

# **Témocilline : de l'*in vitro* à la clinique**

**JP Stahl**  
**CHU et Université Grenoble Alpes**

# Témocilline

- **Dérivé de la ticarcilline : 6-  $\alpha$ - méthoxy ticarcilline**
- **Spectre étroit :**
  - ✓ entérobactéries
  - ✓ *Burkholderia cepacia*
  - ✓ *H. influenzae*
  - ✓ *M. catarrhalis*
  - ✓ *N. gonorrhoeae*
- **Pas d'activité sur :**
  - ✓ *Pseudomonas spp*
  - ✓ *Acinetobacter spp*
  - ✓ *S.maltophilia*

# Molécule « orpheline »



**Mais...**

# AMM par reconnaissance mutuelle

## « Prise » de l'AMM belge telle quelle

### 4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### Adultes (y compris les personnes âgées)

1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

### Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min

# Pharmacocinétique

- Vd 0,2 l.kg
  - Liaison aux protéines 70-80 %
  - A la posologie de 2 g/12 h
    - ✓ Cmax 150-200 mg/l
    - ✓ Cmin 15-30 mg/l
- Avec fraction libre  
15 à 30 %**
- T  $\frac{1}{2}$  vie : IV 4,5 h, IM 5,4 h
  - Pas de métabolisme
- Excrétion essentiellement tubulaire rénale**
- Clearance totale 40-45 ml/min

# Concentrations tissulaires

	<b>Posologie</b>	<b>Concentration</b>
Bile	1 g en IV	475 mg/l
Liquide péritonéal	2 g en IV	16 mg/l
Lymphes périphériques	1 g en IV	50 mg/l
Bulle cutanée	1 g en IV	37 mg/l
Poumon	2 g en IV	45 mg/kg
Prostate	2 g en IV	38 mg/kg
Utérus/ovaire	1 g en IV	9 à 12 mg/kg

# Activité microbiologique

- **CMI des entérobactéries « élevées » (CMI<sub>90</sub> : 16 mg/l)  
Mais stables dans le temps**

*Livermore DM JAC 2009; 63 : 243  
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981  
Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37*

# CMI<sub>90</sub>

BACTÉRIES	% CUMULÉ DE BACTÉRIES (CMI [mg/L])											
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512
<i>E. coli</i> (n=707) <sup>a</sup>	0	2	9	24	67	92	98	100	100	100	100	
<i>E. coli</i> (n=1031) <sup>b</sup>		0	2	13	37	78	94	99	100			
<i>Klebsiella spp.</i> (n=550) <sup>a</sup>			16	59	85	95	98	98	99	100	100	100
<i>Klebsiella spp.</i> (n=309) <sup>c</sup>			3	8	20	56	83	99	100			
<i>Enterobacter spp.</i> (n=641) <sup>a</sup>	0	1	9	31	57	78	93	97	98	100	100	
<i>Enterobacter spp.</i> (n=247) <sup>d</sup>				5	20	52	86	98	100	100		
<i>Citrobacter spp.</i> (n=136) <sup>a</sup>			11	51	76	98	100					
<i>Citrobacter spp.</i> (n=43) <sup>d</sup>				9	35	74	91	98	100			
<i>Serratia spp.</i> (n=445) <sup>a</sup>			1	3	11	37	78	91	96	98	100	100
<i>Serratia spp.</i> (n=57) <sup>e</sup>					4	19	56	72	82	95	100	
<i>Morganella morganii</i> (n=163) <sup>a</sup>		3	20	60	93	99	99	99	99	99	100	
<i>Morganella morganii</i> (n=32) <sup>f</sup>				44	72	81	91	97	97	100		
<i>Proteus spp.</i> (n=436)	1	6	50	90	96	98	99	99	99	100		
<i>Salmonella spp.</i> (n=84)			1	1	4	55	94	99	100			
<i>Providencia spp.</i> (n=42)		5	38	81	95	95	100					
<i>Yersinia enterocolitica</i> (n=15)			13	47	100							
<i>Shigella spp.</i> (n=34)				6	97	100						
<i>Haemophilus spp.</i> (n=122)	21	93	99	100								
<i>Neisseria gonorrhoea</i> (n=455)	25	35	62	94	100	100						
<b>TOTAL (n=5549)</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>37</b>	<b>59</b>	<b>81</b>	<b>94</b>	<b>98</b>	<b>99</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tableau d'après le dossier d'AMM 2014



