



HAL
open science

Les céphalosporines orales : critères de choix

Khalid El Azimani

► **To cite this version:**

Khalid El Azimani. Les céphalosporines orales : critères de choix. Sciences pharmaceutiques. 1995.
dumas-01869410

HAL Id: dumas-01869410

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01869410>

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



115 016032 2

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
science Technologie Médecine

U. F. R DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNÉE: 94/95

N° D'ORDRE: 7003

CÉPHALOSPORINES ORALES
CRITERES DE CHOIX

THESE

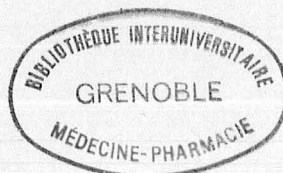
Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mr KHALID EL AZIMANI
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le: 25 Janvier 1995

Devant Mr le Professeur J. Y. CALOP Président du jury
M^e M. BOITARD Maître de conférences
Mr P. TROUILLER Pharmacien



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER GRENOBLE I
science Technologie Médecine

U. F. R DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNÉE: 94/95

N° D'ORDRE: 7003

CÉPHALOSPORINES ORALES
CRITERES DE CHOIX

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mr KHALID EL AZIMANI
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le: 25 Janvier 1995

Devant Mr le Professeur J. Y. CALOP Président du jury
M^e M. BOITARD Maître de conférences
Mr P. TROUILLER Pharmacien

Ce travail, je le dédie:

A la mémoire de mes grands parents

A mes parents, grâce à qui j'ai pu réaliser mes études:

Je ne saurai jamais assez vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi.

Merci pour votre soutien et votre affection.

Deux lignes pour exprimer mes sentiments, c'est peu.

A mon épouse:

Je tiens à te remercier pour tout l'aide que tu m'as apportée au long de ce travail.

Je te remercie infiniment pour ta patience, ta compréhension et surtout ton soutien

A mon beau père et son frère là où ils sont:

à qui je dédie plus particulièrement ce travail.
Nous sommes avec vous.

A mes frères et soeurs

A mes beaux frères et belles soeurs

A mes deux familles

A tous mes amis

A Mr le Professeur J. Y. CALOP:

Notre Président de thèse

Chef du service de la CAMPS (CHRU GRENOBLE)

Qui m' a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, qui m' a bien accueilli dans son service et qui m'a accordé un peu de son temps si précieux pour répondre aux exigences de ce travail.

Nous vous en exprimons nos très sincères remerciements.

A M^e BOITARD:

Maître de conférence

Docteur en médecine

Nous l'avons sollicitée et elle a accepté de juger notre travail.
Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A Mr TROUILLER:

Pharmacien des hôpitaux

Il nous a proposé le sujet et guidé tout au long de cette thèse.
Qu' il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION:

L'histoire des céphalosporines commence en 1945 lorsque le professeur Guisepppe BROTZU constata que l'eau des égouts subissait un auto-nettoyage, alors il isolait une moisissure qui inhibe la croissance des bactéries à Gram négatif ou positif dans l'eau. Ce champignon s'appelle *Cephaloporum acremonium*.

En 1955 : Abraham et Newton isolent la première céphalosporine: céphalosporine C.

En 1959 : l'acide 7-céphalosporanique fut isolé.

Puis une longue recherche pour mettre au point les céphalosporines a été consacrée par modification de la structure chimique de la molécule initiale: céphalosporine C.

Les céphalosporines ont été classées en trois générations en s'appuyant sur des données bactériologiques reposant sur :

- l'étendue du spectre antibactérien
- la stabilité aux béta-lactamases
- des concentrations minimales inhibitrices basses vis à vis des entérobactéries.

En 1970: commercialisation des céphalosporines de première génération qui sont demeurées pendant longtemps les seules céphalosporines orales utilisées. Elles sont caractérisées par une bonne activité intrinsèque sur les streptocoques et les staphylocoques, mais facilement hydrolysées par les béta-lactamases. Néanmoins, elles sont modérément actives sur les bacilles Gram négatif.

Quelques années plus tard; il y a eu apparition des céphalosporines de deuxième génération caractérisées par un spectre d'activité élargi aux bacilles Gram négatif, des concentrations minimales inhibitrices plus basses et une sensibilité moindre à l'hydrolyse par les enzymes bactériennes.

Au début des années 80: il y a eu apparition des céphalosporines de troisième génération. Ces dernières ont des concentrations minimales inhibitrices encore plus basses, un spectre d'activité encore plus étendu aux bacilles Gram négatif, une stabilité plus grande que les précédentes vis à vis des béta-lactamases. Leur utilisation est ainsi fiable en monothérapie même pour les infections sévères dues aux bacilles Gram négatif. Cependant, elles présentent l'inconvénient d'être moins actives sur le staphylocoque que les précédentes générations.

Leur administration uniquement par voie parentérale limitait leur indications au traitement des infections sévères en milieu hospitalier. La recherche butait sur la biodisponibilité de ces molécules en prise orale. Ce n'est qu'à partir de 1988 qu'elles sont apparues sous forme orale permettant ainsi leur extension en pratique de ville.

1ère PARTIE

II. STRUCTURE DE LA CEPHALOSPORINE:

Toutes les céphalosporines sont obtenues par hémisynthèse à partir d'une structure chimique: l'acide 7 aminocéphalosporanique (fig.). Ce noyau appelé: noyau céphem est composé de deux cycles accolés:

- l'hétérocycle azetidone dit bêta-lactame commun à toutes les bêta-lactamines.
- cycle dihydro-thiazine propre aux céphalosporines.

L'obtention de différentes molécules de céphalosporines est réalisée en greffant sur le noyau des chaînes latérales :

* les radicaux R₂ substitués en position-3 agissent essentiellement sur les propriétés pharmacocinétiques et la stabilité métabolique de la molécule. Et pour certains auteurs, ils peuvent renforcer l'activité anti-bactérienne contre certains germes tels que Staphylocoque, Pseudomonas.

* les substituants du radical R₁ en position-7 agissent fortement sur le spectre anti-bactérien de la molécule; et augmentent sa stabilité.

Plus le radical R₁ est important, plus l'hydrolyse par les bêta-lactamases est difficile.

La liaison lactamine résiste à l'hydrolyse enzymatique provoquée par les pénicillinases staphylococciques du fait de l'accolement au cycle azétidine d'un hétérocycle hexagonal. En revanche, cette liaison est rompue par les céphalosporinases sécrétées par des bacilles Gram négatif qui sont rendus de ce fait résistants à certaines céphalosporines.

III. CLASSIFICATION

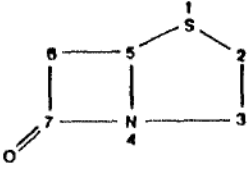
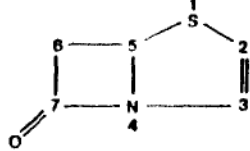
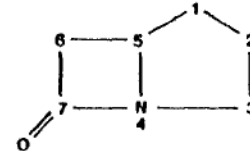
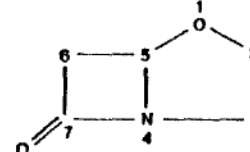
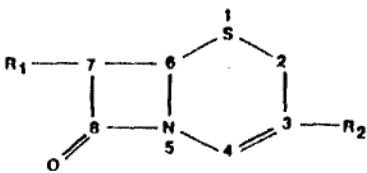
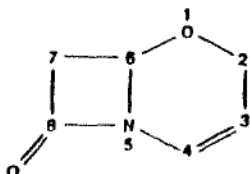
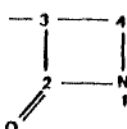
Depuis 1962, date à laquelle la première céphalosporine fut introduite en thérapeutique, de nombreuses molécules ont été créées et commercialisées. Actuellement, trois générations successives de céphalosporines sont définies.

La classification des céphalosporines la plus couramment utilisée est celle qui tient compte de leur spectre d'activité appelée: " chronologique " ou " en génération ". Les céphalosporines sont également classées en fonction de certains paramètres structuraux, pharmacocinétiques, bactériologiques, ou biologiques.

1. Les céphalosporines de première génération: C1G

Elles sont actives à la fois sur des espèces Gram positif et négatif et présentent aussi un spectre apparent large. Mais, elles sont hydrolysées par les bêta-lactamases de nombreux bacilles Gram négatif qui sont rendus de ce fait résistants aux céphalosporines de première génération. Elles ont toutes la même activité antibactérienne, seules les propriétés pharmacocinétiques sont différentes.

Tableau 1: Classification des bêta-lactamines

NOM	FORMULE CHIMIQUE	EXEMPLES ET COMMENTAIRES
Penams ou pénicillines		<p>Vaste famille de produits : pénicilline G, ampicilline, carbénicilline, mécilinam, mezlocilline, pipéracilline. Comprend aussi l'acide pénicillanique sulfone, un inhibiteur des β-lactamases, et la témocilline comportant un radical 6-O-CH₃ qui en fait un analogue des céphamycines.</p>
Penems		<p>Ce sont des pénicillines avec une double liaison en 2-3. Aucun produit n'est commercialisé pour l'instant, mais certains produits en cours d'étude paraissent prometteurs.</p>
Carbapenems		<p>Il s'agit de penems dont le soufre en position 1 a été substitué pour un carbone. Dans ce groupe, un produit commercialisé a été baptisé imipenem - à notre avis une source de confusion.</p>
Clavams		<p>Ce sont des penams dont le soufre en position 1 a été substitué pour un oxygène. On pourrait aussi les appeler des oxapenams. Comprend l'acide clavulanique, un inhibiteur des β-lactamases commercialisé dans certains pays en combinaison avec l'amoxicilline ou la ticarcilline.</p>
Cephems		<p>Ce groupe comprend :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. les céphalosporines de 1^{re} (ex. : céfalotine), 2^e (ex. : céfamandole) et 3^e générations (ex. : ceftriaxone) ; 2. les céphamycines, caractérisées par un 7-O-CH₃ (ex. : céfoxitine).
Oxacepnems ou oxalactams		<p>Le soufre en position 1 d'un cepem est remplacé par un oxygène. Le latamoxef, seul produit commercialisé dans ce groupe, comporte en outre le -OCH₃ en position 7, comme les céphamycines.</p>
Monobactams		<p>Ce noyau très simple a subi des substitutions diverses. Une série de dérivés est connue sous le nom de monobactams dont l'aztréonam (Azactam).</p>

Première génération		Deuxième génération		Troisième génération	
Alfatil®	(céfador)	Curoxime®-Zinnat®	(céfuroxime)	Céfizox®	(ceftizoxime)
Céfacidol®-Kefzol®	(céfazoline)	Kéfandol®	(céfamandole)	Céfobis®	(céfopérazone)
Céfaloject®	(céfapirine)	Méfoxin®	(céfoxitine)	Cémix®	(cefménoxime)
Céfaperos®	(céfatrizine)	Radacef®*	(céforanide)	Claforan®	(céfotaxime)
Céfospor®	(céfacétrile)	Monocid®*	(céfonicide)	Forum®	(ceftazidime)
Céporin®	(céfaloridine)			Moxalactam®	(latamoxef)
Eskacef®-Vélosef®	(céfradine)			Pyocéfal®	(cefsulodine)
Kéflin®	(céfalotine)			Rocéphine®	(ceftriaxone)
Kéforal®-Céporixine®	(céfalexine)			Timécef®	(céfodizime)
Oracéfal®	(céfadroxil)				(cefpirome)
			Intermédiaire 2ème - 3ème		(cefpiramide) (BMY 28142)
			Apacef®	(céfotétan)	
			Pansporine®	(céfotiam)	
			Oroken®	(céfixime)	

* non commercialisés en France

Tableau 2: Classification des céphalosporines par génération

Cette classe comprend : céfalexine, céfradine, céfadroxil, céfador et céfatrizine.

2. Les céphalosporines de deuxième génération: C2G

Leur spectre antibactérien est élargi à de nombreux bacilles Gram négatif. Ces céphalosporines résistent bien à l'hydrolyse par les béta-lactamases et possèdent donc une activité bactéricide plus élevée sur les entérobactéries que les C1G.

3. Les céphalosporines de troisième génération: C3G

Leur résistance aux béta-lactamases, et donc leur activité antibactérienne est encore améliorée vis à vis des bacilles Gram négatif par rapport aux C2G. Elles possèdent en plus des CMI très basses vis à vis des entérobactéries.

IV. MÉCANISME D'ACTION ET RÉSISTANCE

1. Mécanisme d'action: (3, 8, 9, 12, 24, 40, 51)

Les céphalosporines, comme les pénicillines, sont des antibiotiques bactéricides agissant pendant la phase de croissance des bactéries en bloquant la synthèse de la paroi bactérienne. Le noyau bêta-lactame, support de l'activité bactéricide se fixe sur des enzymes cibles de la membrane plasmique appelées: PLP (protéines liant pénicillines).

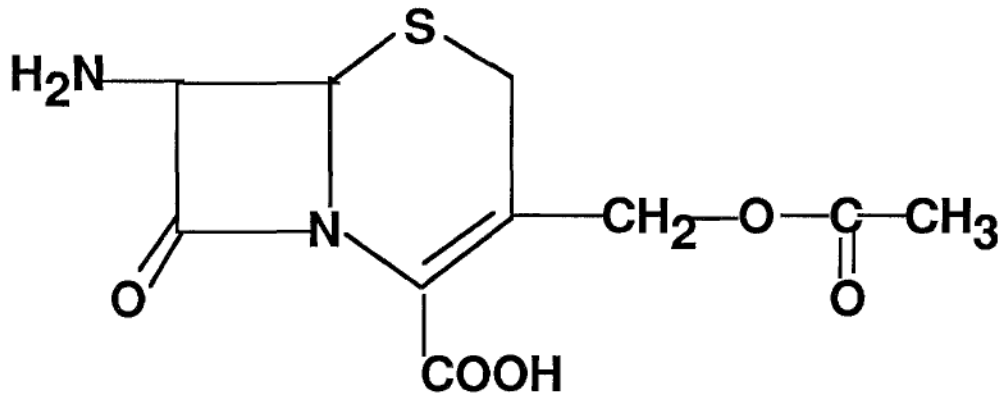
Ces enzymes interviennent dans la synthèse du peptidoglycane (copolymère de N acétyl glucosamine et l'acide N acétyl muramique) qui assure la rigidité et la forme de la paroi bactérienne.

Il en résulte un blocage de la biosynthèse du peptidoglycane indispensable à la croissance bactérienne entraînant ainsi une lyse et mort de la bactérie.

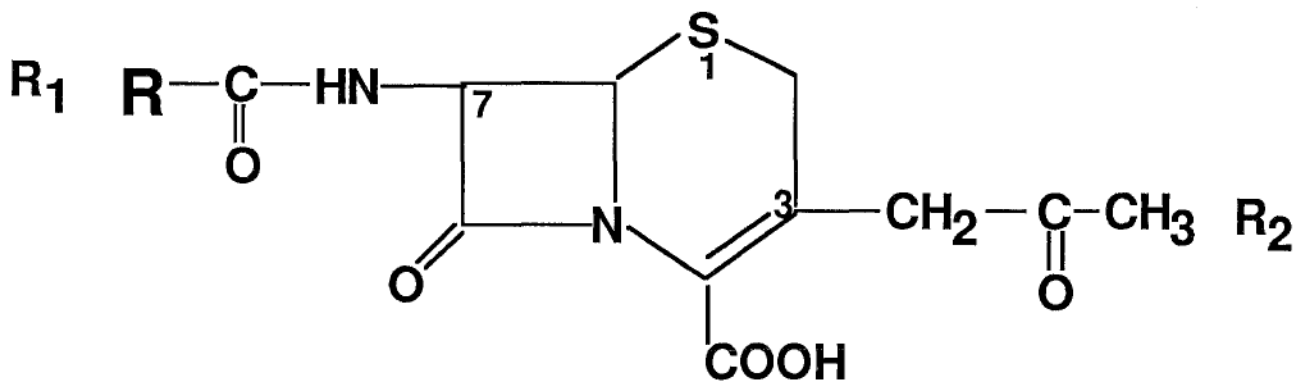
Pour le passage de la membrane externe, les céphalosporines utilisent des protéines canalaire remplies d'eau appelées: porines. Ce passage se fait en fonction de la taille, de la charge, et de l'hydrophilicité de la molécule. Ensuite, les céphalosporines traversent l'espace péri- plasmique où se situent des béta-lactamases qui sont capables d'hydrolyser les céphalosporines et provoquer une résistance.

2. Résistance antibactérienne: (10, 17)

Depuis l'apparition des pénicillines G. en thérapeutique, l'histoire des antibiotiques est étroitement liée au développement des résistances acquises par les bactéries.



Structure chimique de l'acide 7 aminocéphalosporanique



Relation structure - activité des céphalosporines

R1: propriétés pharmacocinétiques.

R2: propriétés antibactériennes et la stabilité des molécules vis à vis des bêta-lactamases.

La résistance bactérienne vis-à-vis des bêta-lactamines, et particulièrement des céphalosporines constitue un critère fondamental dans le choix de l'antibiothérapie. C'est un problème d'importance croissante.

Plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence pour ces antibiotiques:

* altération de la perméabilité de la paroi bactérienne: par la transformation des porines, la bêta-lactamine ne peut plus atteindre sa cible. Ce mécanisme existe uniquement chez les bacilles à Gram négatif (Klebsiella, Serratia...)

* altération des protéines liant les pénicillines (PLP): la modification des protéines liant les pénicillines, cibles de l'antibiotique, entraîne l'absence d'activité des bêta-lactamines. C'est le mécanisme de résistance des streptocoques à la pénicilline G.; des staphylocoques aux pénicillines du groupe M. et aux céphalosporines.

* hydrolyse enzymatique des bêta-lactamines (bêta-lactamases): les bêta-lactamases sont sécrétées par de nombreux germes courants: staphylocoque, H. influenza, B. catarrhalis, E. coli et Klebsiella.

Ces bêta-lactamases constituent une véritable barrière de protection autour des bactéries qui les protègent contre l'action des antibiotiques. Elles sont présentes dans l'espace péri plasmique et inactivent les bêta-lactamines avant qu'elles n'atteignent les PLP .

En effet les pénicillines et les céphalosporines comportent un noyau bêta-lactame commun, cible des bêta-lactamases. Il y a hydrolyse du cycle bêta-lactame dès l'arrivée de l'antibiotique dans l'espace péri plasmique, ce qui aboutit à la destruction de l'antibiotique et donc l'inefficacité du traitement .

Ce mécanisme est distinct chez les bactéries Gram positifs et chez les bacilles Gram négatifs:

- Chez les Gram positifs, les enzymes bêta-lactamases sont produites dans le milieu extérieur sous le contrôle de plasmides transférables et elles sont inductibles.

- Chez les Gram négatifs, les bêta-lactamases sont produites dans l'espace péri plasmique de la paroi cellulaire, sous le contrôle soit du plasmide, soit du chromosome, et sont inductibles ou non. Les bêta-lactamases chromosomiques inductibles présentent un problème particulièrement sérieux, puisqu'elles peuvent apparaître sous traitement.

Le praticien ne disposait que de deux possibilités pour accroître l'efficacité du traitement:

- augmenter la posologie de la bêta-lactamine, ce qui se traduit en pratique par une conservation partielle de l'efficacité de l'antibiotique variable suivant l'importance de la colonisation bactérienne (effet inoculum) et de la sécrétion de bêta-lactamases

- utiliser en association avec l'antibiotique : un inhibiteur de bêta-lactamases (cas de l'acide clavulanique qui est une bêta-lactamine possédant de très faibles propriétés antibiotiques intrinsèques). Cet inhibiteur sert en quelque sorte de leurre pour les bêta-lactamases et permet à l'autre molécule de rester active en n'étant pas hydrolysée par les bêta-lactamases. Cette association efficace soulève néanmoins trois questions:

- l'inhibiteur de béta-lactamases est-il présent en quantité suffisante au site de l'infection au même moment que l'autre béta-lactamine qui lui est associée ?

- les béta-lactamases de la flore résidente (notamment celles des *Neisseria* commensales de la gorge) ne peuvent-elles pas fixer de façon irréversible les inhibiteurs, diminuant ainsi le nombre de molécules d'inhibiteurs disponibles pour se lier aux béta-lactamases ?

- enfin, le niveau de production étant variable d'une souche à l'autre, les quantités d'inhibiteurs sont-elles toujours suffisantes pour inactiver les béta-lactamases du germe pathogène ?

Face à ces questions, une alternative thérapeutique est souhaitable, c'est l'utilisation de béta-lactamines stables vis-à-vis des pénicillinases. C'est le cas des céphalosporines.

2ème PARTIE

V. CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE (13)

La prescription d'un antibiotique nécessite la certitude ou une forte présomption d'infection bactérienne. Ce diagnostic sera évoqué sur une histoire clinique et un examen évocateurs (fièvre aiguë, notion de contagio, découverte d'une porte d'entrée ou d'un foyer infectieux).

