

## Beta Lactames & Apparentés

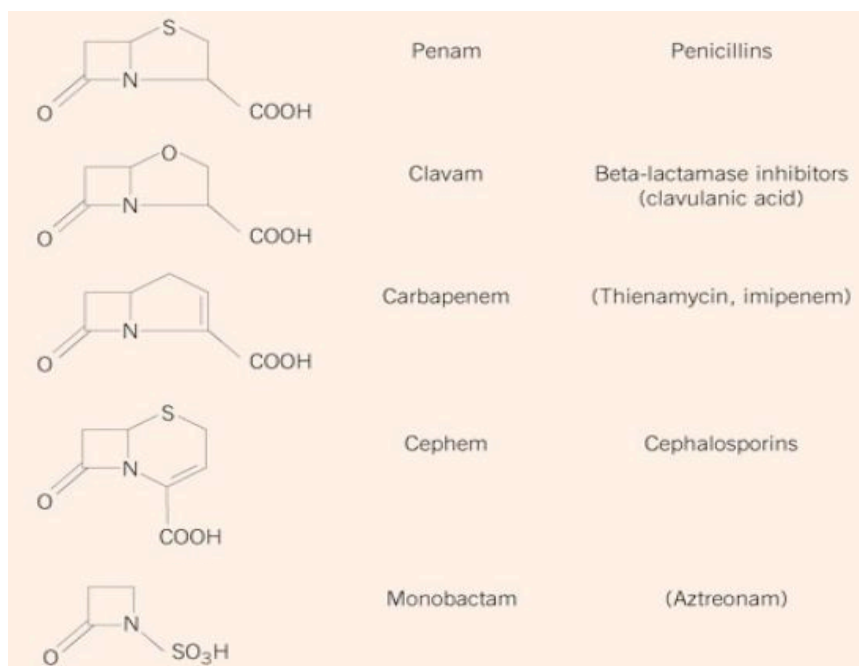
### 1. Généralités :

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée en antibioprophyxie et en antibiothérapie.

Elles représentent une vaste famille d'antibiotiques bactéricides qui possèdent comme structure de base le cycle bêta-lactame.

#### Les bêta-lactamines regroupent :

- **Les pénams = pénicillines** qui comportent plusieurs groupes :
  - Pénicilline G (voie parentérale) et V (voie orale)
  - Pénicilline M (mécicilline)
  - Pénicilline A (aminopénicilline)
  - Carboxy pénicillines (ticarcilline), réservées à l'usage hospitalier, qui outre le spectre de l'ampicilline agissent sur les entérobactéries hospitalières et les pseudomonas ticarcilline-sensibles.
  - Uréido-pénicillines (pipéracilline), de spectre analogue à la ticarcilline, réservées à l'usage hospitalier.
  - Amidino-pénicillines (pivmécillinam) spectre limité aux Entérobactéries
- **Les inhibiteurs des bêta-lactamases** qui sont des pénams sans activité antibiotique notable; ils se fixent de façon irréversible aux bêtalactamases bactériennes ce qui protège les bêtalactamines de l'inactivation et les rend efficaces sur des bactéries productrices de bêtalactamases de type pénicillinase : Oxapénam : Acide clavulanique
- **Les pénems : carbapénèmes** (imipénème, méropénème) réservés aux infections hospitalières à germes résistants.
- **Les céphems : céphalosporines** qui comportent 3 classes: 1ère, 2ème, 3ème et 4ème génération.
- **Les monobactams** (aztréonam) réservés aux infections hospitalières sévères.



## 2. Mécanisme d'action :

Ce mécanisme d'action est général pour toutes les molécules de la famille des  $\beta$ -lactamines.

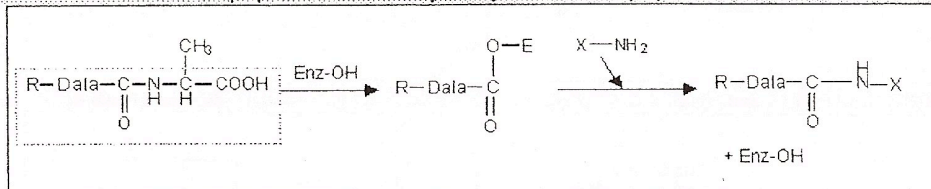
Les  $\beta$ -lactamines sont des **inhibiteurs de la synthèse de paroi bactérienne** (synthèse du peptidoglycane) par une inactivation des principaux enzymes impliqués dans cette construction et regroupés sous le terme de **PLP** (Protéines Liant les Pénicillines) :

- **Transpeptidases**
- **Endo-peptidases**
- **Carboxypeptidases.**

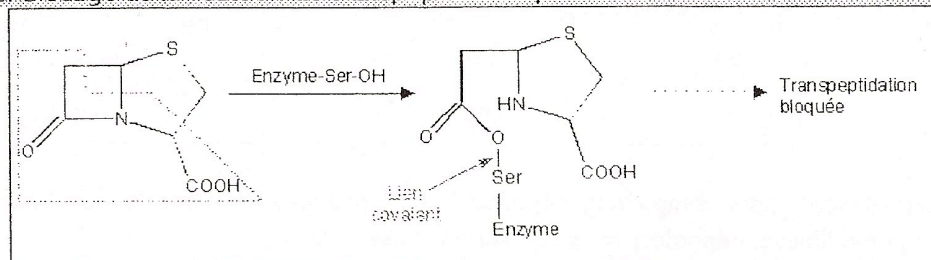
En mimant la structure tridimensionnelle de la séquence D-Ala-D-Ala, les bêta-lactamines se comportent comme des inhibiteurs de la transpeptidase, enzyme essentielle à la synthèse de la paroi bactérienne. Elles forment un lien covalent avec l'enzyme et empêchent donc toute activité de celui-ci, les bêta-lactamines sont des **substrats-suicide**.

L'affinité est variable en fonction de la molécule et des PLP cibles ce qui explique les différences de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) des différentes  $\beta$ -lactamines pour une même bactérie.

### 1. Réaction de transpeptidation catalysée par la transpeptidase



### 2. Blocage de la réaction de transpeptidation par une beta-lactame



Les  $\beta$ -lactamines sont actives sur des bactéries en phase de croissance bactérienne car les protéines cibles sont impliquées dans le renouvellement constant de la paroi bactérienne. C'est ainsi que des bactéries placées dans un environnement qui favorise une quiescence ne permet pas une activité optimale de cette classe d'antibiotiques (température basse, sporulation, manque d'oxygène pour des bactéries aérobies préférentielles ...).

La conséquence pour les germes, après inhibition de certaines de leur PLP, est l'obtention de formes bactériennes dysmorphiques (filamenteuses, circulaires, coccoïdes ...), formes qui traduisent l'altération des processus de croissance et de division bactérienne. Il y a en effet blocage de la synthèse du peptidoglycane, (polymère majeur de la paroi des bactéries), qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité ce qui lui permet de résister en temps normal à la forte pression osmotique intra-cytoplasmique.

La liaison des bêta-lactamines aux PLP et l'arrêt de la croissance bactérienne qui s'en suit (= bactériostatisme) ne suffisent pas à engendrer la mort cellulaire. La bactéricidie des  $\beta$ -lactamines résulte de **l'activation d'enzymes lytiques** bactériennes (**autolysines**) suite à l'altération du peptidoglycane.

Pour qu'il y ait mort cellulaire, il faut la coopération active de la bactérie qui utilise sa propre

machinerie enzymatique suicide : les peptidoglycane-hydrolases dites « autolysines ».

L'inhibition des PLP conduit à la rupture de l'équilibre dynamique entre la construction du peptidoglycane et son réarrangement par les autolysines. L'équilibre va se faire en faveur des autolysines et est alors délétère pour la bactérie.

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques **bactéricides temps-dépendants** car leur activité disparaît au fur et à mesure que leur concentration décroît au niveau de leur cible. Pour obtenir une efficacité maximale, il faut que la concentration au site de l'infection soit maintenue le plus longtemps possible au-dessus de la CMI de la bactérie cible. Pour cela, 3 possibilités :

- Choisir les molécules au  $t_{1/2}$  les plus longues.
- Fractionner la dose journalière et multiplier le nombre de prises
- Pour les formes injectables, administrer en continue par une seringue électrique.

Les bêta-lactamines doivent pénétrer dans la paroi de la bactérie pour agir. Cette pénétration est facile chez les bactéries à Gram + dont le peptidoglycane est relativement perméable aux bêta-lactamines par contre chez les bactéries à Gram négatif, les **porines** sont le moyen de passage préférentiel des bêta lactamines hydrophiles de taille modérée ou faible. Un passage marginal par voie lipophile est possible.

**Note :** Les bêta-lactamines exercent une **bactéricidie lente, temps-dépendante** (nécessité de répéter les doses) sur les bactéries en phase de croissance (elles ne sont pas bactéricides sur les bactéries en phase stationnaire).

