



HAL
open science

La témocilline : caractéristiques, position dans l'arsenal thérapeutique et étude prospective de tolérance

Christopher Omnès

► **To cite this version:**

Christopher Omnès. La témocilline : caractéristiques, position dans l'arsenal thérapeutique et étude prospective de tolérance. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02017946

HAL Id: dumas-02017946

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02017946v1>

Submitted on 13 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 21 / 03 / 2018

Par Christopher OMNES

LA TÉMOCILLINE : CARACTÉRISTIQUES, POSITION DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ET ÉTUDE PROSPECTIVE DE TOLÉRANCE

JURY

Président :

M le Professeur Jean-Marc CHILLON, Professeur des universités et Pharmacien Praticien Hospitalier à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Faculté de Pharmacie d'Amiens

Directeur :

M le Docteur Youssef El SAMAD, Médecin infectiologue Praticien Hospitalier dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Membres :

Mme le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences et Pharmacien Praticien Contractuel, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille 2

M le Docteur Mohamed BELHOUT, Pharmacien Praticien Hospitalier, Chef de service de la Pharmacie à Usage Intérieur, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Mme le Docteur Lisa MONDET, Pharmacien assistant à la Pharmacie à Usage Intérieur, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Thèse n° :

RÉSUMÉ

L'utilisation excessive des carbapénèmes a entraîné l'émergence de bactéries productrices de carbapénémases surtout dans des pays européens tels que l'Italie, la Grèce et la Turquie. La France est, pour l'instant, relativement épargnée. Cependant, ce phénomène est en constante augmentation (surtout OXA-48 et NDM). La recherche d'alternative aux carbapénèmes est un enjeu écologique actuel majeur.

La témocilline est indiquée dans le traitement, chez l'adulte et l'enfant, des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. Elle est administrable uniquement par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ses caractéristiques physico-chimiques, bactériologiques et pharmacocinétiques ainsi que sa tolérance seront décrites dans cette thèse.

Elle constitue une de ces alternatives et a sa place dans l'arsenal thérapeutique en 2nd ligne dans le traitement des infections à *Enterobacteriaceae* de groupe 1 et de groupe 2 ayant une BLSE, la 1^{ère} ligne étant constituée par la Cefoxitine. En cas d'infection à *Enterobacteriaceae* de groupe 3 et 4, la témocilline est alors placée en 1^{ère} ligne.

Les effets indésirables de la témocilline sont très peu décrits dans la littérature. Aucune fréquence particulière ne leur est attribuée dans le RCP. De plus, il n'y a ni études prospectives ni études rétrospectives spécifiquement axées sur la recherche de ces effets indésirables. Nous proposons donc de réaliser une étude prospective de ce type afin d'obtenir un complément d'information. Cette étude s'inscrit dans une politique de l'établissement d'épargne des carbapénèmes alliant les médecins, les biologistes, les pharmaciens et les pharmacologues.

DISCIPLINE

Pharmacie clinique

MOTS CLÉS

Témocilline – Tolérance – Antibiothérapie – Carbapénèmes – Résistance antibiotique

ADRESSE DE L'AUTEUR

Omnes Christopher, 9 rue de Montmorency, 60120 Breteuil

REMERCIEMENTS

Je remercie le professeur Jean-Marc CHILLON d'avoir accepté d'être mon président de jury ainsi que le docteur Youssef EL SAMAD, Stéphanie GENAY, Mohammed BELHOUT et Lisa MONDET d'avoir accepté d'assister à ma soutenance de thèse en tant que membre du jury.

Un remerciement particulier concernant le docteur Stéphanie GENAY qui s'est déplacée depuis l'université de pharmacie de Lille.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé lors de l'élaboration de ma thèse et notamment, mon directeur, le docteur Youssef EL SAMAD, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années. Je suis redevable, surtout, à mes parents, pour leur soutien moral et matériel ainsi que leur confiance indéfectible dans mes choix. Enfin j'ai une pensée toute particulière pour Julie qui m'a accompagné et supporté ces dernières années.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
LISTE DES TABLEAUX.....	2
LISTE DES FIGURES.....	3
LISTE DES ANNEXES	4
INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
I) La témocilline.....	5
A) Généralités.....	5
B) Indications françaises actuelles.....	5
C) Propriétés physicochimiques	6
D) Mécanisme d'action.....	8
E) Spectre d'activité.....	10
F) Mécanisme de résistance.....	20
G) Posologie et mode d'administration	24
H) Pharmacocinétique.....	29
I) Pharmacodynamie.....	36
J) Méthode de dosage.....	37
K) Efficacité clinique	37
L) Effets indésirables	41
II) Une alternative aux carbapénèmes ?.....	43
A) Evolution de l'écologie concernant les résistances dans les différents pays	43
B) La place de la témocilline en tant qu'alternative aux carbapénèmes	48
ÉTUDE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENANT CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE COMPORTANT DE LA TÉMOCILLINE.....	53
I) Introduction	53
II) Matériels et méthodes.....	54
III) Résultats	56
DISCUSSION	62
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXE.....	73

LISTE DES ABRÉVIATIONS

EMEA :	European Medicines Agency
FDA :	Food and Drug Administration
BLSE :	β -lactamase à spectre étendu
PLP :	Protéine Liant la Pénicilline
RCP :	Résumé des caractéristiques du Produit
HPLC :	Chromatographie Liquide Haute Performance
Eau PPI :	Eau Pour Préparation Injectable
CMI :	Concentration Minimale Inhibitrice
CMB :	Concentration Minimal Bactéricide
BSAC :	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
EUCAST :	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
KPC :	<i>Klebsiella</i> productrice de carbapénémases
ASC :	Aire sous la courbe
PK/PD :	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
UV :	UltraViolet
SARM :	<i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant à la Méricilline
C1G :	Céphalosporine de première génération
C2G :	Céphalosporine de deuxième génération
C3G :	Céphalosporine de troisième génération
C4G :	Céphalosporine de quatrième génération
CRPV :	Centre Régional de PharmacoVigilance
LATA :	Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives
STP :	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
COMAI :	COMmission des Anti-Infectieux

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau répertoriant les solvants compatibles avec le NEGABAN® 1g	7
Tableau 2 : Tableau répertoriant les solvants compatibles avec le NEGABAN® 2g	7
Tableau 3 : Comparaison de l'activité de différents antibiotiques en fonction de la production de BLSE	9
Tableau 4 : Distribution des CMI des antibiotiques utiles vis-à-vis d' <i>Escherichia coli</i> productrice de β -lactamase à spectre étendu	14
Tableau 5 : Médiane des diamètres d'inhibition et des CMI obtenus pour chaque espèce	15
Tableau 6 : Comparaison de la sensibilité à la témocilline de cohortes d' <i>Enterobacteriaceae</i> (en %) retrouvée dans différentes études	17
Tableau 7 : Comparaison de la sensibilité à la témocilline (en %) de cohortes d' <i>Enterobacteriaceae</i> BLSE, AmpC ou résistantes aux carbapénèmes retrouvée dans différentes études	18
Tableau 8 : Classification des groupes de résistances naturelles aux β -lactamines.....	20
Tableau 9 : Posologies et mode d'administration du NEGABAN® chez le sujet normoréal	24
Tableau 10 : Posologies et mode d'administration du NEGABAN® chez les patients insuffisants rénaux	25
Tableau 11 : Durée de vie de la témocilline dans différents solvants à température ambiante.....	26
Tableau 12 : Ajustement de la posologie de la témocilline en fonction de la clairance rénale dans une étude comparant son administration intermittente et son administration continue	26
Tableau 13 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de la témocilline après administration chez le volontaire sain.....	29
Tableau 14 : Concentrations tissulaires et distribution de la témocilline dans l'organisme ¹	30
Tableau 15 : Concentrations moyennes (en mg/L) observées dans les différents tissus après injection de témocilline	31
Tableau 16 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de la témocilline après une injection intraveineuse de 15mg/Kg selon le degré d'insuffisance rénale estimé par la clairance rénale de la créatinine en mL/min/1,73m ²	32
Tableau 17 : Pourcentage de temps pendant lequel la concentration de témocilline libre est supérieure aux CMI recommandées ^a	34
Tableau 18 : Evolution des nombres d'établissements, de lits, de SARM, et d' <i>Enterobacteriaceae</i> BLSE de 2002 à 2014	46
Tableau 19 : Présentation de certaines alternatives aux carbapénèmes ⁵⁰	50
Tableau 20 : Caractéristiques des 26 patients inclus dans l'étude	56
Tableau 21 : Distribution des CMI des différentes bactéries isolées par le laboratoire. La CMI « ≤ 8 » correspond au résultat rendu lorsque la technique de diffusion par disque est utilisée (corrélation entre diamètre d'inhibition et CMI).....	58

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structures chimiques de la ticarcilline et de la témocilline. Seul l'ajout du radical méthoxy O-CH ₃ diffère entre les deux molécules.....	6
Figure 2 : Pourcentage des espèces d' <i>Enterobacteriaceae</i> isolées sensibles à la témocilline.....	13
Figure 3 : Distribution des gènes codant les β-lactamines à spectre étendu parmi 100 isolats cliniques d' <i>Escherichia coli</i> producteurs de BLSE au CHU de Besançon	13
Figure 4 : Rupture du noyau β-lactame par les β-lactamases selon une réaction d'hydrolyse suite à l'activation d'une molécule d'eau	21
Figure 5 : Graphique représentant la concentration sérique de la témocilline totale et libre en fonction du temps chez les patients du groupe « administration intermittente ».....	27
Figure 6 : Graphique représentant la concentration sérique de la témocilline totale et libre en fonction du temps chez les patients du groupe « administration continue ».....	28
Figure 7 : Graphique représentant la concentration sérique de la témocilline totale et libre en fonction du temps chez les patients du groupe « hémofiltration veino-veineuse continue ».....	28
Figure 8 : Représentation graphique de la concentration de témocilline sérique en fonction du temps chez un patient hémodialysé. Une dose initiale de 2g a été donnée à la fin de la séance de dialyse. « HD » indique la période de l'hémodialyse (4 heures).....	33
Figure 9 : Design de l'étude (HD : Hémodialyse).....	34
Figure 10 : Probabilité que la témocilline atteigne sa cible (obtenue avec la simulation Monte Carlo) pour un schéma thérapeutique de 2g de témocilline toutes les 12 heures. Graphique obtenu en utilisant les données pharmacocinétiques de 6 patients. Les CMI les plus élevées pour lesquelles la cible est atteinte sont indiquées par des flèches verticales.....	36
Figure 11 : Effet de deux posologies différentes de témocilline sur l'efficacité clinique et microbiologique. La dose suboptimale est de 1g/12h (ou ajustement rénal équivalent) et la dose optimale est 2g/12g (ou ajustement rénal équivalent). (a) correspond à l'ensemble des patients (2 ont été exclus par manque d'information sur leur clairance rénale) et (b) correspond aux patients infectés par une <i>Enterobacteriaceae</i> BLSE/dAmpC (1 patient a été exclu par manque d'information sur sa clairance rénale)	39
Figure 12 : Evolution des souches d' <i>Enterobacteriaceae</i> productrices de BLSE isolées et distribution des types d'enzyme retrouvés en fonction de l'espèce dans une étude multicentrique de surveillance belge.....	45
Figure 13 : Nombre d'épisodes impliquant des <i>Enterobacteriaceae</i> productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS entre janvier 2014 et le 4 septembre 2015, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=2026)	46
Figure 14 : Evolution de la consommation d'antibiotiques de la famille des β-lactamines en nombre de DDJ/1000JH dans la cohorte de 621 établissements ayant participé de 2009 à 2014 (pourcentage d'évolution entre 2009 et 2014).....	47
Figure 15 : Répartition des différents types d'infections diagnostiquées	57
Figure 16 : Répartition des différentes espèces de bactéries BLSE isolées.....	57

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Compatibilité de la témocilline avec d'autres médicaments dans des conditions mimant une co-administration à travers la même ligne de perfusion	73
Annexe 2 : Stabilité de la témocilline dans des dispositifs à libération prolongée en élastomère	74
Annexe 3 : Sensibilité des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> et d' <i>Escherichia coli</i> possédant des β -lactamases de type KPC à la témocilline	74
Annexe 4 : Effet inoculum sur l'activité de la témocilline	74
Annexe 5 : CMI de la témocilline pour différentes souches de laboratoire ¹	75
Annexe 6 : Comparaison de l'activité de la témocilline par rapport à celle d'autres antibiotiques dont la cefoxitine sur 12 espèces d' <i>Enterobacteriaceae</i> différentes	76
Annexe 7 : Sensibilité des souches sauvages et mutantes aux pénicillines.....	76
Annexe 8 : Activité <i>in vitro</i> de la témocilline contre 2280 souches d' <i>Escherichia coli</i> , de <i>Klebsiella spp</i> et d' <i>Enterobacter spp</i>	77
Annexe 9 : Classifications moléculaire et fonctionnelle des β -lactamases (AC: acide clavulanique et TZB: Tazobactam)	77
Annexe 10 : Chromatogramme d'un échantillon représentatif de sérum humain contenant de la témocilline provenant d'un patient hémodialysé. Les profils d'éluion de la témocilline R (TMO R) et de la témocilline S (TMO S) sont bien séparés des autres substances absorbant à 235 nm et de la ticarcilline (TIC R et TIC S) qui est l'étalon interne ⁷	78
Annexe 11 : Résultats de l'étude de validation concernant la quantification de la témocilline dans le sérum humain ⁷	78
Annexe 12 : Distribution des souches <i>Escherichia coli</i> productrices de BLSE en fonction de leur CMI pour 12 antibiotiques différents	79
Annexe 13 : Distribution des CMI des souches d' <i>Enterobacteriaceae</i> à la témocilline en fonction des β -lactamases produites (Angleterre)	79
Annexe 14 : Distribution des CMI des souches d' <i>Enterobacteriaceae</i> à la témocilline en fonction des β -lactamases produites (Belgique)	80
Annexe 15 : Comparaison de l'activité de 13 antibiotiques sur 401 <i>Enterobacteriaceae</i> productrices de BLSE provenant des 4 espèces productrices de BLSE prédominantes en Belgique en 2008	80
Annexe 16 : Feuilles de recueil de données.....	85
Annexe 17 : Tableau de corrélation entre les résultats des prélèvements bactériologiques, l'antibiothérapie par témocilline et les antécédents des différents patients de l'étude.....	87

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

I) La témocilline

A) Généralités

La témocilline est apparue sur le marché en 1988 en Belgique avec comme indication le traitement des pyélonéphrites aiguës par voie parentérale. Elle est également commercialisée en Angleterre et au Pays-Bas.

Milieu des années 2000, la témocilline est approuvée aux Etats Unis dans le traitement des infections pulmonaires à *Burkholderia cepacia* dans les mucoviscidoses.

En France, cette molécule est disponible sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte depuis 2006 dans les indications suivantes : infection urinaire basse ou haute, bactériémie et infection respiratoire basse. A ces indications est associée une extension aux péritonites, aux infections post-chirurgicales et post-traumatiques et aux infections liées au complexe *Burkholderia cepacia* chez les patients souffrant de la mucoviscidose. Dans cette dernière indication, la témocilline a obtenu en 2004 le statut de médicament orphelin en Europe (EMA) et aux Etats-Unis (FDA)¹.

En France, la spécialité NEGABAN[®] se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable comprenant 1,11 ou 2,21g de témocilline disodique contenue dans un flacon soit, respectivement, NEGABAN[®] 1g ou NEGABAN[®] 2g, qui est à conserver entre 2 et 8°C. Elle est commercialisée depuis le 15 juin 2015 par EUMEDICA SA.

Sa délivrance est soumise à une prescription hospitalière obligatoire.

La production de la témocilline est compliquée et présente des difficultés techniques particulières (contrôle de température, stérilisation) ce qui rend sa production industrielle à grande échelle plus difficile².

Selon une étude³ publiée en 2014, la témocilline serait un bon candidat à insérer dans du ciment osseux en polyméthylméthacrylate utilisé en chirurgie orthopédique. Cette utilisation n'a pas encore reçu d'autorisation et constitue uniquement une hypothèse de recherche.

B) Indications françaises actuelles

La témocilline est indiquée chez l'adulte et chez l'enfant pour le traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies^{4,5}.

Selon le RCP du NEGABAN® 1g⁴, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux présents dans le tableau suivant :

Administration		Quantité de solvant	Solvants compatibles avec NEGABAN	
I.M.	1 g	3 mL	Eau pour préparations injectables Solution de chlorure de sodium à 0,9% Solution de lidocaïne à 0,5 ou 1%	
I.V.	1 g	10 mL	Eau pour préparations injectables Solution de chlorure de sodium à 0,9%	Injecter en 3 à 4 minutes

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Tableau 1 : Tableau répertorient les solvants compatibles avec le NEGABAN® 1g

Selon le RCP du NEGABAN® 2g⁵, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux présents dans le tableau suivant :

Administration		Quantité de solvant	Solvants compatibles avec NEGABAN	
I.V.	2 g	20 mL	Eau pour préparations injectables Solution de chlorure de sodium à 0,9%	Injecter en 3 à 4 minutes
PERFUSION 2 g	Dissoudre dans 20 mL. Ensuite diluer dans une solution pour perfusion de 50, 100 ou 150 mL.		Voir ci-dessous les solvants utilisables pour la perfusion.	Perfuser en 30 à 40 min.
Eau pour préparations injectables Solution de chlorure de sodium à 0,9% Solution de glucose à 5% Solution de glucose à 10% Solution de Ringer (solution de Chlorure de sodium composé) Solution de Lactate de sodium M/6 Solution de Ringer Lactate (solution de Hartmann) Solution de sorbitol Solutions de Dextran				

En cas d'injection IV en bolus, après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas de perfusion, après reconstitution et dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Tableau 2 : Tableau répertorient les solvants compatibles avec le NEGABAN® 2g

Une étude¹⁰ évaluant la stabilité d'une solution de témocilline à 83,4g/L à une température comprise entre 20 et 37°C pendant 24 heures à la lumière naturelle a été publiée en 2007. Le solvant utilisé est de l'eau PPI. Nous observons qu'à 37°C, il y a moins de 2% de diminution de la quantité de témocilline associée à des changements conformationnels (R => S) sans modification de l'activité. La même expérience est réalisée avec la ceftazidime, le céfépime, l'imipénème et le méropénème. Pour la ceftazidime et le céfépime, nous retrouvons plus de 10% de dégradation de la quantité totale en 8 heures à une température >25°C. La solution de céfépime devient colorée de part cette dégradation. Concernant l'imipénème et le méropénème, le pourcentage de dégradation observé est supérieur à 10% en 3 à 5 heures.

Cette étude désire également détecter les incompatibilités de la témocilline en la mélangeant avec d'autres médicaments à des concentrations susceptibles d'être rencontrées en pratique courante. La solution obtenue est alors laissée à 25°C pendant 1 heure avant de réaliser un examen de compatibilités physico-chimiques (HPLC). Les résultats sont ceux consignés en **Annexe 1**.

La témocilline présente en revanche un certain nombre d'incompatibilités chimiques ou physiques, en particulier avec les autres β -lactamines, la ciprofloxacine, la vitamine K (incompatibilité chimique) et la vancomycine, la clarithromycine, la clindamycine, le propofol, le midazolam et la nicardipine (précipitation).

Suite à la nécessité de réaliser une antibiothérapie à domicile chez des patients ayant une mucoviscidose infectée à *Burkholderia cepacia*, une étude concernant la stabilité de la témocilline dans des dispositifs à libération prolongée en élastomère a été publiée en 2010¹¹. L'intérêt de cette pratique est de réduire les infections croisées et la durée d'hospitalisation. Comme nous l'avons décrit précédemment, la témocilline est très stable à 37°C pendant plusieurs heures ce qui fait d'elle un très bon candidat pour une utilisation en perfusion continue. Concernant la méthode, un diffuseur contenant la témocilline est conservé 0, 1, 2, 3 ou 4 semaines à 4°C puis celui-ci est sorti et laissé 24h à température ambiante (simulation de ce qui se produit au domicile du patient). Les dosages sont réalisés par HPLC. Nous pouvons observer qu'après 4 semaines de conservation à une température de 4°C, la molécule de témocilline est à 90% intacte sans différence significative entre la concentration à 10 et à 20 g/L de témocilline. De plus, nous constatons que la molécule de témocilline est également à 90% intacte suite à une conservation de plus de 24 heures à température ambiante. Ces résultats sont accessibles en **Annexe 2**.

D) Mécanisme d'action

La témocilline est une β -lactamine ce qui induit qu'elle agit en interférant avec la dernière étape périplasmique de la synthèse du peptidoglycane. Ses cibles sont les PLP (transpeptidases et carboxypeptidases) impliquées dans les étapes finales de la biosynthèse du peptidoglycane. La témocilline va mimer la structure D-ala—D-ala du pentapeptide, substrat naturel des PLP, en se fixant de manière covalente au niveau du site actif de l'enzyme par acétylation puis son cycle β -lactame s'ouvre par rupture de la liaison amide afin de former un complexe pénicilloïl-enzyme covalent. Ainsi, la liaison PLP-- β -lactamine entraîne un effet bactériostatique par inhibition de la synthèse du peptidoglycane et donc de la croissance bactérienne. L'effet bactéricide est obtenu par activation des auto-lysines bactériennes.

Concernant la relation structure-activité, le groupe méthoxy en position 6 protégerait la molécule de l'hydrolyse des β -lactamases plasmidiques et la fonction acide en position 9 protégerait de l'hydrolyse des β -lactamases de type céphalosporinases¹².

La témocilline est un antibiotique bactéricide temps-dépendant c'est-à-dire que sa concentration doit rester un maximum de temps au-dessus de la CMI afin d'aboutir à une efficacité optimale^{3,4}. Le pourcentage minimum de temps pendant lequel la concentration en témocilline sanguine doit être supérieure à la CMI est de 40%¹⁰. Son activité bactéricide est obtenue à des concentrations proches de la CMI (ratio CMI/CMB compris entre 1 et 2)^{1,13} et elle possède un effet inoculum minime¹³.

Comme pour l'ensemble des β -lactamines, l'effet bactéricide est non concentration-dépendant au-delà de quatre fois la CMI. Malheureusement, dans les études récentes, les propriétés bactéricides de la témocilline sur les souches multirésistantes n'ont pas été évaluées¹.

L'effet inoculum est présent à partir de 10^6 CFU/mL car les CMI retrouvées pour une même souche sont environ multipliées par deux avec cet inoculum. Au-delà de cette quantité d'inoculum, ses pouvoirs bactériostatiques et bactéricides sont nettement altérés, à l'instar de ce qui a été observé avec la plupart des β -lactamines. Les conditions de cet effet inoculum observé in vitro dans un système clos sont cependant rarement atteintes en pratique clinique en dehors des cas de collections suppurées et abcédées¹⁴. Ces résultats concernant les souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* sont observables en **Annexe 3**. Une étude américaine de 1982 montrent des résultats similaires concernant l'effet inoculum sur un nombre d'espèce plus important d'Enterobacteriaceae¹² (**Annexe 4**).

En présence d'une concentration d'albumine humaine importante, les CMI de la témocilline sont augmentées d'un facteur allant de deux à quatre du fait d'une diminution de la fraction libre active de la témocilline¹. Ceci est comparable avec ce qui est observé dans le cas de la ceftriaxone et de l'ertapénème.

Nous ne retrouvons aucun antagonisme avec les aminosides, le métronidazole, les pénicillines et les céphalosporines^{4,5}.

L'activité de la témocilline est comparée à celle d'autres antibiotiques en fonction du fait que la souche testée soit productrice de BLSE ou non. L'activité de la ceftazidime et de la ciprofloxacine est fortement influencée par la présence des BLSE ce qui n'est pas le cas du méropénème de l'amikacine et de la témocilline¹⁵.

No. isolates	Number of resistant isolates (%)					
	Piperacillin-tazobactam	Ceftazidime	Meropenem	Temocillin	Amikacin	Ciprofloxacine
ESBL producing isolates (77)	34 (44.2%)	67 (87.0%)	1 (1.3%)	26 (33.8%)	14 (18.2%)	54 (70.1%)
ESBL non-producing isolates (575)	Not tested	62 (10.8%)	1 (0.2%)	27 (4.7%)	17 (3.0%)	77 (13.4%)
Fisher exact test	–	$P < 0.00001$	$P = 0.22$	$P < 0.00001$	$P < 0.00001$	$P < 0.00001$

Tableau 3 : Comparaison de l'activité de différents antibiotiques en fonction de la production de BLSE

Une étude¹⁶ datant de 1985 a testé les effets de l'association témocilline-aminosides sur des bactéries GRAM positif et GRAM négatif. Elle ne retrouve pas d'antagonisme entre la témocilline et les 4 aminosides testés. Cependant, des effets de synergie et d'additivités avec la gentamicine sont observés dans, respectivement, 25% et 40% des cas chez les bactéries GRAM négatif. Chez les bactéries GRAM positif, 100% des cas montrent un effet d'indifférence^{12,16}.

E) Spectre d'activité

Les espèces habituellement sensibles sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp.*(indole+), *Providencia stuartii*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella Typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis*.

Les espèces inconstamment sensibles (résistance acquise \geq 10% des souches) sont *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* et *Burkholderia cepacia*.

Les espèces naturellement résistantes sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* *Acinetobacter spp.*, les anaérobies et les germes GRAM positif^{4,5}.

Le groupe 6 α -méthoxy de la témocilline entraîne une perte d'activité contre les cocci GRAM positifs (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*) et les bacilles GRAM négatifs anaérobies (*Bacteroides fragilis*) mais permet d'avoir une excellente activité contre les *Enterobacteriaceae* (sauf *Serratia marcescens*), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella abortus* et *Pasteurella multocida*, y compris les souches productrices de BLSE.

Elle n'a aucune activité sur *Pseudomonas aeruginosa* (sauf pour les souches très sensibles à la ticarcilline), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.* et *Campylobacter spp.* Elle reste, cependant, active sur *Burkholderia cepacia* et *Pseudomonas acidovorans*^{1,15}.

La perte d'activité de la témocilline sur les GRAM positif par rapport à la ticarcilline pourrait en grande partie dépendre d'une diminution de l'affinité de la témocilline pour les PLP majoritaires des cocci à GRAM positif¹.

Les *Burkholderia cepacia* complex sont souvent retrouvées dans les prélèvements de patients atteints de mucoviscidose. Elles correspondent à un groupe de phytopathogènes pouvant être responsable d'infections opportunistes et nosocomiales. Lorsqu'elles colonisent les voies aériennes de patients atteints de la mucoviscidose, elles marquent un tournant pronostique du fait d'un déclin plus rapide des capacités respiratoires et du risque de pneumonies aiguës sévères. Celles-ci sont résistantes à la plupart des traitements utilisés habituellement chez ce type de

patient et, en particulier, ceux actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* dont l'éradication bronchique est également un enjeu thérapeutique dans la mucoviscidose. Dans ce contexte, la longue demi-vie, la bonne tolérance et la faible propension de la témocilline à induire la sélection de mutants résistants, ou l'expression de β -lactamases, constitueraient un avantage majeur par rapport aux autres antibiotiques de la même classe¹. La témocilline serait donc une alternative dans les exacerbations pulmonaires sévères¹¹. Elle est d'ailleurs reconnue comme médicament orphelin par la FDA et par l'EMA dans le traitement des infections respiratoires dues à *Burkholderia cepacia* complex.

Elle résiste à la plupart des β -lactamases dont les BLSE, les céphalosporinases (AmpC) et certaines carbapénémases^{1,2}. En effet, elle n'est pas hydrolysée par la majorité des β -lactamases plasmatiques (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.*)¹.

Par contre, la témocilline est hydrolysée par les carbapénémases OXA-48 et les métallo-carbapénémases IMP, VIM et NDM¹⁷.

A titre d'exemple, la CMI de la témocilline pour différentes souches de laboratoire a été indiquée dans l'**Annexe 5**.

D'après the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), une souche est dite sensible à la témocilline si sa CMI est inférieure ou égale à 8mg/L (correspondant à supérieure ou égale à 20mm en diamètre d'inhibition sur un antibiogramme) dans le cadre d'infection systémique ou si sa CMI est inférieure ou égale à 32 mg/L (correspondant à un diamètre supérieur ou égale à 12mm en diamètre d'inhibition sur un antibiogramme) dans le cadre d'infection urinaire¹⁴.

L'EUCAST (v.8.0) ne définit pas de recommandations, en attente de la validation par les autorités compétentes d'une posologie à 2g toutes les 8 heures. Auparavant un breakpoint de 8mg/L, sans complément d'informations (à part le fait qu'il soit recommandé d'utiliser une posologie minimale de 2g toutes les 12h), était indiqué.

Selon une étude française de sensibilité des *Enterobacteriaceae* à la témocilline réalisée en 2014, la détermination de la sensibilité à la témocilline par la mesure des diamètres d'inhibition en diffusion conduit à 0,7% de souches rendues faussement résistantes et à 1,9% de souches rendues faussement sensibles. La corrélation entre les deux techniques (CMI et diamètre d'inhibition) est bonne. Il est noté que pour les souches de *Serratia marcescens* dont le diamètre d'inhibition est tout juste sensible, il serait nécessaire de les rendre résistantes¹⁸.

L'activité antibactérienne et la stabilité de la témocilline envers les β -lactamases sont explorées dans une étude¹² de 1982. La témocilline est aussi active que la cefoxitine contre *Klebsiella spp.*

mais demeure moins active que le cefotaxime. Cependant, la témocilline est tout de même active sur des souches de *Providencia sp*, *Enterobacter sp* et *Citrobacter sp* qui sont résistantes à la ceftioxime. Les courbes de bactéricidie de la témocilline et de la ceftioxime à des concentrations de deux fois la CMI sont similaires. De plus, une variation de la concentration de témocilline allant de 4 à 32 fois la CMI entraîne uniquement une légère augmentation de la courbe de bactéricidie.

Nous retrouverons en **Annexe 6** la comparaison de l'activité de la témocilline par rapport à celle d'autres antibiotiques dont la ceftioxime sur 12 espèces d'*Enterobacteriaceae* différentes.

Une comparaison de l'activité de la témocilline à celle des autres pénicillines sur des *Enterobacteriaceae* est réalisée dans une étude londonienne¹⁹ de 1988. Il est reporté que les CMI de toutes les souches, y compris celles des mutantes à β -lactamases hyperproduites, sont inférieures à 16 mg/L. Les souches mutantes à β -lactamases hyperproduites de *Serratia marcescens*, de *Morganella morganii* et de *Proteus vulgaris* sont tout aussi sensibles que les souches mutantes à β -lactamases inductibles ou normoproduites de ces mêmes germes. Les CMI de la témocilline pour les souches mutantes à β -lactamases hyperproduites de *Citrobacter freundii* et d'*Enterobacter cloacae* sont quatre à seize fois plus élevées que celle des souches inductibles. La témocilline est active sur les souches mutantes à β -lactamases hyperproduites ce qui n'est pas le cas des autres pénicillines.

Concernant *Enterobacter cloacae* et *Citrobacter freundii*, la témocilline se comporte de manière similaire à la pipéracilline et à la ticarcilline en ayant une activité sur les β -lactamases inductibles et normoproduites, cependant, cette activité est moindre sur les souches à β -lactamases hyperproduites. Mais les CMI demeurent moins élevées que celles des autres pénicillines.

Contre les *Proteus sp.* indole positif et *Serratia marcescens*, la témocilline a une activité similaire sur les souches ayant des β -lactamases inductibles, normoproduites et hyperproduites.

