

BETA LACTAMINES « classiques » hors carbapénèmes

-

ce que l'infectiologue doit savoir en 2024

Dr. Jérôme PACANOWSKI

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Saint-Antoine

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

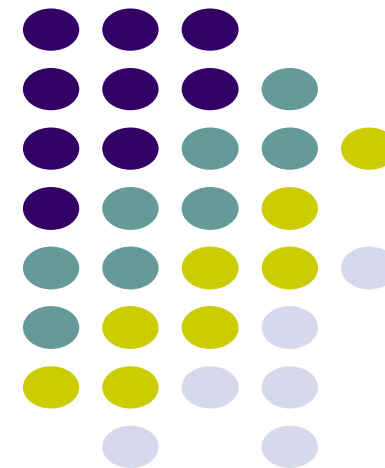
AP-HP.Sorbonne Université

Charles-Foix • Pitié-Salpêtrière
Rothschild • Saint-Antoine • Tenon
Trousseau/La Roche-Guyon



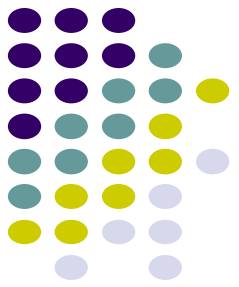
AP-HP.Sorbonne Université
un nouveau groupe
hospitalo-universitaire

 **MÉDECINE**
SORBONNE
UNIVERSITÉ



ENTEROBACTERIES GROUPE O/I

ex : *Escherichia coli*, *Shigella spp.*



| | AMX | AMX + ac.clav | PIP | PIP/TAZ | C1G | C3G | C4G | Pénèmes |
|--|------------|------------------|----------|--------------------|------------|--------------------|----------|----------|
| <u>Sauvage</u> (Case bas niveau) | S/I | S/I | S | S | S/I | S | S | S |
| <u>Case hyperproduite</u> | R | R | R | R | R | R | S | S |
| <u>Pénicillinase plasmidique (TEM) : 50%</u> | R | S | R | S | I | S | | |
| <u>Pénicillinase haut niveau</u> | | R | | I/R | R | | | |
| <u>Pénicillinase TRI</u> | | R | | R | S/I | | | |
| <u>BLSE</u> (type CTX-M) | R | S/I/R | R | S = CMI ≤ 8 | R | S = CMI ≤ 1 | | S |



Proportion of Aminopenicillins Resistant (R) *Escherichia coli* Isolates in Participating Countries in 2013

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

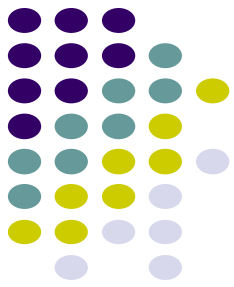
≥ 50%

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

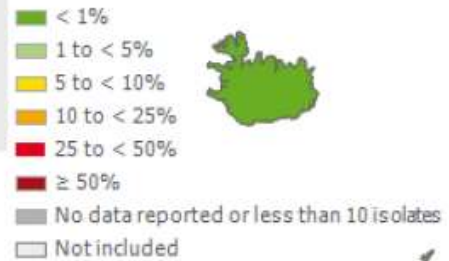
(C) ECDC/Durdes/T Essy



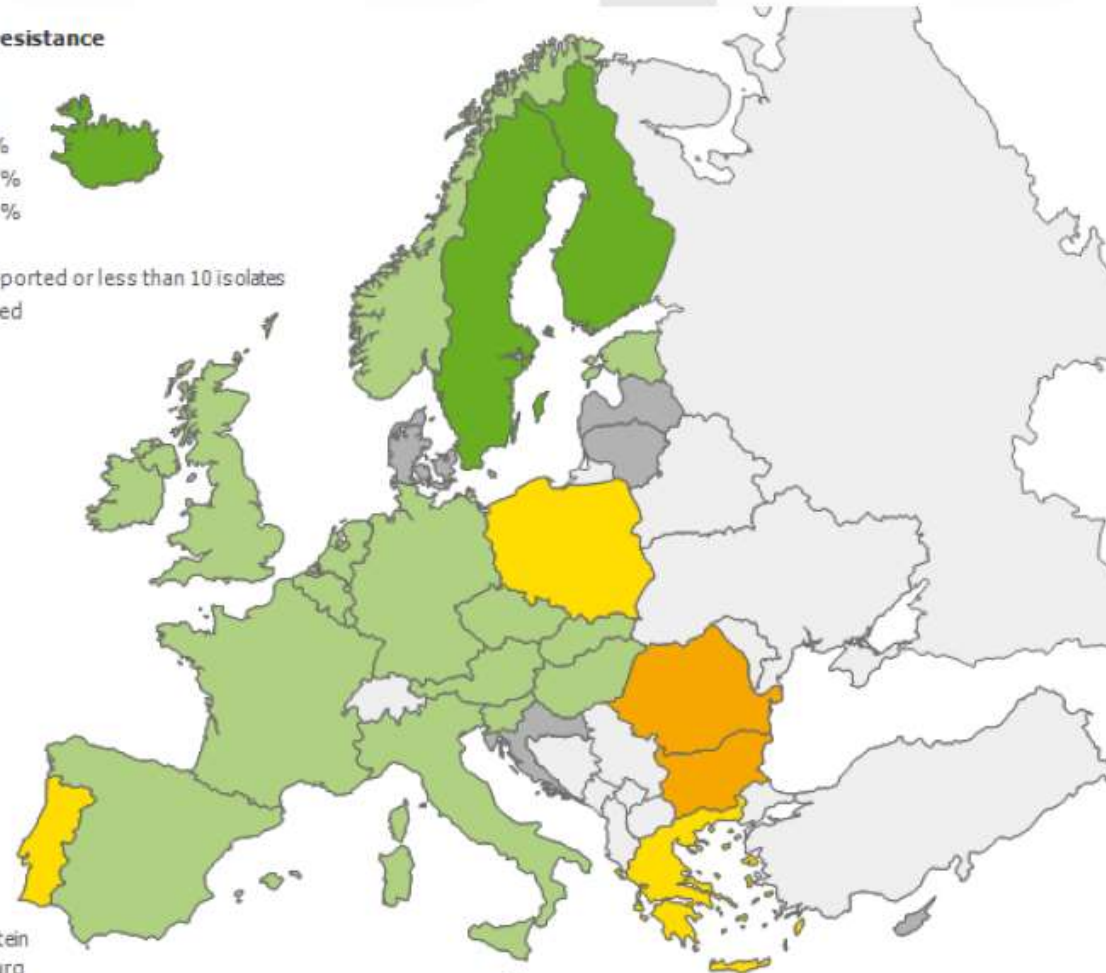
E. coli C3G-R/I - 2002



Percentage resistance



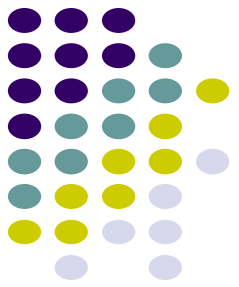
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



