



JNI 16^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie
Nancy et l'interrégion Est

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Témocilline: du *in vitro* à la clinique

Bruno Fantin

Médecine interne, hôpital Beaujon
Université Paris Diderot
IAME, INSERM UMR1137



16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

université
PARIS
DIDEROT

Problématique

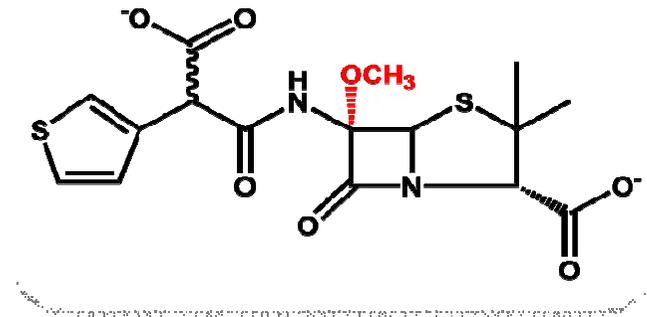
- **Usage croissant de carbapénèmes**
- **Résultante de plusieurs phénomènes:**
 - Ubiquitaire
 - Pandémie BLSE +++
 - Entérobactéries commensales
 - Hospitalier
 - Entérobactéries AmpC
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter*
- **Risque de sélection de souches résistantes aux carbapénèmes chez les entérobactéries:**
 - Beta-lactamase hyperproduite + imperméabilité
 - carbapénémases

Limites des alternatives aux carbapénèmes vs entérobactéries résistantes

Stratégie AB	E-BLSE	E-AmpC	E-KPC	Commentaires
C3G	-	-	-	Usage empirique limité
C4G	-	+	-	Sur documentation Effet inoculum
Céphamycines	+	-	-	Usage empirique limité Sélection de mutants
BLI-BL	+/-	-	-	Effet inoculum

Témocilline

- Dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline
- Commercialisée dans les années 80
- AMM en France le 23/12/2014
 - Enregistrement par reconnaissance mutuelle
 - Identique à l'AMM belge
- Principales caractéristiques :
 - Stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases incluant AmpC et BLSE
 - Spectre d'activité réduit aux entérobactéries



Spectre antibactérien de la témocilline

- **Spectre:**

- Entérobactéries
- *Burkholderia cepacia* (objet de l'ATU nominative)
- *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*

- **Hors spectre:**

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter*
- BGN anaérobies stricts
- *Clostridium difficile*
- Coques à Gram positif



Faible impact sur le microbiote; faible incidence de colite à *C. difficile*

Temocilline: activité in vitro en fonction du type de bêta-lactamase

Tableau 1 Classification simplifiée des β -lactamases.