Malgré leur similarité, les β -lactamases ont un V_{max} plus faible (hydrolyse moins vite le substrat) et un K_m plus élevé (affinité plus faible pour le substrat) pour la témocilline que pour la ticarcilline.

A titre d'exemple, nous pouvons remarquer dans l'**Annexe 7** que, pour la plupart des souches testées, la témocilline a une meilleure CMI que celle des autres pénicillines testées.

Une étude prospective², comprenant 292 isollements, dont le but était de mettre à jour les connaissances concernant les sensibilités des *Enterobacteriaceae* aux antibiotiques dont la témocilline dans 5 hôpitaux belges a été publiée en 2001. Les isollements proviennent à 41% des urines, à 23% du tractus respiratoire, à 18% de plaies, à 12% du sang et à 2% d'abcès. La population comprend 19% d'*Enterobacter spp.*, 21% de *Proteus spp.*, 15% de *Klebsiella spp.* et 20% d'*Escherichia coli* (pourcentage limité volontairement à 20% des souches). Les antibiotiques pour lesquels les souches sont davantage sensibles sont le méropénème (99,0%), la témocilline (97,3%), l'amikacine (96,2%), l'aztreonam (92,8%), la ceftriaxone (91,4%), la

pipéracilline/tazobactam (89%), la ciprofloxacine (81,5%) et enfin l'amoxicilline/acide clavulanique (61%). Les critères de sensibilité de la témocilline utilisés sont ceux de Fuch, *et al*²⁰, c'est-à-dire, si la CMI ≥ 32 mg/L la bactérie est dite résistante à la témocilline et, si la CMI ≤ 16 mg/L, la bactérie est dite sensible. Voici l'activité de la témocilline sur les différentes souches isolées :

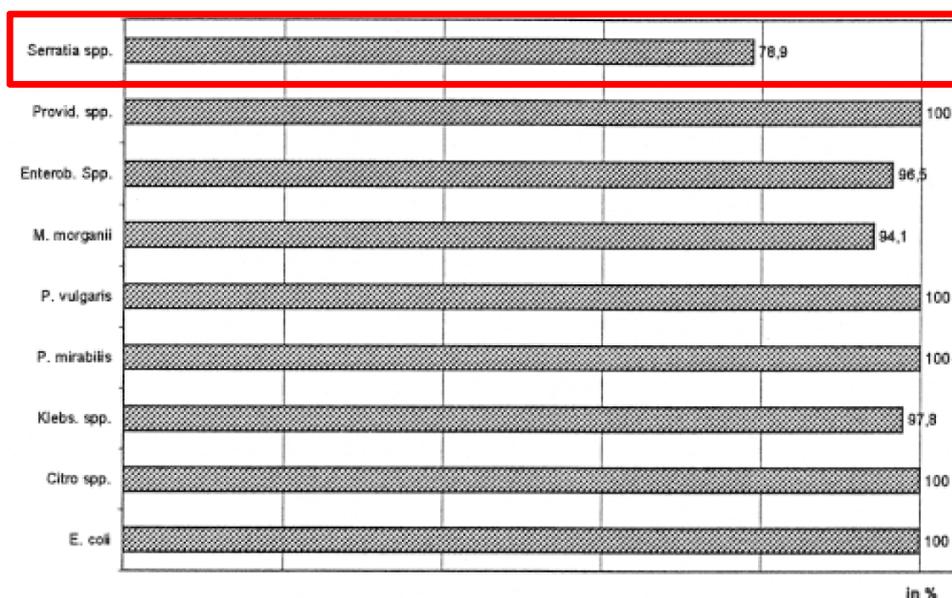


Figure 2: Pourcentage des espèces d'Enterobacteriaceae isolées sensibles à la témocilline

Les Enterobacteriaceae inductibles (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii* et *Providencia spp.*) sont significativement plus résistantes à l'amoxicilline/acide clavulanique, au cefotaxime et à l'aztreonam que les Enterobacteriaceae non inductibles (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Proteus spp.*).

Une étude²¹, dont l'objectif est de déterminer l'activité d'un large panel d'antibiotiques sur des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE, a été publiée en 2013 dans un contexte de forte augmentation de leur fréquence d'isolement entraînant une augmentation de l'usage des carbapénèmes. Cent *Escherichia coli* productrices BLSE à l'origine d'infections urinaires ont été isolées puis leur BLSE ont été identifiées par PCR et séquencées. La distribution des gènes codant les BLSE est représentative de la population européenne, la voici :

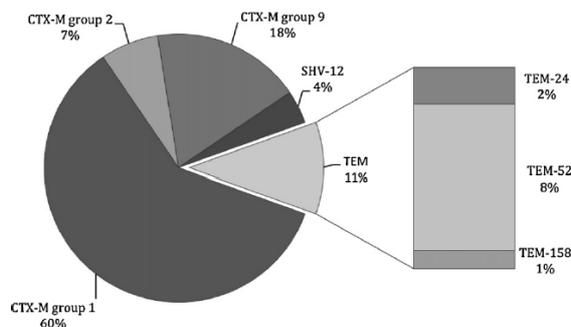


Figure 3 : Distribution des gènes codant les β -lactamines à spectre étendu parmi 100 isolats cliniques d'*Escherichia coli* producteurs de BLSE au CHU de Besançon

Les souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE responsables d'infections urinaires sont similaires à celles responsables d'infections des autres sites.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Antibiotics	Proportion of isolates with indicated MIC ($\mu\text{g/mL}$)												Break-points	%S	%R	CMI 50	CMI 90		
	≤ 0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64						128	>128
Amoxicillin/clavulanate								8	32	35	19	4	2	8/8 [†]	-	60	16	32	
Piperacillin/tazobactam						4	20	31	25	14	6			8/16 [†]	80	6	4	16	
Mecillinam				11*	26	26	12	8	7	3	4	0	1	2	8/8 [†]	90	10	1	8
Temocillin (systemic)								12	49	31	7	1		8/8 [§]	61	39	8	16	
Temocillin (urinary)								12	49	31	7	1		32/32 [§]	99	1	8	16	
Cefoxitine					1	16	48	25	5	2	2	1		8/32 [†]	90	3	4	8	
Cefotaxime				3*	5	2	4	11	23	13	18	12	9	1/2 [†]	8	90	32	128	
Ceftazidime				5*	10	12	17	14	15	9	8	4	5	1	1/4 [†]	27	42	4	32
Cefepime				5	4	14	16	27	15	10	5	2	2	1/4 [†]	23	34	4	16	
Aztreonam					1	10	15	21	19	15	12	2	2	3	1/4 [†]	11	53	8	32
Imipenem		6	78	12	2	2								2/8 [†]	100	0	0.125	0.25	
Ertapenem	85	10	2	2	1									0.5/1 [†]	100	0	≤ 0.03	0.06	
Tigecycline				16	65	18	1							1/2 [†]	99	0	0.5	1	
Fosfomycin						97*		1	1		1			32/32 [†]	99	1	≤ 1	≤ 1	
Nitrofurantoin							2	19	28	33	8	4	5	1	64/64 [†]	94	6	12	32

Tableau 4 : Distribution des CMI des antibiotiques utiles vis-à-vis d'*Escherichia coli* productrice de β -lactamase à spectre étendu

Six pourcents des souches sont résistantes à la nitrofurantoïne ce qui est comparable aux résistances retrouvées au Canada (7%) mais plus faibles que celles retrouvées en Espagne (27%). Malgré la recrudescence de ce type de souches résistantes, la fosfomycine (99% de sensibilité) et la nitrofurantoïne (94% de sensibilité) restent indiquées en traitement probabiliste des cystites aiguës non compliquées chez la femme.

Le pourcentage de sensibilité des souches à la tigécycline est de 99% mais sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie ne permettent pas son utilisation en cas d'infection urinaire et d'infection sanguine.

Concernant le pivmecillinam, nous retrouvons un pourcentage de sensibilité de 90%, ce qui est comparable aux résultats suédois (91%). Elle représente une bonne alternative dans le traitement ambulatoire des infections urinaires car 70% des *Escherichia coli* productrices de BLSE sont co-résistantes aux autres médicaments par voie orale tels que les fluoroquinolones et le cotrimoxazole.

En cas d'infections urinaires, le pourcentage de sensibilité à la témocilline des souches étudiées est de 99% (résistance avérée pour une CMI > 32mg/L) tandis qu'en cas d'infections systémiques, ce pourcentage de sensibilité passe à 61% (résistance avérée pour une CMI > 8mg/L). Donc la témocilline demeure utilisable pour les infections urinaires et systémiques.

Nous retrouvons également un pourcentage de sensibilité de 60% pour l'amoxicilline-acide clavulanique et de 90% pour la cefoxitine.

Un haut niveau de résistance est présent pour les céphalosporines qui vont être hydrolysées par les CTX-M. Néanmoins, la ceftazidime demeure la plus efficace avec seulement 27% de souches sensibles.

La sensibilité de 264 *Enterobacteriaceae* à la témocilline est analysée dans une étude française¹⁸ publiée dans une thèse parisienne ayant lieu à l'hôpital Tenon en 2014. Ces souches proviennent à 69% des voies urinaires, à 8% des voies respiratoires, à 7% d'hémocultures, à 5% de prélèvements profonds et enfin à 11% de divers sites (liquides gastriques, spermes, prélèvements vaginaux, cutanés...). *Escherichia coli* est l'espèce la plus représentée (60,6% des souches) puis *Klebsiella sp.* (16% des souches) puis *Enterobacter sp.* (7,5% des souches).

Les espèces ne possédant pas d'AmpC inductibles représentent 84% des souches tandis que les espèces possédant une AmpC inductible sont minoritaires et surtout composées d'*Enterobacter spp.* (dont 30% hyperproduisent leurs céphalosporinases). Nous retrouvons des céphalosporinases AmpC dérégulées ou acquises chez 7% des souches. Parmi l'ensemble des souches isolées, 8,3% expriment une BLSE ce qui correspond aux données nationales. Dans ces 8,3% de bactéries, nous retrouvons 63% d'*Escherichia coli*, 14% de *Klebsiella pneumoniae* et 10% d'*Enterobacter cloacae*. 91% des souches possédant une BLSE ont une BLSE de type CTX-M ce qui correspond à l'épidémiologie actuelle française. Concernant les carbapénémases, deux souches en possédant sont retrouvées et présentent toutes une carbapénémase de type OXA-48 (prévalence de 0,7%). Quatre souches concernées par un mécanisme de résistance de type imperméabilité sont retrouvées.

Les médianes des diamètres d'inhibition et des CMI obtenus concernant la témocilline pour chaque espèce ont été compilées dans le tableau suivant :

Espèces	N	Médiane diamètre d'inhibition (mm)	Médiane CMI (mg/L)
<i>Escherichia coli</i>	160	23	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	25	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	26	2,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	23	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	23	6
<i>Proteus mirabilis</i>	10	26	2
<i>Salmonella sp</i>	2	22	7
<i>Citrobacter koseri</i>	7	25	4
<i>Citrobacter freundii</i>	4	20,5	6
<i>Morganella morganii</i>	7	24	3
<i>Hafnia alvei</i>	4	21	6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	27	2
<i>Providencia sp.</i>	2	26,5	0,875
<i>Serratia marcescens</i>	6	20	12
Total	264	24	4

Tableau 5 : Médiane des diamètres d'inhibition et des CMI obtenus pour chaque espèce

Nous retenons certaines observations concernant la sensibilité de la témocilline en fonction des phénotypes de résistance. La production d'une pénicillinase ne change rien à la sensibilité puisque les médianes des CMI sont identiques dans les groupes « sauvage » et « pénicillinase » à 4 mg/L. Les CMI sont plus hautes dans les groupes « BLSE » et « céphalosporinase » mais celles-ci demeurent inférieures à 8mg/L ce qui indique un maintien de la sensibilité. Par contre, l'imperméabilité semble être un facteur important de sensibilité diminuée à la témocilline puisque la CMI₅₀ pour ces souches était de 12 mg/L. La témocilline est, comme attendue, inactive sur les souches possédant une carbapénémase de type OXA-48.

Au total, 94% des souches sont sensibles à la témocilline. Ce chiffre demeure encore très acceptable parmi les BLSE avec 91% de souches sensibles (dont 100% des *Escherichia coli* BLSE sensibles).

Concernant le groupe « céphalosporinase », le pourcentage de souches sensibles diminue à 78%. Cependant, il n'y a pas de différence de sensibilité entre les céphalosporinases plasmidiques et les céphalosporinases dérégulées avec des médianes de CMI respectivement à 4 et 5 mg/L.

Sur l'ensemble des souches résistantes aux C3G¹⁸, la témocilline demeure sensible dans 79% de cas. Un comparatif a été réalisé avec les autres antibiotiques, nous obtenons les résultats suivants : Ciprofloxacine 5%, Cotrimoxazole 20%, Céfoxitine 63%, Pipéracilline/tazobactam 68%, Nitrofurantoïne 47%, Pivmecillinam 67%, Fosfomycine 79% et colistine 100% de sensibilité des 19 souches testées. Ces résultats placent la témocilline en tant que bonne alternative aux carbapénèmes.

Concernant la pipéracilline/tazobactam, un fort effet inoculum semble diminuer l'efficacité *in vitro* même si certaines études montrent une bonne efficacité clinique. Quant à la Céfoxitine, certains médecins refusent de l'utiliser à cause de la fréquence d'émergence de résistance *in vivo* par diminution de l'expression des porines en cours de traitement^{22,23}.

Concernant les 16 souches d'*Enterobacteriaceae* résistantes à la témocilline¹⁸, nous retrouvons 12,5% de souches OXA-48 (diamètre contact), 25% de *Serratia marcescens*, 12,5% de souches BLSE (*Citrobacter freundii* et *Escherichia coli*), 12,5% de souches possédant une céphalosporinase plasmidique, 12,5% de souches possédant une céphalosporinase hyperproduite, 18,75% de souches avec une altération de la perméabilité (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) et 6,25% de *Hafnia alvei*. La plupart des souches résistantes présentent un cumul de plusieurs mécanismes de résistance sauf dans le cas de l'imperméabilité qui suffit à lui seul à rendre la souche résistante ce qui montre que l'influence de l'altération des porines et/ou de l'hyperexpression des pompes d'efflux sur l'efficacité de la témocilline.

Etudes	Pays Année	Nombre d'isolats	Profil des Enterobacteriaceae	Etude clinique	% d'isolats sensibles	% de souches BLSE sensibles		% d'AmpC hyperproduites ou acquises sensibles	
						≤ 8 mg/L	≤ 32 mg/L	≤ 8 mg/L	≤ 32 mg/L
Henquet (Thèse CH Tenon)	France 2014	264	Tout type	Non	94 ^a	91 ^a (21/23)		78 ^a (14/18)	
Balakrishnan, <i>et al</i>	Royaume- Uni 2011	92	Tout type	Oui	84 ^a	84 ^a		84 ^a	
Glupczynski, <i>et al</i>	Belgique 2007	652	Tout type	Non	91,9 ^b	27 (21/77)	97 (75/77)	43 (34/80)	96 (77/80)

^a : CMI critiques de la BSAC

^b : CMI critiques de Fuchs, et al

Tableau 6 : Comparaison de la sensibilité à la témocilline de cohortes d'*Enterobacteriaceae* (en %) retrouvée dans différentes études

Etudes	Pays Année	Nombre d'isolats	Profil des Enterobact eriaceae	Etude clinique	% d'isolats sensibles	% de souches BLSE sensibles		% d'AmpC hyperproduites ou acquises sensibles	
						≤ 8 mg/L	≤ 32 mg/L	≤ 8 mg/L	≤ 32 mg/L
Henquet (Thèse CH Tenon)	France 2014	264	Tout type	Non	94 ^a	91 ^a (21/23)		78 ^a (14/18)	
Fournier, <i>et al</i>	France 2013	100	<i>E.coli</i> BLSE	Non		61 (61/100)	99 (99/100)		
Tarnberg , <i>et al</i>	Suède 2011	198	<i>E.coli</i> BLSE	Non		83 (165/198)	100 (198/198)		
Titelman, <i>et al</i>	Suède 2011	169	<i>E.coli</i> BLSE <i>K.pneumon</i> <i>iae</i> BLSE	Non		76			

Livermore, <i>et al</i>	Royaume-Uni 2011	81	Résistants aux carbapénèmes	Non	5 (≤ 8 mg/L) 27 (≤ 32 mg/L)				
Livermore, <i>et al</i>	Royaume-Uni 2006	846	BLSE et AmpC hyperproduites	Non	88 ^b	63 (408/647)	99 (641/647)	67 (124/185)	99 (183/185)
Rodriguez-Villalobos, <i>et al</i>	Belgique 2011	733	BLSE	Non		94 ^b			
Rodriguez-Villalobos, <i>et al</i>	Belgique 2006	162	<i>E.coli</i> BLSE	Non		81 (132/162)	99 (160/162)		
Woodford, <i>et al</i>	Royaume-Uni 2013	2280	<i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> sp. C3G ^R	Non	40 (≤ 8 mg/L) 77 (≤ 32 mg/L)				

^a: CMI critiques de la BSAC ^b: CMI critiques de Fuchs, et al C3G^R : souches résistantes aux C3G

Tableau 7 : Comparaison de la sensibilité à la témocilline (en %) de cohortes d'*Enterobacteriaceae* BLSE, AmpC ou résistantes aux carbapénèmes retrouvée dans différentes études

Ces résultats présentent une bonne cohérence avec l'étude de Balakrishnan, *et al*²⁴ ce qui est d'autant plus intéressant qu'il s'agit d'une étude clinique. L'étude de Glupczynski, *et al*¹⁵ est davantage comparable à cette étude, mais elle comporte un effectif trois fois supérieur à celui présenté ici, et présente des résultats discordants. En effet, si nous employons les critères de CMI critiques recommandés par la BSAC (davantage restrictif), les pourcentages de résistance retrouvés se transforment en 27% pour les BLSE et en 43% pour les AmpC hyperproduites. Cependant, l'étude française comprend 91% de BLSE de type CTX-M alors que l'étude belge comprenait 17% de BLSE de type CTX-M ce qui pourrait expliquer cette discordance. La comparaison avec les données des études majeures, centrées uniquement sur les *Enterobacteriaceae* résistantes (BLSE, AmpC et résistance aux carbapénèmes) présentent des résultats similaires à ceux de l'étude française.

Il faut souligner que l'étude de Balakrishnan, et al²⁴, seule étude in vivo, montre une absence de différence de sensibilité entre les souches sauvages et les souches BLSE/AmpC hyperproduites et que l'étude de Livermore et al²⁵, montre, respectivement, 63 et 67% de sensibilité pour les BLSE et les AmpC hyperproduites ce qui est légèrement moins bon que ce que présente l'étude française.

Une étude²⁶ concernant l'activité in vitro de la témocilline contre 2280 souches cliniques multirésistantes d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella spp.* et d'*Enterobacter spp.* a été publiée en 2014. Il est également question de savoir si un haut niveau de résistance à la témocilline pouvait être un marqueur diagnostique de la carbapénémase OXA-48. Parmi ces souches multirésistantes, la proportion de bactéries productrices de carbapénémases est de 37,1% pour *Klebsiella spp.*, 29,1% pour *Escherichia coli* et de 14,1% pour *Enterobacter spp.*. Aucune différence majeure n'est observée dans les distributions des CMI à la témocilline de ces trois germes malgré ces différences de proportions.

Les résultats montrent que 40,4% des souches sont sensibles à la témocilline si nous considérons le breakpoint BSAC « infection systémique » (CMI \leq 8 mg/L). Dans les 59,6% de souches résistantes, nous notons une résistance de 49,2% des souches KPC, de 53,6% des souches sans carbapénémase et de 100% des souches avec d'autres types de carbapénémases (OXA-48, IMP, NDM ou VIM).

Les résultats indiquent que 77,1% des souches sont sensibles à la témocilline si nous considérons le breakpoint BSAC « infection urinaire » (CMI \leq 32 mg/L) ce qui correspond à 93,4% des souches KPC et 87,8% des souches sans carbapénémase. Par contre, 91,4% des souches possédant d'autres types de carbapénémases (OXA-48, IMP, NDM ou VIM) demeurent résistantes avec une CMI $>$ 32 mg/L.

Nous retrouvons, tout de même, 15,6% de toutes les souches avec une CMI $>$ 128 mg/L dont, 82,3%, possèdent une carbapénémase.

Pour plus d'informations, le tableau récapitulatif de l'activité in vitro de la témocilline sur les différentes souches étudiées est présent en **Annexe 8**.

La témocilline est proposée dans cette étude comme marqueur afin d'établir des tests phénotypiques simples de détection des carbapénémases en routine. Cependant, la valeur prédictive positive de ce marqueur seul n'est que de 27,6%.

L'activité de différents antibiotiques dont la témocilline sur des souches d'*Enterobacteriaceae* résistantes aux carbapénèmes (au moins à un carbapénème) ne produisant pas de carbapénémases a été évaluée dans une étude allemande²⁷ de 2015. Les critères de sensibilité des souches d'origine non urinaire de la BSAC sont pris en compte : sensible si la CMI \leq 8mg/L sinon résistant. Les résultats indiquent que 15,6% des 77 souches étudiées sont sensibles à la témocilline. Parmi ces 15,6% de souches sensibles, nous avons 20% de *Klebsiella pneumoniae*,

10% d'*Escherichia coli*, 20% d'*Enterobacter cloacae* et 12% d'*Enterobacter aerogenes*. Il n'y a pas de différence significative entre les CMI des différentes espèces.

F) Mécanisme de résistance

Certaines *Enterobacteriaceae* possèdent naturellement des gènes de résistance aux β -lactamines par production de β -lactamases. La classification en différents groupes de résistances naturelles aux β -lactamines est la suivante :

Groupe	Enzymes	Espèces
0	Absence de β -lactamases	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella sp</i>
1	Céphalosporinase de classe C à très bas niveau	<i>Escherichia coli</i> <i>Shigella sp</i>
2	Pénicillinase de bas niveau	<i>Klebsiella sp</i> <i>Citrobacter koseri</i>
3	Céphalosporinase de classe C à bas niveau	<i>Enterobacter sp</i> <i>Providencia rettgeri</i> , <i>Providencia stuartii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> , <i>Morganella morganii</i>
4	Céphalosporinase et pénicillinase	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i>
5	Céfuroximase	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus pennei</i>
6	BLSE chromosomique	<i>Kluyvera ascorbata</i> <i>K. cryocrecens</i> <i>K. georgiana</i> <i>R. aquatilis</i> <i>E. percisina</i>

Tableau 8 : Classification des groupes de résistances naturelles aux β -lactamines

L'hydrolyse des β -lactamines par la production d'une β -lactamase est le mécanisme le plus commun de résistance à cette classe d'antibiotique, surtout parmi les bacilles GRAM négatif. En effet, les β -lactamases sont des enzymes apparentés aux PLP et capables d'hydrolyser le pont amide du cycle β -lactame afin de donner un acyl-enzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif.

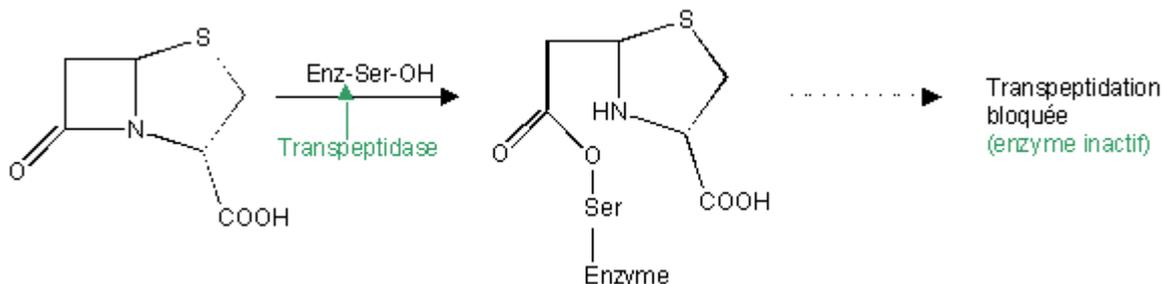


Figure 4: Rupture du noyau β -lactame par les β -lactamases selon une réaction d'hydrolyse suite à l'activation d'une molécule d'eau

La synthèse est codée soit par un gène chromosomique présent chez toutes les souches d'une même espèce (résistance naturelle) soit par un gène porté par un élément génétique mobile (plasmide, transposon ou intégron) présent chez une souche particulière (résistance acquise).

Les β -lactamases sont produites à l'état de précurseur dans le cytoplasme et deviennent matures en perdant leur peptide signal lors de leur transfert à travers la membrane cytoplasmique. Comme celle-ci ne peuvent pas franchir la membrane externe des bactéries GRAM négatif, elles restent concentrées dans l'espace périplasmique où elles inactivent les β -lactamines avant qu'elles ne puissent atteindre leur cible.

Les β -lactamases sont diverses et ont évolué par apparition constante de mutations dans les gènes codant pour leur production. Compte tenu de leur nombre et de leur diversité, elles ont été résumées dans plusieurs classifications dont la classification d'Amblar (**Annexe 9**). Les enzymes de classe A sont des sérine-enzymes, ceux de classe B des métallo-enzymes, ceux de classe C des céphalosporinases et ceux de classe D des oxacillinases. La sensibilité aux inhibiteurs est également prise en compte dans la classification (clavulanate, tazobactam et l'acide éthylènediaminetetraacétique (EDTA)).

Les BLSE produites par certaines *Enterobacteriaceae* sont préoccupantes car elles atteignent non seulement les pénicillines mais aussi les céphalosporines (C1G, C2G, C3G et C4G) ainsi que l'aztreonam. Cependant, elles épargnent les céphamycines (cefotaxime) et les carbapénèmes. La très grande majorité des BLSE correspondent à des enzymes de classe A d'Amblar c'est-à-dire à des pénicillinases inhibées par l'acide clavulanique. Nous comptons plus de 200 BLSE différentes. Les BLSE de type TEM et SHV dérivent des pénicillinases TEM-1, TEM-2 ou SHV-1 par mutations ponctuelles qui modifient la configuration du site actif de l'enzyme et entraînent un élargissement

du spectre de substrat aux C3G et à l'aztreonam. Les variants BLSE les plus fréquents sont TEM-24, TEM-52, TEM-4, SHV-12 et SHV-5.

Les BLSE de type CTX-M correspondent à des gènes plasmidiques conférant une activité céfotaximase préférentielle, la ceftazidime étant moins touchée. Il existe environ 120 variants CTX-M regroupés en 5 groupes : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 et CTX-M-25. En France, le variant le plus fréquent est le CTX-M-15.

Les BLSE de type OXA (oxacillinase) hydrolysent toutes les pénicillines M. Elles sont caractérisées par un phénotype de pénicillinase peu sensible aux inhibiteurs ce qui rend leur détection phénotypique difficile. Certains enzymes de type OXA ont un spectre d'activité qui s'étend aux C3G et aux C4G. Nous retrouvons souvent ces oxacillinases chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Les BLSE sont des enzymes possédant une meilleure affinité pour leur substrat mais ceci se réalise au détriment de leur activité. La quantité de BLSE produite dépend du nombre de plasmide inséré et du promoteur²⁸.

Nous retrouvons également les céphalosporinases AmpC chromosomiques et plasmidiques qui se caractérisent par le gène *bla_{ampC}* dont l'affinité pour les β -lactamines augmente avec le niveau de production de l'enzyme. Chez la plupart des espèces, l'expression génique est faible mais inductible par l'exposition aux β -lactamines. L'imipénème et la cefoxitine ont un pouvoir inducteur plus fort que les autres β -lactamines. Produite à bas niveau, l'enzyme hydrolyse l'amoxicilline, la ticarcilline et les céphalosporines de première et de deuxième génération sans être inhibée par l'acide clavulanique. En revanche, produite à haut niveau, l'hydrolyse va s'étendre à la pipéracilline, aux C3G et parfois aux carbapénèmes (ertapénème).

Les carbapénémases sont des enzymes hydrolysant les carbapénèmes. Ceux de classe A sont partiellement hydrolysés par l'acide clavulanique et sont fréquemment isolés à partir de souches de *Klebsiella pneumoniae* nosocomiales (KPC). Ceux de classe D (OXA) sont tous retrouvés chez *Acinetobacter baumannii* sauf l'OXA-48 qui est présente parmi d'autres espèces qui sont principalement *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*. L'enzyme OXA-48 diffère des autres carbapénémases car il n'hydrolyse pas les C3G et n'est pas inhibé par l'acide clavulanique ou l'EDTA ce qui le rend difficile à détecter. En France, OXA-48 est le plus fréquent des variants.

Les métallo-carbapénémases ont la particularité d'hydrolyser les carbapénèmes mais pas les monobactames (aztreonam). Les plus fréquentes sont les VIM et les NDM.

Le nombre d'isolement d'*Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémases est en constante augmentation depuis les années 2000.

En plus de ce mécanisme de résistance enzymatique, il en existe d'autres que nous détaillerons moins :

Les porines sont des protéines qui forment un canal permettant la pénétration sélective des molécules hydrophiles essentielles à la survie de la bactérie. Chez les bactéries à GRAM négatif, la présence de la membrane externe très hydrophobe rend les porines indispensables pour la pénétration des β -lactamines qui sont de petites molécules hydrophiles. L'altération qualitative ou quantitative de ces porines constitue donc un mécanisme de résistance à part entière.

Les pompes à efflux sont des systèmes capables d'évacuer les molécules antibiotiques de la cellule bactérienne. Il en existe de différents types qui vont influencer sur la concentration d'un nombre plus ou moins important d'antibiotiques. Celles qui touchent les β -lactamines sont également capables d'évacuer de la cellule bactérienne les fluoroquinolones, les macrolides, le triméthoprime et les tétracyclines. L'hyperexpression de ces systèmes par mutation des gènes régulateurs va entraîner un phénomène de résistance aux antibiotiques.

La résistance de certains bacilles GRAM négatif à la témocilline semble résulter de l'échec de la molécule à atteindre sa cible et non de sa destruction par une β -lactamase ou d'un échec de la liaison à la PLP. En effet, l'association de la témocilline avec de l'EDTA permet d'obtenir des souches de *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* et *Enterobacter spp.* sensibles à de faible concentration de témocilline. L'EDTA permettant d'éliminer quelques lipopolysaccharides de la membrane plasmique¹².

La méthode de référence pour déterminer les CMI est la dilution en milieu solide ou la microdilution en milieu liquide. Les concentrations critiques ont des seuils différents en fonction des pays. Les CMI obtenues avec le système E-test et le système Vitek 2 semblent être bien corrélées à la méthode de référence alors que le système automatisé BD Phoenix™ pourrait surestimer les CMI de certaines souches.

La sélection de mutants résistants à partir de souches bactériennes sensibles et exposées à des concentrations croissantes de témocilline est un phénomène d'apparition lente et progressive, qui se réalise par palier. En effet, dans une étude²⁹ publiée en 1981, il fallait au moins sept repiquages successifs d'une souche d'*Enterobacter aerogenes* pour passer d'une CMI de 4 à 40 mg/L.

Les fréquences de mutation dépendent de la CMI à laquelle sont exposées les souches. Par exemple, pour *Klebsiella pneumoniae*, elle est évaluée à 1×10^{-10} lorsque les concentrations d'antibiotiques sont à une fois la CMI et à 0 lorsque les concentrations d'antibiotiques sont à deux fois la CMI. Concernant *Escherichia coli*, elle est évaluée à 3×10^{-10} lorsque les concentrations d'antibiotiques sont à une fois la CMI et à 1×10^{-10} lorsque les concentrations d'antibiotiques sont à deux fois la CMI¹⁴.

