



**Faculté de médecine d'Annaba
Département de pharmacie
Laboratoire de pharmacologie**

Cours 3^{ème} année

LES BETA-LACTAMINES

**Élaboré par Dr MAKHLOUF
Année universitaire 2019/2020**

LES ANTIBIOTIQUES

ATB = Substances produites par diverses μ -organismes supprimant la croissance d'autres μ -organismes, le terme ATB s'étend à inclure des agents antimicrobiens synthétiques

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

1- définition:

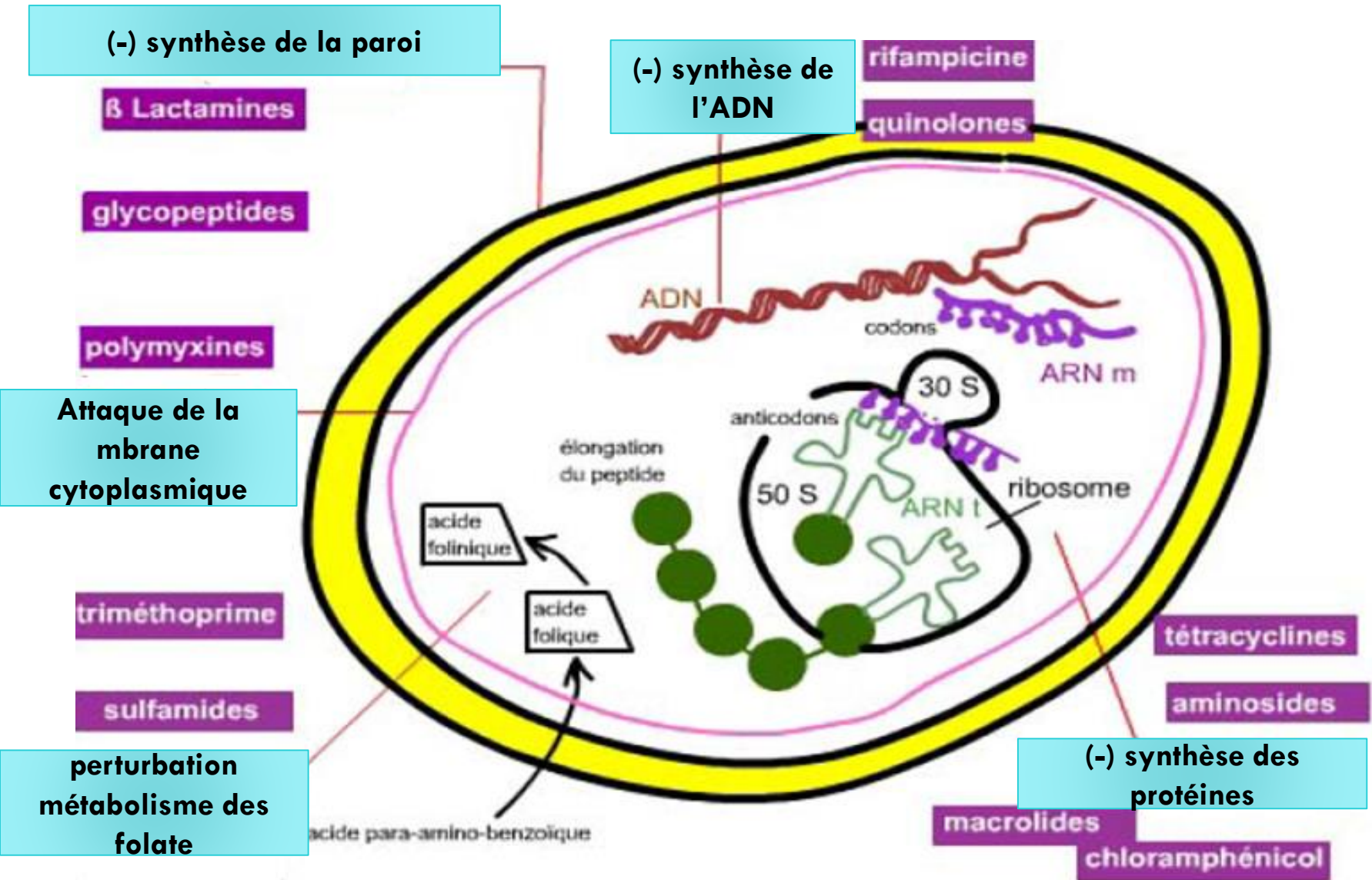
- Substances naturelles ou synthétique
- Perturbant le fonctionnement d'une cible bactérienne
- Propriétés : mécanisme d'action spécifique
 - **bactériostatique**: inhibition de la multiplication bactérienne CMI
 - ou
 - **bactéricide**: destruction des bactéries CMB
- Toxicité modérée permettant l'usage par voie générale
- caractérisés par un spectre d'activité spécifique : nombre d'espèces bactériennes naturellement sensibles

