

Céphalosporines

Principaux produits, spectre et
pharmacologie

Pr Marie-Caroline Meyohas

Dr Jérôme Pacanowski

Hôpital St Antoine

Janvier 2007

Céphalosporines

- Céphalosporines de première génération (C1G)
- Céphalosporines de deuxième génération (C2G)
- Céfamycines (apparentées aux C2G)
- Céphalosporines de troisième génération (C3G)
- Céphalosporines à spectre élargi (C4G)

Céphalosporines ou céphèmes

Structure: caractéristiques générales

- meilleure stabilité vis-à-vis des bêtalactamases des BG-
- activité anti-Gram+ moins bonne que les pénicillines
- entérocoques, staphylocoques méti-R et *Listeria* sont R
- augmentation de l'activité contre les BG- avec les générations

Céphalosporines de première génération (C1G)

Principaux produits

DCI	Spécialité
Céfaclor	Alfatil®
Céfadroxil	Oracéfal®
Céfalexine	Céporexine®, Kéforal®
Céfalotine (inj)	Céfalotine®, Kéflin®
Céfapirine (inj)	Céfaloject®
Céfatrizine	Céfaperos®
Céfazoline(inj)	Céfacidal®, Kefsol®
Céfradine	Kelsef®

Céphalosporines de première génération (C1G)

Spectre

- G+: *Staphylococcus aureus* *meti S* (producteurs ou non de pénicillinases), streptocoques dont pneumocoques (mais résistance croisée avec la résistance acquise du pneumocoque à la pénicilline)
- Quelques BG-: *Haemophilus*, *Branhamella*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*. La résistance acquise chez les entérobactéries = pénicillinase de haut niveau
- Résistance naturelle des entérobactéries du groupe 3: *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*...

Céphalosporines de première génération (C1G)

Pharmacocinétique

- Demi-vie courte: $\frac{1}{2}$ h à 1h 30 (2 à 3 administration par jour)
- Diffusion: poumon ++, nombreux organes mais pas de diffusion dans le LCR
- Elimination urinaire
- Résorption digestive variable

Céphalosporines de première génération (C1G)

Indications

- Théoriques (AMM) : infections ORL, respiratoires, urinaires, cutanées aiguës ou récidivante à germes sensibles
- En pratique (dernières recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS d'octobre 2002):
 - pas de recommandation dans l'angine, l'otite aiguë moyenne, la sinusite aiguë, les infections respiratoires basses
 - prescription possible dans les exacerbations de BPCO si exacerbations peu fréquentes en alternative de l'amoxicilline

C1G injectables possibles en prophylaxie chirurgicale en orthopédie et en vasculaire

Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

Principaux produits

DCI	Spécialités
Céfamandole(inj)	Kéfandol®
Céfuroxime(inj)	Zinnat®
Céfuroxime axétil(oral)	Zinnat®, Cépazine®

Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

Spectre

- Faible gain d'activité par rapport aux C1G sur certaines entérobactéries mais variable selon les molécules: stabilité à l'hydrolyse des β -lactamases à large spectre supérieure à celle des C1G
- Bonne activité sur les *Staphylococcus aureus* méti S

Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

Pharmacocinétique

- Demi-vie courte
- Bonne diffusion mais pas dans le LCR
- Élimination urinaire
- Absorption digestive variable

Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

Indications

- C2G orales: infections bronchiques et ORL
- C2G parentérales: antibioprophylaxie chirurgicale, cardiaque ou orthopédique

Céfamycines (apparentées aux C2G)

Principaux produits

DCI

Spécialité

Céfotétan (inj)

Apacef®

Céfoxitine (inj)

Méfoxin®

Céfamycines

- Spectre: activité sur les bactéries anaérobies strictes comme *Bacteroides* et les entérobactéries BLSE (*E.cloacae* R mais *Klebsiella* BLSE S)
- Pharmacocinétique: demi-vie courte, utilisation parentérale
- Indications potentielles: infections abdominales, BLSE

Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Principaux produits

C3G orales

DCI	Spécialité
Céfixime	Oroken®
Cefpodoxime proxétil	Orélox®
Céfotiam hexasétil	Takétiam®, Tédodil®

Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Principaux produits

C3G injectables

Céfotaxime	Claforan®
Ceftizoxime	Céfizox®
Céfopérazone	Céfobis®
Ceftriaxone	Rocéphine®
Ceftazidime	Fortum®
Cefsulodine	Pyocéfal®