Néanmoins, un seul repiquage d'une souche d'*Enterobacteriaceae* de Groupe 3 suffit à l'apparition de mutants totalement résistants au cefotaxime par hyperproduction d'AmpC. Aucune résistance croisée n'a été observée avec les C3G¹.

Une seule étude rapporte l'apparition d'une résistance chez une *Klebsiella pneumoniae* possédant une BLSE alors que celle-ci était sensible initialement³⁰.

La témocilline sélectionne moins les mutants à β -lactamases hyperproduites que les autres pénicillines étudiées. Les concentrations sériques doivent être considérablement plus élevées que la CMI pour éviter le phénomène de sélection (surtout pour les mutants à β -lactamases hyperproduites), et ce, plusieurs heures après l'administration¹⁹.

Pour prévenir l'émergence de mutants résistants, la concentration de témocilline libre doit être quatre fois supérieure à la CMI du germe responsable de l'infection³¹.

La témocilline s'est révélée être un faible inducteur de la synthèse de β -lactamase de classe C par les *Enterobacteriaceae* du groupe 3, à la différence de la cefoxitine, des céphalosporines et de l'imipénème entre autres. N'étant pas hydrolysée par cette enzyme, elle ne sélectionne pas de mutants chez qui l'expression d'AmpC est déréprimée¹.

Au fil des années, le taux de résistance des *Enterobacteriaceae* à de nombreuses β -lactamines a augmenté mais la témocilline n'a pas été touchée par ce phénomène. Cette conservation d'activité est liée à son groupe 6 α -méthoxy qui lui confère une stabilité importante face aux β -lactamases, ceci incluant les céphalosporinases (AmpC) et les BLSE¹³.

G) Posologie et mode d'administration

Les recommandations posologiques chez le sujet normoréal et insuffisant rénal sont les suivantes^{4,5} :

NEGABAN	POSOLOGIE PAR 24 HEURES	
	Posologie habituelle	Infections sévères
Adultes	2 g en 2 administrations (injections I.M., I.V. ou perfusion)	4 g en 2 administrations (injections I.V. ou perfusion)
	avec antibiothérapie complémentaire éventuelle	
Enfants	25 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.M., I.V. ou perfusion)	50 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.V. ou perfusion)

Remarque : La voie I.M. dans les infections urinaires hautes est à limiter à des situations d'infections dues à des bactéries résistantes à des antibiotiques administrés par voie orale ou pour des patients pour lesquels la prise orale n'est pas possible en raison, par exemple, de troubles digestifs ou neurologiques.

Tableau 9 : Posologies et mode d'administration du NEGABAN® chez le sujet normoréal

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	
	Dose par administration	Intervalle entre administrations
supérieure à 60	1 à 2 g	12 h
60 à 30	1 g	12 h
30 à 10	1 g	24 h
inférieure à 10	1 g ou 500 mg	48 h ou 24 h

Tableau 10 : Posologies et mode d'administration du NEGABAN® chez les patients insuffisants rénaux

Chez les patients hémodialysés, la voie intramusculaire doit être évitée vu l'héparinisation du patient. Il est conseillé d'injecter le NEGABAN® par voie intraveineuse en utilisant comme solvant de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium.

La posologie recommandée est de 1g par voie intraveineuse toutes les 48 heures, de préférence à la fin de l'hémodialyse (idem si dialyse intrapéritonéale). Si le sujet subit une hémodialyse quotidienne, la posologie recommandée est de 500mg par voie intraveineuse après chaque hémodialyse.

L'expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas indiqué la nécessité d'une réduction de la posologie.

L'injection intraveineuse peut être réalisée par voie directe lente sur trois à quatre minutes ou en perfusion sur une période de trente à quarante minutes.

Concernant l'injection intramusculaire, le produit doit être reconstitué avant d'être administré. En cas de douleurs au site d'injection, une solution de lidocaïne peut être utilisée.

Sa préparation ne nécessite pas de précautions particulières.

Le NEGABAN® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines ou à toutes autres β -lactamines. L'allergie croisée avec les céphalosporines est fréquente, de l'ordre de 10 à 15% des cas.

En cas d'infection sévère ou de germe résistant, il est recommandé de doubler les doses tout en respectant l'intervalle de 12 heures entre les 2 administrations journalières.

En réanimation ou en cas de volume de distribution important, la posologie pourrait être augmentée sans risque jusqu'à 6g par jour¹.

La durée de vie de la témocilline diluée dépend des solvants utilisés¹:

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

Tableau 11 : Durée de vie de la témocilline dans différents solvants à température ambiante.

Une comparaison de la pharmacocinétique entre une injection intraveineuse et une injection intramusculaire de 1 g de témocilline chez 10 hommes volontaires sains a été publiée en 1985. Il en résulte que les paramètres pharmacocinétiques des injections intraveineuses et intramusculaires sont très proches pour 1g de témocilline administré et que les concentrations sériques retrouvées sont suffisantes pour traiter une infection. Celle-ci conclue que les deux voies étudiées sont utilisables à cette posologie³².

Une étude³³ prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée comparant l'administration continue à l'administration intermittente (trois fois par jour) de témocilline chez des patients en état critique a été publiée en 2014. Celle-ci inclue 29 patients ayant une infection intra-abdominale ou une infection respiratoire basse à *Enterobacteriaceae* dont le traitement n'interfère pas avec la méthode de dosage de la témocilline. Les patients subissent soit une perfusion continue (dose de charge de 2g administrée en trente minutes dans 50mL d'eau PPI suivi d'une perfusion de 6g de témocilline dans 48 mL d'eau PPI à un débit de 2mL/h) soit 3 injections intermittentes (2g de témocilline dans 50 mL d'eau PPI injecté toutes les 8 heures pendant trente minutes) par jour. L'adaptation de la posologie à la clairance rénale s'est effectuée conformément au tableau suivant :

CL _{CR} (mL/min) or condition	Daily dose	
	three times daily ^a	continuous infusion ^b
>50	3×2 g	6 g/24 h
50-31	3×1 g	3 g/24 h
30-10	1×1.5 g	1.5 g/24 h
<10	1×750 mg	750 mg/24 h
CVH	NA	750 mg/24 h

NA, not applicable.

^aAdministration as 30 min infusions at 8 h intervals.

^bAdministration by continuous infusion over 24 h. Each patient received a 2 g loading dose.

Tableau 12 : Ajustement de la posologie de la témocilline en fonction de la clairance rénale dans une étude comparant son administration intermittente et son administration continue.

Cependant, les patients sous hémofiltration veino-veineuse continue ont reçu une dose de 750 mg de témocilline par jour en perfusion continue.

Les 29 patients sont classés en trois groupes : administration continue (12), administration intermittente (13) et sous hémofiltration veino-veineuse continue (4).

La liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 59% mais il n'existe pas de relation entre cette liaison et la concentration de témocilline dans la gamme de concentration mesurée.

Il faut tenir compte de trois paramètres de variabilité pharmacocinétique importante, le sepsis qui entraîne des variations importantes des volumes compartimentaux, l'augmentation de l'activité cardiaque qui entraîne une augmentation de la clairance rénale et l'obésité qui modifie la distribution des médicaments. L'administration continue est moins influencée par la variation de ces paramètres interindividuels que l'administration intermittente.

Concernant le groupe « administration intermittente », la valeur moyenne, la valeur médiane et la gamme de pourcentage d'intervalle de dose pendant lequel la concentration de témocilline libre reste supérieure à 16 mg/L sont, respectivement, de 76,4%, 98% et compris entre 18,7 et 98,8%.

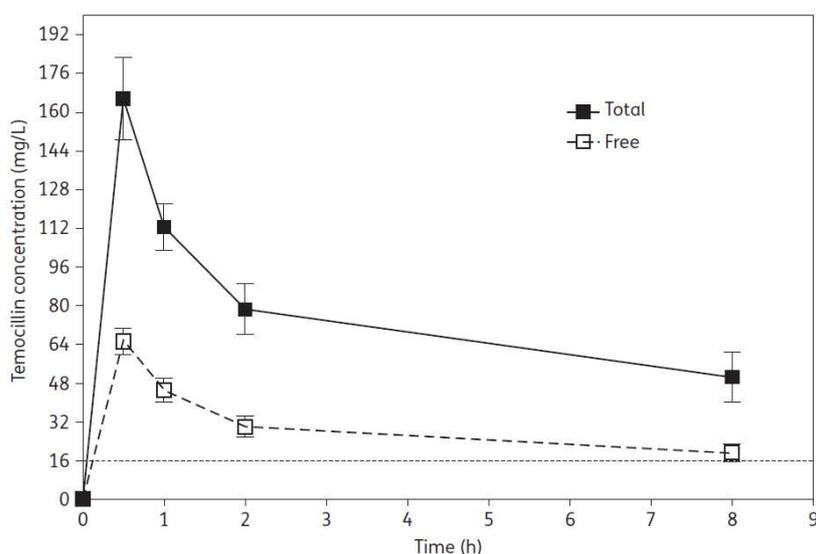


Figure 5 : Graphique représentant la concentration sérique de la témocilline totale et libre en fonction du temps chez les patients du groupe « administration intermittente ».

Concernant le groupe « administration continue », la valeur moyenne, la valeur médiane et la gamme de pourcentage d'intervalle de dose pendant lequel la concentration de témocilline libre reste supérieure à 16 mg/L sont, respectivement, de 88,9%, 99,7% et compris entre 36,4 et 99,9%.

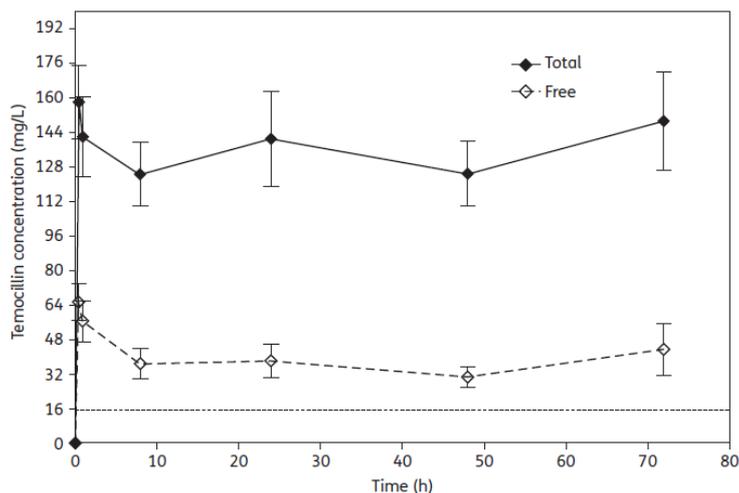


Figure 6 : Graphique représentant la concentration sérique de la témocilline totale et libre en fonction du temps chez les patients du groupe « administration continue ».

Concernant le groupe « hémofiltration veino-veineuse continue », la valeur moyenne, la valeur médiane et la gamme de pourcentage d'intervalle de dose pendant lequel la concentration de témocilline libre reste supérieure à 16mg/L sont de 37,2%, 33,0% et compris entre 9,2 et 73.7%. Pour éviter de se retrouver en concentration subthérapeutique, il faudrait doubler la dose chez ce type de patient (ici, 750mg/j X2).

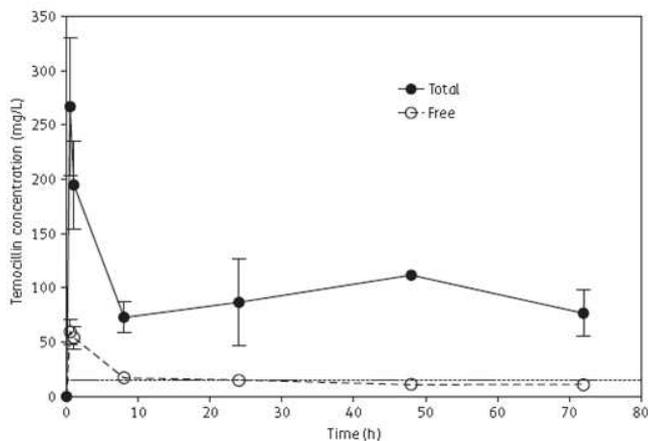


Figure 7 : Graphique représentant la concentration sérique de la témocilline totale et libre en fonction du temps chez les patients du groupe « hémofiltration veino-veineuse continue ».

Une alternative à l'administration continue serait de réaliser des perfusions de 4 heures de témocilline afin de se rapprocher au maximum du modèle de la perfusion continue qui est moins influencé par la pharmacocinétique interindividuelle.

Si nous comparons ces données à l'étude de 2007¹⁰, nous observons que la posologie à 2g de témocilline trois fois par jour permet d'obtenir une meilleure cinétique que celle à 2g de témocilline deux fois par jour. En effet, la fraction de temps au cours de laquelle la concentration sanguine de

témocilline libre est supérieure à la CMI ($\%fT_{<CMI}$) est environ deux fois meilleure pour la posologie 2g de témocilline trois fois par jour ($\%fT_{>CMI}=40\%$ pour une CMI cible de 32mg/L et $\%fT_{>CMI}=80\%$ pour une CMI cible à 16 mg/L).

H) Pharmacocinétique

1) Absorption

La témocilline n'est pas absorbée par voie digestive¹.

Elle suit un modèle pharmacocinétique à 2 compartiments (en fonction de la dose administrée en bolus intraveineux), nous obtenons les paramètres suivants^{29,34} :

Administration	Dose	Concentrations sériques moyennes (mg/L)			Demi-vie plasmatique ^a (h)	Volume de distribution (L/kg)	Excrétion urinaire (% de la dose)	Clairance plasmatique (mL/min)
		Pic	6 h	12 h				
i.m.	1 g	70 ^b	40	18	5,4	0,17	78	28,4
i.v.	1 g	172 ^c	25	12	4,5	0,17	72	29,7
i.v.	2 g	269 ^c	47	16	5,0	0,24	79	43,8

^a Demi-vie plasmatique d'élimination de la phase β d'un modèle pharmacocinétique à deux compartiments.

^b Après deux heures.

^c Après une heure.

Tableau 13 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de la témocilline après administration chez le volontaire sain.

Ces valeurs mettent en évidence des concentrations sériques élevées et durables de témocilline qui sont atteintes après injection par voie intramusculaire ou intraveineuse de doses allant de 0,5 à 2g. Le volume de distribution est comparable à celui des autres antibiotiques de la même classe. L'aire sous la courbe mesurée est d'environ 800 mg.h/L.

A une posologie de 1 ou 2g de témocilline en voie intraveineuse toutes les 12 heures, la concentration salivaire de témocilline dosée oscille entre 1,5 et 2,8 mg/L³⁵.

A une posologie de 1g de témocilline toutes les 12 heures, les concentrations biliaires de témocilline montrent une importante variation interindividuelle mais celles-ci restent considérablement plus élevées que les CMI des germes des voies biliaires identifiés³⁶. De plus, ces concentrations sont huit fois plus importantes que les concentrations sériques au niveau de la voie biliaire principale et de la vésicule biliaire une à deux heures après l'administration de 1g de témocilline que cela soit par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire³⁷.

2) Distribution

L'épimère R a un volume de distribution 23% plus important que l'épimère S. Ceci s'explique par sa fraction libre plus élevée que celle de l'épimère S qui, lui, à une meilleure affinité pour les

liaisons protéiques plasmatiques. L'épimère R est la forme microbiologiquement plus active (environ deux fois plus)⁶.

Le taux d'interconversion R/S dépend de la température, du pH et de la force ionique de la solution. Ceci est dû à son carbone asymétrique. [Bird *et al.*, 1984; Guest, unpublished observations]

La liaison aux protéines plasmatiques de la témocilline est mesurée à 83% et 74% pour des doses respectives de 0,750 g et 2,250 g de témocilline administrée en une perfusion intraveineuse de trois heures³⁸.

Plus précisément, à forte concentration, de l'ordre de 200 mg/L, le taux de liaison plasmatique n'est plus que de 63%. Celui-ci s'élève ensuite au fur et à mesure que la concentration sérique diminue pour atteindre 86% à 100 mg/L et 88% à 50 mg/L. La capacité de liaison maximale était en moyenne de 239,4 mg/L ce qui permet aux auteurs de déduire qu'il n'existe qu'un seul site de liaison pour la témocilline par molécule d'albumine humaine³⁸.

Les essais de répétition de dose n'ont pas montré d'accumulation du composé dans l'organisme.

La diffusion de la témocilline est bonne dans la plupart des tissus et des liquides biologiques notamment dans la vésicule biliaire, les poumons, la prostate, le foie mais également dans les tissus graisseux, la peau, les muscles et le placenta^{35,39}.

Les concentrations tissulaires de témocilline rapportées dans diverses études permettent pour la plupart d'atteindre des concentrations supérieures à une à deux fois la CMI des germes sensibles, et ce, de manière prolongée. Voici une compilation des résultats de pénétration tissulaire obtenues dans différentes études :

Liquides biologiques et tissus	Dose (g)	Voie d'administration	Délai après administration (min)	Concentrations
Poumon	2	i.v.	30	45 mg/kg
Péritoine	1	i.v.	240	17,2 mg/kg
Foie	2	i.v.	240	34,3 mg/kg
Vésicule biliaire	2	i.v.	240	80,2 mg/kg
Bile	1	i.v.	90–120	483 mg/L
Estomac	2	i.v.	240	44 mg/kg
Trompe de fallope	1	i.v.	60	4,5 mg/kg
Ovaires	1	i.v.	60	9,0 mg/kg
Prostate	2	i.v.	ND	38 mg/kg
Testicules	1	i.v.	240	7,1 mg/kg
Peau	2	i.v.	240	9,3 mg/kg
Muscle	2	i.v.	240	17,6 mg/kg
Lymphes périphériques	1	i.v.	90–120	30,6 mg/L
Vésicule	1	i.v.	180	44,3 mg/L

ND : non disponible.

Tableau 14 : Concentrations tissulaires et distribution de la témocilline dans l'organisme¹

Il s'agit, le plus souvent, de prélèvements pré-opératoires chez des patients non infectés. L'inflammation tissulaire permet parfois d'obtenir des concentrations supérieures in situ. A

l'inverse, les concentrations d'antibiotiques dans les urines ou la bile au cours de fièvres canalaire obstructives peuvent s'effondrer. Par ailleurs, la témocilline, comme les autres β -lactamines diffuse peu dans le liquide céphalorachidien même en cas de méningite¹.

Les concentrations moyennes (en mg/L) observées dans les différents tissus sont présentées dans le tableau suivant^{4,5} :

Bile	1 g I.V.	après 2,4 heures :	263
Lymphes périphériques	1 g I.V.	après 1 heure :	14,3
		après 2 heures :	30,6
Prostate	1 g I.M.	après 3 heures :	8,25
Liquide interstitiel	500 mg I.V.	après 2,7 heures :	16
		après 6 heures :	13,5
		après 10 heures :	11

La témocilline ne passe qu'en très faibles quantités dans le liquide céphalo-rachidien, sauf en cas de méningites.

Tableau 15 : Concentrations moyennes (en mg/L) observées dans les différents tissus après injection de témocilline

3) Métabolisation

La témocilline n'est pratiquement pas métabolisée^{4,5}.

4) Élimination

La demi-vie moyenne de l'épimère S est environ 60% plus longue que celle de l'épimère R. Les urines excrétées contiennent 68% d'épimère R⁶.

La demi-vie de la témocilline est d'environ 5 heures³⁴ ce qui autorise son administration biquotidienne¹. Plus spécifiquement, selon le RCP du NEGABAN[®], elle est de 4,5 heures lors d'une injection intraveineuse et de 5,4 heures lors d'une injection intramusculaire. 80% de la dose totale administrée par voie intraveineuse est retrouvée sous forme inchangée dans les urines chez les sujets sains⁶. Cette demi-vie plus importante que celle des autres β -lactamines s'explique par le fait qu'il y a un faible phénomène de sécrétion tubulaire rénale associé à un haut degré de liaison plasmatique²⁹.

Une étude concernant la sécrétion tubulaire de la témocilline a été réalisée en 1985, en utilisant le probénécide afin de bloquer cette sécrétion. Les clairances rénales pré et post-blocages ont, par la suite, été comparées. Il est conclu qu'il n'y a pas de saturation du transport tubulaire rénal même si les doses de témocilline sont importantes. La sécrétion tubulaire joue donc un rôle mineur dans l'excrétion rénale de la témocilline³⁸ contrairement aux autres β -lactamines¹. La clairance extrarénale de la témocilline est négligeable³⁸.

Les concentrations urinaires atteintes dépendent de la diurèse mais fluctuent en moyenne entre 300 et 800 mg/L sous un régime de 500mg intramusculaire toutes les 12 heures¹.

La clairance rénale augmente avec la concentration plasmatique de témocilline et dépend en particulier de la fraction libre de l'antibiotique. Il existe une relation quasi linéaire entre la constante d'élimination de la témocilline et le débit de filtration glomérulaire (estimé à partir de la clairance rénale de la créatinine). Le ratio de la clairance de la témocilline sur débit de filtration glomérulaire est donc quasi constant et la clairance rénale de la témocilline est ainsi d'environ 0,2 fois celle de la créatinine. Cette droite ne passe pas par strictement par l'origine car il existe une clairance extra-rénale de la témocilline quasiment négligeable chez le sujet sain (entre 3 et 5 mL/min) et qui ne se modifie pas quel que soit le stade de l'insuffisance rénale¹.

Une étude⁴⁰ concernant la pharmacocinétique de la témocilline chez des patients atteints d'insuffisance rénale à différents stades a été publiée en 1985. Cette élimination essentiellement urinaire va induire des adaptations posologiques en fonction de la clairance rénale du patient que nous souhaitons traiter. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Paramètre pharmacocinétique	Résultats					
	Cl _{cr} > 70	Cl _{cr} 20-70	Cl _{cr} < 20	Hémodialyse ^a		Dialyse péritonéale ^b
				Jour sans dialyse	Jour de dialyse	
Demi-vie plasmatique (h) ^c	3,54 ± 0,4	12,7 ± 3,6	17,5 ± 0,5	15,7 ± 7,4	7,3 ± 3,9	13,4 ± 3,9
AUC (mg.h/L)	418 ± 115	1301 ± 540	1553 ± 273	2124 ± 1214	1678 ± 672	1721 ± 448
Clairance totale (mL/min/1,73 m ²)	43 ± 10,9	15,5 ± 8,4	9,9 ± 1,2	9,7 ± 4,1	20,4 ± 6,1	9,3 ± 1,8
Clairance rénale (mL/min/1,73 m ²)	23,4 ± 6,7	7,3 ± 2,3	2,9 ± 0,8	NA	NA	NA
Volume de distribution (L)	15,1 ± 4,4	16,6 ± 2,1	13,8 ± 1,6	NA	NA	NA
% excrétion urinaire ou dans le dialysat (0-24 heures)	52,8 ± 17,6	40,2 ± 8,1	17,0 ± 2,7	NA	NA	8,0 ± 2,6

Adapté de Boelaert et al. [35].

Résultats donnés en moyenne ± ds. AUC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique de témocilline en fonction du temps ; NA : non applicable.

^a Hémodialyse débutée cinq heures après injection pour une durée de 4,5 heures (Gambro Lundia Plate surface 1 m², débit de dialysat à 500 mL/min).

^b Injection le matin après la première séance – au cours des 24 heures suivantes, quatre séances d'échange de 2 L de dialysat étaient réalisées.

^c Demi-vie plasmatique d'élimination de la phase β d'un modèle pharmacocinétique à deux compartiments.

Tableau 16 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de la témocilline après une injection intraveineuse de 15mg/Kg selon le degré d'insuffisance rénale estimé par la clairance rénale de la créatinine en mL/min/1,73m².

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale, la clairance de la témocilline est 4,3 fois plus faible que chez les sujets normorénaux. Par ailleurs, la demi-vie et l'aire sous la courbe sont, respectivement, 5 fois et 3,7 fois plus importante que chez les sujets normorénaux.

Lors d'une hémodialyse, la clairance plasmatique de la témocilline est doublée donc la demi-vie est divisée par deux. Tandis que lors d'une dialyse péritonéale, uniquement 8% de la dose totale de témocilline est éliminée en 24h de dialyse.

Le coefficient d'extraction de la témocilline au cours d'une séance d'hémodialyse était de 6% (ratio entre la clairance de la témocilline au travers de la membrane et le débit sanguin dans le circuit extra corporel).

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination plasmatique est prolongée, l'ASC de la concentration sérique augmente et l'excrétion urinaire est retardée et réduite. En revanche, le pic sérique et le volume de distribution restent sensiblement identiques. Il semble donc logique d'adapter les posologies en conservant les mêmes doses unitaires et en espaçant l'intervalle entre deux doses¹.

Dans une étude⁷ concernant la validation d'une méthode de dosage de la témocilline sérique chez les patients hémodialysés publiée en 2013, nous observons que, chez ce type de patient, l'élimination de la témocilline est diminuée avec une demi-vie qui passe de 5 heures à environ 26 heures. La dialyse est un phénomène qui accélère la clairance de la témocilline. En effet, la témocilline est fortement dialysée ce qui s'explique par son bas poids moléculaire (414 Da), par sa forte hydrosolubilité et par son taux de fixation aux protéines plasmatiques qui est diminué chez les dialysés. Ceci est très bien représenté par le graphique suivant :

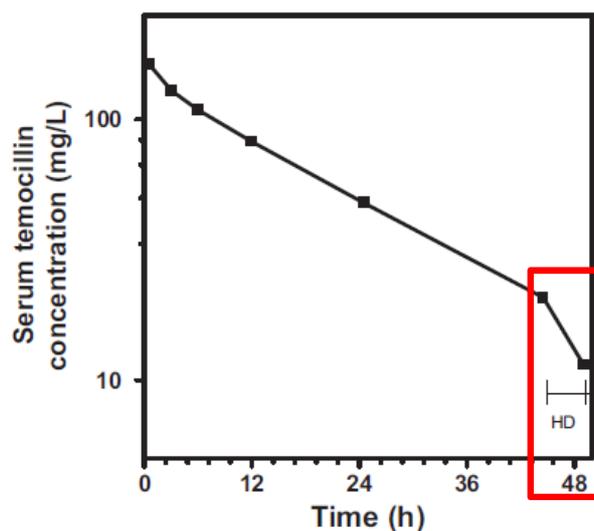


Figure 8 : Représentation graphique de la concentration de témocilline sérique en fonction du temps chez un patient hémodialysé. Une dose initiale de 2g a été donnée à la fin de la séance de dialyse. « HD » indique la période de l'hémodialyse (4 heures).

Les conséquences de l'administration de la témocilline en trois injections par semaine, après chaque session de dialyse, chez des patients ayant une infection grave à germes GRAM négatif ont été publiées dans une étude³¹ en 2015. C'est une étude prospective, monocentrique, non randomisée et ouverte incluant 16 patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse intermittente. L'objectif est d'évaluer la fiabilité de trois injections par semaine de témocilline par voie intraveineuse (cinq minutes après la dialyse) chez ce type de patient. Les

antibiotiques les plus fréquemment employés contre ce type d'infection sont la ceftazidime dont l'exposition est inadéquate et les aminosides dont la toxicité est inacceptable.

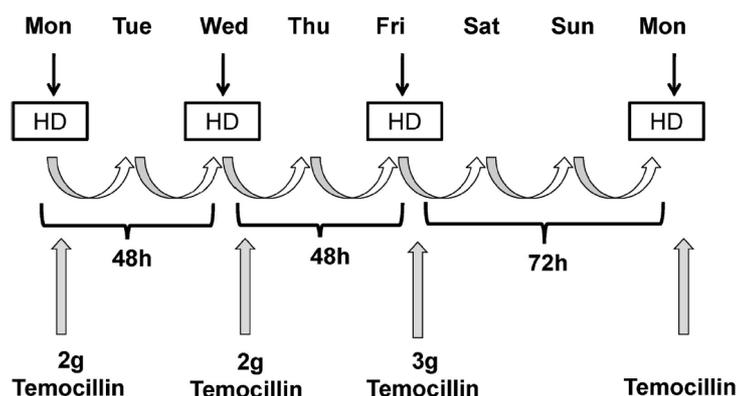


Figure 9 : Design de l'étude (HD : Hémodialyse)

La concentration de témocilline totale et libre (forme active) est dosée par une méthode HPLC, la liaison aux protéines plasmatiques est très variable chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale.

La clairance moyenne de la témocilline libre est plus élevée chez les patients ayant reçu 1 g de témocilline que chez ceux ayant reçu 2 ou 3g. La concentration résiduelle moyenne avant le début de la dialyse est de 13,4 mg/L pour la témocilline libre et de 40 mg/L pour la témocilline totale. Cette concentration résiduelle est diminuée de manière marquée pendant l'hémodialyse au cours des trois dosages pour atteindre une concentration moyenne de 6,5 mg/L pour la témocilline libre et de 16 mg/L pour la témocilline totale.

La clairance moyenne de l'hémodialyse est de 113 mL/min pour la témocilline libre ce qui est approximativement le double de la valeur retrouvée pour la témocilline totale. La fraction de témocilline libre éliminée par la dialyse varie de 48 à 59 %.

L'efficacité des différentes dialyses est comparable avec un ratio de réduction de l'urée de 70%.

Les pourcentages de temps pendant lequel la concentration de témocilline libre est supérieure aux CMI recommandées sont indiqués dans le tableau suivant :

PK/PD criterion ^b	1 g q24h	2 g q48h	3 g q72h
%fT > 8 mg/L	78 (33)	88 (18)	89.5 (20)
%fT > 16 mg/L	48 (37)	67 (30)	71 (24)

PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic; q24h, every 24 h; q48h, every 48 h; q72h, every 72 h.

^a Values are given as the mean (standard deviation).

^b Percentage of the dosing interval that free serum temocillin concentrations are >8 mg/L and >16 mg/L, respectively.

Tableau 17 : Pourcentage de temps pendant lequel la concentration de témocilline libre est supérieure aux CMI recommandées^a

Le volume de distribution total est en accord avec les données de la littérature et n'apparaît pas comme significativement affecté par l'insuffisance rénale.

La pharmacocinétique est significativement différente pendant la dialyse et pendant la période interdialyse. En effet, la clairance est de 113 mL/min lors de la dialyse et de 26 mL/min lors de la période interdialyse. La demi-vie plasmatique est de 3,6 heures lors de la dialyse et de 24 heures lors de la période interdialyse. La témocilline doit donc être administrée en fin de dialyse.

La témocilline est fortement dialysable dû à son bas poids moléculaire (<500Da) et à son importante solubilité dans l'eau. Ce phénomène est majoré si les patients dialysés ont une faible albuminémie (par augmentation de la fraction libre). Cependant, à forte concentration, des protéines, autres que l'albumine, pourraient être responsables de la liaison aux protéines plasmatiques. Lors d'une inflammation, l'albumine diminue mais certaines autres protéines tendent à augmenter.

En période interdialyse, la témocilline a une pharmacocinétique non linéaire qui peut être en partie attribuée à une saturation de la liaison aux protéines plasmatiques. Cette non linéarité peut également s'expliquer par une augmentation de l'élimination extrarénale avec une diminution de la filtration glomérulaire. La voie extrarénale représenterait alors la voie principale d'élimination de la témocilline chez les patients en insuffisance rénale sévère.