Possible action sur d'autres microorganismes

**≠ des antiseptiques → action non spécifique et inutilisable
par voie générale (toxicité)**

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

2- mécanisme d'action:



GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

3- conditions d'efficacité d'un antibiotique:

- Qu'il diffuse au niveau du foyer infectieux à des concentrations suffisamment élevées sous sa forme active → **pptés pharmacocinétiques**
- Qu'il pénètre dans le germe (porine, diffusion passive, mécanisme actif , désorganisation de la paroi)
- Qu'il ne soit ni **modifié** ni **détruit** (dans l'organisme ou dans la bactérie).
- Qu'il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur ce germe → **spécificité d'action** et **d'interagir avec sa cible d'action**
- Qu'il reste en contact avec sa cible pendant une **durée de temps suffisante** pour lui permettre soit de détruire le germe cible ou d'en arrêter la multiplication.

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

4- Résistance aux antibiotiques:

La capacité d'un microorganisme de résister aux effets des antibiotiques, *on distingue 2 types* :

La résistance naturelle : (chromosomique)

- Toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné: bactéries insensibles au mode d'action de l'antibiotique.
- Elle est chromosomique, rare, stable, spontanée et spécifique à un ATB ou une famille d'ATB.

Les résistances acquises : (chromosomique :mutations, plasmidique)

- Une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes.
- Elles sont fréquentes, non spécifiques, consécutives à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique.

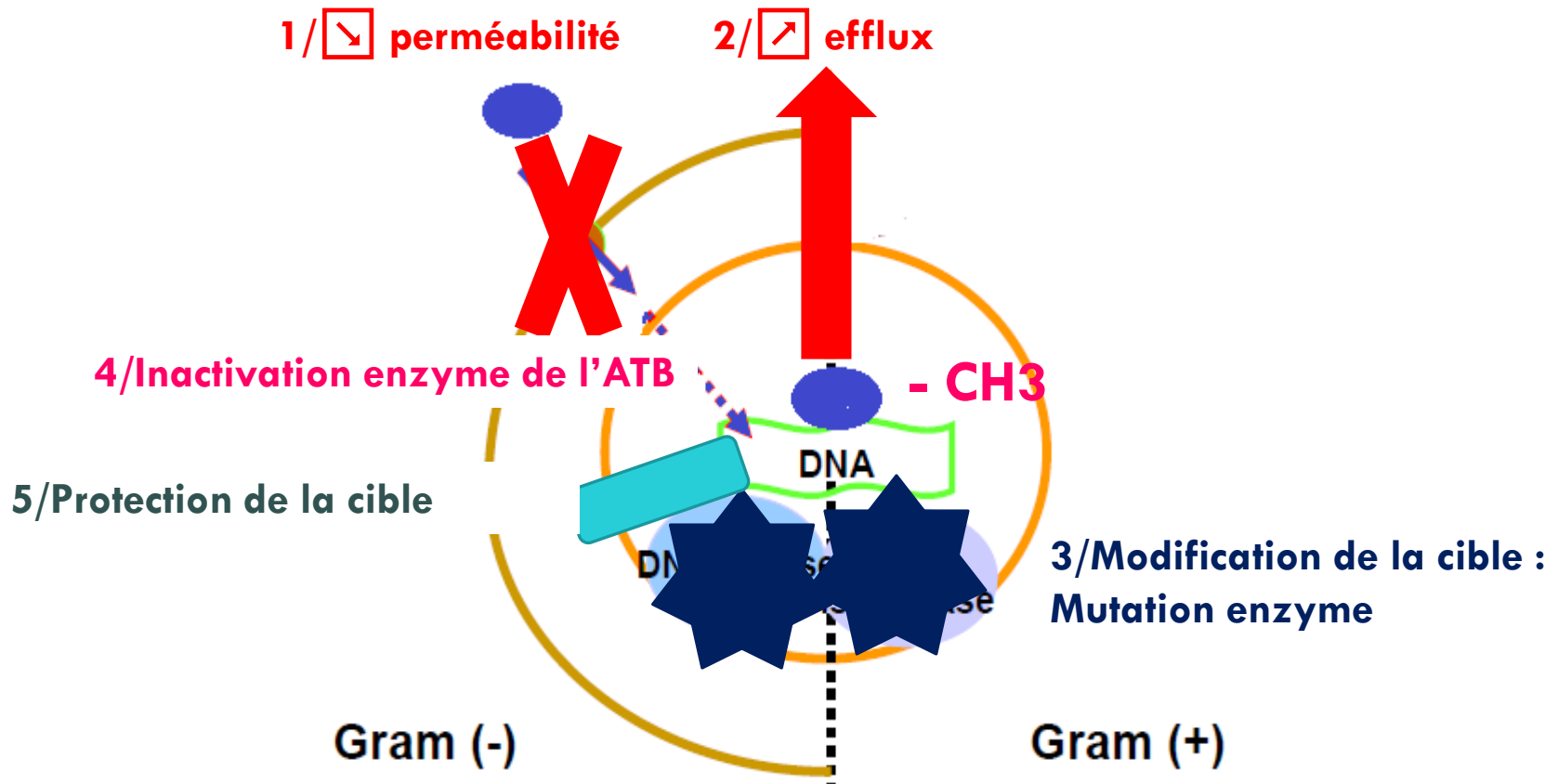
GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

