

I- Structure chimique et classification

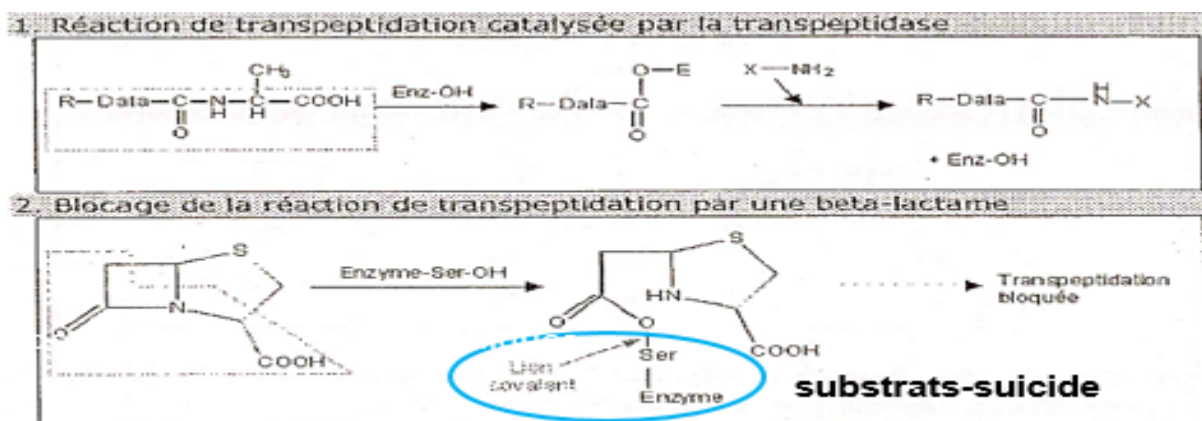
Construites autour d'un **cycle β -lactame**, on distingue plusieurs familles en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé.

- Pénicillines
- Céphalosporines
- Inhibiteurs de β -lactamases
- Carbapénèmes
- Monobactames

II- Mécanisme d'action

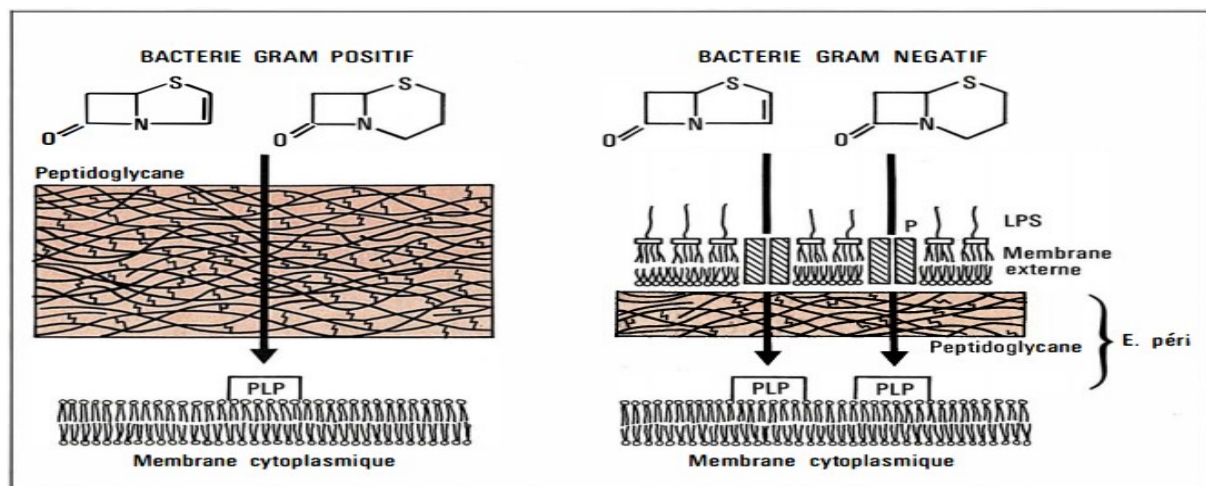
Inhibiteurs de la synthèse de paroi bactérienne (synthèse du peptidoglycane) par **inactivation** des principaux enzymes impliqués dans sa construction, les **PLP** (Protéines Liant les Pénicillines) grâce à leur analogie structurale avec le substrat dipeptide D-Ala-D-Ala $\rightarrow$ Altération du peptidoglycane $\rightarrow$ Bactéries dysmorphiques $\rightarrow$ **autolyse par activation des autolysines** bactériennes (peptidoglycanes-hydrolases).