Les données montrent une diminution de la clairance de la témocilline libre lorsque la dose augmente ce qui marquerait une voie d'élimination mixte. Ceci expliquerait la dose subthérapeutique observée avec la plus faible dose de 1g/j. Cela pourrait correspondre à une saturation de la sécrétion biliaire à forte concentration de témocilline car ce procédé nécessite l'intervention de transporteur actif.

Selon le modèle de simulation Monte Carlo, avec un $fT_{>CMI}=40\%$, le breakpoint clinique PK/PD serait compris entre 8 et 16mg/L. Ce qui correspond plus ou moins à la CMI_{90} de la plupart des *Enterobacteriaceae*. Cette cible est atteinte pour la stratégie 2g q48h et 3g q72h mais seulement partiellement atteinte pour la stratégie 1g q24h (considérant une CMI de 16mg/L) :

- Stratégie 1g q24h => $fT_{>MIC}<50\%$
- Stratégie 2g q48h => $fT_{>MIC}=90\%$ (8mg/L < CMI < 16mg/L)
- Stratégie 3g q72h => $fT_{>MIC}=70\%$ (8mg/L < CMI < 16mg/L)

Les doses recommandées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui sont de 0,5g toutes les 24 heures conduiront à une dose subthérapeutique chez la majorité des patients.

I) Pharmacodynamie

A l'instar de la plupart des β -lactamines, l'objectif prioritaire en termes de la relation PK/PD et de prédiction de succès clinique et microbiologique pour la témocilline est d'assurer le maintien d'une concentration de la forme libre supérieure à la CMI pendant au moins 35 à 40% de l'intervalle de temps entre deux doses ($f_t > CMI$)¹⁰.

La concentration à l'équilibre de la forme libre de la témocilline doit être au moins quatre fois supérieure à la valeur de la CMI pour avoir un effet bactéricide. Si le patient n'est pas immunodéprimé, un effet bactériostatique peut néanmoins être suffisant^{10,31}.

La relation dose-effet attendu construite par simulation de Monte Carlo obtenue à partir des données de pharmacocinétique du groupe administration conventionnelle montre que ces objectifs PK/PD sont atteints en moyenne jusqu'à une CMI de 16 mg/L (8mg/L en englobant l'intervalle de confiance à 95%) pour une posologie de 4g de témocilline par jour. La fraction libre est en moyenne plus élevée chez le patient de réanimation que chez le volontaire sain (25-30% vs 15%) et les concentrations de forme libre mesurées restent supérieures à la CMI pendant 100% du temps en cas d'administration continue (concentration libre au plateau d'environ 20 mg/L) et 51% du temps en cas d'administration biquotidienne¹.

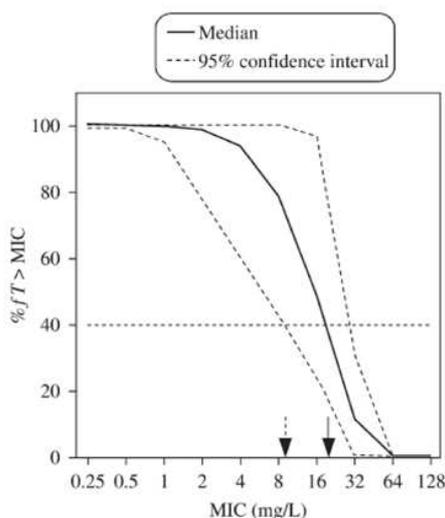


Figure 10 : Probabilité que la témocilline atteigne sa cible (obtenue avec la simulation Monte Carlo) pour un schéma thérapeutique de 2g de témocilline toutes les 12 heures. Graphique obtenu en utilisant les données pharmacocinétiques de 6 patients. Les CMI les plus élevées pour lesquelles la cible est atteinte sont indiquées par des flèches verticales.

Sur une base de données épidémiologique de 25 ans, nous observons que 90% des isollements d'*Enterobacteriaceae* ont une CMI à la témocilline inférieure à 8 mg/L. Le monitoring des concentrations sanguines demeure nécessaire pour les souches ayant une CMI proche des valeurs limites¹⁰.

J) Méthode de dosage

En 1985, pour déterminer les concentrations plasmatiques et urinaires de témocilline dans les prélèvements biologiques, une méthode HPLC est utilisée⁶.

Une étude⁷ proposant le développement et la validation d'une méthode HPLC afin de déterminer la concentration de témocilline présente dans le sérum de patients hémodialysés a été publiée en 2014. Le monitoring thérapeutique des β -lactamines s'avère utile dans l'optimisation thérapeutique d'autant plus que nous manquons de données pharmacocinétiques notamment chez les patients hémodialysés. Aucune technique analytique n'a été validée pour le dosage de la témocilline dans le sérum humain. La témocilline est extraite du sérum humain par une extraction en phase solide et analysée à l'aide d'une méthode HPLC en phase inverse couplée à une détection UV. L'avantage de cette technique est qu'elle est spécifique, de précision élevée et d'une exactitude importante (pour des concentrations de témocilline allant de 5 à 400 mg/L). L'une des difficultés est que cela concerne des patients recevant de nombreux traitements simultanément et accumulant de nombreux acides métaboliques pouvant réaliser des interférences lors du dosage. La population de l'étude se compose de 4 patients hémodialysés ayant reçu 2g de témocilline par voie intraveineuse juste après l'hémodialyse avec un intervalle interdialyse de 48 heures. D'après les résultats observables en **Annexe 10** et en **Annexe 11**, cette méthode représente la première méthode validée de détection et de quantification de la témocilline dans le sérum de patient avec insuffisance rénale chronique recevant de multiples médicaments de manière rapide, fiable et reproductible.

K) Efficacité clinique

Concernant les infections urinaires documentées, une étude de l'efficacité de la témocilline a été publiée en 1985. Celle-ci inclut 27 femmes et 2 hommes âgés de 19 à 80 ans dont 20 sont traités pour une pyélonéphrite aiguë, 6 pour une cystite aiguë et 3 pour l'association cystite et pyélonéphrite aiguë. Ils sont traités par 500 mg de témocilline en injection intraveineuse deux fois par jour pendant 5 à 7 jours. Les germes en cause sont 9 *Proteus sp.*, 4 *Klebsiella sp.*, 2 *Enterococcus faecalis*, 1 *Staphylococcus epidermidis* et 1 *Providencia stuartii*. Les résultats montrent une guérison clinique et biologique chez 27 patients (93%)⁴¹.

Dans le cadre des infections respiratoires basses et documentées, une étude concernant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la témocilline a été publiée en 1985. Celle-ci inclut 13 patients avec une maladie respiratoire chronique qui sont traités par l'administration de témocilline soit à 1g en bolus intraveineux toutes les 12 heures soit à 2g en perfusion intraveineuse. Les résultats montrent une guérison clinique chez 11 patients dont 4 présentant également une guérison microbiologique. Les 2 autres patients n'ont répondu ni cliniquement ni microbiologiquement à la témocilline³⁵.

Concernant les infections des voies biliaires, une étude concernant l'efficacité de la témocilline a été publiée en 1985. Celle-ci inclut 16 patients ayant une infection des voies biliaires. La posologie de témocilline administrée est de 1g toutes les 12 heures par voie intraveineuse. Tous les patients ont été guéris³⁶.

Deux études^{42,43} concernant l'efficacité clinique de la témocilline chez des patients présentant une infection génitale ont été publiées en 1985. En effet, la majorité des souches responsables de ce type d'infection sont sensibles à la témocilline ce qui a poussé les auteurs à également étudier la diffusion de la témocilline dans les tissus gynécologiques.

Dans la première étude⁴², les 40 patients inclus sont atteints à 32,5% d'infections de plaies génitales, à 30% d'endométrites et à 27,5% d'infections urinaires. Les souches responsables de ces infections sont, respectivement, dans 70%, 11,5% et 7% des cas, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* et *Klebsiella spp.* Les tissus gynécologiques où la concentration de témocilline est la plus importante sont les ovaires et les myomes utérins (petites tumeurs) mais les concentrations de tous les tissus utérins sont assez élevées pour permettre à la témocilline d'être active sur les infections. Sur ces 40 patients, quatre ont connu un échec clinique, ceux-ci sont dus à la présence, en plus des souches sensibles, de *Staphylococcus aureus*, de *Staphylococcus epidermidis* et de *Pseudomonas aeruginosa* qui sont naturellement résistants à la témocilline.

Dans la seconde étude⁴³, les auteurs ont voulu étudier l'efficacité d'une dose unique de témocilline (0,5g ou 1g) dans le traitement des infections gonococciques non compliquées chez 75 patients. Le taux de guérison a été de 91% avec un taux d'échec de 15% dans le groupe ayant reçu 0,5g de témocilline et de 8% dans celui ayant reçu 1g. Les pénicillines demeurent le choix de première intention mais la témocilline peut s'avérer utile dans cette indication à la vue de l'augmentation croissante des souches résistantes aux pénicillines.

Dans le cadre de sepsis sévère, une étude³⁰ concernant l'efficacité clinique de la témocilline a été publiée en 2009. La témocilline est étudiée en tant qu'alternative aux carbapénèmes au cours d'infections à *Enterobacteriaceae* possédant une BLSE et/ou à céphalosporinases (AmpC). Celle-ci inclut 6 patients en sepsis sévère ayant des points d'entrées différents (urinaires, pulmonaires, biliaires ou digestifs). Quatre des six patients ont cliniquement guéris. Un des 2 autres patients s'est stabilisé après une chirurgie de ses abcès infectieux et un traitement par de la témocilline. Le dernier patient a subi un échec clinique (sepsis à point de départ biliaire) mais celui-ci peut s'expliquer par une clairance rénale qui était au départ défailante ce qui a induit une instauration de traitement avec une plus faible posologie de témocilline puis cette clairance s'est améliorée rapidement avec un retard d'adaptation posologique ceci ayant pu entraîner l'échec thérapeutique observé. De plus, ce dernier patient était atteint d'une cirrhose biliaire primitive ce qui a pu diminuer la pénétration biliaire de la témocilline.

Concernant le domaine pédiatrique, une étude⁴⁴ belge de l'efficacité de la témocilline lors d'une première infection urinaire avec fièvre a été publiée en 2011. Les 209 patients sont âgés de 6 jours à 17 ans. Les germes isolés par ordres de fréquence décroissante sont *Escherichia coli* (91%), *Klebsiella pneumoniae* (4%), *Proteus mirabilis* (3%), *Enterobacter spp* (1%), *Citrobacter spp* (0,5%) et *Streptococcus faecalis* (0,5%). Nous observons que 1,5% des souches produisent une BLSE dont la majorité sont des *Escherichia coli* isolées à partir de prélèvements réalisés chez des enfants de moins de 6 mois. Celles-ci sont toutes sensibles à la témocilline. En pratique, la faible utilisation de la témocilline est liée à son manque d'activité sur les germes GRAM+, les germes anaérobies et les *Pseudomonas spp*. Or, ces pathogènes sont isolés chez moins de 1% des patients de cette étude. La témocilline semble être un bon traitement de première ligne d'autant plus qu'elle est également active sur les souches productrices de BLSE.

Une étude²⁴ évaluant l'efficacité clinique et microbiologique de la témocilline, en Angleterre, dans le cadre d'infections causées par des *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE ou de céphalosporinases hyperproduites (AmpC) a été publiée en 2011. C'est une étude multicentrique, rétrospective, ouverte et non comparative. Parmi les 92 patients inclus issu de 6 hôpitaux britanniques, 42 souffrent d'une infection urinaire, 42 autres d'une septicémie et les 8 derniers d'une pneumonie nosocomiale. La témocilline est prescrite chez 25 patients en traitement empirique et chez 67 autres patients en traitement documenté. Dans 53 épisodes infectieux, une *Enterobacteriaceae* possédant une BLSE et/ou une céphalosporinase (AmpC) a été retrouvée. Le traitement antibiotique comprenait 2g de témocilline 2 fois par jour et 1g de témocilline 2 fois par jour en cas d'insuffisance rénale. Une analyse multivariée des effets de l'âge, du type d'infection, du statut BLSE/dAmpC, de la posologie et des antibiotiques concomitants a montré que le seul facteur indépendant prédicteur d'une meilleure efficacité était la posologie. Voici la comparaison des résultats entre les 2 groupes :

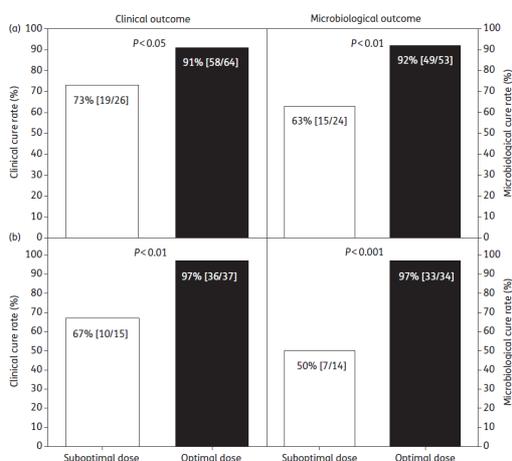


Figure 11 : Effet de deux posologies différentes de témocilline sur l'efficacité clinique et microbiologique. La dose suboptimale est de 1g/12h (ou ajustement rénal équivalent) et la dose optimale est 2g/12g (ou ajustement rénal équivalent). (a) correspond à l'ensemble des patients (2 ont été exclus par manque d'information sur leur clairance rénale) et (b) correspond aux patients infectés par une *Enterobacteriaceae* BLSE/dAmpC (1 patient a été exclu par manque d'information sur sa clairance rénale)

Nous en concluons une supériorité de la posologie 2g toutes les 12 heures par rapport à la posologie à 1g toutes les 12 heures. Ceci est davantage marqué lorsque les patients sont infectés par des souches BLSE/dAmpC car le risque initial d'échec clinique et microbiologique est plus élevé chez ces souches.

Dans l'étude³³ prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée comparant l'administration continue à l'administration intermittente (trois fois par jour) de témocilline chez des patients en état critique publiée en 2014, 32 patients ayant une infection intra-abdominale ou une infection respiratoire basse à *Enterobacteriaceae* sont inclus. Ceux-ci subissent soit une perfusion continue (dose de charge de 2g administrée en 30 minutes dans 50mL d'eau PPI suivi d'une perfusion de 6g de témocilline dans 48 mL d'eau PPI à un débit de 2mL/h) soit 3 injections intermittentes (2g de témocilline dans 50 mL d'eau PPI injecté toutes les 8 heures pendant 30 minutes) par jour. Par contre, ceux sous hémodilution veino-veineuse continue ont reçu une dose de 750 mg de témocilline par jour en perfusion continue.

Les 32 patients sont classés en trois groupes : administration continue (14), administration intermittente (14) et sous hémodilution veino-veineuse continue (4).

La témocilline a été utilisée en monothérapie chez 23 patients et en association avec un anti-staphylococcique chez 9 autres patients. 11 patients sont infectés par plusieurs germes simultanément. La durée de traitement moyenne est de 6 jours (2 à 22 jours) sans différence significative entre les différents groupes.

Le taux de guérison clinique est de 84%, les différences sont non significatives entre les différents groupes. En fonction du site d'infection, le taux de guérison clinique est de 94 % pour les infections intra-abdominales, 64% pour les infections respiratoires basses (germes davantage isolés résistants : *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Serratia marcescens*), 100% pour les infections urinaires et de 100% pour les septicémies.

Le taux de guérison clinique est de 75% lorsque les infections sont causées par des germes producteurs de BLSE.

Chez trois patients traités et soignés est apparu une surinfection bactérienne. Les isolats responsables ne sont pas inclus dans le spectre d'activité de la témocilline.

Les isolats ayant entraîné un échec thérapeutique sont une souche *Serratia marcescens*, une souche de *Morganella morganii*, une souche d'*Enterobacter cloacae*, deux souches de *Klebsiella pneumoniae* et une souche productrice de BLSE de CMI inconnue pour la témocilline.

Le taux de mortalité des patients traités pour une infection urinaire est en moyenne de 36 % sans différence significative entre les différents groupes. Aucune mort n'est en relation avec l'infection initiale traitée par la témocilline.

L) Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent être des affections du système immunitaire (urticaire, purpura, fièvre, éosinophilie, éruption maculo-papuleuse, œdème de Quincke, choc anaphylactique ou un tableau comprenant fièvre, myalgies et arthralgies survenant parfois plus de 48 heures après le début de traitement), des affections vasculaires (phlébite et thrombophlébite), des affections du système nerveux (convulsions) et une douleur au niveau du site d'injection en cas d'injection intramusculaire^{4,5}. La témocilline n'étant pas active sur la flore anaérobie, elle perturbe moins l'équilibre de la flore intestinale et permet, en plus, de sélectionner moins souches résistantes.

La témocilline peut être responsable d'une colite pseudomembraneuse bien qu'il n'ait pas été observé d'infection à *Clostridium difficile* dans les études menées. En cas de diarrhée sévère persistante, le NEGABAN[®] doit être interrompu et un traitement approprié instauré. L'administration d'inhibiteurs du péristaltisme est contre-indiquée.

Contrairement à certaines β -lactamines, il n'a pas été montré d'hypoagréabilité plaquettaire avec la témocilline conduisant à un allongement du temps de saignement⁴⁵.

A une posologie supérieure à 4g par jour, l'attention doit être attirée vers les plaquettes, la kaliémie et la survenue de phlébites et de troubles neurologiques.

La teneur en sodium est de 4,8 mEq par gramme de produit ce qui est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Selon le même RCP, les données sont insuffisantes pour évaluer un risque potentiel pour le fœtus. Les études menées chez les animaux n'ont pas mis en évidence de toxicité. Donc, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du NEGABAN[®] pendant la grossesse.

La prudence s'impose également pendant l'allaitement. La possibilité de réactions d'hypersensibilité doit être envisagée chez les nourrissons sensibilisés. Des traces de pénicillines peuvent être détectées dans le lait maternel.

Les études sur l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène aux doses habituellement recommandées. Nous ne retrouvons aucune donnée concernant l'utilisation de la témocilline pendant la grossesse et la lactation¹.

L'impact sur la flore de volontaires sains de l'administration de 1g de témocilline deux fois par jour pendant 6 à 7 jours se résume à une diminution drastique de la population des *Enterobacteriaceae* au profit des *Enterococcus* sp. et des levures avec une reconstitution de la flore dans les 10 à 15 jours suivant l'arrêt du traitement. Il n'a pas été observé d'apparition d'*Enterobacteriaceae* résistantes à la témocilline au décours du traitement. Les expérimentations animales suggèrent

également que la témocilline ne favorise pas ou peu l'apparition d'une colite pseudomembraneuse, comparativement à la clindamycine ou à la Cefoxitine¹.

Dans les 4 études de 1985 citées au préalable, la témocilline a été bien tolérée^{35,36,41,39} avec des paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux qui sont restés normaux⁴¹.

Dans l'étude de 1985 concernant les infections gynécologiques, 2 patients sur 40 ont développé des douleurs aux sites d'injection et un patient a développé une urticaire allergique⁴².

Dans l'étude de 1985 concernant l'utilisation de la témocilline en dose unique intramusculaire en cas d'infections gonococciques non compliquées comprenant 75 patients, 3 patients ont développé des douleurs et/ou des rougeurs au site d'injection, un autre une diarrhée et un dernier des nausées⁴³.

Dans l'étude de 2007 comparant l'administration continue à l'intermittente de témocilline¹⁰, aucun effet indésirable n'a été retrouvé suite à l'injection de la témocilline.

Dans l'étude anglaise de 2011²⁴, les auteurs ont observé 2 cas de *Clostridium difficile* avec test toxinique positif. Le premier cas concerne un patient ayant reçu initialement 3 doses d'amoxicilline/acide clavulanique puis un traitement par témocilline pendant 1 semaine. Ce patient a développé une diarrhée à *Clostridium difficile* à J7 de son traitement par témocilline. Le second cas concerne un patient n'ayant pas reçu de témocilline dans les 6 semaines précédant le début de la diarrhée mais ayant reçu 8 jours de méropénème juste avant cette diarrhée.

Dans l'étude belge de 2014³³, nous retrouvons un patient qui a développé une colite pseudomembraneuse sévère sous témocilline mais celui-ci a été préalablement traité par de la Cefuroxime et du métronidazole. Aucune neurotoxicité et incompatibilité n'ont été reportées. La posologie de 6g par jour de témocilline a été bien tolérée.

Dans l'étude belge de 2015³¹ concernant les patients dialysés, la témocilline a été bien tolérée chez les patients en insuffisance rénale sévère.

II) Une alternative aux carbapénèmes ?

A) Evolution de l'écologie concernant les résistances dans les différents pays

Les bactéries possédant une BLSE ou subissant une dérégulation des céphalosporinases (AmpC) sont la cause majeure de résistance aux pénicillines, aux céphalosporines et à l'aztreonam chez les *Enterobacteriaceae*. L'inefficacité des antibiotiques empiriques de première ligne de large spectre explique l'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes et, par conséquent, l'augmentation des résistances envers cette classe ainsi que leur dissémination ces dernières années²⁴.

La prévalence des *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémases demeure rare en France en dehors des phénomènes épidémiques liés en particulier à l'enzyme OXA-48. Certains pays d'Europe comme l'Italie, la Grèce et la Turquie font, quant à eux, face à une véritable endémie¹.

Dans ces pays endémiques, certaines *Enterobacteriaceae* présentent deux carbapénémases simultanément, plus ou moins exprimées, qui leur confèrent une résistance accrue aux β -lactamines^{46,47}.

L'activité *in vitro* de la témocilline vis-à-vis des souches d'*Escherichia coli* BLSE isolées sur une période de 4 ans au CHU de Bruxelles a été publiée en 2006¹³. 92% des 162 souches recueillies étaient sensibles à la témocilline (CMI \leq 16 mg/L). Il a été remarqué que les CMI de la témocilline ne sont pas modifiées en fonction du type de BLSE produites mais plutôt en fonction du nombre de BLSE présentes simultanément au sein d'une même souche. Concernant les 8% de souches résistantes (CMI \geq 32 mg/L), nous retrouvons 10 souches avec des β -lactamases de type TEM-1 associées à des β -lactamases de type CTX-M-15 et 1 souche possédant des β -lactamases TEM-17 phénotypiquement. Durant la totalité de l'étude, la proportion de souches résistantes à la témocilline est stable. Cependant, il est observé une dissémination des enzymes CTX-M au sein des différentes espèces d'*Enterobacteriaceae*.

A titre d'exemple, nous pouvons observer, dans l'**Annexe 12**, la répartition des souches en fonction de leur CMI pour chaque antibiotique testé.

Une étude²⁵ concernant l'activité de la témocilline envers les *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE et de céphalosporinases (AmpC) isolées dans le sud-est de l'Angleterre a été publiée en 2006. 88% des 846 souches isolées étaient sensibles à la témocilline (CMI \leq 16 mg/L) et 99% des 846 souches isolées avaient une CMI \leq 32 mg/L. Il a été observé que, tout comme les

carbapénèmes, la témocilline est vulnérable à l'association de BLSE et d'un mécanisme de résistance par imperméabilité.

A titre d'exemple, nous pouvons observer, dans l'**Annexe 13**, la répartition des souches en fonction de leur CMI pour une espèce et un mécanisme de résistance donné.

L'activité de la témocilline envers les *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE isolées chez des patients d'une unité de soins intensifs belge est publiée dans une étude¹⁵ en 2007. L'analyse a regroupé 652 souches dont 29% *Escherichia coli*, 18% d'*Enterobacter cloacae*, 12% de *Klebsiella pneumoniae*, 11,5% d'*Enterobacter aerogenes* et 9,5% de *Klebsiella oxytoca*. La prévalence des souches d'*Enterobacteriaceae* productrices de BLSE est d'environ 11,8%. La meilleure efficacité antibiotique sur ces souches est obtenue par le méropénème (CMI₅₀ = 0,064 mg/L), puis l'amikacine (CMI₅₀ = 2 mg/L) puis la témocilline (CMI₅₀ = 4mg/L) et enfin par la ceftazidime et la ciprofloxacine (20% de souches non sensibles). Plus particulièrement, la témocilline a une bonne activité sur toutes les souches sauf celles d'*Enterobacter aerogenes* et *Serratia marcescens* où elle comptabilise 25% de souches non sensibles à la témocilline pour ces 2 espèces regroupées.

Nous observons que 86% de toutes les *Enterobacteriaceae* isolées avec acquisition ou hyperproduction de céphalosporinases (AmpC) demeurent sensibles à la témocilline avec une CMI ≤ 16 mg/L. De telle CMI pour la témocilline sont également observées pour les souches possédant une BLSE. Cependant, les souches isolées possédant à la fois des BLSE et des céphalosporinases (AmpC) ont plutôt des CMI ≤ 32 mg/L.

A titre d'exemple, nous pouvons observer, dans l'**Annexe 14**, la répartition des souches en fonction de leur CMI pour une espèce et un mécanisme de résistance donné.

En Belgique, le nombre *Escherichia coli* CTX-M isolé a été multiplié par 3 entre 2000 et 2004¹⁵.

Une surveillance nationale belge constate une augmentation de 8% des germes possédant une BLSE entre 2006(29%) et 2008 (37%). *Escherichia coli* représente 70% des *Enterobacteriaceae* communautaires ayant une BLSE⁴⁸.

Une étude¹⁴ américaine concernant l'activité de la témocilline sur les souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases a été publiée en 2009. Celle-ci fait suite à l'observation d'une recrudescence ces dernières années de ce type de souches. De plus, le nombre de β-lactamases de type KPC identifiées augmente chez les autres *Enterobacteriaceae* dont *Escherichia coli*. Les CMI de 33 souches possédant une β-lactamase de type KPC ont été étudiées, nous obtenons une CMI₅₀ et une CMI₉₀ de 32mg/L pour *Klebsiella pneumoniae* et une CMI située entre 8 et 16 mg/L pour *Escherichia coli*.

Les résultats d'une surveillance nationale belge publiée en 2010⁴⁸ décrit l'évolution des différentes enzymes entre 2006 et 2008. Nous dénombrons 54% de souches CTX-M en 2006 et 23% de

souches CTX-M en 2008, cependant, la population d'*Escherichia coli* détenteur de CTX-M est passée de 45 à 77%. Le nombre de souche possédant des TEM évolue de 63% en 2006 à 32% en 2008, ceci s'explique par une diminution de 23% des isollements d'*Enterobacter aerogenes* entre 2006 et 2008.

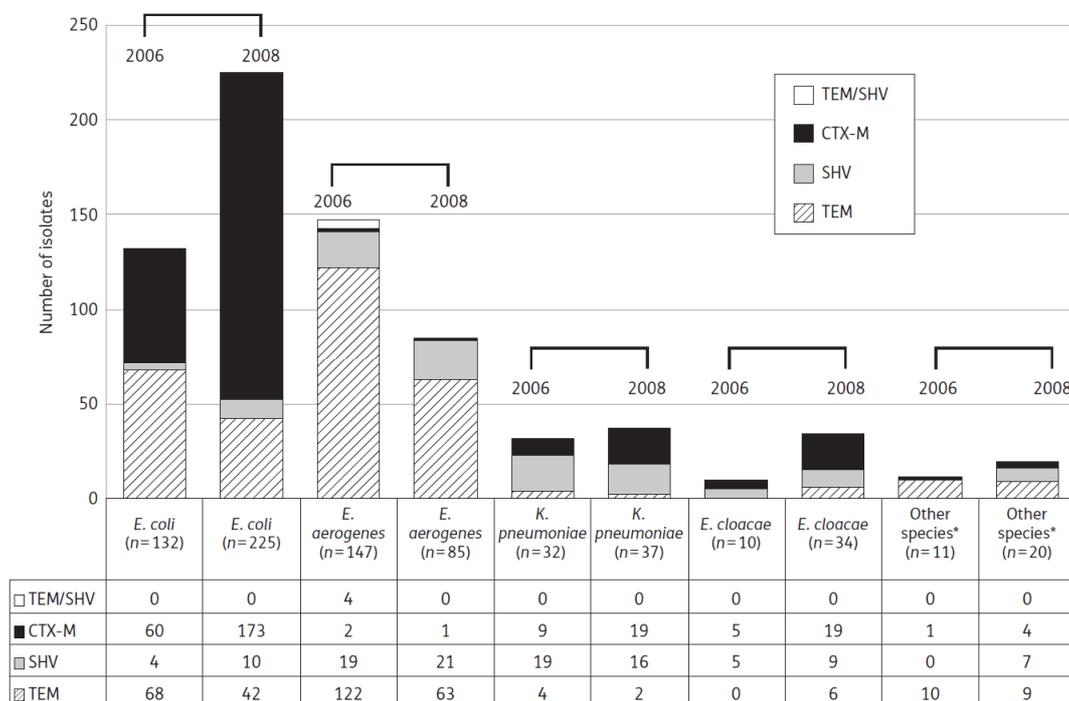


Figure 12 : Evolution des souches d'Enterobacteriaceae productrices de BLSE isolées et distribution des types d'enzyme retrouvés en fonction de l'espèce dans une étude multicentrique de surveillance belge.

Dans cette même étude⁴⁸, la sensibilité à 13 antibiotiques de 401 souches différentes est également étudiée (**Annexe 15**). Nous observons que 93,5% des souches sont sensibles à l'ertapénème et 98 à 99% des souches sont sensibles à l'imipénème, au méropénème ou au doripénème. La témocilline demeure active sur 94,3% des souches. Quant à la tigécycline, elle est efficace sur 86% des *Escherichia coli* mais uniquement sur 11 à 33% des *Klebsiella spp* et *Enterobacter spp*.

Un des problèmes majeurs identifié est la diffusion des plasmides contenant le gène bla_{CTX-M-15} qui peut contenir jusqu'à dix résistances aux antibiotiques de différentes classes par l'intermédiaire d'*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Citrobacter spp*.

Concernant la France, nous observons que l'isolement d'Enterobacteriaceae productrices de carbapénémases est de plus en plus fréquent ce qui implique d'utiliser des alternatives aux carbapénèmes.

