

# Antibiotiques et résistances: épisode 1, les bêtalactamines

Jean-Winoc Decousser<sup>1,2</sup>, Bruno Pozzetto<sup>3,4</sup>, Sara Romano-Bertrand<sup>5,6</sup>

1- Équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) – Hôpitaux universitaires Henri-Mondor – Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) – Créteil – France

2- Équipe d'accueil 7380 Dynamyc – Université Paris-Est Créteil – Faculté de médecine de Créteil – École nationale vétérinaire d'Alfort – Créteil – France

3- Service des agents infectieux et d'hygiène – Hôpital Nord – Centre hospitalier universitaire (CHU) de Saint-Étienne – Saint-Étienne – France

4- Groupe sur l'immunité des muqueuses et agents pathogènes (Gimap) – Centre international de recherche en infectiologie (Ciri) – Université Claude-Bernard-Lyon-1 – Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) U1111 – Unité mixte de recherche 5308 – Centre national de la recherche scientifique (CNRS) – École normale supérieure de Lyon – Université Jean-Monnet de Saint-Étienne – Saint-Étienne – France

5- Service de prévention des infections et de l'antibiorésistance – CHU de Montpellier – Montpellier – France

6- Équipe Pathogènes hydriques, santé, environnements – Unité mixte de recherche 5151 HydroSciences Montpellier – Unité de bactériologie – Unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques – Université de Montpellier – Montpellier – France

✉ Pr Jean-Winoc Decousser – EOH – Hôpitaux universitaires Henri-Mondor – AP-HP – 1, rue Gustave-Eiffel – 94000 Créteil – France – E-mail : jean-winoc.decousser@aphp.fr

## Résumé

De même que la vaccinologie, l'antibiothérapie a bouleversé la prise en charge des maladies infectieuses bactériennes. Pourtant, l'apparition de résistances acquises remet en cause les avancées obtenues. Nous décrivons les principales molécules disponibles en France, leurs utilisations et les principaux taux de résistance associés. Les bêtalactamines sont les antibiotiques les plus utilisés en ville et à l'hôpital en raison de leur diversité, de la variété des spectres d'activité et de leur très bonne tolérance liée à une cible d'action strictement bactérienne. Les pénicillines constituent un premier groupe de bêtalactamines comportant la pénicilline historique et ses dérivés, ainsi que d'autres molécules très utilisées comme l'amoxicilline et la pipéracilline. Les céphalosporines constituent le second groupe avec cinq générations de molécules présentant des propriétés différentes, toutes utilisées. D'autres composants ont une vocation plus hospitalière : les carbapénèmes, résistant à la quasi-totalité des bêtalactamases les plus fréquentes, les monobactames et le céfidérocol. Pour faire face aux résistances acquises par production d'enzymes les hydrolysant, des inhibiteurs enzymatiques sont associés à ces molécules. L'émergence récente de souches bactériennes résistantes à toutes les bêtalactamines par production de carbapénémases pose un problème de santé publique majeur, imparfaitement corrigé par de nouvelles molécules ou associations. Cette course sans fin entre émergence de la résistance aux antibiotiques et commercialisation de nouvelles molécules met en exergue l'importance de la prévention des infections bactériennes par la vaccination et l'hygiène, mais aussi celle de la promotion de l'épargne antibiotique en combattant notamment les utilisations abusives ou infondées.

**Mots-clés :** Antibiotiques – Résistance aux antibiotiques – Bêta-lactamase – Céphalosporines.

## Abstract

### **Antibiotics and resistance: episode 1, betalactams**

Antibiotic therapy is, along with vaccinology, the discipline that has revolutionized the management of bacterial infectious diseases. The development of acquired resistance has nevertheless systematically called into question the progress made. In this article, we describe the main molecules currently available in France, their uses and the main associated resistance rates. Beta-lactams remain the most used antibiotics in the community and in hospitals due to their diversity, the variety of activity spectra and their very good tolerance due to a strictly bacterial target of action. Penicillins constitute a first group of beta-lactams including the historical penicillin and its derivatives but also other molecules particularly used on a daily basis such as amoxicillin and piperacillin. Cephalosporins constitute the second group with the development of five successive generations of compounds presenting different properties, all of which remaining in use. Other components have been marketed for hospital use: carbapenems, resistant to almost all of the most common beta-lactamases, monobactams and cefiderocol. To deal with resistance acquired by the production of enzymes hydrolyzing them, enzymatic inhibitors have been associated with these different molecules. The emergence in recent years of bacterial strains resistant to all beta-lactams through the production of carbapenemases poses a major public health problem, imperfectly corrected by new molecules or associations. This endless race between the emergence of antibiotic resistance and the marketing of new molecules highlights the importance of preventing bacterial infections through vaccination and infection control as well as by promoting antimicrobial stewardship, in particular by combating abusive or unfounded uses.

**Keywords:** Antibiotic – Antibiotic resistance – Beta-lactamases – Cephalosporins.

Après avoir décrit les différents tests de diagnostic permettant d'explorer la résistance bactérienne, nous allons décrire dans ce numéro et dans le suivant les différentes classes d'antibiotiques, en commençant par les bêtalactamines [1,2]. Nous présenterons les grandes indications des différents antibiotiques et l'incidence de la résistance à ces molécules chez les principales bactéries d'intérêt médical. Ce bilan permettra notamment de nous rendre compte que, malgré un arsenal thérapeutique très fourni, nous n'avons jamais été aussi près de l'impasse thérapeutique et d'un retour à l'ère pré-antibiotique si un changement radical de l'utilisation de ces médicaments n'était pas impulsé très rapidement en médecine humaine et vétérinaire à l'échelle nationale et internationale [3].