Si ces conditions de présomption sont réunies, il faut évaluer :

- la nécessité d'une thérapeutique urgente ou rapide (infection méningée, septicémie d'expression sévère, pyélonéphrite, ...)
- l'intérêt d'une hospitalisation qui facilite la pratique d'examens complémentaires.
- la nécessité de prélèvements bactériologiques en fonction de la nature du foyer et des conditions d'exercice médical.

L'efficacité d'une antibiothérapie va dépendre de trois facteurs:

- > facteurs bactériologiques
- > paramètres pharmacocinétiques
- > facteurs liés au malade et à la maladie

1. Les facteurs bactériologiques:

a. Le germe: son identité est évoquée sur les circonstances d'apparition de l'infection et sur le type du foyer.

* dans les cas faciles (étude d'un milieu stérile), on peut l'isoler, l'identifier, étudier sa sensibilité. Cependant la présence d'un germe n'est pas synonyme d'infection et l'interprétation des résultats ne peut être dissociée de la situation clinique:

- y' a-t-il des signes cliniques d'infection ?
- ce germe est-il compatible avec une infection du site où il a été prélevé ?

Le type de germe isolé, en général facilement distingué des contaminants possibles et le nombre de bactéries par unité de volume authentifient à la fois la réalité de l'infection et sa nature bactériologique. La mise en évidence du germe à l'examen direct d'un prélèvement isolé d'un site habituellement stérile traduit un niveau de prolifération bactérien permettant un diagnostic immédiat d'infection. La morphologie des germes mis en évidence, et leur affinité tinctoriale aident au choix thérapeutique initial.

* Dans des cas, il est difficile voir impossible d'isoler avec certitude le germe responsable:

- pour des raisons techniques: les prélèvements en milieu septique (bronches, selles) est d'interprétation délicate; la quantification bactérienne peut être une aide diagnostique intéressante mais requérant un laboratoire très spécialisé.

- les germes anaérobies sont difficiles à isoler, alors qu'ils sont souvent responsables d'infections simultanément avec d'autres germes.

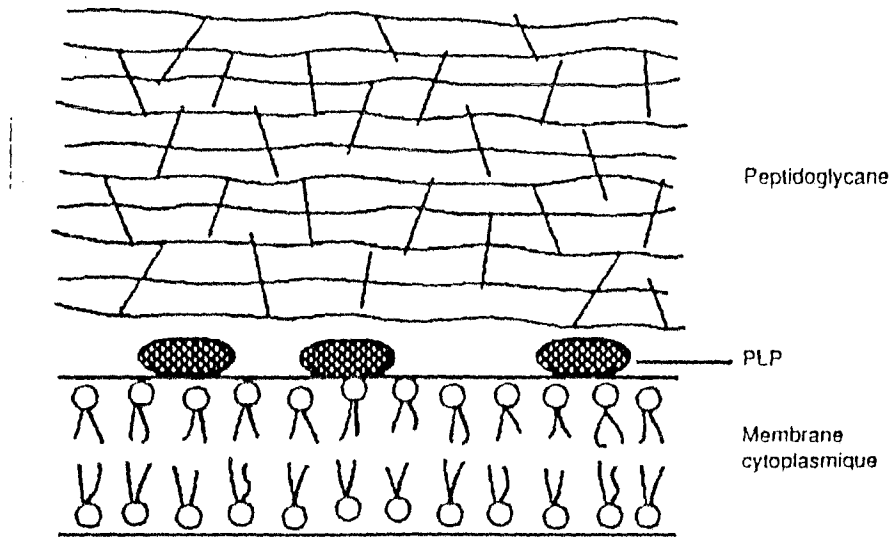


Fig 1: structure de la paroi des bactéries Gram positif

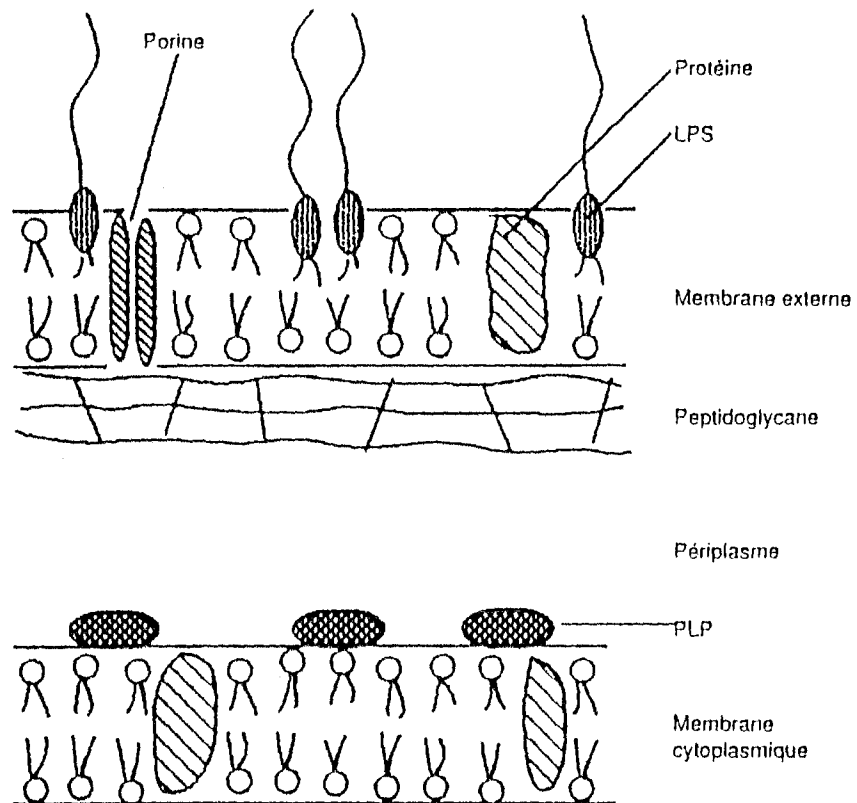


Fig 2: structure de la paroi des bactéries Gram négatif

* L'expérience clinique permet parfois de connaître la flore supposée du foyer découvert, c'est à dire le ou les micro-organismes habituellement pathogènes dans cette localisation. Elle oriente alors le choix empirique de l'antibiothérapie et permet dans des conditions précises de ne pas exiger un examen bactériologique initial dans la pathologie infectieuse courante.

b. Le foyer: pour agir sur le germe, l'antibiotique doit pénétrer le foyer à des concentrations efficaces. Le choix du traitement sera guidé par les propriétés pharmacologiques de différents groupes d'antibiotiques.

* la concentration de l'antibiotique au niveau du foyer ne peut être prédite par les concentrations plasmatiques. Certains organes (oeil, prostate) sont peu accessibles aux antibiotiques. L'infection peut modifier la diffusion tissulaire par le biais de remaniements inflammatoires (LCR).

* l'antibiotique choisi doit diffuser dans le foyer; la concentration obtenue in vivo, en se conformant aux schémas de prescription usuels doit être très supérieure à la concentration maximale bactéricide étudiée in vitro pour le germe responsable.

c. Le spectre: avant de choisir un antibiotique pour traiter une infection, il faut savoir si son spectre couvre bien le germe responsable. Il est très important de connaître les "trous" des spectres des différentes familles d'antibiotiques.

exemple: absence d'action des aminosides sur les germes fréquemment rencontrés en ORL et pulmonaires (streptocoque y compris pneumocoque, Chlamydia et Mycoplasma).

Enfin à l'intérieur d'une même famille d'antibiotiques, certains peuvent être mieux tolérés ou plus performants.

2. Les facteurs pharmacocinétiques:

Les paramètres pharmacocinétiques conditionnent dans une large mesure l'activité antibactérienne d'un antibiotique, à tel point que les antibiotiques possédant des caractéristiques pharmacocinétiques favorables sont souvent plus actifs in vivo que ce que laisse prévoir leur activité in vitro. Par contre, l'intérêt clinique d'un antibiotique même s'il est très actif in vitro peut être nul s'il ne possède pas de caractéristiques cinétiques adaptées.

Lors du choix d'un antibiotique, les paramètres à prendre en compte sont:

* la concentration plasmatique obtenue aux doses thérapeutiques usuelles. Ainsi, quand l'activité d'un antibiotique dépend essentiellement de la concentration maximale atteinte, il est appelé: "dose-dépendant". Alors que si cette activité dépend essentiellement du temps pendant lequel les concentrations de l'antibiotique dépassent la concentration minimale inhibitrice du germe considéré, cet antibiotique est appelé: "temps dépendant". Les bêta-lactamines font partie de ces derniers.

* la diffusion tissulaire qui diffère selon les antibiotiques.

Une longue durée d'action et une bonne diffusion tissulaire sont parmi les caractéristiques demandées à une céphalosporine utilisée en première intention de façon probabiliste.

* le pourcentage et le lieu d'absorption d'un antibiotique oral l'influence de la modalité des prises par rapport aux repas permettant par la précision de la prescription, l'amélioration des performances et de la tolérance du traitement. Ainsi, une absorption digestive élevée est nécessaire pour qu'un antibiotique administré par voie orale possède une bonne biodisponibilité, mais aussi pour réduire au minimum les concentrations intestinales de produit actif et donc le risque d'effets secondaires digestifs.

* la demi-vie d'élimination plasmatique qui conditionne théoriquement le nombre de prises nécessaires.

* le mode d'élimination de l'antibiotique et les modifications éventuelles de la cinétique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique afin d'évaluer son risque d'accumulation et donc de toxicité. Ce point est particulièrement important pour les sujets âgés, dont les fonctions métaboliques sont ralenties et qui sont très souvent justiciables d'une antibiothérapie probabiliste.

3. Les facteurs liés au malade et à la maladie:

Le malade peut influencer le choix thérapeutique parce qu'il est allergique ou intolérant à une famille donnée, parce qu'il présente une insuffisance rénale ou insuffisance hépatique. Le poids, l'âge (nourrisson, vieillard) nécessitent l'adaptation de la posologie. La grossesse ne permet pas l'utilisation de toutes les familles d'antibiotiques. Certaines situations (éthylisme, maladie ou traitement immunodéprimants) favorisent les infections et modifient la nature des germes responsables. L'existence d'un déficit immunitaire au sens large rend obligatoire une antibiothérapie bactéricide, au même titre qu'une infection sévère ou que l'infection de certains sites dépourvus de défense cellulaire (endocarde, méninge).

VI. CRITÈRES DE CHOIX DES CEPHALOSPORINES ORALES

1. LE SPECTRE D'ACTIVITÉ: (9, 32, 40, 43)

1.1. Les céphalosporines de première génération:

Elles ont un spectre étroit. Elles ont une activité vis à vis de:

- Staphylocoque Méti-S producteurs ou non de pénicillinases (mais cette activité est inférieure à celle des pénicillines). elles sont inactives sur Staphylocoque Méti-R.
- Streptocoque
- Cocci Gram négatif: N. gonorrhoeae, N. meningitidis
- Certains germes Gram négatif: H. influenza non producteurs de béta-lactamases.

Elles sont plus résistantes que les pénicillines aux pénicillinases produites par certains entérobactéries: P. mirabilis, Klebsielles,...

Elles n'ont pas d'activité sur les enterocoques, ni sur P. aeruginosa, et comme toutes les pénicillines elles n'ont aucune activité sur Chlamydia, Legionella, et Mycoplasma .

Elles sont inactives sur les germes producteurs de céphalosporinases chromosomiques.

Seules le céfaclor et la céfatrizine présenteraient un avantage sur les autres céphalosporines de première génération vis à vis de H. influenza y compris sur les souches productrices de béta-lactamases et ampicillino-résistantes avec: céfaclor = céfatrizine > céfalexine > céfradine = céfadroxil.

La céfatrizine se montre plus active que les autres C1G orales sur les cocci Gram positif et Listeria.

1.2. Les céphalosporines de deuxième génération:

Le céfuroxime axétil est la seule céphalosporine orale appartenant à cette classe.

Il a un spectre plus large.

Il a une bonne résistance aux céphalosporinases produites par les germes Gram négatif. Son activité est supérieure à celle des C1G vis à vis de H. influenza, B. catarrhalis, et sur les gonocoques en particulier sur les souches productrices de pénicillinases et résistantes à l'ampicilline tout en gardant une activité satisfaisante sur les staphylocoques et les streptocoques.

Son activité intrinsèque est supérieure à celle des C1G (10 fois) en particulier vis à vis des entérobactéries.

Tableau 3: Caractéristiques comparées des céphalosporines
C1G, C2G, C3G:

	C1G	C2G	C3G
Spectre			
staphylocoque	+++	< C1G	< C1G
entérobactéries	±	+	+++
Activité intrinsèque	± (1)	+ (x 10)	+++ (x 100)
Résistance aux bêta-lactamases	+	++	+++

1.3. Les céphalosporines de troisième génération:

Elles ont :

- un spectre encore plus étendu aux entérobactéries résistantes aux C1G et C2G.
- une grande résistance aux bêta-lactamases
- une activité intrinsèque augmentée avec des CMI < 0,1 mg / l
activité 10 à 100 fois inférieure à celle des C2G (H. influenza, entérobactéries)

Le céfixime est la première céphalosporine orale de troisième génération commercialisée: il a une bonne activité sur les streptocoques mais il est inactif sur les staphylocoques sécréteurs ou non de pénicillinases (CMI 50 = 8 mg / l). Il est très actif sur H. influenza et Neisseria.

Les Pseudomonas et la plupart des anaérobies lui sont résistants.

Le cefpodoxime a une activité comparable à celle du céfixime notamment sur les bacilles Gram négatif cependant, il est plus actif que le céfixime vis à vis des cocci à Gram positif en particulier vis à vis des streptocoques, des pneumocoques et des staphylocoques. Le céfotiam est la céphalosporine de troisième génération la plus active sur ces derniers germes.

1.4. comparaison pénicilline / céphalosporine:

Il est intéressant de comparer le spectre antibactérien global des trois grandes classes de pénicilline à celui des céphalosporines orales afin de montrer leur intérêt respectif.

+Vis à vis de cocci Gram positif: tous ces antibiotiques ont une bonne activité sur les pneumocoques et les streptocoques A. Mais la pénicilline G. reste l'antibiotique de choix vis à vis de ces deux germes.

Vis à vis des staphylocoques, la pénicilline M. a une activité plus spécifique, par contre les céphalosporines ont une bonne activité sur les staphylocoques résistants à la pénicilline G.

Vis à vis des enterocoques, l'activité de tous ces antibiotiques est médiocre.

+Vis à vis des cocci Gram négatif: toutes les bêta-lactamines ont une bonne activité sur les meningocoques et les gonocoques mais la pénicilline reste l'antibiotique de choix.

+Vis à vis des bacilles Gram négatif: c'est sur ces germes que la différence d'activité entre les deux types de bêta-lactamines est la plus importante avec une nette supériorité des céphalosporines de deuxième et de troisième génération.

La carbénicilline a une activité supérieure à celle des céphalosporines de première génération vis à vis de ces germes, mais très inférieure à celle de deuxième et de troisième génération. Les pénicillines G. et Les pénicillines M. sont totalement inactives.

Tableau 5: Activité in vitro comparée des céphalosporines orales, de l'amoxicilline et de l'association amoxicilline + acide clavulanique (suite).

GERMES	Céftrizine		Céfuroxime		Céfotiam		Céfixime	
	CMI 50	CMI 90	CMI 50	CMI 90	CMI 50	CMI 90	CMI 50	CMI 90
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,06	0,015	0,015	0,1	0,1	0,05	0,25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,15	0,25	0,015	0,03	0,5	-	0,10	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	0,25	0,015	0,03	0,2	0,4	0,05	0,25
Entérocoques (St groupe D)	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
<i>Staphylococcus aureus</i> *	1	4	2	2	0,5	1,6	8	> 32
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	4	0,5	0,5	0,25	2	0,03	0,06
<i>Haemophilus influenzae</i> *	4	8	0,5	1	0,25	2	0,03	0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	< 2		< 0,25	< 0,25	0,1	-	< 0,25	< 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,6	1	< 0,03	0,25	< 0,06	0,1	0,02	0,05
<i>Branhamella catarrhalis</i>	2	4	0,05	0,5	1	-	< 0,01	0,05
<i>Escherichia coli</i>	1	4	4	8	0,25	2	< 0,25	0,50
<i>Salmonella spp</i>	0,3	6	-	-	-	-	0,06	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	8	2	16	0,4	0,8	0,06	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	> 32	2	8	-	-	0,06	2
<i>Proteus vulgaris</i>	> 32	> 32	> 32	> 32	4	-	0,015	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	1	8	1	1	0,2	0,4	0,06	0,06
<i>Providencia rettgeri</i>	> 16	> 16	0,5	8	-	-	< 0,01	0,8
<i>Providencia stuartii</i>	> 32	> 32	4	> 32	-	-	< 0,02	0,4
<i>Serratia marcescens</i>	> 32	> 32	> 32	> 32	8	-	0,5	> 32
<i>Enterobacter cloacae</i>	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	1	> 32
<i>Citrobacter diversus</i>	> 32	> 32	32	> 32	-	-	< 0,125	1
<i>Citrobacter freundii</i>	8	> 32	4	> 16	1	8	1	2
<i>Morganella morganii</i>			> 32	> 32	4	> 32	4	16

2. LES PARAMÈTRES PHARMACOCINETIQUES

2.1. Relation structure-activité:

Les céphalosporines de première génération:

Le radical alpha-aminé, en position 7 du noyau céphème est responsable de l'absorption orale. Ce radical est retrouvé sur la céfalexine et sur d'autres céphalosporines orales de première génération qui sont ainsi considérées comme des molécules " céfalexine-like " (Cf. fig.)

La faible lipophilie des molécules, grâce à ce radical alpha-aminé, permet une absorption active au niveau de l'intestin grêle par utilisation du système de transport des dipeptides.

Les céphalosporines de deuxième et troisième génération:

Elles sont préparées selon deux procédés:

+ création de prodrogues: céfuroxime axétil; cefpodoxime; céfotiam hexétil.

En effet, on obtient des esters inactifs mais très lipophiles qui permettent une absorption importante au niveau des intestins par un phénomène passif. Donc l'hydrolyse de ces esters se fait par des estérases situées dans la muqueuse intestinale, il y a libération de la molécule active.

+ modification de la molécule: céfixime.

La fixation d'un radical vinyle en position-3 permettra à la molécule de résister à l'hydrolyse dans l'estomac en conservant son activité antibactérienne.

a / Le céfuroxime axétil:

-En position -3 : le radical carbonyle lui confère une stabilité métabolique importante.

-En position -7 : le groupement methoxy-imino en configuration " SYN " permet la stabilité à l'hydrolyse par les béta-lactamases de H. influenza ou de N. gonorrhoeae.

-Accolé au radical methoxy-imino : un hétérocycle aromatique furyl joue un rôle important dans l'activité antibactérienne de la molécule en renforçant son activité vis à vis des bactéries Gram négatif. (Cf. fig.)

b / Le cefpodoxime proxétil :

- le radical amino-2 thiazole: donne une affinité pour les PLP3 des germes Gram négatif.

- le radical methoxy-imino: assure la résistance aux béta-lactamases.

- l'ester: joue un rôle dans l'absorption digestive de la molécule. (Cf. fig)

c / Le céfixime :

- le groupement amino-thiazole: responsable de la puissance des céphalosporines de troisième génération (CMI basses)
- le groupement carboxy methoxy-imino : confère la résistance aux béta-lactamases.
- le radical vinyle: optimise l'absorption digestive orale. (Cf. fig)

d / Le céfotiam hexétil :

- 1- le groupement amino-2-thiazole :joue un rôle important dans l'activité antibactérienne sur les bacilles Gram négatif (affinité pour les PLP3) et la stabilité aux béta-lactamases.
- 2 - l'absence d'une fonction methoxime en position-7 alpha de la chaîne latérale permet au céfotiam hexétil de conserver une bonne activité contre les staphylocoques, ce qui n'est pas le cas des autres céphalosporines de troisième génération.
- 3 - la chaîne latérale diméthylamino-éthyle sur l'hétérocycle thiotétrazole : augmente la diffusion extra vasculaire, et augmente l'activité antimicrobienne.
- 4 - l'estérification de la fonction carboxylique: augmente l'absorption digestive. (Cf. fig)

2.2. Absorption / Biodisponibilité :

Les céphalosporines de première génération:

La résorption digestive de ces produits est bonne: 80 à 90 % et elle est rapide.

