



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Comparaison de l'activité antibactérienne *in vitro* de la  
ceftaroline et du ceftobiprole**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 5 décembre 2016 à 18 h  
au Pôle Formation  
**Par Etienne DECHAMBRE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Boualem SENDID**

**Madame le Professeur Anne DECOSTER**

**Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR**

**Monsieur le Docteur Frédéric WALLET**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Christian CATTOËN**

**Travail du Réseau des Microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ATCC : *American Type Culture Collection*

BHR : Bactérie Hautement Résistante

BLSE :  $\beta$ -Lactamase à Spectre Élargi

BMR : Bactérie Multi-Résistante

BN : de Bas Niveau

BORSA : *BORderline Staphylococcus aureus*

C1G : Céphalosporine de 1<sup>ère</sup> Génération

C2G : Céphalosporine de 2<sup>ème</sup> Génération

C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération

C4G : Céphalosporine de 4<sup>ème</sup> Génération

CAI : Commission des Anti-Infectieux

C<sup>ase</sup> : Céphalosporinase

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

C<sub>max</sub> : Concentration maximale

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMI50 : médiane des CMI

CMI90 : 90<sup>ème</sup> percentile des CMI

CNR : Centre National de Référence

CTX-M : CéfoTaXimase-Munich

DCI : Dénomination Commune Internationale

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

EBLSE : Entérobactérie à  $\beta$ -Lactamase à Spectre Élargi

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

ECDC : *European Center for Disease prevention and Control*, centre européen de prévention et contrôle des maladies

EPC : Entérobactérie Productrice d'une Carbapénèmase

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

ERG : Entérocoque Résistant aux Glycopeptides

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

FDA : *Food and Drug Administration*

GISA : *Glycopeptide Intermediate Staphylococcus aureus*

GNPS : GloméruloNéphrite Post-Streptococcique

HN : de Haut Niveau

I : Intermédiaire

IBL : Inhibiteur de  $\beta$ -Lactamase

ICPTM : Infection Compliquée de la Peau et des Tissus Mous

IM : IntraMusculaire

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IV : IntraVeineuse

LCR : Liquide CéphaloRachidien

MODSA : *MODified Staphylococcus aureus*

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

n.d. : non disponible

n.e. : non estimable

n.s. : non significatif

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

OXA : OXAcillinase

P<sup>ase</sup> : Pénicillinase

PCR : *Polymerase Chain Reaction*, réaction de polymérisation en chaîne

PD : *PharmacoDynamic*, pharmacodynamique

PK : *PharmacoKinetic*, pharmacocinétique.

PLP : Protéine Liant la Pénicilline

PSE : *Pseudomonas Specific Enzyme*

OMA : Otite Moyenne Aiguë

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

R : Résistant

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

S : Sensible

SβH : Streptocoque β-Hémolytique

SHV : SulfHydryle Variable

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline

TEM : TEMoneira

VISA : *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*

VRSA : *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>Généralités.....</b>	<b>13</b>
I. Historique des antibiotiques .....	13
II. L'émergence des résistances.....	16
III. Les $\beta$ -lactamines. ....	18
A. Mode d'action .....	18
B. Structure chimique.....	19
C. Pharmacocinétique.....	21
D. Pharmacodynamie.....	22
E. Spectre bactérien .....	24
IV. Effet inoculum.....	25
V. Les bactéries .....	26
A. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	26
B. <i>Enterococcus faecium</i> et <i>Enterococcus faecalis</i> .....	31
C. Les streptocoques $\beta$ -hémolytiques.....	36
D. <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	39
E. Entérobactéries .....	42
F. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	54
G. <i>Haemophilus influenzae</i> .....	60
VI. Les molécules .....	63
A. Ceftaroline .....	63
B. Ceftobiprole .....	71
<b>Objectif .....</b>	<b>78</b>
<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>79</b>
I. Contexte .....	79
II. Souches .....	79
III. Méthode .....	80
IV. Standardisation .....	81
A. Référentiels utilisés .....	81
B. Contrôles de qualité.....	81
C. Recueil des données .....	81

V.	Effet inoculum.....	81
VI.	Analyses statistiques.....	82
<b>Résultats</b>	<b>.....</b>	<b>83</b>
I.	Répartition des souches.....	83
A.	Par espèce.....	83
A.	Par centre.....	83
B.	Par prélèvement.....	85
C.	Par diagnostic.....	85
II.	Activité antibactérienne des molécules.....	87
A.	Ceftaroline.....	87
B.	Ceftobiprole.....	90
III.	Activité comparée.....	93
A.	Par grand groupe bactérien.....	93
B.	Par espèce et par phénotype de résistance.....	95
C.	Par diagnostic.....	99
IV.	Effet inoculum.....	100
A.	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	100
B.	Entérobactéries.....	101
C.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	102
D.	Récapitulatif de l'effet inoculum.....	102
<b>Discussion</b>	<b>.....</b>	<b>103</b>
I.	Limites de l'étude.....	103
II.	Comparaison de l'activité antibactérienne.....	104
III.	Quelle place pour ces molécules ?.....	107
<b>Conclusion</b>	<b>.....</b>	<b>110</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>.....</b>	<b>111</b>
<b>Annexes</b>	<b>.....</b>	<b>123</b>

## Table des figures

Figure 1 : nombre de nouveaux antibiotiques autorisés par la FDA (7). .....	14
Figure 2 : pourcentage de <i>S. aureus</i> ayant acquis une pénicillinase (10). .....	17
Figure 3 : paroi des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, adaptée de (11). .....	18
Figure 4 : structure chimique du noyau $\beta$ -lactame. ....	19
Figure 5 : analogies structurales entre le D-alanyl-D-alanine et une céphalosporine, adaptée de (13). .....	19
Figure 6 : structure des $\beta$ -lactamines. ....	20
Figure 7 : noyau des céphèmes. ....	21
Figure 8 : courbes de bactéricidie en fonction de la concentration en antibiotique. ....	22
Figure 9 : courbes de bactéricidie (14). ....	23
Figure 10 : illustration des paramètres PK/PD. ....	23
Figure 11 : pourcentage d'infections invasives à SARM en 2014, données ECDC (21). ...	29
Figure 12 : incidence du SARM en France (réseau BMR-RAISIN) (23). .....	30
Figure 13 : pourcentage de résistance aux aminopénicillines d' <i>E. faecalis</i> et d' <i>E. faecium</i> en France (données ECDC) (21). .....	33
Figure 14: pourcentage d'infections invasives à <i>E. faecium</i> résistant à la vancomycine en 2014 (données ECDC) (21). .....	34
Figure 15 : nombre de signalements d'ERG par mois en France (données InVS) (31). ....	35
Figure 16 : pourcentage de PSDP dans les infections à pneumocoque au cours du temps (données du CNR du pneumocoque) (57). ....	41
Figure 17 : image de synergie chez <i>E. coli</i> BLSE (66). ....	46
Figure 18 : pourcentage des espèces d'EBLSE en France (données BMR-RAISIN) (23). 50	
Figure 19 : pourcentage d'infections invasives à <i>E. coli</i> résistant aux C3G en 2006 (données ECDC) (21). .....	51
Figure 20 : pourcentage d'infections invasives à <i>E. coli</i> résistant aux C3G en 2014 (données ECDC) (21). .....	51
Figure 21 : pourcentage d'infections invasives à <i>K. pneumoniae</i> résistant aux C3G en 2014 (données ECDC) (21). .....	52
Figure 22 : pourcentage d'infections invasives à <i>K. pneumoniae</i> résistants aux carbapénèmes en 2014 (données ECDC) (21). ....	52
Figure 23 : proportion de BLSE et autres mécanismes chez <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> résistants aux C3G responsables d'infections invasives (données InVS) (77). .....	53
Figure 24 : incidence du SARM et des EBLSE (réseau BMR-RAISIN) (23). ....	54

Figure 25 : pourcentage des types d'enzymes acquises chez <i>P. aeruginosa</i> (82).....	58
Figure 26 : pourcentage d'infections invasives <i>P. aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime en 2014 (données ECDC) (21). .....	59
Figure 27 : pourcentage de sensibilité de <i>P. aeruginosa</i> en France (réseau BMR-REUSSIR) (22). .....	59
Figure 28 : épidémiologie des infections invasives à <i>H. influenzae</i> entre 1991 et 2009 (source EPIBAC données redressées (89)).....	61
Figure 29 : pourcentage de souches d' <i>H. influenzae</i> responsables d'infection invasives en 2013 (données du CNR) (91).....	62
Figure 30 : structure chimique de l'acétate de ceftaroline fosamil (93). .....	63
Figure 31 : concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps (95). .....	64
Figure 32 : importance de l'inoculum, après 4 jours de traitement (113,114). .....	67
Figure 33 : conversion du médocaril ceftobiprole en ceftobiprole (adaptée de (124)). .....	71
Figure 34 : importance de l'inoculum des végétations, après 4 jours de traitement (141,142). .....	74
Figure 35 : répartition en fonction du type de prélèvements. ....	85
Figure 36 : taux de résistance à la ceftaroline entre les sous-groupes d'entérobactéries. .	89
Figure 37 : taux de résistance au ceftobiprole pour les sous-groupes d'entérobactéries et <i>P. aeruginosa</i> .....	92
Figure 38 : taux de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole selon le groupe bactérien. ....	94
Figure 39 : taux de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole au sein des entérobactéries. ....	97
Figure 40 : pourcentages de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole pour <i>P. aeruginosa</i> . ....	98
Figure 41 : taux de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole selon le diagnostic.....	100
Figure 42 : distribution des ratios de CMI inoculums fort/faible et moyenne pour <i>S. aureus</i> . ....	100
Figure 43 : distribution des ratios de CMI inoculums fort/faible et moyenne pour les entérobactéries. ....	101
Figure 44 : distribution des ratios de CMI inoculums fort/faible et moyenne pour <i>P. aeruginosa</i> . ....	102
Figure 45 : fiche standard de recueil des données. ....	123
Figure 46 : distribution des CMI de <i>S. aureus</i> .....	125
Figure 47 : distribution des CMI des entérocoques.....	125

Figure 48 : distribution des CMI des streptocoques $\beta$ -hémolytiques.....	126
Figure 49 : distribution de <i>S. pneumoniae</i> . ....	126
Figure 50 : distribution des CMI des entérobactéries.....	127
Figure 51 : distribution des CMI de <i>P. aeruginosa</i> . ....	127
Figure 52 : distribution des CMI d' <i>H. influenzae</i> . ....	128

## Table des tableaux

Tableau 1 : nombre de nouvelles entités moléculaires divulguées publiquement par les 15 plus grandes industries pharmaceutiques en 2002 (9). .....	15
Tableau 2 : antibiotiques et leur résistance associée (10). .....	16
Tableau 3 : radicaux des céphèmes. ....	21
Tableau 4 : phénotype de résistance acquise de <i>S. aureus</i> aux $\beta$ -lactamines (12). ....	28
Tableau 5: taux de sensibilité/résistance de <i>S. aureus</i> à différents antibiotiques en 2012 (réseau REUSSIR) (22). ....	30
Tableau 6 : phénotypes de résistance aux glycopeptides.....	32
Tableau 7 : classification des principales espèces de streptocoques retrouvés chez l'Homme.....	36
Tableau 8 : activité comparée des différentes $\beta$ -lactamines sur le pneumocoque.....	40
Tableau 9 : principales espèces d' <i>Enterobacteriaceae</i> responsables d'infections nosocomiales (données InVS 2012) (64).....	44
Tableau 10 : groupes de résistances naturelles des entérobactéries. ....	44
Tableau 11 : phénotypes de résistances naturelles des entérobactéries aux $\beta$ -lactamines. ....	45
Tableau 12 : phénotypes de résistances acquises des entérobactéries aux $\beta$ -lactamines. ....	46
Tableau 13 : classification d'Amblar. ....	47
Tableau 14 : résumé des $\beta$ -lactamases retrouvées chez les entérobactéries (adapté de (69)). ....	48
Tableau 15 : pourcentage des espèces d'EBLSE, région Paris-Nord, en 2013 (données CCLIN Paris-Nord) (23). ....	50
Tableau 16 : espèces responsables des infections nosocomiales en France en 2012 (données InVS) (64).....	55
Tableau 17 : pourcentage de mécanismes de résistance chez <i>P. aeruginosa</i> (82) .....	58
Tableau 18 : concentrations critiques de la ceftaroline (CA-SFM 2016). ....	69
Tableau 19 : CMI50 et CMI90 de l'étude de Flamm et coll. ....	69
Tableau 20 : concentrations critiques du ceftobiprole (CA-SFM 2016). ....	76
Tableau 21 : CMI50 et CMI90 de l'étude de D.J. Farrell et coll.....	77
Tableau 22 : nombre théorique de souches à inclure par centre. ....	80
Tableau 23 : espèces et phénotypes des souches isolées. ....	83
Tableau 24 : effectifs des souches isolées par espèce et par centre.....	84

Tableau 25 : répartition des espèces isolées en fonction du diagnostic retenu. ....	86
Tableau 26 : valeurs de CMI et interprétations S/R pour la ceftaroline. ....	87
Tableau 27 : valeurs de CMI et interprétations S/R pour le ceftobiprole. ....	90
Tableau 28 : CMI50 et CMI90 par grand groupe bactérien. ....	93
Tableau 29 : comparaison de l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole selon le groupe bactérien. ....	94
Tableau 30 : CMI50 et CMI90 par espèce. ....	95
Tableau 31 : comparaison de l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole par espèce. ....	96
Tableau 32 : comparaison de l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole selon le diagnostic retenu. ....	99
Tableau 33 : ratios inoculums fort/faible des entérobactéries. ....	101
Tableau 34 : récapitulatifs des ratios moyens étudiés. ....	102
Tableau 35 : répartition des espèces en fonction du type de prélèvements. ....	124

## Introduction

L'utilisation des antibiotiques a été une avancée majeure en médecine. Leurs découvertes ont suscité beaucoup d'espoirs. De nouvelles molécules étaient régulièrement mises à jour, au point que l'on a parfois cru pouvoir éradiquer certaines maladies infectieuses. Mais cet « âge d'or » a été de courte durée. Les bactéries se sont rapidement adaptées. Elles ont développé de nombreux mécanismes de résistances. La pression de sélection des antibiotiques a ainsi fait apparaître des phénotypes de résistances que l'on ne connaissait pas. On pense aux bactéries multi-résistantes (BMR) et aux bactéries hautement résistantes (BHR) actuellement en émergence. De manière globale, leur incidence a tendance à augmenter. Ce constat est particulièrement visible dans les établissements de soins mais s'observe également de manière plus récente en médecine communautaire. Malheureusement, dans le même temps, la recherche anti-infectieuse a été progressivement délaissée au profit d'autres domaines plus rentables. Les nouvelles molécules se font rares et nous risquons donc de nous retrouver de plus en plus souvent dans des impasses thérapeutiques. Dans ce contexte, deux nouvelles céphalosporines viennent d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce sont des céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération, la ceftaroline et le ceftobiprole respectivement commercialisés sous les noms Zinforo® et Mabelio®. Bien que la lutte contre les BMR et BHR passe par la diminution drastique de la consommation en antibiotiques, ces deux molécules innovantes peuvent constituer une alternative thérapeutique. Elles présentent de nombreux points communs notamment au regard de leur large spectre. En effet, à quelques nuances près, elles sont actives sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif et de bactéries à Gram positif dont les souches de SARM. Leurs indications définies par la Haute Autorité de Santé sont les pneumopathies communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) pour la ceftaroline et les pneumopathies communautaires et les pneumopathies nosocomiales non acquises sous ventilation mécanique pour le ceftobiprole. Ces pathologies étant fréquentes, ces deux molécules pourraient donc être souvent utilisées. Nous avons donc décidé d'étudier ces deux antibiotiques via un réseau régional et de comparer leur activité antibactérienne *in vitro*.

# Généralités

## I. Historique des antibiotiques

On connaît tous l'histoire d'Alexander Fleming, qui en 1928 oublie une boîte de Pétri. Quand il la retrouve, il constate l'inhibition de la croissance bactérienne par une moisissure, *Penicillium notatum*. Il venait de découvrir la pénicilline. Mais l'histoire des antibiotiques commence un peu avant. Au cours de l'histoire et dans différentes cultures, on décrit le traitement de plaies par différents produits issus de moisissures (pain, farine, mousse des toits, harnais des chevaux) (1). En 1871 Joseph Lister montre un antagonisme entre *Penicillium glaucum* et des bactéries. En 1877, Pasteur et Joubert décrivent une concurrence vitale entre microorganismes (2). C'est Jean-Paul Villemin qui en 1889 définit le terme d'antibiose. Puis Fleming isole donc la pénicilline, décrit son effet antibiotique, son utilisation pour isoler certains germes et son absence de toxicité chez l'animal (3). Malheureusement il ne parvient pas à la produire de manière stable et en quantité suffisante. Elle est donc laissée pour compte. En 1939, Florey et Chain reprennent les travaux de Fleming. Ils parviennent à la purifier et à la produire en grande quantité (4). Elle est utilisée en 1943 dans les armées alliées et est disponible en 1946 en pharmacie.

Rapidement d'autres découvertes vont suivre. Dès 1937, Thérèse et Jacques Tréfouël décrivent l'action antibiotique des sulfamides (5). La streptomycine, premier de la famille des aminosides est isolé en 1943 par A. Schatz et S. Waksman à partir de *Streptomyces griseus*. Viendront ensuite le chloramphénicol en 1947, l'oxytétracycline en 1948, l'érythromycine en 1949. On peut citer la découverte dans les années 50 de la colistine (1950), de l'isoniazide (1952), de la vancomycine (1956), de la rifampicine (1957) et de la méticilline (1959). Au final, au début des années 60, la plupart des familles d'antibiotiques connus aujourd'hui ont déjà au moins un représentant. Trois grands modes d'action peuvent être décrits sans évolution majeures depuis : l'inhibition de la paroi bactérienne, l'inhibition de la synthèse des acides ribonucléiques ou des acides désoxyribonucléiques (ADN/ARN) et l'inhibition de la synthèse protéique.

Par la suite, les nouveaux antibiotiques découverts seront principalement des déclinaisons d'anciennes molécules légèrement modifiées. Ainsi dans les années 70, on ajoute un atome de fluor sur une quinolone pour donner les fluoroquinolones ou quinolone de seconde génération. On commence à utiliser les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération (C2G) puis celles de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) dans le milieu des années 80.

Cependant, il apparaît clairement que les nouvelles molécules se font progressivement de plus en plus rares. En effet, entre le début des années 60 et la fin des années 90, soit une trentaine d'années, aucune nouvelle famille d'antibiotique n'est découverte. Entre 1980 et 1993, 30 dénominations communes internationales (DCI) obtiendront une AMM en France, soit environ 2 DCI par an. Entre 1994 et 2006, la moyenne est à une DCI tous les 2 ans (7 DCI sur 12 ans) (6). La Figure 1 montre ce phénomène aux États-Unis à partir des AMM délivrées par la *Food and Drug Administration* (FDA). Mais la raréfaction des nouvelles molécules n'est pas le seul problème. On observe également le retrait d'anciennes molécules. En 1990, 120 DCI (antibiotiques, antituberculeux ou désinfectants urinaires) sont disponibles en France, en 2005 seulement 92.

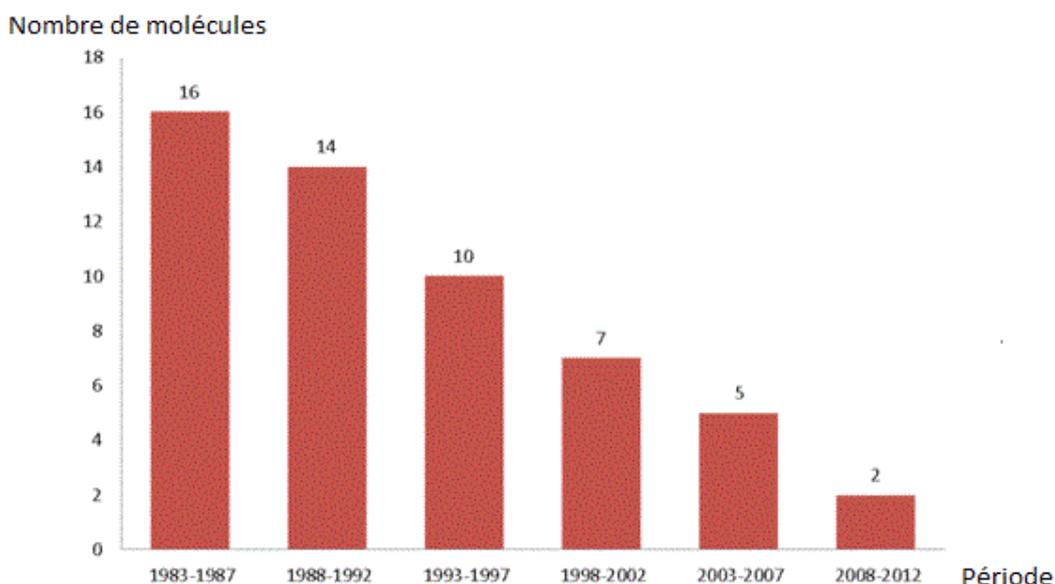


Figure 1 : nombre de nouveaux antibiotiques autorisés par la FDA (7).

Les raisons de ce désintérêt de la recherche pour les antibiotiques sont principalement financières. On estime que la commercialisation d'une molécule nécessite 500 000 millions à un milliard d'euros et 10 ans de recherches (6,8). Or la rentabilité sur ce secteur est de plus en plus incertaine. Premièrement, nous l'avons vu, certaines molécules sont retirées du marché. Deuxièmement les nouvelles molécules peinent à montrer une véritable amélioration de l'efficacité par rapport aux anciennes et donc leur prix de vente s'en trouve en conséquence restreint. Les contraintes inhérentes aux protocoles de recherche, bien que nécessaires sont fortes. Enfin la durée d'un traitement antibiotique est en général courte, de l'ordre de la semaine contrairement aux chimiothérapies anticancéreuses (plusieurs semaines) et a fortiori d'un traitement antidiabétique ou antihypertenseur (à vie). Cela limite d'autant les gains potentiels.

Le Tableau 1 illustre ce désamour de l'industrie pharmaceutique pour les antibiotiques. Les différentes catégories ne sont pas exhaustives et ne sont citées qu'à titre de comparaison.

**Tableau 1 : nombre de nouvelles entités moléculaires divulguées publiquement par les 15 plus grandes industries pharmaceutiques en 2002 (9).**

Indication ou type d'agent	Nombre de nouvelles entités moléculaires
Anticancéreux	67
Endocrinien/métabolique	34
Anti-inflammatoire/antalgique	33
Vaccin	18
Antidépresseur	14
Virus d'immunodéficience humaine	12
Autre virus	5
<b>Antibactérien</b>	<b>5</b>
Dysfonction érectile	4

Parmi les exceptions, on peut noter la découverte du linézolide, premier agent de la famille des oxazolidinones, avec une AMM accordée en 2000 aux États-Unis et en 2002 en Europe.

## II. L'émergence des résistances

Si la recherche sur les antibiotiques s'est montrée innovante au cours de ces 70 dernières années, les bactéries ne sont pas en reste. Chaque découverte d'une nouvelle molécule a été suivie par la découverte d'une résistance chez une espèce habituellement sensible et nous ne parlons pas des résistances naturelles qui préexistaient bien avant la découverte de la molécule. On peut noter dans le Tableau 2 la rapidité avec laquelle les espèces acquièrent un mécanisme de résistance. Parfois en effet, l'observation de la résistance précède la mise sur le marché.

**Tableau 2 : antibiotiques et leur résistance associée (10).**

Antibiotique	Année de mise sur le marché par la FDA	Année de découverte de la résistance	Espèce	Mécanisme de résistance
Pénicilline G	1943	1940	<i>S. aureus</i>	Pénicillinase
Streptomycine	1947	1946	<i>Shigella</i> spp.	Mutation d'une protéine ribosomale
Tétracycline	1952	1953	<i>Shigella dysenteriae</i>	Efflux ?
Méticilline	1960	1961	<i>S. aureus</i>	Gène <i>mecA</i>
Acide nalidixique	1964	1966	<i>E. coli</i>	Mutation des topoisomérases
Gentamicine	1967	1969	<i>S. aureus</i>	Acquisition d'une enzyme inactivatrice
Vancomycine	1972	1987	<i>Enterococcus</i>	Gène <i>vanA</i>
Céfotaxime	1981	1981	<i>E. cloacae</i>	Gène <i>ampC</i>
		1983	<i>K. pneumoniae</i>	SHV-1
Linézolide	2000	1999	<i>E. faecium</i>	Mutation de l'ARN 23S
Daptomycine	2003	1991	<i>S. aureus</i>	/

L'acquisition est rapide comme le confirme la Figure 2, qui montre l'évolution de *S. aureus* ayant acquis une pénicillinase au cours du temps. La deuxième chose que l'on peut observer est la phase de plateau.

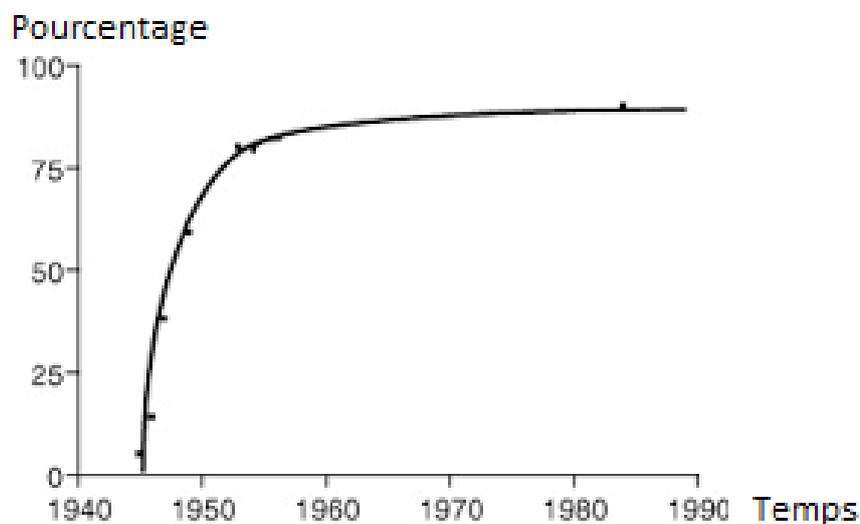


Figure 2 : pourcentage de *S. aureus* ayant acquis une pénicillinase (10).

L'histoire des résistances est, nous l'avons vue, intimement liée à l'utilisation des antibiotiques. Celle de la vancomycine est intéressante. En effet, celle-ci est découverte en 1956, puis utilisée contre *S. aureus* résistant à la pénicilline dès 1959, déjà très fréquent comme le montre la Figure 2. Devant des difficultés d'administration, l'industrie pharmaceutique finit par développer une pénicilline résistante aux pénicillinases et sort la méticilline en 1959 (AMM en 1960). Les céphalosporines servent également d'alternative. On abandonne la vancomycine devant une toxicité bien supérieure aux  $\beta$ -lactamines. Mais en 1961, des souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) apparaissent et leur fréquence augmente pendant les années 60. Toutes les  $\beta$ -lactamines sont inactives sur ces souches-ci. On ressort donc la vancomycine en 1972 et la teicoplanine, nouvel antibiotique de la même famille, sort en 1988. L'apparition de résistances a stimulé la recherche pour trouver des alternatives.

### III. Les $\beta$ -lactamines.

#### A. Mode d'action

Les  $\beta$ -lactamines se fixent sur des enzymes impliquées dans la synthèse et l'élongation du peptidoglycane : les protéines liant la pénicilline (PLP). En se fixant sur les PLP de manière covalente et stable, elles les inhibent et empêchent donc la croissance de la bactérie qui finit par se lyser par défaut de peptidoglycane (11).

Bien que la structure des bactéries à Gram positif ou négatif soit légèrement différente, l'action bactéricide est identique. Chez les bactéries Gram à positif, les  $\beta$ -lactamines traversent le peptidoglycane avant d'atteindre leur cible. Chez les bactéries à Gram négatif, elles doivent au préalable traverser la membrane externe via des porines (Figure 3).

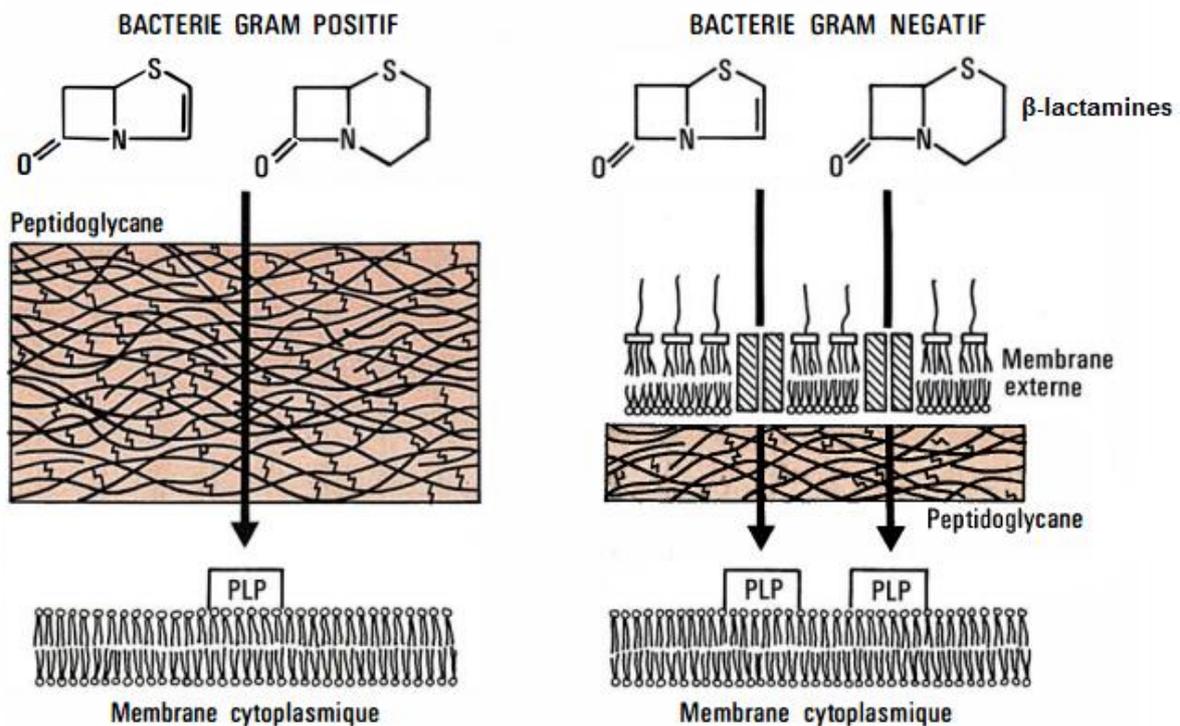


Figure 3 : paroi des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, adaptée de (11).

## B. Structure chimique

Les  $\beta$ -lactamines sont des acides organiques relativement forts ( $pK_a=2,7$ ) (12). La majorité d'entre elles sont solubles dans l'eau sous forme ionisée. L'activité antibiotique des  $\beta$ -lactamines est due au noyau  $\beta$ -lactame (Figure 4). Ce dernier présente d'importantes analogies structurales avec le dipeptide D-alanyl-D-alanine constituant majeur du peptidoglycane bactérien (Figure 5).

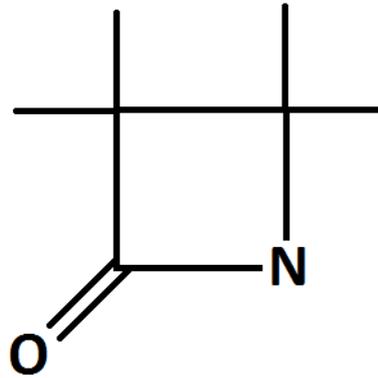


Figure 4 : structure chimique du noyau  $\beta$ -lactame.

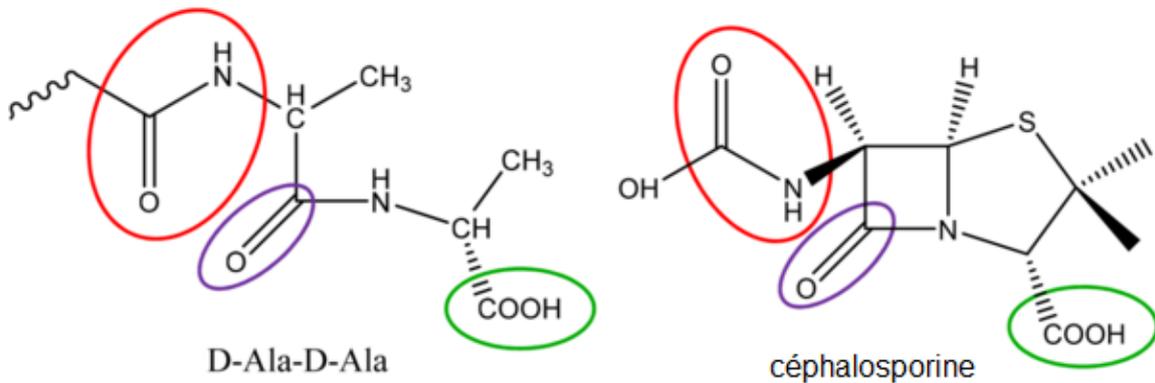


Figure 5 : analogies structurales entre le D-alanyl-D-alanine et une céphalosporine, adaptée de (13).

Selon leur structure chimique, les  $\beta$ -lactamines sont classées en 5 catégories (Figure 6).

- Les pénicillines présentent un cycle thiazolidine accolé au noyau  $\beta$ -lactame pour former le noyau péname. Dans la pratique clinique, on utilise la pénicilline G, la pénicilline V, les pénicillines M, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines.
- Pour obtenir les céphèmes, on remplace le cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine. Selon les différents radicaux présents, on obtient les céphalosporines proprement dites, les céphamycines, les oxacéphalosporines et les carbacéphèmes (Tableau 3 et fFigure 7). On peut également classer les céphalosporines d'un point de vue chronologique (de la 1<sup>ère</sup> à la 5<sup>ème</sup> génération).
- Les monobactames possèdent un groupement sulfonyle sur l'azote du noyau  $\beta$ -lactame.
- Les carbapénèmes diffèrent des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence de soufre dans le cycle thiazolidine (Figure 6).
- Enfin, les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (IBL), ont une structure proche des pénicillines. Ils ont une activité bactéricide très faible mais en se liant de manière covalente aux  $\beta$ -lactamases, ils les inhibent et restaurent l'activité des pénicillines.

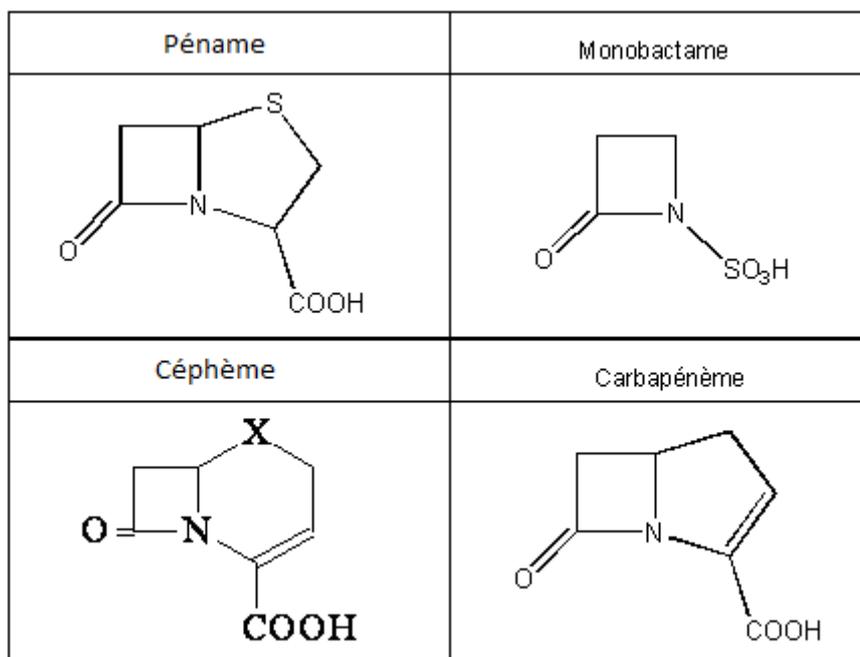


Figure 6 : structure des  $\beta$ -lactamines.

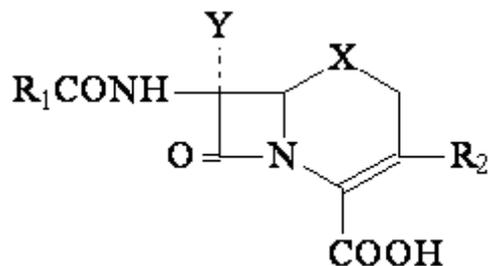


Figure 7 : noyau des céphèmes.

Tableau 3 : radicaux des céphèmes.

Céphème	X	Y
Céphalosporines	S	H
Céphamycines	S	OCH <sub>3</sub>
Oxacéphalosporines	O	H
Carbaccéphèmes	CH <sub>2</sub>	H

### C. Pharmacocinétique

Les  $\beta$ -lactamines présentent une absorption digestive assez variable. Celles qui sont administrables par voie orale sont la pénicilline V, certaines pénicillines M, les aminopénicillines et certaines céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Leur résorption digestive se fait au niveau du duodénum par des transports actifs et passifs. Les autres : pénicilline G, carboxypénicillines, uréidopénicillines, céphalosporines de 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> génération, monobactames et carbapénèmes sont administrables uniquement par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).

De manière générale, les  $\beta$ -lactamines sont éliminées par le rein par filtration glomérulaire et/ou excrétion tubulaire. Certaines comme le céfixime, la ceftriaxone, la ticarcilline et la pipéracilline présentent une élimination biliaire suffisante pour être notée. Les  $\beta$ -lactamines sont peu ou pas métabolisées et sont donc éliminées telles quelles. Elles ont une fixation aux protéines sériques modérée (de 20 à 50 %). Leur diffusion est bonne sauf pour l'œil, la prostate et le liquide céphalorachidien (LCR) (en dehors des états inflammatoires et à fortes doses). Elles sont, en revanche, strictement extracellulaires. La demi-vie plasmatique des  $\beta$ -lactamines va de 30 min à quelques heures, voire plusieurs jours pour les formes retard.

## D. Pharmacodynamie

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques bactéricides. Pour déterminer si un antibiotique est bactéricide ou bactériostatique, on mesure sa concentration minimale inhibitrice (CMI) et sa concentration minimale bactéricide (CMB). Ce sont, par définition, la plus petite concentration qui respectivement inhibe toute croissance bactérienne visible et celle qui réduit l'inoculum d'un facteur 10 000 (Figure 8). Des CMI et CMB proches ( $CMB/CMI < 4$ ) définissent le caractère bactéricide d'un antibiotique.