## Introduction

La découverte des antibiotiques et leur large utilisation dans les années 1950 ont fait espérer aux scientifiques, médecins et bactériologistes de l'époque la fin des infections bactériennes. En effet, des infections aussi graves que les bactériémies et les fasciites à streptocoque du groupe A ont vu leur pronostic bouleversé par la commercialisation de la pénicilline. Hélas, hormis ces streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A et B qui sont étonnamment restés sensibles à la pénicilline, la quasi-totalité des espèces bactériennes a développé des résistances à cet antibiotique et à ses premiers dérivés, lançant le départ d'une course effrénée vers des produits plus performants. Il est intéressant de remarquer qu'au cours des quatre-vingts dernières années un nombre très important de molécules ont été commercialisées avec des objectifs qui se sont modifiés au cours du temps. Initialement, les chimistes et les bactériologistes ont cherché à élargir le spectre d'activité des antibiotiques, c'est-à-dire la liste des espèces et genres bactériens sensibles à une même molécule. Depuis quelques années, une nouvelle attention se porte sur des molécules ayant un spectre plus étroit, ciblant un nombre limité d'espèces bactériennes donc respectant mieux les microbiotes naturels humains. Les bêtalactamines constituent la première classe d'antibiotiques et sont utilisées à la fois en ville et à l'hôpital. Leur spectre d'activité antibactérien, leur très bonne tolérance et leurs paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques favorables en font les piliers des traitements empiriques administrés avant de disposer de résultats microbiologiques. Cette facilité d'utilisation a conduit à une très large pression antibiotique sur les communautés bactériennes humaines (microbiotes) mais aussi environnementales. L'origine naturelle de cette classe d'antibiotiques a favorisé l'émergence au sein de ces communautés des premiers mécanismes de résistance, qui n'attendaient qu'une utilisation large de ces molécules par l'homme, en médecine à la fois humaine et vétérinaire,

pour se transmettre aux bactéries d'intérêt médical et diffuser à travers toute la planète, notamment par le déplacement des individus ou des animaux hébergeant des souches résistantes. Nous nous limitons dans cet article à l'étude des molécules commercialisées à ce jour en France. Les bêtalactamines sont constituées d'un noyau bêta-lactame (Figure 1A) à partir duquel l'ajout de fonctions chimiques ou les modifications structurales permettent d'adapter les spectres antibactériens ou les caractéristiques pharmacocinétiques, comme l'absorption par voie orale. Elles regroupent les pénicillines, les céphalosporines et quelques autres dérivés d'intérêt médical notable. Cette classe d'antibiotiques constitue la principale source de molécules thérapeutiques en pathologie infectieuse humaine. Les stratégies thérapeutiques empiriques des infections graves (pyélonéphrite, infection respiratoire, méningite...) comprennent toutes une molécule de la famille des bêtalactamines. Ces stratégies sont sélectionnées sur des taux prévisibles d'échec thérapeutique (correspondant aux taux de résistance acquise) inférieurs à 10% ou à 20% en fonction de la sévérité des infections. Les bêtalactamines inhibent la formation de la paroi bactérienne; elles doivent atteindre l'espace périplasmique où a lieu la synthèse en continu du peptidoglycane, principal composant de la paroi des bactéries (Figure 2).

## Les pénicillines

La pénicilline G (Figure 1B) découverte en 1928 par Alexander Fleming est toujours utilisée en pathologie humaine sous sa forme injectable. De nombreux streptocoques y restent pleinement sensibles et les infections associées (notamment les endocardites) peuvent être traitées par une forme injectable. Par ailleurs les formulations de pénicillines permettant une diffusion prolongée constituent toujours le traitement de référence de la syphilis pour la plupart des stades de cette maladie bactérienne ré-émergente. Des modifications structurales ont permis l'utilisation de cette molécule par voie orale; connue sous le nom de pénicilline V, elle a été pendant très longtemps utilisée pour traiter les angines à streptocoque du groupe A. Étonnamment, aujourd'hui encore, la résistance des tréponèmes de la syphilis et des streptocoques bêta-hémolytiques — streptocoques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) des angines et érysipèles, et streptocoques du groupe B (*S. agalactiae*) des infections maternofoetales — n'existe pas. En revanche, cette résistance s'est développée progressivement chez d'autres streptocoques comme le pneumocoque, par modification des cibles d'action de la pénicilline sur la paroi des bactéries (les protéines liant la pénicilline [PLP]). Concernant *Staphylococcus aureus*, l'efficacité de la pénicilline a été éphémère (la résistance s'est diffusée très rapidement via un gène produisant une pénicillinase) et aujourd'hui plus de

Figure 1 – Structure chimique des molécules citées.