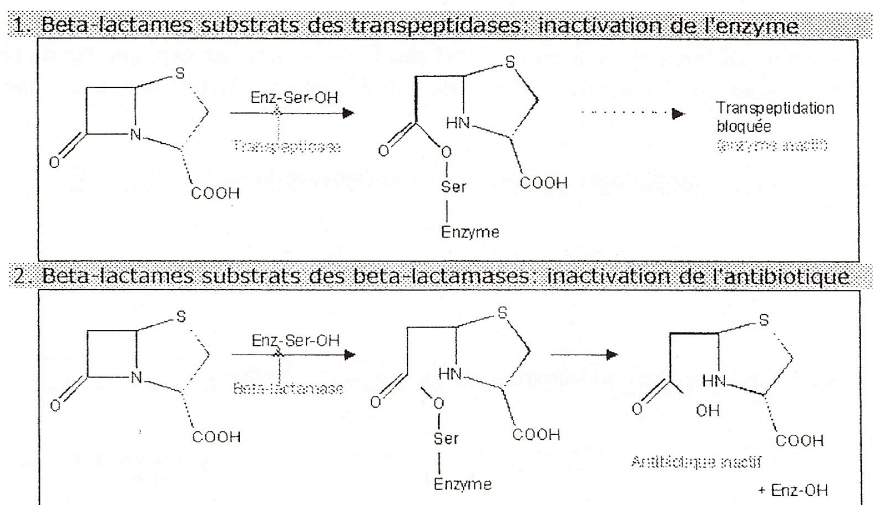
### 3. Mécanismes de résistance :

Il est important de bien différencier la notion de résistance naturelle et de résistance acquise.

#### 3.1 Résistance naturelle :

##### 3.1.1 Résistance enzymatique :

Elle résulte de la synthèse par la bactérie d'une **enzyme inactivatrice de la  $\beta$ -lactamines** appelée  **$\beta$ -lactamase**.



Les  $\beta$ -lactamases sont, pour simplifier, séparées en 3 groupes en fonction de leur substrat préférentiel : **pénicillinase, céphalosporinase, imipénèmase** (rare).

- **Bactéries naturellement productrices de pénicillinase :**
  - entérobactéries du groupe II (*Klebsiella*, *Citrobacfer diversus*,...)
  - Bactéries anaérobies: *Prevotella sp.*, ..
  - *Yersinia*
- **Bactéries naturellement productrices de céphalosporinase :**
  - **Production à bas niveau :** touche les péni G, péni V, péni A, C1G (Céphalosporines de 1ere génération).
  - **Production à haut niveau :** touche également les C2G, C3G.
  - Remarque : les C4G conservent une activité vis à vis des céphalosporinases produites à haut niveau.
  - Entérobactéries du Groupe III (*Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, ... )
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Yersinia*

### 3.1.2 Résistance non enzymatique :

Bactéries possédant des PLP peu affines pour ces molécules :

- entérocoques ...

## 3.2 Résistance acquise :

### 3.2.1 Résistance enzymatique :

**Acquisition d'un gène de  $\beta$ -lactamase** par l'intermédiaire d'un support génétique mobile (plasmide, transposon).

98 % des bactéries à Gram - résistantes

- **Acquisition d'une pénicillinase :** *E. Coli*, *Klebsiella*, *Staphylocoques*, ...
- **Acquisition d'une céphalosporinase :** *E Coli*, *Klebsiella* (rare)
- **BLSE :** pénicillinase mutée qui voit son spectre élargi aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération. Les molécules qui restent actives sont l'Imipénème, la Céfoxitine, le Céfotétan (céphamycines) et le Moxalactam.

**Rmq :  $\beta$ -lactamases :** il s'agit de protéases à sérine active, qui se lient aux beta-lactames avec plus d'affinité que les PLP. Elles se lient de façon covalente avec la bêta-lactamine cible, entraînant l'hydrolyse de l'antibiotique (coupure du cycle lactame).

La stratégie thérapeutique consiste dès lors dans la mise au point d'inhibiteurs de beta-lactamases (sulbactam, tazobactam, acide clavulanique). Ces molécules, de structure voisine aux beta-lactamines (noyau clavame), lient de façon irréversible la beta-lactamase, empêchant son action ultérieure sur l'antibiotique coadministré.

### 3.2.2 Résistance non enzymatique :

Par altération de la cible de l'antibiotique avec **diminution de l'affinité pour les  $\beta$ -lactamines** (modification de la cible de l'ATB = c'est le principal mécanisme chez les bactéries à Gram +)

- **Modification des PLP par un phénomène « mosaïque »** (modification de structure des PLP) :
  - Streptocoques alpha-hémolytiques, pneumocoque, entérocoques, Haemophilus, Neisseria
- **Synthèse d'une PLP supplémentaire :**
  - *S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative synthétisent une **PLP additionnelle (PLP 2a)** codée par le gène mecA qui présente une affinité réduite pour

toutes les bêta-lactamines. On parle de staphylocoque « résistant à la méticilline » ou « résistant à l'oxacilline » (MRSA ou **SAMR pour S. aureus**).

### 3.2.3 Diminution de perméabilité membranaire : diminution de l'accessibilité aux PLP

- **Production d'un « slime » ou biofilm**
- **Perte d'une porine** : perte de la porine D2 chez le *Pseudomonas aeruginosa*, qui confère une résistance à l'imipénème.

### 3.2.4 Apparition de systèmes d'efflux actif

### 3.2.5 Phénomène de tolérance :

Absence de lyse bactérienne par **perte de l'activation des autolysines**. Ce phénomène est défini par une augmentation des concentrations permettant d'atteindre la bactéricidie (CMB) jusqu'à  $CMI/CMB > 32$ . Ce phénomène est très remarquable pour une diminution d'activité de l'amoxicilline ou de l'ampicilline sur les entérocoques (particulièrement *E. faecalis*).

# Les pénicillines : molécules à noyau péname

## Caractéristiques :

- Effet **bactéricide** sauf vis-à-vis des entérocoques
- Bactéricidie de type « **temps-dépendant** »
- Effet inoculum marqué
- Effet post-antibiotique faible

## 1. Relation structure-activité :

### 1.1 Fonction carboxylique :

#### • Sert à la formation de sels :

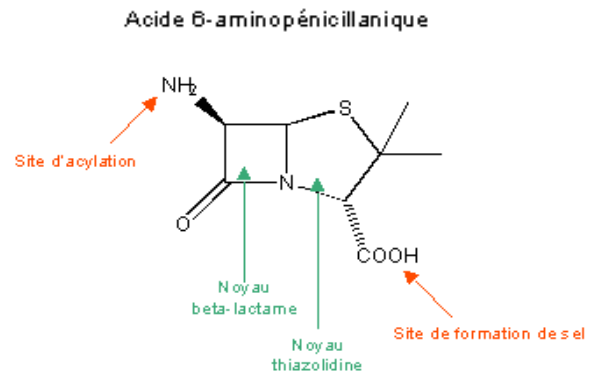
- **Sels alcalins** :  $-COO^- Na^+$  : sels de sodium à dissolution très rapide.
- **Sels de bases organiques** :  $-COO^- H_3N^+ -R$  : effet retard.
- Permet d'avoir une action prolongée.

#### Formation d'esters :

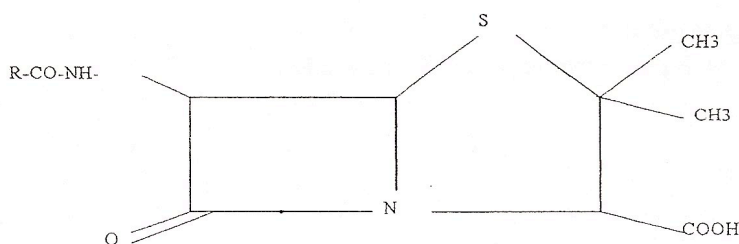
- Intérêt lorsque le composé a une mauvaise résorption digestive : on forme un pro-médicament avec une fonction ester.
- Ex : Ampicilline mauvaise résorption : 40% et Pivampicilline ( Pro-Ampicilline ) avec un taux de résorption > 95%.

### 1.2 Noyau $\beta$ Lactame :

- Noyau indispensable à l'activité antibactérienne mais il est responsable de l'instabilité en milieu acide. (car structure non plane)
- On a inactivation enzymatique des  $\beta$  Lactamines par ouverture du cycle  $\beta$  Lactame :
  - Due à  $H^+$  et  $OH^-$
  - C'est le principal mécanisme de résistance des bactéries à ces ATB.



L'appartenance à la famille des pénicillines est définie par la structure du noyau de base, apparentée à l'acide 6-amino-pénicillanique (6-APA), qui possède un cycle thiazolidine et un cycle  $\beta$ -lactame aminé en 6.



Formule générale d'une pénicilline

La diversité des molécules provient de la modification du radical R qui procure:

- une modification des propriétés pharmacocinétiques : administration IV, PO
- une modification des propriétés bactériologiques
- protection du cycle  $\beta$ -lactame vis à vis d'une hydrolyse enzymatique (pénicillinase des staphylocoques) : exemple de la pénicilline M,
- élargissement du spectre aux bactéries à Gram négatif : élaboration des pénicillines du groupe A,
- élargissement du spectre au *Pseudomonas aeruginosa* : élaboration des carboxypénicillines et uréidopénicillines.