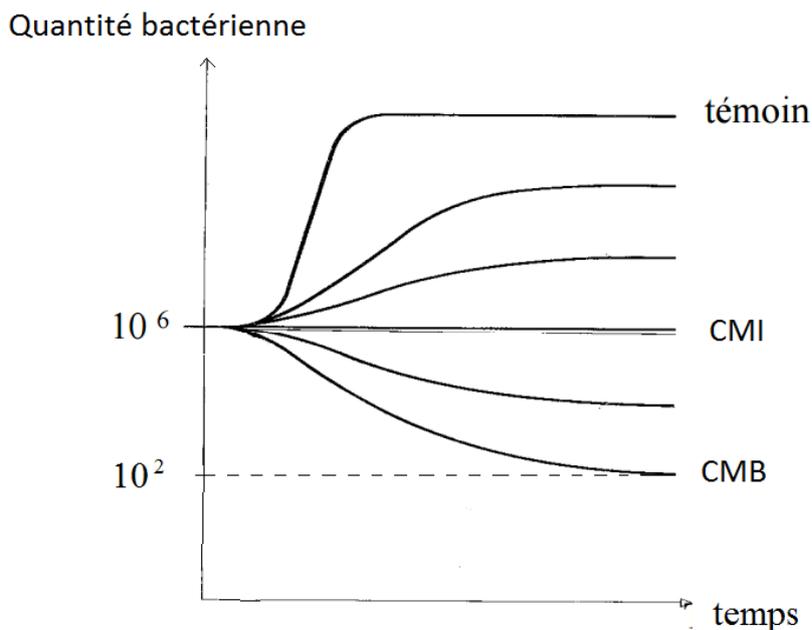


Figure 8 : courbes de bactéricidie en fonction de la concentration en antibiotique.

Les  $\beta$ -lactamines sont l'exemple type des antibiotiques temps-dépendant : la vitesse et l'intensité de la bactéricidie sont directement dépendantes du temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie. Elles s'opposent aux antibiotiques concentration-dépendant comme les aminosides. Ces caractéristiques dépendent de chaque couple antibiotique/bactérie. Pour résumer l'effet temps-dépendant, au-delà d'un certain seuil (en général 8 fois la CMI), l'augmentation des concentrations n'a que peu ou pas d'effet. Seul le temps permet de poursuivre la bactéricidie. La Figure 9 montre des courbes de bactéricidie de différents antibiotiques. Pour la tobramycine et la ciprofloxacine, antibiotiques concentration dépendant, plus la concentration est élevée plus la bactéricidie est importante et rapide. Pour la ticarcilline, la différence de concentration joue peu sur l'intensité de la bactéricidie : les courbes à 4, 18 et 64 fois la CMI sont très proches. La bactéricidie est proportionnelle au temps.

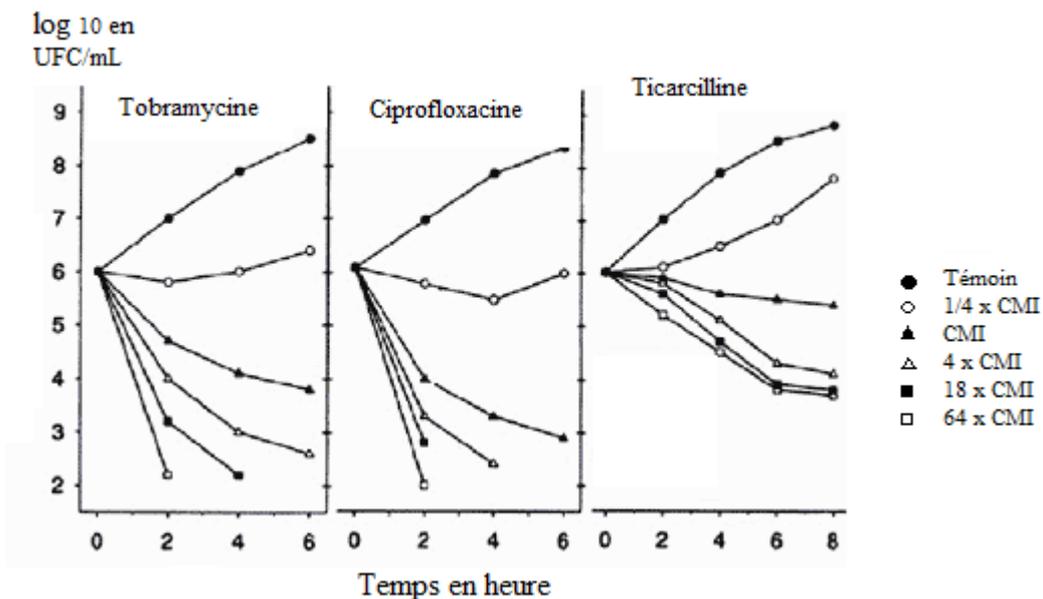


Figure 9 : courbes de bactéricidie (14).

En prenant en compte la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD), on détermine ainsi les paramètres PK/PD. En ce qui concerne les antibiotiques temps dépendant, le temps pendant lequel la concentration en antibiotique est au-dessus de la CMI. Le temps au-dessus de la CMI est exprimée en pourcentage du temps entre 2 administrations. En cas de sepsis, on utilisera non plus la CMI mais 4 fois la CMI, afin de se mettre en condition de bactéricidie. La Figure 10 illustre l'optimisation d'un traitement temps dépendant. À quantité administrée égale, on observe un temps au-dessus de la CMI supérieur dans le cas à droite. Ainsi l'administration des  $\beta$ -lactamines se fera préférentiellement en doses répétées, en IV lente ou en perfusion continue.

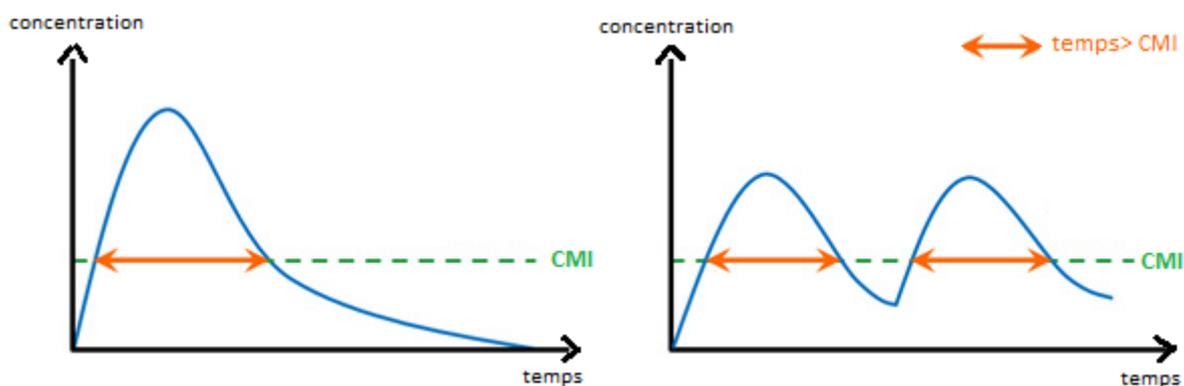


Figure 10 : illustration des paramètres PK/PD.

## E. Spectre bactérien

Le spectre des  $\beta$ -lactamines est globalement large car leur cible, le peptidoglycane, est une constante de la paroi bactérienne. Cependant il existe des résistances naturelles. Les pénicillines G et V agissent principalement sur les bactéries à Gram positif et quelques bactéries à Gram négatif comme *Neisseria meningitidis*. Les pénicillines M ont globalement le même spectre avec un élargissement aux bactéries à Gram positif sécrétrices de  $\beta$ -lactamases. Les aminopénicillines agissent contre les bactéries à Gram positif, à Gram négatif ainsi que certaines bactéries anaérobies. Les carboxypénicillines et uréidopénicillines ont un très large spectre puisque *P. aeruginosa* et les entérobactéries du groupe II et III y sont sensibles. Les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération ont un spectre relativement étroit, touchant quelques bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Le spectre s'élargit progressivement vers les bactéries à Gram négatif au fur et à mesure que l'on progresse vers les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations de céphalosporines. Les deux dernières ont un spectre assez proche. Le spectre des céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération sera détaillé par la suite. L'aztréonam (monobactame) est exclusivement actif contre les bactéries à Gram négatif. Les carbapénèmes agissent sur les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif et les anaérobies, y compris celles qui synthétisent une  $\beta$ -lactamase.

De manière générale, on décrit 4 types de résistance valables pour tout antibiotique.

- L'enzyme inactivatrice. La sécrétion d'une  $\beta$ -lactamase conduit logiquement à l'inactivation de l'antibiotique. On retrouve ce mécanisme à la fois chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Le spectre des  $\beta$ -lactamases est très variable.
- La mutation de la cible. La bactérie synthétise une PLP ayant une faible affinité pour certaines  $\beta$ -lactamines. Ce mécanisme est extrêmement puissant puisqu'il conduit en général à une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines.
- L'imperméabilité. La perte ou la mutation d'une porine empêche la  $\beta$ -lactamine d'accéder aux PLP. Ce type de résistance est généralement de bas niveau et concerne les bactéries à Gram négatif (Figure 3).
- L'efflux actif. Grâce à une pompe membranaire, la bactérie expulse l'antibiotique et l'empêche ainsi d'atteindre sa cible.

Pour résumer, les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques extrêmement utilisés dans la pratique quotidienne. Leur facilité et leur sécurité d'emploi en font un atout majeur dans l'arsenal thérapeutique antibactérien.

#### IV. Effet inoculum

L'inoculum bactérien est un des paramètres pouvant influencer l'efficacité d'une antibiothérapie. L'effet inoculum se définit par une diminution de l'activité d'un antibiotique due à l'augmentation de la quantité bactérienne présente dans l'échantillon. *In vitro*, on observe une augmentation des CMI voire l'apparition de souches résistantes au sein d'une population sensible. *In vivo*, cela se traduit par un échec thérapeutique. Cela a été observé dès la fin des années 40 par H. Eagle, qui a constaté une augmentation des doses curatives de pénicilline nécessaires pour traiter des infections à streptocoque et à pneumocoque (15).

Plusieurs phénomènes expliquent cet effet. Tout d'abord, on constate une diminution de la concentration active en antibiotique. Si on considère qu'il faille un certain nombre de molécules pour lyser une bactérie, une augmentation de la concentration bactérienne doit être suivie d'une augmentation de la concentration en antibiotique pour conserver la même activité bactéricide. De plus, une fois la bactérie lysée, les débris bactériens peuvent continuer à fixer l'antibiotique, diminuant ainsi sa quantité efficace. Lors d'une résistance enzymatique, la quantité d'antibiotique inactivé est proportionnelle à la quantité d'enzyme sécrétée. Un fort inoculum paraît donc mieux « armé » pour résister à un antibiotique (16). La seconde raison pouvant expliquer l'effet inoculum est l'existence, au sein d'une population d'apparence homogène, de mutants. Ces mutants sont soit résistants, soit tolérants vis-à-vis de l'antibiotique. L'apparition de ces souches est aléatoire et rare. Dans un fort inoculum, la probabilité de trouver un de ces mutants est forte. L'antibiotique ne fait que les sélectionner parmi la population sensible. Enfin certains phénomènes, observables uniquement dans des conditions particulières, expliquent cette perte d'activité. C'est l'exemple du biofilm, qui nécessite un certain nombre de bactéries pour sa synthèse. Il diminue la diffusion et donc la concentration de l'antibiotique au sein de la population bactérienne (17).

L'effet inoculum est donc un phénomène assez complexe, qu'il convient d'étudier en fonction du couple bactérie/molécule. Malheureusement, bien que connu l'effet inoculum est rarement suivi d'une adaptation thérapeutique.

## **V. Les bactéries**

Nous allons maintenant présenter les espèces bactériennes retenues pour l'étude. Il s'agit de *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, de *S. pneumoniae*, des entérobactéries, de *P. aeruginosa* et d'*H. influenzae*. Ces bactéries sont relativement fréquentes en pathologie humaine et facilement isolées dans les laboratoires de microbiologie.

### **A. *Staphylococcus aureus***

#### **1. Caractères généraux**

Les espèces appartenant au genre *Staphylococcus* sont des commensaux de la peau et des muqueuses de l'Homme et des animaux. Au sein de ce genre, *S. aureus* est le pathogène humain le plus fréquent et doit être différencié des autres espèces, qui sont dénommées « staphylocoques à coagulase négative » du fait de l'absence de ce facteur de virulence. *S. aureus* est un cocci à Gram positif, régulier, se disposant en amas (18).

#### **2. Pathogénicité**

*S. aureus* est une bactérie pyogène. Il peut être cependant retrouvé comme simple commensal en particulier au niveau des muqueuses nasales ou de zones cutanées humides (aisselles, périnée). On distingue 3 types d'infections.

##### *a. Infections superficielles*

Ce sont des infections cutanéomuqueuses, assez variables dans leur présentation : folliculite, furoncle, impétigo, panaris, onyxis, cellulite, sinusite, otite moyenne aiguë (OMA). Ce sont les infections à *S. aureus* les plus fréquentes. Elles peuvent servir de porte d'entrée pour une infection généralisée.

##### *b. Infections généralisées*

Elles aussi sont très polymorphes : endocardite, abcès profond, ostéomyélite, érysipèle, fasciite. Des localisations particulières telles que oculaires ou neuro-méningées font quant à elles souvent suite à une effraction. Deux complications sont à redouter : le choc septique staphylococcique et les métastases septiques.

### c. Toxémies staphylococciques

Ce sont des infections non suppuratives, secondaires à la sécrétion de toxines (19). On distingue 3 types :

- Les syndromes cutanés staphylococciques : ils sont dus à la sécrétion d'épidermolysines qui provoquent un décollement cutané. Ce sont l'impétigo bulleux dans sa forme localisée et le *staphylococcal scaled skin syndrome* dans sa forme généralisée.
- Le choc toxique staphylococcique : c'est un choc septique associé à un érythème scarlatiniforme. Il est dû à la sécrétion d'un superantigène qui stimule de manière non spécifique les lymphocytes.
- Les infections alimentaires : elles sont dues à l'ingestion de toxines qui sont thermostables. L'incubation est courte (< 6 heures). On observe des vomissements, des diarrhées et des crampes abdominales, généralement résolutifs.

### d. Autres espèces

Les staphylocoques à coagulase négative peuvent aussi donner des infections. Ce sont principalement des infections nosocomiales avec une porte d'entrée cutanée. La présence de matériel abiotique est un facteur de risque majeur.

## 3. Sensibilité et résistance aux $\beta$ -lactamines

### a. Phénotype sauvage

*S. aureus* est naturellement sensible aux  $\beta$ -lactamines, mais également aux aminosides, aux macrolides, aux lincosamides, aux streptogramines, aux glycopeptides, aux fluoroquinolones et aux cyclines. Il est naturellement résistant à l'aztréonam, à la colistine et à l'acide nalidixique.

### b. Mécanisme enzymatique

Le mécanisme le plus fréquent est la production d'une pénicillinase. Elle hydrolyse le noyau  $\beta$ -lactame de toutes les pénicillines sauf les pénicillines M. Les céphalosporines et les carbapénèmes restent actifs. Cette pénicillinase est inhibée par l'acide clavulanique. Elle est codée par le gène *blaZ*, d'origine plasmidique. Un système de régulation induit la synthèse de la pénicillinase en présence d'une  $\beta$ -lactamine (12).

Un autre mécanisme plus rare est l'hyperproduction d'une  $\beta$ -lactamase. Les pénicillines M sont touchées et la restauration de la sensibilité par l'acide clavulanique est inconstante. Ces souches sont appelées BORSA pour *borderline S. aureus* (12).

### c. Modification de la cible

*S. aureus* peut présenter une résistance à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines. On parle alors de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM). Cette résistance est due à la production d'une PLP additionnelle : la PLP2a, qui a une faible affinité pour toutes les  $\beta$ -lactamines. Elle est codée par le gène chromosomique *mecA*. Son expression est également induite par certaines  $\beta$ -lactamines. On oppose le SARM, qui fait partie des BMR au *S. aureus* sensible à la méticilline (SAMS) (20).

Certaines souches produisent des PLP modifiées qui n'induisent une résistance qu'aux pénicillines M. Elles sont appelées MODSA pour *modified S. aureus*.

Le Tableau 4 reprend les différents phénotypes décrits ci-dessus.

**Tableau 4 : phénotype de résistance acquise de *S. aureus* aux  $\beta$ -lactamines (12).**

Antibiotiques Mécanismes	Pénicilline G/ amino-carboxy- et uréidopénicilline	Pénicilline et inhibiteur de $\beta$ -lactamase	Pénicilline M	Céphalosporines carbapénèmes
Sauvage	S	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S	S
Gène <i>mecA</i>	R	R	R	R
BORSA	R	S/R	R	S
MODSA	S	S	R	S

S : sensible, R : résistant

La résistance à la méticilline est souvent associée à une résistance aux fluoroquinolones, aux macrolides et aux aminosides.

## 4. Résistance aux glycopeptides

Les glycopeptides sont le traitement de choix face à un SARM. C'est pourquoi nous allons développer leurs mécanismes de résistance. Les glycopeptides miment les PLP, fixant et bloquant ainsi les peptides nécessaires à la synthèse du peptidoglycane. Il existe des résistances aux glycopeptides chez *S. aureus*. Différents phénotypes ont été décrits :

- Souches GISA (*Glycopeptide Intermediate S. aureus*) : elles sont intermédiaires à la teicoplanine et à la vancomycine.

- Souches VISA (*Vancomycin Intermediate S. aureus*): elles sont intermédiaires à la vancomycine et résistantes à la teicoplanine. Dans la pratique, ces souches se présentent sous la forme de sous-populations aux CMI intermédiaires et sont donc difficiles à mettre en évidence, d'où le terme hétéro-VISA.
- Souches VRSA (*Vancomycin Resistant S. aureus*): elles ont acquis le gène *VanA*, qui est à l'origine d'une modification biochimique de la structure du peptidoglycane (modification de la cible des glycopeptides). Ce gène est retrouvé naturellement chez certaines espèces d'entérocoques.

## 5. Épidémiologie des résistances

D'un point de vue européen, la France se situe dans la moyenne au niveau du pourcentage de SARM au sein de l'espèce lors d'infections invasives (Figure 11). Ces données épidémiologiques sont issues de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (21). Cet organisme européen a pour mission l'évaluation et la lutte contre les maladies infectieuses.

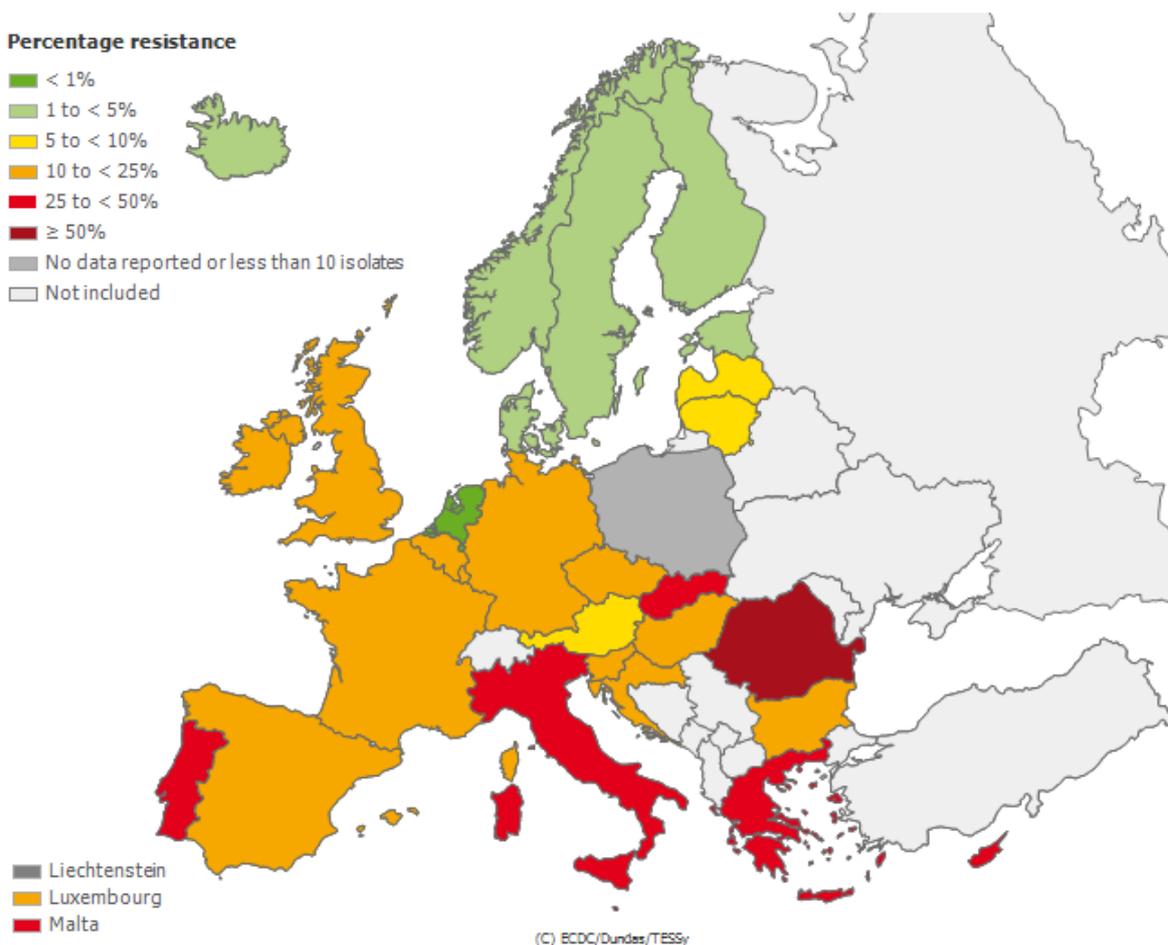


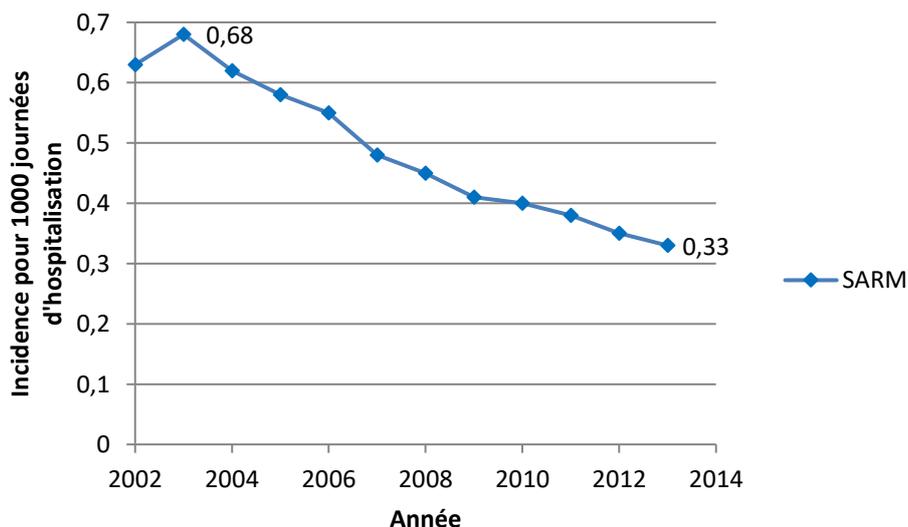
Figure 11 : pourcentage d'infections invasives à SARM en 2014, données ECDC (21).

Le Tableau 5 montre les pourcentages de sensibilité et de résistance de différents antibiotiques chez *S. aureus* en France. On note que le phénotype sauvage (pénicilline sensible) est peu fréquent, environ 16 % des souches, le phénotype SARM est de l'ordre de 21 % et la résistance à un glycopeptide est rare, 0,1 % des souches. Ces données sont issues du réseau national REUSSIR, qui a pour but une surveillance épidémiologique du territoire (22)

**Tableau 5: taux de sensibilité/résistance de *S. aureus* à différents antibiotiques en 2012 (réseau REUSSIR) (22).**

Antibiotique	Nombre total de souches	Nombre total de souches			% de souches		
		S	I	R	S	I	R
Pénicilline G	9016	1472	0	7544	16,3	0,0	83,7
Oxacilline	7891	6215	0	1676	78,8	0,0	21,2
Gentamicine	9040	8890	0	150	98,3	0,0	1,7
Fluoroquinolones	9033	6927	25	2081	76,7	0,3	23,0
Erythromycine	9038	6755	9	2274	74,7	0,1	25,2
Lincomycine	9038	8093	203	742	89,5	2,2	8,2
Pristinamycine	9038	8767	192	79	97,0	2,1	0,9
Cotrimoxazole	9039	8959	29	51	99,1	0,3	0,6
Rifampicine	9033	8787	89	157	97,3	1,0	1,7
Ac. fusidique	8999	8341	0	658	92,7	0,0	7,3
Teicoplanine	9031	9017	4	5	99,9	0,0	0,1
Vancomycine	9031	9015	2	9	99,9	0,0	0,1

La tendance actuelle montre une diminution de l'incidence des SARM, probablement le résultat des campagnes d'hygiène des mains et l'utilisation des solutés hydro-alcooliques (Figure 12). Ces données sont publiées par le réseau BMR-RAISIN, chargé de d'évaluer l'incidence des maladies nosocomiales au niveau national (23).



**Figure 12 : incidence du SARM en France (réseau BMR-RAISIN) (23).**

## **B. *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis***

### **1. Caractères généraux**

Le genre *Enterococcus* comporte une trentaine d'espèces. En médecine humaine, on rencontre fréquemment *E. faecalis* (80 % des cas) et *E. faecium* (5-10 % des cas). Les entérocoques sont des cocci à Gram positif, ovoïdes disposés en courtes chaînettes (18).

### **2. Habitat et pathogénicité**

Comme leur nom l'indique, les entérocoques sont des commensaux du tube digestif. Ils sont présents chez l'Homme et les animaux. Ils peuvent être aussi isolés au niveau vaginal et de la plaque dentaire, sans valeur pathologique.

Souvent considérés comme des contaminants, ils n'en possèdent pas moins un véritable pouvoir pathogène. En effet, ils sont retrouvés dans 5 à 15 % des endocardites (24,25). Les portes d'entrée les plus fréquentes sont digestives, génito-urinaires et cutanées. Concernant les infections urinaires simples, les entérocoques sont peu fréquents, puisqu'ils concernent moins de 5 % des espèces retrouvées. Si l'on s'intéresse aux infections urinaires complexes, c'est-à-dire, autres que chez la femme jeune sans antécédent, ils sont le premier agent causal (environ 20 %) (26). Les facteurs de risques d'infections à entérocoque sont : le sondage, le cathétérisme, l'immunodépression, les malformations des voies urinaires, l'âge. Au niveau abdomino-pelvien, il n'est pas exceptionnel de retrouver des entérocoques lors de véritables infections (péritonites, abcès, ...) mais bien souvent, soit l'on retrouve un facteur favorisant, soit ils sont associés à d'autres pathogènes (souvent *E. coli* ou une bactérie anaérobie).

Pour résumer, si la pathogénicité d'*E. faecalis* et *E. faecium* peut être relative en médecine communautaire, ils n'en restent pas moins deux agents nosocomiaux importants (24).

### **3. Sensibilité et résistance**

Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines, aux monobactames, à la ticarcilline et à l'oxacilline. Ils restent relativement sensibles aux autres pénicillines. La faible affinité des  $\beta$ -lactamines pour leurs PLP explique ces niveaux de résistances ou ces sensibilités modérées (12). *E. faecium* est fréquemment résistant aux pénicillines. Cela est plus rare chez *E. faecalis*. Cela s'explique par la production d'une PLP5 mutée ayant une très faible affinité pour les pénicillines. Les autres PLP (1, 2, 3, 4 et 6) gardent une certaine affinité pour les pénicillines (27).

Les entérocoques peuvent également produire une pénicillinase. Ce mécanisme est plus confidentiel puisque principalement décrit en Amérique. Il s'agit d'un plasmide présentant une très forte homologie avec la pénicillinase de *S. aureus*. Cependant elle présente des différences dans son expression puisqu'elle est constitutive (absence de régulation) et liée à la bactérie alors que la pénicillinase de *S. aureus* est inductible et sécrétée dans le milieu extracellulaire(12,24).

Comme pour *S. aureus*, les traitements alternatifs en cas de résistances aux  $\beta$ -lactamines sont les glycopeptides. Au sein du genre *Enterococcus*, il existe des résistances naturelles à certains glycopeptides. Elles sont présentes chez *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* qui sont résistants à la vancomycine. Elles sont dues à la modification de la cible des glycopeptides : les dipeptides qui composent le peptidoglycane. Les différents phénotypes de résistance sont résumés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : phénotypes de résistance aux glycopeptides.**

Gène	Phénotypes		Motif dipeptidique	Support	Expression
	Vancomycine	Teicoplanine			
Souche sauvage	S	S	D-alanine-D-alanine	chromosome	constitutionnelle
<i>VanA</i>	R	R	D-alanine-D-lactate	plasmide	inductible
<i>VanB</i>	R	S	D-alanine-D-lactate	plasmide	inductible
<i>VanC</i>	R/I	S	D-alanine-D-sérine	chromosome	constitutionnelle

Des souches d'*E. faecium* et d'*E. faecalis* peuvent acquérir ces gènes (de *VanA* à *VanG*). Elles sont alors qualifiées de ERV/ERG (Entérocoques résistants à la vancomycine/aux glycopeptides). *E. faecium* résistant aux glycopeptides est une BHR. Il existe différents systèmes de régulation enzymatique, plus ou moins inductible, qui conditionnent le niveau d'expression et donc le niveau de résistance de ces souches(28). Ces systèmes expliquent les différences de phénotypes entre *VanA* et *VanB* alors que le motif dipeptidique est identique. Les entérocoques possèdent un système favorisant le transfert conjugatif, c'est-à-dire l'échange de plasmide. Les résistances plasmidiques *VanA* et *VanB* n'ont donc aucune raison de ne pas diffuser facilement. Cette diffusion est également entre des espèces différentes puisque des souches de *S. aureus* porteuses de

*VanA* ont été décrites. *In vitro* elles sont connues depuis 1992 (29) et cliniquement depuis 1996 (30).

#### 4. Épidémiologie des résistances

##### a. Les aminopénicillines

Les aminopénicillines sont le traitement de première intention concernant *E. faecalis* et *E. faecium*. En France, la situation reste stable depuis 10 ans pour *E. faecalis* avec 99 % de sensibilité (21). Concernant *E. faecium*, bien que déjà élevée, la fréquence de la résistance à l'amoxicilline semble augmenter depuis ces dernières années (Figure 13).

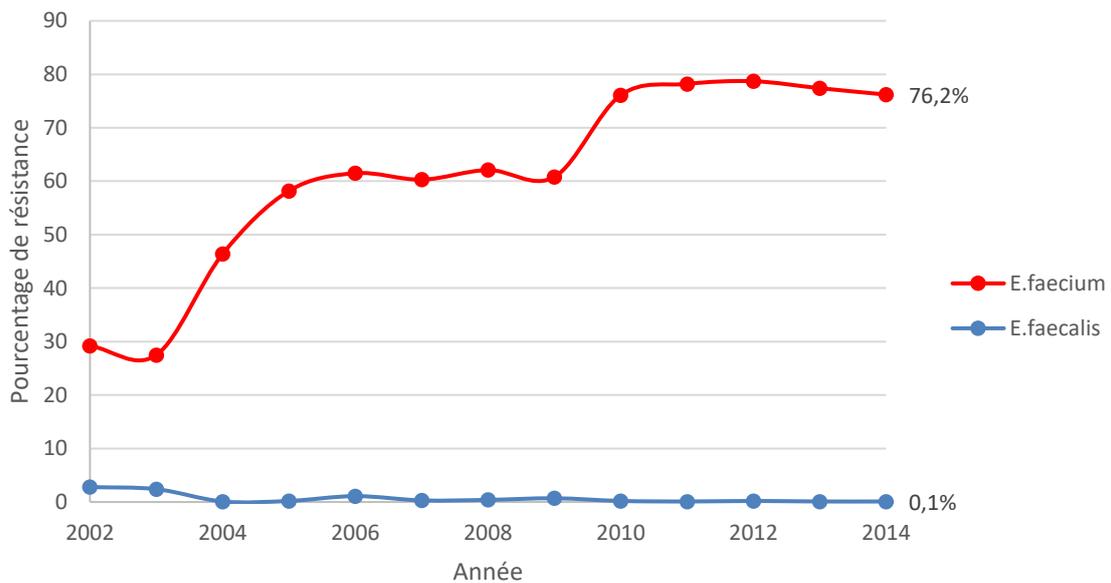


Figure 13 : pourcentage de résistance aux aminopénicillines d'*E. faecalis* et d'*E. faecium* en France (données ECDC) (21).

b. Les glycopeptides

*E. faecalis* est très rarement résistant à la vancomycine. En effet en France et dans la majorité des pays européens participant aux données de l'ECDC (23/30), cette résistance était inférieure à 1 % des souches en 2014. Six autres pays avaient un taux compris entre 1 et 5 %. Le Luxembourg avait un taux de 6,7 % (21). Concernant *E. faecium*, la situation est bien plus préoccupante (Figure 14). Le taux dépasse en effet 25 % dans certains pays (Grèce, Roumanie, République d'Irlande).

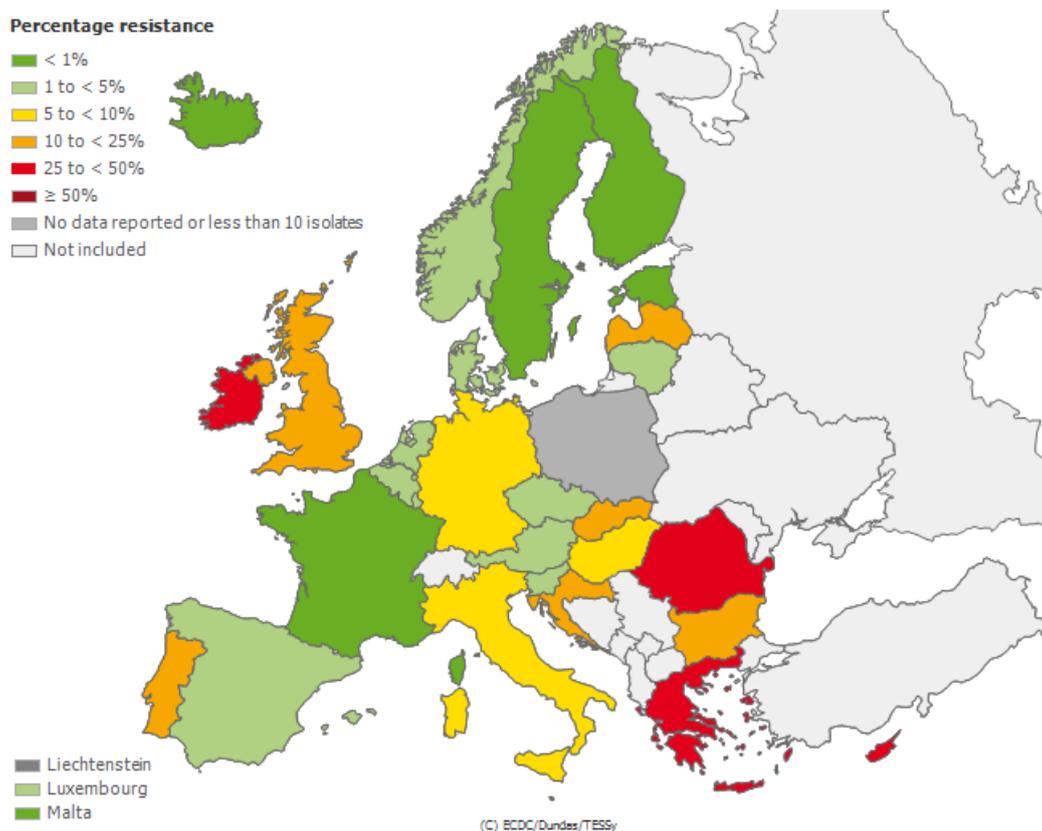


Figure 14: pourcentage d'infections invasives à *E. faecium* résistant à la vancomycine en 2014 (données ECDC) (21).

En France, on observe des épidémies locales. Depuis les années 2000, ces épidémies sont en augmentation. Le pic a été observé en 2008. Entre 2003 et 2011, on a rapporté à l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) 894 signalements d'ERG au cours d'infections nosocomiales (Figure 15). Dans 91 % des cas il s'agissait d'*E. faecium*, 10 % d'*E. faecalis*, et 0,1 % des deux espèces (31).

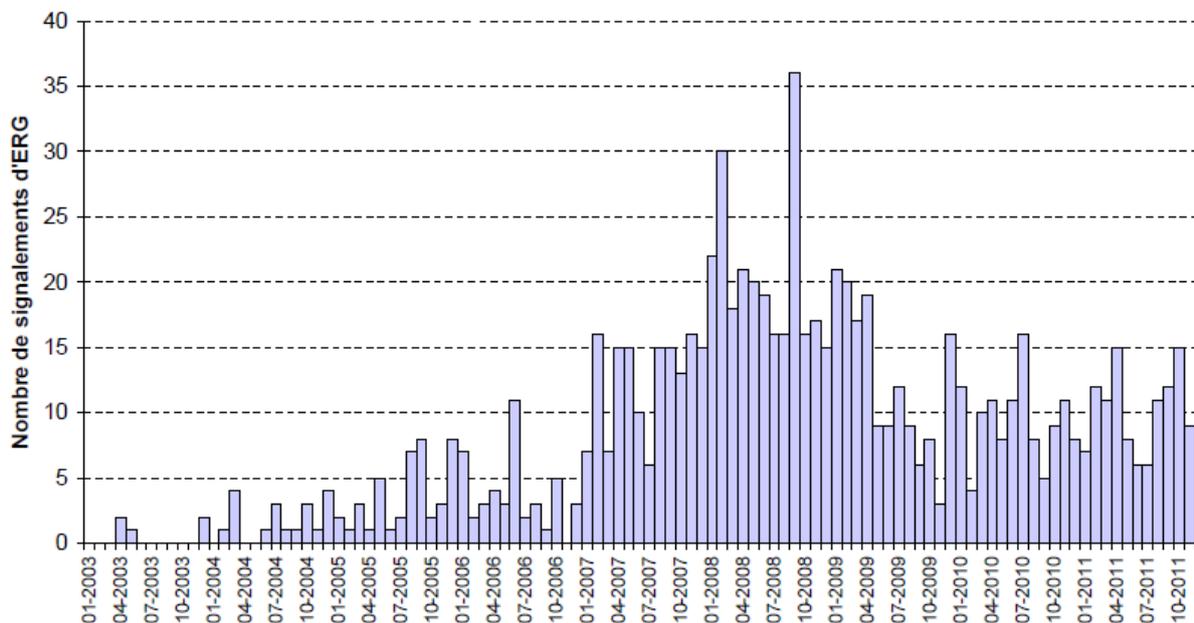


Figure 15 : nombre de signalements d'ERG par mois en France (données InVS) (31).

## C. Les streptocoques $\beta$ -hémolytiques

### 1. Caractères généraux

Les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques (S $\beta$ H) appartiennent au genre *Streptococcus*. Sur gélose au sang, on observe une zone transparente correspondant à une hémolyse totale, par opposition à une  $\alpha$ -hémolyse (zone verdâtre, hémolyse partielle) ou à l'absence d'hémolyse. Dans la classification de Rebecca C. Lancefield (32), cela correspond aux streptocoques des groupes A, B, C, F ou G. À noter que tous les streptocoques du groupe F ne sont pas  $\beta$ -hémolytiques. Le Tableau 7 résume les espèces pouvant provoquer une hémolyse.

Tableau 7 : classification des principales espèces de streptocoques retrouvés chez l'Homme.

Espèce	Groupe selon Lancefield	Type d'hémolyse
<i>S. pyogenes</i>	A	$\beta$ -hémolyse
<i>S. agalactiae</i>	B	$\beta$ -hémolyse
<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. equi</i> , <i>S. equisimilis</i>	C ou G	$\beta$ -hémolyse
<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	F	$\beta$ -hémolyse, $\alpha$ -hémolyse ou non hémolytique
<i>S. pneumoniae</i>	Non groupable	$\alpha$ -hémolyse

### 2. Pathogénicité

#### a. *Streptococcus pyogenes*

##### i. Le portage

Le streptocoque A peut être un colonisant transitoire de l'oropharynx, des muqueuses génitales, du rectum et de la peau (en particulier en cas de lésion) (33). Il est exclusivement humain (34). Les modes de transmission sont multiples : contacts directs interhumains, inhalation de gouttelettes respiratoires, contact avec des objets souillés, ingestion d'aliments contaminés. Cela conduit à un taux de portage dans la population saine de l'ordre de quelques pourcents en fonction des sites de prélèvement (35). Ce portage est bien plus élevé chez l'enfant, de l'ordre de 10 à 15 % (36–38).