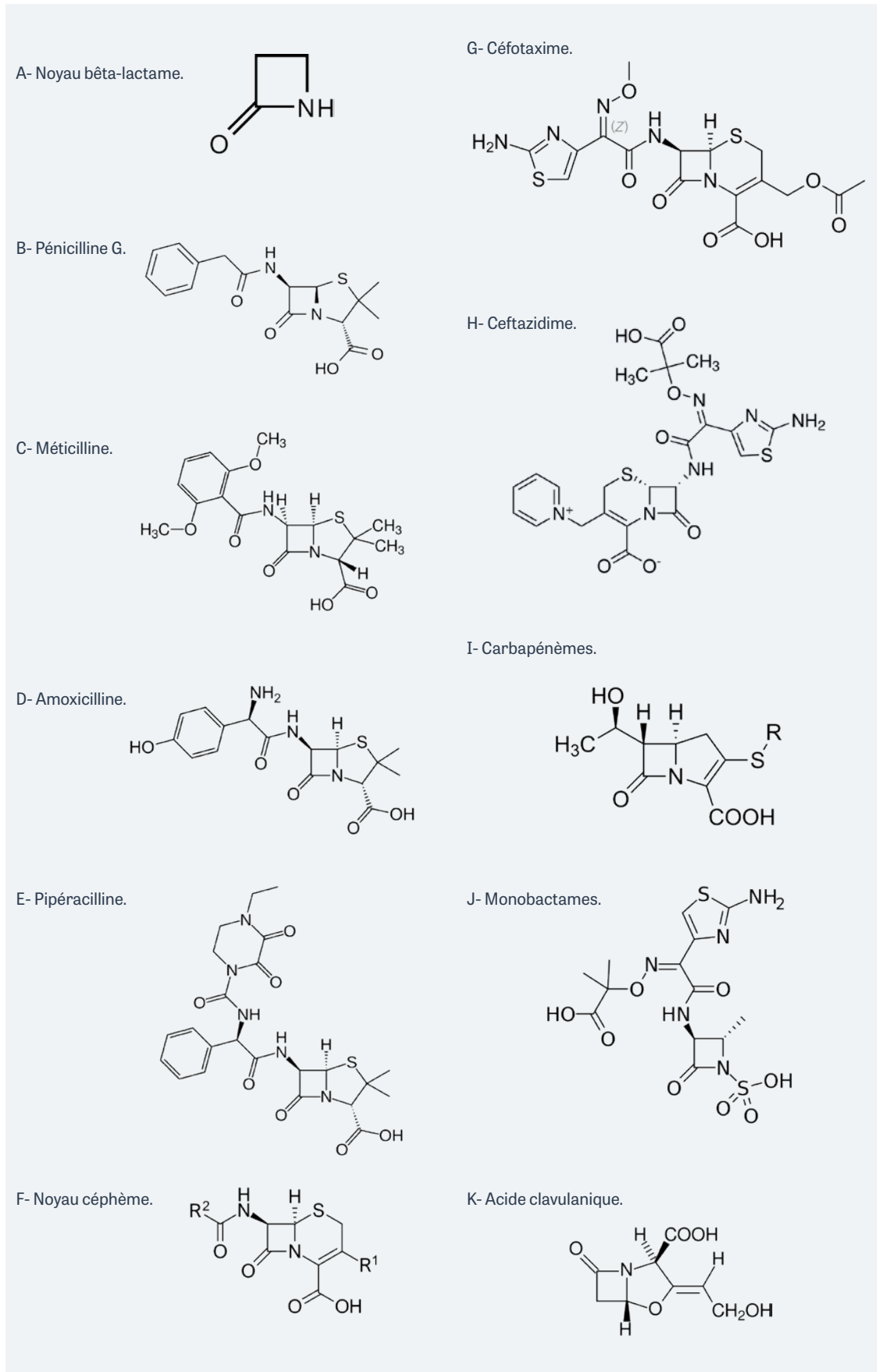
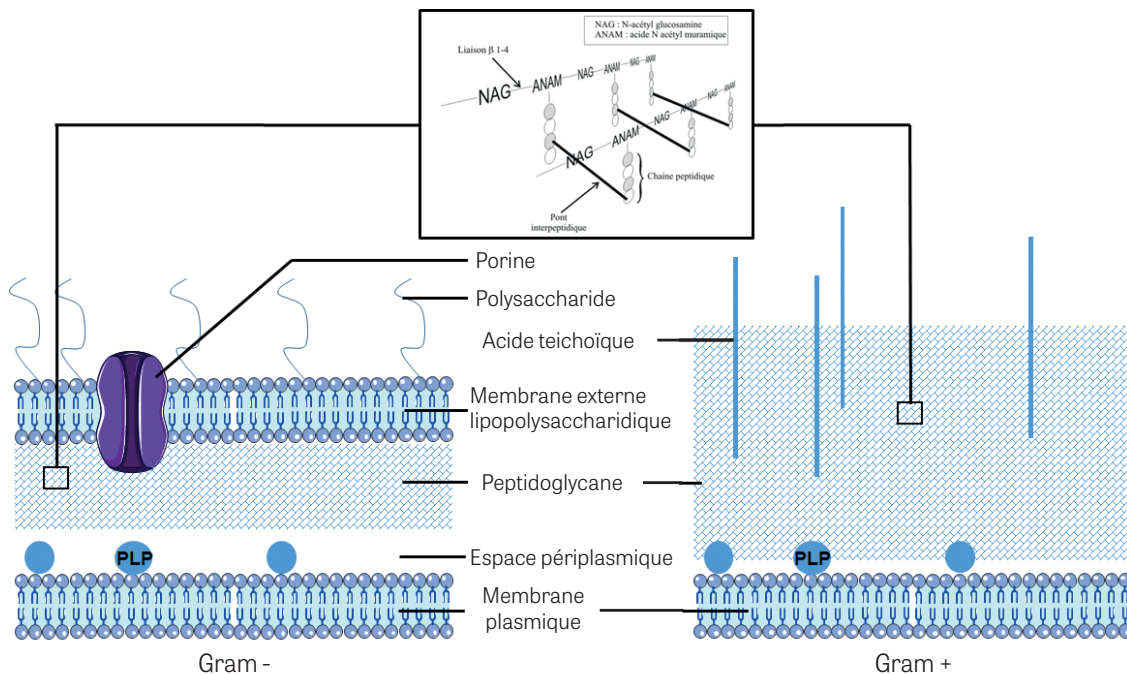


Figure 2 – Schéma d'action des bêtalactamines.