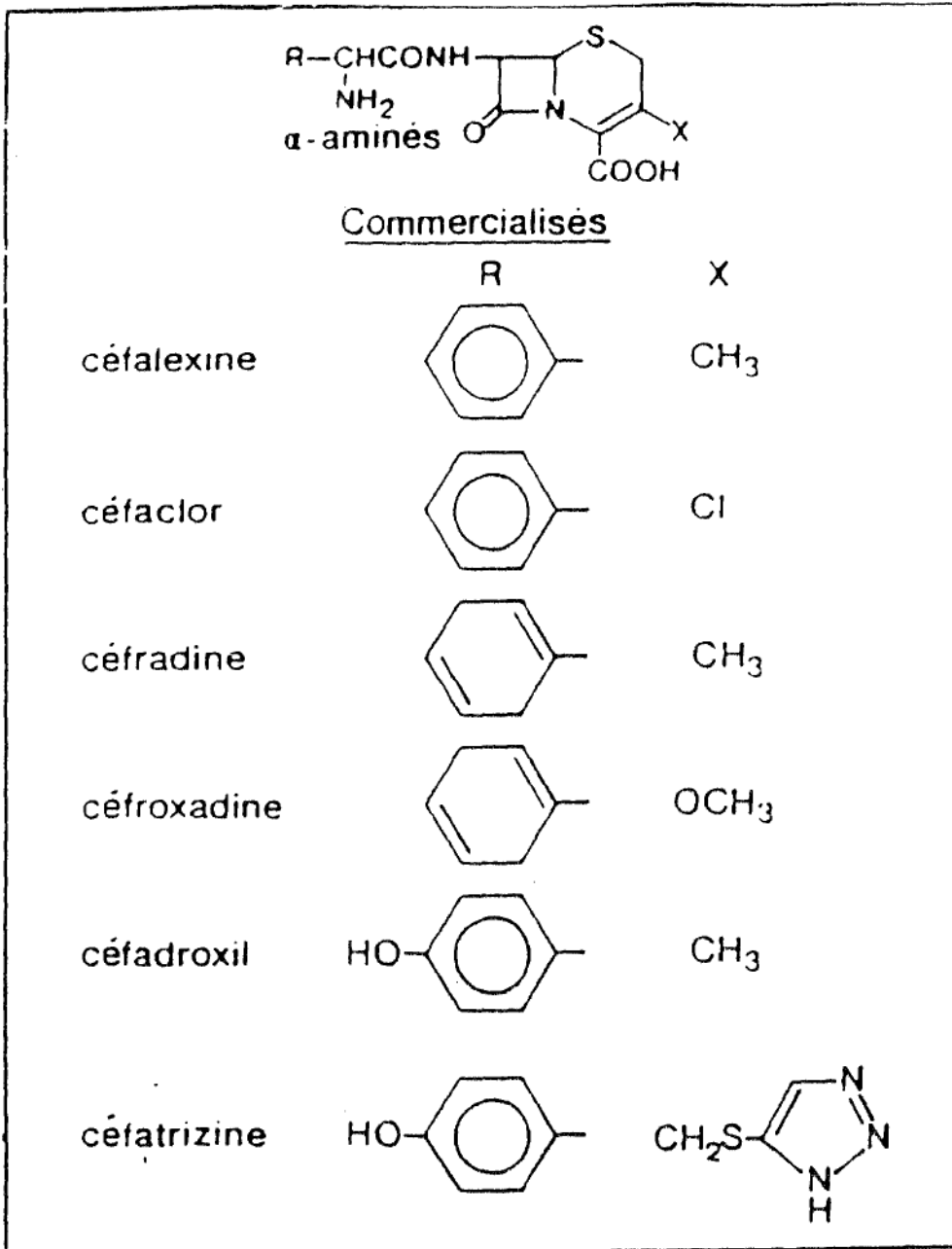
Leurs pics sériques se situent entre 1 h et 1 h 30 ' après la prise.

La prise simultanée d'aliments perturbe peu la résorption du céfadroxil alors que celle des autres céphalosporines est retardée. En effet, le temps d'apparition du pic sérique est retardée de 3/4 d'heure à une heure, mais l'absorption totale n'est pas modifiée significativement.

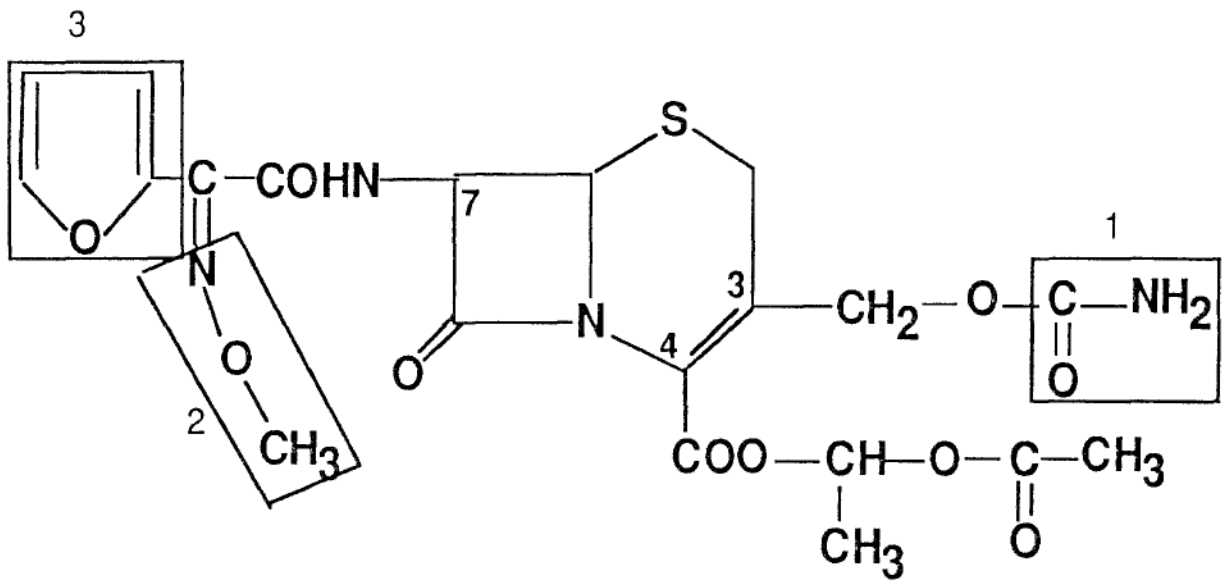
La biodisponibilité de la céfatrizine est faible par rapport aux autres céphalosporines de première génération. Elle est de 75 à 77 % après la prise orale de 500 mg, tandis que celle du céfacloxacil atteint 80 %.

La biodisponibilité du céfadroxil est supérieure à celle de la céfalexine et de la céfradine en raison de son élimination beaucoup plus lente.

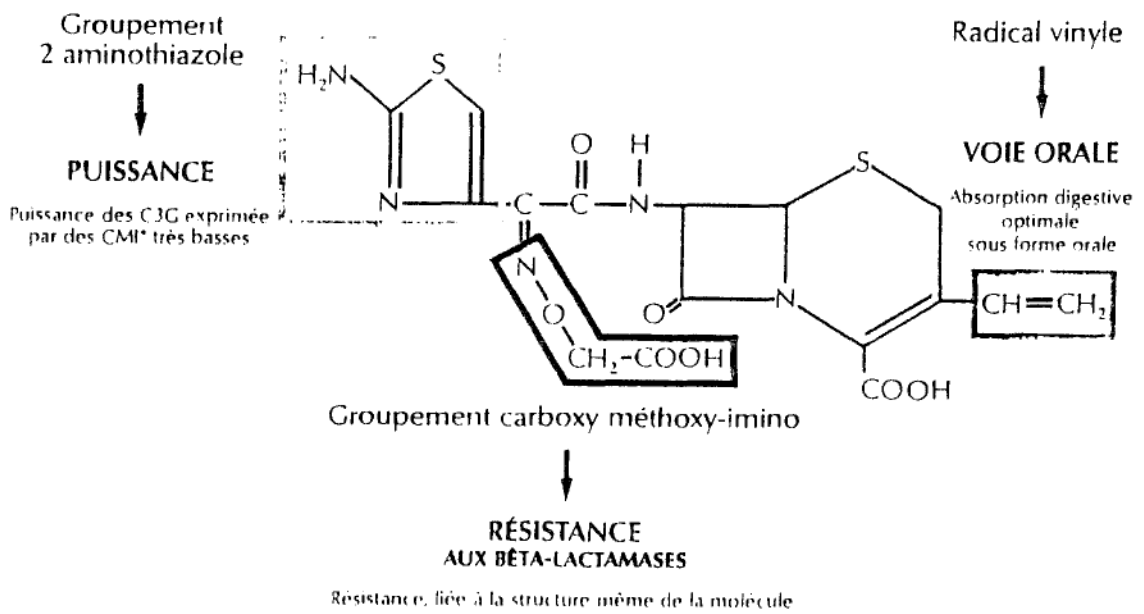
Le pic sérique de la céfatrizine est de 5 à 7 µg / ml, il est atteint dès la deuxième heure. Les concentrations sanguines restent efficaces au-delà de la sixième heure (3,2 µg / ml).



Structures des céphalosporines de première génération

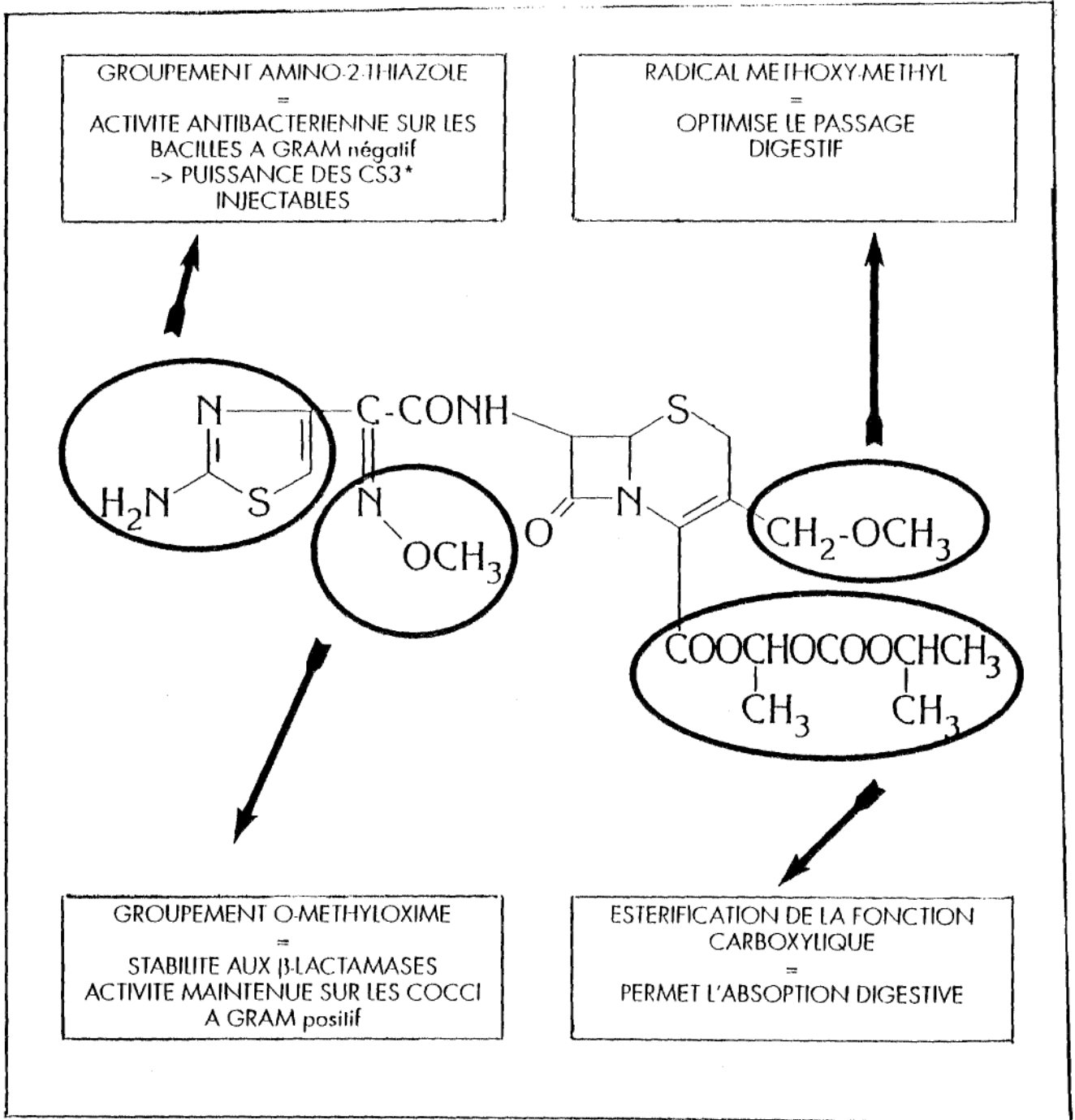


Structure de céfuroxime axétil



* Concentrations minimales inhibitrices

Structure du céfixime

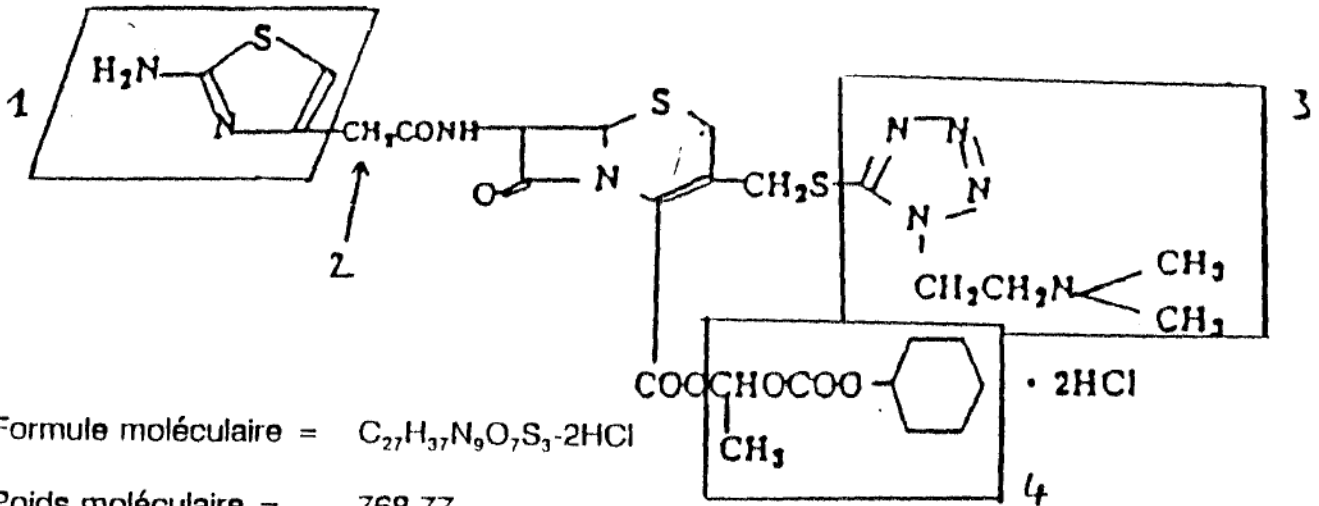


Structure du céfpodoxime proxétel

- Dénomination chimique :

1 - (Cyclohexyloxy-carbonyloxy) éthyl 7 B [2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido] - 3 - [[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1 H-tétrazol-5-yl] thio] méthyl] - 3 - céphem - 4 - carboxylate dihydrochloride.

- Formule développée :



- Formule moléculaire = $C_{27}H_{37}N_9O_7S_3 \cdot 2HCl$

- Poids moléculaire = 768,77

Structure du céfotiam hexétil

Le pic sérique du céfaclor est de 7 à 23 $\mu\text{g} / \text{ml}$, il est atteint une demi-heure à une heure après la prise.

Les céphalosporines de deuxième génération:

Après administration orale du céfuroxime axétil, il est rapidement absorbé et dé-esterifié en céfuroxime par les estérases intestinales. Le céfuroxime libéré ne subit aucune modification métabolique.

Sa biodisponibilité est de 30 à 40 % à jeun. Elle est plus élevée si la prise est effectuée une demi-heure après le repas (elle atteint 50 à 60 %). Par contre, elle est indépendante de la composition du repas. Elle est diminuée par la prise concomitante d'antiacides.

La concentration sérique maximale est proportionnelle à la dose administrée. Elle est atteinte en moyenne deux heures après l'administration de 500 mg de céfuroxime axétil. Le pic sérique obtenu se situe entre 8,3 et 13,6 mg / l, avec des larges variations individuelles. Ce pic atteint en moyenne 2,9 mg / l et 4,4 mg / l respectivement avec une dose de 125 mg et de 250 mg.

Les céphalosporines de troisième génération :

Le cefpodoxime proxétil et le céfotiam hexétil sont des prodrogues. Ils sont hydrolysés au niveau digestif respectivement en cefpodoxime et céfotiam: produits actifs.

Contrairement aux deux produits précédents, le céfixime est absorbé sous forme active. Sa stabilité à l'hydrolyse acide est assurée par la présence d'un radical vinyl en position-3 du noyau céphème.

La biodisponibilité des C3G est de 45 à 50 %. Pour le cefpodoxime, chez le sujet à jeun, elle est d'environ 50 % à la dose de 100 mg de cefpodoxime proxétil. Et elle est augmentée si la prise est effectuée au moment ou après les repas, tandis qu'elle reste inchangée pour le céfixime et le céfotiam hexétil.

Contrairement au cefpodoxime, la prise d'antiacides ne modifie pas la biodisponibilité du céfixime et du céfotiam.

L'augmentation de la dose du céfixime s'accompagne d'une baisse de l'excrétion urinaire qui passe de 22 % pour 50 mg à 8 % pour 2g.

Les concentrations sériques:

a. Le céfixime:

Chez l'enfant, après administration d'une dose orale de 4 mg / Kg, les concentrations moyennes mesurées à 3,5 h est toujours supérieure à 1 mg / l qu'elle que soit la tranche d'âge d'un mois à onze ans. Les concentrations moyennes obtenues sont respectivement de 2 mg / l et 1,80 mg / l pour 3,5 h et 4,5 h.

Chez l'adulte, la concentration sérique maximale est obtenue en 4 h, et se situe autour de 3 mg/l. Chez l'adulte, comme chez l'enfant, les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée tout en notant une grande variabilité interindividuelle.

b. Le cefpodoxime:

A une dose unique de 100 mg, la concentration maximale se situe autour de 1 à 1,2 mg / l et elle est obtenue en 2,25 h.

A une dose unique de 200 mg, la concentration maximale se situe autour de 2,2 à 2,5 mg / l et elle est obtenue en 2,40 h.

Les concentrations sériques résiduelles à 12 h sont respectivement de 0,09 mg / l et de 0,20 mg / l après administration de 100 mg et de 200 mg, donc toujours supérieures aux CMI de la plupart des germes pathogènes à éradiquer. D'où une administration biquotidienne préconisée.

c. Le céfotiam:

Après administration orale d'une dose unique de 200 mg et de 400 mg, les concentrations plasmatiques maximales de céfotiam sont respectivement de $2,16 \pm 0,70$ mg / l et $3,43 \pm 1,10$ mg / l obtenues en 1,50 et 2,25 h après administration.

Les concentrations plasmatiques obtenues sont proportionnelles aux doses: la pharmacocinétique du céfotiam est linéaire.

Notons enfin qu'aucune de ces trois céphalosporines ne s'accumule dans l'organisme.

2.3. distribution / Diffusion:

Les céphalosporines de première génération:

La fixation protéique des C1G est faible: 10 à 30 % en moyenne. Elle est plus grande pour la céfatrizine (60 %).

Le volume apparent de distribution des C1G est très supérieure au volume plasmatique, ceci reflète leur diffusion importante dans tout l'organisme (sauf le liquide céphalo-rachidien) expliquant la très large utilisation de ces molécules en thérapeutique. Les concentrations de C1G dans les tissus mous, les poumons, les bronches (sécrétions bronchiques, expectorations, parenchyme pulmonaire) et les reins sont suffisantes pour obtenir un effet thérapeutique.

Les C1G traversent la membrane placentaire et s'éliminent dans le lait maternel. Leur diffusion est nulle dans le liquide céphalo-rachidien.

Les céphalosporines de deuxième génération:

La fixation protéique est de l'ordre de 33 %, la partie active étant la fraction libre. Son faible taux de liaison protéique explique sa bonne distribution tissulaire avec des concentrations bien supérieures aux CMI du céfuroxime dans les sites infectieux, notamment dans l'appareil respiratoire, la sphère ORL (amygdales, sinus...)

Les céphalosporines de troisième génération:

a. Le céfixime:

Sa fixation protéique est de l'ordre de 70 %. Il se fixe principalement à l'albumine, ce qui élimine tout risque d'interaction néfaste.

Son volume apparent de distribution est de 15 à 20 l chez l'adulte. Ce chiffre est largement supérieur au volume plasmatique, c'est le reflet d'une excellente diffusion dans les tissus.

b. Le cefpodoxime et le céfotiam :

Leur taux de fixation protéique est faible Il est de 40 %.

Leur volume de distribution est important: 30 à 35 litres pour le cepodoxime, et 35 à 40 litres pour le céfotiam.

La diffusion tissulaire des céphalosporines de troisième génération est bonne. Elles diffusent bien dans les amygdales, la muqueuse bronchique, et le parenchyme pulmonaire. Les concentrations obtenues sont supérieures aux CMI des germes sensibles.

Le passage de ces molécules dans la membrane placentaire et dans le lait maternel n'a pas été étudié. Il est conseillé à la femme enceinte d'éviter la prise de ces produits et à la femme allaitante de suspendre l'allaitement si leur prise est nécessaire.