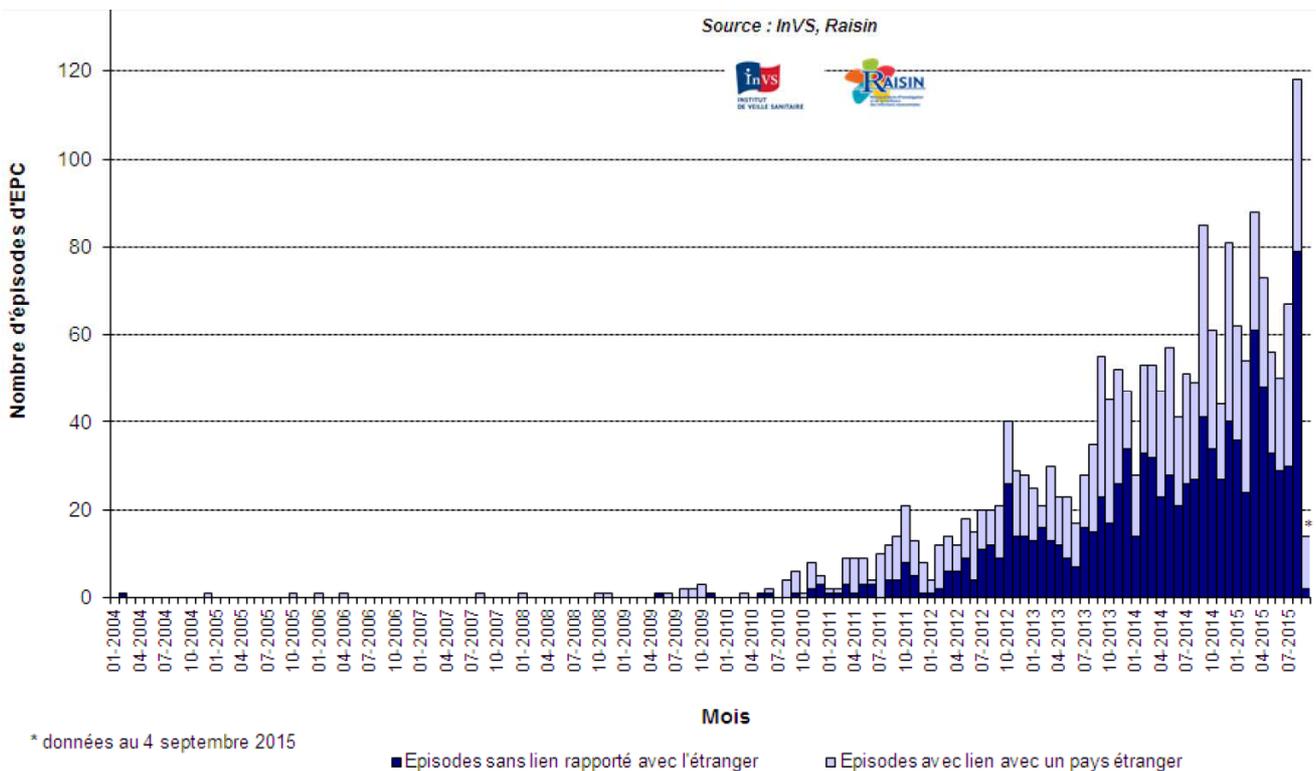


Figure 13 : Nombre d'épisodes impliquant des *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS entre janvier 2014 et le 4 septembre 2015, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=2026)

Les carbapénémases les plus retrouvées en France selon InVS sont, par ordre décroissant, celles de type OXA-48 like ($n_{2015}=458$) puis celles de types NDM ($n_{2015}=102$) puis celles de type VIM ($n_{2015}=24$) et enfin celles de type KPC ($n_{2015}=16$).

Le nombre d'*Enterobacteriaceae* productrices d'OXA-48 augmente régulièrement sur le pourtour méditerranéen, en Afrique du Nord et en Europe¹.

Les données suivantes indiquent que le nombre d'*Enterobacteriaceae* BLSE est en perpétuelle augmentation⁴⁹ ce qui appuie la nécessité d'avoir recours à la témocilline. Le rapport du nombre d'*Enterobacteriaceae* BLSE sur le nombre de lits passe de 1,1% en 2002 à 1,3% en 2006 à 3,3% en 2011 à 4,5% en 2014.

	Données globales												
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre ES	478	488	527	589	675	755	930	929	933	974	1 181	1 347	1 442
Nombre lits	167 988	162 377	187 558	197 263	209 058	229 523	256 801	252 732	242 128	251 153	276 591	303 628	308 398
Nombre SARM	9 423	8 360	7 912	6 196	8 120	7 657	8 284	7 655	7 214	6 859	7 111	6 611	6 120
Nombre EBLSE	1 875	1 761	1 665	2 352	2 514	3 486	5 048	5 946	6 992	8 475	10 778	12 234	13 876

Tableau 18 : Evolution des nombres d'établissements, de lits, de SARM, et d'*Enterobacteriaceae* BLSE de 2002 à 2014

La figure suivante décrit une augmentation de 39,5% de la consommation des carbapénèmes entre 2009 et 2014 en France :

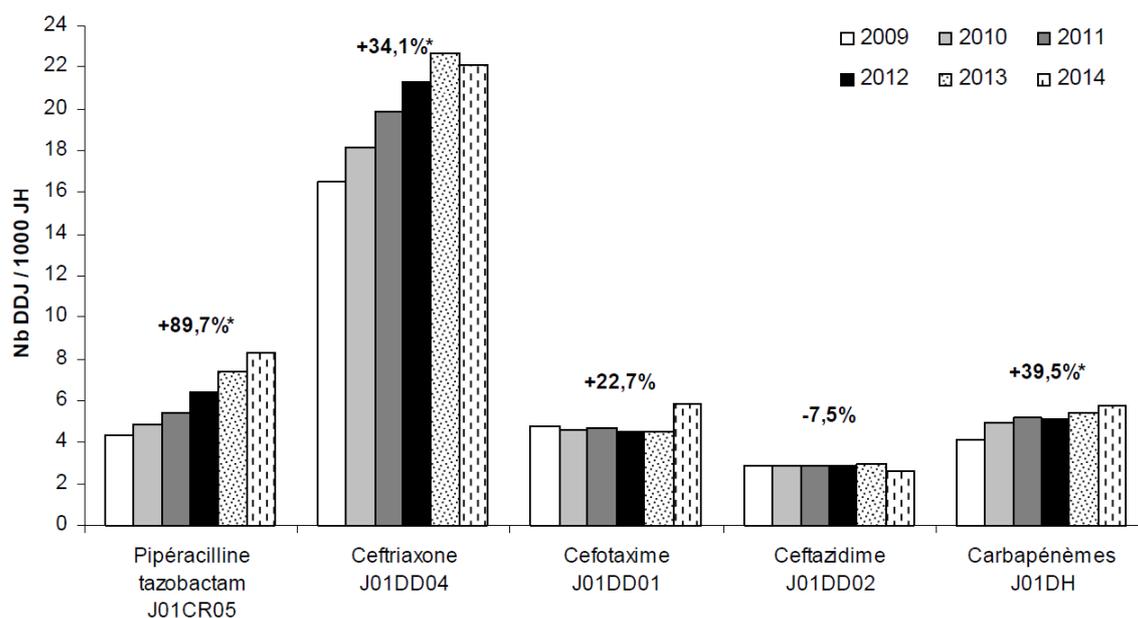


Figure 14 : Evolution de la consommation d'antibiotiques de la famille des β -lactamines en nombre de DDJ/1000JH dans la cohorte de 621 établissements ayant participé de 2009 à 2014 (pourcentage d'évolution entre 2009 et 2014)

A l'échelle du CHU d'Amiens, une étude rétrospective non publiée du nombre de patients traités, toutes indications confondues, par cefoxitine ou carbapénèmes entre 2015 et 2016 est réalisée. Le nombre de journées d'hospitalisation a diminué de 3% entre ces deux années. Les patients sont classés en deux groupes :

- Les patients des services de réanimation où nous retrouvons uniquement 5 patients en 2015 et 3 patients en 2016 traités par de la cefoxitine. Ce qui peut s'expliquer de par leur gravité qui dissuade les prescripteurs d'utiliser cette molécule. Quant aux carbapénèmes, leur prescription a diminué de seulement 5% (de 316 à 299 patients traités) entre 2015 et 2016.
- Les patients hors service de réanimation où nous retrouvons davantage de patients traités par de la cefoxitine (augmentation de 25% (de 48 à 60 patients) entre 2015 et 2016). Cependant, la prescription des carbapénèmes augmente de 14% (de 302 à 345 patients traités) dans ces services entre ces deux périodes.

Ces résultats ne sont pas encore confrontés aux isollements du laboratoire de bactériologie sur cette même période ce qui permettra d'évaluer l'évolution des résistances bactériennes et de la corréler aux variations du nombre de patients traités par les différents antibiotiques.

B) La place de la témocilline en tant qu'alternative aux carbapénèmes

La dissémination hospitalière puis rapidement communautaire des souches d'*Enterobacteriaceae* résistantes aux C3G par production d'une BLSE ou d'une céphalosporinase hyperproduite a conduit à un recours fréquent aux carbapénèmes. L'utilisation excessive de cette classe d'antibiotiques a contribué à la sélection mondiale des métallo-carbapénémases (KPC et OXA-48). Cette consommation excessive va également générer des résistances croisées touchant d'autres classes d'antibiotiques. Par exemple, il a été montré que les traitements par les carbapénèmes, les aminosides ou les céphalosporines sont associés à l'acquisition de résistance à la ciprofloxacine. Et ceci, de manière aussi importante que lors de l'utilisation de la ciprofloxacine elle-même. La significativité de la corrélation entre la consommation de carbapénèmes et l'augmentation des résistances aux carbapénèmes des *Enterobacteriaceae* est importante lorsque la prévalence d'utilisation de carbapénèmes est élevée. Ceci n'a pas pu être prouvé dans les zones où cette prévalence était faible.

Des études montrent que, chez les patients oncologiques d'hématologie, la colonisation par des *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE concerne de 5,3 à 21,8% des patients ce qui contribue à l'utilisation massive de carbapénèmes en probabiliste. Chez plus de 45% de ces patients, cette colonisation perdure plus de 6 mois. La décontamination sélective à l'aide d'antibiotiques, qu'elle soit locale ou intraveineuse, supprime uniquement la colonisation de manière transitoire tout en favorisant la sélection de souches résistantes. Cependant, cette technique pourrait tout de même prévenir certaines infections chez ce type de patients.

En France, le « plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 » préconise de limiter l'utilisation des carbapénèmes aux cas strictement nécessaires afin de ne pas sélectionner d'avantage les résistances. En effet, si la prévalence des *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémases reste rare en France, en dehors de quelques épidémies à OXA-48, des pays voisins comme l'Italie, la Grèce et la Turquie font face à une véritable endémie. La prévention de la dissémination de ce type de souches requiert également un strict respect des précautions standard de contrôle des flux bactériens (hygiène des mains, équipement de protection, nettoyage de l'environnement, isolement des patients, ...).

La recherche de molécules efficaces sur les *Enterobacteriaceae* résistantes en alternative aux carbapénèmes se situe au cœur de l'enjeu écologique actuel et la témocilline constitue l'une de ses molécules.

L'utilisation d'antibiotiques à spectre plus étroit est un moyen de défense majeur contre l'augmentation constante des résistances bactériennes.

La témocilline a sa place dans l'arsenal thérapeutique en tant qu'alternative aux carbapénèmes, aux côtés de la fosfomycine, de la tigécycline, des céphamycines ou encore de la colistine¹.

Cependant, son prix conséquent la positionne en 2nd ligne dans le traitement des *Enterobacteriaceae* du groupe 1 et 2 ayant une BLSE, la 1^{ère} ligne étant constituée par la cefoxitine.

En effet, la cefoxitine n'est pas active sur les *Enterobacteriaceae* de groupe 3 et 4 ce qui placera la témocilline en 1^{ère} ligne dans cette indication.

L'amikacine a une bonne activité et a un profil comparable à celui de la témocilline contre les différents *Enterobacteriaceae*¹⁵.

La témocilline est efficace *in vitro* contre les *Enterobacteriaceae* les plus courantes produisant des BLSE, avec une hyperproduction ou l'acquisition de céphalosporinases (AmpC) et contre les *Klebsiella oxytoca* hyperproduisant l'enzyme K1. C'est une alternative potentielle aux carbapénèmes, en particulier sur infections urinaires causées par des *Enterobacteriaceae* BLSE ou Céphalosporines-résistant²⁵.

Les souches produisant une β -lactamase de type AmpC sont résistantes aux pénicillines (sauf à la témocilline), aux céphalosporines (selon le degré d'hyperproduction), à l'aztreonam et aux associations contenant une pénicilline avec un inhibiteur des pénicillinases.

Les souches produisant une BLSE sont, en plus, hautement résistantes au céfotaxime, à la ceftriaxone et au céfépime. Elles sont un peu moins résistantes à la ceftazidime et demeurent inhibées par les inhibiteurs des pénicillinases.

Les carbapénèmes sont parmi les seuls antibiotiques actifs en clinique sur les bactéries possédant une BLSE. La résistance aux carbapénèmes peut être expliquée soit par une carbapénémase (acquisition de plasmide de résistance) soit par l'association d'un enzyme BLSE ou AMPc avec une perte de porine (impermeabilité)¹³.

Le tableau suivant présente différentes alternatives (autres que la témocilline) aux carbapénèmes selon l'espèce isolée, l'indication et les effets indésirables possibles :

Antimicrobial	Indication	Gram-negative activity	Adverse effect
Aztreonam	Gram-negative bacteraemia, osteomyelitis, respiratory, febrile neutropenia	Gram-negative aerobic bacilli except ESBL or AmpC producers	bronchospasm, rash
Ceftazidime/avibactam	ESBL, OXA-48 and KPC, abdominal, urinary; combination with aminoglycoside	broad except <i>Acinetobacter</i> , MBL	nausea, diarrhoea, Coombs positive, rash
Ceftolozane/tazobactam	ESBL producers, abdominal, urinary	broad except MBL, KPC and OXA-48	headache, nausea, diarrhoea
Chloramphenicol	abdominal, meningitis, respiratory	broad except <i>Pseudomonas</i> spp.	idiosyncratic and dose-related haem-atopoietic toxicity
Colistin	carbapenem-resistant Gram-negatives, in combination	broad except <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp.	nephrotoxicity, neurotoxicity
Co-trimoxazole	<i>S. maltophilia</i>	Enterobacteriaceae, <i>Haemophilus influenzae</i> not <i>P. aeruginosa</i>	headache, diarrhoea, hyperkalaemia, rash; rarely Stevens-Johnson
Ertapenem	urinary, abdominal, respiratory, outpatient ESBL producers	broad except <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>	diarrhoea, headache, pruritus, rash, vomiting
Fosfomycin intravenous	combination regimen in ICU	<i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>P. mirabilis</i>	dyspnoea, fatigue, headache
Fosfomycin oral	urinary ESBL producers	<i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>P. mirabilis</i>	diarrhoea, dizziness, headache
Gentamicin	combination regimens only	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp. (not CTX-M)	nephrotoxicity, ototoxicity
Imipenem	urinary, abdominal, respiratory, ESBL producers	very broad	diarrhoea, vomiting, rash
Pivmecillinam	urinary, ESBL producers	broad	abdominal pain, dizziness, headache, vomiting
Meropenem	urinary, abdominal, respiratory, meningitis, febrile neutropenia, ESBL producers	very broad	abdominal pain, diarrhoea, headache, rash, vomiting
Piperacillin/tazobactam	urinary, abdominal, respiratory, febrile neutropenia, susceptible ESBL producers	broad	rash, hypersensitivity, nausea, vomiting
Rifampicin	synergistic in combination regimens	broad	liver function abnormality, renal failure, headache,
Sulbactam	combination with ampicillin, soft tissue	<i>Acinetobacter</i>	diarrhoea, vomiting, hypersensitivity
Temocillin	urinary, ESBL producers	broad except <i>Pseudomonas</i> or <i>Acinetobacter</i>	diarrhoea, hypersensitivity rash
Tigecycline	soft tissue, abdominal	broad except <i>Pseudomonas</i> , Proteaeae	higher mortality, abdominal pain, dizziness, headache

Tableau 19 : Présentation de certaines alternatives aux carbapénèmes⁵⁰

L'usage du triméthoprim/sulfaméthoxazole est limité de par son action bactériostatique, la sévérité de ses rares effets indésirables et la fréquence de la résistance au triméthoprim. Il demeure le traitement de première ligne en cas d'infections à *Stenotrophomonas maltophilia*.

La colistine ne devrait pas être utilisée en tant qu'alternative aux carbapénèmes sauf en cas de dernier recours. Lors de son utilisation, les posologies doivent être supérieures à celles de l'AMM car elles ne sont pas assez élevées ce qui implique une étroite surveillance de ses principaux effets indésirables qui sont la néphrotoxicité et la neurotoxicité. Cette molécule doit toujours être prescrite en association avec au moins un autre antibiotique.

La rifampicine ne devrait pas être utilisée en tant qu'alternative aux carbapénèmes car il n'y a pas de recommandations de breakpoint *in vitro* et son activité est probablement due à un effet synergique avec les autres antibiotiques. De plus, les bactéries développent très rapidement des résistances envers cette molécule. Cette molécule doit toujours être prescrite en association avec au moins un autre antibiotique.

Les aminosides peuvent être utilisés en tant qu'alternative aux carbapénèmes, en particulier pour le traitement des infections urinaires. Cependant, la gentamicine est inefficace sur les BLSE CTX-M.

L'aztreonam sera hydrolysé par les *Enterobacteriaceae* type BLSE et AMPc.

La fosfomycine sera efficace en association avec des molécules telles que la colistine ou la tigécycline mais sa forme intraveineuse est plus coûteuse que d'autres alternatives.

La tigécycline devrait être utilisée uniquement quand les autres antibiotiques ne sont pas administrables car les méta-analyses montrent un taux de guérison inférieur et une mortalité supérieure par rapport aux autres molécules. Une augmentation posologique est en cours d'évaluation dans des protocoles de recherches cliniques.

Le ceftalozane/tazobactam n'est pas efficace sur les souches produisant des métallo- β -lactamases ou des carbapénèmases de type KPC ou OXA-48. Une étude montre que, combiné au métronidazole, il n'est pas moins efficace que le méropénème dans les sepsis. De même, il ne serait pas moins efficace que la levofloxacine en cas d'infections urinaires.

Le ceftazidime/avibactam est actif sur la plupart des *Enterobacteriaceae* (sauf celles possédant des métallo- β -lactamases ou certaines carbapénèmases (OXA-48 activité variable de cette molécule). Il serait aussi efficace que le méropénème lorsqu'il est combiné au métronidazole dans le traitement des infections intra-abdominales. Il serait également, en monothérapie, aussi efficace que l'imipénème dans le traitement des infections urinaires compliquées. Son association avec un aminoside est nécessaire car certaines *Klebsiella pneumoniae* ont développé une résistance ayant entraîné un échec thérapeutique.

Le sulbactam est un inhibiteur des pénicillinases souvent associé à l'ampicilline. Il aurait montré une efficacité similaire à la tigécycline dans les infections des tissus mous compliquées⁵⁰.

Seul, aucun antibiotique alternatif aux carbapénèmes ne présente un spectre aussi large qu'eux. Cependant, afin de réduire l'usage de ceux-ci, le prescripteur doit identifier les patients chez qui le spectre n'a pas besoin d'être aussi large ou chez qui la désescalade peut être réalisée rapidement ou bien chez qui une association d'antibiotiques pourrait être tout aussi efficace.

Par exemple, en cas d'infections urinaires basses non compliquées, la fosfomycine *per os*, le pivmecillinam ou la nitrofurantoïne seront les antibiotiques les plus appropriés. Dans tous les cas, si la bactérie isolée est résistante (ou suspectée de l'être) au méropénème et aux antibiotiques cités ci-dessus, les antibiotiques à considérer seront la tigécycline, la fosfomycine en intraveineuse, le ceftazidime/avibactam ou une association contenant de la colistine ou une dose élevée de méropénème⁵⁰.

Des études sur le traitement des infections urinaires par la témocilline sont actuellement en cours. Une étude est coordonnée par le réseau national de recherche clinique en infectiologie (RENARCI). Elle consiste à étudier l'efficacité de la témocilline dans le traitement des infections urinaires documentées à *Enterobacteriaceae* de type BLSE ou AmpC dérégulées, résistantes aux fluoroquinolones et au triméthoprim/sulfaméthoxazole en France. Elle a pour but de décrire et de valider l'utilisation de doses élevées (6g/j) de témocilline qui pourraient être intéressantes pour le traitement des infections urinaires en raison de bactéries à CMI élevée (jusqu'à 32 mg/L) pour la témocilline. Elle évaluera également la tolérance du médicament à ces posologies élevées (les événements indésirables et l'incidence d'infection associée à *Clostridium difficile*).

Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) a également été accepté en 2016 à l'hôpital Necker Enfants malades à Paris nommé : « témocilline versus carbapénèmes dans le traitement des infections urinaires à EBLSE, étude de non infériorité⁵¹.

ÉTUDE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENANT CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE COMPORTANT DE LA TÉMOCILLINE

I) Introduction

La témocilline est un antibiotique ayant obtenu récemment l'AMM en France, le 23 décembre 2014, et qui est indiquée, chez l'adulte et chez l'enfant, dans le cadre du traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. Sa fréquence de prescription risque d'être augmentée dans l'optique de diminuer l'utilisation des carbapénèmes afin de réduire l'augmentation progressive des résistances aux carbapénèmes observées ces dernières années. Nous souhaitons étudier la responsabilité de la témocilline dans la survenue d'effets indésirables chez des patients du CHU d'Amiens recevant un traitement comportant cette molécule.

Cette étude s'inscrit dans une politique de l'établissement d'épargne des carbapénèmes alliant les médecins, les biologistes, les pharmaciens et les pharmacologues.

Jusqu'à présent, il n'y a pas d'études spécifiques concernant la survenue d'effets indésirables directement imputables à la témocilline. La littérature nous donne de rares informations concernant la tolérance, cependant, quand celle-ci est abordée, elle semble être plutôt bonne (tout comme la plupart des β -lactamines).

Pourtant, dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la témocilline, de nombreux effets indésirables sont décrits comme pouvant survenir en cas de traitement par cet antibiotique. Ceux-ci sont de différents types : affections du système immunitaire (urticaire, purpura, fièvre, éosinophilie, éruption maculo-papuleuse, œdème de Quincke, choc anaphylactique), affections vasculaires (phlébite et thrombophlébite), affections du système nerveux (troubles neurologiques avec convulsions en cas d'insuffisance rénale), troubles généraux et anomalies au site d'administration (douleurs en cas d'injection intramusculaire). Aucune fréquence n'est associée à ces différents types d'effets indésirables dans le RCP.

Cette étude permettrait d'évaluer les conséquences iatrogènes possibles d'un traitement antibiotique comprenant de la témocilline et d'étudier les conditions dans lesquelles les effets indésirables pourraient survenir. Dans la mesure où les résultats seraient positifs, cela pourrait promouvoir l'utilisation de la témocilline dans les services de soins afin de réduire la pression de sélection exercée par l'emploi des carbapénèmes. Celle-ci étant actuellement trop peu utilisée.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la survenue d'effets indésirables imputés à la témocilline, qui est un antibiotique qui sera utilisé dans le but d'épargner la classe des carbapénèmes, chez des patients présentant une infection qui y sera sensible.

L'objectif secondaire est d'évaluer la criticité des effets indésirables imputés à la témocilline.

II) Matériels et méthodes

Ce protocole de recherches cliniques non interventionnelles est formalisé en association avec la direction de la recherche clinique et de l'innovation du CHU d'Amiens. Celui-ci a reçu l'accord du comité de protection des personnes en mars 2017.

La stratégie de l'étude est de suivre et d'analyser prospectivement les dossiers médicaux de tous les patients dont le traitement antibiotique comprend de la témocilline afin d'en faire ressortir les effets indésirables et de les imputer ou non à cet antibiotique. L'équipe médicale jouera un rôle essentiel dans la déclaration de tout effet indésirable survenu chez ce type de patient. Le cas de chaque patient présentant un ou plusieurs effets indésirables sera analysé par le CRPV d'Amiens permettant ainsi d'obtenir une expertise concernant l'imputabilité de la molécule.

Ceci est une recherche prospective caractérisée par une collecte de données de 9 mois (de mars 2017 à décembre 2017). L'ensemble des services du CHU d'Amiens participeront à cette étude et le nombre moyen estimé de participants est de 12.

Les critères d'inclusions sont les patients majeurs, âgés de plus de 18 ans, atteints d'une infection documentée à bactérie possédant une ou plusieurs β -lactamases de spectre étendu et demeurant sensible à la témocilline. La bactérie sera dite sensible à la témocilline si sa CMI lors d'une infection systémique est inférieure à 8 mg/L ou si sa CMI lors d'une infection urinaire est inférieure à 32 mg/L. Pourront être inclus les patients hémodialysés et les patients en dialyse péritonéale. Dans tous les cas, l'indication devra être conforme avec l'AMM.

Les critères de non inclusion sont des antécédents d'hypersensibilité aux β -lactamines, un patient participant à une autre recherche biomédicale portant sur un médicament afin d'éviter les risques d'interactions médicamenteuses, un patient majeur protégé (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), un patient greffé, un patient immunodéprimé et/ou un patient dialysé (excepté les patients hémodialysés ou en dialyse péritonéale).

Le critère d'évaluation principal est le nombre et le type d'effets indésirables détectés au cours d'un traitement comportant de la témocilline et imputés à celle-ci. Chaque cas rapporté sera,

premièrement, analysé par un interne en pharmacie et l'investigateur principal (infectiologue), qui seront également chargés de recueillir les informations permettant de remplir les feuilles de recueil de données (**Annexe 16**) puis, secondairement, par le CRPV d'Amiens qui apportera son expertise en particulier pour définir l'imputabilité de la témocilline à l'effet indésirable détecté.

Ce critère sera évalué au cours de l'hospitalisation de chaque patient traité par de la témocilline à J2, J7, J14 et une semaine après la fin du traitement au contact du patient et des équipes de soins. Si pour des raisons cliniques, la durée du traitement augmente, cela induira une augmentation parallèle du suivi du patient. Si le patient est amené à sortir précocement de son hospitalisation, la témocilline étant un antibiotique rétrocédable, les informations du suivi seront recueillies en contactant le médecin qui recevra le patient en consultation, celle-ci étant déjà programmée dans son suivi habituel.

Les informations seront recueillies par le CRPV par l'intermédiaire de la fiche de déclaration de pharmacovigilance du CRPV d'Amiens que l'interne en pharmacie ou l'investigateur principal se chargera de remplir.

Nous définirons un effet indésirable comme une réaction nocive et non recherchée, susceptible d'être liée à l'utilisation d'un produit de santé, dans les conditions normales d'emploi ou lors d'un mésusage, après quelques minutes ou quelques mois, d'intensité variable (sans conséquence ou conduisant au décès), qu'il soit attendu ou inattendu.

Les critères d'évaluation secondaires sont la fréquence, la détectabilité et la gravité des effets indésirables survenus chez les patients au cours d'un traitement comportant de la témocilline. Nous étudierons donc la criticité de l'effet indésirable.

Chaque cas rapporté sera analysé par l'interne en pharmacie et l'investigateur principal (infectiologue), afin d'attribuer une criticité à un effet indésirable donné.

Le type d'effet indésirable sera exprimé en trois catégories qui sont « effet mineur », « effet modéré » et « effet indésirable considéré comme grave ». La criticité correspond à l'association du facteur de fréquence, de détectabilité et de gravité pour un effet indésirable.

L'investigateur principal propose au patient de participer à cette recherche et l'informe de l'objectif, du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

L'investigateur principal vérifie également les critères d'éligibilité. Si la personne est d'accord pour participer, il donne oralement son accord. Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

Le nombre de 12 patients attendus dans cette étude a été évalué par rapport au nombre de patient qui ont été traités l'année précédant l'initiation de l'étude. Nous espérons donc atteindre, au minimum, cet objectif de recrutement.

Les résultats seront présentés avec leur intervalle de confiance respectif lorsque cela sera possible.

III) Résultats

Au total, nous avons recruté 26 patients qui correspondent aux critères d'inclusion de l'étude. 9 autres patients n'ont pas pu être inclus dans celle-ci dont 7 étaient greffés (majoritairement rénal) et 2 subissaient une hémofiltration continue veino-veineuse.

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées ci-dessous :

Age moyen	61,7 ans	IC _{95%} = [56,44 ; 67,05]
Sexe	61,5% d'hommes	
IMC moyen	27,25 Kg/m ²	IC _{95%} = [24,75 ; 29,76]
Pourcentage de patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale	38,5%	
Patients hospitalisés en réanimation	34,6%	

Tableau 20 : Caractéristiques des 26 patients inclus dans l'étude

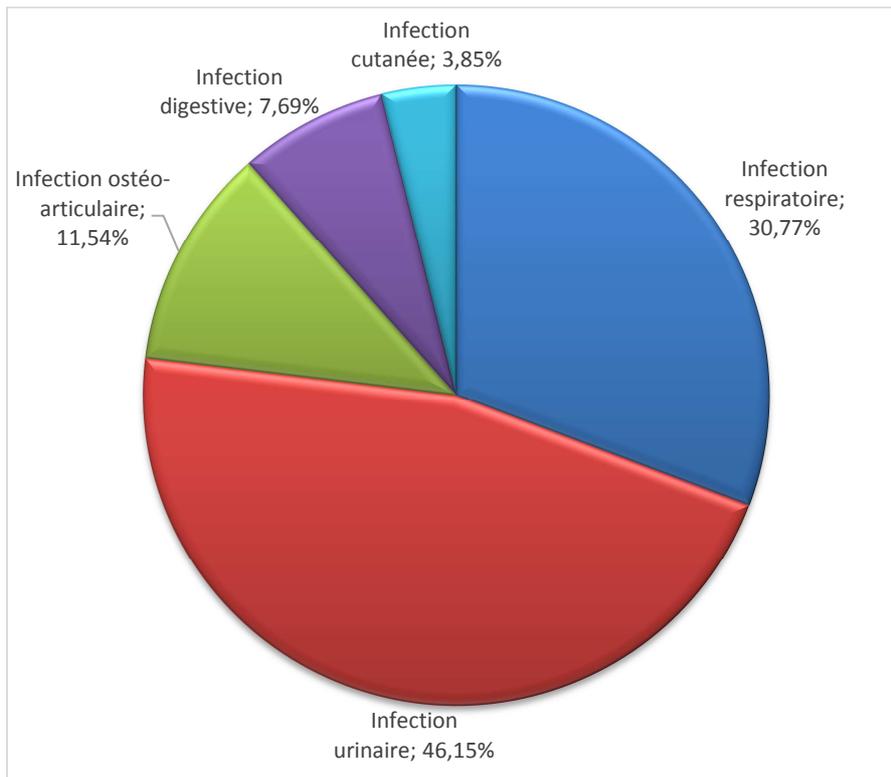


Figure 15 : Répartition des différents types d'infections diagnostiquées

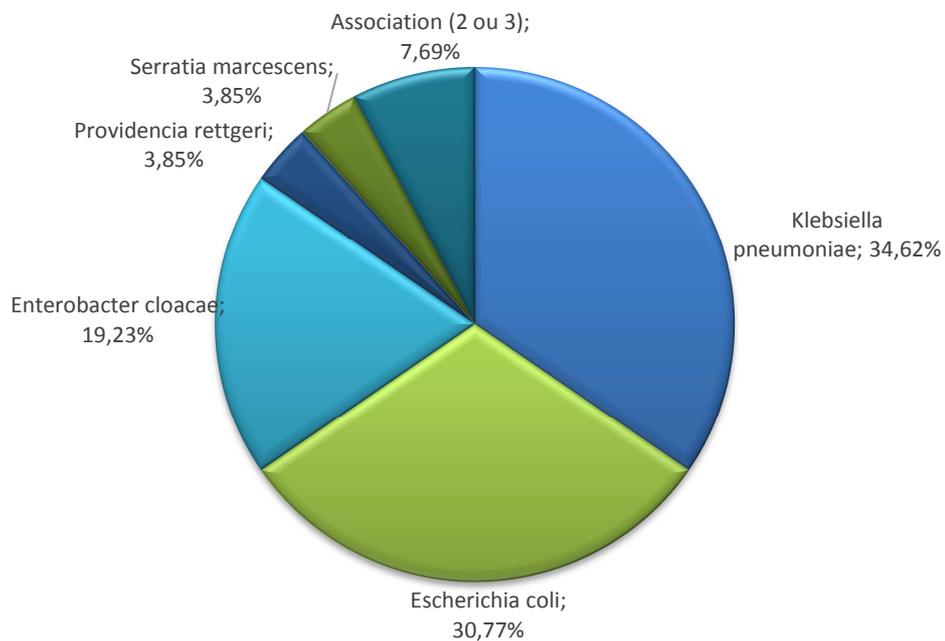


Figure 16 : Répartition des différentes espèces de bactéries BLSE isolées

Les associations de bactéries BLSE responsables d'infection ayant été isolées sont :

- *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* et *Klebsiella pneumoniae*

Les patients ont tous été traités pour une infection aiguë. 34,6% des patients étaient hospitalisés dans un service de réanimation dont 55% avaient une infection à point de départ respiratoire (33,3% une infection digestive). Alors que sur les 65,4% de patients hospitalisés hors service de réanimation, 65% ont développé une infection urinaire (17% une infection respiratoire et 17% une infection ostéo-articulaire).