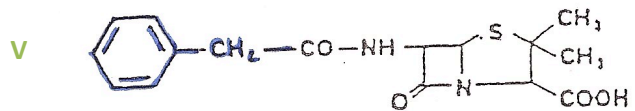
## 2. Classification :

3 groupes qui reflètent à peu près le spectre antibactérien

### • Groupe 1 ou G :

- Ce sont des pénicillines dites « naturelles » ou benzylpénicillines, elles sont inactivées par les pénicillinases.
- Spectre étroit : Cocci GRAM+ sauf les entérocoques, les Bacilles GRAM + anaérobies, les spirochètes, certains GRAM- et les Cocci GRAM- non producteurs de Beta-lactamases.
- On y trouve :
  - **Pénicilline G** (benzypenicilline) et ses sels

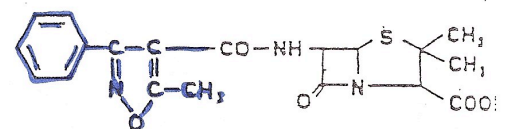
- **Pénicilline**  
(phénoxy méthylpénicilline)  
**ORACILLINE®**



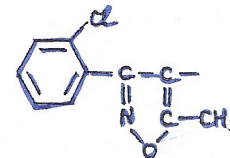
### • Groupe 2 ou M :

- Ce sont des pénicillines **anti-staphylocoques**
- Elles sont **résistantes aux pénicillinases** (même spectre que groupe G + stabilité vis-à-vis des pénicillinases) : par encombrement stérique qui empêche les pénicillinases d'hydrolyser le noyau lactame
- Spectre : les *S.aureus*, *S.epidermidis* mais sont moins actives que les pénicillines G.
- Composés :

- Le premier était la Mécitilline
- **Oxacilline BRISTOPEN®**
- **Cloxacilline ORBENINE®**



Oxacilline  
**BRISTOPEN®**



Cloxacilline

**ORBENINE**

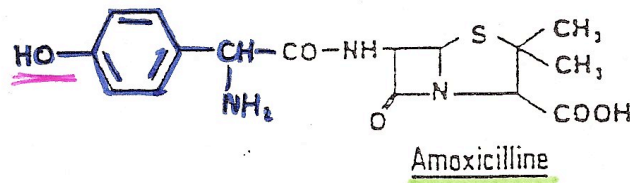
### • Groupe 3 ou A :

Ce sont des pénicillines à large spectre ; classées en plusieurs groupes :

#### ○ **Aminopénicillines :**

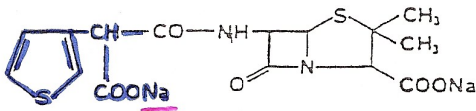
- Elles sont inactivées par les pénicillinases.
- Elles sont actives sur : les germes couverts par les benzylpénicillines, les Cocci Gram -, certaines espèces de BGN : Entérocoques (essentiellement *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* et *Shigella* spp.) et *Haemophilus influenzae*.
- **Ampicilline TOTAPEN®**

- **Amoxicilline CLAMOXYL®** : ampicilline hydroxylée → améliore l'efficacité et modifie la cinétique (passe mieux au travers des porines des G- car plus polaire) = composé le plus prescrit !



○ **Carboxy-pénicillines :**

- Elles sont inactivées par les pénicillinases
- **Elles ont un spectre très large** : celui des peni A mais plus réduit envers les Gram + (reste actif sur *Enterococcus faecalis*) **élargi vers les Gram - , y compris P. aeruginosa**
- **Ticarcilline TICARPEN®** : salifié (attention apport de Na), ut en perfu



○ **Uréido-pénicillines :**

- Inactivées par les pénicillinases
- Elles ont une activité plus large que celui des carboxypénicillines, englobant *Klebsiella*, l'entérocoque, les anaérobies (Actinomyces, Bacteroides fragilis, Clostridium)
- **Mezlocilline BAYPEN®**
- **Pipéracilline** (+ IBL : Tazobactam) **TAZOCILLINE®** : en milieu hospi, pour infections à bacilles G-

○ **Amidinopénicillines :** cf plus loin

- Elles sont essentiellement actives sur entérobactéries mais elle n'auront pas d'action sur les Cocci, *Pseudomonas*, anaérobies.
- **Pivmecillinam SELEXID®**

Bactéries	Benzyl-pénicillines	Pénicillinases résistantes	Amino-pénicillines	Carboxy-, uréido-pénicillines	Amidino-pénicillines
Streptocoques	++	++	++	+	-
Staphylocoques pénicillinases +	-	+	-	-	-
Neisseria	+	-	+/-	+	-
Entérocoques	+/-	-	+	+/-	-
Entérobactéries Gram -	-	-	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	++	-
Anaérobies	+	+/-	+	+	-

### 3. Pharmacocinétique :

- Résorption :



- **Pénicilline G** : cette molécule n'est pas administrable PO car est hydrolysée rapidement à pH acide.
  - Administration IM: surtout avec les formes LP (Péni G dans le traitement de la syphilis; cependant, ce type d'injection est douloureux et ne permet l'administration que d'une dose limitée)
  - Administration IV : IV lente (3-5mn) ou perfusion courte (30mn).
- **Pénicilline V** : biodisponibilité orale de 50%
- **Pénicillines M** : biodisponibilité orale faible influencée par les repas (Cloxa = 50% > Oxa = 33%)
- **Pénicillines A** : elles sont sujettes à variation dans leur résorption en fonction de l'alimentation, mais sont administrables PO. En revanche l'amoxicilline possède une biodisponibilité orale proche de celle obtenue par voie parentérale.
- **Carboxypénicillines et Uréido-pénicillines** : aucune de ces molécules n'est disponible PO. Ces deux molécules ont une résorption biliaire importante.
- **Distribution** : bonne dans la plupart des tissus
  - **La pénicilline G** : bonne diffusion dans les liquides extracellulaires (sang, ascite, liquide péricardique, urines) et au niveau de la peau (intérêt dans les infections à streptocoque A). La diffusion dans les méninges et le LCR est bonne surtout en cas d'inflammation. La molécule passe dans le lait maternel et au niveau de la barrière placentaire (intérêt dans la syphilis materno-foetale).
  - **Les taux sériques** : augmentent rapidement mais baissent très vite, d'où la nécessité de répéter les injections. Après injection IM ou IV, le pic est atteint en 15-30mn.
  - **Les taux dans le LCR** : sont équivalents à 1/10 des taux sériques: ces taux sont souvent suffisants pour traiter par de fortes doses IV, une méningite à pneumocoque sensible ou à méningocoque sensible. (Amox et Mezlocilline diffusent +++)
  - **Amoxicilline** : caractérisée par une bonne diffusion au niveau des méninges (supérieure à celle de la pénicilline G) et au niveau pulmonaire.
  - **Carboxy et uréido-pénicillines** : très bonne diffusion osseuse, méningée et pulmonaire.
- **Fixation protéique** :
  - Elle est variable selon les molécules. Plutôt faible en général (20-30%)
  - Péni G : 40-65% ; Amoxicilline: 15-20%
  - Ticarcilline (carboxypénicilline) : 45%, Pipéracilline (uréidopénicilline) : 15-20%
  - Groupe 2 ou M : > 95% car très lipophiles
- **Métabolisation** :
  - Produits peu métabolisés (donc peu de métabolites !)
  - Groupe 2 : bcp plus métabolisés (40% transfo en ac. Pénicilloïque) et 80% de métabolites
- **Élimination** :
  - Se fait essentiellement par voie rénale, majoritairement sous forme inchangée.
  - Important : cette propriété permet l'utilisation de ces molécules dans le cas des infections urinaires.
  - **L'élimination rénale** est divisée en deux cinétiques :
    - **élimination tubulaire active** par l'intermédiaire de transporteurs (90%). L'élimination tubulaire active peut-être inhibée par utilisation de molécules spécifiques (probenécide-Bénémid®), ce qui permet de retarder l'élimination de ces antibiotiques.
    - élimination par **filtration glomérulaire** (10%).
  - Il existe aussi **une élimination avec transformation digestive** :

- Pivampicilline et Bacampicilline. Ces deux molécules subissent une transformation qui entraîne la libération de l'ampicilline, molécule active.
  - Carboxy et uréido-pénicillines : présentent une élimination urinaire importante et sous forme active ainsi qu'un cycle entéro-hépatique. Ceci a pour avantage de permettre un emploi efficace de ces molécules dans les indications urinaires (infections basses ou hautes) et dans les infections digestives et particulièrement biliaires.
- t<sub>1/2</sub> :
    - globalement, la demi-vie des bêta-lactamines est courte : 0,5-1,5 heures
    - Ce qui oblige à répéter les administrations au cours de la journée (3 à 6 fois par jour)