Céphalosporines de troisième génération(C3G) Spectre

- Caractéristique : activité sur les BG- par leur stabilité aux bêtalactamases avec activité variable sur *Pseudomonas* et *Acinetobacter*
- G+: actif sur les staphylocoques méti S mais moins que les C2G, les streptocoques dont les pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)
- R: *Listeria*, entérocoques, staphylocoques méti R, *Bacteroides fragilis*, bactéries intra-cellulaires
- *P.aeruginosa*: ceftazidime, céfépime et cefpirome. Activité sélective de la cefsulodine

Céphalosporines de troisième génération(C3G) Spectre (suite)

- C3G orales: activité intrinsèque équivalente aux C3G injectables mais peu actives sur les entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*) et sur certains BG- aérobies stricts (*P.aeruginosa* et *Acinetobacter*)

Céphalosporines de quatrième génération (C4G)

ou céphalosporines à spectre élargi

- Céfépime (Axévim®)
- Cefpirome (Céfrom®)
- Activité sur des entérobactéries (*Enterobacter, Serratia*) ayant acquis une R aux autres C3G par hyperproduction de céphalosporinases

Activité comparative CMI 50 (mg/l)

	Céfamandole	Céfotaxime
E. coli ampi-R	16,0	0,12
E. coli ampi-S	1,0	0,03
K. pneumoniae céfazoline-S	0,5	0,12
K. pneumoniae céfazoline-R	> 128	0,12
Enterobacter spp	32	0,03
C. freundii	8,0	0,25
Proteus indole +	8,0	0,12
S. marcescens	> 64	0,12
H. influenzae β -	1,0	0,03
H. influenzae β +	> 8	0,06
S. pneumoniae	0,25	0,12
N. meningitidis	0,06	0,01
N. gonorrhoeae	0,5	< 0,01

Activité in vitro des céphalosporines III

CMI 50 (mg/l)

	Céfotaxime (Claforan®)	Ceftizoxime (Céfizox®)	Ceftriaxone (Rocéphine®)	Ceftazidime (Fortum®)
<i>E. coli</i>	0,03	0,03	0,12	0,12
<i>K. pneumoniae</i>	0,03	0,01	0,25	0,12
<i>Enterobacter</i> sp	0,12	0,12	0,25	0,25
<i>Citrobacter</i> sp	0,25	0,25	0,50	0,50
<i>Proteus indole</i> +	0,12	0,06	0,12	0,12
<i>P. aeruginosa</i>	32	64	32	2,0
<i>H. influenzae</i>	0,03	0,03	0,03	0,12
<i>S. aureus</i>	2,0	2,0	4,0	4
<i>S. pneumoniae</i>	0,12	0,12	0,25	0,25

Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Pharmacocinétique

- Demi-vie des C3G injectables variable de 1 heure pour le céfotaxime à 8 heures pour la ceftriaxone
- Demi-vie des C3G orales: une à deux heures
- Résorption digestive faible avec des concentrations sériques faibles, de plus en plus faible de la 1ère à la 3ème génération
- Elimination dans les urines sauf la ceftriaxone et la céfopérazone qui ont une élimination mixte rénale et biliaire
- Bonne diffusion tissulaire y compris dans le LCR +++ pour les C3G injectables, à fortes posologies

Cinétique des C3G

	C 12h (mg/l)	T $\frac{1}{2}$ (h)	AUC (mg.h/l)	Elimination urinaire (%)	Liaison protéines (%)
Céfotaxime	0,1	1,2	70,4	50 - 60	8
Ceftazidime	0,1	2,0	179,0	70 - 85	10 - 30
Ceftriaxone	28,0	6,0	1006,0	45 - 50	> 90 %

Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Indications des formes injectables (1)

Réservées à l'usage hospitalier sauf la ceftriaxone:

- Formes sévères des infections localisées ou généralisées à BG –
- Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée voire résistant à la pénicilline G surtout en cas de localisation méningée ou d'otite moyenne récidivante chez l'enfant (ceftriaxone, céfotaxime)
- Méningites à *Haemophilus influenzae* et méningocoque
- Fièvre chez le neutropénique
- Pneumopathies bactériennes à pneumocoque ou présumées à BG-
- Exacerbation aiguë de bronchite chronique le plus souvent en deuxième intention (ceftriaxone)
- Infections urinaires sévères et/ou à germe résistant

Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Indications des formes injectables (2)

- Infections nosocomiales, en association avec aminoside: pneumopathies, bactériémies en réanimation...(ceftazidime et C4G)
- purpura fulminans (ceftriaxone)
- Maladies de Lyme dans les formes secondaires et tertiaire (ceftriaxone)
- Fièvre typhoïde (ceftriaxone)
- En association avec la fosfomycine dans certaines infections documentées à staphylocoque méti-R et sensibles à la fosfomycine (méningites, ostéites)

Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Indications des formes orales

- infections respiratoires hautes (basses à discuter en relais)
- otites moyennes chez l'enfant
- relais du traitement des infections urinaires non compliquées

Les β -lactamines à large spectre

Infections nosocomiales

- **C3G**

- 1) groupe céfotaxime (Claforan®) et ceftriaxone (Rocéphine®)

- 2) groupe cefpirome (Céfrom®) et céfépime (Axépim®) ou C4G

- 3) groupe ceftazidime (Fortum®)

- **Imipeneme (Tiénam®)**

- **Pipéracilline-tazobactam (Tazocilline®)**

Les C3G du premier groupe (céfotaxime, ceftriaxone)

- Entérobactéries sensibles des infections communautaires (*E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*)
- Cocci gram+(streptocoques groupables, pneumocoque péni S et péni R) en dehors des entérocoques et des staphylocoques metiR

→ **Infections communautaires**

Les C3G du premier groupe (céfotaxime, ceftriaxone)

- Inactivité: *P.aeruginosa*, *Klebsiella* productrices de β -lactamases à spectre étendu (KBLSE) et les *Acinetobacter*
- Inconstamment actives sur les entérobactéries de type nosocomial, productrices de céphalosporinase (*Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*)
- Utiliser éventuellement dans les infections nosocomiales peu sévères (pulmonaires et urinaires) en première intention

C3G du groupe 3 (ceftazidime)

- Plus active que les C3G du premier groupe sur *Pseudomonas aeruginosa*

- Peu active sur les cocci gram +

→ infections nosocomiales à *P aeruginosa*

C3G du groupe 2 ou C4G (céfépime, cefpirone)

- Intermédiaires entre groupe 1 et groupe 3
- Plus actives sur le pyocyanique que le groupe 1 mais moins constamment que la ceftazidime
- Activité sur gram+ les rapproche du groupe 1
- Intérêt +++: **entérobactéries nosocomiales productrices de céphalosporinase**, pour prévenir et traiter les infections à des souches déréprimées et hautement productrices de ces enzymes (*Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morgani*) à confirmer sur antibiogramme
- Aplasies ?
- Pas actives sur KBLSE

Imipénème

- Cocci gram+ y compris entérocoque, sauf staphylocoque méti R
- Entérobactéries communautaires et nosocomiales
- *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, *KBLSE*, anaérobies
- R possible à *P.aeruginosa* et *Acinetobacter*

Pipéracilline-tazobactam

- ❶ Cocci gram+ y compris entérocoques mais pas staphylocoque méti R et pneumocoque péni I ou R
- ❷ Entérobactéries communautaires
- ❸ Anaérobies
- ❹ Inconstant: KBLSE, *P.aeruginosa* et *Acinetobacter*
- ❺ Indications: **infections nosocomiales** , éventuellement infections communautaires graves, à flore mixte(aéro-anaérobie ou entérocoque-BGN) abdominales ou cutanées

Ticarcilline-acide clavulanique

- Proche pipéracilline-tazobactam mais moins actives sur les entérobactéries et *P.aeruginosa*
- Indications: infections communautaires à flore mixte abdominales ou cutanées
- *Stenotrophomonas maltophilia*

B-lactamines à spectre étendu BLSE

Terme qui regroupe habituellement

- C3G du groupe 2 (ou C4G) et 3
- Imipénème
- Pipéracilline-tazobactam

Conclusion

- Famille des bêtalactamines
- Bactéricidie
- Nombreux produits mais peu à utiliser
- Pharmacocinétique: plusieurs prises par jour (antibiotiques temps dépendant)
- C3G et infections sévères et/ou à germes résistants