4- Résistance aux antibiotiques:

Si l'ATB doit :	La bactérie peut :
pénétrer	devenir imperméable (↓ porines), s'opposer à son transport, augmenter son excrétion (↑ protéines d'efflux)
ne pas être modifié ni détruit	synthétiser des enzymes qui le modifient ou l'hydrolysent
se fixer à une cible	protéger la cible : mutation modifiant le site de fixation ou protection de ce dernier par un composé nouvellement synthétisé empêchant ainsi la liaison de l'antibiotique

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

4- Résistance aux antibiotiques:



GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

5- Principes généraux du choix d'un antibiotique:

- Facteurs liés au micro-organisme infectant:

Identification du germe , connaître sa sensibilité aux ATB
(antibiogramme) surtout si **Resistance**

mais:

Infection grave → prise en charge rapide, nécessité d'une thérapeutique empirique : prédiction du germe à partir des signes cliniques et de l'épidémiologie de l'infection, ex **méningite : Méningocoque, Pneumocoque**

Choisir l'ATB avec le **-** de R , et passer à une thérapeutique ciblée dès que possible

Infection communautaire: dgc clinique précis → présumer l'étiologie la plus probable de certaines infections communautaires : streptocoque du groupe A pour angine érythémato- pultacée

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

5- Principes généraux du choix d'un antibiotique:

- Facteurs liés au médicament:

-Connaissance de la résorption, diffusion, demie vie, accès au site d'infection de l'ATB → **concentration suffisante** au site d'action et pendant une **durée suffisante**.

-Elimination et toxicité : adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

-Connaissance de l'expression d'activité sur le germe dans sa situation *in vivo* (germe intracellulaire, par exemple)

-Facteurs liés au sujet:

-Femme enceinte

-Sujet âgé

- nouveau né / enfant

-Sujet immunodéprimé : ATB bactéricide

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

6- Association d'antibiotiques :

-Elargir le spectre d'action : antibiothérapie probabiliste si infections graves à étiologies multiples ou si infection polymicrobienne : Neutropénie fébrile, Pneumonie nosocomiale

-Synergie d'action : $E(A) + E(B) > E(A) \text{ seul} + E(B) \text{ seul}$: l'augmentation de la vitesse de bactéricidie surtout si infection grave, défense immunitaire amoindrie :

association β lactamine / aminosides lors de l'endocardite infectieuse

-Prévention de la sélection de germe résistant: Mycobactérium tuberculosis : mutation(s) susceptible(s) de lui conférer une résistance au traitement → l'association de plusieurs ATB diminue la probabilité de sélection de mutant résistant

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES :

7 - causes d'échecs de l'antibiothérapie :

- Utilisation des ATB dans des situations où ils ne sont pas nécessaires :

Infections virales : rubéole, varicelle , oreillons , fièvre inexpliquée

- Mauvaise posologie : dose et nombre de prise par jour (ATB temps dep et -ATB dose dep)→ sélection de mutants résistants

- Durée du traitement insuffisante

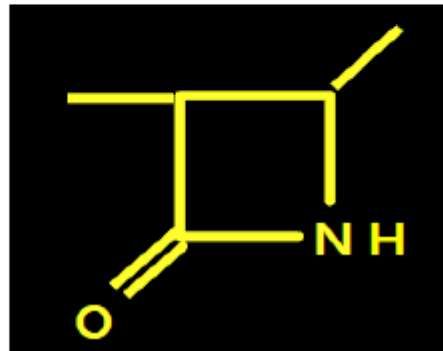
- Absence de données bactériologiques sur le germe et jugement clinique approximatif → choix d'ATB erroné

- Instauration d'une ATBthérapie sans drainage chirurgical au préalable (si présence de pus)

I- LES BETA-LACTAMINES :

1- structure / origine :

- Origine naturelle ou de semi-synthèse
- Noyau Bêta-lactame (4 Chainons)



- Les Pénames : Pénicillines
- Les Pénemes : Carbapénèmes
- Les céphemes : Céphalosporines
- Les monolactames : Monobactames

Famille des B-lactamines:

- ATB antibactériens
- Mode d'action sur la paroi liant les PLP
- Bactéricide en phase de croissance
- Faible toxicité
- Différentes structures mais cycle B-lactame en commun

I- LES BETA-LACTAMINES :

