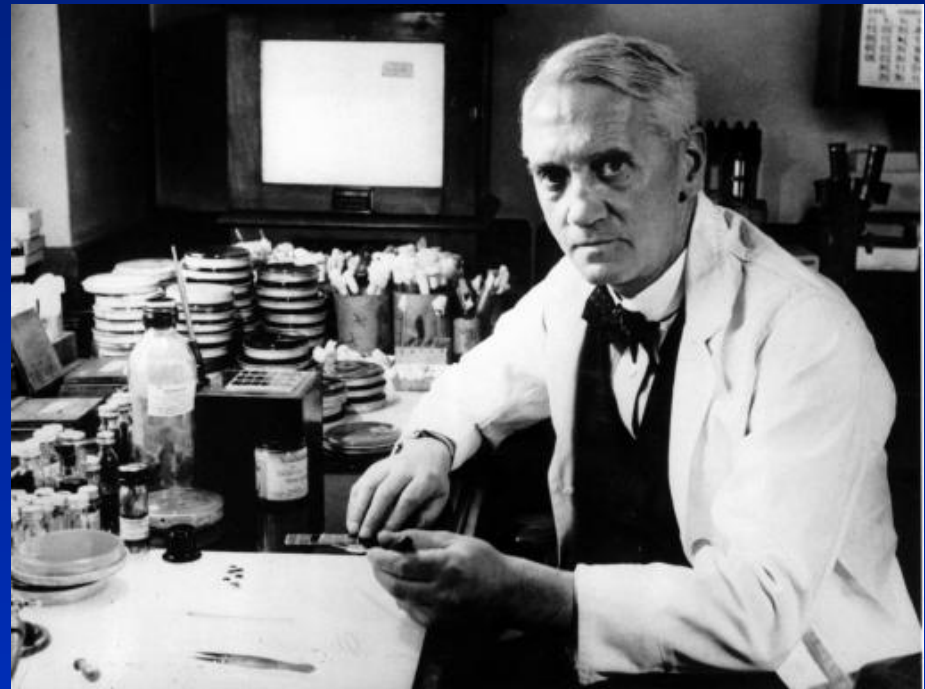
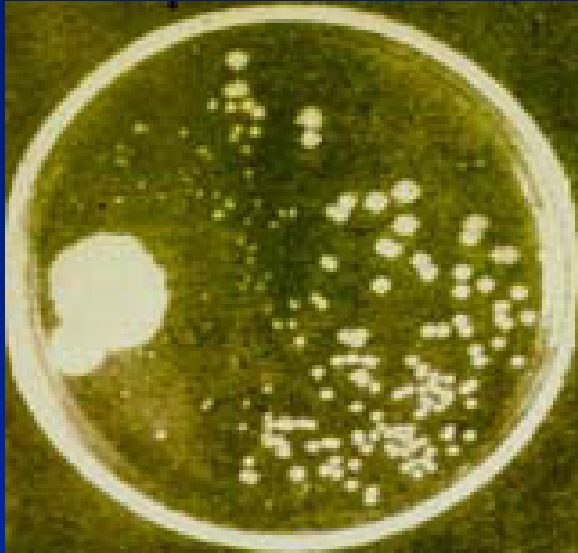
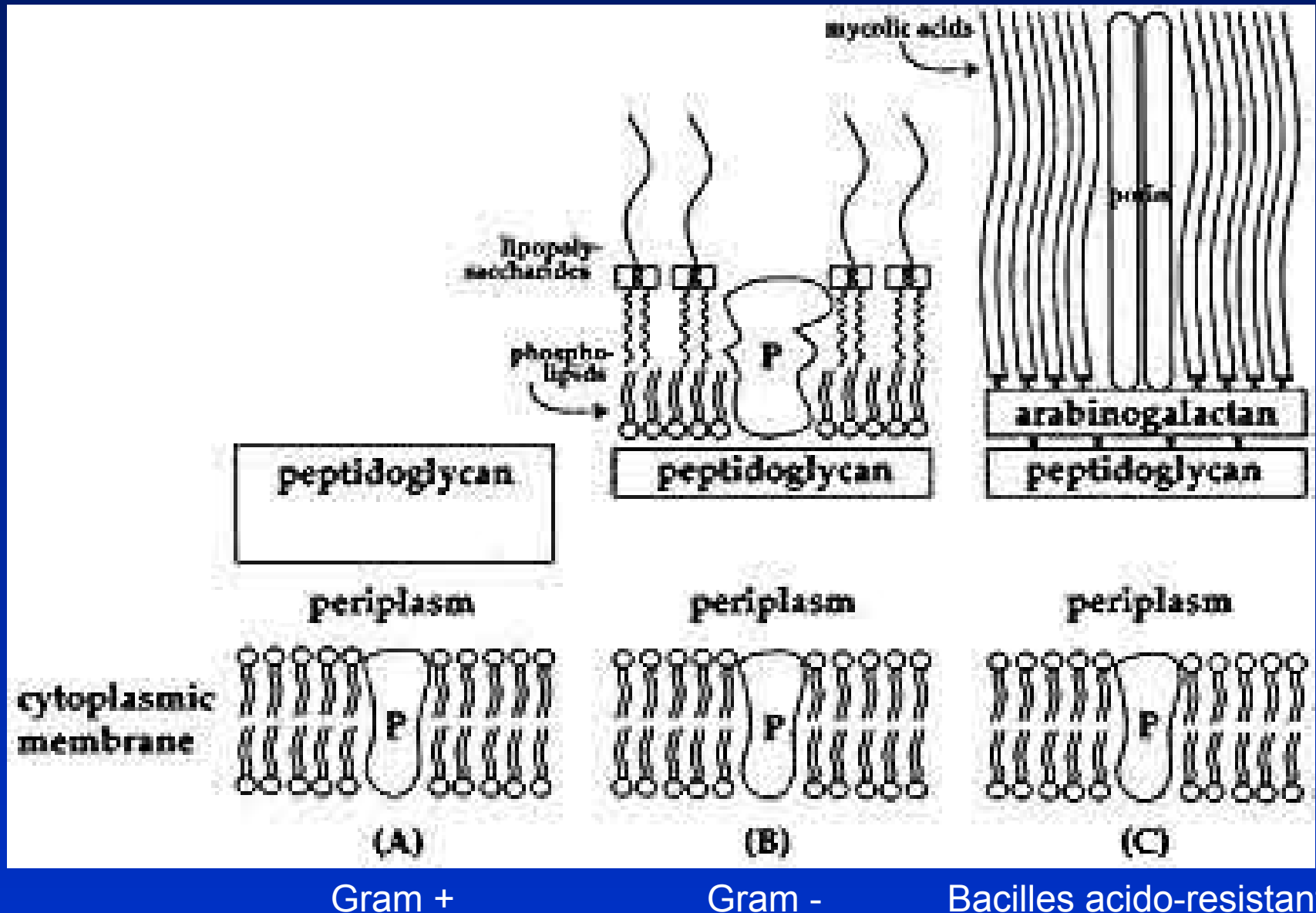


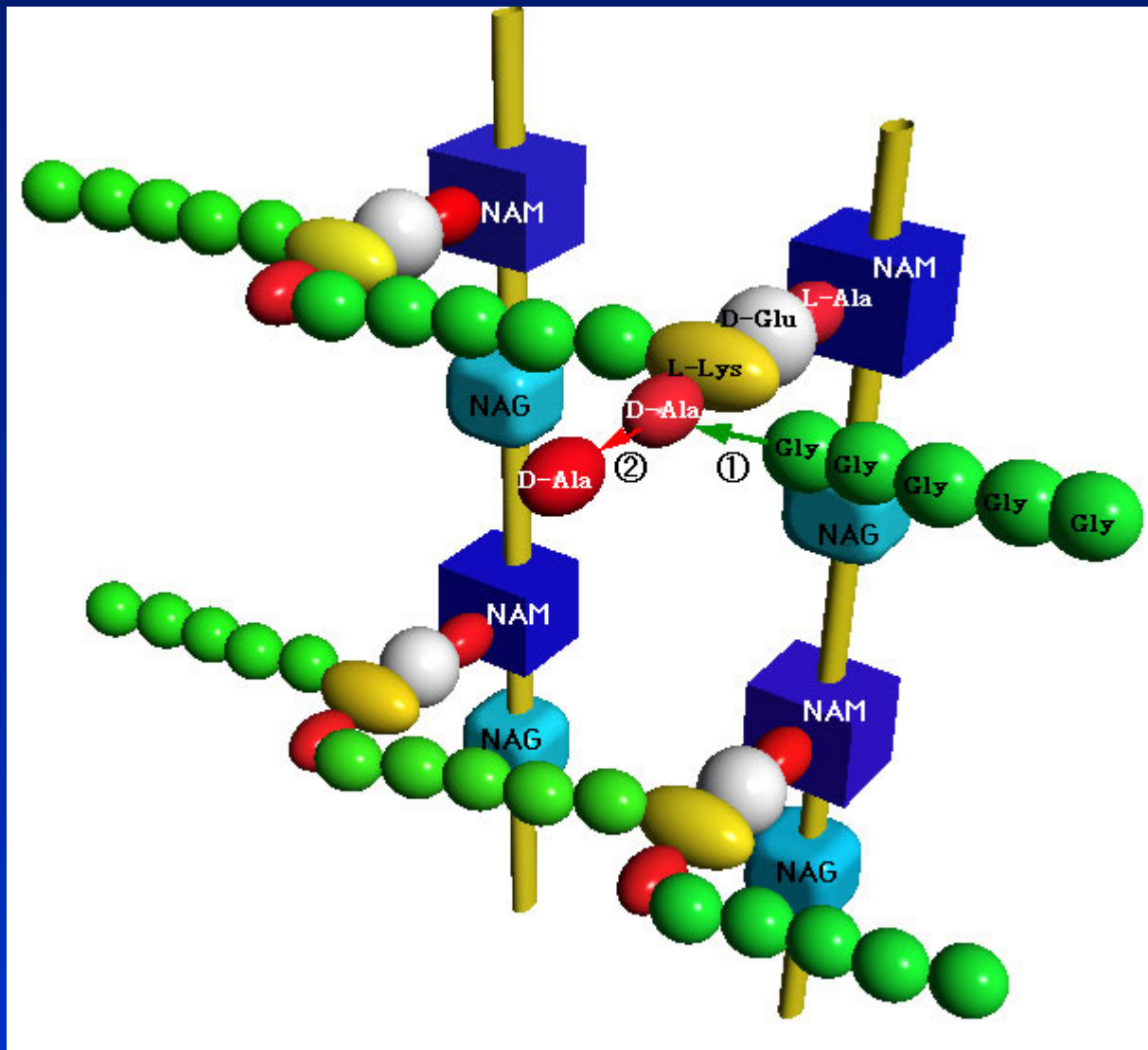
La pénicilline ...



