

« Nouvelles » molécules anti-infectieuses. Quelle place en médecine intensive/réanimation pour ceftolozane–tazobactam et la témocilline ?

“New” Drugs for Infectious Diseases: Can Ceftolozane–Tazobactam and Temocillin Be Used in Intensive Care

J. Poissy · E. Parmentier-Decrucq · C. Thieffry · T. Duburcq · D. Mathieu

Reçu le 23 janvier 2017 ; accepté le 2 mars 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé L'évolution épidémiologique actuelle expose les réanimateurs à des infections dues à des bactéries multirésistantes, notamment les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et les bacilles à Gram– non fermentants. L'une des conséquences est une augmentation de la consommation de carbapénèmes, à l'origine de l'émergence de souches résistantes à cette dernière classe, notamment par production de carbapénémases. La situation devient particulièrement critique avec de véritables impasses thérapeutiques et des craintes légitimes quant à l'avenir de l'antibiothérapie. Deux molécules récentes peuvent permettre de répondre à des situations de difficulté thérapeutique tout en envisageant une épargne des carbapénèmes : le ceftolozane–tazobactam (C–T) et la témocilline. Le spectre principal de C–T concerne essentiellement les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, et à certaines entérobactéries productrices de BLSE, à l'exception notable des classes B et D. Les données cliniques disponibles concernent essentiellement les infections intra-abdominales et urinaires, et des essais en cours pourraient permettre de documenter la place théorique de cette association dans la prise en charge des infections respiratoires, notamment acquises sous ventilation mécanique. Le spectre principal de la témocilline concerne les infections à entérobactéries productrices de BLSE. Cependant, les données cliniques sont anciennes, essentiellement rétrospectives et concernent peu les malades de réanimation. L'enjeu de l'utilisation de ces molécules pouvant répondre à une problématique écologique est de

bien peser le pour et le contre de leur prescription, dans un contexte de contraintes budgétaires d'une part, et dans la nécessité d'une préservation de leur efficacité d'autre part, ce qui ne peut se concevoir que dans le cadre d'une politique globale d'utilisation des antibiotiques.

Mots clés Antibiotiques · BLSE · Bactéries multirésistantes · Ceftolozane · Témocilline

Abstract Because of the actual epidemiologic evolution, intensivists must manage infections due to multidrug resistant bacteria, especially enterobacteria producing extending spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-fermentative Gram– bacteria. This is also the cause of an increasing prescription of carbapenems, which results again in the emergence of resistance, especially by the production of carbapenemases. The emergence of such resistance makes it difficult, in fact almost impossible, to treat some infections, and justifies fears for the future of antibiotics. Two molecules can help in these therapeutic difficulties, while allowing a decrease in the use of carbapenems — ceftolozane–tazobactam (C–T) and temocillin. The spectrum of C–T includes mainly infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, and to some enterobacteria producing ESBL, with the exception of B and D classes. There is available clinical data of the use of these molecules to treat intra-abdominal and urinary tract infections. Ongoing clinical trials could allow the documentation of the theoretical interest of these molecules to treat respiratory tract infections, especially ventilatory acquired pneumonia. The main spectrum of temocillin is the infections due to Enterobacteria producing ESBL. However, clinical data are quite old, retrospective, and few are about intensive care patients. The pros and cons of the use of these molecules, to respond to an ecological matter, has to be considered in the perspective of economic constraints on the one hand, and by the necessity to preserve their efficacy

J. Poissy (✉) · E. Parmentier-Decrucq · C. Thieffry · T. Duburcq · D. Mathieu
Pôle de réanimation, hôpital Salengro, CHRU de Lille,
rue Émile-Laine, F-59037 Lille cedex, F-59000, Lille, France
e-mail : julien_poissy@hotmail.fr

J. Poissy · C. Thieffry · D. Mathieu
Inserm, CHU de Lille, université de Lille, U995-2 — LIRIC —
Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille,
France

on the other hand. This must be included in an antimicrobial stewardship program.

Keywords Antibiotics · ESBL · MDR bacteria · Ceftolozane · Temocillin

Contexte

L'émergence de bactéries multirésistantes (MDR) est un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Les patients de soins intensifs/réanimation sont susceptibles de développer au cours de leur hospitalisation des infections dues à ces micro-organismes, du fait de la pression de sélection à laquelle le microbiote est exposé dans ces environnements à haute densité de prescription antibiotique [1]. C'est ainsi, en mettant de côté les problématiques spécifiques liées à *Staphylococcus aureus* abordées dans un autre article thématique de la revue, que l'on a vu augmenter de façon préoccupante la fréquence des souches d'entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter* résistantes aux grandes classes d'antibiotiques, parfois de façon croisée [1]. Ces données sont à l'origine d'une prise de conscience des plus grandes instances (gouvernements, organismes de santé publique mondiaux tels que l'OMS, acteurs économiques...), dont la conséquence est la mise en place de plans d'intervention variés (10X20 Initiative, Plan national d'alerte sur les antibiotiques) [2], avec comme objectif d'aller à l'encontre de l'appauvrissement ces dernières années de la recherche et du développement en anti-infectieux, dont les causes scientifiques et économiques sont bien connues (tarissement des stratégies de screening moléculaire, retour sur investissement moins rentable que dans d'autres domaines pharmacologiques du fait, notamment, de la durée des traitements, augmentation des contraintes réglementaires aboutissant à une prise de risque jugée trop importante dans le cadre d'une stratégie recherche et développement...) [3].