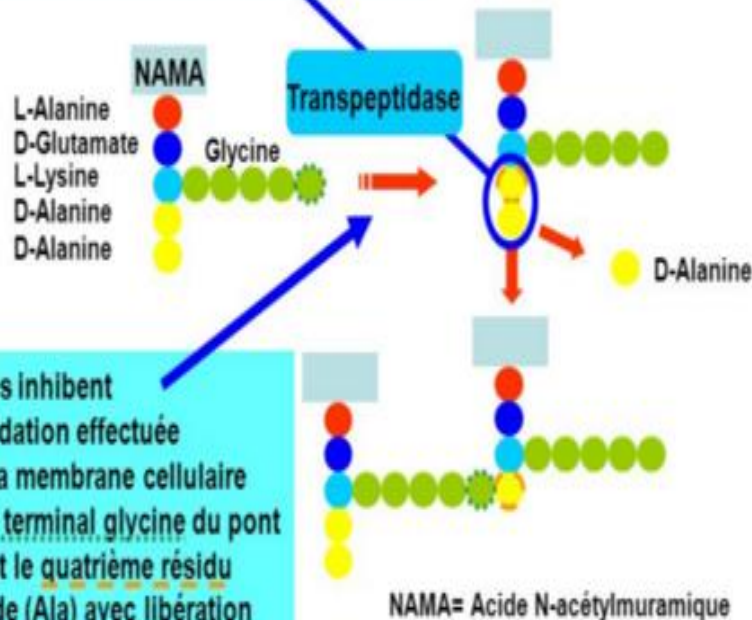
2- mécanisme d'action :

ils empêchent la synthèse du peptidoglycane: Bactérie en phase de multiplication +++ → autolyse → effet bactéricide

Similarité structurale : β lactamines vs D Ala-D Alanine

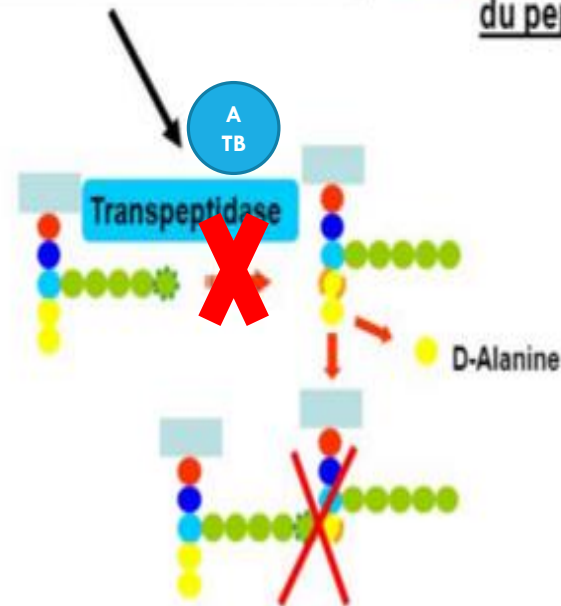
1) Inhibition de la transpeptidase (ex. *S. aureus*) → bloque la synthèse du peptidoglycane

La conformation de la pénicilline est proche de celle de la D-alanyl-D-alanine



Les pénicillines inhibent une transpeptidation effectuée en dehors de la membrane cellulaire entre le résidu terminal glycine du pont pentaglycine et le quatrième résidu du pentapeptide (Ala) avec libération d'une Ala .

