, colorectale, thorax)

□ Idem à Céfuroxime, plus:

□ Entérobactéries
(Majorité)

□ Gonocoque

Ceftazidime (Fortum) IV

□ Pseudomonas (Avec
Céfopérazone IV)

□ Manque Efficacité CGP

-Cefpodoxime (ORELOX) PO

-Céfixime (OROKEN) PO

□ Ne couvre PAS : - SASO - Méningocoque

□ **Méningites.**

□ Infections graves à BGN.

□ Infections urinaires,
ostéoarticulaires, hépatobiliaires

□ Septicémies (Assoc.un Aminocide)

□ Infections graves à germes sensibles
surtout si Pseudomonas

□ Infections respiratoires et
exacerbations BPCO

□ Cystite, Pyélonéphrite en
relais et sur ATB gramme.

Spectre d'activité

- ❑ Spectre très étendu / C3G.
- ❑ Trt inf Hosp graves:
 - ▣ Entérobactéries
 - ▣ Pseudomonas
 - ▣ CGP
- ❑ Ne résiste pas aux Bétalactamases KBC de classe A

Indications

- ❑ Infections nosocomiales à germes sensibles.
- ❑ Pas en premier recours (éviter les nouvelles résistances)

Certaines Spécificités des Céphalo.

- Excrétion principalement rénale.
 - ▣ Probénécide: Ralentit élimination
- Céfixime, ceftriaxone* : Mixte rénale et hépatique *++
- Céfopérazone: Excrétion biliaire: Trt infections biliaires.

- Céfotaxime: Métabolisme hépatique.

- Céfazoline préférée C1 Gn; $t_{1/2}$ élevé; Prophylaxie chirurgicale
- Céfotaxime, ceftriaxone $t_{1/2}=8h$, céfépime:
 - ▣ C thérapeutique LCR.
 - ▣ Traitement des méningites.
- Ceftazidime, céfopérazone, céfépime.
 - ▣ Pseudomonas

Carbapénèmes

Imipénème + Cilastatine TIENAM

Méropénème MERONEM

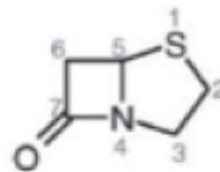
Ertapénème INVANZ

Carbapénèmes, des bétalactamines!!!

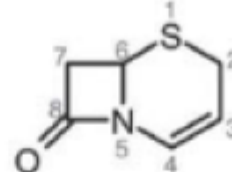
Pénames

(Péni G, V, A, M, Tazo..):

+ cycle
pentagonal
thiazolidine



Penam



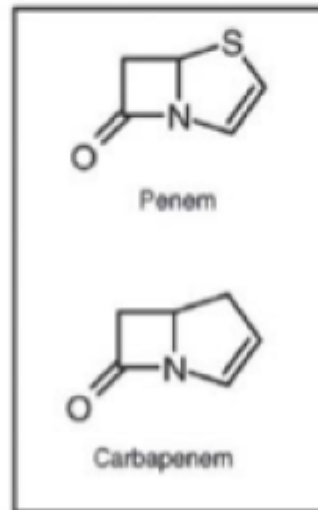
Cephem

Céphèmes:

+ cycle
hexagonal
insaturé
dihydrothiazine

Carbapénèmes:

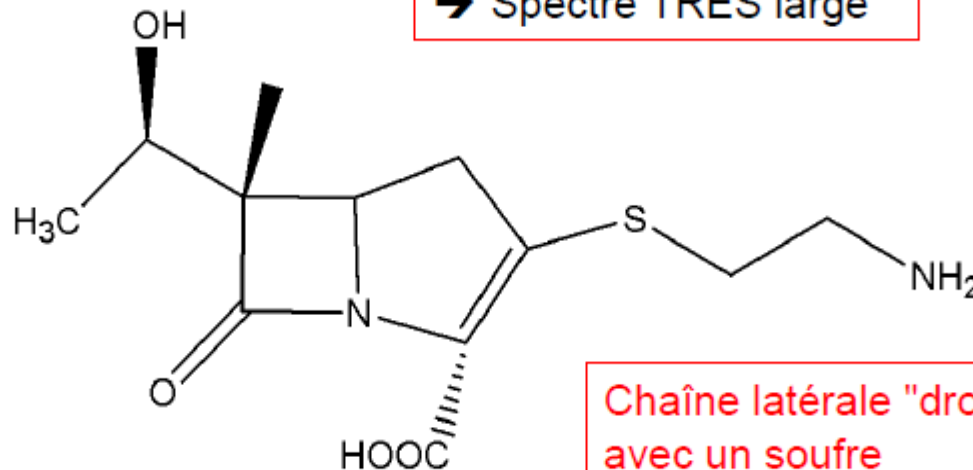
+ atome de carbone au
lieu d'un soufre en
position 1



