



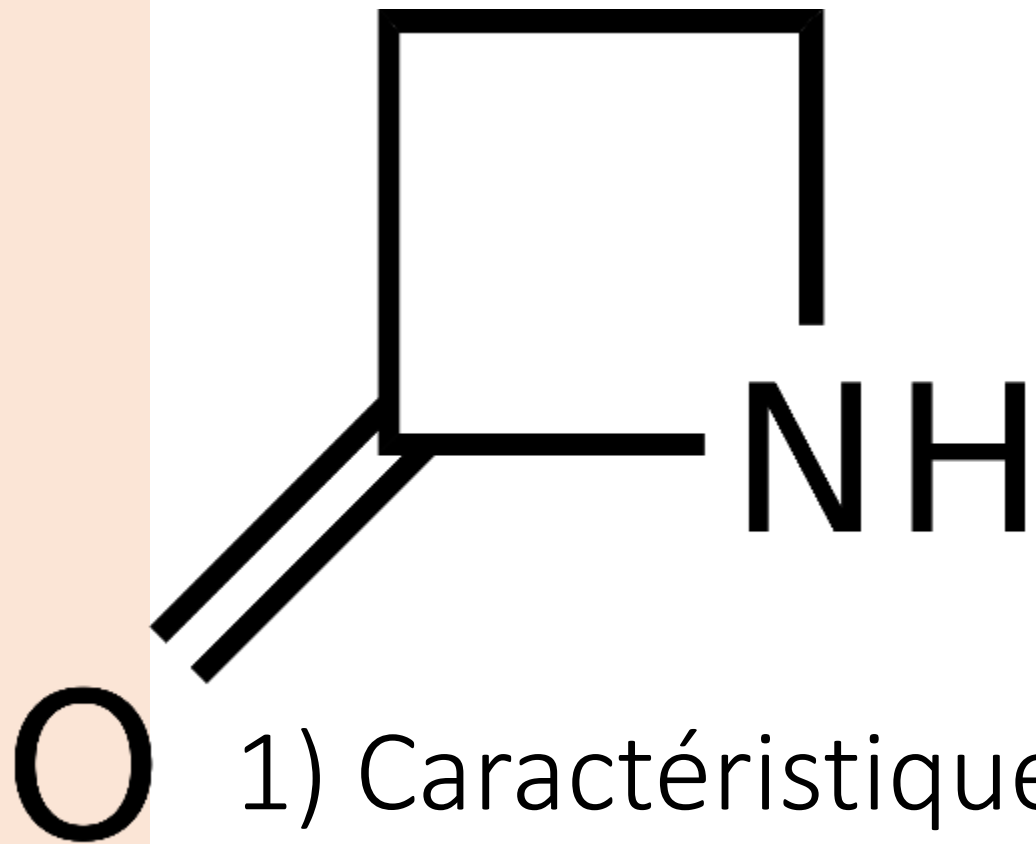
Les bêta-lactamines

Dr Marion Le Maréchal

Infectiologie, CHU Grenoble Alpes

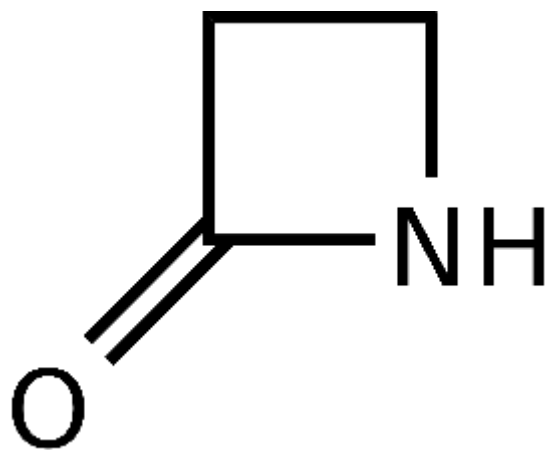
*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} session – Janvier 2024*



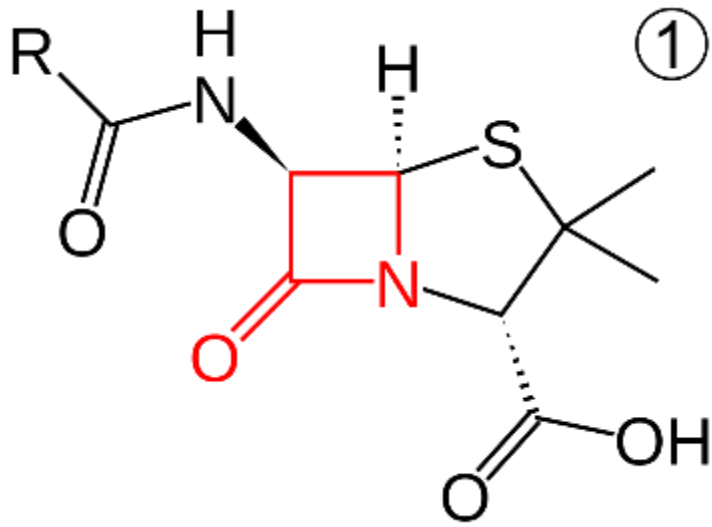


Structure chimique

BETA-LACTAMINE

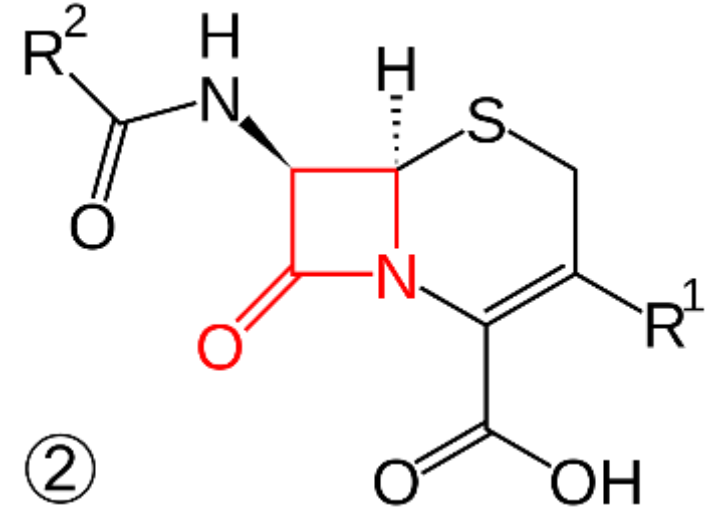
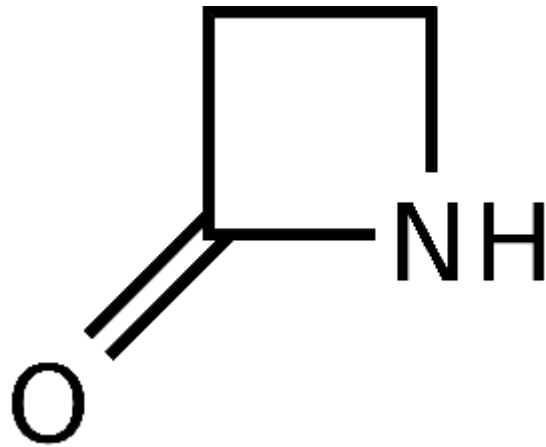