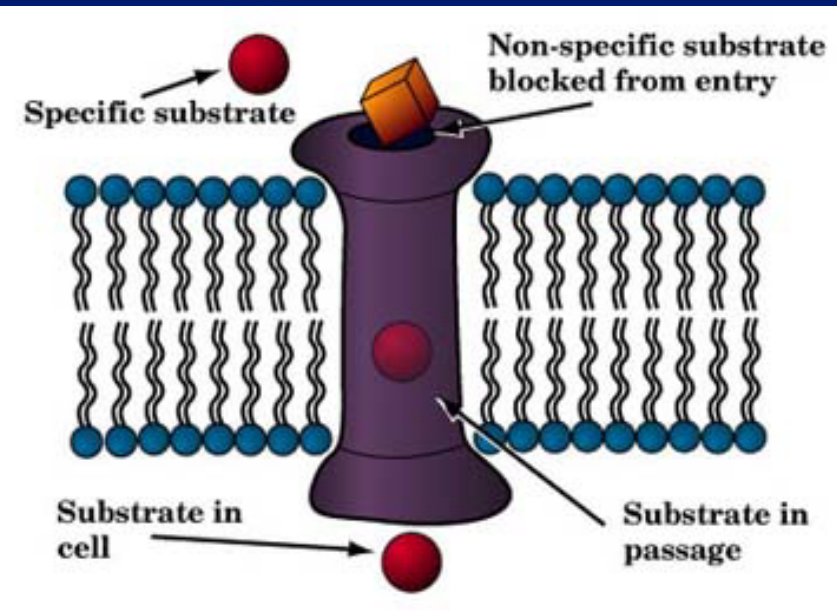
Paroi bactérienne



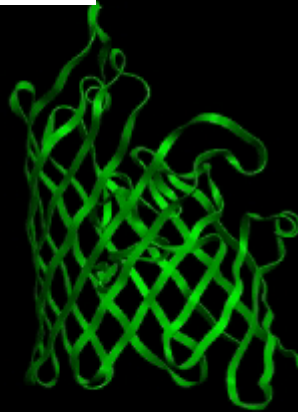
Peptidoglycan



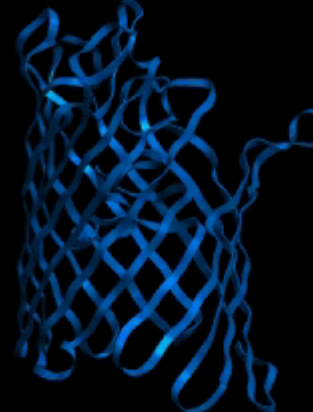
Porins in Gram - bacteria



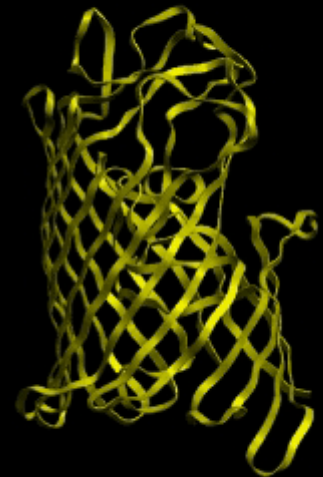
Bacterial Porins



Rc porin

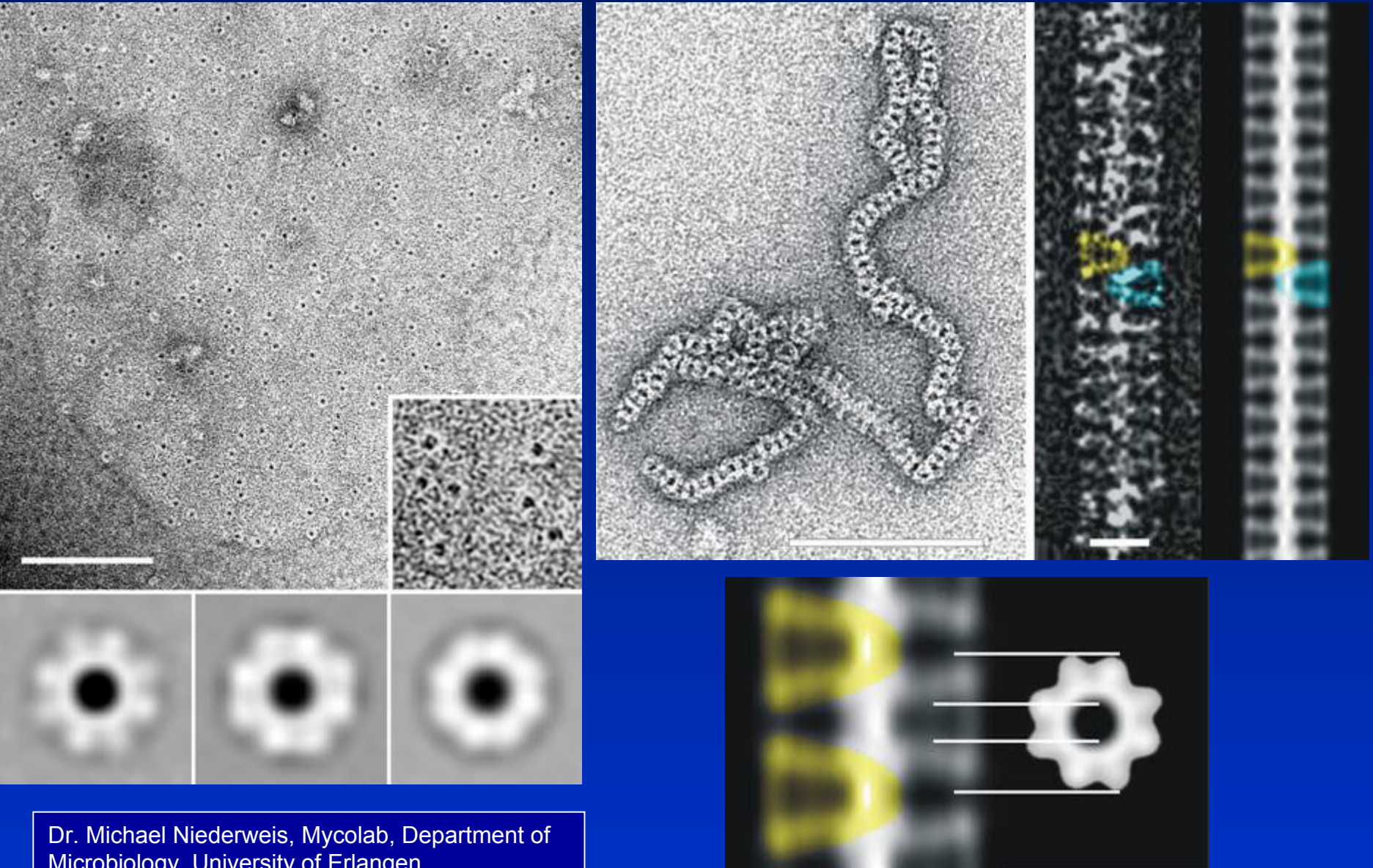


E. coli ompF



E. coli lamB

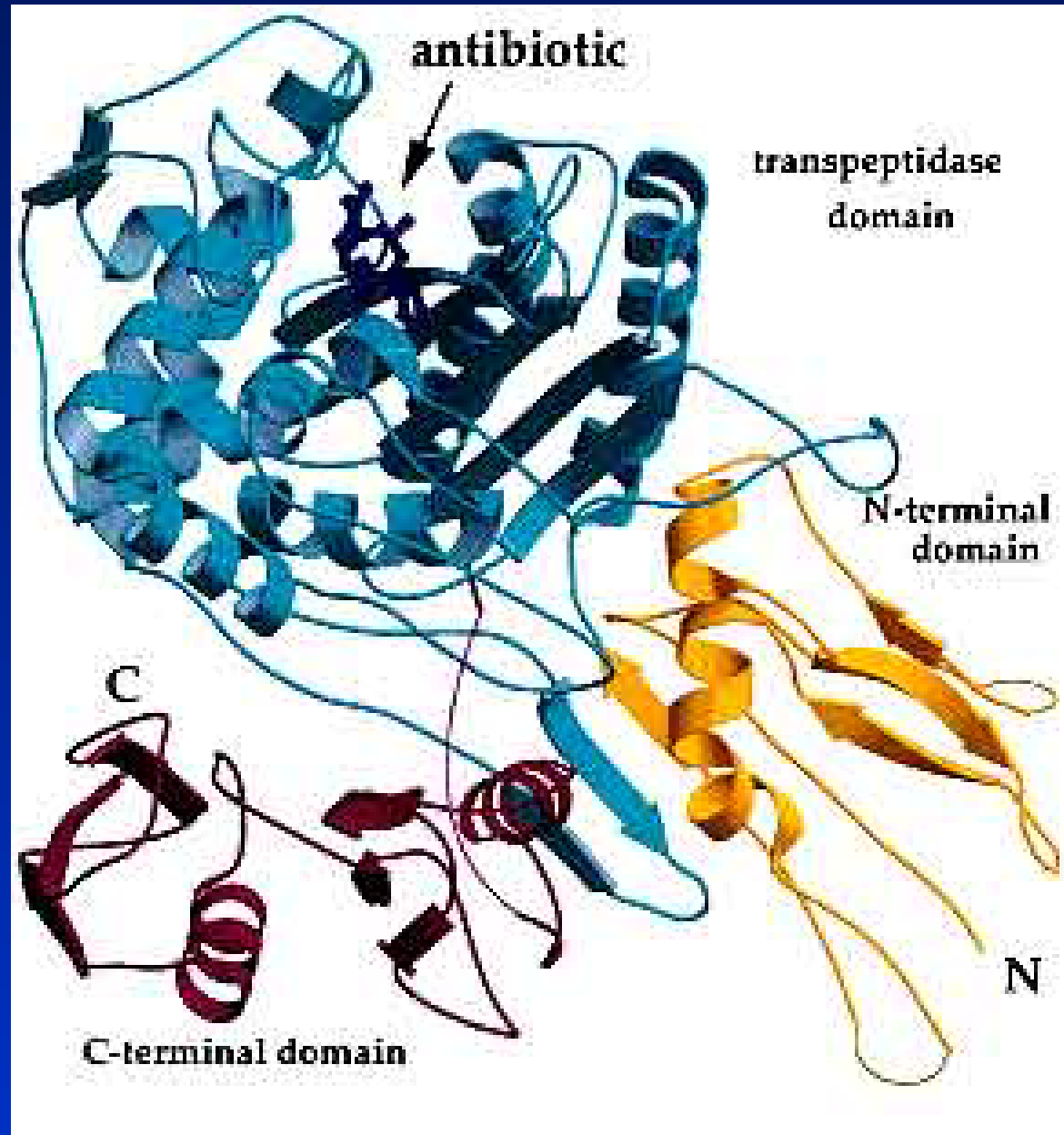
Porins in acid-resistant bacilli ...



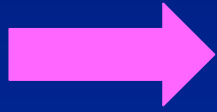
Dr. Michael Niederweis, Mycolab, Department of
Microbiology, University of Erlangen

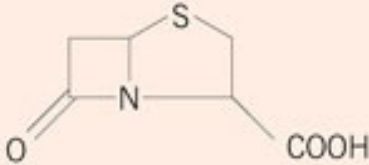
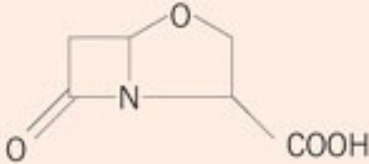
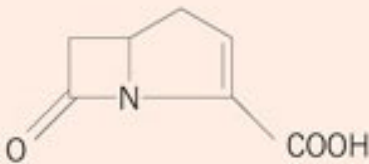
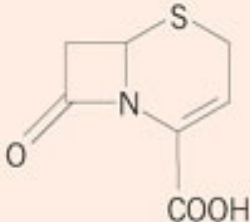
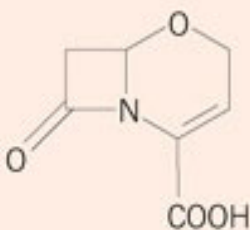
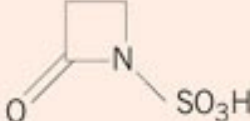
PBP ...

