

# Les antibiotiques : $\beta$ - lactamines

## I. Généralité sur les anti infectieux :

### 1) Définition des antibiotiques :

Un **antibiotique** (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est une substance chimique élaborée par un micro- organisme et qui a le pouvoir d'inhiber la croissance (action bactériostatique) d'autres microorganismes ou même de les détruire (action bactéricide).

### 2) Classification des antibiotiques :

Les antibiotiques sont divisés en familles, le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être :

- ✚ Chimique ( $\beta$  lactamines, sulfamides, polypeptides, aminosides...).
- ✚ Le mécanisme d'action.
- ✚ La bactérie sur laquelle ils sont efficaces (antituberculeux, anti staphylococciques)
- ✚ Le moment d'apparition ex : céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>,..... génération.

### Classification des antibiotiques selon leur mécanisme d'action:

- **Action sur la paroi bactérienne** : en bloquant sa synthèse, Ils ne sont actifs que sur les germes en croissance (les Béta-lactamines).
- **Action sur la membrane des cellules** : en désorganisant la bicouche phospholipidique membranaire. Ils sont efficace sur les cellules en croissance et au repos (polymyxine).
- **Action Sur L'ADN** : Certaines molécules empêchent la réplication de l'ADN (La mitomycine et l'actinomycine).et d'autres provoquent une inhibition de la synthèse des bases nucléiques (Les sulfamidés)
- **Action sur le ribosome bactérien** : Ces antibiotiques interagissent avec l'ARN ribosomique.

## II. Les $\beta$ -lactamines :

### 1. Définition :

Les  $\beta$ - lactamines sont des antibiotiques ayant une structure chimique et un mécanisme d'action commun. Toutes les molécules de cette famille présente un cycle commun :  $\beta$ -lactame auquel est associé un autre cycle.

### 2. Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines :

La paroi bactérienne est la cible des  $\beta$ -lactamines. Cette coque externe rigide entoure complètement la membrane cytoplasmique. Elle maintient la forme de la cellule et empêche la lyse cellulaire.

- Chez les bactéries à gram + : la paroi est épaisse, située au dessus de la membrane cytoplasmique. Elle est constituée en majeure partie par le peptidoglycane. Cette paroi est poreuse.
- Chez les bactéries gram - : la paroi est beaucoup moins épaisse et plus complexe. Elle est faite d'une couche fine de peptidoglycane séparée de la membrane cytoplasmique par un espace péri plasmique.

### Les protéines liant la pénicilline PLP :

C'est au niveau de la membrane cytoplasmique que se trouvent 2 enzymes essentielles les **transpeptidase** et **transglycosylase** impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. Elles sont collectivement nommées PLP car ce sont les protéines cibles de l'action des  $\beta$ -lactamines. Le nombre et la nature des PLP varient selon les espèces bactériennes.

Après avoir pénétré dans l'espace péri plasmique, les  $\beta$ -lactamines se lient aux différentes protéines fixées sur la membrane cytoplasmique (protéines liant la pénicilline ou PLP)

Le cycle  $\beta$ -lactame se fixe d'une façon irréversible (comme un substrat suicide) sur le site actif des PLP, ce qui entraîne une ouverture du cycle  $\beta$ -lactame et aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme, provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne et la lyse bactérienne. « C'est la bactéricidie ».

### 3. Mécanisme de la résistance bactérienne aux $\beta$ -lactamines :

#### a) Mécanisme non enzymatique :

- **Modification des protéines liant la pénicilline** : par mutations dans les gènes chromosomiques codant pour les PLP normales ou par l'acquisition de gènes étrangers codant pour des PLP ayant peu d'affinité pour les  $\beta$ - lactamines.
- **Imperméabilité de la membrane externe** : par altération des porines (mutation)
- **Système d'efflux** : L'hyper expression du système de pompes d'efflux

**b) Mécanisme enzymatique :**

Les  $\beta$ -lactamases sont un groupe hétérogène d'enzyme d'origine bactérienne capable d'inactiver les  $\beta$ -lactamines par ouverture du cycle  $\beta$ -lactame. Elles constituent le mécanisme le plus répandu de résistance acquises.

**III. Les pénicillines:**

Le noyau de base de tous les pénicillines est l'acide 6-amino pénicillanique (6 APA).

