

# BêtaALACTAMINES

PRÉSENTÉ PAR : SENHADJI,I

# PLAN

Introduction

**I.** Historique

**II.** Classification des bêtalactamines

**III.** Mécanismes d'action

**IV.** Résistance aux bêtalactamines

**V.** Les différentes classes des bêtalactamines

**VI.** Bêtalactamines et allergies

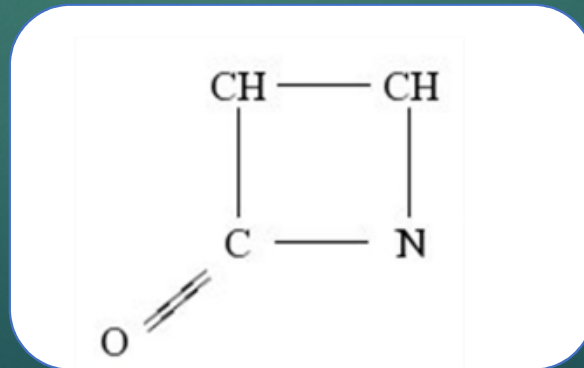
**VII.** Conclusion



# INTRODUCTION

Les bêtalactamines demeurent la famille d'antibiotiques la plus utilisée dans le monde. Cela s'explique principalement par le nombre de spécialités disponibles couvrant un spectre bactérien relativement large.

Homogènes sur le plan structural, les bêtalactamines partagent un élément commun, le cycle bêtalactame.



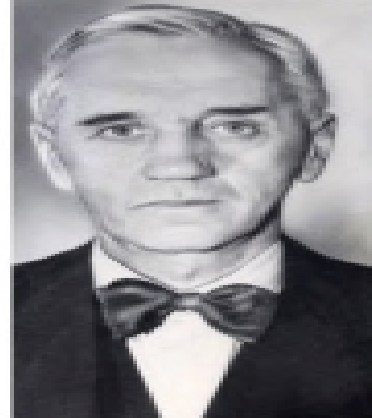


Septembre 1928 : retour des vacances. Le microbiologiste Alexander Fleming découvre que les cultures de staphylocoques cultivées sur boîtes de petri ont été contaminées par une moisissure.

L'observation générale est de constater que la moisissure, en l'occurrence Penicillium notatum, travaillée par son voisin de pailleasse, était entourée d'une zone d'inhibition où les staphylocoques ne poussent pas.

Fleming interprète ce phénomène par la libération par le champignon d'une substance antibactérienne à laquelle il donne le nom de pénicilline.

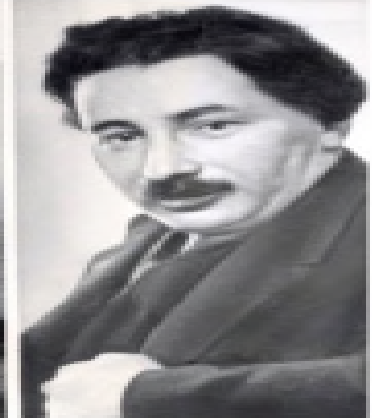
En 1929, dans le British Journal of Experimental Pathology, il estimait que la pénicilline pourrait constituer un agent antibactérien. Problème : celle-ci se révèle difficile à extraire en grande quantité. « Il faut attendre dix ans pour que, grâce aux travaux de **Howard Florey et d'Ernst Chain**, elle soit isolée à partir d'un autre champignon, Les essais sur l'homme, dès 1941, étaient spectaculaires.



Alexander Fleming  
(1881 – 1955)



Howard Walter Florey  
(1898 – 1968)



Ernst Boris Chain  
(1906 – 1979)