2.4. Métabolisme / Élimination:

Les céphalosporines de première génération:

Elles ne sont pas métabolisées dans l'organisme.

Elles sont éliminées par les reins (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) sous forme inchangée. Cette élimination est presque totale en vingt quatre heures.

Les concentrations urinaires 6 heures après administration d'un gramme de ces antibiotiques sont:

céfalexine: 0,5 à 1,5 mg / l

céfradine : 1,5 à 2 mg / l

céfadroxil: 1,5 à 2 mg / l

céfACLOR: 2 mg / l

céfATRIZINE: 0,22 mg / l

Ces concentrations sont élevées et supérieures aux CMI de nombreux germes, c'est pour cela qu'elles sont indiquées dans les infections urinaires.

La céfalexine et le céfACLOR ont une demi-vie courte nécessitant de les administrer 3 à 4 fois par jour.

Le céfadroxil et la céfATRIZINE dont la demi-vie est supérieure à une heure peuvent être administrés que deux fois par jour.

Les céphalosporines de deuxième génération:

L'élimination est essentiellement rénale et se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Elle est indépendante de la dose ingérée.

La demi-vie du céfuroxime est de 1,2 à 1,6 heures, et peut même atteindre deux heures. Cette demi-vie est supérieure à celle de la plupart des bêta-lactamines (amoxicilline, ampicilline,...) et à celle des inhibiteurs des bêta-lactamases (acide clavulanique, sulbactam).

Chez tous les sujets, les concentrations urinaires de 0 - 6 heures sont supérieures à 70 mg / l et de 6 - 12 heures sont supérieures à 6 mg / l.

L'absence de métabolisation hépatique rend le produit bien toléré, cependant il est nécessaire d'adapter la posologie et le nombre de prises chez l'insuffisant rénal chez qui la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml / mn et supérieure à 10 ml / mn.

Chez l'hémodialysé, une ré administration du produit à la fin de dialyse est nécessaire.

Les céphalosporines de troisième génération:

L'élimination du céfixime est essentiellement biliaire (60 %) et rénale(40 %) sous forme active. Sa demi-vie d'élimination est de 3 heures, c'est la plus longue des céphalosporines orales actuellement commercialisées.

Après administration d'une dose de 200 mg, la concentration urinaire entre la deuxième et la quatrième heure est de 60 mg / l et elle est de 4 mg / l entre la douzième et la vingt quatre^{ème} heure, c'est pourquoi la posologie préconisée est biquotidienne.

Le céfixime est retrouvé à une concentration élevée dans les urines d'où son indication dans les infections urinaires à germes sensibles.

Le cefpodoxime et le céfotiam sont peu métabolisés. Leur élimination est principalement urinaire:

- 80 % du cefpodoxime est éliminé sous forme inchangée dans les urines. Son temps de demi-vie est d'environ 2,30 heures.

- 35 % de la dose administrée du céfotiam sont retrouvés dans les urines sous forme active inchangée, ce qui correspond à 70 à 80 % de la dose absorbée. La demi-vie d'élimination moyenne du céfotiam est d'environ une heure. Sa clairance rénale est de 250 ml / mn.

Au niveau intestinal, le céfotiam hexétil est hydrolysé en cyclohexanol qui est métabolisé en cyclohexanediols éliminés par voie rénale.

Tableau 6: Paramètres pharmacocinétiques des céphalosporines orales

Principe actif	Dose (mg)	C. max (µg/ml)	T. max (h)	Résorption (%)	Demi-vie élimination (h)	Volume de distribution (l)	Clairance corporelle (ml/min)	Clairance rénale (ml/min)	Excrétion urinaire sous forme inchangée (%)	Liaison protéique (%)	Métabolisation (%)
Céfadine	500	12,6 à 17,7	0,8 à 1,0	90	0,6 à 0,9	31 à 39	368 à 481	286	64	10	5 à 10
Céfalexine	500	17,5 à 20,7	0,7 à 1,0	90	0,6 à 1,1	28 à 34	293 à 298	198 à 255	68 à 88	10-30	5 à 10
Céfadroxil	500	16,2 à 17,0	1,3 à 1,8	80	1,3 à 1,7	23 à 25	170 à 174	117 à 119	67 à 88	10-20	pas de métabolite connu
Céfaclor	500	8,65 à 23,0	1,5	80	0,3 à 0,9	21	862	374	51 à 85	25	pas de métabolite connu
Céfatrizine	500	5 à 7	2	75	1,5 à 2	-	218	157	55	60	pas de métabolite connu
Céfuroxime-axétil	250	4,6	2 à 3	30 à 40*	1,3	-	-	-	80	28 à 40	pas de métabolite connu
Céfotiam-hexétil	200	2,2	1,5	45	1,5	-	-	-	-	-	-
	400	3,4	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Céfixime	200	3	4	50	3,3	-	-	-	15 à 20	60	pas de métabolite connu
Cefpodoxime-proxétil	200	2,3 à 3,1	2,4	40 à 50*	2,4	30 à 35	-	-	80	30 à 40	pas de métabolite connu

* à jeun

- : informations non publiées

Tableau 7: Concentrations sériques et tissulaires après administration de 500 mg de céfuroxime axétil.

réf(8)	Concentration de céfuroxime		
	Dose unique (500 mg)	Doses multiples (500 mg x 2)	Coefficient de pénétration (%)
Sérum (mg / l)	8,3 - 13,6		
Expectoration: t 0	-	3,3 ± 1,0	24 - 30
t 3	-	2,8 ± 0,9	20 - 33
Muq. bronch.t 2,5	3,57 ± 1,0	-	26 - 43
t 4,5	2,18 ± 0,8	-	16 - 26
Amygdales (mg / g)	1,1 ± 0,2	-	15
Pus d'otite: t 2,5	1,57 (4,31)*	-	36
t 4 - 4,5	0,48 (1,9)	-	25

(*): taux sérique simultané après 250 mg (en mg / l)

Tableau 8: Concentrations tissulaires après administration de 200 mg de cefpodoxime proxétil (prise unique)

réf(19)	Amygdales* (mg/g)	Tissu pleural (mg/l)	Poumon (mg/g)	Muqueuse bronchique (mg/g)	Liquide interstitiel (mg/l)
3ème heure	0,24	0,62	0,63	1,08	1,64
6ème heure	0,09	1,84	0,52	-	1,18

(*): 100 mg

3. L'EFFICACITÉ CLINIQUE:

3.1. Indications:

Les céphalosporine sont actuellement les antibiotiques les plus prescrits. Plusieurs éléments ont favorisé ce succès: leur spectre élargi, leur efficacité comme agents thérapeutiques et la rareté de leur effets secondaires. Le développement de nouveaux agents en particulier des céphalosporines de troisième génération a permis un élargissement de leur indication clinique.

Les infections respiratoires hautes et basses sont avec les infections urinaires les principales infections observées en pratique quotidienne. L'antibiothérapie de ces infections en pratique de ville est habituellement probabiliste car dans la majorité des cas les prélèvements bactériologiques sont inutiles et / ou impraticables et / ou leur résultats sont peu fiables.

Les céphalosporines de première génération sont généralement prescrites en première intention mais l'apparition de souches bactériennes résistantes (bacille Gram négatif) a restreint leur prescription.

3.1.1. Infections respiratoires hautes:

3.1.1.1. Otites moyennes aiguës:

Les germes les plus souvent mis en cause dans ces pathologies sont: Streptocoque, Pneumocoque, H. influenza et avec une fréquence croissante, B. catarrhalis productrice de bêta-lactamases donc résistantes aux bêta-lactamines.

Le risque d'avoir des complications graves (méningite, abcès cérébraux) fait de l'otite moyenne aiguë une infection potentiellement sévère chez le nourrisson et le jeune enfant. Donc, l'antibiothérapie doit être parfaitement adaptée, efficace et rapide étant donné la fragilité de l'enfant. L'antibiotique choisi doit être actif sur les principaux germes en particulier ceux sécrétants de bêta-lactamases. Une antibiothérapie raisonnée et probabiliste est recommandée:

- l'amoxicilline est devenue inactive sur les souches de H. influenza et B. catarrhalis sécrétrices de bêta-lactamases.
- les macrolides sont inactifs ou peu actifs sur H. influenza, et plus de 30 % de souches de Pneumocoque résiste aux macrolides dans les otites moyennes aiguës.
- en plus de l'association amoxicilline / acide clavulanique qui demeure le traitement de référence, de nombreuses études réalisées ont prouvé l'efficacité du céfaclor et du céfuroxime axétil pour le traitement de ces infections.

3.1.1.2. Sinusite aiguë:

Dans cette infection, il y a une large prédominance d' H. influenza (un tiers de souches isolées) à côté de S. pneumonia, et B. catarrhalis. Le traitement antibiotique probabiliste est identique à celui de l'otite aiguë.

3.1.1.3. Angine aiguë:

Ce n'est pas seulement la guérison clinique qui est recherchée lors d'une antibiothérapie d'une angine, mais aussi l'éradication bactériologique surtout des Streptocoques A. qui doit être rapide et complète afin d'éviter les complications post-streptococciques (rhumatisme articulaire aiguë..), et secondairement d'éviter les complications suppuratives.

La pénicilline reste le traitement de référence, mais elle peut rencontrer des échecs à cause de l'observance aléatoire du traitement pendant dix jours. Ces échecs peuvent être dus aussi à la présence éventuelle d'autres germes non pathogènes en elles-mêmes mais producteurs de bêta-lactamases destructrices des pénicillines.

Les céphalosporines orales de première et de deuxième génération, grâce à leur résistance aux bêta-lactamases tiennent une place croissante dans le traitement des angines bien qu'elles soient coûteuses. Celles de troisième génération sont plutôt réservées aux formes récidivantes. Néanmoins, elles peuvent être utilisées en seconde intention si on a échec de la pénicilline. Elles pourraient aussi permettre une réduction de la durée du traitement (cefpodoxime).

3.1.2. Infections respiratoires basses:

3.1.2.1. Infections pulmonaires:

Les étiologies les plus fréquentes sont: les virus, les mycoplasmes, le pneumocoque, et les légionelles.

Les virus et les mycoplasmes sont mis en cause dans les pneumonies atypiques, tandis que le pneumocoque, lui est responsable de la majorité des pneumonies bactériennes. Quant à la maladie des légionnaires, elle présente certains symptômes similaires de ceux trouvés dans les deux tableaux précédents.

La fréquence de H. influenza augmente, notamment chez les patients atteints de bronchopathie chronique.

Staphylococcus aureus est rencontré surtout chez les sujets âgés, lors des épidémies de grippe et dans les services dits de long séjour.

En pratique, devant un tableau de pneumonie bactérienne, et chez les patients ne présentant aucun facteur de risque, la pénicilline G. ou l'amoxicilline seront utilisées en première intention afin de couvrir d'abord le pneumocoque. L'utilisation en première intention d'une céphalosporine orale pour traiter une infection présumée pneumococcique n'est pas justifiée.

Par contre, devant un tableau de pneumonie atypique, ce sont les macrolides qui constituent le traitement empirique idéal. L'amoxicilline ou éventuellement les céphalosporines orales peuvent être utilisées en seconde intention en cas d'échec avec les macrolides.

3.1.2.2. Surinfections des bronchopathies chroniques:

Les bronchitiques chroniques sont des malades à risque. L'échec de leur antibiothérapie est inacceptable, car ils peuvent à cette occasion décompenser leur insuffisance respiratoire. L'origine de cet échec est le plus souvent la présence de souches résistantes à la fois aux macrolides, à l'amoxicilline, et même aux céphalosporines de première génération (céfador). Dans ce cas, il est conseillé de choisir en première intention un antibiotique plus stable aux bêta-lactamases: association amoxicilline / acide clavulanique, une céphalosporine de deuxième ou mieux de troisième génération.

Schéma d'illustration des indications:

	1ère intention	2ème intention
- Infections ORL:		
---> sinusite aiguë, otite	-----> bêta-lactamine	-----> C3G orale
---> angine récidivante	-----> C3G orale (cefpodoxime)	
---> amygdalite chronique	-----> C3G orale(cefpodoxime)	
- Infections bronchopulmonaires:		
---> poussée aiguë de BPCO	-----> bêta-lactamine ou association amoxicilline + acide clavulanique	-----> C3G orale
---> suppuration bronchique aiguë du sujet à risque	-----> C3G orale	
---> pneumopathie atypique	-----> macrolides, tétracyclines ou fluoroquinolones.	

3.1.3. Infections urinaires:

Les entérobactéries sont responsables de plus de 90 % des infections urinaires acquises en ville, dont 80 % sont dues à *E. coli* et 10 % à *P. mirabilis*.

Au cours des infections urinaires basses non compliquées de la femme, type cystite, le traitement par des céphalosporines orales de première génération est limité. Elles ne sont proposées que si l'utilisation des autres antibiotiques plus actifs (quinolone, cotrimoxazole, association amoxicilline / acide clavulanique, fosfomycine) est contre-indiquée notamment chez la femme enceinte.

Les infections urinaires compliquées nécessitent en général une antibiothérapie parentérale. Néanmoins, une céphalosporine orale de troisième génération (céfixime) pourrait être proposée comme traitement de relais de la voie parentérale.

3.2. Tableaux comparatifs:

3.2.1. Céfatrizine:

3.2.1.1. Infections respiratoires hautes:

* otite moyenne aiguë de l'enfant

- Comparaison céfatrizine / céfaclor

réf(19)	céfatrizine (20 mg/Kg toutes les 12 h)	céfaclor (16 mg/Kg toutes les 8 h)
nombre. de patients	38	38
durée moy. de trait.(j)	10	10
résultats	bonne guérison et bonne tolérance dans les deux groupes	

- comparaison céfatrizine / association amoxicilline + ac. clavulanique:

réf(19)	céfatrizine 1 g / j (adulte) 25 mg / Kg / j (enfant)	amox. + ac. clav. 1 g / j (adulte) 30 mg / Kg / j (enfant)
nombre. de patients	21	19
durée moy. trait.(j)	7	7
résultats: guérison(%)	91	90 DNS

DNS: différence non significative

3.2.1.2. Infections urinaires:

- Comparaison céfatrizine / céfador:

réf(62)	céfatrizine (500 mg x 2 / j)	cefador (250 mg x 3 / j)
nombre de patients	30	30
durée moy. de trait.(j)	10	10
guérison (%)	97	90 DNS

3.2.2. céfuroxime axétil:

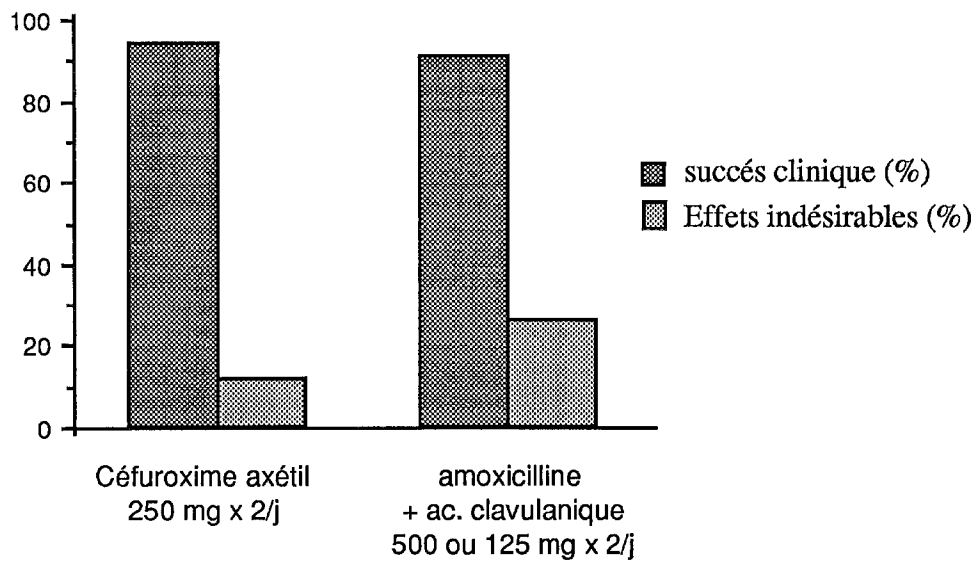
3.2.2.1. infections ORL: sinusite, angine, otite

- Comparaison céfuroxime axétil / association amoxicilline + ac. clavulanique

réf(28)	céfuroxime axétil (250 mg x 2 / j)	amox. + ac. clav. (500 / 125 mg x 2 / j)
nombre de patients*	<u>68</u>	<u>67</u>
sinusite	38	35
otite	11	17
angine	19	15
durée de trait.(j)	9	9
succès clinique (%)	94	90 DNS
effets indésirables (%)	12	26 DS (p=0,04)

DS: différence significative

(*): 128 patients évalués sur 135



-comparaison céfuroxime axétil / céfaclor:

* sinusite:

réf(23)	céfuroxime axétil 250 mg x 2 / j	céfaclor 250 mg x 3 / j
nombre de patients*	29	31
durée moy. de trait. (j)	8	8
guérison ou amélioration (%)	79	67 DNS

(*): 58 patients évalués sur 60 inclus.

3.2.2.2. infections bronchopulmonaires:

-comparaison céfuroxime axétil / céfaclor:

réf(42)	céfuroxime axétil 500 mg x 2 / j	céfaclor 500 mg x 3 / j
nombre de patients*	38	39
durée moy. de trait.(j)	9	9
guérison ou amélioration(%)	81	78 DNS

(*): 69 patients évalués sur 77 inclus.

3.2.2.3. bronchite infectieuse du sujet âgé:(> 60 ans)

-comparaison céfuroxime axétil / association amoxicilline + ac. clavulanique:

réf(28)	céfuroxime axétil (250 mg x 2 / j)	amox. + ac. clav. (500 / 125 mg x 2 / j)
nb. de patients	83	74
durée moy. de trait.(j)	9	9
succès clinique (%)	> 90	>90
effets indésirables (%)	4	22

3.2.2.4. infections pédiatriques:

* Angine:

-comparaison céfuroxime axétil / pénicilline V:

réf(28)	céfuroxime axétil 125 mg x 2 / j	pénicilline V. 250 mg x 3 / j
nb. de patients* (62)	NR	NR
durée de trait. (j)	10	10
taux de guérison (%)	environ 100	environ 100

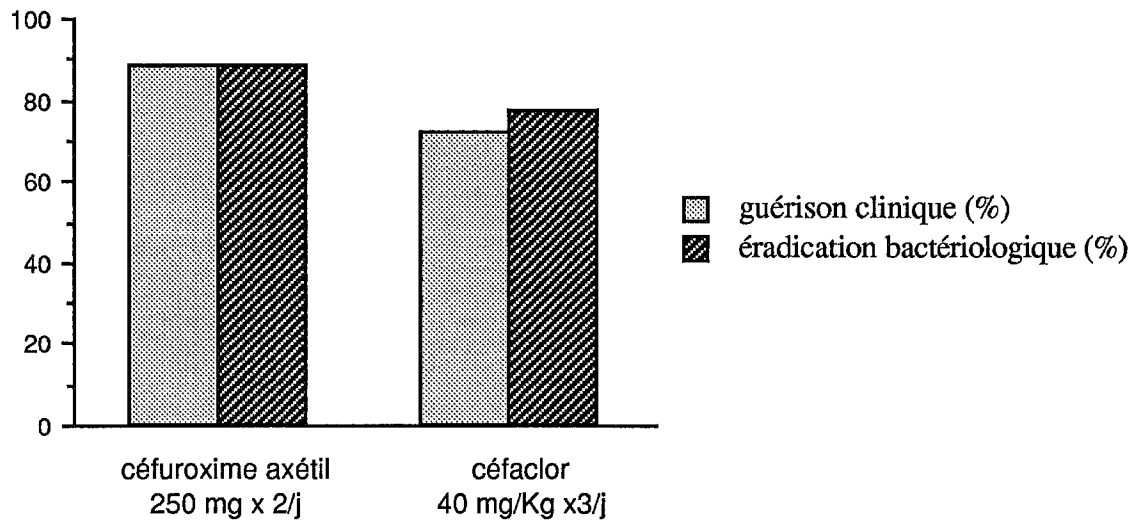
(*): les enfants sont âgés de 5 à 12 ans.

NR: non renseigné

20 % des enfants traités par la pénicilline V. présentaient des prélèvements de gorge positif
L'éradication bactériologique est meilleure avec le céfuroxime axétil

* Otite moyenne aiguë de l'enfant:

-comparaison céfuroxime axétil / céfador: réf(19)



étude portée sur 251 enfants
traitement pendant 10 jours.

-comparaison céfuroxime axétil / assoc. amox.+ ac. clav.:

réf(28)	céfuroxime axétil 250 mg x 2 / j	amox. + ac. clav. 375 mg x 3 / j
nb. de patients* (59)	NR	NR
durée de trait.(j)	10	10
guérison clinique (%)	93	94

(*): les enfants sont âgés de plus de 14 ans.

Conclusion:

D'après ces études, l'efficacité du céfuroxime axétil dans les infections ORL et bronchopulmonaires chez l'adulte et chez l'enfant, est supérieure à celle des béta-lactamines de référence mais identique à celle de l'association amoxicilline + acide clavulanique. Par contre il a une bonne tolérance par rapport à ce dernier.