**1. Classification des pénicillines : ils sont classés selon leur spectre d'activité antibactérienne.****1-1) Pénicilline G : ou benzyl pénicilline :****a. Spectre d'activité et indication :**

Spectre d'activité	Indication thérapeutique
<p>Le spectre d'activité de la péni G et V est très similaire sur les cocci G+, G- .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus de 90% des souches de staphylocoques sont maintenant résistants.</li> <li>- les entérobactéries sont résistantes en raison de l'élaboration de B lactamases.</li> <li>- Les bactéries sensibles sont : streptocoques, méningocoques, Tréponème, La majorité des espèces anaérobies (Clostridium)</li> </ul>	<p>Parmi les indications curatives de la péni G:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections ORL (angine à streptocoque)</li> <li>• Infections des voies respiratoires.</li> <li>• Infections des tissus mous (furuncle, gangrène....).</li> <li>• En monothérapie dans les méningites.</li> <li>• Avec un autre antibiotique (aminoside, imidazolé) dans les septicémies.</li> <li>• Prophylactiques dans les rechutes du rhumatisme articulaire aigu RAA, la forme retard « benzathine péni G»</li> </ul>

**b. Pharmacocinétique :**

L'absorption	La distribution	L'élimination
<p>3 formes parentérales de péni G (détruite par le pH acide de l'estomac), de pharmacocinétique différente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La péni G (sel sodique):</b> administrée par IM, le <math>T_{1/2}</math> = 30min,</li> <li>• <b>La procaine péni G:</b> s/forme de sel, lentement résorbée(IM).</li> <li>• <b>La pénicilline G benzathine:</b> sel insoluble permettant d'obtenir des taux sériques extrêmement faible mais prolongée pendant 3-4 semaines.</li> </ul>	<p>La péni G est largement distribué dans l'organisme, elle est liée réversiblement à l'albumine (60%).</p> <p>La péni G pénètre facilement dans le LCR lors d'inflammation des méninges.</p>	<p>la péni G est principalement éliminée par les reins.</p>

**1-2) La pénicilline V : ou phénoxyéthylpénicilline**

■ **Spectre d'activité et indications thérapeutiques :** sont les mêmes que celles de péni G

■ **Pharmacocinétique :** Comparativement à la péni G, le seul avantage de la péni V est sa stabilité en milieu acide et par conséquent sa meilleure absorption digestive.

**1-3) Les pénicillines du groupe M :**

L'apparition rapide de souches virulentes de Staphylococcus aureus résistantes à la péni G, nécessita de synthétiser de nouveaux dérivés de l'acide amino-6 pénicillanique (6-APA), non hydrolysé par les pénicillinases de S.aureus.

➤ **Les isoxazolyl pénicilline : Oxacilline, Cloxacilline, Dicloxacilline :**

Ces 3 pénicillines semi-synthétiques sont de la même famille et sont similaire pharmacologiquement.

**Pharmacocinétique :**

- Toutes ces pénicillines sont relativement stables en milieu acide.
- Ces médicaments sont rapidement mais incomplètement absorbés par voie digestive.
- Fortement liés aux protéines plasmatiques.
- Ces antibiotiques diffusent mal dans le LCR.
- Ils sont rapidement éliminés par le rein.

**1-4) Les aminopénicillines :**

La stabilité à pH acide et l'élargissement du spectre d'activité expliquent l'appellation du groupe d'aminopénicilline orale à large spectre.

Les molécules appartenant à ce groupe : ampicilline, amoxicilline, métampicilline, pivampicilline.....

**a. Spectre d'activité :**

- ✚ Les aminopénicillines sont bactéricides à la fois sur les bactéries gram + et gram -.
- ✚ Elles sont moins efficaces que la péni G sur les cocci gram + sensibles à cette dernière.
- ✚ Ils sont inactifs sur les staphylocoques producteurs de pénicillinases (la majorité des souches).
- ✚ Leur intérêt thérapeutique porte initialement sur leur activité vis-à-vis d'**Hémophilus influenzae** ou les **entérobactéries** comme E. coli, salmonella, Proteus mirabilis.

**b. Indication thérapeutique :**

~**Infection des voies respiratoires supérieures** : sinusites, otite moyenne (L'ampicilline, Amoxicilline).

~**Infection de non compliquées l'appareil urinaire** : (l'ampicilline).

~**Méningite** : (L'ampicilline, l'association de l'ampicilline et une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération)

~**Salmonellose** : (l'ampicilline).