## 4. Indications :

- Pénicillines G et V :
  - Endocardites à SAMS non sécréteurs de pénicillinases
  - Infections à Streptocoques : endocardites, otites, érysipèle, scarlatine
  - Angines bactériennes β Hémolysantes à Streptococcus (ttt de référence : Pénicilline V ORACILLINE®).
  - Septicémies et méningites à listéria monocytogenes.
  - Syphilis : ut des sels de bases organiques EXTENCILLINE®
  - Diphtérie
  - Gangrènes gazeuses
  - Prévention des rechutes de RAA
  - Listériose, maladie de Lyme, leptospirose
- Pénicilline M :
  - Efficacité sur les germes producteurs de pénicillinases → Infections graves à SAMS
  - Infections cutanées non compliquées à SAMS
  - Infections urinaires et bronchopulmo
  - En ATB-prophylaxie des infections ostéo-articulaires dans les chirurgies orthopédiques et en neurochirurgie
- Pénicillines A ou Aminopénicillines :
  - Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures : ORL, pneumopathies aiguës, surinfection bronchique
  - Infections urinaires à bacille GRAM-
  - Infections biliaires, hépatiques, urogénitales...
  - Eradication de *Helicobacter Pylori*
  - Méningites à N.méningitidis et S.Pneumoniae sensibles à la pénicilline
  - Maladie de Lyme (due à un tique), pasteurelloses, Listeria,
- Carboxy & ureidopénicillines ou Pénicillines antipyocianiques :
  - Leur usage est strictement hospitalier. Elles sont utilisées pour les bactéries résistantes à l'ampicilline. Voie parentérale
  - Infections graves à bacilles GRAM- dont *Pseudomonas aeruginosas*.
  - Infections abdominales, urogénitales, pelviennes (où flore commensale imp)
  - Septicémies, endocardites.
  - Syndrome méningé

- Infections nosocomiales à germes multi-résistants (tjs assoc d'ATB : notamment synergie avec aminosides)
- **Amidinopénicillines : Pivmécillinam SELEXID®**
  - Elles sont peu actives sur les germes G+, leur efficacité est centrée sur les bacilles G- et les entérobactéries en particulier ( E.Coli et Proteus ).

### 4.2 Antibioprophylaxie :

Elle peut être assurée par les pénicillines :

- **Chirurgie digestive :** emploi des uréido-pénicillines + tazobactam (Tazocilline®). L'intérêt de cette association réside dans son activité sur la majorité des germes de cette niche écologique (entérobactéries des groupes I, II, III) et également sur les bactéries anaérobies
- **Gynécologie-obstétrique :** ampicilline, amoxicilline : notamment lors d'accouchement de femmes porteuses de *Streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B. L'emploi de ces molécules se fait au moment du travail.
- **Chirurgie cardio-vasculaire et osseuse :** pénicillines A et M. Leur emploi est surtout destiné à prévenir les infections engendrées par les entérobactéries et les staphylocoques dits « communautaires » (par opposition aux « nosocomiaux »).
- **Chirurgie dentaire :** amoxicilline, ampicilline (prophylaxie de l'endocardite)

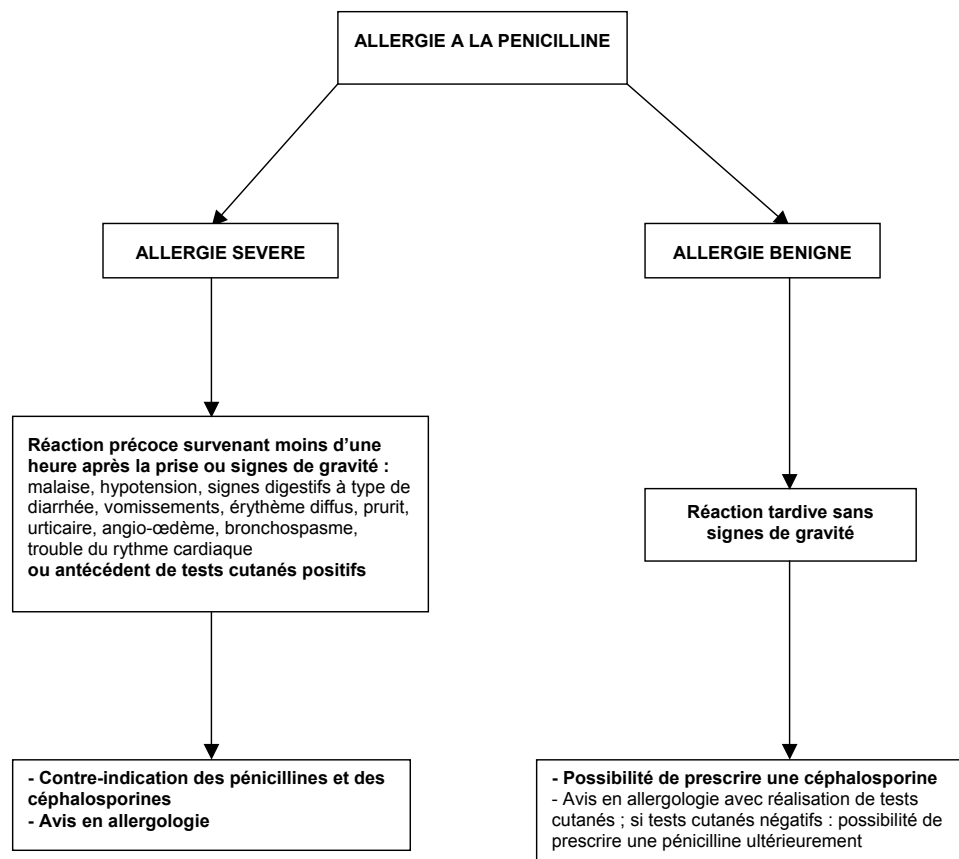
## 5 Effets indésirables :

Ces antibiotiques sont **très peu toxiques** même à forte dose. (15-20 g/j)

Les effets secondaires peuvent être croisés avec les molécules de la famille des céphalosporines.

### 5.1 Manifestations allergiques :

- **Allergies à la Pénicilline ou aux B-L en général :**
  - **Réactions immédiates :**
    - Dans les minutes qui suivent l'administration
    - De type anaphylactique, sont liées à la production d'IgE
    - Manifestations : érythème, urticaire, rhinite, bronchospasme, choc
  - **Réactions accélérées :**
    - Dans les heures qui suivent l'administration (1-72h)
    - Dues à la production d'IgG et d'IgE (circulation de complexes et activation du complément)
    - Produisent des effets du même type que les réactions précoces, ne conduisent pas au choc
    - Peuvent se manifester par un œdème laryngé
  - **Réactions tardives :**
    - Plus de 72h après l'administration (7-10 jours)
    - Dues à la production d'IgM et IgG
    - Manifestations : le plus souvent une éruption cutanée morbiliforme ; rarement néphrite interstitielle



**Figure 1 : Allergie à la pénicilline**

### ALLERGIE A LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90% des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêta-lactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ? Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés, et le test de provocation sous surveillance hospitalière.

#### Quelles sont les questions à poser à l'interrogatoire devant toute suspicion d'allergie à la pénicilline ?

Il faut au minimum connaître : la durée entre la prise et l'apparition des symptômes (recherche notamment d'une réaction immédiate dans l'heure suivant la dernière prise), les caractéristiques des manifestations cliniques (recherche notamment de signes évocateurs d'anaphylaxie : malaise, hypotension, signes digestifs à type de diarrhée, vomissements, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme, trouble du rythme cardiaque..., recherche de réactions cutanées graves telles que décollement cutané, atteintes muqueuses, atteintes multi-organes), les autres médicaments prescrits de façon concomitante avec l'historique de l'administration (prise au long cours, prescription récente en même temps que l'antibiotique...), l'évolution à l'arrêt de l'antibiotique (guérison à l'arrêt lors d'allergie véritable), l'existence d'une nouvelle prise (après ou avant la réaction) d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline, une céphalosporine et si oui quelle en a été le résultat ?, la raison de la prescription d'antibiotique (afin de savoir si les manifestations cliniques ne sont pas liées à la maladie elle-même, exemple : éruption sous amoxicilline lors d'une angine à EBV, infection à mycoplasme), l'âge de survenue.

#### Quels sont les signes en faveur d'une allergie IgE dépendante aux pénicillines ?

- Antécédent de prise de la même molécule sans problème,
- Une réaction immédiate, survenant moins d'1 heure après la nouvelle prise,
- L'association à des signes d'anaphylaxie avec urticaire et/ou un angio-œdème.

Il existe une contre indication à la prescription de pénicillines dont l'amoxicilline chez ces patients. Une consultation en allergologie est recommandée.

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes.

#### Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

- La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (7 à 8 jours) associant amoxicilline et acide clavulanique.

L'examen attentif du carnet de santé met souvent en évidence des prises ultérieures de pénicilline qui ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable. Toutefois, rarement de vraies allergies de type IV peuvent s'exprimer ainsi.

#### Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou cliniquement anaphylactique sont les « prick tests » et les tests intradermiques à lecture immédiate. Ils ne sont validés que pour les pénicillines. Ces tests ont une bonne valeur prédictive surtout s'ils sont positifs. Dans une étude récente, sur 290 patients, la sensibilité de ces tests étaient de 70% avec une spécificité de 97% en utilisant quatre déterminants antigéniques. Leur pratique et interprétation répondent à des recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie. Tout test cutané à lecture immédiate positif fait dans les règles de l'art, même si la réaction initiale était peu intense, est une contre-indication à la réintroduction de la molécule. Les tests cutanés aux céphalosporines ne sont utiles que vis-à-vis du même composé testé (ils ne sont pas interprétables d'une molécule à l'autre).

#### Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine (figure 1)

Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10%), et encore moins importante pour les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations que pour celles de 1<sup>ère</sup> génération.

