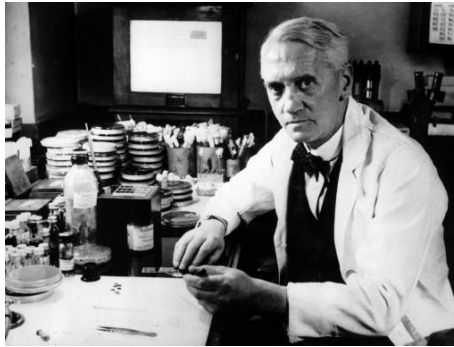
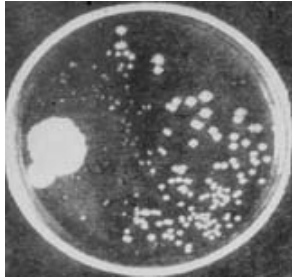


La pénicilline ...

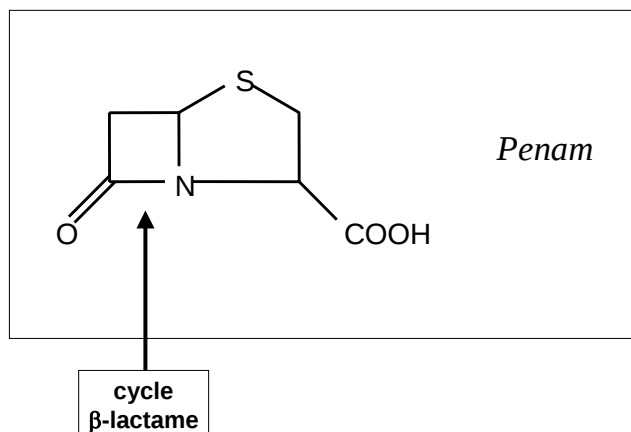


Beta-lactams

2/1/2005

1

La structure de base ...

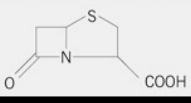
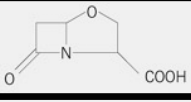
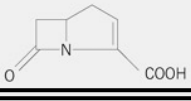
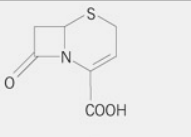
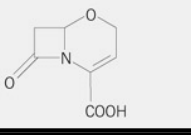
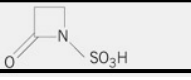


Beta-lactams

2/1/2005

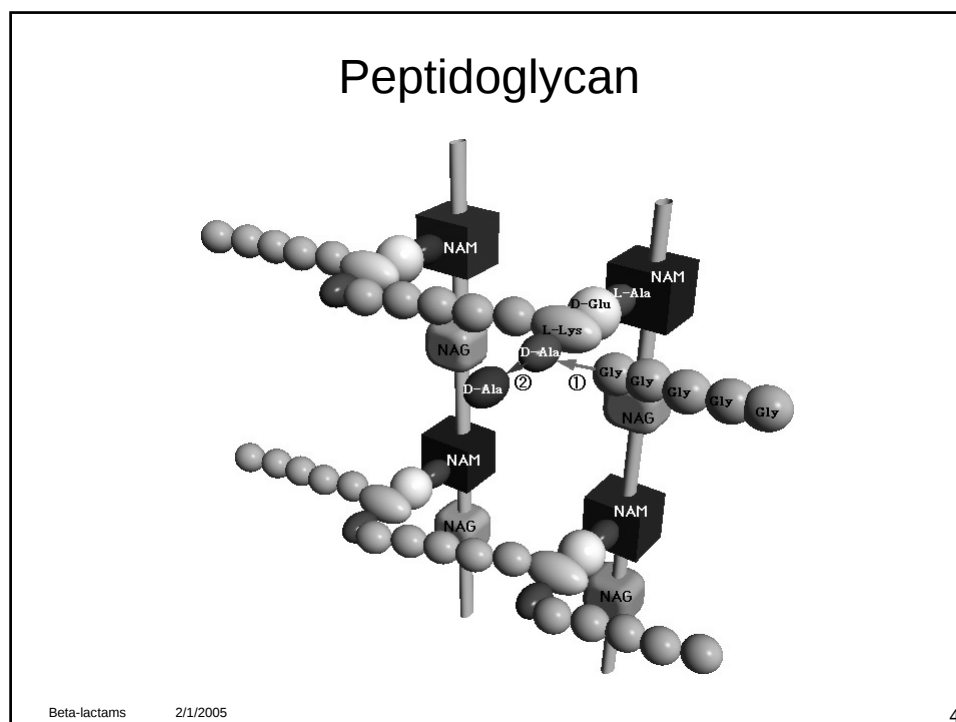
2

Toutes les β -lactames sont construites sur le même pharmacophore ...

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

Beta-lactams 2/1/2005

3



4

Que voit-on s'accumuler dans un milieu de culture de bactéries si on ajoute de la pénicilline ?