Source : Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). Bêtalactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. Lille : CNPM ; 2023. Accessible à : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines> (Consulté le 20-02-2025).

90% des souches de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline. Une nouvelle classe de pénicillines a donc été développée, les pénicillines M, qui ont une activité conservée contre les souches de staphylocoque productrices de pénicillinase qui constituent leur unique indication. La méticilline (Figure 1C) puis l'oxacilline et la cloxacilline ont ainsi été commercialisées ; les deux dernières molécules continuent à être utilisées dans le traitement de première intention des souches de staphylocoque dites « sensibles à la méticilline ». Cependant, des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) sont apparues très rapidement après leur commercialisation par acquisition d'une PLP supplémentaire (la PLP2a). Ces souches de SARM et les autres souches de staphylocoque à coagulase négative (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*...) résistantes à la méticilline sont également résistantes à toutes les bêtalactamines hormis certaines céphalosporines dites de cinquième génération (cf. infra). En 2023, 8,8% des souches de *S. aureus* isolées d'hémocultures en France à l'hôpital étaient résistantes à la méticilline [4]. Ce taux remarquablement bas par rapport à de nombreux pays européens est au moins partiellement lié à une politique volontariste de lutte contre la transmission croisée au sein des hôpitaux français [5,6]. La pénicilline est inefficace sur les bactéries à Gram négatif, principalement pour des raisons de diffusion. De nouvelles pénicillines ont été développées, les pénicillines du groupe A, telle l'ampicilline. Celle-ci, mal absorbée par voie

orale a été remplacée par l'amoxicilline qui constitue aujourd'hui la principale molécule antibiotique utilisée en pratique de ville (Figure 1D).

### L'amoxicilline

Concernant les bactéries à coloration de Gram positive, l'amoxicilline est toujours efficace contre la très grande majorité des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline lorsqu'elle est donnée à forte dose : en 2022, 97,4% des souches de pneumocoque y restaient sensibles [7]. Parmi les entérocoques, l'espèce principale *Enterococcus faecalis* est constamment sensible à l'amoxicilline alors que la majorité des souches d'*E. faecium* isolées à l'hôpital sont devenues résistantes à cause d'une modification de la PLP5 (21,1% de souches d'*E. faecium* isolées d'hémocultures étaient sensibles à l'amoxicilline en 2022 à l'hôpital) [8]. Toutes les souches de *Listeria monocytogenes* demeurent à ce jour sensibles à l'amoxicilline qui reste le traitement de choix des méningites et des infections néonatales à ce redoutable bacille à coloration de Gram positive. L'amoxicilline a conservé une efficacité vis-à-vis de certaines entérobactéries comme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, les shigelles et les salmonelles. La résistance par acquisition d'une bêtalactamase située sur un élément génétique mobile (plasmide, transposon...) s'est rapidement développée chez ces espèces (en 2022, seulement 45,8% des souches d'*E. coli* isolées à l'hôpital à partir d'hémocultures restaient sensibles

à l'amoxicilline [8]). D'autres entérobactéries comme *Klebsiella pneumoniae* disposent naturellement d'une bêta-lactamase chromosomique qui hydrolyse l'amoxicilline et la rend toujours inefficace. Parmi les molécules étudiées jusqu'à présent, aucune n'était active contre *Pseudomonas aeruginosa*, bacille à coloration de Gram négative particulièrement incriminé parmi les micro-organismes responsables d'infections nosocomiales et notamment lors de pneumopathies acquises sous ventilation en réanimation. Les raisons sont multiples : difficultés de pénétration, présence d'enzymes hydrolytiques et de pompes d'efflux [9]. Des pénicillines spécifiques ont ainsi été développées : ce sont les carbénicillines (ticarcilline) et les uréidopénicillines (pipéracilline) (Figure 1E). Cette dernière molécule constitue à ce jour le traitement de première intention des infections à *P. aeruginosa* ne présentant pas de résistance acquise — en 2022, ces souches représentaient 80% de celles isolées d'hémoculture à l'hôpital [8]. Les carbénicillines et les uréidopénicillines sont également efficaces contre certaines entérobactéries naturellement résistantes à l'amoxicilline : *K. aerogenes*, *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*...

### Les céphalosporines

À côté des pénicillines, une autre classe de bêta-lactamines a fait l'objet de nombreux développements, les céphalosporines, dont de nombreuses molécules font partie de l'arsenal de base contre de très nombreuses bactéries. Les céphalosporines ont été élaborées autour d'un noyau particulier, le noyau céphème (Figure 1F), qui leur donne plusieurs particularités dont la résistance aux pénicillinases et une activité restaurée sur certaines entérobactéries. Elles sont classées en cinq générations successives.

#### Les céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération – céfazoline

Les céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération (C1G) sont efficaces et très utilisées contre les souches de staphylocoque productrices de pénicillinase au même titre que les pénicillines M. Comme ces dernières, les C1G sont mal absorbées par voie orale et leur utilisation pour traiter les infections à *S. aureus* par cette voie a progressivement diminué. Les C1G sont efficaces sur la majorité des souches sans résistance acquise aux bêta-lactamines d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. Ce spectre d'activité justifie une utilisation très large en antibioprofylaxie lorsque ces espèces sont ciblées. Les C1G sont inefficaces contre tous les entérocoques, *Listeria monocytogenes*, les espèces d'entérobactéries sécrétant naturellement une céphalosporinase (*K. aerogenes*, *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*...) et *P. aeruginosa*. Elles ont également une mauvaise affinité pour les PLP modifiées des souches de pneumocoque de

sensibilité à la pénicilline — elles ne doivent pas être utilisées pour le traitement empirique des infections respiratoires ou oto-rhino-laryngologiques lorsque cette espèce est potentiellement impliquée. Les modifications chimiques appliquées aux C1G ont permis une augmentation de leur activité vis-à-vis des entérobactéries, du pneumocoque et de *P. aeruginosa* au détriment de leur activité sur les staphylocoques.