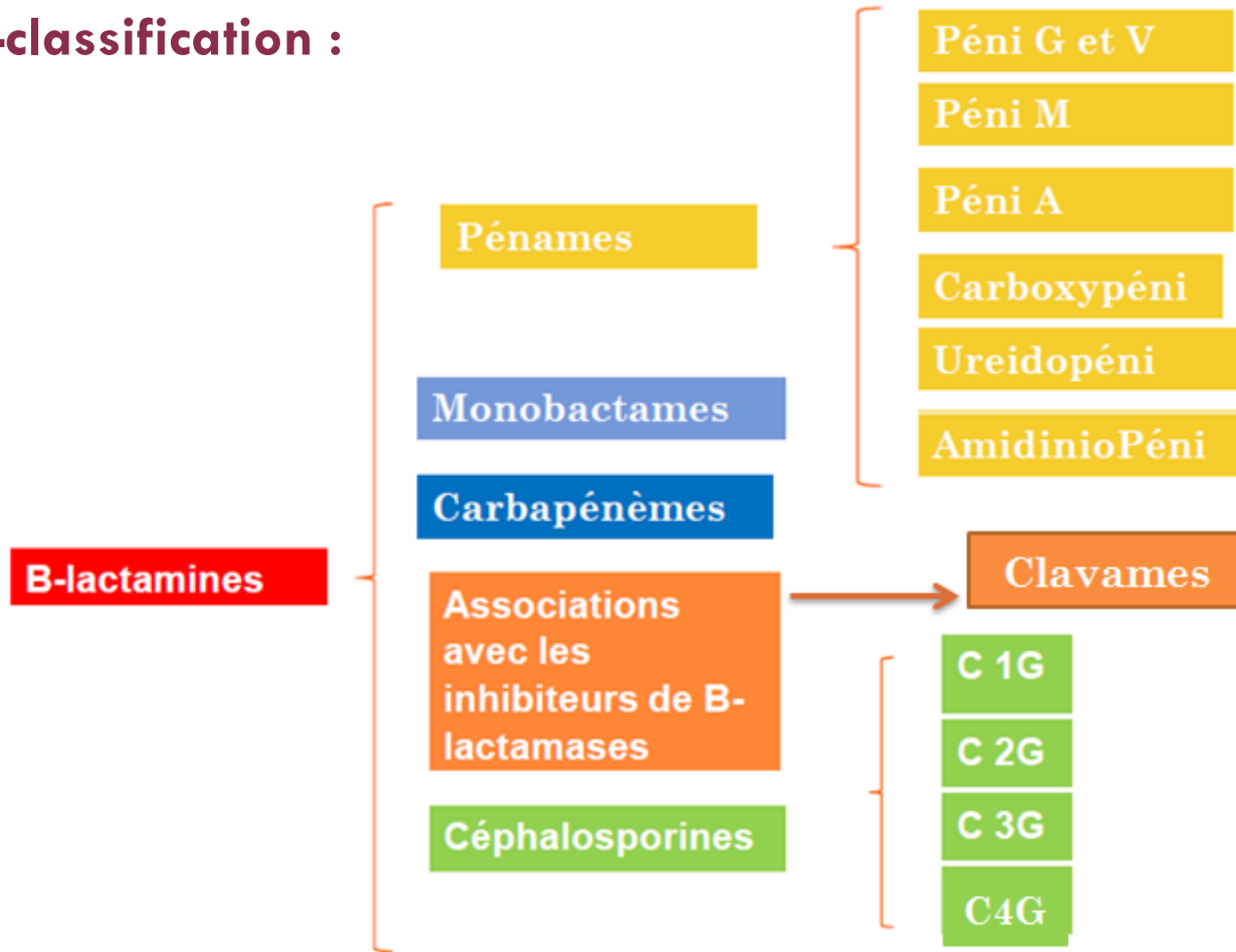
1) Inhibition de la transpeptidase → bloque la synthèse du peptidoglycane



2) liaison aux protéines fixant la pénicilline (PFP)

I- LES BETA-LACTAMINES :

3-classification :



I- LES BETA-LACTAMINES :

3-classification :

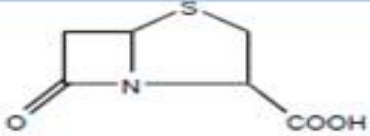
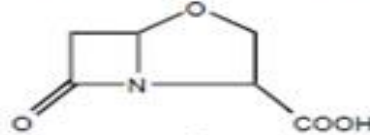
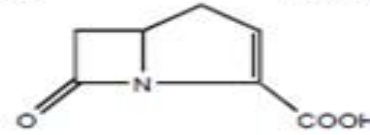
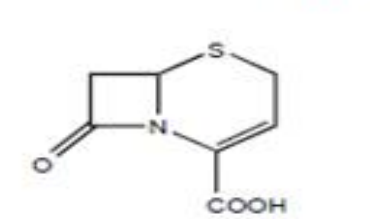
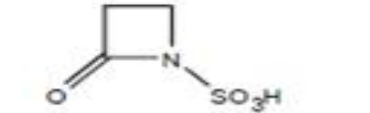
	<i>Penam</i>	Pénicillines
	<i>Clavam</i>	Inhibiteurs de β -lactamases (Acide clavulanique)
	<i>Carbapenem</i>	(Carbapénèmes)
	<i>Cephem</i>	(Céphalosporines)
	<i>Monobactam</i>	(Aztreonam.)

Figure 3
Diversité des antibiotiques de type β -lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs

I- LES BETA-LACTAMINES :

4- Spectre/ indications :

Les pénicillines :

Pénicilline G (et ses forme retard) (parentérale) et **pénicilline V**(péni G orale) sensibles aux pénicillinase :

Activité sur : Bactéries Gram+, Cocci Gram-, Treponème , **R staph producteur pénicillinase**

Pénicilline M : oxacilline (orale/ parentérale):

Activité sur : Staphylocoques Résistant à Pénicilline G

Pénicilline A : ampicilline, amoxicilline (orale/ parentérale):

Activité élargie sur: certains bacilles gram- (**sauf P.aeruginosa**)

Carboxypénicilline : ticarcilline,

Uréidopénicilline : piperacilline

Activité élargie sur: bacilles gram- et **P.aeruginosa producteur de cephalosporinase**

Parentérales

Amidinopénicilline : mécilinam actif sur G – uniquement (**parentérale**)

Les pénicillines + inhibiteurs de β -lactamase:

amoxicilline+a.clavulanique , ticarcilline+a.clavulanique

Activité élargie sur bactéries qui ont une pénicillinase sensible à ces inhibiteurs →Protection des B-lactamines de l'inactivation

I- LES BETA-LACTAMINES :

4- Spectre/ indications :

