

# **Pharmacologie des Bêta-Lactamines**

## **Classification**

## **Spectre d'activité**

## **Pharmacocinétique**

Dr. KASTALLI Sarrah

Pr. Ag. EL AÏDLI Sihem

**Centre National de Pharmacovigilance**

20 Février 2009

# Alexander Fleming



- 1929 : découverte « fortuite » d'une moisissure inhibant la croissance de Staphylocoques

**Fleming A. *Br.J Exp Pathol*; 1929**

# Origine

---

## **Pénicillines naturelles, extractives (Péni G et V) :**

1952: benzyl pénicilline ( **Pénicilline G®**)

1971: phénoxyéthyl pénicilline ( **Ospen®, Oracilline®**)

## **Pénicillines hémi-synthétiques (Péni M et A):**

1971: oxacilline (**Bristopen®**)

1982 : cloxacilline (**Orbénine®, Cloxacil®**)

1964 : ampicilline (**Totapen®**),

1980: amoxicilline (**Clamoxyl®**)

1981: pivmécillinam (**Selexid®**)

# Classification des bêta-lactamines

---

**Les pénicillines = pénames**

**Les pénèmes**

**Les céphalosporines = céphèmes**

**Les monobactames**

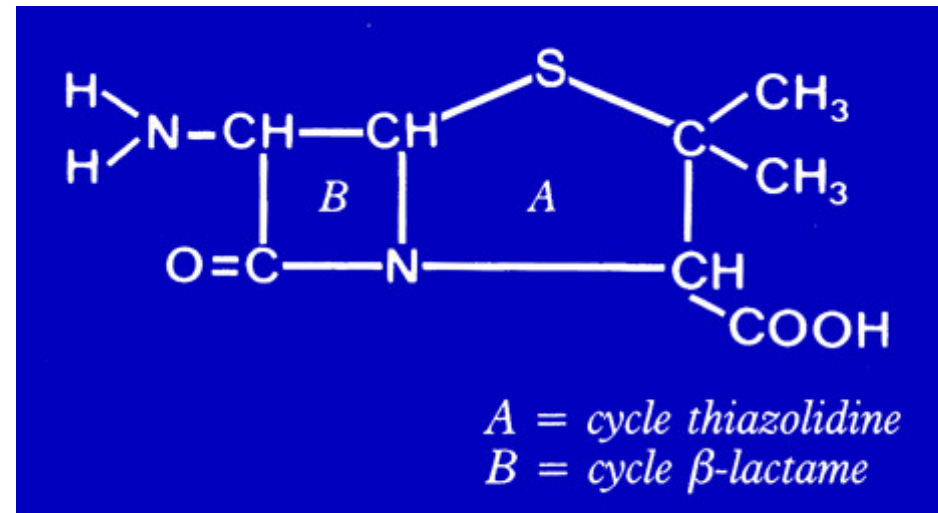
**Les inhibiteurs des bêta lactamases :**  
**Oxapènements**

# Classification Pénames

---

Formule générale

Acide 6-amino-pénicillanique



Noyau Bêta-lactame : structure amide interne cyclisé

Noyau Péname : squelette des pénicillines

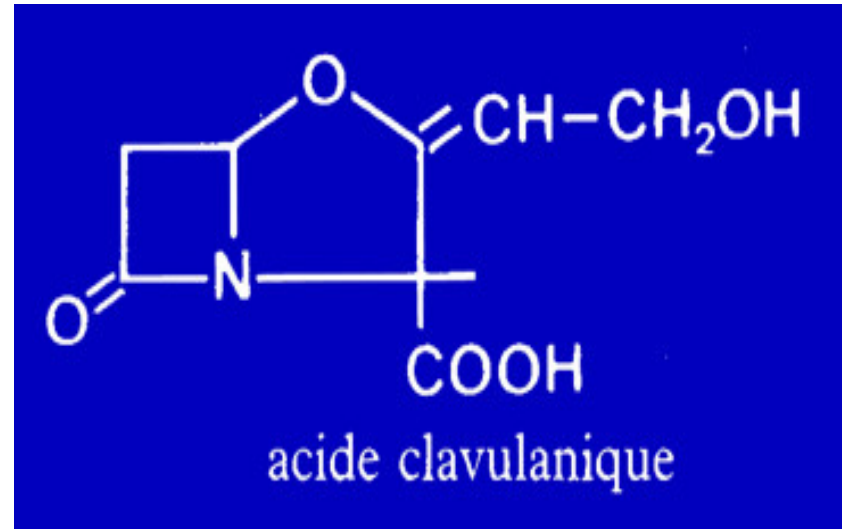
adjonction d'un cycle thiazolidine  
et fonction amine