X-ray structure of PBP2x from *Streptococcus pneumoniae* (Protein data bank accession code 1QMF). The antibiotic cefuroxime is harbored in the transpeptidase domain, whose cleft is reminiscent of class A β -lactamases. The N-terminal domain region may contact other macromolecules in the "divisome" complex.

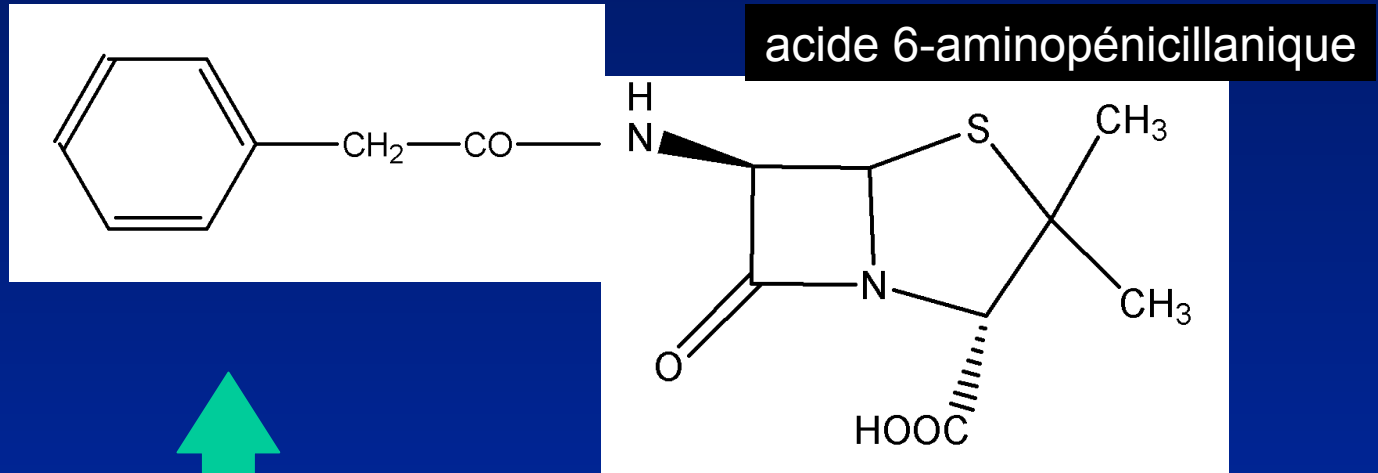


Toutes les
β-lactames
sont
construites
sur le même
pharma-
cophore ...



Structure	Group	Examples
	Penam	Penicillins
	Clavam	Beta-lactamase inhibitors (clavulanic acid)
	Carbapenem	(Thienamycin, imipenem)
	Cephem	Cephalosporins
	Oxacephem	(Latamoxef)
	Monobactam	(Aztreonam)

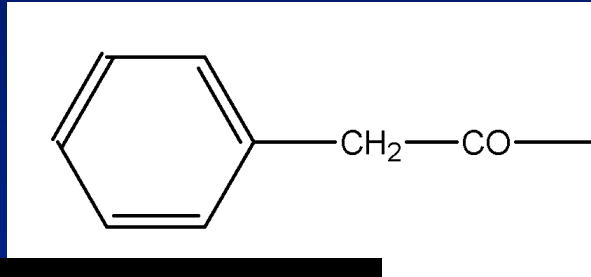
Pénicillines: la logique du développement ...



Chaîne latérale
permettant
l'ancrage dans la
cavité enzymatique
mais modulable

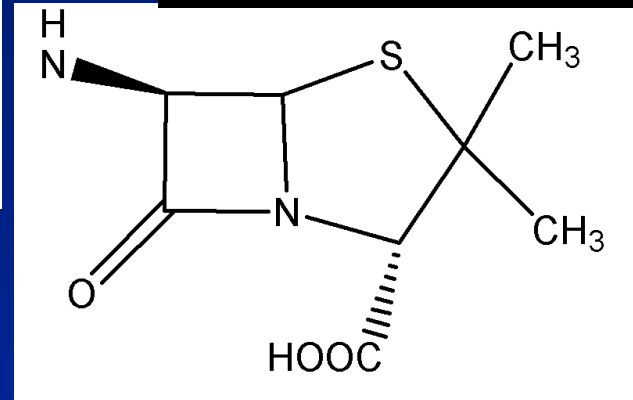
Le pharmacophore
de base...
**qui ne changera
pas....**

Pénicillines: la pénicilline G ...



benzyl-pénicilline (pénicilline G)

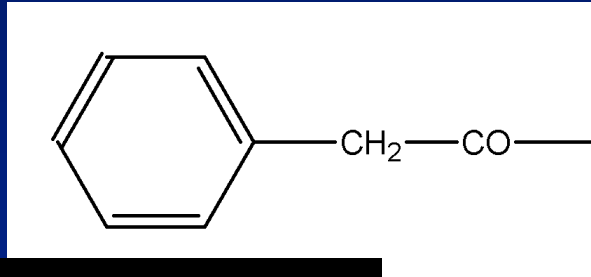
acide 6-aminopénicillanique



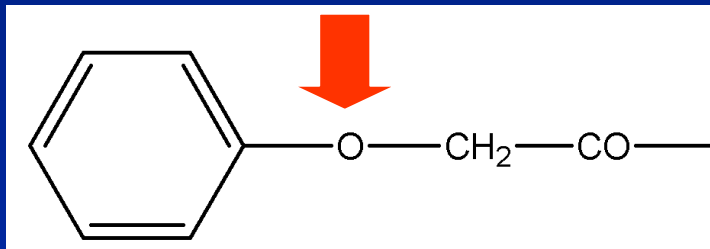
Faiblesses de la pénicilline G:

- mauvaise biodisponibilité orale (acido-sensible)
- activité restreinte aux Gram (+)
- sensibilité aux β -lactamases

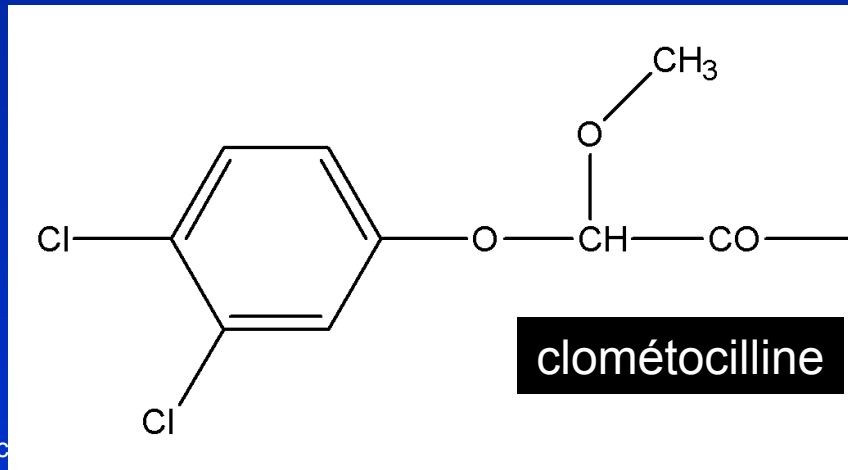
Pénicillines: vers une forme orale



benzyl-pénicilline (pénicilline G)

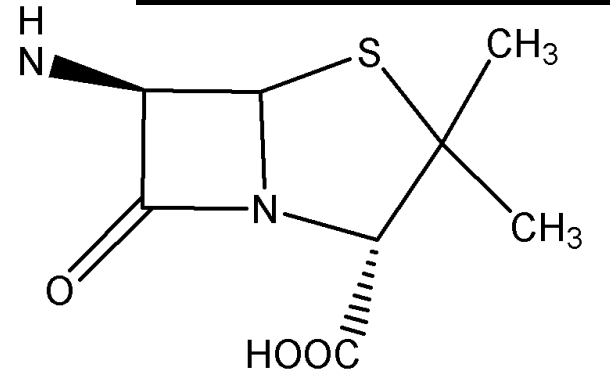


Phenoxylméthyl-pénicilline (pénicilline V)



clométocilline

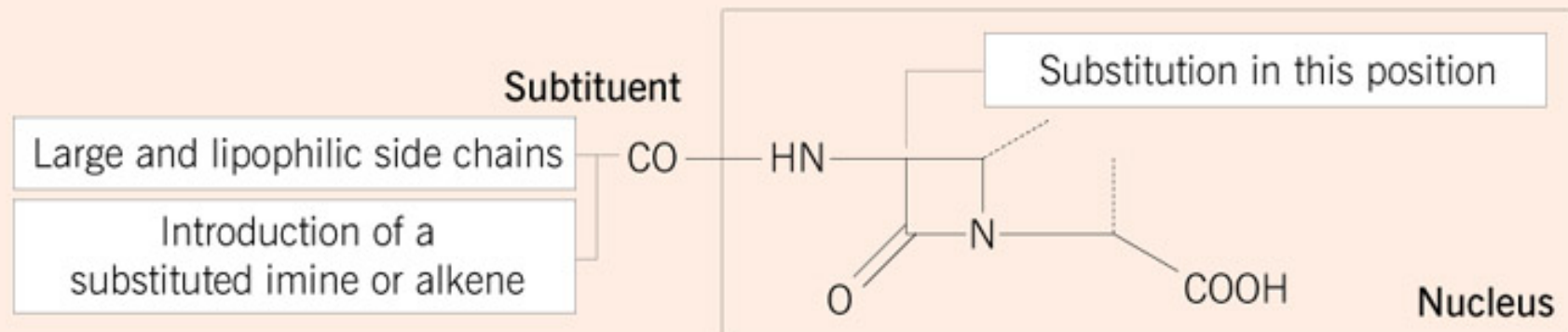
acide 6-aminopénicillanique



Stabilité en milieu acide
→ Forme orale

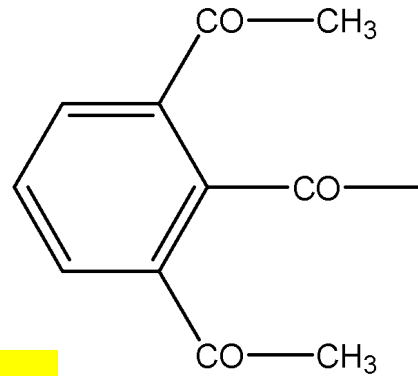
Pénicillines: vers une résistance aux β -lactamases

PRINCIPLES OF CHEMICAL STRUCTURAL MODIFICATIONS OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS THAT OVERCOME BETA-LACTAMASE DEGRADATION