Carbapénèmes

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

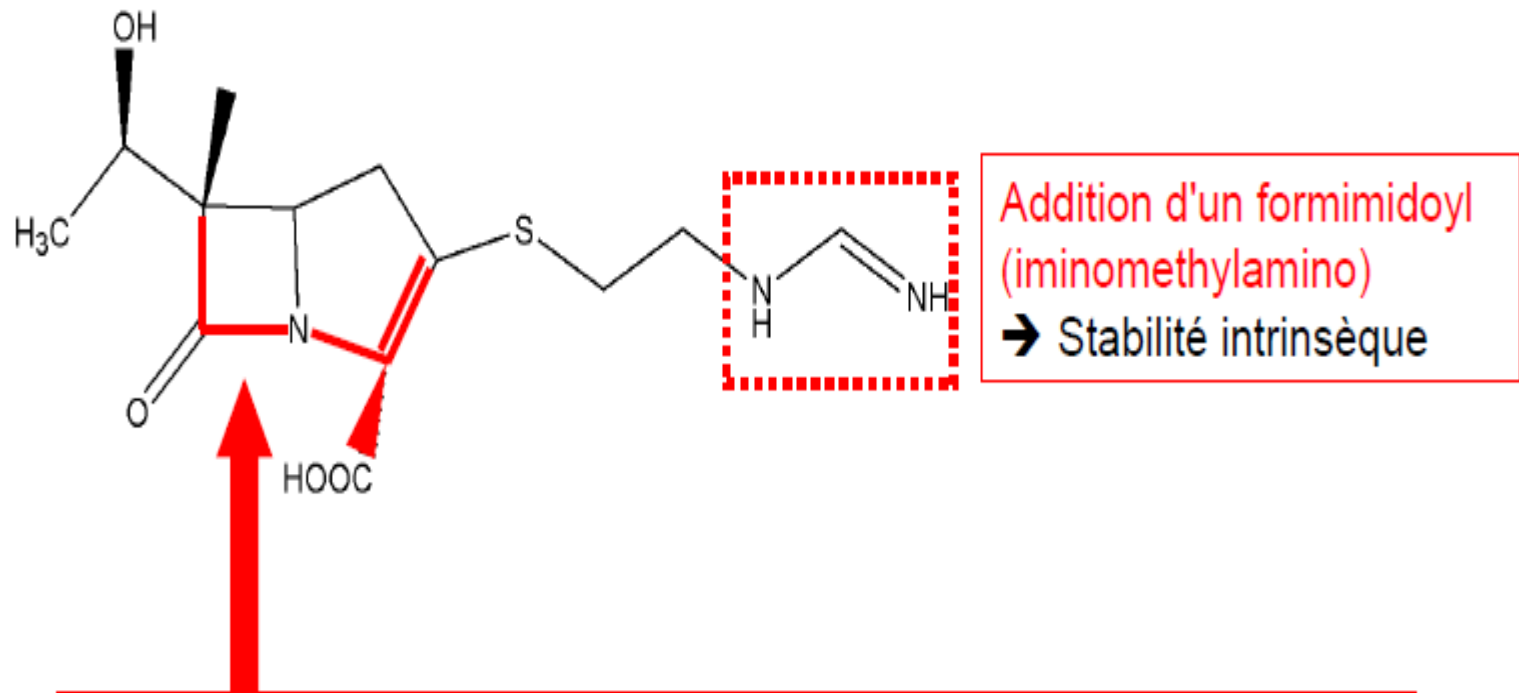


pharmacophore quasi-classique

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

La thiénamycine est trop instable pour être utilisable ...