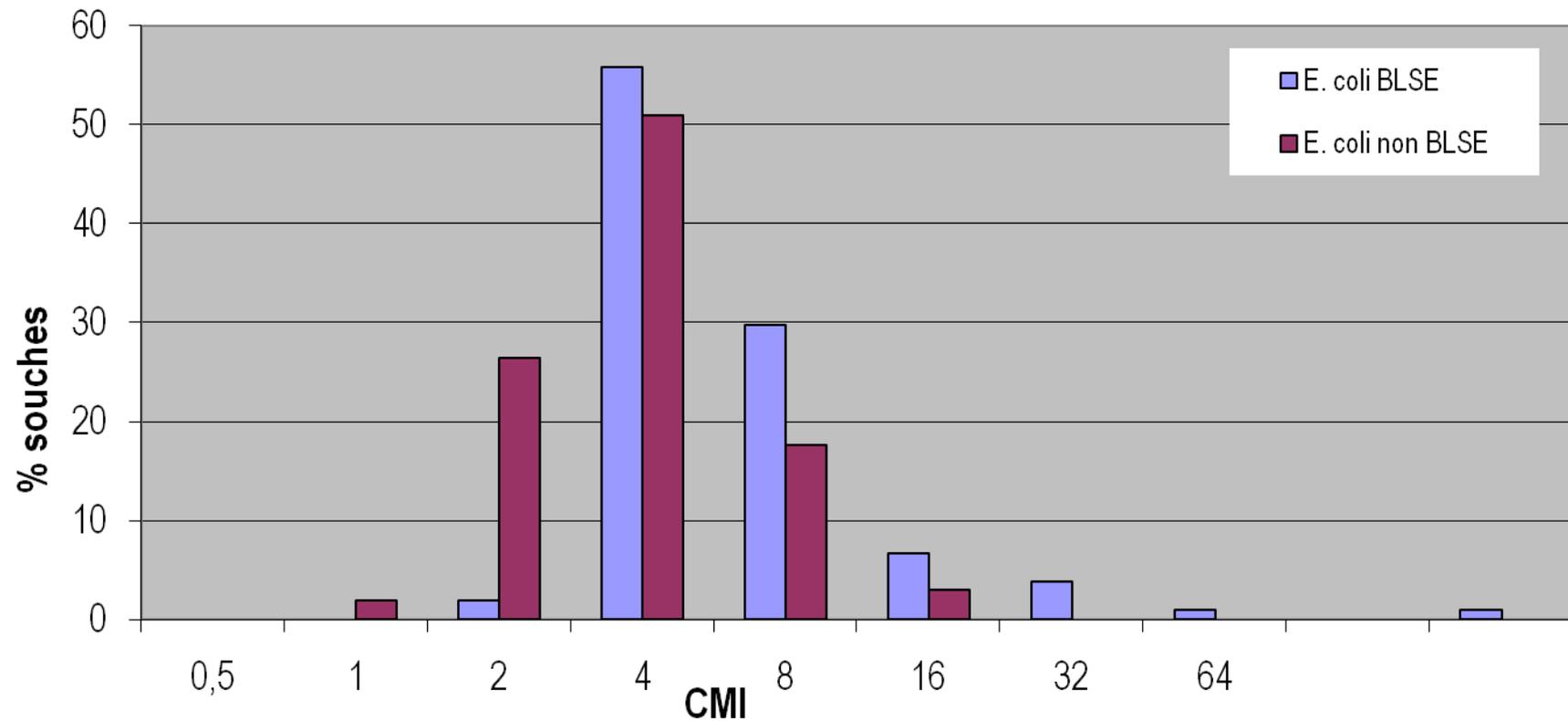
Classe	Enzyme	Substrats préférentiels	Exemples
A	Pénicillinase β -lactamase à spectre étendu (BLSE)	Pén \pm Céph Pén, Céph, Mono	TEM-1, TEM-2, SHV-1 Dérivés de TEM/SHV CTX-M, PER, VEB
	Pénicillinase résistante aux inhibiteurs Carbapénémase	Pén Pén, Céph, Mono, Carb	TRI KPC
B	Métallo- β -lactamase	Tous (sauf Mono)	IMP, VIM, NDM-1
C	Céphalosporinase	Céph	AmpC, CMY
D	Oxacillinase	Pén (oxacilline) \pm Céph ou Carb	OXA -24, 1

A l'exception des OXA-48

Selon Ambler [5].

Pén, pénicillines ; Céph, céphalosporines ; Mono, monobactames ; Carb, carbapénèmes ; Ent, entérobactéries ; Ab, *Acinetobacter baumannii*.

CMI témocilline chez *E. coli*



Activité *in vitro* (fréquences cumulées)

<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>	CMI (mg/L)									
	≤0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256
Wild-type (n=162)	13	38	64	83	94	98	99	99	99	100
CTX-M (n=828)	0	3	15	38	75	92	100	100	100	100
Non CTX-M ESBL (n=138)	0	1	9	22	76	93	99	99	100	100
Mixed (CTX-M & non CTX-M ESBL) (n=446)	0	4	20	54	83	96	98	100	100	100
Hyperproduced AmpC (n=130)	0	0	7	22	63	90	98	100	100	100
KPC (n=669)	0	1	3	17	51	81	94	99	100	100

Vanhoof et al., *Acta Clinica Belgica* 2001;56:354-9

Livermore et al., *JAC* 2006;57:1212-4

Fournier et al., *Med Mal Infect.* 2013 Feb;43(2):62-6

Tarnberg M. et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011;30(8)981-987