Structure chimique



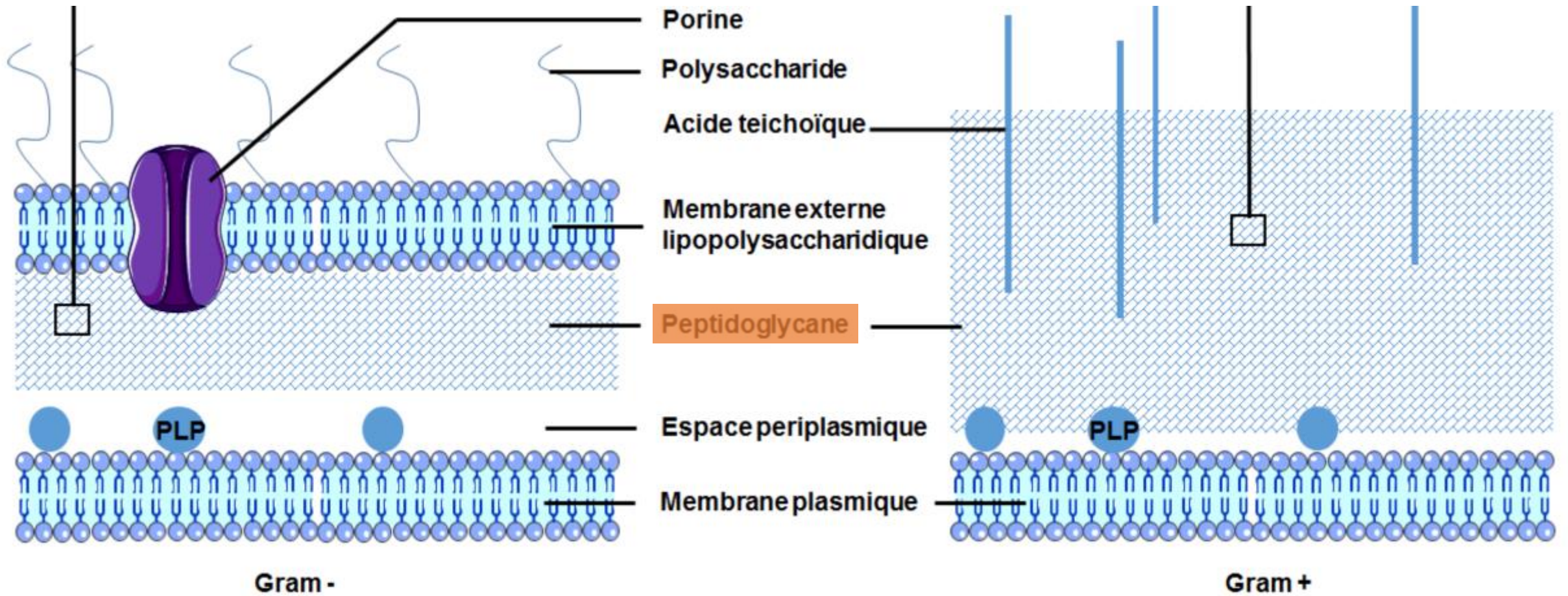
PÉNICILLINE

BETA-LACTAMINE

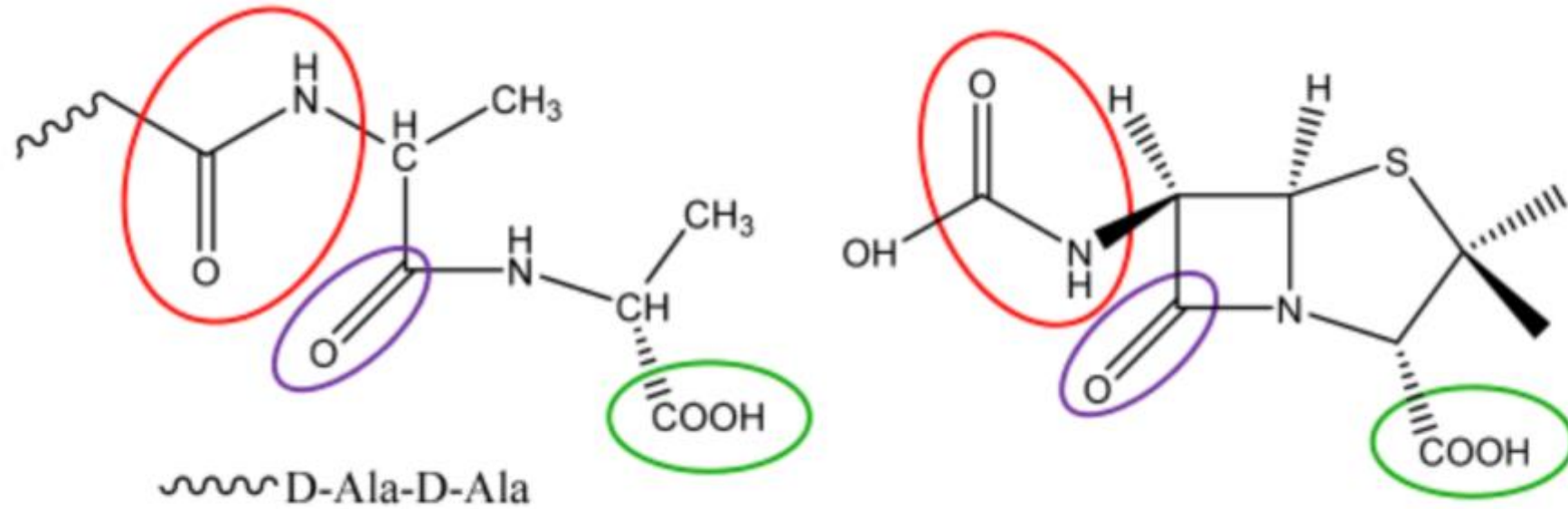


CÉPHALOSPORINE

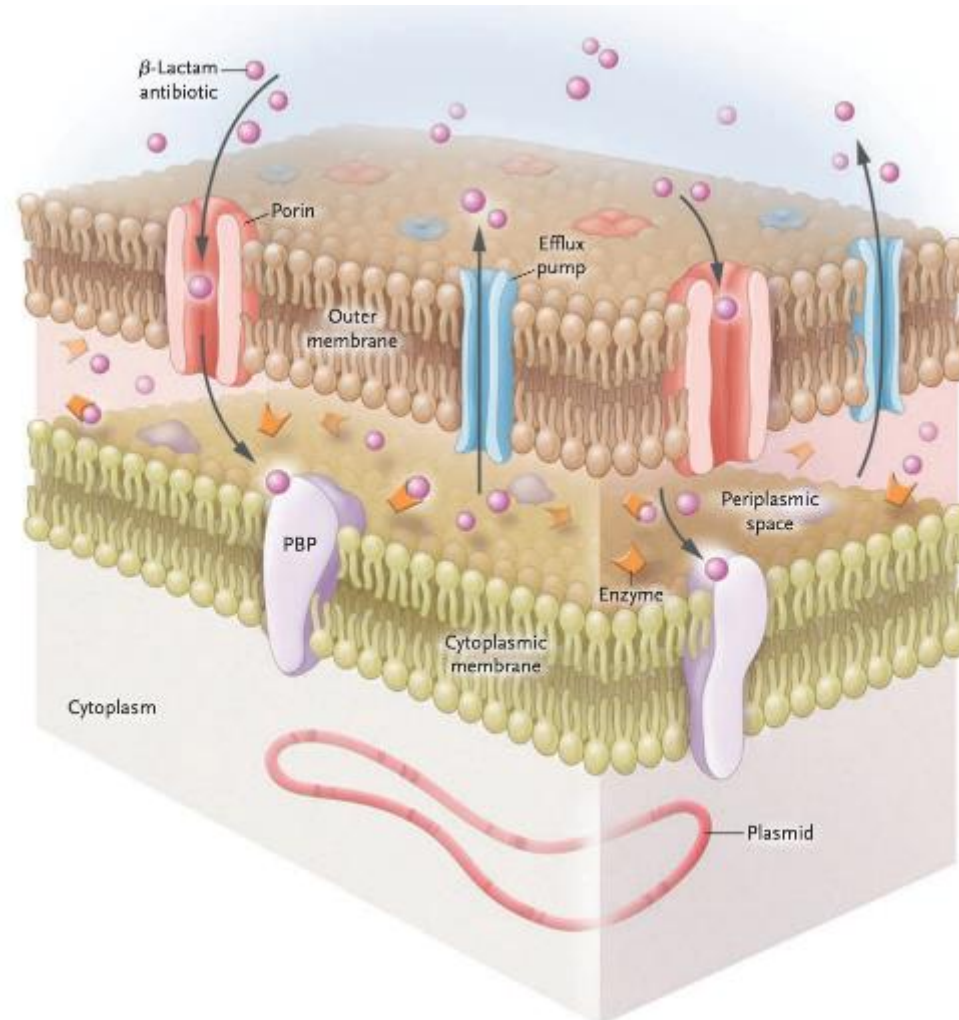
Action des beta-lactamines



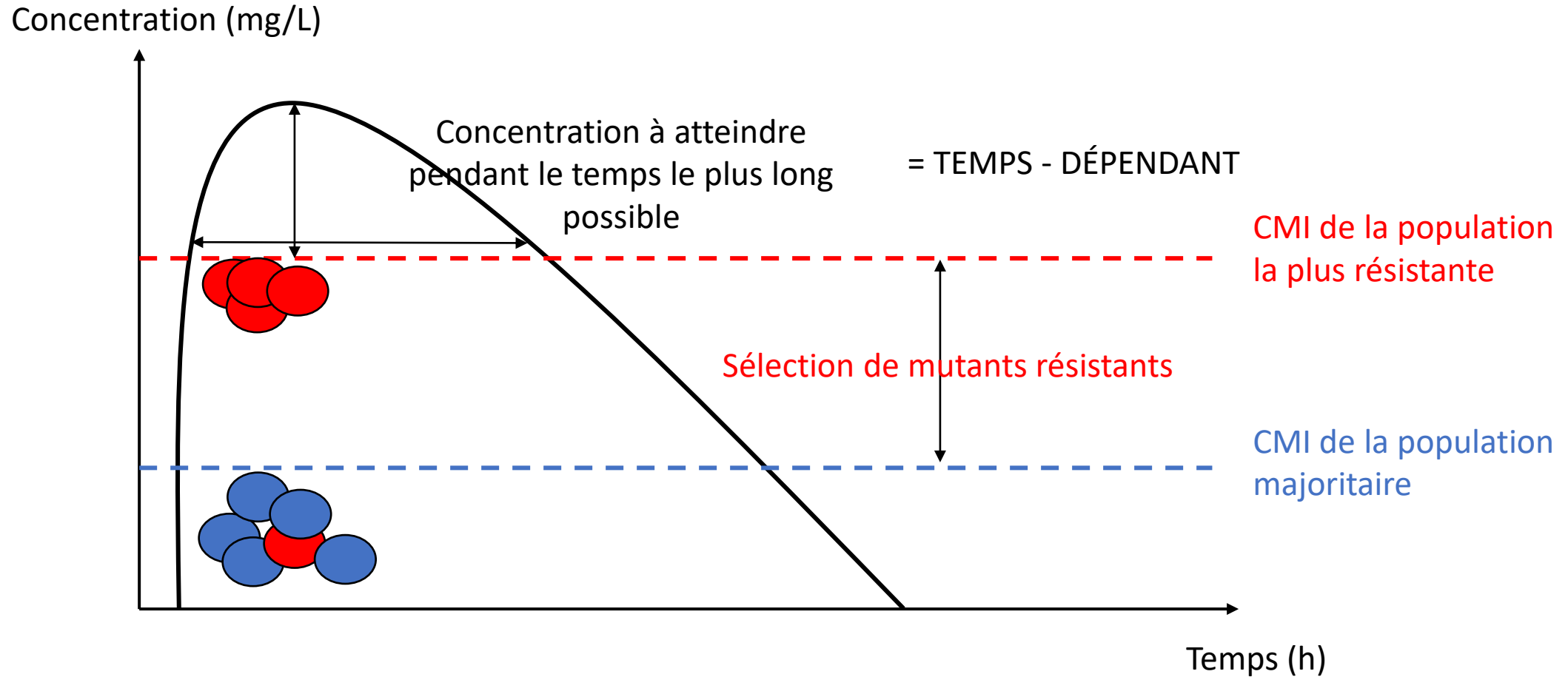
Action des beta-lactamines



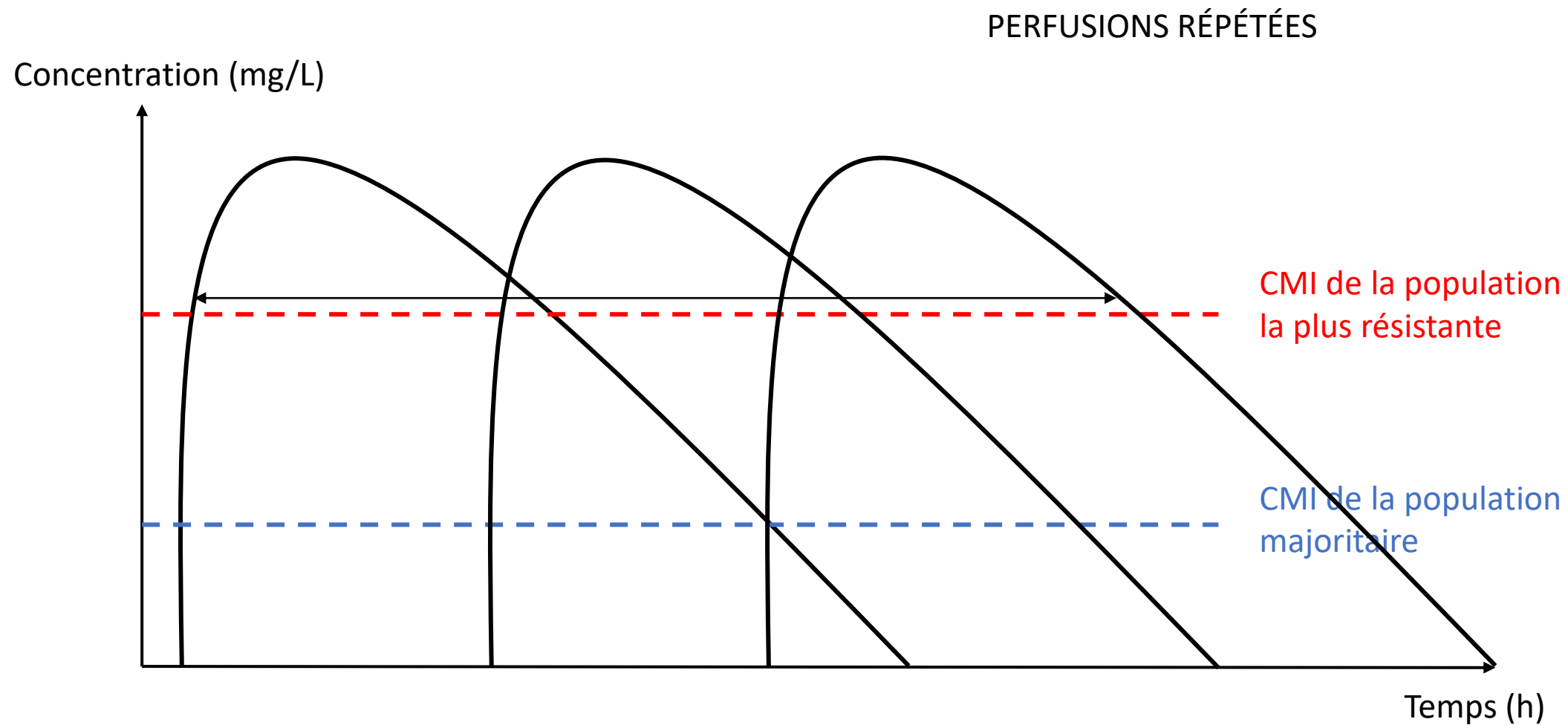
Mécanismes de résistance aux beta-lactamines



Pharmacocinétique



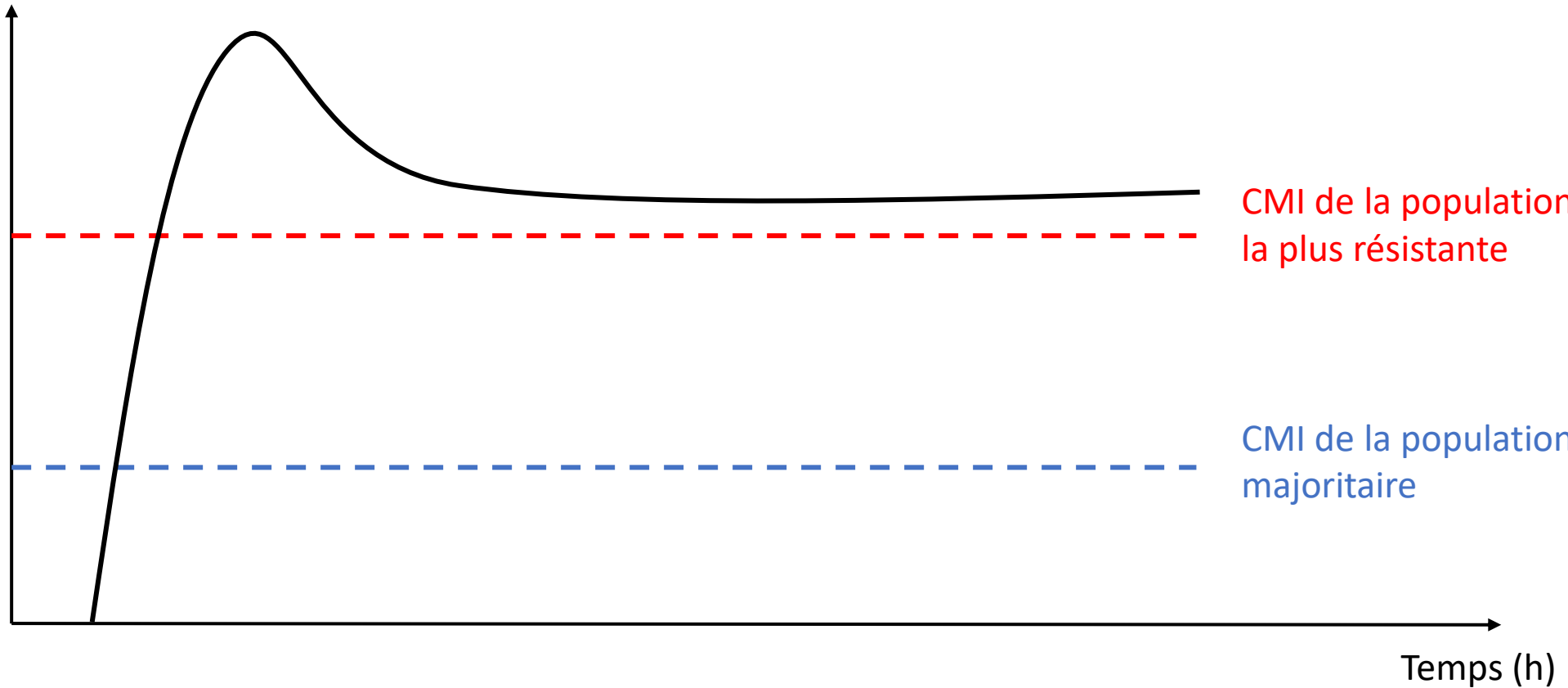
Pharmacocinétique



Pharmacocinétique

PERFUSION CONTINUE

Concentration (mg/L)



Diffusion

Diffuse bien dans tous les tissus sauf :

- Os
- Prostate
- LCR
- Œil



2) Classification des beta-lactamines

Les pénicillines

Tout d'abord, que anti-gram positif = ne passaient pas la membrane externe

Pénicilline **G** « **Gold standard** »





Les pénicillines

Tout d'abord, que anti-gram positif = ne passaient pas la membrane externe

Pénicilline **G** « **Gold standard** »

Uniquement parentérale : IV ou IM

« EXTENCILLINE »

Principale indication : syphilis primaire et secondaire

Les pénicillines

Tout d'abord, que anti-gram positif = ne passaient pas la membrane externe

Pénicilline **V** : phénoxyéthylpénicilline

« ORACILLINE »

Seule indication : prophylaxie des infections à germes encapsulés chez le splénectomisé