Imipénème

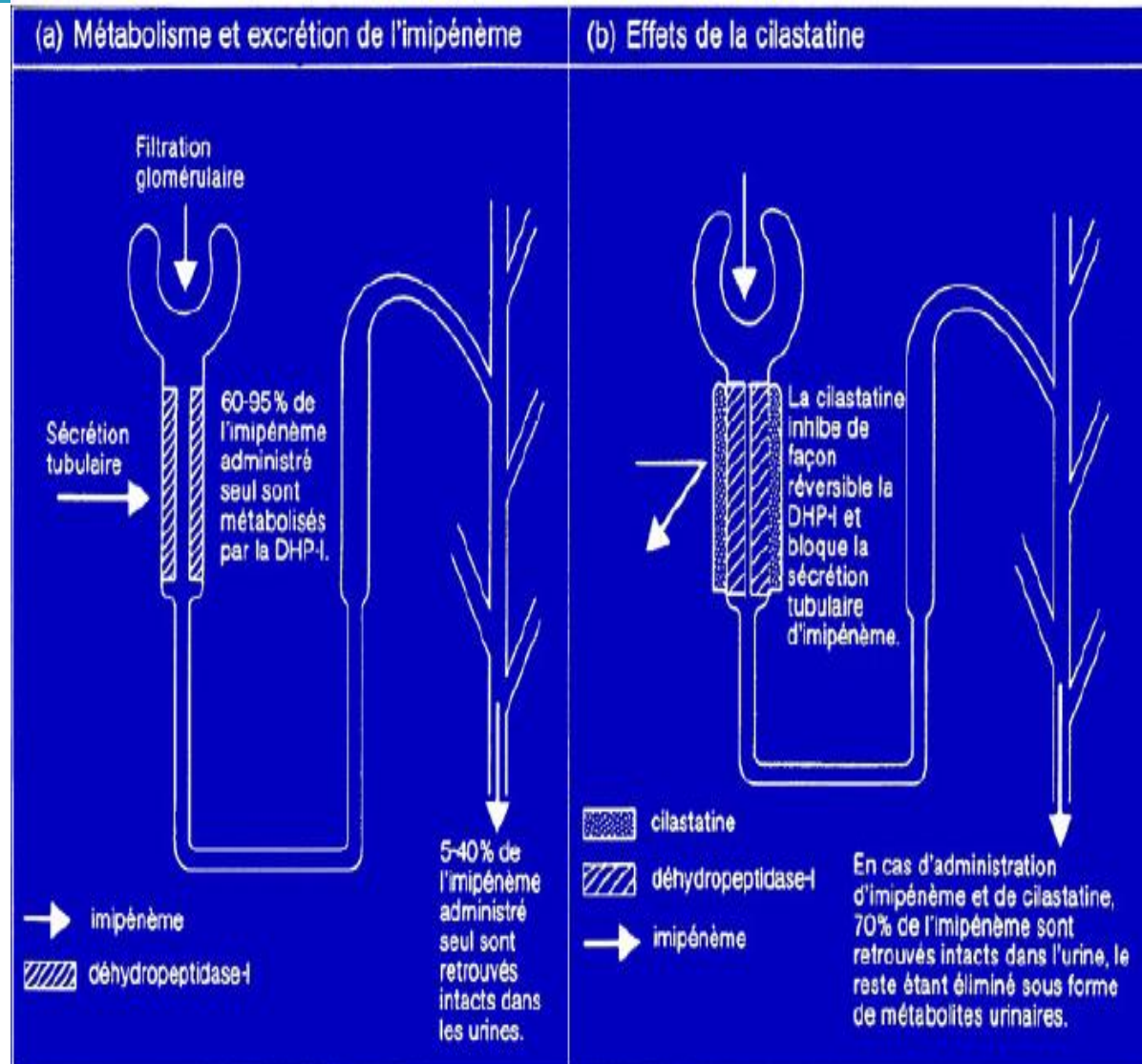


Mais l'imipénème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE renale !!

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

Imipénème + tjrs cilastatine

- ❑ Cilastatine
- ❑ Inhibiteur de dihydropeptidase I rénale
- ❑ Prévient la néphrotoxicité naturelle de l'imipénème.
- ❑ Permet l'élimination rénale s/f active.
- ❑ Est dépourvue d'activité ATB intrinsèque.



PK/PD des Carbapénèmes

- ❑ Administration parentérale.
- ❑ Seul ertapénème permet 1 inj/jr, $t_{1/2} = 4h$.
- ❑ Adapter la posologie si IR; et CI si IR sévère.
- ❑ Bactéricidie temps dépendante et effet post-antibiotique.

Spectre d'activité

- Spectre très très très étendu.
- Couvre presque tout
- BGN: ESBL + Céphalosporinase III

« Trous »

- SAMR
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- Intracellulaires: legionella, chlamydia, mycoplasmes, rickettsies
- Mycobactéries
- *C. urealyticum* et *jeikeium*
- *Enterococcus faecium*
- *Clostridium difficile*
- *Burkholderia cepacia*
- Ertapénème: + *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Burkholderia cepacia*

Espèces
Résistantes

Espèces
modérément
sensibles



Indications des Carbapénèmes

- ❑ Politique d'épargne
- ❑ Utilisation rationnelle!
 - ▣ Souvent 3^{ème} choix
 - ▣ Dernier recours
- ❑ Résistance +
 - ▣ Carbapénémase !!!
- ❑ Réserver
 - ▣ Aux infections sévères (choc septique, sepsis sévère)
 - ▣ Infections Nosocomiales
 - ▣ Antécédents ou facteurs de risque de BLSE
- ❑ **Pulmonaire, urinaire, osseux, bactériémie, abdominale, tissus mous.**