# Classification

## Oxapénames

---

Formule: acide clavulanique



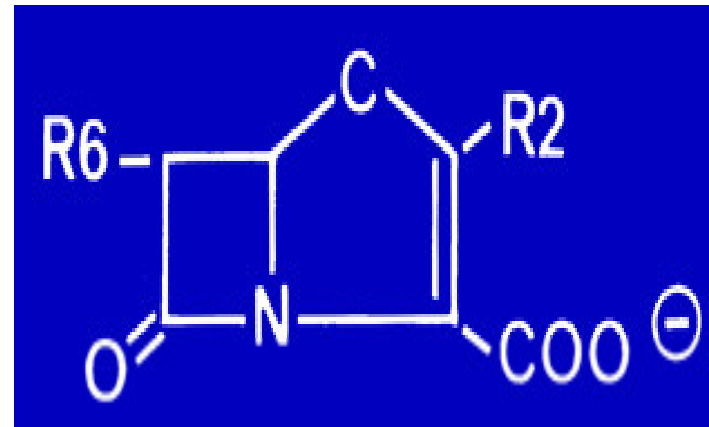
Exemple l'acide clavulanique

Noyau oxapéname: Remplacement de l'atome -S- par -O- dans le noyau thiazolidine.

# Classification Pénèmes

---

Formule: carbapénème



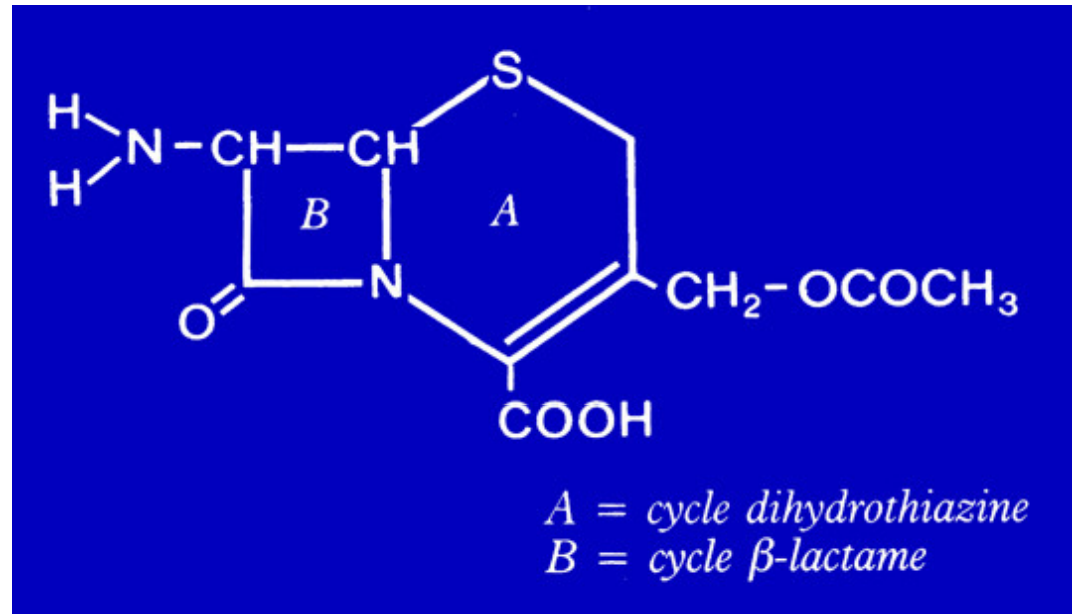
Pénèmes: une double liaison dans le noyau pénème

# Classification céphèmes

---

## Formule générale

Acide 7-amino céphalosporanique



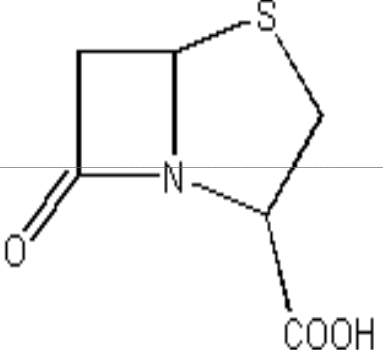
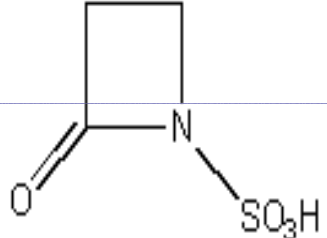
Ac.7 amino-céphalosporanique :

