



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## BACTÉRIOLOGIE

# Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ?

*Focus: Temocillin, a carbapenem alternative to treat infections due to C3G resistant enterobacteriaceae?*

**J.-F. Soubirou**

EA 3964 « émergence de la résistance bactérienne in vivo », université Paris Diderot, UFR de médecine Paris Diderot, Paris 7, site Xavier-Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75877 Paris cedex 18, France

### MOTS CLÉS

Témocilline ;  
Carbapénèmes ;  
Bêtalactamase à spectre étendu ;  
Bêtalactamase AmpC ;  
Pharmacodynamie ;  
Pharmacocinétique

### KEYWORDS

Temocillin;  
Carbapenem;  
Extended spectrum beta-

**Résumé** La témocilline est un dérivé semi-synthétique 6- $\alpha$ -méthoxylé de la ticarcilline commercialisé en Belgique et au Royaume-Uni pour le traitement parentéral d'infections urinaires, respiratoires ou de bactériémies à germes sensibles. Cette modification structurale lui confère une stabilité à l'hydrolyse par la plupart des  $\beta$ -lactamases, y compris les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) et les céphalosporinases de type AmpC et réduit son spectre d'activité aux entérobactéries. Elle est également reconnue comme médicament orphelin pour le traitement d'infection respiratoire due au complexe *Burkholderia cepacia*. Les CMI<sub>90</sub> des entérobactéries s'échelonnent de 8 à 32 mg/L, entre les deux concentrations critiques définies par les sociétés savantes. Elles sont restées stables au cours des dernières années. L'apparition de mutants résistants sous traitement est rare. Sa demi-vie plasmatique prolongée autorise une administration biquotidienne. Son taux de liaison protéique est de 85 % et son excrétion est quasi exclusivement urinaire sous forme inchangée. La posologie optimale semble de 2 g/12 heures mais pourrait être augmentée au vue de l'absence d'effet secondaire majeur à des doses supérieures. Sa remarquable stabilité chimique devrait permettre une administration continue aux patients les plus graves. À l'heure de la diffusion communautaire des *Escherichia coli* BLSE et de l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases, des études rétrospectives indiquent que la témocilline pourrait constituer une thérapeutique ciblée épargnant les carbapénèmes.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Temocillin is the 6- $\alpha$ -methoxy derivative of ticarcillin. It is marketed in Belgium and in United Kingdom where it is indicated for the treatment of urinary tract infection, lower respiratory tract infection and bacteraemia caused by susceptible organisms. This structural modification confers the molecule remarkable beta-lactamase stability, including ESBL and AmpC cephalosporinase, and restrains its activity to Enterobacteriaceae. It is also recognized as

Adresse e-mail : [jeffsoubirou@yahoo.fr](mailto:jeffsoubirou@yahoo.fr).