#### Les céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération – céfuroxime, céfamandole, céfoxitine

Les céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération (C2G) présentent quelques particularités intéressantes, en plus d'une activité légèrement augmentée sur les entérobactéries. Le céfamandole garde une bonne activité sur les staphylocoques sensibles à la méticilline. Il est utilisé en traitement curatif sur les infections à *S. aureus* mais également en antibioprofylaxie pour les chirurgies propres. Le céfuroxime a été largement utilisé en ville sous une forme orale (céfuroxime axétil) ; mais son manque d'activité sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline le fait désormais réserver à l'antibioprofylaxie par voie injectable. La céfoxitine est une C2G particulière appartenant à la classe des oxymino-céphalosporines. Elle est la seule céphalosporine (avec le céfotétan) ayant une activité sur les bactéries anaérobies, ce qui en fait une candidate de choix pour l'antibioprofylaxie lors des chirurgies des voies digestives. Par ailleurs elle garde une activité en cas de présence d'une bêta-lactamase à spectre élargie (BLSE) ; elle peut donc être utilisée à la fois en prophylaxie et sous certaines conditions d'administration en traitement curatif sur les entérobactéries productrices de BLSE.

#### Les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération – céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime

Les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) sont des molécules essentielles en antibiothérapie curative des infections graves. Elles sont ainsi très fréquemment utilisées dans les protocoles d'antibiothérapie empirique. Les résistances acquises aux C3G posent des problèmes thérapeutiques importants qui obligent à élargir le spectre antibactérien de ces antibiothérapies empiriques, par exemple en ajoutant une autre molécule (un aminoside) en cas d'infection grave. Le céfotaxime (Figure 1G) et la ceftriaxone possèdent le même spectre d'activité (pneumocoques, streptocoques et entérobactéries). Ils ne sont pas efficaces sur les staphylocoques, les entérocoques, les bactéries anaérobies, *L. monocytogenes* et *P. aeruginosa*. La ceftriaxone possède une demi-vie d'élimination plus longue, permettant une seule injection quotidienne, de surcroît possible par voie sous-cutanée ce qui en fait une molécule de choix en gériatrie. À l'inverse, son passage hépato-biliaire fait craindre des conséquences délétères plus importantes sur le microbiote intestinal.

En 2023, 90,7% des souches d'*E. coli* isolées chez des patients vivant en établissement d'hébergement pour personnes âgées (Ehpad) et 96,2% des souches des patients vivant à domicile étaient sensibles à ces C3G [4,10]. La quasi-totalité des pneumocoques est sensible (99,8%) au céfotaxime lorsqu'il est administré à forte dose [7]. À l'hôpital en 2022, 90% des souches d'*E. coli* isolées d'hémocultures étaient sensibles aux C3G [6]. Ces taux n'étaient plus que d'environ 75% et 50% pour respectivement *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae complex* [8]. Le céfotaxime est donc une molécule majeure pour traiter de façon empirique les infections sévères à entérobactérie ou à pneumocoque. Le ceftazidime (Figure 1H) est la céphalosporine de référence contre *P. aeruginosa* (en 2022, 85,5% des souches isolées d'hémocultures à l'hôpital étaient sensibles à cette molécule [8]).

#### Les céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération – céfépime

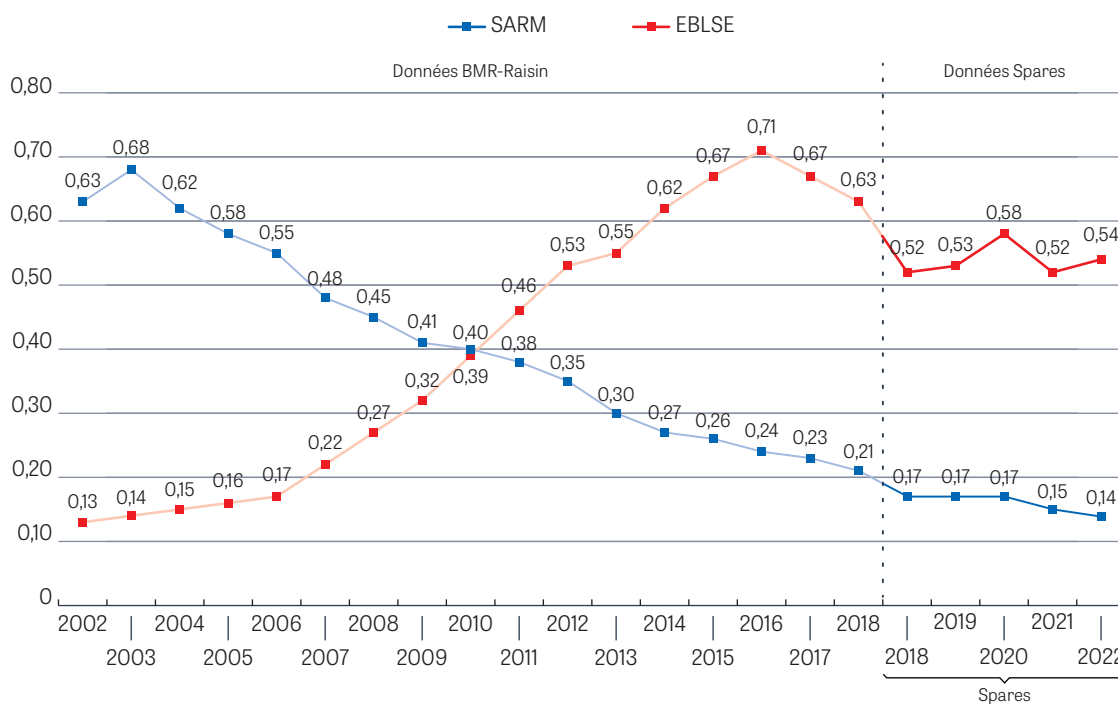
Céphalosporine de 4<sup>e</sup> génération, le céfépime présente plusieurs particularités intéressantes : il garde une certaine activité contre *S. aureus* sensible à la

