

## Antibiotiques : Les bêtalactamines

Les bêta-lactamines représentent une vaste famille d'antibiotiques bactéricides qui possèdent comme structure de base le cycle bêta-lactame. On distingue 4 sous-familles : les pénèmes (pénicillines), les pénèmes, les monolactames et les céphèmes (céphalosporines).

Les indications de chaque sous-famille sont très différentes en fonction de leurs particularités structurales. Les premières molécules sont surtout actives sur les bactéries à Gram positif. Par la suite, le spectre a été élargi aux bactéries à Gram négatif, y compris les plus résistantes (*Pseudomonas*) pour les molécules les plus récentes (céphalosporines de troisième génération, carbapénèmes et monobactames).

La résistance acquise aux bêta-lactamines est en augmentation constante et conditionne les variations de sensibilité des espèces et la nécessité de réserver les molécules les plus récentes à l'usage hospitalier. La résistance par production de bêta-lactamases a conduit au développement d'inhibiteurs de ces enzymes, qui associés à certaines bêta-lactamines en restaurent l'activité antibactérienne.

Les bêta-lactamines sont en général bien tolérées exceptées des manifestations immuno-allergiques diverses et éventuellement croisées.

### Mécanisme d'action

Les bêta lactamines, en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) inhibent la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne. Ainsi, les transpeptidases bactériennes, PLP intervenant dans la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, vont reconnaître le cycle bêta lactame du fait de son analogie structurale avec leur substrat naturel. Les PLP sont insérées à la face externe de la membrane cytoplasmique. Chez les bactéries à Gram -, la résistance naturelle aux bêta lactamines est alors liée à la capacité de diffusion de ces molécules au niveau des porines de la membrane externe. Pour chaque espèce bactérienne, l'affinité des bêta lactamines pour les différentes PLP conditionne leur activité.

### Classifications des bêtalactamines

#### → Pénicillines

##### Pénicillines à spectre étroit

- pénicilline G benzylpénicilline (pénicilline G)
- phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V)

##### Antibiotiques bêtalactames courants résistants à la pénicillinase (Pénicillines Méti-R ou Pénicillines M)

- méticilline
- dicloxacilline
- flucloxacilline

### **Pénicillines à spectre moyen élargie aux cocci gram + (Penicillines A)**

- amoxicilline
- ampicilline

### **Pénicillines à spectre large**

- co-amoxiclav (amoxicilline+acide clavulanique)
- co- amoxisulbactam( amoxicilline+ sulbactam)

### **Pénicillines à spectre étendu (Carboxypénicillines et Uréidopénicillines)**

- pipéracilline
- ticarcilline
- azlocilline
- carbénicilline

## **→ Céphalosporines**

### **Céphalosporines de première génération : Spectre moyen.**

- céphalexine
- céphalotine
- céphazoline

### **Céphalosporines de seconde génération : Spectre moyen plus activité anti-Haemophilus.**

- céfaclor
- céfuroxime
- céfamandole

### **Céphamycines de seconde génération : Spectre moyen avec activité sur les bactéries anaérobies.**

- cefotetan
- cefoxitin

### **Céphalosporines de troisième génération : Spectre large**

- ceftriaxone
- céfotaxime
- ceftazidime : Spectre large, avec activité anti-Pseudomonas

### **Céphalosporines de quatrième génération : Spectre large, avec activité améliorée sur les germes Gram positifs et une stabilité face aux bêta-lactamases.**

- céfépime
- céfpirome

### **Carbapénèmes : Le spectre le plus large des bêta-lactamines.**

- imipénème en association avec la cilastatine
- méropénème
- ertapénème

### **Monobactames**

- aztréonam : à la différence des autres bêta-lactamines, il n'y a pas d'anneau fusionné au noyau bêta-lactame. Partant, peu de probabilité de réactions croisées.

### **Inhibiteurs des bêtalactamases**

Aucune activité antimicrobienne. Leur seul objet est d'empêcher l'inactivation des bêta-lactamines par les bêtalactamases, et donc, ils sont administrés simultanément à des antibiotiques bêtalactamines.

