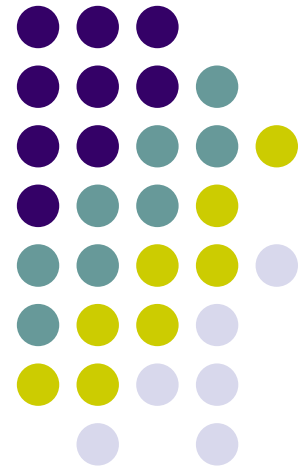
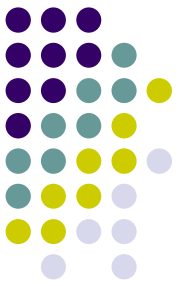


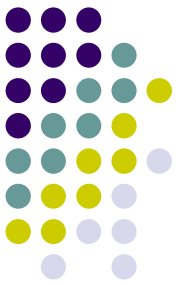
PENICILLINES

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



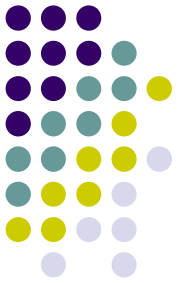


- Mécanismes d'action
- Mécanismes de résistance
- Pénicillines et bactéries d'intérêt médical
- Molécules disponibles : classification, spectre d'activité, utilisation clinique



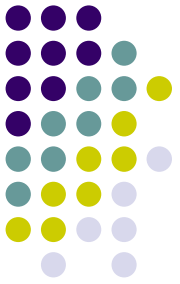
MECANISMES D'ACTION

HISTORIQUE



- 1928, découverte par Fleming de l'effet inhibiteur de la moisissure *Penicillium* sur une colonie de *Staphylococcus aureus*,
- 1940 : purification de la pénicilline,
- 1941 : guérison d'une septicémie à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus sp.* chez un policeman britannique par la pénicilline,
- production de masse par l'US Army pendant la guerre,
- 1959, isolement du noyau de base : l'acide 6-amino-pénicillanique, permettant la synthèse de pénicillines semi-synthétiques :
 - méticilline (1960), active sur les souches de *S. aureus* sécrétrices de pénicillinase (problème majeur au début des années 1960),
 - ampicilline (1963), active sur certaines bactéries à Gram négatif,
 - carbénicilline (1970), active sur certaines souches de *P. aeruginosa*,
 - pipéracilline (1981),
 - commercialisation d'associations avec des inhibiteurs de bêta-lactamases : amoxicilline-acide clavulanique (1984), pipéracilline-tazobactam (1993).

MECANISME D'ACTION



- les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine sont des antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne,
- **les bêta-lactamines bloquent la synthèse du peptidoglycane**, polymère majeur de la paroi des bactéries,
- le peptidoglycane confère à la bactérie sa forme et sa rigidité ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra-cytoplasmique,
- la connaissance de la structure de la paroi bactérienne permet d'élucider :
 - le mécanisme d'action des bêta-lactamines,
 - les mécanismes de résistance des bactéries à ces antibiotiques.

STRUCTURE DU PEPTIDOGLYCANE



- polymère de chaînes linéaires polyosidiques,
- alternance de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique,
- addition sur NAM d'une courte chaîne peptidique, le pentapeptide,
- motif de base = **disaccharide pentapeptide** (NAG-NAM-pentapeptide),
- création de lésions osidiques et assemblage des chaînes glycaniques par les **glycosyltransférases**,
- création de lésions peptidiques entre le 3^{ème} résidu d'un pentapeptide et le 4^{ème} résidu d'un autre pentapeptide (D-Ala), soit directement, soit par un pont interpeptidique (notamment chez les cocci à Gram positif), par les **transpeptidases**,
- les transpeptidases doivent au préalable cliver la liaison D-Ala-D-Ala en position 4-5,
- les **carboxypeptidases** clivent ces mêmes liaisons D-Ala-D-Ala en 4-5, régulant ainsi l'activité des transpeptidases,
- **les bêta-lactamines inhibent les transpeptidases et les carboxypeptidases.**

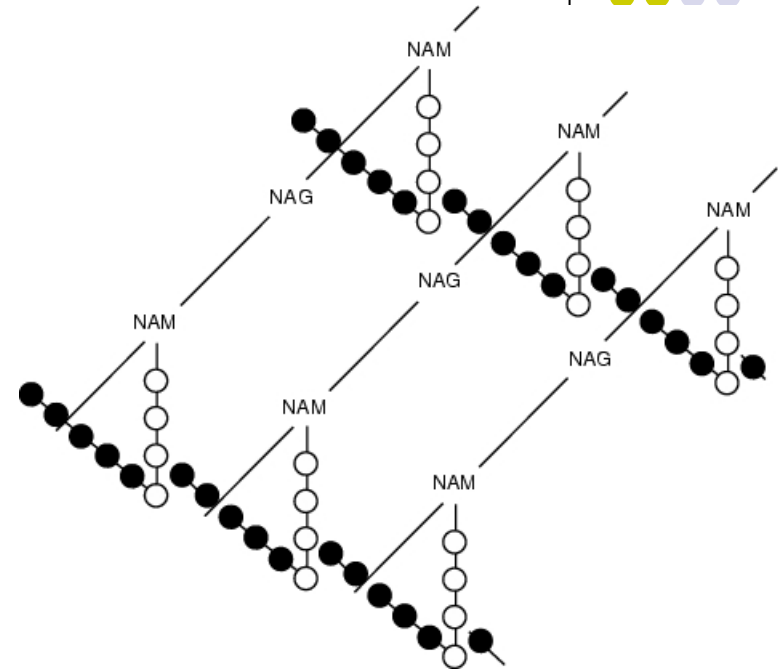


Figure extraite de « Bêta-lactamines », J.-D. CAVALLLO et al. EMC 2004.

- les **autolysines** clivent les liaisons osidiques et les liaisons peptidiques, permettant le réarrangement et la finition du peptidoglycane.

PAROI DES BACTERIES

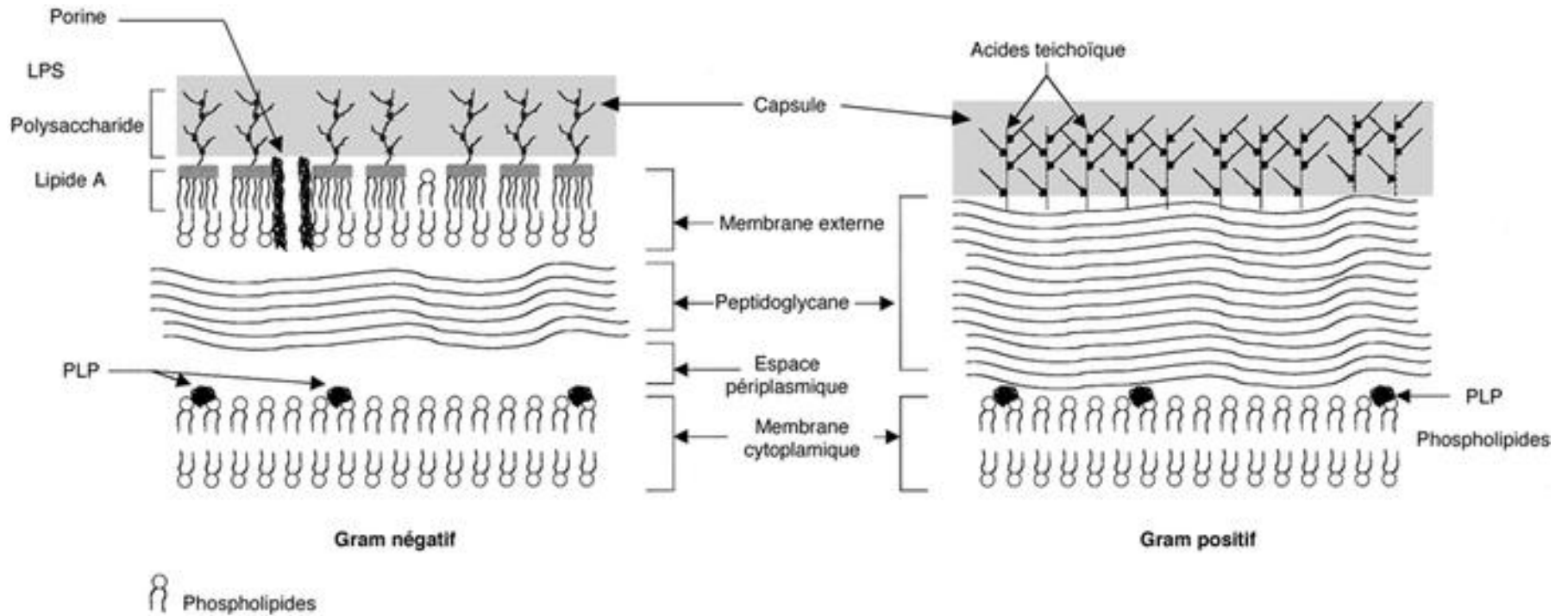
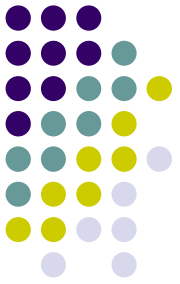
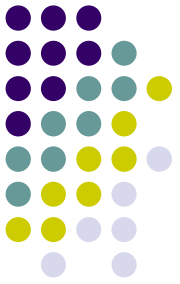