Penicillium

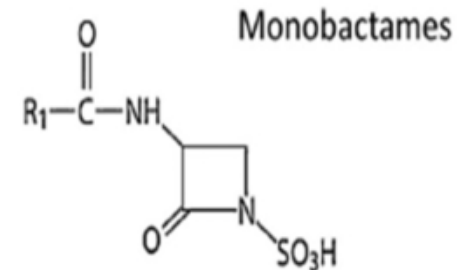
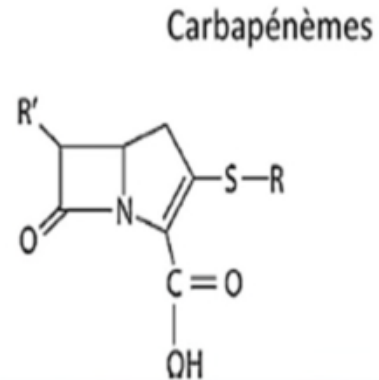
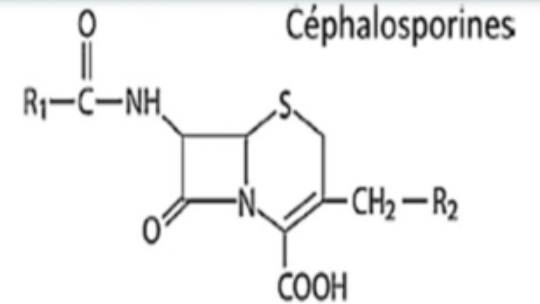
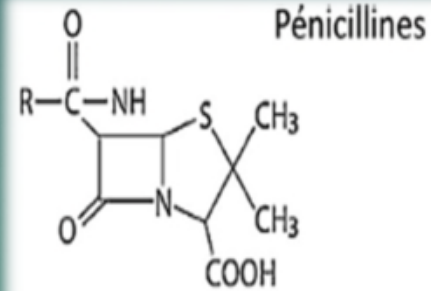
Christine L. Case  
Skyline College

1945



# Classification des bêtalactami nes

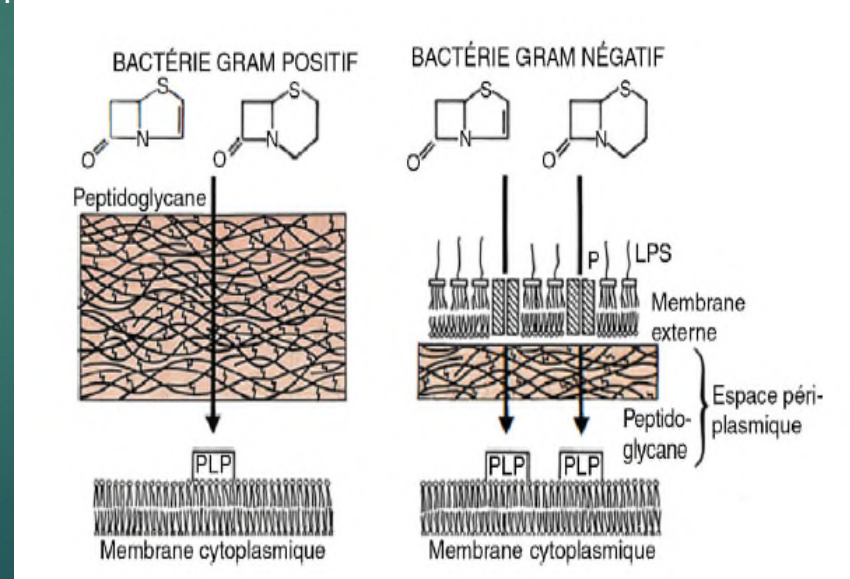
Selon la nature de l'hétérocycle accolé au cycle bêtalactame, on peut les classer en quatre groupes : les pénicillines et les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames, auxquels on peut ajouter les inhibiteurs de bêtalactamases qui n'ont pas d'activité antibactérienne formelle, mais préviennent la dégradation de la bêtalactamine qui leur est associée



# Mécanisme d'action

- ▶ Les bêtalactamines agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP).
- ▶ Le peptidoglycane est le polymère majeure de la paroi bactérienne. Il permet de maintenir la forme de la bactérie et de la protéger contre les forces osmotiques.

NB. Le peptidoglycane est le constituant majeur de la paroi des bactéries à Gram positif. À l'inverse chez les bactéries à Gram négatif, le peptidoglycane est beaucoup moins épais et enchevêtré entre deux membranes dans l'espace périplasmique