Les pénicillines

Tout d'abord, que anti-gram positif = ne passaient pas la membrane externe

Pénicilline M : Méticilline

Oxacilline « ISTOPEN » ou « BRISTOPEN => Dispensation en officine

Cloxacilline « ORBENINE » => PUI, non rétrocédable



Les pénicillines

Tout d'abord, que anti-gram positif = ne passaient pas la membrane externe

Pénicilline M : **Méticilline**

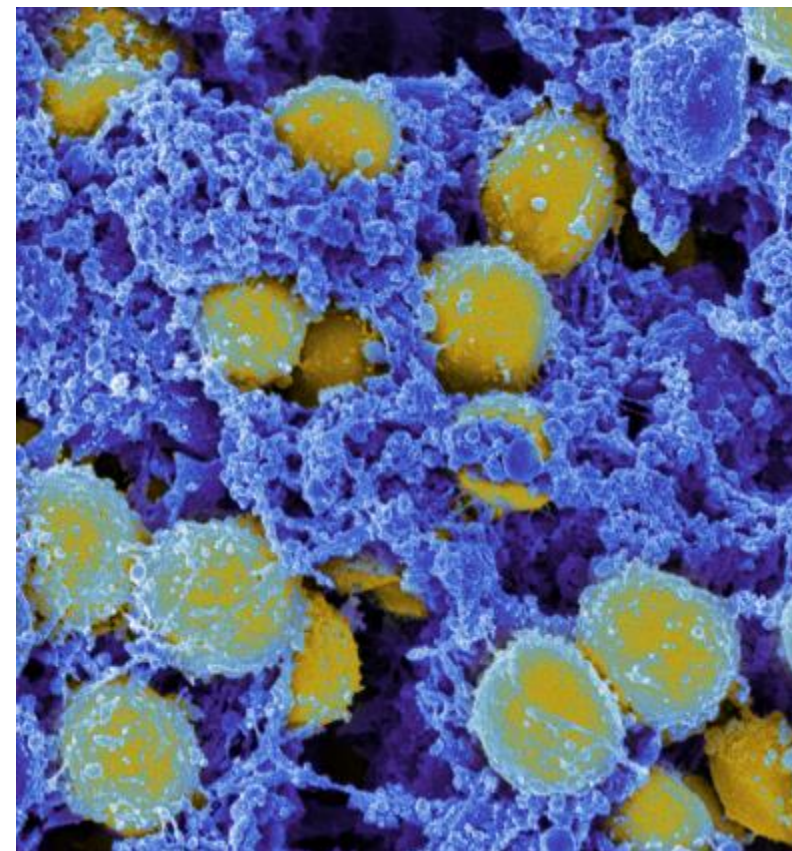
Oxacilline « **ISTOPEN** » ou « **BRISTOPEN** » => Dispensation en officine

Cloxacilline « **ORBENINE** » => PUI, non rétrocédable

Traitement de référence du staphylocoque doré

Actif en cas de présence d'une pénicillinase

NE S'ADMINISTRENT PAS PER OS



Les pénicillines

Puis efficacité sur les gram négatifs

Pénicilline A : aminopénicilline

Amoxicilline « CLAMOXYL »

Ampicilline « TOTAPEN »



Les pénicillines

Puis efficacité sur les gram négatifs

Pénicilline A : aminopénicilline

Amoxicilline « CLAMOXYL »

Ampicilline « TOTAPEN »

Attention : hydrolysée par les pénicillinases

Klebsiella groupe *pneumoniae*

	1
Ampicilline 10 µg	R
Amoxicilline/acide clavulanique	S
Ticar/clavulanate	S
Pipéracilline	R
Pipér/tazobactam	S
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	R
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S



Les pénicillines

Puis efficacité sur les gram négatifs

Pénicilline A : aminopénicilline

Amoxicilline « CLAMOXYL »

Ampicilline « TOTAPEN »

Attention : hydrolysée par les pénicillinases

Donc si besoin adjoindre un **inhibiteur des pénicillinases**

Clavulanate

Tazobactam

Sulbactam

Avibactam

Klebsiella groupe *pneumoniae*

	1
Ampicilline 10 µg	R
Amoxicilline/acide clavulanique	S
Ticar/clavulanate	S
Pipéracilline	R
Pipér/tazobactam	S
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	R
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S

Les pénicillines

Puis efficacité sur les gram négatifs

Carboxypénicilline :

Ticarcilline + clavulanate « TICARPEN » => rupture de stock

Même spectre que la pénicilline A, mais en plus *Stenotrophomonas maltophilia*

Les pénicillines

Puis efficacité sur les gram négatifs

Urédopénicilline :

Pipéracilline : spectre de la pénicilline A + *Pseudomonas aeruginosa*

Pipéracilline + tazobactam « TAZOCILLINE » => Pharmacie d'officine

Attention : si une pénicillinase est présente, alors la pipéracilline seule sera hydrolysée

NE S'ADMINISTRENT PAS PER OS

Les céphalosporines

Gram +

Gram -

Céphalosporines de première génération	Céphalosporines de deuxième génération	Céphamycines	Céphalosporines de troisième génération	Céphalosporines de quatrième génération	Céphalosporines actives contre le SARM	Céphalosporines et inhibiteurs de β -lactamases
Céphalosporines parentérales						
Céfazoline	Céfuroxime Céfamandole	Céfoxitine	Céfotaxime Ceftriaxone Ceftazidime	Céfépime	Ceftaroline Ceftobiprole	Ceftazidime avibactam Ceftolozane tazobactam
Céphalosporines orales						
Céfalexine Céfadroxil	Céfuroxime Céfaclor Céfotiam		Céfixime Cefpodoxime			
Spectre utile						
<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	Streptocoques	Streptocoques	SARM et SASM	Élargissement du spectre vers les entérobactéries résistantes
Streptocoques	Streptocoques	Streptocoques	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	Activité anti- <i>Pseudomonas</i> et AmpC	
Certaines entérobactéries	Certaines entérobactéries	Certaines entérobactéries	<i>Neisseria</i> spp.	Entérobactéries y compris celles avec une AmpC déréprimée		
		<i>Bacteroides fragilis</i>	Entérobactéries sauvages	<i>Acinetobacter</i> spp.		
			<i>Pseudomonas</i> spp. (uniquement la ceftazidime)			
			<i>Acinetobacter</i> spp. sauvages			

Officine

Rétrocédable = PUI + prestataire

Non rétrocedable = HAD

Les carbapénèmes

Puis efficacité sur les gram négatifs avec beta-lactamase à spectre élargi

Ertapenem « INVANZ » (sauf entérocoques, *Pseudomonas* et anaérobie) => Prescription hospitalière, rétrocédable