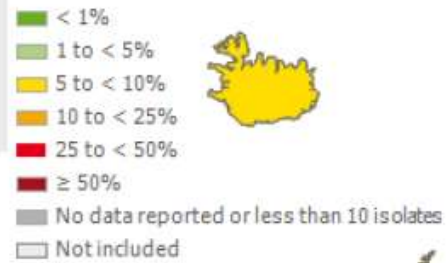
(C) ECDC/Dundes/TESSy



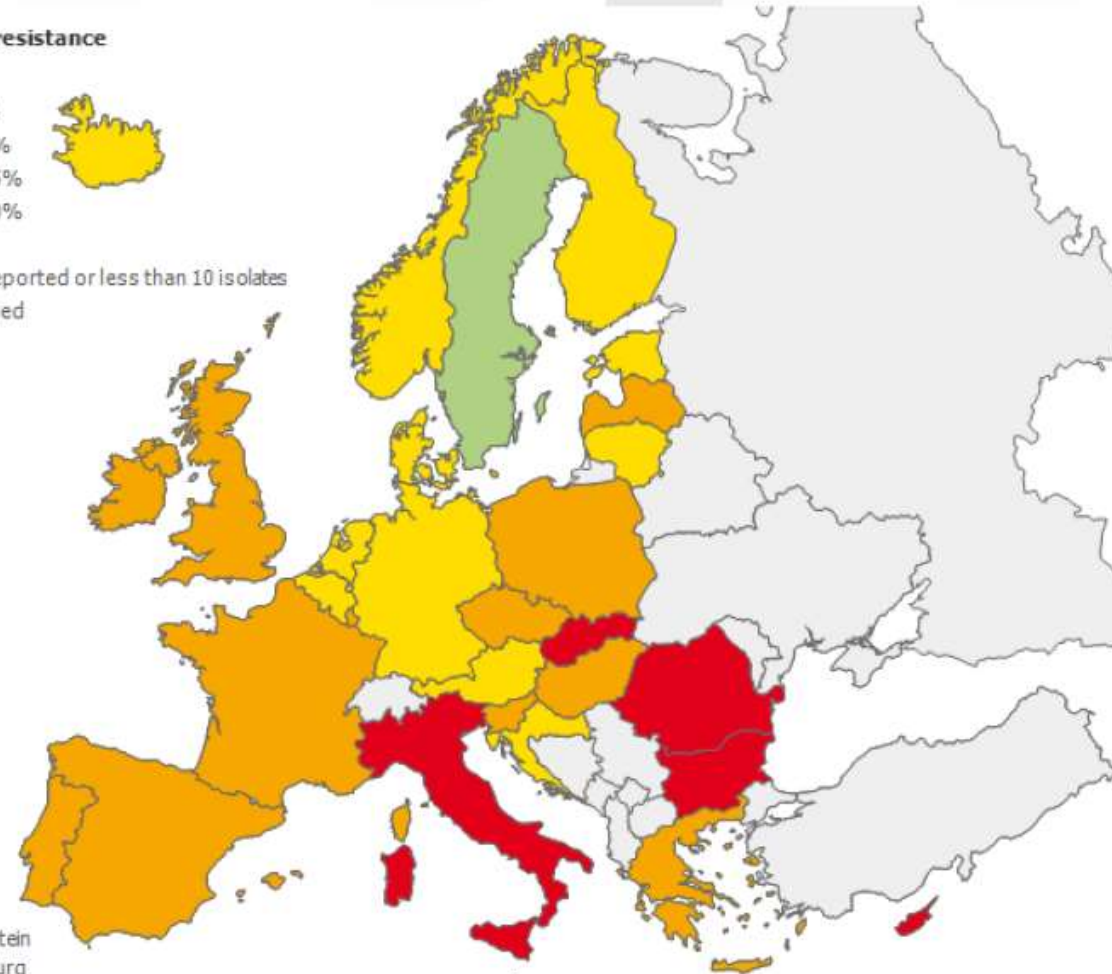
E. coli C3G-R/I - 2012



Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

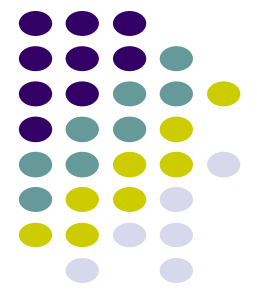
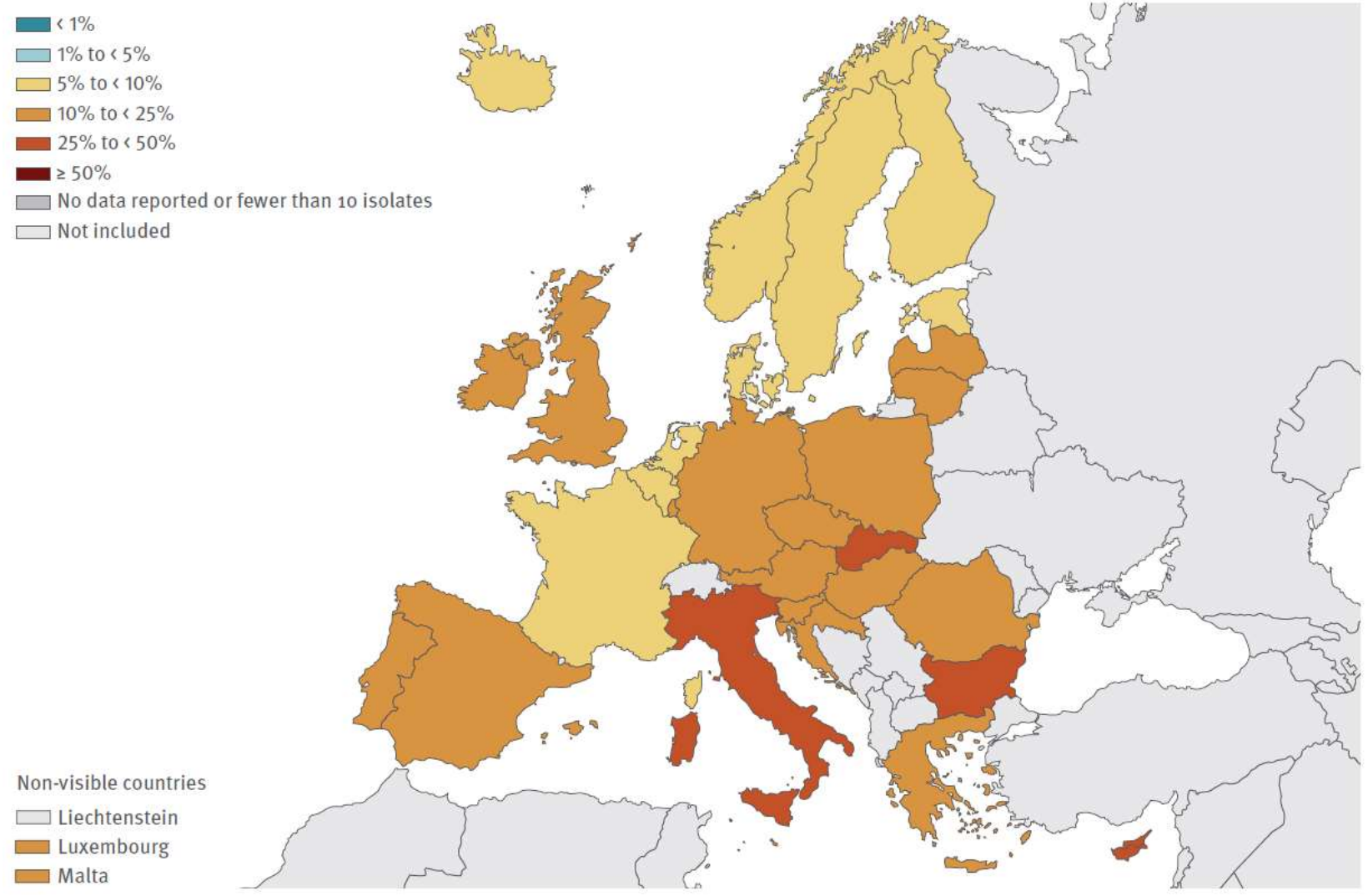


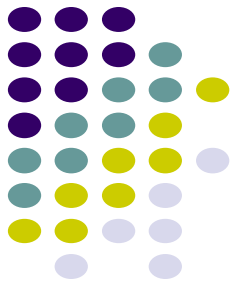
(C) ECDC/Dundas/TESSy

diapositive empruntée à JP. RASIGADÉ



Figure 3.3. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2018





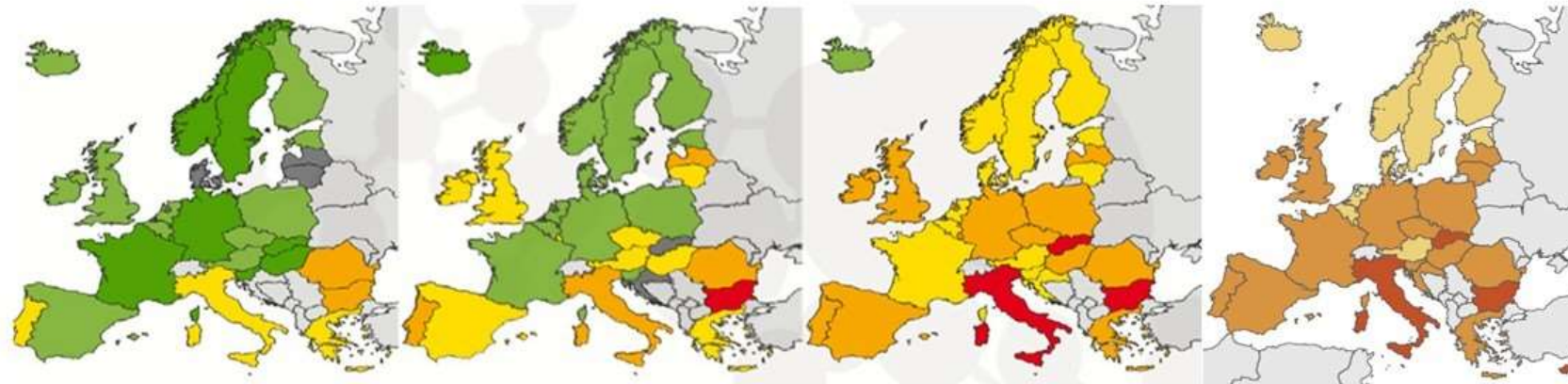
E. coli résistants aux C3G

2003

2008

2013

2017



Percentage resistance

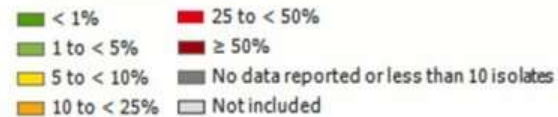




Figure 3.6. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

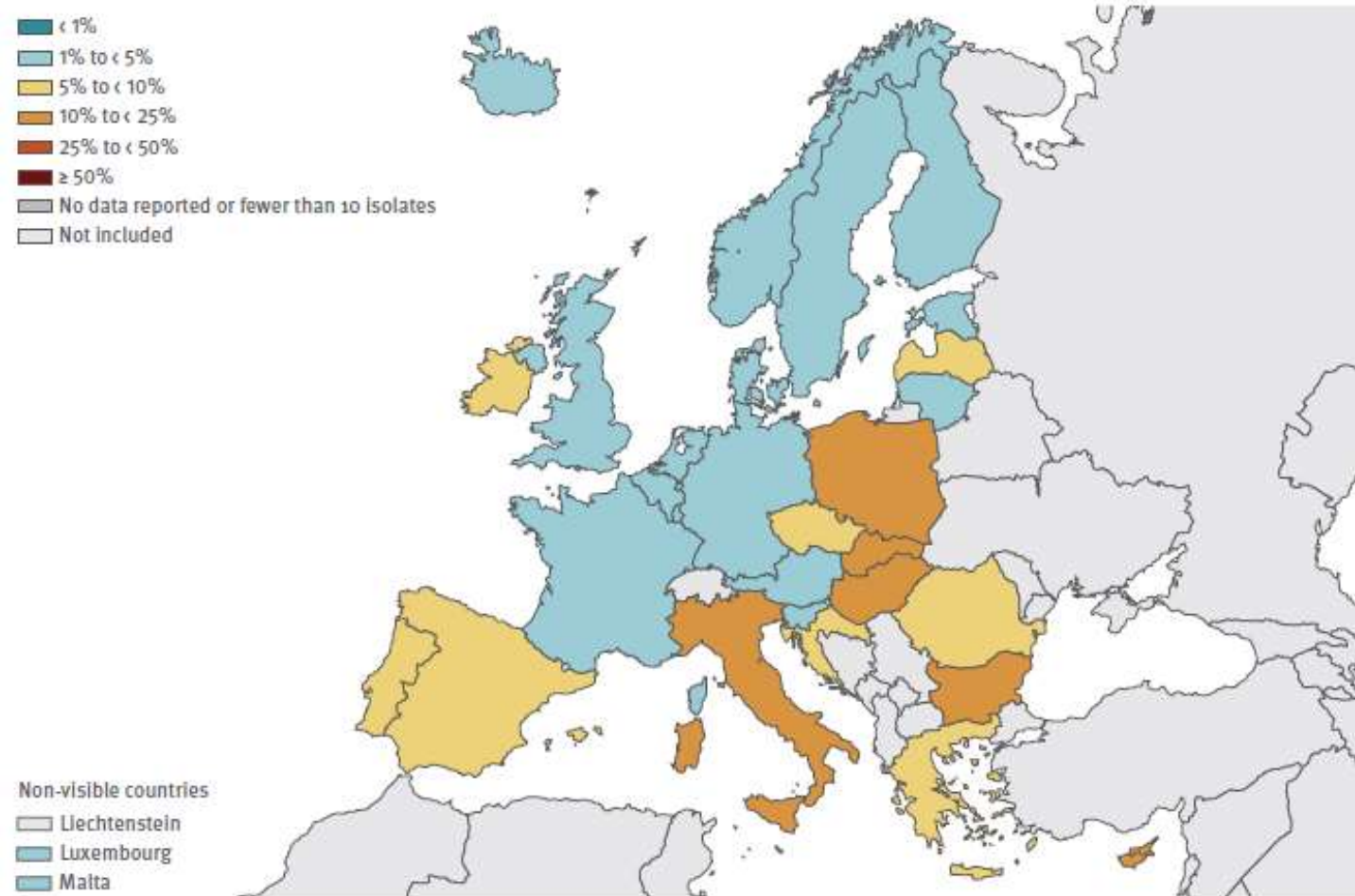
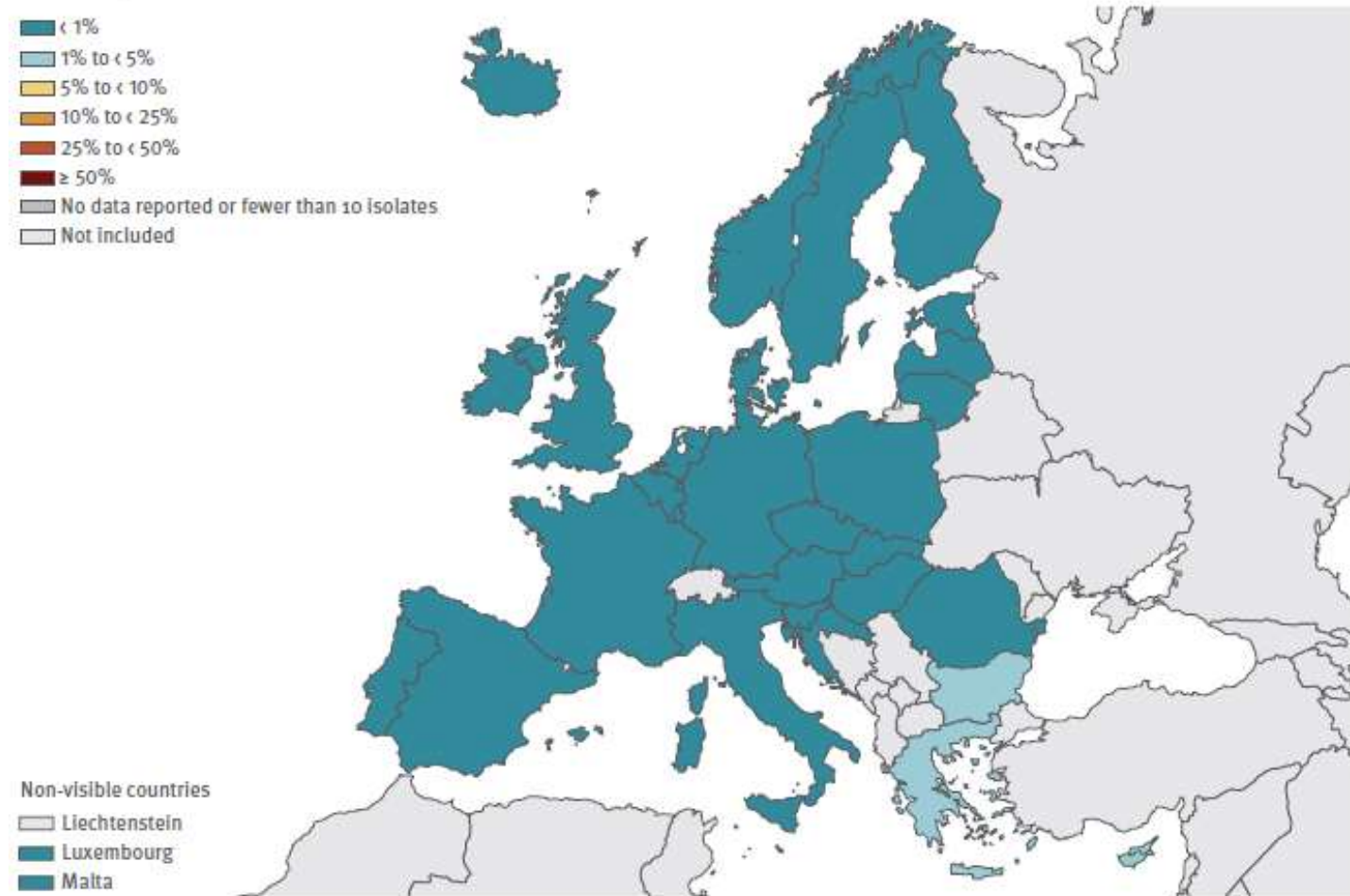


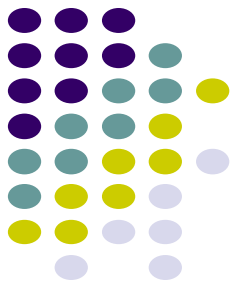


Figure 3.5. *Escherchia coli*. Percentage (%) of Invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018



ENTEROBACTERIES

GROUPE 0 vs GROUPE I



114

A. Philippon, G. Arlet / Pathologie

Tableau 2

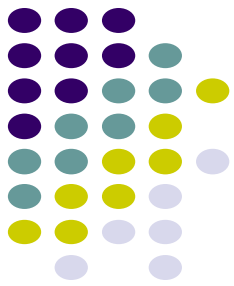
Entérobactéries du groupe G1 : sensibilité moyenne (CMI, mg/L).

| | <i>Escherichia coli</i> | <i>Proteus mirabilis</i> | <i>Salmonella sp.</i> |
|-----|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| AMP | 4 | 1 | 1 |
| AMX | 4 | 0,5 | 1 |
| CF | 8 | 4 | 4 |
| CZ | 1 | 4 | 2 |
| FOX | 4 | 2 | 2 |
| CXM | 4 | 1 | 4 |
| IPM | 0,12 | 1 | 0,12 |
| ERT | 0,008 | 0,008 | 0,008 |

AMP : ampicilline ; AMX : amoxicilline ; CF céfalotine ; CZ : céfazoline ; CXM céfuroxime ; ERT : ertapénème ; FOX : céfoxitine ; IPM imipenème.