➤ **ATB bactéricide temps dépendant.**



Pénétration dans la bactérie :

- À travers le peptidoglycane (Bactérie Gram+)
- À travers les porines (Bactérie Gram-)



✚ Mécanisme d'action des inhibiteurs de β -lactamases

Ce sont des substrats-suicide qui se lient de manière irréversible à la β -lactamase, empêchant son action ultérieure sur les β -lactames.

III- Résistance :

Enzymatique :

- bêtalactamases (plasmidiques ou chromosomiques)
 - de + en + fréquentes chez les Gram(-)
 - dégradation de l'antibiotique (possibilité de blocage sans hydrolyse)

Non enzymatique :

- ↓ Perméabilité membranaire :
 - ↓ porines
 - Production d'un « slime » ou biofilm
 - Système d'efflux actif
- Modification quantitative ou structurale des PLP
 - principal mécanisme chez les bactéries à gram (+)
 - → PBP moins affines
- Perte de l'activation des autolysines

IV- Caractéristiques et spectre d'activité :

1/ Les pénicillines

Classe / Pénicilline	Particularités	Spectre
Péni G, Péni V	-Sensibles aux pénicillinases -Pénicilline G acido-sensible. -Pénicilline V acido-résistante.	Étroit
Groupe Péni M (antistaphylococciques) Méthicilline, Isooxazolympénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline)	-résistantes aux pénicillinases. -méthicilline acido-sensible. -isooxazolympénicillines acido-résistantes.	Staphylocoques aureus
Groupe Péni A Amino-pénicillines (ampicilline, amoxicilline, ciclacilline)	-acido-résistantes. -Inactivées par les pénicillinases.	Spectre élargi vers les Gram(-)
Ureido-Pénicillines (pipéracilline, azlocilline, mézlocilline)	-acido-sensibles. -réservés au milieu hospitalier.	Large spectre incluant Pseudomonas aeruginosa+++
Carboxy-pénicillines (ticarcilline, témocilline carbénicilline)	-Inactivées par les pénicillinases.	
Amidino-pénicillines (pivmécillinam, mécillinam)		Bacille Gram(-)
Inhibiteurs de β-lactamases	Acide Clavulanique + amoxicilline (AUGMENTIN) Acide Clavulanique + Ticarcilline (CLAVENTIN) Sulbactam + Ampicilline (UNACIMR) Tazobactam + Piperacilline (TAZOCILLINER)	Bactéries Gram(-) fermentaires et oxydatifs

Pharmacocinétique

Absorption

- **Péni V, isooxazolylnéni, Péni A : V.O**
 - Amoxicilline : meilleure biodisponibilité
 - Ampicilline mieux résorbé sous-forme de prodrogue estérifiée (pivampicilline, bacampicilline, talampicilline).
 - Peni M (VO) => absorption influencée par alimentation
- Les autres : **voie parentérale**
- **Formes dites "retard" :**
 - Benzylpénicilline procaine : **Bipénicilline** (semi-retard : 12 heures)
 - Benzathine benzylpénicilline : **Extencilline** (long-retard : 15 jours)

Distribution

- Bonne diffusion tissulaire, **SAUF : LCR, Moelle Osseuse, SNC.**
- **Exception : amoxicilline, carboxy, uréido**

Elimination

- **Rénale sous forme inchangé** par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
Exception : nafcilline, oxazoly, amidino, ureido, carboxy.
- **ureido et carboxy** => subissent en plus un **CEH** => avantage : emploi efficace dans infections urinaires, digestives et particulièrement biliaires.
- $T_{1/2} = 0.5 - 1.5h$

2/ Les céphalosporines

- ☐ **Céphalosporines 1^{ère} Génération** [ex : Céfazoline, Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine]
Spectre d'activité : coques à Gram (+) excepté les entérocoques, qlq bacilles Gram (-)
- ☐ **Céphalosporines 2^{ème} Génération** [ex : Céfuroxime axetil, Céforamide, Céphamycines (Céfoxitine, Céfotetan), Carbacéphème (locarbef)]
Spectre d'activité : élargi vers les bactéries à Gram (-), en particulier *Proteus*, *Enterobacter* et *Haemophilus influenzae*.
- ☐ **Céphalosporines 3^{ème} Génération** [ex : Ceftriaxone, Ceftazidime, Céfépime]
Spectre d'activité : entérobactéries, Gram (-)
- ☐ **Céphalosporines 4^{ème} Génération** (Céfépime, Cefpirome)
Spectre d'activité : même que C3G, Bactéries résistantes aux C3G.
- ☐ **Céphalosporines 5^{ème} Génération** [ex : Cefbiprole]
 - activité sur SARM