Woodford N., *JAC* 2014 Feb;69(2):564-7

Seo MR., *J. Korean Med. Sci.* 2014;29:1178-1181



Concentrations Critiques

Référence	Pays	CMI (mg/L)	
		S	R
Fuchs 1985	Belgique	≤ 16	≥ 32
BSAC 2007 systémique	UK	≤ 8	> 8
BSAC 2007 urinaire	UK	≤ 32	> 32
CRG 2000	Pays-Bas	≤ 8	> 32
CA-SFM 2014	France	≤ 8	> 8

Temocilline: pharmacocinétique chez l'homme

- **Fixation protéique importante : 85%**
- **Demi-vie d'élimination prolongée \approx 5h**
- **Diffusion tissulaire # ticarcilline**
- **Élimination urinaire # 72-79%**
- **Concentrations urinaires de 400 à 600 mg/L**

Concentrations tissulaires

Tissus	Dose et mode d'administration	Temps (h) à l'échantillonnage	Concentration moyenne	% de la concentration sérique
Sérum ¹	2 g I.V.	0,1	269 mg/l	100 %
Urine ¹	2 g I.V.	0-24	-	79 %
Prostate ²	2 g I.V.	2	38 mg/kg	35 %
Poumons ³	2 g I.V.	0,5	45 mg/kg	26%
Muscle ⁴	2 g I.V.	3	18 mg/kg	16%
Foie ⁴	2 g I.V.	3	34 mg/kg	25%
Estomac ⁴	2 g I.V.	3	44 mg/kg	30%
Liquide cérébro-spinal ⁵	2 g I.V.	4	5 mg/L	8 %
Liquide péritonéal ⁶	2 g I.V.	4	53 mg/L	60 %
Sécrétion des plaies ⁶	2 g I.V.	4	39 mg/L	44 %
Péritoine ⁴	1 g I.V.	4	17 mg/kg	22 %
Lymphes périphériques ⁷	1 g I.V.	2	31 mg/L	64 %
Bile du cholédoque ⁸	1 g I.V.	1-2	483 mg/L*	504 %
Bile de la vésicule biliaire ⁸	1 g I.V.	1-2	400 mg/L	403 %
Vésicule biliaire ⁹	1 g I.V.	1-2	15 mg/L	17 %

*L'obstruction du cholédoque entraîne une diminution importante de la pénétration de la témacilline dans la bile⁹



Modèle murin de pyélonéphrite par voie ascendante

- **Souris CBA femelles de 8 semaines**
- **Injection intra-vésicale sous anesthésie générale**
 - 50 μ L d'un inoculum contenant 5×10^{10} bactéries/mL.



Temocilline: activité in vitro

<i>E. coli</i> strains	Minimum Inhibitory Concentrations ($\mu\text{g/ml}$)							
	10^3 CFU/ml		10^5 CFU/ml		10^5 CFU/ml + albumin		10^7 CFU/ml	
	TEMO	IMP	TEMO	IMP	TEMO	IMP	TEMO	IMP
CFT073-RR	8	0.25	32	0.5	128	0.5	32	1
CFT073-RR Tc p89	8	0.5	32	0.5	128	0.5	64	1
CFT073-RR Tc pC15-1a	8	0.5	32	0.5	128	0.5	64	1