ENTEROBACTERIES GROUPE II

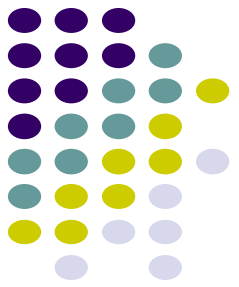
ex : *Klebsiella pneumoniae*



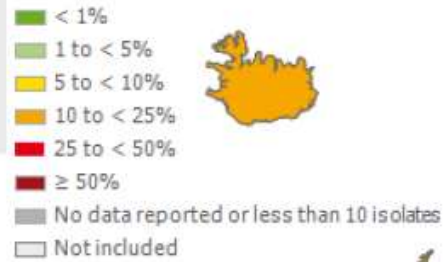
| | amoxicilline | Amoxicilline + Ac. clavulanique | Ticarcilline/ pipéracilline | Pipéracilline + tazobactam | C1G | C3G / C4G | céfoxitine | imipénème | |
|--|--------------|--|--------------------------------|----------------------------------|----------|---------------------------------------|------------|-----------|----------|
| Sauvage (SHV chromosomique) | | S | | S | S | S | S | S | |
| Hyper OXY chromosomique (<i>K. oxytoca</i>) | | R | | R | R | R | R | S | S |
| BLSE « classique » plasmidique | | S//R | | S//R | R | S//R (synergie ac. clav) | S | S | |

CA-SFM décembre 2011 : catégoriser S les souches BLSE
si CMI ≤1 mg/L pour les C3G et ≤8 mg/L pour les inhibiteurs

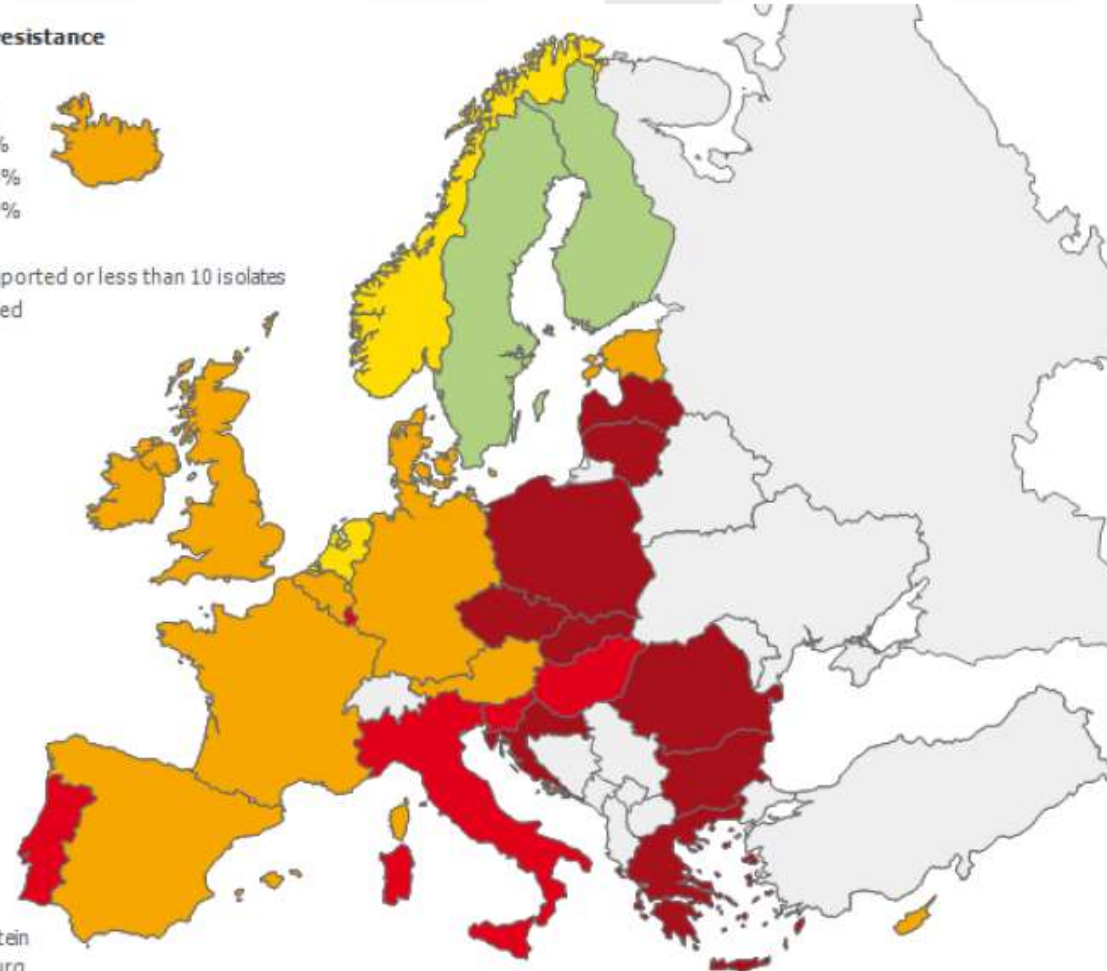
K. pneumoniae C3G-R/I - 2012



Percentage resistance



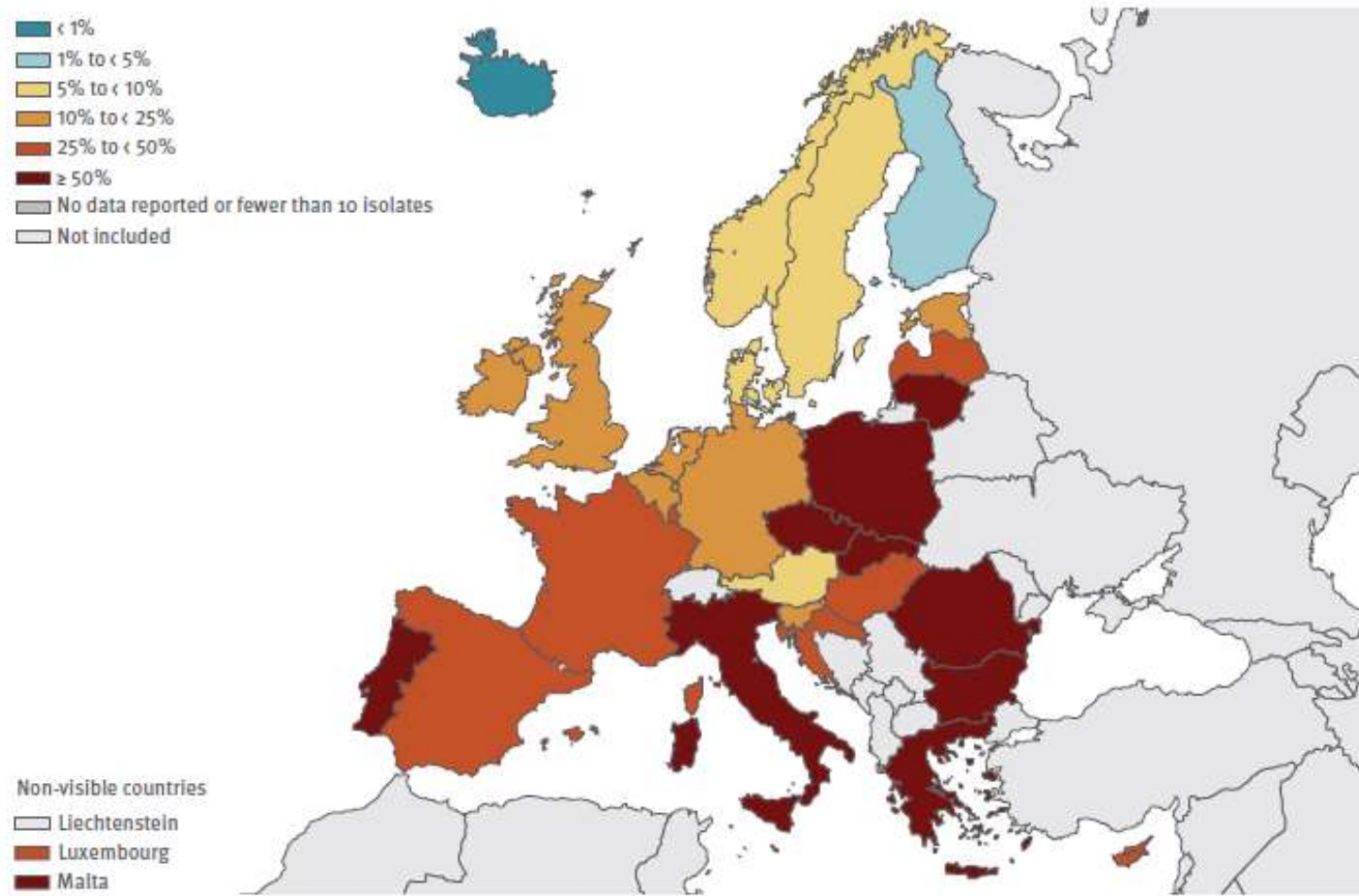
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