méticilline, il est efficace sur *P. aeruginosa* à un niveau équivalent à celui du ceftazidime, et il conserve une activité sur les entérobactéries produisant une grande quantité de céphalosporinases dont le gène est naturellement présent ou a été secondairement acquis. Cette molécule est donc très utilisée pour le traitement empirique d'une infection nosocomiale chez des patients à risque de faire une forme grave (neutropénie fébrile, pneumopathie acquise sous ventilation...).

#### Les céphalosporines de 5<sup>e</sup> génération – ceftobiprole, ceftaroline

Les modifications et la synthèse chimique ont permis ce que l'on pensait impossible : obtenir des bêta-lactamines gardant une efficacité contre les SARM, souches bactériennes considérées précédemment comme résistantes à toutes les bêta-lactamines. Le ceftobiprole possède également une activité sur les bacilles à coloration de Gram négative responsables d'infections associées aux soins. Malgré cela, ces molécules peinent à trouver leur place au sein des stratégies thérapeutiques en France.

Figure 3 – Évolution entre 2002 et 2023 de la densité d'incidence (nombre de souches pour 1000 jours d'hospitalisation) des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE).



BMR-Raisin : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, bactéries multirésistantes aux antibiotiques ; Spares : mission nationale de surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé.

Source : Santé publique France (SPF). Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2023 [Internet]. Saint-Maurice : SPF ; 2024. Accessible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese-surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante-mission-spares-resultats-2023> (Consulté le 20-02-2025).

## Les autres dérivés des bêtalactamines

### Les carbapénèmes – imipénème, méropénème, ertapénème

Depuis leur découverte en 1985, les entérobactéries résistantes aux C3G par production d'une BLSE constituent un problème croissant de santé publique. Si cette résistance était initialement limitée aux entérobactéries responsables d'infections nosocomiales (*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *K. aerogenes*...), les années 2000 ont vu apparaître et diffuser à une vitesse vertigineuse une nouvelle classe de BLSE produite à partir des gènes  $bla_{CTX-M}^1$  principalement chez *E. coli*, en parallèle d'une diminution de l'incidence des infections à SARM évoquée précédemment (Figure 3). Ces souches ont diffusé à la fois à l'hôpital et, ce qui est nouveau, en ville. *E. coli* étant la première espèce bactérienne responsable d'infections communautaires ou nosocomiales, les conséquences de cette émergence ont été majeures, avec un risque d'inefficacité des traitements empiriques largement basés, comme nous l'avons mentionné, sur des C3G chez des patients ne présentant pas les facteurs de risque habituels de portage de ce type de bactéries multirésistantes (pyélonéphrites chez la femme jeune, infections digestives communautaires voire infections néonatales). En 2023, les souches productrices de BLSE représentaient chez *E. coli* 7,4% des souches isolées d'hémocultures à l'hôpital, jusqu'à 5,8% des souches de patients vivant à domicile dans l'hexagone et 21% de celles de patients vivant en Ehpad [4,10]. Pour *K. pneumoniae*, ces mêmes chiffres étaient respectivement de 20,9%, 10,0% et 26,4% [6,8]. De nouvelles bêtalactamines résistantes à la fois à l'hydrolyse par les pénicillinases, les BLSE et les céphalosporinases hyperproduites ont été conçues à partir d'un noyau bêta-lactame modifié. Ce sont les carbapénèmes, qui possèdent également une excellente activité sur les bactéries anaérobies et sur *P. aeruginosa* (sauf pour l'ertapénème) (Figure 1I). L'imipénème a été la première molécule développée. Instable en solution, elle ne permet pas d'utiliser des perfusions continues pour l'administrer, approche pourtant souvent utilisée lors des infections graves afin d'améliorer l'efficacité des bêtalactamines; de plus ses propriétés convulsivantes ne permettent pas d'augmenter les doses dans le but de favoriser un passage méningé (en 2022 à l'hôpital, plus de 99% des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* isolées d'hémocultures étaient sensibles à l'imipénème [8]). Le méropénème a corrigé ces défauts et est désormais considéré comme le carbapénème de référence (en 2022 à l'hôpital plus de 90% des souches de *P. aeruginosa* étaient sensibles au méropénème [8]). L'ertapénème peut être administré en une seule injection, éventuellement par voie sous-cutanée. Il est par contre ineffi-

cace sur *P. aeruginosa*. Cette molécule peut constituer une solution intéressante pour le traitement d'un patient en ville (prostatite à *E. coli* BLSE par exemple). En revanche, son utilisation en antibioprophyxie en cas d'intervention chirurgicale colique chez un patient porteur d'une BLSE est très discutée afin de préserver l'efficacité curative de cette classe d'antibiotiques. Comme attendu, des mécanismes de résistance aux carbapénèmes sont apparus : diminution de la pénétration de l'antibiotique à l'intérieur de l'espace péripasmique ou augmentation de son efflux vers l'extérieur chez *P. aeruginosa* principalement, émergence et diffusion de nouvelles bêtalactamases ayant une activité de carbapénémase (chez les entérobactéries, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) [9]. Ces souches représentent 10% des isolats de *P. aeruginosa*; elles restent très rares chez les entérobactéries (moins de 1% chez *E. coli* mais déjà 2,1% des souches de *K. pneumoniae* isolées d'hémocultures à l'hôpital en 2023) [4]. En parallèle, il est intéressant de noter que les patients allergiques aux pénicillines ou aux céphalosporines peuvent pour la plupart recevoir un carbapénème sans risque de réaction croisée.