Imipenem « TIENAM » => Non rétrocédable

Méropenem « MERONEM » => Prescription hospitalière, pharmacie d'officine

Les monobactames

Efficacité sur **bacilles à gram négatifs aérobie**

Aztréonam « AZACTAM » => Prescription hospitalière, pharmacie d'officine

Peut être utilisé en cas d'allergie grave aux autres beta-lactamines

Attention aux molécules à prescription hospitalière

CEFTAZIDIME

CÉFÉPIME

ERTAPÉNÈME

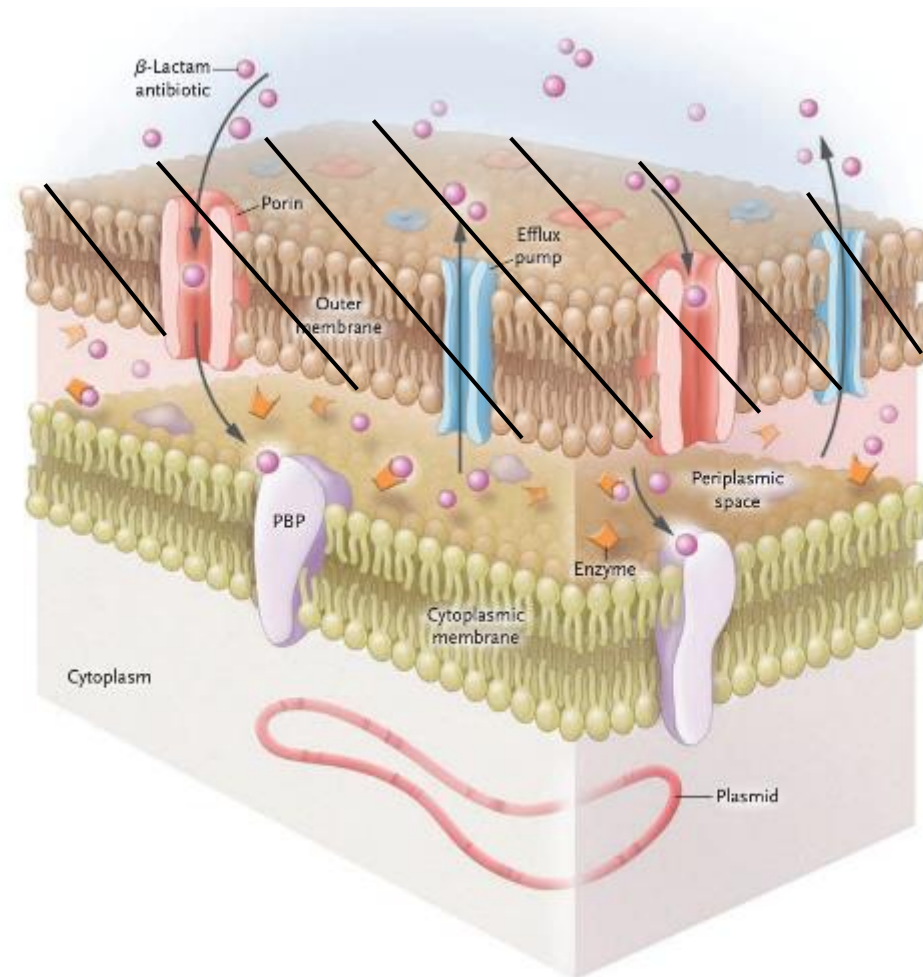
MEROPENEM

AZTREONAM

3) Beta-lactamines et principales espèces

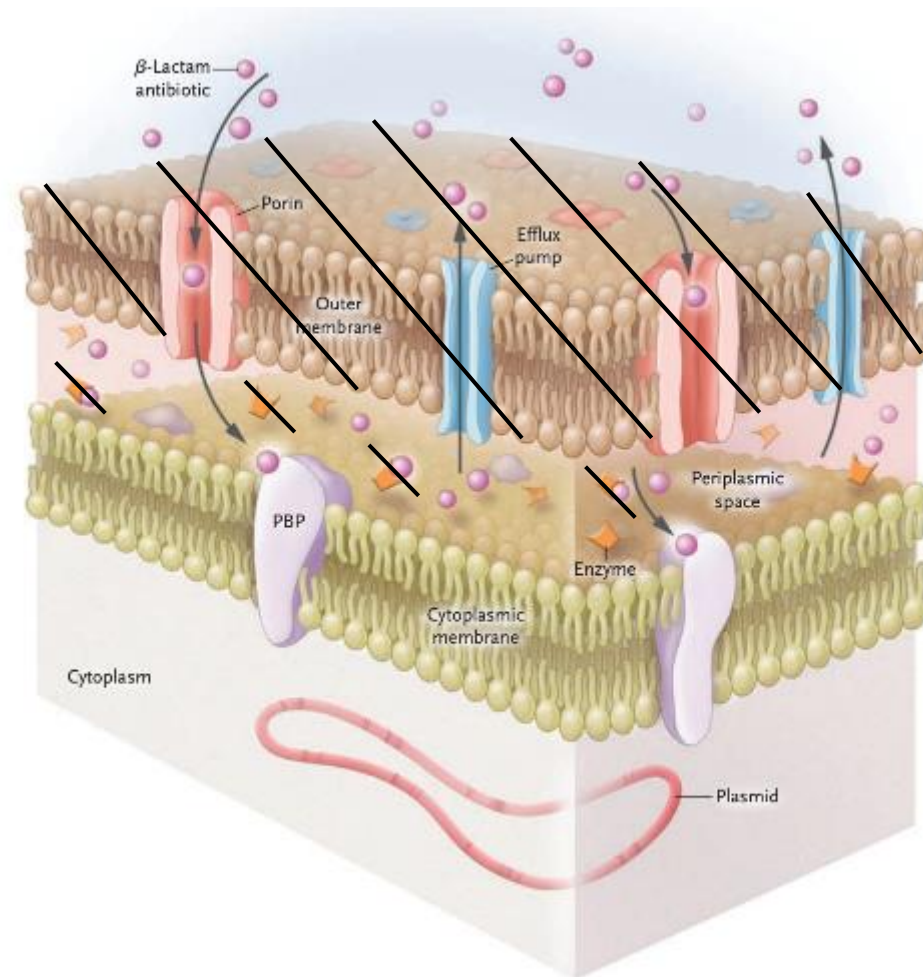
Streptocoques

Les streptocoques sont très sensibles aux beta-lactamines



Streptocoques

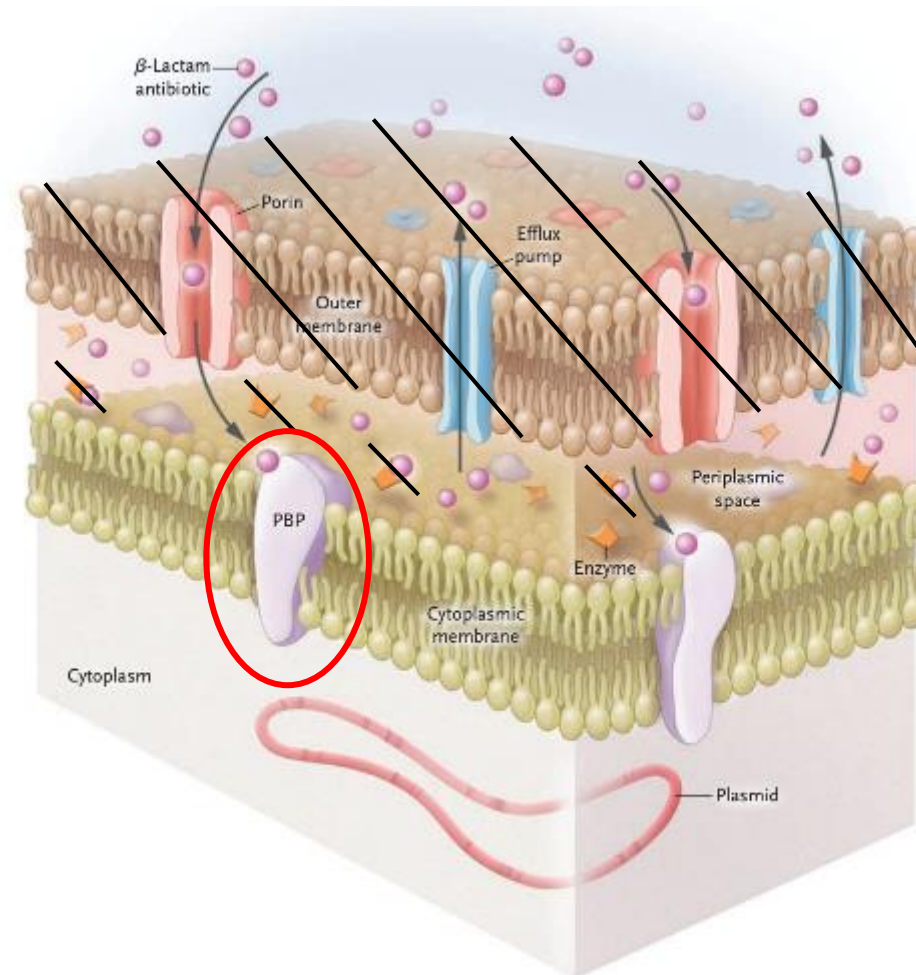
Les streptocoques sont très sensibles aux beta-lactamines



Streptocoques

Les streptocoques sont très sensibles aux beta-lactamines

Mécanisme de résistance =
mutation des protéines de liaison
à la pénicilline (PLP)



Streptocoques

Les streptocoques sont très sensibles aux beta-lactamines

Mécanisme de résistance =
**mutation des protéines de liaison
à la pénicilline (PLP)**

Pas de résistance :

- *Streptococcus pyogenes* (A)
- *Streptococcus agalactiae* (B)

Résistance < 30% des cas

- *Streptococcus milleri*
- *Streptococcus gallolyticus*
- *Streptococcus pneumoniae*

Résistance > 30% des cas

- *Streptococcus oralis*

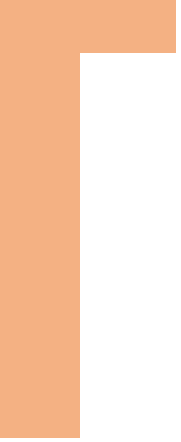
Streptocoques

Les streptocoques sont très sensibles aux beta-lactamines

Attention pour les streptocoques pouvant être **résistants** ou pour les **infections graves** :

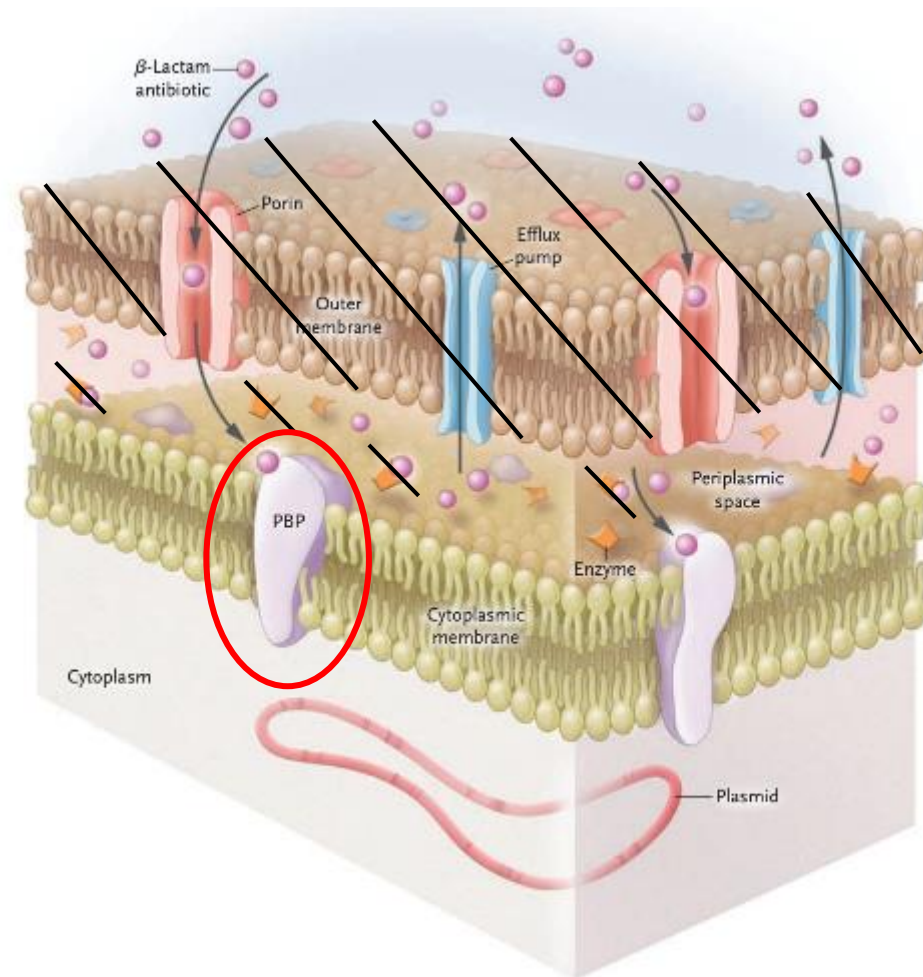
- Sensibilité à l'amoxicilline ne veut pas dire sensibilité aux céphalosporines
- Et vice versa