- acide clavulanique
- tazobactam
- sulbactam

### **Mécanisme de résistance**

Des modifications des PLP, surtout chez les cocci à Gram positif, sont à l'origine de résistance acquise aux bêta lactamines (diminution de la sensibilité des pneumocoques et résistance à la méticilline des staphylocoques). Trois autres mécanismes sont impliqués dans la résistance aux bêta lactamines : la production de bêta lactamases (plasmidiques ou chromosomiques) qui inactivent les bêta lactamines, une diminution de la perméabilité de la membrane externe aux antibiotiques hydrophiles par modification des porines chez les bacilles à Gram négatif, ainsi que des phénomènes d'efflux. Les inhibiteurs de bêta lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) ont une bonne activité contre les pénicillinases, mais sont par contre peu efficaces vis à vis de certaines bêta lactamases à spectre étendu, voire inefficaces contre les céphalosporinases chromosomiques.

### **Pharmacodynamie**

Les bêtalactamines sont caractérisées par un effet bactéricide secondaire, sauf vis à vis des entérocoques pour lesquels un phénomène de tolérance est fréquemment observé. L'activité est essentiellement **temps-dépendante et inoculum-dépendante, avec un effet post-antibiotique faible ou nul** (à l'exception de l'imipénem). Les différences d'activité d'une molécule à l'autre prennent en compte les variations d'affinité pour les PLP, de résistance aux bêta lactamases, de passage par les porines, et de possibilité d'efflux. L'activité antimicrobienne des Pénicillines A (ampicilline, amoxicilline) s'étend des Gram + aux microorganismes à Gram - tels que Haemophilus influenzae et certaines entérobactéries. Cependant ces molécules sont hydrolysées par les bêtalactamases que l'on trouve de plus en plus chez les bactéries à Gram négatif, limitant leurs indications et démontrant l'intérêt de leur association aux inhibiteurs de bêta lactamases. Les C3G injectables, résistantes à l'hydrolyse par les bêta lactamases se révèlent par opposition particulièrement intéressantes dans le traitement des infections à bacilles à Gram négatif. Parmi les autres molécules, les spectres observés sont très variés, allant d'un spectre étroit centré sur les bactéries à Gram – aérobies pour les monobactames (infections sévères documentées à Gram -), à un spectre très large pour l'imipénem (infections sévères, bactéries multi-résistantes). L'association bêta lactamines et aminosides est le plus souvent synergique vis à vis des bacilles à Gram – et des cocci à Gram +.

### **Caractéristiques pharmacocinétiques**

L'absorption digestive des bêtalactamines étant généralement faible, un grand nombre de molécules sont administrables uniquement par voie parentérale. Les molécules administrables par voie orale sont indiquées sur le tableau ci-dessus, et certaines céphalosporines sont administrées uniquement par cette voie (céfalexine, céfradine, céfclor, céfadroxil, céftrizine

pour les C1G, céfuroxime axétil pour les C2G et céfixime, cefpodoxime proxétil, céfotiam hexétil pour les C3G).

La courte demi-vie d'élimination des bêtalactamines (exceptée la ceftriaxone) impose 2 à 6 administrations par jour selon les molécules, la voie d'administration et les indications thérapeutiques. Les bêtalactamines ont une bonne diffusion tissulaire, à l'exception de l'œil, de la prostate et du LCR. La diffusion dans le LCR est satisfaisante avec les C3G injectables à forte posologie.

La voie rénale est la principale voie d'élimination de la plupart des bêtalactamines, généralement sous forme peu ou pas métabolisée.