Temocilline: activité in vivo

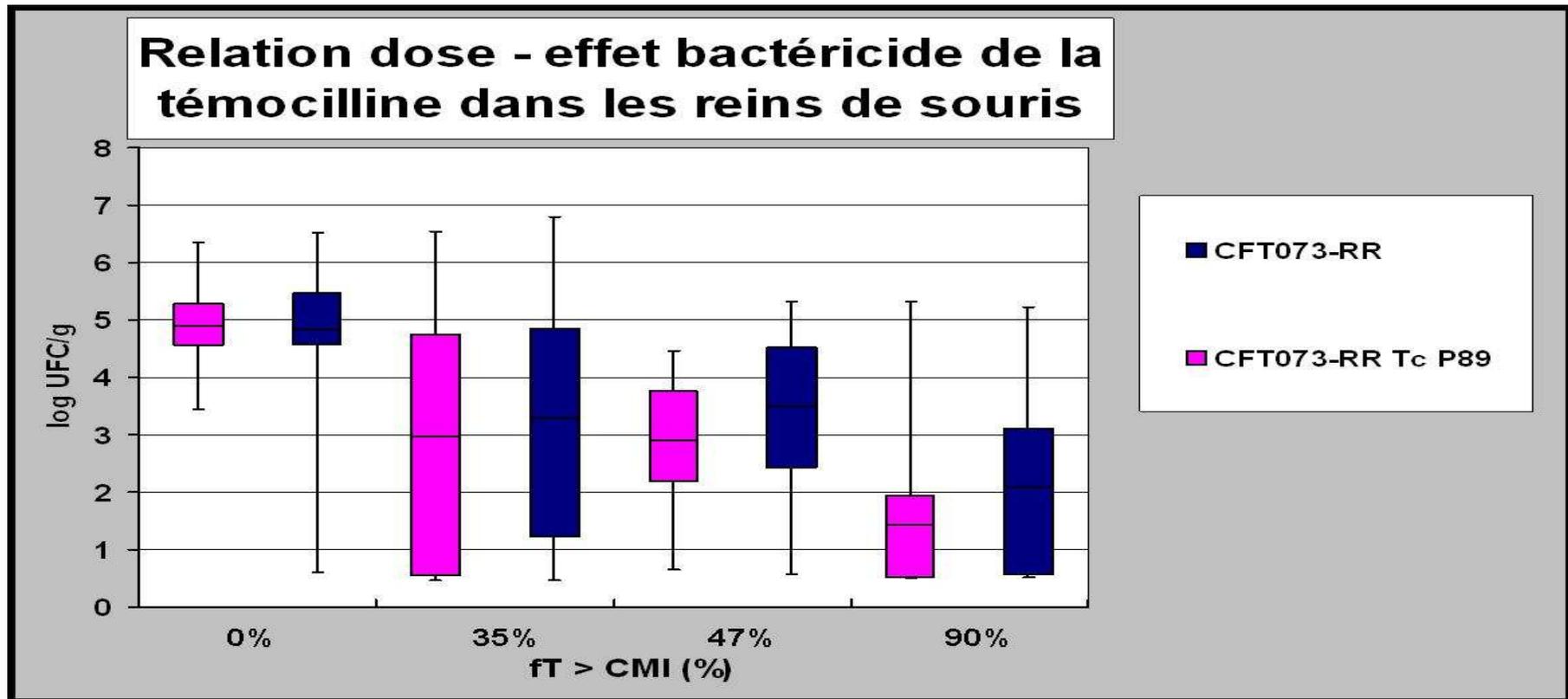
Log₁₀ CFU/g de rein ± SD [no. sterile/total, %]

<i>E. coli</i>	Contrôle	Témocilline	Imipénème	Céfotaxime
CFT073	5.03 ± 1.20 (1/20)	2.10 ± 1.70* (9/21)	1.98 ± 1.67* (6/14)	1.33 ± 0.93* (8/15)
CFT073- CTX-M-15	5.02 ± 0.69 (0/22)	1.43 ± 1.52*, ** (14/22)	1.34 ± 1.50*, ** (12/15)	3.74 ± 2.09 (3/15)

Pas de mutants *in vivo*



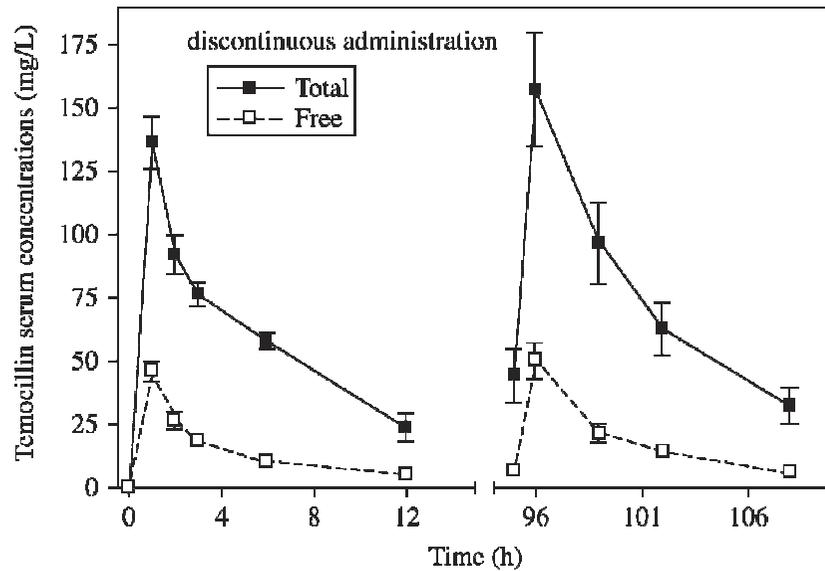
PK/PD de la témocilline dans le modèle murin de pyélonéphrite