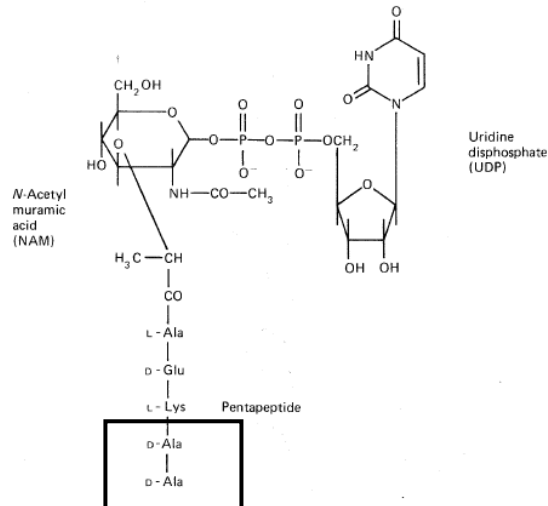


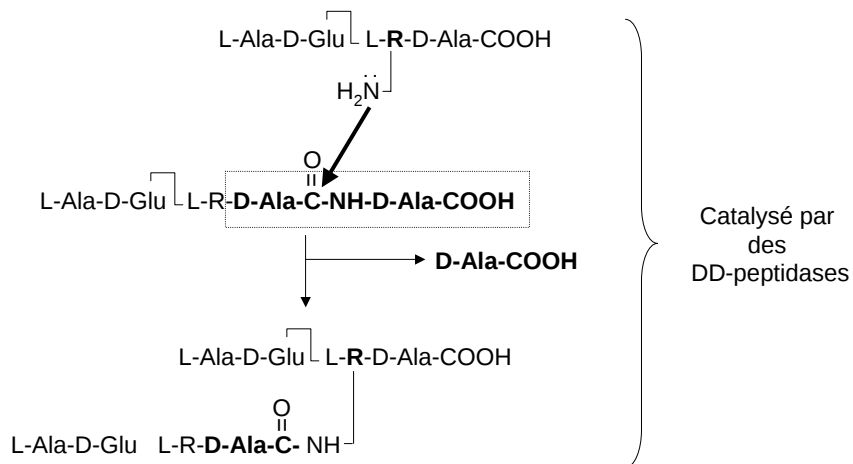
Figure 6.6 Structure of the cell wall precursor accumulated in the medium of penicillin-treated *S. aureus*.

Beta-lactams

2/1/2005

5

Comment se construit le peptidoglycan ?



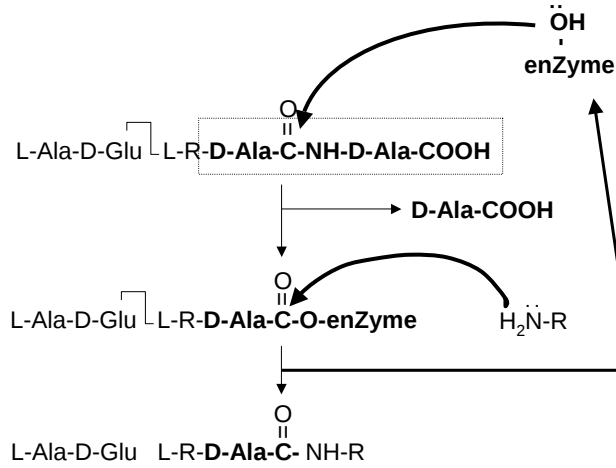
La fonction ω -aminée de l'AA basique adjacent au D-Ala (nucléophile) attaque le C du D-Ala du pentapeptide (groupe quittant) permettant la réticulation ...

Beta-lactams

2/1/2005

6

Action des DD-peptidases (à sérine) ...



Beta-lactams

2/1/2005

7

La pénicilline possède la configuration D-Ala-D-Ala ...

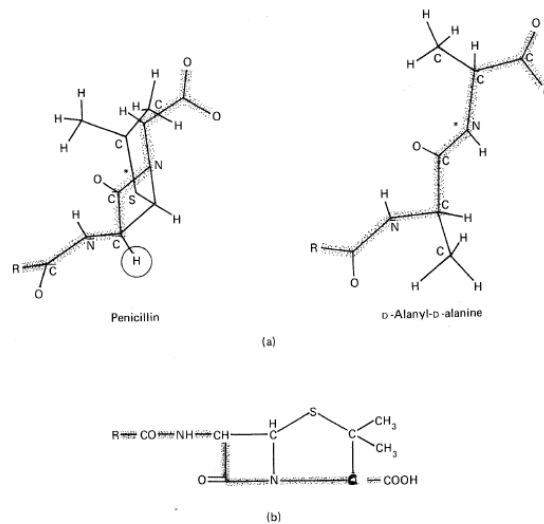


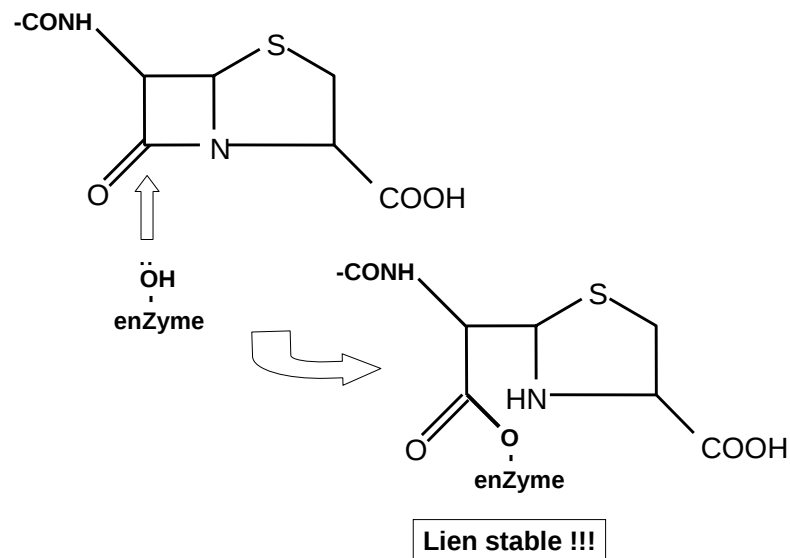
Figure 6.13 (a) Dreiding stereomodel comparison of penicillin and D-alanyl-D-alanine. (b) Penicillin, showing the backbone region (stippled). (Figure 6.13(a) is redrawn from Strominger *et al.*, 1967.)

Beta-lactams

2/1/2005

8

Mode d'action...

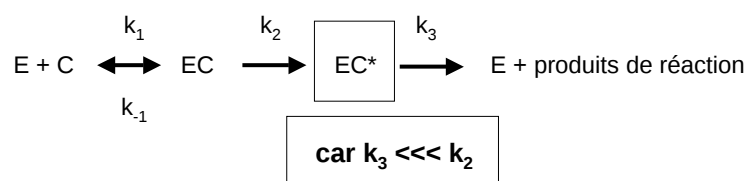


Beta-lactams

2/1/2005

9

Les les β -lactames forment des liens stables avec les DD-peptidases



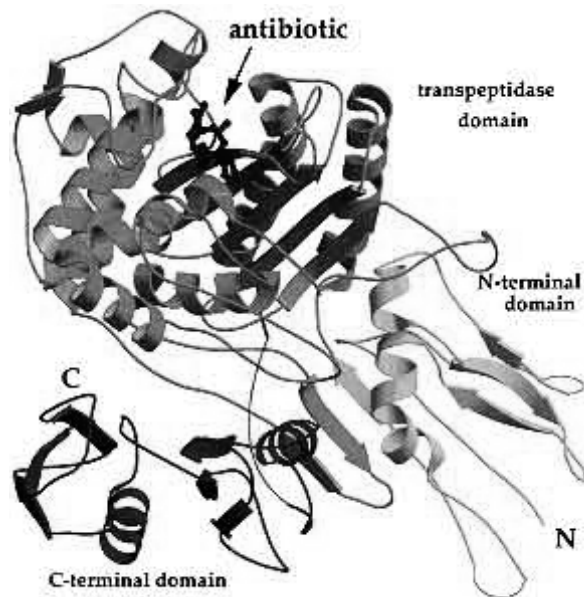
Beta-lactams

2/1/2005

10

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 may contact other macromolecules in the "divisome" complex.