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine. Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contre-indiquer en ambulatoire cette classe d'antibiotique en cas d'allergie sévère à la pénicilline (et/ou s'il existe des tests cutanés positifs pour les pénicillines). Dans tous les autres cas et notamment, lors d'allergie à la pénicilline sans signe de gravité, la prescription de céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération peut être proposée.

- Allergie à la procaine pour les administrations de formes à libération prolongée.
- Cas particuliers des molécules des la famille des pénicillines A : ampicilline, amoxicilline ..
  - Ces molécules peuvent donner des manifestations allergiques cutanées ou intra-buccales dans le cas de traitement de la mononucléose infectieuse.
  - IMPORTANT: toute suspicion de MNI (angine, ganglions, fièvre), doit être contrôlée par un MNI test avant la prescription de pénicilline A.

## 5.2 Troubles neurologiques :

Ces troubles, se manifestant essentiellement à titre de convulsions (crises convulsives) peut survenir lors d'injections intrathécales ou lors d'administration de très fortes doses pour le traitement d'infections sévères.

## 5.3 Troubles digestifs :

- Nausées, vomissements, diarrhées bénignes
- Exceptionnellement : colite pseudo-membraneuse → développement de *Clostridium difficile* par destruction de la flore endogène. Se manifeste par des selles sanguinolentes et mucus.

## 5.4 Troubles hépatiques : transitoire

- augmentation des transaminases
- augmentation des PAL (rare)

## 5.5 Troubles hématologiques : Anémie, leucopénie et thrombocytopénie transitoires

## 5.6 Autres :

- Non tératogènes mais passent la BP.
- Hypokaliémie avec alcalose métabolique pour les carboxy et ureido pénicillines
- Apport de sodium : ticarcilline: risque de surcharge sodée chez l'insuffisant cardiaque
- Troubles rénaux : survenue de tubulopathies interstitielles (Méticilline surtout)

## 6 Intéactions médicamenteuses :

### 6.1 Assoc bénéfiques :

- Synergie en bactéricidie avec l'acide fusidique mais surtout avec les **Aminosides**
- Synergie due à une modification de cinétique avec le **probénécide** qui permet une diminution de la réabsorption tubulaire et donc un allongement de la demi-vie

### 6.2 Intéactions négatives : Absence de contre-indications absolues

- L'administration conjuguée avec des ATB bactériostatiques doit être évitée : cyclines, chloramphénicol, sulfamides
- Méthotrexate : on a augmentation du taux sanguin de méthotrexate
- Allopurinol ZYLORIC : caractère allergisant lui aussi.
- Augmentation de l'effet des anticoagulants.

### 6.3 Intéactions physico-chimiques :

- Ne pas mélanger avec d'autres médics dans la même seringue (même ATB)
- Ne pas mélanger avec des solvants de perfusion dt le pH est inférieur à 5,5 ou supérieur à 8

## 7 Contre-indications :

Peu nombreuses

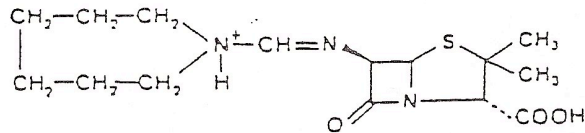
- Hypersensibilité : allergie aux beta-lactamines
- Pénicillines M chez la femme enceinte et le nouveau-né (risque d'ictère nucléaire) : oxacilline, cloxacilline

- Pénicillines A : mononucléose infectieuse (réaction cutanée), Infection à CMV, leucémie lymphoïde chronique, traitement par l'allopurinol
  
- **Précautions d'emploi : IR sévère.** Il est nécessaire de pratiquer :
  - Une adaptation des poso en fonction de la clairance
  - Syphilis : les injections de Péni G doivent être faites à doses progressives pour éviter une réaction de Pirck-Herxheimer. Elle se traduit par un choc du à la libération d'endotoxines lors de la lyse des tréponèmes
  - Contrôle de l'apport sodique et/ou potassique de chaque molécule

# Amidinopénicillines

- **Structure :**

- Composé dérivant de l'anidine
- Noyau pénème : dérivé de l'acide-β-aminopénicillanique
- Chaîne latérale : cycle à 7 atomes (perhydroazépine) et liaison amidino



Mecillinam

- **Produit : Pivmecillinam SELEXID®**

- Pro-médic qui libère le Mécillinam (hydrolyse de la chaîne latérale par les estérases hépatiques)

- **Cinétique :**

- Utilisation PO
- Distribution ++ dans le foie et la bile
- Élimination mixte : rein +++ et bile +

- **Indications :**

- Infections urinaires à germes sensibles
- Infections biliaires
- Elles sont essentiellement actives sur les entérobactéries mais elles n'auront pas d'action sur les Cocci, *Pseudomonas*, anaérobies.

- **CI :** idem pénicillines



## Inhibiteurs des $\beta$ - lactamases

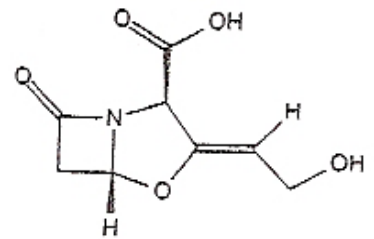
**Substrats suicides** des  $\beta$  lactamases : on a une **inhibition compétitive et irréversible.**

### 1. Structure :

- Ils sont composés d'un noyau bêta-lactame mais sont dépourvus d'activité antibactérienne propre
- Dérivent du noyau Oxapénème

### 2. Acide clavulanique :

- Produit naturel obtenu par *Streptomyces clavuligerus*.
- Pas de propriétés antibiotiques aux doses thérapeutiques.
- Protège l'ATB de l'action hydrolytique (ouverture du noyau lactame par ces protéases à sérine) des  $\beta$  lactamases par formation d'une liaison covalente ester
- L'activité de la B-L associée est ainsi renforcée  $\rightarrow$  Amoxicilline efficace contre *E. coli*, *H. influenzae* et SAMS.



### • Produits :

- **Acide clavulanique + amoxicilline = AUGMENTIN<sup>®</sup>, CIBLOR<sup>®</sup>.**
- **Acide clavulanique + Ticarcilline = CLAVENTIN<sup>®</sup>**

### • Indications : AUGMENTIN<sup>®</sup>

- Utilisé en 2<sup>ème</sup> intention dans : Angines, sinusites récidivantes, otites de l'adulte et de l'enfant
- Utilisé en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients à risques (vieux, diabétiques...) dans :
  - Infections urinaires
  - Infections bronchopulmo
  - Bronchopneumopathie chronique

### • Indications CLAVENTIN<sup>®</sup> :

- Usage hospitalier
- Ttt des infections à germes fortement producteurs de b-lactamases (Staph et entérobactéries)

### 3 Sulbactam : + Ampicilline : UNACIM<sup>®</sup>

### 4 Tazobactam : + Pipéracilline : TAZOCILLINE<sup>®</sup>

Utilisé dans : les infections respiratoires, urinaires graves, intra-abdominales.

# Carbapénèmes (ou Thiénamycines)

- Intérêts :
  - Spectre très large
  - Diffusent très rapidement dans les cellules bactériennes
  - Grande stabilité vis à vis des B-lactamases
  - Forte affinité pour les cibles bactériennes (PLP2) → lyse rapide = **rapidement bactéricide**
  - Effet post-antibiotique important
  - activité peu affectée par l'effet inoculum
  - bactéricidie concentration-dépendante
  - peu de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines

On a 3 produits :

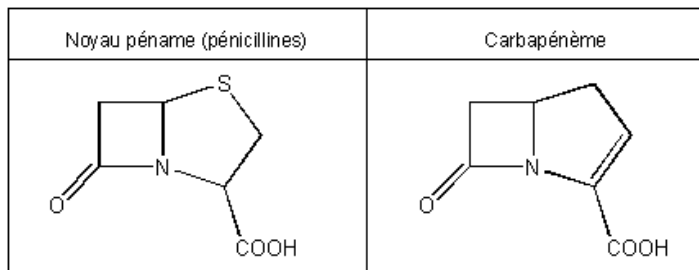
- **Imipénème TIENAM®**
- **Méropénème MERONEM®**
- **Ertapénème INVANZ®**

Ils ont un usage **exclusivement hospitalier**

## 1 Relation structure-activité :

Noyau carbapénème

Produits par *Streptomyces Cattlya* qui donne la **Thiénamycine** (spectre très large).



- Imipénèm (+ Cilastatine) TIENAM® :

Ou N-formimidoyl-Thiénamycine

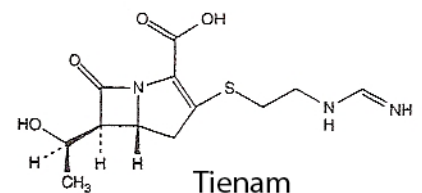
La chaîne latérale du cycle  $\beta$ -lactame confère à l'imipénem une résistance vis à vis de la très grande majorité des  $\beta$ -lactamases : pénicilinasés, céphalosporinasés bas niveau, Bêta-lactamases à spectre étendus. En revanche, c'est un inducteur de céphalosporinase, sans conséquence clinique.

La chaîne thioalcoyle de cette molécule lui permet de posséder une activité vis à vis de *Pseudomonas aeruginosa*.