# Activité microbiologique

- CMI des entérobactéries « élevées » (CMI<sub>90</sub> : 16 mg/l)  
Mais stables dans le temps

**Non hydrolysée par  $\beta$ -lactamases (BLSE, AmpC) et céphalosporinases**

*Livermore DM JAC 2009; 63 : 243*  
*Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981*  
*Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37*

**Trends in production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals**

- Belgique : activité de la témocilline sur 401 souches entérobactéries BLSE (2008)**

	<b>Total n = 401</b>	<b>E. Coli n = 225</b>	<b>E. aerogenes n = 85</b>	<b>K. pneumoniae n = 225</b>	<b>E. cloacae n = 34</b>
<b>CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> (mg/l)</b>	8/16	8/12	12/24	8/12	6/16
<b>% S</b>	94,3	96,9	87,1	100	91,2



# Activité sur les carbapénémases

- UK (janvier 2012 – avril 2013)  
1029 souches carbapénèmes-R

BACTÉRIES	% CUMULÉ DE BACTÉRIES (CMI [mg/L])							
	≤1	2	4	8	16	32	64	≥128
E. coli KPC (n=131)		1	12	43	95	99	100	
E. coli OXA-48 (n=33)						6	12	100
E. coli VIM (n=3)								100
E. coli IMP (n=1)					100			
E. coli NDM (n=38)					5	15	45	100
Klebsiella spp. KPC (n=500)	1	4	18	55	79	93	99	100
Klebsiella spp. OXA-48 (n=67)						3	6	100
Klebsiella spp. VIM (n=130)					1	3	5	100
Klebsiella spp. NDM (n=63)					3	20	53	100
Enterobacter spp. KPC (n=38)			13	29	63	92	95	100
Enterobacter spp. OXA-48 (n=8)							25	100
Enterobacter spp. VIM (n=5)							20	100
Enterobacter spp. NDM (n=12)					8	33	67	100
TOTAL (n=1029)	1	2	11	33	53	64	72	100

# Sélection de mutants-résistants

Fréquence mutants-R	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
CMI x 1	$3 \times 10^{-10}$	$1 \times 10^{-10}$
CMI x 2	$1 \times 10^{-10}$	0

*Adams-Haduch JM AAC 2009 ; 53 : 2700*

	<i>E. Coli</i> C3G-S	<i>E. Coli</i> CTXM-15
Fréquence mutants-R	$12,4 \pm 10,2 \times 10^{-8}$	$7,63 \pm 6,53 \times 10^{-8}$