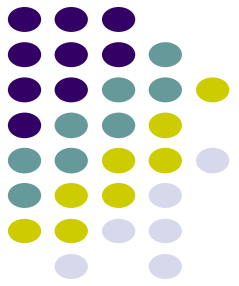


(C) ECDC/Dundas/TESSy



Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2018





K. pneumoniae résistants aux C3G

2003

2008

2013

2017



Percentage resistance

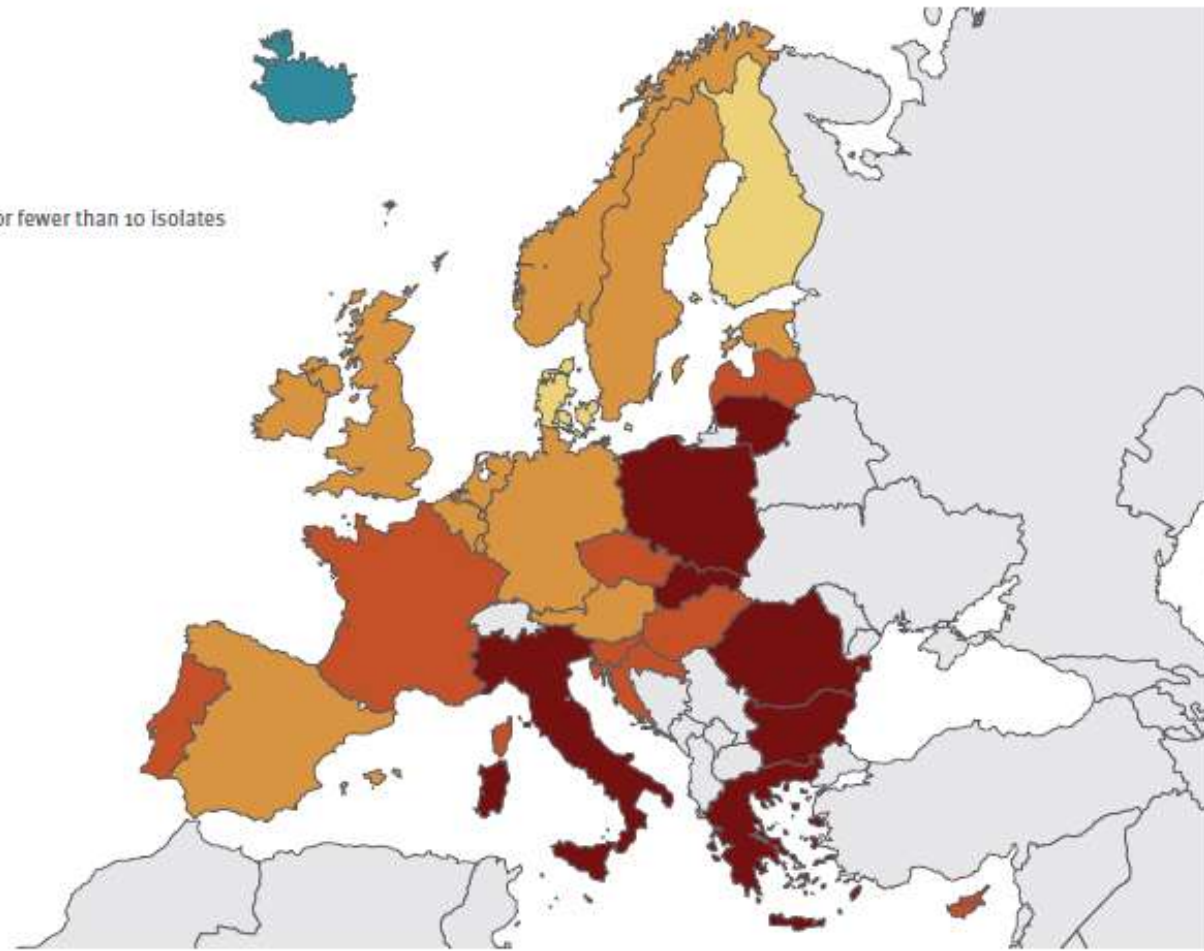




Figure 3.8. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2018

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included

- Non-visible countries
- Liechtenstein
 - Luxembourg
 - Malta



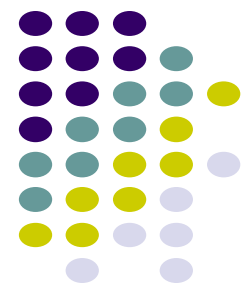
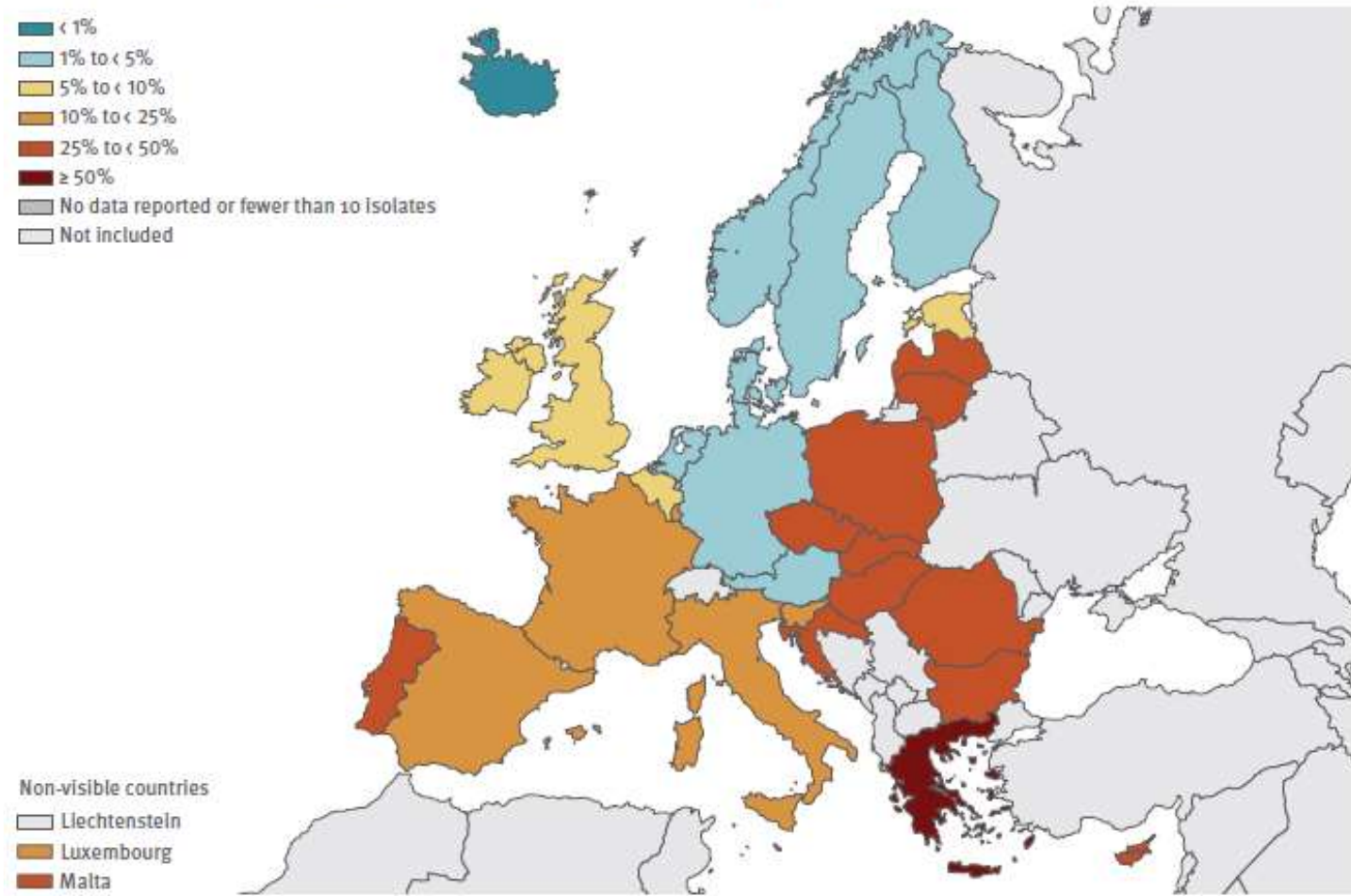
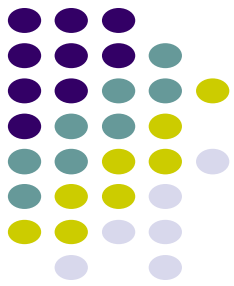


Figure 3.12. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive Isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018



ENTEROBACTERIES GROUPE III

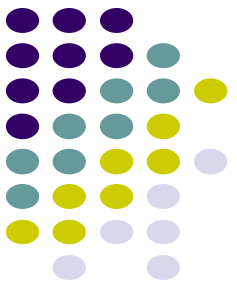
ex : *Enterobacter cloacae*



| | amoxicilline | Amoxicilline + Ac. clavulanique | Ticarcilline / pipéracilline | Pipéracilline + tazobactam | C1G | cefotaxime | céfépime | imipénème |
|---|--------------|--|---------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| Sauvage (<u>C</u> ase chromosomique) | R | R | S | | R | S CMI ₅₀ = 0.25 | S | S |
| Pénicillinase (TEM) | | | R | S/I | | S | S | S |
| C ase dérépression partielle | | | I/R | | | I/R | S CMI ₅₀ = 0.03 | S |
| C ase déréprimée hyperproduite | | | I/R | | | R | S CMI ₅₀ = 0.25 | |

ENTEROBACTERIES GROUPE IV

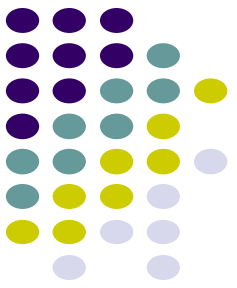
- Association d'une céphalosporinase inductible de classe C et d'une pénicillinase constitutive de bas niveau de classe A:
 - Chez *Yersinia enterocolitica*
 - Résistance aux pénicillines et aux C1G
 - Absence de récupération par les inhibiteurs
 - Sensibilité aux C3G, C4G, aztréonam et carbapénèmes

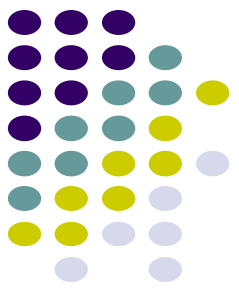


ENTEROBACTERIES GROUPE V et VI

- **Groupe V: céfuroximase inductible (*P. vulgaris*)**
 - chromosomique, sensible aux inhibiteurs, inductible
 - Spectre proche des BLSE

- **Groupe VI: BLSE constitutives à bas niveau (*Kluyvera*)**



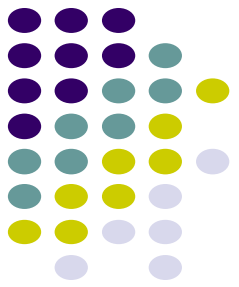


ET MAINTENANT...

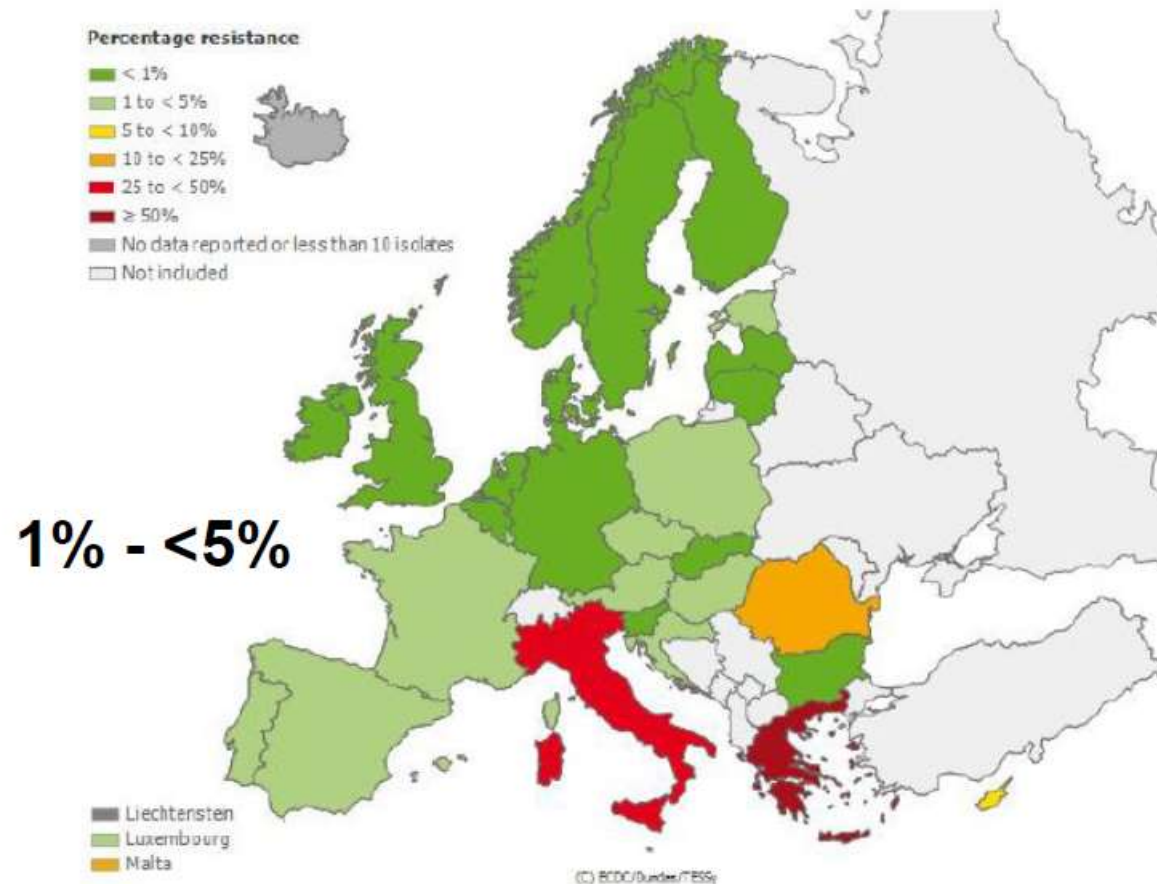
**LA RÉSISTANCE
DES ENTÉROBACTÉRIES**

AUX CARBAPÉNÈMES...