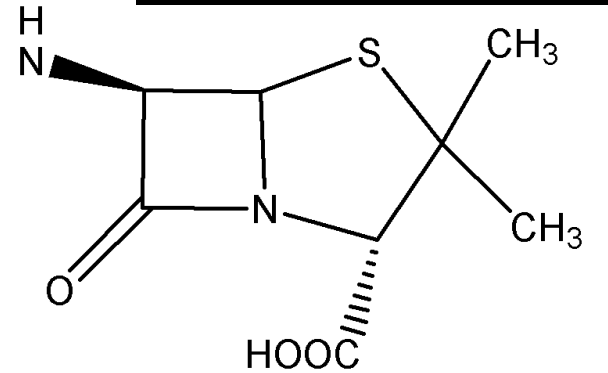
Pénicillines: vers une résistance aux β -lactamases

diméthoxybenzoyl

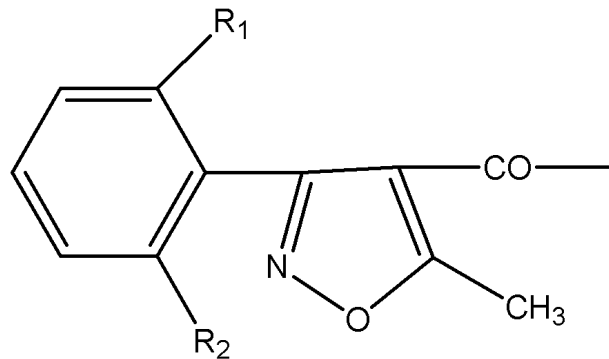


méthicilline

acide 6-aminopénicillanique



Résistance à la β -lactamase de *S. aureus* mais mauvaise biodisponibilité orale



phenyl-méthylisoxazoly-carbonyl

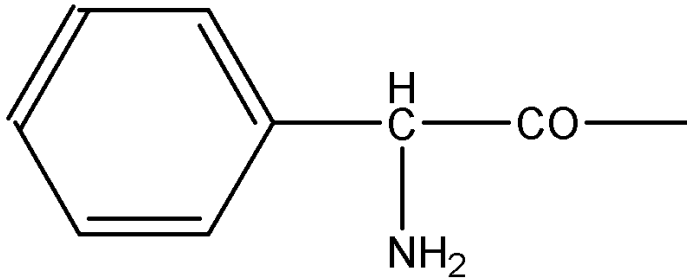
isoxazolympénicillines

R1=R2=H → oxacilline
R1=H; R2=Cl → cloxacilline
R1=R2=Cl → dicloxacilline
R1=F; R2=Cl → flucloxacilline

Résistance à la β -lactamase de *S. aureus* **ET** biodisponibilité orale acceptable (50 %)

Pénicillines: vers un élargissement du spectre ...

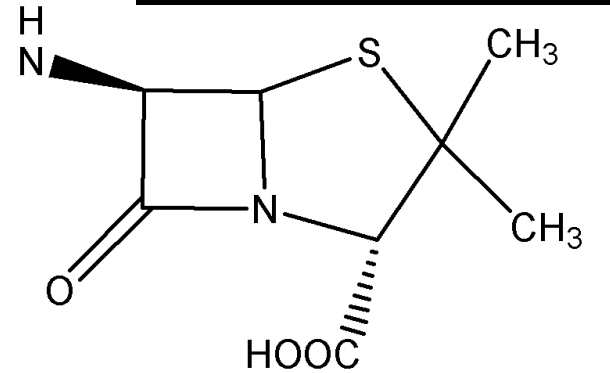
amino-phenyl-acétyl



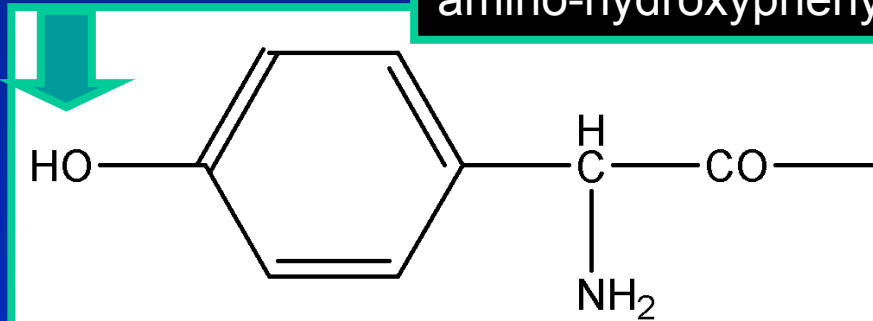
actif contre plusieurs Gram (-)
... mais faible biodisponibilité
orale (40 %) et pas de
résistance aux β -lactamases

ampicilline

acide 6-aminopénicillanique



amino-hydroxyphenyl-acétyl



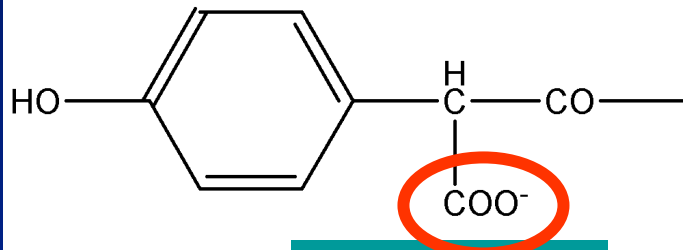
Recherche d'une polarité
pour passer au travers
des porines !!!

amoxicilline

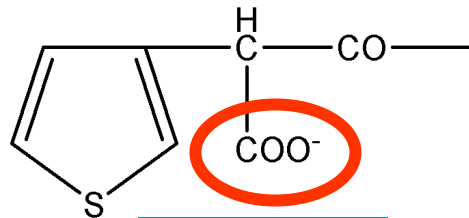
meilleure biodisponibilité orale
(80 %) mais pas de résistance aux β -lactamases

Pénicillines: vers un élargissement du spectre ...

Carboxy-phenyl-acetyl



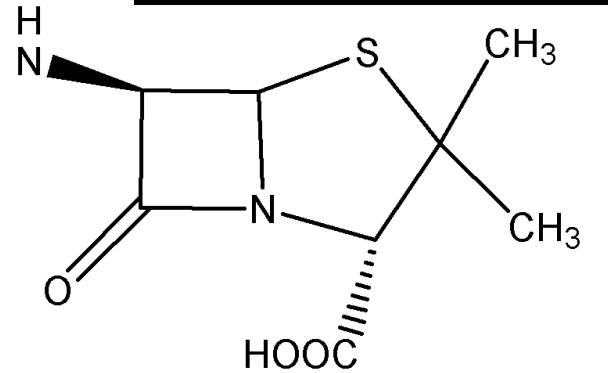
carbénicilline



ticarcilline

carboxy-thienyl-acetyl

acide 6-aminopénicillanique



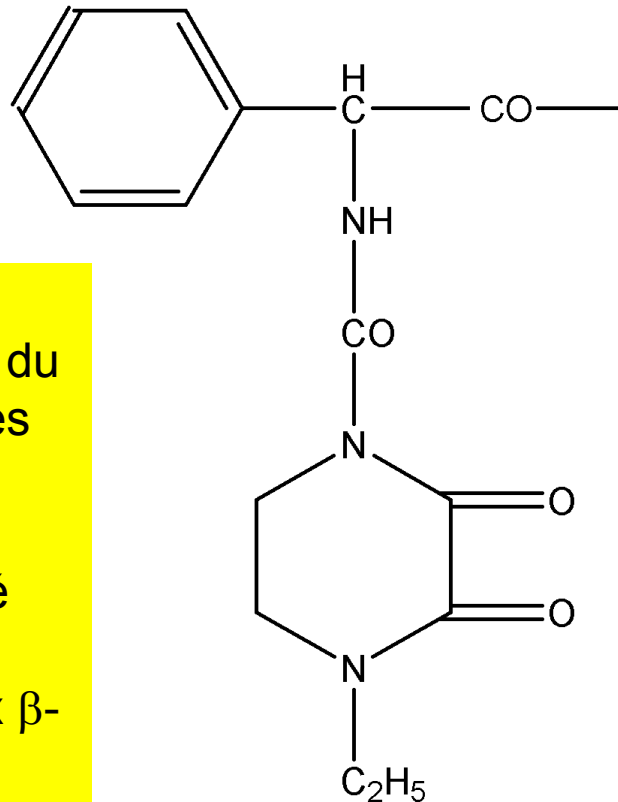
Fort élargissement vers
les Gram (-) difficiles ...
MAIS

- pas de biodisponibilité orale
- pas de résistance aux β -lactamases

Présence d'un carboxylate donnant
une TRES forte polarité
pour passer au travers des porines
de *Ps. aeruginosa* !!!

Uréidopénicillines: pour les Gram (-) difficiles ...

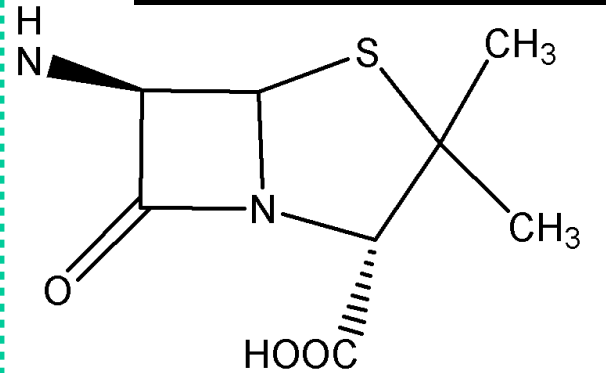
Très fort
élargissement du
spectre vers les
Gram (-) ...
Mais pas de
biodisponibilité
orale ni de
résistance aux β -
lactamases



pipéracilline

(ethyl-dioxo-piperazinyl-carbonylamino)
phenyl-acetyl

acide 6-aminopénicillanique



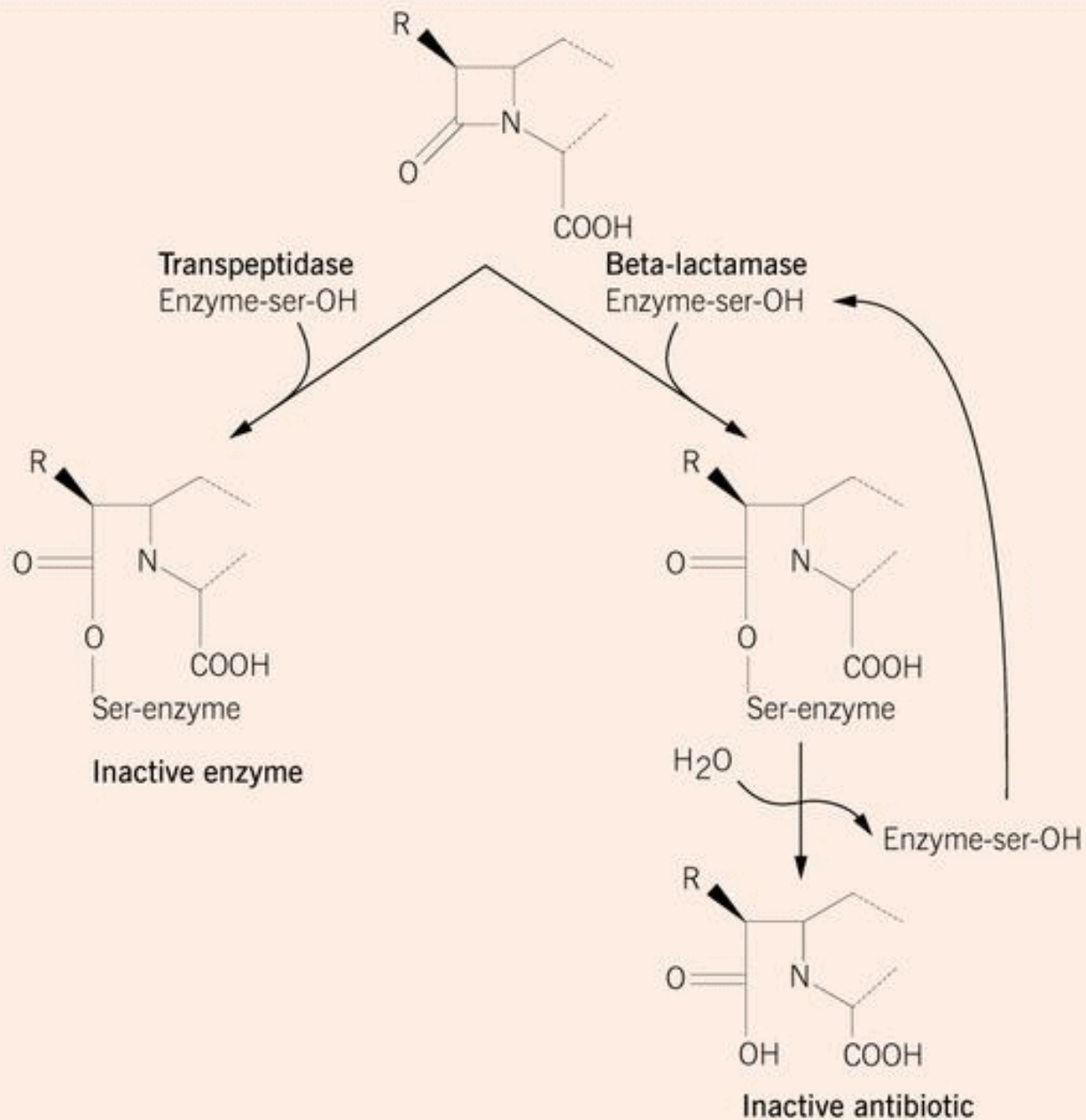
Groupe uréide (dioxopipérazine)
donnant une
une TRES forte polarité
pour passer au
travers des porines
de *Ps. aeruginosa* !!!