C'est dans ce contexte qu'il faut noter la mise sur le marché en France de nouvelles molécules, dont il convient cependant de bien peser le pour et le contre, de façon à préserver ces molécules en limitant leur prescription aux justes indications.

Ce numéro de la revue est l'occasion de faire un point sur l'association ceftolozane-tazobactam (C-T) et sur la temocilline.

Ceftolozane-tazobactam

Cette nouvelle association comporte une nouvelle β -lactamine et un ancien inhibiteur de β -lactamase. Ses propriétés pharmacologiques lui confèrent un profil semblant intéressant pour la prise en charge des infections sévères à

bacilles Gram- multirésistants, notamment à *P. aeruginosa*, mais les données cliniques sont pour l'instant assez limitées.

Présentation de la molécule

Structure chimique et mode d'action

Le ceftolozane est une céphalosporine, dont la structure de base est similaire à celle du ceftazidime, lui conférant des propriétés anti-*Pseudomonas* et une relative stabilité vis-à-vis des β -lactamases. Le mode d'action est comme pour toutes les β -lactamines une fixation sur les protéines de liaison à la pénicilline (PLP), aboutissant à une inhibition des réactions de transglycosylation-transpeptidation sur le complexe terminal D-ala-D-ala de la chaîne de peptidoglycane. Ce dernier est donc synthétisé de manière imparfaite, ce qui fragilise la paroi des bactéries ciblées et favorise la survenue d'une lyse cellulaire [4]. Les différences avec le ceftazidime sont liées à l'une des chaînes latérales de la molécule substituée par un groupement pyrazole au lieu d'un groupement pyridinium. La taille et l'encombrement stérique de ce groupement pyrazole procurent à la molécule une résistance à l'hydrolyse des céphalosporines par les β -lactamases du type AmpC [5] produites entre autres par certaines souches de *Pseudomonas*. Le ceftolozane semble aussi ne pas être touché par les mécanismes d'imperméabilité membranaire, au contraire du ceftazidime [6]. Il est aussi capable d'inhiber certaines oxacillinases de classe D [7]. Son activité vis-à-vis de souches de *Pseudomonas* exprimant des PLP modifiées [8] est conservée, sans être affectée non plus par les pompes à efflux.

Le tazobactam est une sulfone, capable de se lier de façon irréversible au site d'action des sérines β -lactamases. Elle inactive ainsi une partie des β -lactamases de classe A d'Amber (TEM, SHV, CTX-M) mais est inactive sur les carbapénémases KPC. Elle est aussi totalement inactive sur les β -lactamases de classe B ou D. Elle peut avoir une action inhibitrice sur la classe C (AmpC) à fortes doses [9]. Les variants TEM-1 et SHV-1 des β -lactamases de classe A ayant subi une substitution d'acide aminé les rendant plus résistantes à l'acide clavulanique restent sensibles au tazobactam. Par contre, les enzymes ayant subi des évolutions récentes (KPC-2) sont potentiellement résistantes au tazobactam, qui de fait perd alors une grande part de son activité sur les entérobactéries MDR [10].

Au final, l'association de ces deux molécules permet de compenser partiellement les forces et faiblesses de l'une et de l'autre respectivement. Si on se résume, cette association est ainsi en mesure d'être active sur les souches productrices de β -lactamases de classe A et C. Les carbapénémases sont le principal trou du spectre.

Spectre d'activité et acquisition de résistance

Le spectre général est composé des bacilles Gram- aérobies. L'originalité notable de cette association C-T est son activité sur *P. aeruginosa*. C'est ainsi que l'activité de C-T testée in vitro sur 38 souches cliniques résistantes au méropénème était préservée pour 92 % des souches. Il convient toutefois de signaler qu'aucune de ces souches n'était productrice de carbapénémase, et qu'il s'agissait de mutants *oprD*, présentant une diminution de leur perméabilité membranaire. Les molécules testées en regard étaient ceftazidime, céfépime et pipéracilline-tazobactam. La CMI était d'autant plus élevée que le nombre de β -lactamines de référence concernées par la résistance était élevé, et qu'il existait une certaine corrélation entre le niveau de CMI de ces β -lactamines et le niveau de CMI déterminé pour C-T. Cela pourrait témoigner d'un certain degré de résistance croisée. Enfin, la résistance notée pour 8 % des souches concernait des souches n'ayant pas été préalablement exposées à la molécule, ce qui revient à considérer qu'il peut s'agir d'une évaluation du niveau de résistance naturelle. Il faudra donc surveiller l'émergence de souches résistantes lors de la prescription de C-T et d'une augmentation de la pression de sélection exercée [11]. Enfin, il convient de noter que C-T est inactive sur les souches de *P. aeruginosa* productrices de métallo- β -lactamase [12].