Entérobactéries et carbapénémases



Proportion of Carbapenems Resistant (R+I) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2013



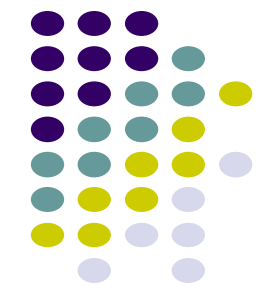
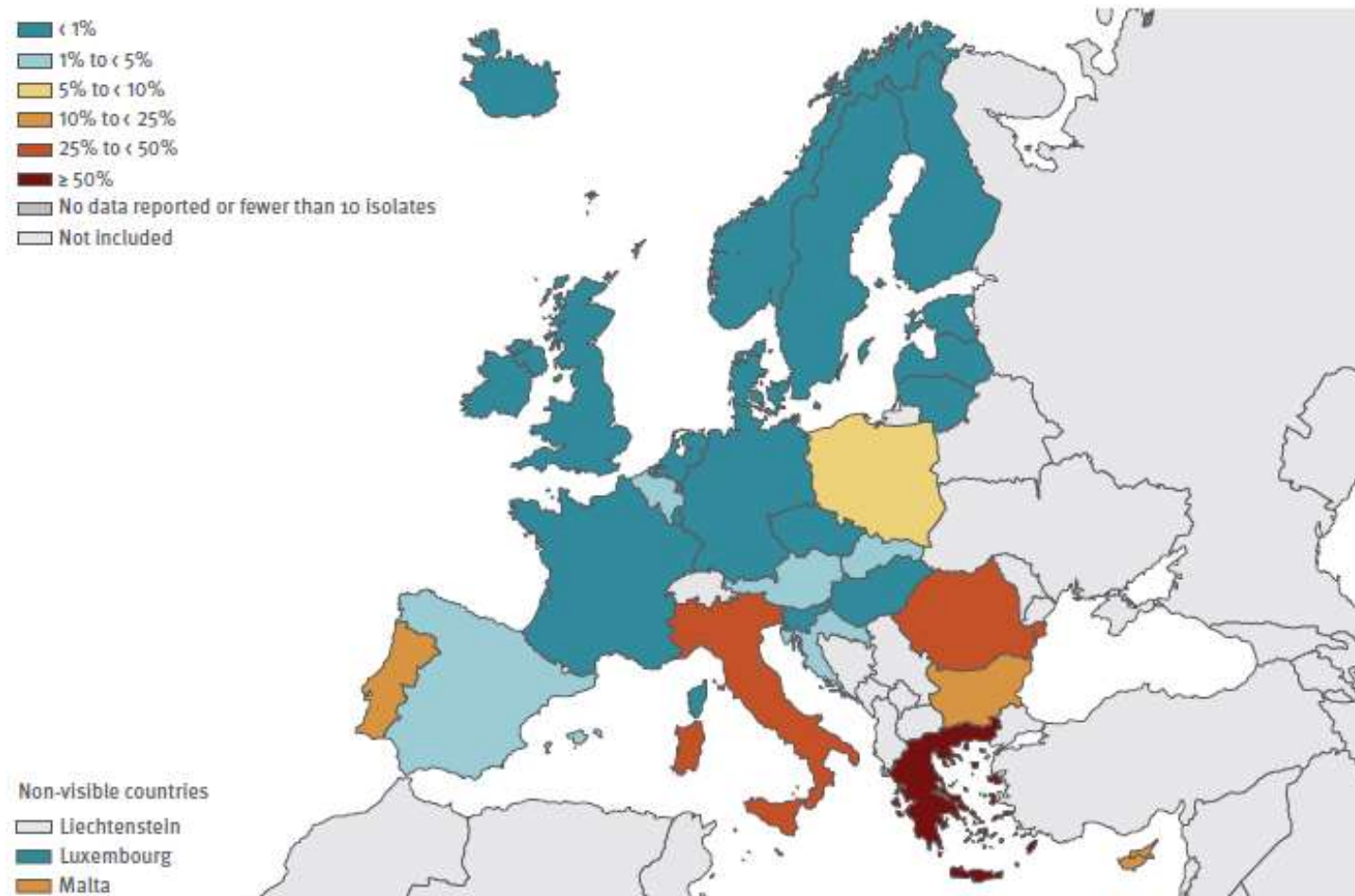
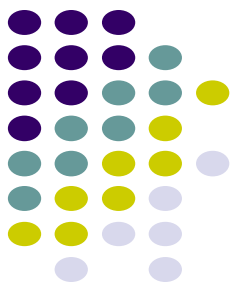


Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018

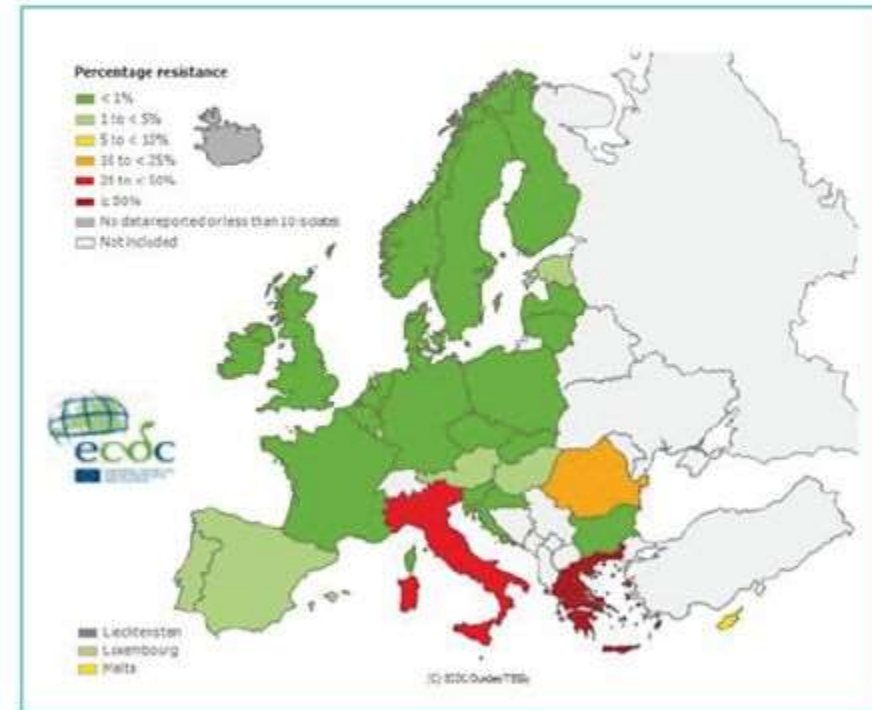


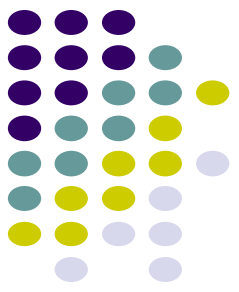


Résistance aux carbapénèmes

- <1% des Klebsiella pneumoniae en France
- 59% en Grèce
- 34% en Italie

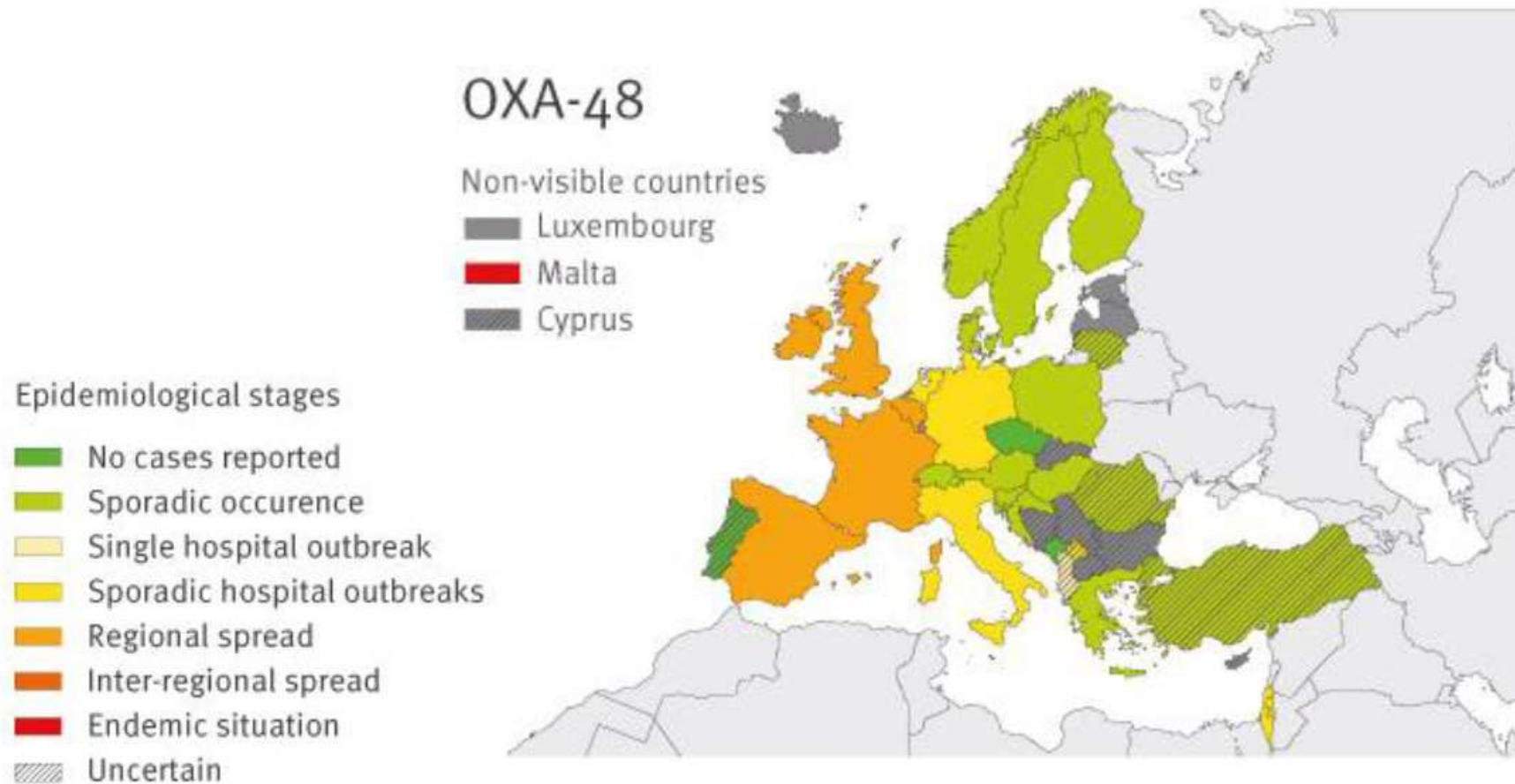
K. pneumoniae : proportion de souches d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2013, données du réseau EARS-Net

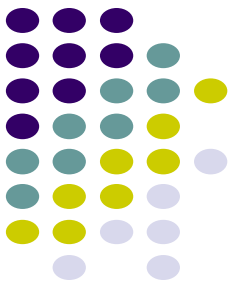




Entérobactéries et carbapénémases

CPE-2013 (carbapenemase producing enterobacteria)

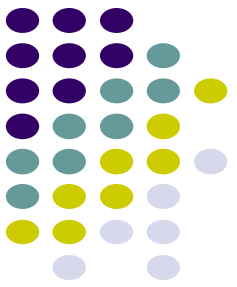




MOLECULES DISPONIBLES :