En cas de résistance aux pénicillines et aux céphalosporines : daptomycine/vancomycine



Entérocoques

Mécanisme de résistance =
mutation des protéines de liaison
à la pénicilline (PLP5)



Entérocoques

Enterococcus faecalis : toujours sensible à l'amoxicilline

Enterococcus faecium : résistance dans 60% des cas à l'amoxicilline

Résistance naturelle aux céphalosporines

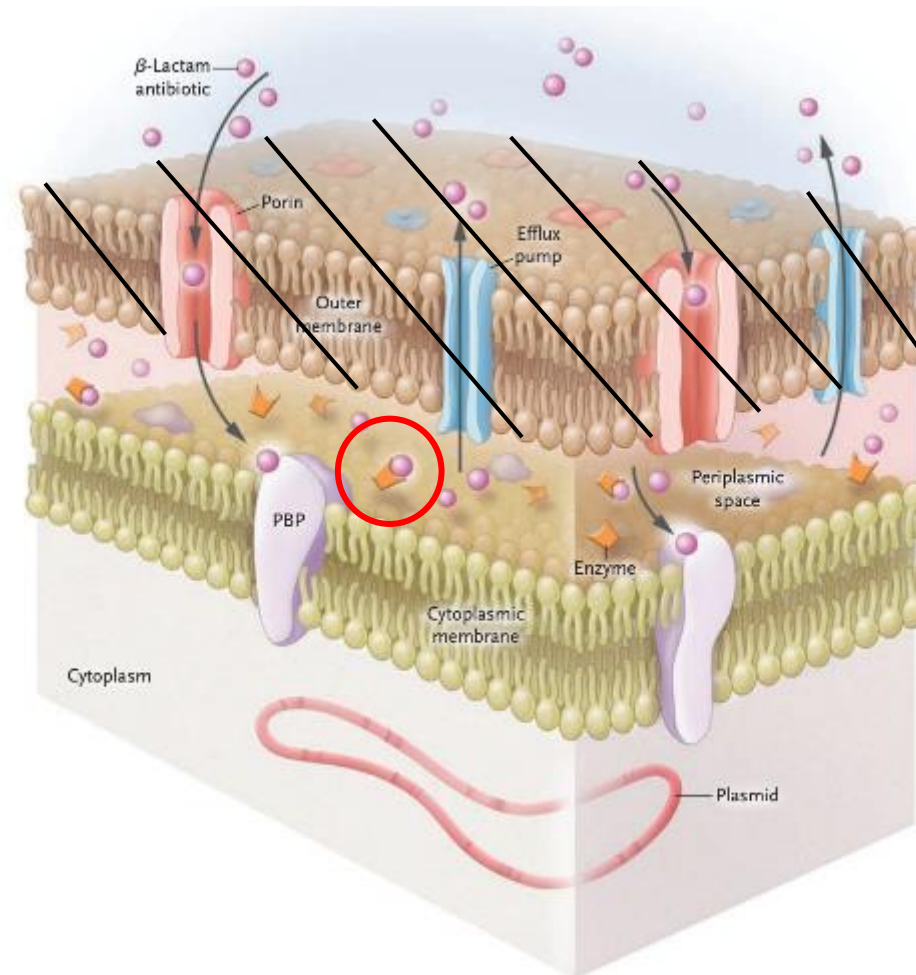
Sauf... les nouvelles cephalosporines de 5^e génération

En cas de résistance à l'amoxicilline : daptomycine/vancomycine



Staphylocoques

Deux mécanismes de résistance



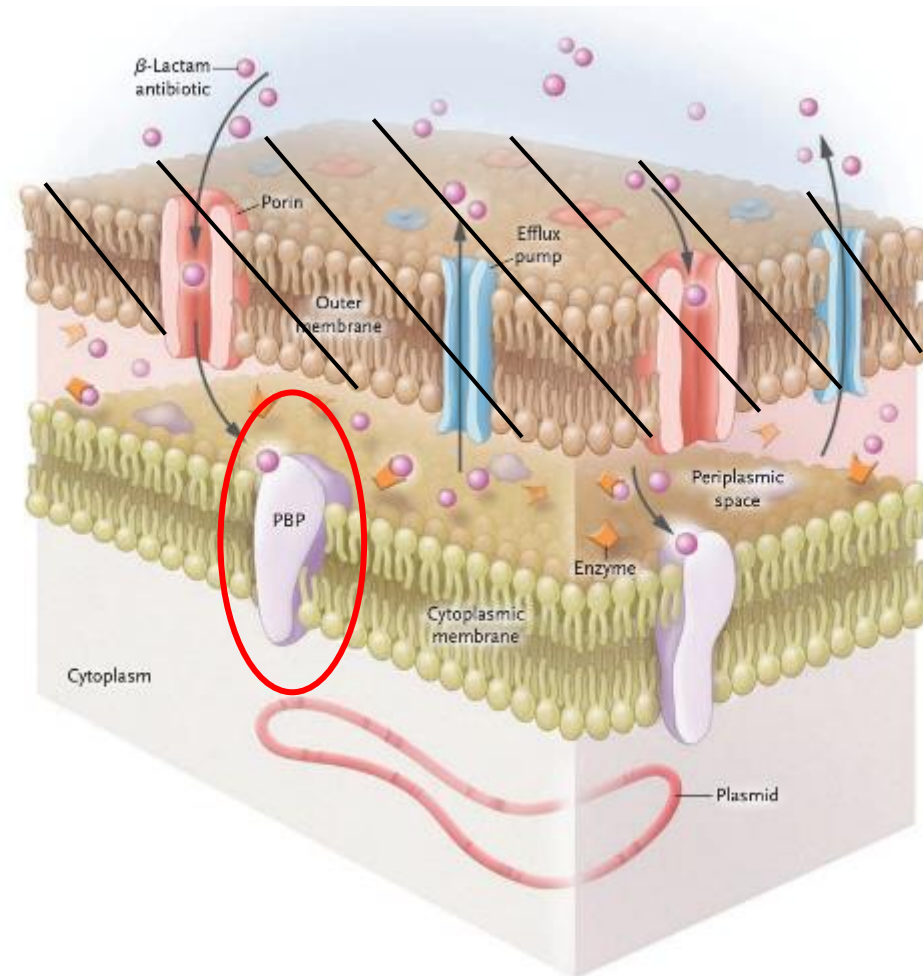
1) Production d'une pénicillinase

Dans 90% des cas

Donc considérer que le staphylocoque est résistant aux pénicillines

Staphylocoques

Deux mécanismes de résistance



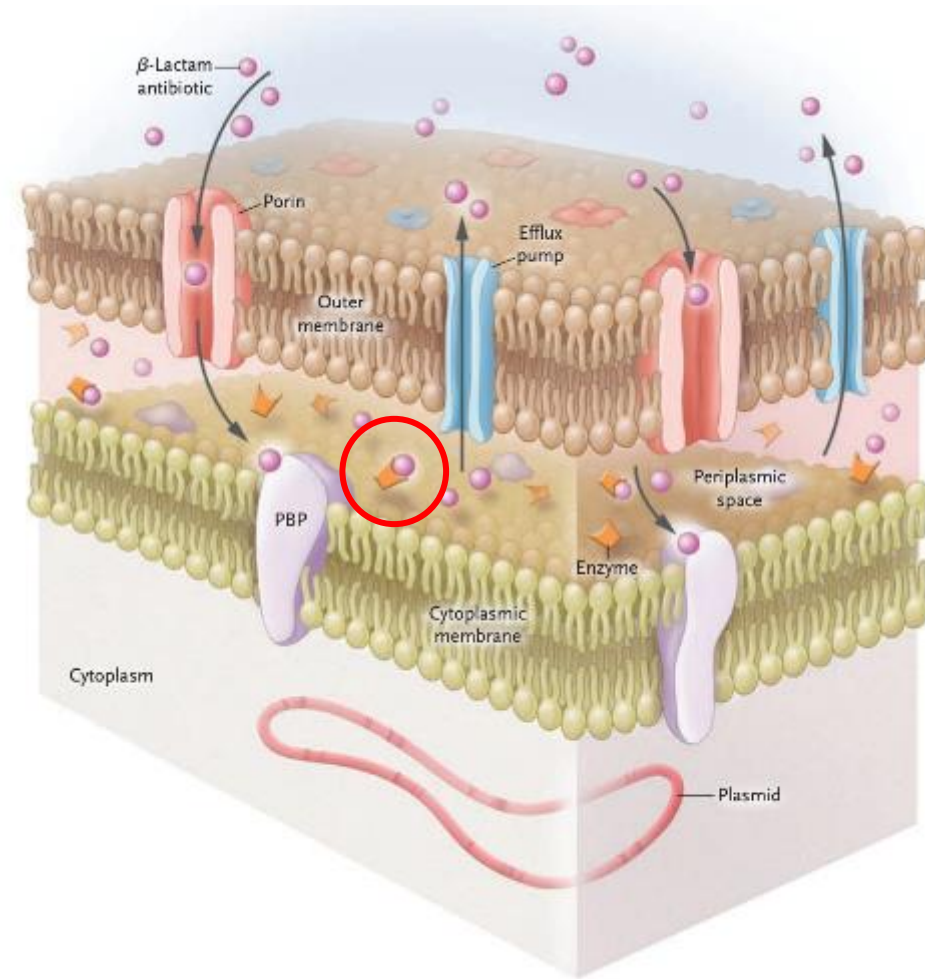
2) Mutation de la PLP2a
Rend le staphylocoque résistant à
toutes les beta-lactamines
Sauf... les nouvelles céphalosporines
de 5^e génération

