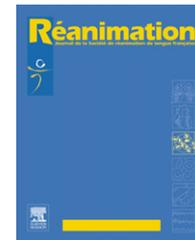




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Le point sur les carbapénèmes Comparative review of carbapenems

M. Wolff^{a,*}, M.-L. Joly-Guillou^b, O. Pajot^c

^a Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat–Claude Bernard, AP–HP, université Paris-7, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

^b Laboratoire de microbiologie, centre hospitalier régional universitaire, 4, rue Larrey, 49033 Angers cedex 01, France

^c Service de réanimation polyvalente, hôpital Victor-Dupouy, 69, rue du Lt-Colonel-Prudhon, 95107 Argenteuil cedex, France

Disponible sur Internet le 13 mars 2008

MOTS CLÉS

Carbapénèmes ;
Imipénème ;
Doripénème ;
Méropénème ;
Ertapénème ;
Infections sévères ;
Pharmacodynamie

KEYWORDS

Carbapenems;
Imipenem;
Doripenem;
Meropenem;
Ertapenem serious
infections;
Pharmacodynamics

Résumé Les carbapénèmes sont des β -lactamines possédant un très large spectre anti-bactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des β -lactamases. Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères. Trois molécules sont commercialisées : l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème. Le doripénème est en phase finale de développement. Leur spectre in vitro couvre la plupart des bactéries y compris les anaérobies, les exceptions notables étant les staphylocoques résistants à la méticilline, *S. maltophilia*, *E. faecium* et pour l'ertapénème *P. aeruginosa*. Comme toutes les β -lactamines, les carbapénèmes exercent un effet bactéricide temps-dépendant. Le paramètre le plus prédictif de l'efficacité est un temps supérieur au CMI d'au moins 40%. Les infections nosocomiales sont les principales indications de ces molécules. La principale menace pour le futur est l'émergence, récemment constatée, d'entérobactéries productrices de carbapénémases.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publish by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Summary The carbapenems are a potent class of broad-spectrum antibiotics, and their stability against hydrolysis by most β -lactamases make them major weapons in the treatment of severe nosocomial infections, especially for initial empirical therapy. Three parenteral molecules are currently marketed: imipenem, meropenem and ertapenem. Doripenem will be soon available. Their spectrum of activity covers the majority of Gram-positive and Gram-negative pathogens, including anaerobes but some bacterial species such as methicillin-resistant *S. aureus*, *S. maltophilia* and *E. faecium* are resistant. Ertapenem is not active against *P. aeruginosa*. Carbapenems exhibit a time-dependent bactericidal effect. The most critical pharmacodynamic parameter is the percentage of time drugs levels remain above the MIC, which should be above 40%. In ICU patients, the main current role for imipenem, meropenem and doripenem remains for use in nosocomial infections. The major threat is the emergence of carbapenemases amongst enterobacteriaceae.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publish by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

E-mail address: michel.wolff@bch.aphp.fr (M. Wolff).

Introduction

L'extraordinaire succès des carbapénèmes vient de leur très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des β -lactamases. Ces propriétés expliquent que ces molécules ont rapidement joué un rôle de premier plan dans le traitement initial, généralement probabiliste, des infections nosocomiales sévères en réanimation. L'augmentation ces dernières années de l'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de céphalosporinases déréprimées a sans nul doute contribué à cet essor.

C'est en 1976 que fut découverte la thiénamycine, produite par *Streptomyces cattleya*, un micro-organisme du sol dont les colonies rappellent une espèce d'orchidée du même nom. La molécule était instable, ce qui a conduit au développement au milieu des années 1980 d'un dérivé n-formimidoyl semisynthétique, l'imipénème. En raison d'une dégradation rapide in vivo par la dehydropeptidase (DHP-1) des tubules rénaux proximaux, l'imipénème doit être co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine qui prévient en outre la néphrotoxicité naturelle de l'antibiotique. Alors qu'en France, l'imipénème possède un quasi-monopole au sein de sa famille, le méropénème, apparu environ dix ans plus tard, est largement utilisé dans d'autres pays d'Europe et en Amérique du Nord. Le début des années 2000 a vu arriver l'ertapénème tandis que le doripénème est en phase finale de développement. L'objectif de cette revue est de rappeler les principales caractéristiques de ces molécules en soulignant leurs points communs et leurs différences et de mieux préciser leurs indications chez les patients de réanimation.