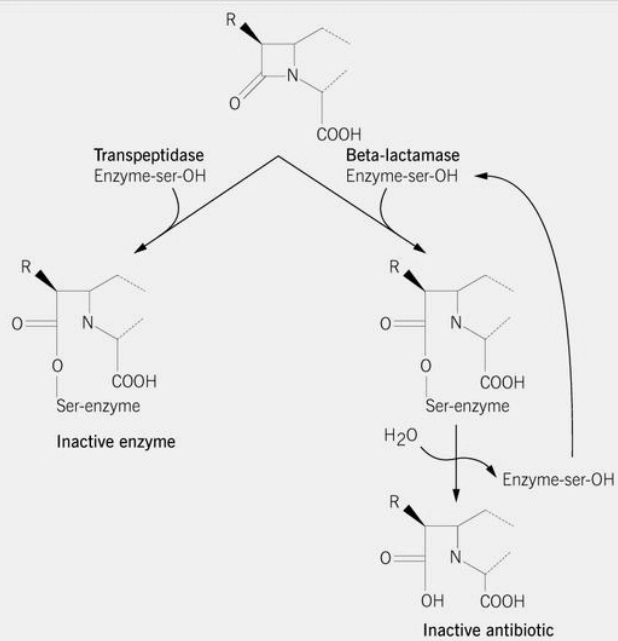
Beta-lactams

2/1/2005

11

Transpeptidases et β -lactamases

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

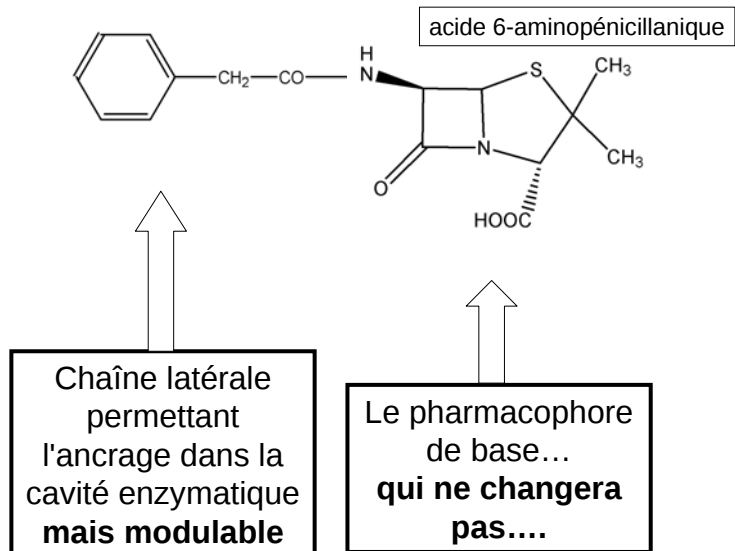


Beta-lactams

2/1/2005

12

Pénicillines: la logique du développement ...

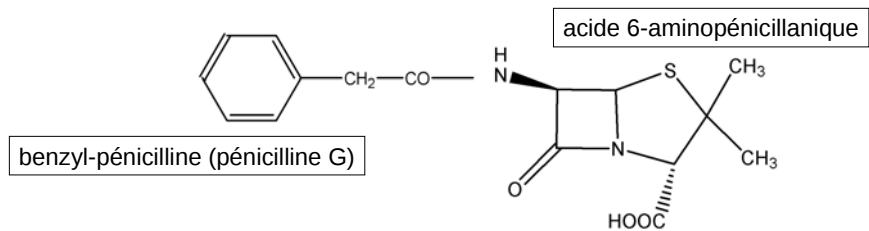


Beta-lactams

2/1/2005

13

Pénicillines: la pénicilline G ...



Faiblesses de la pénicilline G:

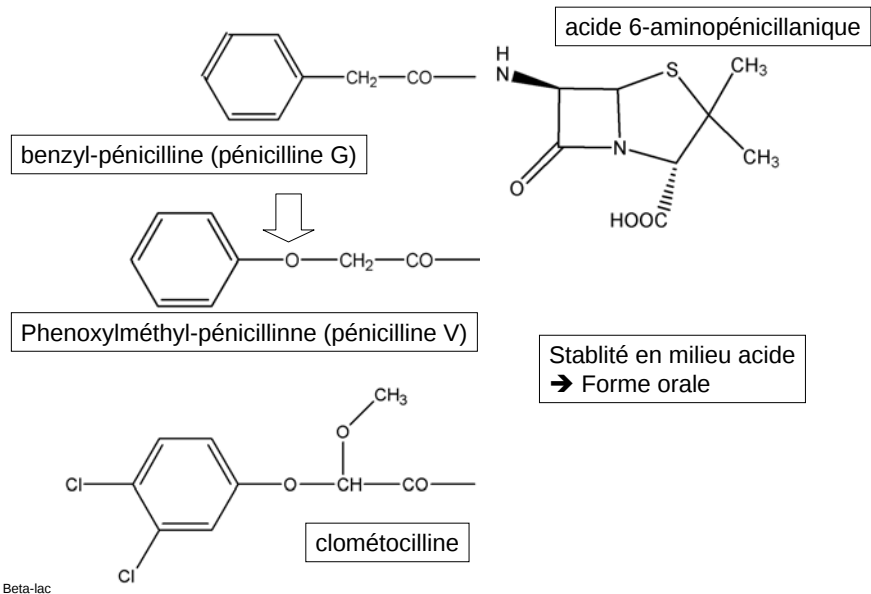
- mauvaise biodisponibilité orale (acido-sensible)
- activité restreinte aux Gram (+)
- sensibilité aux β -lactamases