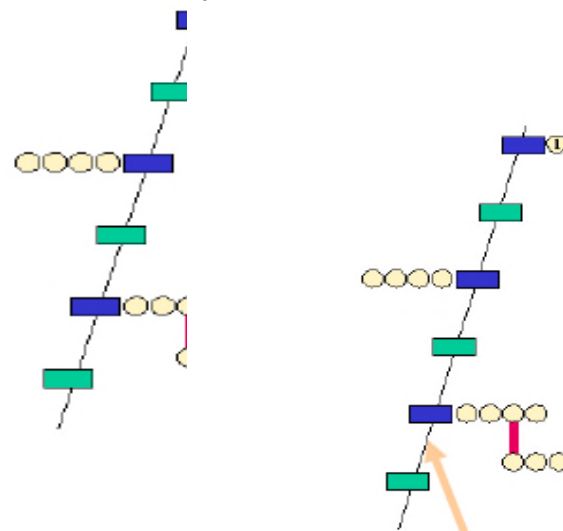




# Mécanisme d'action

- ▶ L'unité de base du peptidoglycane est un disaccharide pentapeptide synthétisé dans le cytoplasme et constitué par des chaînes de N-acétyl glucosamine (NAG) et d'acide N-acétyl-muramique (NAM) où est fixé un pentapeptide (L-alanine-D-glycine-L-lysine- D-alanine-D-alanine).
- ▶ Les PLP ont une activité transglycosylase, transpeptidase et carboxypeptidase. Les bêtalactamines bloquent les activités transpeptidase et carboxypeptidase, compte tenu de leur analogie structurale avec le substrat de ces enzymes.
- ▶ Les bêta-lactamines sont caractérisées par un effet bactéricide. L'activité est temps-dépendante et inoculum-dépendante, sans effet post-antibiotique.