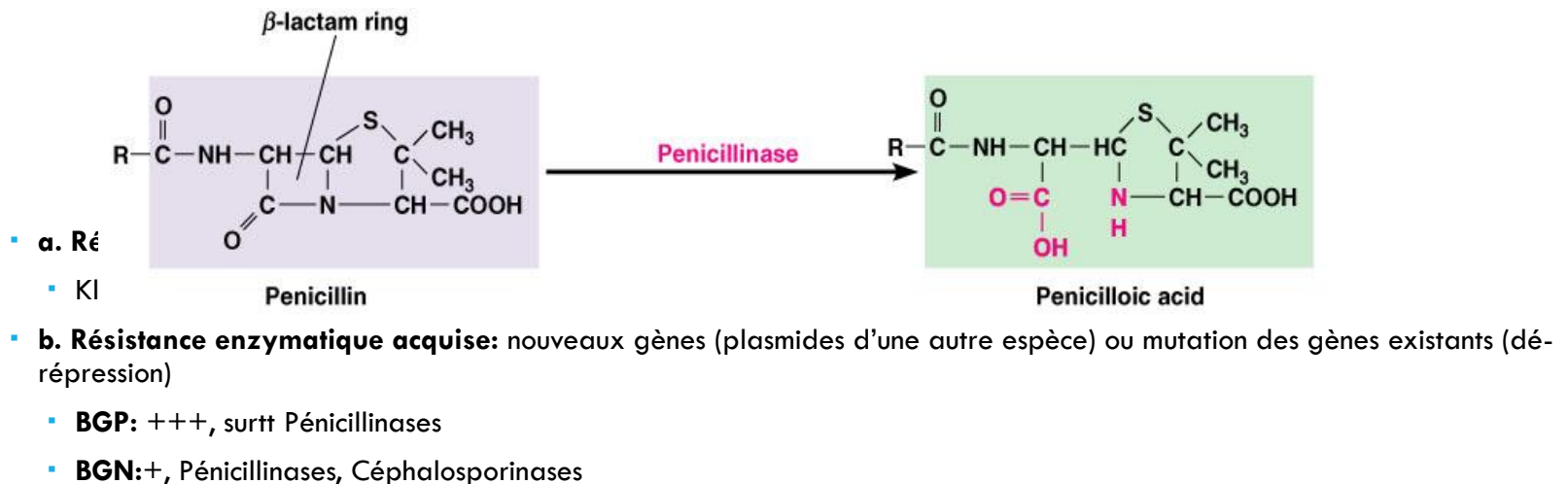
Les pénicillines :

Peni G,V	- Angines aiguës à strepto A, Pneumonies, otites à pneumocoque -Méningite à meningocoque, Endocardites strepto -Syphilis péniG retard : prophylaxie des rechutes RAA
Peni M	Trt des infections à staph. sensibles : cutanées (et/ou dues à strepto), ORL, respiratoires,
Amino penicillines	-Infections des voies respiratoires sup , urinaires, digestives et biliaires, hépatiques, urogénitale , méningite -Eradication d' Helicobacter pylori.
Carboxy et ureido Penicillines	Usage hospitalier -Infections graves à bacilles G- dont P.aeruginosas -Infections nosocomiales à germes multi-résistants.
Amidino péni	Infections urinaires et biliaires
Assoc clavame 16/02/2016	En 2ème intention: Angine ,sinusite, otite récidivantes, de l'adulte et de l'enfant , en 1 ^{ère} intention sujet à risque (diabète , femme enceinte)

Les pénicillines

Mécanismes de résistance bactérienne:

- Résistance enzymatique:
 - Synthèse de B-lactamases: « Protéases à sérine active »



Les pénicillines

Mécanismes de résistance bactérienne:

- Résistance non enzymatique:
 - **a. Résistance non enzymatique naturelle:**
 - Faible affinité pr la cible (Entérocoque PLP5)
 - Imperméabilité de la paroi (Porines des BGN et peni hydrophobes)
 - Efflux actif: +BGN ex: E.coli

Les pénicillines

Mécanismes de résistance bactérienne:

- Résistance non enzymatique:
 - **b. Résistance non enzymatique acquise:**
 - **Modification de la cible:** modif. str. des PLP existants (mutation) ou synthèse de PLP supplémentaire ex: PLP2a MRSA
 - **Diminution de perméabilité de la paroi:**
 - Perte de porines: ex: E. coli OmpF– OmpC–
 - Biofilms: PS extracellulaires (prothèses)
 - **Hyper-expression de syst d'efflux:** la pompe MexAB-OprM de P. aeruginosa
 - **Tolérance:** perte d'activité d'autolysines ex: amoxicilline sur E.feacalis

I- LES BETA-LACTAMINES :

4- Spectre/ indications :

Les céphalosporines :

groupe 1 : céfaclor, céfalexine (orale) , céfalotine, cefazoline (parentérale)

Activité sur cocci G +, et certains bacilles G – (E.coli) **S staph producteur β lactamases et R entérobactéries prod cephalosporinases**