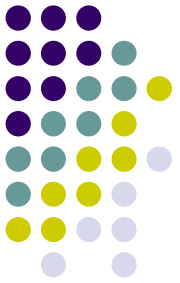
Figure extraite de « Bêta-lactamines », J.-D. CAVALLO et al. EMC 2004.

BACTERIES A GRAM POSITIF



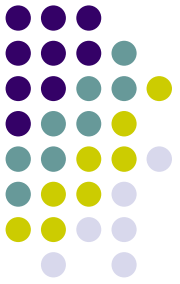
- la membrane cytoplasmique est l'élément interne de la paroi des bactéries à Gram positif,
- la paroi est située juste au dessus,
- elle est épaisse chez les bactéries à Gram positif,
- elle est constituée :
 - d'un **peptidoglycane** très épais et très réticulé,
 - et d'**acides teichoïques**, polyosides de glycérol ou de ribitol, fixés sur NAM, régulant le métabolisme magnésien des bactéries à Gram positif et inhibant l'action des autolysines,
- elle est assez poreuse aux antibiotiques de petite taille telles que les bêta-lactamines, sauf pour *E. faecalis* dont la paroi est riche en lipides,
- la capsule externe, polysaccharidique, facultative, est un facteur de virulence.

BACTERIES A GRAM NEGATIF



- leur structure est plus complexe que celle des bactéries à Gram positif, en raison de l'existence spécifique d'une membrane externe,
- la **membrane externe** représente une barrière de perméabilité protectrice à de nombreux antibiotiques et ralentit la pénétration de ceux qui sont diffusibles, tels les bêta-lactamines,
- elle est constituée d'une double couche phospholipidique hydrophobe au sein de laquelle sont enchâssés :
 - les **lipopolysaccharides** (LPS), composés d'un lipide A hydrophobe impliqué dans la genèse du choc septique à BGN lors de la lyse bactérienne (endotoxine), et de chaînes polysaccharidiques portant la spécificité antigénique (Ag O) de la bactérie,
 - et des protéines, parmi lesquelles les **porines**, transporteurs de nutriments et d'éléments hydrophiles tels que certains antibiotiques, dont les bêta-lactamines,
- l'**espace périplasmique** est situé entre la membrane externe et la membrane cytoplasmique, il contient :
 - une fine couche de **peptidoglycane**,
 - des **toxines** bactériennes,
 - des enzymes dont les **bêta-lactamases**.

PROTEINES DE LIAISON A LA PENICILLINE



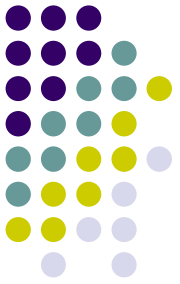
- elles sont ancrées dans la membrane cytoplasmique par leur extrémité carboxylique,
- elles émergent sur la face externe de cette membrane dans l'espace périplasmique par leur extrémité NH₂ porteuse du site actif enzymatique,

- ce sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, à savoir les *transpeptidases* et les *carboxypeptidases*,

- les bêta-lactamines vont se lier de manière covalente avec les transpeptidases et les carboxypeptidases, rendant ainsi inactives ces enzymes, ce qui aboutit à l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane,

- la rupture de l'équilibre dynamique entre construction du peptidoglycane et son réarrangement par les autolysines va se faire en faveur des autolysines et est alors délétère pour la bactérie (bactéricidie).

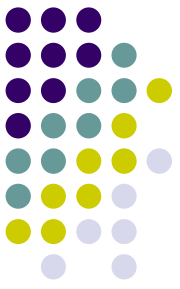
PENETRATION DES BETA-LACTAMINES



1. Facile chez les bactéries à Gram positif dont le peptidoglycane est relativement perméable aux bêta-lactamines (sauf celui de *E. faecalis*),
2. Chez les bactéries à Gram négatif :
 - passage marginal par voie lipophile,
 - les porines sont le moyen de passage préférentiel des bêta-lactamines hydrophiles de taille modérée ou faible :
 - la membrane imprime un certain degré de ralentissement du passage passif des bêta-lactamines,
 - la vitesse de diffusion varie avec la taille des molécules, leur hydrophilie relative et leur charge électrique,
 - existence de pompes d'efflux (carbénicilline et système MexAB/OprM de *Pseudomonas aeruginosa*).

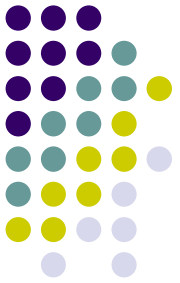
Chez les bactéries à Gram négatif, ces propriétés de perméabilité vont contribuer à définir le phénotype naturel de résistance propre à chaque espèce bactérienne.

COMPORTEMENT VIS-A-VIS DES BÉTALACTAMASES DE L'ESPACE PÉRIPLASMIQUE



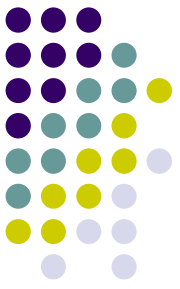
- présence d'enzymes hydrolysant les bêta-lactamines dans l'espace périplasmique,
- la résistance d'une bactérie à une bêta-lactamine survient lorsque la concentration de l'antibiotique dans l'espace périplasmique est inférieure à celle requise pour assurer la liaison aux PLP,
- l'activité d'un antibiotique peut être prédite par le rapport entre sa vitesse de pénétration et sa résistance aux bêta-lactamases périplasmiques :
 - si l'antibiotique est hydrolysable, il sera actif si sa vitesse de pénétration est supérieure à celle de l'hydrolyse par l'enzyme, mais il sera inactif si sa vitesse de pénétration est inférieure à celle de l'hydrolyse, (exemple : amoxicilline)
 - si l'antibiotique est stable aux bêta-lactamases, il sera actif même s'il diffuse mal, (exemple : pipéracilline, C3G),
 - si l'antibiotique présente une bonne pénétration et une grande stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases, l'effet est cumulatif (exemple : céfépime, imipénème).