Remplacement du cycle pentagonal thiazolidine par un cycle  
**hexagonal** dihydrothiazine



# Classification Monobactames

---

Noyau péname (pénicillines)	Monobactame
 <chem>O=C1NC2(C1)SCC2C(=O)O</chem>	 <chem>O=C1N(S(=O)(=O)O)C1</chem>

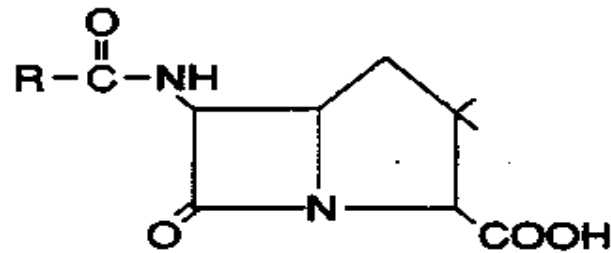
On supprimant le second cycle, on obtient les monobactames  
Exemple: Aztreonam

# Classification

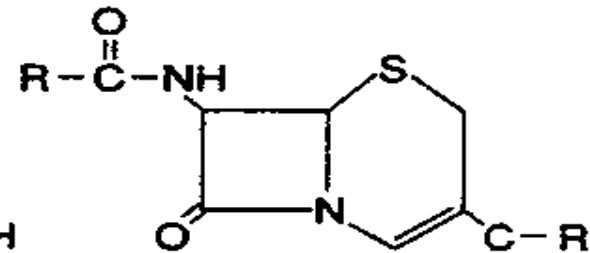
## Structure chimique

---

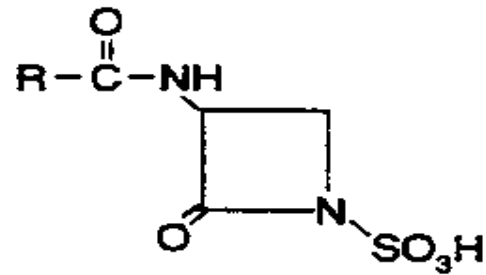
Penicillins



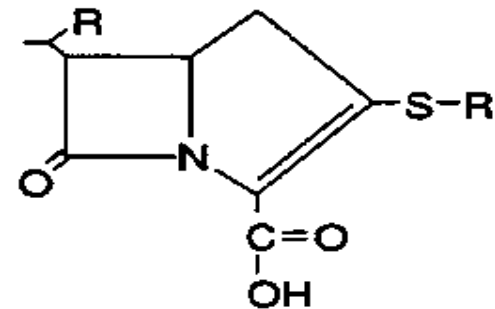
Cephalosporins



Monobactams



Carbapenems



## les pénicillines = pénames classification et orientation de spectre

---

*Pénicillines à « spectre étroit », sensibles aux pénicillinases :*

Les pénicillines des groupes G et V (*sels à résorption progressive*)

benzyl pénicilline (**Pénicilline G®**)

phénoxyéthyl pénicilline (**Ospen®, Oracilline®**)

Spectre étroit, orienté sur les coques et bacilles gram (+)

Très sensibles à toutes les pénicillinases

Pas d'action :

sur les bacilles gram (-)

sur les Staphylocoques producteurs de pénicillinases

# Spectre d'activité pénicilline G naturelle

---

## Cocci Gram à positif

*S. pyogenes* **S**

*S. viridans* **S**

*S. pneumoniae* **S**

*E. faecalis* **R**

*S. aureus* **R**

## Cocci Gram à négatif

*Neisseria meningitidis* **S**

*Neisseria gonorrhoeae* **R**

## Bacille Gram à positif

*Listeria monocytogenes* **S**

*Clostridium perfringens* **S**

*Corynebacterium diphtheriae* **S**

*Clostridium tetani* **S**

*Bacillus anthracis* **S**

Spirochètes **S**

*Treponema pallidum* **S**

*Leptospirae, Borreliae* **S**

Mycobacteries, Legionelles, **R**

Mycoplasmes et Rickettsies **R**

# Les pénicillines = pénames

## Classification et Orientation de Spectre

---

*Pénicillines à « spectre étroit », résistantes aux pénicillinases:*

### Les pénicillines du groupe M

oxacilline (Bristopen®)

cloxacilline (Cloxacil®, Orbénine®)

flucloxacilline (Floxapen®)