##### i. Infections invasives

*S. pyogenes* est un pyogène extrêmement virulent. En effet il peut causer de nombreuses lésions profondes : érysipèle (1<sup>er</sup> agent causal), cellulite, fasciite nécrosante, infection

ostéo-articulaire, pneumopathie, méningite, endocardite, péritonite, abcès profond et bactériémie (39). Ces infections se compliquent fréquemment et rapidement, d'où son surnom de « bactérie dévoreuse de chairs ». Chez le nouveau-né, il est à l'origine de fièvres puerpérales pouvant être fatales. Ces infections peuvent être compliquées d'un syndrome de choc toxique streptococcique. En 2005, l'OMS estimait à environ 600 000 cas d'infections invasives à *S. pyogenes*/an causant 150 000 morts (40).

ii. Infections non invasives

*S. pyogenes* est fréquemment impliqué dans des infections superficielles. Il est souvent à l'origine de pharyngites (estimée à 600 millions de cas/an dans le monde (40)). La transmission se fait alors par gouttelettes. *S. pyogenes* est l'agent causal de la scarlatine. Elle résulte d'une pharyngite à *S. pyogenes* qui est porteur d'un phage. Ce phage induit la production d'une exotoxine pyrogénique qui provoque la symptomatologie particulière de cette maladie. Pour finir, *S. pyogenes* peut être à l'origine d'impétigos ou d'infections cutanées superficielles. Il se transmet alors par contact direct, en particulier auprès des enfants (39).

iii. Réactions immunitaires

*S. pyogenes* peut être à l'origine de réactions auto-immunes qui sont de deux types : le rhumatisme articulaire aigu (RAA) et la glomérulonéphrite post-streptococcique (GNPS). Le RAA se manifeste par des arthrites inflammatoires (aseptiques) et des valvulopathies. On estime à environ 280 000 nouveaux cas par an et à peu près autant de décès (40). Il est la première cause d'insuffisance cardiaque chez l'enfant. Le RAA peut faire suite à une simple pharyngite et est beaucoup plus fréquent dans les pays en voie de développement (39). La GNPS est due à une réaction immune complexe au niveau glomérulaire avec dépôts d'IgG et de fraction C3 du complément. Cela conduit *in fine* à une insuffisance rénale aiguë puis chronique. On estime à 470 000 cas annuels et 5000 décès dans le monde (40). On peut également observer des troubles neurologiques suite à une infection à *S. pyogenes*. C'est la chorée de Sydenham ou danse de Saint Guy. Elle survient souvent 1 à 4 semaines après la pharyngite et est souvent associée à un RAA. Elle guérit en général spontanément en quelques semaines. Son mécanisme n'est pas clairement identifié.

b. *Streptococcus agalactiae*

Le streptocoque B est un commensal transitoire du tube digestif humain et des voies génitales de la femme. La principale pathologie qui lui est associée est l'infection néonatale. Cette infection sévère se traduit par une bactériémie (89 % des cas),

fréquemment associée à une pneumopathie (54 %) pouvant se compliquer d'une méningite (10 % des cas) (41,42). La forme la plus fréquente est le syndrome précoce, puisqu'il touche environ 80 % des cas du nourrisson (43). Il survient dans la première semaine de vie. La contamination du nouveau-né se fait par voie aéro-digestive au moment du passage de la filière génitale de la mère (43). Le syndrome tardif est plus rare et bien que moins sévère, il est également à l'origine de méningites. La contamination est moins bien expliquée, probablement par contact direct avec des personnes colonisées (parents ou personnel soignant).

Chez l'adulte *S. agalactiae* possède un tropisme particulier pour la femme enceinte ou en *post-partum*, que ce soit des infections invasives (bactériémie, méningite) ou non invasives (infection urinaire, endométrite, infection de plaies opératoires). Enfin on peut retrouver des infections à *S. agalactiae* chez des patients immunodéprimés. Le diabète est le facteur favorisant le plus fréquent (44). Ces infections opportunistes prennent alors des formes assez diverses, par ordre décroissant de fréquence : bactériémie sans point d'appel, infection de la peau ou des tissus mous, pneumonie, infection urinaire, endocardite, péritonite, méningite (45).

### *c. Autres streptocoques $\beta$ -hémolytiques*

Les streptocoques du groupe C, F ou G sont bien moins fréquemment impliqués en pathologie. Ce sont des colonisants des voies aériennes et digestives de l'homme et des animaux (46). Ils sont à l'origine d'infections localisées de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) telles que des pharyngites purulentes ou des otites moyennes aiguës. Ils peuvent donner des surinfections de plaies cutanées. Rarement, ils peuvent donner des infections profondes (bactériémie, abcès profond, endocardite, ostéomyélite) (47). Le streptocoque G est plus particulièrement retrouvé dans les dermo-hypodermes. Ils sont rarement à l'origine d'une glomérulonéphrite post-streptococcique, jamais d'un RAA.

## **3. Résistance aux $\beta$ -lactamines et leur épidémiologie**

Il existe certaines souches de *S. agalactiae* de sensibilité diminuée aux pénicillines. Ces souches ont été particulièrement décrites en Asie (48,49). Cette résistance est due à une PLP modifiée : la PLP 2x. L'acquisition de cette résistance provoque également une augmentation des CMI des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (48). Il existe également des souches de *S. pyogenes* résistantes ou intermédiaires à la pénicilline G, principalement au Japon (50,51).

En France, les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques restent très sensibles aux  $\beta$ -lactamines. En effet, lors de son rapport annuel de 2014, le centre national de référence (CNR) des streptocoques ne rapportait aucune souche intermédiaire ou résistante à la pénicilline G ou à l'amoxicilline, concernant *S. pyogenes*, *S. agalactiae* ou *S. dysgalactiae* (52).

## **D. *Streptococcus pneumoniae***

### **1. Caractères généraux**

*S. pneumoniae* ou pneumocoque tire son nom de son implication fréquente dans les pneumonies. Il fait partie du groupe des streptocoques oraux et est donc non groupable. Le pneumocoque se présente sous la forme d'un diplocoque à Gram positif en « flamme de bougie ». Les colonies sont de petites tailles entourées d'une zone d'hémolyse  $\alpha$ , de couleur grise. Initialement elles sont rondes et légèrement bombées. Plus tardivement et sous l'action d'autolysines, elles vont se creuser en leur centre pour prendre un aspect « ombiliqué » (18).

### **2. Pathogénicité**

Les réservoirs de *S. pneumoniae* sont les voies aériennes supérieures de l'Homme, en particulier le rhinopharynx. La transmission se fait par gouttelettes et est favorisée par la promiscuité ou la toux lors d'une infection virale. Les facteurs favorisant une infection à pneumocoque sont les âges extrêmes de la vie, les pathologies chroniques, la splénectomie et l'immunodépression. Le pneumocoque est le premier agent étiologique bactérien responsable des pneumonies, des OMA et des méningites communautaires. En France cela correspond à 132 000 pneumonies et de 400 à 500 méningites par an (53). Les infections d'autres localisations ou nosocomiales sont rares.

### **3. Sensibilité et résistance aux $\beta$ -lactamines**

Chez *S. pneumoniae* on dénombre 6 PLP : 1a, 1b, 2x, 2a, 2b et 3. Une souche résistante résultera de modifications quantitatives et qualitatives des PLP. On considère que la résistance aux pénicillines nécessite au moins 3 PLP altérées, le plus souvent la PLP1a, 2x et 2a. La résistance aux céphalosporines nécessite 2 PLP altérées (54,55). Les  $\beta$ -lactamines à utiliser préférentiellement sont résumées dans le tableau 8 (12).

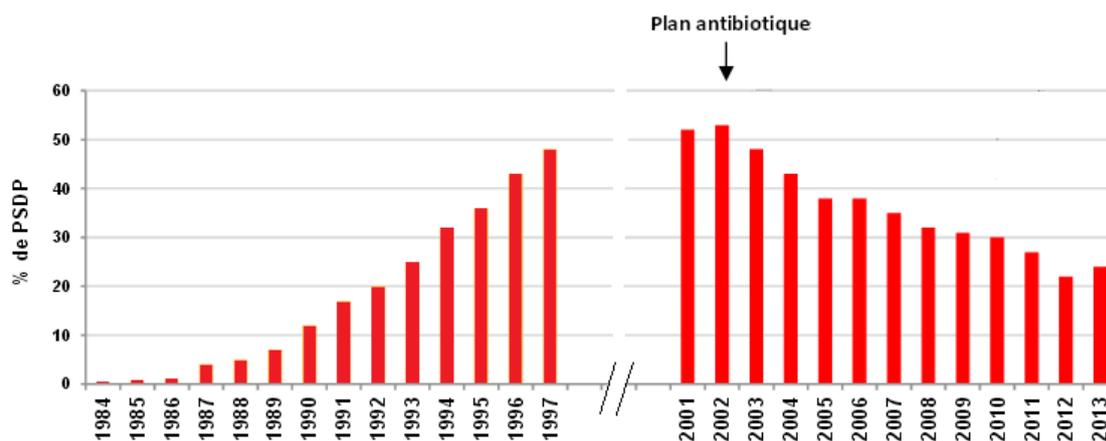
**Tableau 8 : activité comparée des différentes  $\beta$ -lactamines sur le pneumocoque.**

$\beta$ -lactamines les plus actives	$\beta$ -lactamines modérément actives	$\beta$ -lactamines les moins actives
Amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone, imipénème	Pénicilline G, ampicilline, cefpodoxime	Pipéracilline, céfuroxime, céfopérazone, oxacilline, céfixime, céfaclor, céfotétan

Les mécanismes de résistance aux pénicillines sont étroitement liés à un mécanisme d'acquisition de matériel génétique qui est la transformation. Ce mécanisme a été mis en évidence par Griffith en 1928 (56). Il a observé que des souches dénuées d'effets pathogènes pouvaient acquérir la virulence de souches inactivées fortement pathogènes. En effet le pneumocoque est capable d'acquérir des fragments d'ADN libre puis s'ils présentent un certain degré d'homologie avec son génome, de les incorporer au sein de son chromosome. En cohabitant à côté de souches d'espèces voisines (*S.mitis*, *S.oralis*, *S.sanguis*), le pneumocoque acquiert des gènes de résistance et les recombine pour obtenir des gènes dits « mosaïques ». Cette diversité permet au pneumocoque de résister à la pression de sélection en cas de traitement antibiotique. De manière plus rare, ses gènes peuvent résulter de mutations ponctuelles. Cela explique pourquoi les profils phénotypiques sont extrêmement variés et la résistance aux  $\beta$ -lactamines n'est pas déductible de la pénicilline G. Il est recommandé d'effectuer des CMI pour des molécules compatibles avec l'usage thérapeutique, en pratique : pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone.

#### 4. Épidémiologie des résistances

Par définition on appelle pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), une souche qui aura une CMI > 0,06 mg/L pour la pénicilline G. Les PSDP étaient quasi inconnus dans les années 70. Les premières souches sont rapportées en 1979 en France. Mais leur réelle augmentation ne commence que dans les années 80 et finit par atteindre plus de 50 % des souches au début des années 2000. Depuis on observe une diminution modérée mais significative (Figure 16). Cette évolution est due à la mise en place de politiques de restriction des antibiotiques en 2001 (57).



**Figure 16 : pourcentage de PSDP dans les infections à pneumocoque au cours du temps (données du CNR du pneumocoque) (57).**

On peut supposer aussi que les vaccins anti-pneumococciques ont joué un rôle dans l'évolution des résistances. En modifiant l'écologie en particuliers des porteurs sains, ils modifient aussi la transmission des résistances par transformation. De même, en diminuant le nombre d'infections, on diminue l'usage des antibiotiques et on diminue la pression de sélection.

## E. Entérobactéries

### 1. Caractères généraux

La famille des *Enterobacteriaceae* est composée de 49 genres et 227 espèces (58). Les genres *Escherichia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* et *Yersinia* sont les principaux retrouvés en médecine humaine. Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif, courts, droits et dont l'aspect bipolaire à la coloration de Gram est évocateur de la famille (18).

### 2. Pathogénicité et facteurs de virulence associés

Comme leur nom l'indique, les entérobactéries sont retrouvées dans le tube digestif de l'Homme et de nombreux animaux. Mais il n'est pas rare de les trouver dans l'environnement (sols et eaux). Nous ne parlerons pas des genres *Salmonella* et *Shigella* qui ont une pathogénicité très particulière et qui n'ont pas été inclus dans l'étude.

#### a. *Escherichia coli*

*E. coli* est le pathogène le plus fréquemment isolé. Il est également le reflet de la contamination fécale des eaux.

##### i. Infections urinaires

*E. coli* est le 1<sup>er</sup> agent d'infections urinaires. Certains facteurs de virulence, comme les *pili* de type I (adhésion à l'épithélium vésical) ou les *pili* P (adhésion aux cellules urétérales, pyéliqués et tubulaires) facilitent la colonisation urinaire (59,60). Ces souches sont dites uropathogènes.

##### ii. Diarrhées

Il existe différents pathovars avec leur propre physiopathologie et leurs facteurs de virulence plus ou moins communs. Ils sont portés par des plasmides, des phages ou par le chromosome. On identifie ces souches soit indirectement par sérotypage, soit directement par PCR (*Polymerase chain reaction*) des gènes de virulence (18).

##### iii. Méningites

Chez le nouveau-né, il faut redouter la méningite à *E. coli*. En effet il est, selon les études, la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> cause de méningites néonatales (61). La physiopathologie se fait en plusieurs étapes : colonisation intestinale, translocation, échappement au système immunitaire, passage de la barrière hémato-encéphalique et multiplication. Cette infection est associée au sérotype capsulé K1 (62).

#### iv. Autres

*E. coli* est capable de provoquer des suppurations en particulier au niveau digestif et génital, du fait de la proximité de son habitat naturel. Il peut aussi être à l'origine de bactériémies et de chocs septiques. Il est également le premier agent d'infections nosocomiales toutes infections confondues (63).

##### b. *Citrobacter*

Les bactéries du genre *Citrobacter* sont des saprophytes du tube digestif de l'Homme et des animaux. On peut également les retrouver dans l'environnement. Elles sont fréquemment isolées dans les urines mais peuvent donner des infections nosocomiales ainsi que des méningites néonatales.

##### c. *Klebsiella, Entrobacter, Serratia*

Ces genres sont souvent regroupés sous la dénomination « KES ». On peut également ajouter les genres récemment créés *Raoutella*, proche de *Klebsiella* ainsi que *Hafnia* et *Pantoea*, proches d'*Enterobacter*. Leurs réservoirs sont les sols, eaux et tubes digestifs humains et animaux. Ils sont responsables d'infections nosocomiales (Tableau 9) avec deux tropismes préférentiels : urinaire et respiratoire. Cependant il n'est pas rare de les retrouver dans des suppurations diverses, septicémies ou méningites post-chirurgicales.

##### d. *Proteus, Providencia, Morganella*

Il convient de distinguer *P. mirabilis* des autres. En effet, cette espèce est principalement isolée lors d'infections urinaires communautaires contrairement aux autres qui sont plutôt des agents d'infections urinaires nosocomiales. De même, au niveau de la sensibilité aux  $\beta$ -lactamines, *P. mirabilis* ne possède pas de résistances naturelles enzymatiques contrairement aux autres (voir Sensibilité et résistance aux  $\beta$ -lactamines).

**Tableau 9 : principales espèces d'*Enterobacteriaceae* responsables d'infections nosocomiales (données InVS 2012) (64).**

Espèce	Part relative dans les infections nosocomiales (en %)
<i>E. coli</i>	26,0
<i>K. pneumoniae</i>	4,8
<i>E. cloacae</i>	3,6
<i>P. mirabilis</i>	3,2
<i>K. oxytoca</i>	1,3
<i>E. aerogenes</i>	1,1
<i>Morganella</i> spp.	1,0
<i>Serratia</i> spp.	1,0

### 3. Sensibilité et résistance aux $\beta$ -lactamines

#### a. Résistances naturelles

Les entérobactéries présentent des phénotypes de résistances naturelles aux  $\beta$ -lactamines assez variables, résumés dans le Tableau 11. Ces aspects sont principalement dus à des mécanismes enzymatiques. On distingue 7 groupes de résistance (0→6), souvent regroupés en 4 (I→IV) pour des raisons pratiques (Tableau 10).

**Tableau 10 : groupes de résistances naturelles des entérobactéries.**

Groupe usuel	Groupe élargi	Espèce	Mécanisme
I	0	<i>P. mirabilis, Salmonella</i>	aucun
	1	<i>E. coli, Shigella</i>	céphalosporinase de très bas niveau
II	2	<i>K.pneumoniae, C. koseri</i>	pénicillinase de bas niveau
III	3	<i>C. freundii, Providencia, Serratia, Enterobacter, Morganella, H. alvei</i>	céphalosporinase inductible
IV	4	<i>Yersinia</i>	pénicillinase + céphalosporinase inductible
	5	<i>P. vulgaris, P. penneri</i>	céfuroximase
	6	<i>K. oxytoca</i>	$\beta$ -lactamase chromosomique

**Tableau 11 : phénotypes de résistances naturelles des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines.**

Antibiotique \ Groupe	0	1	2	3	4	5	6
Amoxicilline	S	S/I	R	R	R	R	R
Amoxicilline+IBL	S	S/I	S	R	R	S	S/I/R
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	R
Ticarcilline+IBL	S	S	S	S	S	S	S/I/R
Pipéracilline	S	S	R	S	R	S	R
Pipéracilline+IBL	S	S	S	S	S	S	S/I/R
C1G	S	S/I	S	R	R	R	R
C2G	S	S	S	S/I/R	S	R	R
Céphamycine	S	S	S	S/I/R	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/I/R
C4G	S	S	S	S	S	S	S/I/R
Aztréonam	S	S	S	S	S	S	S/I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S

IBL : inhibiteur de  $\beta$ -lactamases, C1G : céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération, C2G : céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération, C3G : céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, C4G : céphalosporine de 4<sup>ème</sup> génération, S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.

Le groupe 1 possède une céphalosporinase faiblement ou rarement exprimée. Il est donc assimilable au groupe 0.

L'interprétation des C2G et céphamycines pour le groupe 3 dépend principalement des espèces concernées : *H. alvei*, *Providencia* respectivement S/S, *C. freundii*, *Enterobacter* S/R, *Morganella*, *Serratia* R/S.

Du fait de son expression variable, la  $\beta$ -lactamase de *K. oxytoca* peut toucher plus ou moins fortement les pénicillines + IBL, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (65). Bien qu'elle puisse donner des images de synergie, elle ne fait pas partie des entérobactéries à  $\beta$ -lactamases à spectre élargie (EBLSE) au sens de BMR. Pour les différencier phénotypiquement, l'aztréonam est en général plus touché que les C3G.

b. Résistances acquises

Le Tableau 12 reprend les principaux phénotypes de résistances enzymatiques acquises.

Tableau 12 : phénotypes de résistances acquises des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines.

Enzyme \ Antibiotique	P <sup>ase</sup> de BN	P <sup>ase</sup> de HN	P <sup>ase</sup> R aux IBL	C <sup>ase</sup> de BN	C <sup>ase</sup> de HN	BLSE	Carbapénèmase
Amoxicilline	R	R	R	R	R	R	R
Amoxicilline+IBL	S	R	R	R	R	R	R
Ticarcilline/ Pipéracilline	R	R	R	S	R	R	R
Ticarcilline/ Pipéracilline+IBL	S	R	R	S	R	R	R
C1G	S	R	S	R	R	R	R
C3G	S	S	S	S	R	R avec synergie	R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	R

P<sup>ase</sup> : pénicillinase, C<sup>ase</sup> : céphalosporine, BN : bas niveau, HN : haut niveau, BLSE :  $\beta$ -lactamine à spectre élargi.

La différence essentielle entre une céphalosporinase de haut niveau et une  $\beta$ -lactamase à spectre élargie (BLSE) est la présence d'une image de synergie en « bouchon de champagne » ou en « montgolfière » entre un IBL et une C3G. Les céphamycines sont de manière générale épargnées par les BLSE. Sur la Figure 17, on peut visualiser cette synergie entre d'une part l'Augmentin® (apportant l'acide clavulanique) et d'autre part le céfotaxime (CTX) le céfépime (FEP) ou l'aztréonam (ATM).

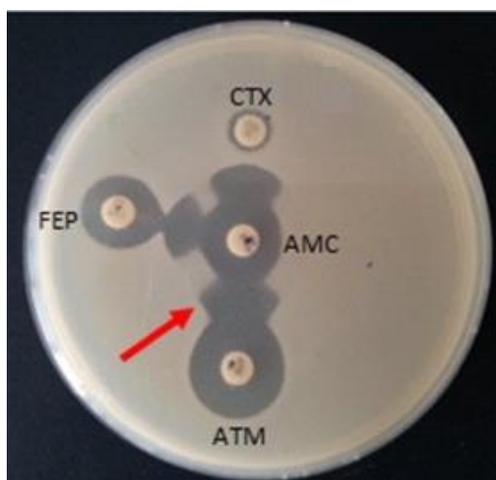


Figure 17 : image de synergie chez *E. coli* BLSE (66).

Il existe également des mécanismes d'imperméabilité par des mutations de porines. Ce mécanisme concerne particulièrement les carbapénèmes et peut être associé à une BLSE ou une céphalosporinase de haut niveau (12). *Providencia*, *Morganella* et *Proteus* possèdent d'ailleurs une résistance naturelle à bas niveau à l'imipénème grâce à ce mécanisme (65).

### c. Nomenclature

La classification des  $\beta$ -lactamases est un exercice complexe. Il n'existe pas vraiment de consensus. La classification la plus simple, la plus utilisée en pratique mais la moins rigoureuse est celle qui désigne l'enzyme par son substrat préférentiel. Les termes pénicillinase, céphalosporinase, oxacillinase, carbapénémase sont malheureusement sujets à confusion. Une autre dénomination basée sur 3 lettres en majuscule suivi d'un nombre est employée. Les 3 lettres désignent alternativement le substrat (OXA), le premier patient (TEM), le découvreur (PIT), le lieu de la découverte (MIR), la bactérie (PSE, OXY) ou l'inhibiteur (SHV). De plus, il arrive qu'une enzyme soit associée à plusieurs noms. La classification de Ambler (67), révisée en 2005 (68), est basée sur la comparaison des séquences peptidiques. Elle permet également de déterminer un inhibiteur pour chaque classe et leur activité (Tableau 13).

**Tableau 13 : classification d'Ambler.**

Classe	Activité	Inhibiteur
A	sérine protéase	acide clavulanique
B	métallo-enzyme	EDTA
C	sérine protéase	cloxacilline
D	sérine protéase	ion chlore

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique

Le Tableau 14 résume les principales enzymes que l'on peut rencontrer en pratique courante.

**Tableau 14 : résumé des  $\beta$ -lactamases retrouvées chez les entérobactéries (adapté de (69)).**

Enzymes	Nom	Inhibé par le clavulanate	Classe moléculaire (Ambler)	Hydrolyse des C3G
Pénicillinases	TEM-1, TEM-2, SHV-1	+++	A	Non
	Famille OXA (OXA-1)	+	D	Non
BLSE	Familles TEM, SHV, CTX-M	++++	A	Oui
	Famille OXA (OXA-11,-14,-15,-16,-17)	+	D	Oui
céphalosporinases	Chromosomiques	0	C	Non
	Hyperproduites Plasmidiques : ACC-1, famille CMY, DHA-1	0	C	Oui
carbapénémases	Familles IMP, VIM (métallo- $\beta$ -lactamases)	0	B	Oui
	Famille KPC	+++	A	Oui
	Famille OXA (OXA 23-27, OXA-40, OXA-48)	+	D	Oui

#### d. Historique des BLSE

Dans les années 60, on découvre les premières  $\beta$ -lactamases plasmidiques « à spectre étroit ». On les baptise TEM-1 pour Temoneira, nom de la première patiente en Grèce et SHV-1 pour SulfHydryle Variable qui est censé inhiber l'activité de l'enzyme. Elles sont identifiées initialement chez *E. coli* (TEM) et *K. pneumoniae* (SHV) mais par la suite, elles diffusent chez *H. influenzae*, *P. aeruginosa* et *N. gonorrhoeae*. Elles possèdent une activité pénicillinase et hydrolysent également les C1G (70–72). TEM-2 dérive de TEM-1 et a sensiblement la même activité hydrolytique.

Les premières BLSE ont été décrites dans les années 80 (73). Elles dérivent de TEM-1/2 et SHV-1 par substitution d'acides aminés. Elles hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines à large spectre comme les C3G et les C4G. Elles sont en revanche sensibles aux IBL. Par définition, les TEM-1 et 2 ou les TEM résistantes aux inhibiteurs sans hydrolyse aux C3G, ne sont donc pas des BLSE (71). De nos jours, on décrit une centaine de BLSE dérivées de TEM et environ 60 de SHV (70).

Depuis le milieu des années 90, on observe l'émergence de nouvelles BLSE. Elles hydrolysent préférentiellement le céfotaxime. Les premières ont été décrites au Japon et

dans l'est de l'Europe, d'où leur nom de BLSE CTX-M, pour céfotaximase-Munich. Elles ne présentent que 40 % d'homologie avec les BLSE de type TEM/SHV. On leur décrit plus de 50 variants (70). Leur réservoir est constitué d'entérobactéries environnementales non pathogènes pour l'Homme : le genre *Kluyvera*. Leurs gènes de résistance, chromosomiques se transmettent à des espèces pathogènes par des plasmides. Leur mode de diffusion et de propagation est bien plus complexe que les « anciennes » BLSE. Cependant on peut noter certaines particularités. Premièrement, un portage digestif relativement élevé, que ce soit chez l'Homme, chez les animaux de compagnie ou chez les animaux d'élevage (74). Deuxièmement et conséquence de la première, les BLSE de type CTX-M sont des pathogènes à la fois hospitaliers et communautaires (75).

Enfin on peut décrire certaines oxacillinases (OXA) qui appartiennent au groupe des BLSE. Elles ne partagent cependant que 20 % d'homologie avec elles (72). Elles hydrolysent préférentiellement l'oxacilline et la cloxacilline et sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique. Contrairement aux précédentes, on les retrouve plutôt chez *P. aeruginosa* que chez les *Enterobacteriaceae* (72).

#### e. Description des carbapénèmases

Les carbapénèmes sont les antibiotiques de dernier recours en cas de résistances aux céphalosporines. Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) font partie des BHR. On distingue 3 types d'EPC (76) :

- Les KPC : elles appartiennent à classe A d'Ambler et sont donc fortement inhibées par l'acide clavulanique. Elles ont été isolées la première fois chez *K. pneumoniae*.
- Les métallo-enzymes : elles sont de types VIM ou IMP. Elles sont inhibées par l'EDTA.
- Les OXA : de type oxacillinase, elles sont peu sensibles à l'action de l'acide clavulanique. La plus fréquente est l'OXA-48.

## 4. Épidémiologie des résistances

### a. Par espèce

La Figure 18 montre la répartition des espèces au sein des entérobactéries BLSE en France (données du réseau BMR-RAISIN) (23). Au cours des années 2000, on peut observer la diminution relative d'*E. aerogenes* au profit d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. La répartition au niveau régional (réseau CCLIN Paris-Nord, Tableau 15) est comparable à la répartition nationale.

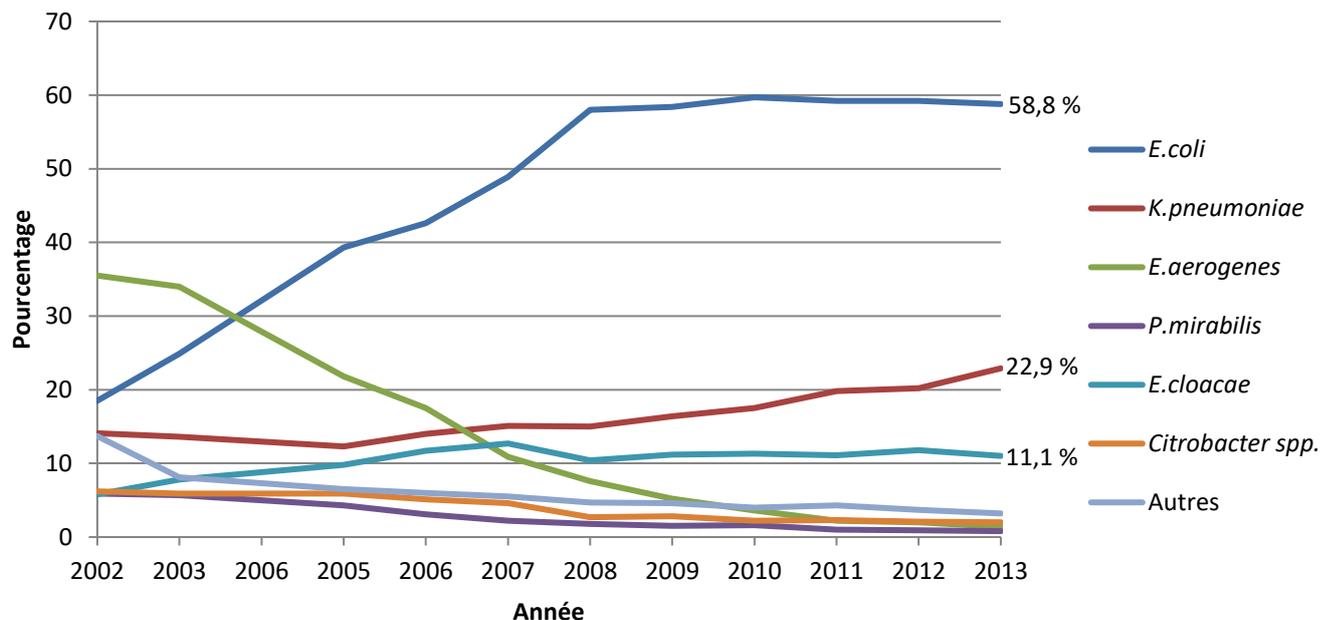


Figure 18 : pourcentage des espèces d'EBLSE en France (données BMR-RAISIN) (23).

Tableau 15 : pourcentage des espèces d'EBLSE, région Paris-Nord, en 2013 (données CCLIN Paris-Nord) (23).

Espèce	Nombre	Pourcentage
<i>E. coli</i>	2471	54,9
<i>K. pneumoniae</i>	1189	26,4
<i>E. cloacae</i>	549	12,2
<i>E. aerogenes</i>	71	1,6
<i>Citrobacter spp.</i>	83	1,8
<i>P. mirabilis</i>	33	0,7
Autres	108	2,4

b. Par antibiotique

Globalement, on observe une augmentation de la résistance aux C3G dans tous les pays européens. La Figure 19 et Figure 20 montrent l'évolution sur 8 ans chez *E. coli*, l'espèce la plus fréquemment isolée. Les taux de résistance aux C3G sont passés 2,0 % en 2006, à 9,9 % en 2014 (21).

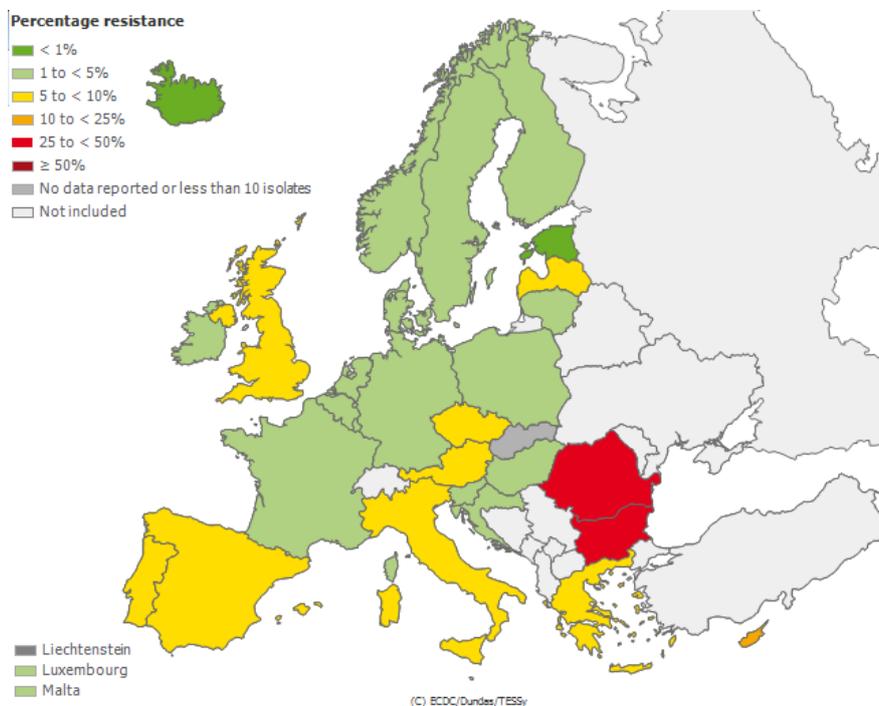


Figure 19 : pourcentage d'infections invasives à *E. coli* résistant aux C3G en 2006 (données ECDC) (21).

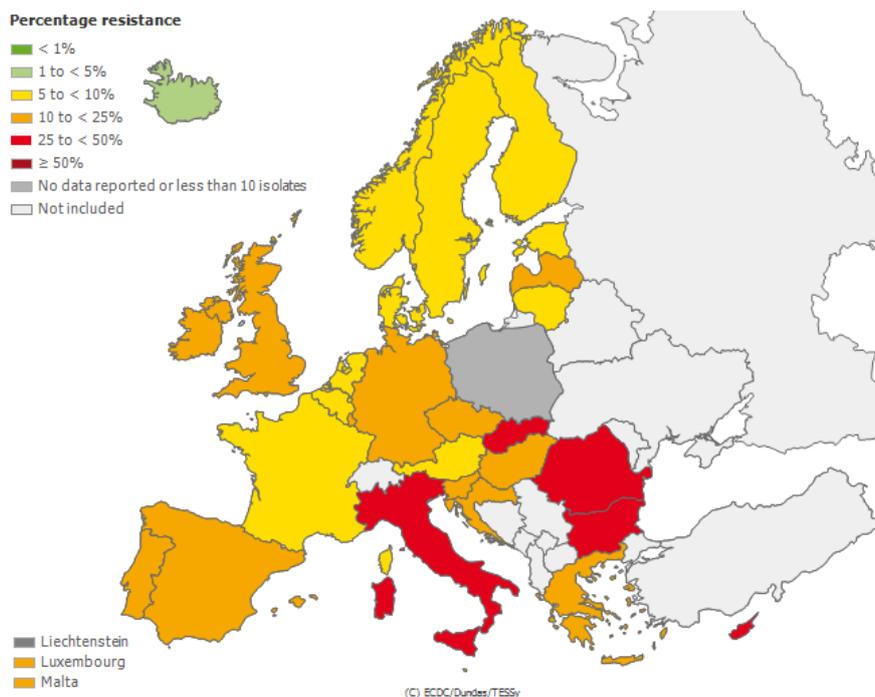
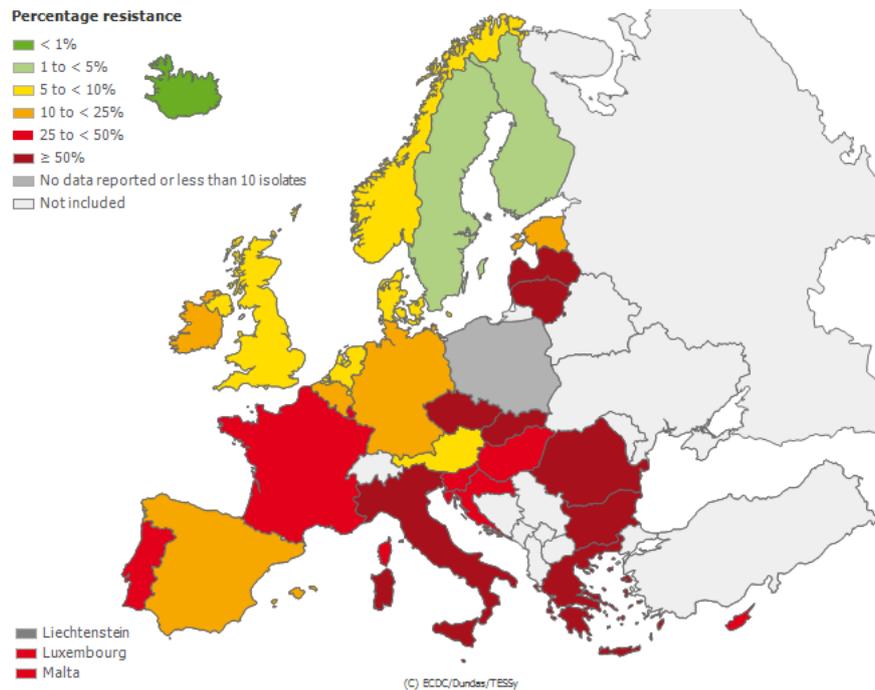


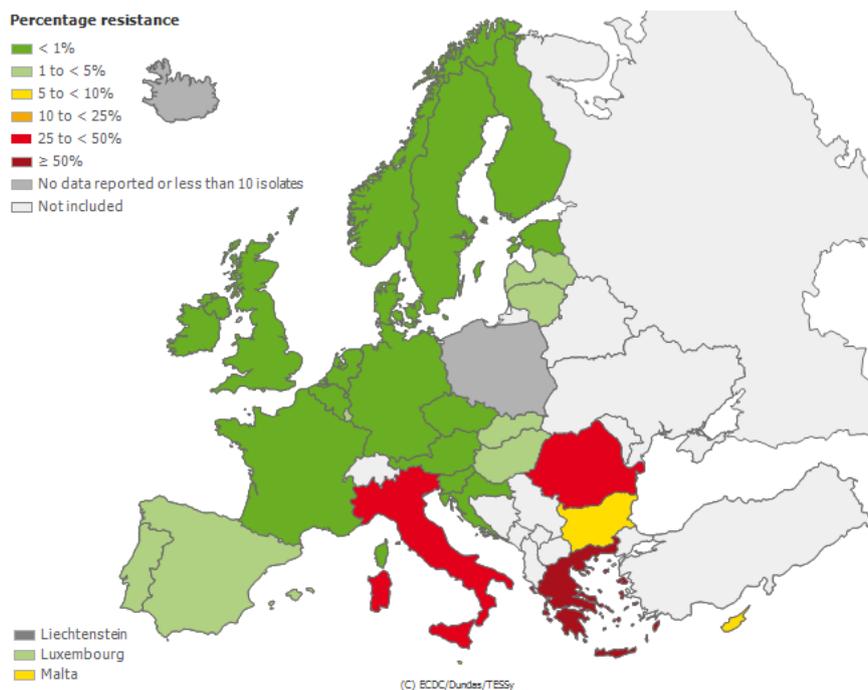
Figure 20 : pourcentage d'infections invasives à *E. coli* résistant aux C3G en 2014 (données ECDC) (21).

La situation concernant *K. pneumoniae* est encore plus préoccupante (Figure 21). Sur la même période les taux de résistance aux C3G sont passés de 6,1 % en 2006, à 29,6 % 2014 (21).