## Spectre d'activité et indications thérapeutiques

Spectre d'activité et grandes indications des différentes pénicillines		
Classe	Spectre	Indications
Benzylpénicillines	Gram (+), anaérobies, certains Gram (-)	- Infections à germes Gram (+) non producteurs de beta-lactamases (streptocoques, <i>Neisseria meningitidis</i> ) - Pénicilline G en monothérapie pour les angines à streptocoques, méningites à méningocoques ou à pneumocoques.
Pénicillines résistantes aux beta-lactamases	Germes couverts par les benzylpénicillines + <i>S. aureus</i> et <i>S. epidermidis</i>	Infections à germes Gram (+) producteurs de beta-lactamases (staphylococcies de la peau, des muqueuses et de la sphère ORL en monothérapie)
Aminopénicillines	Germes couverts par les benzylpénicillines + coques Gram (-) et certaines espèces d'entérobactéries (essentiellement <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i> spp.)	- Comme la pénicilline (avantage pharmacocinétique) - Certaines infections à Gram (-) ou anaérobies (mais de nombreuses espèces bactériennes hospitalières sont devenues résistantes)
Carboxypénicillines et uréidopénicillines	Spectre réduit envers les Gram (+)* Spectre élargi vers les Gram (-), y compris <i>P. aeruginosa</i>	Infections sévères à Gram (-), et notamment celles à <i>Pseudomonas</i> (souvent en association avec un aminoglycoside)
Amidinopénicillines	Essentiellement entérobactéries Pas d'act. sur les coques, <i>Pseudomonas</i> , anaérobies	Usage limité (infections urinaires à germes sensibles)

\* Ceci est surtout vrai pour la temocilline dont l'activité est nulle sur les Gram (+) et dans une certaine mesure également pour la carbénicilline et la ticarcilline. La pipéracilline conserve une bonne activité sur les Gram (+)

Spectre d'activité et grandes indications des différentes générations de céphalosporines		
Céphalosporines	Spectre	Indications
Première génération	- Coques Gram (+) sauf MRSA - Activité limitée sur certaines espèces de bacilles Gram (-) p ex <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	- Infections à Gram (+) sensibles (et certaines infections communautaires à Gram (-)) - Pas un premier choix dans les infections causées par <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> (telles que sinusite et otite moyenne) - Formes orales: alternatives à l'amoxicilline - Formes parentérales: <a href="#">prophylaxie chirurgicale</a> , 1er choix(cefazoline)
Deuxième génération	- Spectre élargi vers les Gram (-), en particulier <i>Proteus</i> et <i>Enterobacter</i> ; <i>H. influenzae</i> , gonocoques - Anaérobies (cefoxitine, cefotetan)	- Otites ou sinusites à <i>Haemophilus</i> - Infections bronchopulmonaires à Gram (+), <i>Haemophilus</i> ou <i>Klebsiella</i> - Infections urinaires compliquées à entérobactéries - Infections ostéo-articulaires - Infections intra-abdominales, pelviennes, chirurgicales (cefoxitine et cefotetan) - <a href="#">Prophylaxie chirurgicale</a> (2e choix)
Troisième génération	- Spectre élargi vers les Gram (-) - Entérobactéries, <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i>	- Infections sévères à Gram (-) (souvent un premier choix), y compris les infections méningées (bonne

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Pseudomonas</i> (ceftazidime, cefoperazone et cefsulodine)</li> <li>- Certaines (en particulier la ceftazidime) moins actives sur les Gram (+) que les 2 premières générations (notamment streptocoques et pneumocoques)</li> <li>- <i>S. pneumoniae</i> (ceftriaxone, céfotaxime); <i>S. aureus</i> (sauf ceftazidime)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diffusibilité à travers la barrière hémato-encéphalique)</li> <li>- Infections à <i>Pseudomonas</i> (ceftazidime)</li> <li>- Emergence de résistance en nette augmentation dans certaines espèces nosocomiales (<i>Enterobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>); reflète leur très large utilisation en milieu hospitalier depuis une quinzaine d'années</li> </ul>
Quatrième génération	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gram (-), y compris <i>Pseudomonas</i></li> <li>- Gram (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourraient remplacer les céphalosporines de 3e génération pour le traitement des infections à germes résistants (actives sur les souches résistantes aux céphalos de 3e génération, résistent aux beta-lactamases, peu inductrices de beta-lactamases)</li> </ul>