Tableau 5 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ¹
Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> ² : - piperacilline/tazobactam - ou cétépime - ou carbapénème ³ : - imipénème/cilastatine - ou méropénème - ou doripénème + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) ¹

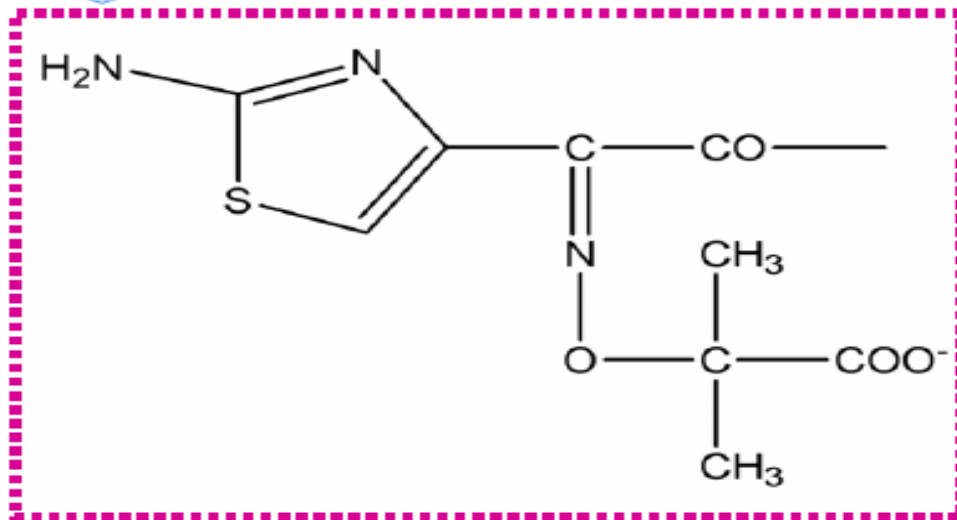


Monobactames

Aztréonam

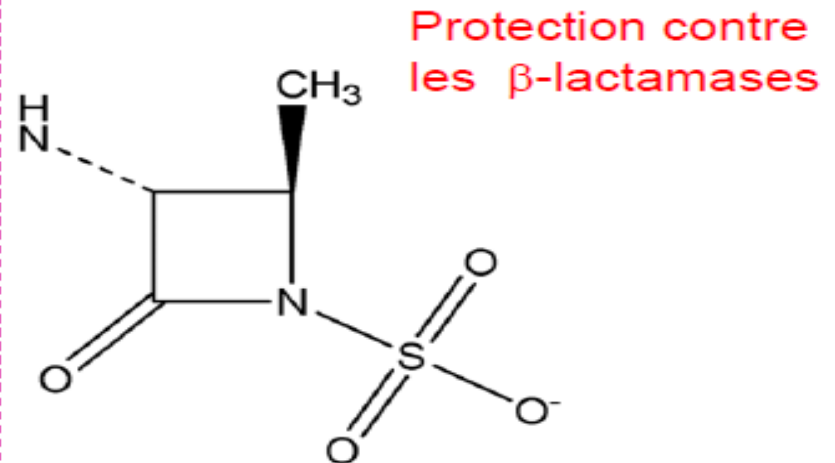
Aztréonam

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

- ❑ Résistance aux bêtalactamases conventionnelles pas aux ESBL.
- ❑ Efficace sur les bactéries gram (-), Pseudomonas inclus.
- ❑ Manque d'efficacité sur les bactéries Gram (+) et les anaérobies.
- ❑ Pas de d'allergies croisées avec les pénicillines ni avec les céphalosporines.
- ❑ Alternative:
 - ▣ BGN + Allergie à la pénicilline
 - ▣ BGN + Pt e peut recevoir les aminoglycosides (IR)
- ❑ Administration parentérale, IV.

Effets Secondaires des β -Lactames

- Allergies.
- Autres effets secondaires.



Allergies



□ Hypersensibilité (Allergie)

▣ Immédiate: Choc anaphylactique, IgE

- érythème, urticaire, rhinite, bronchospasme, hypotension, choc

▣ Retardée, IgE

- oedèmes laryngés



▣ Tardive, IgM et IgE

- éruptions cutanées, néphrites interstitielles

Allergies croisées entre β -lactamines

- Réactivité croisée entre toutes les Pénicillines.
- Céphalosporines < 10%.
 - ▣ Plus élevé avec les C1G (Ressemblance structurale)
 - ▣ Moindre avec les C2G et C3G.
- Carbapénèmes 10%.
 - ▣ Autrefois estimée à plus de 50%.
 - ▣ Réalité actuelle: Plus faible
- Aztréonam
 - ▣ Faibles réactivité croisée: Administration plutôt sûre chez les patient allergiques à la pénicilline.