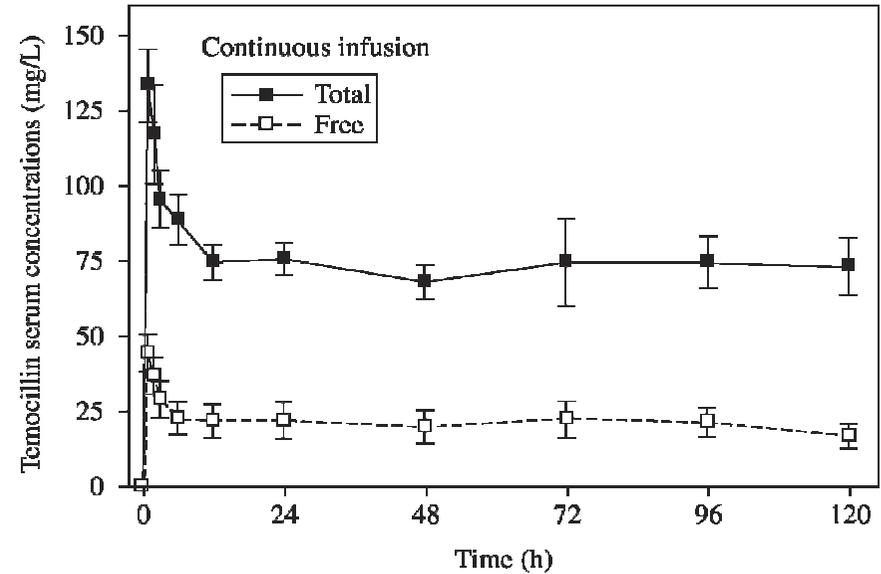
PK/PD de la témocilline chez l'homme en réanimation après 2 g x 2/ iv

MIC (mg/L)	<i>f</i> T>MIC (in %) of free temocillin (2 g) given		
	q24 h	q12 h	q8 h
0.50	100.00	100.00	100.00
1.00	87.50	100.00	100.00
2.00	70.60	100.00	100.00
4.00	53.70	100.00	100.00
8.00	36.70	79.70	100.00
16.00	19.40	45.10	80.30
32.00	1.60	9.50	26.90
64.00	0.00	0.00	0.00