Groupe 2 : céfuroxime (orale, parentérale) , cefoxitine (parentérale) Activité sur cocci G+ , $\uparrow$ activité G- (E. coli, Klebsiella, Heamophilus, gono ..) ,

Activité **entérobactéries prod cephalosporinases**

Sauf P.aeruginosa

groupe 3 : cefoperazone, céfotaxime, ceftriaxone (parentérale), céfixime (orale)

$\downarrow$ activité cocci G+, $\uparrow \uparrow$ activité G- et P aeruginosa

groupe 4 : céfépime, cefpirome (parentérale):

$\uparrow$ activité G+, $\uparrow \uparrow$ G - / aux C3G

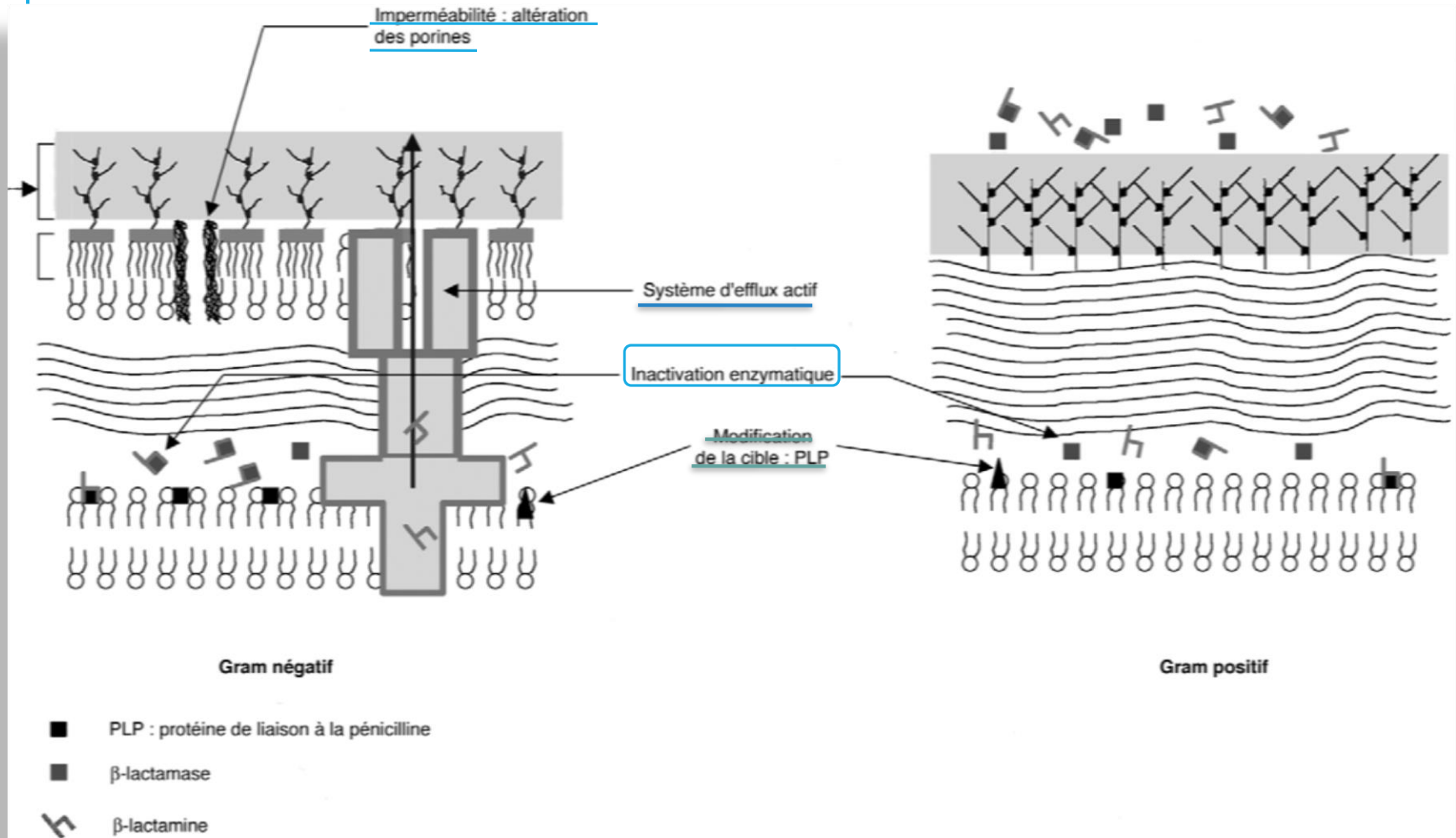
I- LES BETA-LACTAMINES :

4- Spectre/ indications :

Les céphalosporines :