MULTIPLICITE DES PLP



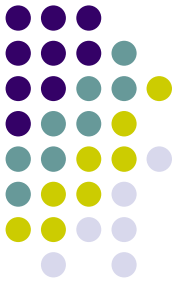
- les PLP sont les enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (transpeptidases et carboxypeptidases),
- l'inhibition de ces enzymes par leur liaison covalente avec les bêta-lactamines va se traduire par un **arrêt de la synthèse du peptidoglycane** et de la croissance bactérienne,
- en règle générale, les bêta-lactamines n'ont pas ou très peu d'affinité pour les PLP de bas poids moléculaire à activité carboxypeptidase,
- le nombre des PLP varie selon les espèces bactériennes,
- elles sont désignées par ordre décroissant de poids moléculaire,
- l'effet d'une bêta-lactamine sur une bactérie dépend de l'affinité qu'elle a vis-à-vis des différentes PLP,
- à des concentrations faibles, chaque bêta-lactamine a une affinité préférentielle différente vis-à-vis de chacune des PLP, l'affinité est maximale vis-à-vis de sa cible essentielle,
- à des concentrations plus élevées, d'autres PLP moins affines vont être inhibées.

CONSEQUENCES DE LA FIXATION

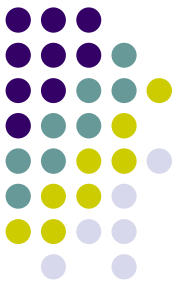


- L'inhibition des PLP essentielles entraîne un arrêt de croissance (= **effet bactériostatique**). Trois effets morphologiques différents peuvent être observés selon les fixations préférentielles d'une bêta-lactamine sur la PLP :
 - filamentation, (exemple : fixation préférentielle de l'ampicilline sur la PLP3 de *E. coli*, avec augmentation de l'inoculum bactérien avant que la lyse ne survienne ou bien avant refragmentation en bactéries viables si le temps d'exposition à une concentration suffisante d'antibiotique n'est pas atteint),
 - formation de sphéroplastes suivie d'une lyse bactérienne, (exemple : fixation préférentielle de l'amoxicilline sur les PLP1a et 1b de *E. coli*, ce qui explique que chez *E. coli*, l'amoxicilline est plus rapidement et plus fortement bactéricide),
 - formation d'éléments ovoïdes,
 - différents jeux de PLP peuvent être inhibés simultanément.
- **Effet bactéricide** :
 - mise en jeu du système des autolysines, qui dégradent le peptidoglycane des bactéries en phase de croissance, (**les bêta-lactamines ne sont pas bactéricides sur les bactéries en phase stationnaire**),
 - les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides (rapport CMB/CMI ~ 1), à vitesse de bactéricidie lente, dite temps-dépendante,
 - les cocci à Gram positif déficitaires en autolysines sont dits tolérants (rapport CMB/CMI >32).

EN RESUME

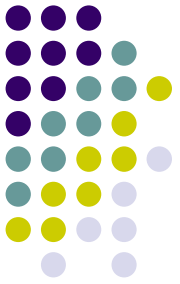


- Le peptidoglycane est en perpétuel remaniement :
 - il résulte d'un équilibre dynamique fragile entre activité de synthèse (PLP) et d'hydrolyse à bas niveau (autolysines),
 - toute rupture de cet équilibre, par inhibition des PLP (bêta-lactamines), puis activation des autolysines, est péjorative (mort) pour la bactérie.
- Les différences importantes d'activité des nombreuses bêta-lactamines sont expliquées par :
 - la variabilité de leur vitesse de pénétration,
 - la variabilité de leur stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases périplasmiques,
 - leur affinité variable vis-à-vis des différentes PLP.



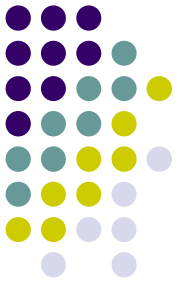
MECANISMES DE RESISTANCE

GENERALITES (1)



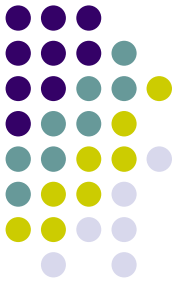
- La **résistance naturelle** d'une espèce ou d'un genre est une caractéristique intrinsèque propre, appartenant à l'ensemble des souches de cette espèce, dont le support est **chromosomique**, **transmissible verticalement** à la descendance.
- Elle détermine le **phénotype sauvage** d'une espèce vis-à-vis d'un antibiotique :
 - les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes aux glycopeptides par imperméabilité,
 - *Klebsiella pneumoniae* est naturellement résistante à l'amoxicilline par sécrétion d'une pénicillinase,
 - les entérobactéries du groupe III sont naturellement résistantes à l'amoxicilline par sécrétion d'une céphalosporinase,
 - les staphylocoques sont naturellement résistants à l'aztréonam par absence de cible.

GENERALITES (2)



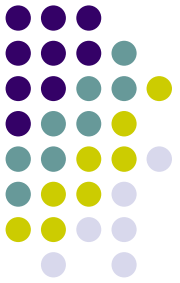
- La **résistance acquise** ne concerne qu'une proportion de souches d'une espèce ou d'un genre,
- elle est variable dans le temps,
- elle résulte de l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance qui déterminent un phénotype différent du phénotype sauvage caractérisant les souches n'ayant pas acquis ce mécanisme,
- l'acquisition de mécanismes de résistances supplémentaires s'effectue :
 - par **mutation ponctuelle** sur le chromosome bactérien (par exemple, mutation sur les gènes codant les PLP de pneumocoque ou de *Enterococcus faecium*, mutation aboutissant à l'hyperproduction irréversible d'une céphalosporinase constitutive de l'espèce chez *Enterobacter aerogenes*),
 - par **échange de matériel génétique** d'une bactérie à une autre, chromosomique ou porté par un plasmide ou un transposon,
- elle peut être **transmissible horizontalement** d'une bactérie à une autre, de la même espèce ou d'espèces différentes,
- l'administration de l'antibiotique touché par ce mécanisme va permettre de sélectionner au sein d'un inoculum bactérien les bactéries résistantes : c'est la **pression de sélection**.

GENERALITES (3)



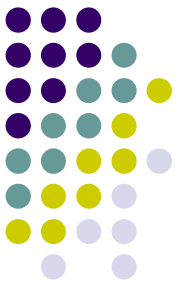
- Trois catégories de mécanismes expliquent la résistance des bactéries aux antibiotiques :
 - 1/ diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible par diminution de la perméabilité ou par apparition de systèmes d'efflux,
 - 2/ modification de la cible de l'antibiotique,
 - 3/ inactivation enzymatique de l'antibiotique.

MODIFICATION DES PLP NORMALES



- Chez ***S. pneumoniae*** :
 - PLP1a, 2b, 2x : cibles majeures des pénicillines, PLP1a, 2x : cibles majeures des C3G,
 - mutations ponctuelles,
 - et/ou acquisition de **gènes mosaïques** par recombinaison génétique par transfert horizontal inter-espèces à partir de gènes de PLP de streptocoques voisins de la sphère ORL (transformation),
 - obtention de variants de PLP moins affines pour les bêta-lactamines cibles,
 - la diminution de sensibilité observée vis-à-vis de la pénicilline G est croisée avec toutes les bêta-lactamines, mais avec un niveau d'expression variable,
 - les souches ayant des mutations sur les gènes codant les PLP1a et 2x ont une forte élévation de la CMI des C3G mais peuvent conserver leur sensibilité à la pénicilline G ou à l'amoxicilline si la PLP2b est intacte.
- Chez ***Neisseria meningitidis*** et ***Neisseria gonorrhoeae*** :
 - espèces compétentes pour l'échange de gènes par transformation avec les *Neisseria* saprophytes de la flore oropharyngée,
 - expansion de souches de méningocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines,
- Chez ***Haemophilus influenzae*** :
 - résistance non enzymatique, de bas niveau, croisé entre toutes les bêta-lactamines,
 - en expansion en France.