Dans tous les cas, la témocilline est administrée en tant que traitement documenté d'une infection à, au moins, une bactérie BLSE sensible sauf, pour 1 patient, chez qui la bactérie a été rendue sensible par le laboratoire (selon la méthode de diffusion des disques) alors qu'une fois la CMI demandée par le prescripteur, celle-ci a été mesurée à 12 mg/L. Dans le cadre d'une pneumopathie, ce résultat est à interpréter en tant que résistance bactérienne à la témocilline. L'ensemble des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste large spectre en attendant l'identification bactérienne.

Voici la distribution des CMI en fonction des bactéries isolés :

Espèces	Nombre d'isolement	CMI (mg/L)						≤ 8 ²
		1,5 ¹	3 ¹	4 ¹	5 ¹	8 ¹	12 ¹	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10		2	2		2		4
<i>Escherichia coli</i>	10			1		2		7
<i>Enterobacter cloacae</i>	7					3	1	3
<i>Serratia marcescens</i>	1							1
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1						

¹ Méthode E-test®

² Méthode de diffusion des disques

Tableau 21 : Distribution des CMI des différentes bactéries isolées par le laboratoire. La CMI « ≤ 8 » correspond au résultat rendu lorsque la technique de diffusion par disque est utilisée (corrélation entre diamètre d'inhibition et CMI)

Au laboratoire du CHU d'Amiens, les bactéries ayant une CMI évaluée strictement supérieure à 8 mg/L à l'aide de la méthode de diffusion des disques sont considérées comme résistantes peu importe l'indication, y compris les infections urinaires. Une mesure de la CMI peut être demandée par le prescripteur si nécessaire.

Les posologies prescrites sont conformes aux recommandations des sociétés savantes dans 77% des cas. Lors de ces non conformités, aucun dosage de la concentration résiduelle de la témocilline n'a été prescrit.

Sur les 26 patients étudiés, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) est réalisé dans seulement 5 cas (soit 19% des cas). Si les décisions de la COMmission des Antinfectieux (COMAI) de l'établissement avaient été suivies, le STP aurait dû être réalisé pour 10 patients (soit 38% des cas). En effet, celui-ci est recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale, en cas d'utilisation d'une technique d'épuration extra-rénale, en cas d'obésité, en cas de suspicion

d'effets indésirables ainsi que chez les patients graves ou réanimatoires. Le but étant d'optimiser la prise en charge du patient en s'assurant que la concentration sanguine résiduelle de la témocilline soit pendant au moins 80% du temps supérieure à 4 fois la CMI.

Lorsque les dosages sont réalisés, aux posologies recommandées, la concentration sanguine résiduelle de témocilline est toujours supérieure à 32 mg/L donc la concentration antibiotique est efficace (au moins 4 fois la CMI pendant 100% de la durée de l'antibiothérapie). Sauf chez un patient traité pour une péritonite à *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae* BLSE (CMI estimées \leq 8 mg/L), chez qui, la concentration sanguine résiduelle est mesurée à 7,1mg/L. Aucun dosage au pic de concentration n'a été prescrit pour ce patient donc le temps pendant lequel la concentration est restée au-dessus de 4 fois la CMI n'est pas évaluable. Cependant, le patient a connu une efficacité clinique.

Dans l'ensemble des cas où le STP a été réalisé, celui-ci a été suivi par une réévaluation du prescripteur lorsque celle-ci était nécessaire.

La durée moyenne de traitement par témocilline, tout patient confondu, est de 15,7 jours. Chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation, elle est de 10,9 jours alors que, chez ceux hospitalisés hors réanimation, elle est de 18,4 jours. La durée moyenne hors service de réanimation est plus élevée que celle en réanimation car 3 patients ayant une infection ostéoarticulaire hospitalisés hors réanimation ont reçu un traitement de plusieurs mois à domicile.

L'efficacité clinique est évaluable chez 15 des 26 patients inclus dans l'étude (57,7%). Parmi ces 15 patients, 13 ont bénéficié d'une efficacité clinique et 2 autres d'un échec thérapeutique soit un taux d'efficacité clinique de 86,7%. Chez les 2 patients en échec thérapeutique (récidives), nous avons retrouvé, dans un cas, la même bactérie BLSE à J15 de l'initiation du traitement par témocilline et, dans l'autre cas, à J12 de l'initiation du même traitement.

Parmi les 13 patients pour lesquels l'efficacité clinique est avérée, 2 ont bénéficié d'une réduction de la durée de traitement liée à une très bonne réponse clinique (posologies prescrites conformes aux recommandations), 1 autre a vu son traitement par témocilline substitué par du cotrimoxazole afin de faciliter le relais hôpital-ville et 2 autres ont subi un arrêt prématuré de leur traitement par témocilline (mais durée supérieure à 7 jours) à cause d'un isolement d'un *Acinetobacter baumannii* ou d'un *Pseudomonas aeruginosa* à, respectivement, J13 ou J11 de l'initiation.

L'efficacité clinique n'est pas évaluable chez 11 des 26 patients inclus dans l'étude (42,3%). Les causes de non évaluation de l'efficacité clinique sont :

- Soit une durée de traitement par témocilline inférieure à 7 jours quel qu'en soit la raison (décès, isolement de bactéries résistantes à la témocilline en cours de traitement ou substitution par une autre molécule pour des raisons autre qu'une inefficacité) (8 patients concernés)
- Soit une infection ostéoarticulaire qui nécessite un suivi de plusieurs mois afin de conclure à l'efficacité d'une antibiothérapie (3 patients concernés)

4 patients sont décédés pendant l'étude :

- 1 patient est décédé d'un choc septique bactériémique alors que le traitement par témocilline était toujours en cours (Jour 6) (isolement d'un *Acinetobacter baumannii* revenu positif tardivement)
- 1 patient est décédé d'un choc septique associé à un syndrome de détresse respiratoire alors que le traitement par témocilline était toujours en cours (Jour 14) (isolement d'un *Acinetobacter baumannii* et d'un *Pseudomonas aeruginosa* revenu positif tardivement)
- 1 patient est décédé d'un choc hémorragique (traitement par témocilline en cours (Jour 15))
- 1 patient est décédé d'une décompensation cirrhotique liée à son infection alors que le traitement par témocilline était toujours en cours (J4)

Des bactéries résistantes sont apparues dans les isollements bactériologiques de 5 patients à plus ou moins long terme au cours de l'antibiothérapie par témocilline. 4 de ces patients sont hospitalisés dans un service de réanimation et 1 dans le service d'oncologie médicale de notre établissement. Voici, ci-dessous, les 5 cas analysés : (voir **Annexe 17** pour des compléments d'informations)

- Une sélection d'un *Pseudomonas aeruginosa* chez un patient hospitalisé en oncologie médicale avec des antécédents de prélèvements bactériologiques positifs à *Pseudomonas aeruginosa*
- Une sélection d'un *Pseudomonas aeruginosa* chez un patient hospitalisé dans un service de réanimation sans antécédents de prélèvements bactériologiques positifs à *Pseudomonas aeruginosa* connus
- Une sélection d'un *Acinetobacter baumannii* chez un patient hospitalisé dans un service de réanimation avec des antécédents de prélèvements bactériologiques positifs à *Acinetobacter baumannii*
- Une sélection d'un *Acinetobacter baumannii* chez un patient hospitalisé dans un service de réanimation avec des antécédents de prélèvements bactériologiques positifs à *Acinetobacter baumannii* associée à une sélection d'un *Pseudomonas aeruginosa* et d'un *Staphylococcus aureus* méticilline résistant sans antécédents de prélèvements bactériologiques positifs connus
- Une sélection d'un *Acinetobacter baumannii* chez un patient hospitalisé dans un service de réanimation sans antécédents de prélèvements bactériologiques positifs à *Acinetobacter baumannii* associée à une sélection d'un *Staphylococcus aureus* méticilline résistant avec antécédents de prélèvements bactériologiques positifs connus

Les effets indésirables attendus, et donc particulièrement recherchés, concernaient les affections cutanées, immunitaires, vasculaires, rénales, hématologiques, digestives et du système nerveux. Aucun symptôme attendu (RCP) ou inattendu pouvant correspondre à un effet indésirable imputable à la témocilline n'est retrouvé chez les patients étudiés. Tout comme aucun signalement d'infection à *Clostridium difficile* n'est identifié entre le premier jour de traitement et le 7^{ème} jour après l'arrêt de celui-ci.

Chez un patient de 79 ans ayant une infection ostéoarticulaire à *Klebsiella pneumoniae*, une éruption maculopapuleuse, érythémateuse, s'effaçant à la vitro pression, non pustuleuse et prurigineuse au niveau des cuisses et du ventre ainsi que des jambes violacées et œdématiées sont signalées par les infirmières 2 jours après l'initiation du traitement par la témocilline. L'étude de cette déclaration de pharmacovigilance par le CRPV d'Amiens conclue à une possible imputabilité du Negaban[®] (associée à celle du Tygacil[®], de l'Imipénème MYLAN[®] et de la Fosfocine[®]) bien que celui-ci ait été represcrit 3 jours après l'arrêt sans provoquer de récives jusqu'à 7 jours après la fin du traitement d'une durée de 84 jours. A son domicile, le patient a nécessité une hospitalisation pour maintien à domicile compliqué et syndrome confusionnel. Cependant, aucun dosage de la concentration sanguine résiduelle de la témocilline est réalisé et celui-ci demeure sans étiologie connue.

DISCUSSION

La littérature nous rapporte que l'utilisation excessive des carbapénèmes et le nombre croissant d'isolement de bactéries possédant une BLSE ou des céphalosporinases hyperproduites ont entraîné l'émergence de bactéries produisant des carbapénémases. Ceci est d'autant plus observé dans des pays européens tels que l'Italie, la Grèce ou la Turquie. La France demeure relativement épargnée par ce phénomène bien que nous observions une augmentation constante des carbapénémases de type OXA-48 ou NDM.

La recherche d'alternatives aux carbapénèmes est donc un enjeu écologique actuel majeur. La témocilline constitue l'une de ces alternatives. Elle a sa place dans l'arsenal thérapeutique en 2nd ligne dans le traitement des infections à *Enterobacteriaceae* de groupe 1 et de groupe 2 ayant une BLSE, la 1^{ère} ligne étant constituée par la Cefoxitine. En cas d'infection à *Enterobacteriaceae* de groupe 3 et 4, la témocilline est alors placée en 1^{ère} ligne.

La témocilline est une molécule disponible en France (AMM depuis juin 2015) uniquement sous le nom de spécialité Negaban[®] dont les indications sont le traitement, chez l'adulte et l'enfant, des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. Elle est administrable uniquement par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Concernant ses caractéristiques physico-chimiques, elle possède une grande stabilité en solution et face aux β -lactamases (y compris les BLSE et les céphalosporinases AMPc). En perfusion, elle est plus stable que des molécules très employées telles que la ceftazidime, le céfépime, l'imipénème ou le méropénème.

De plus, cette grande stabilité est également présente au sein des diffuseurs constitués d'élastomère ce qui est un avantage majeur lorsque ces données sont associées à son statut de rétrocedabilité.

Concernant ses caractéristiques bactériologiques, la témocilline est active sur la plupart des *Enterobacteriaceae* avec une sensibilité inconstante pour *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* et *Burkholderia cepacia* complex. Par contre, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, les bactéries anaérobies et les bactéries GRAM + y sont naturellement résistants.

Elle est active en cas de présence de BLSE, de céphalosporinases (AmpC) et de certaines carbapénémases. Cependant, OXA-48, la carbapénémase la plus fréquente en France, hydrolyse la témocilline. Il en est de même pour les métallo-carbapénémases. Elle est tout aussi active que la cefoxitine mais moins active que la cefotaxime. Elle a également une meilleure activité sur *Providencia sp.*, *Enterobacter sp.* et *Citrobacter sp.* que la cefoxitine.

Si nous comparons le spectre d'activité de la cefoxitine avec celui de la témocilline, nous observons que la cefoxitine a un spectre d'activité plus large touchant, en plus, une partie des bactéries aérobies à GRAM positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*) et une partie des bactéries anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*). De ce fait, il est préférable d'employer la témocilline qui a un spectre plus étroit.

L'EUCAST 2018 ne fournissant pas de recommandations, celle du BSAC peuvent donc être utilisées :

- Infection systémique : sensible si CMI < 8 mg/L
- Infection urinaire : sensible si CMI < 32 mg/L

Concernant ses caractéristiques pharmacocinétiques, l'administration par l'intermédiaire de perfusions lentes (4h) ou de perfusions continues serait optimale. Elle n'est pas absorbée en cas d'administration per os.

Elle possède une bonne diffusion dans la plupart des tissus et liquides biologiques, une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 75% et une élimination majoritairement urinaire. Son temps de demi-vie est de 5 heures ce qui implique qu'il faille attendre au moins 25 heures pour atteindre sa concentration sanguine d'équilibre et réaliser le dosage de la concentration sanguine résiduelle.

Sa posologie s'adapte à la clairance rénale du patient en diminuant les doses pour un même intervalle de temps. Elle est fortement dialysable à cause de son bas poids moléculaire et de son importante solubilité dans l'eau. Cela implique la nécessité de réaliser un STP chez tous les patients hémodialysés ou hémofiltrés afin d'adapter la posologie de témocilline à la clairance réelle du patient (somme de la clairance rénale et de la clairance liée à l'épuration extra-rénale).

Concernant sa tolérance, elle semble être excellente et dose-dépendante, tout comme les autres β -lactamines. Cependant, la littérature ne présente aucune étude qui approfondie la recherche d'effets indésirables imputés à la témocilline. L'absence de données concernant la femme enceinte ou allaitante nous suggère d'éviter son utilisation chez ce type de patient.

Au cours de notre étude, les bactéries BLSE sensibles à la témocilline les plus fréquemment isolées sont, comme attendu, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* puis *Enterobacter cloacae*. Les *Enterobacter cloacae* ayant les CMI plus élevées. Les bactéries BLSE ont été le plus souvent retrouvées dans les infections urinaires et les infections respiratoires. Les infections associant plusieurs de ces espèces chez un même patient se sont résolues par une guérison clinique aux posologies recommandées.

Au cours des 9 mois d'étude, le laboratoire de bactériologie médicale de l'établissement a modifié ses pratiques de rendu des résultats des antibiogrammes et sa manière de mesurer la CMI de la témocilline. Bien que la sensibilité et la CMI de la témocilline soient toujours évaluées pour les bactéries BLSE, certains biologistes masquent ces résultats afin que le clinicien qui désire employer cette molécule les contactent, leur permettant ainsi, de suivre les modalités d'utilisation de cet antibiotique. De plus, la CMI qui était auparavant toujours mesurée à l'aide de la bandelette E-test[®], est désormais évaluée à partir d'une nouvelle technique faisant correspondre le diamètre d'inhibition autour du disque de témocilline (en mm) avec une CMI équivalente (en mg/L). Ces modifications engendrent deux problèmes : le premier est une sous-utilisation de la témocilline car le clinicien ne va pas forcément contacter le laboratoire et va plutôt opter pour la prescription d'une autre molécule pour laquelle la bactérie est sensible (possiblement un carbapénème), le second est lié à une possible imprécision de la méthode qui pour une bactérie ayant une CMI mesurée à 12 mg/L a rendu un diamètre de disque correspondant à une CMI ≤ 8 mg/L. Cette possible imprécision a été signalée au laboratoire qui se charge de résoudre ce problème.

La COMAI recommande de rendre les CMI pour l'ensemble des *Enterobacteriaceae* possédant une BLSE afin de promouvoir l'utilisation de la témocilline. Le seul breakpoint considéré par le laboratoire est 8 mg/L ce qui engendre une perte d'informations dans le cas des infections urinaires où les bactéries isolées sont considérées comme sensible à la témocilline jusqu'à une CMI inférieure ou égale à 32 mg/L (selon BSAC).

Dans ce cas, le prescripteur, devant contacter le laboratoire de bactériologie afin qu'il réalise la CMI de la témocilline pour la bactérie isolée, perd au minimum une journée sur l'initiation de son antibiothérapie. Ceci pourrait expliquer l'absence de patient ayant une infection urinaire à une bactérie BLSE ayant une CMI comprise entre 8 et 32 mg/L traité par témocilline.

Les éléments explicités ci-dessus pourraient constituer un frein à la diminution du nombre de prescriptions de carbapénèmes au profit de celles de témocilline.

La témocilline est essentiellement utilisée dans le cadre d'infection chez des patients présentant des facteurs de gravité pour lesquels il est isolé une *Enterobacteriaceae* BLSE ou en cas d'infections liées à une *Enterobacteriaceae* BLSE au minimum du groupe 3. En effet, si une *Enterobacteriaceae* BLSE de groupe 1 ou 2 est isolée, la ceftazidime sera privilégiée. Celle-ci étant économiquement plus intéressante que la témocilline. Bien que la témocilline puisse être efficace chez les *Enterobacteriaceae* hyperproduisant leurs céphalosporinases, cette indication n'est pas pratiquée au sein de notre établissement.

Il y a un an, la témocilline était dosée par un laboratoire de pharmacologie extérieur (n'appartenant pas au CHU) ce qui limitait l'utilisation du STP par, à la fois, le délai de rendu des résultats et par le prix du STP de cette molécule. Désormais, une technique pharmacologique de dosage de la témocilline a été validée dans notre établissement quelques mois avant l'initiation de l'étude. Ceci

permet au STP d'être économiquement plus intéressant et surtout au clinicien d'avoir un résultat plus rapidement et donc d'adapter de manière plus efficace la posologie à la pharmacologie. Cependant, la plupart des cliniciens contactés n'avaient pas connaissance de cette possibilité de STP. Il pourrait être intéressant de réaliser un bulletin d'informations qui serait remis à l'ensemble des prescripteurs détaillant les nouvelles techniques de STP développés et opérationnels au sein de notre établissement.

Un des points positifs est que nous attendions, au maximum, une douzaine de patients traités par la témocilline en se référant à ce qui avait été prescrit l'année précédente. Or, nous en avons recruté 26 sans compter les 10 patients non incluables. De plus, ces trois derniers mois, nous constatons une augmentation importante des prescriptions de dosages de la concentration sanguine résiduelle de la témocilline. Ceci est de bon augure pour notre politique d'épargne des carbapénèmes.

Le traitement a abouti à une efficacité clinique dans 86,7% des cas évaluables. Dans les cas non évaluables, nous retrouvons les infections ostéoarticulaires, les arrêts prématurés (durée inférieure à 7 jours d'antibiothérapie par témocilline) et les décès décrits dans les résultats. Cette efficacité ne semble pas être liée à une origine d'infection particulière ou à une espèce bactérienne particulière. L'efficacité biologique n'est pas évaluée dans la prise en charge classique du patient. Concernant les infections ostéoarticulaires, la témocilline est utilisée lorsqu'aucune alternative à spectre plus étroit n'est possible (résistance ou diffusion). L'étude ne nous donne pas le recul nécessaire afin de réaliser une évaluation de l'efficacité qui nécessite au minimum 6 mois de recul post-initiation de l'antibiothérapie.

Pour 5 des patients inclus dans l'étude, nous observons l'isolement de bactéries résistantes à la témocilline qui ont conduit à des modifications de l'antibiothérapie et donc à un arrêt prématuré du traitement par rapport à la durée prévue initialement. Nous nous sommes donc posé la question d'une possible sélection de ces bactéries par la témocilline. Nous avons étudié plus précisément la corrélation entre la date de positivité des prélèvements biologiques, les antécédents bactériologiques des patients et la période d'antibiothérapie par témocilline. Nous remarquons que ces 5 patients sont des patients propices à développer des infections nosocomiales à ce type de bactéries, de par l'environnement dans lequel ils sont hospitalisés et leur sensibilité accrue aux infections bactériennes. Cependant, la témocilline a un spectre plus étroit, limité aux *Enterobacteriaceae*, ce qui lui permettrait de moins sélectionner de souches résistantes, épargnant davantage la flore bactérienne du patient que les antibiotiques à spectre plus large.

L'évaluation des conséquences possibles d'un traitement antibiotique comprenant de la témocilline et l'étude des conditions dans lesquelles les effets indésirables (cliniques et biologiques) pourraient survenir n'ont pas pu être réalisées de manière significative vu l'absence d'effets

indésirables imputés à la témocilline et le recrutement assez faible de patients de notre étude. Pour les mêmes raisons, l'évaluation de la criticité des effets indésirables n'a pas pu être réalisée. Une étude multicentrique aurait permis un plus grand recrutement ce qui aurait pu rendre l'étude des effets indésirables significatives.

Afin d'avoir une approximation de la quantité et du type d'effets indésirables recensés au niveau national, une demande est réalisée auprès du CRPV d'Amiens afin d'obtenir ces informations au niveau local et régional sur les 2 dernières années et sur les 9 mois qu'a duré l'étude. Cette requête a été refusée dans le cadre ce travail. Une étude nationale concernant la survenue d'effets indésirables imputés à la témocilline pourrait cependant être réalisée en association avec les CRPV français afin d'obtenir plus d'informations à ce sujet. Les bases de données de pharmacovigilance belges et anglaises pourraient également être consultées.

Cette étude s'inscrit dans une démarche institutionnelle dont l'objectif est de réduire la consommation de carbapénèmes en utilisant, dans la mesure du possible, le plus fréquemment, des alternatives efficaces. La cefoxitine et la témocilline sont deux molécules privilégiées comme alternatives aux carbapénèmes. La réussite de l'épargne des carbapénèmes va dépendre de la formation des prescripteurs, des recommandations locales (COMAI) et nationales de bon usage des antibiotiques. Les infectiologues, les bactériologistes et les pharmaciens ont un rôle important à mener dans le choix des alternatives les plus adaptées en fonction de la pathologie et des bactéries isolées.

CONCLUSION

L'utilisation excessive des carbapénèmes et le nombre croissant d'isolement de bactéries possédant une BLSE ou des céphalosporinases hyperproduites ont entraîné l'émergence de bactéries produisant des carbapénémases. La France demeure relativement épargnée par ce phénomène bien que nous observions une augmentation constante des carbapénémases de type OXA-48 ou NDM.

La témocilline constitue une réelle alternative aux carbapénèmes de par ses caractéristiques physico-chimiques (grande stabilité), bactériologiques (résistance aux β -lactamases et spectre d'activité limité aux *Enterobacteriaceae*), pharmacologiques (STP réalisable en routine chez les patients subissant des modifications pharmacocinétiques) et de par sa tolérance (données limitées).

Elle a sa place dans l'arsenal thérapeutique en 2nd ligne dans le traitement des infections à *Enterobacteriaceae* de groupe 1 et de groupe 2 ayant une BLSE, la 1^{ère} ligne étant constituée par la Cefoxitine (économiquement plus intéressante). En cas d'infection à *Enterobacteriaceae* de groupe 3 et 4, la témocilline est alors placée en 1^{ère} ligne. Les indications de traitement concernant les *Enterobacteriaceae* hyperproduisant leurs céphalosporinases sont retenues par la COMAI mais non pratiquées, à l'heure actuelle, dans notre établissement.

L'évaluation des conséquences possibles d'un traitement antibiotique comprenant de la témocilline et l'étude des conditions dans lesquelles les effets indésirables pourraient survenir n'ont pas pu être réalisées de manière significative vu l'absence d'effets indésirables imputés à la témocilline et le recrutement assez faible de patients de notre étude. Pour les mêmes raisons, l'évaluation de la criticité des effets indésirables n'a pas pu être réalisée. Une étude multicentrique aurait permis un plus grand recrutement ce qui aurait pu rendre l'étude des effets indésirables significatives.

Notre politique d'épargne des carbapénèmes pourrait être optimisée en diffusant plus largement aux prescripteurs les avantages qu'ils auraient à employer ce type d'alternatives et les options qui leur sont mises à disposition par l'établissement. Le STP de la témocilline au sein de notre établissement est un avantage majeur concernant le développement de cette alternative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Soubirou, J.-F. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *J. Anti-Infect.* **15**, 60–70 (2013).
2. Vanhoof, R. *et al.* Comparative in vitro activity of temocillin and other antimicrobial agents against Enterobacteriaceae isolated from patients admitted to five Belgian hospitals. *Acta Clin. Belg.* **56**, 354–359 (2001).
3. Barker, S. *et al.* Temocillin: a new candidate antibiotic for local antimicrobial delivery in orthopaedic surgery? *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 780–783 (2015).
4. Eumédica. NEGABAN 1g, résumé des caractéristiques du produit. Version 12/2014.
5. Eumédica. NEGABAN 2g, résumé des caractéristiques du produit. Version 12/2014.
6. Guest, E. A. *et al.* Human pharmacokinetics of temocillin (BRL 17421) side chain epimers. *J. Antimicrob. Chemother.* **15**, 327–336 (1985).
7. Miranda Bastos, A. C., Vandecasteele, S. J., Tulkens, P. M., Spinewine, A. & Van Bambeke, F. Development and validation of a high performance liquid chromatography assay for the determination of temocillin in serum of haemodialysis patients. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **90**, 192–197 (2014).
8. Burton, G., Dobson, C. R. & Everett, J. R. The degradation of temocillin, a 6 alpha-methoxy penicillin, and identification of the major degradation products. *J. Pharm. Pharmacol.* **38**, 758–761 (1986).
9. Matagne, A., Lamotte-Brasseur, J., Dive, G., Knox, J. R. & Frère, J. M. Interactions between active-site-serine beta-lactamases and compounds bearing a methoxy side chain on the alpha-face of the beta-lactam ring: kinetic and molecular modelling studies. *Biochem. J.* **293 (Pt 3)**, 607–611 (1993).
10. De Jongh, R. *et al.* 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 (2008).
11. Carryn, S., Couwenbergh, N. & Tulkens, P. M. Long-term stability of temocillin in elastomeric pumps for outpatient antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**, 2045–2046 (2010).

12. Jules, K. & Neu, H. C. Antibacterial activity and beta-lactamase stability of temocillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**, 453–460 (1982).
13. Rodriguez-Villalobos, H. *et al.* In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 771–774 (2006).
14. Adams-Haduch, J. M., Potoski, B. A., Sidjabat, H. E., Paterson, D. L. & Doi, Y. Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 2700–2701 (2009).
15. Glupczynski, Y. *et al.* In vitro activity of temocillin against prevalent extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae from Belgian intensive care units. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **26**, 777–783 (2007).
16. Just, H. M. *et al.* In vitro combination-effect of temocillin with ticarcillin and aminoglycosides on gram-negative and gram-positive bacteria. *Drugs* **29 Suppl 5**, 74–77 (1985).
17. Livermore, D. M. *et al.* What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int. J. Antimicrob. Agents* **37**, 415–419 (2011).
18. Henquet, S. La témocilline : une alternative aux carbapénèmes ? Etude de la sensibilité des enterobactéries. (Université de Paris Descartes, 2013).
19. Yang, Y. & Livermore, D. M. Activity of temocillin and other penicillins against beta-lactamase-inducible and -stably derepressed enterobacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* **22**, 299–306 (1988).
20. Fuchs, P. C., Barry, A. L., Thornsberry, C. & Jones, R. N. Interpretive criteria for temocillin disk diffusion susceptibility testing. *Eur. J. Clin. Microbiol.* **4**, 30–33 (1985).
21. Fournier, D. *et al.* Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Med. Mal. Infect.* **43**, 62–66 (2013).
22. Pangon, B. *et al.* In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *J. Infect. Dis.* **159**, 1005–1006 (1989).
23. Pitout, J. D. D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* **70**, 313–333 (2010).

24. Balakrishnan, I. *et al.* Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 2628–2631 (2011).
25. Livermore, D. M. *et al.* Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 1012–1014 (2006).
26. Woodford, N. *et al.* 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 (2014).
27. Mutters, N. T., Zimmermann, S., Kaase, M. & Mischnik, A. Activity of temocillin, mecillinam, ceftazidime, and ceftazidime/avibactam against carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae without carbapenemase production. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **34**, 2429–2437 (2015).
28. Jacoby, G. A. & Carreras, I. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 858–862 (1990).
29. Slocombe, B. *et al.* 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 (1981).
30. Gupta, N. D., Smith, R. E. & Balakrishnan, I. Clinical efficacy of temocillin. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 431–433 (2009).
31. Vandecasteele, S. J. *et al.* Thrice-weekly temocillin administered after each dialysis session is appropriate for the treatment of serious Gram-negative infections in haemodialysis patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* **46**, 660–665 (2015).
32. Modr, Z. *et al.* Pharmacokinetics of temocillin after intravenous and intramuscular administration. *Czech. Med.* **9**, 181–186 (1986).
33. Laterre, P.-F. *et al.* Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 891–898 (2015).
34. Hampel, B., Feike, M., Koeppe, P. & Lode, H. Pharmacokinetics of temocillin in volunteers. *Drugs* **29 Suppl 5**, 99–102 (1985).

35. Legge, J. S., Reid, T. M. & Palmer, J. B. Clinical efficacy, tolerance and pharmacokinetics of temocillin in patients with respiratory tract infections. *Drugs* **29 Suppl 5**, 118–121 (1985).
36. Spelsberg, F., Bauernfeind, A., Wiest, W. & Hanser, P. Biliary concentrations of temocillin. *Drugs* **29 Suppl 5**, 122–127 (1985).
37. Poston, G. J., Greengrass, A. & Moryson, C. J. Biliary concentrations of temocillin. *Drugs* **29 Suppl 5**, 140–145 (1985).
38. Overbosch, D., van Gulpen, C. & Mattie, H. Renal clearance of temocillin in volunteers. *Drugs* **29 Suppl 5**, 128–134 (1985).
39. Wittke, R. R., Adam, D. & Klein, H. E. Therapeutic results and tissue concentrations of temocillin in surgical patients. *Drugs* **29 Suppl 5**, 221–226 (1985).
40. Boelaert, J. *et al.* Effect of renal function and dialysis on temocillin pharmacokinetics. *Drugs* **29 Suppl 5**, 109–113 (1985).
41. Asbach, H. W., Becker-Boost, E. & Melekos, M. D. Clinical evaluation of temocillin in urinary tract infections. *Drugs* **29 Suppl 5**, 175–177 (1985).
42. Weissenbacher, E. R., Gutschow, K., Bauernfeind, A. & Luehr, H. G. Temocillin treatment of gynaecological infections with special reference to blood and tissue concentrations. *Drugs* **29 Suppl 5**, 178–181 (1985).
43. Reimer, G., Milbradt, R., Hulla, F. W. & Kammacher, D. Single dose therapy with temocillin in acute gonorrhoea. *Drugs* **29 Suppl 5**, 210–212 (1985).
44. Ismaili, K. *et al.* Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 371–374 (2011).
45. Nunn, B., Baird, A. & Chamberlain, P. D. Effect of temocillin and moxalactam on platelet responsiveness and bleeding time in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**, 858–862 (1985).
46. Kazi, M., Shetty, A. & Rodrigues, C. The carbapenemase menace: do dual mechanisms code for more resistance? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **36**, 116–117 (2015).