Pour les autres Gram-, l'action quasi limitée aux BLSE de classe A et l'absence d'activité sur les KPC expliquent que seulement 58 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de prélèvements respiratoires et 78 % des souches isolées de prélèvements abdominaux et urinaires restent sensibles [13,14] ; l'activité étant par contre préservée sur les β -lactamines à spectre étroit [7]. C'est ainsi, par exemple, que 96 % des souches d'*Escherichia coli* et de *K. pneumoniae* productrices de CTX-M-14 et 15 restent sensibles, dont 100 % des souches résistantes à amoxicilline + acide clavulanique et 94 % des souches résistantes à pipéracilline-tazobactam [15].

Sur les bactéries Gram+, il existe une petite activité antistreptococcique (essentiellement *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus constellatus*), une activité antistaphylococcique modeste et aucune activité sur les entérocoques. L'activité sur les anaérobies est très limitée, avec notamment la résistance des *Clostridium* [9,16]. Le fait d'avoir associé le tazobactam au ceftolozane a par contre permis de restaurer une activité sur *Bacteroides spp.* et *Fusobacterium spp.* [7].

Les *breakpoints* en termes de CMI et les restrictions d'utilisation données par l'EUCAST sont les suivants :

- entérobactéries sensibles pour une CMI inférieure ou égale à 1 mg/l et résistantes pour une CMI supérieure à 1 mg/l ;

- *P. aeruginosa* sensible pour CMI inférieure ou égale à 4 mg/l et résistantes pour une CMI supérieure à 4 mg/l ;
- pour *S. aureus*, ces *breakpoints* ne sont pas déterminés, et C-T n'est pas recommandée pour le traitement des infections dues à cette bactérie ;
- les données sont considérées comme insuffisantes pour envisager une utilisation dans les infections à *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, et les anaérobies. La cible PK-PD est donnée à 4 mg/l [17].

Il se dégage clairement de ces données microbiologiques que la molécule est utilisable pour la prise en charge des infections à Entérobactéries ou à *Pseudomonas*.

Données pharmacocinétiques

La seule voie d'administration disponible est intraveineuse. Les données pharmacocinétiques disponibles ont été déterminées chez des sujets sains non infectés. Les paramètres des deux molécules administrées séparément ne sont pas modifiés par leur association. La concentration plasmatique maximale C_{max} est d'environ 70 mg/l, obtenue en une heure, et l'aire sous la courbe rapportée au temps d'environ 165 mg.h/l [18]. La demi-vie plasmatique est de 2,4 à 2,6 heures, le volume de distribution de 11 à 17 l. Ce dernier serait augmenté, comme attendu, chez les sujets obèses et les patients infectés [19]. La clairance rénale est d'environ 110 ml/min, pour une excrétion rénale de 100 %, sous forme inchangée. Le ceftolozane a une fixation protéique de 20 %. Cette pharmacocinétique est linéaire [7,20]. L'impact d'une fonction rénale altérée est donc aussi une modification linéaire de ces paramètres, et il semblerait qu'une adaptation posologique soit nécessaire pour une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min [7]. Il n'y a pas d'accumulation avec des injections répétées. La diffusion pulmonaire a été évaluée autour de 60 %, supérieure à celle de pipéracilline-tazobactam. Les concentrations obtenues permettent d'envisager une activité anti-*Pseudomonas* dans les pneumonies [18]. Par contre, la concentration de tazobactam semble être inférieure à celle obtenue avec pipéracilline-tazobactam, ce qui peut poser problème pour le traitement des infections pulmonaires à entérobactéries sécrétrices des β -lactamases. Les molécules sont dialysables, nécessitant une adaptation des schémas posologiques et une réinjection après les séances d'épuration. L'utilisation de posologies élevées (3 g en dose unitaire sur une heure trois fois par jour) pourrait permettre d'atteindre les cibles PK-PD en cas d'hémodiafiltration continue [21].

Efficacité anti-infectieuse

Modèles animaux

L'association C-T a été testée sur modèle murin d'infections respiratoire, urinaire et cutanée sur brûlure, à *P. aeruginosa*,

chez des animaux neutropéniques. Dans ces modèles, C–T montrait une meilleure efficacité que le ceftazidime et l'imipénème. Dans ce travail, les auteurs avaient aussi évalué la pression de sélection en repiquant la souche deux fois sur des milieux enrichis en antibiotiques. C–T exerçait moins de pression de sélection que l'imipénème ou la ceftazidime, avec moins d'émergence de mutants résistants [12]. C–T a été comparée dans un autre modèle murin de pneumonie aiguë à *P. aeruginosa* au ceftazidime et à pipéracilline–tazobactam, avec une efficacité microbiologique supérieure. Les auteurs avaient aussi évalué dans ce travail l'impact des β -lactamines sur l'inflammation pulmonaire et l'augmentation de la perméabilité capillaire. Les trois molécules diminuaient de façon similaire l'inflammation pulmonaire et l'augmentation de perméabilité capillaire par rapport aux animaux du groupe témoin. Il n'y avait donc pas de supériorité d'une molécule par rapport à l'autre en termes « d'immunomodulation » [22]. La même équipe a communiqué sur plusieurs modèles murins et lapins, mais les résultats ne sont pas publiés [7]. Il semble que l'on puisse retenir dans le modèle d'infection intra-abdominale une efficacité de C–T identique à celle de ceftazidime et de pipéracilline–tazobactam sur des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*, avec cependant une efficacité supérieure pour les souches productrices de BLSE.