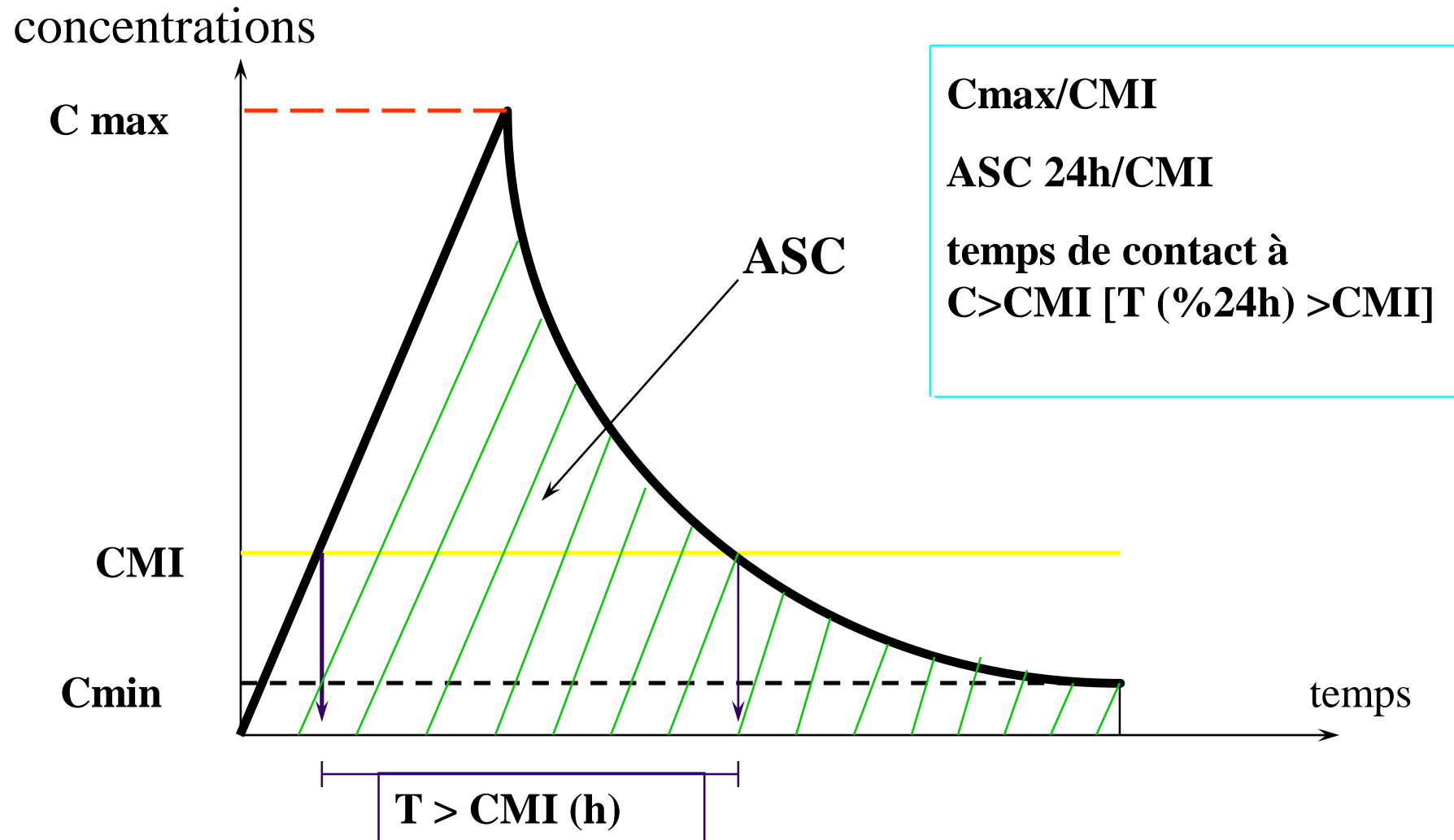
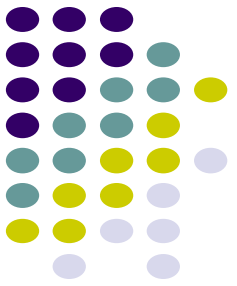
- classification,**
- spectre d'activité,**
- utilisation clinique.**

CARACTERISTIQUES

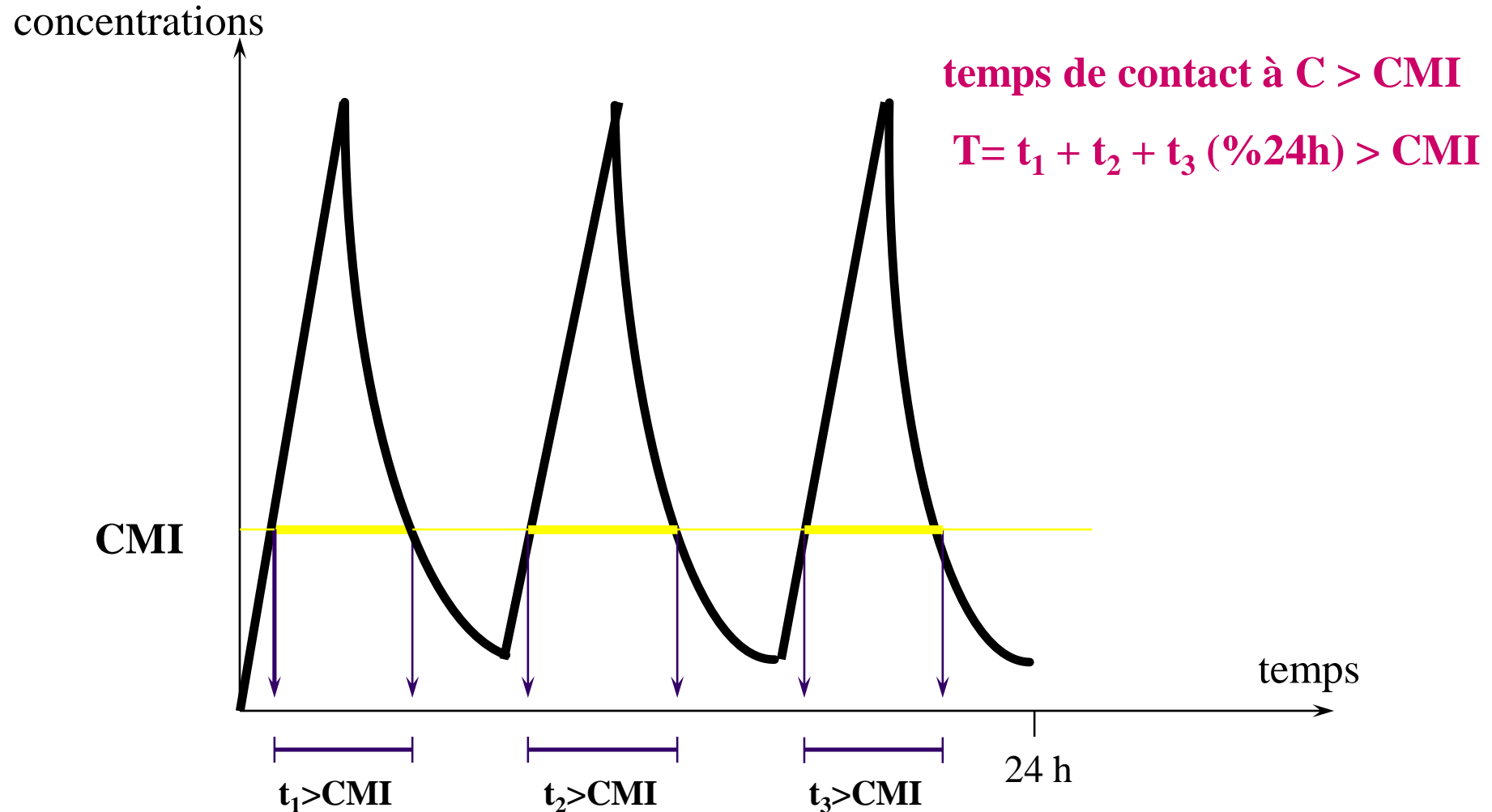
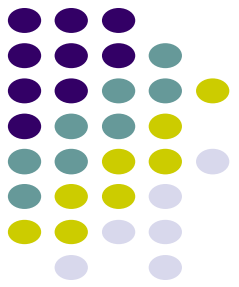


- *Effet bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane*
 - sauf vis-à-vis des entérocoques
 - variabilité selon vitesse de pénétration à travers la paroi, de l'affinité vis-à-vis des différentes PLP et selon la stabilité vis-à-vis des bêta lactamases periplasmiques
- *Bactéricidie de type « temps-dépendant »*
- *Effet inoculum marqué*
- *Effet post-antibiotique faible*
- *Association synergique avec les aminosides, additive avec les fluoroquinolones*
- *Faible diffusion en intracellulaire*

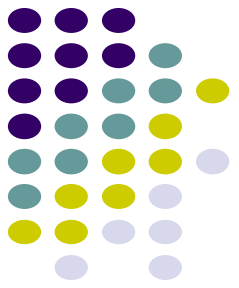
PK/PD



BETALACTAMINES : PK/PD



BETALACTAMINES



Paramètre corrélé à l'efficacité :

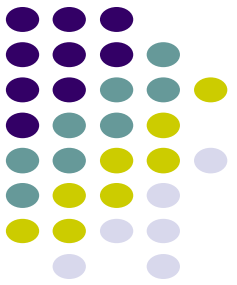
- temps de contact/24h à $C > 4$ ou 5 CMI
- = temps au dessus de la CMI
- = 40- 60%
- D'où une administration
 - répétée et / ou en perfusion prolongée
 - voire en perfusion continue en cas de facteurs rendant le traitement difficile (BMR, immunodéprimés, altération du VD)

CARACTERISTIQUES



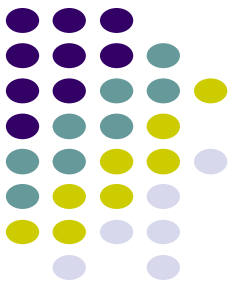
- **Demi-vie courte** (sauf ceftriaxone, ertapénème)
- **Absorption digestive faible**
- **élimination rénale prédominante** (risque de cristallurie, nécessité d'adaptation posologique à la clearance de la créatinine)
- **diffusion tissulaire correcte (sauf œil, os, prostate)**

CARACTERISTIQUES



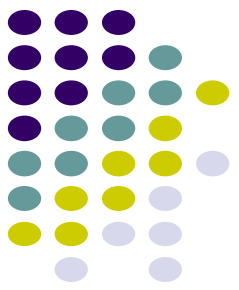
- *Risque allergique / hypersensibilité retardée / hs non spécifique*
- *Neurotoxicité favorisée par de fortes posologies et/ou insuffisance rénale*
- *Néphrotoxicité*
- *Atteintes des lignées sanguines*
- *Impact sur le microbiote intestinal*

CLASSIFICATION



- **Pénames** (pénicillines, dont la témocilline)
- **Céphèmes** (céphalosporines, cefoxitine)
- **Monobactames** (aztréonam)
- **Carbapénèmes**
- **Inhibiteurs de beta-lactamases (BL ou non BL) + pénicillines / céphalosporines / pénèmes**

PENICILLINES G et V (« naturelles »)



- **la pénicilline G :**

- est utilisable exclusivement par voie intraveineuse,
- l'administration intrathécale en est contre-indiquée (encéphalopathie convulsivante),
- sa demi-vie est courte, imposant des doses rapprochées, ou idéalement une perfusion continue à la seringue électrique sur 24 heures,
- la modification de sa chaîne latérale aboutit à des dérivés plus stables partiellement absorbés par voie orale (pénicilline V), et l'addition de procaine permet de ralentir son absorption après injection intra-musculaire (Extencilline*),
- sa diffusion est correcte, sauf dans les méninges,
- son élimination se fait essentiellement par voie rénale, d'où le risque de crise convulsive par surdosage en cas d'insuffisance rénale,
- posologies : 10 à 24 millions d'unités par jour IVSE.

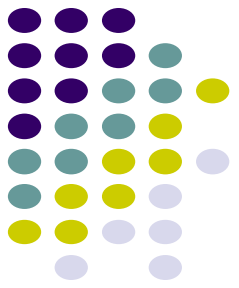
- **la pénicilline V :**

- est administrable per os,
- sa biodisponibilité est de 50% environ, sa diffusion est moins bonne que celle de la pénicilline G,
- posologie : 1 million d'unités toutes les 8 heures, PO, ORACILLINE*.

- **l'Extencilline* (pénicilline retard, benzathine pénicilline G) :**

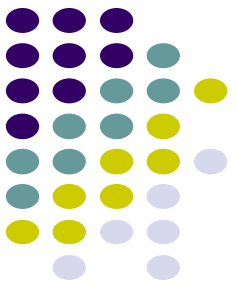
- s'injecte par voie intramusculaire, sa demi-vie est longue, elle diffuse correctement même dans le LCR, taux sériques efficaces pendant 2 à 3 semaines,
- posologie : 1,2 à 2,4 millions d'unités, IM, 1 fois par semaine.

PENICILLINES G et V (« naturelles »)



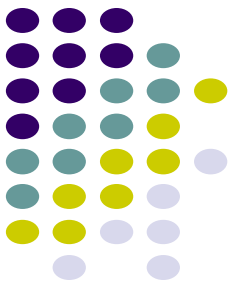
- **Spectre d'action** : ces pénicillines ont une activité similaire,
- **Contre les cocci à Gram positif** :
 - les pénicillines naturelles ont intrinsèquement une activité supérieure aux autres bêta-lactamines contre les ***staphylocoques***... **en l'absence de mécanisme de résistance acquis (> 90% des souches de *S. aureus* actuellement y sont R...)**,
 - elles sont très actives contre les ***streptocoques***, actives contre les ***pneumocoques*** (mais > 45% des souches sont PSDP, donc non indiquée dans le traitement des méningites et OMA),
 - les ***entérocoques*** y sont moins sensibles que les autres streptocoques,
 - **Indications** : endocardites à streptocoques et à SAMS non sécréteur de pénicillinase (pénicilline G IVSE), angines streptococciques (Oracilline*, 10 jours), dermo-hypodermite à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (péni-G IVSE), prophylaxie des rechutes du RAA et de l'érysipèle récidivant (Extencilline*, 1 injection toutes les 3 à 4 semaines), prophylaxie des pneumococcémies chez le drépanocytaire ou le sujet splénectomisé ou asplénique ou sous éculizumab (Oracilline*).