Principales pénicillines en usage clinique: un premier résumé

Molécule	spectre	biodisp. orale	résist. β -lactam.
pénicilline G	+	faible	non
pénicilline V	+	bonne	non
clométocilline	+	bonne	non
isoaxazolylpén.	+	bonne	oui
ampicilline	+ / -	faible	non
amoxycilline	+ / -	bonne	non
ticarcilline	+ / - -	non	non
pipéracilline	+ / - -	non	non

Transpeptidases et β -lactamases

BETA-LACTAM ANTIBIOTICS AS SUBSTRATES FOR TRANSPEPTIDASES AND BETA-LACTAMASES



β -lactamases

β -Lactamases and Their Distribution in Nature

Microbial β -lactamases

Gram-positive bacteria

Chromosomal

Bacillus sp (penicillinases)
Zn²⁺ stimulated enzyme
hydrolyzes all β -lactams

Plasmid

*Staphylococcus aureus**
*Streptococcus epidermidis**
*Staphylococcus hemolyticus**
*Enterococcus faecalis**
(penicillinases primarily)

Gram-negative bacteria

Nocardia
Chromosomal*
(Multipurpose)

Mycobacterium
Chromosomal*
(Multipurpose)

Chromosomal

Plasmid

Cephalosporinases*

Inducible

Enterobacter
Citrobacter freundii
Serratia marcescens
Pseudomonas aeruginosa
Morganella morganii
Providencia

Constitutive

*Enterobacter**
*Citrobacter freundii**
*Acinetobacter**
*Bacteroides**

Broad-spectrum

*Klebsiella**
Bacteroides sp*
Legionella sp*
*Moraxella** (*Branhamella*)

Cefuroximeases

*Proteus vulgaris**
Pseudomonas cepacia

All β -lactams

Xanthomonas
maltophilia

Broad-spectrum

Enterobacteriaceae
Haemophilus
Neisseria gonorrhoeae

Carbenicillinase

Pseudomonas
Escherichia coli

Oxacillinase

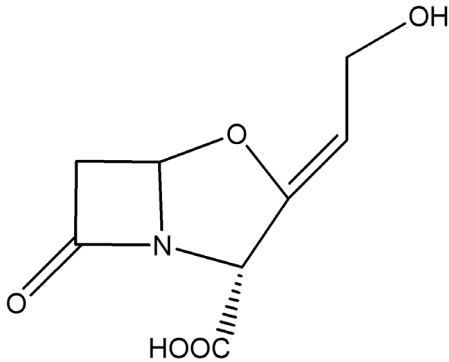
Enterobacteriaceae

Cefotaximase

Enterobacteriaceae
(*Klebsiella*)

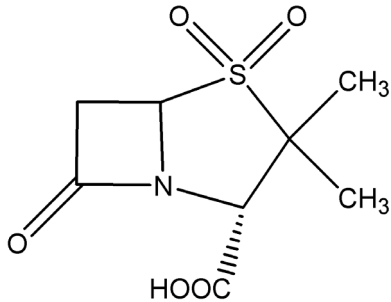
*Inhibited by clavulanate, sulbactam

Rendre les pénicillines non résistantes aux β -lactamases utilisables vis-à-vis de bactéries produisant des β -lactamases...



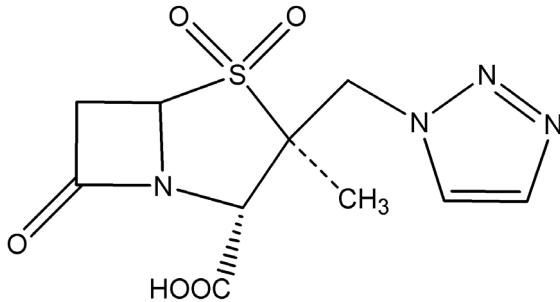
acide clavulanique

+ amoxicilline
+ ticarcilline



sulbactame

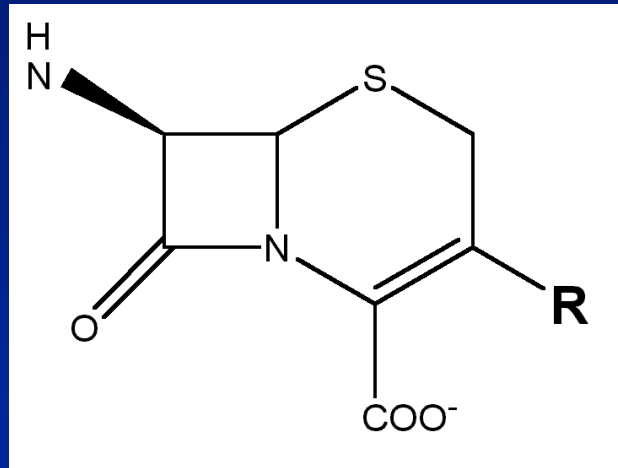
+ amoxicilline
mais pas en Belgique...



tazobactame

+ pipéracilline

Les céphalosporines: la logique du développement ...



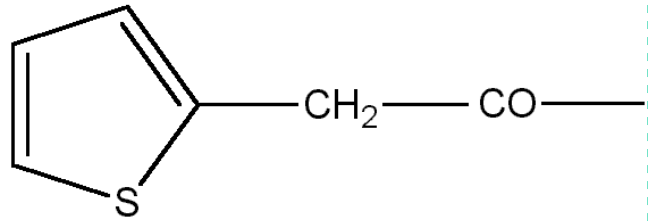
noyau céphalosporanique

Chaîne latérale
permettant
l'ancrage dans la
cavité enzymatique
mais modulable

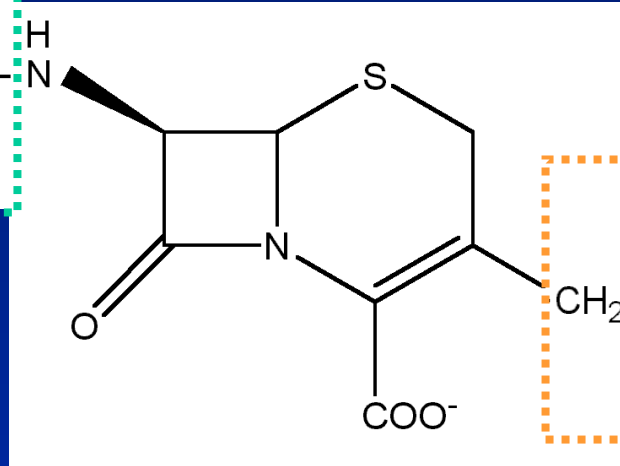
Le pharmacophore
de base...
**qui ne changera
pas....**

Possibilités de
modifications
supplémentaires

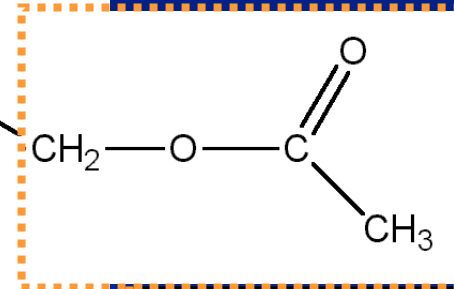
Les céphalosporines: une des premières ...



thiénylacétyl



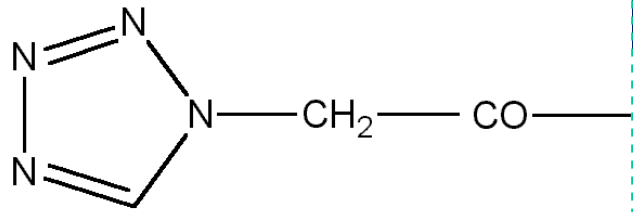
noyau céphalosporanique



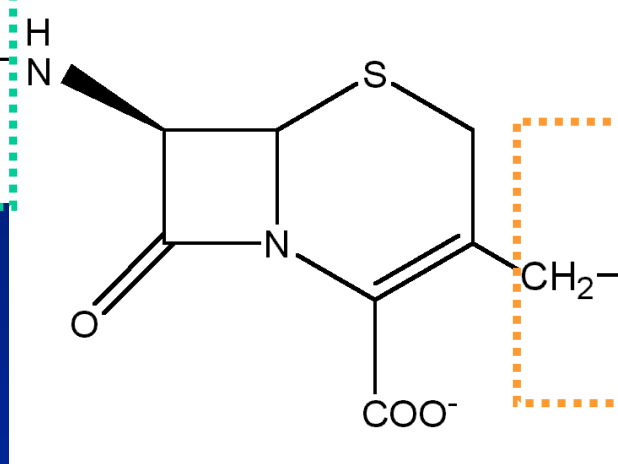
méthoxyacétyl

céphalothine

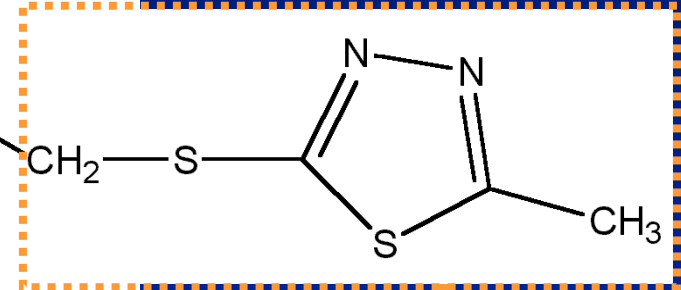
Céphalosporines de 1ère génération ...