Beta-lactams

2/1/2005

14

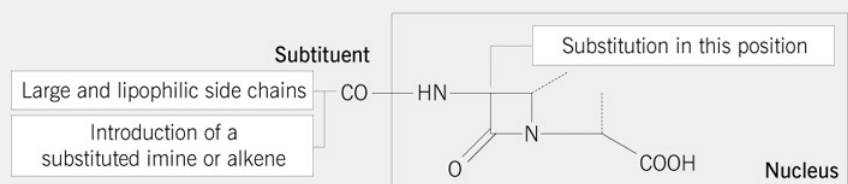
Pénicillines: vers une forme orale



15

Pénicillines: vers une résistance aux β -lactamases

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

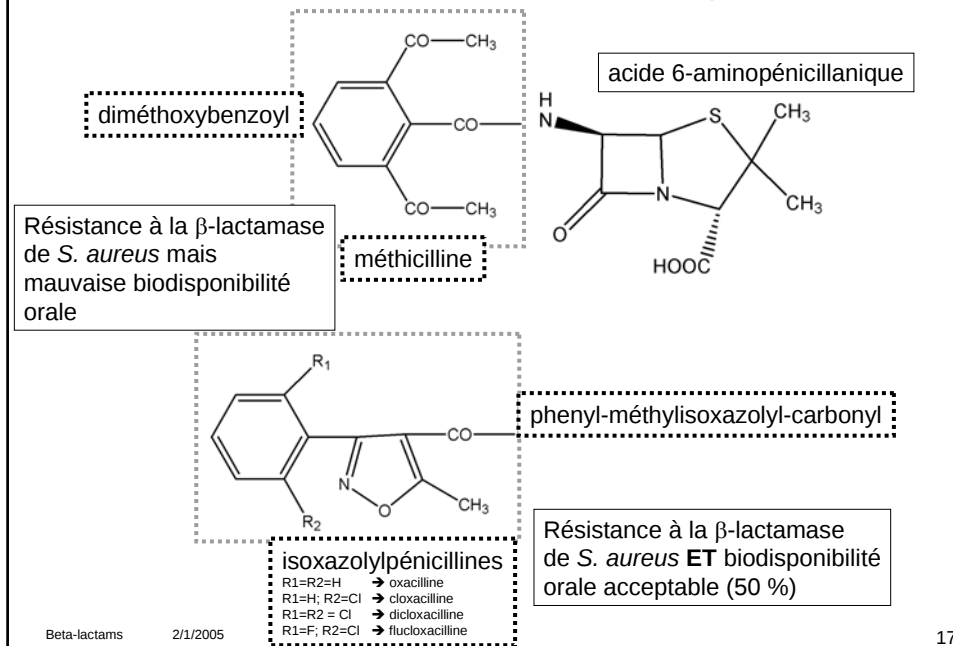


Beta-lactams

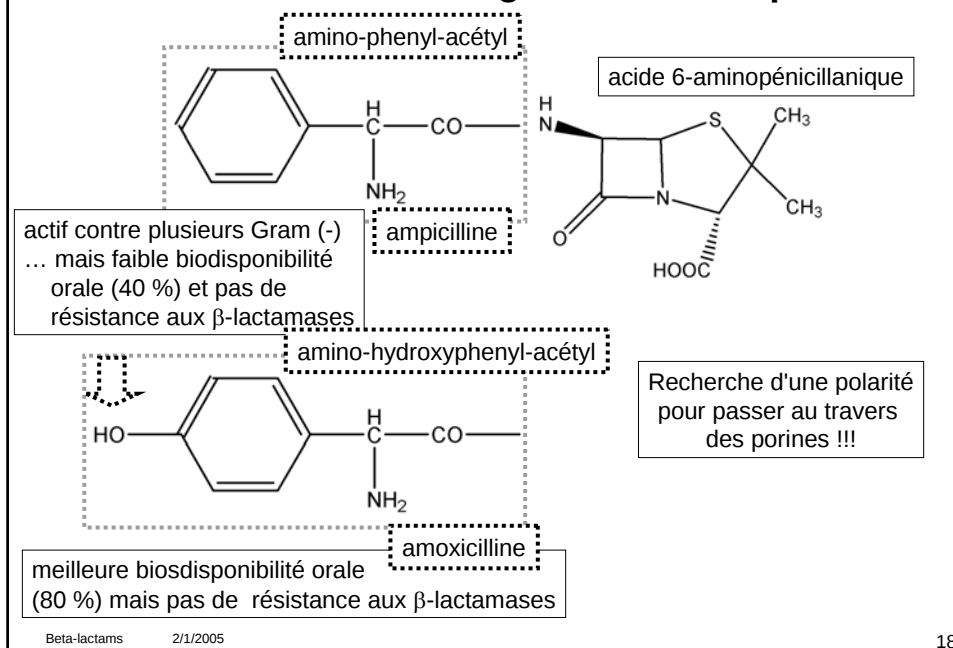
2/1/2005

16

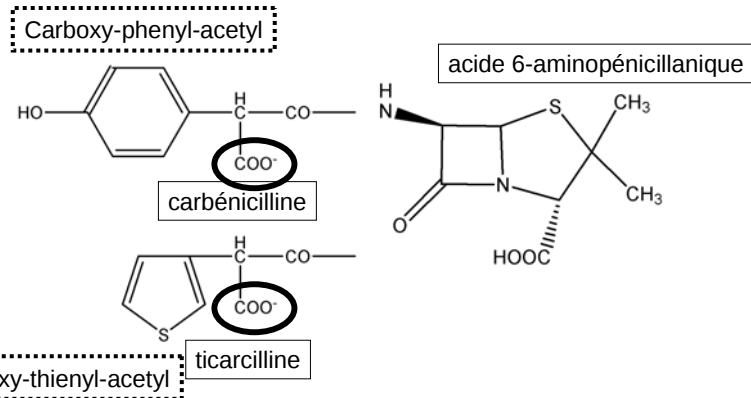
Pénicillines: vers une résistance aux β -lactamases



Pénicillines: vers un élargissement du spectre ...