Pharmaceutical Sciences CSU
PARENTERAL ANTIBIOTIC ALLERGY CROSS-SENSITIVITY CHART

	Amikacin	Ampicillin	Azithromycin	Cefazolin	Cefotaxime	Cefoxitin	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Chloramphenicol	Ciprofloxacin	Clindamycin	Cloxacillin	Cotrimoxazole (Sulfa)	Daptomycin	Ertapenem	Erythromycin	Gentamicin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Metronidazole	Moxifloxacin	Penicillin	Piperacillin/Tazobactam	Streptomycin	Ticarcillin-Clavulanate	Tigecycline	Tobramycin	Vancomycin
Amikacin																	X								X			X		
Ampicillin			X	*	*	*	*	*				X				**		**	**				X	X	X					
Azithromycin																X														
Cefazolin		X		X	X	X	X	X				X				**		**	**				X	X		X				
Cefotaxime		*	X		X	X	X	X				*				**		**	**	**			*	*	*					
Cefoxitin		*	X	X		X	X	X				*				**		**	**	**			*	*	*					
Ceftazidime		*	X	X	X		X	X				*				**		**	**	**			*	*	*					
Ceftriaxone		*	X	X	X	X		X				*				**		**	**	**			*	*	*					
Cefuroxime		*	X	X	X	X	X					*				**		**	**	**			*	*	*					
Chloramphenicol																														
Ciprofloxacin																				X			X							
Clindamycin																														
Cloxacillin		X		X	*	*	*	*	*							**		**	**	**				X	X		X			
Cotrimoxazole (Sulfa)																														
Daptomycin																														
Ertapenem		**		**	**	**	**	**	**			**						X	X		**	**		**	**	**				
Erythromycin			X																											
Gentamicin	X																									X			X	
Imipenem		**		**	**	**	**	**	**			**			X					X			**	**	**	**	**			
Levofloxacin											X											X								
Meropenem		**		**	**	**	**	**	**			**			X		X							**	**	**	**			
Metronidazole																														
Moxifloxacin											X									X										
Penicillin		X		X	*	*	*	*	*			X			**		**	**	**	**					X	X	X			
Piperacillin/Tazobactam		X		X	*	*	*	*	*			X			**		**	**	**	**			X		X	X	X			
Streptomycin	X																X												X	
Ticarcillin-Clavulanate		X		X	*	*	*	*	*			X			**		*	**	**	**			X	X						
Tigecycline																														
Tobramycin	X																X									X				
Vancomycin																														

* = May consider using if non-anaphylactic reaction to the penicillin or cephalosporin; monitor closely

** = There is little potential for cross-reactivity between penicillin/cephalosporins and carbapenems; however, monitor closely if previous anaphylactic reaction to penicillins or cephalosporins