**c. Pharmacocinétiques :**

Absorption	Distribution	Biotransformation/ élimination
Ils sont administrés par voie orale. La voie IM peut être utilisée pour les aminopénicillines moins bien résorbées (métampicilline, la pivampicilline).	Ils se distribuent dans tout l'organisme. La diffusion serait plus importante lorsqu'il y a inflammation pour le LCR.	Les aminopénicillines ont pour principale voie d'élimination le rein. Après prise orale, l'activité antibactérienne s'élève rapidement dans les urines

**1-5) Les carboxypénicillines** : Carbénicilline, Ticarcilline**a. Pharmacocinétique :**

La Carbénicilline et la Ticarcilline sont administrée par voie parentérale (IV ou IM)(instable en pH acide).

Elles se distribuent dans le LCR lorsque les méninges sont enflammées.

Elles sont éliminées au niveau du rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

**b. Indication thérapeutique :**

Dans les infections urinaires, les septicémies, et d'autres infections systémiques sévères (méningites).

L'association d'un aminoside à la Carbénicilline est recommandée dans le traitement des infections à Pseudomonas Aeruginosa (effet synergique).

**1-6) Les ureidopénicillines** : la Pipérazine**a. Spectre d'activité :**

- Elles sont particulièrement utiles pour le traitement des infections dues à Pseudomonas. aeruginosa.
- Elles sont actives sur des entérobactéries.
- Elles ont une bonne activité sur les bactéries anaérobies en particulier Bacteroides. fragilis.

**b. Pharmacocinétique :**

Les ureidopénicillines doivent être administrées par voie parentérale (détruites par l'acidité gastrique).

La pénétration des ureidopénicillines dans le LCR varie avec le degré d'inflammation des méninges.

Les ureidopénicillines sont peu métabolisées et sont excrétées par voie biliaire et rénale.

**2. Les effets indésirables des pénicillines :****a) Réaction d'hypersensibilité :**

Les pénicillines constituent la cause la plus commune d'allergie médicamenteuse.

Ces réactions peuvent survenir soit de façon immédiate, quelques minutes à 2h après la dernière prise du Les réactions les plus sévères d'hypersensibilité produites par les pénicillines sont l'œdème de la face et le choc anaphylactique.

**b) Autres effets :**

- Augmentation des transaminases sériques
- Dépression de la moelle osseuse : granulocytopenie.
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées).

**3. Interaction médicamenteuses :**

Probénécide + n'importe qu'elle pénicilline entraîne une élévation des concentrations plasmatiques de ces pénicillines (par inhibition de la sécrétion tubulaire proximale de l'antibiotique).

Aminopénicilline + inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique tel l'allopurinol : accroît les risques de réactions cutanés.

**IV. Les céphalosporines :**

Toutes les céphalosporines comportent dans leur structure le cycle  $\beta$ -lactame.

**1. Mécanisme d'action** : Les céphalosporines inhibent la synthèse de la paroi bactérienne de manière similaire à celle de la pénicilline.

**2. Classification des céphalosporines :**

**2.1. Les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération :**

Spectre d'activité	Pharmacocinétique	Interaction	Indication
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les chefs de fil sont la Céfalothine et la Céfazoline</li> <li>- Bonne activité contre les G+ : Staphylocoque méthi S.</li> <li>- Activité modeste contre les G-</li> <li>- Elles sont actives sur certaines entérobactéries (E. coli, Klebsiella)</li> <li>- Inactives sur staphylocoque méthi R, Pseudomonas et Les anaérobies à gram négatif (Bacteroides Fragilis).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Voie d'administration:</b> IV; IM; orale.</li> <li>- <b>Large distribution</b> dans les tissus et les liquides de l'organisme</li> <li>Les concentrations dans le LCR sont faibles sauf au cours d'inflammation des méninges.</li> <li>- <b>Métabolisme</b> hépatique</li> <li>- <b>Élimination:</b> rénale.</li> </ul>	Céphalosporine + autres antibiotiques (polypeptidiques, ou aminosides) ou certains diurétiques → ↑Néphro-toxicité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection à : Staphylocoque, Entérobactéries.</li> <li>• Plaies post chirurgicales</li> <li>• Infection ORL, respiratoire et urinaire.</li> </ul>

## 2.2. Les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération :

Spectre d'activité	Indication	Pharmacocinétique
~Les représentants actuels de ce groupe sont le céfuroxime et céfotixime. ~Plus actifs que les Céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération sur les G -, enterobacteries, ~Hemophilus Influenza, E.coli ~la plupart des cocci G+ (notamment staphylocoques pénicillino-sensibles)	Infection ORL (sinusite, otite) pathologie bronchique ou parenchymateuse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Voie parentérale et orale (Céfuroxime)</li> <li>➤ Bonne diffusion mais pas dans le LCR</li> <li>➤ Élimination urinaire. <math>T_{1/2}</math> court</li> </ul>