- Ertapénèm INVANZ® :

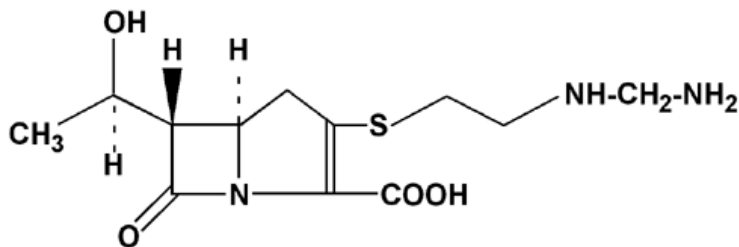
L'ertapenem a un spectre d'activité plus étroit que l'imipenem et le meropenem. Les principales différences de spectre sont les suivantes :

- Enterobacteriaceae : ertapenem plus actif in vitro que l'imipenem; activité semblable au meropenem
- *P. aeruginosa* : peu ou pas d'activité (contrairement à l'imipenem et au meropenem)
- Acinetobacter : peu ou pas d'activité (contrairement à l'imipenem et au meropenem)



- Bactéries Gram (+) : ertapenem également actif, mais moins que l'imipenem
- Pneumocoques hautement résistants à la pénicilline : ertapenem peu actif

### 1.1 Structure générale :



#### Thiénamycine

- Atome d'azote.
- Fonction acides carboxylique : formation de sels.
- Chaîne thioéthylamine : forte activité pour les cibles bactériennes : pyocyanique ++
- Chaîne hydroxyéthyl : gêne stérique pour les  $\beta$  lactamases.

**Rmq :** L'imipénem n'a pas de groupement R1 : il est métabolisé par une **déhydropeptidase rénale**. Cette dégradation présente 2 inconvénients majeurs : tout d'abord, elle inactive l'antibiotique à plus de 60%; ensuite, elle donne naissance à des produits néphrotoxiques. Pour ces raisons, l'imipenem n'est jamais administré **seul mais associé à un inhibiteur de la déhydropeptidase, la cilastatine**.

### 1.2 Intérêts de la structure des carbapénèmes :

- La diffusion tissulaire est augmentée.
- Spectre très large.
- La stabilité vis-à-vis des  $\beta$  lactamases est augmentée.
- Forte affinité pour les cibles : PLP2.
- C'est le produit avec l'effet post antibiotique le plus important.

## 2 Spectre d'activité :

Ainsi, de manière naturelle, l'imipénem possède une activité antibactérienne très large et touche quasiment toutes les espèces bactériennes possédant une paroi (Gram + et - dont anaérobies).

- Résistance naturelle :
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
  - *Burkholderia cepacia*
- Résistance acquise :
  - *P. aeruginosa* imperméable à l'IMP par perte de la porine D2
  - *P. aeruginosa* sécréteur de carbapénémase.
  - Staphylocoques résistants à la méticilline

C'est le plus large spectre des Beta-lactamines, actif sur toutes les bactéries sauf les Bacilles Tuberculeux et les *Staphylocoques* multirésistants.

- **Cocci à Gram positif :**
  - excellente activité contre les streptocoques et les pneumocoques, et les souches de staphylocoques sensibles à la méticilline,
  - les SARM sont résistants
- **Bactéries aérobies à Gram positif :**
  - activité contre *Listeria monocytogenes*,
  - activité contre les corynébactéries (sauf *C. jeikeium*).
- **Bactéries anaérobies :** activité contre presque toutes les espèces, sauf *C. difficile*
- **Bactéries aérobies à Gram négatif :**
  - activité contre les entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases (cependant CMI médiocres contre *Proteus* spp.),
  - activité contre les *Neisseriaceae* et *Pasteurella multocida*,
  - activité contre *P. aeruginosa*

### **IMPORTANT :**

Du fait du risque d'acquisition rapide d'une résistance à l'IMP chez le bacille pyocyanique, la monothérapie sur ce germe à base d'IMP est très fortement déconseillée. Une association avec des quinolones (ciprofloxacine, Ciflox®) ou des aminosides (tobramycine, amikacine) est conseillée.

L'ertapenem a été approuvé par la FDA pour le traitement des infections compliquées intraabdominales, des voies urinaires, de la peau et de ses annexes, des infections pelviennes aiguës et des pneumonies acquises en communauté.

## **3 Mécanismes de résistance :**

- Perte de certaines porines : exemple de la porine D2 chez le bacille pyocyanique.
- Imperméabilité de paroi par un mécanisme autre : *Burkholderia cepacia*
- Carbapénémases : *Stenotrophomonas maltophilia*, (enzymes L1 et L2 inductibles par la composition du milieu en ions zinc notamment).
- Carbapénémases (métallo-enzymes) de **type VIM** : initialement décrites en Asie du Sud-Est, ces enzymes ont été d'abord décrites chez *P. aeruginosa* et viennent d'être détectées en France chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à l'IMP.

## **4 Pharmacocinétique :**

- Utilisation hospitalière majoritairement en perfu veineuse. Car l'absorption est quasi nulle (par hydrolyse gastrique)
- **Liaison aux pp :** Imipénèm peu lié (20-25%) mais Ertapénèm > 90%
- **Diffusent bien** dans l'organisme mais passent mal le LCR (good car assez irritants pour le SNC)
- **ATB à t1/2 courte :** Imipénèm 1h → admi 3 fois/j ; Ertapénèm 4h → 1 inj/j ok
- **Très peu métabolisés au niveau du foie mais bcp plus au niveau rénal :**
  - D-hydropeptidases qui ouvrent le noyau lactame (imipenem ++)
  - Métabolites avec une certaine **néphrotoxicité**
  - Donc nécessité d'ajouter un inhibiteur de la D-hydro-peptidase : Cilastatine
  - Ertapeneme peut être utilisé seul car il est faiblement dosé.
- **Élimination rénale :**
  - Imipenem : sous forme inchangée +++
  - Les autres : 50% inchangés/50% métabolisés

## 5 Indications :

Les Carbapénèmes vont être indiqués dans les infections graves en milieu hospitalier : infections documentées.

- infections intra-abdominales compliquées
  - pneumonies nosocomiales ++
  - neutropénie fébrile
  - sepsis nosocomial
  - infections sévères de la peau et des tissus mous
  - infections urinaires compliquées
  - infections gynécologiques compliquées
  - infections polymicrobiennes nosocomiales
  - méningites (méropénem)
- Ertapénèm :
    - AMM pour le pied diabétique
    - AMM en chimioprophylaxie de la chirurgie colo-rectale
  - Imipénèm :
    - Septicémies
    - Endocardites
    - Infections ostéo-articulaires

**Note :** si infection grave et que l'on a pas le temps de faire un ATBgramme : **TIENAM® + VANCOCIN®** pour une couverture complète. (la Vanco couvre les Staph méti-R)

**Note :** Pour le traitement de *P. aeruginosa* : toujours en bithérapie avec des aminosides  
Si *P. aeruginosa* suspecté ou prouvé : pas de carbapénème en 1° intention même en association avec un aminoside

## 6 Effets indésirables :

Ces ATB sont mal tolérés.

- Allergisants : réactions croisées avec les pénicillines (50%)
- Troubles digestifs pouvant aller jusqu'à la colite pseudomembraneuse, nausées et vomissements.
- Phlébite.
- Troubles neurologiques et psychiatriques pour Imipénèm (même à dose thérapeutique) : convulsions, états confusionnels, hallu...
- Troubles hépatiques (augmentation des TA)
- Troubles rénaux : insuffisance rénale aigue.

## 7 Contre indications :

- Hypersensibilité
- insuffisance rénale sévère
- grossesse et allaitement à éviter par manque de données cliniques, sauf si le bénéfice maternel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

# Monobactames

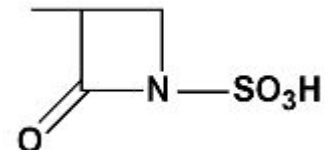
Molécule proche de la Ceftazidime présentant l'avantage de ne pas donner d'allergie croisée avec les autres B-L

## Caractéristiques :

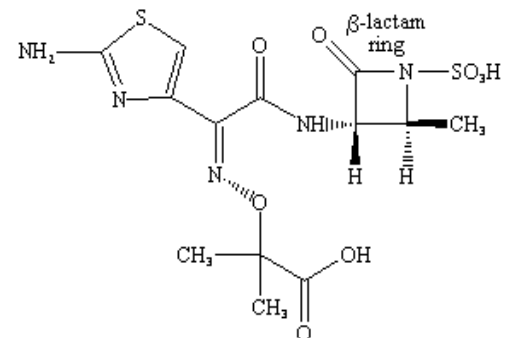
- Spectre étroit : strictement bactéries Gram - aérobies
- Effet bactéricide
- Bactéricidie de type « temps-dépendant »
- Effet inoculum marqué
- Effet post-antibiotique faible
- Induit peu les bêta-lactamases (aucune sensibilité face aux pénicillinases et peu face aux céphalosporinases)
- actif surtout sur la PLP 3
- absence d'effet allergisant