Structure chimique

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines (pénams) par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2–C3, égale-

ment présente sur les céphalosporines. Surtout, la stabilité des carbapénèmes aux β -lactamases est due à la transorientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et à la présence d'une chaîne hydroxyethyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines [1,2]. Des modifications de substituant en position 2 sont responsables d'un gain d'activité in vitro du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif (Fig. 1).

Activité in vitro

Le spectre antibactérien des carbapénèmes est pratiquement le même pour toutes les molécules à l'exception notable de l'ertapénème qui n'a qu'une activité marginale sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Malgré cette apparente «monotonie», il existe quelques différences d'activité intrinsèque sans que leur pertinence clinique ait été réellement évaluée. Les Tableaux 1 et 2 indiquent les concentrations minimales inhibitrices (CMI) le plus souvent retrouvées à partir d'études portant sur des milliers de souches [1–3].

Toutes les molécules sont actives in vitro sur les bactéries à Gram positif, sauf sur les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques, avec des CMI₉₀ généralement inférieurs à 0,5 mg/L. Seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*. Les entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes, y compris les souches BLSE ou celles du groupe III productrices de céphalosporinase à haut niveau. En général, les CMI d'imipénème vis-à-vis des entérobactéries sont plus élevées que celles des trois autres molécules. En revanche, l'imipénème, le doripénème et le méropénème ont une activité comparable sur *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Comme toutes les β -lactamines, à l'exception de l'association ticarcilline–acide clavulanique, les carbapénèmes n'échappent pas à l'hydrolyse induite par les metallo- β -lactamases de *Stenotrophomonas maltophilia*. Les quatre molécules sont très actives sur l'ensemble des

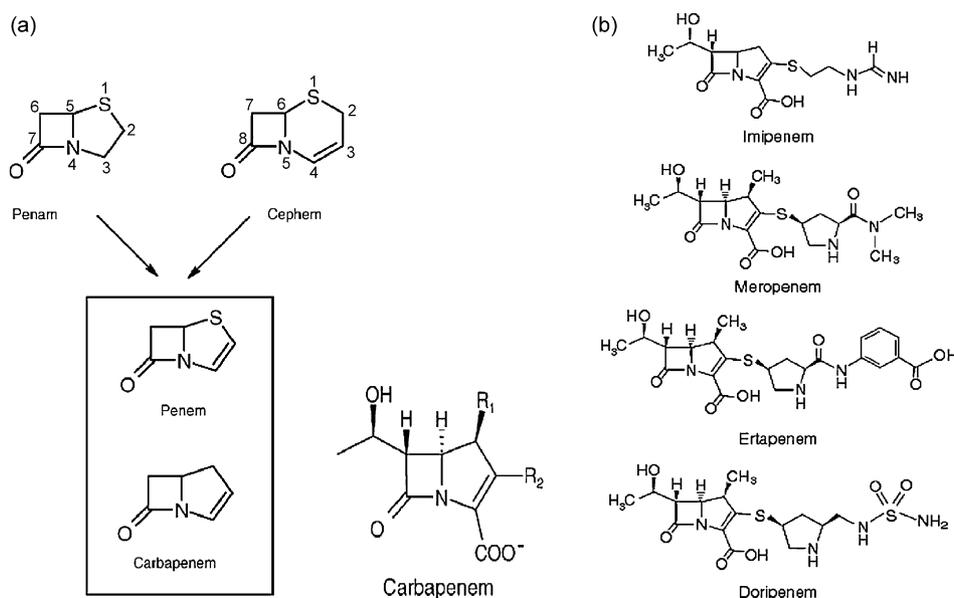


Fig. 1 (a) Structure générale des carbapénèmes. 1(b) : structures chimiques des carbapénèmes.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2612984>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2612984>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)