Données cliniques

Les essais cliniques randomisés n'ont été effectués que dans deux indications : infections urinaires et infections intra-abdominales. Ainsi, ASPECT-cUTI est un essai randomisé en double insu de phase 3 de non-infériorité, ayant comparé en un pour un C–T 1 500 mg toutes les huit heures vs lévofloxacine (Lx) 750 mg une fois par jour, chez 1 083 patients de plus de 18 ans, présentant une pyurie et des signes d'infection urinaire haute (plus de 80 % des patients) ou basse. Une analyse de supériorité était prévue au départ. Le critère de jugement principal était un critère composite clinique et microbiologique. C–T est non inférieure à Lx, avec un taux identique d'événements secondaires essentiellement mineurs, de type céphalées et symptômes digestifs. La supériorité était atteinte dans le bras C–T sur ce critère de jugement composite (76,9 vs 68,4 % de guérison microbiologique) en intention de traiter et en perprotocole. Il convient cependant de signaler que plus de 25 % des souches responsables de ces infections étaient résistantes à Lx, alors que 2,7 % étaient résistantes à C–T, notamment pour *E. coli*. La supériorité n'est pas retrouvée si on retire de l'analyse les patients infectés par des souches résistantes à la Lx, ce qui laisse penser que la supériorité de C–T est simplement liée à une meilleure adéquation du traitement sur certaines souches [23]. Cela pose la question de savoir sur quels éléments sélec-

tionner les patients à qui prescrire d'emblée ce type de molécules à spectre large de manière à limiter la pression de sélection en pratique clinique.

Pour les infections intra-abdominales, deux essais cliniques ont été publiés. Lucasti et al. ont réalisé un essai randomisé de phase 2 comparant C–T (+ métronidazole dans 90 % des cas) vs méropénème pendant quatre à sept jours chez des patients présentant une infection intra-abdominale ayant nécessité une intervention chirurgicale (perforation ou abcès appendiculaire dans la moitié des cas, cholécystite et sigmoïdite en deuxième et troisième rangs). Les taux de succès étaient inférieurs dans le bras C–T pour les patients cliniquement évaluables et identiques entre les deux bras pour les patients microbiologiquement évaluables. Les profils de tolérance étaient similaires. Les souches isolées étaient majoritairement sensibles aux antibiotiques testés, avec très peu d'entérobactéries BLSE [24]. Solomkin et al. ont démontré dans un essai de phase 3 randomisé en double insu la non-infériorité de C–T + métronidazole vs méropénème pour une durée de traitement de 4 à 14 jours, dans des infections intra-abdominales majoritairement communautaires, avec un profil de tolérance identique et des effets secondaires mineurs. Sept pour cent des souches d'*E. coli* isolées étaient productrices de BLSE, essentiellement des CTX-M-14 et 15, et l'efficacité clinicomicrobiologique était préservée. L'efficacité sur les souches de *P. aeruginosa* était aussi excellente, malgré le fait que peu de souches étaient multirésistantes [25]. Il convient d'attirer l'attention sur le fait que, chez les patients de plus de 65 ans et les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'efficacité était moindre, probablement du fait d'une mauvaise adaptation posologique, ce qui nécessite une attention particulière [9].

L'efficacité spécifique sur les souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* productrices de BLSE a été analysée en poolant les résultats des études de phase 3. Une grande proportion des souches restaient sensibles à C–T, alors que la résistance aux fluoroquinolones était marquée. Le taux de succès clinicomicrobiologique était très bon, supérieur à celui relevé avec le méropénème [26].

Un essai clinique est en cours dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, dans lequel le comparateur est pipéracilline–tazobactam (NCT 01853982). Un autre essai dans cette indication est prévu, avec comme comparateur imipénème–cilastatine [7].

Positionnement en réanimation

Il existe une relative discordance entre l'intérêt potentiel de la molécule du fait de ses caractéristiques et les indications reconnues par l'AMM du fait des essais cliniques réalisés.

Indications reconnues

En France, C–T (Zerbaxa[®]) a obtenu une autorisation pour les infections intra-abdominales compliquées, les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires compliquées, avec une utilisation possible dans les infections documentées à entérobactéries productrices de BLSE et à *P. aeruginosa*. Il est cependant considéré que la molécule ne présente pas service médical rendu, et que son utilisation nécessite une étude de suivi [27].