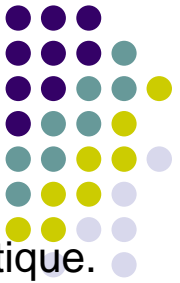
UTILISATION DE PLP ALTERNATIVES



- Chez *Staphylococcus aureus* :
 - résistance à la méticilline,
 - croisée avec toutes les autres bêta-lactamines,
 - également très répandue chez les staphylocoques à coagulase négative,
 - expansion clonale,
 - phénomène nosocomial, émergence récente en milieu communautaire,
 - **PLP2a** : faible affinité pour les bêta-lactamines, activité conservée de synthèse du peptidoglycane en présence de bêta-lactamines,
 - déterminisme chromosomique = gène *mecA*,
 - expression phénotypique de la résistance de manière homogène ou de manière hétérogène, rendant sa détection au laboratoire parfois difficile.

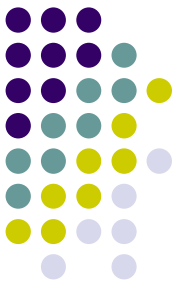
- Chez les entérocoques :
 - faible affinité naturelle des entérocoques aux bêta-lactamines,
 - production d'une **PLP5** de très faible affinité, en particulier aux céphalosporines, inactives contre les entérocoques, ainsi que l'oxacilline et que les monobactames,
 - chez *E. faecalis* : l'ampicilline a une relative affinité pour la PLP5, ce qui lui confère une activité, cependant moins importante que contre les autres streptocoques,
 - chez *E. faecium* : l'hyperproduction de PLP5 confère un niveau de résistance « modérée » à l'ampicilline (CMI entre 4 et 16 mg/l), la synergie avec la gentamicine est alors conservée, mais l'acquisition de mutations sur le site de liaison de cette PLP5 à la pénicilline entraîne un surcroît de diminution de l'affinité et un niveau de résistance « élevée » à l'ampicilline (CMI entre 16 et 256 mg/l).

BETA-LACTAMASES (1)



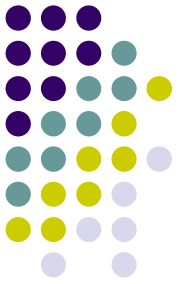
- Liaison covalente avec la bêta-lactamine cible, entraînant l'hydrolyse de l'antibiotique.
- Classifications selon :
 - des critères structuraux (séquence peptidique du site catalytique ou séquence nucléotidique du gène codant),
 - leur fonction (spectre d'activité par substrat, et profil d'inhibition par les inhibiteurs),
 - leur déterminisme génétique : chromosomique, plasmidique, transposon,
 - leur mode de production : constitutive ou inducible.
- Rôle de leur localisation dans l'expression de la résistance :
 - chez *S. aureus*, la pénicillinase est une exo-enzyme libérée dans le milieu extérieur et va exercer son activité avant que la pénicilline n'atteigne sa cible, donc
 - les bêta-lactamases libérées dans le milieu par certaines espèces commensales sont responsables de certains échecs de la pénicilline en cas d'infections pluri-microbiennes ou dans certaines angines à Streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A,
 - plus la quantité de bactérie est importante au site de l'infection, plus la quantité de pénicillinase est importante et moins la pénicilline est active : c'est *l'effet inoculum*.
 - chez les bacilles à Gram négatif : les bêta-lactamases sont concentrées dans l'espace périplasmique.

BETA-LACTAMASES (2)



- En pratique médicale clinique, on distingue :
 - les pénicillinases,
 - les bêta-lactamases à large spectre,
 - les bêta-lactamases TRI,
 - les bêta-lactamases à spectre élargi aux C3G et à l'aztréonam (BLSE),
 - les céphalosporinases résistantes à l'acide clavulanique (AmpC),
 - les carbapénèmases,
 - les métaloenzymes,
 - d'autres enzymes : céphalosporinases inhibées par l'acide clavulanique, enzymes indéterminées...

BETA-LACTAMASES (3)



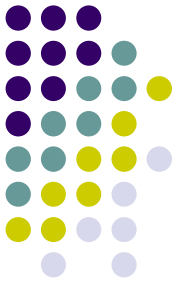
- **Les pénicillinases de staphylocoques :**
 - sont de déterminisme plasmidique,
 - sont inductibles et se sont développées très rapidement dès l'introduction de la pénicilline G,
 - sont retrouvées chez plus de 90% des isolats de *S. aureus*,
 - sont relarguées dans le milieu extérieur,
 - inactivent la pénicilline G, les aminopénicillines (amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline),
 - les pénicillines M (oxacilline), les céphalosporines (céphamandole, C3G) et les carbapénèmes (imipénème) ne sont pas hydrolysées,
 - les inhibiteurs de bêta-lactamases (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam) restaurent l'activité des pénicillines,
 - certaines souches sont hyperproductrices de pénicillinase et deviennent alors résistantes à l'oxacilline, ce sont les souches dites BORSA, la sensibilité est récupérée par l'ajout d'acide clavulanique.

BETA-LACTAMASES (4)



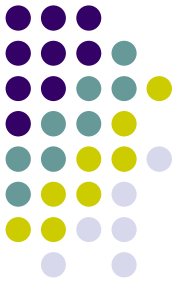
- Les bêta-lactamases à large spectre des entérobactéries :
 - elles inactivent les pénicillines, les C1G, et les C2G,
 - les céphamycines, les C3G, les C4G, les carbapénèmes, l'aztréonam ne sont pas hydrolysés,
 - l'association d'inhibiteurs de bêta-lactamases permet généralement la restauration de l'activité des pénicillines, selon l'enzyme et son niveau de sécrétion,
 - elles sont habituellement de déterminisme plasmidique : TEM de *E. coli* ou de *H. influenzae*,
 - elles peuvent être parfois de déterminisme chromosomique : SHV de *K. pneumoniae*,
 - ce sont un mécanisme de résistance acquis chez les entérobactéries du groupe I (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*),
 - elles sont en revanche constitutives chez les entérobactéries du groupe II (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter koseri*).

BETA-LACTAMASES (5)



- *Les bêta-lactamases TRI :*
 - dérivent des TEM de *E. coli* par mutation dans le site actif,
 - résistent aux inhibiteurs de bêta-lactamases,
 - d'où leur nom de TRI (TEM résistantes aux inhibiteurs),
 - ont été sélectionnées par l'utilisation extensive de l'association amoxicilline + acide clavulanique.

BETA-LACTAMASES (6)



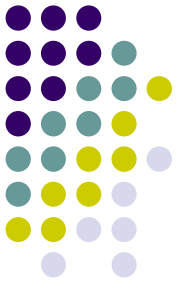
- **Les bêta-lactamases à spectre étendu : BLSE**

- les plus fréquentes dérivent par mutation des TEM et SHV,
- ont étendu leur spectre d'inactivation vers les C3G, les C4G et l'aztréonam,

- leur apparition est le résultat de l'utilisation extensive des C3G et de l'aztréonam,
- elles prédominent chez *K. pneumoniae*, parfois chez *E. aerogenes* et *E. coli*,
- elles sont portées par des plasmides, et disséminent donc facilement (intra- et inter-espèce),
- les plasmides véhiculent fréquemment des mécanismes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques,
- ce sont un véritable problème de santé publique (épidémies nosocomiales en réanimation, risque de transmission croisée),

- elles inactivent les pénicillines, les C1G, les C2G, mais aussi les C3G, les C4G et l'aztréonam,
- elles sont inactives sur les carbapénèmes et les céphamycines,
- l'acide clavulanique restaure partiellement l'activité des pénicillines et des céphalosporines (image en bouchon de champagne par synergie).