**Spectre utile : limité aux staphylocoques  
producteurs de  $\beta$  lactamases (sauf  
Staphylocoques méti-R)**

## Les pénicillines = pénames

### Classification et Orientation de Spectre

---

*Pénicillines à « spectre élargi »:*

**Les pénicillines du groupe A (Ampicillines et dérivés)**

- **Les amino-pénicillines**

  - ampicilline (**Totapen®**),

  - proampicillines (Penglobe®, Proampi®)

  - 1 analogue : amoxicilline (**Clamoxyl®**)

  - spectre élargi vers certains bacilles Gram (-)

- **Les carboxy-pénicillines (pénicilline antipyocyanique")** **H**

  - ticarcilline (**Ticarpén®**)

  - spectre élargi au *Pseudomonas*

# Les pénicillines = pénames

## Classification et Orientation de Spectre

---

*Pénicillines à « spectre élargi »:*

**Les pénicillines du groupe A (Ampicillines et dérivés)**

- **Les uréido-pénicillines H**
  - mezlocilline (**Baypen®**),
  - pipéracilline (**Pipéracilline®**)
  - spectre plus large, bacilles Gram (-) ampi-R**
- **Les amidino-pénicillines**
  - pivmécillinam (**Selexid®**)
  - spectre entérobactéries des voies urinaires**

# Les inhibiteurs des bêta-lactamases :

## Oxapénames

---

Inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases: les clavames  
acide clavulanique,  
sulbactam,  
tazobactam.

Inhibition enzymatique irréversible



pas d'activité antibactérienne propre  
association avec Bêtalactamines

**Exemple :** amoxicilline + acide clavulanique (**Augmentin®**)  
ticarcilline + acide clavulanique (**Claventin®**)  
piperacilline + tazobactam (**Tazocilline®**)  
ampicilline + sulbactam (**Unacim®**)

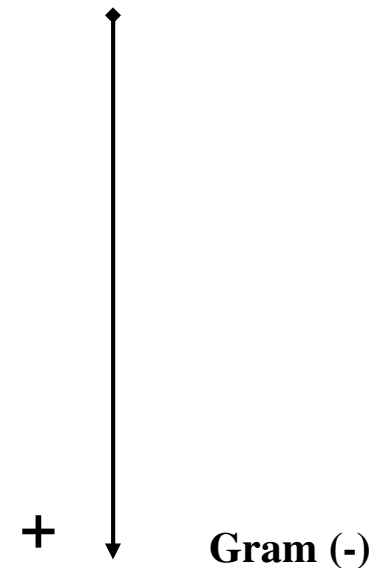


# LES CEPHALOSPORINES

## CLASSIFICATION ET ORIENTATION DE SPECTRE

---

- 1ère génération (début 1960)  
spectre pénicillines M + pénicilline A
- 2ème génération (début 1970)  
spectre = 1<sup>ère</sup> génération + ampi-R
- 3ème génération (début 1980)  
CMI beaucoup plus faibles  
spectre bacilles gram (-)  
entérobactéries multirésistantes



### peuvent être individualisées :

- . Molécules à structure un peu différente  
oxacéphème - céphamycines
- . Molécules à très large spectre, moins sensibles aux bêta-lactamases  
céfépime, cefpirome (4ème génération ?)

# Classification

---

## Céphalosporines de première génération:

- Voie parentérale

Céfalotine (**Céfalotine**®)

Céfapirine (**céfaloject**®)

Céfazoline (**Céfazol**®)

- Voie orale

Céfalexine (**Cefrin**®)

Céfadroxil (**Oracéfal**®)

Céfaclor (**Alfatil**®)

# Classification

---

## Céphalosporines de deuxième génération:

- **Voie parentérale**
  - céfuroxime (**Zinnat®**)
  - céfamandole (kéfandol®)
  - céfoxitine (Méfoxin®)
- **Voie orale**
  - céfuroxime (**Zinnat®**)

# Classification

---

## Céphalosporines de troisième génération:

- **Voie parentérale**
  - céfotaxime (**Claforan®**)
  - ceftriaxone (**Rocéphine®**)
  - ceftazidime (**Fortum®**)
  - Cefsulodine (**Pyocéfal®**)
- **Voie orale**
  - cefpodoxime (**Orelox®**)
  - cefixime (**Oroken®**)
  - Céfotiam (**Texodil®**)