PK/PD de la témocilline chez l'homme en réanimation après 2 g x 2 ou 4 g IVSE

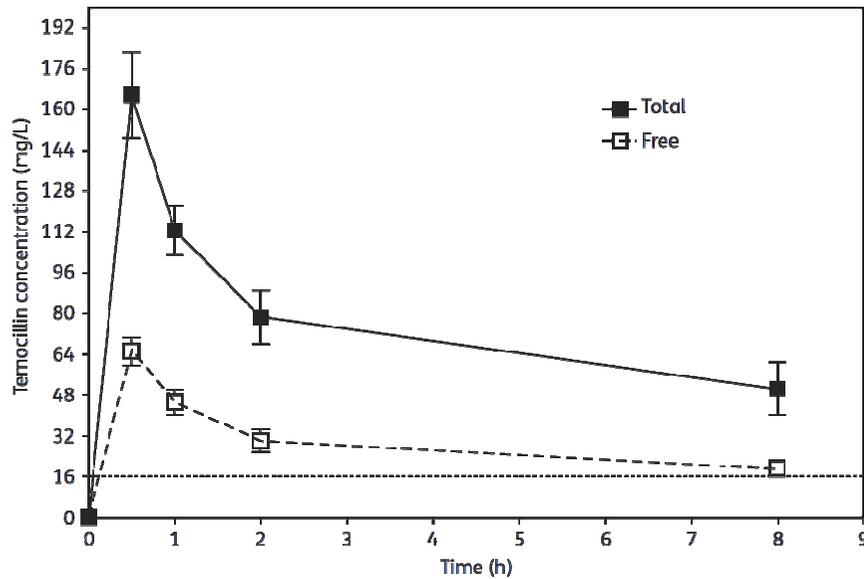


2 gr x 2 (n=6)
 Pic: 147 mg/L
 Résiduelle: 28 [12-63] mg/L
 $f T > CMI = 51\%$

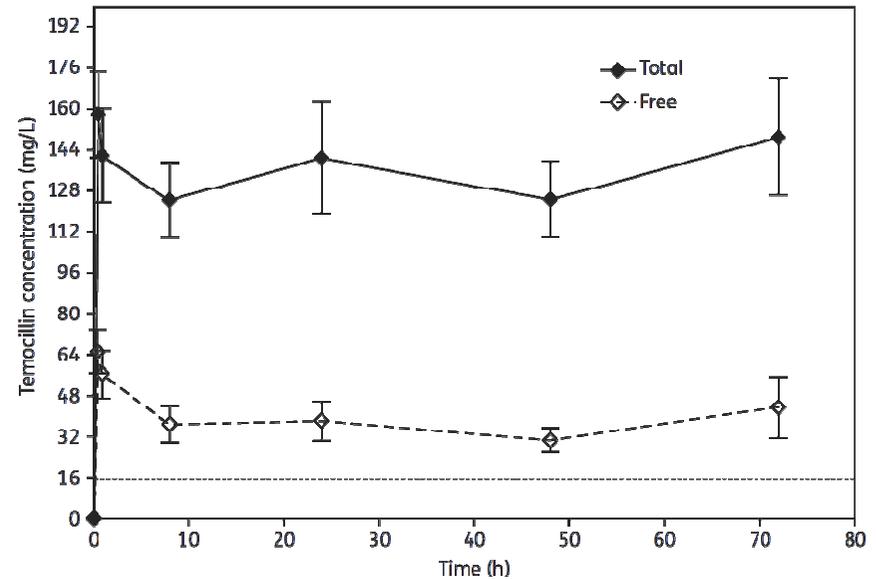


4 gr IVSE (n=6)
 C_{ss}: 73 mg/L
 $f C_{ss}$: 29 mg/L
 $f T > CMI = 100\%$

PK/PD de la témocilline chez l'homme en réanimation après 2 g x 3 ou 6 g IVSE



2 gr x 3 iv
 $fT > 16 \text{ mg/L} = 76\%$



6 gr IVSE
 $fT > 16 \text{ mg/L} = 99\%$

T>CMI de la témocilline : 2 gr x2 vs x3/j

*f*T>MIC (in %) of free temocillin (2 g) given

MIC (mg/L)	q24 h	q12 h	q8 h
0.50	100.00	100.00	100.00
1.00	87.50	100.00	100.00
2.00	70.60	100.00	100.00
4.00	53.70	100.00	100.00
8.00	36.70	79.70	100.00
16.00	19.40	45.10	80.30
32.00	1.60	9.50	26.90
64.00	0.00	0.00	0.00

Stabilité de la témocilline en vue d'une perfusion continue

Tableau 7 Durée de vie de la témocilline dans différents solvants à température ambiante.

Solvant	Durée de vie
Eau pour préparation injectable	24 heures
Glucosé 5 %	24 heures
Glucosé 10 %	20 heures
Sérum salé isotonique	16 heures
Ringer lactate	20 heures

Activité clinique de la témocilline

- **Etude rétrospective multicentrique dans 6 centres en GB**
 - janvier 2008-novembre 2010
- **Infections à entérobactéries**
- **Traitement par témocilline au moins 3 jours**
- **Guérison clinique et microbiologique analysée en fonction:**
 - Régime thérapeutique
 - Foyer infectieux
 - Production BLSE/AmpC

Témocilline dans les infections systémiques à entérobactéries

Table 1. Clinical and microbiological efficacies stratified by ESBL/dAmpC status and type of infection (UTI, BSI, HAP)

Variable	UTI	BSI	HAP	Total
Clinical cure^a				
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^b	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
Microbiological cure^a				
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^b	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)

^aClinical and microbiological cure rates were not statistically different between patients infected with ESBL/dAmpC-positive and -negative strains ($P > 0.05$).