**Figure 21 : pourcentage d’infections invasives à *K. pneumoniae* résistant aux C3G en 2014 (données ECDC) (21).**

Concernant les carbapénèmes, on observe, en France, moins de 1 % de souches résistantes aux carbapénèmes pour *E. coli* et *K. pneumoniae* (Figure 22) (21).

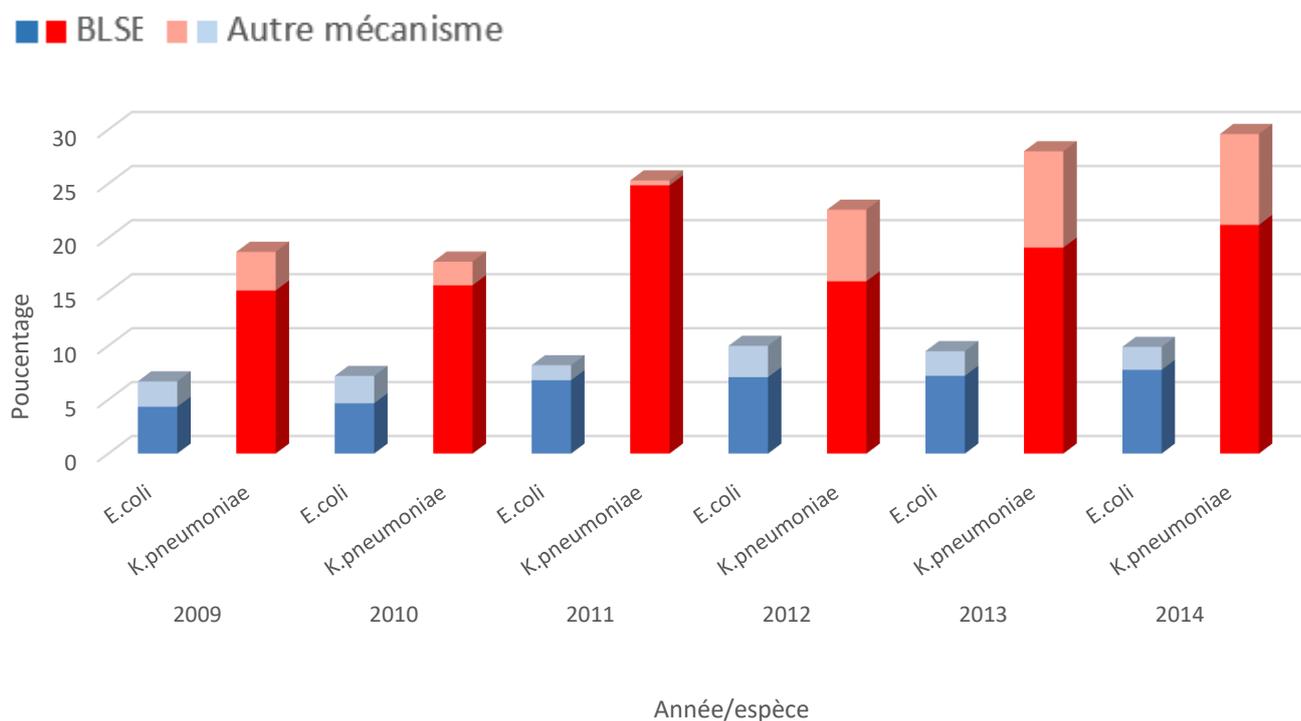


**Figure 22 : pourcentage d’infections invasives à *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes en 2014 (données ECDC) (21).**

Cependant, certains pays européens ont des taux de résistance aux carbapénèmes très élevés. Il est légitime de se demander si nous ne sommes pas au début de la propagation des EPC et s'il ne faut pas se préparer à une évolution comparable aux EBLSE.

*c. Par mécanisme*

En France, la résistance aux C3G est principalement due aux BLSE. La proportion des BLSE au sein d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* est de 60 à 80 % en fonction des années. On observe donc une augmentation des BLSE proportionnelle à celle de la résistance aux C3G (Figure 23).



**Figure 23 : proportion de BLSE et autres mécanismes chez *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux C3G responsables d'infections invasives (données InVS) (77).**

L'augmentation des BLSE au sein des entérobactéries n'est pas que relative. Elle s'observe aussi de manière absolue avec une augmentation de l'incidence en milieu hospitalier (Figure 24). De manière surprenante, on observe dans le même temps une diminution de l'incidence du SARM. Cette constatation souligne la complexité de la transmission des entérobactéries BLSE (EBLSE), contrairement au SARM. A l'heure actuelle, une diminution des EBLSE passe par une diminution de la consommation en antibiotiques.

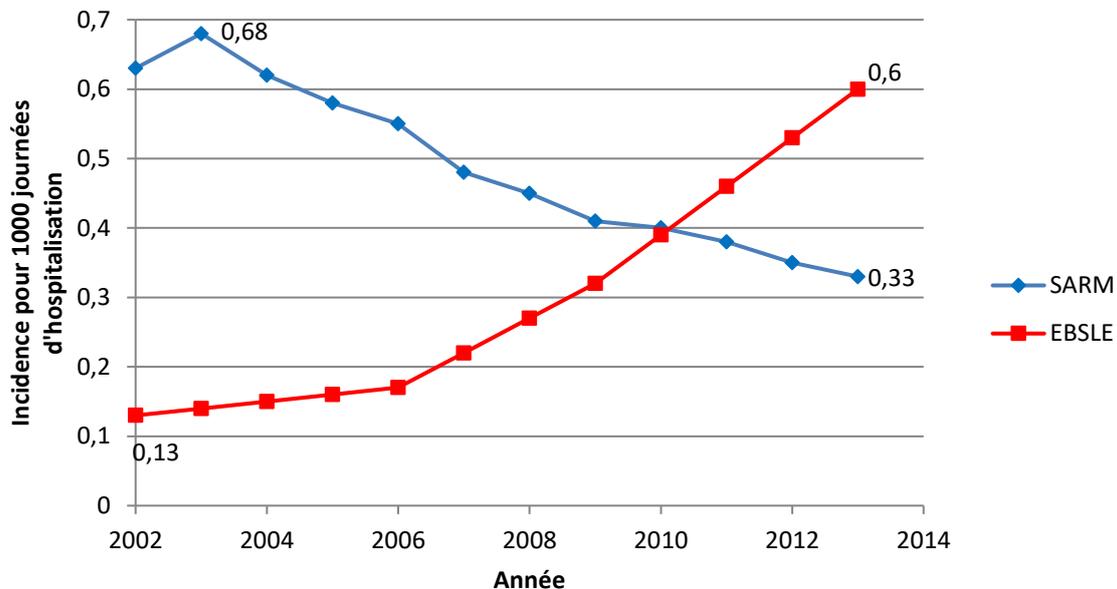


Figure 24 : incidence du SARM et des EBSLE (réseau BMR-RAISIN) (23).

## F. *Pseudomonas aeruginosa*

### 1. Caractères généraux

Le genre *Pseudomonas* regroupe 141 espèces(58)(59), mais celle qui est la plus fréquemment retrouvée en médecine humaine est *P. aeruginosa* (18,58). C'est un bacille à Gram négatif aux extrémités effilées. On associe souvent le genre *Pseudomonas* avec les genres *Acinetobacter* et *Stenotrophomonas* sous le terme de bacilles non fermentants. En effet contrairement aux entérobactéries, ils ne fermentent pas les sucres en anaérobie. Il est donc aérobie strict (18).

### 2. Habitat et pathogénicité

*P. aeruginosa* est une bactérie environnementale, retrouvée en particulier dans les eaux : minérales, de rivières, de mers, de piscines et du robinet. Étant très résistant, on le retrouve également sur tout ce qui est en contact avec ces eaux : tuyauteries, fruits, légumes, matériel médical, solutions diverses dont les antiseptiques.

*P. aeruginosa* est un germe opportuniste par excellence. Les infections surviennent chez les sujets immunodéprimés, âgés ou avec des affections chroniques, favorisées par tout acte invasif. On classe les infections à *P. aeruginosa* en 4 catégories, non exclusives entre elles : infections communautaires, nosocomiales, chez des patients immunodéprimés ou atteints de mucoviscidose.

En communauté, le portage asymptomatique du bacille pyocyanique est de 2 à 10 % (78), souvent retrouvé au niveau du conduit auditif externe. Les infections communautaires restent rares. Elles sont principalement représentées par des otites externes et des infections cutanées superficielles. La contamination se fait par l'eau des piscines ou des installations, insuffisamment décontaminées. *P. aeruginosa* cause aussi de nombreuses infections oculaires dues à une mauvaise hygiène des lentilles de contact. Il est retrouvé dans certains syndromes diarrhéiques, dus à un déséquilibre post-antibiothérapie de la flore intestinale.

À l'hôpital, le portage est de 50 à 60 % (78), nettement supérieur dans les services de soins intensifs ou de grands brûlés (86 %) (79). Il est le premier agent responsable de pneumopathies et dans les 4 premières étiologies en ce qui concerne les bactériémies, infections urinaires, infections du site opératoire ou infections de la peau et des tissus mous (Tableau 16). Au final *P. aeruginosa* est le troisième agent responsable d'infections nosocomiales toutes localisations confondues derrière *E. coli* et *S. aureus* (données InVS 2012, (64)). Il est associé à une forte mortalité. L'immunodépression est bien sûr un facteur de risque majeur d'infection et de mortalité à *P. aeruginosa*.

**Tableau 16 : espèces responsables des infections nosocomiales en France en 2012 (données InVS) (64).**

Espèce	Pourcentage d'infections nosocomiales toutes causes	Rang en fonction du site de l'infection				
		Infection urinaire	Infection respiratoire	Infection du site opératoire	Infection peau et tissus mous	Bactériémie
<i>E. coli</i>	21,8	1	3	2	3	2
<i>S. aureus</i>	15,5	6	2	1	2	1
<i>P.aeruginosa</i>	9,0	2	1	4	1	4

Les infections chez les patients atteints de mucoviscidose sont particulières. La colonisation est précoce et quasiment incontournable (>90 %). La contamination se fait par l'eau environnementale, rarement par transmission interhumaine. *P. aeruginosa* est particulièrement adapté à ce genre de patient grâce à la production d'un biofilm et à ses résistances aux antibiotiques (naturelles ou acquises). On observe au cours de l'évolution de la maladie un changement d'aspect des colonies qui deviennent plus muqueuses, moins pigmentées et plus résistantes aux antibiotiques (18).

### 3. Sensibilité et résistances aux $\beta$ -lactamines

#### a. Phénotype sauvage

*P. aeruginosa* est naturellement résistant aux aminopénicillines, aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, céfixime, céfuroxime, céfotaxime, ceftriaxone et ertapénème (65). Il est donc sensible à la ticarcilline, à la pipéracilline, à la ceftazidime, au céfépime et à l'imipénème. Ces résistances naturelles sont dues à la production d'une céphalosporinase chromosomique inductible, plus ou moins renforcées par une imperméabilité et un système d'efflux.

#### b. Résistances acquises

Les résistances acquises sont extrêmement fréquentes et variables en termes de mécanisme et de phénotype. De plus, il n'est pas rare que *P. aeruginosa* exprime plusieurs mécanismes, ce qui complique leur identification en routine. La résistance à la ceftazidime définit le caractère BMR de *P. aeruginosa*.

##### i. Hyperproduction de la céphalosporinase

Ce mécanisme est le mécanisme le plus fréquemment retrouvé. Il dérive d'une mutation dans les gènes régulant l'expression de sa céphalosporinase naturelle. Il en résulte une hyperproduction de l'enzyme qui provoque une résistance aux  $\beta$ -lactamines en général. Les carbapénèmes restent actives. Les C3G et les C4G sont généralement touchées. L'émergence de cette résistance est fortement favorisée par l'utilisation d'une monothérapie (80).

##### ii. Pénicillinase à spectre étroit

Ces enzymes hydrolysent la ticarcilline et la pipéracilline. Elles sont inactivées par des IBL tel que l'acide clavulanique ou le tazobactam. Les C3G et les carbapénèmes ne sont pas sensibles à leur action. Elles sont transférables d'une souche à l'autre. Il s'agit dans 70 % des cas de PSE-1 (*Pseudomonas Specific Enzyme*) (81). Comme leur nom l'indique, les PSE sont quasiment exclusivement retrouvées chez *P. aeruginosa*, très rarement chez les entérobactéries. Les PSE sont parfois aussi appelées carbénicillinases. On retrouve aussi mais de manière moins fréquente les enzymes TEM, en particulier le type 2 (81,82).

##### iii. BLSE

Les BLSE ne sont pas l'apanage des entérobactéries. Elles peuvent être rencontrées chez *P. aeruginosa* mais ce mécanisme reste beaucoup moins fréquent, du moins en France (83). Certaines dérivent des entérobactéries (TEM ou SHV), d'autres non (PER, VEB ou GES). Elles en possèdent néanmoins les mêmes caractéristiques : inactivation de toutes

les  $\beta$ -lactamines, sauf des carbapénèmes, restaurée par les IBL. On retrouve aussi fréquemment chez *P. aeruginosa* des BLSE de type OXA. Ce groupe comprend des phénotypes de résistance assez hétérogènes. Elles possèdent plus ou moins les mêmes caractéristiques que les autres BLSE avec quelques nuances : une forte hydrolyse des pénicillines M, une inhibition moindre par l'acide clavulanique, une activité variable sur les C3G et C4G. Cependant, des mutations rendent ces caractéristiques extrêmement variables d'une enzyme à l'autre (70).

#### iv. Carbapénémase

Les premières carbapénémases de *P. aeruginosa* ont été décrites au Japon dans les années 90. Bien qu'elles aient diffusé au niveau mondial, elles restent rares en France (83). Elles sont de types VIM ou IMP, plasmidique ou chromosomique. Ce sont des métallo-enzymes inhibées par l'EDTA. Elles hydrolysent l'imipénème et toutes les autres  $\beta$ -lactamines à l'exception de l'aztréonam, qui n'est de base que peu actif sur le bacille pyocyanique (80).

#### v. Imperméabilité

Différentes mutations ou pertes de porines ont été décrites. Le plus connu est le déficit en porine D2. Il est relativement fréquent (15 % des souches) (84). Il provoque une résistance aux carbapénèmes et est associé à une résistance croisée aux fluoroquinolones (12,80).

#### vi. Autres mécanismes

Plusieurs systèmes d'efflux actif ont été décrits. Le système *MexA-MexB-OprM* est constitutif et induit une résistance à la ticarcilline et à l'aztréonam lorsqu'il est surexprimé. Le système *MexC-MexD-OprJ* est responsable de la résistance au céfépime.

Des modifications des PLP peuvent intervenir :

- PLP2 ou 4 pour la résistance à l'imipénème.
- PLP3 pour celle à toutes les  $\beta$ -lactamines sauf l'imipénème (12).

## 4. Épidémiologie des résistances

### c. Par mécanisme

Les différents mécanismes sont fréquents. Quand ils sont co-exprimés, il s'agit souvent d'une association entre un système enzymatique et le système d'efflux *MexA-MecB-OprM* (Tableau 17) (82).

Tableau 17 : pourcentage de mécanismes de résistance chez *P. aeruginosa* (82) .

Mécanisme	Pourcentage	Détail/co-expression	Pourcentage
Non enzymatique	17,8	dont MecA-MecB-OprM	9,8
		autre	6,0
Hyperproduction AmpC	16,9	seul	6,7
		avec MecA-MecB-OprM	8,0
		avec une $\beta$ -lactamase acquise	0,2
$\beta$ -lactamase acquise	6,4	seul	1,8
		avec MecA-MecB-OprM	2,7
		avec AmpC	0,2
Aucun mécanisme	68,0		

Parmi les  $\beta$ -lactamases acquises, PSE-1 est la plus fréquente. Elle représente 55 % des enzymes acquises soit 3,6 % des souches de *P. aeruginosa* (Figure 25) (82).

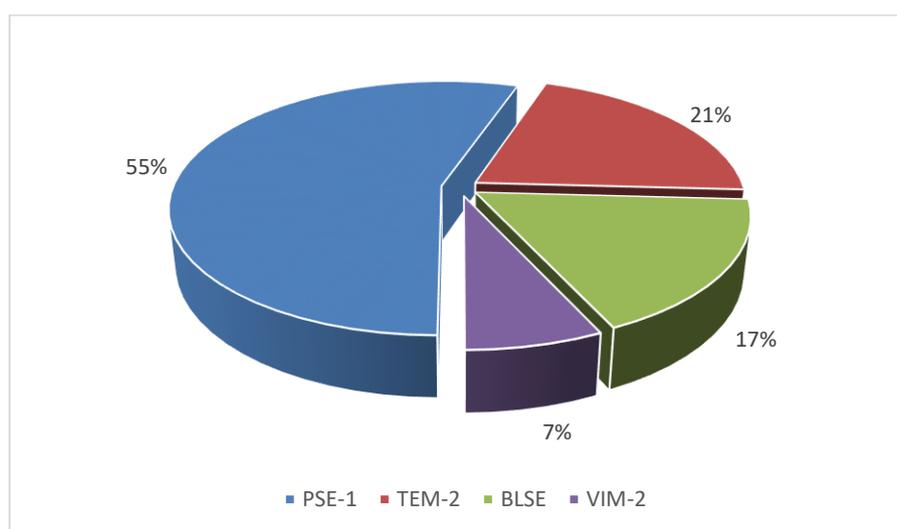
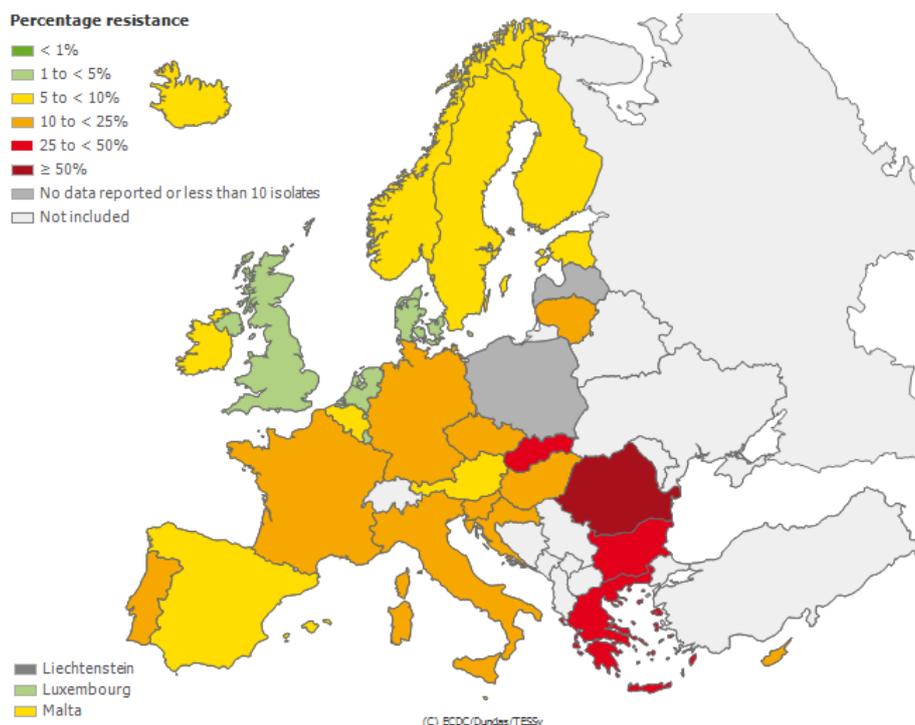


Figure 25 : pourcentage des types d'enzymes acquises chez *P. aeruginosa* (82).

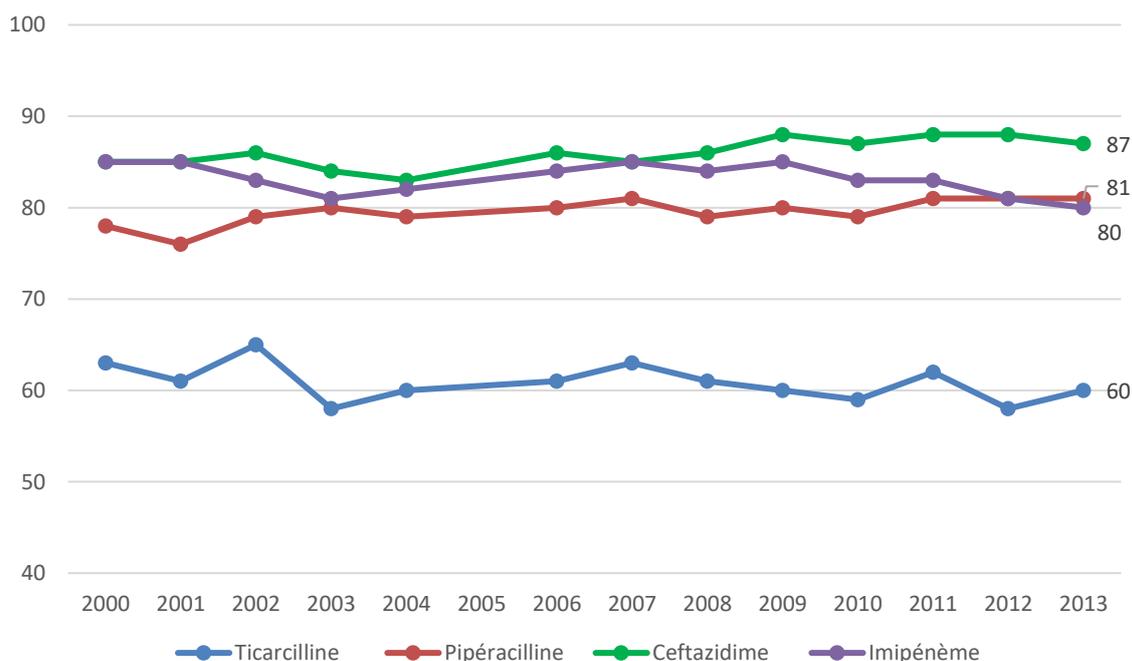
#### d. Par antibiotique

La France se situe dans la moyenne européenne avec un taux de résistance à la ceftazidime de 12 % en 2014 (Figure 26) (21).



**Figure 26 : pourcentage d’infections invasives *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime en 2014 (données ECDC) (21).**

En France, la situation antibiotique par antibiotique n’a connu que peu d’évolutions lors des 10 dernières années (Figure 27) (22).



**Figure 27 : pourcentage de sensibilité de *P. aeruginosa* en France (réseau BMR-REUSSIR) (22).**

## **G. *Haemophilus influenzae***

### **1. Caractères généraux**

*Haemophilus influenzae* est la principale espèce du genre impliquée dans les pathologies humaines. *H. influenzae* est un bacille à Gram négatif immobile, capsulé ou non. Il nécessite l'apport dans les milieux de culture de deux éléments : facteur V et facteur X, qui correspondent respectivement au nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et à l'hémine. Ces deux éléments contenus dans les hématies peuvent être libérés par chauffage modéré. On obtient les géloses « chocolat », adaptées à la culture d'*H. influenzae*. L'incubation optimale se fait en atmosphère humide enrichie en CO<sub>2</sub> (5-10 %) et à 34°C. On distingue 8 biotypes (I à VIII) mais le plus intéressant est la distinction au sein des souches capsulées de 6 sérotypes, allant de a à f (18).

### **2. Habitat et pathogénicité**

*H. influenzae* est un colonisant des voies aériennes supérieures de nombreux mammifères dont l'Homme. C'est un bacille pyogène pouvant causer des infections graves. Avant la vaccination, ce sont les souches capsulées qui étaient à l'origine d'infections invasives et particulièrement le sérotype b principal responsable des méningites.

Chez l'adulte, *H. influenzae* est surtout impliqué dans des infections respiratoires (pneumonies ou broncho-pneumopathies). Rarement compliquées par une bactériémie ou par des localisations métastatiques infectieuses, elles sont souvent dues à des souches non capsulées (85).

Chez l'enfant, on observe fréquemment des otites moyennes aiguës, des épiglottites, ou des conjonctivites. Ces infections ORL peuvent être à l'origine de méningites (surtout chez le nourrisson) ou de sepsis. On note plus rarement des localisations ostéo-articulaires, péricardiques ou des cellulites (18).

### **3. Sensibilité et résistance aux β-lactamines**

*H. influenzae* est naturellement sensible aux pénicillines sauf à l'oxacilline. Jusqu'au début des années 70, le traitement de choix était donc les aminopénicillines. Peu ou pas de résistances étaient décrites (86,87).

*H. influenzae* peut produire une pénicillinase de type TEM-1 d'origine plasmidique. Les pénicillines sont alors inactives, les céphalosporines et les carbapénèmes restent actifs.

Cette enzyme est sensible à l'acide clavulanique et peut être dépistée par des tests rapides chromogéniques de type Céfinase™ directement à partir de la culture.

Certaines souches peuvent apparaître résistantes à l'amoxicilline et dépourvue de pénicillinase. Ce phénotype est dû à une modification des PLP (en particulier de la PLP3) au niveau chromosomique, éventuellement associée à une imperméabilité de la membrane externe. Les IBL n'ont pas d'effet sur cette résistance. Cette association de mécanismes est beaucoup plus rare que le mécanisme enzymatique (34).

## 4. Épidémiologie

### a. Les sérotypes

La présence d'une capsule et a fortiori du sérotype b est un facteur de virulence majeur. Depuis 1992, la vaccination contre *H. influenzae* b a été introduite en France avec 3 injections à 2, 4 et 11 mois (88). Ce vaccin reste recommandé et peut être couplé avec le « diphtérie-tétanos-poliomyélite » (DTP) obligatoire. Cette campagne a provoqué d'importantes modifications qualitatives et quantitatives au niveau épidémiologique.

De manière globale, le nombre d'infections invasives à *H. influenzae* tous types confondus a eu tendance à diminuer. En effet l'incidence pour 100 000 habitants par an est passée de 1,77 en 1991, à 0,93 en 1994. Le minimum a été de 0,6 en 2002. Actuellement la situation est stable : 0,9 en 2013 et 1,0 en 2014. Cette diminution est particulièrement importante en ce qui concerne les méningites (divisées par 10) alors que le nombre de bactériémies reste plutôt stable (Figure 28).

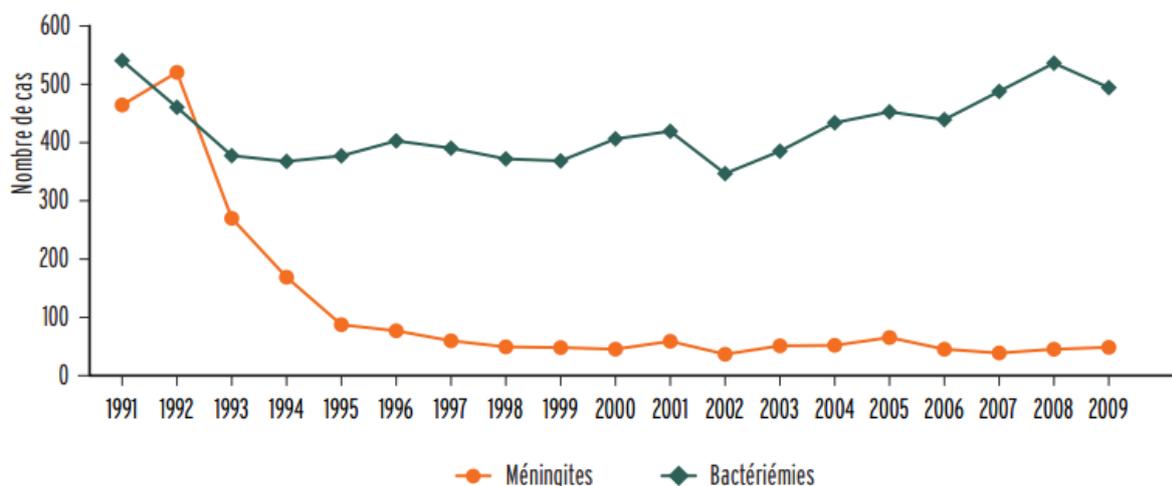
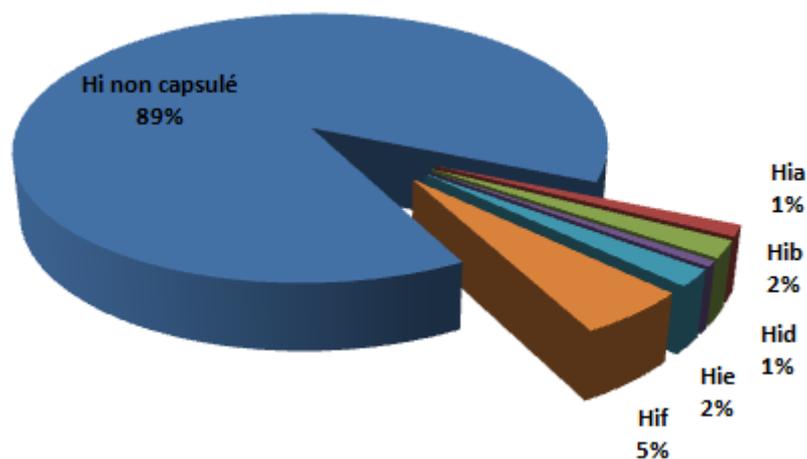


Figure 28 : épidémiologie des infections invasives à *H. influenzae* entre 1991 et 2009 (source EPIBAC données redressées (89)).

La modification apparaît également dans la répartition des différentes souches d'*H. influenzae*. Avant la vaccination, le sérotype b était le plus important. Quand on prend tous les types d'infections en France entre 1984 et 1992, il représentait 20 % des souches versus 78 % pour les non capsulées. Concernant les méningites, 93,5 % étaient dues au sérotype b contre 5,8 % au non capsulées et pour les bactériémies respectivement 66,2 % versus 32,1 % (données du CNR (90)). La vaccination a provoqué une forte diminution de l'incidence des infections à *H. influenzae* b. Les principaux pourvoyeurs d'infections invasives sont maintenant les souches non capsulées (Figure 29). Ils représentent 89 % des infections invasives, 92,5 % des bactériémies et 77,2 % des méningites. Le sérotype b est même minoritaire au sein des souches capsulées (91). A noter que la vaccination n'a pas provoqué l'essor des autres sérotypes. Leur incidence est restée stable dans le temps leur augmentation relative.



**Figure 29 : pourcentage de souches d'*H. influenzae* responsables d'infection invasives en 2013 (données du CNR) (91).**

#### *b. Résistances aux $\beta$ -lactamines*

En France, la résistance aux  $\beta$ -lactamines est relativement rare (données 2013). 78,5 % des souches étaient sensibles aux aminopénicillines. La production d'une  $\beta$ -lactamase a été retrouvée chez 17,2 % des souches envoyées au CNR. La résistance à l'amoxicilline et acide clavulanique par mutation de la PLP3 était présente chez 3,7 % des souches. De rares souches exprimaient les deux mécanismes (0,6 %). Concernant les céphalosporines, 1,5 % des souches étaient résistantes au céfotaxime (91).



## 2. Pharmacocinétique

La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) obtenue après une heure de perfusion intraveineuse de 600mg est de 20mg/L (Figure 31) (93). En injection intramusculaire, la  $C_{max}$  obtenue après 2 heures de perfusion est de 8,5mg/L pour les mêmes doses injectées. La biodisponibilité est d'environ 100 % (94).

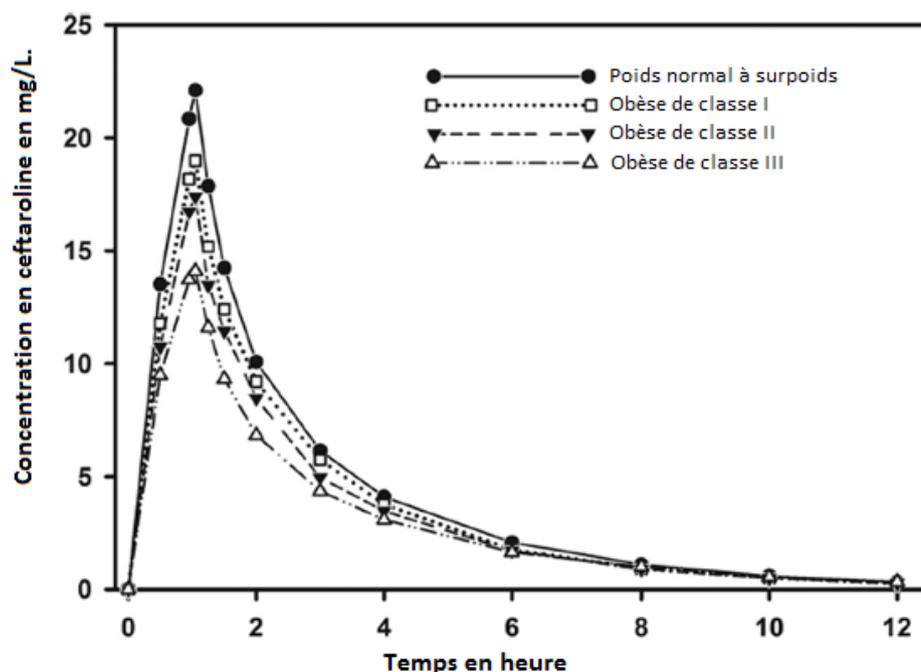


Figure 31 : concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps (95).

La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures pour les patients à fonction rénale normale (93–96). Le volume de distribution est de 0,37L/kg. Après injection intraveineuse, la ceftaroline fosamil est rapidement transformée en ceftaroline par les phosphatases sanguines (97). Il est admis dans la littérature une fixation aux protéines sériques de l'ordre de 20 % (93,95–97). L'élimination est principalement rénale (environ 50 %). Il n'a pas été observé d'accumulation de la molécule même avec l'administration de plusieurs doses. Cependant, il est quand même recommandé d'ajuster les doses pour des insuffisances rénales modérées (clairance entre 30 et 50 mL/min) (97).

Le modèle animal de pneumonie et d'infection de la cuisse du lapin a permis de déterminer le temps pendant lequel la concentration en ceftaroline doit être au-dessus de la CMI d'une souche. Ce temps est exprimé en pourcentage du temps entre 2 injections. Les souches utilisées étaient des souches de pneumocoques sensibles, intermédiaires et résistants à la pénicilline, de SAMS, de SARM, d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. Pour avoir

un effet bactériostatique, le pourcentage de temps au-dessus de la CMI devait être d'au moins 39 % pour *S. pneumoniae*, 26 % pour *S. aureus* et 28 % pour les entérobactéries. Pour avoir un effet bactéricide (diminution de 2 log de l'inoculum), le pourcentage de temps au-dessus de la CMI devait être d'au moins 50 %, 45 % et 54 % respectivement (98).

### 3. Pharmacodynamie et spectre d'activité

Comme les autres  $\beta$ -lactamines, la ceftaroline tire son activité antibactérienne de son affinité pour les PLP et interfère ainsi avec la synthèse du peptidoglycane.

Chez *S. aureus*, la ceftaroline se lie à différentes PLP dont les PLP1, 2 et 3. Elle possède une excellente affinité pour la PLP2a contrairement aux autres céphalosporines, ce qui en fait un traitement de choix dans les infections à SARM. En revanche, la ceftaroline semble avoir une faible affinité pour la PLP4 (99).

Chez *S. pneumoniae*, elle se lie à de nombreuses PLP en particulier les PLP2b, PLP2x et PLP1a, qui sont importantes dans la résistance à la pénicilline (99).

La ceftaroline possède une forte activité antimicrobienne contre les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, en particulier ceux du groupe A et B (100–102).

*E. faecalis* et *E. faecium* semblent résistants à la ceftaroline (103), bien qu'elle ait une meilleure affinité pour la PLP5 que les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (104,105).

Concernant les *Enterobacteriaceae*, l'activité de la ceftaroline est assez variable. Cela est dû aux nombreux phénotypes de résistance. De manière générale, elle est active sur les entérobactéries sauf celles produisant une BLSE ou une C<sup>ase</sup>HN. Cette activité est restaurée *in vitro* par l'ajout d'acide clavulanique pour les BLSE et non pour les C<sup>ase</sup>HN (93,104).

La ceftaroline n'est pas active sur *P. aeruginosa* (106–109), et de manière plus générale sur les bacilles à Gram négatif non-fermentants. Cette résistance naturelle est liée à la production d'une céphalosporinase.

La ceftaroline est active sur *H. influenzae*. La production d'une  $\beta$ -lactamase n'a pas ou peu d'influence sur la sensibilité de ces souches. En effet une étude I.A. Critchley et coll. montrait que sur 381 souches d'*H. influenzae*, les médianes des CMI (CMI50) étaient identiques ( $\leq 0,008$  mg/L) et les 90<sup>ème</sup> percentiles (CMI90) étaient proches pour les souches avec et sans  $\beta$ -lactamase (respectivement 0,03 et 0,015 mg/L) (108).

La ceftaroline est également active sur *Moraxella catarrhalis*, les autres streptocoques et les staphylocoques à coagulase négative qu'ils soient ou non résistants à la méticilline (100). Concernant les anaérobies, on observe un effet bactéricide sur les Gram positif (*Clostridium* spp., *Propionibacterium* spp.). L'activité est variable pour les anaérobies à Gram négatif : forte pour *Fusobacterium* spp., modérée pour *Prevotella* spp. et faible pour les espèces du groupe *Bacteroides fragilis*(110).

La ceftaroline est donc active sur de nombreuses bactéries à Gram positif, y compris le SARM contrairement aux autres  $\beta$ -lactamines. Son activité sur les bactéries à Gram négatif est comparable aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération comme le ceftriaxone ou le céfotaxime. La ceftaroline est donc une céphalosporine à large spectre.

#### **4. Études animales**

Les principaux modèles animaux pour l'étude de la ceftaroline ont été la pneumonie, l'endocardite et l'ostéomyélite.

Deux études de D. Croisier-Bertin et coll. ont évalué la ceftaroline dans le modèle de la pneumonie du lapin. La première a démontré l'équivalence de la ceftaroline et de la ceftriaxone sur des souches de *S. pneumoniae* sensibles et intermédiaires à la pénicilline et la supériorité de la ceftaroline sur des souches résistantes à la pénicilline (111). La deuxième a utilisé une souche de SARM productrice de la toxine de Panton-Valentine. Elle a montré un taux de mortalité et une activité anti-toxinique équivalents pour la ceftaroline, la clindamycine et le linézolide contrairement à la vancomycine (112). Cependant on ne peut dire, à l'heure actuelle, si cette activité anti-toxinique est liée à une effet intrinsèque de la molécule ou à une meilleure bactéricidie (113).

Les études de Jacqueline et coll. se sont intéressées au modèle de l'endocardite du lapin. Elles ont évalué des souches de SAMS, de SARM et des hétéro-GISA. Ces travaux comparaient la ceftaroline d'une part à la vancomycine et au linézolide (114) et d'autre part à la tigécycline et à la daptomycine (115). Elles montraient, pour l'ensemble des souches testées, une excellente activité bactéricide et une excellente stérilisation des foyers infectieux (Figure 32).