X = Potential for cross-sensitivity

Blank = Not cross-sensitive

Updated: Feb 2014 APSIRES

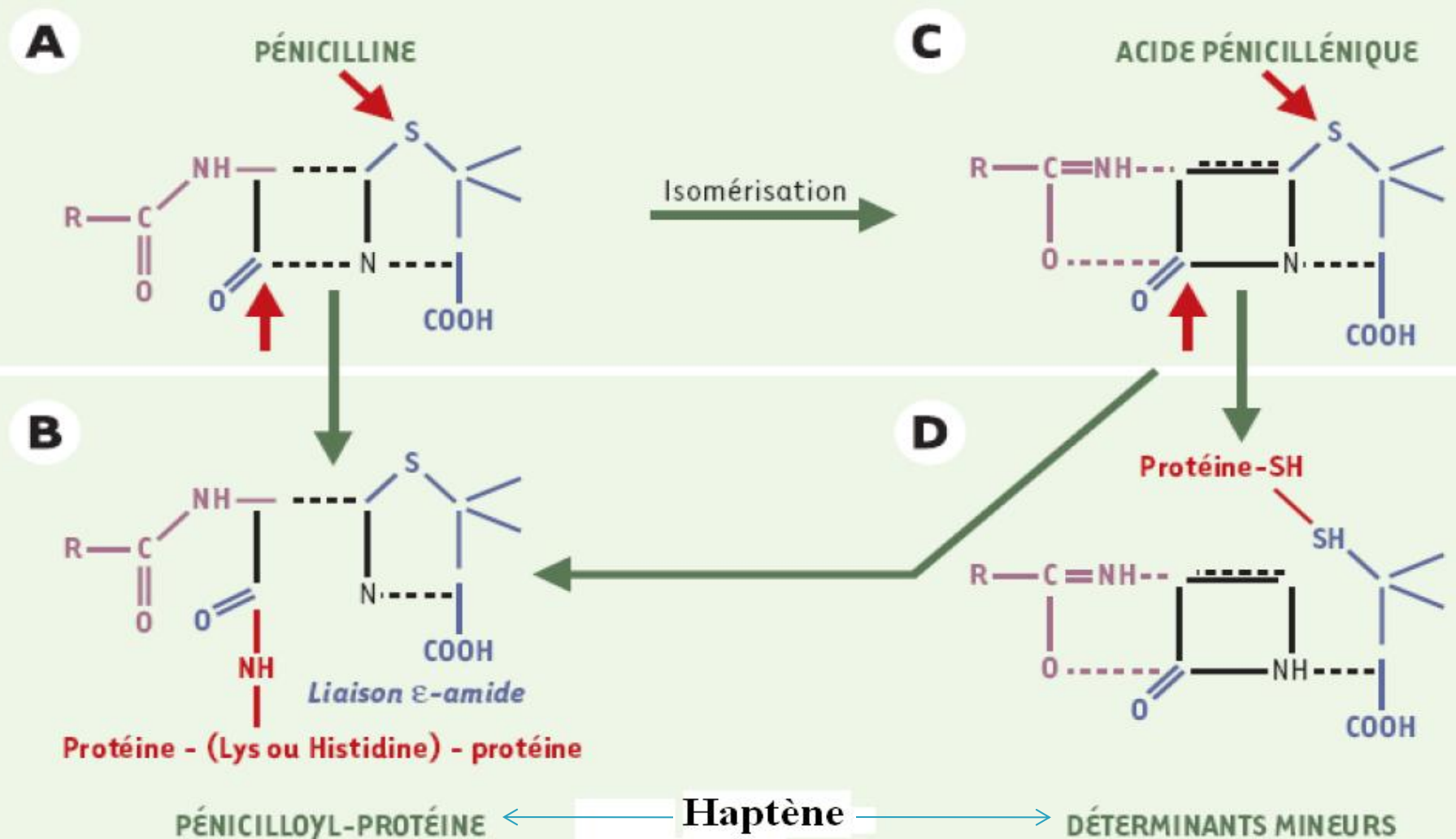


Figure 1. Déterminants antigéniques des pénicillines. Le noyau β -lactame (azétidine-2-one) s'ouvre spontanément (A), exposant son groupement carbonyle à l'attaque d'une protéine (d'une lysine ou d'une histidine) pour former une liaison covalente ϵ -amide au sein d'une pénicilloyl-protéine (B). Divers autres déterminants, dits mineurs (D, pénicillamines), sont également formés: l'acide pénicillénique, produit de l'isomérisation de la pénicilline (C), peut ainsi réagir, par l'intermédiaire de son groupement sulfhydryle, avec des résidus cystéines de chaînes protéiques. Les attaques protéiques sont indiquées par des flèches rouges.

Allergies aux β -lactamines

- ❑ Analyse du rapport bénéfice/risque avant de prescrire.
- ❑ Les β lactamines:
 - ▣ Socle principal de l'antibiothérapie des infections sévères.
- ❑ Être étiqueté "Allergique aux β lactamines"
 - ▣ Perte de chance majeure.
 - ▣ ATB moins efficaces, plus d'effets indésirables, plus coûteux.
- ❑ S'assurer de la réalité de cette allergie :
 - ▣ Fausses allergies fréquentes
 - Seulement 5-20 des déclarations d'allergie à la pénicilline confirmées par test cutanées.
 - ▣ Intolérance digestive
 - ▣ Eruption lors de la prise d'une amino-pénicilline.

Allergies aux Bétalactamines: CAT

L'évaluation du risque est basée sur une **anamnèse précise de l'allergie** et, si besoin, des tests cutanés.

Caractéristiques de la réaction allergique	Risque allergique
• Réaction avec signes de gravité (exanthème ou urticaire étendu, lésions bulleuses, atteinte des muqueuses ou d'organes, angioedème, bronchospasme, anaphylaxie) <i>ou</i> • Réaction immédiate (0-2h suivant l'administration du médicament).	SEVERE
• Réaction de type rash maculopapuleux (exanthème, dermatite) ou fièvre <i>ou</i> • Réaction tardive (> 48-72 heures après l'administration du médicament).	MOYEN
• Intolérances gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, etc) ($\neq$ réactions allergiques ! = effets secondaires habituels des pénicillines).	NUL

A noter qu'on constate une perte de sensibilité aux allergies de type immédiat avec le temps : 80% des patients non réexposés ayant eu une anaphylaxie à la pénicilline n'ont plus de réaction 10 ans plus tard.