47. Meletis, G., Protonotariou, E., Papadopoulou, D. & Skoura, L. Comment on: The Carbapenemase Menace: Do Dual Mechanisms Code for More Resistance? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **37**, 1392–1394 (2016).
48. Rodriguez-Villalobos, H. *et al.* Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 37–47 (2011).
49. Rapport de surveillance des bacteries multiresistantes dans les etablissements de santé en France (resultats 2014).pdf.
50. Wilson, A. P. R. Sparing carbapenem usage. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 2410–2417 (2017).
51. RENOUD-GRAPPIN Mélanie, Epargner les carbapénèmes. Audit des pratiques sur le Centre Hospitalier St Joseph St Luc à Lyon. Place de la témocilline dans les propositions d’améliorations. Thèse.pdf.

ANNEXE

Drug	Dose (mg) ^b	Volume per administration (mL)	Time of infusion (h)	Drug/temocillin weight ratio	Result
Anti-infectives					
flucloxacillin	1000	4	0.33	18	c
cefuroxime	1500	50	0.5	18	c
amoxicillin/clavulanate	2000	100	0.5	24	i (chem)
piperacillin/tazobactam	4000	20	0.25	96	i (chem)
ceftazidime	2000	100	0.25	48	i (chem)
cefepime	2000	10	0.25	48	i (chem)
imipenem	1000	200	0.5	12	i (chem)
meropenem	2000	40	0.25	48	i (chem)
vancomycin	1500	50	1	9	i (phys)
erythromycin	100	20	0.33	1.8	c
clarithromycin	500	10	0.33	3	i (phys)
gentamicin	600	100	0.25	14.3	c
tobramycin	600	100	0.25	14.3	c
amikacin	1500	100	0.25	36	c
ciprofloxacin	400	200	0.5	4.8	i (chem)
moxifloxacin	400	250	0.5	4.8	c
clindamycin	1200	100	0.67	10.8	i (phys)
fluconazole	200	100	0.5	2.4	c
Sedatives/anticonvulsants/analgesics					
ketamine	480	48	24	0.12	c
propofol	300	300	24	0.07	i (phys)
thiopental	1	200	0.167	0.036	c
midazolam	600	120	24	0.15	i (phys)
valproic acid	1200	12	24	0.3	c
phenytoin	750	15	0.25	18	c
morphine	5	5	1	0.03	c
sufentanil	0.12	24	24	3×10^{-5}	c
pir tramide	10	5	1	0.06	i (phys)
tramadol	100	2	0.25	2.4	c
paracetamol	1000	100	0.25	3	c
Bronchodilators					
theophylline	200	1	0.33	3.6	c
Antihypertensive drugs/vasodilators/other drugs acting on the sympathetic system					
nicardipine	120	120	24	0.03	i (phys)
nimodipine	200	1000	24	0.05	c
milrinone	75.6	378	24	0.018	i (chem)
uradipil	2400	480	24	0.6	c
isosorbide dinitrate	6	30	1	0.036	c
furosemide	960	96	24	0.24	c
dopamine	0.4	1	0.016	0.143	c
dobutamine	0.84	0.84	0.016	0.302	c
epinephrine	0.5	10	0.33	9×10^{-3}	c
Antacids					
ranitidine	50	20	2	0.15	i (chem)
omeprazole	40	100	0.33	0.72	c
Hormones					
insulin	60 IU	0.6	3	0.12 IU/mg	c
methylprednisolone	500	10	0.5	6	c
Anticoagulants					
enoxaparine	60	0.6	0.016	21.5	c
Antihæmorrhagics					
vitamin K	2	20	0.016	0.72	i (chem)
Miscellaneous					
N-acetylcystein	10 000	100	24	6.94	c
amino acid solution	18 000	1000	24	4.5	c

c, chemically and physically compatible; i, incompatible [phys, physically incompatible (precipitate and presence of particles as shown by particle analyser); chem, chemically incompatible (<90% recovery and >10% loss of antibiotic compared with nominal content)].

^aTemocillin was assumed to be administered at a daily dose of 4 g and to be infused at a rate of 2.78 mg/min.

^bCalculated (when appropriate) for a 70 kg male subject.

Annexe 1 : Compatibilité de la témocilline avec d'autres médicaments dans des conditions mimant une co-administration à travers la même ligne de perfusion

Storage conditions	Pump	Initial temocillin concentration (g/L)	Temocillin remaining (% of initial concentration)				
			0 week	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
4°C	Easypump®	10	100±1.6	98.7±1.1	98.5±0.8	96.2±0.9	95.5±0.6
		20	100±1.0	99.4±0.7	98.3±0.3	96.2±0.6	95.5±0.3
	Intermate®	10	100±1.0	99.6±0.4	97.1±0.7	94.5±0.8	94.8±0.5
		20	100±3.1	97.7±0.3	95.0±0.2	93.1±0.1	94.1±0.4
4°C+24 h at room temperature	Easypump®	10	96.4±1.7 ^C	98.1±0.8	97.1±1.2	94.9±0.2	91.1±0.7
		20 ^A	98.5±1.2 ^{C,D}	98.5±0.6 ^D	96.3±0.4	94.8±0.3 ^D	91.0±0.7
	Intermate®	10 ^B	97.1±1.8	97.8±0.4	98.6±0.5	95.1±0.9	91.5±1.6*
		20 ^{A,B}	96.2±0.5 ^D	95.6±1.7 ^D	96.3±0.3	92.6±1.0 ^D	92.0±1.1

Annexe 2 : Stabilité de la témocilline dans des dispositifs à libération prolongée en élastomère

Inoculum (CFU)	Species (n ^a)	No. of isolates inhibited at temocillin MIC (µg/ml) of:								
		1	2	4	8 ^b	16	32 ^c	64	128	256
1 × 10 ⁴	<i>K. pneumoniae</i> (30)				12	15	3			
	<i>E. coli</i> (3)			1	2					
1 × 10 ⁵	<i>K. pneumoniae</i> (30)				12	15	3			
	<i>E. coli</i> (3)			1	2					
1 × 10 ⁶	<i>K. pneumoniae</i> (30)			1	3	15	10	1		
	<i>E. coli</i> (3)			1	1	1				

^a n, no. of isolates.

^b BSAC breakpoint for systemic infections.

^c BSAC breakpoint for urinary tract infections.

Annexe 3 : Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* et d'*Escherichia coli* possédant des β-lactamases de type KPC à la témocilline

Organism	MIC and MBC (µg/ml) at inoculum size (CFU):					
	10 ⁷		10 ⁵		10 ³	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>Enterobacter cloacae</i> ^a	128	>256	16	16	8	8
<i>Serratia marcescens</i> ^a	128	>256	32	32	8	16
<i>Morganella morganii</i> ^a	64	128	4	8	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	32	128	4	4	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a	256	>256	8	8	4	4
<i>Escherichia coli</i> ^b	6.4	6.4	3.2	6.4	3.2	3.2
<i>Escherichia coli</i> ^a	6.4	>256	3.2	3.2	1.6	1.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^a	3.2	>256	1.6	1.6	1.6	1.6
<i>Citrobacter freundii</i> ^a	32	64	4	4	2	4
<i>Citrobacter diversus</i> ^a	4	4	≤1	≤1	≤1	≤1
<i>Providencia stuartii</i> ^a	>256	>256	16	16	4	4

^a β-Lactamase positive.

^b β-Lactamase negative.

Annexe 4 : Effet inoculum sur l'activité de la témocilline

Organisme	CMI (mg/L)	Organisme	CMI (mg/L)	Organisme	CMI (mg/L)
<i>Escherichia coli</i> NCTC 10418	4	<i>Proteus vulgaris</i> R276	4	<i>Streptococcus pyogenes</i> CN10	256
<i>Escherichia coli</i> DH5- α	8	<i>Morganella morganii</i> I580	2	<i>Streptococcus pneumoniae</i> CN33	512
<i>Escherichia coli</i> DH5- α (NDM)	64	<i>Providencia rettgeri</i> WM16	2	<i>Enterococcus faecalis</i> I	> 512
<i>Escherichia coli</i> DH5- α (OXA-48)	> 128	<i>Providencia stuartii</i> Dynes	2	<i>Clostridium tetani</i> NCTC 5411	128
<i>Escherichia coli</i> J62-1	8	<i>Providencia alcalifaciens</i> A521	4	<i>Clostridium difficile</i> 37927	> 128
<i>Escherichia coli</i> J62-1 (KPC-3)	16	<i>Serratia marcescens</i> US20	4	<i>Clostridium perfringens</i> 1730	> 128
<i>Escherichia coli</i> DH10B	8	<i>Yersinia enterocolitica</i>	2	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> 372-5	> 128
<i>Escherichia coli</i> DH10B (KPC-3)	8	<i>Branhamella catarrhalis</i> Ravasio	0,25	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 290-5	32
<i>Escherichia coli</i> JT4	8	<i>Bruceella abortus</i> 2201	0,25		
<i>Escherichia coli</i> JT425	4	<i>Legionella pneumophila</i>	0,0625		
<i>Escherichia coli</i> 1193E (TEM-1)	8	<i>Haemophilus influenzae</i> Wy21	0,25		
<i>Escherichia coli</i> 1507E (TEM-1 variant)	8	<i>Haemophilus influenzae</i> VK38	0,5		
<i>Escherichia coli</i> 2138E (OXA-1)	8	<i>Pasteurella multocida</i> 1998	1		
<i>Escherichia coli</i> 1541E (D31)	8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> WHO Vii	0,0625		
<i>Shigella sonnei</i> IP3	4	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> LV 52 454	1		
<i>Shigella sonnei</i> IP23185	8	<i>Neisseria meningitidis</i> 2022C	0,0625		
<i>Salmonella typhimurium</i> CT10	4	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac9	> 128		
<i>Salmonella typhimurium</i> S1	8	<i>Acinetobacter lwoffii</i> NCTC 5866	8		
<i>Citrobacter freundii</i> T745	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10701	1		
<i>Enterobacter aerogenes</i> T660	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10662	256		
<i>Enterobacter cloacae</i> N1	8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Dalglish	256		
<i>Enterobacter cloacae</i> 1051E (P99)	4	<i>Pseudomonas stutzeri</i> 2212	128		
<i>Enterobacter cloacae</i> 1521E (P99 variant)	4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 2210	128		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A	4	<i>Burkholderia cepacia</i> 2374	512		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> D193	4	<i>Bacteroides fragilis</i> WS1	256		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1976E (SHV-1)	2	<i>Staphylococcus aureus</i> Oxford	256		
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1082E (K1)	2	<i>Staphylococcus aureus</i> T63	512		
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E (K1 variant)	2				
<i>Proteus mirabilis</i> C977	2				
<i>Proteus mirabilis</i> 889	4				

Annexe 5 : CMI de la témocilline pour différentes souches de laboratoire¹.

Organism ^a (no. of isolates)	Agent	MIC (μ g/ml)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> (20)	Temocillin	4	8
	Ticarcillin	>256	>256
	Cefoxitin	4	16
	Cefotaxime	0.06	0.12
	Cefoperazone	0.12	64
	Moxalactam	0.06	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	Temocillin	4	16
	Ticarcillin	>256	>256
	Cefoxitin	4	16
	Cefotaxime	0.06	0.12
	Cefoperazone	0.25	16
	Moxalactam	0.12	0.25
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	Temocillin	4	128
	Ticarcillin	16	>128
	Cefoxitin	>128	>128
	Cefotaxime	0.12	8
	Cefoperazone	0.25	32
	Moxalactam	0.25	4
<i>Citrobacter freundii</i> (17)	Temocillin	4	16
	Ticarcillin	8	128
	Cefoxitin	>128	>128
	Cefotaxime	0.12	0.5
	Cefoperazone	0.25	1
	Moxalactam	0.25	0.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> (25)	Temocillin	8	32
	Ticarcillin	8	256
	Cefoxitin	>128	>128
	Cefotaxime	0.12	4
	Cefoperazone	0.25	4
	Moxalactam	0.12	2
<i>Serratia marcescens</i> (29)	Temocillin	32	>256
	Ticarcillin	>256	>256
	Cefoxitin	>256	>256
	Cefotaxime	1	32
	Cefoperazone	2	32

<i>Providencia stuartii</i> (31)	Moxalactam	0.5	8
	Temocillin	≤1	4
	Ticarcillin	256	>256
	Cefoxitin	8	32
	Cefotaxime	0.05	0.2
<i>Morganella morganii</i> (18)	Cefoperazone	4	32
	Moxalactam	0.1	0.1
	Temocillin	2	4
	Ticarcillin	2	32
	Cefoxitin	4	8
<i>Providencia rettgeri</i> (22)	Cefotaxime	0.25	0.5
	Cefoperazone	4	32
	Moxalactam	0.25	0.5
	Temocillin	2	16
	Ticarcillin	2	>256
<i>Salmonella</i> spp. (20)	Cefoxitin	16	64
	Cefotaxime	0.5	4
	Cefoperazone	2	16
	Moxalactam	0.5	4
	Temocillin	4	8
<i>Shigella</i> spp. (17)	Ticarcillin	>128	>128
	Cefoxitin	8	32
	Cefotaxime	0.1	0.5
	Cefoperazone	4	32
	Moxalactam	0.25	0.5
<i>Proteus mirabilis</i> (13)	Temocillin	8	16
	Ampicillin	>128	>128
	Cefoxitin	8	32
	Cefotaxime	0.1	0.5
	Cefoperazone	4	32
	Temocillin	8	8
	Ampicillin	>128	>128
	Cefazolin	8	128
	Cefoxitin	2	8
	Cefotaxime	0.1	0.5

^a All strains were β-lactamase-containing isolates that were resistant to ampicillin.

Annexe 6 : Comparaison de l'activité de la témocilline par rapport à celle d'autres antibiotiques dont la cefoxitine sur 12 espèces d'*Enterobacteriaceae* différentes

Strain	MIC (mg/l)					
	ampicillin	mezlocillin	piperacillin	carbenicillin	ticarcillin	temocillin
<i>E. cloacae</i>						
100	2048	128	256	64	256	16
100-def	4	2	2	16	4	4
684	512	4	2	4	2	1
684-con	2048	128	256	256	256	16
684-def	4	1	2	2	2	1
84	> 2048	128	256	128	256	16
84-def	512	8	4	16	4	2
<i>Pr. vulgaris</i>						
V2	512	4	1	4	1	1
V2-con	1024	16	16	32	32	1
V2-def	4	1	0.5	1	0.5	1
V3	256	2	1	2	1	1
V3-con	512	32	16	128	64	1
V3-def	32	2	0.5	2	0.5	1
Val	512	2	1	128	32	2
Val-con	1024	32	32	256	128	2
Val-def	2	1	0.5	0.5	1	1
<i>M. morganii</i>						
M1	512	1	0.25	1	1	2
M1-con	512	32	16	8	32	2
M1-def	4	0.5	0.5	1	<0.25	2
M3	2048	64	32	128	32	2
M3-def	4	1	0.5	1	0.5	2
M6	256	1	0.5	1	1	2
M6-con	512	16	32	8	16	2
M6-def	4	0.5	<0.25	1	0.5	2
<i>C. freundii</i>						
C4	16	2	1	2	1	2
C4-con	2048	64	64	256	256	8
C4-def	64	2	1	2	1	2
C10	8	2	1	2	1	2
C10-con	2048	64	32	128	128	8
C10-def	4	0.5	0.5	2	0.5	2
C12	4	2	2	4	1	2
C12-con	2048	16	32	256	256	8
C12-def	2	1	1	2	1	2
<i>S. marcescens</i>						
S7	32	2	0.5	8	4	16
S7-con	256	64	32	32	32	8

Annexe 7 : Sensibilité des souches sauvages et mutantes aux pénicillines

Major β -lactamase ^a	Number (%) of isolates with MIC (mg/L)							
	≤ 1	2	4	8 ^b	16	32 ^c	64	≥ 128
All isolates								
KPC (n=669)	6 (1)	14 (2)	91 (14)	229 (34)	200 (30)	88 (13)	32 (5)	9 (1)
OXA-48 (n=108)	—	—	—	—	—	4 (4)	6 (5)	98 (91)
VIM (n=138)	—	—	—	—	1 (1)	3 (2)	3 (2)	131 (95)
IMP (n=1)	—	—	—	—	1 (100)	—	—	—
NDM (n=113)	—	—	—	—	5 (4)	18 (16)	36 (32)	54 (48)
other (n=1251)	33 (3)	60 (5)	184 (15)	303 (24)	279 (22)	239 (19)	90 (7)	63 (5)
total (n=2280)	39 (2)	74 (3)	275 (12)	532 (23)	486 (22)	352 (15)	167 (7)	355 (16)
E. coli								
KPC (n=131)	—	1 (1)	14 (11)	41 (31)	68 (52)	5 (4)	2 (1)	—
OXA-48 (n=33)	—	—	—	—	—	2 (6)	2 (6)	29 (88)
VIM (n=3)	—	—	—	—	—	—	—	3 (100)
IMP (n=1)	—	—	—	—	1 (100)	—	—	—
NDM (n=38)	—	—	—	—	2 (5)	4 (10)	11 (30)	21 (55)
other (n=495)	10 (2)	13 (3)	93 (19)	149 (30)	79 (16)	84 (17)	37 (7)	30 (6)
total (n=701)	10 (1)	14 (2)	107 (15)	190 (27)	150 (21)	95 (14)	52 (7)	83 (12)
Klebsiella spp.								
KPC (n=500)	6 (1)	13 (3)	72 (14)	182 (37)	119 (24)	72 (14)	29 (6)	7 (1)
OXA-48 (n=67)	—	—	—	—	—	2 (3)	2 (3)	63 (94)
VIM (n=130)	—	—	—	—	1 (1)	3 (2)	2 (2)	124 (95)
NDM (n=63)	—	—	—	—	2 (3)	11 (17)	21 (33)	29 (47)
other (n=373)	16 (4)	19 (5)	42 (11)	65 (18)	91 (24)	84 (23)	34 (9)	22 (6)
total (n=1133)	22 (2)	32 (3)	114 (10)	247 (22)	213 (18)	172 (15)	88 (8)	245 (22)
Enterobacter spp.								
KPC (n=38)	—	—	5 (13)	6 (16)	13 (34)	11 (29)	1 (3)	2 (5)
OXA-48 (n=8)	—	—	—	—	—	—	2 (25)	6 (75)
VIM (n=5)	—	—	—	—	—	—	1 (20)	4 (80)
NDM (n=12)	—	—	—	—	1 (8)	3 (25)	4 (33)	4 (33)
other (n=383)	7 (2)	28 (7)	49 (13)	89 (23)	109 (28)	71 (19)	19 (5)	11 (3)
total (n=446)	7 (2)	28 (6)	54 (12)	95 (21)	123 (28)	85 (19)	27 (6)	27 (6)

^aMany isolates also produced other undefined β -lactamases, including CTX-M or other ESBLs, and intrinsic or acquired AmpC enzymes.

^bBSAC systemic breakpoint.

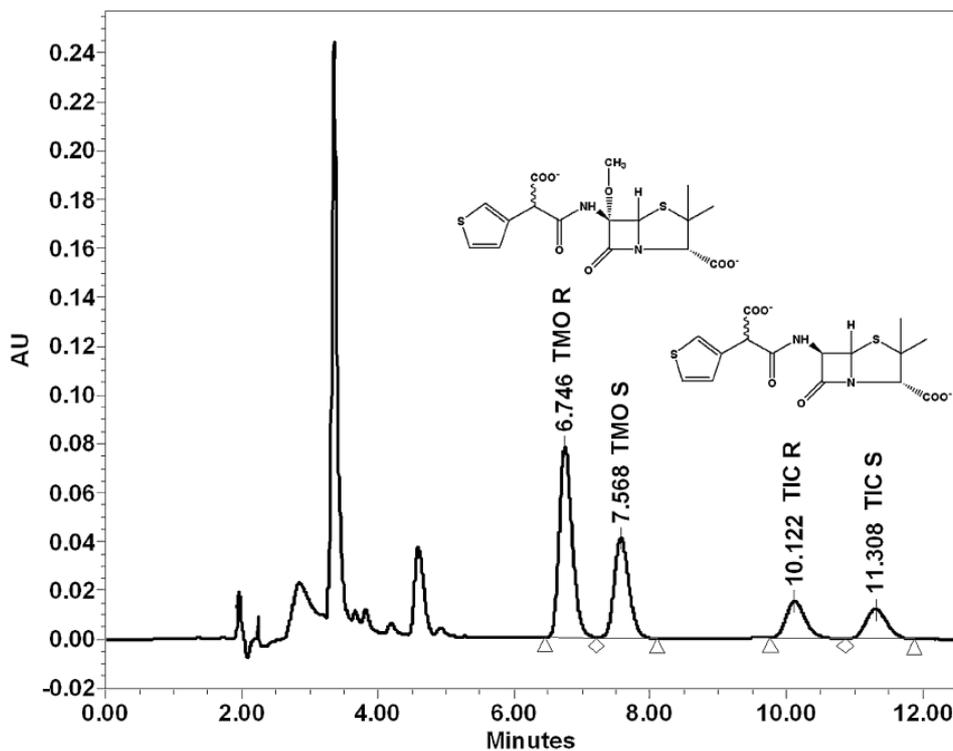
^cBSAC urinary breakpoint.

Light grey, isolates resistant at systemic breakpoint; dark grey, isolates also resistant at urinary breakpoint.

Annexe 8 : Activité *in vitro* de la témocilline contre 2280 souches d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella spp* et d'*Enterobacter spp*.

Classe (Ambler)	Groupe (Bush)	Substrats	Inhibition		Exemples
			AC/TZB	EDTA	
A	2a	Pénicillines	+	-	PCI
	2b	Pénicillines, céphalosporines de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Pénicillines, Céphalosporines de 1 ^{ère} , 2 ^{ème} , 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération, monobactames	+	-	BLSE de type TEM, SHV, CTX-M, VEB,
	2br	Pénicillines, Céphalosporines de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération.	+/-	-	TEM-30, -76, -103, SHV-10, -26
	2ber	Pénicillines, Céphalosporines de 1 ^{ère} , 2 ^{ème} , 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération, monobactames	+/-	-	TEM-50, -68, -89
	2c	Carbénicillines	+	-	PSE-1, -3, -4
	2e	Céphalosporines	+	-	CepA
2f	Pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes	+	(faible)	-	KPC-2, -3, GES-2, IMI-1, SME-1.
B	3a	Toutes les β -lactamines sauf les monobactames	-	+	VIM-1, IMP-1, NDM-1, LI
	3b	Carbapénèmes	-	+	Cpha, sfb-1
C	1	Meilleure hydrolyse des céphalosporines que de la pénicilline G ; Hydrolyse des céphamycines	-	-	β -lactamases de type AmpC, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Pénicillines, céphamycines, céphalosporines de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération	-	-	GC1, CMY-37
D	2d	Pénicillines, cloxacillines, oxacilline	+/-	-	OXA-1, -10
	2de	Pénicillines, céphalosporines de 3 ^{ème} (voire 4 ^{ème}) génération	+/-	-	OXA-11, -15
	2df	Oxacilline, cloxacilline, carbapénèmes	+/-	-	OXA-23, -48

Annexe 9 : Classifications moléculaire et fonctionnelle des β -lactamases (AC: acide clavulanique et TZB: Tazobactam)



Annexe 10 : Chromatogramme d'un échantillon représentatif de sérum humain contenant de la témocilline provenant d'un patient hémodialysé. Les profils d'éluion de la témocilline R (TMO R) et de la témocilline S (TMO S) sont bien séparés des autres substances absorbant à 235 nm et de la ticarcilline (TIC R et TIC S) qui est l'étalon interne⁷.

Sample	Nominal concentration (mg/L)	Trueness		Precision		Accuracy	
		Absolute bias (mg/L)	Relative bias (%)	Repeatability (RSD%)	Intermediate precision (RSD%)	β -Expectation tolerance intervals (mg/L)	Relative β -expectation tolerance limits (%)
LOQ	5	-0.256	-5.129	2.062	5.120	[4.223; 5.264]	[-16.095; 5.836]
QC1	15	-0.553	-3.687	2.336	4.006	[13.230; 15.664]	[-12.101; 4.734]
QC2	100	-0.497	0.497	2.205	2.410	[92.642; 108.353]	[-7.319; 8.314]
QC3	400	-5.889	-1.472	0.957	3.611	[363.344; 424.877]	[-9.279; 6.334]

LOQ, limit of quantification; RSD, relative standard deviation; QC, quality control.

Annexe 11 : Résultats de l'étude de validation concernant la quantification de la témocilline dans le sérum humain⁷.

Antimicrobial drug	Number of isolates (total n = 162) with MIC values (mg/L)													%S
	≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	
Amikacin	0	0	0	20	44	32	33	16	10	0	0	0	7	86
Gentamicin	0	3	23	44	16	9	6	7	8	14	14	2	16	62
Tobramycin	0	5	19	28	8	3	8	23	36	18	5	0	9	44
Piperacillin/tazobactam	0	0	3	13	24	36	43	14	10	2	4	0	13	88
Cefotaxime	1	4	3	8	7	17	21	15	12	8	6	0	60	47
Ceftazidime	0	0	1	1	4	4	13	23	25	21	23	0	47	28
Cefepime	5	4	8	21	17	22	11	13	13	16	27	0	5	62
Meropenem	162	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Cefoxitin	0	0	0	0	1	5	51	45	15	7	19	0	19	63
Temocillin	0	0	0	0	1	8	43	80	18	10	2	0	0	92
Ciprofloxacin	48	2	7	4	2	3	3	21	10	12	12	0	38	39
Trimethoprim/sulfamethoxazole	44	3	7	1	3	2	1	2	2	2	0	0	95	37

S, susceptible.

Annexe 12 : Distribution des souches *Escherichia coli* productrices de BLSE en fonction de leur CMI pour 12 antibiotiques différents

	MIC (mg/L)							
	1	2	4	8	16	32	64	>64
All species combined ^b								
Hyperproduced AmpC		14	34	76	43	16	2	
CTX-M		10	39	248	138	63	4	
Non-CTX-M ESBL	1	13	20	77	23	9		2
ESBL + hyperproduced AmpC			1	1	1	1		
Hyperproduced K1 enzyme			5	3	1			
<i>E. coli</i>								
Hyperproduced AmpC (40) ^c		1	3	20	13	2	1	
CTX-M (293) ^d		5	18	165	76	27	1	
Non-CTX-M ESBL (88)		3	10	53	16	5		1
Strain A only (79)			6	61	9	3		
<i>Klebsiella</i> spp. ^e								
CTX-M (199)		4	17	80	61	34	3	
Non-CTX-M ESBL (25)	1	4	3	12	1	4		
ESBL + hyperproduced AmpC (2)			1			1		
Hyperproduced K1 enzyme (9)		5	3	1				
<i>Enterobacter</i> spp.								
Hyperproduced AmpC (90) ^f		8	17	33	22	9	1	
CTX-M (8)			4	3		1		
Non-CTX-M ESBL (26)		4	6	9	6			1
ESBL + hyperproduced AmpC (2)				1	1			
<i>Citrobacter</i> spp.								
Hyperproduced AmpC (28)		3	8	14	2	1		
CTX-M (2)					1	1		
Non-CTX-M ESBL (3)		1	1	1				
<i>Serratia</i> spp.								
Hyperproduced AmpC (14)			2	6	4	2		
Non-CTX-M ESBL (2)				2				
<i>Morganella morganii</i>								
Hyperproduced AmpC (9)		1	4	2	1	1		
CTX-M (1)		1						

^bModal values are indicated in boldface.

^cIn addition to the species groups detailed, this total also includes two *Hafnia* spp. and one *Pantoea* sp. with hyperproduced AmpC enzymes and one *Proteus mirabilis* with an ESBL.

^dIncludes 13 isolates with acquired CIT types.

^eIncludes 79 isolates representative of strain A, also detailed separately below.

^fOf the *Klebsiella* isolates, 91% were *K. pneumoniae*, and the remaining 9% comprised *K. ornithinolytica*, *K. oxytoca* and *K. terrigena*.

^gOngoing molecular studies show that several of these also have ESBLs, though this was not evident in synergy studies, even using cefepime and ceftipime with clavulanate (M. J. Ellington, Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory, Centre for Infections, personal communication).

Annexe 13 : Distribution des CMI des souches d'*Enterobacteriaceae* à la témocilline en fonction des β-lactamases produites (Angleterre)

	MIC (µg/ml) ^b							
	1	2	4	8	16	32	64	≥128
All species combined ^c			12	22	35 ^a	8	2	1
Hyperproduced AmpC (80)			12	22	35 ^a	8	2	1
Non-CTX-M ESBL (64)		1	8	4	26 ^a	23	2	
CTX-M (13)			2	6 ^a	4	1		
Hyperproduced K1 enzyme (16)				10 ^a	5	1		
<i>Escherichia coli</i>								
Hyperproduced AmpC (8)			3	3 ^a	2			
Non-CTX-M ESBL (6)			1		4 ^a		1	
CTX-M (6)				5 ^a	1			
<i>Klebsiella</i> ^d								
Non-CTX-M ESBL (23)			3	1	11 ^a	8		
CTX-M (4)					3 ^a	1		
Hyperproduced K1 enzyme (16)				10 ^a	5	1		
<i>Enterobacter aerogenes</i>								
Hyperproduced AmpC (24)			3	6	12 ^a	3		
Non-CTX-M ESBL (26)			2	2	7	14 ^a	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>								
Hyperproduced AmpC (31)			1	6	18 ^a	5	1	
Non CTX-M ESBL (6)			1	1	4 ^a			
CTX-M (3)			1	2 ^a				
<i>Morganella morganii</i>								
Hyperproduced AmpC (6)			1	1	2 ^a	1		1
<i>Citrobacter freundii</i>								
Hyperproduced AmpC (5)			2		1 ^a	1	1	
<i>S. marcescens</i>								
Hyperproduced AmpC (4)				1	1 ^a	1	1	

^a Modal values

^b E-test MICs falling within two dilutions in a log2 base scale were rounded up to the highest value

^c In addition to the species groups detailed, this total also includes three ESBL-positive isolates (two *Proteus mirabilis* and one *Providencia stuartii*)

^d Includes 23 *K. pneumoniae* isolates all ESBL producing and 20 *K. oxytoca* isolates (16 K1 enzyme hyperproducers and 4 ESBL producers)

Annexe 14 : Distribution des CMI des souches d'*Enterobacteriaceae* à la témocilline en fonction des β-lactamases produites (Belgique)

Compound	All isolates ^a (n=401)			<i>E. coli</i> (n=225)			<i>E. aerogenes</i> (n=85)			<i>K. pneumoniae</i> (n=37)			<i>E. cloacae</i> (n=34)		
	range of MICs	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	% S ^b	range of MICs	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	% S ^b	range of MICs	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	% S ^b	range of MICs	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	% S ^b	range of MICs	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	% S ^b
Piperacillin/tazobactam	0.38 to >256	8/32	77.3	0.38 to >256	3/24	86.7	1-64	16/32	61.1	1.5 to >256	8/64	75.7	3 to >256	16/>256	70.6
Cefotaxime	0.094 to >256	8/>256	14.8	0.094 to >256	256/>256	9.1	0.25-128	3/16	21.8	0.5 to >256	8/>256	9.4	12 to >256	256/>256	0
Ceftazidime	0.5 to >256	256/>256	3.3	0.5 to >256	16/>256	5.3	16 to >256	16/>256	0	0.5 to >256	24/>256	9.4	2 to >256	>256/>256	0
Cefepime	0.25 to >256	1.5/96	70.9	0.25 to >256	16/>256	42.2	0.25-16	1/2	95.3	0.5-256	2/64	64.9	2-16	2/12	91.2
Temocillin ^c	0.5-48	8/16	94.3	1.5-64	8/12	96.9	1-32	12/24	87.1	3-16	8/12	100	0.5-32	6/16	91.2
Imipenem	0.125-32	0.25/0.5	98.3	0.125-1	0.25/0.38	100	0.125-32	0.25/0.5	96.6	0.19-0.5	0.25/0.38	100	0.19-2	0.38/0.75	100
Meropenem	0.012-8	0.047/0.094	99.1	0.012-0.38	0.032/0.064	100	0.012-6	0.06/0.125	97.6	0.023-0.094	0.047/0.064	100	0.023-0.19	0.094/0.19	100
Ertapenem	0.008 to >32	0.094/0.38	93.5	0.008-2	0.032/0.25	98.7	0.016/>32	0.38/1.5	78.9	0.016-0.38	0.064/0.19	100	0.032/3	0.25/0.75	70.5
Doripenem	0.008-4	0.023/0.094	99.1	0.008-0.094	0.032/0.047	100	0.012/4	0.047/0.19	97.9	0.023-0.064	0.032/0.047	100	0.016/0.25	0.064/0.125	100
Ciprofloxacin	0.008-4	0.023/0.094	22.7	0.004 to >32	>32/>32	20.1	1 to >32	>32/>32	1.2	0.032 to >32	32/>32	24.4	0.25 to >32	1/>32	32.4
Tigecycline	0.125-16	1/3	56.9	0.125-2	0.5/2	85.8	0.25-4	1.5/2	10.6	0.125-4	1.5/3	29.4	0.38-12	1.5/4	33.3
Amikacin	1.5 to >256	12/24	62.8	1.5-128	4/16	84.0	1.5 to >256	16/64	18.8	2 to >256	8/64	59.5	2 to >256	16/>256	41.1
Gentamicin	0.25 to >256	1.5/32	76.3	0.5 to >256	1.5/64	76.0	0.25-32	1/2	97.6	0.38 to >256	2/>256	62.1	1.5 to >256	8/>256	47.1

S_i, susceptibility.