# Structure du peptidoglycane



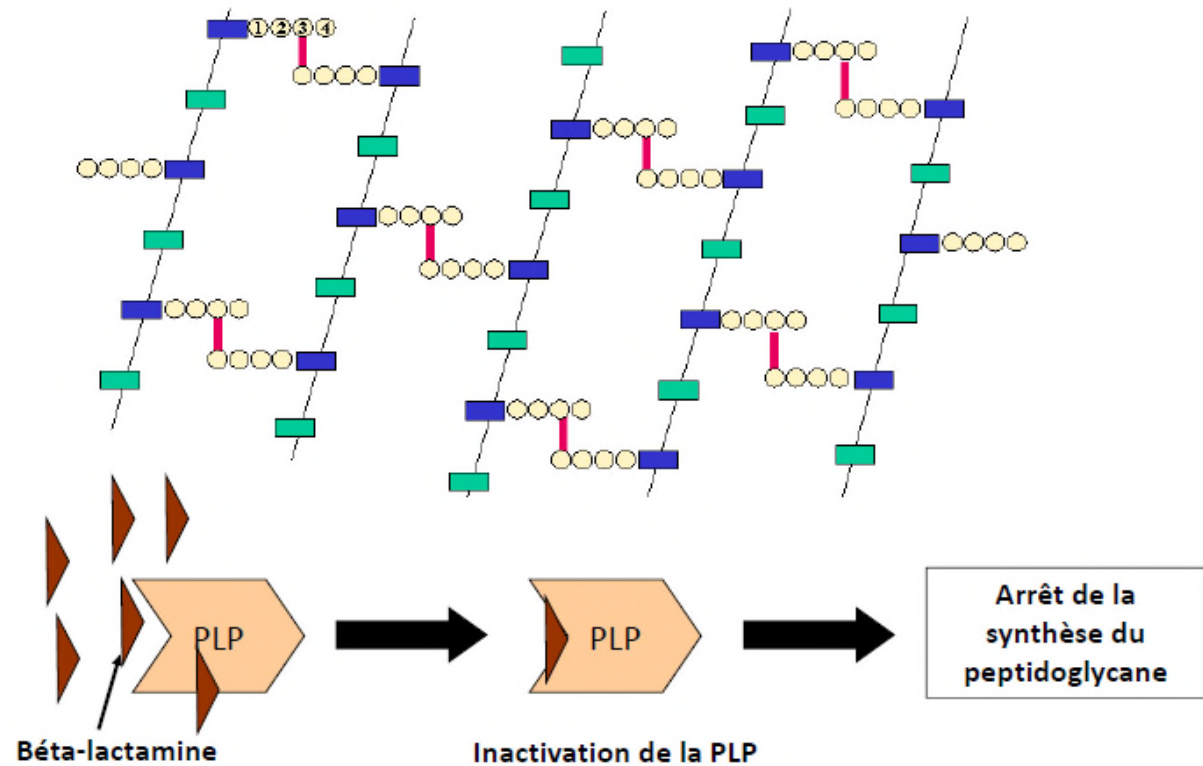
-  N-ac
-  Acide
-  Chc
-  Pont

Glycosyltransf



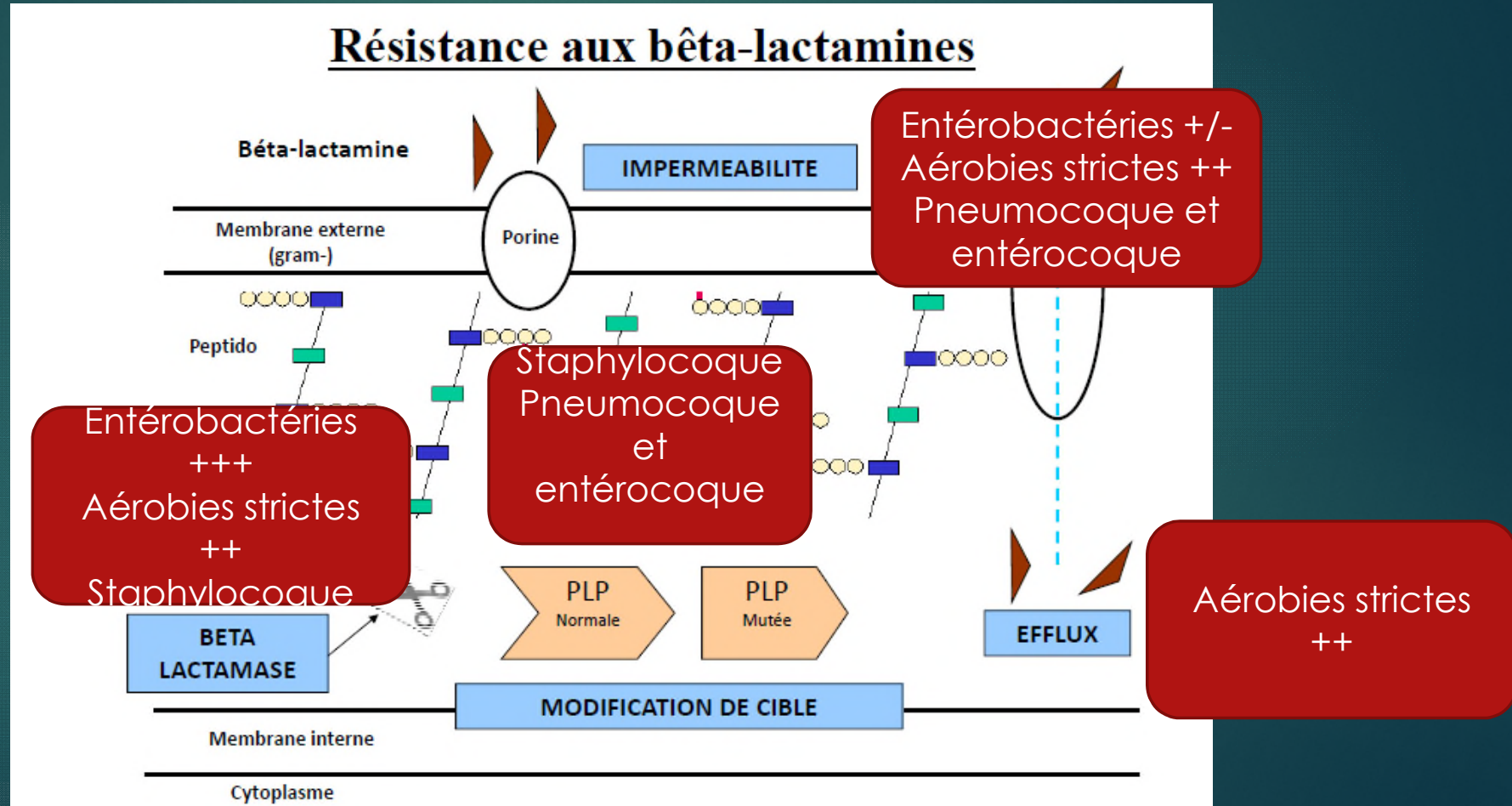
## Synthèse du peptidoglycane

### Action des bêta-lactamines





# Résistance aux bêta-lactamines



# Les bêtalactamases

- ▶ Cette famille d'enzymes hydrolyse la liaison amide cyclique du cycle  $\beta$ -lactame, ce qui entraîne une perte de la capacité bactéricide.
- ▶  $\beta$ - Les lactamases sont soit constitutives, principalement produites par le chromosome bactérien ou, le plus souvent, sont acquises par le transfert de plasmides.
- ▶ Certains des antibiotiques  $\beta$ -lactames sont de mauvais substrats pour les  $\beta$ -lactamases et résistent à l'hydrolyse, conservant ainsi leur activité contre les organismes producteurs de  $\beta$ -lactamase.