PENICILLINES G et V (« naturelles »)



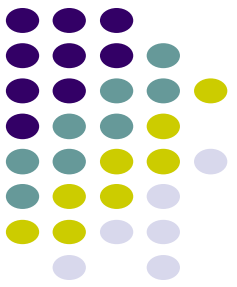
- Contre les autres aérobies à Gram positif :
 - indiquées contre *Corynebacterium diphtheriae*, en association avec le sérum antitoxinique,
 - actives sur certains germes responsables de maladies d'inoculation à Gram positif : charbon (*Bacillus anthracis*), rouget du porc (*Erysipelothrix rhusopathiae*), *Streptobacillus moniliformis* ; et à Gram négatif : pasteurellose (*Pasteurella multocida*),
- Contre les aérobies à Gram négatif :
 - elles sont théoriquement actives contre les *Neisseriaceae*,
- Contre les anaérobies :
 - seules les espèces *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile* ont une résistance naturelle,
 - les autres espèces d'anaérobies sont naturellement sensibles et les pénicillines naturelles sont indiquées dans le traitement du **tétanos**, de l'**angine de Vincent**, de la **gangrène gazeuse**, des septicémies à *C. perfringens*, de l'**actinomyose**,
- Contre les spirochètes :
 - activité contre *Borrelia spp.* , *Leptospira spp.* et *Treponema pallidum*,
 - Pénicilline G IVSE dans les formes neurologique ou ophtalmologique de la **sypphilis**.

PENICILLINES ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES (GROUPE « M »)



- **la Méticilline** :
 - chef de file des pénicillines du groupe M,
 - résiste à l'hydrolyse induite par la pénicillinase de staphylocoque,
 - administrable uniquement par voie intraveineuse,
 - toxicité rénale,
 - retirée du marché,
- **l'Oxacilline (Bristopen*)** : 1 à 1,5 g x 6/j IV
- **la Cloxacilline (Orbénine*)**
 - mauvaise biodisponibilité orale +++ (30% pour le Bristopen* retrait d'AMM - 60% pour l'Orbénine*), à administrer à distance des repas,
 - très forte fixation protéique,
 - toxicité hépatique à forte dose, ne pas dépasser 9 g/j,
 - spectre très étroit sur *S. aureus* méti-S sécréteur de pénicillinase +++
 - moins actives que la pénicilline G et que les pénicillines A sur les rares *S. aureus* sauvages et sur les streptocoques, dont les pneumocoques,
 - les entérocoques y sont résistants.

PENICILLINES ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES (GROUPE « M »)



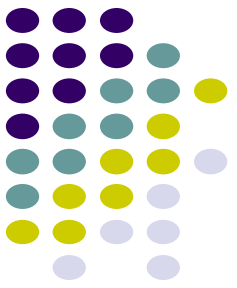
- Pharmacocinétique :

- Mauvaise absorption digestive : à prendre à jeun,
- Faible diffusion dans le LCR, la prostate, l'os,
- Par voie orale, le temps de contact à C > CMI est de 10-15% pour *S. aureus* et de 30% pour *Streptococcus pyogenes*, donc très insuffisant pour une utilisation dans les infections graves +++

- Indications thérapeutiques :

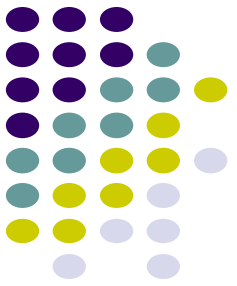
- Infections graves à SAMS (endocardites, bactériémies, arthrites, staphylococcies malignes de la face) = **voie IV** +++,
- Infections cutanées non compliquées à SAMS (impétigo, furoncle) = voie PO ???

AMINOPENICILLINES



- **Spectre** : c'est celui de la pénicilline G mais avec
 - une activité plus forte que la pénicilline G sur les streptocoques dont les pneumocoques et sur ***Enterococcus faecalis***,
 - une meilleure activité que l'oxacilline sur les **rare**s souches de ***S. aureus sauvages***,
 - un élargissement de l'activité aux **entérobactéries du groupe I** (absence de sécrétion naturelle de pénicillinase : *E. coli*, *Salmonella spp.* , *Shigella spp.* , *Proteus mirabilis*) et sur les souches d'***Haemophilus influenzae*** non sécrétrices de pénicillinase,
 - une meilleure pharmacocinétique vis-à-vis des **Neisseriaceae**,
 - une activité contre ***Listeria monocytogenes*** et contre ***Bartonella spp.***
- **l'Amoxicilline** (Clamoxyl*) a une biodisponibilité orale de 90%
 - bonne diffusion, y compris dans le LCR (fortes doses),
 - élimination rénale,
 - posologie : 1 à 2 grammes x 3/jour PO, 3 à 12 grammes par jour en injections IV fractionnées.

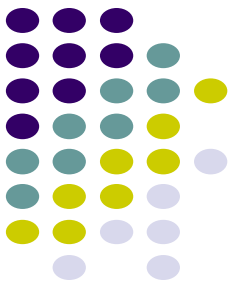
AMINOPENICILLINES



- **Indications :**

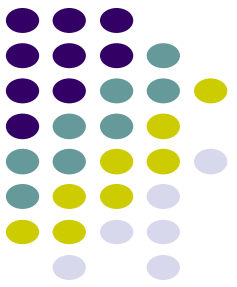
- Infections streptococciques : endocardites, angines, érysipèles, bactériémies...
- Infections à *Enterococcus faecalis* et à certains *E. faecium*,
- Pneumonies à *S. pneumoniae* et méningites à *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline,
- Infections à *Listeria monocytogenes*,
- Méningites à *N. meningitidis* sensibles à la pénicilline,
- Maladie de Lyme à la phase primaire,
- Pasteurellose,
- ...

CARBOXYPENICILLINES



- la Ticarcilline (Ticarpen*) :

- élargissement du spectre des aminopénicillines aux espèces sécrétrices d'une céphalosporinase chromosomique : ***Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entérobactéries du groupe III (*Serratia spp.* , *Enterobacter spp.* , *Citrobacter freundii*, *Morganella morgani*)**,
- mais moindre activité que les aminopénicillines sur les cocci à Gram positif, notamment les entérocoques,
- n'est utilisable que par voie intra-veineuse,
- posologie : 5 grammes x 3/jour, IV,
- élimination urinaire,
- apport sodé important avec risque d'hypokaliémie et d'alcalose métabolique.



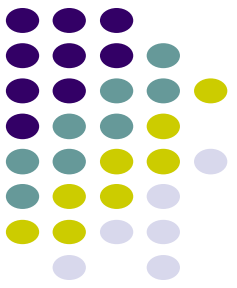
UREIDOPENICILLINES

- la Pipéracilline :
 - a une meilleure activité que la Ticarcilline sur les bacilles à Gram négatif non sécréteurs de pénicillinase,
 - récupère l'activité de l'amoxicilline sur *Enterococcus faecalis* et les streptocoques,
 - possède une bonne activité sur les **anaérobies**, y compris *Bacteroides fragilis*,

 - pharmacocinétique non linéaire,
 - posologie : 4 grammes x 3 ou 4/jour, IV,

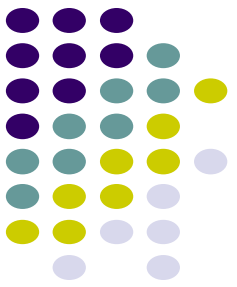
 - élimination essentiellement urinaire, mais de manière non négligeable par voie biliaire,
 - bonne diffusion.

TEMOCILLINE



- Dérivé de la ticarcilline
- Grande stabilité vis-à-vis des BLSE, AmpC, +/- KPC, mais hydrolysée par les métallo-enzymes de type NDM-1
- Spectre étroit : entérobactéries, Haemophilus, Neisseria, Pasteurella
- Inactivité contre G+, Pseudomonas, Acinetobacter, Sténotrophomonas, anaérobies
- Faible impact écologique sur le microbiote intestinal +++
- Alternative aux carbapénèmes dans les infections documentées à BGN BLSE
- Posologie : 4g / J IVSE (ou 2 g x 2/j), et 6 g/j pour les patients sévères ou de réanimation

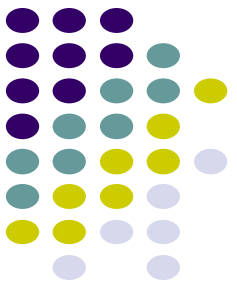
INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES



- **Acide Clavulanique**
 - + amoxicilline (Augmentin*)
 - + ticarcilline (Claventin*)
- **Tazobactam**
 - + pipéracilline (Tazocilline*)
- **Sulbactam** (Betamaze*)

- Faible activité antibactérienne intrinsèque,
- Restauration de l'activité de la pénicilline associée :
 - actifs sur la pénicillinase de *S. aureus*,
 - actifs sur les pénicillinases plasmidiques de *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*,
 - actifs sur les pénicillinases des entérobactéries du groupe I (*E. coli*) et II (*K. pneumoniae*),
 - actifs sur les bêta-lactamases de *B. fragilis*,
 - actifs sur les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE),
 - inactifs sur les céphalosporinases chromosomiques des entérobactéries du groupe III (*Enterobacter spp.*) et de *P. aeruginosa*, et l'acide clavulanique est inducteur de céphalosporinases.

INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES



- **l'Augmentin*** :

- PO / IV,
- Spectre large : cocci à Gram positif (sauf SARM), *H. influenzae*, certaines entérobactéries du groupe I et II, les anaérobies dont *B. fragilis*,
- Risque de diarrhées et de colites à *C. difficile*,
- Indications : infections respiratoires basses et ORL, infections cutanées et des parties molles, morsures humaines ou animales, infections du pied diabétique, certaines infections urinaires (pas en empirique), infections stomatologiques, infections gynécologiques hautes

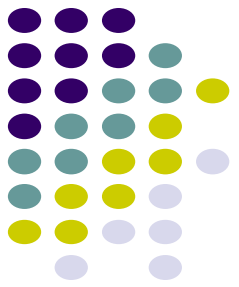
- **le Claventin*** :

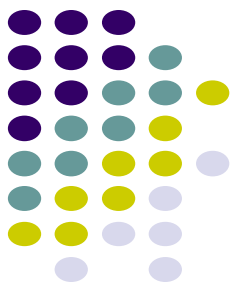
- IV,
- potentiellement actif sur *Stenotrophomonas maltophilia*,

- **la Tazocilline*** :

- IV, 4 grammes x 3 à 4 / jour,
- Indications : neutropénies fébriles, infections intra-abdominales, infections pluri-microbiennes.

NOUVEAUX INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES

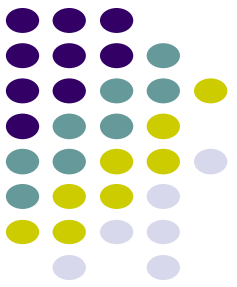




Un spectre d'action sur les carbapénémases en faveur de l'avibactam

| Enzymes | Class | Substrates | Inhibited by | |
|------------------------------|-------|---|---------------------|-----------|
| | | | Tazobactam | Avibactam |
| TEM-1, TEM-2, SHV-1 | A | Penicillins, early cephalosporins | Yes | Yes |
| TEM-3, SHV-2 CTX-M-14 | A | Extended-spectrum cephalosporins, monobactams | Yes | Yes |
| KPC-2, KPC-3 | A | Broad spectrum including carbapenems | No | Yes |
| IMP-1, NDM-1, VIM-1 | B | Broad spectrum including carbapenems, but not monobactams | No | No |
| <i>Escherichia coli</i> AmpC | C | Cephalosporins | High concentrations | Yes |
| OXA-48 | D | Carbapenems | No | Yes |

Van Duin D, Bonomo RA. CID. 2016

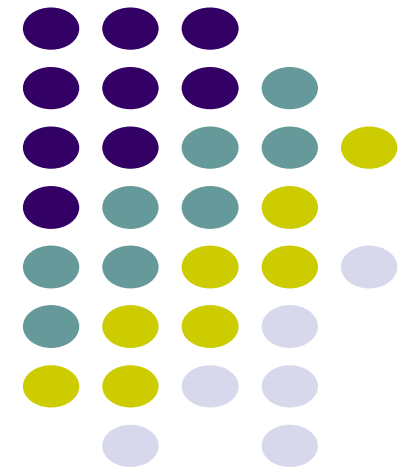


EFFETS SECONDAIRES

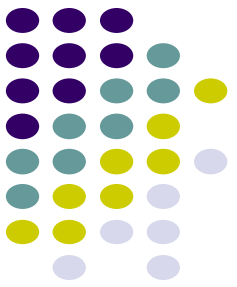
- « Allergie »
 - du simple rash, à l'œdème de Quincke et au choc anaphylactique,
 - parfois retardée,
 - 10% de réactions croisées avec les céphalosporines,
 - Rash morbilloforme à l'amoxicilline en cas de MNI,
- Néphropathie interstitielle immuno-allergique,
- Cytolyse hépatique,
- Diarrhée, candidose, colite à *Clostridium difficile*,
- Encéphalopathie avec risque de convulsions (risque majoré si insuffisance rénale, posologie élevée, pathologie cérébrale sous-jacente),
- Cytopénies,
- Apport de sodium (pénicilline G IV).