BETA-LACTAMASES (6)

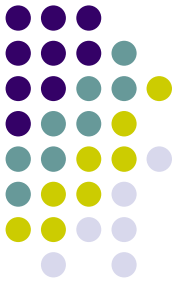


- Les BLSE CTX-M

- nouveau groupe de BLSE plasmidiques,
- dérivent de bêta-lactamases de bactéries du genre *Kluyvera* !

- elles prédominent chez ***E. coli* communautaires** ! (ECBU)
- elles disséminent partout dans le monde,
- en France : environ 1% des entérobactéries communautaires sont porteuses de BLSE CTX-M,
- elles risquent de devenir un véritable problème de santé publique (épidémies en milieu communautaire ?).

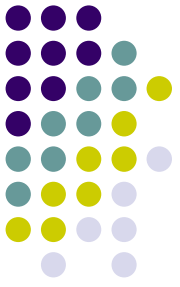
BETA-LACTAMASES (7)



• Les céphalosporinases :

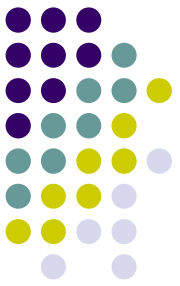
- elles s'expriment à très bas niveau chez *E. coli* et chez *Shigella spp.* , conférant une résistance aux C1G et une petite diminution du diamètre d'inhibition de l'amoxicilline,
- ce sont des enzymes chromosomiques et **inductibles** chez les entérobactéries du groupe III (*Enterobacter spp.* , *Serratia spp.* , *Providencia spp.* , *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Morganella spp*) et chez *Pseudomonas aeruginosa*,
- la synthèse de la céphalosporinase est augmentée en présence d'une bêta-lactamine inductrice, et disparaît à l'arrêt de l'exposition, c'est le **caractère inductible**,
- le phénotype va dépendre de la stabilité de la bêta-lactamine à l'action de la céphalosporinase, et de son caractère plus ou moins inducteur de l'enzyme,
- les carbapénèmes, la céfoxitine, les C3G et l'acide clavulanique sont de meilleurs inducteurs que les carboxy- et que les uréido-pénicillines,
- les C4G sont les produits les moins inducteurs,
- elles entraînent une résistance à l'amoxicilline, non récupérée par l'acide clavulanique, aux C1G et aux C2G,
- les carbapénèmes, fortement inducteurs mais très stables à l'hydrolyse, sont très actifs (sauf si diminution de perméabilité ajoutée),
- les produits « intermédiaires » en terme de stabilité et de pouvoir inducteur restent habituellement actifs : carboxy- et uréido-pénicillines, C3G, C4G, aztréonam.

BETA-LACTAMASES (8)



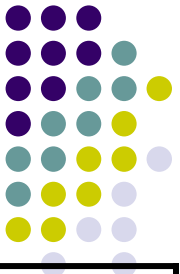
- Les céphalosporinases dérèprimées :

- sont sécrétées de manière constitutive et stable à très haut niveau par mutation dans les mécanismes de régulation transcriptionnelle,
- mécanisme de résistance transmissible à la descendance,
- elles confèrent un niveau élevé de résistance aux carboxy- et uréido-pénicillines, aux C3G et à l'aztréonam,
- seuls les carbapénèmes (et selon les espèces les C4G) sont épargnées,
- les mutants dérèprimés préexistent au sein de l'inoculum bactérien avec des fréquences variables (10^{-8} à 10^{-6}),
- toutes les bêta-lactamines sauf l'imipénème peuvent sélectionner de tels mutants,
- la sélection dépend de la nature de l'antibiotique, de sa concentration, de l'importance de l'inoculum et de l'espèce en cause,
- les C3G présentent un risque de sélection très élevé car elles tuent facilement les bactéries sauvages inductibles et font émerger les individus qui hyperproduisent la céphalosporinase à haut niveau,
- le risque est ainsi particulièrement important lors du traitement des pneumonies ou bactériémies à *Enterobacter spp.* par C3G.



PENICILLINES
et
BACTERIES
d'INTERET MEDICAL

STAPHYLOCOQUES



	Péni G	amoxicilline	Amoxiciline + ac. clav	oxacilline	ticarcilline	pipéracilline	cefotaxime	imipénème
Sauvage ⁽¹⁾	Sensibilité à l'ensemble des bêta-lactamines							
	CMI₅₀ = 0.01	CMI₅₀ = 0.03		CMI₅₀ = 0.1	CMI₅₀ = 1		CMI₅₀ = 1	
Pénicillinase (> 90%) ⁽²⁾	R	S	S	S	R	S	S	S
			CMI₅₀ = 0.03	CMI₅₀ = 0.1			CMI₅₀ = 2	
Méti-R (PLP2a)	Résistance à l'ensemble des bêta-lactamines							

(1) : la pénicilline G et l'amoxicilline sont les molécules les plus actives sur les **rare**s souches sauvages,

(2) : la combinaison amoxicilline + acide clavulanique est la plus active sur les souches sécrétrice de pénicillinase, mais cette association n'est pas recommandée dans les infections graves (diffusion de l'acide clavulanique ?).

STREPTOCOQUES



	Péni G	amoxicilline	oxacilline	pipéracilline ⁽¹⁾	cefotaxime	imipénème	
Streptocoques A, C, G	CMI₅₀ = 0.01	CMI₅₀ = 0.03	CMI ₅₀ = 0.06	CMI ₅₀ = 0.03	CMI₅₀ = 0.01	S	
Streptocoques viridans	CMI₅₀ = 0.1	CMI₅₀ = 0.1	CMI ₅₀ = 0.2	CMI ₅₀ = 0.2	CMI₅₀ = 0.03	S	
Pneumocoque Péni-S : CMI ≤ 0.06	CMI₅₀ = 0.01	CMI₅₀ = 0.01	CMI ₅₀ = 0.25	CMI ₅₀ = 0.01	CMI₅₀ = 0.01	CMI ₅₀ = 0.003	
PSDP : CMI > 0.06	CMI₅₀ = 0.5-4	CMI₅₀ = 0.03-4	R	CMI ₅₀ = 0.03-2	CMI₅₀ = 0.06-1	CMI ₅₀ = 0.01-0.5	
<i>Enterococcus faecalis</i>	CMI₅₀ = 4	CMI₅₀ = 2	R	CMI₅₀ = 2	R	CMI₅₀ = 2	
<i>E. faecium</i>, PLP5+⁽²⁾	R	CMI₅₀ = 4-16					
<i>E. faecium</i>, PLP5 mutée⁽³⁾		CMI₅₀ = 32-512					

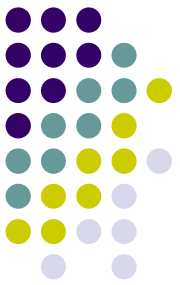
(1) : la ticarcilline est moins active que la pipéracilline sur les streptocoques,

(2) : la synergie avec la gentamicine est conservée, possibilité d'utiliser l'amoxicilline à fortes doses,

(3) : disparition de la synergie avec la gentamicine, impossibilité d'utiliser l'amoxicilline en clinique.