tétrazoleacétyl



noyau céphalosporanique

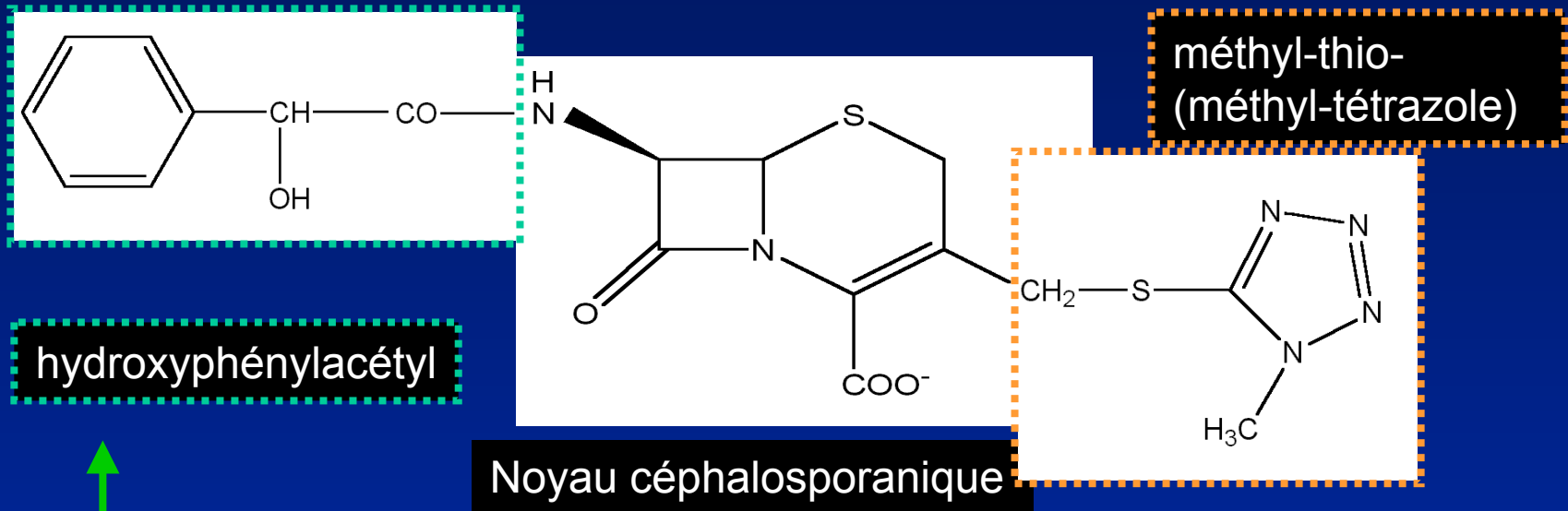


méthyl-thio
(méthyl-thiodiazole)

céfazoline

Gram +
Résist. β -lact. *S. aureus*

Céphalosporine de 2ème génération ...



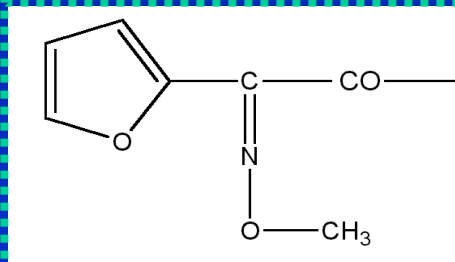
céfamandole

céfuroxime

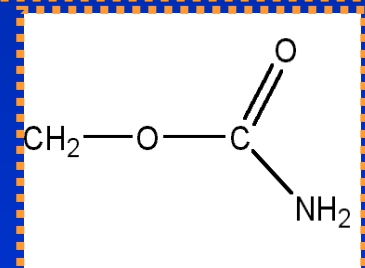
activité sur *Haemophilus* (Gram -)

méthyl-oxy(aminocarbonyl)

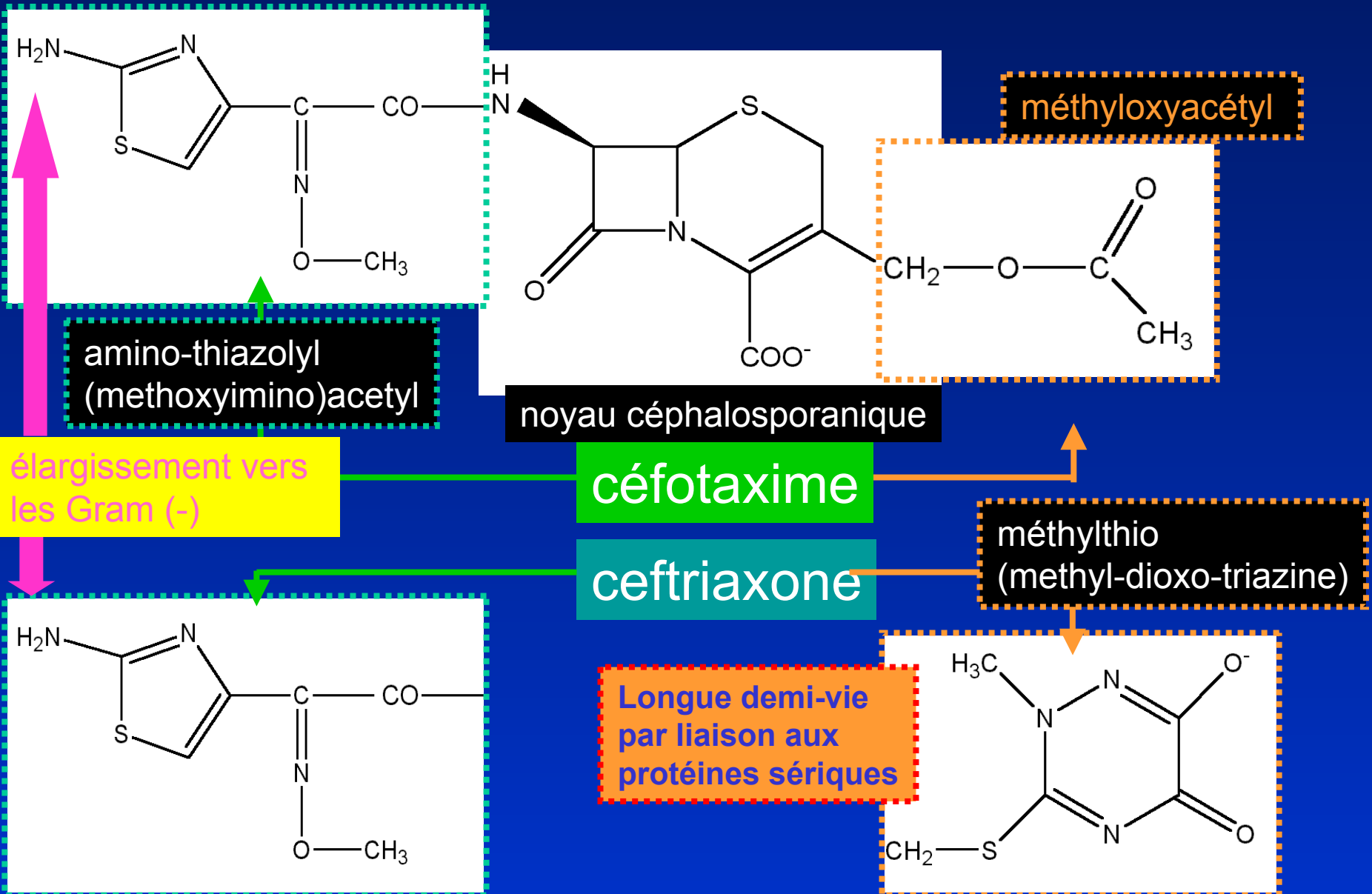
furanyl(méthoxyimino)acétyl



résist. β -lactamase

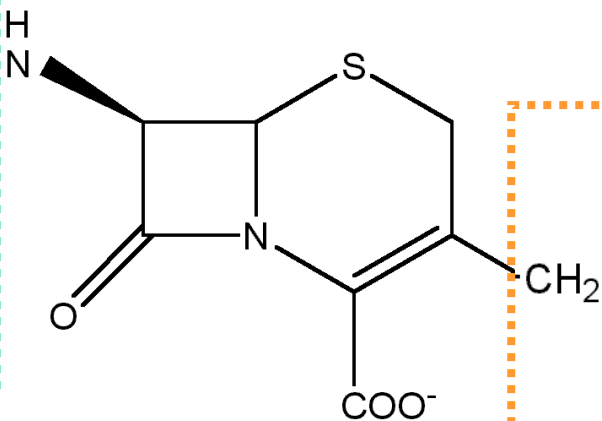
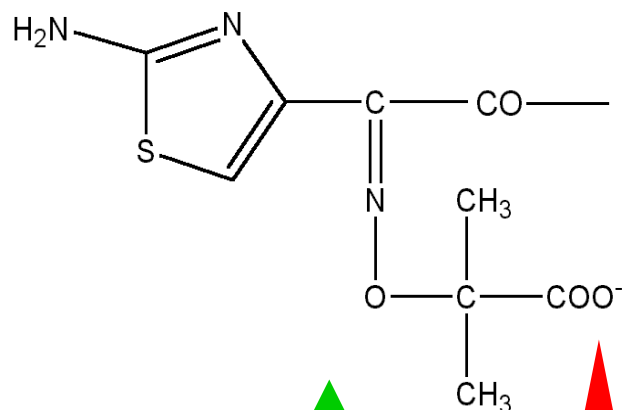


Céphalosporines de 3ème génération ...

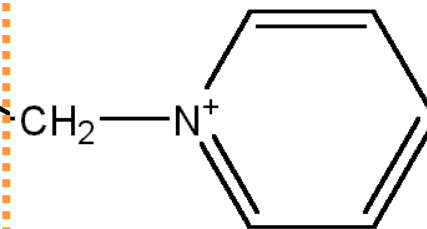


3ème génération améliorée ...

[(amino-thiazolyl)
(carboxy-methylethoxy)imino]acetyl]



méthylpyridinium



noyau céphalosporanique

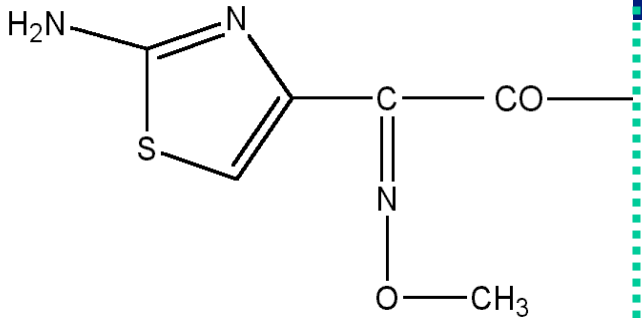
plus grande résist. v.à.v.
des β -lactamases
(cfr. carbénicilline...)
**mais moindre activité sur
les Gram(+) !!**

ceftazidime

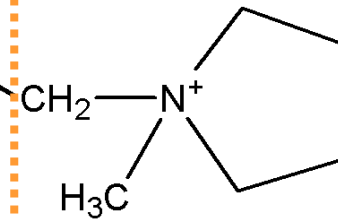
Introduction d'un
caractère zwitterionique
pour amélioration du
passage au travers des
porines
➔ *Pseudomonas* !!