## Différentes classes des bêtalactamines



# I. LES PENICILLINES

- Naturelles :
  - Pénicilline G (benzyle pénicilline)
  - Pénicillines V (phénoxy méthyle pénicilline)
- Semi-synthétiques : A, M
  - Résistance aux B-lactamases
  - Utilisation par V.O
  - Élargissement du spectre.[4]



# I. LES PENICILLINES

DCI	Voies d'administration
<b>Pénicillines</b>	
Pénicilline G	
Benzylpénicilline (pénicilline G)	Intraveineuse
Benzathine benzylpénicilline	Intramusculaire
Pénicilline V	
Pénicilline V	Orale
Pénicilline M	
Oxacilline	Intraveineuse
Cloxacilline	Orale
	Intraveineuse

## Pénicilline A et apparentée

### *Aminopénicilline*

Amoxicilline	Orale
	Intramusculaire/intraveineuse

### *Amidinopénicilline*

Pivmecillinam	Orale
---------------	-------

## Pénicilline antipyocyanique

### *Uréidopénicilline*

Piperacilline	Intraveineuse
---------------	---------------

### *Carboxypénicilline*

Ticarcilline	Intraveineuse
Témocilline	Intraveineuse

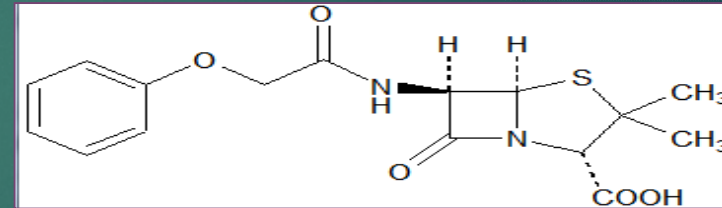
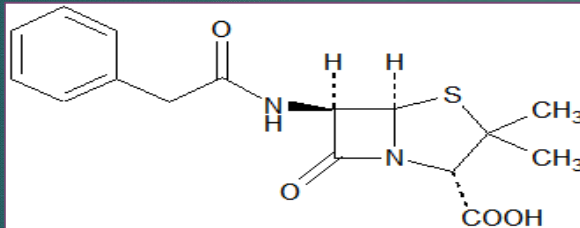
# Pénicilline G

○ Péni G : instable en  $\frac{1}{2}$  acid  $\longrightarrow$  IV/IM[1][3]

$T^{\frac{1}{2}}$  court  $\longrightarrow$

Sels amines :

- Pénicilline procaine
- Benzathine pénicilline : EXTENCILLINE®



L'introduction d'un atome d'oxygène, voisin du noyau benzénique confère à la chaîne latérale un caractère attracteur qui contrairement à la pénicilline G assure la stabilité en milieu acide => la pénicilline V est utilisable VO.[3]



# Pénicilline G

## Pharmacocinétique

Après administration intramusculaire, la benzylpénicilline présente un pic sanguin en 15 à 30 minutes.

Elle diffuse dans les tissus mais elle pénètre difficilement dans le tissu osseux et le tissu nerveux. Elle traverse difficilement la barrière hémato-méningée et facilement la barrière placentaire.

LPP : 60%.

Elle est excrétée par le rein selon une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire (inhibée par le probénécide). Son excrétion rapide (60 à 90% dans la première heure) nécessite une répétition des doses toutes les huit heures.

## Pénicilline G

## Effets indésirables

La pénicilline G est peu toxique mais elle peut provoquer des accidents allergiques graves par sensibilisation avec les autres pénicillines et les céphalosporines, apportées par une médication antérieure.

Les réactions immédiates consistent en des urticaires ou des prurits ou en un choc anaphylactique avec œdème laryngé qui impose une réanimation d'urgence.

Les réactions retardées apparaissent après quelques heures ou quelques jours: urticaire, fièvre, arthralgie, rash cutané.

Toxicité hématologique: agranulocytose, thrombopénies.

Des convulsions (injections intraveineuses de fortes doses)



# Pénicilline M

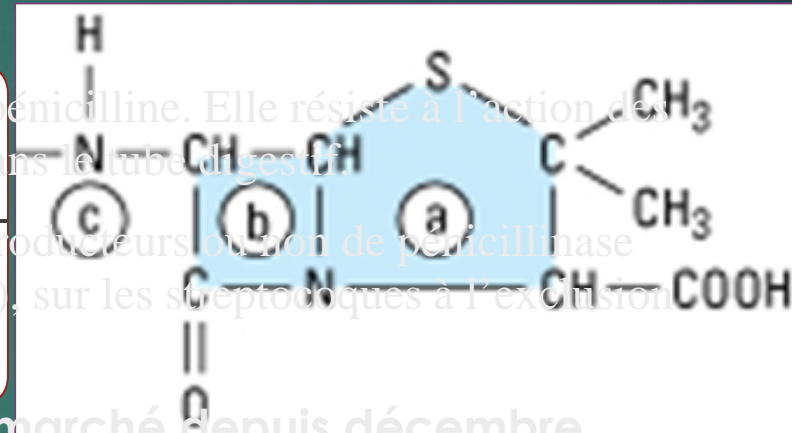
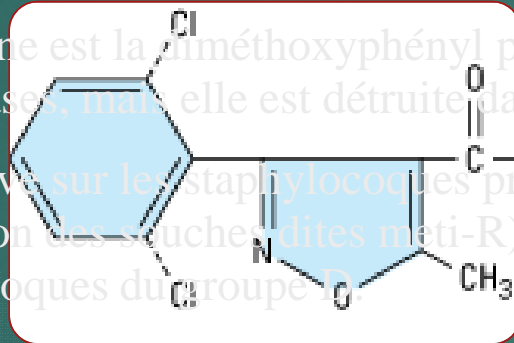
**-Oxacilline**  
**-Cloxacilline**