ENTEROBACTERIES GROUPE I

ex : *Escherichia coli*



	amoxicilline	amoxicilline + ac.clav	ticarcilline / pipéracilline	pipéracilline + tazobactam	céfalotine	C3G
<u>Sauvage</u>	S					
<u>Pénicillinase plasmidique (TEM) : 50%</u>	R	S	R	S	I	S
<u>Pénicillinase haut niveau</u>		I		S/I	I/R	
<u>Pénicillinase TRI</u>		R		R	S/I	



ENTEROBACTERIES GROUPE II

ex : *Klebsiella pneumoniae*

	amoxicilline	Amoxicilline + Ac. clavulanique	Ticarcilline / pipéracilline	Pipéracilline + tazobactam	C1G	C3G / C4G	céfoxitine	imipénème
<u>Sauvage</u> (SHV chromosomique)	R	S	R	S	S	S	S	S
<u>Pénicillinase haut niveau</u> (TEM plasmidique)		I		S/I	I/R	S	S	S
<u>BLSE</u>		I		S/I	R	R (synergie ac. clav)	S	S

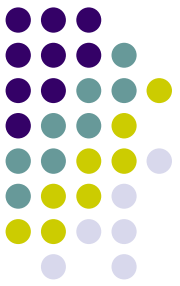
ENTEROBACTERIES GROUPE III

ex : *Enterobacter cloacae*

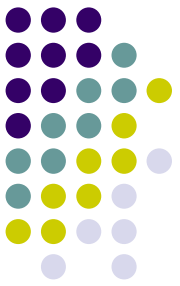


	amoxicilline	Amoxicilline + Ac. clavulanique	Ticarcilline / pipéracilline	Pipéracilline + tazobactam	C1G	cefotaxime	céfépime	imipénème
<u>Sauvage</u> (C ^{ase} chromosomique)	R	R	S		R	S CMI ₅₀ = 0.25	S	S
<u>Pénicillinase</u> (TEM)			R	S/I		S	S	S
<u>C^{ase}</u> <u>dérépression</u> <u>partielle</u>			I/R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

AUTRES BACTERIES D'INTERET MEDICAL



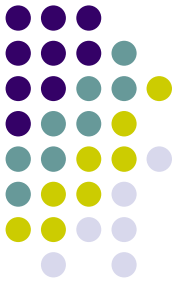
- **Haemophilus influenzae** :
 - les souches sauvages sont sensibles à l'amoxicilline,
 - résistance enzymatique fréquente (pénicillinase TEM) : 35 à 40 % des souches en France, amoxicilline^R, (amoxicilline + acide clavulanique)^S,
 - résistance non enzymatique par modification des PLP : rare mais en augmentation en France, (amoxicilline + acide clavulanique)^R,
- **Neisseria gonorrhoeae** :
 - diminution de sensibilité soit par mécanisme enzymatique, soit par modification des PLP,
 - les C3G sont le traitement de référence,
- **Neisseria meningitidis** :
 - apparition de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline,
 - mécanisme non enzymatique par modification des PLP,
 - sensibilité conservée aux C3G.



MOLECULES DISPONIBLES :

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

UTILISATION CLINIQUE



- Effet bactéricide
 - sauf vis-à-vis des entérocoques
- Bactéricidie de type « temps-dépendant »
- Effet inoculum marqué
- Effet post-antibiotique faible
- Association synergique avec les aminosides, additive avec les fluoroquinolones

PK/PD

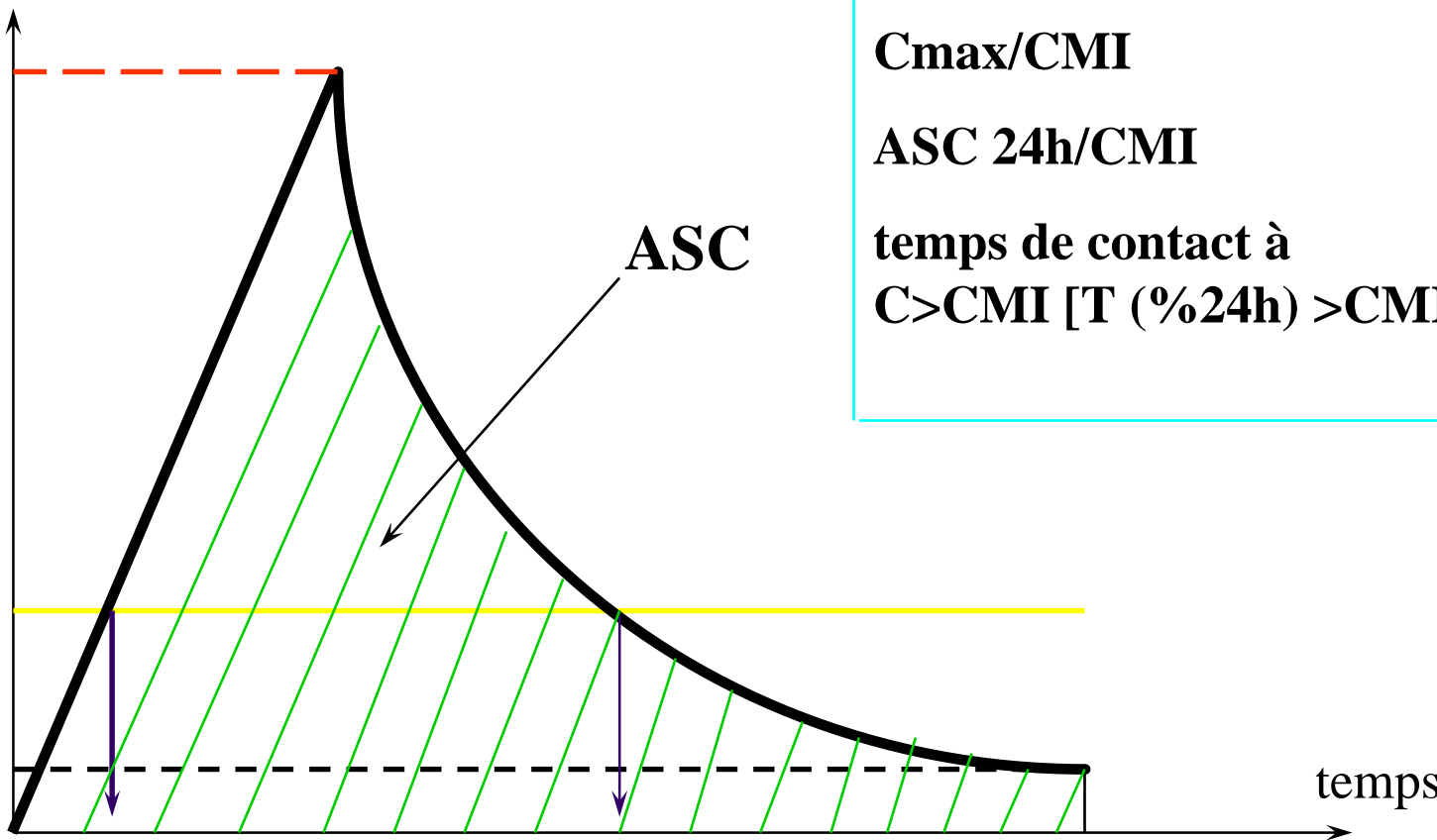


concentrations

C max

CMI

Cmin



Cmax/CMI

ASC 24h/CMI

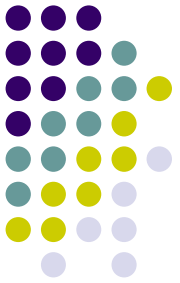
**temps de contact à
C > CMI [T (%24h) > CMI]**

ASC

T > CMI (h)

temps

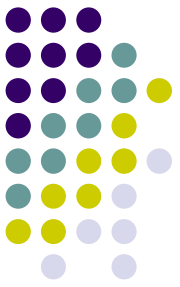
BETALACTAMINES



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
 - voire en perfusion continue