### Les monobactames – aztréonam

Comme leur nom l'indique, les monobactames ne possèdent qu'un cycle au niveau du noyau bêta-lactame (Figure 1J). Cela leur confère des propriétés intéressantes. L'aztréonam, seul représentant des monobactames, peut être administré aux patients allergiques aux pénicillines ou aux céphalosporines. Cette molécule n'a aucune activité sur les bactéries à coloration de Gram positive ni sur les bactéries anaérobies. Initialement considéré comme un défaut, ce spectre étroit est désormais un argument lorsque l'on veut épargner les microbiotes des patients. Son spectre d'activité inclut les entérobactéries et *P. aeruginosa*. Sensible aux enzymes de type céphalosporinase hyperproduite ou BLSE, l'aztréonam n'est étonnamment pas hydrolysé par les carbapénémases qui posent le plus de problèmes thérapeutiques — les métallo-carbapénémases de classe B retrouvées chez certaines souches d'entérobactéries ou de *P. aeruginosa* ( $bla_{VIM}$  ou  $bla_{NDM}^2$ ). Cette molécule peut donc constituer une solution thérapeutique contre ces bactéries multirésistantes émergentes, seule ou en association avec un inhibiteur de bêtalactamases (cf. infra).

### Le céfidérocol

Cette molécule est la dernière-née des bêtalactamines [11]. Elle est active sur les bactéries productrices de bêtalactamases, y compris les carbapénémases. Elle

1- CTX-M : céfotaximase de type Munich.

2- VIM : *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase* (métallo-bêtalactamase codée par un intégron de Vérone); NDM : New Delhi métallo-β-lactamase.

pénètre dans la bactérie par la voie des sidérophores, molécules de captation du fer extérieur indispensable à la survie des bactéries. Elle constitue donc la dernière molécule de la famille pour traiter les souches d'entérobactérie, de *P. aeruginosa* et même de *Stenotrophomonas maltophilia* multirésistantes. Néanmoins, des résistances acquises ont déjà été décrites, incluant des mutations sur les gènes impliqués dans le transport du fer ou sur certaines carbapénémases.

### Les inhibiteurs de bêtalactamases

Nous avons vu qu'un des principaux mécanismes de résistance aux bêtalactamines était la production de bêtalactamases. L'ajout de molécules chimiques inhibant ces enzymes est donc apparu comme une stratégie pertinente pour surmonter la résistance. Ces molécules peuvent être des leurres chimiquement dérivés des bêtalactamines ou des composés très différents. Les bactéries anaérobies produisant souvent des bêtalactamases, l'ajout d'un inhibiteur permet d'élargir le spectre des associations d'antibiotiques obtenues.

#### L'acide clavulanique

L'acide clavulanique (Figure 1K) est une bêtalactamine dotée d'une faible action antibactérienne mais qui inhibe les pénicillinases en les détournant de la bêtalactamine active qui lui est associée. Il est néanmoins inefficace sur les céphalosporinases, dont il favorise même la production. L'association amoxicilline-acide clavulanique est l'antibiotique le plus consommé en milieu hospitalier. En plus du spectre de l'amoxicilline, il permet de retrouver une activité sur les entérobactéries productrices naturellement ou par acquisition de matériel génétique mobile d'une pénicillinase, y compris les BLSE. Néanmoins il est nécessaire que les deux composés de l'association soient présents en grande quantité au sein du tissu infecté, ce qui ne permet que très rarement de l'utiliser pour traiter des infections à bactérie productrice de BLSE, hormis certaines infections urinaires sans signe de gravité [12]. Il est intéressant de noter que, contrairement à la Haute Autorité de santé (HAS), les infectiologues nord-américains excluent l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique pour le traitement des infections à entérobactérie BLSE quelles qu'elles soient [12,13].

#### Le tazobactam

Le tazobactam inhibe les céphalosporinases et les pénicillinases. Combiné à la pipéracilline, il permet de récupérer une activité sur de très nombreuses souches d'entérobactérie en gardant l'activité de la pipéracilline sur *P. aeruginosa*. En considérant l'activité intrinsèque de la pipéracilline sur les entérocoques, et l'élargissement du spectre sur les bactéries anaérobies grâce au tazobactam, cette association

est un traitement de choix des infections digestives sévères ou nosocomiales. Comme pour le céfépime, elle peut également être utilisée pour prendre en charge les neutropénies fébriles lorsqu'une composante digestive est suspectée. L'association pipéracilline-tazobactam garde souvent une activité théorique contre les entérobactéries productrices de BLSE. Comme pour l'association amoxicilline-acide clavulanique, les recommandations nord-américaines sont beaucoup plus réservées que celles de la HAS quant à une utilisation clinique de l'association pipéracilline-tazobactam pour traiter les infections à entérobactérie productrice de BLSE [12,13]. Associée au ceftolozane, une C3G agissant sur *P. aeruginosa*, cette combinaison constitue un traitement particulièrement efficace contre les infections dues à ce micro-organisme, hormis en cas de production par la bactérie d'une métallo-carbapénémase dont il faut suspecter l'existence en cas de souche résistante à cette association.