- **Méthicilline**

- La méticilline est la diméthoxyphényl pénicilline. Elle résiste à l'action des bêta-lactamase, mais elle est détruite dans le tube digestif.

- Elle est active sur les staphylocoques producteurs ou non de pénicillinase (à l'exclusion des souches dites méti-R), sur les streptocoques à l'exclusion des streptocoques du groupe D.

- **Cette molécule a été retirée du marché depuis décembre 1984.**



L'encombrement stérique par un radical volumineux(isoxazyl) protège le cycle B-lactame de l'hydrolyse enzymatique par les pénicillinases staphylococciques .[1][3]

## Pénicilline A

Sensible à la pénicillinase.  
Semi-synthétique, chimiquement et pharmacologiquement proche de l'ampicilline.  
Stable dans le milieu acide et conçu pour une utilisation orale.  
Il est absorbé plus rapidement et complètement par le tractus gastro-intestinal que l'ampicilline, qui est la principale différence entre les deux.  
Le spectre antimicrobien de l'amoxicilline est essentiellement identique à celle de l'ampicilline, à l'exception que l'amoxicilline semble être moins efficace que l'ampicilline pour la shigellose.

## Aminopénicilline

- Métampicilline
- Pivampicilline
- bécampicilline

Amoxicilline



# Pharmacocinétique

## ■ Absorption

L'amoxicilline est totalement dissociée en solution aqueuse à pH physiologique. Elle est rapidement et bien absorbée après administration orale. Après administration orale, l'amoxicilline présente une biodisponibilité d'environ 70 %. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T<sub>max</sub>) est d'environ une heure.

## ■ Distribution

- Environ 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines et le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg.
- L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel
- Traverse la barrière placentaire

# Pharmacocinétique

- Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale.

- Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale.

$T_{1/2}$  : 1 h.



# Pénicilline A

## IAM

- **Probénécide**

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline.

- **Allopurinol**

Augmentation de la probabilité de réactions cutanées allergiques.

- **Tétracyclines**

Les tétracyclines et d'autres médicaments bactériostatiques peuvent interférer avec les effets bactéricides de l'amoxicilline.

- **Méthotrexate**

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Pénicilline A

**Carboxypénicilline**

Ticarcilline



1<sup>ere</sup> réussite  
contre  
bacille  
pyocyaniqu  
e

Les carboxy pénicillines sont instables en milieu acide, ils ne sont administrables que par voie parentérale.[1][2]





Pénicilline A

**Uréidopénicilline**

Pipéracilline

Réservés aux infections sévères  
dues aux BGN résistants  
naturellement à l'ampicilline.

**Amidinopénicillines**

Pivmécillinam

## Spectre:

### ❑ Les pénicillines du groupes G:

spectre étroit: les cocci et bacilles gram (+), pas d'action: bacilles gram (-)/ Staphylocoques producteurs de pénicillinases.

### ❑ Les pénicillines du groupe M:

En pratique, leur spectre est limité aux seuls staphylocoques que l'on classe en deux grands groupes : les sensibles à ces molécules (SASM ou meti-S) et les résistants (SARM ou meti-R).

Soulignons que les SARM sont résistants à toutes les bêtalactamines.

### ❑ Les pénicillines du groupe A :

spectre élargi vers certains bacilles gram (-)



## Indication

- ❑ **Péni G** : prévention : MST, RAA
- ❑ **Péni V** : strepto (RAA, trt dentaire,...)
- ❑ **Les pénicillines du groupe M:**
  - Inf à staph méti-S
- ❑ **Les pénicillines du groupe A**
  - Amidinopénicilline : infections urinaires à BGN
  - Amoxicilline : sphère ORL, infection à hélicobacter, endocardites
  - Carboxy et uréido : germes R à l'ampicilline .