3.2.3. céfixime:

3.2.3.1. infections ORL:

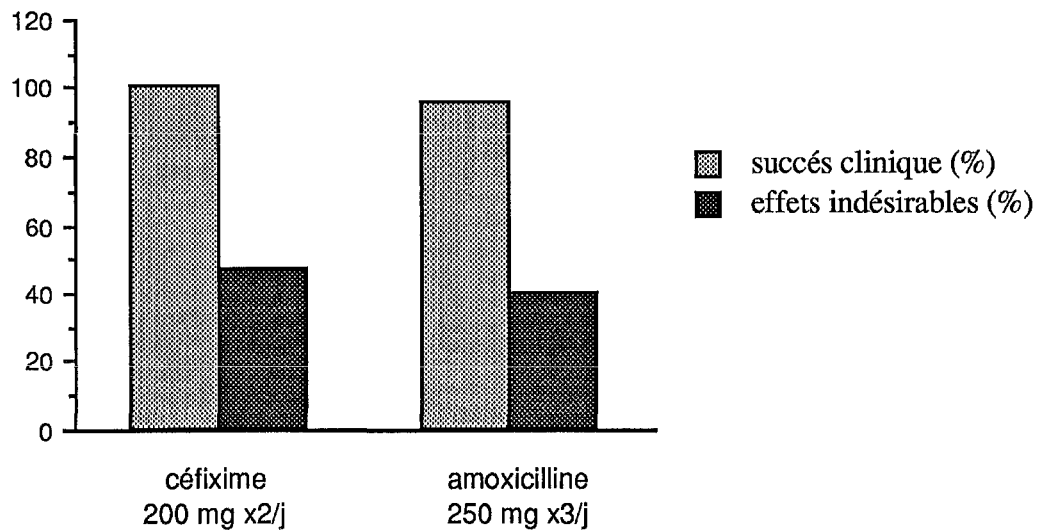
* otite, sinusite: étude ouverte

Réf(45)	céfixime 200 mg x 2 / j
nombre de patients*	59
sinusites	44
otites	9
divers	6
durée de traitement (j)	12
guérison clinique (%)	80
éradication bactériologique (%)	96

(*): seulement 44 / 59 patients évalués

* angine, pharyngite: étude comparative

- comparaison céfixime / amoxicilline: réf(19)



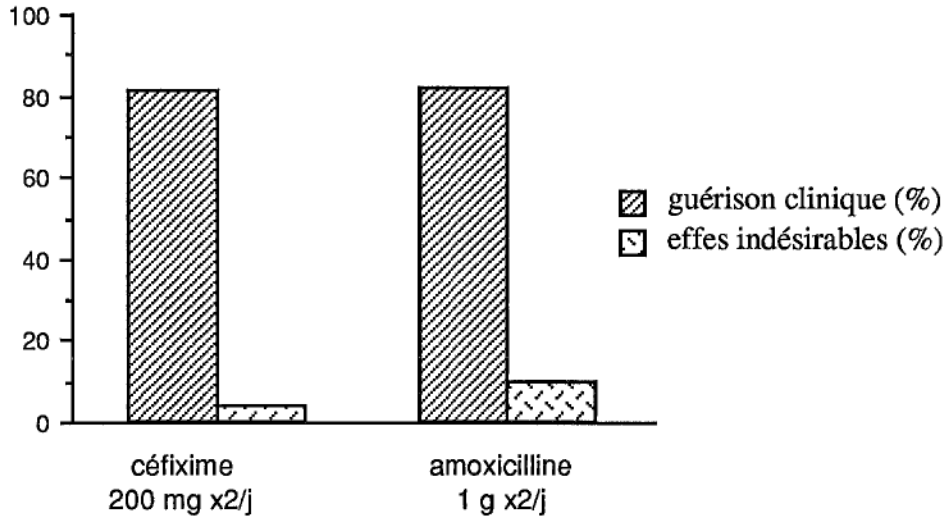
étude portée sur 158 patients

la durée de traitement: 10 jours.

la différence est non significative.

3.2.3.2. infections respiratoires: broncho-pneumopathie et pneumonie aiguë:

- comparaison céfixime / amoxicilline: réf(31)



étude portée sur 138 patients

durée de traitement: 12 jours

au niveau succès clinique, la différence est non significative.

3.2.3.3. infections urinaires:

* infections urinaires haute et basse: étude ouverte

Réf(41)	céfixime 200 mg x 2 / j
nombre de patients*	<u>55</u>
pyélonéphrite	35
infection basse	13
non précisé	7
durée moy. de trait. (j)	10
guérison clinique (%)	93
éradication bactérienne (%)	100

(*): 55 patients évalués sur 68 inclus.

4 échecs dont 2 par surinfection par P. aeruginosa

11 rechutes dont 9 dues à des pyélonéphrites.

* infections urinaires haute sévère: étude comparative

réf. (52)	ceftriaxone 2 g IV pendant 4j puis céfixime 200 mg x 2 / j pendant 11j	ceftriaxone 2 g IV pendant 4j puis ceftriaxone 1 g IM pendant 11j
nb. de patients*	47	50
durée de trait.(j)	11	11
guérison clinique (%)	94	98 DNS
avec :		
rechute (%)	5,5	6
échec (%)	5,5	0

(*): 81 patients évalués sur 97 inclus.

3.2.3.4. études cliniques comparatives en pédiatrie:

* otite moyenne aiguë chez l'enfant:

- comparaison céfixime / amoxicilline:

Réf(19)	céfixime 8 mg / Kg / j en 2 prises	amoxicilline 40 mg / Kg / j en 3 prises
nb. de patients* (279)	NR	NR
durée de trait.(j)	10	10
succès clinique (%)	89	89
tolérance : diarrhée(%)	16	13

(*): 124 enfants évalués sur 279 inclus (âge: 4 mois à 12 ans).

- comparaison céfixime / céfador:

Réf(47)	céfixime 8 mg / Kg / j en 2 prises	céfador 40 mg / Kg / j en 3 prises
nb. de patients* (135)	NR	NR
durée de trait.(j)	10	10
succès clinique (%)	97 à 100	100
tolérance: troubles digestifs (%)	18	9

(*): 128 enfants évalués sur 135 inclus, âgés de 6 mois à 12 ans.

Conclusion:

Chez l'adulte, les études précédentes notent une efficacité du céfixime de 80 à 100 % dans les infections ORL, et dans les infections respiratoires basses. elle dépasse 90 % dans les infections urinaires et pourrait être utilisé en relais à un traitement parentéral dans ces dernières infections.

Chez l'enfant présentant une otite moyenne aiguë, il n'apporte aucun avantage par rapport au céfador et à l'amoxicilline si ce n'est une diminution de nombre de prises.

3.2.4. cefpodoxime proxétel:

3.2.4.1. les infections respiratoires basses:

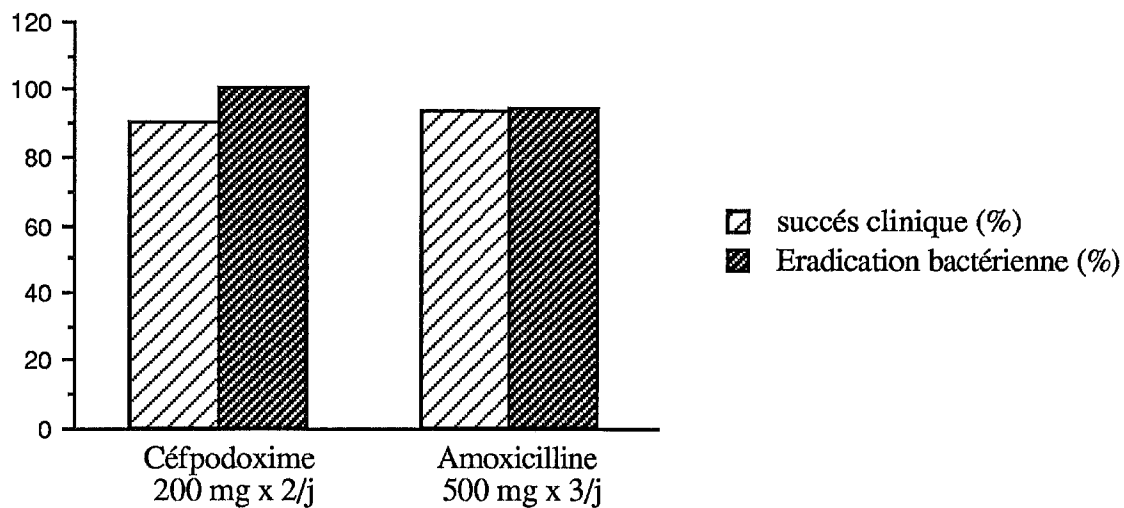
* pneumonie infectieuse

- comparaison cefpodoxime / amoxicilline: réf(20)

étude portée sur 166 patients

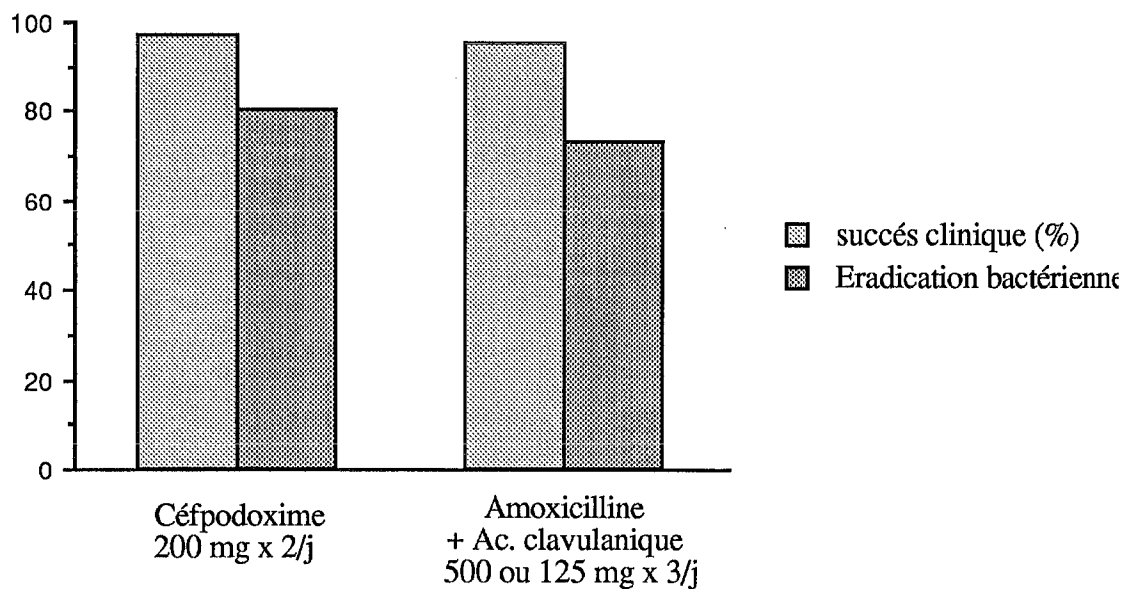
durée de traitement: 10 jours

la différence est non significative.



* surinfection aiguë de bronchite chronique:

- comparaison cefpodoxime / association amoxicilline + ac. clavulanique: réf(49)



étude portée sur 220 patients

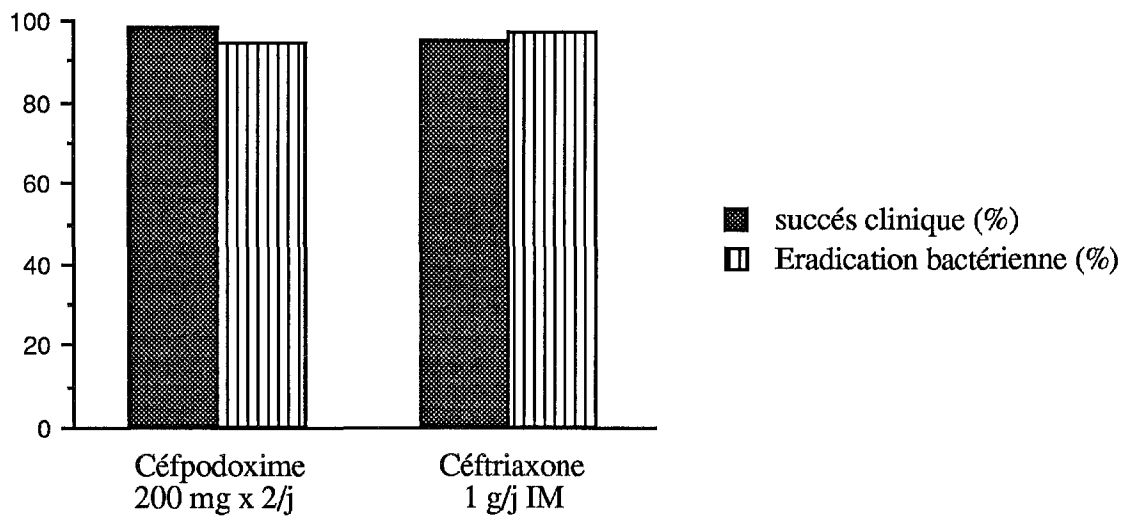
durée de traitement: 10 jours

la différence est non significative.

* broncho-pneumopathie du sujet à risque:

sujet à risque: présentant au moins un facteur de risque: âge > 65 ans; antécédents de broncho-pneumopathie chronique obstructive; insuffisance cardiaque; insuffisance respiratoire; toxicomanie; tabagisme; ...

- comparaison cefpodoxime / ceftriaxone: réf(64)



étude portée sur 85 patients

durée de traitement: 10 jours

la différence est non significative.

3.2.4.2. les infections respiratoires hautes:

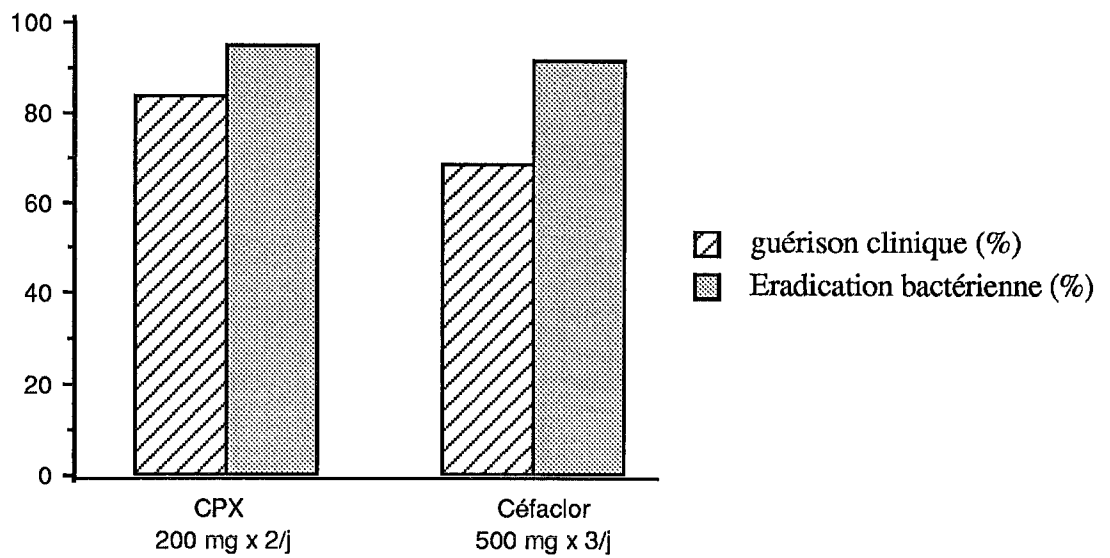
* Sinusite aiguë:

- comparaison cefpodoxime / céfclor: réf(20)

étude portée sur 122 patients

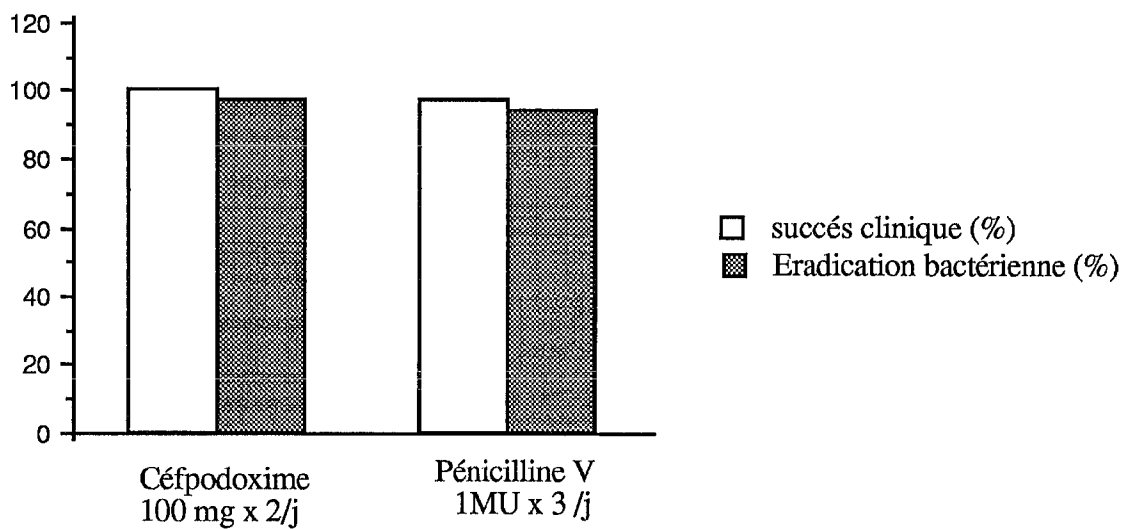
durée de traitement de 10 jours.

la différence est significative (p=0,05).



* Angine à streptocoque A.

- comparaison cefpodoxime / pénicilline V: réf (55)



étude portée sur 125 patients

durée de traitement de:

- 10 jours pour la pénicilline V.

- 5 jours pour le cefpodoxime

la différence est non significative.

Conclusion:

Le cefpodoxime est donc, plus efficace sur le plan clinique que le céfaclor dans les infections respiratoires hautes. Pour le traitement d'angine, il s'est avéré qu'une antibiothérapie de 5 jours par le cefpodoxime est aussi efficace qu'un traitement conventionnel avec la pénicilline V pendant 10 jours.

3.2.5. céfotiam hexétil:

3.2.5.1. Infections respiratoires hautes:

* Sinusite:

- comparaison céfotiam hexétil / céfuroxime axétil:

réf (60)	céfotiam hexétil 200 mg x 2 / j	céfuroxime axétil 250 mg x 2 / j
nb. de patients (178)	NR	NR
durée de traitement.(j)	7	7
guérison ou amélioration (%)	92	79 DS (p=0,01)

- comparaison céfotiam hexétil / céfixime:

réf. (60)	cefotiam hexétil 200 mg x 2 / j	céfixime 200 mg x 2 / j
nb. de patients (122)	NR	NR
durée de traitement.(j)	10j + suivi de 20 j	10j + suivi de 20 j
guérison ou amélioration (en %)	74	70 DNS

notons qu'il y a eu rechute de 6,5 % dans le groupe de cefotiam hexétil contre 11,9 % dans le groupe de céfixime.

* Angine:

- comparaison céfotiam hexétil / pénicilline V.:

réf. (60)	céfotiam hexétil 200 mg x 2 / j	pénicilline V. 1 MU x 3 / j
nb. de patients (240)	NR	NR
durée de traitement.(j)	5 + suivi sans trait. 1 et 2 mois	10
succès clinique (%)	89	88
rechutes (%)	3	6 DNS

3.2.5.2. Infections respiratoires basses:

* Pneumopathie bactérienne:

- comparaison céfotiam / amoxicilline:

réf. (60)	céfotiam hexétil 400 mg x 2 / j	amoxicilline 1 g x 2 / j
nb. de patients (236)	NR	NR
durée de traitement.(j)	10 suivi de : 20 et 30 j	10 suivi de : 20 et 30 j
succès clinique (%) à j 30	72	70 DNS

CONCLUSION:

Le céfotiam hexétil occupe une bonne place dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses (son efficacité est supérieure par rapport au céfuroxime axétil pour les sinusites). En outre, pour le traitement d'angine, il donne des résultats comparables à ceux de la pénicilline V. avec une durée de traitement réduite.

VII. L'EXTENSION DES C2G ET C3G ORALES EN " VILLE " :

Il était important de connaître parfaitement les conséquences de l'utilisation des céphalosporines de deuxième et plus particulièrement de troisième génération par voie orale: leur effets indésirables et leur retentissement sur l'écologie bactérienne avant d'élargir leur prescription en ville. En effet, l'extension de leur emploi en médecine de ville est le fruit des enquêtes de pharmacovigilance: leur excellente tolérance.

Exemple 1: le céfixime

A l'hôpital, il trouve une excellente indication en monothérapie dans les pyélonéphrites aiguës non compliquées (en absence d'anomalie fonctionnelle ou anatomique sous-jacente de l'arbre urinaire). Le céfixime pourrait être utilisé dans le cas d'infections urinaires hautes compliquées, septicémiques ou non en relais d'une antibiothérapie parentérale.