# Classification

---

**Céphalosporines de quatrième génération**

**Cefpirome (Cefrom<sup>®</sup>)**

**céfépime (Axépin<sup>®</sup>)**

# Carbapénèmes

---

Imipénème	1987	Tiénam®	H
	associé à la cilastatine		
ertapénem	2001	Invanz®	H
méropénem			



## ➤ Spectre - Résistance

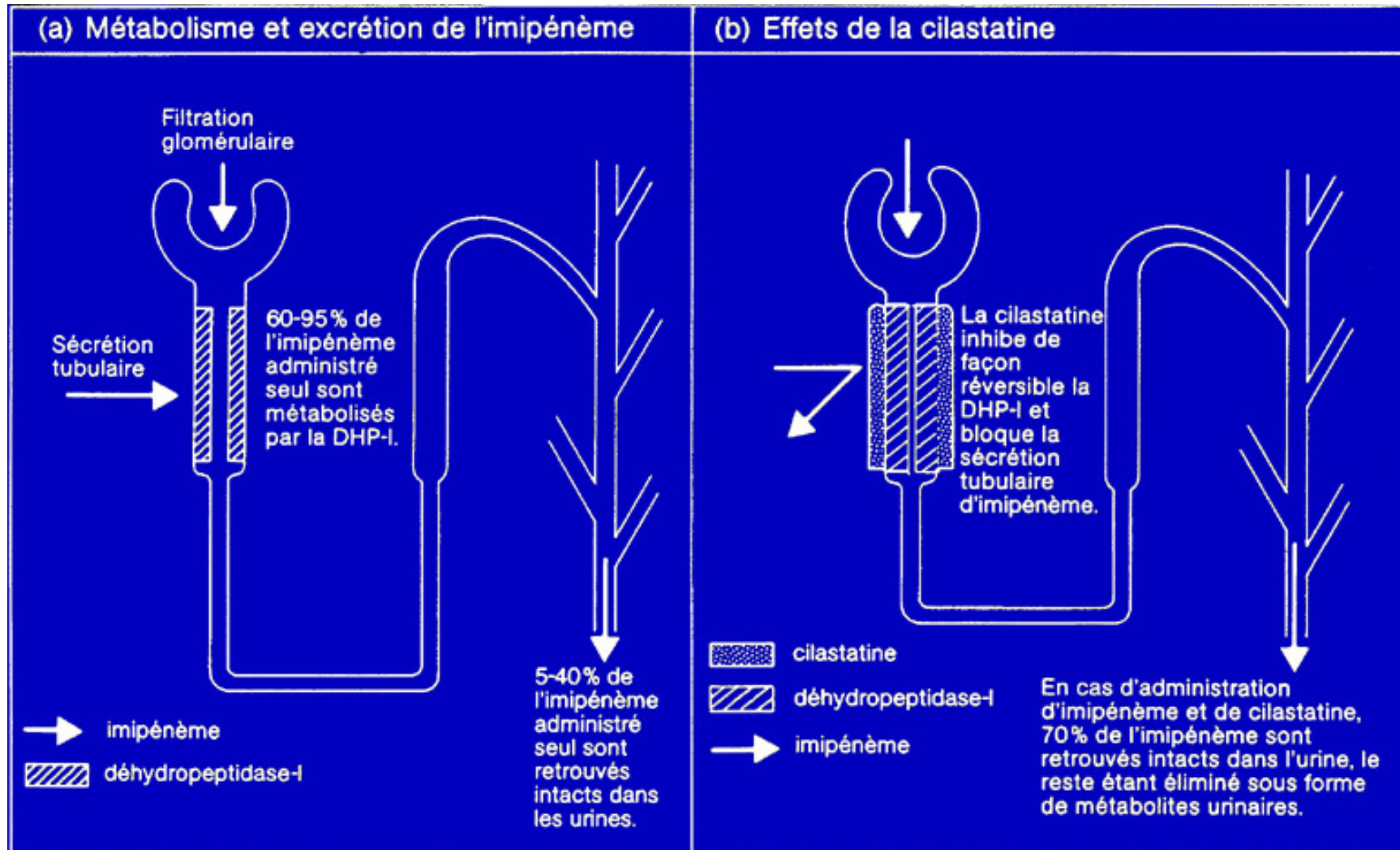
- exceptionnellement étendu (exclu Staphylocoques méti-R)
- grande résistance aux bêta-lactamases
- pas de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines

## ➤ Mécanisme d'action

- pénétration plus importante et plus rapide (porine particulière)
- cible principale PLP2