Pénicillines: vers un élargissement du spectre ...



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

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

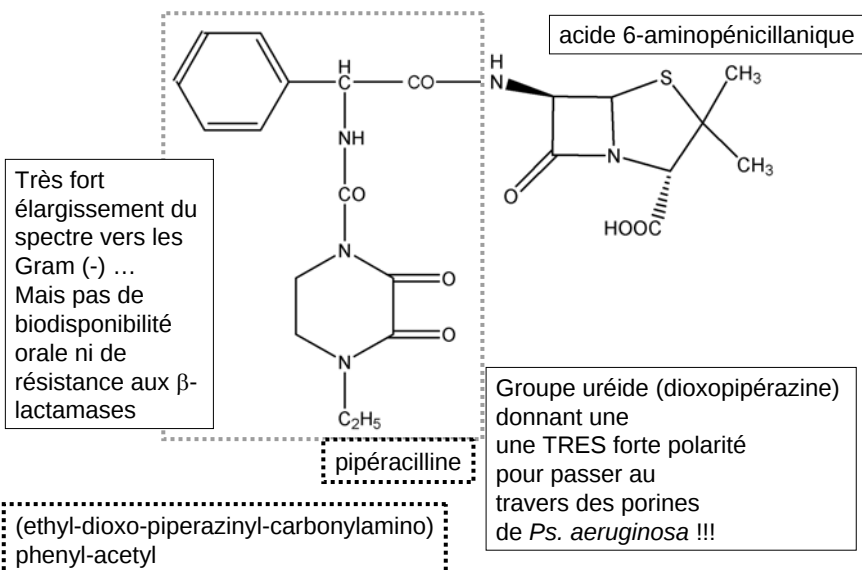
Présence d'un carboxylate donnant une TRES forte polarité pour passer au travers des porines de *Ps. aeruginosa* !!!

Beta-lactams

2/1/2005

19

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



Beta-lactams

2/1/2005

20

Principales pénicillines en usage clinique: un premier résumé

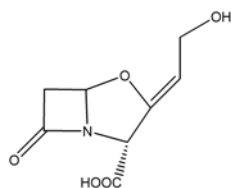
Molécule	spectre	biodisp. orale	résist. β -lactam.
pénicilline G	+	faible	non
pénicilline V	+	bonne	non
clométocilline	+	bonne	non
isoaxazolylpén.	+	bonne	oui
ampicilline	+ / -	faible	non
amoxicilline	+ / -	bonne	non
ticarcilline	+ / - -	non	non
pipéracilline	+ / - -	non	non

Beta-lactams

2/1/2005

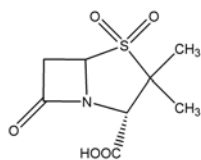
21

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



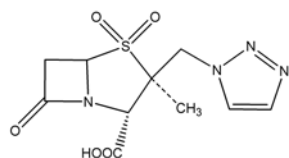
acide clavulanique

+ amoxicilline
+ ticarcilline



sulbactame

+ amoxicilline
mais pas en Belgique...



tazobactame

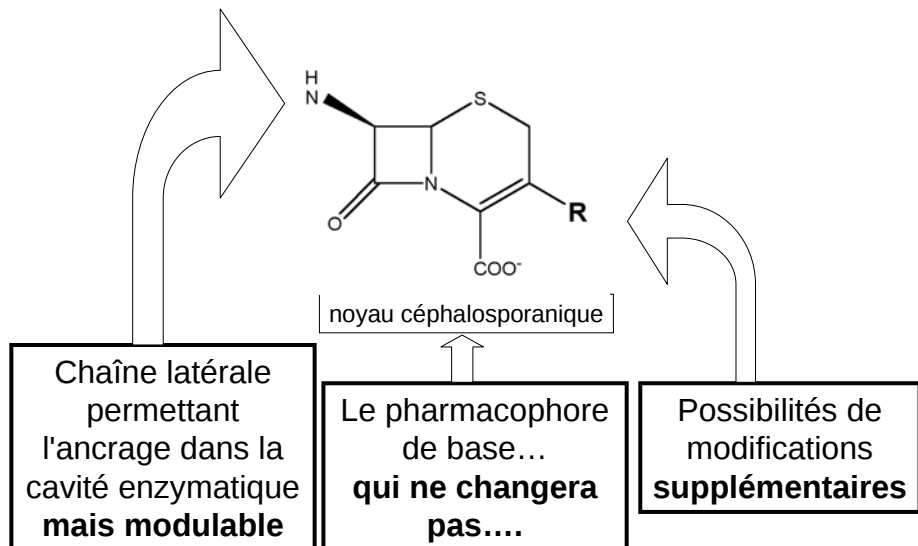
+ pipéracilline

Beta-lactams

2/1/2005

22

Les céphalosporines: la logique du développement ...

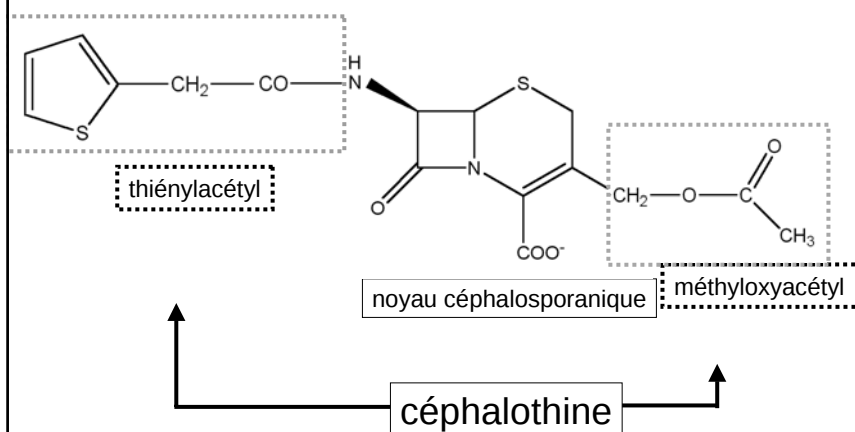


Beta-lactams

2/1/2005

23

Les céphalosporines: une des premières ...