## 2.3. Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération :

Spectre d'activité	Indication	Pharmacocinétique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Céfixime, Céfotaxime</b></li> <li>- Plus puissant.</li> <li>- Très faible hydrolyse par B-lactamases.</li> <li>- Moins active sur les cocci G+.</li> <li>- Active sur les enterobacteries.</li> <li>- Chaque molécule possède sa spécificité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inf à germe R aux autres B lactamines</li> <li>- Inf engageant le pronostic vital : méningite chez les immunodéprimés, fièvre typhoïde, Angines récidivantes, Amygdalites chroniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Élimination dans les urines sauf la Ceftriaxone et la Céfopérazone qui ont une élimination mixte rénale et biliaire</li> <li>✓ Bonne diffusion tissulaire y compris dans le LCR</li> </ul>

## 2.4. Les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération :

Spectre d'activité	Indication	Pharmacocinétique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Céfépime ; Cefpirome</b></li> <li>- Résistance à l'hydrolyse par de nombreuses B-lactamases.</li> <li>- Active sur les Entérobactéries ayant acquis une R aux autres C3G par hyperproduction de céphalosporinase</li> </ul>	Inf Entérobactéries nosocomiales productrices de céphalosporinase	Le céfépime a une excellente pénétration dans le LCR. Excrétion presque à 100% par le rein, et sa posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. Le $T_{1/2} = 2h$ .

## 3. Les effets indésirables des céphalosporines :

### a. Réaction d'hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité apparaissent identiques à celles qui sont provoquées par les pénicillines, et cela peut être rattaché à la structure  $\beta$ -lactame.

A raison de la similitude de structures chimiques entre les céphalosporines et les pénicillines, il peut y avoir une réaction croisée entre les 2 classes.

**b. Néphrotoxicité :** Les céphalosporines sont potentiellement néphrotoxiques sans être aussi toxiques que les aminosides.

### 4. Les interactions médicamenteuses :

- L'association céphalosporine + antibiotique polypeptidiques ou + aminosides ou + certains diurétiques peut accroître la néphrotoxicité de ces  $\beta$ - lactamines.
- La Probenécide diminue la clairance rénale des céphalosporines.

### V. Les inhibiteurs de $\beta$ -lactamases :

Ces inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases font partie de la famille des  $\beta$ -lactamines (l'acide clavulanique, Sulbactam, Tazobactam), leur analogie structurale leur permet d'interagir de façon mimétique au niveau du site d'action.

**Association :**

- ✚ Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin\*)
- ✚ Ticarcilline + acide clavulanique (Claventin\*)
- ✚ Ampicilline + Sulbactam (Unacim\*)
- ✚ Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline\*)

**1. Mécanisme d'action :**

L'enzyme  $\beta$ -lactamases reconnaît l'inhibiteur comme un substrat. L'inhibition compétitive peut être réversible lorsque l'antibiotique entre en compétition au niveau du site actif. Quand l'inhibiteur quitte le site ; l'enzyme peut à nouveau hydrolyser l'antibiotique.

Par contre, si les inhibiteurs compétitifs sont irréversibles, l'enzyme est inactivée tout comme l'inhibiteur qui est un substrat suicide (acide clavulanique ; Sulbactam).

**2. Spectre d'activité :**

- ❖ **L'Acide clavulanique** : est un inhibiteur suicide (liaison irréversible) des  $\beta$ -lactamases produites par un grand nombre de microorganismes gram + et gram -.
- L'Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin\*)** : sont active sur les Staphylococcus aureus productrices de  $\beta$ -lactamases, H.influenzae, et E. coli.
- Ticarcilline + acide clavulanique (Claventin\*)** : le spectre inclut des bacilles aérobies gram -, S.aureus et des espèces de Bactéroïdes.
- ❖ **Le Sulbactam + Ampicilline** : une bonne activité contre les cocci gram +, l'aérobie gram –et des anaérobies.
- ❖ **Tazobactam** : a une bonne activité contre beaucoup des  $\beta$ -lactamases plasmidiques.
- L'association Tazobactam + Pipéracilline** ; Le spectre antibactérien de cette association est équivalent à la Ticarcilline + acide clavulanique.

**3. Pharmacocinétique :**

L'administration conjointe ne modifie pas les paramètres cinétiques de chacune des deux molécules.

**4. Effets secondaires :**

Les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases sont en général très bien tolérés.

On peut noter en quelques occasions une augmentation des taux de transaminases après traitement à l'amoxicilline ou la ticarcilline + acide clavulanique.