**CMI des mutants  $x \geq 4$  (32 à 256 mg/l)**

*Soubirou JF JAC 2015 doi: 10.1093*

# Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15

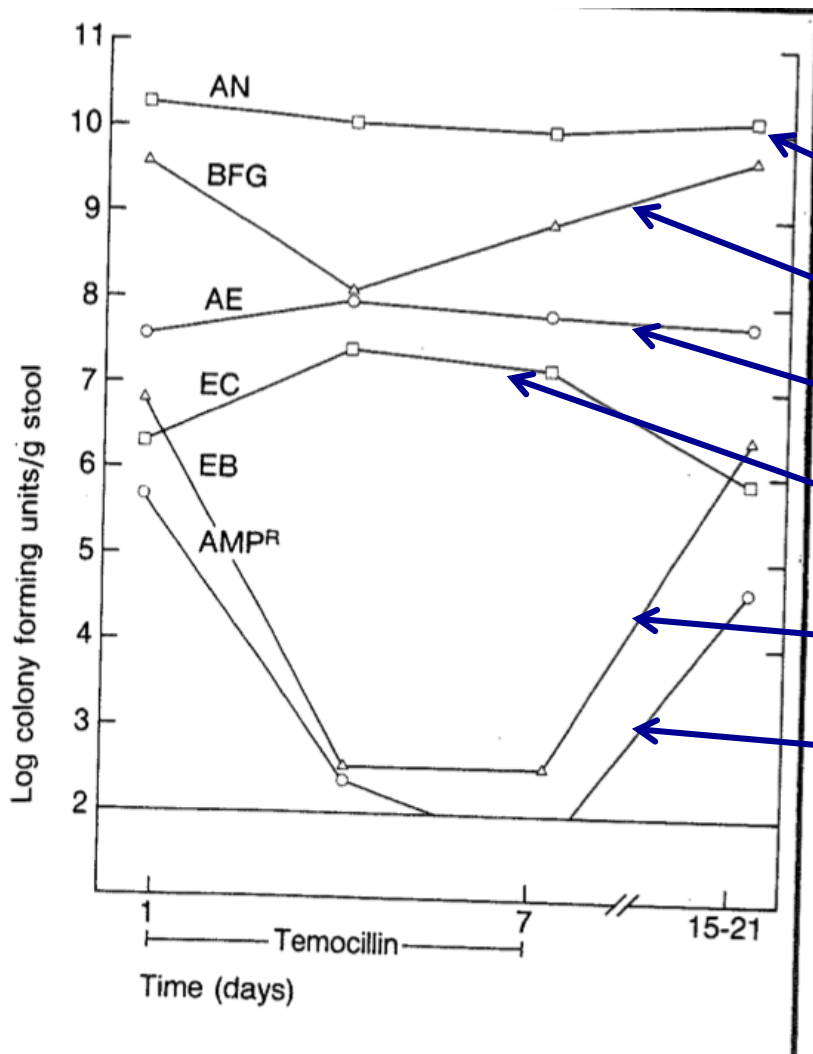
## Effet inoculum

**Table 1.** MICs of temocillin for *E. coli* strains according to reference methods, inoculum size and the presence of albumin in the medium

<i>E. coli</i> strains	MIC (mg/L)					
	agar dilution method	microdilution broth method	macrodilution broth method <sup>a</sup>			
			10 <sup>3</sup> cfu/mL	10 <sup>5</sup> cfu/mL	10 <sup>5</sup> cfu/mL+albumin	10 <sup>7</sup> cfu/mL
CFT073-RR	4	8	8	32	128	32
CFT073-RR CTX-M-15	8	8	8	32	128	64

<sup>a</sup>MICs were determined by the macrodilution method in MH broth with or without 4% human albumin.

# Influence of Temocillin on Human Bowel Flora



**Très faible modification de la flore digestive**

Anaérobies stricts

*B. fragilis* group

Souches poussant en anaérobiose

Entérocoques

Entérobactéries

Souches ampicilline-R

# Studies with Temocillin in a Hamster Model of Antibiotic-Associated Colitis

## Incidence des infection à *C. difficile*

- Témocilline à posologie variable
- Comparateur : céfoxitime et clindamycine
- 5 hamsters/groupe

Dosage regimen			No. of fatalities/ no. treated (%)	TD <sub>50</sub> in days (range)	% Hamsters with:	
Compound	Dose (mg/kg) × frequency	Route			Diarrhea and/or hemorrhage and cecal distension	Toxin-positive filtrates
Temocillin	1 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	10 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	100 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	1 × 3 <sup>4a</sup>	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	10 × 3 <sup>4</sup>	s.c.	0/5 (0)	>20	0	0
Cefoxitin	1 × 1	s.c.	2/5 (40)	>10 (2→10)	40	40
	10 × 1	s.c.	5/5 (100)	3 (2-4)	100	100
	100 × 1	s.c.	5/5 (100)	6 (3-7)	80	100
	1 × 3 <sup>4</sup>	s.c.	5/5 (100)	6 (5-13)	100	100
	10 × 3 <sup>4</sup>	s.c.	4/5 (80)	13 (7→20)	80	80
Clindamycin	1 × 1	s.c.	5/5 (100)	5 (4-6)	100	100
Saline		s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
Temocillin	10 × 1	p.o.	0/5 (0)	>20	0	0
Cefoxitin	10 × 1	p.o.	5/5 (100)	4 (4-5)	100	100
Clindamycin	1 × 1	p.o.	4/5 (80)	6 (5→20)	80	80
Saline		p.o.	0/5 (0)	>20	0	0

<sup>a</sup> Compounds given three times a day for 4 consecutive days.