En ville, il est indiqué pour les mêmes infections, ainsi il permet d'éviter l'hospitalisation du malade atteint de pyélonéphrite aiguë. Et dans les infections urinaires sévères, quand l'hospitalisation s'impose, son emploi permet de raccourcir le séjour à l'hôpital en recourant à un relais thérapeutique à domicile. D'où une réduction du coût du traitement, et un bon confort pour le patient.

Le céfixime par son double avantage: administration orale et meilleure tolérance, dépourvu de toute toxicité rénale ou auditive peut remplacer les aminosides qui ont un spectre d'activité identique vis à vis des entérobactéries responsables de ces infections.

Exemple 2:

En pratique de ville, le médecin est contraint à traiter la quasi-totalité des infections respiratoires de manière empirique en l'absence de méthode de diagnostic bactériologique à la fois sensible spécifique et non invasive.

A l'hôpital, le choix de l'antibiotique s'établit le plus souvent en fonction du contexte clinique et épidémiologique. Les germes mis en cause dans les infections respiratoires et leur connaissance est d'un intérêt majeur.

La pathologie infectieuse broncho-pulmonaire est une excellente indication - en relais d'un traitement injectable efficace - pour une céphalosporine orale de troisième génération en particulier chez les malades hospitalisés. Son utilisation en première intention peut s'effectuer pour traiter une pneumonie acquise en milieu extra-hospitalier chez un sujet âgé, éthylique, ou débilité en raison de l'incidence élevée des infections à Pneumocoque, et à germes Gram négatif sur de tels terrains.

La possibilité d'une infection à *S. auréus* ne devra toutefois pas être écartée. Dans cette indication, le recours à une céphalosporine orale de troisième génération (céfixime) en deuxième intention après un échec d'un traitement par les macrolides ou par les fluoroquinolones est logique.

Elle peut être aussi préconisée en cas d'infection bronchique évoluant chez un insuffisant respiratoire chronique grave menacé d'une décompensation aiguë en l'absence d'un traitement rapide efficace, en association avec les fluoroquinolones pour éviter un séjour en soins intensifs.

La même association (ou association avec les macrolides) pourrait être bénéfique pour traiter en ville une pneumonie préoccupante par la sévérité des symptômes et la rapidité d'évolution. Cette antibiothérapie pourrait éviter l'hospitalisation du patient.

Dans quels cas le traitement par une céphalosporine orale de troisième génération n'est-il pas souhaitable ?

- dans les pneumonies franches de l'adulte d'âge moyen, bien que les deux germes principalement en cause sont: *H. influenza* et *Pneumocoque* soient très sensibles aux céphalosporines orales de troisième génération. Des raisons d'ordre économique et écologique devraient lui faire préférer en première intention une pénicilline A.

- dans les poussées d'exacerbation de bronchite chronique, le recours à une céphalosporine orale de troisième génération ne se fait que secondairement après échec d'un antibiotique moins onéreux et dont l'activité dans cette pathologie est éprouvée.

- dans les pneumopathies atypiques qui sont liées généralement à un germe intracellulaire. Ces infections constituent une contre indication formelle des céphalosporines orales de troisième génération.

Y a-t-il des risques à l'utilisation de ces antibiotiques en ville ?

1. Risque économique: prix élevé de ces produits

Seules des études approfondies permettront de mettre en balance le coût global de leur prescription dans certaines pathologies de ville, et le bénéfice apporté en terme de guérison plus rapide, confort accru du patient, de retour plus précoce au domicile.

Le premier avantage des céphalosporines orales de troisième génération (mise à part une réduction de la posologie) est la rapidité de leur action. D'où un raccourcissement du temps de traitement.

APPORT DES C3G ORALES

❑ PUISSANTE ACTIVITÉ INTRINSÈQUE → DOSES PLUS FAIBLES ET PLUS ÉSPACÉES.

❑ EN ALTRNANCE DES FORMES INJECTABLES →

- RISQUES LIÉS AUX GESTES INVASIFS
- CONFORT DU MALADE →
- MOBILISATION PLUS RAPIDE
- COÛTS INFIRMIERS
- HOSPITALISATION →

EN RELAIS DES FORMES INJECTABLES → DUREE D'HOSPITALISATION →

❑ EN ALTERNANCE AUX ASSOCIATIONS :
AMOXICILLINE + ACIDE CLAVULANIQUE

2. Risque écologique:

Il est plus élevé en milieu hospitalier à cause de l'utilisation massive de ces médicaments.

En ville, ce risque est réduit car les conditions de leur utilisation sont très différentes:

- concentration de prescription réduite
- la flore impliquée dans les pathologies est différente.
- patients moins fragiles.

Cependant le risque d'apparition des résistances en ville n'est pas exclu. En fait, ce risque n'est pas préoccupant surtout que l'utilisation des céphalosporines de première et de deuxième génération en ville n'ont que peu modifié la sensibilité des germes habituellement rencontrés en ville. Mais avant que le praticien prescrive ces molécules, il doit s'assurer de certaines choses:

- la gravité de l'infection ne justifie pas plutôt une hospitalisation.
- s'interroger sur l'opportunité de sa prescription: y' aurait-il d'autres antibiotiques moins onéreux adaptés à la pathologie.

Donc, le passage des céphalosporines orales de troisième génération en ville est logique eu égard à leur spectre d'activité, leur tolérance, et au risque écologique réduit. Néanmoins le poids économique de leur prescription doit rester dans les limites acceptables et doit aussi s'accompagner d'une surveillance régulière du niveau de sensibilité des germes pathogènes les plus courants.

3ème PARTIE

VIII. VALIDATION D'UNE ORDONNANCE (13)

Le pharmacien, après avoir détecté et résolu d'éventuelles interactions sur l'ordonnance en concertation avec le prescripteur, peut délivrer les médicaments; validant ainsi la prescription médicale.

En aucun cas, la délivrance ne doit être " muette ", le pharmacien doit expliquer au patient la thérapeutique qui lui est prescrite en précisant clairement:

- la posologie (qui aura été vérifiée au préalable) selon l'âge, le poids, et en tenant compte d'éventuelles insuffisances organiques. La posologie quotidienne moyenne de chaque céphalosporine est donnée à titre indicatif dans les tableaux ci-dessous.

L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique des céphalosporines de sorte que la demi-vie augmente et l'excrétion urinaire de l'antibiotique diminue. Il faut dans ce cas adapter la posologie en fonction du degré de l'insuffisance rénale. (Cf. tableau 9)

- le moment d'administration de l'antibiotique et d'autres produits (ingérer les antiacides deux heures après la prise de l'antibiotique):

---> l'efficacité du céfuroxime axétil et du cefpodoxime proxétil est meilleure s'ils sont administrés au cours ou après le repas .

---> l'absorption de ces deux produits est diminuée s'ils sont administrés simultanément avec les antiacides.

- les conditions d'administration: insister sur la nécessité d'ingérer les médicaments avec un grand volume d'eau (200 ml) de préférence debout.

- faire respecter le rythme d'administration et le nombre de prises:

---> dans la classe des céphalosporines de première génération, la céfatrizine se prend deux fois par jour tandis que le céfaclor se prend trois fois par jour.

- faire respecter la durée du traitement: l'antibiothérapie est à poursuivre 8 à 10 jours malgré la disparition rapide des signes cliniques de l'infection, ce qui pourrait inciter le malade à arrêter la prise du produit.

Le seul critère de guérison est l'absence de rechutes. La négativation des examens bactériologiques est un argument nécessaire mais non suffisant. L'expérience des arguments d'ordre statistique, pour une infection donnée, telle que la durée de traitement est associée à un minimum de rechutes; cependant ces schémas restent d'une grande variabilité individuelle. Hormis quelques exceptions (les infections urinaires basses non compliquées de la femme enceinte ou l'urétrite gonococcique masculine), les traitements brefs ne sont pas utilisés et la durée d'une antibiothérapie pour une infection simple est de 5 jours minimum.

- informer le malade des conditions particulières de conservation de certains produits (mettre au réfrigérateur les antibiotiques reconstitués en suspensions buvables pendant 8 jours)

- informer le malade des effets secondaires qui peuvent survenir pendant le traitement.

- faire savoir au malade les contre-indications et les précautions d'emploi du médicament et éventuellement ses interactions avec les autres médicaments.

1. Effets indésirables: (3, 15, 41)

Tous les antibiotiques de cette famille présentent les mêmes effets indésirables, mais ils sont souvent très atténués pour les céphalosporines de deuxième et troisième génération.

1.1. Manifestations allergiques:

Comme toutes les bêta-lactamines, les céphalosporines, quelle que soit leur génération, peuvent être à l'origine de manifestations de type allergique. Il s'agit essentiellement de signes cutanés: érythème, urticaire, prurit, fièvre. Les chocs anaphylactiques et l'oedème de Quinck sont exceptionnels. Ces signes disparaissent rapidement et spontanément à l'arrêt de prise de l'antibiotique.

1.2. Troubles digestifs et tolérance:

Ils résultent du bouleversement de l'écologie bactérienne du tube digestif avec sélection et émergence de populations résistantes: enterocoques, pyocyaniques, *Clostridium difficile*, *Candida*, ...

La traduction clinique de ceci se limite principalement à des troubles du transit à type de diarrhée. De rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés. En général, la tolérance digestive des céphalosporines orales est bonne

1.3. Manifestations hépatiques et rénales:

Des élévations transitoires de transaminases SGOT et SGPT ont été notées au niveau hépatique au cours de traitement par les céphalosporines en particulier pour celles de troisième génération. ceci ne s'accompagne pas de signes cliniques de dysfonctionnement hépatique et disparaît à l'arrêt de traitement. Des élévations de phosphatases alcalines et des taux sanguins de créatinine ont été également rapportées.

1.4. Troubles hématologiques:

Des troubles mineurs tels des hyperéosinophilies transitoires ont été observés au cours de traitement par les céphalosporines notamment celles de troisième génération. Ils rétrocedent à l'arrêt de l'antibiotique.

1.5. Accidents rénaux:

Des altérations de la fonction rénale ont été observées notamment avec les céphalosporines de première génération surtout en cas d'association avec des aminosides ou des diurétiques puissants. Dans ce cas, la surveillance de la fonction rénale est nécessaire.

Les céphalosporines de deuxième et de troisième génération présentent une meilleure tolérance rénale que celles de première génération.

2. Les contre indications et précautions d'emploi: (1, 20, 47, 61)

2.1. Les contre indications formelles:

- une réaction d'hypersensibilité à n'importe quelle céphalosporine constitue une contre indications formelle pour tous les autres dérivés de cette famille. En cas de doute, la présence du médecin est indispensable à la première administration afin de traiter le choc anaphylactique possible.

- Les infections méningées, même à germes sensibles, ne devront pas être traitées avec les céphalosporines ne diffusant pas ou trop peu dans le liquide céphalo-rachidien notamment celles de première génération.

2.2. Les précautions d'emploi - Mise en garde:

- Avant toute prescription de céphalosporines, le médecin doit procéder à un interrogatoire préalable. Et compte tenu de l'allergie croisée qui peut exister entre les pénicillines et les céphalosporines, ces dernières seront administrées avec prudence chez les malades pénicillino-sensibles (allergie croisée dans 10 % des cas). Le traitement sera interrompu en cas de réaction allergique.

- En cas d'insuffisance rénale, il conviendra d'adapter la posologie et préférer les céphalosporines à demi-vie courte afin de limiter le risque d'accumulation.

- En cas d'association avec les aminosides et les diurétiques, surveiller la fonction rénale en raison d'une éventuelle potentialisation des effets toxiques rénaux.

- Chez la femme enceinte, il est recommandé de n'utiliser ces produits qu'en cas de réelle nécessité surtout durant le premier trimestre de la grossesse.

- En période d'allaitement, il est conseillé de suspendre cet allaitement car ces molécules passent dans le lait maternel.

- La survenue exceptionnelle d'une diarrhée grave et persistante pendant ou après l'emploi peut être symptomatique d'une colite pseudo-membraneuse et impose l'arrêt du traitement.

3. Interactions médicamenteuses: (2, 28, 47, 61)

3.1. Alimentation:

La prise simultanée d'aliment entraîne un retard dans l'absorption de certaines céphalosporines de première génération (céfradine, céfalexine, céfaclor) mais il n'y a pas de modification de l'absorption totale. Avec le céfadroxil et la céfatrizine, il n'y a pas d'interférence.

La biodisponibilité de la céfuroxime et du cefpodoxime est augmentée lorsqu'ils sont administrés au cours ou après le repas.

3.2. Modification du pH gastrique:

Une augmentation du pH gastrique: les anti- H₂ (ranitidine) et antiacides (hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de sodium) conduisent à une diminution de la biodisponibilité du céfuroxime et du cefpodoxime. En revanche, une diminution de ce pH (pentagastrine) provoque une augmentation de leur biodisponibilité.

3.3. Avec le probénicide:

Le probénicide inhibe l'excrétion rénale des céphalosporines. Il réduit leur clairance rénale. En effet, 1 g de probénicide entraîne une diminution de 25 % de la clairance totale du céfixime.

3.4. Avec les diurétiques:

L'association des diurétiques puissants du type acide étacrynique (Edecrine*) et furosémide (Lasilix*) est à éviter avec les céphalosporines car il y a augmentation de la néphrotoxicité. Si cette association est nécessaire, il faut une surveillance stricte de la fonction rénale.

3.5. Avec les aminosides:

Comme avec les diurétiques il y a risque de potentialisation de l'effet néphrotoxique.

3.6. Avec les examens de laboratoire:

- Tests sanguins (test de Coombs): les céphalosporines peuvent entraîner la positivité du test de Coombs. Ce phénomène n' a pas de traduction clinique mais peut rendre plus difficile un groupage sanguin. Enfin une maladie hémolytique pourrait être faussement évoquée.

- Tests urinaires: Elles peuvent donner des réactions faussement positives lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices (Clinitest), mais non avec des méthodes spécifiques à la glucose oxydase. Elles peuvent aussi interférer avec la recherche des corps cétoniques urinaires.

- Protéines: l'administration des doses massives de céphalosporines peut entraîner l'apparition de réactions faussement positives lorsque le dosage est fait par l'acide sulfosalicylique.

Clairance de la créatinine ml/mn Céphalosporine (per os)	Insuffisance rénale légère		Insuffisance rénale modérée		Insuffisance rénale sévère				Insuffisance rénale quasi-totale		
	80	50	40	30	25	20	15	10	5	0	
Céfalexine	Posologie non modifiée (2 à 4 g/24 h)			0,5 g/8 à 12 h		0,5 g/24 h		0,5 g/48 à 60 h			
Céfradine	0,5 g / 6 à 12 h					0,5 g / 12 - 24 h		0,5 g / 24 - 40 h		0,5 g / 24 - 40 h	0,5 g / 50 - 70 h
Céfadroxil	1 g / 8 à 12 h			1 g / 24 à 36 h		1 g / 48 h					
Céfacior	750 mg / 24 h			250 à 375 mg / 24 h		185 mg / 24 h					
Céfatrizine	1 g / 24 h					0,5 g / 24 h					
Céfuroxime axétil	0,5 g / 24 h					0,5 g / 48 h					
Céfixime	0,4 g / 24 h					4 mg / Kg / 24 h					
Cefpodoxime proxétil	0,4 g / 24 h					0,2 g / 24 h					
Céfotiam-hexétil	0,4 g / 24 h					0,2 g / 24 h					

8

Tableau 9 : Posologie des céphalosporines orales chez l'insuffisant rénal

Tableau 10 : Posologies quotidiennes moyennes des céphalosporines orales

1. les céphalosporines de première génération:

Réf. (19)	Adulte	Enfant et Nourrisson
Céfalexine	2 g / j en deux prises	25 à 50 mg / Kg / j en deux prises
Céfadroxil	2 g / j en deux prises jusqu'à 4 g / j	50 mg / Kg / j jusqu'à 100 mg / Kg / j
Céfradine	2 g / j en quatre prises	50 à 100 mg / Kg / j en quatre prises
Céfaclor	750 mg / j en trois prises	20 mg / Kg / j jusqu'à 40 mg / Kg / j en deux à trois prises
Céfatrizine	1 g / j en deux prises	15 à 25 mg / Kg / j en deux prises

2. les céphalosporines de deuxième et troisième génération:

Réf. (19)	Adulte	Enfant et Nourrisson
Céfuroxime axétil	500 mg / j en deux prises jusqu'à 1 g / j (pneumopathie bactérienne)	uniquement chez l'enfant de plus de 5 ans 250 mg / j en deux prises jusqu'à 500 mg / j (otite aiguë de l'oreille moyenne)
Céfixime	400 mg / j en deux prises 400 mg en une prise unique (urétrite gonococcique masculine)	8 mg / Kg / j en deux prises
Cefpodoxime- proxétil	400 mg / j en deux prises 200 mg / j en deux prises (angine récidivante, amygdalite aiguë)	en cours d'évaluation 8 à 10 mg / Kg / j en deux prises
Céfotiam- hexétil	400 mg / j en deux prises 800 mg / j en deux prises (surinfections bronchiques des bronchites chroniques, pneumopathie bactérienne)	

CONCLUSION

IX. CONCLUSION:

Les nouvelles céphalosporines orales (C2G et C3G) sont un apport intéressant dans l'arsenal thérapeutique pour le praticien. Elles constituent une alternative logique sur le plan bactériologique dans le choix thérapeutique d'indications telles que: infections ORL, infections respiratoires hautes et basses (céfuroxime axétil, cefpodoxime proxétil) et infections urinaires (céfixime). Leur bonne tolérance notamment sur le plan digestif est un atout supplémentaire. Leur large spectre assure une efficacité clinique régulière dans ces indications.

Cependant est-il justifié d'utiliser ces produits en première intention vu leur coût ? Il faut évaluer le rapport coût / efficacité et définir les situations dans lesquelles l'efficacité thérapeutique immédiate est inférieure à l'échec thérapeutique.

Ils sont administrés en première intention aux malades à risque (sujets âgés, insuffisant respiratoire, éthylique,...) chez qui l'échec ne doit pas avoir lieu. Ils sont également utilisés en deuxième intention s'il y a échec thérapeutique à l'antibiotique classique administré en première intention (développement d'une résistance). En plus, ils peuvent être utilisés aussi en relais d'un traitement parentéral commencé à l'hôpital (céfixime).

Dans les prochaines années, plusieurs nouvelles céphalosporines orales de troisième génération vont être mises sur le marché. Certaines sont à un stade avancé d'expérimentations cliniques (Cefetamet pivoxil, Cefdinir...).

La tentation est grande d'utiliser largement ces antibiotiques performants et parfaitement tolérés mais des raisons économiques et écologiques nous incitent à la modération.

Tableau 11: Ancienneté et coût du traitement journalier des céphalosporines orales.

1. les céphalosporines de première génération: réf(3,40)

DCI	Nom commercial	Ancienneté	CTJ (francs)
Céfalexine	Keforal	1972	17,04
Céfadroxil	Oracefal	1977	23,47
Céfradine	Velosef	1975	14,53
Céfaclor	Alfatil	1981	19,08
Céfatrizine	Céfaperos	1987	16,88

2. les céphalosporines de deuxième et troisième génération: réf(12, 40)

DCI	Nom commercial	Ancienneté	CTJ (francs)
<i>C2G:</i> Céfuroxime-axétil	Zinnat Cepazine	1988	21,78 à 43,56
<i>C3G:</i> Céfixime	Oroken	1989	27,50
Cefpodoxime	Orelox	1991	21,62
	Cefodox		à 43,24
céfotiam hexétil	Texodil	1994	17,56
	Taketiam		à 35,12

Tableau 12: Céphalosporines orales - Renseignements généraux.

Génération	Principe actif (code d'expérimentation)	Nom déposé	Laboratoire	Forme galénique Dosage	N° AMM	
1ère	céfatrizine	CEFAPEROS®	Allard	- gélule : 500 mg	326 740.7 (étui de 8)	
				- poudre pour sirop : . 125 mg/5 ml . 250 mg/5 ml	328 403.8 328 405.0	
2ème	céfuroxime-axétil	ZINNAT®	Glaxo	comprimé à 125 mg et 250 mg (exprimé en céfuroxime)	331 215.4 331 241.8 (boîtes de 8)	
				suspension à 125 mg	en expérimentation	
		CEPAZINE®	Sanofi (Clin-Midy)	comprimé à 125 mg et 250 mg (exprimé en céfuroxime)	331 218.3 331 220.8 (boîtes de 8)	
3ème	céfotiam-hexétil (SCE 2174)		Takéda	comprimé à 200 mg (exprimé en céfotiam)	en expérimentation	
				Céfixime (FK 027)	OROKEN®	Pharmuka
					sachets : . 40 mg . 100 mg	332 922.6 332 920.3 (boîtes de 8)
					Cefpodoxime-proxétil (RU 51807)	ORELOX®
					- suspension pédiatrique 40 mg par cuillère/ mesure (études cliniques en cours)	en expérimentation
			CEFODOX®	Roussel	comprimé à 100 mg (exprimé en cefpodoxime)	333 143.0 (boîte de 10)
				- suspension pédiatrique 40 mg par cuillère/ mesure (études cliniques en cours)	en expérimentation	

CAS CLINIQUES

EXEMPLES DE CAS CLINIQUES

1. Ordonnance: Mlle M..

Zinnat 250 mg: 1 cp le matin, 1 cp le soir

Actifed: 1 cp le matin, 1 cp le soir

Deturgylone: 3 fois par jour dans le nez

Rinutan: 1 cp le matin, 1 cp le midi et 1 cp le soir

Clarityne: 1 cp le matin, 1 cp le soir

Celestamine: 1 cp le matin, 1 cp le midi et 1 cp le soir

traitement de 5 jours.