Perspectives

Les données cliniques et microbiologiques montrent que l'intérêt principal de cette nouvelle association C–T réside dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* MDR. La restriction de son activité aux BLSE de type A peut limiter le champ de prescription dans les infections à entérobactéries. Son activité sur *P. aeruginosa* est par contre prometteuse. L'association C–T aurait donc a priori toute sa place dans les infections pulmonaires, notamment acquises sous ventilation mécanique. Il conviendrait alors sans doute de bien argumenter et de pondérer son positionnement de façon à préserver son efficacité en limitant la pression de sélection. Il est par ailleurs nécessaire de disposer des résultats objectifs des essais cliniques en cours. Il convient d'ailleurs de noter l'utilisation dans ces protocoles de posologies plus importantes que celles utilisées antérieurement (2 000 mg × 3/j de ceftolozane), ce qui est à prendre en compte pour la prise en charge de patients de réanimation.

Les résultats obtenus dans les infections urinaires et intra-abdominales sont à prendre avec recul, car il est peu probable de devoir utiliser ce type de molécule en première intention sur des infections communautaires [28,29]. Ce point est peut-être à réfléchir dans les infections associées aux soins et à pondérer en fonction de la colonisation éventuellement connue.

Témocilline

Cette molécule n'est pas à proprement parler récente, puisqu'elle est utilisée depuis de nombreuses années en Belgique et au Royaume-Uni. Sa commercialisation en France est par contre récente. De ce fait, une grande partie des données fondamentales et pharmacologiques sont assez anciennes. Son intérêt réside très clairement dans sa stabilité vis-à-vis des β -lactamases, y compris les BLSE. Son spectre étroit permet aussi de limiter son impact écologique. L'utilisation adéquate de cette molécule pourrait être une alternative aux carbapénèmes, permettant ainsi d'épargner cette classe thérapeutique, ce qui apparaît cru-

cial pour limiter l'émergence des souches productrices de carbapénémases.

Présentation de la molécule

Structure chimique et mode d'action

La témocilline est un dérivé semi-synthétique de la ticarcilline, 6- α -méthoxylé. Son mode d'action est donc celui des β -lactamines expliqué précédemment, et la témocilline exerce une action bactéricide temps-dépendant sur les souches sensibles [30], sans effet inoculum marqué [31]. Le groupement méthoxylé bloque l'action des β -lactamases par encombrement stérique. Le prix à payer (qui est probablement un avantage pour la pratique clinique) est une réduction du spectre aux bactéries à Gram–, par diminution de l'affinité pour les PLP des bactéries à Gram+ [32]. La résistance à l'hydrolyse par les β -lactamases concerne les enzymes plasmidiques et chromosomiques, mais aussi les céphalosporinases et les BLSE.

Spectre d'activité et acquisition de résistance

La sensibilité des souches de laboratoire de référence a été testée il y a de nombreuses années, la molécule étant ancienne. Les CMI pour les entérobactéries étaient comprises entre 2 et 8 mg/l. La molécule était peu active sur les souches de *P. aeruginosa* et sur les anaérobies Gram– (*Bacteroides fragilis*) [33]. *Stenotrophomonas maltophilia* et *Acinetobacter* sont naturellement résistantes à la témocilline, de même que les bactéries à Gram+. Des souches cliniques ont été testées plus récemment en Belgique : 92 % des *E. coli* producteurs de BLSE sont sensibles [34], 90 % des souches d'entérobactéries productrices de BLSE isolées en réanimation, bien que la molécule la plus active dans cette dernière étude ait été le mérépénème [35]. Des résultats similaires ont été décrits au Royaume-Uni [36]. Concernant les souches productrices de carbapénémases, une petite efficacité est possible sur les souches *K. pneumoniae* et les *E. coli* producteurs de KPC, avec cependant des CMI assez élevées [37]. Aucune efficacité n'est relevée sur les autres carbapénémases [38]. Il convient de noter par ailleurs que la témocilline est active sur le complexe *Burkholderia cepacia*, ce qui permet d'envisager son utilisation dans les infections respiratoires dues à cette bactérie chez les patients mucoviscidiques [39].

Les CMI déterminées sur ces isolats cliniques sont stables sur les différentes périodes de temps durant lesquelles ces différentes études ont été faites. En parallèle, in vitro la sélection de mutants résistants est lente et progressive avec nécessité de multiples repiquages [40]. Au final, l'émergence et la sélection de mutants résistants sous traitement

sont donc probablement rares et peu marquées. Ces données sont cependant à surveiller et pourraient nécessiter une réévaluation en cas de volume de prescription plus important.

Les *breakpoints* en termes de CMI sont :

- pour le CA-SFM (recommandations françaises 2016), entérobactéries sensibles pour CMI inférieure ou égale à 8 mg/l, résistantes pour CMI supérieure à 8 mg/l [17] ;
- ce *breakpoint* est augmenté à 32 mg/l pour les infections urinaires non compliquées d'après la British Society for Antimicrobial Chemotherapy [38] ;
- la méthode de diffusion par les disques en milieu solide est validée par la méthodologie de l'EUCAST [41]. Les résultats des bandelettes Etest[®] semblent être corrélés à la méthode de diffusion en milieu solide [42].