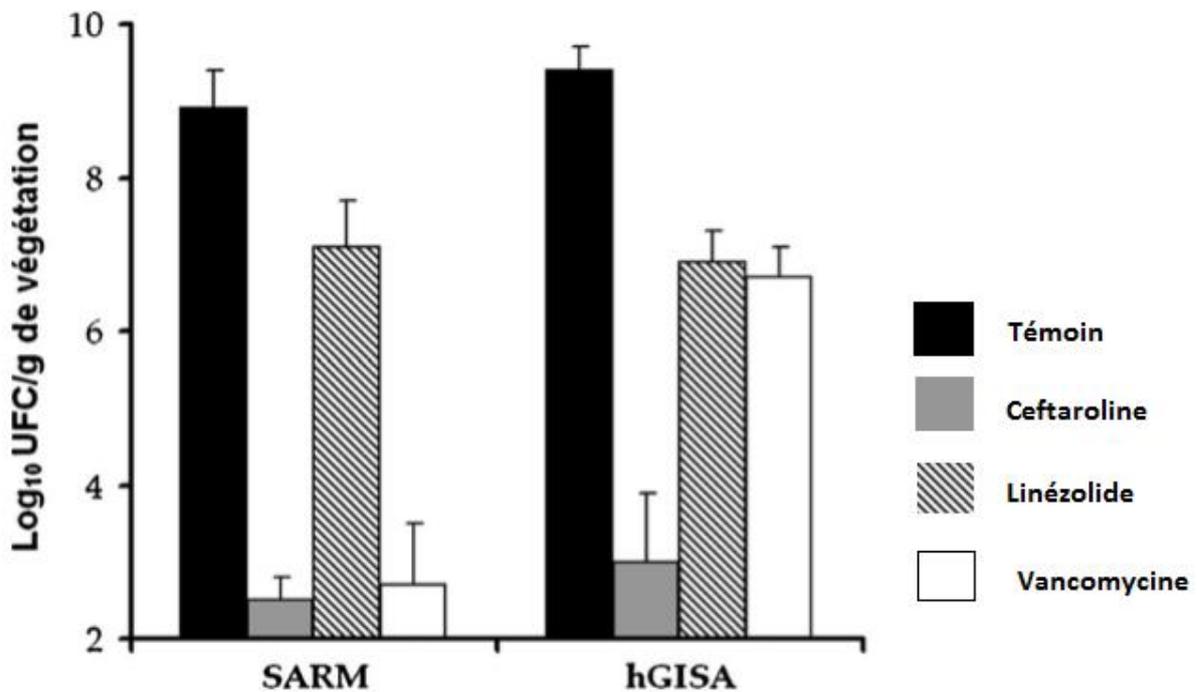


Figure 32 : importance de l'inoculum, après 4 jours de traitement (113,114).

Jacqueline et coll. ont également étudié la ceftaroline dans le modèle de l'ostéomyélite du lapin. Ils ont comparé la ceftaroline à la vancomycine et au linézolide sur des souches de SARM et d'hétéro-GISA. Dans le liquide articulaire, l'os et la moelle osseuse, la ceftaroline et le linézolide se sont montrés supérieurs à la vancomycine (116).

## 5. Études cliniques

Deux études de phase III ont permis l'obtention de l'AMM.

La première est celle de G.R. Corey et coll., publiée en septembre 2010 (117). Il s'agissait d'un essai thérapeutique, randomisé, multicentrique, en double aveugle, qui comparait l'efficacité clinique et les effets indésirables de la ceftaroline versus une bithérapie vancomycine et aztréonam, dans le traitement d'ICPTM. 1378 patients ont été inclus. Les taux de guérison clinique en intention de traiter étaient de 85,9 % pour la ceftaroline et de 85,5 % pour la bithérapie. Il existait une non-infériorité de la ceftaroline par rapport à la bithérapie. Les effets indésirables graves ou non, les décès ou les arrêts du traitement pour cause d'effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents pour la ceftaroline étaient la survenue de : nausées (5,9 %), céphalées (5,2 %) diarrhées (4,9 %) et prurits (3,5 %). Une réaction allergique possible a été rapportée dans 2 % des cas et 3 décès ont été rapportés. D'après les auteurs, aucun de ces décès n'était imputable ni à la ceftaroline ni à l'ICPTM.

La seconde étude, de T.M. File Jr. et coll., a été publiée en décembre 2010 (118). Il s'agissait également d'un essai thérapeutique, randomisé, multicentrique, en double aveugle. Elle comparait l'efficacité et les effets indésirables de la ceftaroline versus la ceftriaxone chez des patients hospitalisés pour une pneumopathie communautaire. 1228 patients ont été inclus. Les taux de guérison clinique en intention de traiter étaient de 82,6 % pour la ceftaroline versus 76,6 % pour la ceftriaxone. Il y avait une non-infériorité de la ceftaroline par rapport au ceftriaxone. Les effets indésirables graves ou non, les décès ou les arrêts du traitement pour cause d'effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents pour la ceftaroline étaient : diarrhées (4,2 %), céphalées (3,4 %) insomnies (3,1 %) et phlébites (2,8 %). Sur les 15 décès survenus dans le groupe ceftaroline, un décès était, d'après les auteurs, possiblement imputable à la molécule.

## **6. Indication thérapeutique et posologie**

La Haute Autorité de Santé a donné une AMM pour la ceftaroline en janvier 2013. Son nom commercial est le Zinforo®. Elle concerne 2 indications : les infections compliquées de la peau et des tissus mous et les pneumonies communautaires (119). Le service médical rendu a été respectivement jugé important et insuffisant. Les posologies recommandées sont de 600mg/12h en injection intraveineuse lente sur 1 heure pour une durée de 5 à 14 jours pour les ICPTM et de 5 à 7 jours pour les pneumopathies communautaires.

## 7. Concentrations critiques selon le CA-SFM 2016

Le Tableau 1 présente les différentes concentrations critiques du CA-SFM 2016. À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation de concentration critique non reliée à une espèce pour les bactéries à Gram positif.

Tableau 18 : concentrations critiques de la ceftaroline (CA-SFM 2016).

Espèce	Concentration critique en mg/L, sensible si ≤
<i>Staphylococcus</i> spp.	1
Streptocoque β-hémolytique	Non disponible
<i>S. pneumoniae</i>	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5
<i>P. aeruginosa</i>	Résistants
<i>H. influenzae</i>	0,03
Bactérie à Gram négatif	0,5

## 8. CMI50 et CMI90

Voici les CMI50 et CMI90 publiées par Flamm et coll. sur des souches responsables d'infections respiratoires, cutanées, urinaires ou autres ainsi que des bactériémies, aux États-Unis (Tableau 19). Ici le caractère BLSE était défini par des CMI du céfotaxime, de la ceftazidime ou de l'aztréonam ≥ 2 mg/L (100).

Tableau 19 : CMI50 et CMI90 de l'étude de Flamm et coll. (100).

Espèce	CMI50 (mg/L)	CMI90 (mg/L)
SAMS	0,25	0,25
SARM	0,5	1
Streptocoque β-hémolytique	0,015	0,015
<i>S. pneumoniae</i>	0,008	0,12
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	8
<i>E. coli</i>	0,12	8
<i>E. coli</i> non « BLSE »	0,06	0,25
<i>E. coli</i> « BLSE »	>32	>32
<i>H. influenzae</i>	0,008	0,03

## 9. Synergie

On observe une synergie entre la ceftaroline et l'amikacine sur les entérobactéries et *P. aeruginosa*. Une synergie est également observée avec le tazobactam sur les entérobactéries BLSE (120). Cette association est indifférente sur les entérobactéries productrices d'une C<sup>ase</sup>HN et sur *P. aeruginosa* (106).

## 10. Impact sur la flore

La ceftaroline n'a pas d'impact majeur sur la flore digestive. Sa concentration dans les selles était indétectable après administration IV. Il a cependant été observé une augmentation significative de *Clostridium* spp dans la flore fécale. Dans les cas où *Clostridium difficile* était retrouvé, les toxines A et B étaient positives, la toxine binaire, négative. Aucun cas clinique de colite à *C. difficile* n'a été rapporté (121).

## 11. Effet inoculum

Sur les espèces *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pyogenes*, *A. baumannii*, *S. pneumoniae*, les streptocoques du groupe *viridans*, et les staphylocoques à coagulase négative, l'effet inoculum est peu marqué (moins d'une dilution d'écart) (122,123). On observe un effet inoculum sur *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* et *M. catarrhalis*. Il n'a toutefois pas été mis en évidence sur toutes les souches. En effet chez les entérobactéries, cet effet est particulièrement marqué pour les souches productrices d'une  $\beta$ -lactamase, en particulier SHV-1, TEM-1 et 2 (104).

## B. Ceftobiprole

### 1. Structure chimique

Le ceftobiprole est obtenu à partir d'une prodrogue hydrosoluble : le médocaril ceftobiprole. Cette conversion, effectuée par des estérases plasmatiques est rapide et complète (124–126). Il appartient au groupe des pyrrolidinone-3-ylideneméthyl céphèmes (Figure 33). Sa masse moléculaire relative est de 712,7 puis 534,6 une fois activé (124).

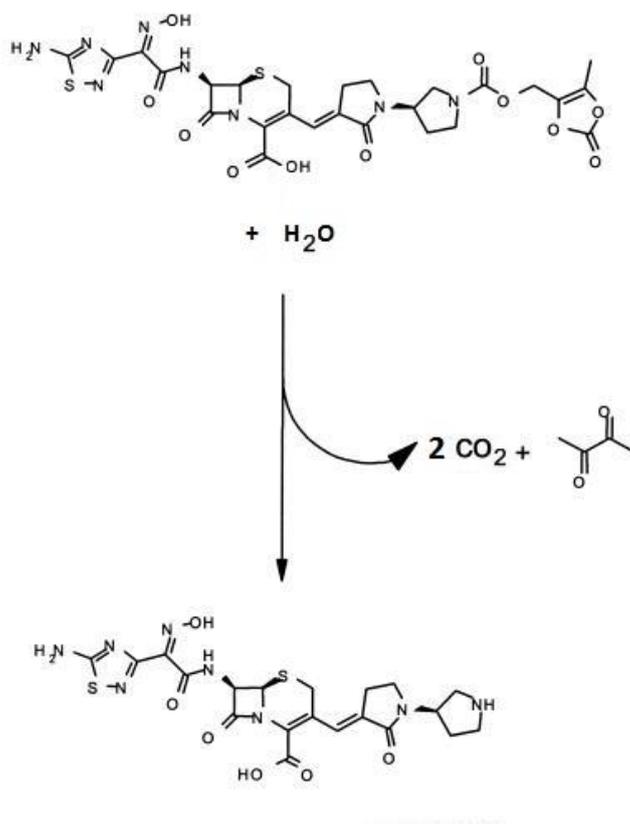


Figure 33 : conversion du médocaril ceftobiprole en ceftobiprole (adaptée de (124)).

### 2. Pharmacocinétique

Pour une injection de 500 mg sur 30 minutes, la  $C_{max}$  est de 35,5 mg/L. La demi-vie plasmatique du ceftobiprole est de 3,4 heures environ. Le volume de distribution est de 19,8 L, ce qui correspond plus ou moins au volume extracellulaire (124). La fixation aux protéines plasmatiques est de 16 % (126,127), principalement sur l'albumine et l'orosomucoïde (128). Cela est comparable aux autres céphalosporines : ceftaroline (20 %), céfépime (20 %), céfotaxime (37 %), à l'exception de la ceftriaxone (entre 41 et 99 %) (127). Le ceftobiprole a un métabolisme très limité. Seulement 4 % de la dose injectée est transformé au niveau hépatique, par ouverture du noyau  $\beta$ -lactame. Il n'est ni un

inducteur ni un inhibiteur du cytochrome P450 (126). L'élimination est urinaire (89 %), principalement sous forme inchangée (77,5 %) ou sous forme de métabolites (125,126). Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, il est recommandé une adaptation des doses thérapeutiques (127).

Les modèles animaux de pneumonie et d'infection de la cuisse chez la souris ont permis de déterminer le temps pendant lequel la concentration en ceftobiprole doit être au-dessus de la CMI d'une souche. Ce temps est exprimé en pourcentage du temps entre 2 injections. Les souches utilisées étaient des souches de pneumocoques sensibles et résistants à la pénicilline, des SAMS, des SARM, d'*E. coli*, de *K. pneumoniae* et de *P. aeruginosa*. Pour obtenir un effet bactériostatique, le pourcentage de temps au-dessus de la CMI devait être d'au moins 15,9 % pour *S. pneumoniae*, 19,8 % pour *S. aureus* et 36,5 % pour les bacilles à Gram négatif. Pour obtenir un effet bactéricide (diminution de 2 log de l'inoculum), le pourcentage de temps au-dessus de la CMI devait être d'au moins 25,1 %, 31,9 % et 54,3 % respectivement (129).

### 3. Pharmacodynamie et spectre d'activité

Le ceftobiprole a une excellente activité sur les SAMS. Il se lie en effet aux PLP 1 à 4 (130). Il possède également une excellente affinité pour les PLP modifiées telles que la PLP 2a, inhibant ainsi les SARM (130,131).

*S. pneumoniae* est naturellement sensible au ceftobiprole quelle que soit la nature de ses PLP (1a, 1b, 2a, 2b, 2x et 3). Cependant des résistances ont été décrites chez des souches résistantes à la pénicilline. Ces souches avaient subi des modifications de leurs PLP, en particulier les 1b et 2b (130). On observe d'ailleurs une augmentation des CMI avec l'augmentation du nombre de modifications des PLP (132).

Le ceftobiprole possède une forte activité contre les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques avec des CMI très basses pour les espèces *S. pyogenes* et *S. agalactiae* (133–135). À notre connaissance, il n'a pas été décrit de résistance chez ces espèces.

Contrairement aux C3G, le ceftobiprole est actif sur certaines souches du genre *Enterococcus* en particulier *E. faecalis* et *E. faecium* (136). Son efficacité est comparable à celle de l'ampicilline. Malheureusement le ceftobiprole n'a que très peu d'affinité avec la PLP5 ou ses mutants (125), ce qui n'en fait pas le traitement préférentiel dans les infections à entérocoques. Il peut cependant servir d'alternative en cas d'ERV car il est actif sur les souches de phénotype *VanA* et *VanB* (137). Il résiste également à l'action de la pénicillinase d'*E. faecalis* (137).

Concernant les *Enterobacteriaceae*, l'activité du ceftobiprole est comparable aux C3G ou au céfépime (134,138). Il est très efficace sur les phénotypes sauvages quel que soit leur groupe de résistance. Ses cibles préférentielles sont les PLP 1b et 2 (134). Il résiste bien aux pénicillinases. Contre les BLSE ou les C<sup>ase</sup>HN, son activité est beaucoup plus faible et variable. Il semble très sensible à l'hydrolyse aux BLSE et présente une stabilité relative à l'action des C<sup>ase</sup>HN (134,138,139).

Le ceftobiprole a une activité non négligeable sur *P. aeruginosa*. Elle est comparable au céfépime : très efficace contre les souches sensibles à la ceftazidime, assez faible contre les souches résistantes (134,136,138).

Le ceftobiprole est actif sur *H. influenzae* et ceci quel que soit son phénotype (sauvage, résistant à l'ampicilline avec ou sans production d'une  $\beta$ -lactamase). Cependant on observe une augmentation des CMI sans conséquence sur l'interprétation avec la production d'une PLP modifiée (136).

On peut noter également que le ceftobiprole est actif sur *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, les streptocoques  $\alpha$ -hémolytiques ainsi que sur les staphylocoques à coagulase négative quel que soit leur statut vis-à-vis de la méticilline. Il n'est pas actif sur *Acinetobacter* spp. Concernant les anaérobies, il est actif sur *Clostridium* spp. mais peu efficace sur les espèces du groupe *B. fragilis* (134,136,138).

Le ceftobiprole est donc actif sur de nombreuses bactéries à Gram positif, y compris le SARM contrairement aux autres  $\beta$ -lactamines. Son activité sur les bactéries à Gram négatif est comparable à celle de la ceftazidime ou du céfépime. Le ceftobiprole est donc une céphalosporine à large spectre.

#### 4. Etudes animales

Plusieurs modèles animaux ont été étudiés avec différentes espèces (rat, souris et lapin) et sites infectés (bactériémie, abcès, pneumonie, endocardite) (140,141). Hebeisen et coll. a étudié le modèle de la bactériémie et celui de l'abcès chez la souris (134). De manière résumé, il a montré que la ceftobiprole avait une activité :

- égale ou supérieure à la vancomycine chez *S. aureus*.
- égale ou supérieure à l'ampicilline chez *E. faecalis*
- égale ou supérieure au céfotaxime chez *S. pneumoniae*
- égale ou supérieur à la ceftriaxone chez les entérobactéries
- égale ou supérieure à la ceftazidime chez *P. aeruginosa*.

H.F. Chambers a montré que le ceftobiprole avait une activité équivalente à la vancomycine sur des souches de SARM et supérieure à la vancomycine sur des souches VISA dans le modèle de l'endocardite du lapin (142) (Figure 34).

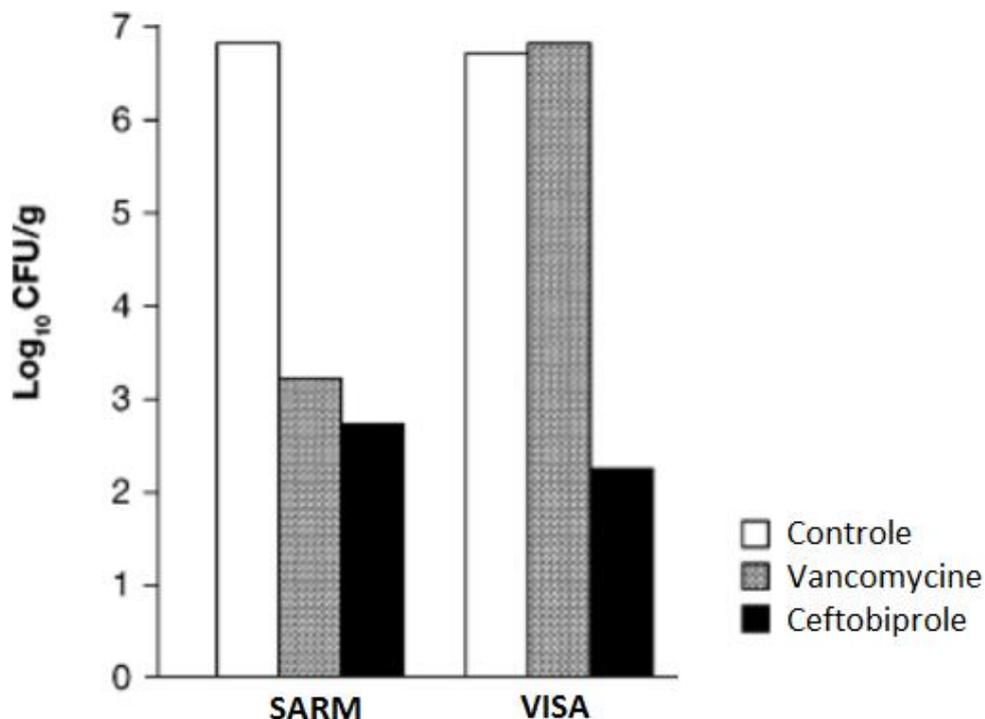


Figure 34 : importance de l'inoculum des végétations, après 4 jours de traitement (141,142).

## 5. Etudes cliniques

Deux études de phase III ont également participé à l'obtention de l'AMM.

La première est celle de S.C. Nicholson, publiée en novembre 2011 (143). Il s'agissait d'un essai thérapeutique, randomisé, multicentrique, en double aveugle, qui comparait l'efficacité clinique et les effets indésirables du ceftobiprole versus une bithérapie linézolide et ceftriaxone, dans le traitement de patients hospitalisés pour une pneumopathie communautaire. 706 patients ont été inclus. Les taux de guérison clinique en intention de traiter étaient de 76,4 % pour le ceftobiprole et de 79,3 % pour la bithérapie. Les résultats montraient une non-infériorité du ceftobiprole par rapport à la bithérapie. Deux effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe ceftobiprole : nausées (7,0 %) et vomissements (5 %). Les autres effets indésirables et les effets indésirables graves étaient comparables dans les deux groupes. Le nombre d'arrêt prématuré du traitement lié à un effet indésirable était comparable dans les deux groupes.

La seconde étude est celle de S.S. Awad et coll. publiée en avril 2014 (144). Il s'agissait d'un essai thérapeutique, randomisé, multicentrique, en double aveugle, qui comparait l'efficacité clinique et les effets indésirables du ceftobiprole versus une bithérapie linézolide et ceftazidime, dans le traitement des pneumopathies nosocomiales. 781 patients ont été inclus dont 571 sans ventilation mécanique et 210 sous ventilation mécanique. Les taux de guérisons cliniques en intention de traiter étaient pour l'ensemble des pneumopathies nosocomiales de 49,9 % pour le ceftobiprole et de 52,8 % pour la bithérapie, pour les patients sans ventilation mécanique de 59,6 % pour le ceftobiprole et de 58,8 % pour la bithérapie, pour les patients sous ventilation mécanique de 23,1 % pour le ceftobiprole et de 36,8 % pour la bithérapie. Les résultats montraient une non-infériorité du ceftobiprole par rapport à l'association linézolide et ceftazidime pour l'ensemble des pneumopathies nosocomiales et pour celles sans ventilation mécanique mais pas pour celles avec ventilation mécanique. Une analyse multivariée n'a pas permis de mettre en évidence un facteur explicatif pour ce dernier sous-groupe. D'après les auteurs, l'absence de résultats significatifs serait due à une répartition inégale lors de la randomisation. Il n'était pas rapporté de différence de mortalité entre les groupes, à la fois pour l'ensemble des pneumopathies nosocomiales et pour celles avec ou sans ventilation mécanique. Le nombre d'effets indésirables graves était comparable dans les deux groupes. Il y avait moins de diarrhée (3,1 %) mais plus d'hyponatrémie (4,4 %) et de dysgueusie (1,3 %) dans le groupe ceftobiprole.

Deux études de phase III portant sur les ICPTM ont également été publiées. La première montrait la non-infériorité du ceftobiprole par rapport à la vancomycine dans les ICPTM dues à une bactérie à Gram positif (n=784) (145). La deuxième démontrait la non-infériorité du ceftobiprole par rapport à l'association vancomycine et ceftazidime dans les ICPTM à bactéries à Gram positif ou bacille à Gram négatif (n=828) (146). Cependant elles n'ont pas permis l'obtention d'une AMM ni en Europe, ni aux États-Unis. Les deux raisons principales sont : la présence parmi les inclusions de nombreux abcès dont la prise en charge repose sur un simple drainage chirurgical et l'absence de recommandation en faveur de l'usage de la vancomycine dans ce type d'infection.

## **6. Indication thérapeutique et posologie**

La Haute Autorité de Santé a émis une AMM pour le ceftobiprole en mai 2014. Son nom commercial est le Mabelio®. Ses indications thérapeutiques sont : les pneumopathies communautaires et les pneumopathies nosocomiales non acquises sous ventilation mécanique. Le service médical rendu a été jugé respectivement insuffisant et modéré.

Les posologies recommandées sont de 500mg/8h en injection IV lente sur 2 heures. Une adaptation des doses est préconisée pour les patients en insuffisance rénale modérée, sévère et terminale. La durée du traitement est de 7 à 14 jours en fonction des données cliniques et biologiques (147).

## 7. Concentrations critiques selon le CA-SFM 2016

Le Tableau 20 présente les différentes concentrations critiques du CA-SFM 2016.

**Tableau 20 : concentrations critiques du ceftobiprole (CA-SFM 2016).**

Espèce	Concentration critique en mg/L, sensible si ≤
<i>Staphylococcus</i> spp.	2
Streptocoque β-hémolytique	n.d.
<i>S. pneumoniae</i>	n.d.
<i>Enterococcus</i> spp.	n.d.
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.25
<i>P. aeruginosa</i>	n.d.
<i>H. influenzae</i>	n.d.
Non relié à une espèce	4

n.d. : non disponible

## 8. CMI50 et CMI90

Voici les résultats d'une étude de D.J. Farrell et al (Tableau 21). Elle porte sur 60 084 souches isolées de manière consécutive et non répétitive entre 2005 et 2010 en Europe, Turquie et Israël. Les diagnostics retenus étaient : septicémie, infection de la peau et des tissus mous, pneumopathie, infection urinaire et infection intra-abdominale (133).

Tableau 21 : CMI50 et CMI90 de l'étude de D.J. Farrell et coll. (133).

Espèce	CMI50 (mg/L)	CMI90 (mg/L)
SAMS	0,25	0,5
SARM	1	2
Streptocoque $\beta$ -hémolytique	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,06$	0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	2	>8
Entérobactéries	$\leq 0,06$	>8
dont <i>E. coli</i>	$\leq 0,06$	2
dont <i>E. coli</i> non « BLSE »	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$
dont <i>E. coli</i> « BLSE »	>8	>8
<i>P. aeruginosa</i>	2	>8
dont <i>P. aeruginosa</i> ceftazidime sensible	2	8
dont <i>P. aeruginosa</i> ceftazidime résistant	>8	>8
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$

## 9. Synergie

Chez les entérocoques, la synergie classique entre les  $\beta$ -lactamines et les aminosides est retrouvée (en absence de haut niveau de résistance). Elle disparaît pour devenir une simple addition chez les souches d'entérocoques *VanB* (137). Chez *P. aeruginosa*, on observe une synergie avec l'amikacine et avec la levofloxacine(148).

## 10. Impact sur la flore

Le ceftobiprole n'a pas montré d'impact majeur sur la flore digestive. Sa concentration dans les selles après administration IV est d'ailleurs indétectable. Après traitement, aucune souche résistante au ceftobiprole n'a été retrouvée dans les selles. Aucune augmentation de la quantité de *C. difficile* ou de ses toxines n'a été rapportée. (149,150).

## 11. Effet inoculum

L'effet inoculum est faible pour les espèces *S. aureus* et *S. pneumoniae* (151). Concernant *E. faecalis*, il semble y avoir un effet inoculum modéré car on observe en effet une augmentation des CMI jusqu'à 4 dilutions pour certaines souches (137). Il existe un effet inoculum non négligeable chez *P. aeruginosa* (148). À notre connaissance, il ne semble pas y avoir d'étude sur l'effet inoculum du ceftobiprole chez les entérobactéries.

### **Objectif**

L'objectif de ce travail était donc de comparer l'activité antibactérienne *in vitro* de la ceftaroline et du ceftobiprole sur un panel de souches cliniques isolées dans le Nord-Pas-de-Calais. Nous avons mesuré à ce titre les CMI afin d'obtenir des médianes (CMI50), des 90<sup>ème</sup> percentiles (CMI90) et des taux de sensibilité et de résistance lorsque nous disposions de recommandations (concentrations critiques issues du CA-SFM 2016). Les résultats ont été analysés par espèces ou genres, par phénotypes, par mécanismes de résistances et/ou par groupes d'espèces. Dans un second temps, nous avons repris un certain nombre de ces souches afin d'étudier l'effet inoculum de ces deux molécules.

## **Matériel et méthode**

### **I. Contexte**

Cette étude a pu être réalisée grâce au réseau des microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais. Ce réseau réunit plusieurs laboratoires d'établissements hospitaliers, privés ou publics. Il a pour but la surveillance épidémiologique régionale, en particulier de *P. aeruginosa* et *E. coli* BLSE. Il met en place également des travaux collaboratifs de microbiologie dont ce travail est issu. Il comprend 20 centres : les centres hospitaliers d'Armentières, Arras, Béthune, Boulogne-sur-Mer, Calais, Cambrai, Douai, Dunkerque, Lens, Saint Philibert Saint Vincent (Lille et Lomme), Maubeuge, pays de Montreuil (Rang du Fliers), Roubaix, Saint-Omer, Seclin, Tourcoing, Valenciennes, la polyclinique d'Hénin-Beaumont, de Riaumont (Liévin) et le centre hospitalier et universitaire de Lille. Le rédacteur du protocole et le coordinateur de l'étude était le Docteur Christian CATTOËN.

### **II. Souches**

Les souches à inclure appartenaient aux espèces suivantes : *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae*, les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, les entérobactéries, *Haemophilus* sp., *P. aeruginosa*. Elles devaient être cliniquement significatives et isolées à partir de prélèvements diagnostiques : hémocultures (bactériémies à point de départ pulmonaire ou cutané), prélèvements respiratoires (lavages broncho-alvéolaires, aspirations bronchiques, expectorations) ou pus prélevés dans le cadre d'infections de la peau ou des tissus mous. Ces espèces ont été choisies pour tester le large spectre de la ceftaroline et du ceftobiprole. De plus, elles sont connues pour être fréquemment responsables de pneumopathies ou d'ICPTM (voir Généralités), ce qui couvrent les AMM des deux molécules.

Était attendu un nombre minimum de 400 souches, soit 20 par centre. Afin de limiter un éventuel effet centre, le nombre de souches par centre était au maximum de 40. La répartition approximative des souches par centre devait suivre le Tableau 22.

**Tableau 22 : nombre théorique de souches à inclure par centre.**

Espèce/phénotype	Nombre minimum	Nombre maximum
SAMS	3	5
SARM	3	5
<i>S. pneumoniae</i>	2	3
<i>Enterococcus</i>	2	3
Streptocoque $\beta$ -hémolytique	2	3
Entérobactérie céfotaxime S	3	5
Entérobactérie céfotaxime I ou R	3	5
<i>Haemophilus</i> sp	3	4
<i>P. aeruginosa</i>	2	3

Soit de manière schématique, cela revenait à :

-200 à 250 souches de bacilles à Gram négatif.

-200 à 250 souches de cocci à Gram positif.

Le nombre attendu de souches était basé sur des critères médicaux : un panel représentatif des pathogènes retrouvés en médecine humaine et des critères de faisabilité. En effet plusieurs centres étaient de taille modeste et disposaient donc d'un recrutement potentiellement limité.

### III. Méthode

L'identification et le phénotype de chaque souche étaient déterminés selon les méthodes habituelles de chaque laboratoire. La détermination de la CMI pour la ceftaroline et le ceftobiprole a été effectuée à l'aide d'epsilomètres (bandelettes en diffusion) par chaque centre participant. Les laboratoires devaient utiliser les recommandations du CA-SFM 2015. Les bandelettes utilisées étaient les MIC Test Strip de Liofilchem<sup>®</sup>, référence 92049 pour la ceftaroline et 92140 pour le ceftobiprole.

Les CMI de la ceftaroline pouvaient prendre 29 valeurs distinctes : 0,016 ; 0,023 ; 0,032 ; 0,047 ; 0,064 ; 0,094 ; 0,125 ; 0,19 ; 0,25 ; 0,38 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 ; 12 ; 16 ; 24 ; 32 ; 48 ; 64 ; 96 ; 128 ; 192 ; 256 mg/L.

Les CMI du ceftobiprole pouvaient prendre 29 valeurs distinctes : 0,002 ; 0,003 ; 0,004 ; 0,006 ; 0,008 ; 0,012 ; 0,016 ; 0,023 ; 0,032 ; 0,047 ; 0,064 ; 0,094 ; 0,125 ; 0,19 ; 0,25 ; 0,38 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 ; 12 ; 16 ; 24 ; 32 mg/L.

## **IV. Standardisation**

L'étude étant multicentrique, nous avons dû harmoniser au maximum les pratiques entre chaque centre.

### **A. Référentiels utilisés**

Au début de l'étude nous avons utilisé les recommandations du CA-SFM 2015 pour la réalisation de l'inoculum et la mesure des CMI. Les résultats ont été analysés selon les recommandations du CA-SFM 2016 (concentrations critiques). Il n'y avait pas de risque d'impact sur les résultats en cas d'inversion des 2 versions car les recommandations nous concernant étaient identiques.

### **B. Contrôles de qualité**

Un contrôle de qualité a été mis en œuvre au niveau de chaque centre à l'aide de 2 souches de l'*American Type Culture Collection* (ATCC) : *S. aureus* ATCC 29213 et *E. coli* ATCC 25922. Ce contrôle consistait à tester la CMI du ceftobiprole et de la ceftaroline sur les 2 souches ATCC. Les critères d'acceptation des contrôles étaient ceux recommandés par le CA-SFM 2015.

### **C. Recueil des données**

Une fiche standard a été remise à chaque centre pour chaque souche. Celle-ci précisait : le service et la date d'hospitalisation, la date et le type du prélèvement, le diagnostic suspecté, l'espèce, son phénotype, et bien sûr les CMI de la ceftaroline et du ceftobiprole (figure 45). Ces données nous étaient fournies par le biologiste responsable de chaque centre.

## **V. Effet inoculum**

Parmi les souches dont nous disposions au centre hospitalier de Valenciennes, nous avons repris certaines souches de *S. aureus*, d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* afin d'étudier l'effet inoculum. Les souches retenues devaient être sensibles à la ceftaroline et au ceftobiprole pour *S. aureus* et les entérobactéries, seulement au ceftobiprole pour *P. aeruginosa*. En effet l'intérêt de montrer un effet inoculum est d'objectiver l'apparition d'une résistance qui n'existait pas à faible concentration. Cela présuppose donc une sensibilité à faible inoculum. Cependant nous nous sommes affranchis de ce postulat pour *P. aeruginosa* car il est naturellement résistant à la ceftaroline.

Nous avons travaillé avec un inoculum faible à  $10^7$  UFC/mL et un inoculum fort à  $10^9$  UFC/mL. Pour obtenir ces concentrations, nous sommes partis d'un inoculum standard à

10<sup>8</sup> UFC/MI, soit 0,5 McFarland, que nous avons dilué au dixième pour obtenir l'inoculum faible. Pour l'inoculum fort, nous préparé 10 mL de suspension bactérienne à 10<sup>8</sup> UFC/mL, nous l'avons centrifugée puis repris le culot bactérien que nous avons dilué dans 1 mL d'eau physiologique. Des essais de dénombrement bactériens ont permis de valider cette technique. Nous avons mesuré des CMI pour chaque concentration puis avons calculé le ratio CMI à inoculum fort/CMI à inoculum faible.

Nous avons décidé de comparer l'effet inoculum de la ceftaroline et du ceftobiprole à celui de molécules connues et actives sur les espèces testées. Ces molécules devaient être reconnues pour avoir un faible effet inoculum et être utilisées en pratique clinique. Nous avons choisi le céfépime pour les entérobactéries et la ceftazidime pour *P. aeruginosa*.

## **VI. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (SAS Institute version 9.4, Cary, NC, USA). Les paramètres qualitatifs ont été décrits par les effectifs et pourcentages. Les paramètres quantitatifs (CMI) étaient exprimés en médiane, 90<sup>e</sup> percentile (CMI50 et CMI90) et l'étendue des valeurs (minimum-maximum). Les valeurs d'effet inoculum (ratios) étaient exprimées en moyenne.

Au sein d'une espèce ou groupe d'espèces, les taux de sensibilité et de résistance ont été comparés par le test de Chi-2 ou par le test de Fisher en cas d'effectifs théoriques insuffisants. Des comparaisons de taux de résistance entre les 2 molécules, pour une même espèce ou groupe d'espèces, ont été également réalisées, par l'intermédiaire du test du Chi2 de Mc Nemar.

Les comparaisons de ratios d'effet inoculum ont été réalisées par des tests de Friedman suivis de tests post-hoc (avec ajustement du risque sur le nombre de comparaisons) ou par des tests de Wilcoxon pour échantillons appariés, selon le nombre de groupes.

Pour l'ensemble des tests statistiques réalisés, le niveau de significativité était fixé à 5 %.

## Résultats

Seize centres sur les 20 conviés ont participé à l'étude. Afin d'atteindre l'objectif attendu, l'étude a été poursuivie à hauteur de 95 souches au centre hospitalier de Valenciennes. Au final, nous avons isolé 401 souches entre novembre 2015 et avril 2016.

### I. Répartition des souches

#### A. Par espèce

Le Tableau 23 détaille les différentes caractéristiques des espèces et des phénotypes isolées. Parmi les 42 entérobactéries résistantes au céfotaxime, il y avait 25 BLSE, 15 céphalosporinases de haut niveau, une possédant les 2 mécanismes et une carbapénèmase OXA-48. Les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques autres que *S. pyogenes* ou *S. agalactiae* étaient *S. dysgalactiae* (n=4), *S. constellatus* (n=1), streptocoque du groupe C (n=1), du groupe F (n=1) et du groupe G (n=1).

Tableau 23 : espèces et phénotypes des souches isolées.

Bacilles à Gram négatif		Cocci à Gram positif	
Entérobactéries	105	<i>S. aureus</i>	118
sensibles au céfotaxime	63	SAMS	62
résistantes au céfotaxime	42	SARM	56
<i>P. aeruginosa</i>	43	Entérocoques	25
sensibles à la ceftazidime	30	<i>E. faecalis</i>	23
résistants à la ceftazidime	13	<i>E. faecium</i>	2
<i>H. influenzae</i>	42	Streptocoques $\beta$ -hémolytiques	31
		<i>S. pyogenes</i>	14
		<i>S. agalactiae</i>	9
		autres espèces	8
		<i>S. pneumoniae</i>	37
		sensibles à la pénicilline	20
		PDSP	17

#### A. Par centre

Les données par espèce et par centre sont résumées dans le Tableau 24.

Tableau 24 : effectifs des souches isolées par espèce et par centre.

Centre \ Espèce	<i>S. aureus</i>	Entérocoques	Streptocoques β- hémolytiques	<i>S. pneumoniae</i>	Entérobactéries	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	Nombre de souches incluses
Armentières	6 (31,6 %)	1 (5,3 %)	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)	6 (31,6 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	19 (4,7 %)
Arras	6 (33,3 %)	2 (11,1 %)	2 (11,1 %)	1 (5,6 %)	5 (27,8 %)	2 (11,1 %)	0 (0,0 %)	18 (4,5 %)
Béthune	6 (27,3 %)	1 (4,6 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)	6 (27,3 %)	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)	22 (5,5 %)
Boulogne	6 (37,5 %)	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	3 (18,8 %)	16 (4,0 %)
Calais	5 (29,4 %)	0 (0,0 %)	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	6 (35,3 %)	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	17 (4,2 %)
Cambrai	9 (34,6 %)	1 (3,9 %)	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)	8 (30,8 %)	1 (3,9 %)	3 (11,5 %)	26 (6,5 %)
Douai	5 (38,5 %)	0 (0,0 %)	1 (7,7 %)	2 (15,4 %)	3 (23,1 %)	1 (7,7 %)	1 (7,7 %)	13 (3,2 %)
Dunkerque	3 (20,0 %)	1 (6,7 %)	0 (0,0 %)	2 (13,3 %)	5 (33,3 %)	3 (20,0 %)	1 (6,7 %)	15 (3,7 %)
Hénin- Beaumont	3 (18,8 %)	1 (6,3 %)	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)	5 (31,3 %)	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	16 (4,0 %)
Lens	4 (23,5 %)	1 (5,9 %)	2 (11,8 %)	2 (11,8 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	2 (11,8 %)	17 (4,2 %)
Lille	12 (30,0 %)	3 (7,5 %)	3 (7,5 %)	3 (7,5 %)	12 (30,0 %)	3 (7,5 %)	4 (10,0 %)	40 (10,0 %)
Maubeuge	6 (26,1 %)	2 (8,7 %)	2 (8,7 %)	1 (4,4 %)	7 (30,4 %)	2 (8,7 %)	3 (13,0 %)	23 (5,7 %)
Roubaix	6 (25,0 %)	2 (8,3 %)	1 (4,2 %)	3 (12,5 %)	5 (20,8 %)	3 (12,5 %)	4 (16,7 %)	24 (6,0 %)
Saint Omer	5 (27,8 %)	0 (0,0 %)	1 (5,6 %)	2 (11,1 %)	5 (27,8 %)	3 (16,7 %)	2 (11,1 %)	18 (4,5 %)
Tourcoing	12 (46,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (7,7 %)	5 (19,2 %)	3 (11,5 %)	4 (15,4 %)	26 (6,5 %)
Valenciennes	24 (26,4 %)	10 (11,0 %)	9 (9,9 %)	8 (8,8 %)	21 (23,1 %)	10 (11,0 %)	9 (9,9 %)	91 (22,7 %)
Total	118 (29,4 %)	25 (6,2 %)	31 (7,7 %)	37 (9,2 %)	105 (26,2 %)	43 (10,7 %)	42 (10,5 %)	n=401 (100,0 %)

Le nombre entre parenthèses représente le pourcentage de l'espèce au sein du centre.