Propriétés:

Actifed: - triprolidine chlorhydrate : anti H1

composition: - pseudoéphedrine : sympathomimétique, décongestionnant nasal

- paracétamol: antalgique et antipyrétique

Deturgylone: prednisolone, c'est un composé équimoléculaire de prednisolone et fenoxazoline.

prednisolone: anti-inflammatoire

fenoxazoline: vasoconstrictrice sur la muqueuse rhinopharyngée.

Rinutan: -phenylpropanolamine chlorhydrate: vasoconstricteur et décongestionnant

composition:-phenyltoloxamine citrate diacide: anti H1

-paracétamol: antalgique et antipyrétique

Clarityne: loratadine, c'est un anti H1 dénué d'effets sédatif et anticholinergique.

Celestamine:

composition: bétaméthasone, anti-inflammatoire

dexchlorphenamine, anti H1

Zinnat: céfuroxime axétil, antibiotique bactéricide (C2G).

3. Cas clinique: hôpital

enfant X..

Age: 1 an

Poids: 10 Kg

Le 10/02/93: diagnostic par son médecin traitant d'une otite congestive et d'un rhume.

Traitement: Augmentin: 1 dose 10 Kg matin, midi et soir

Rinutan: 1/2 cuillère à café matin, midi et soir

Isofra: 1 pulvérisation nasale matin et soir

Colicort: 1 goutte auriculaire matin et soir

traitement de 6 jours

Le 11/02/93: apparition de diarrhées abondantes très liquides et vomissements après prise alimentaire.

Le 12/02/93: hospitalisation de l'enfant.

Antécédents:

varicelle en juin 92

bronchite à 6 mois, 8 mois, 10 mois et 11 mois.

nombreuses otites

gastro-entérite (début février 93)

Examens:

perte de poids de 5 %

otite bilatérale congestive

petit érythème fessier

hémogramme et ionogramme normaux

Ordonnance de sortie:

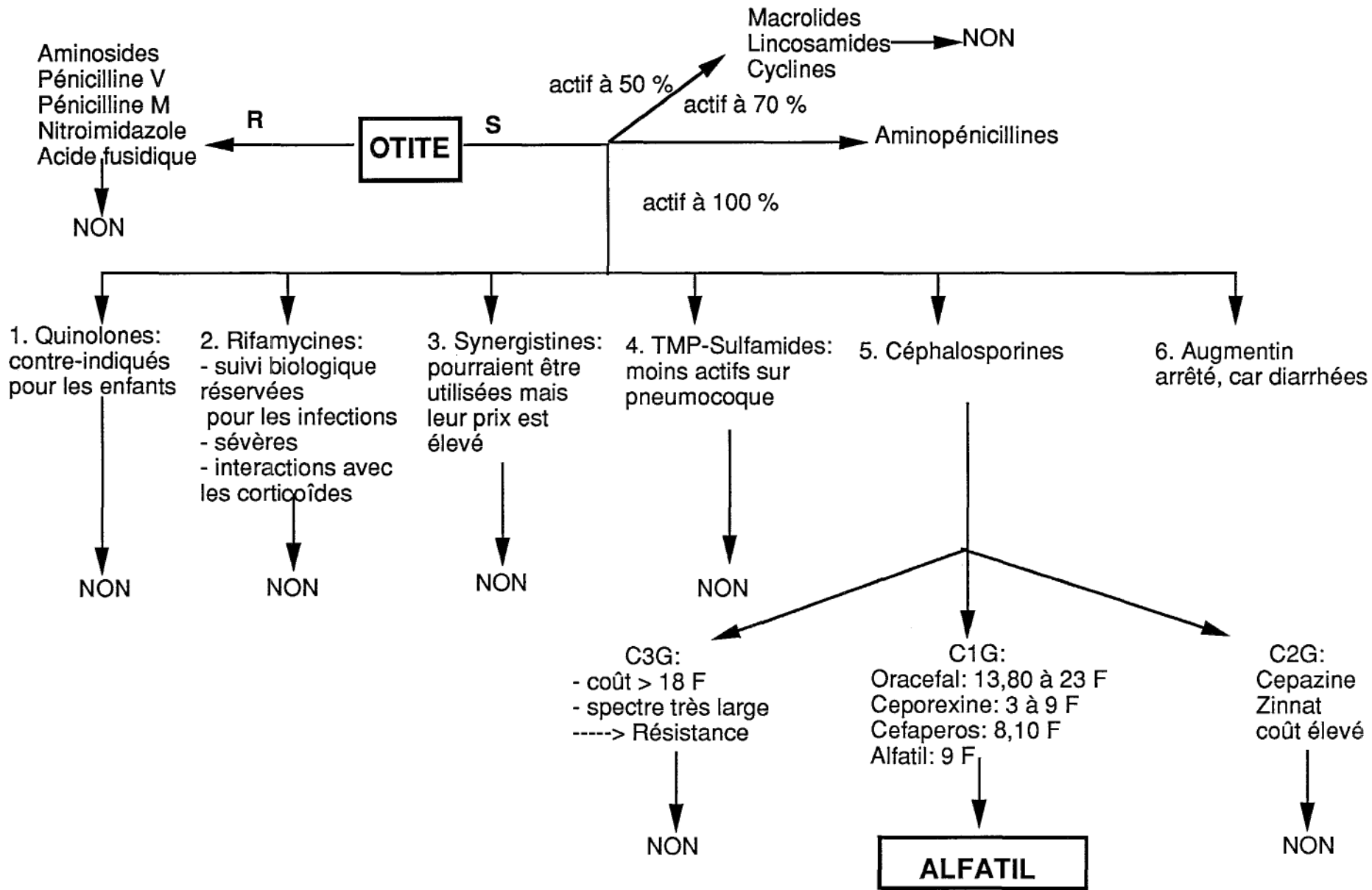
Alfatil 125 mg: 1 c.m matin, midi et soir pendant 9 jours

Colicort: gouttes auriculaires

bains d'oreilles deux fois par jour pendant 5 jours

	-----7-----	9-----	12-----	18-----	20-----	Heures
Alfatil 125 mg:	1	1		1		Cuillères mesure
Colicort:	1			1		Bains d'oreilles

Donc, Augmentin a été remplacé par Alfatil à cause de son intolérance (diarrhée et vomissement).



Arbre de décision pour le choix d'Alfatil

4. cas clinique: hôpital

Mme D..

Age: 55 ans

Motif d'hospitalisation: depuis 15 jours elle présente: une asthénie

des brûlures abdominales

des brûlures mictionnelles

polakiurie et dysurie

hyperthermie (39°C)

puis aggravation: douleurs lombaires

palpitation

frissons généralisés

Antécédents:

allergie à la pénicilline

néphrectomie droite suite à une lithiase

Examens:

tension artérielle: 190/100 mm Hg

pouls: 110/mn

créatinine: limite supérieure

syndrome infectieux: CRP = 172 mg/l (N: 1-12)

VS = 84 mn (N<7)

diurèse = 2,3 l/j

protéinurie = 1,6 g/j

hémoglobinurie = 0

pH urinaire = 6,5

ECBU: prélèvement du milieu de jet

nombreuses leucocytes

E. coli: 10^7 /mlDiagnostic: pyélonéphrite sur rein unique

Antibiogramme:

Pénicillines	Amoxicilline	Clamoxyl	R
	Amox. + ac. clavulanique	Augmentin	S
	Ticarcilline	Ticarpen	R
	Ticar. + ac. clavulanique	Claventin	S
	Pipéracilline	Piperilline	R
	Imipénème	Tienam	S

Céphalosporines	Cefalotine	Keflin	R
	Céfotaxime	Claforan	S
	Ceftriaxone	Rocephine	S
	Ceftazidime	Fortum	S
Aminosides	Gentamicine	Gentalline	S
	Tobramycine	Nebcine	S
	Netilmicine	Netromycine	S
	Amikacine	Amiklin	S
Polypeptides	Polymyxine B	Polymyxine B	S
Sulfamides	Cotrimoxazol	Bactrim	R
Quinolones 2	Pefloxacine	Peflacine	S
	Ofloxacine	Oflocet	S
	Ciprofloxacine	Ciflox	S
Divers	Fosfomycine	Fosfocine	S
	Aztreonam	Azactam	S

Traitement de la pyélonéphrite: à l'hôpital

1. céphalosporine de troisième génération par voie parentérale: Cefotaxime (Claforan*)

pour son activité sur le germe

pour son coût moindre

2. fluoroquinolone: Ofloxacine (Oflocet*)

pour son activité sur le germe

80 % du produit est éliminé sous forme inchangée, d'où son efficacité dans les pyélonéphrites.

Remarque: on aurait dû préférer à l'ofloxacine la ciprofloxacine (Ciflox*) qui est éliminée à 50 % sous forme inchangée et à 15 % sous forme de métabolites actifs; ceci afin de ménager le rein unique.

Traitement de sortie: à domicile

Oroken 200: 2 comprimés par jour

Oflocet 200: 2 comprimés par jour

traitement de 5 jours

Donc, le céfixime (Oroken*) a été utilisé en relais au cefotaxime pour sa bonne activité sur E. coli et pour sa facilité d'utilisation ainsi que sa bonne tolérance.

femme: 55 ans
 fébrile (39°C) avec frissons
 polakiurie et dysurie
 douleurs abdominales
 diffuses
 ECBU: 10⁷ /ml E. coli

pyélonéphrite sur rein unique

Antibiogramme

Allergie à un antibiotique

OUI

- pénicillines
- aztreonam

NON

- quinolones
- céphalosporines
- sulfamides
- aminosides
- fosfomycine...

Sensibilité

OUI

- C3G
- quinolones
- autres

NON

- Bactrim
- Keflin

Néphrotoxicité importante

OUI

- aminosides

NON

(sous réserve
 d'absence d'allergie
 croisée)

C3G

Fluoroquinolones

CEFOTAXIME CEFTRIAXONE CEFTAZIDIME

PEFLOXACINE CIPROFLOXACINE OFLOXACINE

Métabolisation hépatique:	85 %	40 %	5 %
Métabolisation rénale:			
inchangée	15 %	50 %	80 %
active	35 %	15 %	

Arbre de décision pour le choix de Céfotaxime et d'Ofloxacin

5. Ordonnance:

enfant S...

Age: 10 mois

Poids: 8 Kg

Traitement:

Oroken 40 mg (sirop): une dose 8 Kg matin et soir pendant 8 jours (2 fl)

Physiomer bébé: 1 fl

Coquelusédal N: un suppo le soir pendant 1 semaine (1 bte)

Propriétés:

Physiomer: eau de mer pour nettoyer les narines

Coquelusédal: composé de:

- essence de Niaouli + camphre: désinfectent les voies respiratoires

- extrait de Grindélia + extrait de Gelsémium: calmants locaux de l'irritation de l'appareil respiratoire

- phénobarbital: coupe le réflexe tussigène en agissant sur l'irritation.

Oroken: céfixime, antibiotique (C3G)

6. Ordonnance:

enfant K...

Age: 5 ans

Poids: 20 Kg

Traitement:

Oroken 100 mg: une dose 20 Kg matin et soir (7j)

Doliprane 125: un sachet 3 fois par jour

Aspégic 250: un sachet 3 fois par jour

Isofra: 3 fois par jour

Otipax: quelques gttes OG 2 fois par jour 2j.

Propriétés:

Doliprane: paracétamol, antipyrétique et antalgique

Aspégic: acétylsalicylate de lysine, antipyrétique et antalgique

Isofra: framycétine, antibiotique bactéricide de la famille des aminosides à usage local

Otipax: composé de phénazone et lidocaïne

anesthésique local, antiseptique, anti-inflammatoire

Interprétation:

Il s'agit, pour les deux ordonnances, d'affections rhino-pharyngées (accompagnée de toux pour la première et d'une otite pour la deuxième). L'activité du céfixime dans cette pathologie est bien prouvée. Cependant, l'utilisation d'une C3G doit avoir lieu en deuxième intention après échec d'une bêta-lactamine (amoxicilline ou céfaclor).

7. Ordonnance:

M^e D...

Age: 68 ans

Consultation pour toux.

Traitement:

Arrêt de rovamycine et prendre:

Texodil: 1 cp matin et soir 7 jours

Ribomunyl cp: 1 matin pendant 12j de suite

puis 1 cp 4j par mois 3 mois de suite

Néocodion: 1 c.à soupe 3 fois par jour selon la toux

Médrol 16: 1 matin, 1 midi et 1 le soir 3j

1 matin et 1 le soir 2j

Hexapneumine cps: 1 cp 4 fois par jour 5j

Propriétés:

Ribomunyl: fractions ribosomales, immunostimulant

utilisé pour prévenir des épisodes de surinfections récidivantes ORL

Néocodion: composé de vitamine C et de camphosulfonate de codéine, antitussif d'action centrale. Il est utilisé pour traiter une toux non productive gênante.

Medrol: méthylprednisolone, anti-inflammatoire stéroïdien

Hexapneumine: composé de:

- biclothymol: antiseptique
- phényléphrine: sympathomimétique, décongestif
- chlorphénamine maléate: anti H1, atropinique et sédatif.

Rovamycine: spiramycine, antibiotique (macrolide)

Texodil: céfotiam hexétil (C3G)

Interprétation:

La patiente est atteinte d'une infection bronchique récidivante. Après échec de l'antibiothérapie par la spiramycine, le médecin a fait recours à une C3G qui a un spectre plus large et recouvre les germes insensibles ou résistants à la spiramycine: H. influenza, B. catarrhalis.. producteurs ou non de bêta-lactamases. La prescription de Texodil est bien justifiée surtout qu'il s'agit d'une personne à risque (la patiente est âgée).

8. Ordonnance:

petit fille A..

Age: 33 mois

Poids: 14 Kg

Consultation: otite + toux

Traitement antérieur:

Hiconcil 250: une c.m. matin et soir pendant 6 jours

Au bout de 2,5 jours ----> reconsultation car persistance de toux

Traitement:

Oroken 100 mg: une dose 14 Kg matin et soir (6j)

Otofa: 2 gttes 3 fois par jour (les deux oreilles) 1 fl

Celestène gttes: 40 gttes 3 fois par jour et 70 gttes la nuit 3j

Propriétés:

Otofa: rifamycine, antibiotique local

Celestène: bétaméthasone, anti-inflammatoire stéroïdien

Hiconcil : amoxicilline

Interprétation:

Le traitement de l'otite moyenne aiguë en pratique de ville est probabiliste. Au bout de 60 heures, l'état de l'enfant n'est pas amélioré sous Hiconcil. Le médecin a prescrit Oroken en deuxième intention. Son choix est justifié.

9. Ordonnance:

enfant S...

Age: 9 ans et demi.

Traitement:

Oracéfal 500: 1 mesure matin et soir / 8j

Aspégic 500: 1 à 3 sachets par jour (1 bte)

Toplexil: 2 à 6 c. à café par jour (1 bte)

Propriétés:

Aspégic: acétylsalicylate de lysine, antipyrétique et antalgique

Toplexil: composé de:

- oxoméazine: antihistaminique antitussif par action sur les récepteurs H1 centraux et périphériques; effet sédatif et atropinique
- guaïfénisine: antiseptique des voies respiratoires
- benzoate de sodium: stimulant des sécrétions bronchiques
- paracétamol: antipyrétique et analgésique.

Oracéfal : céfadroxil, antibiotique (C1G).

10. Ordonnance:

enfant T...

Age: 4 ans

Poids: 18 Kg

Traitement:

Céfaperos 250: 1 mesure matin et soir / 6j

Ultra-levure: 1 cp matin et soir

Isofra: pulvérisations nasales 3 fois par jour

Catalgine 250: si T°

Muciclar E: 1 c. à café 3 fois par jour (1 fl)

Propriétés:

Ultra-levure: antidiarrhéique d'origine microbienne. indiqué pour le traitement et la prophylaxie des accidents digestifs liés à l'antibiothérapie.

Isofra: framycétine, antibiotique bactéricide de la famille des aminosides à usage local

Catalgine: acétylsalicylate de sodium, antipyrétique et antalgique

Muciclar: carbocistéine, mucolytique. Il est utilisé pour traiter les troubles de la sécrétion bronchique.

Céfaperos: céfatrizine, antibiotique (C1G).

Interprétation:

Ce sont deux cas d'affection rhinopharyngée traités par des céphalosporines de première génération. Leur efficacité pour ces indications a été prouvée. D'où, le choix est justiciable.

11. Ordonnance:

enfant Y...

Age: 7 ans

Poids: 25 Kg

Motif de consultation: angine récidivante.

Traitement:

Zinnat 125: 1 cp matin et soir / 8j

Oropivalone Bacitracine: sucer 2 à 4 cp par jour / 4j

Efferalgan 500: 1/2 cp 3 fois par jour (1 bte)

Propriétés:

Oropivalone: composé de:

- bacitracine: antibactérien
- tixocortol: corticoïde d'action locale.

Efferalgan: paracétamol: antipyrétique et analgésique.

Zinnat : antibiotique (C2G)

Interprétation:

Le traitement de référence de l'angine aiguë streptococcique est la pénicilline pour une durée de 10 jours. Mais, comme il s'agit d'une angine récidivante; la décision du prescripteur de prescrire Zinnat n'est pas contestée.

CONCLUSION:

Les céphalosporines de première génération continuent à occuper une place importante dans la thérapeutique des infections ORL. L'apparition des céphalosporines de deuxième et troisième génération et leurs avantages séduit les praticiens de ville. Elles sont d'utilisation décroissante dans les milieux hospitaliers. Certains praticiens ne respectent pas les "règles" de prescription de ces nouveaux produits: limitation pour les sujets à risque ou utilisation en seconde intention. Ceci pourrait aboutir à une sélection de germes résistants ce qui conduira à chercher des produits plus performants et encore plus coûteux...

FICHES DE RECOMMANDATION

FICHES DE RECOMMANDATION

CEFACLOR: ALFATIL*

C'est un antibiotique bactéricide: céphalosporine de première génération.

comment prendre votre médicament ?

- chez l'adulte: une gélule de 250 mg matin, midi et soir
chez l'enfant et le nourrisson: 20 mg /Kg/j:
- suspension en flacon ou sachets dosés à 125 mg pour
5 ml: une cuillère mesure /5 Kg/j
ou un sachet /5 Kg/j matin, midi et soir
 - suspension en flacon ou sachets dosés à 250 mg pour
5 ml: une cuillère mesure /10 Kg/j
ou un sachet /10 Kg/j matin, midi et soir
 - pour l'otite: 40 mg /Kg/j matin, midi et soir

Comment bien utiliser votre médicament ?

- Ne prenez ce médicament que sur avis de votre médecin ou votre pharmacien .
- Adaptez la forme du médicament à l'âge du malade.



Que surveiller pendant votre traitement ?

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cours de traitement en cas d'association de ce médicament avec des antibiotiques néphrotoxiques (aminosides) ou des diurétiques (furosémide, acide étacrynique).

Que retenir de plus ?

- Si vous êtes insuffisant rénal, et votre clairance à la créatinine est inférieure à 40 ml / mn, diminuez la dose de moitié ou de tiers.
- évitez de prendre ce médicament lors de l'allaitement.

recemment apparition de Alfatil LP comprimés
dosage: 375 et 500 mg.

CEFATRIZINE: CEFAPEROS*

C'est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines: céphalosporine de première génération.

Comment prendre votre médicament ?

Chez l'adulte: une gélule à 500 mg, matin et soir (1 g / j)

Chez l'enfant: une cuillère-mesure de sirop à 250 mg,
matin et soir, soit: 15 à 25 mg / Kg / j.

Chez le nourrisson: une cuillère-mesure de sirop à
125 mg , matin et soir, soit: 15 à 25 mg / Kg / j.

Comment bien utiliser votre médicament ?

- Ne prenez ce médicament que sur avis de votre médecin ou votre pharmacien .
- N'augmentez les doses, et ne prolongez la durée de traitement prescrit que sur avis de votre médecin ou votre pharmacien .



Que surveiller pendant votre traitement ?

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- Une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration chez les patients sensibles à la pénicilline.
- Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cours de traitement en cas d'association de ce médicament avec des antibiotiques néphrotoxiques ou des diurétiques.

Que retenir de plus ?