Données pharmacocinétiques

La seule voie d'administration disponible est intraveineuse ou intramusculaire. La forme orale n'est plus disponible. Chez le volontaire sain, après une injection de 2 g par voie intraveineuse, le pic sérique obtenu est de 269 mg/l, la demi-vie plasmatique de cinq heures. Le volume de distribution est de 0,24 l/kg, et l'élimination se fait par voie urinaire tubulaire à 80 %, avec une clairance rénale d'environ 40 ml/min [43]. Il n'y a pas de métabolite et la fixation protéique est d'environ 80 % [32]. Les diffusions tissulaires semblent tout à fait satisfaisantes dans le tube digestif, l'appareil respiratoire, la peau et les organes génito-urinaires [44], mais pas dans le LCR [45]. Ces données sont inchangées chez les malades de réanimation [46]. Dans cette dernière étude, les auteurs comparaient 2 g × 2/j à 4 g en perfusion continue. Les paramètres pharmacocinétiques étaient les mêmes entre les deux groupes, sauf pour le temps passé au-dessus de la CMI, qui était de 100 % pour la perfusion continue vs 50 % pour la perfusion discontinue, ce qui est maintenant une donnée classique pour les β-lactamines. La molécule était stable de manière prolongée ; par contre, il existait de nombreuses incompatibilités physicochimiques avec d'autres médicaments (propofol et midazolam par exemple). La probabilité d'atteindre la cible PK-PD est cependant meilleure si on augmente la posologie quotidienne à 6 g/j, avec un temps passé au-dessus de la CMI bien meilleur en perfusion continue qu'en perfusion discontinue trois fois par jour dans ce schéma [47]. Dans cette dernière étude, les auteurs avaient utilisé une posologie quotidienne de 750 mg chez les patients en hémofiltration continue, mais cette dose était bien insuffisante pour atteindre les paramètres PK-PD. Le coefficient d'extraction en hémodialyse est assez faible [48], et les posologies doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale, de façon similaire

aux β-lactamines, avec élargissement des intervalles d'administration pour des clairances inférieures à 30 ml/min.

Efficacité anti-infectieuse

Modèles animaux

Il y a assez peu de données expérimentales animales. Récemment, la molécule a été évaluée dans un modèle murin de pyélonéphrite. Les posologies étaient « humanisées » et le traitement comparé à l'imipénème pour la prise en charge d'infection à *E. coli* sécréteur d'une BLSE CTX-M-15. La témocilline était tout à fait efficace en termes de réduction de charge bactérienne au niveau des reins, et aucun mutant résistant n'était sélectionné sous traitement.

Données cliniques

Malgré l'ancienneté de ce médicament, il n'y a à l'heure actuelle aucune donnée clinique reposant sur des essais cliniques randomisés structurés. Nous ne disposons que de données cliniques rétrospectives de plus ou moins grande envergure. Les premières séries rapportées datent des années 1980 et rapportent des taux de succès cliniques et microbiologiques intéressants dans les infections urinaires, les infections respiratoires et les infections sévères, entre 80 et 90 %, les résultats étant meilleurs dans les infections sévères, avec une augmentation des posologies à 2 g × 2/j au lieu de 1 g × 2/j [39]. Plus récemment, une série rapporte l'expérience anglaise sur 92 épisodes infectieux dans six centres (42 infections urinaires, 42 bactériémies, huit pneumonies liées aux soins). Les bactéries retrouvées étaient des entérobactéries sécrétrices de BLSE ou exprimant des AmpC dérégulées. Les taux des succès cliniques rapportés pourraient permettre d'envisager la molécule comme une alternative aux carbapénèmes, mais l'attention était attirée sur des échecs liés à des posologies suboptimales chez certains patients. À noter que deux épisodes d'infection à *Clostridium difficile* étaient décrits dans cette cohorte [49]. Une autre étude anglaise récente est un audit ayant rapporté une expérience avant-après décision d'un changement de stratégie antibiotique empirique dans la prise en charge des pneumonies nosocomiales sévères. Durant la première période de temps, le traitement de référence était pipéracilline-tazobactam, alors que pendant la seconde période de temps le traitement était amoxicilline-témocilline. Les patients avaient les mêmes caractéristiques entre les deux périodes, et les mêmes évolutions. Par contre, il y avait significativement moins de colites à *C. difficile* avec la stratégie amoxicilline-témocilline [50]. Globalement, ces données cliniques sont très parcellaires, concernent des patients hétérogènes, et les malades de réanimation sont peu représentés.

Positionnement en réanimation

Indications reconnues

En France, la témocilline (Négaban®) a obtenu une autorisation pour les infections urinaires compliquées, incluant les pyélonéphrites, les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. Il est cependant considéré que la molécule ne présente pas service médical rendu par rapport aux molécules existantes.