## B. Par prélèvement

La Figure 35 montre la répartition des souches en fonction du type de prélèvements.

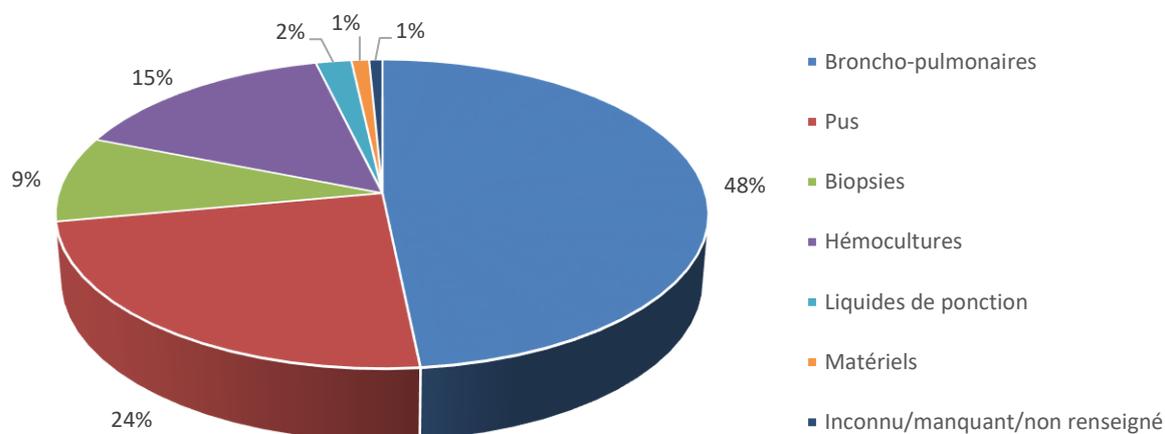


Figure 35 : répartition en fonction du type de prélèvements.

## C. Par diagnostic

Le Tableau 25 résume la répartition des espèces en fonction du diagnostic retenu. Les infections broncho-pulmonaires comprenaient : des bronchites, des bronchopneumopathies, des pneumonies, une pleurésie et une infection sur dilatation des bronches. Les ICPTM comprenaient des infections cutanées (panaris, abcès cutanés, érysipèles, ulcères infectés), des infections des tissus mous (cellulites, fasciites) et infections sur pied diabétique avec ou sans ostéite. En absence de notion de pied diabétique, les ostéites étaient classées avec les infections ostéo-articulaires. Les abcès profonds comprenaient : abcès digestifs (n=5), vasculaires (n=2), un abcès hépatique, un abcès rénal, un abcès cervical, un abcès vaginal. Les sepsis comprenaient les septicémies d'origine autre que cutanée ou pulmonaire. Les autres infections étaient : des ascites (n=2), des pyélonéphrites (n=2), des hygromas (n=2), une angiocholite, une méningite, une mastite, une péricardite et une infection superficielle de l'œil. Pour 17 prélèvements (4,2 %), nous n'avions pas d'informations suffisantes.

**Tableau 25 : répartition des espèces isolées en fonction du diagnostic retenu.**

Diagnostic Espèce	Broncho- pulmonaire n=219 (54,6 %)	ICPTM n=130 (32,4 %)	Ostéo-articulaire n=12 (3,0 %)	Abcès profond n=9 (2,2 %)	Sepsis n=2 (0,5 %)	Autre n=12 (3,0 %)	Données insuffisantes n=17 (4,2 %)	Total n=401 (100,0 %)
<i>S. aureus</i>	45 (20,6 %)	52 (40,0 %)	7 (58,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)	5 (41,7 %)	8 (47,1 %)	118 (29,4 %)
Entérocoques	1 (0,5 %)	14 (10,8 %)	2 (16,7 %)	4 (44,4 %)	1 (50,0 %)	2 (16,7 %)	1 (5,9 %)	25 (6,2 %)
Streptocoques $\beta$ hémolytiques	3 (1,4 %)	24 (18,5 %)	2 (16,7 %)	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	31 (7,7 %)
<i>S. pneumoniae</i>	33 (15,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (8,3 %)	3 (17,7 %)	37 (9,2 %)
Entérobactéries	64 (29,2 %)	32 (24,6 %)	1 (8,3 %)	1 (11,1 %)	1 (50,0 %)	2 (16,7 %)	4 (23,5 %)	105 (26,2 %)
<i>P. aeruginosa</i>	33 (15,1 %)	8 (6,2 %)	0 (0,0 %)	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	43 (10,7 %)
<i>H. influenzae</i>	40 (18,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	42 (10,5 %)

Le nombre entre parenthèses représente le pourcentage de l'espèce par diagnostic retenu.

## II. Activité antibactérienne des molécules

### A. Ceftaroline

Tableau 26 : valeurs de CMI et interprétations S/R pour la ceftaroline.

Espèce	n=	Valeurs de CMI (mg/L)			Concentration critique sensible si ≤ (en mg/L)	Interprétation		p-value inter-phénotype
		CMI50	CMI90	étendue		S	R	
<i>S. aureus</i>	118	0,38	0,75	0,064-1	1,0	118 (100 %)	0 (0,0 %)	n.e.**
dont SAMS	62	0,19	0,38	0,064-0,5		62 (100 %)	0 (0,0 %)	
dont SARM	56	0,5	0,75	0,064-1		56 (100 %)	0 (0,0 %)	
Entérocoques	25	0,75	2	0,125-256	n.d.*	n.d.	n.d.	
<i>S. β hémolytiques</i>	31	0,016	0,032	0,016-0,125	n.d.	n.d.	n.d.	
<i>S. pneumoniae</i>	37	0,016	0,094	0,016-0,125	0,25	37 (100 %)	0 (0,0 %)	n.e.
dont pénicilline S	20	0,016	0,044	0,016-0,125		20 (100,0 %)	0 (0,0 %)	
dont PDSP	17	0,047	0,094	0,016-0,125		17 (100,0 %)	0 (0,0 %)	
Entérobactéries	105	0,5	>256	0,016-256	0,5	55 (52,4 %)	50 (47,6 %)	<0,001
dont céfotaxime S	63	0,125	0,75	0,016-8		54 (85,7 %)	9 (14,3 %)	
dont céfotaxime R	42	96	>256	0,25-256		1 (2,4 %)	41 (97,6 %)	
dont BLSE	25	128	>256	6-256		0 (0,0 %)	25 (100,0 %)	
dont C <sup>ase</sup> HN	15	8	>256	0,25-256		1 (6,7 %)	14 (93,3 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	39	8	>256	1-256	0,5***	0 (0,0 %)	39 (100%)	n.e.
dont ceftazidime S	27	6	64	1-256		0 (0,0 %)	27 (100 %)	
dont ceftazidime R	12	>256	>256	8-256		0 (0,0 %)	12 (100 %)	
<i>H. influenzae</i>	42	0,016	0,047	0,016-0,125	0,03	35 (83,3 %)	7 (16,7%)	

\*n.d. : donnée non disponible, \*\*n.e. : non estimable, \*\*\* : correspond à la concentration non reliée à une espèce pour les bactéries à Gram négatif

Concernant *S. aureus*, la CMI50 était de 0,38 mg/L, la CMI90 de 0,75 mg/L et l'étendue des valeurs de 0,064 à 1 mg/L. Avec une concentration critique à 1 mg/L, l'ensemble des souches était sensible à la ceftaroline. On ne mettait pas en évidence de différence entre les SAMS et les SARM en termes d'interprétation sensible/résistant. Deux souches avaient une CMI égale à la concentration critique et étaient des SARM.

Les entérocoques avaient une CMI50=0,75 mg/L, une CMI90=2 mg/L et une étendue des valeurs de 0,125 à 256 mg/L. Nous n'avons pas de concentration critique pour les entérocoques puisqu'ils sont naturellement résistant à la ceftaroline.

Les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques avaient une CMI50=0,016 mg/L, une CMI90=0,032 mg/L et une étendue des valeurs de 0,016 à 0,125 mg/L. L'absence de concentrations critiques dans le CA-SFM 2016 nous empêche actuellement de donner des interprétations.

Pour *S. pneumoniae*, la CMI50 était de 0,016 mg/L, la CMI90 de 0,94 mg/L et l'étendue des valeurs de 0,016 à 0,125 mg/L. Avec une concentration critique de 0,25 mg/L, l'ensemble des souches de *S. pneumoniae* était sensible à la ceftaroline. Il n'existait pas de différence significative en taux de sensibilité/résistance entre les pneumocoques sensibles à la pénicilline et les PSDP.

Les entérobactéries avaient une CMI<sub>50</sub>=0,5 mg/L, une CMI<sub>90</sub>>256 mg/L et une étendue des valeurs de 0,016 à 256 mg/L. Le taux de sensibilité était de 52,4 % pour toutes les entérobactéries, de 85,7 % pour les souches qui étaient sensibles au céfotaxime, de 2,4 % pour les souches résistantes au céfotaxime. Au sein de ce dernier groupe, les BLSE étaient systématiquement résistantes à la ceftaroline alors que les C<sup>ase</sup> HN étaient sensibles dans 6,7 % des cas. En termes d'interprétation, on notait une différence significative entre les entérobactéries sensibles et résistantes au céfotaxime (p=0,001). On n'observait pas de différence significative entre les BLSE et les C<sup>ase</sup> HN (p=0,375) (Figure 36).

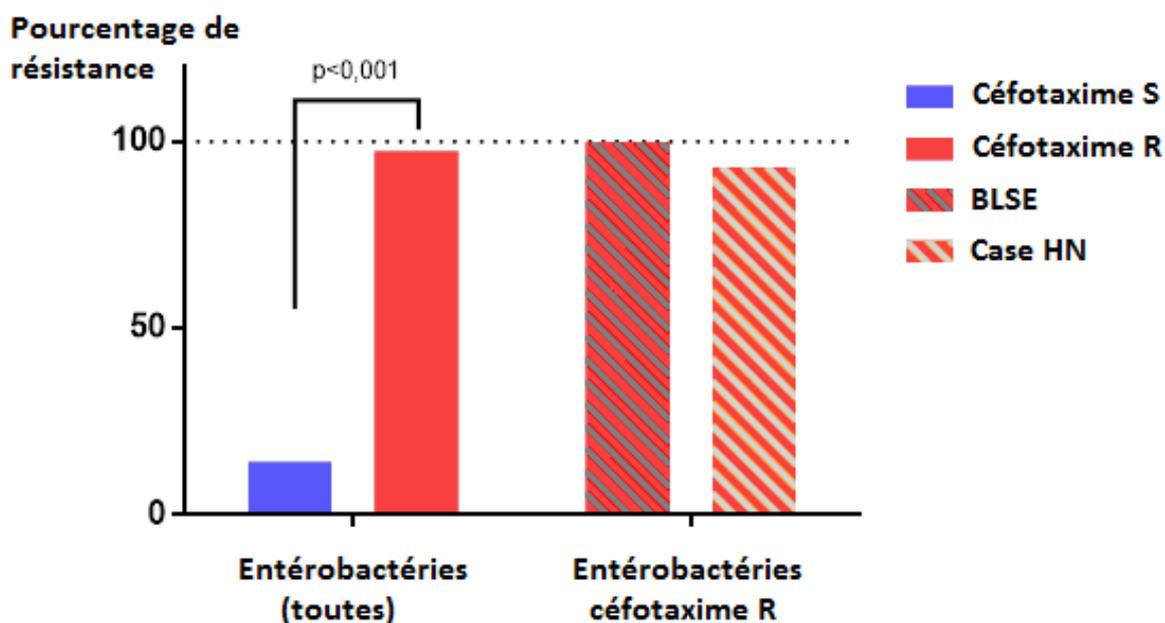


Figure 36 : taux de résistance à la ceftaroline entre les sous-groupes d'entérobactéries.

Pour *P. aeruginosa*, la CMI<sub>50</sub> était de 8 mg/L, la CMI<sub>90</sub>>256 mg/L et l'étendue des valeurs allait de 1 à 256 mg/L. Pour 4 souches, il nous manquait la CMI de la ceftaroline (donnée non fournie par le centre hospitalier). Bien que *P. aeruginosa* soit naturellement résistant à la ceftazidime, nous avons appliqué une concentration critique de 0,5 mg/L. Cette concentration correspond à une concentration non liée à une espèce testée pour les bactéries à Gram négatif. Selon Aucune souche n'était sensible à la ceftaroline.

*H. influenzae* avait une CMI<sub>50</sub>=0,016 mg/L, une CMI<sub>90</sub>=0,047 mg/L et une étendue des valeurs de 0,016 à 0,125 mg/l. 83,3 % des souches d'*H. influenzae* étaient sensibles à la ceftaroline.

## B. Ceftobiprole

Tableau 27 : valeurs de CMI et interprétations S/R pour le ceftobiprole.

	n=	Valeurs de CMI (mg/L)			Concentration critique sensible si ≤ (en mg/L)	Interprétation		p-value inter-phénotypes
		CMI50	CMI90	étendue		S	R	
<i>S. aureus</i>	118	0,38	0,75	0,023-2	2,0	118 (100 %)	0 (0,0 %)	
dont SAMS	62	0,19	0,5	0,023-0,75		62 (100 %)	0 (0,0 %)	n.e.**
dont SARM	56	0,5	1	0,047-2		56 (100 %)	0 (0,0 %)	
Entérocoques	25	0,125	2	0,032-32	4,0*	24 (96,0 %)	1 (4,0 %)	
<i>S. β hémolytiques</i>	31	0,012	0,047	0,002-1,5	4,0*	31 (100 %)	0 (0,0 %)	
<i>S. pneumoniae</i>	37	0,016	0,25	0,002-0,38	4,0*	37 (100 %)	0 (0,0 %)	
dont pénicilline S	20	0,012	0,032	0,002-0,25		20 (100,0 %)	0 (0,0 %)	n.e.
dont PSDP	17	0,125	0,25	0,002-0,38		17 (100,0 %)	0 (0,0 %)	
Entérobactéries	105	0,094	>32	0,012-32	0,25	66 (62,9 %)	39 (37,1 %)	
dont céfotaxime S	63	0,047	0,19	0,012-32		57 (90,5 %)	6 (9,5 %)	<0,001
dont céfotaxime R	42	>32	>32	0,023-32		9 (21,4 %)	33 (78,6 %)	
dont BLSE	25	>32	>32	2-32		0 (0,0 %)	25 (100,0 %)	<0,001
dont C <sup>ase</sup> HN	15	0,125	4	0,023-32		9 (60,0 %)	6 (40,0 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	43	2	>32	0,38-32	4,0*	31 (72,1 %)	12 (27,9 %)	
dont ceftazidime S	30	2	6	0,38-32		25 (83,3 %)	5 (16,7 %)	0,024
dont ceftazidime R	13	6	>32	1-32		6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	
<i>H. influenzae</i>	42	0,047	0,094	0,008-0,125	4,0*	42 (100,0 %)	0 (0,0 %)	

\* : correspond au seuil non relié à une espèce, \*\* n.e. : non estimable

Concernant *S. aureus*, la CMI50 était de 0,38 mg/L, la CMI90 de 0,75 mg/L et l'étendue des valeurs de 0,023 à 2 mg/L. L'ensemble des souches était sensible au ceftobiprole. On ne mettait pas en évidence de différence entre les SAMS et les SARM en termes d'interprétation sensible/résistant. Une souche avait une CMI égale à la concentration critique et était un SARM.

Les entérocoques testés avaient une CMI50=0,125 mg/L, une CMI90=2 mg/L et une étendue des valeurs de 0,032 à 32 mg/L. Nous avons appliqué la concentration critique de 4 mg/L, qui est non reliée à une espèce. Le taux de sensibilité était de 96%. Une souche était résistante avec une CMI=32 mg/L et appartenait à l'espèce *E. faecium*.

Les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques avaient une CMI50=0,012 mg/L une CMI90=0,047 mg/L et une étendue de 0,002 à 1,5 mg/L. Nous avons appliqué la concentration critique de 4 mg/L, qui est non reliée à une espèce. L'ensemble des souches de streptocoques  $\beta$ -hémolytiques était sensible au ceftobiprole.

Pour *S. pneumoniae*, la CMI50 était de 0,016 mg/L, la CMI90 de 0,25 mg/L et l'étendue des valeurs de 0,002 à 0,38 mg/L. Avec la concentration critique non reliée à une espèce de 4 mg/L, l'ensemble des souches de *S. pneumoniae* était sensible au ceftobiprole. On ne mettait pas en évidence de différence entre les pneumocoques sensibles à la pénicilline et les PSDP en termes d'interprétation.

Les entérobactéries avaient une CMI<sub>50</sub>=0,094 mg/L, une CMI<sub>90</sub>>32 mg/L et une étendue de 0,012 à 32 mg/L. Le taux de sensibilité était de 62,9 % pour toutes les entérobactéries, de 90,5 % pour celles sensibles au céfotaxime, de 21,4 % celles résistantes au céfotaxime, de 0,0 % pour les BLSE et de 60 % pour les C<sup>ase</sup> HN. En termes d'interprétation, on notait une différence significative entre les entérobactéries sensible et résistantes au céfotaxime ( $p<0,001$ ) ainsi qu'entre les BLSE et les C<sup>ase</sup> HN ( $p<0,001$ ) (Figure 37).

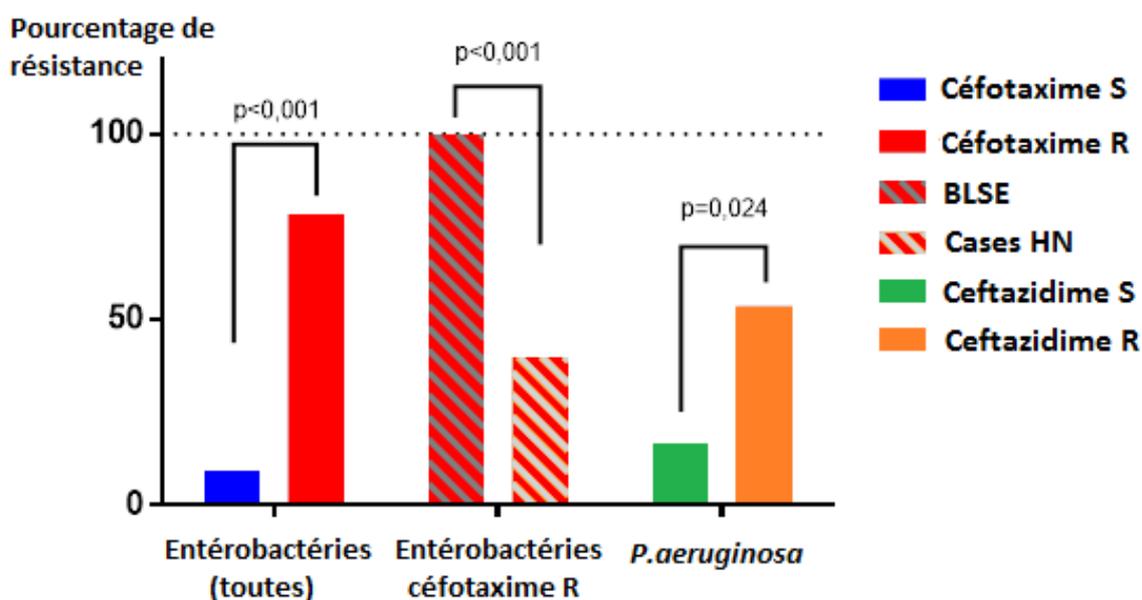


Figure 37 : taux de résistance au ceftobiprole pour les sous-groupes d'entérobactéries et *P. aeruginosa*.

Pour *P. aeruginosa*, la CMI<sub>50</sub> était de 2 mg/L, la CMI<sub>90</sub>>32 mg/L et l'étendue des valeurs allait de 0,38 à 32 mg/L. Nous avons appliqué la concentration critique de 4 mg/L, qui est non reliée à une espèce. Le taux de sensibilité était de 72,1 % pour l'ensemble de l'espèce, de 83,3 % pour les souches sensibles à la ceftazidime et de 46,2 % pour les souches résistantes. Il y avait une différence significative en termes d'interprétation entre les souches sensibles et les souches résistantes à la ceftazidime ( $p=0,024$ ).

*H. influenzae* présentait une CMI<sub>50</sub>=0,047 mg/L, une CMI<sub>90</sub>=0,094 mg/L et une étendue de 0,008 à 0,125 mg/l. Avec la concentration critique de 4 mg/L, non reliée à une espèce, l'ensemble des souches d'*H. influenzae* était sensible au ceftobiprole.

### III. Activité comparée

#### A. Par grand groupe bactérien

Nous avons exclu de ces groupes les espèces naturellement résistantes (entérocoques et *P. aeruginosa*), ainsi que les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques pour lesquels nous n'avions pas de concentrations critiques. Le groupe des cocci à Gram positif était constitué des espèces *S. aureus* et *S. pneumoniae* (n=155). Le groupe des bacilles à Gram négatif était constitué des entérobactéries et d'*H. influenzae* (n=147). Le groupe des espèces naturellement sensibles était constitué de ces 4 espèces (n=302).

#### 1. Selon la CMI50 et la CMI90

Pour les cocci à Gram positif, nous avons observé des CMI50 et CMI90 plus faibles pour la ceftaroline que pour le ceftobiprole, respectivement 1,5 et 1,15 fois plus faible. Pour les bacilles à Gram négatif, nous avons observé une CMI50 environ 2 fois plus faible pour le ceftobiprole. Les CMI90 des bacilles à Gram négatif n'étaient pas comparables car on arrivait aux limites de mesures des bandelettes. Pour l'ensemble des espèces naturellement sensibles, on retrouvait des CMI50 identiques et la CMI90 du ceftobiprole était 6 fois plus faible que celle de la ceftaroline (Tableau 28).

Tableau 28 : CMI50 et CMI90 par grand groupe bactérien.

Groupe	CMI50 (mg/L)		CMI90 (mg/L)	
	Ceftaroline	Ceftobiprole	Ceftaroline	Ceftobiprole
Cocci à Gram positif	0,25	0,38	0,65	0,75
Bacille à Gram négatif	0,125	0,064	>256	>32
Espèces naturellement sensibles	0,19	0,19	12	2

## 2. Selon l'interprétation sensible/résistant

Tableau 29 : comparaison de l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole selon le groupe bactérien.

Groupe	Ceftaroline		Ceftobiprole		p-value
	S	R	S	R	
Cocci à Gram positif	155 (100,0 %)	0 (0,0 %)	155 (100,0 %)	0 (0,0 %)	n.e.*
Bacille à Gram négatif	90 (61,2 %)	57 (38,8 %)	108 (73,5 %)	39 (26,5%)	<0,001
Espèces naturellement sensibles	245 (81,1 %)	57 (18,8 %)	263 (87,1 %)	39 (12,9 %)	<0,001

\*n.e. : non estimable

Le Tableau 29 compare l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole selon le groupe bactérien : cocci à Gram positif, bacille à Gram négatif ou l'ensemble des deux. Pour les cocci à Gram positif, le taux de sensibilité aux deux molécules était de 100 %. Nous ne pouvons pas mettre en évidence de différence. Pour les bacilles à Gram négatif, les taux de sensibilité étaient de 61,2 % pour la ceftaroline et de 73,5 % pour le ceftobiprole. Nous observons une différence significative ( $p < 0,001$ ). Nous avons noté 5 souches (3,4 % des bacilles à Gram négatif) uniquement sensibles à la ceftaroline et 23 souches (15,6 % des bacilles à Gram négatif) uniquement sensibles au ceftobiprole. Pour l'ensemble des bactéries naturellement sensibles, on retrouvait 81,1 % de sensibilité à la ceftaroline et 87,1 % de sensibilité au ceftobiprole. On observe une différence significative d'activité entre les 2 molécules au sein de ce groupe ( $p < 0,001$ ). La Figure 38 reprend le pourcentage de résistance pour lesquels nous observons une différence significative : les bacilles à Gram négatif et les espèces naturellement sensibles.

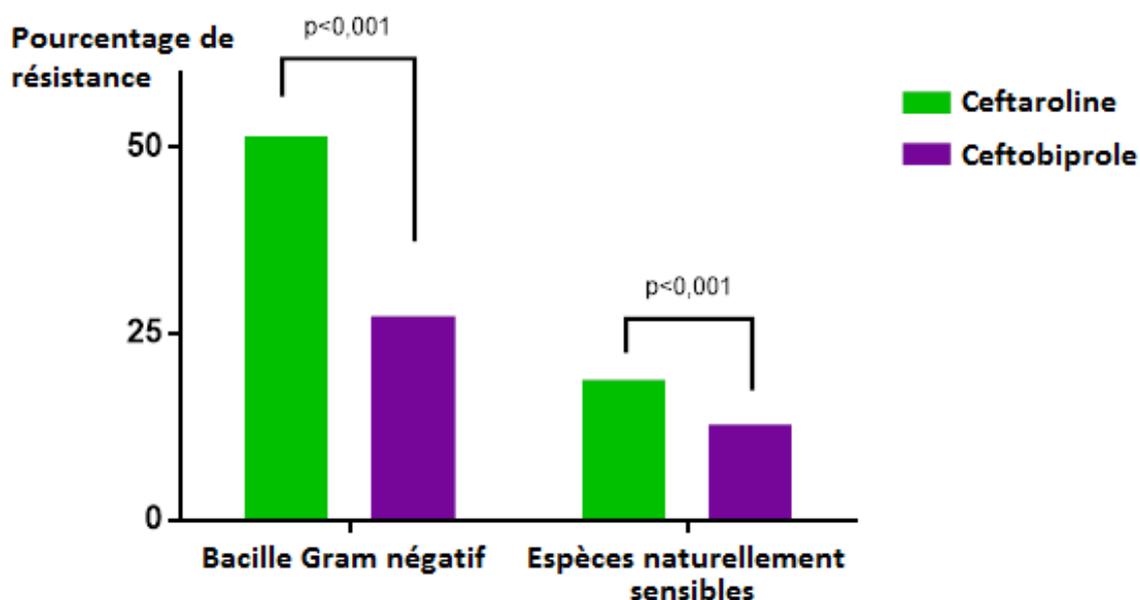


Figure 38 : taux de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole selon le groupe bactérien.

## B. Par espèce et par phénotype de résistance

### 1. Selon la CMI50 et la CMI90

Tableau 30 : CMI50 et CMI90 par espèce.

Espèce	CMI50		CMI90	
	ceftaroline	ceftobiprole	ceftaroline	ceftobiprole
<i>S. aureus</i>	0,38	0,38	0,75	0,75
SAMS	0,19	0,19	0,38	0,5
SARM	0,5	0,5	0,75	1
Entérocoques	0,75	0,125	2	2
SβH	0,016	0,012	0,032	0,047
<i>S. pneumoniae</i>	0,016	0,016	0,094	0,25
Entérobactéries	0,5	0,094	>256	>32
Céfotaxime S	0,125	0,047	0,75	0,19
Céfotaxime R	96	>32	>256	>32
BLSE	128	>32	>256	>32
C <sup>ase</sup> HN	8	0,125	>256	4
<i>P. aeruginosa</i>	8	2	>256	>32
Ceftazidime S	6	2	64	6
Ceftazidime R	>256	6	>256	>32
<i>H. influenzae</i>	0,016	0,047	0,047	0,094

Les valeurs >256 mg/L pour la ceftaroline et >32 mg/L pour le ceftobiprole n'étaient pas comparables car elles correspondaient aux limites de mesure des bandelettes.

Pour les espèces *S. aureus*, *S. pneumoniae* et les streptocoques β-hémolytiques les CMI50 étaient très proches. Une tendance semblait se dégager pour ces espèces sur les CMI90 avec des valeurs légèrement plus basses pour la ceftaroline (entre 1 et 2,6 fois).

Pour les entérocoques, la CMI50 était nettement plus faible (environ 6 fois) pour le ceftobiprole, les CMI90 étaient identiques.

Pour les entérobactéries, les CMI50 étaient plus faibles pour le ceftobiprole (environ 5 fois). L'analyse des entérobactéries productrices d'une C<sup>ase</sup> HN renforçait cette tendance

avec une CMI 50 et une CMI90 pour le ceftobiprole 64 fois plus faibles que celles de la ceftaroline.

Les CMI50 et CMI90 de *P. aeruginosa* étaient plus basses pour le ceftobiprole (entre 3 et 42 fois).

Les CMI50 et CMI90 d'*H. influenzae* étaient respectivement 3 fois et 2 fois plus basses pour la ceftaroline.

## 2. Selon l'interprétation sensible/résistant

Tableau 31 : comparaison de l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole par espèce.

Espèce	Ceftaroline		Ceftobiprole		p-value
	S	R	S	R	
<i>S. aureus</i>	118 (100,0 %)	0 (0,0 %)	118 (100,0 %)	0 (0,0 %)	n.e.*
Entérocoques	/	/	24 (96,0 %)	1 (4,0 %)	/
SβH	/	/	31 (100,0 %)	0 (0,0 %)	/
<i>S. pneumoniae</i>	37 (100,0 %)	0 (0,0 %)	37 (100,0 %)	0 (0,0 %)	n.e.*
Entérobactéries	55 (52,4 %)	50 (47,6 %)	66 (62,9 %)	39 (37,1 %)	0,016
Céfotaxime					
S	54 (85,7 %)	9 (14,3 %)	57 (90,5 %)	6 (9,5 %)	0,405
R	1 (2,4 %)	41 (97,6 %)	9 (21,4 %)	33 (78,6 %)	0,005
BLSE	0 (0,0 %)	25 (100,0 %)	0 (0,0 %)	25 (100,0 %)	n.e.
C <sup>ase</sup> HN	1 (6,7 %)	14 (93,3 %)	9 (60,0 %)	6 (40,0 %)	0,005
<i>P. aeruginosa</i>	0 (0,0 %)	39 (100%)	31 (72,1 %)	12 (27,9 %)	<0,001
Ceftazidime					
S	0 (0,0 %)	27 (100 %)	25 (83,3 %)	5 (16,7 %)	<0,001
R	0 (0,0 %)	12 (100 %)	6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	0,025
<i>H. influenzae</i>	35 (83,3 %)	7 (16,7%)	42 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0,008

\*n.e. : non estimable

Concernant *S. aureus* et *S. pneumoniae*, la ceftaroline et le ceftobiprole avaient une sensibilité de 100 %. Nous ne pouvions donc pas mettre en évidence de différence. Pour les entérocoques et les streptocoques β-hémolytiques, en absence de concentrations

critiques applicables pour la ceftaroline, nous ne pouvions effectuer d'interprétation et donc de comparaison.

Pour l'ensemble des entérobactéries, nous observons une différence significative d'activité entre les deux molécules ( $p=0,016$ ). Cette différence a été retrouvée dans les groupes des entérobactéries résistantes au céfotaxime ( $p=0,005$ ) et des entérobactéries productrices d'une C<sup>ase</sup> HN ( $p=0,005$ ). On ne retrouvait pas de différence d'activité entre la ceftaroline et le ceftobiprole, dans le groupe des entérobactéries sensibles au céfotaxime et dans le groupe des BLSE (Figure 39). Aucune souche BLSE n'était d'ailleurs sensible à l'une des molécules.

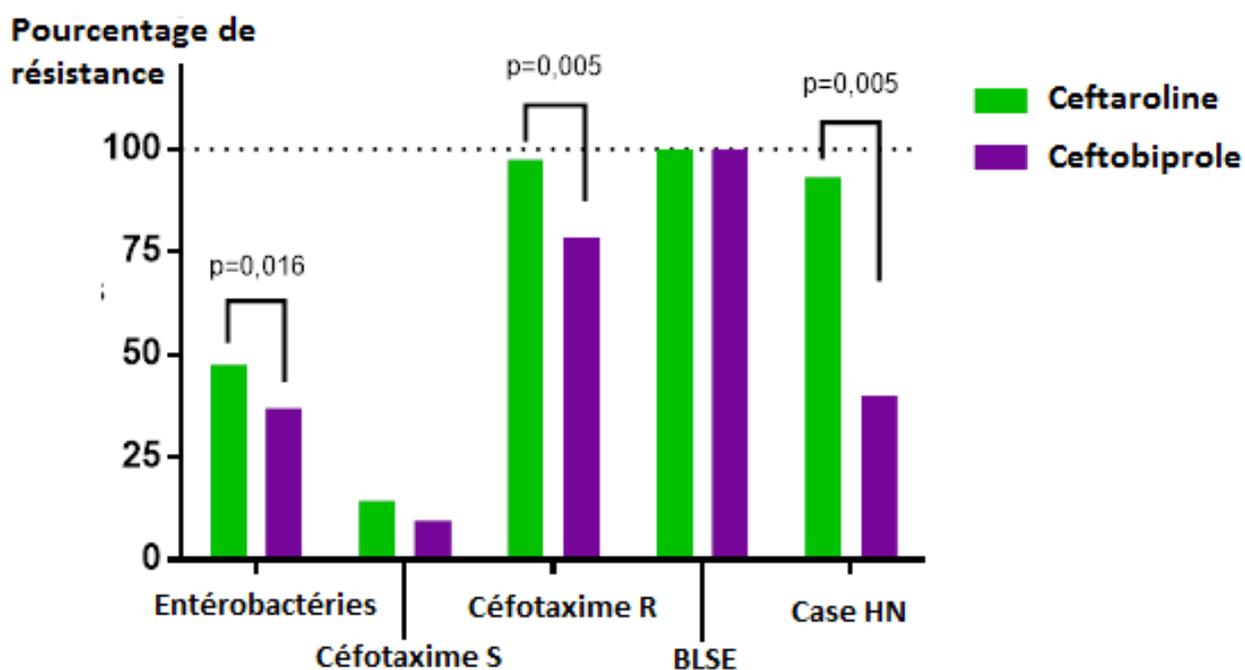


Figure 39 : taux de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole au sein des entérobactéries.

Malgré la résistance naturelle à la ceftaroline, nous avons effectué des comparaisons d'activité pour *P. aeruginosa*. Pour obtenir une interprétation pour la ceftaroline, nous avons utilisé la concentration critique non liée à une espèce et évaluée pour les bacilles à Gram négatif. Nous observons une différence significative d'activité sur l'ensemble des *P. aeruginosa*, sur ceux sensibles à la ceftazidime et ceux résistants à la ceftazidime (respectivement  $p < 0,001$ / $p < 0,001$ / $p = 0,025$ ) (Figure 40).

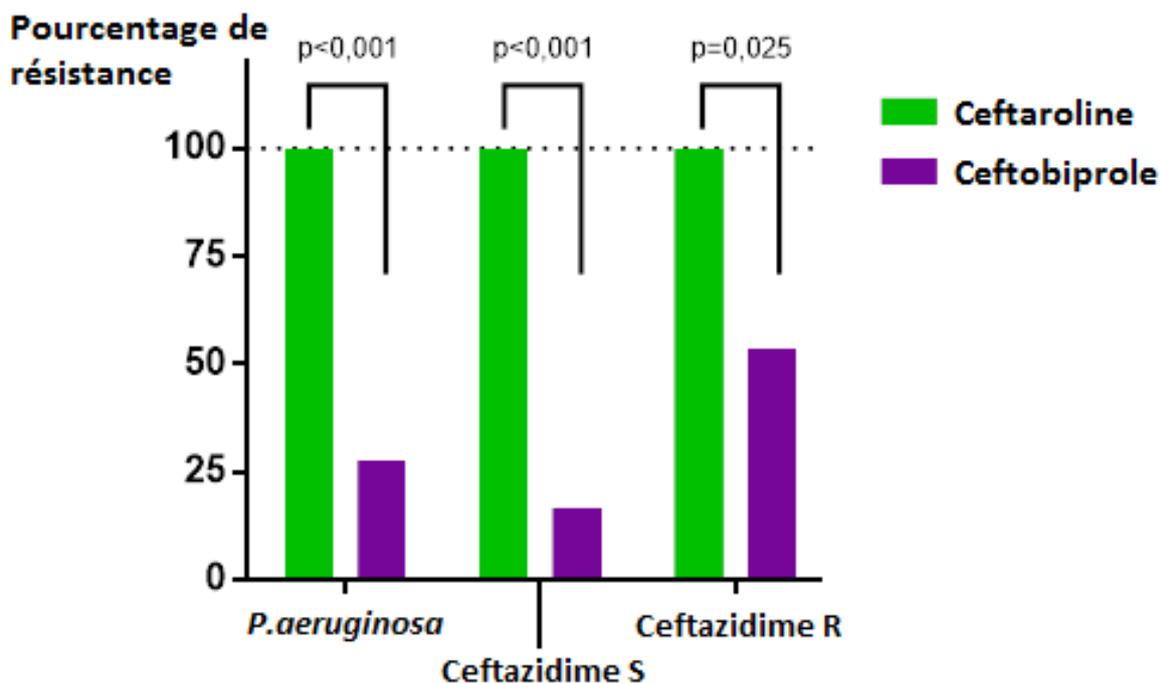


Figure 40 : pourcentages de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole pour *P. aeruginosa*.

Enfin, nous observons une différence significative d'activité entre les 2 molécules chez *H. influenzae* ( $p = 0,008$ ). Concernant les souches discordantes, nous n'avons aucune souche uniquement sensible à la ceftaroline contre 7 souches uniquement sensibles (16,7 %) au ceftobiprole. Les concentrations critiques des deux molécules étant très différentes, ces interprétations et sont rendues avec des réserves (voir Discussion).

### C. Par diagnostic

Le Tableau 32 compare l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole des souches regroupées selon le diagnostic renseigné. Nous avons exclu de ces groupes les espèces naturellement résistantes (entérocoques et *P. aeruginosa*) ainsi que les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques pour lesquels nous n'avons pas de concentrations critiques. Nous avons analysé les groupes broncho-pneumopathies (n=182) et ICPTM (n=84) car cela constitue plus ou moins, les AMM des molécules.

**Tableau 32 : comparaison de l'activité de la ceftaroline et du ceftobiprole selon le diagnostic retenu.**

Diagnostic	Ceftaroline		Ceftobiprole		p-value
	S	R	S	R	
Broncho-pneumopathies	142 (78,0 %)	40 (22,0 %)	154 (84,6 %)	28 (15,4 %)	p=0,005
ICPTM	70 (83,3 %)	14 (16,7 %)	77 (91,7 %)	7 (8,3 %)	p=0,02

Pour les broncho-pneumopathies, les taux de sensibilité étaient de 78,0% pour la ceftaroline et 84,6 % pour le ceftobiprole. Concernant les souches discordantes, nous avons 3 souches (1,6 %) uniquement sensibles à la ceftaroline contre 15 souches (8,2 %) uniquement sensibles au ceftobiprole. Pour les ICPTM, les taux de sensibilité étaient de 83,3 % pour la ceftaroline et 91,7 % pour le ceftobiprole. En analysant les souches discordantes des ICPTM, nous avons 1 souche (1,2 %) uniquement sensible à la ceftaroline et 8 souches (9,5 %) uniquement sensibles au ceftobiprole. Quel que soit le diagnostic retenu, nous avons observé une différence significative d'activité entre les 2 molécules (respectivement p=0,005 et p=0,02) (Figure 41).