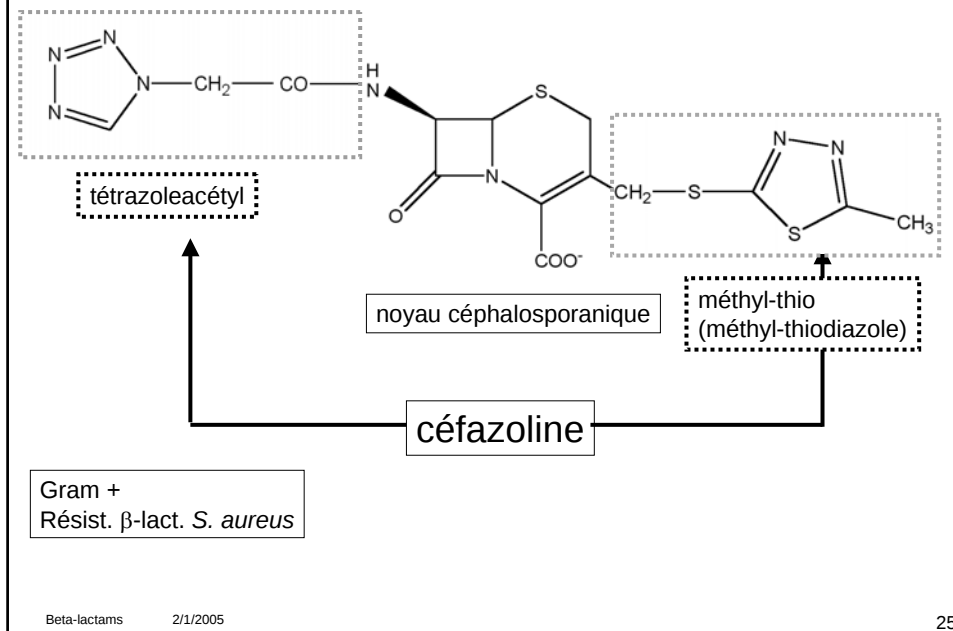


Beta-lactams

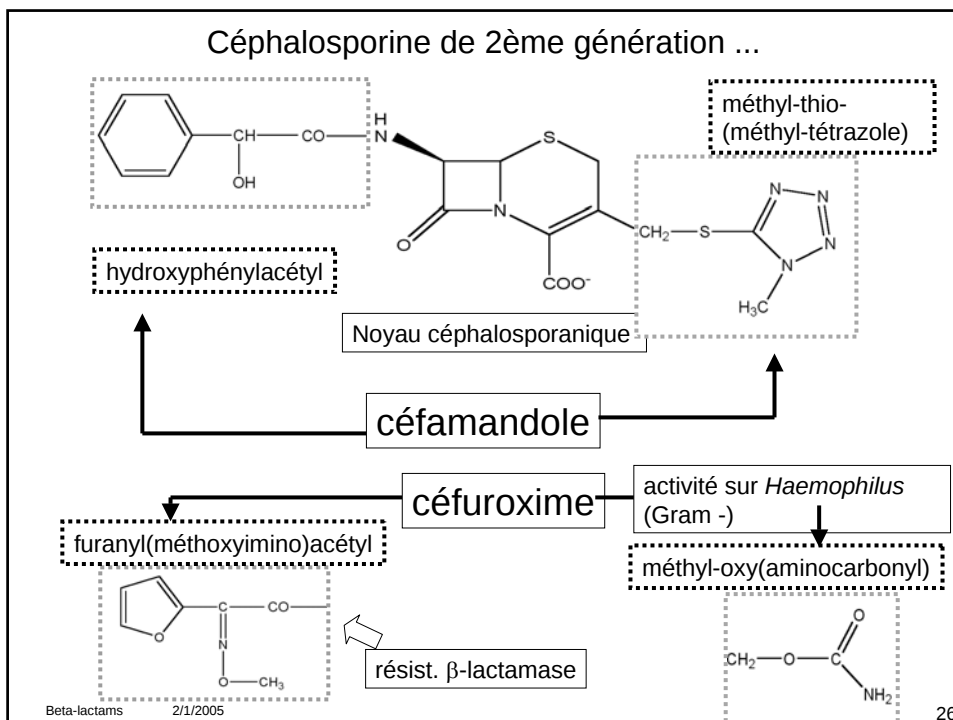
2/1/2005

24

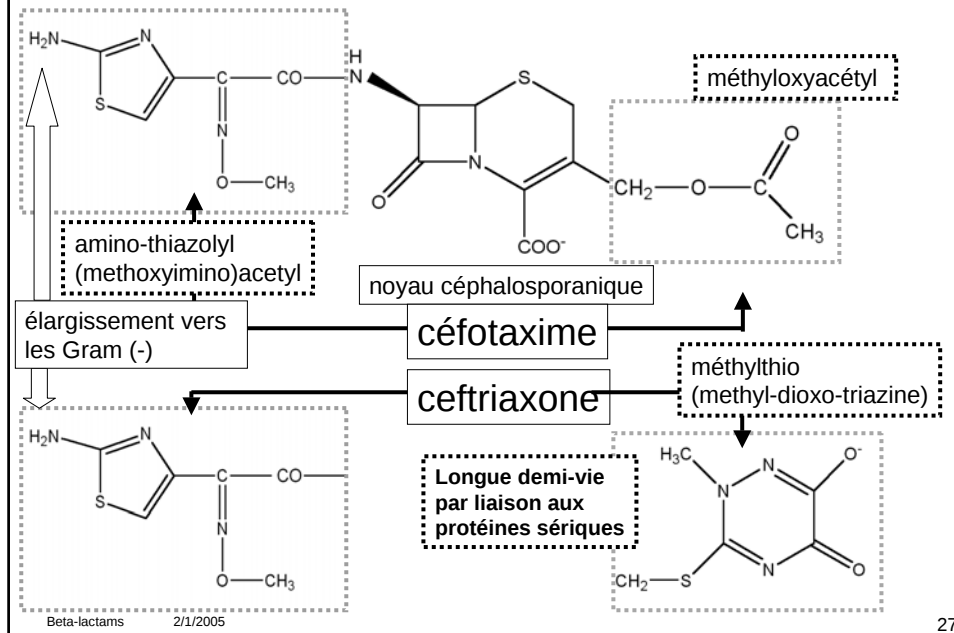
Céphalosporines de 1ère génération ...