## 1. Structure :

- Structure mono-lactame → noyau azétidine-2-one
- Ce sont des ATB de structure très simple : uniquement constitués par le cycle β-lactame substitué
- Ce sont des acides sulfoniques



- 1 seul composé : **Aztréonam AZACTAM®**
  - o chaîne latérale de C3G : noyau aminothiazole
  - o en 2 : gpmt méthyl → augmente la stabilité vav des β-lactamases
  - o fonction éther d'oxyme modifiée par le substituant de la Ceftazidime : activité anti-pyocyanique augmentée
  - o actif uniquement sur les germes G- : entérobactéries, Haemophilus, Pseudomonas (comme C3G)



## 2. Spectre antibactérien :

- **Actif sur :** toutes les bactéries à Gram NEGATIF, y compris ceux qui sécrètent des pénicillinases ou des céphalosporinases à bas niveau
- **Espèces inconstamment sensibles :** Acinetobacter, Bordetella, Branhamella
- **Espèces résistantes :** Gram POSITIFS, anaérobies

## 3. Pharmacocinétique :

- Non résorbé par la muqueuse digestive
- Utilisation parentérale uniquement : IM ou IV
- Diffusion dans la plupart des tissus (cœur, rein, foie, prostate, poumons)
- Ne passe pratiquement pas la BHE
- Faible métabolisation : 90% retrouvés inchangés dans les urines
- Elimination rénale. (+ un peu dans la bile)
- Demi-vie : < 2h
- Poso usuelle : 2-3 g/24h

**4. Indications :** produit hospitalier

- Infection graves à Bacilles G- surtout entérobactéries et *P.aeruginosa*.
  - Infections urinaires graves, prostatites aigues
  - Urétrite gonococcique
  - Septicémies
  - Infections pulmonaires
  - Infections intra-abdominales et gynéco-obstétricales. (attention : flore multiple donc tjs en assoc)
- activité comparable aux C3G (mais si germe résistant aux C3G svt résistant aussi à l'Aztréonam)

**5. Effets secondaires :**

- Caractère allergisant
- Douleur au point d'injection
- Troubles digestifs
- Troubles hématologiques svt transitoires : thrombopénies, chute de prothrombine
- Troubles hépatiques : augmentation des transaminases

# Céphalosporines

Produites par hémisynthèse à partir de la céphalosporine G : produit naturel par *Cephalosporium acremonium*.

Dans cette famille, on distingue :

- **les céphalosporines à proprement parler** : C1G, C2G, C3G et C4G
- **les céphamycines** : elles sont isolées initialement d'un champignon différent (*Streptomyces lactamdurans*) et sont caractérisées par la présence d'un radical méthoxy en a sur le noyau céphem assurant une résistance aux pénicillines (y compris BLSE).
- **les oxacéphèmes** : un seul représentant, le Latamoxef ou MOXALACTAM. Cette molécule présente une grande résistance à la dégradation enzymatique grâce à une analogie structurale avec les clavames et les céphamycines. De plus, elle pénètre mieux dans les BGN par une porine particulière, non utilisée par les autres molécules.

- Comparaison Pénicillines naturelles / Céphalosporines :

Les céphalosporines sont **moins sensibles à l'hydrolyse que les pénicillines** et sont de ce fait souvent actives vis à vis des germes pour lesquels les pénicillines ne le sont pas.

Pénicillines : spectre ATB étroit ( G- ) et activité intense.

Céphalosporines : spectre ATB large ( G- & G+ ) avec faible intensité d'action.

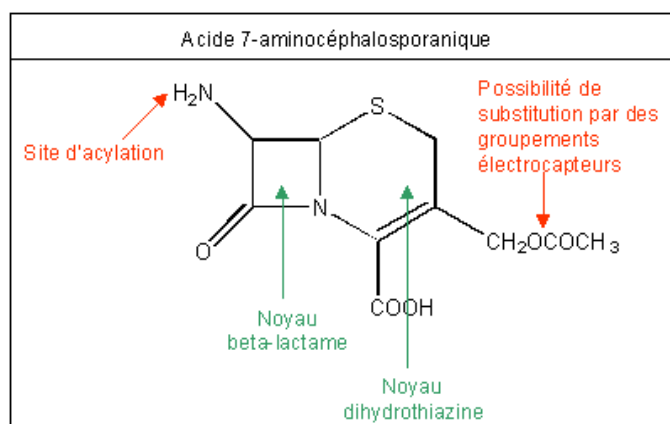
- Caractéristiques :

- Effet **bactéricide** sauf vis-à-vis des entérocoques
- Bactéricidie de type « **temps-dépendant** »
- Effet inoculum marqué
- Effet post-antibiotique faible
- Activité anti Gram + moins bonne que les pénicillines
- Résistance de :
  - Enterocoques
  - Listeria
  - SARM
  - Legionnelle
- Augmentation de l'activité sur les BGN avec les générations

## 1 Structure générale :

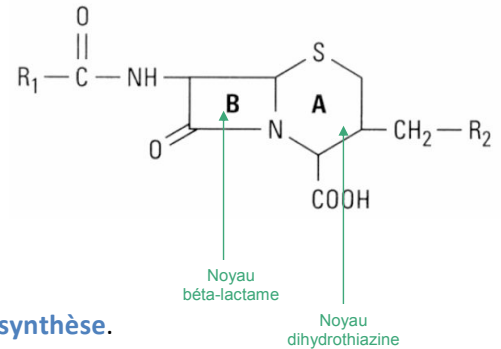
Les céphalosporines ont pour structure de base le **noyau CEPHEME** ou : **acide 7-aminocéphalosporanique**.

1. Atome de soufre.
2. Rien.
3. Site de substitution supplémentaire absent chez les pénicillines : -CH<sub>2</sub>-R'
4. Fonction carboxylique.





## V-24 BETA LACTAMES



5. Atome d'azote.
6. Hydrogène en dessous du plan.
7. Fonction aminée au dessus du plan avec un 2<sup>ème</sup> site de substitution

R' = **Acide 7 amino céphalosporinique**.

Les nouvelles céphalosporines ne peuvent être obtenues que par **hémi-synthèse**.

## 2 Classification et relation structure activité :

### 2.1 Relation structure-activité :

- **Chaîne latérale en R1** : conditionne l'activité antibactérienne.
  - résistance aux bêta-lactamases : plus le radical R1 est encombrant, plus ce radical est résistant à l'hydrolyse enzymatique.
  - EX: radical méthoxy-imino (céfotaxime) ou groupe volumineux de la céfopérazone.
- **Chaîne en R2** : elle détermine essentiellement les propriétés pharmacocinétiques de la molécule, mais peut également modifier l'activité antibactérienne.
  - atome de Cl- en C3 (R2) : augmente l'activité antimicrobienne.
  - Radical vinyl en C3 : permet à la molécule de résister à l'hydrolyse acide de l'estomac tout en conservant une activité antibactérienne (ex le céfixime).
- **Chaîne OCH3 en C7** : protège le groupe bêta-lactame de l'hydrolyse des pénicillines (y compris BLSE) et définit le groupe des Céphamycines (Céfoxitine, Céfotétan).
- **Noyau β Lactame** :
  - Indispensable à l'activité ATB (inh. la synthèse de la paroi bactérienne).
  - Faible stabilité par rapport aux bases (qui dégradent le noyau) et aux β lactamases (qui hydrolysent les noyaux et entraînent une ouverture de celui-ci).
- **Fonction carboxylique** :
  - Formation de sels de Na (parentérale).
  - Formation d'esters lorsque le composé est mal résorbé par la muqueuse digestive.

### 2.2 Classification : cf feuilles structure

- **1<sup>ère</sup> génération** :
  - **Cefalexine KEFORAL®** PO → On a un noyau pyridine plus polaire.
  - **Cefaclor ALFATIL®** PO → On a la chaîne latérale de l'ampicilline ce qui permet d'avoir une action *per os*.
  - **Céfaloine CEFALOTINE®** (uniquement hospitalier et en injectable)
  - **Céfazoline CEFAZOLINE®** (uniquement hospitalier et en injectable).
  - **Indications** : Cocci GRAM + sauf SARM et sur certains bacilles GRAM- ( E.coli... )
- **2<sup>ème</sup> génération** :
  - **Céfuroxime ZINNAT®** : contient une fonction éther d'oxyde qui va entraîner une résistance aux β lactamases (milieu hospi : parentéral ; officine : pro-médic PO)
  - **Céfoxitine MÉFOXIN®** (uniquement en milieu hospi)
  - **Indications** : spectre élargi vers les GRAM – en particulier : Proteus et Enterobacter, H.influenzae et gonocoques.