Staphylocoques

Staphylococcus aureus

Oxacilline (D)	Résistant
Ceftaroline	Sensible
Kanamycine	Sensible
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Tigécycline	Sensible
Chloramphénicol	Sensible
Erythromycine	Sensible
Clindamycine	Sensible à forte posologie
Daptomycine	Sensible
Quinupristine/dalfopristine	Sensible
Vancomycine	Sensible
Rifampicine (D)	Sensible
Triméthoprim sulfaméthoxazole	Sensible
Linézolide	Sensible
Ciprofloxacine	Résistant
Moxifloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Fosfomycine	Sensible
Fucidine	Sensible
Mupirocine (Haute dose)	Sensible

Entérobactéries



Entérobactéries

	1
Ampicilline 10 µg	S
Amoxicilline/acide clavulanique	SS
Ticar/clavulanate	S
Pipéracilline	S
Pipér/tazobactam	S
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	SS
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	SS
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	SS
Amikacine	S
Triméthoprim sulfaméthoxazole	SS
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	SS
Fosfomycine	S

Entérobactéries

	1
Ampicilline 10 µg	R
Amoxicilline/acide clavulanique	S
Ticar/clavulanate	S
Pipéracilline	R
Pipér/tazobactam	S
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Triméthoprim sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S

Entérobactéries

	1
Ampicilline 10 µg	R
Amoxicilline/acide clavulanique	R
Ticar/clavulanate	R
Pipéracilline	R
Pipér/tazobactam	S
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S

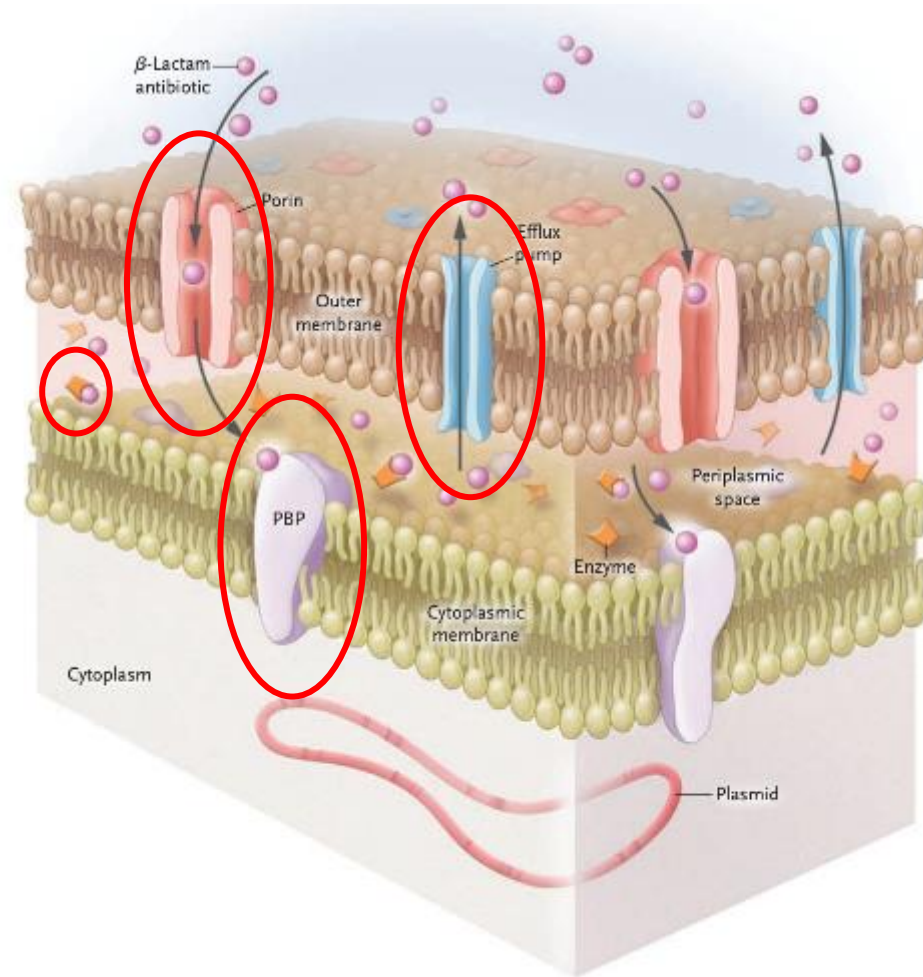
Entérobactéries

	1
Ampicilline 10 µg	R
Amoxicilline/acide clavulanique	R
Ticar/clavulanate	R
Pipéracilline	R
Pipér/tazobactam	R
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S

Entérobactéries

	1
Ampicilline 10 µg	R
Amoxicilline/acide clavulanique	R
Ticar/clavulanate	R
Pipéracilline	R
Pipér/tazobactam	R
Céfoxitine	R
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S

Pseudomonas aeruginosa



Pseudomonas aeruginosa

Beta-lactamines qui peuvent être efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* :

- Pipéracilline +/- tazobactam
- Céfépime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Aztreonam

4) Les beta-lactamines en probabiliste

Infections cutanées



Infections cutanées

Streptococcus pyogenes = Streptocoque A

Donc le traitement est ?

Infections cutanées

Streptococcus pyogenes = Streptocoque A

Donc le traitement est ?

AMOXICILLINE

Car pas de pénicillinase et peu de mutation de cible

Infections cutanées



Infections cutanées

Staphylococcus aureus

Donc le traitement est ?

Infections cutanées

Staphylococcus aureus

Donc le traitement est ?

AMOXICILLINE – ACIDE CLAVULANIQUE

Car pénicillinase très fréquente

Infections pulmonaires



Infections pulmonaires

Streptococcus pneumoniae

Donc le traitement est ?

Infections pulmonaires

Streptococcus pneumoniae

Donc le traitement est ?

AMOXICILLINE

Car pas de pénicillinase, peu de mutation de cible

Infections pulmonaires



Infections pulmonaires

Streptococcus pneumoniae

Et

Haemophilus influenzae

Donc le traitement est ?

Infections pulmonaires

Streptococcus pneumoniae

Et

Haemophilus influenzae

Donc le traitement est ?

AMOXICILLINE – ACIDE CLAVULANIQUE

Car présence fréquente d'une pénicillinase chez *Haemophilus*

Infections urinaires



Infections urinaires

Escherichia coli

Infections urinaires

Escherichia coli

Quelles sont les résistances de *E. coli* ?

Infections urinaires

	1
Ampicilline 10 µg	S
Amoxicilline/acide clavulanique	S
Ticar/clavulanate	S
Pipéracilline	S
Pipér/tazobactam	S
Céfoxitine	S
Céfuroxime	S
Ceftriaxone	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Tobramycine	S
Gentamicine	S
Amikacine	S
Trimétoprime sulfaméthoxazole	S
Acide nalidixique	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Fosfomycine	S

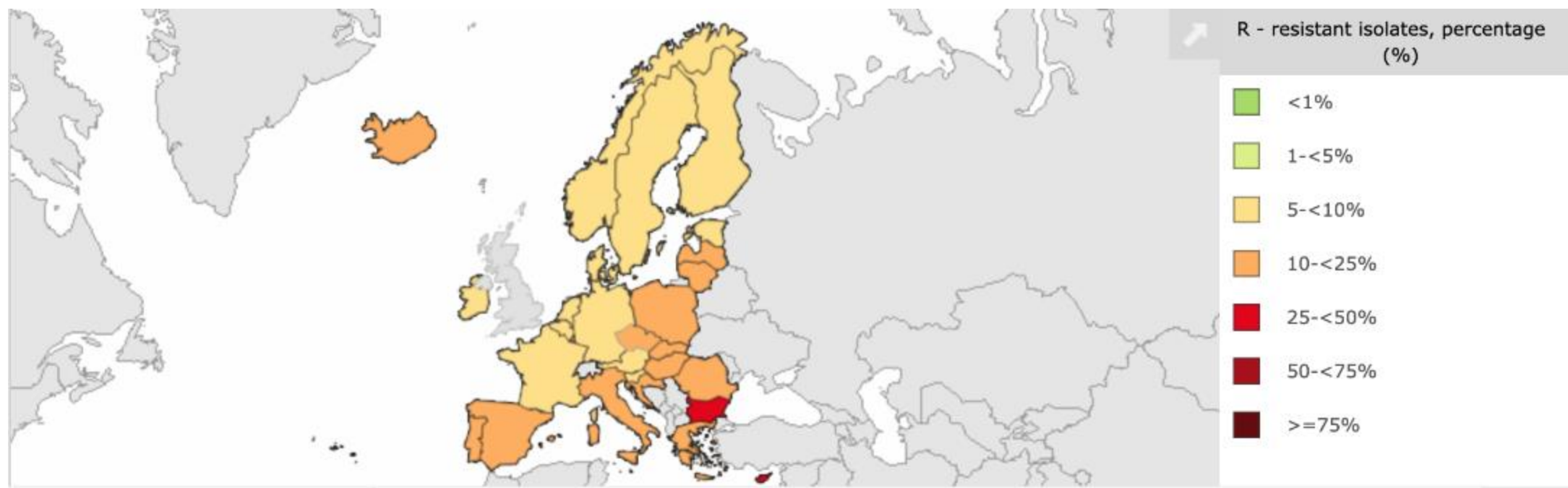
Infections urinaires

Résistance de *E. coli* à l'ampicilline (52,3%)



Infections urinaires

Résistance de *E. coli* des C3G(8,3%)



Infections urinaires

Escherichia coli

Quelles sont les résistances de *E. coli* ?