## II. LES OXAPENAMES

- Les inhibiteurs de bêtalactamases avec en chef de file l'acide clavulanique présentent une analogie structurale avec les bêtalactamines et agissent également comme des substrats suicides des bêtalactamases.
- Actuellement, la seule molécule de la classe des oxapénames commercialisée est l'acide clavulanique qui n'est pas un antibiotique, mais qui est utilisé comme inhibiteur de bêtalactamase.



# III. LES CARBAPENEMES ( PENEMES)

- Les carbapénèmes sont représentés aujourd'hui par l'imipénem. Ils possèdent une stabilité élevée contre l'hydrolyse par les bêtalactamases. Ils sont généralement réservés à des infections sévères.

Imipénèm + cilastatine		<ul style="list-style-type: none"><li>- Utile ds les infections nosocomiales à germes résistants aux autres ATB.</li><li>- Association à la cilastatine pour augmenter in vivo l'activité de l'imipénème (cilastatine est un inhibiteur compétitif de l'enzyme qui inactive l'imipénème dans le tube proximal rénal)</li></ul>	
Imipénèm+cilastatine	Tienam®, cilanem®	500mg/500mg	Pdre pr sol inj ou perfusion IV

## IV. LES CEPHALOSPORINES ( CEPHEMES )

- Meilleure stabilité vis - à -vis des bêtalactamases des BG vis des bêtalactamases des BG –
- Activité anti -Gram+ moins bonne que les pénicillines
- Entérocoques, staphylocoques méti entérocoques, staphylocoques méti-R et Listeria sont R.
- Augmentation de l'activité contre les BG augmentation de l'activité contre les BG - avec les générations avec les générations



Céphalosporines	
C1G	
Céfaclor	Orale
Céfadroxil	Orale
Céfalexine	Orale

Céfradine	Orale
Céfazoline	Intraveineuse

C2G	
Céfuroxime-axétil	Orale
Céfoxitine	Intraveineuse
Céfamandole	Intraveineuse

C3G	
Céfixime	Orale
Céfotiam-hexétil	Orale
Cefpodoxime-proxétil	Orale
Céfotaxime	Intraveineuse
Ceftazidime	Intraveineuse
Ceftriaxone	Intraveineuse
	Sous-cutanée/intramusculaire

C4G	
Céfépime	Intraveineuse

C5G	
Ceftobiprole médocaril	Intraveineuse
Ceftaroline	Intraveineuse

## C1G

- ❑ G+: Staphylococcus aureus meti S (producteurs ou non de pénicillinases), streptocoques dont pneumocoques (mais résistance croisée avec la résistance acquise du pneumocoque à la pénicilline)
- ❑ Quelques BG -
- ❑ Résistance naturelle des entérobactéries du groupe 3: Enterobacter, Enterobacter, Serratia, Morganella... ...



# C1G

## Pharmacocinétique

- Résorption digestive variable.
- Demi -vie courte: ½ h à 1h 30 ( 2 à 3 administration par jour)
- Diffusion: poumon ++, nombreux organes mais pas de diffusion dans le LCR
- Elimination urinaire

## Indications

- Infections ORL, respiratoires, urinaires, cutanées aiguës ou récidivante à germes sensibles,
- prescription possible dans les exacerbations de BPCO en alternative de l'amoxicilline

## C2G

- ❑ Faible gain d'activité par rapport aux C1G sur certaines entérobactéries mais variable selon les molécules
- ❑ Bonne activité sur *Staphylococcus aureus* méti S

### Pharmacocinétique

- ❑ Absorption digestive variable
- ❑ Demi-vie courte
- ❑ Bonne diffusion mais pas dans le LCR
- ❑ Élimination urinaire

### Indications

- ❑ C2G orales: infections bronchiques et ORL
- ❑ C2G parentérales: antibioprophylaxie chirurgicale, cardiaque ou orthopédique



## C3G

- ❑ Caractéristique : activité sur les BG - par leur stabilité aux bêtalactamases avec activité variable sur Pseudomonas et Acinetobacter.
- ❑ G+: actif sur les staphylocoques méti S mais moins que les C2G, les streptocoques dont les pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline.
- ❑ C3G orales : activité intrinsèque équivalente aux C3G injectables mais peu actives sur les entérobactéries du groupe 3 (Enterobacter Enterobacter, Serratia Serratia) et sur certains BG - aérobies stricts (P.aeruginosa P.aeruginosa et Acinetobacter Acinetobacter.)