- **3<sup>ème</sup> génération :**
  - **Céfotaxime CLAFORAN<sup>®</sup>** : chef de file. On a un noyau aminothiazole qui a une grande affinité pour les cycles bactériens ainsi qu'une fonction oxyme qui procure une résistance aux  $\beta$  lactamases (milieu hospi)
  - **Ceftriaxone ROCEPHINE<sup>®</sup>** : possède un groupement triazine qui permet une durée d'action beaucoup plus grande (hospi + ville : voie parentérale)
  - **Ceftazidime FORTUM<sup>®</sup>** (milieu hospi : parentéral)
  - **Cefixime OROKEN<sup>®</sup>** : possède un groupement vinyl qui permet une bonne résorption *per os*. Ainsi qu'un noyau aminothiazole et une fonction oxyme.
  - **Cefpodoxime proxétyl ORÉLOX<sup>®</sup>** (PO)
  - **Indications** : spectre encore élargis vers les GRAM- : entérobactéries, Haemophilus, Neisseria, Pseudomonas.
  - Les bactéries intracellulaires sont résistantes.
- **4<sup>ème</sup> génération :**
  - **Cefepime AXEPIM<sup>®</sup>** (milieu hospi : parentéral)
  - **Cefpirome CEPROM<sup>®</sup>**
  - Ce sont des céphalosporines à **spectre étendu**.
  - **Indications** : GRAM- (orientées vers les **Pseudomonas** y compris entérobactéries) et GRAM+

### 3 Mécanismes de résistance :

- **Pénicillinases** : certaines pénicillinases acquises sont produites en grande quantité provoquant l'inactivation des C1G (entérobactéries, *B. catarrhalis*)
- **Céphalosporinases** : sont produites de manière naturelle chez les entérobactéries de groupe III et chez *E. coli* (mais non détectable chez une souche sauvage). Ces enzymes peuvent être hyperproduites et entraîner une élévation des CMI.
  - Production à bas niveau entraîne une hydrolyse de :
    - Pénic G, V et A
    - C1G
  - Production à haut niveau entraîne une hydrolyse de :
    - Pénic G, V, A
    - C1G, C2G et C3G
- **Bêta-lactamases à spectre étendu** : entraîne une inactivation de toutes les C1G, C2G et C3G. (ne touchent pas l'imipénèm ni les céphamycines)
- **PLP surnuméraire ou modifiée** : *S. aureus* méti-R, Pneumocoque
- **Imperméabilité** : *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*

### 4 Pharmacocinétique :

- **C1G** :
  - Bonne absorption digestive (> 80/0).
  - Fixation faible aux protéines plasmatiques
  - Métabolisation faible (sauf la céfalotine).
  - Diffusion : bonne et dans de nombreux tissus (poumons, reins, foie...) sauf le LCR (passage BHM faible → non ut dans synd méningés). Passage de la barrière placentaire, dans le lait.
  - Elimination : essentiellement urinaire sous forme inchangée (filtré et sécrété par tubules)

- Toxicité : quasi nulle, sauf allergies.
- **C2G et C3G orales :**
  - la résorption est plus faible que celle des C1G (40-60%)
  - Fixation protéique plus importante que pour les C1G.
  - Diffusion : identique aux C1G.
  - Elimination : variable d'un composé à l'autre. Urinaire sous forme inchangée (20-50%)
  - $T_{1/2}$  = 1-3 heures.
- **C3G :**
  - les C3G « sensu stricto » ne sont pas administrables par voie orale.
  - Diffusion : très bonne dans tous les tissus, y compris le LCR pour les molécules administrées en parentéral (donc ATB indiqués dans les synd méningés à germe sensible)
  - Taux de liaison aux pp en général plutôt faible ( 10-20% ) sauf ROCEPHINE® qui est fortement lié ( > 90% ).
  - Remarque : la ceftriaxone présente une très bonne diffusion dans les voies biliaires, ce qui permet un emploi dans les infections digestives.
  - Métabolisation : très faible par voie hépatique, sauf pour le céfotaxime qui est éliminé à 40% par cette voie.
  - Elimination : essentiellement par voie urinaire sauf pour la Ceftriaxone, éliminée à 40% par voie biliaire.
  - Demi-vie : la plus grande partie des molécules a une  $t_{1/2}$  comprise entre 1 et 3h sauf la ceftriaxone qui a une  $t_{1/2}$  de 8h (mise à profit par une seule injection par jour en voie IM).

### 5 **Indications :**

La posologie moyenne est de 1 à 2 g par jour mais on peut aller jusqu'à 12g par jour.

- **C1G :**
  - Actifs sur les germes responsables **d'infections communautaires**.
  - Infections pulmonaires, ORL, cutanées et urinaires.
  - En général, bien tolérées et efficaces. Mais elles sont de moins en moins utilisées à cause des résistances.
  - On les utilisera comme alternatives à l'Amoxicilline ou en prophylaxie chirurgicale.
  - Céfazoline (utilisation uniquement hospi) : extension d'AMM dans le prophylaxie des infections post-op (cardiaque, neurochir, ortho)
- **C2G et C3G utilisées PO :** ZINNAT, OROKEN, ORELOX
  - Svt utilisées dans les pathos récidivantes
  - Infections ORL (otites, angines, sinusites), pulmonaires, bronchiques chez les patients à risques ++ (vieux, diabétiques)
- **C2G hospitalière :** Céfoxitine :
  - Très stable vav des b-lactamases
  - Utilisée en antibioprophyllaxie quand on redoute une flore mixte aéro-anaérobie : chirurgie digestive, gynéco, uro, stomatologie.

- **C3G :**
  - Composés plus efficaces, avec une stabilité et une activité renforcée contre les germes producteurs.
  - Les C3G orales ont une mauvaise absorption, elles ne seront utilisées que pour les infections ORL
  - Les C3G injectables sont réservées à un usage hospitalier sauf la ROCEPHINE®
  - **C3G de ville :** Ceftriaxone :
    - Infections respiratoires sévères chez les sujets à risque (vieux, ID, alcooliques) à bacille G- multirésistant ou pneumocoque
    - Poussées aiguës de bronchite chronique (si échec Amox)
    - Infections urinaires sévères (pyéloromyélites, prostatites)
    - Otite moyenne aiguë : 2<sup>ème</sup> intention
    - Avant hospitalisation quand suspicion d'un purpura fulminant → risque de septicémie à pneumocoque
  - **C3G hospitalières :** prophylaxie ou curatif +++
    - Infections sévères à bacilles G- souvent multirésistants
    - Infections nosocomiales : Serratia, Klebsiella, pyocyanique...
    - Septicémies
    - Endocardites
    - Syndromes méningés.
    - FORTUM® Ceftazidime : réservé au ttt des infections à pyocyanique multiR
- **C4G :**
  - Céfépime AXEPIM®, Cefpirome CEPRIM®
  - Elles sont réservées à l'usage hospitalier.
  - Activité sur les G- et activité renforcée sur les G+ (Pneumocoque ++)
  - Leur utilisation doit être réservée aux **infections documentés** pour préserver leur efficacité : infections nosocomiales en association avec un aminoside, infections à *P.aeruginosa* en association à un aminoside ou une FQ.
  - Septicémies, infections respi basses, pneumonies sévères

## 6 Effets indésirables :

En général bien tolérés.

- **El majeur : caractère allergisant :**
  - Nécessite l'arrêt du traitement
  - Troubles cutanés ++ : rash cutané, urticaire ou fièvre pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
  - Il existe une allergie croisée avec les pénicillines (5-10%) donc éviter l'assoc
  - Mais rare

### Allergie aux céphalosporines

Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02%). Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Les réactions cutanées à type de rash, exanthème et prurit sont évaluées entre 1 à 3%. A ce jour, il n'existe pas de tests cutanés validés pour les céphalosporines.

Sur un plan pratique, un patient qui a eu une réaction sévère ou précoce à type de rash urticarien, angio-œdème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie, ne doit pas prendre une nouvelle fois une céphalosporine. Le risque de réaction croisée entre les différentes générations de céphalosporine est inconnu. La prescription de pénicilline chez un patient aux antécédents d'allergie sévère aux céphalosporines est possible si les tests cutanés à lecture immédiate pour la pénicilline sont négatifs, ce qui suppose de les avoir réalisés. Pour les réactions dites tardives et bénignes, certains auteurs proposent la prescription d'une pénicilline ou d'une céphalosporine d'une autre génération. Cependant, ces recommandations restent controversées.

- **Troubles digestifs :**
  - Nausées et vomissements : à prendre pendant les repas (même si cela diminue l'absorption), pas matin à jeun
  - Risque de douleurs abdo et de diarrhées bénignes (si atteinte de la flore)
  - Risque de colite pseudomembraneuse (utilisation de métronidazole FLAGYL pour tuer *Clostridium*).
- **Troubles rénaux :** quand C1G associés à des néphrotoxiques (aminosides ou diurétiques de l'anse) → risque d'IR
- **Troubles hématologiques :**
  - Rares
  - Thrombopénie réversible, leucopénie...
- **Troubles hépatiques :** augmentation transitoire et modérée des transaminases et des PAL
- **Autres :**
  - Encéphalopathie, crises convulsives : lorsque de fortes doses sont administrées aux personnes âgées ou chez IR
  - Modification de la flore digestive productrice de vit K DONC si sous AVK → risques hémorragiques !!
  - Douleurs au point d'injection, inflammation des veines
  - Positivité du test de Coombs, interaction avec de nombreux dosages biochimiques basés sur des réactions d'oxydo-réduction

### **7 Interactions :**

- Alcool : effet antabuse
- Augmentation de l'effet des anticoagulants.
- Augmentation de la néphrotoxicité du furosémide.

### **8 Contre-indications :**

- Allergie aux céphalosporines.
- Enfants < 30 mois
- Allergie à la lidocaïne