Grpe	Indications:
C1G	Orale : Infections ORL (+ infections respiratoires basses, infections urinaires non compliqués , cutanées→alternatives à l'ampicilline +l'amoxicilline. Inj :antibioprophylaxie chirurgicale
C2G	orale :infections urinaires compliquées à entérobactéries, infection ORL, pulmonaires , abdominales à Klebsiella / haemophilus Inj :antibioprophylaxie chirurgicale
C3G	Orale : Infections ORL, broncho-pulmonaires récidivantes , pyélonéphrite. Inj : -infections sévères (méningite, septicémie) , germes nosocomiaux - antibioprophylaxie chirurgicale
C4G	Alternative si résistance aux C3G

MÉCANISME DE RÉSISTANCE AUX CÉPHALOSPORINES



I- LES BETA-LACTAMINES :

5- propriétés pharmacocinétiques:

Formes exclusivement parentérale PénicG , uréido, carboxy pénic , certaines céphalosporines → **instables en milieu acide**

Bonne résorption orale pour le reste

Bonne diffusion tissulaire, pour le LCR : C3 et 4G , pour les pénic bonne diffusion si inflammation méningée

Élimination **urinaire** prédominante : pour **la majorité** sauf uréido / carboxipénic , cefoperazone, ceftriaxone → élimination **biliaire**

Ces molécules traversent le placenta et passent dans le lait maternel

T_{1/2} d'élimination, court(1h-4h) , ATB à action temps dépendant → plusieurs administrations par jour , si IV → **perfusion**

Pénic retard **benzathine-penicG**: administration IM chaque 21j

I- LES BETA-LACTAMINES :

6- effets indésirables:

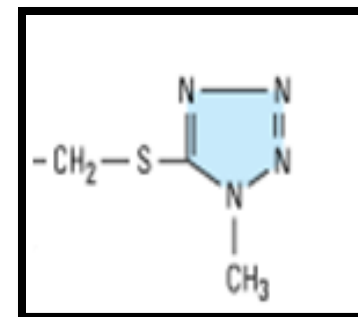
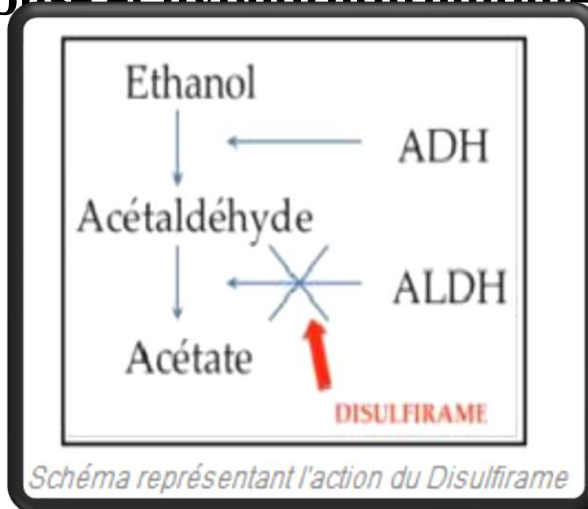
Effet indésirable	Mdt responsable
Réaction d'hypersensibilité (4 types)	Plus fréquente avec les pénicillines , possible réaction croisée entre les 2 classes → CI si allergie connue
Troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée)	Avec toute les β lactamines, risque colite pseudomembraneuse avec céfopérazone PE si ATCD
Troubles hématologique (leucopénies, neutropénies)	Toutes les β lactamines
↑ transitoire des transaminases	Toutes les β lactamines
-Lithiase biliaire / rénale -Toxicité rénale	-Ceftriaxone PE si ATCD de lithiase -C1G → nécessité adaptation posologie si IR

PéniM CI chez la femme enceinte et le nouveau-né (risque d'ictère nucléaire)

EFFETS INDÉSIRABLES

E.I. PROPRES À CERTAINES
MOLECULES

effet antabuse et hypoprothrombinémie: MTT



méthylthiotétrazole (MTT)
(céfamandole, céfotétan,
céfopérazone, moxalactam)

I- LES BETA-LACTAMINES :

7- interactions médicamenteuses:

B lactamines	Mdt associé	conséquence
Toutes	Mdts anticoagulants	Risque hémorragique
	Bactériostatiques	↓bactéricidie desB lactamines
	Méthorexate/ pénicillines	Toxicité méthotrexate↑
	Pénicillines /aminosides	Synergie d'action
	Allopurinol / peni A	↑Risque de R° cutanées
	Mycophénolates mofétil (Peni A)	↓ effet du MMF
	C1G/ mdts néphrotoxiques	↑Risque néphrotoxique

II- AUTRES BETA-LACTAMINES :

Carbapénèmes :

Imipénème / méropénème :

- spectre large Action sur gram+, gram -, anaérobies
- Infections nosocomiales à germes résistants (adm parentérale)

T1/2 court : Plrs administrations par jour

Monobactames :

aztréonam

B G - : entérobactéries et pseudomonas

Infections graves aux germes sensibles (adm parentérale)

T1/2 court : Plrs administrations par jour

Pas de réaction croisée avec le reste des B lactamines sauf ceftazidime