### Pharmacocinétique

- ❑ Demi-vie des C3G injectables variable de 1 heure pour le céfotaxime à 8 heures pour la ceftriaxone
- ❑ Demi-vie des C3G orales: une à deux heures.
- ❑ Résorption digestive faible avec des concentrations sériques faibles, de plus en plus faible de la 1ère à la 3ème génération,
- ❑ Elimination dans les urines sauf la ceftriaxone et la céfopérazone qui ont une élimination mixte rénale et biliaire.
- ❑ Bonne diffusion tissulaire y compris dans le LCR +++ pour les C3G injectables, à fortes posologies

## C3G

### Indications

- Réservées à l'usage hospitalier sauf la ceftriaxone:
- Formes sévères des infections localisées ou généralisées à BG –
- Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée voire résistant à la pénicilline G
- Méningites à *Haemophilus influenzae* et méningocoque
- Fièvre chez le neutropénique.
- Infections urinaires sévères et/ou à germe résistant

## C4G

Activité sur des entérobactéries (*Enterobacter*, *Serratia* *Enterobacter*, *Serratia*) ayant acquis une R aux ) ayant acquis une R aux autres C3G par hyperproduction de céphalosporinases



# Effets Indésirables

- Les réactions allergiques rappellent celles induites par les pénicillines. Le plus souvent, il s'agit de rashes maculo-papuleux, urticaires et oedèmes de Quincke. Les réactions anaphylactiques graves demeurent exceptionnelles, surtout avec les C2G et C3G. D'autres manifestations (cytopénies, pseudo-maladie sérique, eczémas, toxidermies parfois sévères...) sont relativement rares, voire exceptionnelles.
- Des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir, à types de nausées, vomissements, diarrhées, candidoses digestives...



# Effets Indésirables

- Des troubles hépatiques avec perturbations transitoires des transaminases et des phosphatases alcalines sont retrouvés.
- Certaines altérations rénales peuvent être observées, surtout en cas d'association avec les aminosides et des diurétiques puissants.
- Des troubles hématologiques avec hyperéosinophilie, leucopénie et thrombocytopénie réversibles peuvent également survenir.



## IV. LES Monobactames

- Les monobactams sont des bêtalactamines monocycliques. L'aztréonam, soumis à prescription hospitalière et administré par voie IM ou IV, se présente sous la forme de poudre pour usage parentéral à 1 g du fait de sa résorption intestinale pratiquement nulle (< 1 %).
- La résorption musculaire, après injection intramusculaire, est voisine de 100 %.
- Cet antibiotique est indiqué dans diverses infections de l'adulte : génito-urinaires, broncho-pulmonaires, septicémiques, cutanées, intra-abdominales et gynéco-obstétricales.



## VII. Allergie aux Bêtalactamines

- L'allergie aux bêtalactamines est une situation fréquente car environ 10 % des malades se disent allergiques à la pénicilline.
- Derrière cette notion d'allergie on distingue les hypersensibilités immédiates pouvant conduire au choc anaphylactique et les hypersensibilités retardées, du plus fréquent exanthème maculo-papuleux aux toxidermies bulleuses sévères ou DRESS pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- La réalisation d'un bilan allergologique comportant des tests cutanés orientés selon le tableau clinique, complétés de tests de provocation orale en l'absence de contre-indication, va permettre de confirmer ou infirmer ce diagnostic et d'identifier en cas d'allergie confirmée, les alternatives sûres au sein des bêtalactamines.



# Gestion des Allergies

## **Allergie** aux pénicillines :

Une allergie à la pénicilline ne contre-indique pas systématiquement l'utilisation des céphalosporines (les allergies croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont <10%) :

Un patient ayant présenté une allergie type éruption cutanée simple peut être traité en 1<sup>ère</sup> intention par une céphalosporine,

S'il y a un doute sur une réaction sévère : trouver une alternative thérapeutique aux B-lactamines.

**Macrolides et ses apparentés**

### **Exacerbation de BPCO :**

**Amoxicilline** 50 mg/kg/j en 3 prises PO

*Allergie* : Pristinamycine 1g×3/j PO

Durée totale : 5 j

### **Angine (si Strepto-test® positif) :**

**Amoxicilline** : 1 g x 2/ j PO 6 jours

Azithromycine: 500 mg /j PO 3 jours

### **Otite moyenne aiguë et sinusite maxillaire aiguë purulente :**

**Amoxicilline** 2-3g /j PO 5 jours pour OMA et 7-10 jours pour sinusite

si allergie : Cefpodoxime 100 mg x 2/ j ou pristinamycine 1 g x 3/ j PO 7 jours



# Conclusion

Du fait de leur utilisation importante  
les bêta-lactamines sont à utiliser  
raisonnablement afin de prévenir  
l'émergence de souches  
résistantes