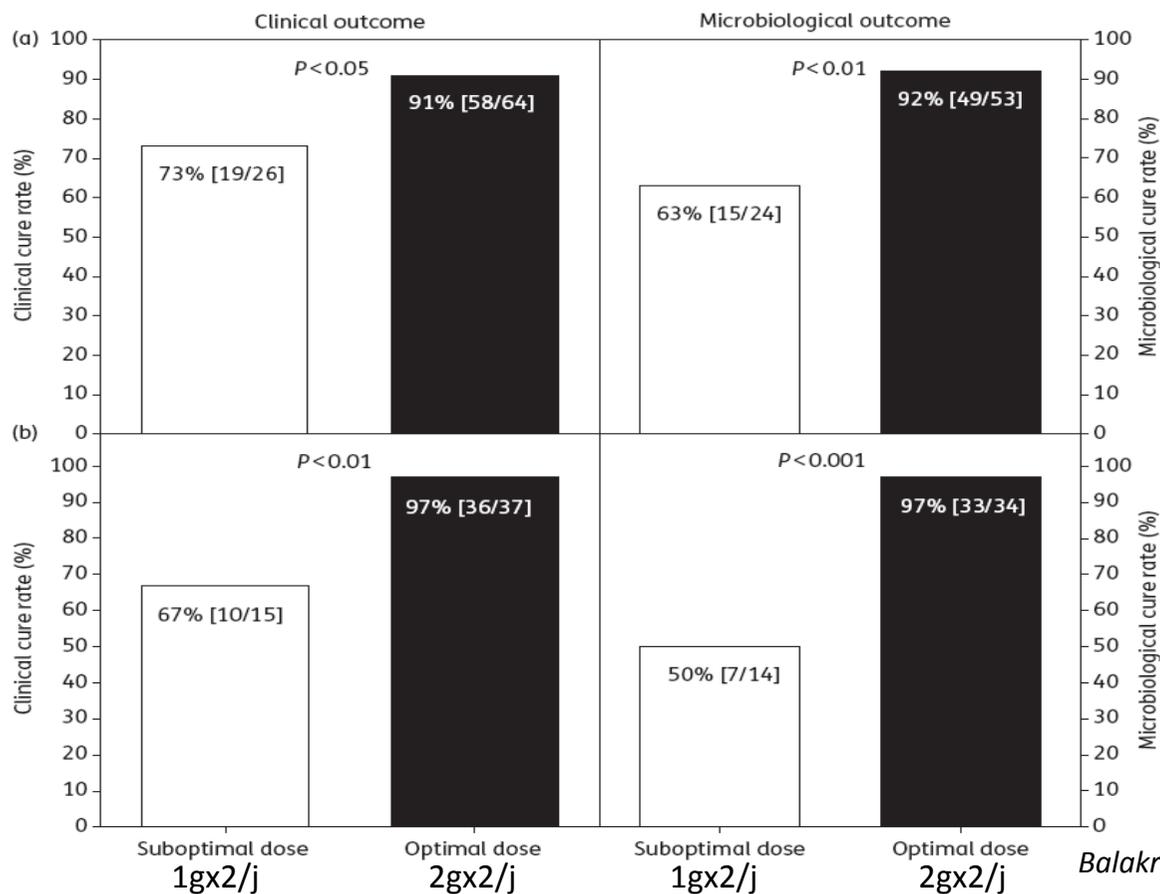
^bNumbers include patients infected with strains of undefined ESBL/dAmpC status.

Témocilline dans les infections systémiques à entérobactéries

Etude rétrospective, 92 patients, 53/92 BLSE et/ou AmpC

Total
n = 90

BLSE/dAmpC
n = 52



Temocilline: intérêts et limites potentiels

- **Spectre limité aux entérobactéries**
- **Activité vs AmpC et BLSE in vitro et clinique**
- **Limites potentielles:**
 - Fixation protéique
 - Effet inoculum
- **Intérêt empirique dans infections urinaires compliquées +++**

Temocilline: perspectives

- **Disponibilité en France**
- **Définition de concentration(s) critique(s) par foyer ?**
- **Activité versus souches E-KPC: quid in vivo ?**
- **Modalités d'utilisation: IVSE et/ou posologies élevées (6 gr/j)**
 - Foyers infectieux extra-urinaires
 - Permet de tenir compte de la variabilité PK des patients les + sévères
 - Ne permet pas d'atteindre les souches de CMI à 32 mg/L en dehors des urines