## Contre indications

### 1- Allergies aux bêtalactamines :

- Chaque bêtalactamine est contre-indiquée en cas d'allergie antérieure à la même molécule.
  - Contre-indication commune aux pénicillines : allergie aux pénicillines. La ticarcilline et la pipéracilline sont aussi contre-indiquées en cas d'allergie aux céphalosporines.
  - Contre-indication commune aux céphalosporines : allergie aux céphalosporines. De plus, la plupart des C2G et C3G sont aussi contre-indiquées en cas d'allergie aux pénicillines.
- Lorsque le microorganisme en cause est résistant aux autres familles d'antibiotiques, l'utilisation de l'imipénem peut être envisagée même en cas d'allergie connue aux bêtalactamines.

### 2- Autres contre-indications

	Contre-indications
<b>Pénicillines A</b>	Mononucléose infectieuse, Infection à CMV, leucémie lymphoïde chronique traitement par l'allopurinol (dans tous ces cas il y a augmentation de la fréquence de réactions cutanées (éruptions morbilliformes) retrouvées avec les Pénicillines A)
<b>Pénicillines M</b>	Voie intrarachidienne et lupus induit
<b>C1G</b> (céfalotine, céfapirine et céfazoline)	Insuffisance rénale sévère Voie intrarachidienne
<b>C3G</b> (cefpodoxime)	Nouveau-né car risque d'ictère nucléaire par compétition pour la fixation sur les protéines sériques

## Précautions d'emploi

- Il est particulièrement important de connaître les antécédents d'allergie à une bêtalactamine et de tenir compte des risques de réaction allergique croisée entre les pénicillines et les céphalosporines.
- En cas d'insuffisance rénale, une adaptation de posologie est nécessaire pour les bêtalactamines.
- Seules les bêtalactamines les plus récentes sont contre-indiquées ou à utiliser avec précaution en cas de grossesse, du fait du manque d'information.

- En raison du risque allergique chez le nouveau-né et puisque les bêtalactamines passent dans le lait, ces molécules sont à utiliser avec précaution, et pour certaines contre-indiquées, lors de l'allaitement.

## **Principaux effets indésirables**

→ **Les réactions d'hypersensibilité** : Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les pénicillines et les céphalosporines. Elles se traduisent par des rashes, de l'urticaire, de la fièvre, et dans des cas plus rares, par un bronchospasme, une vascularite, voire des réactions anaphylactiques pouvant être mortelles. Des cas très rares de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés avec les pénicillines. *Les réactions allergiques constituent un effet de classe.* Il existe aussi des réactions allergiques croisées entre les sous-familles de bêtalactamines. L'aztréonam est toutefois peu immunogène, et à l'exception de la ceftazidime, l'aztréonam ne présente que 1 % de réactions allergiques croisées avec les autres bêta lactamines. Un érythème maculopapulaire est retrouvé de façon plus fréquente avec les Pénicillines A (voir le tableau des contre-indications).

→ **Autres effets indésirables des bêtalactamines** :

- *troubles digestifs* (nausées, vomissements, diarrhées). Ces effets digestifs sont plus marqués avec les bêtalactamines à large spectre et un dysmicrobisme intestinal peut conduire à l'apparition de surinfections à *Candida* (en particulier avec l'association amoxicilline – acide clavulanique), et de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* avec l'imipénem.
- Des *atteintes hépatiques* ont été rapportées chez des sujets âgés de sexe masculin lors d'un traitement supérieur à 10 jours par l'association amoxicilline + acide clavulanique.
- Des *troubles de la coagulation* et un effet antabuse sont retrouvés avec les molécules comportant le radical méthyl-thio-tétrazole (céfamandole, céfotétan, céfopérazone).
- Chez des patients présentant des troubles nerveux préexistants, l'imipénem, en cas de doses élevées, peut entraîner des *troubles neurologiques*.