En pratique,

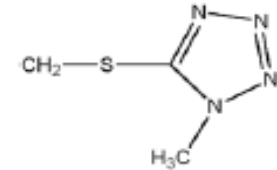
- Patient avec un **risque allergique sévère** aux pénicillines, céphalosporines ou carbapénèmes :
Renoncer à toutes les bétalactames (pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes).
- Patient avec un **risque allergique moyen** aux pénicillines, céphalosporines ou carbapénèmes :
Faire un test cutané pour confirmer l'allergie.
 - S'il est positif : renoncer à toutes les bétalactames ou effectuer une désensibilisation.
 - S'il est négatif ou non disponible : le risque d'allergie croisée avec une autre bétalactame est en principe faible (< 10%). Choisir une bétalactame qui ne croise pas ou qu'exceptionnellement avec la substance incriminée (p.ex. céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération pour un patient allergique à la pénicilline et vice-versa) et surveiller étroitement le patient.

Effets Secondaires de Classe β L

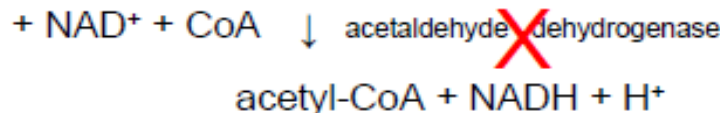
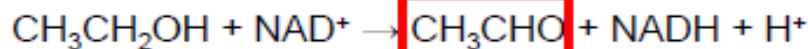
- Colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*.
 - ▣ Production de toxines.
 - Désorganisent l'actine.
 - Altèrent les neurones.
 - ▣ Pour les molécules à large spectre.
 - ▣ Trt: Vancomycine; Métronidazole.
- Convulsions
 - ▣ Fortes doses + Perméabilité élevée de la BHE.
- Diarrhées.
- Probénicide:
 - ▣ Augmentation des taux sériques par diminution de la sécrétion tubulaire.

Effets Secondaires Spécifiques

Céphalosporines à noyau N-methylthiométhyltétrazole :
(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.

THE END

Spectre d'activité

Péni G et V	Cocci G+: Pneumocoque(résistance surtout Enfants) Anaérobies: Clostridium sp, sauf bactérioides Actinomyces israelii, Streptobacillus moniliformis, Pasteurella multocida, et L. monocytogenes Treponema pallidum (Syphilis). Borrelia burgdorferi(maladie de Lyme) Hydrolysées par les pénicillinases Inefficace sur la plupart S. aureus
Péni M	Moins efficaces que Péni G sur cocci G +. S. Aureus et S. epidermidis producteurs de pénicillinase SASM (1^{er} choix). Emergence de SARM
Ampicilline Amoxicilline	Extension vers les G-: Haemophilus, Proteus mirabilis, E. coli. Associer à l'acide clavulanique: Souches prod. Bétalactamases A.
Ticarcline	Plus large spectre G-: Pseudomonas, Enterobacter, Proteus sp.
Pipéracilline	Pseudomonas, klebsiella
	Ampi >Ticar: Cocci G+ et Listeria monocytogenes Pipéra >Ticar: Pseudomonas: Trt: Ticar ou Pipéra + Aminoglycosides.

Indications

Péni G et V	Pharyngite à <i>S. pyogenes</i> Méningite: 1 ^{er} choix. Syphilis: Tous stades. Listériose	<i>N. meningitidis</i> : Maladie de lyme.
Péni M	SASM	
Ampicilline Amoxicilline	Infections Respiratoires supérieures (<i>S. pneumoniae</i>) Infections urinaires non compliquées (entérobactéries)	
Ticarcilline Pipéracilline	Les pénicillines les plus élargies vers G- -Nosocomiales -Immunodéprimés -Souches Multirésistants <i>Pseudomonas</i> . Entérobactéries non productrices de bêta-lactamases (Ac. Clavulanique)	