# Quelle efficacité?

- Majorité des données datent des années 80
- Données récentes rares

✓ Séries rétrospectives

✓ Quelques case-report

→ PNA, IIA, PAVM...  
± bactériémie

**Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15**

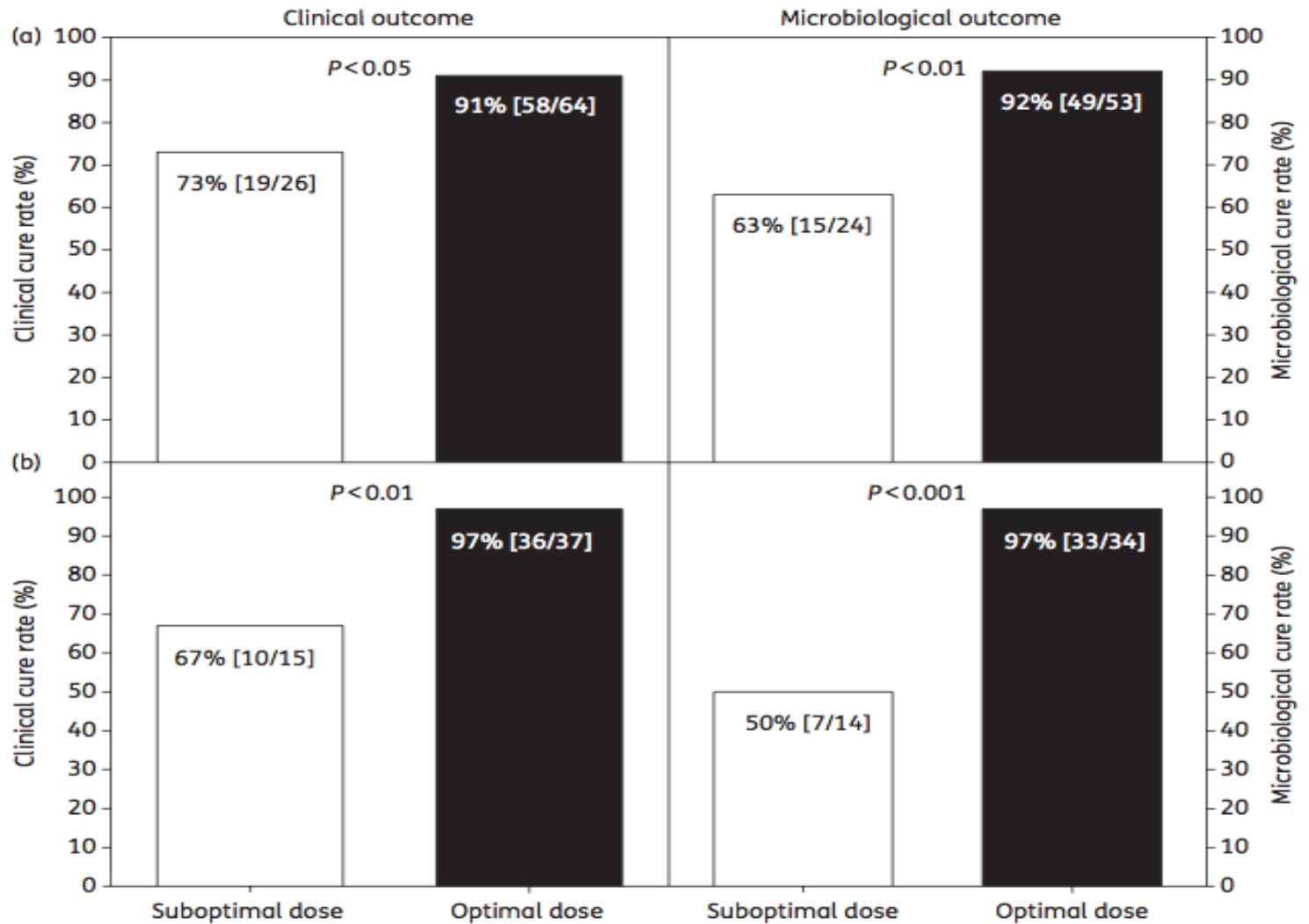
- **Pyélonéphrite de la souris**
- **2 souches : *E. coli* C3G-S et *E. coli* CTXM-15**
- **Témocilline vs imipénème vs céfotaxime**  
(200 mg/kg/2 h) (100 mg/kg/2 h) (100 mg/kg/2 h)
- **Efficacité sur le compte bactérien rénal**
  - ✓ ***E. coli* C3G-S : pas de différence significative entre les 3 molécules**
  - ✓ ***E. coli* CTXM-15 : pas de différence significative témocilline vs imipénème**
  - ✓ **Pas de différence témocilline vs imipénème en fonction de la souche**

## Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

- Etude rétrospective, 92 infections à entérobactéries traitées par témocilline (58 % BLSE)