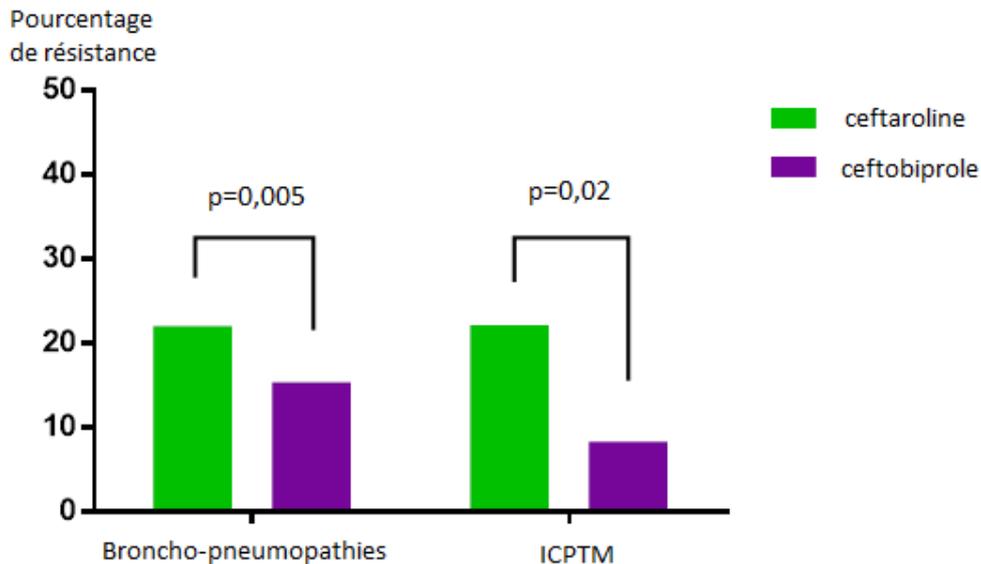


Figure 41 : taux de résistance à la ceftaroline et au ceftobiprole selon le diagnostic.

#### IV. Effet inoculum

L'effet inoculum a été étudié sur les espèces *S. aureus*, les entérobactéries et *P. aeruginosa*.

##### A. *Staphylococcus aureus*

Concernant l'étude de l'effet inoculum sur *S. aureus*, nous avons étudié 10 souches sans molécule de référence. La moyenne des ratios de CMI inoculum fort/faible était de 1,23 pour la ceftaroline et de 1,32 pour le ceftobiprole (Figure 42). On n'observait pas de différence significative entre les deux molécules sur cette espèce.

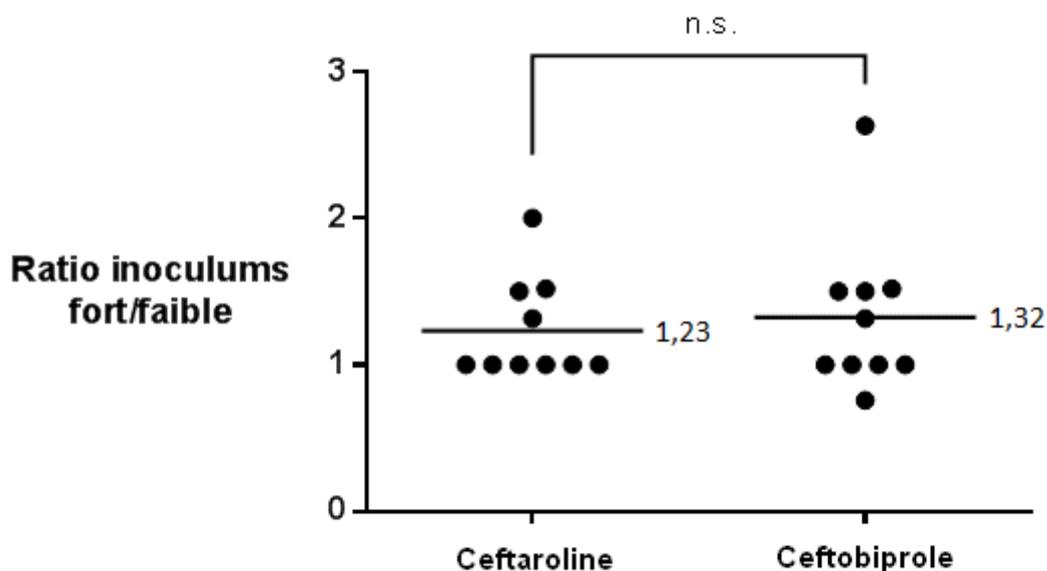


Figure 42 : distribution des ratios de CMI inoculum fort/faible et moyenne pour *S. aureus*.

## B. Entérobactéries

Nous avons étudié 33 souches, se répartissant en 12 *E. coli*, 6 *K. oxytoca*, 5 *K. pneumoniae*, 5 *E. aerogenes* et 5 *E. cloacae*. Les moyennes des ratios étaient de 2,43 pour la ceftaroline, de 1,99 pour le ceftobiprole et de 1,41 pour le céfépime. On n'observait pas de différences significatives entre les molécules (Figure 43).

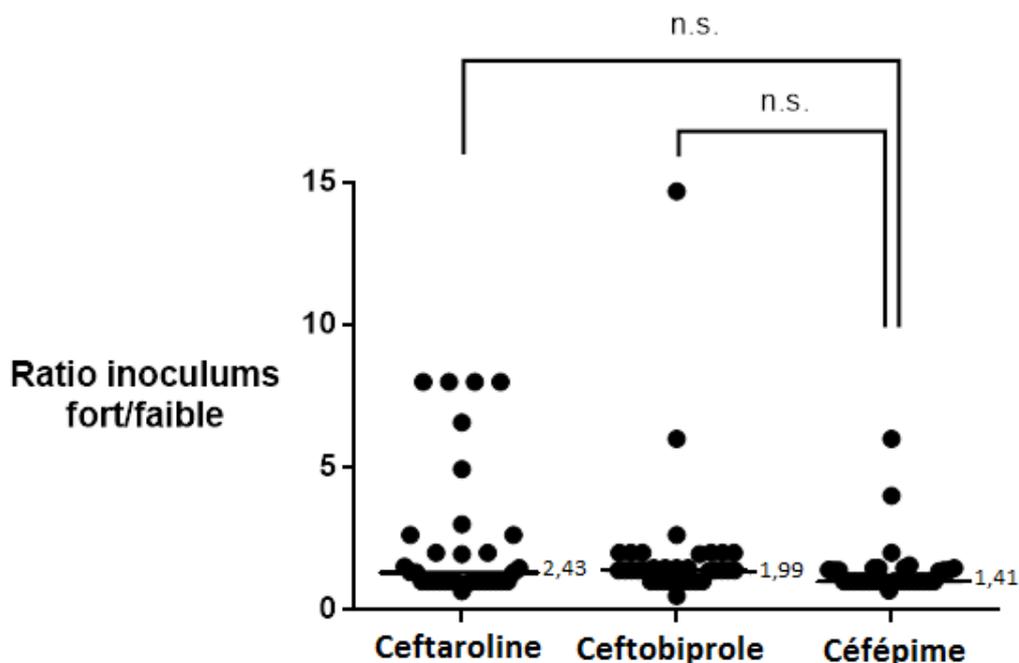


Figure 43 : distribution des ratios de CMI inoculum fort/faible et moyenne pour les entérobactéries.

Le Tableau 33 résume les différents ratios obtenus par espèce ou par genre. Chez *E. coli*, *K. oxytoca* et *K. pneumoniae*, nous avons observé des ratios moyens supérieurs pour la ceftaroline et le ceftobiprole par rapport au céfépime. Chez *E. aerogenes* et *E. cloacae*, les ratios inoculum fort/faible étaient relativement proches pour les 3 molécules testées

Tableau 33 : ratios inoculum fort/faible des entérobactéries.

Genre/Espèce	Effectif	Ratio inoculum fort/faible		
		Ceftaroline	Ceftobiprole	Céfépime
<i>E. coli</i>	n=12	<b>2,46</b>	<b>2,55</b>	1,86
<i>Klebsiella</i>	n=11	<b>3,64</b>	<b>1,99</b>	1,11
<i>K. oxytoca</i>	n=6	<b>4,08</b>	<b>2,60</b>	1,00
<i>K. pneumoniae</i>	n=5	<b>3,11</b>	1,25	1,23
<i>Enterobacter</i>	n=10	1,11	1,30	1,20
<i>E. aerogenes</i>	n=5	1,28	1,43	1,27
<i>E. cloacae</i>	n=5	0,93	1,17	1,12



## Discussion

### I. Limites de l'étude

Cette étude a permis d'étudier l'activité antibactérienne de la ceftaroline et du ceftobiprole au niveau régional. Les résultats tiennent donc compte de certaines conditions locales, contrairement aux études internationales. Nous présentons donc ici des données qui peuvent s'avérer utiles aux praticiens du Nord-Pas-de-Calais.

La majorité des prélèvements (87,0 %) respectait au moins l'une des AMM « élargies », sachant que pour 4,2 % d'entre eux, nous manquions d'informations. La précision de ces données est à relativiser. Il n'y avait pas de définition précise et standardisée de chaque infection. De même, on peut penser que les biologistes n'avaient pas toujours accès à l'ensemble des informations cliniques. Pour faciliter le recueil des données, le caractère avec ou sans ventilation mécanique des pneumopathies n'était pas demandé dans la fiche standard de recueil. De même, nous n'avons pas analysé leur caractère communautaire ou nosocomial. Pour les ICPTM, les ostéites sur pied diabétique étaient acceptées. Notre échantillon comporte donc très probablement plus de souches cliniques hors AMM que ce qui est stipulé.

Les taux globaux de sensibilité et de résistance observés sont également à relativiser. En effet, le but de l'étude était de couvrir un large ensemble d'espèces et de phénotypes de résistance. Les critères d'inclusion nous imposaient donc un nombre minimum de certaines espèces et de certains phénotypes. Notre panel de souches n'est donc pas le reflet de l'épidémiologie étiologique et phénotypique bactérienne du Nord-Pas-de-Calais, pour les pathologies concernées. On peut penser que la représentativité de certains phénotypes comme les entérobactéries résistantes au céfotaxime a eu pour conséquence une surestimation des taux de résistance. En l'absence de critères restrictifs, tel que le recueil consécutif, les taux de sensibilité et de résistance sont donc à prendre en compte selon ce contexte.

L'effectif du recueil était conforme à l'objectif fixé (n=401). Cependant en analysant espèce par espèce, nous avons atteint certaines limites liées à la représentativité (par exemple : *E. faecium* n=1). Cela restreint l'interprétation que l'on peut donner à certains résultats de sous-groupes.

Dans certains cas, nous avons eu des difficultés à comparer les deux molécules du fait d'absence de catégorisation sensible/résistant. En effet, les concentrations critiques ne

sont pas encore définies pour toutes les espèces. On peut penser également que ces recommandations vont être amenées à évoluer prochainement. La concentration critique du ceftobiprole pour les entérobactéries et celle non reliée à une espèce, sont respectivement de 0,25 et 4 mg/L. Cet écart important amène à une certaine prudence sur les interprétations rendues actuellement, en particulier celles rendues selon des concentrations critiques non reliées à une espèce. Malgré ces nombreuses limites, la comparaison des CMI permet de distinguer des tendances en s'affranchissant des règles habituelles d'interprétation.

## **II. Comparaison de l'activité antibactérienne**

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Nous avons constaté le même spectre d'activité que celui habituellement décrit. De manière plus précise, nos CMI et nos taux de sensibilité/résistance sont globalement proches de ceux publiés, à l'exception notable des entérobactéries (voir ci-dessous) (100,133).

Pour les cocci à Gram positif, la ceftaroline semble avoir une meilleure activité intrinsèque. Cette tendance est également observée espèce par espèce, en dehors des entérocoques naturellement résistants à la ceftaroline. Cela confirme les données de la littérature (152,153). Cette observation n'a pas de conséquence thérapeutique puisque les taux de sensibilité pour *S. aureus* et *S. pneumoniae* sont de 100 % pour la ceftaroline et le ceftobiprole.

Concernant *S. aureus*, nous observons une différence de CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> entre les SAMS et les SARM, que ce soit pour la ceftaroline ou le ceftobiprole. L'activité intrinsèque des deux molécules apparaît donc meilleure sur les SAMS que sur les SARM. Les deux molécules ont probablement une affinité moindre pour les PLP 2a. Ce constat est renforcé par le fait que les 3 souches présentant une CMI égale à la concentration critique (2 pour la ceftaroline et une pour le ceftobiprole) sont des SARM. Cependant cela n'a pas de conséquence en termes thérapeutiques puisque l'ensemble des souches de *S. aureus* sont sensibles aux deux molécules. De rares souches résistantes à la ceftaroline ou au ceftobiprole ont été décrites dans la littérature (153). Ces souches étaient toutes des SARM qui présentaient des PLP 2a ou 4 mutées. Nous n'en avons pas retrouvé dans notre étude. Nous n'avons pas observé d'effet inoculum pour *S. aureus*.

Pour *E. faecalis*, nos données étaient proches de celles de la littérature (100,133). Nous retrouvons une CMI<sub>50</sub> plus basse pour le ceftobiprole ce qui confirme son activité sur cette espèce. Nous avons un taux de sensibilité au ceftobiprole de 100 % pour *E. faecalis*.

Avec des CMI très basses pour les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature (100,133). Bien qu'il n'existe pas de recommandations de concentrations critiques à l'heure actuelle, nous pouvons quand même conclure à une excellente activité de ces deux molécules sur les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques. Nous avons cependant observé une souche de *S. pyogenes* qui présentait des CMI relativement éloignées des autres streptocoques  $\beta$ -hémolytiques (Figure 48, Annexes). Cette souche avait une CMI de 0,125 mg/L pour la ceftaroline et 1,5 mg/L pour le ceftobiprole. A notre connaissance, il n'a pas été retrouvé de souches similaires dans la littérature. De plus, les augmentations de CMI ont plutôt été observées chez *S. agalactiae* (100). Cette souche aurait mérité une vérification et une expertise.

Concernant le pneumocoque, nos résultats sont cohérents avec la littérature (100,133,152). A l'instar du SAMS et du SARM, nous observons une différence de CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> entre les souches de pneumocoques sensibles à la pénicilline et les PSDP, pour la ceftaroline et le ceftobiprole. Nous pouvons donc penser que les deux molécules possèdent une affinité légèrement moindre sur les PLP responsables de la résistance à la pénicilline. Nous observons également une légère différence en faveur de la ceftaroline en comparant les CMI<sub>90</sub> des deux molécules. Cependant, ces différences (pénicilline sensible versus PSDP et ceftaroline versus ceftobiprole) n'ont pas de conséquences en termes d'interprétation : 100 % de sensibilité pour les deux antibiotiques sur les deux phénotypes.

Pour les bacilles à Gram négatif et en dehors des entérobactéries, nos données sont conformes à celles publiées dans la littérature (100,133). Nous avons observé des CMI nettement plus basses pour le ceftobiprole. A notre connaissance, aucune étude n'a comparé ces deux antibiotiques sur des espèces appartenant aux bacilles à Gram négatif. Cette différence de CMI se traduit également par des taux de résistance, significativement plus faibles pour le ceftobiprole chez les bacilles à Gram négatif.

Pour les entérobactéries, nous retrouvons des CMI plus élevées que dans la littérature. L'explication principale est notre biais de sélection, avec pour conséquence une surestimation des taux de résistance. Pour l'ensemble des entérobactéries, celles sensibles au céfotaxime et celles résistantes, les taux de sensibilité à la ceftaroline sont respectivement de 52,4 % / 85,7 % / 2,4 % et au ceftobiprole de 62,9 % / 90,5 % / 21,4 %. Cela montre la bonne activité des deux molécules sur les souches sauvages. Nous observons une différence de CMI<sub>50</sub> et de CMI<sub>90</sub> entre la ceftaroline et le ceftobiprole. Ce constat se traduit par une différence significative de taux de sensibilité et de résistance en

faveur du ceftobiprole. Cette différence est d'autant plus forte que la concentration critique du ceftobiprole (0,25 mg/L) est plus faible que celle de la ceftaroline (0,5 mg/L). Autrement dit, nous montrons une meilleure activité du ceftobiprole malgré des conditions plus « strictes ». L'analyse des sous-groupes montre que cette différence est due à une meilleure activité du ceftobiprole sur les entérobactéries productrices d'une C<sup>ase</sup> HN (taux de sensibilité de 60 %). Aucune activité des deux molécules n'a été constatée sur les EBLSE, confirmant les résultats de la littérature (104,139). Globalement, nous n'avons pas observé d'effet inoculum majeure ni de la ceftaroline ni du ceftobiprole par rapport au céfépime. Cependant, pour certaines espèces ou plus exactement, certaines souches, nous avons constaté un effet inoculum plus marqué. Cet effet « souche dépendant » est concordant avec la littérature. Il est effectivement décrit un effet inoculum en fonction du type de  $\beta$ -lactamase pour la ceftaroline (104). Il est possible que les effectifs de nos tests statistiques soient trop limités pour obtenir un résultat significatif.

Concernant *P. aeruginosa*, nos données sont conformes à la littérature (133,133). Pour la ceftaroline, nous avons appliqué la concentration critique de 0,5 mg/L, qui correspond à la concentration critique non liée à une espèce, appliquée aux bacilles à Gram négatif. Or *P. aeruginosa* est naturellement résistant à la ceftaroline. Malgré cet artifice méthodologique, nous obtenons des résultats cohérents avec la littérature puisque 100 % de nos souches étaient résistantes à la ceftaroline. Nous retrouvons logiquement une différence de CMI et d'interprétation S/R en faveur du ceftobiprole. Nous constatons un fort effet inoculum pour la ceftaroline et le ceftobiprole. En effet les moyennes des ratios des CMI inoculums fort/faible étaient de 68,27 pour la ceftaroline et de 20,57 pour le ceftobiprole alors qu'il n'est que de 1,2 pour la ceftazidime. Au vu de ces résultats, l'utilisation du ceftobiprole n'est sans doute pas recommandée dans les infections à *P. aeruginosa* à fort inoculum.

Concernant *H. influenzae*, nos données sont conformes à la littérature (100,133). Les CMI50 et CMI90 semblent légèrement plus basses pour la ceftaroline. Paradoxalement, les taux de sensibilité sont de 83,3 % pour la ceftaroline et de 100 % pour le ceftobiprole. Cette discordance est due à des concentrations critiques extrêmement différentes (0,03 versus 4 mg/L). Pour deux molécules aux paramètres PK/PD proches, cet écart de concentrations critiques paraît étonnant. Premièrement, cela nous invite à relativiser les pourcentages de sensibilité et de résistance chez *H. influenzae*. Deuxièmement, cela incite également à certaine prudence quant aux interprétations données lorsque nous ne disposons pas de concentrations critiques spécifiques. Troisièmement, cela nous conforte

dans l'idée décrite plus haut (I. Limites de l'études), à savoir l'utilité d'une évolution de certaines recommandations du CA-SFM 2016.

En raisonnant, selon le site infecté, les taux de sensibilité des broncho-pneumopathies étaient de 78,0 % pour la ceftaroline et 84,6 % pour le ceftobiprole, toutes espèces confondues. Nous retrouvons une différence significative. Nous pouvons donc supposer que le ceftobiprole possède une meilleure activité que la ceftaroline dans le cadre des infections respiratoires. Pour les ICPTM, les taux de sensibilité étaient de 83,3 % pour la ceftaroline et 91,7 % pour le ceftobiprole. Nous observons une différence significative d'activité entre les deux molécules. On peut donc également supposer que le ceftobiprole possède une meilleure activité que la ceftaroline dans le cadre d'ICPTM. Ces observations sont toutefois à pondérer par la présence d'un biais de sélection, déjà abordée plus haut. Ces résultats *in vitro* peuvent cependant orienter un clinicien dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste. Ces données nécessitent des études complémentaires sous la forme d'un essai thérapeutique randomisé ceftaroline versus ceftobiprole. Aucune étude de ce type n'est à notre connaissance disponible à l'heure actuelle.

### **III. Quelle place pour ces molécules ?**

Les molécules évaluées dans ce travail sont deux céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération au spectre, aux propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques très proches. A l'heure des réductions des budgets de santé publique, les établissements de soins sont amenés à faire des choix dans leurs références pharmacologiques. Nos données peuvent donc orienter les pharmaciens et les cliniciens dans ce choix. Elles peuvent également aider les commissions des anti-infectieux (CAI) à établir leurs protocoles et participer ainsi au bon usage des antibiotiques.

De manière globale, la ceftaroline et le ceftobiprole semblent avoir une activité équivalente sur les bactéries à Gram positif, tandis que le ceftobiprole semble avoir une meilleure activité sur les bactéries à Gram négatif. Malgré une certaine activité sur *P. aeruginosa*, nous observons un fort effet inoculum du ceftobiprole. Nous émettons donc quelques réserves sur son utilisation contre cette espèce.

La ceftaroline et le ceftobiprole sont les seules  $\beta$ -lactamines actives sur le SARM. Cette propriété, particulièrement soulignée au moment de leur découverte, associée aux avantages des  $\beta$ -lactamines (bactéricidie, sécurité d'emploi) en fait une alternative très intéressante à la vancomycine. Cependant on peut relativiser leur intérêt dans le contexte actuel. Premièrement, parce que le SARM est une bactérie hospitalière. Deuxièmement,

nous l'avons vu, l'incidence du SARM est en nette diminution. Cela réduit un de leurs intérêts majeurs. Sans les streptocoques, qui ne posent pas de problèmes thérapeutiques, et sans les bacilles à Gram négatif, sur lesquels ils ne font pas mieux qu'une C3G ou une C4G, leur indication microbiologique s'en retrouve restreinte.

Le ceftobiprole possède une activité non négligeable sur les entérobactéries productrices d'une C<sup>ase</sup> HN (60 %) et sur certaines souches de *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime (46,2 %). Cette activité semble intéressante par rapport aux C3G. Il présente ainsi l'avantage, dans certaines conditions, de pouvoir constituer une alternative aux carbapénèmes. A l'heure de l'émergence des EPC, le ceftobiprole pourrait trouver son indication en tant que traitement d'épargne aux carbapénèmes. Ces situations, nécessitant une documentation poussée, nous paraissent peu fréquentes.

Le spectre de la ceftaroline et du ceftobiprole est large. Cet aspect peut être utile dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste lors d'une infection nosocomiale. L'activité du ceftobiprole sur les BMR (SARM et certaines souches de *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime) est intéressante. On notera cependant l'absence totale d'activité des deux molécules sur les BLSE. Cette lacune dans leur spectre d'activité, relativise leur intérêt dans les pathologies nosocomiales. La mise sur le marché récente d'associations d'une céphalosporine et d'un IBL, censées être actives sur les BLSE, est une remise en question majeure de la place de la ceftaroline et du ceftobiprole.

Ce large spectre peut être également intéressant lors d'une infection documentée polymicrobienne. Cela permet une monothérapie, toujours moins risquée pour le patient et plus facilement mise en place par le personnel soignant. Cependant on notera une absence d'activité sur une partie non négligeable des anaérobies, nécessitant l'ajout d'un antibiotique spécifique.

Ces deux céphalosporines sont proposées comme des antibiotiques à large spectre, indiquée dans les pneumopathies communautaires et/ou les pneumopathies non acquises sous ventilation mécanique et/ou les ICPTM. De manière probabiliste, le ceftobiprole apparaît plus efficace dans le traitement des pneumopathies et des ICPTM. Au niveau économique et du fait de leur administration IV, les deux molécules paraissent peu adaptées dans le traitement des pneumopathies communautaires. De plus, les pathologies communautaires posent rarement de problèmes thérapeutiques, contrairement aux pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou aux infections ostéo-articulaires, qui sont hors AMM. Leurs indications actuelles nous paraissent donc

restreintes et inadaptées au vu de leur potentiel. Une évaluation de leurs indications hors AMM ou une extension de ces indications apparaît souhaitable. A ce titre, plusieurs études ont été publiées dans des contextes hors AMM (154,155). Elles concernaient des patients atteints d'endocardite à SARM avec un échec ou une contre-indication aux traitements habituels (vancomycine ou daptomycine). Il s'agissait de petites séries : 6 et 8 patients traités par ceftaroline. Les résultats, plutôt encourageants, ont mis en évidence une négativation des prélèvements biologiques (hémocultures ou biopsies valvulaires) sauf pour un patient. Un cas rapporté d'ostéomyélite traitée et guérie par ceftaroline a également été décrit (156). Ces séries, comme les études animales précédemment citées (Généralité), laissent penser qu'une évolution de l'AMM pourrait être envisagée.

## Conclusion

Nous avons comparé l'activité *in vitro* de la ceftaroline et du ceftobiprole sur un panel de souches cliniques. Nous avons obtenu des CMI que nous avons interprétées lorsque nous disposions de concentrations critiques (CA-SFM 2016). Pour les cocci à Gram positif nous avons obtenu des taux de sensibilité de 100 % pour la ceftaroline et de 100 % pour le ceftobiprole. Pour les bacilles à Gram négatif les taux de sensibilité étaient de 61,2 % pour la ceftaroline et de 73,5 % pour le ceftobiprole ( $p < 0,001$ ). Cette différence semble être due à une meilleure activité du ceftobiprole sur les entérobactéries productrices d'une céphalosporinase de haut niveau. Pour les broncho-pneumopathies, les taux de sensibilité étaient de 78,0 % pour la ceftaroline et 84,6 % pour le ceftobiprole ( $p = 0,005$ ). Pour les ICPTM, les taux de sensibilité étaient de 83,3 % pour la ceftaroline et 91,7 % pour le ceftobiprole ( $p = 0,02$ ). Le ceftobiprole semblait donc avoir une meilleure activité dans les broncho-pneumopathies et les ICPTM. Les taux de sensibilité présentés sont à relativiser du fait de nos modalités de recrutement. L'effet inoculum semblait négligeable sur *S. aureus*, variable selon les souches d'entérobactéries et important sur *P. aeruginosa*. Cette étude *in vitro* nécessite une confirmation *in vivo* pour pouvoir conclure définitivement à la supériorité de l'une ou l'autre des molécules. Leur excellente activité contre le SARM est unique au sein des  $\beta$ -lactamines. Néanmoins, leur absence d'activité sur les BLSE remet en question leur utilisation en milieu hospitalier, en particulier depuis la sortie des associations d'une céphalosporine et d'un IBL. Leurs AMM actuelles, restreintes, paraissent inadaptées au regard de leur activité et nos besoins. Leur place reste donc à définir en particulier dans leur protocole d'utilisation définis par les CAI. Le ceftobiprole pourrait parfois constituer une alternative en tant que traitement d'épargne aux carbapénèmes.

## **Bibliographie**

1. Roussel C, Vial F, Heymans G, Rulliere R. Des moisissures à la pénicilline. *Hist Sci Médicales*. 1981;15(1):29–38.
2. Pasteur L, Joubert JF. *Charbon et septicémie*. Paris: Gauthier-Villars; 1877.
3. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B.influenzæ*. *Br J Exp Pathol*. juin 1929;10(3):226-36.
4. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et col. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet*. 1940;236(6104):226–228.
5. Tréfouël T, Tréfouël J, Nitti F, Bovet D. Activité du p-aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C R Soc Biol*. 1935;120(Nov.):756.
6. Trémolières F, Cohen R, Schlemmer B. Requiem pour les antibiotiques Faut-il craindre une disparition des antibiotiques? *Médecine Thérapeutique*. 2006;12(3):154–159.
7. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2011;52(Suppl 5):S397- 428.
8. Projan SJ, Shlaes DM. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin Microbiol Infect*. 1 nov 2004;10:18- 22.
9. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE. Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2004;38(9):1279- 86.
10. Bush K. Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clin Microbiol Infect*. 1 nov 2004;10:10- 7.
11. Gutmann L, Williamson R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. 1987 [cité 13 mars 2016]; Disponible sur: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/3625>
12. Jehl F, Chomorat M, Weber M, Gérard A. De l'antibiogramme à la prescription. *Marcy-l'Étoile (69280): Thévenot P. Biomérieux; 2003*.
13. Thernier G Les  $\beta$ -lactames - Mécanisme d'action [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014\\_Besancon\\_Girard-Thernier\\_Beta-lactame/co/4\\_\\_mecanisme.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/4__mecanisme.html)
14. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. janv 1998;26(1):1-10-12.
15. Eagle H. The effect of the size of the inoculum and the age of the infection on the curative dose of penicillin in experimental Infections with *Streptococci*, *Pneumococci*, and *Treponema pallidum*. *J Exp Med*. 30 nov 1949;90(6):595-607.

16. Udekwi KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* avr 2009;63(4):745-57.
17. Bousquet-Mélou A, Ferran A, Toutain P-L. Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bull GTV.* 2012;(64):29–36.
18. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Bingen E, Quentin R. *Bactériologie Médicale Techniques Usuelles.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2007.
19. Vincenot F, Saleh M, Prévost G. Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Rev Francoph Lab.* décembre 2008;2008(407):61-9.
20. Ballhausen B, Kriegeskorte A, Schleimer N, Peters G, Becker K. The *mecA* Homolog *mecC* Confers Resistance against  $\beta$ -Lactams in *Staphylococcus aureus* Irrespective of the Genetic Strain Background. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 2014;58(7):3791-8.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2015 nov [cité 14 nov 2016]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
22. Conseil Scientifique de l'ONERBA. Rapport d'activité de l'ONERBA 2013-2014 [Internet]. 2014 [cité 28 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.onerba.org/IMG/pdf/onerba-ra\\_2013-bd.pdf](http://www.onerba.org/IMG/pdf/onerba-ra_2013-bd.pdf)
23. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des maladies nosocomiales. Surveillance des bactéries multirésistantes 2013 [Internet]. BMR-RAISIN, InVS; 2015 juillet [cité 28 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.cclinparisnord.org/BMR/BMR2013.pdf>
24. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev.* 1 janv 1990;3(1):46-65.
25. Garvey GJ, Neu HC. Infective Endocarditis-an Evolving Disease: A Review of Endocarditis at The Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine (Baltimore).* 1978;57(2):105–128.
26. Gross PA, Harkavy LM, Barden GE, Flower MF. The epidemiology of nosocomial *enterococcal* urinary tract infection. *Am J Med Sci.* 1976;272(1):75–81.
27. Williamson R, Le Bouguéneq C, Gutmann L, Horaud T. One or two low affinity penicillin-binding proteins may be responsible for the range of susceptibility of *Enterococcus faecium* to benzylpenicillin. *Microbiology.* 1985;131(8):1933–1940.
28. Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 1):S25–S34.
29. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* 1 juin 1992;72(2):195-8.

30. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med.* 29 mai 1998;104(5A):7S-10S.
31. Institut de Veille Sanitaire. Bilan des signalements d'infections nosocomiales pour les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en France, 2005-2011. InVS; 2011.
32. Lancefield RC. A Serological Differentiation of Human and Other Groups of Hemolytic Streptococci. *J Exp Med.* 1 avr 1933;57(4):571-95.
33. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2016 [cité 7 juin 2016]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/>
34. Poyart C, Dramsi S, Trieu-Cuot P. Pourquoi le streptocoque du groupe A est-il un pathogène strictement humain? Une première réponse apportée par un modèle de souris humanisées. *MS Médecine Sci.* 2005;21(2):129–130.
35. Steer DAC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive Group A *Streptococcal* Disease. *Drugs.* 6 janv 2012;72(9):1213-27.
36. Marshall HS, Richmond P, Nissen M, Lambert S, Booy R, Reynolds G, et coll. Group A *Streptococcal* Carriage and Seroepidemiology in Children up to 10 Years of Age in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* août 2015;34(8):831-8.
37. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of beta-haemolytic *streptococci* in throat specimens from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care.* sept 1997;15(3):149-55.
38. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A *streptococci* among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics.* nov 2004;114(5):1212-9.
39. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et coll. Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev.* avr 2014;27(2):264-301.
40. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A *streptococcal* diseases. *Lancet Infect Dis.* nov 2005;5(11):685-94.
41. Schuchat A. Epidemiology of group B *streptococcal* disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):497–513.
42. Yagupsky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B *streptococcal* disease in infants: an eleven-year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J.* nov 1991;10(11):801-8.
43. Poyart C, Trieu-Cuot P. Physiopathologie des infections néonatales à *Streptococcus agalactiae*. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 3 mars 1999;2(1):27-31.
44. Farley MM, Strasbaugh LJ. Group B *streptococcal* disease in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):556–561.

45. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, Harrison LH, Reingold AL, Plikaytis BD, et coll. Risk Factors for Group B *Streptococcal* Disease in Adults. *Ann Intern Med.* 15 sept 1995;123(6):415-20.
46. Rotta J, Tikhomirov E. Les maladies à streptocoques dans le monde : situation actuelle et perspectives. *Bull World Health Organ.* 1988;66(1):15.
47. Turner JC, Fox A, Fox K, Addy C, Garrison CZ, Herron B, et coll. Role of group C beta-hemolytic streptococci in pharyngitis: epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C *streptococci*. *J Clin Microbiol.* 1 avr 1993;31(4):808-11.
48. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, et coll. First Molecular Characterization of Group B *Streptococci* with Reduced Penicillin Susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 8 janv 2008;52(8):2890-7.
49. Chu YW, Tse C, Tsang GK-L, So DK-S, Fung JT-L, Lo JY-C. Invasive group B *Streptococcus* isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2007;60(6):1407-9.
50. Ogawa T, Terao Y, Sakata H, Okuni H, Ninomiya K, Ikebe K, et coll. Epidemiological characterization of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with multiple onsets of pharyngitis: Specific features of repetitive streptococcal strains. *FEMS Microbiol Lett.* mai 2011;318(2):143-51.
51. Suzuki T, Kimura K, Suzuki H, Banno H, Jin W, Wachino J, et coll. Have group A *streptococci* with reduced penicillin susceptibility emerged? *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2015;70(4):1258-9.
52. Plainvert C, Poyart C. Rapport d'activité du CNR streptocoque 2014. CNR des Streptocoques; 2015.
53. Gaillat J. Epidémiologie des infections systémiques à *Streptococcus pneumoniae*. In: La Presse médicale [Internet]. Masson; 1998 [cité 30 juin 2016]. p. 9-16. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2427739>
54. Brisou P, Chamouilli J-M, Gaillard T, Muzellec Y. Infections à pneumocoque. *EMC-Pédiatrie.* 2004;1(4):410–431.
55. Varon E, Gutmann L. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques. *Médecine Hygiène.* 2004;623–628.
56. Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hyg (Lond).* 1928;27(2):113–159.
57. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Rapport d'activité 2014 du CNRP [Internet]. 2014 [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2014.pdf>
58. Roskov Y., Abucay L., Orrell T., Nicolson D., Flann C., Bailly N., Kirk P., Bourgoïn T., DeWalt R.E., Decock W., De Wever A., eds. (2016). *Species 2000 & ITIS Catalogue of Life*, 31st October 2016. Digital resource at [www.catalogueoflife.org/col](http://www.catalogueoflife.org/col). *Species 2000*: Naturalis, Leiden, the Netherlands. ISSN 2405-8858.

59. Zhou G, Mo W-J, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, et coll. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci.* 2001;114(22):4095–4103.
60. Dodson KW, Jacob-Dubuisson F, Striker RT, Hultgren SJ. Outer-membrane PapC molecular usher discriminately recognizes periplasmic chaperone-pilus subunit complexes. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(8):3670–3674.
61. Levy C, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Floret D, Gendrel D, et coll. Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant en France : résultats de 7 années d'étude. *Arch Pédiatrie.* décembre 2008;15, Supplément 3:S99-104.
62. Bingen E. Physiopathologie et diagnostic bactériologique des méningites néonatales à *Escherichia coli*. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 3 mars 1999;2(1):19-25.
63. InVS, OINVS. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2006 [Internet]. 2007 [cité 10 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/enp2006\\_resultats\\_preliminaires/enp\\_2006\\_resultats\\_preliminaires.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/enp2006_resultats_preliminaires/enp_2006_resultats_preliminaires.pdf)
64. Thiolet J, Vaux S, Lamy M, Gautier A, Barret A, Léon L, et coll. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. InVS; 2012.
65. Bonnet R, Bru JP, Caron F, Cattoën C, Cattoir V, Chardon V et coll. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie 2016. Version 1.0. Paris: Société Française de Microbiologie. 2016 février.
66. Aرسالane L, Kamouni Y, Yahyaoui H, Bennouar N, Berraha M, Zouhair S, et coll. Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes et conséquences thérapeutiques. *Prog En Urol.* 2014;24(16):1058–1062.
67. Ambler RP. The Structure of  $\beta$ -Lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 mai 1980;289(1036):321-31.
68. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2005;55(6):1050-1.
69. Dallenne C, Favier C, Pasteur B-R. Quick method for detecting enzymes and micro-organisms [Internet]. 2011 [cité 14 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.google.com/patents/WO2011107703A1?cl=en>
70. Cattoir V, Bicêtre F. Les nouvelles Béta-Lactamases a Spectre Etendu (BLSE). *Pathol Infect En Réanimation.* 2008;204–209.
71. Elhani D. Les Béta-lactamases à spectre étendu : le défi s'accroît. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 mars 2012;70(2):117-40.
72. Bradford PA. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev.* oct 2001;14(4):933-51.

73. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* août 1985;28(2):302-7.
74. Rossolini GM, D'andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(s1):33–41.
75. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et coll. Influx of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase—Producing *Enterobacteriaceae* into the Hospital. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2006;42(7):925-34.
76. Nordmann P, Carrer A. Infections résistantes à Cocci Gram positif et leurs traitements Infections résistantes à Gram négatif et leurs traitements 25es Journées annuelles du GPIP. Les carbapénèmases des entérobactéries. *Arch Pédiatrie.* 1 sept 2010;17:S154-62.
77. InVS, ONERBA. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques 2002-2014 [Internet]. 2014 [cité 14 nov 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France>
78. Falkinham JO, Hilborn ED, Arduino MJ, Pruden A, Edwards MA. Epidemiology and Ecology of Opportunistic Premise Plumbing Pathogens: *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Health Perspect* [Internet]. 20 mars 2015 [cité 9 juin 2016]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/1408692>
79. Cholley P, Thouverez M, Floret N, Bertrand X, Talon D. The role of water fittings in intensive care rooms as reservoirs for the colonization of patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* août 2008;34(8):1428-33.
80. Nordmann P. Mécanismes de résistance aux bêtalactamines de *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Fr Anesth Réanimation.* juin 2003;22(6):527-30.
81. Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R, Fourticq-Esqueöute A. Surveillance de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques en France et distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines : étude GERPB 1999. *Pathol Biol.* 1 janv 2001;49(7):534-9.
82. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials: a 2004 French multicentre hospital study. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2007;59(5):1021-4.
83. Hocquet D, Plésiat P, Dehecq B, Mariotte P, Talon D, Bertrand X, et coll. Nationwide Investigation of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases, Metallo- $\beta$ -Lactamases, and Extended-Spectrum Oxacillinases Produced by Ceftazidime-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 août 2010;54(8):3512-5.
84. Nguyen Van JC, Gutmann L. [Resistance to antibiotics caused by decrease of the permeability in gram-negative bacteria]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 19 mars 1994;23(11):522, 527-31.