lactamase;  
AmpC beta-lactamase;  
Pharmacodynamics;  
Pharmacokinetics

orphan drug for the treatment of *Burkholderia cepacia* complex respiratory infection. The MIC<sub>90</sub> for Enterobacteriaceae are between 8 to 32 mg/L, which corresponds to the clinical breakpoints defined by the national societies of microbiology. They have remained stable over the last few years. Selection of bacterial variants under treatment is rare. Its prolonged serum half-life allows a twice daily administration. Temocillin is 85 % protein bound and is mainly excreted unchanged in urine. The optimal dosage seems to be 2 g/12 hours but it may be increased regarding the lack of major adverse effect when higher doses are used. Its remarkable chemical stability should allow continuous administration to critically ill patients. By the time of the community diffusion of ESBL-producing *Escherichia coli* and of the emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, retrospective studies indicate that temocilline could constitute a carbapenem-sparing agent.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La témocilline (BRL-17421) est un dérivé semi-synthétique 6- $\alpha$ -méthoxylé de la ticarcilline développé au début des années 1980 par le laboratoire Beecham (Fig. 1). Cette modification de structure augmente sa stabilité aux  $\beta$ -lactamases, incluant les céphalosporinases de type AmpC et la plupart des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), et réduit son spectre d'activité, notamment vis-à-vis des cocci à Gram positif, des anaérobies et de *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Elle est actuellement commercialisée en Belgique et au Royaume-Uni sous le nom de Negaban<sup>®</sup> par le laboratoire Eumedica, Bruxelles, Belgique, sous forme de poudre à diluer pour injection par voie intramusculaire ou intraveineuse. Elle est indiquée en cas d'infection urinaire haute ou basse, de bactériémie ou d'infection respiratoire basse à germe sensible. En France, elle est disponible en ATU de cohorte depuis 2006 dans les mêmes indications avec une extension aux péritonites, aux infections post-chirurgicales et post-traumatiques et aux infections liées au complexe *Burkholderia cepacia* chez les patients souffrant de mucoviscidose. Dans cette dernière indication, la témocilline a d'ailleurs obtenu en 2004 le statut de médicament orphelin en Europe (EMA) et aux États-Unis (FDA). La témocilline n'étant pas absorbée par voie digestive, une formulation orale sous forme de prodrogue (BRL-20330, ester O-méthylphenyl de la témocilline) a été développée mais n'est plus actuellement disponible [2].

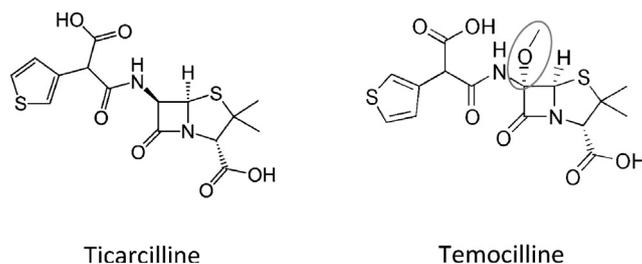
Le regain d'intérêt pour cette molécule dont l'utilisation était restée très marginale du fait d'un spectre d'activité jugé alors trop étroit, tient à la problématique actuelle de l'épidémiologie galopante des entérobactéries résistantes aux céphalosporines, en particulier à la diffusion communautaire de souches productrices de BLSE de type CTX-M et à

la consommation accrue de carbapénèmes ainsi générée [3]. Cette classe d'antibiotique étant maintenant menacée par la diffusion d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), la maîtrise de leur utilisation revêt une importance majeure [4]. En effet, si la prévalence des EPC reste rare en France en dehors de phénomènes épidémiques liés en particulier à l'enzyme OXA-48, certains pays d'Europe tels que l'Italie, la Grèce et la Turquie font face à une véritable endémie. Dans ce cadre, la témocilline pourrait se positionner comme un médicament de choix dans le maigre arsenal des alternatives aux carbapénèmes, aux cotés de la fosfomycine, de la tigécycline, des céphamycines ou encore de la colistine. Elle présente en effet des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques attractives qui feront l'objet de cet exposé.

## Pharmacodynamie : activité antibactérienne in vitro

### Souches de laboratoire (de référence)

La témocilline présente un spectre limité aux bactéries à Gram négatif (BGN) et centré principalement sur les entérobactéries. Les CMI pour les entérobactéries sont comprises entre 2 et 8 mg/L (Tableau 1). Elle n'est pas hydrolysée par la majorité des  $\beta$ -lactamases plasmidiques (TEM-1, TEM-2, OXA-1, OXA-2, OXA-3, SHV-1, HMS, PSE-1, PSE-2, PSE-3, PSE-4) ou chromosomiques telles que P-99 (*Enterobacter* spp.), D-31 (*Escherichia coli*) et K-1 (*Klebsiella* spp.). La témocilline est également très active sur *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoe*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Brucella abortus* et *Pasteurella multocida*, y compris sur les souches productrices de  $\beta$ -lactamases.



**Figure 1** Structures chimiques de la ticarcilline et de la témocilline. Seul l'ajout du radical methoxy O-CH<sub>3</sub> diffère entre les deux molécules.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405346>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405346>

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