4ème génération ...

amino-thiazolyl
(methoxyimino)acetyl



méthyl-(méthyl)pyrrolidinium



Retour au céfotaxime et à
la ceftriaxone... pour
retrouver une certaine
activité sur les Gram (+)

noyau céphalosporanique

Maintien d'un caractère
zwitterionique
pour passage au
travers des porines de
Pseudomonas !!

céfépime

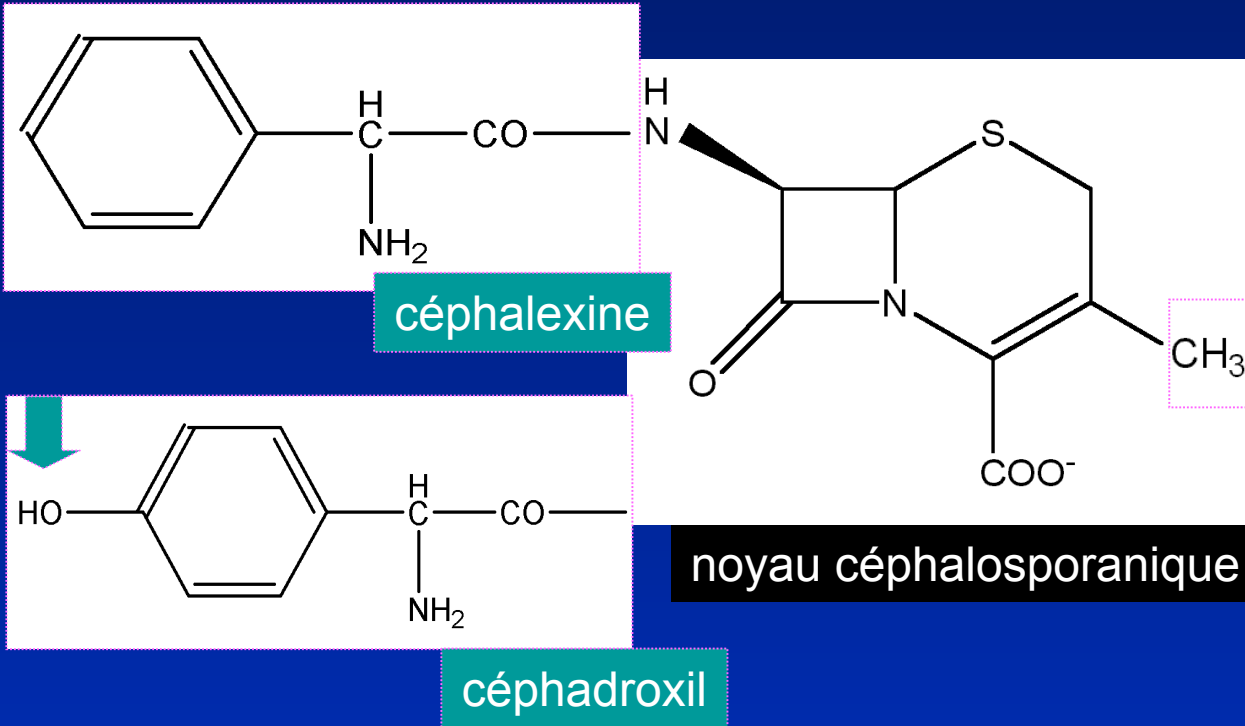
Principales céphalosporines parentérales en usage clinique: un résumé par génération

Molécule	activité Gram (+)	résist. β -lactam.	activité Gram (-)
Céfazoline	+	+	non
Céfuroxime	+	++	faible
Céfotaxime	+	bonne	oui
Ceftriaxone *	+	bonne	oui
Ceftazidime	insuffis.	très bonne **	oui (<i>Ps.</i>)
Céfépime	moyenne	très bonne	oui (<i>Ps.</i>)

* longue durée de vie

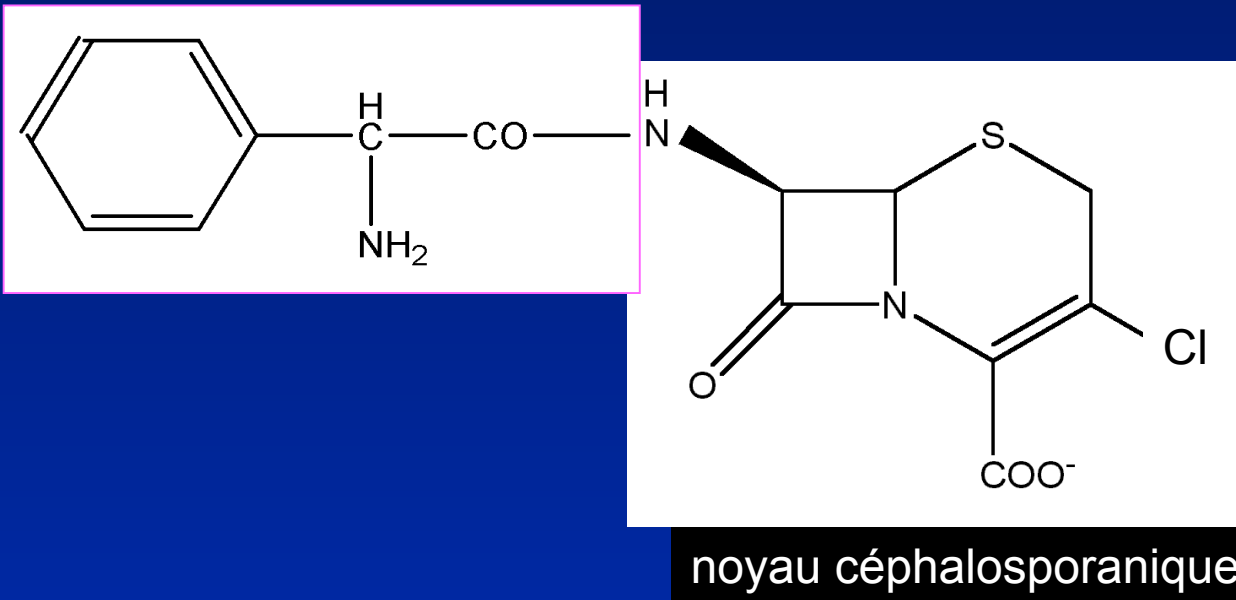
** sensible aux β -lactamases à spectre élargi

Céphalosporine orales de 1ère génération...



- bonne biodisponibilité orale
- activité anti-Gram(+) modérée
- faible activité anti-Gram(-)

Céphalosporine orales de 1ère génération...



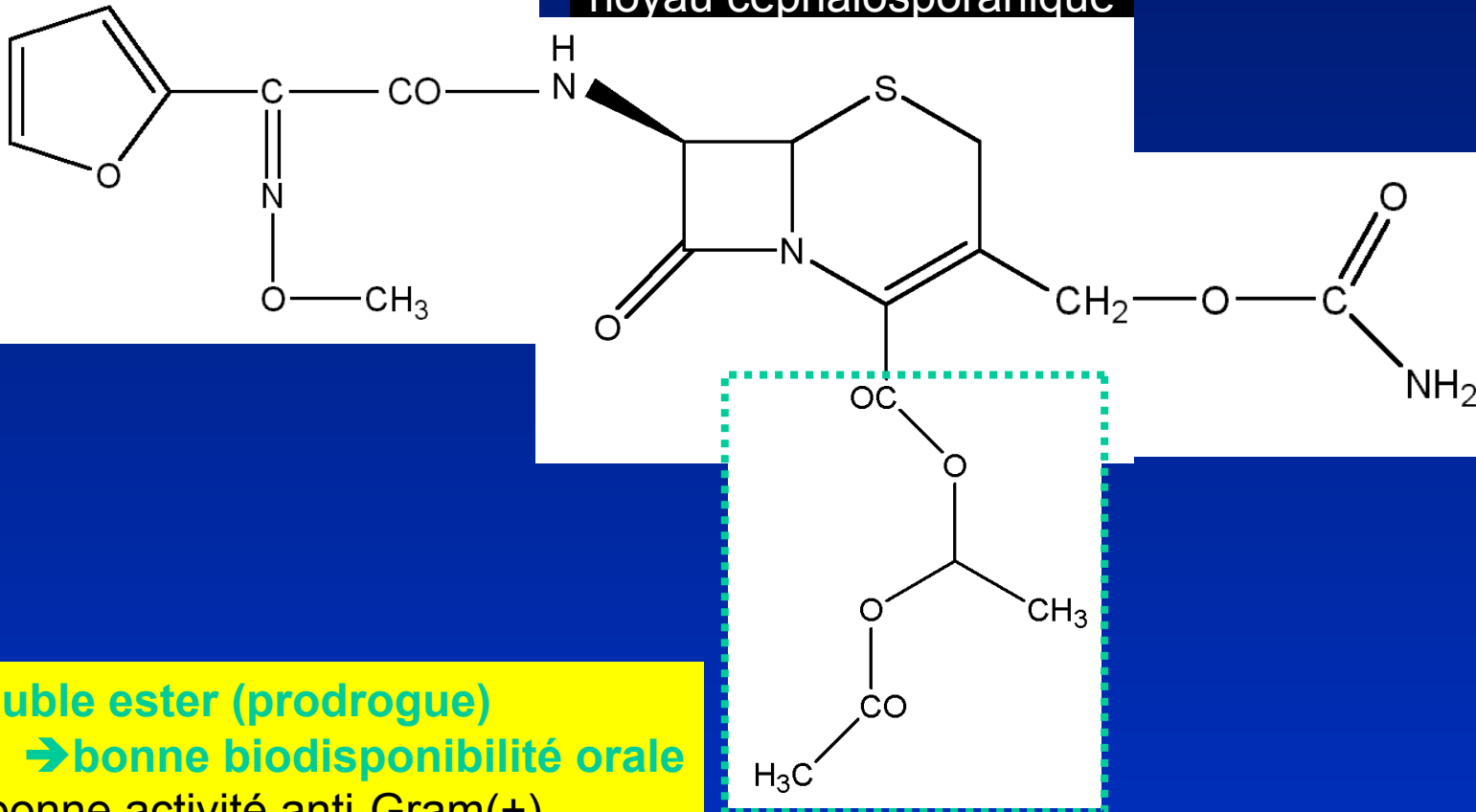
céfaclor

- bonne biodisponibilité orale
- activité anti-Gram(+) faible
- pas ou peu d'activité anti-Gram(-)

Céphalosporine orale de 2^{me} génération...

céfuroxime-axétil

noyau céphalosporanique



double ester (prodrogue)

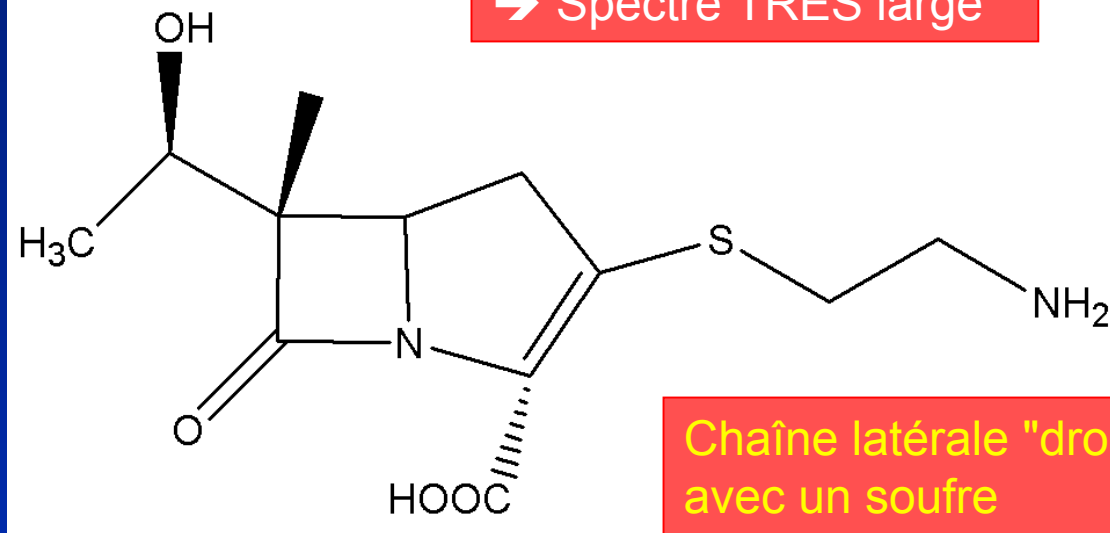
→ **bonne biodisponibilité orale**

- bonne activité anti-Gram(+)
- activité anti-*Haemophilus*

Carbapénèmes...: la thiénamycine

Pas de chaîne latérale "gauche" et présence d'un méthyle
→ résist. aux β -lactamases