85. Aubier M, Fournier M, Pariente R. Pneumologie. Paris : Flammarion médecine-sciences; 1998.
86. Thomas W, McCreynolds J, Mock C, Bailey D. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis. The Lancet. 1974;303(7852):313.
87. Thornsberry C, Kirven LA. Antimicrobial Susceptibility of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother. nov 1974;6(5):620-4.
88. Ministère de la Santé. Calendrier vaccinal 2016 [Internet]. 2016 [cité 24 juill 2016]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf)
89. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide Vaccinations 2012 [Internet]. 2012 [cité 24 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012\\_Vaccination\\_contre\\_les\\_infections\\_invasives\\_Haemophilus\\_influenzae\\_de\\_type\\_b.pdf](http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_les_infections_invasives_Haemophilus_influenzae_de_type_b.pdf)
90. Dabernat H, Delmas C. *Haemophilus influenzae*, le sérotype b et les autres. Médecine Mal Infect. 1 mars 1995;25(3):500-3.
91. Gaillot O. Rapport d'activités du C.N.R. *Haemophilus influenzae* [Internet]. 2013 [cité 24 juill 2016]. Disponible sur: [http://biologiepathologie.chru-lille.fr/organisation-fbp/Rapport\\_CNR\\_Hi\\_2013\\_web.pdf](http://biologiepathologie.chru-lille.fr/organisation-fbp/Rapport_CNR_Hi_2013_web.pdf)
92. Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, Kuroda N, Nakayama Y, Ishibashi Y, et coll. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. Bioorg Med Chem. 2003;11(11):2427–2437.
93. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 1 mai 2011;52(9):1156-63.
94. Riccobene T. A Single- and Multiple-Dose Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Ceftaroline (CPT) Administered by Intramuscular (IM) Injection to Healthy Subjects. In Idsa; 2008 [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: <https://idsa.confex.com/idsa/2008/webprogram/Paper25989.html>
95. Justo JA, Mayer SM, Pai MP, Soriano MM, Danziger LH, Novak RM, et coll. Pharmacokinetics of Ceftaroline in Normal Body Weight and Obese (Classes I, II, and III) Healthy Adult Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 20 avr 2015;59(7):3956-65.
96. Van Wart SA, Forrest A, Khariton T, Rubino CM, Bhavnani SM, Reynolds DK, et coll. Population pharmacokinetics of ceftaroline in patients with acute bacterial skin and skin structure infections or community-acquired bacterial pneumonia. J Clin Pharmacol. 1 nov 2013;53(11):1155-67.
97. Zhanel DGG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, Rubinstein E, et coll. Ceftaroline. Drugs. 17 sept 2012;69(7):809-31.
98. Andes D, Craig WA. Pharmacodynamics of a New Cephalosporin, PPI-0903 (TAK-599), Active against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Murine Thigh

and Lung Infection Models: Identification of an In Vivo Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 avr 2006;50(4):1376-83.

99. Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other  $\beta$ -lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):1670–1677.
100. Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Summary of Ceftaroline Activity against Pathogens in the United States, 2010: Report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2012;56(6):2933-40.
101. Yanik K, Guluzade E, Bilgin K, Karadag A, Eroglu C, Birinci A, et coll. Ceftaroline activity on certain respiratory tract and wound infection agents at the minimum inhibitory concentration level. *J Infect Dev Ctries.* 29 oct 2015;9(10):1086-90.
102. Hoban D, Biedenbach D, Sahm D, Reiszner E, Iaconis J. Activity of ceftaroline and comparators against pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Latin America – results of AWARE surveillance 2012. *Braz J Infect Dis.* nov 2015;19(6):596-603.
103. Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, Jones RN. Antimicrobial Activity and Spectrum of PPI-0903M (T-91825), a Novel Cephalosporin, Tested against a Worldwide Collection of Clinical Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 août 2005;49(8):3501-12.
104. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM. In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2007;60(2):300-11.
105. Henry X, Verlaine O, Amoroso A, Coyette J, Frère J-M, Joris B. Activity of Ceftaroline against *Enterococcus faecium* PBP5. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2013;57(12):6358-60.
106. Vidailiac C, Leonard SN, Sader HS, Jones RN, Rybak MJ. In Vitro Activity of Ceftaroline Alone and in Combination against Clinical Isolates of Resistant Gram-Negative Pathogens, Including  $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2009;53(6):2360-6.
107. Karlowsky JA, Adam HJ, DeCorby MR, Lagacé-Wiens PRS, Hoban DJ, Zhanel GG. In Vitro Activity of Ceftaroline against Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens Isolated from Patients in Canadian Hospitals in 2009 $\nabla$ . *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2011;55(6):2837-46.
108. Critchley IA, Eckburg PB, Jandourek A, Biek D, Friedland HD, Thye DA. Review of ceftaroline fosamil microbiology: integrated FOCUS studies. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2011;66(suppl 3):iii45-iii51.
109. Frampton JE. Ceftaroline Fosamil: A Review of its Use in the Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Community-Acquired Pneumonia. *Drugs.* 26 juin 2013;73(10):1067-94.

110. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA. In Vitro Activity of Ceftaroline against a Broad Spectrum of Recent Clinical Anaerobic Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 2011;55(1):421-5.
111. Croisier-Bertin D, Piroth L, Charles P-E, Larribeau A, Biek D, Ge Y, et coll. Ceftaroline versus Ceftriaxone in a Highly Penicillin-Resistant *Pneumococcal* Pneumonia Rabbit Model Using Simulated Human Dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 2011;55(7):3557-63.
112. Croisier-Bertin D, Hayez D, Silva SD, Labrousse D, Biek D, Badiou C, et coll. In Vivo Efficacy of Ceftaroline Fosamil in a Methicillin-Resistant Pvl-Producing *Staphylococcus Aureus* Rabbit Pneumonia Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 6 janv 2014;AAC.01707-13.
113. Jacqueline C, Tattevin P. Ceftaroline, nouvelle céphalosporine active sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : données expérimentales et cliniques, perspectives thérapeutiques. *J Anti-Infect.* mars 2012;14(1):3-10.
114. Jacqueline C, Caillon J, Mabecque VL, Miègeville A-F, Hamel A, Bugnon D, et coll. In Vivo Efficacy of Ceftaroline (PPI-0903), a New Broad-Spectrum Cephalosporin, Compared with Linezolid and Vancomycin against Methicillin-Resistant and Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* in a Rabbit Endocarditis Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2007;51(9):3397-400.
115. Jacqueline C, Amador G, Batard E, Mabecque VL, Miègeville A-F, Biek D, et coll. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2011;66(4):863-6.
116. Jacqueline C, Amador G, Caillon J, Mabecque VL, Batard E, Miègeville A-F, et coll. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2010;65(8):1749-52.
117. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et coll. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2010;51(6):641-50.
118. File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et coll. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2010;51(12):1395-405.
119. Commission de la Transparence : Avis du 9 Janvier 2013 concernant le Zinforo. HAS; 2013.
120. Vidailiac C. In Vitro Activity of Ceftaroline (CPT) in Combination Against Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) Producing Gram-Negative (GN) Bacteria. In *Idsa*; 2008 [cité 7 août 2016]. Disponible sur: <https://idsa.confex.com/idsa/2008/webprogram/Paper26086.html>

121. Panagiotidis G, Bäckström T, Asker-Hagelberg C, Jandourek A, Weintraub A, Nord CE. Effect of Ceftaroline on Normal Human Intestinal Microflora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 mai 2010;54(5):1811-4.
122. Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Goldstein EJ. Activity of Ceftaroline against Aerobic Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens: Effect of Test Method Variability. *ISRN Microbiol [Internet].* 2011 [cité 7 août 2016];2011. Disponible sur: <http://downloads.hindawi.com/journals/isrn.microbiology/2011/787290.pdf>
123. Jones RN, Fritsche TR, Ge Y, Kaniga K, Sader HS. Evaluation of PPI-0903M (T91825), a novel cephalosporin: bactericidal activity, effects of modifying in vitro testing parameters and optimization of disc diffusion tests. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2005;56(6):1047-52.
124. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Man A, Nashed N, et coll. Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of a Novel Broad-Spectrum Cephalosporin (BAL5788) in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2004;48(7):2570-5.
125. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MGP, Then RL. In Vitro and In Vivo Properties of Ro 63-9141, a Novel Broad-Spectrum Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2001;45(3):825-36.
126. Murthy B, Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(1):21-33.
127. Torres A, Mouton JW, Pea F. Pharmacokinetics and Dosing of Ceftobiprole Medocaril for the Treatment of Hospital- and Community-Acquired Pneumonia in Different Patient Populations. *Clin Pharmacokinet.* 7 juin 2016;1-14.
128. Anderson SD, Gums JG. Ceftobiprole: An Extended-Spectrum Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 1 juin 2008;42(6):806-16.
129. Craig WA, Andes DR. In Vivo Pharmacodynamics of Ceftobiprole against Multiple Bacterial Pathogens in Murine Thigh and Lung Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 oct 2008;52(10):3492-6.
130. Davies TA, Page MGP, Shang W, Andrew T, Kania M, Bush K. Binding of Ceftobiprole and Comparators to the Penicillin-Binding Proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 2007;51(7):2621-4.
131. Noel GJ. Clinical profile of ceftobiprole, a novel  $\beta$ -lactam antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:25–29.
132. Davies TA, Shang W, Bush K. Activities of Ceftobiprole and Other  $\beta$ -Lactams against *Streptococcus pneumoniae* Clinical Isolates from the United States with Defined Substitutions in Penicillin-Binding Proteins PBP 1a, PBP 2b, and PBP 2x. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 2006;50(7):2530-2.

133. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftobiprole Activity against over 60,000 Clinical Bacterial Pathogens from Europe, Turkey and Israel (2005 to 2010). *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;AAC-02465.
134. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MGP, Then RL. In Vitro and In Vivo Properties of Ro 63-9141, a Novel Broad-Spectrum Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 mars 2001;45(3):825-36.
135. Jones ME. In-vitro profile of a new  $\beta$ -lactam, ceftobiprole, with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* juin 2007;13:17-24.
136. Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, Biedenbach DJ. In vitro evaluation of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant *staphylococci*. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2002;50(6):915-32.
137. Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Time-Kill and Synergism Studies of Ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, Including  $\beta$ -Lactamase-Producing and Vancomycin-Resistant Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2007;51(6):2043-7.
138. Pillar CM, Aranza MK, Shah D, Sahm DF. In vitro activity profile of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin, against recent Gram-positive and Gram-negative isolates of European origin. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2008;61(3):595-602.
139. Queenan AM, Shang W, Kania M, Page MGP, Bush K. Interactions of Ceftobiprole with  $\beta$ -Lactamases from Molecular Classes A to D. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2007;51(9):3089-95.
140. Tattevin P. Ceftobiprole: la première  $\beta$ -lactamine active contre les SARM? *Lett Pharmacol.* 2011;25(1):22-25.
141. Chambers HF. Ceftobiprole: in-vivo profile of a bactericidal cephalosporin. *Clin Microbiol Infect.* 1 avr 2006;12:17-22.
142. Chambers HF. Evaluation of ceftobiprole in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2005;49(3):884-8.
143. Nicholson SC, Welte T, File TM, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et coll. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents.* 1 mars 2012;39(3):240-6.
144. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et coll. A Phase 3 Randomized Double-blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime plus Linezolid for the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 9 avr 2014;ciu219.
145. Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a Double-Blind, Randomized Trial of Ceftobiprole Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-Positive Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 2008;52(1):37-44.

146. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Ceftobiprole Medocaril with Vancomycin plus Ceftazidime for the Treatment of Patients with Complicated Skin and Skin-Structure Infections. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2008;46(5):647-55.
147. Commission de la Transparence : Avis 28 mai 2014 concernant le Mabelio. HAS; 2014.
148. Kresken M, Körber-Irrgang B, Läufer J, Decker-Burgard S, Davies T. In vitro activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of a synergistic effect using time–kill methodology. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2011;38(1):70-5.
149. Bäckström T, Panagiotidis G, Beck O, Asker-Hagelberg C, Rashid M-U, Weintraub A, et coll. Effect of ceftobiprole on the normal human intestinal microflora. *Int J Antimicrob Agents*. déc 2010;36(6):537-41.
150. Nerandzic MM, Donskey CJ. Effect of Ceftobiprole Treatment on Growth of and Toxin Production by *Clostridium difficile* in Cecal Contents of Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mai 2011;55(5):2174-7.
151. Lee D-G, Murakami Y, Andes DR, Craig WA. Inoculum Effects of Ceftobiprole, Daptomycin, Linezolid, and Vancomycin with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* at Inocula of 10<sup>5</sup> and 10<sup>7</sup> CFU Injected into Opposite Thighs of Neutropenic Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mars 2013;57(3):1434-41.
152. Patel SN, Pillai DR, Pong-Porter S, McGeer A, Green K, Low DE. In vitro activity of ceftaroline, ceftobiprole and cethromycin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from across Canada between 2003 and 2008. *J Antimicrob Chemother*. 1 sept 2009;64(3):659-60.
153. Chan LC, Basuino L, Diep B, Hamilton S, Chatterjee SS, Chambers HF. Ceftobiprole- and ceftaroline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2015;59(5):2960-3.
154. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, Grunderbeeck NV, Revest M, Dupont M, et coll. Salvage treatment of methicillin-resistant *staphylococcal* endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother*. 28 mars 2014;dku085.
155. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother*. mai 2012;67(5):1267-70.
156. Jongsma K, Joson J, Heidari A. Ceftaroline in the treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and osteomyelitis: case report. *J Antimicrob Chemother*. 22 janv 2013;dk009.

## Annexes

### Etude « Ceftobiprole - Ceftaroline »

**Période d'étude : A compter 01 novembre 2015**

**Fiche de recueil 2 : Souches bactériennes (remplir une fiche par souche)**

**Centre :**

**Numéro de dossier :**

Numéro interne au laboratoire :

Numéro de fiche (à incrémenter au fil des isolements) :

**Patient :** Diagnostic infection (si connu) :

**Espèce bactérienne (Conserver les souches résistantes pour envoi au centre coordonateur)**

**O Cocci Gram (+)**

O Espèce :

O Si staphylocoque : sensibilité à l'oxacilline.

O Si streptocoque : sensibilité à la pénicilline :

**O Bacille Gram (-)**

O Espèce :

O Si entérobactérie : sensibilité au céfotaxime :

Si céfotaxime I/R : BLSE ou Case HN? :

O Si *P. aeruginosa* : sensibilité à ceftazidime :

**Service d'hospitalisation**

O Médecine      O Chirurgie      O USI      O SSR-SLD      O Autre (préciser) :

**Site où la bactérie a été isolée**

O Hémoculture      O Prélèvement broncho-pulmonaire      O Biopsie tissulaire

O Liquide de ponction (préciser) :

O Autre prélèvement (préciser) :

**Date du prélèvement :** (j/m/a)

**Hospitalisation :**

Date d'entrée du patient à l'hôpital :

Date d'entrée dans le service :

**Sensibilité aux antibiotiques (CMI mg/L) :**

O Ceftobiprole :

O Ceftaroline :

**Figure 45 : fiche standard de recueil des données.**

Tableau 35 : répartition des espèces en fonction du type de prélèvements.

	Broncho- pulmonaires n=194 (48,4 %)	Pus n=95 (23,7 %)	Biopsies n=36 (9,0 %)	Hémocultures n=61 (15,2 %)	Liquides de ponction n=8 (2,0 %)	Matériels n=4 (1,0 %)	Inconnu/ manquant/ non renseigné n=3 (0,8 %)	Total n=401 (100,0 %)
<i>S. aureus</i>	41 (21,1 %)	44 (46,3 %)	13 (36,1 %)	16 (26,2 %)	3 (37,5 %)	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)	118 (29,4 %)
Entérocoques	1 (0,5 %)	12 (12,6 %)	7 (19,4 %)	4 (6,6 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	25 (6,2 %)
Streptocoques $\beta$ hémolytiques	2 (1,0 %)	14 (14,7 %)	5 (13,9 %)	5 (8,2 %)	3 (37,5 %)	1 (25,0 %)	1 (33,3 %)	31 (7,7 %)
<i>S. pneumoniae</i>	26 (13,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	11 (18,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (20,0 %)
Entérobactéries	55 (28,4 %)	16 (16,8 %)	9 (25,0 %)	21 (34,4 %)	1 (12,5 %)	1 (25,0 %)	2 (66,7 %)	105 (26,2 %)
<i>P. aeruginosa</i>	32 (16,5 %)	7 (7,4 %)	2 (5,6 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)	43 (10,7 %)
<i>H. influenzae</i>	37 (19,1 %)	2 (2,1 %)	0 (0,0 %)	3 (4,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	42 (10,5 %)

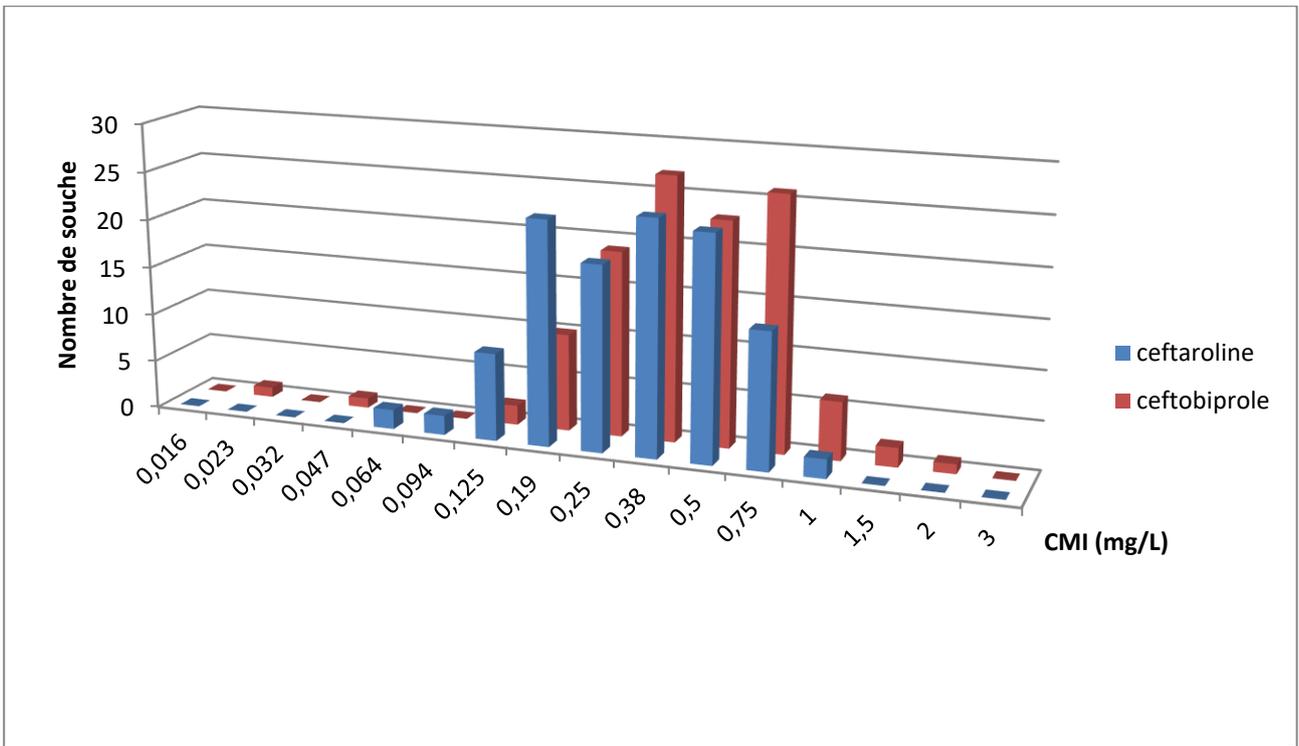


Figure 46 : distribution des CMI de *S. aureus*

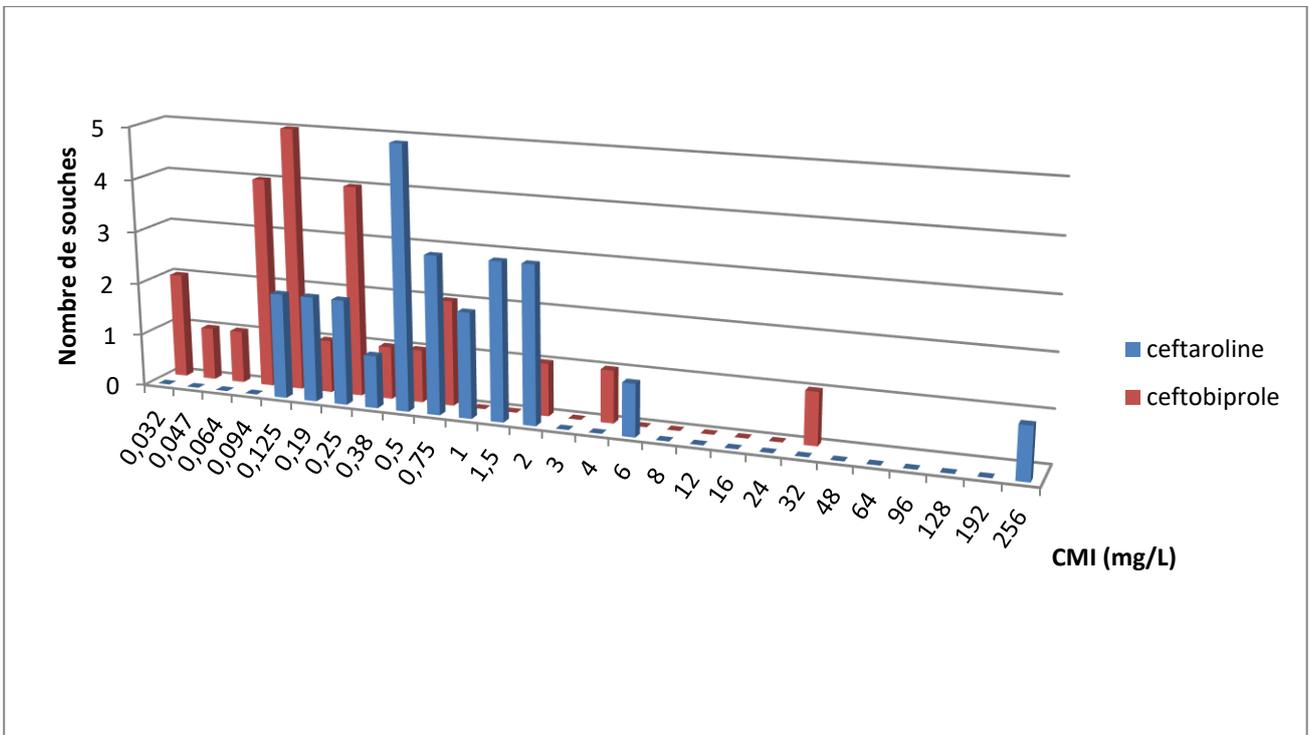


Figure 47 : distribution des CMI des entérocoques.

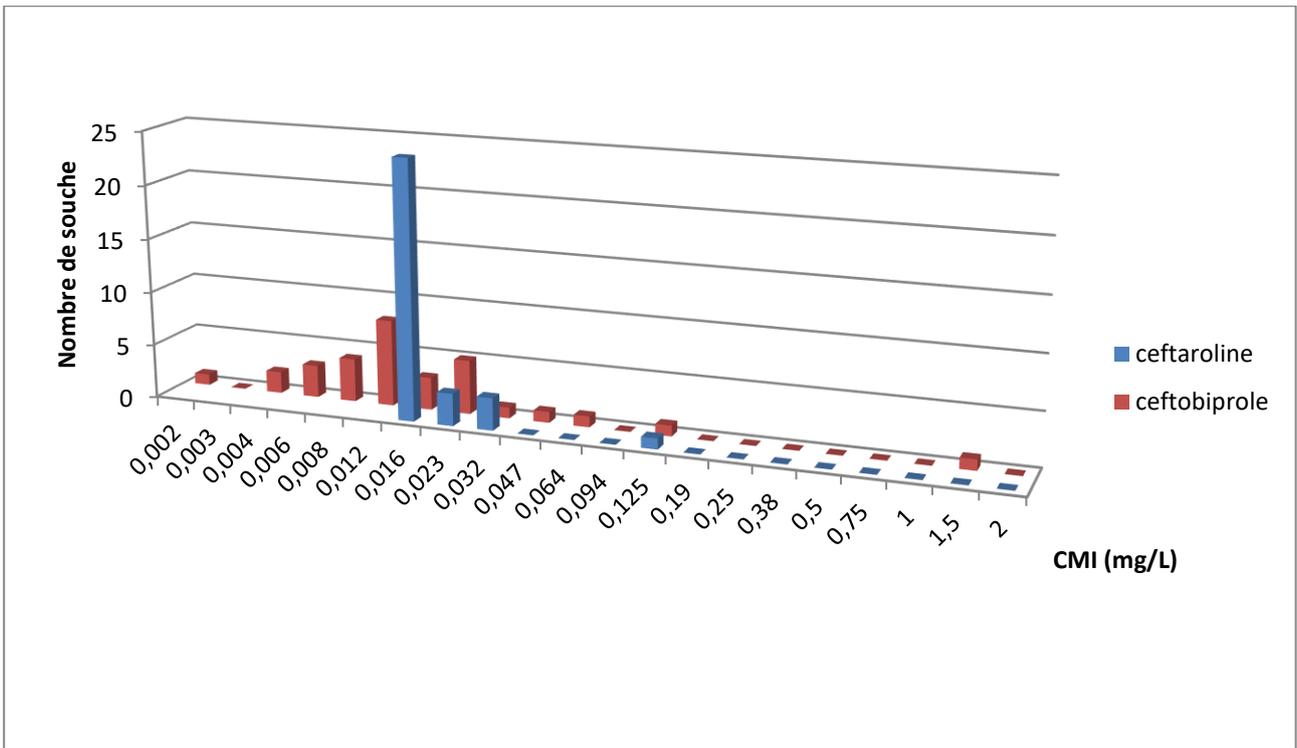


Figure 48 : distribution des CMI des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques.

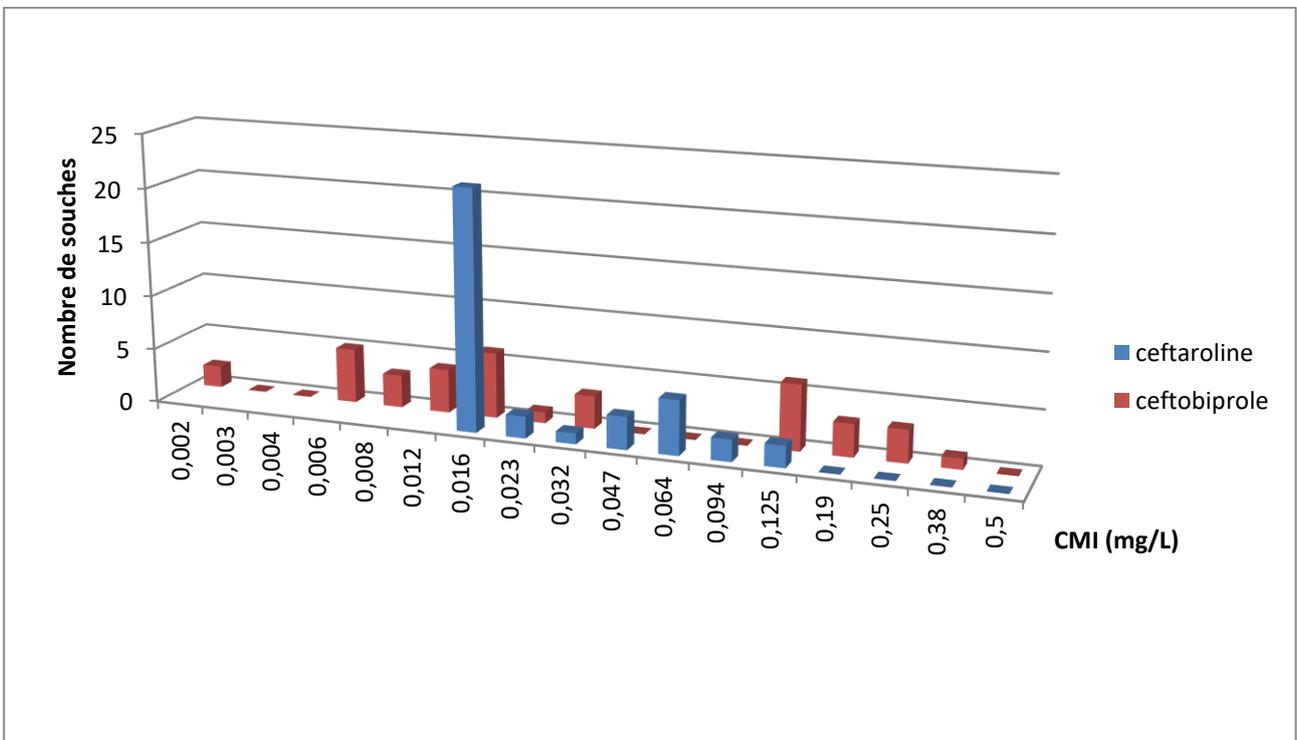


Figure 49 : distribution de *S. pneumoniae*.

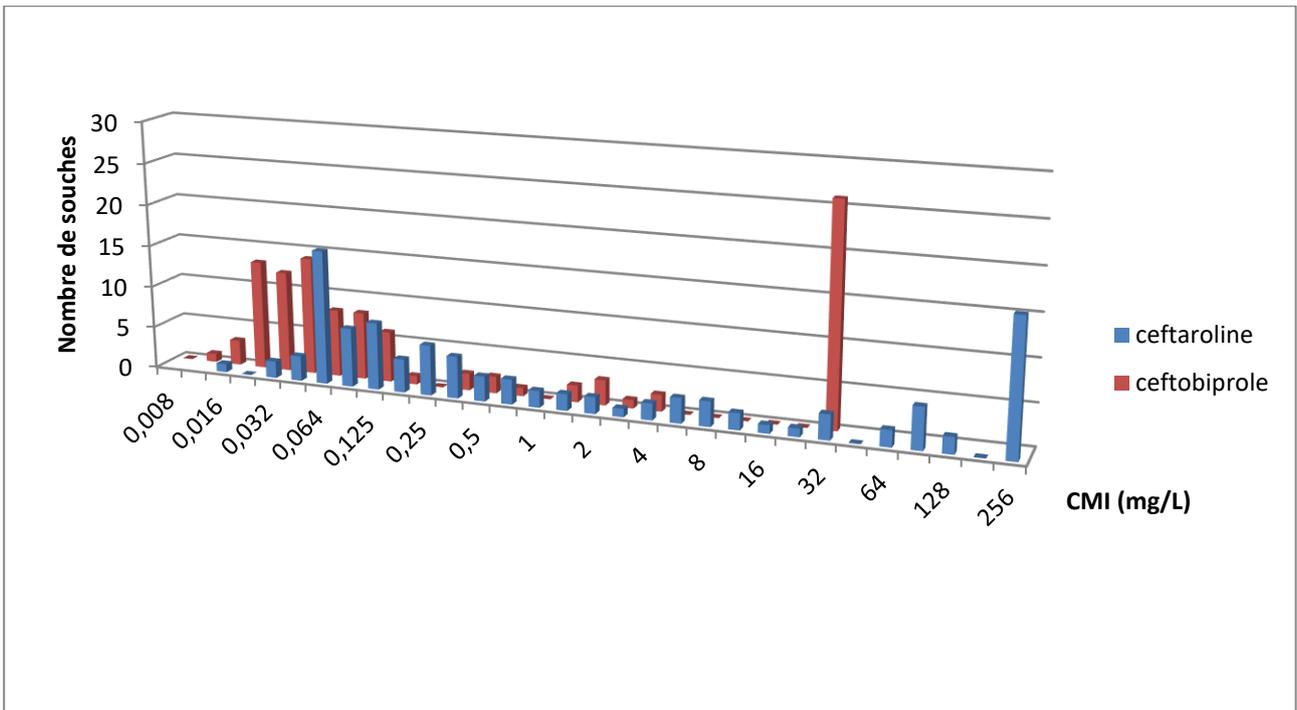


Figure 50 : distribution des CMI des entérobactéries.

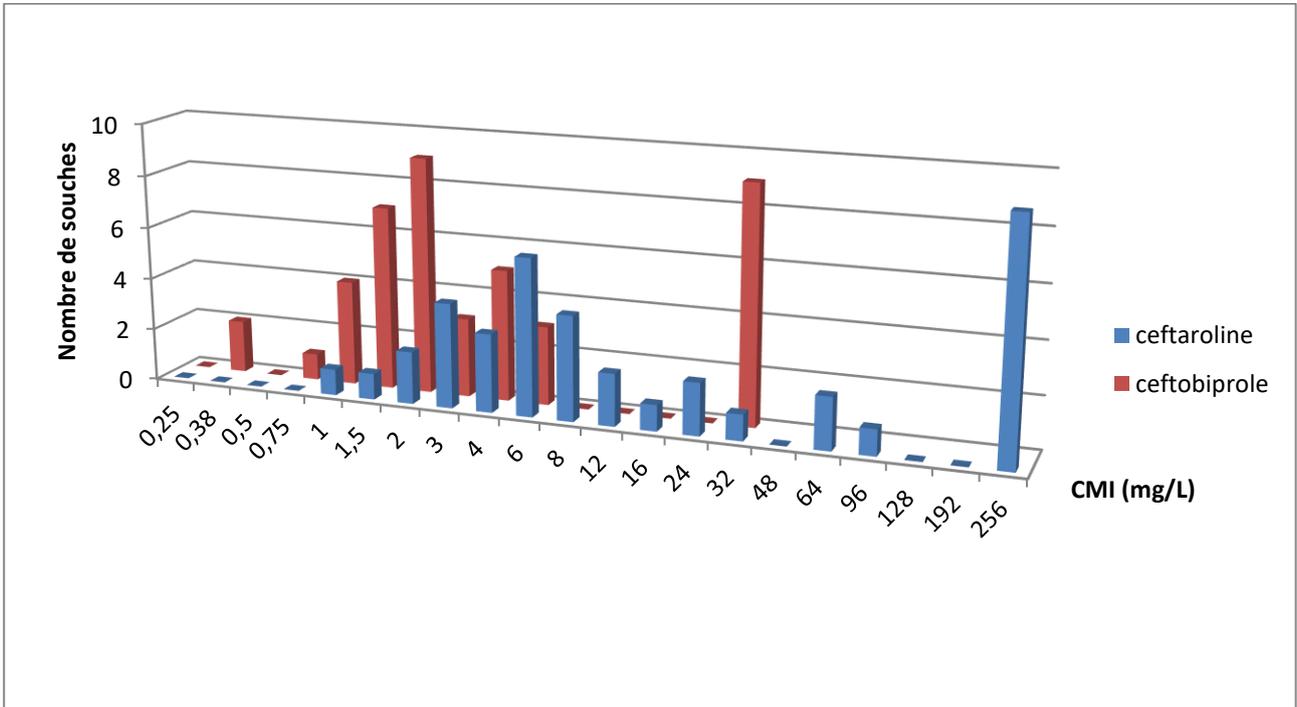


Figure 51 : distribution des CMI de *P. aeruginosa*.

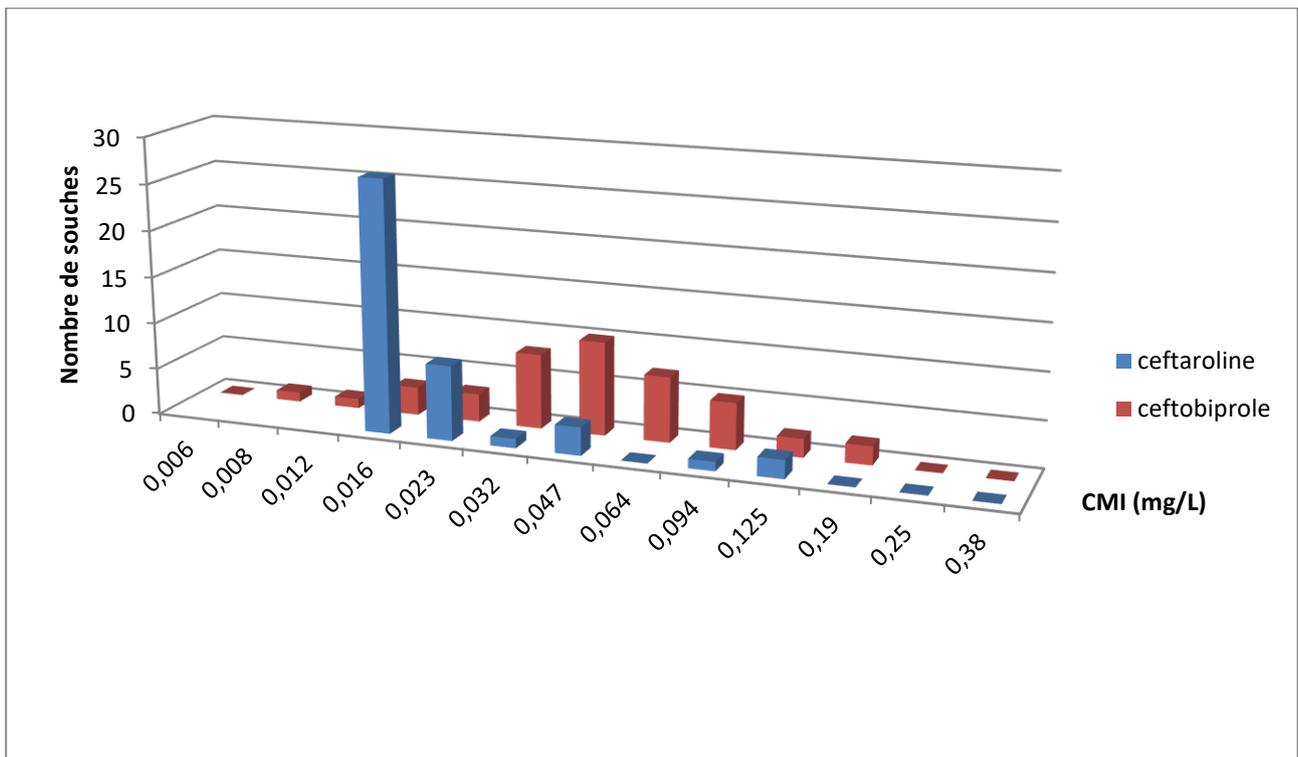


Figure 52 : distribution des CMI d'*H. influenzae*.

**AUTEUR : Nom :** Dechambre

**Prénom :** Etienne

**Date de Soutenance :** lundi 5 décembre 2016

**Titre de la Thèse :**

Comparaison de l'activité antibactérienne *in vitro* de la ceftaroline et du ceftobiprole

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement :** Biologie médicale, bactériologie

**DES :** Biologie médicale, 2012

**Mots-clés :** ceftaroline, ceftobiprole, comparaison, activité, *in vitro*, sensibilité, résistance, Nord-Pas-de-Calais, Gram positif, Gram négatif, effet inoculum

**Résumé :** La ceftaroline et le ceftobiprole sont deux céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération qui ont obtenu leur AMM respectivement en janvier 2013 et mai 2014. La ceftaroline est indiquée dans les pneumopathies communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM). Le ceftobiprole est indiqué dans les pneumopathies communautaires et les pneumopathies nosocomiales non acquises sous ventilation mécanique. Leur large spectre inclut le SARM. L'objectif de cette étude prospective et multicentrique était de comparer leur activité *in vitro*, sur les espèces responsables de ces infections. Nous avons donc inclus des souches cliniques appartenant aux espèces *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, des entérobactéries, *P. aeruginosa* et *Haemophilus* spp, via le Réseau des Microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais. Nous avons mesuré des CMI grâce à des epsilomètres (bandelettes) en diffusion. Certaines souches des espèces *S. aureus*, *P. aeruginosa* et des entérobactéries ont été reprises pour étudier l'effet inoculum. Nous avons mesuré des CMI à faible et à fort inoculum, respectivement  $10^7$  et  $10^9$  UFC/mL. Nous avons ensuite calculé le ratio des CMI des inoculums fort/faible. Au total nous avons inclus 401 souches. Pour les cocci à Gram positif nous avons obtenu des taux de sensibilité de 100 % pour la ceftaroline et de 100 % pour le ceftobiprole. Pour les bacilles à Gram négatif les taux de sensibilité étaient 61,2 % pour la ceftaroline et de 73,5 % pour le ceftobiprole ( $p < 0,001$ ). Cette différence était due à une meilleure activité du ceftobiprole sur les entérobactéries productrices d'une céphalosporinase de haut niveau ( $p = 0,005$ ). L'effet inoculum était nul chez *S. aureus*, variable d'une souche à une autre chez les entérobactéries et important chez *P. aeruginosa*

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Boulaem SENDID

Madame le Professeur Anne DECOSTER

Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

**Directeur :** Monsieur le Docteur Christian CATTOËN