BETALACTAMINES : PK/PD

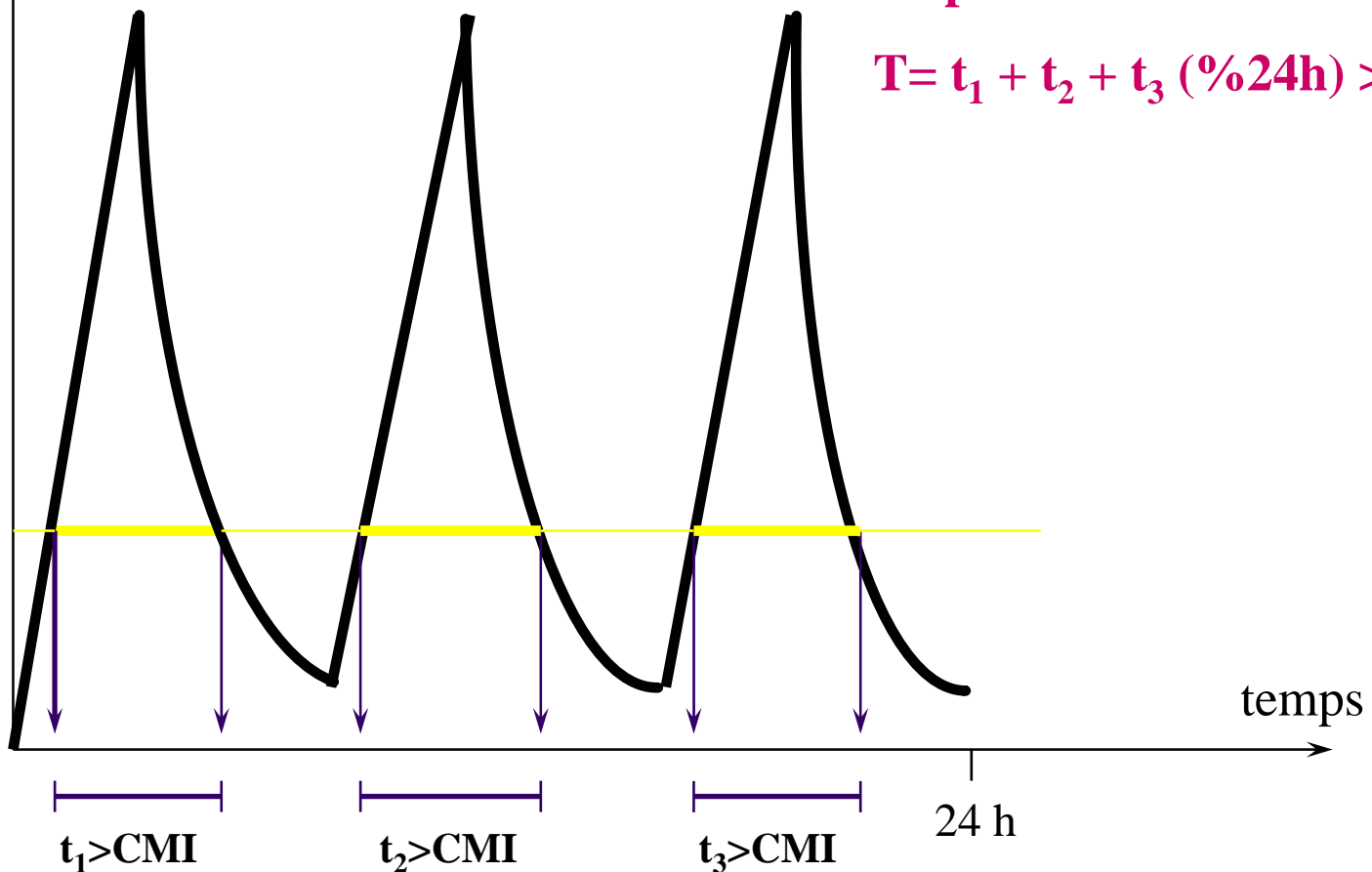


concentrations

temps de contact à $C > CMI$

$$T = t_1 + t_2 + t_3 (\%24h) > CMI$$

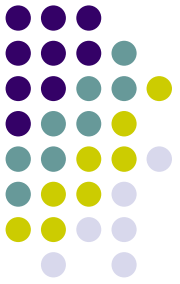
CMI



temps

24 h

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.

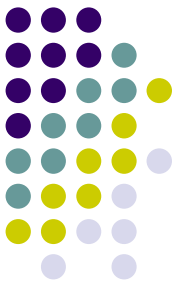
- **la pénicilline V :**

- 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* :**

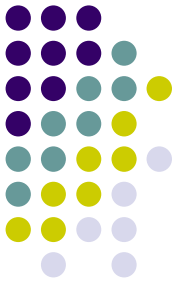
- s'injecte par voie intramusculaire, sa demi-vie est longue, elle diffuse correctement même dans le LCR, taux sériques efficaces pendant 2 à 3 semaines,
- posologie : 1,2 à 2,4 millions d'unités, IM, 1 fois par semaine.

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 (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*,

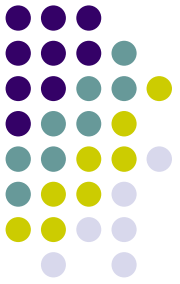
- Contre les anaérobies :

- 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 :**

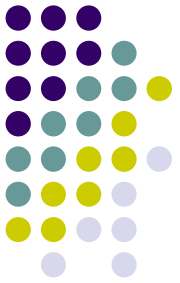
- chef de file des pénicillines du groupe M,
- résiste à l'hydrolyse induite par la pénicillinase de staphylocoque,
- administrable uniquement par voie intraveineuse,
- toxicité rénale,
- retirée du marché,

- **l'Oxacilline (Bristopen*) : 3 g/j PO, 1 à 1,5 g x 6/j IV**

- **la Cloxacilline (Orbénine*)**

- mauvaise biodisponibilité orale +++ (30% pour le Bristopen* - 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 »)



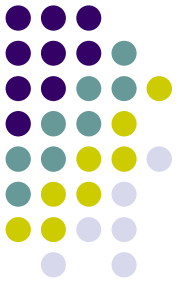
- Pharmacocinétique :

- Mauvaise absorption digestive : à prendre à jeun, privilégier la cloxacilline,
- 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 :

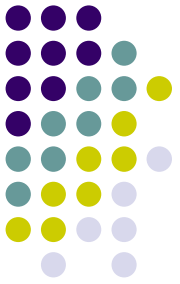
- Infections graves à SAMS (endocardites, bactériémies, arthrites, staphylococcies malignes de la face) = **voie IV** +++, en association en début de traitement avec la gentamicine,
- Infections cutanées non compliquées à SAMS (impétigo, furoncle) = voie PO.

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'Ampicilline** (Totapen*) : mauvaise biodisponibilité orale
- **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,
- ...

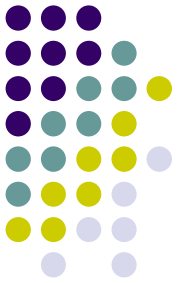
CARBOXYPENICILLINES



- 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



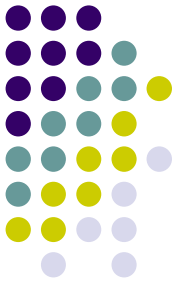
- la Pipéracilline :

- 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.

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

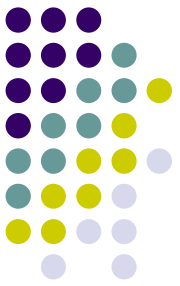
- **le Claventin*** :

- 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.