- Si vous êtes insuffisant rénal, et votre clairance à la créatinine est inférieure à 20 ml / mn, diminuez la dose de moitié en une seule prise orale par jour.
- Ce médicament passe dans le lait maternel, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.


CEFUROXIME AXETIL: CEPAZINE*, ZINNAT*

C'est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines: céphalosporine de deuxième génération.



Comment prendre votre médicament ?

* Infections ORL	
<p><u>Forme comprimé:</u></p> <p>- angine, pharyngite: chez l'adulte: un comprimé de 250 mg matin et soir chez l'enfant au-dessus de 5 ans: un comprimé de 125 mg matin et soir</p> <p>- sinusite: chez l'adulte: un comprimé de 250 mg matin et soir</p> <p>- otite aiguë de l'oreille moyenne: chez l'adulte: un comprimé de 250 mg matin et soir chez l'enfant au-dessus de 5 ans: un comprimé de 250 mg matin et soir</p>	<p><u>Forme suspension (125 mg):</u> chez l'enfant et le nourrisson:</p> <p>- angine, pharyngite: 20 mg / Kg / j en deux prises (une cuillère mesure ou un sachet matin et soir)</p> <p>- otite: 30 mg / Kg / j en deux prises jusqu'à 2 ans: une cuillère mesure ou un sachet matin et soir après 2 ans: deux cuillère mesure ou deux sachets matin et soir</p> <div style="text-align: right;">  </div>
* Infections respiratoires basses	
<p>- bronchite aiguë ou chronique: chez l'adulte: <u>un</u> comprimé de 250 mg matin et soir</p>	<p>- pneumopathie bactérienne: chez l'adulte: <u>deux</u> comprimés de 250 mg matin et soir</p>

<u>Comment bien utiliser votre médicament?</u>	<u>Que surveiller pendant votre traitement ?</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Ne prenez pas ce médicament sans l'avis de votre médecin, ou votre pharmacien, cela peut être dangereux pour votre santé. - N'augmentez pas les doses sans l'avis de votre médecin, ou votre pharmacien. - Prenez votre médicament un quart d'heure à une demi-heure après les repas du matin et du soir. <div style="text-align: center;">  </div>	<ul style="list-style-type: none"> - La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt de la prise de ce médicament. Attention! les personnes ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. - Une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration chez les patients pénicillino-sensibles. - Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cours de traitement en cas d'association de ce médicament avec un antibiotique néphrotoxique ou des diurétiques (furosémide)

<u>Que retenir de plus ?</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Ne donnez pas la forme comprimé de ce médicament aux enfants de moins de 5 ans. - Si vous êtes insuffisant rénal, et votre clairance à la créatinine est inférieure à 20 ml / mn, diminuez la dose de moitié en une seule prise orale par jour. - Si vous êtes en période de dialyse chronique, ajoutez une dose supplémentaire à chaque fin de dialyse. - Si vous allaitez, il est conseillé de suspendre l'allaitement en cas d'administration de ce médicament.

CEFOTIAM HEXETIL: TAKETIAM* TEXODIL*

C'est un antibiotique bactéricide semi-synthétique: céphalosporine orale de troisième génération.

Comment prendre votre médicament ?

- Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau avant les repas.
- La dose journalière doit être répartie en deux prises à 12 heures d'intervalle, soit un à deux comprimés matin et soir en fonction des indications:
 - chez l'adulte:
 - * sinusite, angine et pharyngite, infections bronchiques aiguës chez les sujets à risque(fumeur, sujet âgé...):
un comprimé de 200 mg matin et soir.
 - * surinfections bronchiques des bronchites chroniques, pneumopathies bactériennes: deux comprimé de 200 mg matin et soir.
 - chez le sujet âgé: la modification de la posologie n'est pas nécessaire.

Comment bien utiliser votre médicament ?

- Prenez votre médicament un quart d'heure à une demi-heure avant les repas du matin et du soir.

Que surveiller pendant votre traitement ?

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- Surveillez votre fonction rénale si vous avez une insuffisance rénale sévère.

Que retenir de plus ?

- La prise concomitante d'antiacides ne modifie pas l'absorption de ce médicament .

CEFIXIME: OROKEN*

C'est un antibiotique bactéricide: céphalosporine orale de troisième génération.

Comment prendre votre médicament ?

- Ce médicament est utilisé pour traiter les infections bronchiques et pulmonaires ainsi que les otites moyennes aiguës, notamment récidivantes.
- La posologie change selon l'âge du patient.
Chez l'enfant de plus de 6 mois, elle est de 8 mg/Kg/j en deux prises, à 12 heures d'intervalle, soit 4 mg/Kg et par prise.
- Présentations en fonction de l'âge:
 - * 6 à 30 mois OROKEN 40 mg
 Granulé en sachet ou suspension (40mg/5 ml)
 - * 30 mois à 12 ans OROKEN 100 mg
 Granulé en sachet ou suspension (100mg/5 ml)
 - * > 12 ans et adulte OROKEN 200 mg
 comprimés

Comment bien utiliser votre médicament ?

- Les granulés peuvent être croqués ou non, suivis d'un verre d'eau ou de lait, ou être mis en suspension dans une boisson.
- Respectez les posologies prescrites par votre médecin.

Que surveiller pendant votre traitement ?

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement
- Une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration chez les patients sensibles à la pénicilline.

Que retenir de plus ?

- L'utilisation de ce médicament est à éviter chez l'enfant de moins de 6 mois.

CEFPODOXIME PROXETIL: CEFODOX* ORELOX*

C'est un antibiotique bactéricide: céphalosporine orale de troisième génération.

Comment prendre votre médicament ?

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau au cours d'un repas.

- chez l'adulte: en particulier chez les sujets à risque
*sinusite aiguë; suppurations bronchiques aiguës ; pneumo-
-opathies bactériennes; exacerbation des broncho-
pneumopathies chroniques obstructives, en particulier
lors des poussées itératives

posologie préconisée: 2 comprimés de 100 mg

matin et soir

* angines; pharyngites.

posologie préconisée: un comprimés de 100 mg

matin et soir

- chez le sujet âgé: il n'est pas nécessaire de modifier la
posologie s'il présente une fonction rénale normale .

Comment bien utiliser votre médicament ?

- Prenez votre médicament au cours du repas
ou un quart d'heure à une demi-heure après le
repas.

Que surveiller pendant votre traitement ?

- Une surveillance médicale stricte est nécessaire
dès la première administration chez les patients
sensibles à la pénicilline.

Que retenir de plus ?

- Espacez les prises entre ce médicament et les antiacides
d'une à deux heures.
- Il est conseillé de suspendre l'allaitement pour la femme
allaitante qui est sous traitement par ce médicament.
- Ce médicament est à éviter chez la femme enceinte.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (01) **Allard** (laboratoire):
Cefaperos.
- (02) **Aulagner G., Calop J.:**
Incompatex: Guide des interactions médicamenteuses et des contre indications.
9^{ème} édition 1994.
- (03) **Auvergnat J.C.:**
Céphalosporines de première et deuxième génération.
La Revue du Praticien 1988, 38:463-468.
- (04) **Barré J.:**
Caractéristiques pharmacocinétiques du céfixime.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1578-82.
- (05) **Bebear J.P., Calas V., Bebear C.:**
Bactériologie ORL, place des céphalosporines orales.
JAMA 1990; HS: 5.
- (06) **Bégué P., Garabédian N., Quinet B., Baron S.:**
Diffusion amygdalienne du céfixime chez l'enfant.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1593-95.
- (07) **Bergogne E.:**
Céfuroxime axétil: relation structure activité
Med Mal Inf 1991; 21: 7-12.
- (08) **Bergogne-Berezin E.:**
Les céphalosporines orales, place du céfuroxime axétil.
Therapie 1988; 43: 343-349.
- (09) **Bille J.:**
Les céphalosporines orales, spectre et indications.
Méd. et Hyg.1993, 5: 488-490.

- (10) **Bingen E.:**
Les protéines de liaison aux pénicillines.
Infectiologie: N. spécial Jan. 1991; 8-12.
- (11) **Bingen E., Lambert-Zechovsky N.:**
Relations structures-activité des céphalosporines orales.
Presse Med. 1989; 18; 1923-7.
- (12) **Boussougant Y.:**
Céphalosporines orales de la première à la troisième génération.
Tempo Méd 1991; 427; 1-4.
- (13) **Calop J., Doreau C., Ferry S., Hazenbroucq G., Sado P.A., Saux M.C.:**
Pharmacie clinique générale.
- (14) **Carbon C.:**
Faut-il réserver les antibiotiques majeurs à l'hôpital.
JAMA H. 1990; HS: 46-7.
- (15) **Carbon C., Bons J., Georges D.:**
Etude de la tolérance clinique d'un nouvel antibiotique par une cohorte de pharmacovigilance à propos du céfuroxime axétil.
Thérapie 1988; 43: 369-372.
- (16) **Chantot J.F., Mauvais P.:**
Cefpodoxime proxétil: évaluation de l'activité antibactérienne in vitro et in vivo d'une nouvelle céphalosporine orale.
Path Biol 1991; 39(1): 17-27.
- (17) **Cohen Y., Carbon C.:**
Les bêta-lactamines, épidémiologie des résistances et déduction thérapeutiques.
Le Concours Médical 1989; 17: 1453-61.
- (18) **Dabernat H.:**
Activité du céfixime sur les bactéries à tropisme respiratoire.
JAMA H. 1990; HS: 14-7.

- (19) **Demange C.:**
Le point sur les céphalosporines orales.
CNIMH 1991, 3: 203-23
- (20) **Diamant (labaratoire) :**
Orelox.
- (21) **Edwards D.J., Stoeckel K.:**
The pharmacokinetics of new oral cephalosporins in children.
Chemotherapy 1992; 38(suppl 2): 2-9.
- (22) **Fourtillan J.B., Istin B., Couet W.:**
Pharmacocinétique de la céfatrizine chez l'insuffisant rénal.
JAMA 1990; HS: 14.
- (23) **Freche C., Fombour J.P., Pappo M.:**
Evaluation du céfuroxime axétil dans le traitement des sinusites aiguës de l'adulte.
Therapie 1988; 43: 365-368.
- (24) **Gary H.:**
Oral cephalosporines in perspective.
The Annals of Pharmacotherapy 1990; 24: 45-50.
- (25) **Gehanno P.:**
Céfixime 200 mg (Oroken) en pathologie infectieuse ORL.
JAMA H. 1990; hors série: 35-6.
- (26) **Gehanno P., Boucot I., Chiche D., Berche P.:**
Traitement ambulatoire des sinusites aiguës:
évaluation comparative du céfuroxime axétil et du céfixime.
Méd Mal Infect 1991; 21: 61-65.
- (27) **Gehanno P., Depondt J., Barry B.
Simonet M., Dewever H.:**
Comparison of cefpodoxime proxetil with cefaclor in the treatment of sinusitis.
Antimicrobial Chemotherapy 1990; 26: 87-91.

- (28) **Glaxo** (laboratoire):
Zinnat.
- (29) **Grellet J., Couraud L., Saux M.C., Roche G.:**
Diffusion pulmonaire du céfixime chez l'homme.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1589-92.
- (30) **Humbert G.:**
Intérêt du céfixime dans les infections urinaires.
JAMA H. 1990; hors série: 39-41.
- (31) **Hugues F.C., Le Jeune C.:**
Étude multicentrique contrôlée comparant le céfixime et l'amoxicilline dans le traitement des infections respiratoires basses de l'adulte.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1600-4.
- (32) **Jones R.N.:**
Antimicrobial activity, spectrum and pharmacokinetic of old and new orally administration cephems.
The Antimicrobial News letter 1988; 5(1): 1-6.
- (33) **Jones R.N.:**
New oral antimicrobial agents.
Infect Dis 1989; 2:367-75.
- (34) **Kafetzis D.A., Carabinos Ch., Skandami V., Kouppari G., Douniadakis D., Apostolopoulos N., Sinianotis C.A.:**
Céfatrizine versus céfaclor dans le traitement de l'otite moyenne aiguë.
JAMA 1990; HS: 19-20.
- (35) **Kneer J.:**
Pharmacokinetic properties of new oral cephalosporins.
Méd Mal Infect. 1992; 22: 556-64.
- (36) **Kosmidis J.:**
Pharmacocinétique de la céfatrizine: vue d'ensemble.
JAMA 1990; HS: 12-13.



- (37) **Leophonte P.:**
Indication du céfixime en Pneumologie.
JAMA H. 1990; hors série: 37-8.
- (38) **Lhermite M., Houdret N., Roussel P.:**
Liaison du céfuroxime aux molécules du mucus bronchique.
Méd Mal Infect 1991; 21: 51-55.
- (39) **Modai J.:**
Antibiothérapie orale des infections respiratoires acquises en ville: place du céfuroxime axétil.
Méd Mal Infect 1991; 21: 107-8.
- (40) **Modai J.:**
Les céphalosporines orales en pratique quotidienne.
La lettre de l'infectiologue 1991; 8; 259-66.
- (41) **Modai J.:**
Efficacité et tolérance du céfixime dans les infections urinaires de l'adulte.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1614-16.
- (42) **Pariante R., Rochemaure J., Murcino D., Brechot J.M., Pappo M.:**
Traitement des infections des voies aériennes inférieures par le céfuroxime axétil.
Thérapie 1988; 43: 361-364.
- (43) **Peter C., Fuchs, Jones R.N.:**
In vitro evaluation of cefixime: spectrum against recent clinical isolates comparative antimicrobial activity, bêta-lactamases stability and preliminary susceptibility testing criteria.
Diagn Microbiol Infect Dis 1986; 5: 151-62.
- (44) **Petitjean O., Brion N., Tod M., Montagne A., Nicolas P.:**
Étude de l'interaction pharmacocinétique entre le céfixime et deux antiacides.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1596-98.
- (45) **Peynègre R., Bossard B., Gehanno P.:**
Efficacité et tolérance du céfixime dans le traitement des infections otorhinolaryngées de l'adulte.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1608-12.

- (46) **Peyramond D., Abenhaim N., Chiche D.:**
Etude du traitement antibiotique des infections respiratoires acquises en ville:
céfuroxime axétil versus amoxicilline / acide clavulanique.
Méd Mal Infect 1991; 21: 98-102.
- (47) **Pharmuka (laboratoire):**
Oroken.
- (48) **Portier H.:**
Les antibiotiques oraux dans le traitement des infections graves.
JAMA H. 1990; hors série: 42-3.
- (49) **Portier H.; Chavanet P., Gouyon J.B., Guetat F.:**
Five days treatment of pharyngotonsillitis with cefpodoxime proxetil.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990; 26: 79-85.
- (50) **Prazuk T., Malkin J.E.:**
Les nouvelles céphalosporines orales:
un intérêt dans les infections ORL et respiratoires de ville.
Infectiologie: N. spécial Jan. 1991; 13-16
- (51) **Regamey P., Pechère J.C.:**
Place des céphalosporines au sein des bêta-lactamines:
mode d'action, notions de pharmacocinétique.
La Revue du Praticien 1988; 38(8):453-60.
- (52) **Regnier B.:**
Étude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineuse versus ceftriaxone
seule dans le traitement des infections urinaires hautes sévères.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1617-21.
- (53) **Roche G.:**
Céphalosporines orales de troisième génération: l'aventure pharmacocinétique.
JAMA H. 1990; HS: 25-7.
- (54) **Roche G.:**
Le céfixime, première céphalosporine orale de troisième génération.
Presse Médicale 1989; 32(18): 1541-44.

- (55) **Roussel** (laboratoire):
Cefodox.
- (56) **Roy M.C.:**
Céfuroxime axétil: intérêt en pratique de ville.
Infectiologie: N. spécial Jan. 1991; 17-20.
- (57) **Sanofi winthrop** (laboratoire):
Cepazine.
- (58) **Singlas E.:**
Pharmacocinétique clinique du céfixime.
JAMA H. 1990; HS: 28-30.
- (59) **Soussy C.J.:**
Activité antibactérienne du céfixime.
JAMA H. 1990; HS:11-3.
- (60) **Takeda** (laboratoire):
Taketiam.
- (61) **Vidal** 1994.
- (62) **Zervas A., Costacoupoulos A., Deliveliotis Ch., Dimopoulos C.:**
Etude comparative de la céfatrizine versus céfaclor dans le traitement des infections urinaires de l'adulte.
JAMA 1990; HS:30.
- (63) **Zuck P.:**
Bronchopneumopathies aiguës, poussée de bronchopneumopathies chroniques obstructives chez les sujets à risque: quelle place pour les céphalosporines orales de troisième génération.
Tempo Med 1991; 430: 1-4.
- (64) **Zuck P., Rio Y., Ichou F.:**
Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990; 26: 71-77.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....	8
II. STRUCTURE DE LA CÉPHALOSPORINE.....	10
III. CLASSIFICATION.....	10
1. Les céphalosporines de première génération	
2. Les céphalosporines de deuxième génération	
3. Les céphalosporines de troisième génération	
IV. MÉCANISME D'ACTION ET RÉSISTANCE.....	13
1. Mécanisme d'action	
2. Résistance antibactérienne	
V. CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE.....	18
1. Les facteurs bactériologiques	
2. Les facteurs pharmacocinétiques	
3. Les facteurs liés au malade et à la maladie	
VI. CRITÈRES DE CHOIX DES CÉPHALOSPORINES ORALES.....	22
1. LE SPECTRE	
2. LES PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUES	
2.1. Relation structure-activité	
2.2. Absorption-Biodisponibilité	
2.3. Distribution-Diffusion	
2.4. Métabolisme-Élimination	
3. L'EFFICACITÉ CLINIQUE.....	41
3.1. Indications	
3.1.1. Infections respiratoires hautes	
3.1.1.1. Otite moyenne aiguë	
3.1.1.2. Sinusite aiguë	
3.1.1.3. Angine aiguë	
3.1.2. Infections respiratoires basses	
3.1.2.1. Infections pulmonaires	
3.1.2.2. Surinfections des bronchopathies chroniques	
3.1.3. Infections urinaires	
3.2. Tableaux comparatifs.....	44

3.2.1. Céfatrizine	
3.2.1.1. Infections respiratoires hautes	
3.2.1.2. Infections urinaires	
3.2.2. céfuroxime axétil	
3.2.2.1. infections ORL otites, sinusites, angines	
3.2.2.2. infections bronchopulmonaires	
3.2.2.3. bronchite infectieuse du sujet âgé	47
3.2.2.4. infections pédiatriques	
3.2.3. céfixime	
3.2.3.1. infections ORL	
3.2.3.2. infections respiratoires.....	50
3.2.3.3. infections urinaires	
3.2.3.4. études cliniques comparatives en pédiatrie	
3.2.4. cefpodoxime proxétil	
3.2.4.1. les infections respiratoires basses	
3.2.4.2. les infections respiratoires hautes	
3.2.5. céfotiam hexétil	
3.2.5.1. Infections respiratoires hautes	
3.2.5.2. Infections respiratoires basses	
VII. L'extension des C2G et C3G orales en " ville"	57
VIII. VALIDATION D'UNE ORDONNANCE.....	63
1. Effets indésirables	
1.1. Manifestations allergiques	
1.2. Troubles digestifs et tolérance	
1.3. Manifestations hépatiques et rénales	
1.4. Troubles hématologiques	
1.5. Accidents rénaux	
2. Les contre indications et précautions d'emploi	
2.1. Les contre indications formelles	
2.2. Les précautions d'emploi - Mise en garde	
3. Interactions médicamenteuses.....	66
3.1. Alimentation	
3.2. Modification du pH gastrique	
3.3. Avec le probénicide	
3.4. Avec les diurétiques	

- 3.5. Avec les aminosides
- 3.6. Avec les examens de laboratoire

IX. CONCLUSION.....	71
EXEMPLES DE CAS CLINIQUES.....	75
FICHES DE RECOMMANDATION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	96

A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est :

Céphalosporines Orales

Critères de choix

CANDIDAT : M^r

EL AZIMANI Khaled

VU

Le Président du Jury

GRENOBLE, le 10 janvier 1994



VU

P/ Le Président de l'Université

Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

GRENOBLE, le 10 janvier 1994

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie



J. ROCHAT

Thèse présentée à l'Université J. FOURIER
pour obtenir le diplôme d'état de docteur en PHARMACIE
par KHALID EL AZIMANI

Mots clés: céphalosporines orales
bêta-lactamases
prodrogues

Résumé:

Après plusieurs années d'utilisation, les céphalosporines orales représentent toujours pour le praticien une alternative de traitement très intéressante.

En effet, elles sont actives sur les principales espèces bactériennes responsables des infections respiratoires et urinaires en particulier pour les produits de deuxième et plus encore de troisième génération sur les souches résistantes par leur production de bêta-lactamases, de plus en plus fréquentes même en ville.

Leur voie d'administration, le nombre réduit de prises quotidiennes, leur bonne tolérance en font des médicaments faciles à utiliser. Cependant, en raison de leur prix élevé et afin d'éviter l'émergence de souches résistantes, l'emploi des nouvelles céphalosporines orales n'est justifié qu'en cas d'échec de l'antibiothérapie initiale avec des molécules de référence ou chez le sujet à risque.