MONOBACTAMES

Dr. Jérôme PACANOWSKI
*Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Saint-Antoine,
GHU Paris-Est.*



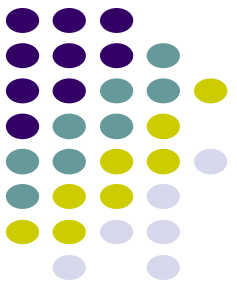
AZTREONAM



- **Spectre sélectif +++**
 - inactif sur les bactéries à Gram positif,
 - inactif sur les bactéries anaérobies,
 - bonne activité (comparable à celle des C3G) contre les bactéries à Gram négatif aérobies notamment les entérobactéries,
 - stable à l'activité des pénicillinases (comme les C3G et C4G),
 - touché par l'activité des BLSE (*Klebsiella pneumoniae*) et celle des céphalosporinases hyperproduites (*Enterobacter spp.*),
 - activité contre les souches sauvages de *Pseudomonas aeruginosa*, et contre les souches non productrices de céphalosporinases à haut niveau, action synergique avec l'amikacine,
 - résistance de *Acinetobacter spp*,
 - **En association avec l'avibactam : activité contre les métalloenzymes de type NDM-1**

- **Absence d'allergie croisée avec les autres bêta-lactamines**

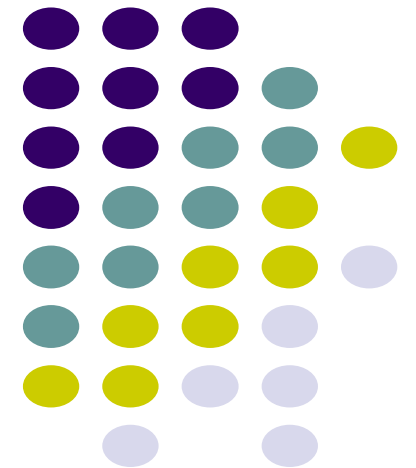
AZTREONAM

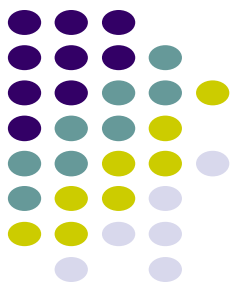


- l'Azactam* :
 - bonne diffusion, notamment dans les urines et le parenchyme rénal et prostatique,
 - posologie = 1 à 2 grammes x 3 à 4 / jour, IV,
 - indications =
 - infections à bactéries à Gram négatif sensibles, en cas d'allergie vraie aux bêta-lactamines,
 - infections urinaires à BGN,
 - En association à l'avibactam, infections à germes porteurs d'une carbapénémase de type NDM-1

CEPHALOSPORINES

Dr. Jérôme PACANOWSKI
*Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Saint-Antoine,
GHU Paris-Est.*

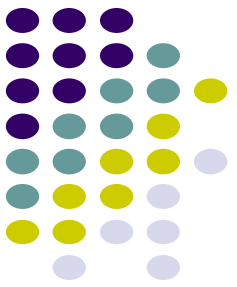




Génération et spectre

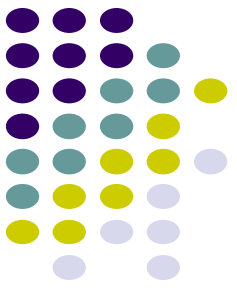
- C1G (céfazoline) : activité essentiellement anti-Gram +
- C2G (céphamandole) : activité anti-Gram + variable, activité anti-Gram –
- Céphamycines : activité anti-Gram – anaérobie (Bacteroides spp.) et contre les BLSE
- C3G IV (céfotaxime, cefriaxone, ceftazidime) et PO (céfixime) : activité essentiellement anti-Gram – mais diminution d'activité contre certains Gram – pour certains représentants de cette classe, maintien d'une activité anti Strepto et anti pneumococcique (sauf ceftazidime)
- C4G (céfépime) : spectre le plus large (action maintenue contre les CG+ et surtout sur les BGN Amp-C)
- C5G : Ceftaroline, céphalosporine anti-SARM
- Nouvelles associations : Ceftolozane + tazobactam, ceftazidime + avibactam

Activité anti-Gram +



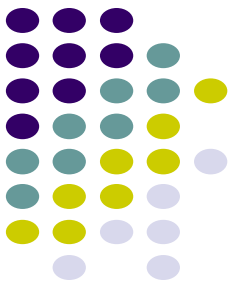
- **Contre les streptocoques :**
 - excellente activité contre les streptocoques et les pneumocoques, y compris PSDP, de la ceftriaxone, du cefotaxime, du céfépime et de la ceftaroline
 - en revanche, la ceftazidime a une activité très modeste contre les streptocoques viridans et les PSDP, et le ceftolozane doit être testé contre les *S. anginosus/constellatus/salivarius*
 - les entérocoques sont résistants aux céphalosporines (y compris ceftaroline), sauf *E. faecalis* contre lequel le ceftobiprole peut avoir une activité, mais il existe une synergie entre amoxicilline et ceftriaxone contre *E. faecalis*
- **Contre les staphylocoques :**
 - l'activité de la céfazoline et du céphamandole contre SAMS est supérieure à celle des C3G et des C4G,
 - la ceftazidime a une faible activité du groupe contre SAMS, et le ceftolozane est inactif contre SAMS
 - les anciennes céphalosporines sont inactives contre SARM (sauf les associations de C3G IV avec la fosfomycine)
 - de nouvelles céphalosporines anti-SARM (ceftaroline) voient leurs indications clinique en cours de positionnement, notamment en association à la daptomycine

Activité anti-Gram -



- **Contre *Hemophilus spp.* et *Neisseria spp.* :**
 - la meilleure activité est obtenue par le céfotaxime et la ceftriaxone,
- **Contre les entérobactéries :**
 - l'activité des C3G et C4G est nettement plus forte que celle des C1G et C2G,
 - les C4G conservent leur activité vis-à-vis des souches d'entérobactéries du groupe 3 à céphalosporinase dérégulée
 - les C3G orales ont généralement le même spectre que celui des C3G IV mais leur administration entraîne des taux sériques et tissulaires très faibles, ce qui peut entraîner un échec d'éradication bactérienne in vivo malgré une sensibilité in vitro sur l'antibiogramme
- **Contre *Pseudomonas aeruginosa* :**
 - La ceftazidime est la seule C3G active contre *P. aeruginosa*, avec des CMI modales relativement élevées cependant (range : 2-8 mg/l). L'association à l'avibactam permet d'inhiber la céphalosporinase chromosomique AmpC.
 - les C4G ont une activité anti-*Pseudomonas aeruginosa*, mais inférieure à celle de la ceftazidime
 - La ceftaroline a une activité, mais avec des CMI modales assez élevée (CMI_{50/90} = 4-16 mg/l)
 - Le ceftolozane, analogue structural de la ceftazidime, est un excellent anti *Pseudomonas aeruginosa*, et surpasse la plupart des mécanismes de R (Amp C, perte de la porine D, uprégulation des pompes d'efflux)

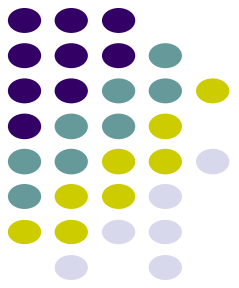
Activité diverse



- **Contre les anaérobies :**
 - activité vis-à-vis des streptocoques anaérobies sensibles à la pénicilline tels *Peptostreptococcus*,
 - les céphamycines ont une activité anti-*Bacteroides fragilis*

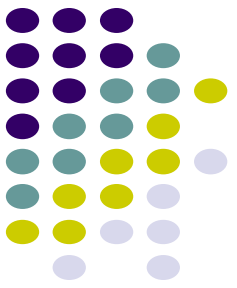
- **Contre les spirochètes :**
 - les C3G sont actives contre *Treponema pallidum* et *Borrelia burgdorferi*

Résistance naturelle



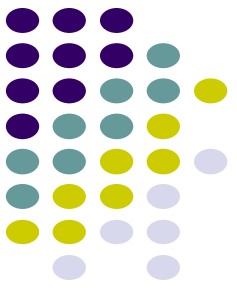
- *Listeria*
- *Entérocoque*
- SARM (sauf ceftaroline)
- intracellulaires

Utilisation clinique C1G C2G



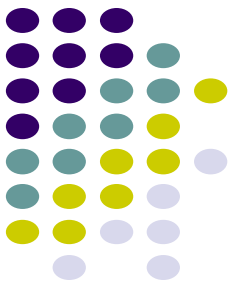
- **Modeste...**
 - Antibioprophylaxie en chirurgie pour les formes injectables,
 - Angines à SGA,
 - Exacerbations de BPCO (C2G),
 - Sinusites aiguës de l'adulte (C2G).
- **Le « renouveau » : cefazoline en alternative aux pénicillines M depuis la pénurie**
 - Avantage : maniabilité, moins de cristallurie, moins d'encéphalopathie
 - Inconvénient : spectre, impact sur le microbiote, diffusion dans le SNC ?
Impact clinique incertain de l'effet inoculum et en cas de présence de beta lactamase blaz

Utilisation clinique C3G orales



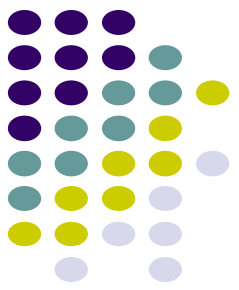
- À réserver aux infections peu sévères :
 - Biodisponibilité médiocre, de ce fait : extrême prudence dans l'interprétation des antibiogrammes (pas d'extrapolation systématique de la sensibilité d'une C3G IV), notamment dans le traitement des infections pneumococciques
 - Elimination urinaire
 - Céfixime : cystites et en relais d'une forme injectable dans les pyélonéphrites
 - Angines récidivantes, exacerbations de BPCO

Utilisation clinique C3G et C4G IV



- **Pharmacocinétique intéressante :**
 - Bonne diffusion sérique, tissulaire, et dans le LCR à forte posologie
 - Élimination urinaire sauf pour la ceftriaxone
 - Demi-vie élevée de la ceftriaxone
- **Céfotaxime et Ceftriaxone**
 - Généralement actives contre les entérobactéries communautaires, les streptocoques, pneumocoques et contre les SAMS
 - Inactives contre *P. aeruginosa*, SARM, *Acinetobacter spp* et contre les BLSE
 - Inconstamment sensibles contre les entérobactéries du groupe 3 (céphalosporinase déréprimée)
- **Ceftazidime**
 - Peu active contre les Gram + mais activité de choix contre *P. aeruginosa*
 - *Intérêt de l'association à l'avibactam* : excellente stabilité vis-à-vis de Amp C chromosomique de Pa et des entérobactéries, inhibition des TEM/SHV mais aussi des CTX-M, récupération de certaines carbapénémases (KPC, certaines OXA48, mais pas NDM)
- **C4G : spectre large**
 - Activité contre *P. aeruginosa*, mais moins constamment que la ceftazidime
 - Activité anti Gram + et anti Gram –
 - Surtout activité contre les entérobactéries sécrétrices de céphalosporinase
 - Inactives contre les BLSE
- **Ceftolozane + tazobactam : excellent anti *Pseudomonas aeruginosa***
- **Ceftaroline : spectre des C3G élargi aux SARM**

Utilisation clinique C3G et C4G IV



- Infections à Gram négatif
 - Infections urinaires
 - Méningites à Hemophilus et à méningocoque
 - Infections nosocomiales précoces (C3G) ou tardives (C4G, surtout si entérobactéries du groupe 3)
 - Typhoïde et salmonelloses (ceftriaxone)
 - Infections à *P. aeruginosa* (ceftazidime)
- Infections à Gram positif
 - Infections à PSDP, surtout en cas de localisation méningée ou d'otite moyenne
 - Pneumonies bactériennes
 - Purpura fébrile
 - En association avec la fosfomycine pour certaines infections à SARM (ostéite, méningite nosocomiale)
 - Neutropénie fébrile
 - En relais dans le traitement des endocardites à streptocoque
- Autres
 - Maladie de Lyme secondaire et tertiaire
 - Infections à gonocoque, syphilis