Perspectives

Les données cliniques robustes concernant cette molécule sont assez limitées. Cependant, l'actualité épidémiologique avec l'augmentation des infections à entérobactéries productrices de BLSE, et l'augmentation de la fréquence des carbapénèmes, ne peut que redonner un regain d'intérêt vis-à-vis de cette molécule, notamment dans l'épargne en carbapénèmes dans les infections urinaires et pulmonaires. L'émergence de mutants résistants semble faible, corroborant les données expérimentales. Cependant, les données cliniques rapportées par les deux pays prescripteurs, Royaume-Uni et Belgique, sont limitées. Ces informations épidémiologiques doivent être surveillées et pourraient évoluer avec un volume de prescription plus important, qu'il convient donc de limiter. Il en va de même en ce qui concerne les infections à *C. difficile*. Il conviendra aussi d'utiliser chez les patients les plus sévères des posologies plus importantes (6 g/j), et il faudra probablement considérer la perfusion continue en se méfiant des incompatibilités avec les autres substances administrées aux patients. Cette molécule est aussi sans doute à considérer chez les patients mucoviscidiques.

Conclusion

Après une longue période de disette en ce qui concerne les actualités en antibiothérapie, deux molécules récemment mises sur le marché en France pourraient rendre des services en réanimation en ce qui concerne les actualités épidémiologiques avec l'émergence de bactéries Gram- multirésistantes, notamment *P. aeruginosa* et les entérobactéries productrices de BLSE. Les données cliniques restent cependant limitées et doivent appeler à la plus grande modération dans leur utilisation, modération rendue aussi nécessaire par la nécessité de les préserver et de ne pas reproduire les erreurs du passé. Une réflexion sera donc nécessaire en ce qui concerne leur positionnement dans les traitements ciblés et probabilistes. Cette réflexion devra aussi prendre en compte l'arrivée sur le marché à venir d'autres associations céphalosporines-inhibiteurs de β -lactamases (ceftazidime-avibactam) et les essais cliniques en cours concernant l'association

méropénème + RPX7009, la glycylicycline-éravacycline et l'aminoside-plazamycine. La difficulté sera alors de parvenir à positionner ces molécules les unes par rapport aux autres.

Par ailleurs, si ces nouvelles molécules peuvent apporter une réponse à une problématique écologique, les cliniciens devront être en mesure de rationaliser leur utilisation aussi pour des raisons économiques. En effet, l'environnement hospitalier contraint financièrement ne permettra pas d'être dispendieux, et il sera dans la mesure du possible préférable de préférer des molécules moins coûteuses.

Une réponse globale à cette problématique de rationalisation de l'usage des antibiotiques, à la fois pour des raisons économiques et écologiques, est de réévaluer la durée des traitements et la possibilité d'une désescalade dans le cadre d'un programme de gestion globale des antibiotiques.

Liens d'intérêts : le Dr Poissy déclare une prise en charge de déplacement en congrès par le laboratoire MSD. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL, (2016) Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care* 20: 136
2. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D, Infectious Diseases Society of A, (2013) 10X'20 Progress — development of new drugs active against Gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56: 1685–1694
3. Spellberg B, (2014) The future of antibiotics. *Crit Care* 18: 228
4. Sauvage E, Kerff F, Terrak M, Ayala JA, Charlier P, (2008) The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 32: 234–258
5. Murano K, Yamanaka T, Toda A, Ohki H, Okuda S, Kawabata K, Hatano K, Takeda S, Akamatsu H, Itoh K, Misumi K, Inoue S, Takagi T, (2008) Structural requirements for the stability of novel cephalosporins to AmpC beta-lactamase based on 3D-structure. *Bioorg Med Chem* 16: 2261–2275
6. Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN, (2014) Mutation-driven beta-lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from US hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 6844–6850
7. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagace-Wiens PR, Denisuk A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlowsky JA, (2013) Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination. *Drugs* 73: 159–177
8. Moya B, Beceiro A, Cabot G, Juan C, Zamorano L, Alberti S, Oliver A, (2012) Pan-beta-lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 4771–4778
9. van Duin D, Bonomo RA, (2016) Ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam: second-generation beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis* 63: 234–241