Pas d'atome de soufre dans le cycle
→ Forte liaison aux PBP
→ Spectre TRES large

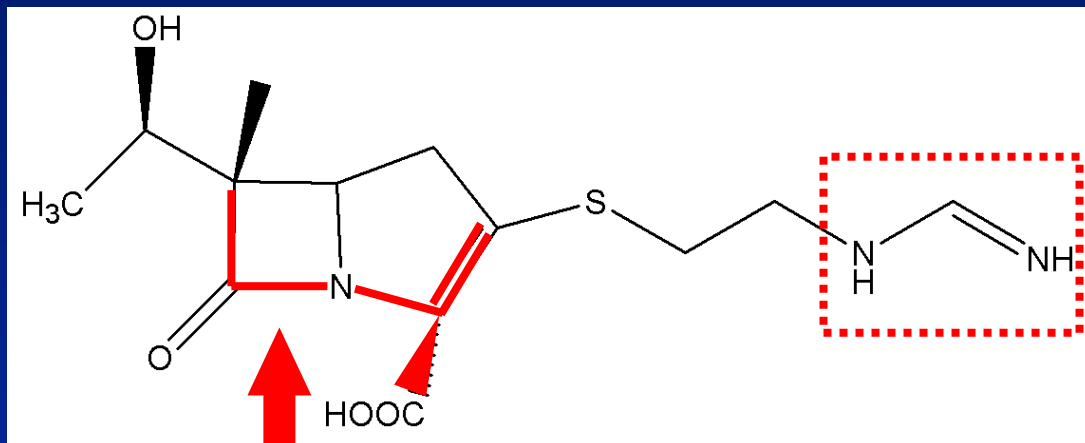


pharmacophore
quasi-clasique

Chaîne latérale "droite" avec un soufre et amine terminale
→ Forte liaison aux PBP
→ MAIS instabilité intrinsèque !!

La thiénamycine est trop instable pour être utilisable ...

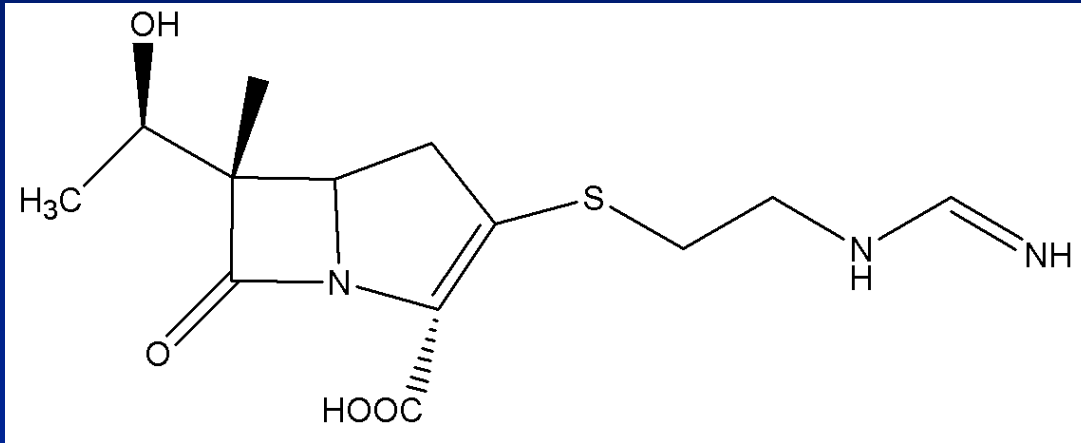
Carbapénèmes...: de la thiénamycine à l'imipènème



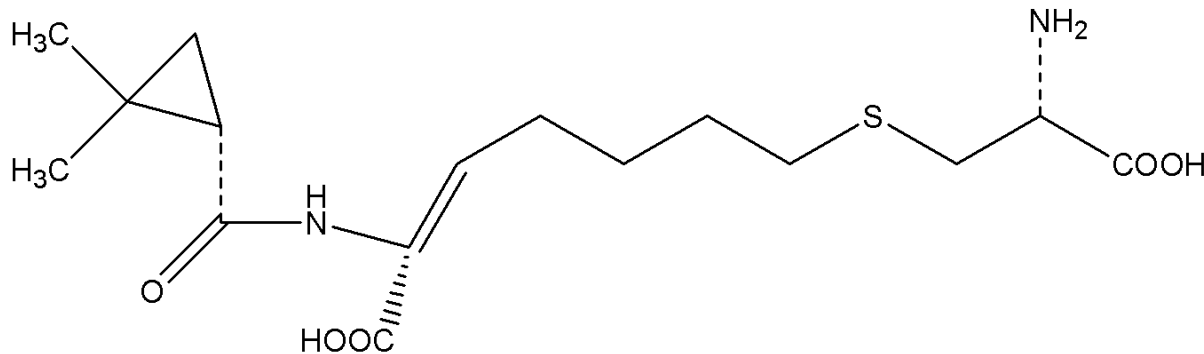
Adiition d'un formimidoyl
(iminomethylamino)
→ Stabilité intrinsèque

Mais l'imipènème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE renale !!
➤ dégradation rapide de l'antibiotique...
➤ libération de produits néphrotoxiques...

L'imipenème est donc toujours co-administrée avec un inhibiteur de la déhydropeptidase...



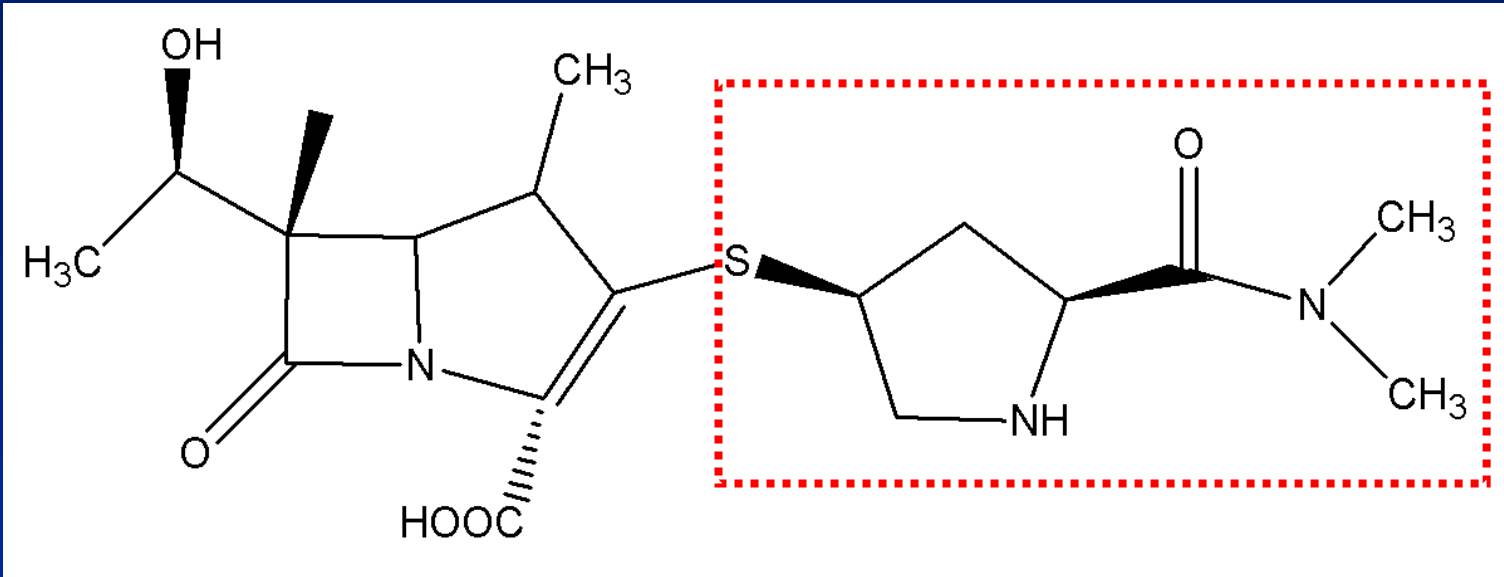
imipenème



cilastatine

imipenème + cilastatine = TIENAM ® (en Belgique...)

Mais il est possible de se passer de la cilastatine si la carbapénème est rendue résistante à la déhydropeptidase...



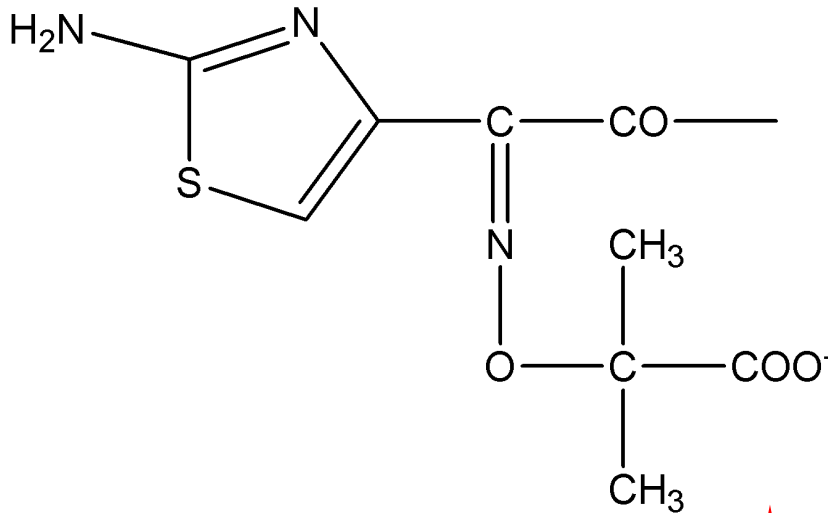
méropénème

thio-pyrrolidinyl-carbonyl-amino-diméthyl

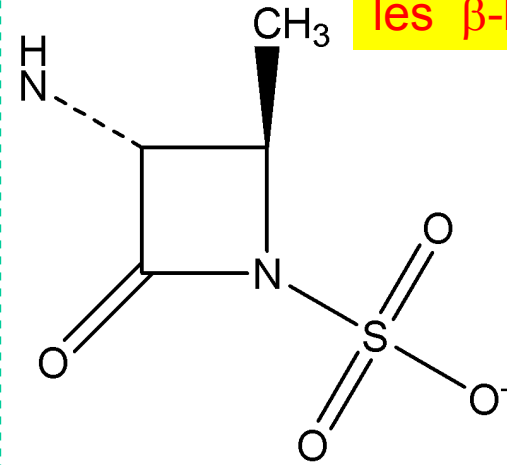
- conserve la chaîne latérale soufrée indispensable à l'activité ...
- mais rend la molécule résistante à la déhydropeptidase par encombrement stérique

Les monobactames ...

activité Gram (-)



Protection contre les β -lactamases



La chaîne latérale....
de la ceftazidime !!

Le pharmacophore
de base...

plus grande résist. v.à.v.
des β -lactamases
mais pas d'activité sur les
Gram(+) !!

Aztréonam