#### L'avibactam

L'avibactam est un inhibiteur synthétique des bêtalactamases incluant les pénicillinases, les céphalosporinases, les BLSE et même certaines carbapénémases de classe A ( $bla_{KPC}^3$ ) ou de classe D ( $bla_{OXA-48}^4$ ). Associée au ceftazidime, la combinaison est une alternative théorique aux carbapénèmes pour traiter des infections à entérobactérie productrice de BLSE. Néanmoins, les recommandations françaises et américaines s'accordent sur le fait de les réserver au traitement des bacilles à coloration de Gram négative producteurs des carbapénémases de classe A et D [12,13]. Associé à l'aztréonam, l'avibactam permet d'obtenir une combinaison efficace à la fois contre les BLSE et les carbapénémases, y compris les métalloenzymes. C'est également une association prometteuse pour traiter les infections sévères à *S. maltophilia* [13].

Le relebactam et le vaborbactam sont des inhibiteurs des carbapénémases de classe A ( $bla_{KPC}$ ), très présentes aux États-Unis. Associés aux carbapénèmes, ils restituent leur activité. L'association imipénème-relebactam permet étonnamment de retrouver une activité chez les souches de *P. aeruginosa* ayant perdu la porine qui permettait à l'imipénème de pénétrer dans l'espace périplasmique et responsable de la résistance de la souche.

#### D'autres bêtalactamines

Il est intéressant de noter que certaines anciennes bêtalactamines, abandonnées pendant un temps, ont vu leur intérêt et leur commercialisation reprendre au regard de certaines de leurs particularités. La

3- *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

4- Oxacillinase 48.



témocilline, dérivé ancien de la ticarcilline, garde une activité sur les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi. Elle peut être utilisée comme une alternative aux carbapénèmes dans certaines situations particulières [12]. Le pivmécillinam est une pénicilline utilisée dans le cadre des infections urinaires basses. Elle garde une activité sur les entérobactéries productrices de BLSE. Elle peut avoir un intérêt dans ce type d'infection peu sévère [14].

## Conclusion

Presque cent ans après la découverte de la pénicilline, les bêtalactamines sont toujours au centre de notre arsenal thérapeutique antibiotique tant en ville qu'à l'hôpital. L'origine naturelle de cette classe d'antibiotiques a néanmoins probablement favorisé

l'émergence de la résistance au sein des microbiotes naturels. À chaque nouvelle molécule identifiée ou modifiée par les chimistes, un mécanisme de résistance a émergé rapidement, quand il ne préexistait pas à la commercialisation à large échelle de l'antibiotique. L'apparition des souches d'entérobactérie, de *P. aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à toutes les bêtalactamines par production de carbapénémases constitue la dernière menace contre cette classe d'antibiotiques [1]. La mise au point de nouvelles associations ou de molécules échappant à ces enzymes doit faire face à une capacité bactérienne quasi infinie à s'adapter. Les politiques de bon usage des antibiotiques doivent être poursuivies afin d'éviter les impasses thérapeutiques qui menacent les futures générations. ■

## Références

- Romano-Bertrand S, Pozzetto B, Decousser JW. L'antibiogramme : objectifs, méthodes et interprétation. *Hygiènes*. 2023;31(3):253-258.
- Decousser JW, Pozzetto B, Romano-bertrand S. L'antibiogramme : techniques rapides et tests complémentaires. *Hygiènes*. 2023;31(4):331-337.
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226.
- Santé publique France (SPF). Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spires. Résultats 2023 [Internet]. Saint-Maurice: SPF; 2024. Accessible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spires.-resultats-2023> (Consulté le 20-02-2025).
- Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):552-559.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2023 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2024. Accessible à : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2023> (Consulté le 20-02-2025).
- Centre national de référence du pneumocoque (CNRP). Rapport annuel d'activité 2024, année d'exercice 2023. Créteil: CNRP; 2024. 71 p. Accessible à : <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/92-2023-epidemiologie-2022/file> (Consulté le 20-02-2025).
- Santé publique France (SPF). Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spires. Résultats 2022 [Internet]. Saint-Maurice: SPF; 2024. Accessible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-mission-primo4> (Consulté le 20-02-2025).
- Ong'uti S, Czech M, Robilotti E, et al. Cefiderocol: a new cephalosporin stratagem against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1303-1312.
- Haute Autorité de santé (HAS). Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Saint-Denis: HAS; 2023. Accessible à : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives) (Consulté le 20-02-2025).
- Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae403.
- Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence, avis, 30 mai 2018 : pivmécillinam (chlorhydrate de). Saint-Denis: HAS; 2019. 5 p. Accessible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16813\\_SELEXID\\_PIS\\_RI\\_AVIS2\\_CT16813.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16813_SELEXID_PIS_RI_AVIS2_CT16813.pdf) (Consulté le 20-02-2025).
- Romano-Bertrand S, Virieux-Petit M, Decousser JW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* : de l'environnement hospitalier aux infections associées aux soins. *Hygiènes*. 2024;32(3):239-248.

### Citation

Decousser JW, Pozzetto B, Romano-Bertrand S. Antibiotiques et résistances : épisode 1, les bêtalactamines. *Hygiènes*. 2025;33(1):65-73.

### Historique

Reçu 12 février 2025 – Accepté 20 février 2025 – Publié 17 mars 2025

**Financement :** les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement.

**Liens d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.