# Pharmacocinétique: Imipénème

Association avec la cilastatine (pas d'effet antibactérien)



## Monobactames

---

**Aztréonam**

**1988**

**Azactam®**

➤ **Spectre**

**Strictement bactéries gram (-) aérobies**

➤ **Mécanisme d'action**

**Affinité plus importante pour la PLP 3**



# Pharmacodynamie des Pénicillines

---

## ➤ Bactéricides

### ➤ Activité temps-dépendant

**Intensité et vitesse** de bactéricidie n'augmentent plus à partir d'une certaine concentration.

mais le niveau de bactéricidie est corrélé avec **la durée** pendant laquelle la concentration d'antibiotique dépasse la CMI.

### ➤ Pratiquement pas d'effet post-antibiotique (sauf Staphylocoques)

### ➤ Effet inoculum

↳ Pour être actives les pénicillines doivent atteindre en **permanence** des concentrations tissulaires de 5 à 10 CMI.

**Réadministrations fréquentes, perfusions continues**  
**Intérêt des molécules à longue demi-vie**

# Pharmacocinétique des Bêta-Lactamines

- Résorption digestive généralement faible
  - Administration uniquement parentérale pour la plus part
  - Voie orale: Pénicilline V, céfadroxil (Oracéfal<sup>®</sup>), céfuroxime (Zinnat<sup>®</sup>), céfixime (Oroken<sup>®</sup>).
  - Demi-vie plasmatique: 30 minutes à 2 heures, imposant 2 à 6 administrations par jour / exception ceftriaxone (Rocéphine<sup>®</sup>).
- Diffusion tissulaire bonne ; sauf œil, prostate et LCR
  - C3G bonne diffusion LCR: forte posologie et parentérale.
- Elimination rénale pour la plupart / peu ou pas métabolisé

# Pharmacocinétique des Pénicillines

---

## ➤ La résorption

conditionnent le choix de la voie d'administration

Beaucoup de pénicillines sont détruites par l'acidité gastrique


**Pénicillines "orales" : pénicillines V, pénicillines M, amino- et amidino-pénicillines**

La résorption se fait au niveau de l'intestin grêle proximal

Elle met en jeu un transport passif et un transport actif (système de transport)

# Pharmacocinétique des Pénicillines

---

- Pénicillines semi-retard et retard:
  - Benzyl-pénicilline + bényéthamine-benzyl-pénicilline (**Biclinocilline®**) / 4 à 5 j
  - Benzyl-pénicilline + benzathine (**Extencilline®**) / 14 à 21 j
- Demi-vie longue  Résorption retardée

# Pharmacocinétique des Pénicillines

---

## ➤ La distribution

- Taux de fixation aux protéines assez faible (20-50 %)
- Diffusion globalement très moyenne
- Strictement extracellulaire
- LCR et pénicillines :
  - à fortes doses et en présence d'un état inflammatoire
  - ne pénètrent pas dans le tissu cérébral
- Les pénicillines traversent la barrière placentaire et passent dans le lait

# **Pharmacocinétique des Pénicillines**

---

## **➤ L'élimination**

**demi-vie d'élimination : courte**

**voie rénale majoritaire, par sécrétion tubulaire et sous forme inchangée**

**les carboxy et uréido-pénicillines présentent une élimination biliaire suffisante pour être thérapeutique**

# Pharmacocinétique des Céphalosporines

---

## ➤ Administration

**céphalosporines injectables**

**céphalosporines orales (esters, prodrogues)**

**concentrations sériques et tissulaires <<  
aux formes injectables,**

**Diffusion tissulaire  $C1^{\text{ère}}G \ll C2^{\text{ème}}G \ll C3^{\text{ème}}G$**

# Pharmacocinétique des Céphalosporines

---

## ➤ Diffusion

orales : demi-vie courte (0,5 - 3 h)

injectables : plus longue pour certaines

orales : liaison aux protéines faibles (< 50 %)

injectables : très variable

**Diffusion tissulaire relativement faible mais variable selon les générations avec CMI très basses**

**Seules les 3<sup>èmes</sup> générations sont indiquées dans le traitement des méningites**



# Pharmacocinétique des Céphalosporines

## ➤ Elimination

Essentiellement rénale

(filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire)

Biliaire : céfopérazone (Cefobid<sup>®</sup>),  
céfixime (Oroken<sup>®</sup>)

peu métabolisées #

**MERCI**