Drugs and Route of Administration ^a	Spectrum of Activity	Enters CNS	Resistance to β-Lactamase	
			Plasmid	Chromosomal
First generation				
Cephalexin (O) Cefadroxil (O) Cefazolin (P)	Gram-positive and some gram-negative organisms Use: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , penicillin- and sulfonamide-resistant UTI, surgical prophylaxis	No	Yes	No
Second generation				
Cefaclor (O) Cefotetan (P) Cefoxitin (P) Cefuroxime (P,O)	Spectrum extends to indole-positive <i>Proteus</i> , and anaerobes Use: UTI, respiratory tract infections, surgical prophylaxis	No	Yes	Relatively
Third and fourth generation				
Ceftizoxime (P) Cefotaxime (P) Ceftriaxone (P) Cefdinir (P) Ceftazidime (P) Cefixime (O) Cefoperazone (P) Cefepime (P)	Reduced gram-positive activity; <i>Pseudomonas</i> (cefoperazone and ceftazidime only), <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Salmonella</i> , indole-positive <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>E. coli</i> ; moderate anaerobe activity Use: Serious nosocomial infections, gonorrhea, meningitis	Yes, especially ceftriaxone (but not cefoperazone)	Yes	Relatively (most)
Other agents				
Aztreonam	Gram-negative organisms (no cross-sensitivity)	Yes	Yes	Yes
Imipenem/cilastatin	Use: Broad-spectrum			

^aO, oral administration; P, parenteral administration.

Céphalosporines	Spectre d'activité	
1^{ère} génération : - Céfazolin (CEFACIDAL) IV - Céphalexin (KEFORAL, LEXIN) PO - Céfadroxil (CEDROX) PO	SASO + Streptocoque -Qqs Entérobactéries E.coli-Klebsielle Blactams(-) -Certains anaérobies	Ne couvre PAS : - Anaérobies -Pneumo/Méningo/Gonocoque -Haemophilus/ M. catarrhalis.
2^{ème} génération : - Céfuroxime (ZINNAT) IV / PO - Cefprozil (Cefzil) PO	Idem à 1 ^{re} génération et couvrent en PLUS : - Haemophilus / M. catarrhalis - Streptococcus pneumoniae. -Neisseria meningitidis - Pasteurella -Entérobactéries E.coli, Klebsiella, Proteus.	
Céfoxitine (ZOXIN) IV	Comme C2G + B. fragilis. 2^{ème} IU E.coli BLSE	
3^{ème} génération : - Céfotaxime (CLAFORAN) IV - Ceftriaxone (ROCEPHINE) IV / IM	Idem à Céfuroxime et couvrent en PLUS : - Entérobactéries (majorité) * - Gonocoque	
-Céfixime (OROKEN) PO	Ne couvre PAS : - SASO - Méningocoque	
Ceftazidime (Fortum) IV	Spectre limité à : - Manau Efficacité CGP - Entérobactéries (majorité) * - Pseudomonas (Avec céfopérazone) - Haemophilus / M. catarrhalis	
4^{ème} génération -Céfépime (Maxipime) IV	Spectre très étendu / C3G. Trt inf Hosp graves: Entérobactéries/Pseudomonas/CGP Ne résiste pas aux Bétalactamases KBC de classe A	

Céphalosporines	Indications
1^{ère} génération : - Céphalexin (KEFORAL, LEXIN) PO - Céfadroxil (CEDROX) PO	Alternatives à l'ampicillile et à l'amoxicilline Angine à Strep. Bétahémolytique. Gp A.
- Céfazolin (CEFACIDAL) IV	Antibioprophylaxie en chirurgie. (S. aureus, S. epidermidis) Alternative à l'oxacilline.
2^{ème} génération : -Cefprozil (Cefzil) PO -Céfaclor (Tabiclor) PO -Céfuroxime (Zinnat) PO	Infections respiratoires et exacerbations de BPCO Infections urinaires à entérobactéries. Infections ostéo-articulaires. Supplantés grandement par les C3G
- Céfoxitine (ZOXIN) IV	Alternative carbapénème: Inf Urinaires à E. coli ESBL.
- Céfuroxime (ZINNAT) IV / PO	Antibioprophylaxie (appendicectomie, colorectale, thorax)
3^{ème} génération : -Cefpodoxime (ORELOX) PO	Infections respiratoires et exacerbations BPCO
-Céfixime (OROKEN) PO	Cystite, Pyélonéphrite en relais et sur ATB gramme.
- Céfotaxime (CLAFORAN) IV -Ceftriaxone (ROCEPHINE) IV / IM - Ceftazidime (Fortum) IV	Méningites. Les infections graves à BGN. Infections urinaires, ostéoarticulaires, hépatobiliaires. Septicémies en association avec un aminoside. <u>Infections graves à germes sensibles surtout si Pseudomonas</u>
4^{ème} génération -Céfépime (Maxipime) IV	Infections nosocomiales à germes sensibles