Céphalosporine de 2ème génération ...

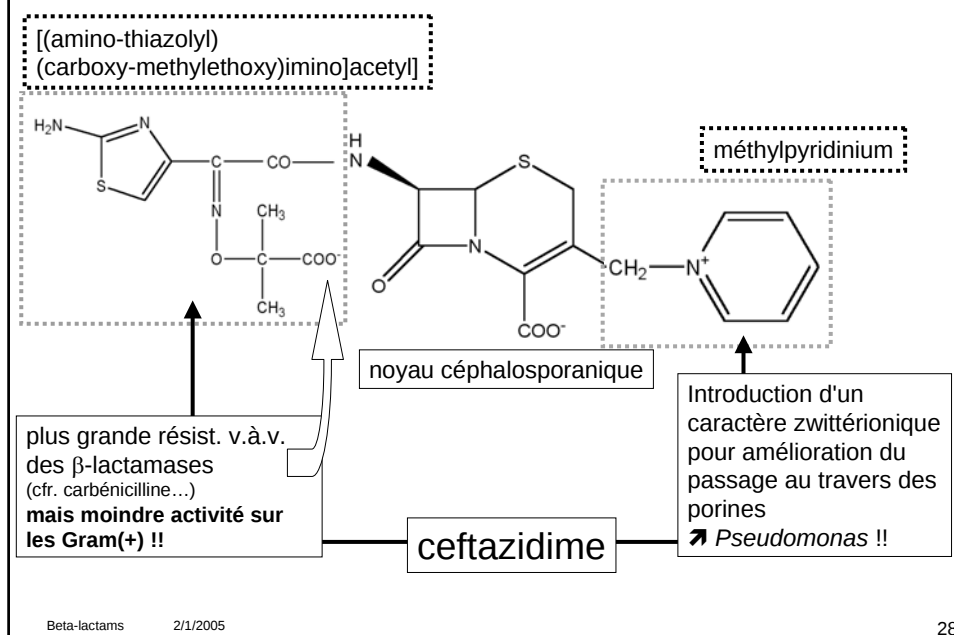


Céphalosporines de 3ème génération ...

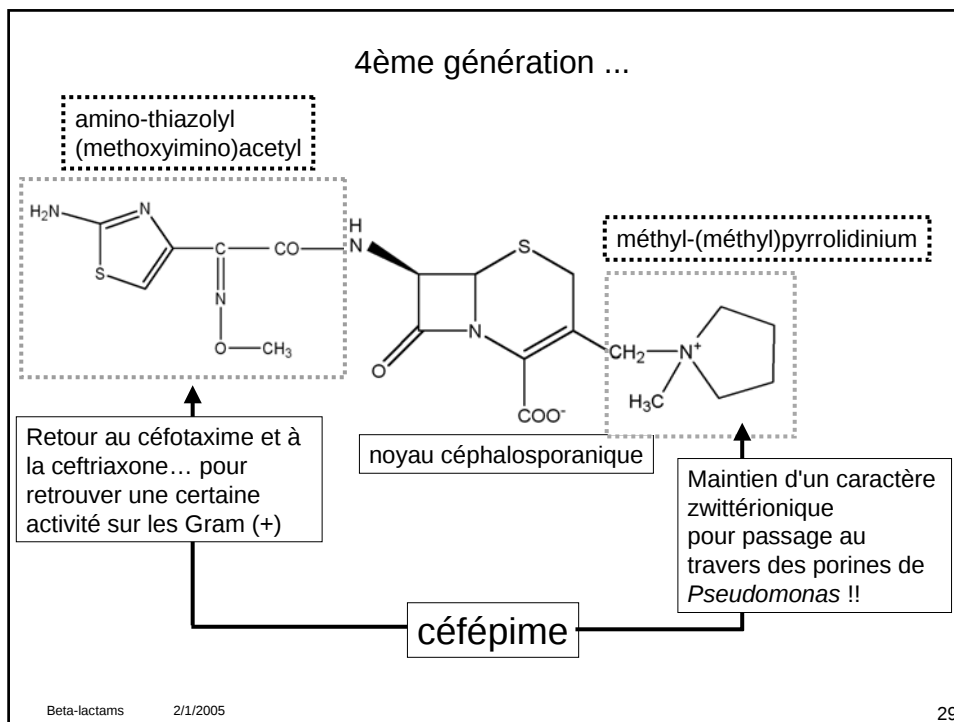


27

3ème génération améliorée ...



28



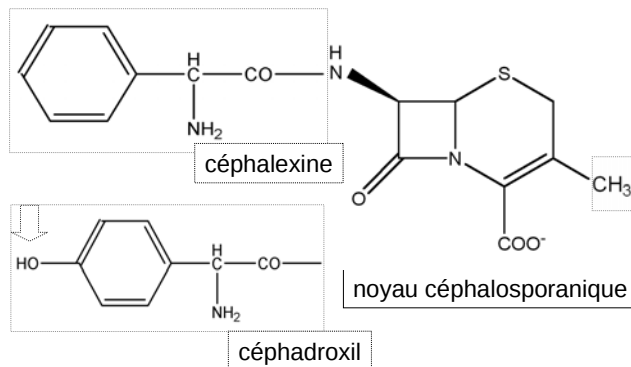
Principales céphalosporines parentérales en usage clinique: un résumé par génération

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

* longue durée de vie
** sensible aux β-lactamases à spectre élargi

Beta-lactams
2/1/2005
30

Céphalosporine orales de 1ère génération...