10. Papp-Wallace KM, Bonomo RA, (2016) New beta-lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am* 30: 441–464
11. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, Potoski BA, Kreiswirth BN, Clancy CJ, Nguyen MH, (2016) Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime–avibactam and ceftolozane–tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 3227–3231
12. Takeda S, Nakai T, Wakai Y, Ikeda F, Hatano K, (2007) In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 826–830
13. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN, (2014) Ceftolozane–tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). *J Infect* 69: 266–277
14. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN, (2014) Ceftolozane–tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents* 43: 533–539
15. Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, Giske CG, (2011) In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 70: 137–141
16. Scott LJ, (2016) Ceftolozane–tazobactam: a review in complicated intra-abdominal and urinary tract infections. *Drugs* 76: 231–242
17. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf
18. Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, Rodvold KA, Umeh O, (2012) Intrapulmonary penetration of ceftolozane–tazobactam and piperacillin–tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 67: 2463–2469
19. Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, Hershberger E, Krishna G, (2015) Population pharmacokinetics of ceftolozane–tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol* 55: 230–239
20. Wise R, Andrews JM, Ashby JP, Thornber D, (1991) In vitro activity of a catechol-substituted cephalosporin, GR69153. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 329–334
21. Kuti JL, Ghazi IM, Quintiliani R Jr, Shore E, Nicolau DP, (2016) Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with ceftolozane–tazobactam in a critically ill patient receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents* 48: 342–343
22. Jacqueline C, Roquilly A, Desessard C, Boutoille D, Broquet A, Le Mabeccue V, Amador G, Potel G, Caillon J, Asehnoune K, (2013) Efficacy of ceftolozane in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia: in vivo antimicrobial activity and impact on host inflammatory response. *J Antimicrob Chemother* 68: 177–183
23. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO, (2015) Ceftolozane–tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 385: 1949–1956
24. Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenbergen J, Friedland I, Solomkin J, (2014) Multicenter, double-blind, randomized, phase 2 trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane–tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 5350–5357
25. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C, (2015) Ceftolozane–tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 60: 1462–1471
26. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, Steenbergen JN, Hershberger E, Umeh O, Kaye KS, (2017) Efficacy of ceftolozane–tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 72: 268–272
27. HAS, (2016) In: Editor (ed) (eds) Book., City, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14850_ZERBAXA_PIC_INS_Avis3_CT14850.pdf
28. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM, Société française d’anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française, Laterre PF, Misset B, Société de pathologie infectieuse de langue française, Bru JP, Gauzit R, Sotto A, Association française de chirurgie, Brigand C, Hamy A, Société française de chirurgie digestive, Tuech JJ, (2015) Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 34: 117–130
29. (2015) Recommendations SPILF infections urinaires. In: Editor (ed) (eds) Book Recommendations SPILF infections urinaires. City, <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
30. Malottke R, Potel J (1985) Antibacterial activity of temocillin. *Drugs* 29: 67–73
31. Bolivar R, Weaver SS, Bodey GP, (1982) Comparative in vitro study of temocillin (BRL 17421), a new penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 21: 641–645
32. Livermore DM, Tulkens PM, (2009) Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother* 63: 243–245
33. Clarke AM, Zemcov SJ, (1983) Comparative in vitro activity of temocillin (BRL 17421), a new penicillin. *J Antimicrob Chemother* 11: 319–324
34. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, de Mendonca R, Nonhoff C, Struelens MJ, (2006) In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 57: 771–774
35. Glupczynski Y, Huang TD, Berhin C, Claeys G, Delmee M, Ide L, Ieven G, Pierard D, Rodriguez-Villalobos H, Struelens M, Vaneldere J, (2007) In vitro activity of temocillin against prevalent extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae from Belgian intensive care units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 777–783
36. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N, (2006) Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother* 57: 1012–1014
37. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y, (2009) Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2700–2701
38. Woodford N, Pike R, Meunier D, Loy R, Hill R, Hopkins KL, (2014) In vitro activity of temocillin against multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* and *Enterobacter spp.*, and evaluation of high-level temocillin resistance as a diagnostic marker for OXA-48 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother* 69: 564–567
39. Soubirou J, (2013) Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *J Anti-Infect* 15: 60–70
40. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, Clayton JP, Cole M, Comber KR, Dixon RA, Edmondson RA, Jackson D, Merrikin DJ, Sutherland R, (1981) BRL 17421, a novel beta-lactam antibiotic,

- highly resistant to beta-lactamases, giving high and prolonged serum levels in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 20: 38–46
41. Vanstone GL, Dilley R, Schwenk S, Williams A, Balakrishnan I, (2013) Temocillin disc diffusion susceptibility testing by EUCAST methodology. *J Antimicrob Chemother* 68: 2688–2689
 42. Patel TA, Dilley R, Williams A, Vanstone GL, Balakrishnan I, (2013) Comparison of the Phoenix Automated System, the Etest[®] method and broth microdilution in determining temocillin susceptibility of Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 68: 1685–1686
 43. Hampel B, Feike M, Koeppe P, Lode H, (1985) Pharmacokinetics of temocillin in volunteers. *Drugs* 29: 99–102
 44. Lockley MR, Brown RM, Wise R, (1985) Pharmacokinetics and tissue penetration of temocillin. *Drugs* 29: 106–108
 45. Bruckner O, Trautmann M, Borner K, (1985) A study of the penetration of temocillin in the cerebrospinal fluid. *Drugs* 29: 162–166
 46. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S, (2008) Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 61: 382–388
 47. Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, Tulkens PM, Dugermier T, (2015) Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother* 70: 891–898
 48. Boelaert J, Daneels R, Schurgers M, Mellows G, Swaisland AJ, Lambert AM, Van Landuyt HW, (1985) Effect of renal function and dialysis on temocillin pharmacokinetics. *Drugs* 29: 109–113
 49. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, Brudney D, Ladenheim D, Ghazy A, Khan I, Virgincar N, Iyer S, Carryn S, Van de Velde S, (2011) Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 66: 2628–2631
 50. Habayeb H, Sajin B, Patel K, Grundy C, Al-Dujaili A, Van de Velde S, (2015) Amoxicillin plus temocillin as an alternative empiric therapy for the treatment of severe hospital-acquired pneumonia: results from a retrospective audit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34: 1693–1699