Pharmacocinétique**Absorption**

- Stables en 1/2 acide mais résorption faible → voie parentérale
- Sauf : CG1, prodrogue (esters) : céfuroxime, cefpodoxime, céfotiam

Distribution

- Fixation protéique variable / faible sauf ceftriaxone
- Bonne C1G << C2G << C3G, SAUF : LCR
- Exception : C3G parentérales++ → traitement des méningites

Elimination

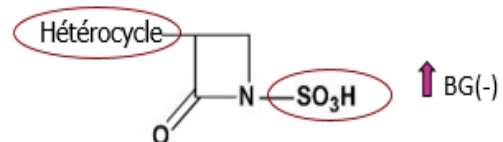
- Rénale variable (sous f. inchangée)
- Exception : ceftriaxone, cefotaxime, cefalotine, céfopérazone
- T 1/2 court 0.5 – 3 h / ceftriaxone 6 – 8 h.

3/ Monobactames***Indications***

- ❖ Voie IM, IV
- ❖ Infections sévères urinaires (cystites)
- ❖ Infections broncho-pulmonaire
- ❖ Infections Gynéco-obstétricales

Pas d'allergie croisée

→ alternative de choix aux autres β-lactamines

Monobactames**3****Azthréonam****Tigémonam****Caruomonam**

Spectre étroit : strictement Bie Gram (-) aérobies

Oximine → Stabilité aux β-lactamase
 ↑ Streptocoques B hémolytique

4/ Carbapénèmes : Imipénème, Méropénème, Ertapénème, Faropénème

- ✓ Stabilité vis-à-vis β-lactamases
- ✓ **Effet post-antibiotique important**
- ✓ Activité peu affectée par l'effet inoculum
- ✓ **Bactéricidie concentration-dépendante**
- ✓ Métabolisme hépatique faible / rénale +++ (déhydropeptidase I) → métabolites néphrotoxiques.

Indications : Voie IV ou IM

- Infections poly microbienne et nosocomiales.
- Infections résistantes aux autres β-lactamines.

V- Indications

Infections à germes sensibles en fonction de la pharmacocinétique et notamment de la diffusion tissulaire.

VI- Effets indésirables

Communs aux Pénicillines et céphalosporines :

- ❖ **Réactions allergiques**
- ❖ **Troubles gastro-intestinaux** : diarrhées, colite pseudo-membraneuse (développement de *Clostridium difficile* par destruction de la flore endogène).
- ❖ Troubles hépatiques
- ❖ Troubles hématologiques
- ❖ **Néphrotoxicité** (Méthicilline, Céfaloridine ++)

Pénicillines :

- ❖ Convulsion

Céphalosporines :

- ❖ Intolérance locale : (céfuroxime-céfuxotine)
 - Induration et abcès (IM),
 - Thrombophlébite locale (IV)
- ❖ Effet antabuse (+ alcool)

VII- Contre-indications

- Allergie
- Voie intrathécale et intra ventriculaire (→ convulsion) pour pénicillines.
- Femme enceinte et allaitante (Péni M ++)
- Porphyrie, Choc cardiogénique (+ lidocaine), < 6 ans pour céphalosporines.

VIII- Interactions

Pénicillines

- + Tétracyclines → ↓ effet pénicilline
- + Aminosides → ajustement doses / mesure concentration
- + Méthotrexate → toxicité hématologique
- + Anticoagulants → ↑ effets ATC

Aminopénicillines + allopurinol → ↑ Rx cutanées

Aminopénicillines + bêtabloquants → ↓ effet bêtabloquants

Ne pas mélanger avec des solvants de perfusion dt le pH < 5,5 ou > 8

Céphalosporines

Positivité du test de Coombs,

Interaction avec de nombreux dosages biochimiques basés sur des réactions d'oxydo-réduction :

- créatinémie ↑
- glucose faux (+)

+ Aminosides → ↑ Néphrotoxicité

Principes de prescription d'un antibiotique

- Prescrire une antibiothérapie uniquement s'il existe une indication
- Ne pas substituer un antibiotique à une chirurgie appropriée (drainage)
- Choisir l'antibiotique de rapport bénéfice/risque le plus favorable
- Choisir l'antibiotique efficace avec un spectre le plus étroit possible
- Effectuer un prélèvement avec antibiogramme lorsque c'est possible et exploitable
- Prescrire une posologie adéquate (à dose et durée suffisantes)
- Choisir l'antibiotique avec le moins d'effets indésirables possibles
- Choisir le médicament le moins cher, à efficacité égale.