Donc le traitement probabiliste le plus étroit avec le risque de résistance le plus faible est les **C3G**

Hémocultures positives

Patient d'hématologie avec cathéter inflammatoire, les hémocultures sont positives à bacille gram négatif en 7h sur le flacon aérobie

Hémocultures positives

Patient d'hématologie avec cathéter inflammatoire, les hémocultures sont positives à bacille gram négatif en 7h sur le flacon aérobie

Hypothèse microbiologique ?

Hémocultures positives

Patient d'hématologie avec cathéter inflammatoire, les hémocultures sont positives à bacille gram négatif en 7h sur le flacon aérobie

Hypothèse microbiologique ?

Entérobactérie

Pseudomonas aeruginosa

Hémocultures positives

Patient d'hématologie avec cathéter inflammatoire, les hémocultures sont positives à bacille gram négatif en 7h sur le flacon aérobie

Hypothèse microbiologique ?

Entérobactérie
Pseudomonas aeruginosa

Donc le traitement ?

Hémocultures positives

Patient d'hématologie avec cathéter inflammatoire, les hémocultures sont positives à bacille gram négatif en 7h sur le flacon aérobie

Hypothèse microbiologique ?

Entérobactérie
Pseudomonas aeruginosa

Donc le traitement ?

Tazocilline ou céfépime

Hémocultures positives

Patient avec un souffle cardiaque systolique nouveau et de la fièvre. Les hémocultures sont positives à cocci gram positif en chaînettes

Hémocultures positives

Patient avec un souffle cardiaque systolique nouveau et de la fièvre. Les hémocultures sont positives à cocci gram positif en chaînettes

Hypothèse microbiologique ?

Hémocultures positives

Patient avec un souffle cardiaque systolique nouveau et de la fièvre. Les hémocultures sont positives à cocci gram positif en chaînettes

Hypothèse microbiologique ?

Streptocoque

Entérocoque

Hémocultures positives

Patient avec un souffle cardiaque systolique nouveau et de la fièvre. Les hémocultures sont positives à cocci gram positif en chaînettes

Hypothèse microbiologique ?

Streptocoque

Entérocoque

Donc le traitement ?

Hémocultures positives

Patient avec un souffle cardiaque systolique nouveau et de la fièvre. Les hémocultures sont positives à cocci gram positif en chaînettes

Hypothèse microbiologique ?

Streptocoque

Entérocoque

Donc le traitement ?

Amoxicilline

Hémocultures positives

Patient avec un PAC inflammatoire et des hémocultures positives à cocci gram positifs en amas

Hémocultures positives

Patient avec un PAC inflammatoire et des hémocultures positives à cocci gram positifs en amas

Hypothèse microbiologique ?

Hémocultures positives

Patient avec un PAC inflammatoire et des hémocultures positives à cocci gram positifs en amas

Hypothèse microbiologique ?

Staphylococcus aureus méti-S

Staphylocoque blanc méti-R

Hémocultures positives

Patient avec un PAC inflammatoire et des hémocultures positives à cocci gram positifs en amas

Hypothèse microbiologique ?

Staphylococcus aureus méti-S

Staphylocoque blanc méti-R

Donc le traitement ?

Hémocultures positives

Patient avec un PAC inflammatoire et des hémocultures positives à cocci gram positifs en amas

Hypothèse microbiologique ?

Staphylococcus aureus méti-S

Staphylocoque blanc méti-R

Donc le traitement ?

Céfazoline

5) Effets secondaires et contre-indications

Contre-indications : insuffisance rénale



Accueil Rein ▾ Ressources ▾ Articles

A part la CEFTRIAXONE : élimination **rénale**

Donc adaptation à la fonction rénale et au poids

Rein – Analyse d'ordonnance

Analyse d'ordonnance

🔍 Saisir une DCI ou un nom commercial



Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

AbxBMI a été réalisé par ANTILOGARDE® avec le soutien scientifique et financier de la SPLS 

Grossesse

Les pénicillines et céphalosporines peuvent être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement

Toujours vérifier sur le CRAT



Effet indésirable : Allergie

Deux types d'allergies :

- Type I :
 - Survient entre l'injection et H+4
 - Angioedème, hypotension, choc
- Type IV :
 - Atteinte cutanée retardée
 - Après au moins 3 jours de traitement
- Les manifestations sévères retardées (DRESS, Lyell...) sont très rares avec les beta-lactamines

Risques de réaction croisée :

- Si allergie aux pénicillines
 - 2% réaction croisée avec les céphalosporines
 - 1% réaction croisée avec les carbapénèmes
- Si allergie aux céphalosporines
 - 25% d'allergie croisée avec les pénicillines
 - 2% d'allergie croisée avec les carbapénèmes

Effet indésirable : Allergie

Deux types d'allergies :

- Type I :
 - Survient entre l'injection et H+4
 - Angioedème, hypotension, choc
- Type IV :
 - Atteinte cutanée retardée
 - Après au moins 3 jours de traitement
- Les manifestations sévères retardées (DRESS, Lyell...) sont très rares avec les beta-lactamines

Risques de réaction croisée :

- Si allergie aux pénicillines
 - 2% réaction croisée avec les céphalosporines
 - 1% réaction croisée avec les carbapénèmes
- Si allergie aux céphalosporines
 - 25% d'allergie croisée avec les pénicillines
 - 2% d'allergie croisée avec les carbapénèmes

PRESCRIPTION SI PAS D'ALLERGIE GRAVE

Effet indésirable : Insuffisance rénale

Risque d'insuffisance rénale par précipitation de cristaux avec l'amoxicilline

- Dose-dépendant
- Si hydratation insuffisante
- Si urines trop acides

Effet indésirable : Neurotoxicité

Neurotoxicité pour :

- Céfépime : épilepsie, encéphalopathie
- Imipenem/cilastatine : épilepsie

6) Beta-lactamines « hospitalières »



Anti CGP/BGN

CEFTAROLINE

CEFTOBIPROLE

Ceftaroline – ZINFORO

C3G active sur le staphylocoque résistant à la méticilline

« CEFTRIAXONE + VANCOMYCINE »

Trous du spectre :

- BLSE
- Entérocoques
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.
- Intracellulaires

Posologie 600mg x 3/j

Ceftobiprole – MABELIO

Spectre de la CEFTAROLINE + *Enterococcus faecalis* + *Pseudomonas aeruginosa*

Trous du spectre :

- BLSE
- *Enterococcus faecium*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.
- Intracellulaires

Posologie 600mg x 3/j

Anti BGN

TÉMOCILLINE
CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM
CEFTAZIDIME/AVIBACTAM
IMIPENEM/RELEBACTAM
MEROPENEM/VABORBACTAM
CEFIDEROCOL

Témocilline – NEGABAN

Uniquement pour les BLSE urinaires, sur antibiogramme

Pénicilline dérivée de la TICARCILLINE

Posologie 2g x 2 (IV, IM)

Ceftolozane/Tazobactam – ZERBAXA

Pour le traitement des BLSE, céphalosporinases et *Pseudomonas* résistant

Trous du spectre :

- Carbapénémase
- Cocci gram positif
- Anaérobie

Posologie :

- Infection intra-abdominale ou urinaire : 1g x 3
- Pneumonie nosocomiale : 2g x 3

Ceftazidime/Avibactam – ZAVICEFTA

Pour le traitement des carbapénémases type KPC et oxa-48

Trous du spectre :

- Cocci gram positif
- Anaérobie

Posologie : 2g x 3

Meropenem/vaborbactam – VABOREM

Pour le traitement des carbapénémases classes A et C dont KPC

Trous du spectre :

- Carbapénémase type NDM, VIM, oxa-48 (classes B et D)
- Cocci gram positif
- Anaérobie

Posologie : 2g x 3

Imipenem/cilastatine/relebactam – RECARBRIO

Pour le traitement des carbapénémases classes A et C dont KPC

Posologie : 500mg x 4

Cefiderocol - FETROJA

Pour le traitement des bgn multi-résistant (y compris *Stenotrophomonas*)

Trou du spectre : *Acinetobacter baumannii*

Posologie : 2g x 3



Merci de votre attention