Les effets secondaires mineurs sont attribués aux  $\beta$ -lactamines (allergies, choc anaphylactique, douleur au site d'injection....).

**5. Indication thérapeutique :**

**Amoxicilline + A. Clavulanique** : ils sont indiqués dans :

- ✚ Les infections du tractus urinaire (haute ou basse) due à des microorganismes résistants à l'amoxicilline.
- ✚ Les infections ORL et des voies respiratoires : bronchite chronique ; et bronchopneumonie.
- ✚ Infections gynécologiques hautes.
- ✚ Infections digestives et intra péritonéales (voies biliaire et péritonite).
- ✚ Syndrome septique grave à flore mixte ;

**Ticarcilline + A. Clavulanique** ou **tazobactam + pipéracilline** : Efficaces dans le traitement d'infections pulmonaires et urinaires.

**Sulbactam + ampicilline** : Infections urinaires.

**VI. Les carbapénèmes :****1. L'imipénème :****a. Spectre d'activité :**

L'imipénème est un antibiotique bactéricide, son activité est excellente sur les entérobactéries. Elle possède une activité intéressante sur les streptocoques.

L'imipénème se révèle être particulièrement stable à l'hydrolyse enzymatique par la quasi-totalité des  $\beta$ -lactamases qu'il s'agisse des pénicillinases, des céphalosporinases.

**b. Pharmacocinétique :**

- L'imipénème n'est pas absorbé par voie orale.
- Elle est rapidement hydrolysée par une dipeptidase présente dans le tube rénal proximal. Un médicament inhibiteur de la dipeptidase est synthétisé « cilastatine » (Tienam\* injectable).
- L'excrétion de l'imipénème et la cilastatine est essentiellement rénale

- En administration conjointe à la cilastatine ; l'imipénème se retrouve à 70% de la dose administrée sous forme active dans les urines.

**c. Effets indésirables :**

- Les patients qui sont allergiques à d'autres antibiotiques de type  $\beta$ -lactame peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité quand on leur donne de l'imipénème.
- La mauvaise tolérance digestive (nausées ou de vomissement).

**d. Indications thérapeutiques :**

L'imipénème-cilastatine : les infections urinaires, des voies respiratoires inférieures ; les infections intra-abdominales et gynécologiques. Ils sont utilisés en association avec d'autres antibiotiques dans les infections nosocomiales.

**2. Méropénème :**

Il ne requiert pas la coadministration de la cilastatine, n'étant pas sensibles à la dipeptidase rénale.

Son activité est semblable à celle de l'imipénème, avec une action contre quelques *P.aeruginosa* résistant à l'imipénème, mais une activité moindre sur les cocci gram +.

**VII. Les monobactames :**

Ce sont des monocycles contrairement au pénicilline et céphalosporines bicycliques.

**L'Aztréonam :**

**1. Spectre d'activité :**

- L'Aztréonam possède un spectre d'activité dirigé exclusivement sur les bactéries gram -.
- Les bactéries gram + et les microorganismes aérobies sont résistants.
- L'activité contre les entérobactéries est excellente de même contre *P.aeruginosa* et *H.influenzae*.
- L'Aztréonam est résistant à beaucoup de  $\beta$ -lactamases qui sont élaborées par la plupart des bactéries gram -.

**2. Pharmacocinétique :**

- ◆ Il est administré par voie IM ou IV (résorption nulle par voie orale).
- ◆ L'Aztréonam est largement distribué dans l'organisme.
- ◆ L'Aztréonam est faiblement métabolisé.
- ◆ L'élimination de l'Aztréonam est principalement urinaire sous forme inchangée.

**3. Effets secondaires :**

L'Aztréonam est généralement bien toléré.

Les effets secondaires sont rares, ils peuvent être :

- Allergique : éruption, urticaire, réaction anaphylactique. L'Aztréonam ne semble pas entraîner de réaction d'allergie croisée avec les pénicillines ou les céphalosporines.
- Hématologique : éosinophilie transitoire.
- Hépatobiliaire : des élévations transitoires des transaminases.
- Gastro-intestinaux : diarrhée, nausées et /ou vomissement, douleurs abdominales.
- Réaction locales : légère douleur au point d'injection.

**4. Indication thérapeutique :**

Bien que l'Aztréonam ait été utilisé avec succès pour le traitement d'infection variée, sa place dans le traitement des maladies infectieuses reste à définir. Dans des circonstances particulières, il peut être utilisé à la place des aminosides.