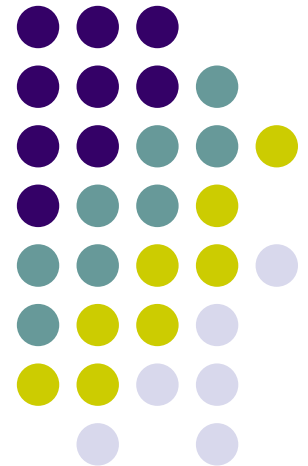
EFFETS SECONDAIRES



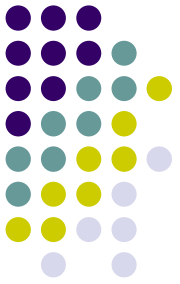
- « Allergie »
 - du simple rash, à l'œdème de Quincke et au choc anaphylactique,
 - parfois retardée,
 - 10% de réactions croisées avec les céphalosporines,
 - Rash morbilliforme à l'amoxicilline en cas de MNI,
- Néphropathie interstitielle immuno-allergique,
- Cytolyse hépatique,
- Diarrhée, candidose, 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.*



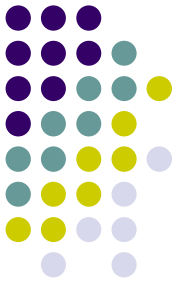
AZTREONAM



- **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.*

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

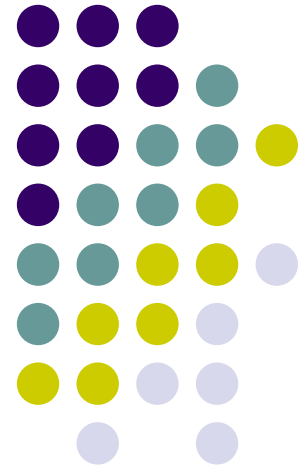
AZTREONAM

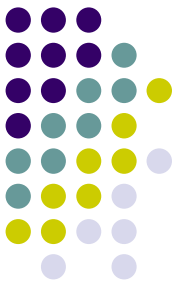


- l'Azactam* :
 - bonne diffusion, notamment dans les urines et le parenchyme rénal et prostatique,
 - posologie = 1 à 2 grammes x 3 à 4 / jour, IV,
 - indications =
 - infections à bactéries à Gram négatif sensibles, en cas d'allergie vraie aux bêta-lactamines,
 - infections urinaires à BGN.

CARBAPENEMES

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

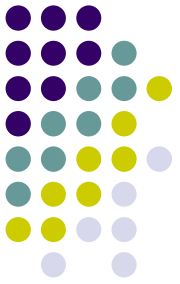




Les PENEMES

- Les propriétés antibactériennes sont en relation avec une structure originale par rapport aux autres bêta-lactamines :
 - structure modifiée du cycle pénème avec adjonction d'un atome de carbone : très grande affinité pour la cible (habituellement la PLP2),
 - chaîne latérale particulière portée en trans : très grande stabilité vis à vis de l'action d'une grande variété de bêta-lactamases,
- l'Imipénème + cilastatine = Tienam*,
- le Méropénème = activité supérieure à l'imipénème contre les BGN, inférieure contre les cocci à Gram positif,
- l'Ertapénème a une activité comparable à l'imipénème contre la majorité des BGN mais inférieure contre *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*.

UN SPECTRE EXCEPTIONNEL !!!



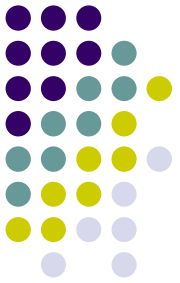
- **Contre les cocci à Gram positif :**

- excellente activité contre les streptocoques et les pneumocoques,
- *E. faecalis* présente une sensibilité modérée à l'imipénème (activité bactériostatique),
- la plupart des souches de *E. faecium* sont résistantes à l'imipénème,
- excellente activité contre les souches de staphylocoques sensibles à la méticilline,
- les SARM sont résistants aux pénèmes,

- **Contre les autres bactéries aérobies à Gram positif :**

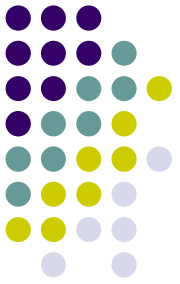
- activité contre *Listeria monocytogenes*,
- traitement de référence, en association avec l'amikacine, contre *Nocardia asteroides complex*,
- activité contre les corynébactéries (sauf *C. jeikeium*).

UN SPECTRE EXCEPTIONNEL !!!



- Contre les bactéries anaérobies :
 - activité contre presque toutes les espèces, sauf *C. difficile*,
 - activité contre *Bacteroides fragilis*,
 - activité contre *C. perfringens*,
 - activité contre *Fusobacterium spp.*
 - activité contre les peptostreptocoques anaérobies et contre la flore de Veillon,
 - activité contre *Prevotella spp.*
 - actif contre *Propionibacterium acnes*.
 - actif contre *Actinomyces spp.*

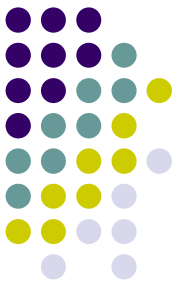
UN SPECTRE EXCEPTIONNEL !!!



- Contre les aérobies à Gram négatif :

- ce qui est résistant : *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, certaines souches d'*Aeromonas hydrophila*, *Legionella spp.*
- activité contre les entérobactéries, y compris celles du groupe III - sécrétrices de céphalosporinases - (cependant CMI médiocres contre *Proteus spp.*),
- activité contre les *Neisseriaceae* et *Pasteurella multocida*,
- activité contre *Acinetobacter baumannii*, sauf ertapénème,
- activité contre les souches sauvages de *P. aeruginosa*, sauf ertapénème,
- activité contre *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter fetus*.

MECANISMES DE RESISTANCE



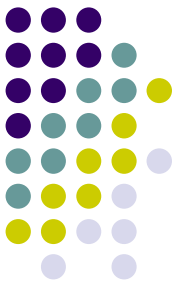
- **Résistance enzymatique :**

- chez *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, certaines souches d'*Aeromonas hydrophila*,
- bas niveau de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* sécréteur d'une imipénèmase,

- **Résistance non enzymatique :**

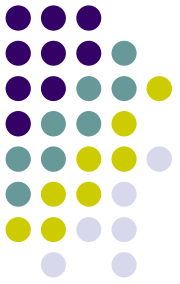
- beaucoup plus fréquente,
- imperméabilité de la paroi bactérienne,
- souches de *Pseudomonas aeruginosa* déficitaires en porine D2, (résistance sélective à l'imipénème)
- souches d'*Enterobacter cloacae* hypersécrétrices de céphalosporinases et déficitaires en porine D2.

UTILISATION CLINIQUE DE L'IMIPENEME



- Tienam* :
 - indications : infections sévères chez des patients prétraités, neutropénie fébrile, infections à BLSE ou à entérobactéries du groupe III à céphalosporinase dérégulée, infection plurimicrobienne,
 - toujours l'utiliser en bithérapie avec un aminoside contre *P. aeruginosa*,
 - synergie avec l'amikacine contre *P. aeruginosa*,
 - effet post-antibiotique permettant une administration discontinue,
 - posologie = 500 mg x 4/jour (si fonction rénale normale), voire 1 gramme x 4/jour dans les infections sévères à *P. aeruginosa*,
 - faiblement sensible à l'effet inoculum,
 - la diffusion est bonne dans tous les tissus, y compris le LCR,
 - l'élimination est urinaire,
 - risque de convulsions d'où utilisation prudente chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de pathologie du SNC et chez les insuffisants rénaux (nécessité d'adapter la dose à la clearance de la créatinine et de monitorer les taux sériques).

UTILISATION CLINIQUE - ERTAPENEME



- Invanz* :
 - indications : infections intra-abdominales, pneumonies communautaires, infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique,
 - posologie = 1000 mg x 1/jour (si fonction rénale normale), voire 1 gramme x 4/jour dans les infections sévères à *P. aeruginosa*,
 - aucune adaptation posologique chez les Insuffisants hépatiques et chez les patients dont la clearance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, utilisation déconseillée si IR sévère,
 - risque de convulsions d'où utilisation prudente chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de pathologie du SNC et chez les insuffisants rénaux (nécessité d'adapter la dose à la clearance de la créatinine et de monitorer les taux sériques).