Variable	UTI	BSI	HAP	Total
Clinical cure <sup>a</sup>				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
ESBL/dAmpC positive	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/53 (89%)
Total <sup>b</sup>	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
Microbiological cure <sup>a</sup>				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	19/23 (83%)
ESBL/dAmpC positive	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	41/49 (84%)
Total <sup>b</sup>	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)

**Tous les patients**



**Suboptimal dose : 1 g/12 h**

**Optimal dose : 2 g /12 h**

## Case series demonstrating the use of temocillin as a carbapenem-sparing agent

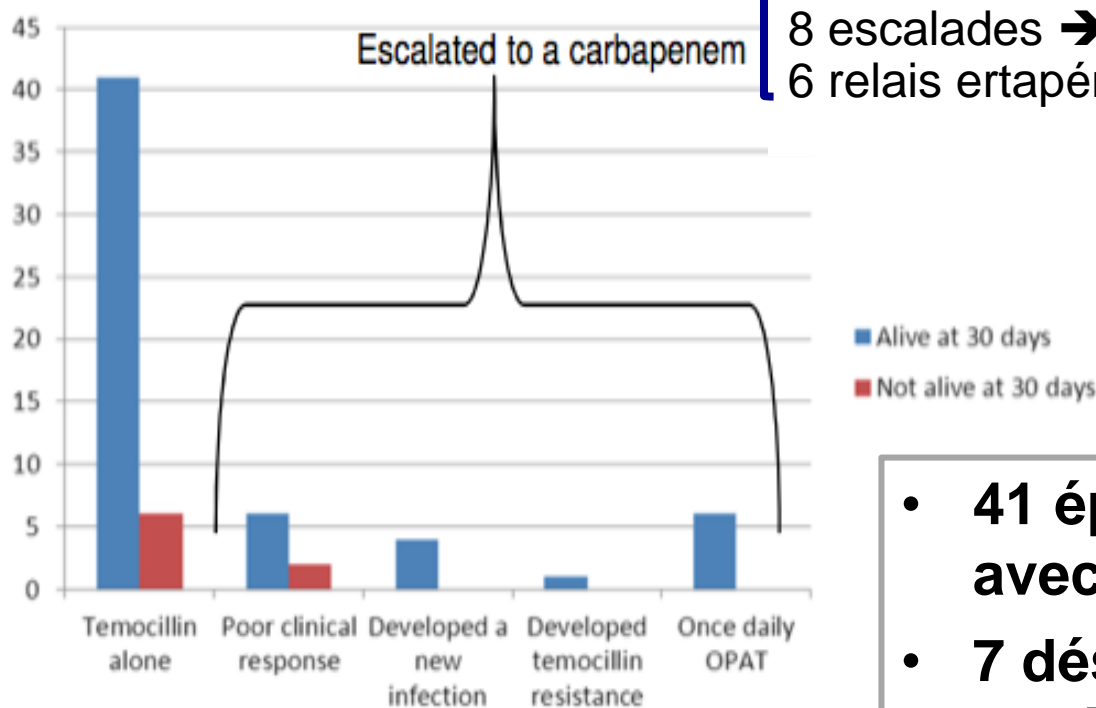
- Rétrospectif (janvier 12 - août 14)
- 67 infections (dont 13 bactériémies) à EBLSE
- Hors réanimation

**Table 1: Factors influencing decision to chose temocillin as the preferred agent**

Factor influencing decision	No of patients
Only alternative to carbapenem	17
To spare quinolone in patient at risk of <i>Clostridium difficile</i> infection	31
To spare aminoglycoside in patients with renal impairment	15
Poor penetration of aminoglycoside to the lung	8
To prevent prolonged aminoglycoside course	3
To avoid quinolone in breastfeeding mother	1
Patient allergic to quinolones	1

# Case series demonstrating the use of temocillin as a carbapenem-sparing agent

Figure 2: Clinical outcomes of patients



- 41 épargnes de carbapénème avec guérison (60 % des cas)
- 7 désescalades carbapénème → témociline
- MAIS, 4 *C. difficile*

# Quelle place ?

- **BLSE +++**
- **Infections urinaires : certainement**  
**Etude observationnelle dans les IU (PNA, IU chez l'homme en France à la posologie de 2 g/8h (demande de l'ANSM))**
- **Evolution(s) prévue(s)/prévisibles dans futur « proche » du libellé d'AMM**
  - ✓ **augmentation des posologies**
  - ✓ **Perfusion continue**
  - ✓ **Patients de réanimation ?**
- **Expérience belge +++**