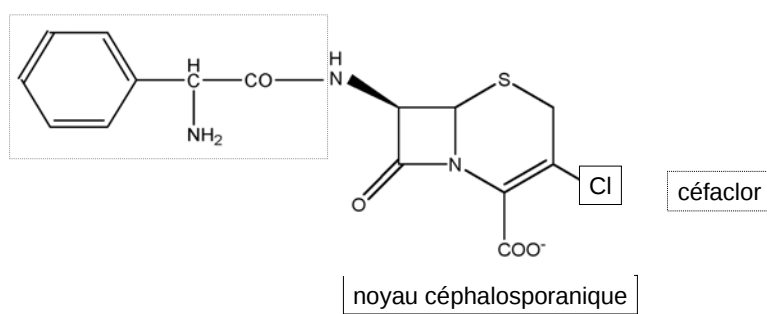
- bonne biodisponibilité orale
- activité anti-Gram(+) modérée
- faible activité anti-Gram(-)

Beta-lactams

2/1/2005

31

Céphalosporine orales de 1ère génération...



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

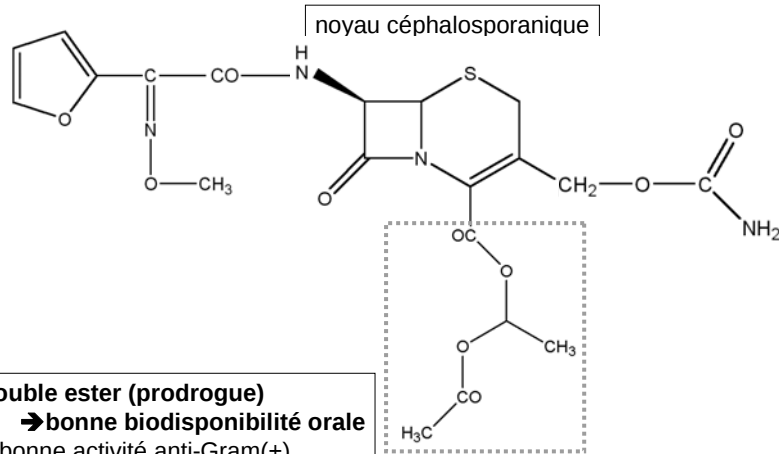
Beta-lactams

2/1/2005

32

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

céfuroxime-axétil



Beta-lactams

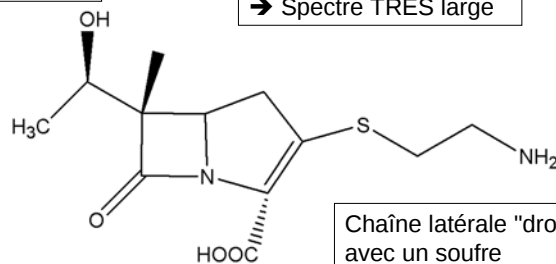
2/1/2005

33

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



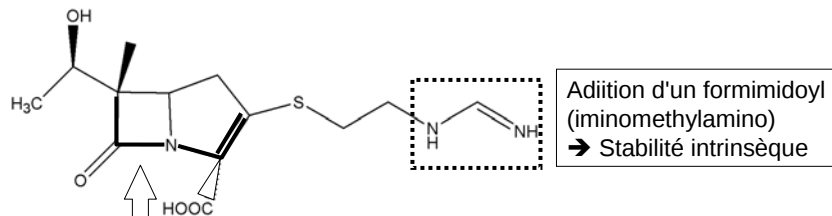
La thiénamycine est trop instable pour être utilisable ...

Beta-lactams

2/1/2005

34

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



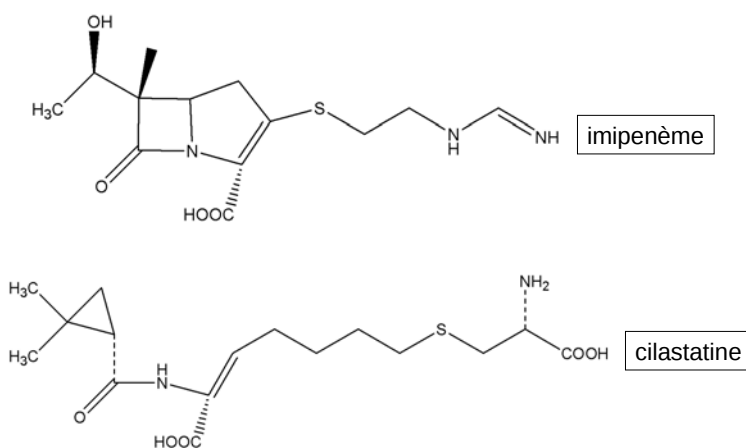
Mais l'imipénème est sensible à une DEHYDROPEPTIDASE renale !!
 ➤ dégradation rapide de l'antibiotique...
 ➤ libération de produits néphrotoxiques...

Beta-lactams

2/1/2005

35

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



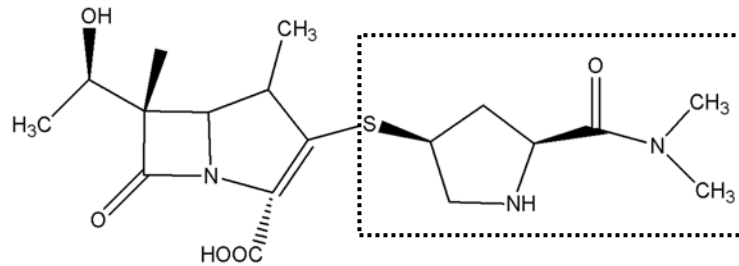
imipénème + cilastatine = TIENAM ® (en Belgique...)

Beta-lactams

2/1/2005

36

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



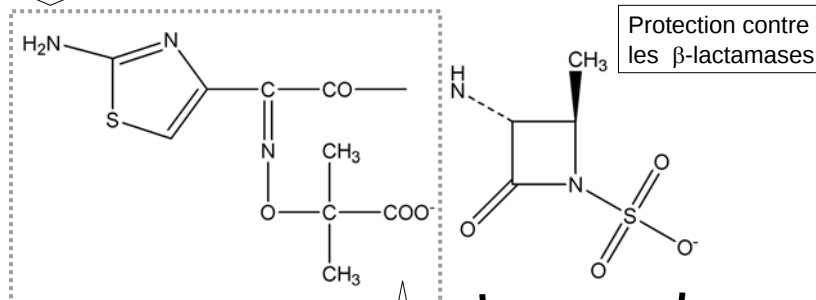
méropénème

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 (-)



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

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

Protection contre
les β -lactamases

Le pharmacophore
de base...

Aztréonam