^aAlso includes *K. oxytoca* (n=8), *C. freundii* (n=6), *P. mirabilis* (n=3), *P. stuartii* (n=2) and *Salmonella* spp. (n=1).

^bAccording to EUCAST clinical MIC breakpoints (<http://www.eucast.org>).

^cAccording to Fuchs et al.¹²

Annexe 15 : Comparaison de l'activité de 13 antibiotiques sur 401 *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE provenant des 4 espèces productrices de BLSE prédominantes en Belgique en 2008

**Etude des effets indésirables survenant chez des patients
recevant un traitement antibiotique comportant de la
Témocilline : questionnaire**

A l'initiation de la Témocilline

Données démographiques

Date de naissance : ____/____/____ Age : ____ ans
 Sexe : Homme Femme
 Poids : ____ Kg Taille : ____ cm IMC : ____ Kg/m²

Les critères d'inclusion

	Oui	Non
Patient atteint d'une infection documentée à bactérie sensible à la Témocilline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bactérie possédant au moins une β-lactamase de spectre étendu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bactérie sensible à la Témocilline (CMI≤8mg/L si infection systémique et CMI≤32mg/L si infection urinaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respect de l'indication de l'AMM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si une seule case « NON » a été cochée le patient ne peut être inclus dans l'étude

Les critères de non inclusion

	Oui	Non
Antécédents d'hypersensibilité aux β-lactamines (éruption cutanée,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient participant à une autre recherche biomédicale portant sur un médicament afin d'éviter les risques d'interactions médicamenteuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient majeur protégé (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient greffé ou immunodéprimé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient dialysé (excepté patient hémodialysé ou en dialyse péritonéale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si une seule case « OUI » a été cochée le patient ne peut être inclus dans l'étude

Prélèvements : Autre origine

Prélèvements : Autre origine		Résultats : (S / I / R)	
Ampicilline	<input type="checkbox"/>	Colistine	<input type="checkbox"/>
Ticarclilline	<input type="checkbox"/>	Ofloxacine	<input type="checkbox"/>
Pipéracilline	<input type="checkbox"/>	Pipéracilline+Tazo	<input type="checkbox"/>
Céfalotine	<input type="checkbox"/>	Cotrimoxazole	<input type="checkbox"/>
Céfoxitine	<input type="checkbox"/>	Gentamycine	<input type="checkbox"/>
Céfotaxime	<input type="checkbox"/>	Tobramycine	<input type="checkbox"/>
Augmentin	<input type="checkbox"/>	Nétilmycine	<input type="checkbox"/>
Ceftazidime	<input type="checkbox"/>	Amikacine	<input type="checkbox"/>
		Moxalactam	<input type="checkbox"/>
		Tigécycline	<input type="checkbox"/>
		Ticarclilline + Ac Clav	<input type="checkbox"/>
		Céfépime	<input type="checkbox"/>
		Aztréonam	<input type="checkbox"/>
		Imipénème	<input type="checkbox"/>
		Ertapénème	<input type="checkbox"/>

Clinique

Hyperthermie : Oui (____ °C) Non

Indication

Indication :

Bactéries isolées : *Escherichia coli*
 Klebsiella pneumoniae
 Klebsiella oxytoca
 Enterobacter aerogenes
 Proteus mirabilis
 Autres (précisez) :

CMI pour la Témocilline : ____ mg/L

Infection : aiguë (< 1 mois) chronique (>1 mois)

Traitement chirurgical associé : Oui Non

Antibiogramme

Prélèvements : ECBU

Prélèvements : ECBU	Résultats : (S / I / R)		
Ampicilline	<input type="checkbox"/>	Nitrofurantoïne	<input type="checkbox"/>
Ticarclilline	<input type="checkbox"/>	Ofloxacine	<input type="checkbox"/>
Pipéracilline	<input type="checkbox"/>	Cefpirome	<input type="checkbox"/>
Céfalotine	<input type="checkbox"/>	Bactrim	<input type="checkbox"/>
Céfoxitine	<input type="checkbox"/>	Gentamycine	<input type="checkbox"/>
Céfotaxime	<input type="checkbox"/>	Tobramycine	<input type="checkbox"/>
Augmentin	<input type="checkbox"/>	Nétilmycine	<input type="checkbox"/>
Ceftazidime	<input type="checkbox"/>	Amikacine	<input type="checkbox"/>
		Moxalactam	<input type="checkbox"/>
		Tigécycline	<input type="checkbox"/>
		Ticarclilline + Ac Clav	<input type="checkbox"/>
		Céfépime	<input type="checkbox"/>
		Aztréonam	<input type="checkbox"/>
		Imipénème	<input type="checkbox"/>
		Ertapénème	<input type="checkbox"/>

Bilan Biologique

Créatinine : ____ μmol/L
 Clairance rénale : ____ mL/min
 ALAT : ____ UI
 ASAT : ____ UI
 CRP : ____ mg/L
 Procalcitonine : ____ μg/L
 Hémoglobine : ____ g/L
 Leucocytes : ____ 10⁹/L
 Polynucléaires neutrophiles : ____ 10⁹/L ou ____ %
 Polynucléaires Eosinophile : ____ 10⁹/L ou ____ %
 Polynucléaires Basophiles : ____ 10⁹/L ou ____ %
 Monocytes : ____ 10⁹/L ou ____ %
 Lymphocytes : ____ 10⁹/L
 Plaquettes : ____ 10⁹/L

Posologie

Voie d'administration : IV IM
 Quantité de Témocilline administrée : ____ g
 Intervalle d'administration : toutes les ____ heures
 Durée de l'antibiothérapie : pendant ____ jours

A J+2 de l'initiation de la Témocilline

Evolution clinique

Hyperthermie : Oui (____) °C Non

Evolution biologique

Créatinine : _____ µmol/L
Clairance rénale : _____ mL/min

Tolérance clinico-biologique

Effet indésirable	Description	Début	Fin	Conséquences sur le traitement par la témocilline	Evolution
Réactions locales au point d'injection : <input type="checkbox"/> Douleurs <input type="checkbox"/> Œdème <input type="checkbox"/> Induration <input type="checkbox"/> Erythème <input type="checkbox"/> Hématome <input type="checkbox"/> Abscès <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Nécrose <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections du système immunitaire : <input type="checkbox"/> Urticaire <input type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> éruption maculo-papuleuse <input type="checkbox"/> Œdème de Quincke <input type="checkbox"/> Choc anaphylactique <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections vasculaires : <input type="checkbox"/> Phlébite <input type="checkbox"/> Thrombophlébite <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections du système nerveux : <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/> Troubles neurologiques (précisez) :					
Manifestations hématologiques : <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Thrombopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations digestives : <input type="checkbox"/> Nausées <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations rénales : <input type="checkbox"/> Elevation de la créatinine <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					

ALAT : _____ UI
 ASAT : _____ UI
 CRP : _____ mg/L
 Procalcitonine : _____ µg/L
 Hémoglobine : _____ g/L
 Leucocytes : _____ 10⁹/L
 Polynucléaires neutrophiles : _____ 10⁹/L ou _____ %
 Polynucléaires Eosinophile : _____ 10⁹/L ou _____ %
 Polynucléaires Basophiles : _____ 10⁹/L ou _____ %
 Monocytes : _____ 10⁹/L ou _____ %
 Lymphocytes : _____ 10⁹/L
 Plaquettes : _____ 10⁹/L

Evolution microbiologique

Négativation des prélèvements : Oui Non

Pharmacologie

Dosage sanguin

Clairance rénale : _____ mL/min
 Créatinine : _____ µmol/L
 Dosage de la Cmin : _____ mg/L
 Dosage de la Cmax : _____ mg/L

Dosage urinaire

Clairance rénale : _____ mL/min
 Créatinine : _____ µmol/L
 Dosage de la Cmin : _____ mg/L
 Dosage de la Cmax : _____ mg/L

A J+7 de l'initiation de la Témocilline

Evolution clinique

Hyperthermie : Oui (____) °C Non

Evolution biologique

Créatinine : _____ µmol/L
Clairance rénale : _____ mL/min

ALAT : |_|_|_| UI
 ASAT : |_|_|_| UI
 CRP : |_|_|_| mg/L
 Procalcitonine : |_|_|_| µg/L
 Hémoglobine : |_|_|_| g/L
 Leucocytes : |_|_|_| 10⁹/L
 Polynucléaires neutrophiles : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Polynucléaires Eosinophile : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Polynucléaires Basophiles : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Monocytes : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Lymphocytes : |_|_|_| 10⁹/L
 Plaquettes : |_|_|_| 10⁹/L

Evolution microbiologique

Négativation des prélèvements : Oui Non

Pharmacologie

Dosage sanguin

Clairance rénale : |_|_|_| mL/min
 Créatinine : |_|_|_| µmol/L
 Dosage de la Cmin : |_|_|_| mg/L
 Dosage de la Cmax : |_|_|_| mg/L

Dosage urinaire

Clairance rénale : |_|_|_| mL/min
 Créatinine : |_|_|_| µmol/L
 Dosage de la Cmin : |_|_|_| mg/L
 Dosage de la Cmax : |_|_|_| mg/L

Tolérance clinico-biologique

Effet indésirable	Description	Début	Fin	Conséquences sur le traitement par la témoinscilline	Evolution
Réactions locales au point d'injection : <input type="checkbox"/> Douleurs <input type="checkbox"/> Edème <input type="checkbox"/> Induration <input type="checkbox"/> Erythème <input type="checkbox"/> Hématome <input type="checkbox"/> Abcès <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Nécrose <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections du système immunitaire : <input type="checkbox"/> Urticatoire <input type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Eruption maculo-papuleuse <input type="checkbox"/> Edème de Quincke <input type="checkbox"/> Choc anaphylactique <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections vasculaires : <input type="checkbox"/> Phlébite <input type="checkbox"/> Thrombophlébite <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections du système nerveux : <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/> Troubles neurologiques (précisez) :					
Manifestations hématologiques : <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Thrombopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations digestives : <input type="checkbox"/> Nausées <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations rénales : <input type="checkbox"/> Elévation de la créatinine <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					

A J+14 de l'initiation de la Témocilline

Evolution clinique

Hyperthermie : Oui (|_|_|_| °C) Non

Evolution biologique

Créatinine : |_|_|_| µmol/L
 Clairance rénale : |_|_|_| mL/min

ALAT : |_|_|_| UI
 ASAT : |_|_|_| UI
 CRP : |_|_|_| mg/L
 Procalcitonine : |_|_|_| µg/L
 Hémoglobine : |_|_|_| g/L
 Leucocytes : |_|_|_| 10⁹/L
 Polynucléaires neutrophiles : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Polynucléaires Eosinophile : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Polynucléaires Basophiles : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Monocytes : |_|_|_| 10⁹/L ou |_|_|_| %
 Lymphocytes : |_|_|_| 10⁹/L
 Plaquettes : |_|_|_| 10⁹/L

Evolution microbiologique

Négativation des prélèvements : Oui Non

Pharmacologie

Dosage sanguin

Clairance rénale : |_|_|_| mL/min
 Créatinine : |_|_|_| µmol/L
 Dosage de la Cmin : |_|_|_| mg/L
 Dosage de la Cmax : |_|_|_| mg/L

Dosage urinaire

Clairance rénale : |_|_|_| mL/min
 Créatinine : |_|_|_| µmol/L
 Dosage de la Cmin : |_|_|_| mg/L
 Dosage de la Cmax : |_|_|_| mg/L

Tolérance clinico-biologique

Effet indésirable	Description	Début	Fin	Conséquences sur le traitement par la témoinsilline	Evolution
Réactions locales au point d'injection : <input type="checkbox"/> Douleurs <input type="checkbox"/> Œdème <input type="checkbox"/> Induration <input type="checkbox"/> Erythème <input type="checkbox"/> Hématome <input type="checkbox"/> Abcès <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Nécrose <input type="checkbox"/> Autre (précisez) :					
Affections du système immunitaire : <input type="checkbox"/> Urticaire <input type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Eruption maculo-papuleuse <input type="checkbox"/> Œdème de Quincke <input type="checkbox"/> Choc anaphylactique <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections vasculaires : <input type="checkbox"/> Phlébite <input type="checkbox"/> Thrombophlébite <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections du système nerveux : <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/> Troubles neurologiques (précisez) :					
Manifestations hématologiques : <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Thrombopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations digestives : <input type="checkbox"/> Nausées <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations rénales : <input type="checkbox"/> Elévation de la créatinine <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					

7 jours après l'arrêt du traitement par de la Témoinsilline

Evolution clinique

Hyperthermie : Oui (_ _ _ _ °C) Non

Evolution biologique

Créatinine : _ _ _ _ µmol/L

Clairance rénale : _ _ _ _ mL/min

ALAT : _ _ _ _ UI
 ASAT : _ _ _ _ UI
 CRP : _ _ _ _ mg/L
 Procalcitonine : _ _ _ _ µg/L
 Hémoglobine : _ _ _ _ g/L
 Leucocytes : _ _ _ _ 10⁹/L
 Polynucléaires neutrophiles : _ _ _ _ 10⁹/L ou _ _ _ _ %
 Polynucléaires Eosinophile : _ _ _ _ 10⁹/L ou _ _ _ _ %
 Polynucléaires Basophiles : _ _ _ _ 10⁹/L ou _ _ _ _ %
 Monocytes : _ _ _ _ 10⁹/L ou _ _ _ _ %
 Lymphocytes : _ _ _ _ 10⁹/L
 Plaquettes : _ _ _ _ 10⁹/L

Evolution microbiologique

Négativité des prélèvements : Oui Non

Pharmacologie

Dosage sanguin

Clairance rénale : _ _ _ _ mL/min
 Créatinine : _ _ _ _ µmol/L
 Dosage de la Cmin : _ _ _ _ mg/L
 Dosage de la Cmax : _ _ _ _ mg/L

Dosage urinaire

Clairance rénale : _ _ _ _ mL/min
 Créatinine : _ _ _ _ µmol/L
 Dosage de la Cmin : _ _ _ _ mg/L
 Dosage de la Cmax : _ _ _ _ mg/L

Tolérance clinico-biologique

Effet indésirable	Description	Début	Fin	Conséquences sur le traitement par la témoinsilline	Evolution
Réactions locales au point d'injection : <input type="checkbox"/> Douleurs <input type="checkbox"/> Œdème <input type="checkbox"/> Induration <input type="checkbox"/> Erythème <input type="checkbox"/> Hématome <input type="checkbox"/> Abcès <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Nécrose <input type="checkbox"/> Autre (précisez) :					
Affections du système immunitaire : <input type="checkbox"/> Urticaire <input type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Eruption maculo-papuleuse <input type="checkbox"/> Œdème de Quincke <input type="checkbox"/> Choc anaphylactique <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections vasculaires : <input type="checkbox"/> Phlébite <input type="checkbox"/> Thrombophlébite <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Affections du système nerveux : <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/> Troubles neurologiques (précisez) :					
Manifestations hématologiques : <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Thrombopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations digestives : <input type="checkbox"/> Nausées <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					
Manifestations rénales : <input type="checkbox"/> Elévation de la créatinine <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :					

Nu mé ro	Site initialement infecté	Récidive	Rechute	Décès	Posologie conforme (ou selon témociline)	Durée	Temps entre témociline et A baumani	Temps entre témociline et P aeruginosa	Temps entre témociline et MRSA	Temps entre la positivité de la BLSE et celle de la bactérie sélectionnée	Profil de A baumani sélectionné	Profil de P aeruginosa sélectionné	Profil de MRSA sélectionné	Antécédants A baumani	Antécédants P aeruginosa	Antécédants MRSA	Autres résultats bactériologiques	Service
1	Infection respiratoire basse (PTP)	Non	Non	Non	Oui (24/03/17)	10											P.mirabilis sauvage (PTP 07/03/17)	Neuro-réanimation
2	Infection urinaire (ECBU)	Non	Non	Oui 08/09/17	Oui (15/08/17)	5									P.aeruginosa sauv (ECBU 07/08/18)		Sepidermidis pénicillinae BN (hémoc 02/08/17) C.koseri pen BN + P.aeruginosa sauv (ECBU 07/08/18) K.pneumoniae BLSE + P.aeruginosa Efflux (ECBU et Pus 13/08/17) K.pneumoniae BLSE (PTP 20/08/17)	Réanimation médicale
3	Infection urinaire (ECBU + Hémo cultures)	Non	Oui	Oui 11/10/17	Oui (24/08/17)	11		3 jours		6 jours	Céphalosporina ses hyperproduites et perte de porine OprD				P.aeruginosa carbapénèmes ^s , genta ^s , fluoroquinolone ^s et bétalactamines ^s (ECBU 02/07/16)		E.coli BLSE (ECBU 15/02/17) E.coli BLSE (ECBU 02/03/17) E.faecium + P.aeruginosa (ECBU 27/08/17) E.aerogenes BLSE (LBA 10/10/17)	Oncologie médicale
4	Infection urinaire (ECBU)	Non	Non	Non	Oui (25/08/17)	14												Néphrologie
5	Infection pulmonaire (PTP)	Non	Non	Oui 21/04/17	Non (14/02/17)	2									P.aeruginosa sauv (Crachat 04/03/17)	S aureus MRSA (Crachat 04/03/17 et E.CBU le 06/03/17)	P.aeruginosa + S.aureus (Crachat 04/03/17) S.aureus (ECBU 06/03/17) E.coli BLSE (Crachat 07/09/17 et PTP 14/08/17)	Pneumologie
6	Infection urinaire (ECBU)	Non	Non	Non	Oui (03/06/17)	21											E.coli BLSE (ECBU 31/05/17) S.epidermidis Méti-R (Hémocultures 02/08/17)	Pathologies infectieuses
7	Infection urinaire (ECBU + Hémo cultures)	Non	Oui	Non	Oui (11/07/17)	14											K.pneumoniae BLSE (ECBU 15/06/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU + hémocultures 09/07/17) S.aureus MSSA + E.faecalis (ECBU 04/08/17) S.aureus MSSA (Hémocultures 08/08/17)	Urologie
8	Infection urinaire (pièces opératoires)	Non	Non	Non	Oui (01/07/17)	10											E.coli BLSE (pièces opératoires 29/08/17)	Chirurgie Orthopédique C
9	Infection urinaire (ECBU)	Non	Oui	Non	Non (07/08/17)	14									S aureus MRSA (ECBU 20/02/17)		S.aureus MRSA + E.faecalis (ECBU 20/02/17) K.pneumoniae TRI ou Oxacillinae (ECBU 09/03/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU 03/08/17) E.coli Penicillinae de haut niveau (23/01/18)	Pathologies infectieuses
10	Infection respiratoire basse (hémocultures)	Non	Non	Oui (18/10/17)	Oui (12/10/17)	6	5 jours			5 jours	A.baumani ABRI (hémocultures et PTP 17/10/17)					A.baumani ABRI (hémocultures 19/09/17)	E.coli TRI ou oxacillinae et E.aerogenes (ECBU 17/08/17) A.baumani ABRI (Hémocultures 20/09/17) E.aerogenes céphalosporinases de bas niveau (ECBU 03/10/17) P.rittgeri + S.maltophilia (Cathéter 12/10/17) S.marcescens (Hémocultures 12/10/17) A.baumani ABRI (Hémocultures et PTP 17/10/17)	Soins intensifs Néphrologie transplantation
11	Infection respiratoire basse (LBA)	Non	Oui	Non	Oui (10/10/17)	6		21 jours		24 jours	P.aeruginosa Céphalosporina ses hyperproduites et surexpression système d'efflux (PTP 11/11/17) P.aeruginosa Céphalosporina ses hyperproduites et perte de porine OprD (PTP 17/11/17)						E.colocae BLSE (LBA 07/10/17) S.epidermidis Méti-R (Hémocultures 09/10/17) E.colocae BLSE (LBA 13/10/17) S.epidermidis Méti-R (Hémocultures 23/10/17) E.colocae BLSE (LBA 31/10/17) E.colocae BLSE + P.aeruginosa Céphalosporinases hyperproduites et surexpression système d'efflux (PTP 11/11/17)	Réanimation CTV
12	Infection urinaire (ECBU + Hémo cultures)	Non	Non	Non	Oui (18/09/17)	22											E.coli sauvage + E.faecalis (ECBU 15/09/17) E.coli BLSE + E.faecalis (ECBU 17/07/17) E.coli BLSE (ECBU 07/09/17 et E.CBU et Hémocultures 17/09/17)	Urologie
13	Infection ostéoarticulaire (pièces opératoires)	Non	Non	Non	Oui (09/10/17)	53											E.aerogenes sauvage + M.morganii sauvage et céphalosporinases hyperproduites (Pièce opératoire 08/08/17) E.colocae BLSE (Pièce opératoire 26/09/17)	Chirurgie Orthopédique C
14	Infection urinaire (ECBU + Pièces opératoires)	Non	Non	Non	Oui (17/10/17)	1											K.pneumoniae BLSE (ECBU 27/09/17) K.pneumoniae BLSE + E.faecium sauvage (ECBU 30/09/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU 09/10/17 et pus 12/10/17) K.pneumoniae BLSE + S.aureus MSSA + P.aeruginosa sauvage (pus 18/10/17) S.aureus MSSA (Hémoc 16/10/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU 16/10/17)	Pathologies infectieuses
15	Infection urinaire (ECBU + Hémo cultures)	Non	Non	Non	Oui (04/11/17)	4											E.coli BLSE (ECBU et hémocultures 01/11/17)	Polyclinique médicale

16	Infection ostéoarticulaire (pièces opératoires)	Non	Oui	Non	Non	Non	22												E.colocae BLSE (Pièce opératoire 13/10/17) Corynebacterium striatum (Hémoc 12/12/17)	Otorhinolaryngologie
17	Infection urinaire (ECBU + Hémocultures)	Non	Non	Non	Oui	Oui	17												E.coli TRI ou oxacilline (ECBU 05/10/17) E.colocae BLSE (ECBU 30/10/17 et 06/11/17)	MPR Neurologie
18	Infection respiratoire (PTP)	Non	Non	Oui	Oui	Oui	4												K.pneumoniae BLSE (PTP 22/11/17) E.faecium (cathéter 01/12/17)	Réanimation chirurgicale
19	Infection digestive (hémocultures + pièces opératoires)	Non	Non	Non	Oui	Oui	14												E.coli + E.faecalis (liquide péritonéal 19/06/17) E.colocae BLSE (liquide péritonéal 27/06/17) E.coli céphalosporinases hyperproduites + S.anginosus (collection 12/07/17) K.pneumoniae BLSE (cathéter 27/07/17)	Réanimation chirurgicale
20	Infection respiratoire (Hémocultures + PTP)	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	14	38 jours	26 jours	31 jours (MRSA) et 43 jours (P.aeruginosa)	A.baumannii ABRi (LBA 05/07/17, LBA 25/07/17, PTP 06/08/17)	P.aeruginosa surexpression efflux (PTP 06/08/17)	S.aureus MRSA (LBA 25/07/17)	A.baumannii ABRi (LBA 06/08/17 et hémoc 22/06/17)					A.baumannii ABRi (LBA 16/08/17 et hémoc 22/06/17) P.tretteri carbapénimase NDM (Hémoc 25/08/17) E.faecium (Hémoc 02/07/17) A.baumannii ABRi + E.faecium (LBA 05/07/17) P.tretteri carbapénimase NDM (PTP 11/07/17) Alcaligenes faecalis (hémoc 16/07/17) A.baumannii ABRi + S.aureus MRSA (LBA 25/07/17) A.baumannii ABRi + E.coli pénicilline et céphalosporinase + P.aeruginosa surexpression efflux (PTP 06/08/17) P.aeruginosa surexpression efflux (ECBU 06/08/17)	Réanimation chirurgicale
21	Infection urinaire (ECBU + Hémocultures)	Non	Non	Non	Oui	Oui	15												H.influenzae sauvage + E.coli sauvage + P.vulgaris sauvage (PTP 13/07/17) Staph warneri (hémoc 15/07/07) K.pneumoniae (hémoc et cathéter 26/07/17) H.influenzae sauvage (PTP 27/07/17) K.pneumoniae BLSE (hémoc, cathéter et ECBU 27/07/17) E.coli pénicilline (aspiration trachéale 02/08/17)	Neuro-réanimation
22	Infection ostéoarticulaire (ECBU + pièces opératoires)	Non	Non	Non	Oui	Oui	84												S.aureus MSSA (pièce opératoire et liquide articulaire 28/08/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU 28/09/17) K.pneumoniae BLSE (pièce opératoire 02/10/17)	Chirurgie Orthopédique B
22	Infection ostéoarticulaire (ECBU + pièces opératoires)	Non	Non	Non	Oui	Oui	84												S.aureus MSSA (pièce opératoire et liquide articulaire 28/08/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU 28/09/17) K.pneumoniae BLSE (pièce opératoire 02/10/17)	Chirurgie Orthopédique B
23	Infection respiratoire (LBA)	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	15												E.colocae BLSE (LBA 17/07/18) E.colocae BLSE (LBA 30/07/18)	Réanimation médicale
24	Infection digestive (hémocultures)	Non	Non	Non	Oui	Oui	15												Sagalactiae (Hémoc 27/11/17) S.aureus MSSA (PTP 27/11/17) E.coli BLSE + E.colocae BLSE + K.pneumoniae BLSE (liquide péritonéal 06/12/17) S.epidermidis (Hémoc 04/01/18 et cathéter)	Réanimation chirurgicale
25	Infection urinaire (ECBU)	Non	Oui	Non	Oui	Oui	13	19 jours	6 jours	12 jours (MRSA) et 25 jours (A.baumannii)	A.baumannii céphalosporinases hyperproduites (crachats 08/01/18)		S.aureus MRSA (ECBU 26/12/17)	S.aureus MRSA (ECBU 04/09/17)					S.aureus MRSA (ECBU 04/09/17) E.colocae céphalosporinases hyperproduites et imperméabilité membranaire (ECBU 16/08/17) E.colocae céphalosporinases BN (ECBU 07/11/17) E.colocae céphalosporinases hyperproduites et imperméabilité membranaire (ECBU 19/11/17) K.pneumoniae BLSE (ECBU 14/12/17) S.aureus MRSA (crachats 26/12/17) A.baumannii céphalosporinases hyperproduites (crachats 08/01/18) S.aureus MRSA (crachats 05/02/18)	Néphrologie
26	Infection respiratoire (hémocultures)	Non	Oui	Non	Oui	Oui	5												E.coli BLSE (hémoc 25/12/17) P.mirabilis pénicilline HN (ECBU 03/02/18)	Dermatologie

Annexe 17 : Tableau de corrélation entre les résultats des prélèvements bactériologiques, l'antibiothérapie par témocilline et les antécédents des différents patients de l'étude

OMNES, Christopher

LA TÉMOCILLINE : CARACTÉRISTIQUES, POSITION DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ET ÉTUDE PROSPECTIVE DE TOLÉRANCE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2018

Mots clés : Témocilline – Tolérance – Antibiothérapie – Carbapénèmes – Résistance antibiotique

RESUME

L'utilisation excessive des carbapénèmes a entraîné l'émergence de bactéries productrices de carbapénémases surtout dans des pays européens tels que l'Italie, la Grèce et la Turquie. La France est, pour l'instant, relativement épargnée. Cependant, ce phénomène est en constante augmentation (surtout OXA-48 et NDM). La recherche d'alternative aux carbapénèmes est un enjeu écologique actuel majeur.

La témocilline est indiquée dans le traitement, chez l'adulte et l'enfant, des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. Elle est administrable uniquement par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ses caractéristiques physico-chimiques, bactériologiques et pharmacocinétiques ainsi que sa tolérance seront décrites dans cette thèse.

Elle constitue une de ces alternatives et a sa place dans l'arsenal thérapeutique en 2nd ligne dans le traitement des infections à *Enterobacteriaceae* de groupe 1 et de groupe 2 ayant une BLSE, la 1^{ère} ligne étant constituée par la Cefoxitine. En cas d'infection à *Enterobacteriaceae* de groupe 3 et 4, la témocilline est alors placée en 1^{ère} ligne.

Les effets indésirables de la témocilline sont très peu décrits dans la littérature. Aucune fréquence particulière ne leur est attribuée dans le RCP. De plus, il n'y a ni études prospectives ni études rétrospectives spécifiquement axées sur la recherche de ces effets indésirables. Nous proposons donc de réaliser une étude prospective de ce type afin d'obtenir un complément d'information. Cette étude s'inscrit dans une politique de l'établissement d'épargne des carbapénèmes alliant les médecins, les biologistes, les pharmaciens et les pharmacologues.

JURY

Président :

M le Professeur Jean-Marc CHILLON, Professeur des universités et Pharmacien Praticien Hospitalier à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Faculté de Pharmacie d'Amiens

Directeur :

M le Docteur Youssef El SAMAD, Médecin infectiologue Praticien Hospitalier dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Membres :

Mme le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences et Pharmacien Praticien Contractuel, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille 2

M le Docteur Mohamed BELHOUT, Pharmacien Praticien Hospitalier, Chef de service de la Pharmacie à Usage Intérieur, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Mme le Docteur Lisa MONDET, Pharmacien assistant à la Pharmacie à Usage Intérieur, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens