



HAL
open science

Place de la témocilline en thérapeutique

Matthieu Le Scouarnec

► **To cite this version:**

Matthieu Le Scouarnec. Place de la témocilline en thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03262524

HAL Id: dumas-03262524

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03262524v1>

Submitted on 16 Jun 2021

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 D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de

**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
EN BIOLOGIE MÉDICALE**

présentée par

Matthieu LE SCOUARNEC

**Place de la témocilline
en thérapeutique**

**Thèse soutenue à Rennes
le 01/10/2020**

devant le jury composé de :

Pr Anne GOUGEON

Professeur des Universités à l'Université de Rennes
1 – Praticien Hospitalier au CHU de Rennes /
Président

Pr Vincent CATTOIR

Professeur des Universités à l'Université de Rennes
1 – Praticien Hospitalier au CHU de Rennes /
Directeur de thèse

Pr Pierre TATTEVIN

Professeur des Universités à l'Université de Rennes
1 – Praticien Hospitalier au CHU de Rennes /
Examineur

Dr Caroline PIAU

Praticien Hospitalier au CHU de Rennes /
Examineur

Dr François GUERIN

Praticien Hospitalier au CHU de Rennes /
Examineur

ANNEE 2019-2020

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre-Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON-JOLIVET	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGENT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann		HDR	
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			

BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	
DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LEUREUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
KOWOUVI	Koffi	X		

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	X		
GUILLORY	Xavier			

Remerciements

Madame la Professeure Anne Gougeon-Jolivet,

Merci pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse ainsi que pour votre accompagnement tout au long de mes études. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Vincent Cattoir,

Merci pour la confiance accordée en acceptant de diriger ma thèse et le sujet passionnant que tu m'as proposé. Je te remercie également pour l'aide que tu m'as apportée et pour ta disponibilité au quotidien.

Monsieur le Professeur Pierre Tattevin,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour l'intérêt porté à mon travail. Veuillez croire, Monsieur, à mon profond respect.

Madame le Docteur Caroline Piau-Couapel,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour l'énergie que tu transmets chaque jour et la confiance que tu m'accordes.

Monsieur le Docteur François Guérin,

Merci de faire partie de ce jury, pour tes nombreux conseils et encouragements.

A mes parents et à Quentin mon frère,

Pour tout le soutien que vous m'avez donné au cours de mes études et bien avant, qui m'a permis d'arriver (presque) au bout et d'être épanoui!

A Jeanne, qui a partagé (parfois supporté) avec moi ces longs week-ends et soirées passés à réviser. Nous avons aussi passé de très bons moments, et le meilleur reste bien sûr à venir!

A mes amis, Thibault, Cyril, Yolaine, Enora, Manon, Elise, Guillaume, Arthur, Nico, Yanna, Cécile, Mike, Marion, les midinettes, Jicé et Kévin, pour tous les moments passés ensemble et ceux qui nous attendent.

A toute ma famille et belle-famille, pour le soutien apporté au cours de mes études.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Sommaire

Liste des documents annexés	9
Liste des abréviations	10
Liste des illustrations	11
Introduction.....	13
Partie I : Généralités	13
1. Structure	13
2. Mécanisme d'action.....	15
2.1. Mécanisme d'action des β -lactamines	15
2.2. Spécificités de la témocilline.....	17
3. Spectre d'action	17
3.1. Sensibilité	17
3.2. Phénomènes de résistance	18
Partie II : Sensibilités bactériennes	20
1. Entérobactéries	20
1.1. Méthodes de détermination de la sensibilité des entérobactéries à la témocilline	21
1.2. Etudes <i>in vitro</i>	24
1.2.1. Sensibilité des entérobactéries résistantes aux C ₃ G à la témocilline.....	26
1.2.2. Sensibilité des bactéries productrices de carbapénémases à la témocilline	28
1.3. Etudes <i>in vivo</i>	30
1.3.1. Etudes <i>in vivo</i> chez l'animal.....	30
1.3.2. Etudes <i>in vivo</i> en monothérapie chez l'homme.....	31
2. <i>Burkholderia cepacia</i>	33
2.1. Evaluation de la sensibilité <i>in vitro</i>	33
2.2. Etudes cliniques.....	34
3. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	35

4.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35
5.	Autres.....	37
5.1.	<i>Acinetobacter</i>	37
5.2.	Bactéries à Gram positif.....	38
5.3.	Anaérobies strictes.....	39
5.4.	<i>Campylobacter</i>	39
5.5.	<i>Haemophilus influenzae</i>	39
Partie III : Données pharmacodynamiques/ pharmacocinétiques		40
1.	Bactéricidie.....	40
2.	Effet inoculum.....	40
3.	Posologie et mode d'administration	41
3.1.	Généralités.....	41
3.2.	Etudes murines	42
3.3.	Etudes cliniques.....	44
4.	Absorption.....	47
5.	Distribution.....	48
5.1.	Diffusion urinaire et prostatique.....	48
5.2.	Diffusion dans les compartiments digestifs	49
5.3.	Diffusion dans l'arbre respiratoire.....	49
5.4.	Diffusion dans le liquide cérébro-spinal	49
5.5.	Autres.....	49
6.	Métabolisme	50
7.	Elimination.....	51
7.1.	Demi-vie d'élimination.....	51
7.2.	Paramètres pharmacocinétiques dans des populations particulières	51
8.	Interactions	52

9. Contre-indications.....	52
10. Effets indésirables et tolérance	53
Partie IV : Recommandations d'utilisation actuelles	54
Conclusion	58
Bibliographie.....	60
Annexes	68

Liste des documents annexés

<i>Annexe 1 : Synthèse des études récentes de sensibilité in vitro à la témocilline des entérobactéries résistantes aux C₃G – Partie 1</i>	68
<i>Annexe 2 : Synthèse des études récentes de sensibilité in vitro à la témocilline des entérobactéries résistantes aux C₃G – Partie 2</i>	69
<i>Annexe 3 : Recommandations de prise en charge probabiliste des infections urinaires, HAS 2019 – Infections communautaires</i>	70
<i>Annexe 4 : Recommandations de prise en charge probabiliste des infections urinaires, HAS 2019 – Infections liées aux soins</i>	71

Liste des abréviations

AFSAPPS	(ex) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BGN	Bacille à Gram Négatif
BLSE	β -lactamase à spectre étendu
BMD	<i>Broth Microdilution</i>
BSAC	<i>British Society for Antimicrobial Chemotherapy</i>
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CASFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
Données PK/PD	Données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques
EARS-Net	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
EBLSE	Entérobactérie productrice de BLSE
ECOFF	<i>Epidemiological Cut off value</i>
EMA	European Medicines Agency
EPC	Entérobactérie productrice de carbapénémases
ESI-MS	<i>Electrospray ionization-Mass Spectrometry</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
IM	Par voie intramusculaire
IV	Par voie intraveineuse
KPC	<i>Klebsiella Producing Carbapenemase</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PLP	Protéines liant les pénicillines
PTA	<i>Probability of Target Attainment</i>
PUI	Pharmacie à Usage intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>

Liste des illustrations

Figures

- Figure 1 :** Cycle β -lactame à gauche. Noyau pénème à droite 14
- Figure 2 :** Formules semi-développées de la témocilline (à gauche) et de la ticarcilline (à droite) adaptées de PubChem via le logiciel ScribmoI® 14
- Figure 3 :** Schémas représentatifs de la paroi des bactéries à Gram positif (à gauche) et des bactéries à Gram négatif (à droite)..... 16
- Figure 4 :** Illustration des colonies « contaminantes/résistantes » observables sur antibiogramme en milieu gélosé 24
- Figure 5 :** PTA obtenues avec des simulations de Monte Carlo. A gauche : De Jongh et al (25); A droite : Laterre et al (24) - Figures reproduites avec accord de l'auteur. 45
- Figure 6 :** Evolution des concentrations sériques de témocilline totale et libre après administration en fonction du temps - Figure reproduite à partir de Laterre et al (24) avec accord de l'auteur. 46
- Figure 7 :** Pénétration de la témocilline dans différents tissus, de Alexandre et Fantin(4) - Figure reproduite avec accord de l'auteur..... 50
- Figure 8 :** Adaptations posologiques à la fonction rénale recommandées chez le patient insuffisant rénal, de Alexandre et Fantin - Figure reproduite avec autorisation de l'auteur.. 52

Tableaux

- Tableau 1 :** Classification de la sensibilité à la témocilline de bactéries impliquées en pathologie humaine 18
- Tableau 2 :** Mécanismes de résistance généralement observés des entérobactéries à la témocilline..... 19

Tableau 3 : CMI critiques de la témocilline en fonction des guidelines ou publications utilisés	20
Tableau 4 : Valeurs de CMI ₅₀ , CMI ₉₀ et ECOFF de la témocilline pour différentes espèces bactériennes à partir des données de l'EUCAST 2020.....	25
Tableau 5 : Etudes de sensibilité in vitro à la témocilline des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.....	30
Tableau 6 : Synthèse des deux études cliniques récentes utilisant la témocilline en monothérapie	32
Tableau 7 : Etudes de sensibilité in vitro d'Acinetobacter spp. à la témocilline.	38
Tableau 8 : Etudes de sensibilité in vitro des bactéries à Gram positif à la témocilline	38
Tableau 9 : Etudes de sensibilité in vitro des anaérobies strictes à la témocilline.	39
Tableau 10 : Concentrations de témocilline au pic et résiduelles mentionnées dans le RCP 2018 selon le mode d'administration.....	47
Tableau 11 : Efficacité clinique et effets indésirables digestifs du traitement par pipéracilline-tazobactam versus amoxicilline+témocilline en traitement empirique de pneumopathies nosocomiales.....	54
Tableau 12 : Indications revendiquées pour les germes sensibles à la témocilline pour une ATU de cohorte ayant reçu un avis défavorable par l'AFSAPPS.....	55
Tableau 13 : Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C ₃ G selon les recommandations « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » HAS 2019	57
Tableau 14 : Place de la témocilline dans l'antibiothérapie documentée des pyélonéphrites et infections urinaires masculines d'évolution favorable à entérobactéries résistantes aux C ₃ G	58

Introduction

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques, et notamment de souches de BGN (bacille à Gram négatif) productrices de carbapénémases, est une urgence sanitaire nécessitant le développement de nouvelles molécules antibiotiques, afin d'éviter des situations d'impasse thérapeutique. La proportion d'entérobactéries productrices de BLSE (β -lactamase à spectre étendu) augmente dans le monde, et la lutte contre leur diffusion devient un enjeu mondial de santé publique. En France en 2018, 3,2% des souches communautaires d'*Escherichia coli* isolées d'ECBU (examen cytobactériologique des urines) étaient résistantes aux C₃G (céphalosporines de 3^{ème} génération) selon Santé publique France. Bien que les carbapénèmes aient prouvé leur efficacité pour traiter les infections à EBLSE, leur utilisation massive risque de voir apparaître des souches qui leur sont résistantes. Certains pays européens comme la Grèce ou Chypre avaient 1 à 2% de souches d'*Escherichia coli* résistantes aux carbapénèmes en 2018 (EARSS 2018). La ré-exploitation d'antibiotiques « oubliés », laissés de côté pour leur spectre d'action jugé auparavant trop étroit, leur éventuelle toxicité ou bien un taux de résistance élevé par le passé, peut constituer une alternative. C'est le cas pour les polymyxines, la tigécycline, la fosfomycine ou encore la témocilline (1).

Développée sous le nom de BRL17421 et mise sur le marché dans les années 1980 par Beecham Pharmaceuticals en Belgique, au Luxembourg et au Royaume Uni, la témocilline fut rapidement retirée du marché anglais, bien que toujours utilisable sur demande spécifique au fabricant. En effet, son spectre d'action était jugé trop étroit alors que les antibiotiques à large spectre étaient en vogue. Son utilisation en Belgique restait maintenue pour traiter des infections documentées à entérobactéries résistantes aux antibiotiques de première ligne. Actuellement commercialisée par le laboratoire Eumedica, sous le nom de spécialité Negaban[®], elle est de nouveau utilisée au Royaume-Uni, mais aussi en France (2).

Partie I : Généralités

1. Structure

La témocilline est un antibiotique de la famille des β -lactamines, commercialisé sous le nom de Negaban[®] (Eumedica, Bruxelles, Belgique).

La famille des β -lactamines comprend les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes, ainsi que certains inhibiteurs de β -lactamases. Tous ont en commun le noyau β -lactame présenté ci-dessous (Figure 1).

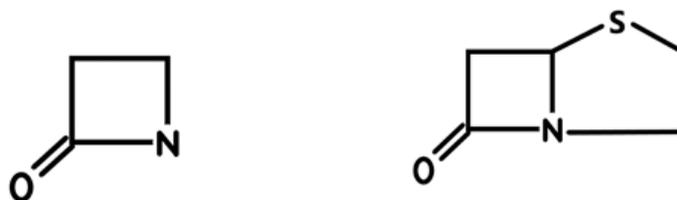


Figure 1 : Cycle β -lactame à gauche. Noyau pénème à droite.

La témocilline est une carboxypénicilline, dérivé hémi-synthétique de la ticarcilline. Le groupement latéral est le même en position 6-bêta du noyau pénème pour les deux molécules. L'ajout d'un radical méthoxy en position 6-alpha (Figure 2) confère à la molécule une plus grande stabilité vis-à-vis des enzymes hydrolysant les β -lactamines, dont les pénicillinases, les BLSE, les céphalosporinases (AmpC) et certaines carbapénémases (3).

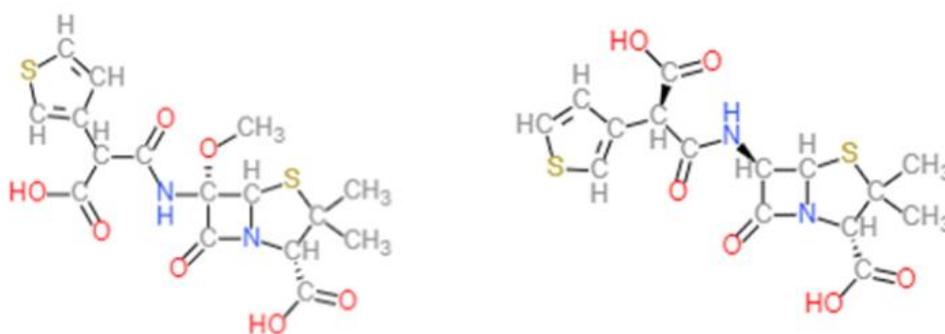


Figure 2 : Formules semi-développées de la témocilline (à gauche) et de la ticarcilline (à droite) adaptées de PubChem via le logiciel Scribmol[®].

Sa formule chimique est la suivante : (2S,5R,6S)-6-[(2-carboxy-2-thiophen-3-ylacetyl)amino]-6-methoxy-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic-acid (PubChem).

Elle est de faible poids moléculaire (414 Da) et son hydrosolubilité est élevée (4).

La témocilline existe sous la forme de deux diastéréoisomères, ceci étant lié à la présence d'un carbone asymétrique sur la chaîne latérale, celui qui porte le groupement carboxy. Le ratio épimères R:S est d'environ 65/35. La forme R a des concentrations libres plasmatiques plus importantes, un volume de distribution plus important et une clairance d'élimination plus élevée et donc une demi-vie d'élimination plasmatique plus courte que la forme S. Il semble également que son potentiel bactéricide soit légèrement plus élevé ; mais au vu de la longue demi-vie d'élimination des deux formes, les différences pharmacocinétiques entre les deux épimères n'ont probablement pas d'impact clinique (5).

2. Mécanisme d'action

2.1. Mécanisme d'action des β -lactamines

La première β -lactamine fut découverte par hasard en 1929 par Alexander Fleming qui à la recherche de molécules anti-staphylococciques (6), observa l'effet antibactérien de la pénicilline produite par *Penicillium notatum* qui avait envahi les cultures de staphylocoques volontairement laissées à l'air libre. Une quinzaine d'années plus tard, la première pénicilline était utilisée *in vivo* lors de la seconde guerre mondiale. Les antibiotiques de la classe des β -lactamines sont aujourd'hui les plus prescrits, représentant environ 65% des antibiotiques injectables aux Etats-Unis (7).

Les β -lactamines agissent en se fixant de manière covalente aux protéines liant les pénicillines (PLP), enzymes insérées au niveau de la face externe de la membrane cytoplasmique bactérienne et impliquées dans les étapes finales de la synthèse et de l'élongation du peptidoglycane et donc de la paroi bactérienne chez les bactéries à Gram positif comme chez les bactéries à Gram négatif. Les PLP sont présentes chez la plupart des bactéries mais leur expression est variable selon les espèces, ainsi que leur affinité pour la molécule antibiotique utilisée. Elles exercent soit une activité transglycosylase (formation de chaînes linéaires de peptidoglycane), transpeptidase (afin de relier les chaînes de peptidoglycane entre elles) ou carboxypeptidase (qui scinde les liaisons du dipeptide D-Alanyl-D-alanine sans relier les chaînes de peptidoglycane), l'ensemble aboutissant à un réseau de peptidoglycane à la surface

de la membrane plasmique, plus important chez les bactéries à Gram positif qu'à Gram négatif (Figure 3) (8).

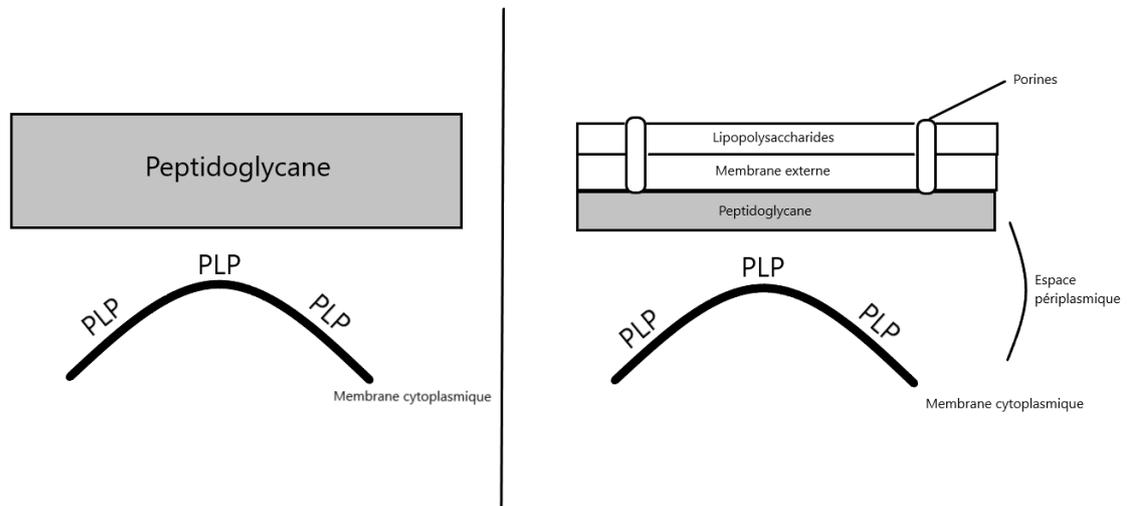


Figure 3 : Schémas représentatifs de la paroi des bactéries à Gram positif (à gauche) et des bactéries à Gram négatif (à droite). Pour atteindre les protéines liant les pénicillines, les β -lactamines n'ont que le peptidoglycane à traverser de manière passive chez les Gram +. Chez les Gram -, elles doivent passer par des canaux ioniques (porines), leur hydrosolubilité ne leur permettant pas de traverser la membrane externe, hydrophobe et riche en phospholipides.

La liaison se fait entre les PLP de type transpeptidase ou carboxypeptidase et la β -lactamine par effet de mimétisme structural : la β -lactamine a une structure proche du motif D-Alanyl-D-Alanine du peptidoglycane en cours de synthèse, qui est le substrat des PLP (9). La formation des ponts inter-peptidiques du peptidoglycane étant bloquée, la croissance bactérienne l'est aussi et un effet bactériostatique est induit. Le blocage de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne entraîne aussi une activation des autolysines et un stress oxydatif probablement via un emballement du cycle de Krebs avec hyperactivation de la chaîne de transport des électrons, production importante d'ions superoxydes, lyse puis mort cellulaire. Cela correspond à l'effet bactéricide des β -lactamines. Les étapes intermédiaires entre la liaison de l'antibiotique aux PLP et la lyse cellulaire restent encore à préciser (10).

Ce mécanisme d'action commun fait des β -lactamines (2) des antibiotiques généralement à large spectre avec une activité bactéricide temps-dépendante, ainsi qu'une moindre toxicité envers les organismes eucaryotes, dont les cellules n'ont pas de peptidoglycane.

2.2. Spécificités de la témocilline

L'évaluation de l'affinité de la témocilline pour les PLP d'*Escherichia coli* a été effectuée par Labia et al. par compétition avec de la pénicilline radio-marquée [¹²⁵I] à 30°C et à 2°C, ainsi que par évaluation directe de la liaison aux PLP de la [¹⁴C]-témocilline par électrophorèse sur gel. L'analyse des résultats de ces tests montre une affinité moyenne à 30°C pour les PLP-1a, PLP-1b, PLP-3 et aucune affinité pour la PLP-2. L'affinité pour la PLP-3 est toutefois meilleure lors d'une incubation courte à basse température, ce qui est plus cohérent avec les observations de filamentation induite par cet antibiotique sur *E. coli* (11). Enfin, l'affinité pour les PLP-5 et PLP-6 est globalement meilleure que celle de la ticarcilline. En comparaison avec la ticarcilline, la témocilline a donc une moins bonne affinité pour les PLP essentielles, mais une meilleure affinité pour les PLP non essentielles (12). Ces données expliquent probablement qu'elle n'est pas active sur les bactéries à Gram positif et les bactéries anaérobies strictes (13). La témocilline a donc un spectre d'action plus restreint que bien d'autres β-lactamines.

Les études de modélisation moléculaire des complexes de Michaelis-Menten et de liaison acyl-enzymes par ESI-MS (Electrospray ionization-Mass Spectrometry) ont montré que le groupement 6-alpha méthoxy rend difficile la pénétration d'une molécule d'eau dans le site actif sérine-dépendant des β-lactamases, de même que pour la céfoxitine ou le moxalactam : les étapes d'acylation et de déacylation sont donc altérées (14). Ceci rend difficile l'hydrolyse par certaines β-lactamases, qui seront précisées dans la section ci-dessous (voir Spectre d'action de la témocilline).

Une autre particularité intéressante de cette molécule est que, contrairement à d'autres β-lactamines comme les céphalosporines, elle n'induit pas la dérégulation d'*ampC* chromosomique (15).

3. Spectre d'action

3.1. Sensibilité

La témocilline possède une bonne activité contre les entérobactéries, mais son spectre d'action restreint ne couvre pas les bactéries à Gram positif, anaérobies strictes ou encore la plupart des bacilles à Gram négatif non fermentants (Tableau 1) (1) (16) (17).

Espèces bactériennes sensibles	Espèces bactériennes résistantes
Entérobactéries	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Bactéries à Gram positif
<i>Neisseria</i> spp.	Anaérobies strictes
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Peu de données :</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Achromobacter</i> spp.
<i>Delftia acidovorans</i>	<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Comamonas</i> spp.	
<i>Aeromonas</i> spp.	

Tableau 1 : Classification de la sensibilité à la témocilline de bactéries impliquées en pathologie humaine.

3.2. Phénomènes de résistance

La résistance à la témocilline est un phénomène régulièrement observé chez les entérobactéries. Les mécanismes connus sont ceux habituellement observés pour les autres antibiotiques chez les entérobactéries (Tableau 2).

Mécanismes de résistance des entérobactéries à la témocilline

Résistance enzymatique (β -lactamase). Mutation de la β -lactamase ou des gènes impliqués dans sa régulation, acquise ou chromosomique	β -lactamase, selon la classification d'Ambler :	Classe A Sérine-dépendantes	Pénicillinases chromosomiques Pénicillinases, BLSE ou carbapénémases acquises par voie plasmidique et transposons : TEM, SHV, CTX-M, KPC...
		Classe B Métallo- β -lactamases	Carbapénémases : NDM, VIM, IMP...
		Classe C Sérine-dépendantes	AmpC chromosomique non inductible (<i>Escherichia coli</i>)
			AmpC chromosomique inductible (<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella morganii</i> , <i>Hafnia halvei</i>)
		Classe D Sérine-dépendantes	AmpC acquise plasmidique : CMY, DHA... Oxacillinases ou OXA à spectre étroit, étendu ou carbapénémases (ex. OXA-48 like)
Imperméabilité	Mécanismes suspectés restant à étudier		
Efflux			

Tableau 2 : Mécanismes de résistance généralement observés des entérobactéries à la témocilline. Pour certains de ces mécanismes, la témocilline présente une meilleure stabilité que d'autres β -lactamines.

Certaines entérobactéries ayant un mécanisme de résistance de type BLSE (ex. TEM, SHV, CTX-M), une céphalosporinase AmpC ou certaines carbapénémases (KPC, *Klebsiella* Producing Carbapenemase) restent parfois sensibles à la témocilline alors que d'autres β -lactamines sont hydrolysées par ces enzymes (18). La témocilline est également un mauvais substrat des enzymes de la famille GES (β -lactamases de classe A avec une activité BLSE ou carbapénémase) (19), ou de l'enzyme K1 de *Klebsiella oxytoca* (20). Ceci est très intéressant au vu de la diffusion des BLSE dans le monde (21). Néanmoins la témocilline reste inefficace

pour le traitement des infections à entérobactéries produisant une carbapénémase de classe D type OXA-48 ou une métallo- β -lactamase de classe B (ex. IMP, VIM, NDM) (18). Il est à noter que toutes les métallo- β -lactamases n'hydrolysent pas la témocilline : par exemple, elle n'est pas un bon substrat de BlaB produite naturellement par *Elizabethkingia meningoseptica* (22). De même, elle n'était pas hydrolysée par l'enzyme IMP-12 isolée en 2003 chez une souche de *Pseudomonas putida* (23). Ces enzymes rares restent anecdotiques d'un point de vue épidémiologique et clinique.

L'évaluation de l'activité *in vitro* des enzymes de la famille GES a été réalisée en 2012 par Delbrück et al. (19). L'affinité de cinq enzymes GES-1, GES-11, GES-12, GES-14 et GES-5 vis-à-vis de la témocilline a été étudiée en même temps que celle pour d'autres β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames). C'est la témocilline qui était le moins bon substrat, avec un k_{cat}/K_m entre 0,0007 et 0,16 (19).

Partie II : Sensibilités bactériennes

1. Entérobactéries

A ce jour, il n'existe toujours pas de consensus sur les concentrations critiques de sensibilité pour les entérobactéries. Ces « *cut-offs* » (Tableau 3) sont établis en prenant en compte les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), les données de sensibilité bactérienne *in vitro*, et bien sûr les données cliniques.

	Concentrations critiques	
	Sensible	Résistant
CASFM-EUCAST ¹ , version 2020	≤8 mg/L	>8 mg/L
BSAC ² - Infections urinaires basses	≤ 32 mg/L	>32 mg/L
BSAC ² - Infections systémiques	≤8 mg/L	>8 mg/L
Fuchs et al. (24)	≤ 16 mg/L	≥32 mg/L

Tableau 3 : CMI critiques de la témocilline en fonction des guidelines ou publications utilisés ; ¹Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing . ² British Society for Antimicrobial Chemotherapy.

La BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*) propose un *cut-off* de sensibilité à 8 mg/L pour les infections systémiques et 32 mg/L pour les infections urinaires basses.

Le CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) et l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) n'ont pas encore établi de *breakpoints* de sensibilité consensuels (18). Cependant, les données de la littérature suggèrent qu'une posologie de 2 g/12 h pour les souches ayant une CMI (concentration minimale inhibitrice c'est-à-dire la concentration minimale d'antibiotique inhibant toute croissance bactérienne visible) ≤ 8 mg/L est associée à un succès thérapeutique, cette valeur est donc utilisée comme seuil de sensibilité par défaut pour le moment (25) (26).

Enfin, les critères de Fuchs et al. sont parfois utilisés, considérant une souche sensible pour une CMI ≤ 16 mg/L, intermédiaire entre 16 et 32 mg/L et résistante ≥ 32 mg/L (24).

1.1. Méthodes de détermination de la sensibilité des entérobactéries à la témocilline

L'évaluation de la sensibilité d'une souche bactérienne consiste à déterminer ses capacités de croissance en présence d'un antibiotique dans des conditions techniques standardisées en accord avec les recommandations des sociétés savantes (CASFM/EUCAST 2020 ; CLSI 2020). Cet examen peut être réalisé selon des méthodes automatisées ou manuelles, en milieu solide ou bien liquide, aboutissant soit à un résultat qualitatif à partir d'un résultat quantitatif (ex : Sensible/Résistant par mesure du diamètre d'inhibition pour la diffusion en milieu gélosé), ou bien directement quantitatif comme la mesure d'une CMI. Ces variables ont la particularité d'être peu prévisibles dans la mesure où elles sont obtenues à partir d'organismes vivants, dont l'expression des caractères phénotypiques comme les capacités de croissance ou le degré d'expression d'un mécanisme de résistance sont différents d'une souche à l'autre pour une même espèce bactérienne.

La microdilution en milieu liquide ou BMD (*Broth MicroDilution*) est la méthode de référence pour déterminer la CMI de la témocilline. La dilution sur milieu solide consiste à faire un dépôt d'un inoculum standardisé sur une série de géloses imprégnées de concentrations croissantes d'antibiotiques, la première concentration pour laquelle les bactéries ne poussent pas correspondant à la CMI. Les méthodes de diffusion en milieu gélosé, soit à l'aide de disques

imprégnés d'antibiotiques ou bien de bandelettes E-test avec gradient de concentration sont très utilisées en routine. Enfin, il existe des systèmes automatisés (Phoenix, Becton-Dickinson Oxford UK et Vitek 2, bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) dont les performances versus BMD sont rapportées ci-dessous.

La détermination de la sensibilité à la témocilline par diffusion de disques en milieu gélosé consiste à mesurer la croissance d'une bactérie sur gélose Mueller-Hinton à partir d'un inoculum de 0,5 Mc Farland, après 16 à 24h d'incubation et un disque de témocilline chargé à 30 µg (recommandations du CASFM-EUCAST 2020). Le diamètre critique selon le CASFM/EUCAST 2020 est de 20 mm pour la CMI de 8 mg/L. En appliquant ces critères à 460 souches d'entérobactéries différentes, Andrews et al. ont trouvé 2,2% (10/460) de bactéries classées résistantes à tort, et 2,6% (12/460) de bactéries classées sensibles à tort au *breakpoint* de 8 mg/L avec cette méthode. Les bactéries rendues sensibles à tort étaient à 83% des *Serratia*, les auteurs suggèrent donc de tester la CMI pour les bactéries de ce genre (27). Dans une autre étude, toujours avec le *breakpoint* de 8 mg/L, Vanstone et al. rapportent 1,9% de bactéries classées sensibles à tort et 3,3% classées résistantes à tort, sur un total de 519 entérobactéries testées (28).

Rodriguez-Villalobos et al. en 2009 ont comparé quatre méthodes d'évaluation de la sensibilité à la témocilline versus dilution agar sur 153 souches d'*E. coli* (58% de BLSE+). Les résultats des deux méthodes de disques sur milieu gélosé ne sont plus valables puisque les diamètres utilisés pour classer les souches sensibles ou résistantes n'étaient pas de 20 mm. Pour les deux autres méthodes, E-test et Vitek-2, on notera qu'au *breakpoint* systémique de la BSAC, il y avait 15% de discordances avec les E-tests et 14% avec le Vitek-2, dont respectivement 2 et 4% de discordances très majeures (souches classées sensibles à tort) (29).

Concernant le Vitek-2, Alexandre et al. en 2018 comparent la détermination de la sensibilité à la témocilline par disques, E-test et Vitek-2 versus dilution sur milieu solide sur 762 entérobactéries communautaires (4,9% de BLSE+). Aucune souche n'était rendue sensible à tort au *breakpoint* de 8 mg/L avec aucune des trois méthodes. En revanche, 4,3% des souches étaient rendues résistantes à tort par le Vitek 2 tandis que la méthode des disques et les E-tests étaient concordants avec la dilution sur milieu solide : seulement 0,7% de souches classées résistantes à tort (différence significative). Les trois méthodes sont donc bonnes voire excellentes pour déterminer la sensibilité à la témocilline des entérobactéries communautaires, généralement très sensibles, avec une supériorité des disques ou E-test versus Vitek-2. Ces

meilleurs résultats sont peut-être en lien avec la faible prévalence de EBLSE dans cette étude par rapport à celle de Rodriguez-Villalobos (29) (30).

En 2013, Patel et al. ont comparé la pertinence des méthodes Phoenix (BD) automatisée et E-test à la BMD, méthode de référence. Ainsi 281 souches d'entérobactéries, majoritairement d'*E. coli* accompagnées de quelques bactéries des groupes 2 et 3 ont été testées (10% de BLSE+). Le seuil de 8 mg/L a été retenu pour catégoriser les souches sensibles ou résistantes. Les tests étaient considérés concordants lorsque l'on retrouvait moins de deux dilutions successives d'écart pour la même souche : au total, ils retrouvent 93,6% de concordance entre les E-tests et la BMD. En revanche, 93/281 tests Phoenix BD étaient discordants avec les deux autres méthodes simultanément. Dans ces cas, le test Phoenix BD a été renouvelé et a trouvé un résultat différent dans 16,7% des cas, ce qui suggère une mauvaise répétabilité analytique. Au total, sur une cohorte où 93,2% des bactéries étaient classées sensibles à la témocilline en BMD, et 89,4% par E-test, la méthode Phoenix n'en rendait que 65,9% sensibles. Cette méthode surestime donc le taux de résistance à la témocilline (31).

Il semble également que la méthode de diffusion des disques sur milieu gélosé surestime le taux de résistance à la témocilline. En effet, dans leur étude de 2015, Duployez et al. ont observé un taux de sensibilité pour leur cohorte d'*E. coli* de 46,5% (73/157) avec les disques, en lien notamment avec la présence de colonies « contaminantes/résistantes » à l'intérieur du diamètre d'inhibition (ces colonies ont d'ailleurs été décrites par Maurissen et al., présentes dans 69% des 420 observations d'*E. coli* ATCC 25922, souche de référence (32)). Pour l'ensemble des souches classées résistantes (diamètre <20 mm, selon les recommandations du CA-SFM), la CMI a été déterminée par E-test et après avoir reclassé ces souches, 71,3% (112/157) ont été finalement catégorisées comme sensibles à la témocilline. La méthode des disques semble donc surestimer la résistance à la témocilline par rapport à la méthode E-test, en lien avec ces colonies « contaminantes /résistantes» dont le mécanisme n'a pas encore été démontré, ni l'impact *in vivo* (Figure 4) (33).



Figure 4 : Illustration des colonies « contaminantes/résistantes » observables sur antibiogramme en milieu gélosé.

Les différentes techniques de détermination de la sensibilité des entérobactéries à la témocilline sont (à l'exception de l'automate BD Phoenix) plutôt en accord avec la méthode de référence. On observe quand même une tendance à surestimer la résistance à la témocilline, d'autant plus chez les bactéries connues pour être moins sensibles à la témocilline c'est-à-dire celles productrices de BLSE ou bien du genre *Serratia*, que ce soit avec le Vitek2, la méthode des disques ou bien le E-test. La classification d'une bactérie sensible à tort est moins souvent constatée.

1.2. Etudes *in vitro*

Très tôt, les premières études *in vitro* montrent une bonne activité de la témocilline (BRL17421) contre les entérobactéries. Ainsi, plusieurs auteurs observent une sensibilité d'environ 94% pour les entérobactéries en 1981/1982 (16) (34). La stabilité de la témocilline vis-à-vis des β -lactamases est très vite soulignée, les bactéries dérégulant *ampC* comme celles du genre *Enterobacter* ou *Citrobacter freundii* étant également inhibées par la molécule. Les auteurs notent cependant une moins bonne sensibilité des souches de *Serratia marcescens* (13). Si les entérobactéries ont généralement une CMI₅₀ (concentration inhibant *in vitro* la croissance de 50% d'une population de souches d'une espèce bactérienne donnée, reflet des résistances naturelles) entre 2 et 8 mg/L et une CMI₉₀ (concentration inhibant *in vitro* la croissance de 90% des souches d'une espèce bactérienne donnée, reflet des résistances acquises) à ≤ 16 mg/L, on retrouve des CMI₉₀ de 32 mg/L pour le genre *Serratia* (20).

Les études les plus anciennes ne seront pas plus détaillées ici dans la mesure où la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène évolutif, et qu'il est plus pertinent de s'intéresser aux sensibilités bactériennes actuelles. Bien qu'il n'existe pas encore de programme

international de surveillance des résistances à la témocilline (35), plusieurs études plus récentes ont rapporté les prévalences de sensibilité à cet antibiotique.

En complément des valeurs de CMI₅₀ ou CMI₉₀ représentatives de l'épidémiologie bactérienne, les ECOFF (*Epidemiological Cut off values*) définis par l'EUCAST correspondent à la CMI maximale observable pour les souches d'une espèce donnée sans mécanisme de résistance acquis (correspondant à la population sauvage).

Ci-dessous, les données de répartition des CMI de quelques entérobactéries selon l'EUCAST 2020 (CMI₅₀, CMI₉₀ et ECOFF) auxquelles sont rajoutées *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae* (Tableau 4).

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	ECOFF
<i>Burkholderia cepacia</i>	8 mg/L	32 mg/L	ND
<i>Escherichia coli</i>	8 mg/L	32 mg/L	16 mg/L
<i>Citrobacter freundii</i>	2 mg/L	8 mg/L	ND
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 mg/L	16 mg/L	ND
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5 mg/L	0,5 mg/L	1 mg/L
<i>Klebsiella aerogenes</i>	16 mg/L	32 mg/L	32 mg/L
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 mg/L	8 mg/L	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 mg/L	256 mg/L	8
<i>Morganella morganii</i>	2 mg/L	4 mg/L	8
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 mg/L	2 mg/L	ND
<i>Proteus mirabilis</i>	2 mg/L	4 mg/L	4 mg/L
<i>Proteus vulgaris</i>	1 mg/L	2 mg/L	2 mg/L
<i>Serratia marcescens</i>	16 mg/L	32 mg/L	64 mg/L

Tableau 4 : Valeurs de CMI₅₀, CMI₉₀ et ECOFF de la témocilline pour différentes espèces bactériennes à partir des données de l'EUCAST 2020. ND, non déterminé

On notera que la CMI₉₀ très élevée de *Klebsiella pneumoniae* est certainement liée à un biais de sélection avec une population bimodale avec des souches ayant un mécanisme de résistance acquise de type production de carbapénémase (en atteste l'ECOFF à 8 mg/L).

1.2.1. Sensibilité des entérobactéries résistantes aux C₃G à la témocilline

La stabilité de la témocilline vis-à-vis des β -lactamases n'en fait pas une molécule à laquelle les entérobactéries sont constamment sensibles. Les données de l'ensemble des études récentes de sensibilité *in vitro* sont synthétisées en Annexe 1 et Annexe 2.

Une étude belge multicentrique prospective, menée en 2005 par Glupczynski et al. dans 7 unités de soins intensifs chez des patients hospitalisés depuis plus de 72 heures, et qui a inclus 652 souches d'entérobactéries de sites divers (prélèvements respiratoires principalement, pus, plaies, hémocultures et autres), dont 12% productrices de BLSE et 12% d'AmpC, montre une bonne activité de la témocilline sur des entérobactéries nosocomiales, sauf pour *Enterobacter aerogenes* et *Serratia marcescens* pour lesquelles environ 25% de résistance étaient observés (72 et 39 souches testées, respectivement). L'ensemble des entérobactéries testées avaient une CMI₅₀ de 4 mg/L et une CMI₉₀ de 16 mg/L tandis que 92% étaient sensibles ≤ 16 mg/L. En revanche, seulement 38% des bactéries BLSE ou AmpC étaient sensibles ≤ 8 mg/L et 79% ≤ 16 mg/L. Cette étude présente cependant un biais potentiel : la transmission croisée de résistance entre souches dans une même unité de soins. Ainsi, l'enzyme TEM-24 était prédominante parmi les souches d'*E. aerogenes* (24/26) tandis que les enzymes TEM-17 et TEM-52 étaient exclusivement retrouvées chez *E. coli*. Alors que 99% des souches étaient sensibles au méropénème, 89% étaient résistantes à la ceftazidime et 72% résistantes à la ciprofloxacine. Ces résultats soutiennent l'utilisation de la témocilline dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes chez des bactéries multirésistantes (36).

Une autre étude belge publiée en 2006 par Rodriguez-Villalobos et al., réalisée rétrospectivement sur des souches d'origine clinique d'*E. coli* BLSE (CTX-M, SHV, TEM) de 2000 à 2003 dans un même centre, évalue la sensibilité *in vitro* des souches d'*E. coli* à la témocilline : 162 souches ont été classées selon les critères de Fuchs et al. (S si CMI ≤ 16 mg/L et R si CMI ≥ 32 mg/L). Parmi les antibiotiques testés, avec 92% de souches sensibles, une CMI₅₀ de 8,0 mg/L et CMI₉₀ de 16,0 mg/L, la témocilline était le plus actif après le méropénème (100% de sensibilité), loin devant les C₃G (28 à 62% de sensibilité selon la C₃G testée) (37). Un défaut dans cette étude est l'origine de 75% des souches testées : écouvillons ano-rectaux de dépistage et échantillons urinaires, non représentatives des souches traitées dans les unités

de soins intensifs, par opposition à l'étude de Glupczynski et al. (36) qui avaient décidé de les exclure au profit de prélèvements profonds.

En 2006, Livermore et al. rapportent une bonne activité *in vitro* de la témocilline sur un échantillon de 846 entérobactéries résistantes aux C₃G (BLSE, AmpC hyperproduite, *K. oxytoca* « hyperoxy »). Cette étude a été réalisée sur 16 centres pour diminuer le biais lié à l'analyse de clones épidémiques. Tous échantillons confondus, la CMI₅₀ était de 8 mg/L, soit la même que celle d'*E. coli* ATCC 25922, souche de référence connue sensible à l'ampicilline. Plus de 88% des bactéries AmpC et BLSE étaient sensibles au *breakpoint* de 16 mg/L pour la témocilline, et plus de 99% à celui de 32 mg/L. Les entérobactéries gardaient une bonne sensibilité à la témocilline malgré la présence de BLSE, AmpC ou même en cas de phénotype « hyperoxy ». Cette étude s'est également intéressée à 13 souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes par accumulation de mécanismes (BLSE CTX-M associée à une modification des porines ou de l'efflux) et 11/13 avaient des CMI de la témocilline à 32 mg/L ou 64 mg/L. Ces résultats suggèrent que la témocilline est un antibiotique dont l'activité est diminuée par l'imperméabilité et/ou l'efflux (2).

Il ressort des études que la témocilline est moins active sur les souches productrices de BLSE que sur les souches qui n'en produisent pas. Ainsi en 2013, Fournier et al. ont testé la témocilline sur 100 souches d'*E. coli* BLSE isolées d'urines de patients atteints d'infections urinaires. Au total, 99% des souches étaient sensibles à la témocilline au *breakpoint* urinaire (≤ 32 mg/L) de la BSAC, mais seulement 61% au *breakpoint* systémique (8mg/L) (38).

Dans l'étude de Duployez et al. en 2015, la témocilline a été testée sur 157 souches d'*E. coli* et 95 souches de *K. pneumoniae* toutes BLSE et isolées d'ECBU. Au total, 71,3% des souches d'*E. coli* et 77,9% de celles de *K. pneumoniae* étaient sensibles au *breakpoint* de 8 mg/L, ces taux s'élevant respectivement à 98,7% et 98,9% de sensibilité au *breakpoint* urinaire de la BSAC (33).

Et plus précisément, la témocilline est moins active sur les entérobactéries produisant CTX-M-15, avec environ 70 à 80 % de sensibilité dans ces études de 2011 à 2013 (39) (40) (41). Kresken et al. en 2018 ont observé seulement 70% (16/23) de souches sensibles au *breakpoint* de 8 mg/L mais en utilisant le *breakpoint* de 16mg/L, le taux était de 87% (20/23) (42).

Pour résumer, les bactéries résistantes aux C₃G sont le plus souvent sensibles à la témocilline, 61 à 93% étant sensibles pour un *breakpoint* de 8 mg/L, et 88 à 97% pour un *breakpoint* de 16

mg/L. La présence de ces enzymes (en particulier CTX-M-15) rend toutefois ces bactéries moins sensibles à la témocilline que les bactéries de phénotype sauvage. Au vu des données actuelles, l'usage en traitement probabiliste ne semble pas possible (43), c'est pourquoi il est recommandé de l'utiliser uniquement pour le traitement des infections documentées et après vérification de la sensibilité bactérienne.

1.2.2. Sensibilité des bactéries productrices de carbapénémases à la témocilline

La sensibilité *in vitro* à la témocilline aux entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) est quelquefois conservée mais nettement moins bonne que celle des entérobactéries uniquement résistantes aux C₃G. Les résultats des études sont synthétisés dans le Tableau 5.

En 2009, l'étude américaine d'Adams-Haduch et al. réalisée, à partir de 30 souches de *K. pneumoniae* et 3 souches d'*E. coli* productrices de KPC confirmées par PCR, évaluait les CMI pour la témocilline sur ces isolats cliniques par méthode de dilution sur agar, et montrait une activité antibiotique modérée *in vitro*. Les CMI₅₀ et CMI₉₀ de *K. pneumoniae* étaient de 32 mg/L (44). Selon l'inoculum, seulement 3 à 6% des souches étaient sensibles pour un *breakpoint* de 8 mg/L.

Dans l'étude anglaise de Woodford et al. de 2014, la CMI témocilline a été déterminée pour 2280 souches d'*E. coli*, *Klebsiella* spp. et *Enterobacter* spp. avec des mécanismes de résistance variables aux β-lactamines. Elle concernait des souches multi-résistantes, adressées à un centre de référence. En effet, 67,1%, 29,4% et 14,1% des souches de *Klebsiella*, *E. coli* et *Enterobacter* étaient productrices de carbapénémases. Les données sont informatives et montrent une efficacité *in vitro* intéressante de la témocilline. En se basant sur les *cut-offs* de la BSAC, 40,4% de l'ensemble des souches étaient sensibles à la témocilline au *breakpoint* systémique (mais 100% de résistance pour les OXA-48 et métallo-enzymes) et 77,1% au *breakpoint* urinaire (91,4 % de résistance pour les OXA-48 et métallo-enzymes). (3)

Tsakris et al. ont évalué en Grèce de 2009 à 2017 la sensibilité à la témocilline de 280 entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production de KPC (confirmée par biologie moléculaire) isolées de prélèvement divers (urinaires, sanguins, respiratoires, cathéters...) dans 15 hôpitaux grecs. Cet échantillon était constitué à 91,1% de *K. pneumoniae*, et pour le reste de *E. coli*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* et *S. marcescens*. L'ensemble des souches étaient

porteuses du gène *bla*_{KPC}, sans autre carbapénémase, et 90,7% avaient un gène de BLSE (5,9% *bla*_{CTX-M}, 94,1% *bla*_{SHV}) mais aucun médiateur plasmidique d'AmpC. La sensibilité à la témocilline était évaluée par E-test et interprétée selon les *breakpoints* de la BSAC pour les entérobactéries. Les CMI des souches productrices de KPC isolément ou KPC associée à une BLSE n'étaient pas significativement différentes, il n'y avait donc pas d'influence négative de la BLSE sur la sensibilité à la témocilline dans l'étude. Au total, 237/280 souches (84,6%) étaient sensibles au *breakpoint* pour les infections urinaires de 32 mg/L, tandis que seulement 8,6% des souches étaient sensibles au *breakpoint* systémique de 8 mg/L. D'après ces données, la témocilline serait rarement utilisable pour traiter les infections systémiques à entérobactéries productrices de KPC avec le *cut-off* actuel de 8 mg/L (18). L'étude de Woodford et al., au Royaume-Uni en 2014 (3), montrait un taux de sensibilité de 50,8% pour des souches KPC au *breakpoint* systémique. Selon les auteurs grecs, la discordance entre les deux études pourrait s'expliquer par la différence de méthode d'évaluation de sensibilité en dilution sur agar *versus* E-test, mais surtout par la présence de mécanismes de résistance additionnels non recherchés dans l'étude grecque, les pénicillinases, l'imperméabilité ou l'efflux n'étant pas identifiés (18). Enfin en 2020, l'étude polonaise de Kuch et al, réalisée sur 400 souches d'entérobactéries (260 BLSE et/ou AmpC, 40 *K. pneumoniae* KPC et 100 entérobactéries ne possédant pas ces mécanismes de résistance) retrouve 91% et 61,8% de souches avec des CMI de la témocilline ≤ 32 mg/L et ≤ 8 mg/L, respectivement. Et si 42,5% des souches KPC+ avaient des CMI ≤ 32 mg/L, aucune n'était sensible au *breakpoint* systémique de la BSAC (45).

En résumé, les bactéries productrices de carbapénémases KPC restent parfois sensibles à la témocilline, 0 à 8,6% étant sensibles au *breakpoint* de 8 mg/L, et 42,5% à 85% pour un *breakpoint* de 32 mg/L. Des études cliniques sont nécessaires pour évaluer son efficacité *in vivo* dans les cas où la sensibilité *in vitro* serait conservée.

Etude (référence)	Nombre de souches	Espèces bactériennes	Taux de sensibilité	
			≤8mg/L	≤ 32 mg/L
¹ Adams- Haduch 2009 (44)	33	<i>K. pneumoniae</i> et <i>E. coli</i> KPC+	3 à 6%	
Livermore 2011 (46)	81	Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (carbapénémases/imperméabilité)	4,9%	27,2%
Woodford 2014 (3)	2280	Bactéries multirésistantes (67,1% des <i>Klebsiella</i> spp., 29,4% des <i>E.</i> <i>coli</i> et 14,1% des <i>Enterobacter</i> spp. étaient porteurs de carbapénémases)	40,4%	77,1%
Mutters 2015 (47)	77	Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes sans production de carbapénémases	15,6%	
¹ Tsakris 2020 (18)	280	Entérobactéries KPC+ (<i>K.</i> <i>pneumoniae</i> 91%)	8,6%	84,6%
¹ Kuch 2020 (45)	40	Entérobactéries productrices de KPC	0%	42,5%

Tableau 5 : Etudes de sensibilité *in vitro* à la témocilline des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.¹Etudes réalisées sur des échantillons ne contenant que des souches KPC.

1.3. Etudes *in vivo*

1.3.1. Etudes *in vivo* chez l'animal

Soubirou et al. en 2014 ont mis au point , sur un modèle murin de pyélonéphrite à *E. coli* traitée par des posologies de témocilline déterminées de manière à se rapprocher au mieux des paramètres pharmacocinétiques de la témocilline chez l'Homme. Cette étude montre que la témocilline est aussi efficace que l'imipénème, et comme escompté plus efficace que le céfotaxime pour traiter les infections à *E. coli* producteurs de CTX-M15 (48).

En 2016, l'étude menée par Alexandre et al. illustre l'efficacité et donc la stabilité *in vivo* de la témocilline contre des souches d'*E. coli* productrices de carbapénémases de type KPC, et jusqu'à des CMI de 16 mg/L, dans un modèle murin d'infection péritonéale. Des souris avec un sepsis sévère induit par injection d'un inoculum bactérien élevé (10^7 UFC/mL), reçoivent de la témocilline : l'antibiotique diminue significativement l'inoculum bactérien chez les souches productrices de KPC, mais pas OXA-48 (comme attendu) (49).

En 2019, sur un modèle murin de pyélonéphrite à *E. coli* producteur de BLSE CTX-M-15, Alexandre et al. ont montré que la témocilline était aussi efficace *in vivo* que l'imipénème sur des souches d'*E. coli* avec une CMI de la témocilline à 8 mg/L et pour une posologie correspondant à 2g/12h chez l'Homme (30).

Ces modèles murins valident la stabilité *in vivo* de la témocilline vis-à-vis des β -lactamases auxquelles elle résiste *in vitro*, mais certains auteurs jugent qu'ils ne sont pas extrapolables à l'Homme, les différences pharmacocinétiques avec les souris étant trop importantes (43).

1.3.2. Etudes *in vivo* en monothérapie chez l'homme

Bien que la stabilité de la témocilline sur les BSLE et AmpC, comme illustré ci-dessus, ait été démontrée dans de nombreuses études *in vitro*, il existe peu d'études *in vivo* chez l'Homme (13).

En France, l'AMM a été obtenue par une procédure de reconnaissance mutuelle, l'Etat membre de référence étant la Belgique où la témocilline est autorisée depuis 1984. Les principales études cliniques sont anciennes et de mauvaise qualité méthodologique : monocentriques, non comparatives et incluant peu de patients.

Il n'y a que deux études cliniques récentes chez l'Homme étudiant l'efficacité de la témocilline en monothérapie dans un contexte d'infection (Tableau 6) :

La première étude rétrospective multicentrique de 2011 de Balakrishnan et al., réalisée sur 92 patients atteints d'infections urinaires (92%) ou de pneumopathies nosocomiales (8%), et pour lesquels la témocilline était utilisée au moins trois jours (en traitement empirique chez 27% des patients, et après documentation microbiologique pour les autres), retrouve 86% de succès clinique et 84% de succès microbiologique. L'efficacité de la témocilline n'était pas corrélée à la présence de BLSE ou d'AmpC (50).

La deuxième est l'étude prospective belge de Laterre et al. en 2015, où la témocilline est efficace en traitement empirique d'infections sévères avec un taux de succès clinique de 84% (27/32) (25).

Par ailleurs un cas isolé d'échec clinique a été décrit dans la littérature : il s'agit d'un cas rapporté par Gupta et al (51), concernant une patiente traitée pour une cholangite aiguë à *K. pneumoniae* BLSE (CMI = 16 mg/L) par une posologie insuffisante de témocilline (1g/24h). Cette posologie basse était motivée par une insuffisance rénale aiguë. Après 4 jours de traitement et une augmentation de posologie à 1g/12h, un nouvel épisode de bactériémie est observé avec une souche qui a désormais une CMI à 32 mg/L, ainsi que l'apparition d'une résistance associée au mecillinam et à la pipéracilline-tazobactam. Cette information est importante car il est possible qu'en cas de posologie insuffisante, en plus d'un échec thérapeutique, une résistance à d'autres antibiotiques apparaisse, par un mécanisme qui reste à identifier.

Etude (référence)	Balakrishnan et al. 2011 (50)	Laterre et al. 2015 (25)
Type d'étude	Rétrospective multicentrique contrôlée	Prospective randomisée, deux centres
Nombre de patients inclus	92	32
Bactéries	Entérobactéries avec 58% de BLSE ou AmpC	<i>E. coli</i> (n=13) <i>Klebsiella</i> spp. (n=7) <i>Enterobacter</i> spp. (n=5) Autres (n=7)
Site d'infection	Urinaire 92% Pneumonie nosocomiale 8%	Abdominal 34% Respiratoire 53% Urinaire 6% 34% de patients bactériémiques
Sévérité de l'infection	Variable	Sévère
Taux de succès clinique	86% (posologie 2g/12h)	84% (posologie 6g/24h)

Tableau 6 : Synthèse des deux études cliniques récentes utilisant la témocilline en monothérapie.

2. *Burkholderia cepacia*

Il existe au moins 21 espèces bactériennes appartenant au complexe *Burkholderia cepacia*, bactéries à Gram négatif et pathogènes opportunistes colonisant notamment les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose, avec formation de biofilm, de nombreuses résistances aux antibiotiques et dont la morbi-mortalité est non négligeable. Aux Etats-Unis en 2010, 2 à 4% des patients atteints de mucoviscidose étaient colonisés par *B. cepacia* (52). Parmi les mécanismes de résistance aux β -lactamines de ces bactéries, on retrouve les β -lactamases de classe A PenA et PenB, celle de classe C AmpC, l'efflux ou encore l'imperméabilité (53).

2.1. Evaluation de la sensibilité *in vitro*

La témocilline est souvent active *in vitro* sur les espèces du genre *Burkholderia*.

L'étude de Van Dalem et al., sur 93 souches isolées entre 2012 et 2016 chez des patients atteints de mucoviscidose, rapporte 66% de souches sensibles pour un *breakpoint* de 16 mg/L (selon les critères de Fuchs et al. (24)). Néanmoins, la moitié des souches sensibles ont une CMI proche du *breakpoint* (53). En utilisant ce *cut-off* de 16 mg/L, 82% (54/66) des souches de Bonacorsi et al. étaient classées sensibles (54) tandis que cette étude trouvait par ailleurs une synergie d'action *in vitro* avec d'autres antibiotiques, en particulier en association avec ciprofloxacine+tobramycine. Van Acker et al. trouvent 75,7% (28/27) de sensibilité ≤ 16 mg/L, une bonne activité contre les bactéries en suspension mais une mauvaise bactéricidie contre les biofilms (55). Enfin l'étude américaine de Zeiser et al. observe 68 à 87% de sensibilité à la témocilline sur 150 souches de *Burkholderia* spp. multi-résistantes, isolées de patients atteints de mucoviscidose (56). Dans le même temps, seulement 4% des souches testées (1/25) étaient sensibles à la ticarcilline et 63%, 64%, et 93% étaient sensibles au sulfaméthoxazole-triméthoprime, à la ceftazidime et à la ceftazidime-avibactam, respectivement. La sensibilité de la témocilline semble donc proche de celle des agents recommandés en première ligne de traitement (sulfaméthoxazole-triméthoprime, ceftazidime). Selon cette étude, l'efflux ne semble pas être un facteur important de résistance, les CMI de la témocilline étant peu modifiées lors de l'ajout d'un inhibiteur d'efflux (Phe-Arg-naphthylamide dihydrochloride [PA- β N] ou carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone [CCCP]). De même, l'association à l'avibactam, connu pour inhiber PenA1, principale β -lactamase chez *Burkholderia* (57), ne modifie pas significativement les CMI de la témocilline. Après exclusion de la présence d'enzymes type

OXA, connues pour hydrolyser la témocilline (3) par *Whole Genome Sequencing* (WGS), l'imperméabilité et les modifications de PLP sont les principales hypothèses restantes pour expliquer le mécanisme de résistance (56).

2.2. Etudes cliniques

L'efficacité clinique de la témocilline a été évaluée dans une étude de cohorte rétrospective de Lekkas et al. en 2006 sur 20 patients qui recevaient un total de 32 cures de témocilline en association avec un aminoside (en moyenne 2g/12h pendant 14 jours). Il y a une amélioration pour 18/32 cures. La témocilline était utilisée pour cause de résistance ou d'échec de traitement par les antibiotiques de première ligne, ou bien d'intolérance des patients à ces molécules. Il semble également que la première cure était plus efficace que celles qui suivaient, avec un délai moyen de 41 jours entre deux cures (58).

Une amélioration clinique était également constatée dans 69 % des cas dans l'étude de Kent et al. de 2008, étude rétrospective réalisée chez 26 patients infectés soit par *B. cepacia* ou bien *P. aeruginosa* et traités successivement par bithérapie dont la témocilline (plus aminoside) ou bithérapie entre antibiotiques « usuels » (aminosides, carbapénèmes, aztréonam, ceftazidime...). Aucune différence significative entre le groupe témocilline et le groupe « antibiotiques usuels » n'était retrouvée, ni entre les patients infectés par *B. cepacia* ou *P. aeruginosa* (59). Ces résultats contrastent avec les données habituelles de sensibilité *in vitro* à ces deux germes, mais il a déjà été signalé dans une étude plus ancienne que la témocilline pourrait améliorer les exacerbations respiratoires de patients atteints de mucoviscidose même s'ils sont colonisés avec des souches de *B. cepacia* résistantes *in vitro* (60). En effet, dans l'étude de Taylor et al. de 1992, dans laquelle 9 cures sur 12 de témocilline associée à un aminoside chez cinq patients colonisés à *B. cepacia* et *P. aeruginosa* sont concluantes, il y a une amélioration clinique pour deux cures d'un même patient avec une souche de *B. cepacia* résistante *in vitro*. Ces effets positifs ont été obtenus avec une posologie pourtant insuffisante dans certains cas (posologie moyenne de 3g/24h). Il n'y a pas encore de CMI critiques définies par les sociétés savantes pour les espèces du genre *Burkholderia* et les méthodes usuelles utilisées pour déterminer la sensibilité des entérobactéries à la témocilline (méthode des disques, E-test, méthodes automatisées) n'ont pas encore été évaluées pour *Burkholderia* à notre connaissance.

En résumé, la témocilline peut donc être utile pour le traitement des exacerbations pulmonaires à *B. cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose, mais comme le souligne une revue Cochrane de 2019 (61), il n'y a pas encore d'étude fiable prospective randomisée *versus* un autre antibiotique ou un placebo concernant l'éradication de *B. cepacia* chez ces patients. Hors pathologie pulmonaire, un cas de guérison d'une ostéomyélite cervicale à *B. cepacia* multi-résistante par utilisation de témocilline IV (par voie intraveineuse) pendant 4 semaines, en association avec de la doxycycline, après échec de plusieurs autres lignes d'antibiothérapie (dont la doxycycline seule) est à noter (62).

3. *Neisseria gonorrhoeae*

Au cours des années 1980, les différents auteurs ont observé une très bonne sensibilité du gonocoque à la témocilline avec des CMI allant de 0,0075 à 5 mg/L (63) (16) (17) (64) (65) (66) (67). Les souches productrices de pénicillinase ayant les CMI₅₀ les plus élevées.

Avec la recrudescence des cas de gonococcies en France ces dernières années et avec environ 106 millions de cas dans le monde en 2008 selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), et un taux de résistance aux C₃G en augmentation bien que rare (68), le développement d'alternatives thérapeutiques est à prévoir.

L'étude danoise de Ghathian et al. en 2016 a comparé la sensibilité de la témocilline à celle des antibiotiques couramment utilisés contre le gonocoque. Au total, 99% des souches (75/76) étaient sensibles à la témocilline alors que 29% étaient sensibles à la pénicilline G, 51% à la ciprofloxacine et 100% à la ceftriaxone. Comme dans les études anciennes, les CMI de la témocilline étaient significativement plus élevées chez les souches résistantes à la pénicilline G ou à la ciprofloxacine (69). Dans les années 1980, deux essais cliniques ont rapporté 91 à 94% d'éradication du gonocoque après injection intramusculaire unique d'une faible posologie de 500 mg à 1g de témocilline (70). Cette pénicilline est donc un antibiotique très actif *in vitro* et *in vivo* sur le gonocoque. Il serait intéressant d'évaluer la sensibilité de la témocilline des clones de *N. gonorrhoeae* résistants aux C₃G.

4. *Pseudomonas aeruginosa*

Par opposition à sa bonne sensibilité à la ticarcilline, *P. aeruginosa* possède des CMI de la témocilline 5 à 20 fois plus élevées, généralement de 128 à 256 mg/L (16) (34). Cette résistance

est probablement en lien avec les systèmes d'efflux et d'imperméabilité plus qu'à une difficulté de la molécule à se lier aux PLP (13), ainsi Jules et al. dans leur étude de 1981 observent quatre souches de *P. aeruginosa* avec des CMI ≥ 256 mg/L qui tombent ≤ 1 mg/L en présence de 10 mM d'EDTA, connu pour perturber les LPS bactériens (17).

La témocilline n'est donc pas utilisable en pratique courante pour traiter les infections à *P. aeruginosa*. Pour autant, il existe bien de rares souches qui gardent une sensibilité à la témocilline, les premières étant signalées en 1981 par Slocombe et al., qui décrivent des souches hautement résistantes à la ticarcilline mais sensibles à la témocilline ainsi qu'une souche (NCTC 10701) qui était très sensible à la ticarcilline et également sensible à la témocilline avec des CMI de 1mg/L (16). NCTC 10701 a d'ailleurs servi d'indicateur pour mesurer les concentrations de témocilline dans certaines études pharmacocinétiques par méthode de dosage microbiologique de diffusion en milieu gélosé (71). Ces souches sensibles de *P. aeruginosa* ont un effet inoculum bien plus important que les entérobactéries, la CMI augmentant de 5 à 10 fois lorsque l'inoculum passe de 10^4 à 10^6 UFC (16).

Plus récemment, certaines souches isolées chez des patients atteints de mucoviscidose avec des mutations *mexA* ou *mexB* présentaient des CMI de la témocilline basses.

En effet, Buyck et al. en 2012 ont observé des souches expérimentales de *P. aeruginosa* qui délestées de leur système MexAB-OprM (système d'efflux impliqué dans la résistance aux β -lactamines chez *P. aeruginosa* (72)), devenaient sensibles à la témocilline, alors que la surexpression de MexAB-OprM les rendait plus résistantes et que la modification des autres systèmes d'efflux semblait avoir un impact moins important. Cette observation a été confirmée par leurs tests de sensibilité sur des souches cliniques : tandis que les souches isolées de patients non atteints de mucoviscidose étaient toutes résistantes à la témocilline, parmi les souches isolées de patients atteints de mucoviscidose, celles avec des mutations ou des délétions de *mexA* ou *mexB* avaient des CMI de la témocilline entre 1 et 4 mg/L dans la plupart des cas. Ces souches étaient particulièrement sensibles à la ticarcilline (73).

Une autre étude de Chalhoub et al. en 2017, réalisée sur 333 patients atteints de mucoviscidose dans 4 centres européens, a observé que 15 à 30 % des souches de *P. aeruginosa* étaient sensibles à la témocilline, en association avec des mutations et surtout des délétions de *mexA* ou *mexB*. Parmi ces souches, 11% de celles résistantes au méropénème et 18% de celles résistantes à la ticarcilline restaient sensibles *in vitro* à la témocilline. Une altération du système

d'efflux MexAB-OprM restaurait donc bien l'activité de la témocilline. En revanche, la témocilline avait une activité moindre sur certaines de ces souches avec un MexAB-OprM défectueux, possiblement liée à d'autres systèmes d'efflux ou encore à des phénotypes mucoïdes de *P. aeruginosa*. Cette étude révèle également que la témocilline n'utilise pas OprD2 (porine utilisée par l'entrée des carbapénèmes) pour pénétrer dans la bactérie, mais préférentiellement OpdK et OpdF (74).

Etant donné que *P. aeruginosa* est le germe le plus fréquemment isolé des voies respiratoires chez les adultes atteints de mucoviscidose et sa morbidité/mortalité (75), tester la témocilline chez les patients atteints de mucoviscidose et colonisés à *B. cepacia* et *P. aeruginosa* pourrait avoir un intérêt (73), même si la corrélation entre sensibilité *in vitro* et efficacité clinique reste à montrer.

5. Autres

5.1. *Acinetobacter*

Tout comme *P. aeruginosa*, les espèces du genre *Acinetobacter* sont considérées naturellement résistantes à la témocilline. Il existe quand même de rares souches sensibles *in vitro*.

En 1983, Chanal et al. observent 90% de résistance chez les souches d'*Acinetobacter* testées. Il restait donc 10% de souches sensibles à la témocilline *in vitro* (76). Sur les dix souches d'*Acinetobacter anitratus* et *lwoffii* de Wise et al. (1985), la CMI la plus basse était à 0,5 mg/L (67).

Mais la plupart des études retrouvent majoritairement des souches résistantes (Tableau 7).

Etude (référence)	Nombre de souches	Distribution des CMI (mg/L)	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)
Jules et al 1982 (17)	32	2 à >256	>256	>256
Bolivar et al 1982 (77)	25	NR	>256	>256
Van Landuyt et al 1982 (78)	20	16 à >128	64	128
Fuchs et al 1984 (20)	20	NR	64	128
Wise et al 1985 (67)	10	0,5 à >128	8	>128

Tableau 7 : Etudes de sensibilité *in vitro* d'*Acinetobacter* spp. à la témocilline. NR : Données non renseignées.

5.2. Bactéries à Gram positif

Certainement en lien avec la faible affinité de la témocilline pour les PLP majoritaires chez les bactéries à Gram positif, celles-ci sont naturellement résistantes à cet antibiotique (13).

Les études de sensibilité les plus anciennes retrouvent toutes des CMI très élevées pour les bactéries à Gram positif les plus courantes (Tableau 8).

Espèces bactériennes	CMI 50 (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>)	>50 à >256
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. pyogenes</i> , <i>S.</i> <i>agalactiae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. bovis</i>)	>50 à >256
<i>Enterococcus</i> spp.	>50 à >500
<i>Clostridium</i> spp.	>100 à >256
<i>Listeria</i> spp.	>256

Tableau 8 : Etudes de sensibilité *in vitro* des bactéries à Gram positif à la témocilline. D'après les études de Bolivar et al. 1982 (77); Slocombe et al. 1981 (16); Jules et Neu 1981 (17); Fuchs et al. 1984 (20) Wise et al. 1985 (67)

Parfois, une activité minimale peut-être observée, comme sur une souche de *Peptostreptococcus anaerobius* de Slocombe et al. (16) qui avait une CMI à 25 mg/L, sans intérêt thérapeutique.

5.3. Anaérobies strictes

De même que pour les bactéries à Gram positif, la témocilline exerce au mieux un effet minimal sur les anaérobies stricts.

Espèces bactériennes	CMI 50 (mg/l)
<i>Clostridium sp</i>	>100 à >256
<i>Bacteroides sp</i>	32

Tableau 9 : *Etudes de sensibilité in vitro des anaérobies strictes à la témocilline. D'après les études de Slocombe et al. 1981 (16), Jules et Neu 1981 (17); Van Landuyt et al. 1982 (78); Wise et al. 1985 (67)*

5.4. *Campylobacter*

Bien qu'étant des bactéries à Gram négatif, les *Campylobacter* ne sont pas sensibles à la témocilline. En atteste l'étude de Van Landuyt et al. qui retrouve des CMI₅₀ et CMI₉₀ >128 mg/L (78).

5.5. *Haemophilus influenzae*

Les souches d'*Haemophilus influenzae* sont sensibles à la témocilline avec des CMI₅₀ très basses proches de 0,5 mg/L, et sans différence selon la production ou non de pénicillinase (79) (20).

Partie III : Données pharmacodynamiques/ pharmacocinétiques

1. Bactéricidie

La témocilline est bactéricide, comme les autres β -lactamines, avec une activité temps-dépendante. Les CMI (concentration minimale inhibitrice) et les CMB (concentration minimale bactéricide) sont à peu près identiques, variant du simple au double (16). En simulant *in vitro* le modèle pharmacocinétique correspondant à la posologie actuellement utilisée de 2g/12h, la témocilline a montré un effet bactéricide rapide, en moins de 8 heures pour des entérobactéries avec CMI de 2 mg/L, obtenue moins rapidement lorsque les entérobactéries possèdent une résistance de type AmpC (4) (80). Le taux d'apparition de mutants *in vitro* est faible, de 10^{-8} à 10^{-10} (48) (44), et non influencé par la production de β -lactamase. Ces données sont cohérentes avec les rares cas de résistance *in vivo* apparues en cours de traitement. Deux modèles animaux ont d'ailleurs montré qu'il n'y avait pas de sélection de mutants *in vivo* après 24 h de traitement et des inocula de taille différente (10^5 et 10^7 UFC/mL) (48) (49) (4).

2. Effet inoculum

La témocilline a un effet inoculum modéré *in vitro* sur les entérobactéries.

Les études les plus anciennes, comme celle de Slocombe et al. (16), trouvent un effet inoculum minime entre 10^2 et 10^6 UFC/mL. Une multiplication de la CMI par deux est observée dans l'étude de Van Landuyt et al. de 1983 entre 10^3 et 10^7 UFC/mL (78).

La présence de β -lactamases renforce peut-être cet effet inoculum, les bactéries qui expriment AmpC ont une CMB pouvant augmenter de 8 à 16 fois (4). Dans l'étude américaine de 2009 d'Adams-Haduch et al., sur 30 souches de *K. pneumoniae* et 3 souches d'*E. coli* productrices de KPC, aucun effet inoculum n'était mis en évidence entre 10^4 et 10^5 UFC/mL tandis qu'un léger effet inoculum était observé à 10^6 UFC/mL, les CMI de la témocilline étant multipliées par deux (44). A titre de comparaison, la CMI₅₀ du céfépime pour 80 souches d'*E. coli* BLSE passait de 8 mg/L à 512 mg/L entre un inoculum de 10^5 et 10^7 UFC/mL dans une étude de 2014 (81).

En revanche l'effet inoculum semble plus important *in vivo* : dans l'étude murine de Soubirou et al. en 2014 les CMI de la témocilline augmentaient de 4 à 8 fois, passant de 8 à 32 voire 64 mg/L (selon la présence de CTX-M15 ou non) entre un inoculum de 10^3 et 10^7 UFC/mL (48).

3. Posologie et mode d'administration

3.1. Généralités

La témocilline est un médicament à prescription hospitalière, commercialisé sous la dénomination de Negaban[®], et rétrocédable en PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) depuis 2016.

Les spécialités à disposition sont les suivantes :

- Témocilline 1 g, poudre pour solution injectable ou perfusion
- Témocilline 2 g, poudre pour solution injectable ou perfusion

Son administration se fait soit par :

- Injection IV (par voie intraveineuse) lente 3 à 4 minutes
- Perfusion IV intermittente de 30 à 40 minutes
- Perfusion IV continue, après une dose de charge de 2 g
- Injection IM (par voie intramusculaire)

Selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), la voie intramusculaire serait à réserver aux infections non sévères, urinaires hautes, pour lesquelles il n'y aurait pas d'autre antibiotique efficace utilisable *per os* ou bien lorsque la prise d'antibiotique par voie orale n'est pas possible (malabsorption digestive/troubles neurologiques).

La voie sous-cutanée n'est pas recommandée pour l'instant. Elle a été évaluée sur 8 volontaires sains avec une injection unique de 2g : la distribution était très bonne, par rapport à la voie IV l'aire sous la courbe plus importante et la demi-vie prolongée (6,6 h *versus* 5,3 h) mais avec beaucoup d'effets indésirables locaux (5 patients sur 8 ont eu une réaction lors de l'injection) (82).

La posologie aujourd'hui recommandée, à la fois par l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et appuyée par les données de la littérature, est de 2 g deux fois par jour en deux injections, ou bien 4 g en perfusion IV continue. Une administration de 6 g/j en perfusion continue est recommandée selon les dernières données du RCP, pour les cas sévères, chez des

sujets dont la fonction rénale est non altérée. Une dose de charge de 2 g est à administrer en cas d'injection IV continue.

Autrefois, le RCP proposait la posologie de 1 g/12 h mais l'étude rétrospective de Balakrishnan et al. a montré qu'utiliser 1g/12 h conduisait à un taux de succès clinique et microbiologique moins important que la posologie de 2 g/12 h (73 et 63% *versus* 91 et 92%) (50).

Chez les enfants, la posologie est de 25 à 50 mg/kg/j en deux administrations avec un maximum de 4 g par jour. En cas d'infection sévère, la plus forte dose est recommandée (50 mg/kg par jour). Il y a peu de données concernant l'utilisation de la témocilline en pédiatrie, hormis l'étude de Verboven et al. de 1987 dans laquelle 20 enfants âgés de 3 mois à 13 ans avec une infection urinaire sévère ont présenté un taux de guérison biologique de 100% en utilisant la témocilline à 25 mg/kg deux fois par jour IV (83).

Comment ces posologies ont-elles été déterminées ? Pour s'assurer de leur pleine efficacité, l'objectif des traitements par une β -lactamine consiste à obtenir une concentration sérique ou tissulaire supérieure à la CMI le plus longtemps possible, exprimée de la façon suivante : $T(BL) = fT > CMI$ avec $T(BL)$ = temps de contact et « fT » fonction de temps. C'est-à-dire pour la témocilline, le pourcentage du temps sur une période de 24 heures, au-delà duquel la fraction libre plasmatique est supérieure à la CMI ($fT > CMI$). Une $fT > CMI$ de 29 à 34% permet d'avoir un effet bactériostatique pour les pénicillines contre les microorganismes à Gram négatif (83). La valeur seuil de 40% a été retenue dans les études sur la témocilline, par mesure de sécurité (13) (84). Les résultats des rares études cliniques ont permis de préciser les régimes posologiques, sans qu'ils soient définitifs. Des évolutions pourraient voir le jour dans les années à venir.

3.2. Etudes murines

S'il est admis que le $\%fT > CMI$ sur une période de 24 heures est un bon index PK/PD pour estimer l'efficacité des β -lactamines, aucune étude *in vivo* chez l'Homme sur la témocilline ne vient le valider. En revanche, plusieurs études murines le soutiennent :

Soubirou et al. ont observé sur une cohorte de souris infectées par une souche d'*E. coli* uropathogène avec une CMI témocilline de 8 mg/L, traitées selon plusieurs schémas posologiques, que l'effet maximal était observé à partir d'un $fT > MIC$ d'environ 40%

(concentrations sériques supérieures à la CMI pour 40% du temps de traitement au moins) sur une période de 24 heures (48).

Dans une autre étude, en 2016, Alexandre et al. ont traité par témocilline des souris infectées par des souches d'*E. coli* avec des CMI croissantes de 8 à 256 mg/L, et observé que l'inoculum bactérien après traitement et le taux de survie étaient corrélés au paramètre $fT > MIC$ (49). Dans cet essai, réalisé sur un modèle murin d'infection péritonéale due à *E. coli* producteur de carbapénémase KPC, si la témocilline est efficace sur des souches KPC+ avec une CMI témocilline à 16 mg/L et un modèle d'injection équivalent à celui de 2g/12h chez l'Homme, elle l'est moins sur les souches KPC qui ont une CMI à 32 mg/L malgré un régime posologique équivalent à 2g/8h chez l'Homme. La posologie avait été déterminée par rapport aux modèles d'injection permettant d'avoir une $fT > CMI$ d'au moins 40% déterminés par les travaux précédents de De Jongh et Laterre chez l'Homme (26) (25). Les souches ayant une CMI à 32 mg/L répondent moins bien à la témocilline malgré une posologie élevée correspondant à 6g/jour chez l'Homme et selon les auteurs, c'est la variation interindividuelle et le manque de reproductibilité du $fT > CMI$ pour les souches avec une CMI de 32 mg/L qui en est responsable (49). Cette étude est donc favorable à l'utilisation de la témocilline pour les infections systémiques à *E. coli* producteurs de KPC avec une CMI de la témocilline ≤ 16 mg/L, mais moins pour celles dont la CMI est de 32 mg/L.

En 2019, Alexandre et al. sur un modèle murin de pyélonéphrite à *E. coli* producteur de BLSE CTX-M-15, remarquent que la témocilline est aussi efficace *in vivo* que l'imipénème pour une CMI de la témocilline à 8mg/L et pour une posologie correspondant à 2g/12h chez l'Homme. Malgré une certaine efficacité avec baisse de l'inoculum bactérien par la témocilline sur les souches ayant une CMI de 16 mg/L, la stérilisation des reins était moins bonne qu'avec l'imipénème pour le modèle de 2g/12h. Le modèle de 2g/8h pour cette CMI n'a pas pu être testé dans cette étude pour des raisons éthiques, car il nécessitait trop d'injections chez les souris. La $fT > CMI$ de 40% ne semble pas pouvoir être atteinte pour les souches dont la CMI est de 32 mg/L même avec le régime de 2g/8h. Cette étude suggère donc qu'il serait possible d'utiliser la témocilline dans les infections urinaires dues à des souches d'*E. coli* présentant une CMI à 16 mg/L, avec un régime de posologie élevé (2g/8h) . Néanmoins, ceci reste à tester, et confirme également que la CMI de 32 mg/L paraît trop élevée pour traiter les infections urinaires aux posologies actuellement utilisées, malgré la forte élimination urinaire de l'antibiotique (30).

Ces études murines sont informatives : il sera peut-être possible d'élever le *breakpoint* systémique actuel de 8 mg/L à 16 mg/L, permettant l'utilisation de la témocilline dans de plus nombreux cas. Mais peut-être ces modèles ne sont-ils pas parfaitement transposables à l'Homme, c'est pourquoi Vallée et al. n'en tiennent pas compte dans ses recommandations de 2017 sur la place de la témocilline dans la prise en charge des infections urinaires (43).

3.3. Etudes cliniques

La plupart des études cliniques sont anciennes, datant des années 1980, et comportent de nombreux biais, liés à l'utilisation d'autres molécules en concomitance ou à des effectifs trop restreints (43).

Chez l'Homme, trois essais utilisant des simulations de Monte-Carlo ont été réalisés : deux chez des patients dans des unités de soins intensifs, et un chez 8 volontaires sains. Une simulation de type Monte-Carlo est un modèle mathématique stochastique, qui a pour objectif d'estimer la PTA (*Probability of Target Attainment* ou probabilité d'atteindre la cible) et donc de réussite d'un traitement, en faisant varier des paramètres comme le régime posologique. Pour la témocilline, les deux premiers essais en unités de soins intensifs ont montré qu'une posologie de 2g toutes les 12 h voire 2g toutes les 8 heures, était associée à une probabilité de plus de 95% d'atteindre le $fT > CMI$ de 40%, et donc de réussite clinique, pour une CMI de 8 mg/L, soit le *breakpoint* systémique actuel :

Le premier essai, conduit par De Jongh et al. sur 6 sujets ayant une pneumopathie nosocomiale recevant 2g toutes les 12 heures de témocilline pendant 8 jours estime qu'il y a 95% de chances d'avoir 40% du temps $fT > CMI$ jusqu'à une CMI de 8 mg/L. En administrant 2g/24h, l'objectif était atteint pour des souches avec une CMI jusqu'à 4 mg/L (posologie insuffisante) et en administrant 2g/8h, l'objectif était atteint pour des souches avec une CMI jusqu'à 16 mg/L (26).

Dans la seconde étude, prospective, randomisée, contrôlée, sur deux centres menée par Laterre et al. sur 13 patients issus d'unités de soins intensifs, avec une posologie de 2g/8h discontinue, il y avait 95% de chances d'avoir 50% du temps $fT > MIC$ jusqu'à une CMI de 8 mg/L (*cf* Figure 5 ci-dessous) (25). L'administration de 2g/8h offrait un meilleur modèle PK/PD qu'avec 2g/12h heures (posologie utilisée dans l'étude de De Jongh et al. (26)). En effet, pour un patient « moyen », avec une bactérie ayant une CMI de 16 mg/L, la $fT > MIC$ était environ deux fois plus élevée avec le régime de 2g/8h discontinu que celui de 2g/12heures discontinu de De Jongh

et al. (26). Toutefois, cette étude a été menée sur des patients d'unités de soins intensifs uniquement, dont les caractéristiques pharmacocinétiques (liaison aux protéines plasmatique, volume de distribution) étaient selon les auteurs très variables d'un patient et l'autre, probablement différentes de celles de la population générale et aussi de celles de l'étude précédente de De Jongh et al. (25). Ces variations pharmacocinétiques pouvant être observées au quotidien, chez des patients dont le volume de distribution est augmenté temporairement (patients de réanimation) ou bien chez des patients obèses, elles pourraient motiver la réalisation d'un monitoring des concentrations plasmatiques de témocilline. Cependant, dans l'étude de Laterre et al., la sensibilité à la témocilline a été déterminée par Vitek2 ou BD Phoenix, or une étude a depuis montré que l'automate BD Phoenix surévaluait la résistance à la témocilline (31). Les CMI de la témocilline déterminées avec la technique de référence de microdilution en milieu liquide, la distribution PK/PD serait peut-être différente.

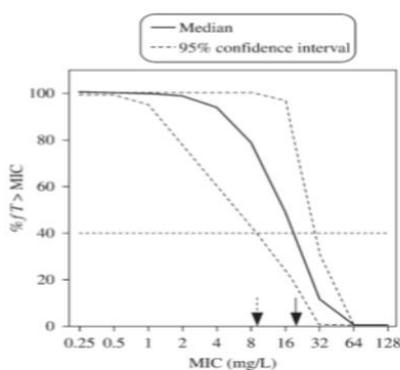


Figure 2. Probabilities of target attainment of temocillin (as obtained with the Monte Carlo simulation: solid line, median value; dotted lines, 95% confidence interval) for the currently registered treatment (2 g every 12 h), using the pharmacokinetic data of the six patients treated according to this dosage and schedule in this study (twice daily group). The abscissa shows the MIC range used for the simulations and the ordinate the fraction of time (as a percentage) during which free serum levels remain above the corresponding MIC. The horizontal dotted line indicates the 40% $fT > MIC$ limit achieving a bacteriostatic effect and survival for penicillins in animal models with Gram-negative bacteria.¹ The highest MIC at which this target will be obtained is shown by the vertical arrows (arrow with solid line, median; arrow with dotted line, 95% probability).

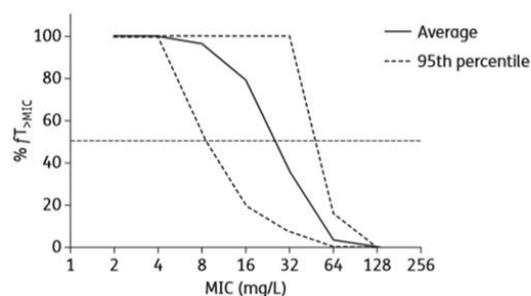


Figure 3. Probabilities of target attainment of temocillin (as obtained with the Monte Carlo simulation) for discontinuous administration of a 6 g daily dose divided into three administrations at 8 h intervals (three times daily). The abscissa shows the MIC range used for the simulations and the ordinate the fraction of time (as a percentage) during which free serum levels remain above the corresponding MIC. The horizontal broken line indicates the 50% $fT > MIC$ limit achieving a bacteriostatic effect and survival for penicillins in animal models with Gram-negative bacteria.²⁶

Figure 5 : PTA obtenues avec des simulations de Monte Carlo. A gauche : De Jongh et al. (26); A droite : Laterre et al. (25) Figures reproduites avec accord de l'auteur.

Un autre point intéressant est que le modèle d'injection IV continue de 6g/24h, après une dose de charge de 2g dans l'étude de Laterre et al. semble offrir plus de garanties pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qu'un modèle d'injections discontinues : ils obtiennent 93 % de guérison pour l'IV continue *versus* 79 % pour les injections discontinues, différence statistiquement non significative (24).

Après une dose de charge de 2g, l'injection de 4g/24 heures IV continue donne donc des concentrations plasmatiques libres à l'équilibre de 29 mg/L (26), tandis que 6g/24 heures donne des concentrations plasmatiques libres de 37 mg/L (25) (Figure 6). Le monitoring des concentrations plasmatiques pourrait permettre de mieux maîtriser le risque d'échec thérapeutique ou d'émergence de résistance lié à la variabilité interindividuelle. Avec comme limite l'impossibilité de doser avec justesse et fidélité uniquement la fraction libre plasmatique (85), dont le pourcentage est variable selon l'état nutritionnel des patients et la concentration de témocilline à un instant t.

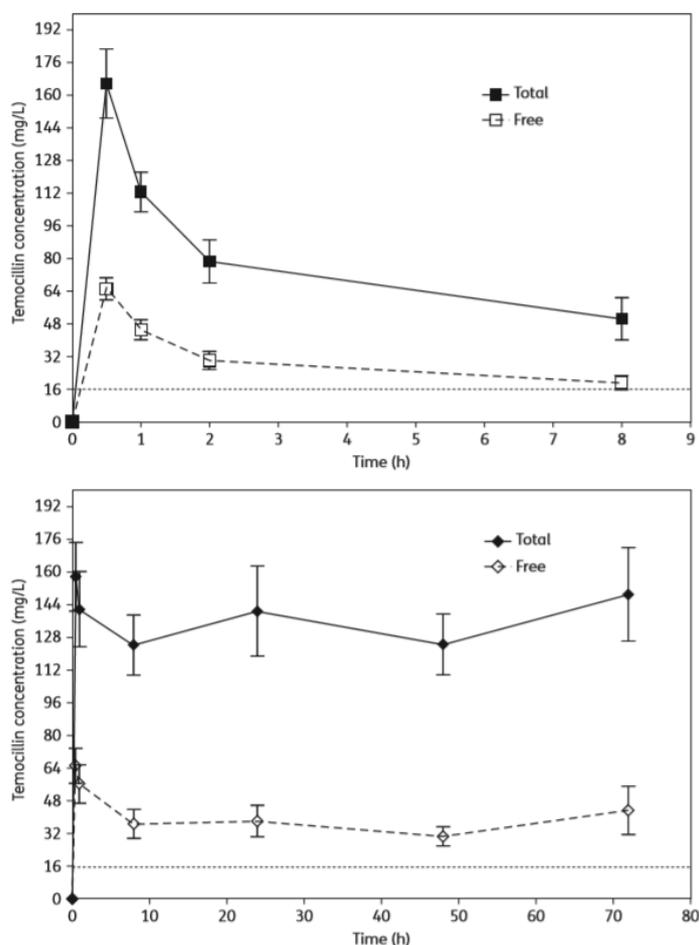


Figure 1. Total and free temocillin serum concentrations. Upper panel: patients (n=13) in the three times daily group (daily dose of 6 g divided into three administrations at 8 h intervals). Lower panel: patients (n=11) in the continuous infusion group (2 g loading dose followed by a 6 g/24 h continuous infusion). All values are means \pm SEM. The horizontal broken line is drawn at a serum concentration value of 16 mg/L (potential susceptibility breakpoint).

Figure 6 : Evolution des concentrations de témocilline sérique totale et libre après administration en fonction du temps. Figure reproduite à partir de Laterre et al. (25) avec accord de l'auteur.

Les données pharmacocinétiques ayant conduit à l'utilisation des posologies actuelles ont été recueillies principalement chez des patients adultes d'unités de soins intensifs. Avant

d'envisager de nouvelles modifications des régimes posologiques ou bien du *breakpoint* de classification de sensibilité des souches bactériennes, de nouvelles données cliniques sont nécessaires.

D'ailleurs, des résultats discordants avec les deux essais précédents ont été rapportés récemment : Matzneller et al. avec un essai sur 8 volontaires sains ont estimé que le $f_t > \text{CMI}$ était seulement de 18,4% pour une administration de 2g/12h par perfusion IV et une CMI de 8 mg/L, loin de l'objectif de 40% (82).

Plusieurs études cliniques sont en cours en Belgique et en France ; L'étude TEMOPEDI recueille des données pharmacocinétiques chez des enfants atteints d'infections urinaires, d'angiocholite en cas de cirrhose pédiatrique ou bien recevant la témocilline en antibioprofylaxie post-transplantation hépatique. Ceci permettra peut-être d'optimiser les posologies pour une population dont les données sont rares dans la littérature. TEMODELTA recueille des données pharmacocinétiques pour des patients adultes atteints d'infections urinaires, digestives ou pulmonaires mais cette fois-ci hors unités de soins intensifs. Enfin, l'étude TEMO-CARB étudie la non-infériorité de la témocilline *versus* carbapénèmes dans le traitement documenté des infections urinaires à EBLSE, chez des patients adultes hospitalisés.

4. Absorption

La témocilline n'est pas absorbée par voie orale, son administration se fait donc uniquement par voie parentérale (Tableau 10). Les concentrations maximales et résiduelles selon la voie d'injection mentionnées dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du produit) sont les suivantes :

Mode d'administration	Concentrations sériques moyennes (mg/L)			Pourcentage recueilli dans les urines en 24h
	Pic sérique	Après 6h	Après 12h	
Injection 1g IM	70 après 2h	40	18	78%
Injection 1g IV	172	25	12	72%
Injection 2g IV	269	47	16	79%

Tableau 10 : Concentrations de témocilline au pic et résiduelles mentionnées dans le RCP 2018 selon le mode d'administration.

Par ailleurs, De Jongh et al. en 2008 ont réalisé une étude de compatibilité de la témocilline avec d'autres molécules (26), et estiment que la témocilline ne devrait pas être administrée par la même voie que l'amoxicilline-acide clavulanique, la pipéracilline-tazobactam, la ceftazidime, le céfépime, l'imipénème, le méropénème, la vancomycine, la clarithromycine, la ciprofloxacine ou la clindamycine, pour des incompatibilités d'ordre physique ou chimique.

5. Distribution

Après administration d'un bolus de 2g IV, la concentration au pic plasmatique est d'environ 220 à 250 mg/L, et les concentrations de témocilline sont toujours mesurables après 12h (soit l'intervalle d'administration) à environ 15 mg/L. Le volume de distribution est plutôt faible, estimé à 0,2 L/kg (86) (87).

La forme active de la témocilline est la forme libre plasmatique. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est élevé, d'environ 70 à 95% (13) (82), concentration-dépendant et saturable (il y aurait un seul site de fixation par molécule d'albumine pour la témocilline (87)). Dans l'étude de Slocombe et al., l'ajout de 50% de sérum humain au milieu diminue de 2 à 4 fois l'activité de la témocilline *in vitro* (16). Dans l'étude de Soubirou et al., l'ajout d'albumine dans un milieu de culture augmentait de 4 fois la CMI de la témocilline, passant de 32 à 128 mg/L pour un inoculum bactérien de 10^5 UFC/mL (48).

Son impact sur l'efficacité *in vivo* semble cependant limité (4). Cette forte liaison aux protéines plasmatiques implique donc une fraction libre plasmatique plus élevée chez les patients dénutris, et notamment dans les services de réanimation chez qui la plupart des études cliniques sur la témocilline ont été conduites.

5.1. Diffusion urinaire et prostatique

La diffusion urinaire de la témocilline est excellente. Elle est éliminée dans les urines sous forme inchangée principalement par filtration glomérulaire. Douze heures après injection IM de 500 mg de témocilline, des concentrations de 500 mg/L sont retrouvées dans les urines (4).

La diffusion prostatique est modérée, mais similaire à celle des autres β -lactamines; on retrouve des concentrations moyennes de 27 à 38 mg/kg dans la prostate après injection IV de 2g de témocilline (88). La prostate est un organe dans lequel la diffusion des molécules antibiotiques

est parfois difficile, limitée à la fraction liposoluble non ionisée des antibiotiques. La phase aiguë du sepsis permet une meilleure diffusion antibiotique mais une fois celle-ci passée la pénétration est moins bonne (43). Vu la diffusion moyenne de la témocilline dans la prostate et l'absence de majoration du risque d'effets indésirables à des posologies plus élevées, la posologie de 6g/24h pourrait être préférée en cas d'utilisation dans les infections urinaires masculines (43).

5.2. Diffusion dans les compartiments digestifs

Sa diffusion dans la bile est très bonne, à condition que la vésicule et les canaux biliaires soient fonctionnels, et est corrélée aux concentrations sériques (89). Dans les liquides péritonéaux, elle est bonne également, rapide avec en moyenne 58 mg/L obtenus dans l'heure après administration d'un gramme IV, la distribution se prolongeant jusqu'à trois heures après administration (90).

Cette bonne diffusion péritonéale est d'ailleurs illustrée par l'étude *in vivo* sur souris d'Alexandre et al. qui constatent un effet bactéricide malgré l'injection d'un inoculum initial important chez la souris (10^7 UFC/mL) (49).

5.3. Diffusion dans l'arbre respiratoire

La diffusion de la témocilline dans le tissu pulmonaire est bonne. Dans l'essai de Cowan et al. sur 8 patients, l'administration parentérale de 2 g de témocilline a donné des concentrations tissulaires moyennes de 45 mg/kg une demi-heure après l'injection (91). En revanche, dans les expectorations, la concentration est plutôt faible, environ 2 à 3 mg/L (92).

5.4. Diffusion dans le liquide cérébro-spinal

La témocilline passe visiblement mal la barrière hémato-méningée et ne semble pas adaptée pour traiter les infections du système nerveux central. En effet, après administration de 2g IV, des concentrations moyennes de 10 mg/L sont retrouvées dans le liquide cébrospinal deux heures après injection (93).

5.5. Autres

Gould et al. trouvent une diffusion moyenne dans le muscle, le foie ou la peau : 3 heures après administration de 2g IV de témocilline, des concentrations respectives de 18, 34 et 9 mg/kg

sont retrouvées (94). Pourtant, Matzneller et al. sur 8 volontaires sains ont des aires sous la courbe des concentrations libres de témocilline plus élevées dans le muscle et le tissu sous-cutané que les concentrations plasmatiques libres, et un $f_t > \text{CMI}$ de 41,2% et 74,5% pour le muscle et le tissu sous cutané respectivement (CMI de 8 mg/L), après administration sous-cutanée. La distribution dans ces tissus n'est donc peut-être pas si mauvaise qu'annoncée précédemment (82).

Il n'y a pas encore de données disponibles de pénétration de la témocilline dans le compartiment osseux.

Ces données sont synthétisées dans la Figure 7.

292

K. Alexandre, B. Fantin

Table 4 Temocillin penetration in various tissues and compartments [7, 41, 42, 44, 46, 48, 59]

Tissue/compartiment	Dose	No. of patients	Method	Time to sample (h)	Mean concentration	Tissue/plasma concentration ratio
Lung	2 g IV	8	Microbiological	0.5	45 mg/kg	0.26
Prostate	2 g IV	20	Microbiological	1.8	38 mg/kg	0.35
Peritoneal fluid	1 g IV	26	Microbiological	1	58 mg/L	0.59
Peripheral lymph	1 g IV	5	Microbiological	2	30 mg/L	0.64
Urine	500 mg IM	10	Microbiological	12	490 mg/L	98
Cerebrospinal fluid	2 g IV	8	HPLC	2	10 mg/L	0.10
Muscle	2 g IV	6	Microbiological	4	18 mg/kg	0.15
Bile	1 g IV	16	Microbiological	1	120 mg/L	1.10

HPLC high-performance liquid chromatography, IV intravenously, IM intramuscularly

Figure 7 : Pénétration de la témocilline dans différents tissus De Alexandre et Fantin. (4), reproduite avec accord de l'auteur. Références : Slocombe et al. (16), Baert et al. (88), Spelsberg et al. (95), Wise et al. (90), Cowan et al. (91), Brückner et al. (93), Bergan et al. (96)

6. Métabolisme

La témocilline n'est pratiquement pas métabolisée. Il n'y a donc pas d'interaction médicamenteuse notable avec cet antibiotique. Il n'y a pas d'antagonisme avec les aminosides (et une rare synergie *in vitro* (97)), le métronidazole, les pénicillines et les céphalosporines. Il est néanmoins recommandé comme pour les autres pénicillines de ne pas l'associer à des antibiotiques bactériostatiques pour ne pas avoir d'effet antagoniste, selon le RCP.

7. Elimination

7.1. Demi-vie d'élimination

La témocilline possède une demi-vie d'élimination d'environ 4,5 à 5,4 heures selon l'administration de 1g IV ou IM, et son élimination est principalement rénale par filtration glomérulaire sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination élevée est certainement liée à sa forte liaison aux protéines plasmatiques ainsi qu'à la faible participation des mécanismes d'excrétion tubulaire dans son élimination rénale (5) (87). Elle présente une demi-vie d'élimination bien plus élevée que celle des autres pénicillines : en comparaison, la pénicilline G a une demi vie de 20 minutes et les uréidopénicillines (pipéracilline), l'amoxicilline ou même la ticarcilline dont elle est proche structurellement ont une demi-vie d'une heure (77).

Sa clairance d'élimination rénale est d'environ 50 mL/min et la clairance d'élimination extrarénale est négligeable (87). Cependant, chez les patients dont la fonction rénale est altérée il est probable que d'autres voies d'élimination prennent le relais, comme l'élimination biliaire : chez un patient normo-rénal, 85% de la témocilline est retrouvée sous forme inchangée dans les urines (77). En revanche, cette fraction tombe à 45-62% chez des patients insuffisants rénaux (98).

7.2. Paramètres pharmacocinétiques dans des populations particulières

L'insuffisance rénale retarde l'élimination de la témocilline, étant donné qu'elle est principalement urinaire. L'activité temps-dépendante de la témocilline et la non-modification des concentrations maximales après injection chez le patient insuffisant rénal doit faire préférer des modifications d'intervalle d'administration à des modifications de dose d'administration chez le patient insuffisant rénal (Figure 8). (4)

Table 5 Dose adjustments for subjects with renal impairment

CL _{CR} (mL/min)	Daily dose		
	2 g ^a	4 g ^a	6 g ^b
>50	1 g q12 h	2 g q12 h	2 g q8 h
31–50	1 g q12 h	2 g q24 h	1 g q8 h
10–30	1 g q24 h	2 g q24 h	1.5 g q24 h
<10	1 g q48 h	2 g q48 h	750 mg q24 h
Haemodialysis ^c	NA	2 g q48 h ^c	2 g q48 h ^c

NA not available, CL_{CR} creatinine clearance, *q x h* every *x* hours

^a Leroy et al. [49]

^b Laterre et al. [55]

^c Vandecasteele et al. [51]

Figure 8 : Adaptations posologiques à la fonction rénale recommandées chez le patient insuffisant rénal, de Alexandre et Fantin. (4), figure reproduite avec autorisation de l'auteur. Leroy et al. (99), Laterre et al. (25), Vandecasteele et al. (100)

8. Interactions

La seule interaction relevée dans le Thesaurus de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) est une utilisation déconseillée avec le méthotrexate dans l'hypothèse d'une augmentation de la toxicité hématologique par inhibition de la sécrétion tubulaire du méthotrexate (101). Cette interaction est commune à toutes les pénicillines mais il est possible qu'elle soit moindre avec la témocilline car l'excrétion tubulaire est plus faible qu'avec les autres pénicillines.

9. Contre-indications

La seule contre-indication à l'administration de témocilline est l'hypersensibilité à la molécule, ou un antécédent d'hypersensibilité à toute autre pénicilline ou β -lactamine.

Concernant la grossesse et l'allaitement, il existe peu de données sur la fœtoxicité de la témocilline. L'administration de témocilline doit donc autant que possible être évitée lors de la grossesse et de l'allaitement.

10. Effets indésirables et tolérance

Le RCP annonce sans fréquence quelques effets indésirables à considérer. Sont rapportés des affections du système immunitaire (réactions allergiques : urticaire, purpura, fièvre, éosinophilie, éruption maculo-papuleuse, œdème de Quincke, choc anaphylactique), vasculaires (phlébite ou thrombophlébite après administration IV), neurologiques (convulsions lors d'injection de fortes doses de pénicilline chez les patients insuffisants rénaux) mais aussi des douleurs au point d'injection (utilisation possible de lidocaïne à 1% comme solvant pour la diminuer).

Malgré cela, la tolérance à cet antibiotique semble bonne d'après les quelques études cliniques de la littérature. La fréquence des effets indésirables mentionnés dans le RCP n'est pas précisée, les résultats des essais prospectifs en cours le permettront peut-être.

Une étude prospective de tolérance a été menée dans un travail de thèse par le Dr Omnes à l'Université de PICARDIE Jules Verne. Elle inclue 26 patients traités par 15 jours de témocilline en moyenne 15,7 jours ; aucun effet indésirable possiblement lié au médicament n'a été rapporté. Un tiers des patients étaient hospitalisés en réanimation et avaient majoritairement des infections à point de départ respiratoire ou digestif et les deux tiers restant avaient pour la plupart des infections urinaires. Le taux de succès clinique était de 86,7% mais on notera que 5 patients sur 26 (19,2%) ont vu leur antibiothérapie modifiée suite à une sélection de germes résistants à la témocilline (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). (102)

Les antibiotiques induisent parfois des diarrhées, voir des colites à *Clostridium difficile*. Un des avantages souvent attribué à la témocilline est sa faible perturbation du microbiote intestinal étant inactif sur les bactéries à Gram positif et les bactéries anaérobies strictes, et donc une faible incidence des infections à *C. difficile*.

Les études anciennes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de diarrhée post-antibiotique en modèle animal (103), ni de perturbation de la flore anaérobie sur des volontaires sains (104).

Récemment, l'association amoxicilline+témocilline en traitement empirique de pneumopathies nosocomiales (hors ventilation mécanique) donnait moins de diarrhées et d'infections à *C. difficile* que la pipéracilline-tazobactam dans une étude rétrospective incluant 192 patients (Tableau 11) (105).

Molécule	Pipéracilline-tazobactam (4g/0,5g/8h)	Amoxicilline+Témocilline (3g/24h et 2g/12h)
Efficacité clinique	80%	82%
Diarrhées	34%	4%
Infections à <i>C. difficile</i>	7%	0%

Tableau 11 : *Efficacité clinique et effets indésirables digestifs du traitement par pipéracilline-tazobactam versus amoxicilline + témocilline en traitement empirique de pneumopathies nosocomiales dans l'étude retrospective de Habayeb et al. de 2015 (105).*

Dans une autre étude rétrospective récente, Balakrishnan et al. retrouvent 2/92 infections à *C. difficile* toxigènes suite à un traitement par témocilline d'au moins 3 jours, mais le premier avait également reçu trois doses d'amoxicilline-acide clavulanique avant la témocilline, et le second avait développé son infection 6 semaines après la témocilline, et juste après 8 jours de méropénème (50).

Au total, la témocilline semble induire vraiment peu de troubles intestinaux.

Partie IV : Recommandations d'utilisation actuelles

La témocilline est actuellement utilisée en France, mais aussi au Royaume-Uni, en Belgique, au Luxembourg et en Iran, pour traiter des infections parenchymateuses urinaires, pulmonaires, digestives et bactériémies.

En France, l'AMM a été obtenue en avril 2015 pour cette molécule (106). Avant l'obtention de son AMM en 2015 pour traiter certaines infections à entérobactéries, une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte avait été réclamée aux autorités de santé françaises. Une ATU est définie et délivrée par l'ANSM pour une « spécialité destinée à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares et pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié sur le marché, dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée » (107). Il existe deux types d'ATU, de cohorte ou nominative.

Une ATU de cohorte est délivrée « pour des patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations » par opposition à l'ATU nominative qui est « délivrée pour un seul patient ne pouvant participer à une étude de recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin

prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient », à condition que la sécurité d'utilisation soit suffisante (107). L'ATU de cohorte pour la témocilline avait alors été refusée dans les indications suivantes (Tableau 12) (108).

Indications revendiquées pour les bactéries sensibles à la témocilline pour une ATU de cohorte ayant reçu un avis défavorable par l'AFSAPPS* en 2006

Infections urinaires hautes (pyérites, pyélonéphrites, abcès péri-néphrétiques)

Infections urinaires basses compliquées (cystites récidivantes, infections urinaires masculines)

Infections graves du tractus respiratoire

Bactériémies

Péritonites

Abcès et infections post-chirurgicales et post traumatiques

Infections à *Burkholderia* complexe *cepacia* chez des patients souffrant de mucoviscidose

Tableau 12 : *Indications revendiquées pour les germes sensibles à la témocilline pour une ATU de cohorte ayant reçu un avis défavorable par l'AFSAPPS* (ex Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en 2006 (108)*

En revanche, la témocilline était disponible sur ATU nominative pour le traitement des infections pulmonaires à *B. cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose, car l'EMA (*European medicines agency*) considère la témocilline comme un médicament « orphelin » (destiné à traiter une maladie à faible prévalence pour laquelle il y a peu d'options thérapeutiques) dans cette indication depuis 2004 (109).

En 2015, La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé a jugé que la témocilline n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux molécules actuellement sur le marché, son intérêt étant principalement son utilisation comme alternative aux antibiotiques à plus large spectre (carbapénèmes) pour diminuer la pression de sélection antibiotique (106).

Ainsi, l'AMM a été validée pour les indications suivantes :

« Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes : des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies ».

Dès 2015, la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) recommandait l'utilisation de la témocilline après documentation microbiologique et évaluation de sa sensibilité dans les pyélonéphrites et les infections urinaires masculines à EBLSE (entérobactérie productrice de BLSE) en l'absence d'alternative (110).

Des recommandations HAS ont été émises en 2019 appuyées par la SPILF et la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) en élargissant ces recommandations aux entérobactéries résistantes aux C₃G en général (111). La seule indication du RCP que valident ces recommandations est le traitement des infections urinaires documentées, en alternative aux carbapénèmes. Pour les infections des autres sites (pneumonies, infections digestives), ou même en pédiatrie, peu de données cliniques sont disponibles et la mise en place d'un traitement par témocilline nécessite un avis spécialisé.

Pour le traitement des infections à entérobactéries, les carbapénèmes sont principalement prescrits après documentation microbiologique en cas de résistance avérée aux C₃G, ou bien en traitement probabiliste selon les signes cliniques de gravité (choc septique ou dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital), le contexte communautaire ou nosocomial de l'infection, et les antécédents du patient. Les facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C₃G listés dans les recommandations HAS 2019 sont rapportés dans le tableau 13.

Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C₃G

Traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G ou fluoroquinolone
dans les 3 mois précédents

Infection nosocomiale ou liée aux soins¹

Antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C₃G dans
les 3 mois

Voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques à risque (Asie
du Sud-Est et Inde, Afrique du Nord, Moyen Orient, Bassin méditerranéen)

Tableau 13 : *Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C₃G selon les recommandations « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » (111) HAS 2019*

¹ Une infection est dite nosocomiale si elle survient au cours ou au décours d'une hospitalisation ou d'un soin ambulatoire et si elle n'est ni présente ni en incubation à l'entrée (un délai de 48 heures est généralement admis pour la distinguer d'une infection communautaire). Une infection liée aux soins est définie comme une infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

La témocilline n'est pas recommandée en traitement probabiliste des infections urinaires. Sans signe de gravité (choc septique ou geste de drainage hors sondage vésical simple), les C₃G et les fluoroquinolones sont recommandées en première intention. En cas de signes de gravité et d'antécédent de colonisation à EBLSE, la pipéracilline-tazobactam ou les carbapénèmes sont recommandés, en association à un aminoside (cf. Annexe 3 et Annexe 4) (111).

Sa place dans la prise en charge des infections urinaires se limite donc aux infections urinaires documentées avec des entérobactéries sensibles (pyélonéphrites et infections urinaires masculines), dans un cadre hospitalier, et à l'exception des cystites (Tableau 14). Des posologies de 4 à 6 g par jour sont souhaitables pour les infections sans signe de gravité. Vallée et al. plaident pour l'administration de 6g/jour en perfusion IV continue pour les infections urinaires masculines vu la diffusion prostatique assez moyenne et la bonne tolérance à des posologies plus élevées (43). Pour les infections urinaires avec signes de gravité, 6g par jour en perfusion IV continue après administration d'une dose de charge de 2g sont recommandés (111).

	EBLSE	Céphalosporinase
1 ^{er} choix	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 ^{ème} choix	Ciprofloxacin, lévofloxacin ou ofloxacin <i>per os</i>	Ciprofloxacin, lévofloxacin ou ofloxacin <i>per os</i>
3 ^{ème} <u>choix</u>	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou <u>témocilline</u>	Céfépime ou <u>témocilline</u>
4 ^{ème} choix	Amoxicilline-acide clavulanique (pour une pyélonéphrite aiguë simple à <i>E. coli</i>) ou pipéracilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine si pyélonéphrite aiguë simple pour une durée de 5 jours
5 ^{ème} choix	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine si pyélonéphrite aiguë simple pour une durée de 5 jours	Carbapénème (imipénème, méropénème, ertapénème)
6 ^{ème} choix	Carbapénème (imipénème, méropénème, ertapénème)	

Tableau 14 : Place de la témocilline dans l'antibiothérapie documentée des pyélonéphrites et infections urinaires masculines d'évolution favorable à entérobactéries résistantes aux C₃G, d'après les recommandations de la HAS, SPILF et SRLF 2019 (111).

Un dernier point important est le coût non négligeable de ce médicament : selon Vallée et Dinh en 2019, une journée de traitement par témocilline revient approximativement à 120€ pour une posologie de 4g/24h (112).

Conclusion

Dans un contexte d'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques, la préservation des classes d'antibiotiques à large spectre est une priorité. La témocilline constitue donc une alternative intéressante pour préserver les carbapénèmes. Son excellente tolérance, son faible impact sur le microbiote et sa bonne diffusion urinaire, digestive et pulmonaire en font un

antibiotique de choix en milieu hospitalier. Actuellement utilisée dans la prise en charge des infections urinaires documentées à entérobactéries résistantes aux C₃G, elle pourrait aussi être utile dans la prise en charge des infections à bactéries productrices de carbapénémases, dans l'attente de données et de recommandations en ce sens. Mais de nombreuses souches résistantes aux carbapénèmes le sont aussi à la témocilline (18). Son utilisation est limitée aux infections documentées car les taux élevés de résistance dans certaines séries (45) ne permettent pas son utilisation en traitement probabiliste.

L'élargissement prévisible du champ d'action de cet antibiotique pourrait passer par une élévation du *breakpoint* de sensibilité systémique de l'EUCAST et la BSAC de 8 à 16 mg/L, par une augmentation des posologies vu sa bonne tolérance (13), ou par l'ajout de nouvelles indications dans l'AMM comme son utilisation dans les infections digestives, à condition d'avoir de nouvelles études cliniques fiables, prospectives et randomisées. Un consensus sur les *cut-off* de sensibilité et les posologies est également attendu.

La sensibilité des entérobactéries à la témocilline est imparfaite bien qu'elle soit moins hydrolysée que d'autres β -lactamines par les β -lactamases (113). Les CMI vis-à-vis des entérobactéries sont assez élevées (CMI₅₀ de 2 à 8 mg/L) (16) et c'est sa longue demi-vie qui permet de maintenir des taux sériques suffisamment importants pour qu'elle soit utilisable en pratique (111). D'autres mécanismes que l'hydrolyse par les β -lactamases sont peut-être impliqués dans la résistance à la témocilline (13), et pourraient être contournés par l'association synergique avec d'autres molécules antibiotiques. En effet, la CMI sur des souches BLSE ou KPC diminue de 8 à 16 fois lorsque la témocilline était associée à SPR741, une nouvelle polymyxine (altérateur de la membrane bactérienne), faisant passer de 65,2% à 97,8% le nombre de souches d'entérobactéries sensibles dans l'étude de Mendes et al. en 2020 (114). L'activité de cette association *in vivo* reste à évaluer.

Un autre avantage de la témocilline, sa stabilité en solution qui permet son utilisation lors d'hospitalisations à domicile (115) (116), et donc de diminuer la durée et les coûts d'hospitalisation. Des dispositifs ont déjà été expérimentés dans ce cadre (117). En attendant, l'optimisation du traitement par témocilline dépendra de l'utilisation de posologies suffisamment élevées, de l'administration par voie IV continue après administration d'une dose de charge dans les situations cliniques sévères, et d'un monitoring du schéma posologique en fonction des concentrations plasmatiques et de la CMI bactérienne (111).

Bibliographie

1. Balakrishnan I, Koumaki V, Tsakris A. Temocillin: is this the right momentum for its global use? *Future Microbiology*. 15 janv 2019;14(2):Editorial.
2. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 mai 2006;57(5):1012-4.
3. Woodford N, Pike R, Meunier D, Loy R, Hill R, Hopkins KL. 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 Woodford. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 févr 2014;69(2):564-7.
4. Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Temocillin. *Clin Pharmacokinet*. 1 mars 2018;57(3):287-96.
5. Guest EA, Horton R, Mellows G, Slocombe B, Swaisland AJ, Tasker TCG. Human pharmacokinetics of temocillin (BRL 17421) side chain epimers. *J Antimicrob Chemother*. 1985;15(3):327-36.
6. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):780-90.
7. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 8 janv 2016;6(8):a025247.
8. Georgopapadakou NH, Liu FY. Penicillin-binding proteins in bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 juill 1980;18(1):148-57.
9. Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. oct 1965;54(4):1133-41.
10. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence CA, Collins JJ. A Common Mechanism of Cellular Death Induced by Bactericidal Antibiotics. *Cell*. 7 sept 2007;130(5):797-810.
11. Yourassowsky E, van der Linden MP, Lismont MJ, Croaert F. Growth curve patterns and bacterial morphology of *Escherichia coli* subjected to different temocillin (BRL17421) concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 1982;10(4):289-93.
12. Labia R, Baron P, Masson JM, Hill G, Cole M. Affinity of temocillin for *Escherichia coli* K-12 penicillin-binding proteins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 sept 1984;26(3):335-8.
13. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 19 nov 2008;63(2):243-5.
14. Matagne A, Lamotte-Brasseur J, Dive G, Knox JR, Frère JM. Interactions between active-site-serine β -lactamases and compounds bearing a methoxy side chain on the α -face of the β -lactam ring: kinetic and molecular modelling studies. *Biochem J*. 1 août 1993;293(3):607-11.
15. Stapleton P, Shannon K, Phillips I. The ability of betalactam antibiotics to select mutants with derepressed betalactamase synthesis from *Citrobacter freundii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1995;95(36):483-96.
16. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, Clayton JP, Cole M, Comber KR, et al. BRL 17421, a Novel Beta-Lactam Antibiotic, Highly Resistant to β -Lactamases, Giving High and Prolonged Serum Levels in Humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1981;20(1):38-46.

17. Jules K, Neu HC. Antibacterial Activity and beta-Lactamase Stability of Temocillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1982;22:453-60.
18. Tsakris A, Koumaki V, Politi L, Balakrishnan I. Activity of temocillin against KPC-producing Enterobacteriaceae clinical isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. janv 2020;55(1):105843.
19. Delbrück H, Bogaerts P, Kupper MB, Castro RR de, Bennink S, Glupczynski Y, et al. Kinetic and Crystallographic Studies of Extended-Spectrum GES-11, GES-12, and GES-14 β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 nov 2012;56(11):5618-25.
20. Fuchs PC, Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. Temocillin: in vitro activity against 734 selected clinical isolates, including beta-lactamase-producing strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janv 1984;2(1):55-63.
21. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 13 nov 2006;59(2):165-74.
22. Vessillier S, Docquier J-D, Rival S, Frere J-M, Galleni M, Amicosante G, et al. Overproduction and Biochemical Characterization of the *Chryseobacterium meningosepticum* BlaB beta- β -Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 juin 2002;46(6):1921-7.
23. Docquier J-D, Riccio ML, Mugnaioli C, Luzzaro F, Endimiani A, Toniolo A, et al. IMP-12, a New Plasmid-Encoded Metallo-beta-Lactamase from a *Pseudomonas putida* Clinical Isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47:7.
24. Laterre P-F, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 mars 2015;70(3):891-8.
25. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. févr 2008;61(2):382-8.
26. Fuchs PC, Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. Interpretive criteria for temocillin disk diffusion susceptibility testing. *Eur J, Clin Microbiol*. févr 1985;4(1):30-3.
27. Andrews JM, Jevons G, Walker R, Ashby J, Fraise AP. Temocillin susceptibility by BSAC methodology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 juill 2007;60(1):185-7.
28. Vanstone GL, Dilley R, Schwenk S, Williams A, Balakrishnan I. Temocillin disc diffusion susceptibility testing by EUCAST methodology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 nov 2013;68(11):2688-9.
29. Rodriguez-Villalobos H, Cardentey-Reyes A, Thiroux C, Nonhoff C, Struelens MJ. Comparison of four commercial methods for determining temocillin susceptibility of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2009;63(4):832-4.
30. Alexandre K, Réveillon-Istin M, Fabre R, Delbos V, Etienne M, Pestel-Caron M, et al. Temocillin against Enterobacteriaceae isolates from community-acquired urinary tract infections: low rate of resistance and good accuracy of routine susceptibility testing methods. *J Antimicrob Chemother*. 01 2018;73(7):1848-53.
31. Patel TA, Dilley R, Williams A, Vanstone GL, Balakrishnan I. Comparison of the Phoenix automated system, the Etest method and broth microdilution in determining temocillin susceptibility of Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 juill 2013;68(7):1685-6.
32. Maurissen W, Sutter GD, Beenhouwer HD, Frans J, Abeele A-MV den, Cartuyvels R, et al. Establishing quality control ranges for temocillin following CLSI-M23-A3 guideline. *Acta Clinica Belgica*. 1 févr 2015;70(1):11-5.

33. Duployez C, Loïez C, Cattoen C, Wallet F, Vachée A. In vitro activity of temocillin against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urinary tract infections in France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 2019;49(1):47-53.
34. Verbist L. In vitro activity of temocillin (BRL 17421), a novel beta-lactamase-stable penicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 juill 1982;22(1):157-61.
35. Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clinical Microbiology and Infection*. oct 2015;21(10):899-905.
36. Glupczynski Y, Huang T-D, Berhin C, Claeys G, Delmée M, Ide L, 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*. 1 nov 2007;26(11):777-83.
37. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, Mendonça R de, Nonhoff C, Struelens MJ. In vitro activity of temocillin against extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2006;57(4):771-4.
38. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 2013;43(2):62-6.
39. Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *APMIS*. 2011;119(12):853-63.
40. Tärnberg M, Östholm-Balkhed Å, Monstein H-J, Hällgren A, Hanberger H, Nilsson LE. In vitro activity of beta-lactam antibiotics against CTX-M-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 août 2011;30(8):981-7.
41. Kim B, Kim J, Seo M-R, Wie S-H, Cho YK, Lim S-K, et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection*. juin 2013;41(3):603-12.
42. Kresken M, Körber-Irrgang B, Pfeifer Y, Werner G. Activity of temocillin against CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents*. janv 2018;51(1):159-60.
43. Vallée M, Bruyère F, Roblot F, Bureau L. Place de la témocilline dans le traitement des infections urinaires. *Progrès en Urologie*. oct 2017;27(12):609-17.
44. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of Temocillin against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 juin 2009;53(6):2700-1.
45. Kuch A, Zieniuk B, Żabicka D, Van de Velde S, Literacka E, Skoczyńska A, et al. Activity of temocillin against ESBL-, AmpC-, and/or KPC-producing Enterobacterales isolated in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 24 févr 2020;
46. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 mai 2011;37(5):415-9.
47. Mutters NT, 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*. 1 déc 2015;34(12):2429-37.

48. Soubirou JF, Rossi B, Couffignal C, Ruppé E, Chau F, Massias L, et al. Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* mai 2015;70(5):1466-72.
49. Alexandre K, Chau F, Guérin F, Massias L, Lefort A, Cattoir V, et al. Activity of temocillin in a lethal murine model of infection of intra-abdominal origin due to KPC-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2016;71(7):1899-904.
50. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* nov 2011;66(11):2628-31.
51. Gupta ND, Smith RE, Balakrishnan I. Clinical efficacy of temocillin. *J Antimicrob Chemother.* août 2009;64(2):431-3.
52. Drevinek P, Mahenthiralingam E. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clinical Microbiology and Infection.* juill 2010;16(7):821-30.
53. Van Dalem A, Herpol M, Echahidi F, Peeters C, Wybo I, De Wachter E, et al. *In Vitro* Susceptibility of *Burkholderia cepacia* Complex Isolated from Cystic Fibrosis Patients to Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 18 juin 2018;62(9):e00590-18, /aac/62/9/e00590-18.atom.
54. Bonacorsi S, Fitoussi F, Lhopital S, Bingen E. Comparative In Vitro Activities of Meropenem, Imipenem, Temocillin, Piperacillin, and Ceftazidime in Combination with Tobramycin, Rifampin, or Ciprofloxacin against *Burkholderia cepacia* Isolates from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 févr 1999;43(2):213-7.
55. Van Acker H, Van Snick E, Nelis HJ, Coenye T. In vitro activity of temocillin against planktonic and sessile *Burkholderia cepacia* complex bacteria. *Journal of Cystic Fibrosis.* 1 déc 2010;9(6):450-4.
56. Zeiser ET, Becka SA, Barnes MD, Taracila MA, LiPuma JJ, Papp-Wallace KM. Resurrecting Old β -Lactams: Potent Inhibitory Activity of Temocillin against Multidrug-Resistant *Burkholderia* Species Isolates from the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 avr 2019;63(4):e02315-18.
57. Papp-Wallace KM, Becka SA, Zeiser ET, Ohuchi N, Mojica MF, Gatta JA, et al. Overcoming an Extremely Drug Resistant (XDR) Pathogen: Avibactam Restores Susceptibility to Ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex Isolates from Cystic Fibrosis Patients. *ACS Infect Dis.* 14 juill 2017;3(7):502-11.
58. Lekkas A, Gyi KM, Hodson ME. Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* mai 2006;5(2):121-4.
59. Kent L, Bradley JM, France M, Döring G, Carryn S, Bradbury I, et al. Temocillin in cystic fibrosis: A retrospective pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis.* 1 nov 2008;7(6):551-4.
60. Taylor RF, Gaya H, Hodson ME. Temocillin and cystic fibrosis: outcome of intravenous administration in patients infected with *Pseudomonas cepacia*. *J Antimicrob Chemother.* mars 1992;29(3):341-4.
61. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 (4).
62. Rodriguez M, Nelson M, Kelly JE, Elward A, Morley SC. Successful Use of Temocillin as Salvage Therapy for Cervical Osteomyelitis Secondary to Multidrug-Resistant *Burkholderia cepacia*. *J Pediatric Infect Dis Soc.* mars 2014;3(1):77-80.

63. Piot P, Van Dyck E. In vitro activity of BRL 17421 against *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Branhamella catarrhalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 janv 1982;21(1):166-7.
64. Jephcott AE, Egglestone SI. In Vitro Activity of Temocillin Against *Neisseria Gonorrhoeae* Including Penicillinase-Producing Strains. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):18-23.
65. Coovadia YM, Ramsaroop U. In vitro antimicrobial susceptibilities of penicillinase-producing and non-penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Durban, South Africa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 nov 1984;26(5):770-2.
66. Waghorn DJ, Azadian BS, Talboys C. In vitro activity of selected antimicrobial agents against penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) and non-PPNG strains. *Genitourin Med*. déc 1986;62(6):373-6.
67. Wise R, Andrews JM, Piddock LJV. The in-vitro activity of Ro 17-2301, a new monobactam, compared with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 1985;15(2):193-200.
68. Lewis D. Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality. *Current Opinion in Infectious Diseases*. févr 2014;27(1):62-7.
69. Ghathian K, Calum H, Gyssens IC, Frimodt-Møller N. Temocillin *in vitro* activity against recent clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* compared with penicillin, ceftriaxone and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother*. avr 2016;71(4):1122-3.
70. Reimer G, Milbradt R, Hulla FW, Kammacher D. Single dose therapy with temocillin in acute gonorrhoea. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:210-2.
71. Brown RM, Wise R, Andrews JM. Temocillin, in-vitro activity and the pharmacokinetics and tissue penetration in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 1982;10(4):295-302.
72. Lamut A, Mašič LP, Kikelj D, Tomašič T. Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. *Medicinal Research Reviews*. 2019;39(6):2460-504.
73. Buyck JM, Guenard S, Plesiat P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Role of MexAB-OprM in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to temocillin and impact on the susceptibility of strains isolated from patients suffering from cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 mars 2012;67(3):771-5.
74. Chalhoub H, Pletzer D, Weingart H, Braun Y, Tunney MM, Elborn JS, et al. Mechanisms of intrinsic resistance and acquired susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients to temocillin, a revived antibiotic. *Scientific Reports*. 16 janv 2017;7(1):1-14.
75. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 19 nov 2016;388(10059):2519-31.
76. Chanal M, Sirot J, Cluzel M, Joly B, Glanddier Y. [In vitro study of the bacteriostatic and bactericidal activity of temocillin (BRL 17421)]. *Pathol Biol*. juin 1983;31(6):467-70.
77. Bolivar R, Weaver SS, Bodey GP. Comparative in vitro study of temocillin (BRL 17421), a new penicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 1982;21(4):641-5.
78. Landuyt HWV. In Vitro Activity of Temocillin (BRL 17421), a Novel β -Lactam Antibiotic. *Antimicrob Agents Chem*. 1982;22(4):535-540.
79. Gaya H, Hutchinson GR, Chadwick MV. In Vitro Activity of Temocillin against Gram-Negative Clinical Isolates. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):15-7.
80. Bauernfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:9-14.

81. Wu N, Chen BY, Tian SF, Chu YZ. The inoculum effect of antibiotics against CTX-M-extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. déc 2014;13(1):45.
82. Matzneller P, Ngougni Pokem P, Capron A, Lackner E, Wulkersdorfer B, Nussbaumer-Pröll A, et al. Single-dose pharmacokinetics of temocillin in plasma and soft tissues of healthy volunteers after intravenous and subcutaneous administration: a randomized crossover microdialysis trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 20 mai 2020;dkaa176.
83. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1 sept 2003;17(3):479-501.
84. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-Effect Relationship of Ceftazidime Explains Why the Time above the MIC Is 40 Percent for a Static Effect In Vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 sept 2007;51(9):3449-51.
85. Petitjean G, Aman-Pommier F, Coudoré F, Helali NE, Monnier AL. A rapid, automatic and accurate assay for quantifying temocillin in human serum and CSF using turbulent flow liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. Clinical application. *Biomedical Chromatography*. 2020;34(2):e4759.
86. Hampel B, Feike M, Koeppe P, Lode H. Pharmacokinetics of Temocillin in Volunteers. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):99-102.
87. Overbosch D, van Gulpen C, Mattie H. Renal Clearance of Temocillin in Volunteers. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):128-34.
88. Baert L, Aswarie H, Verbist L, Horton R. Penetration of temocillin into prostatic tissue after intravenous dosing. *Acta Clin Belg*. 1989;44(5):358-9.
89. Poston GJ, Greengrass A, Moryson CJ. Biliary Concentrations of Temocillin. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):140-5.
90. Wise R, Donovan IA, Drumm J, Dyas A, Cross C. The intraperitoneal penetration of temocillin. *J Antimicrob Chemother*. juill 1983;12(1):93-6.
91. Cowan W, Baird A, Sleigh JD, Gray JM, Leiper JM, Lawson DH. Lung tissue penetration of temocillin. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:151-3.
92. Legge JS, Reid TM, Palmer JB. Clinical efficacy, tolerance and pharmacokinetics of temocillin in patients with respiratory tract infections. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:118-21.
93. Brückner O, Trautmann M, Borner K. A study of the penetration of temocillin in the cerebrospinal fluid. *Drugs*. 1985;29 Suppl 5:162-6.
94. Gould JG, Meikle G, Cooper DL, Horton R. Temocillin Concentrations in Human Tissues. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):167-70.
95. Spelsberg F, Bauernfeind A, Wiest W, Hanser P. Biliary Concentrations of Temocillin. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):122-7.
96. Bergan T, Olszewski WL, Engeset A. Temocillin Penetration of Peripheral Lymph. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):114-7.
97. Just H-M, Becker Ch, Gieringer J, Wenz A, Bassler M, Daschner F. In Vitro Combination-Effect of Temocillin with Ticarcillin and Aminoglycosides on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Drugs*. 1 juin 1985;29(5):74-7.

98. Boelaert J, Daneels R, Schurgers M, Lambert AM, Van Landuyt HW, Mellows G, et al. The pharmacokinetics of temocillin in patients with normal and impaired renal function. *J Antimicrob Chemother.* avr 1983;11(4):349-56.
99. Leroy A, Humbert G, Fillastre J-P, Borsa F, Godin M. Pharmacokinetics of temocillin (BRL 17421) in subjects with normal and impaired renal function. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(1):47-58.
100. Vandecasteele SJ, Miranda Bastos AC, Capron A, Spinewine A, Tulkens PM, Van Bambeke F. 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.* déc 2015;46(6):660-5.
101. *Thesaurus des interactions médicamenteuses.* 2019;249.
102. Omnes C. *La Temocilline : caractéristiques, position dans l'arsenal thérapeutique et étude prospective de tolérance [Thèse].* Université de Picardie Jules Verne; 2018.
103. Boon RJ, Beale AS. Studies with temocillin in a hamster model of antibiotic-associated colitis. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1985;27(6):980-1.
104. Mittermayer HW. Influence of Temocillin on Human Bowel Flora. *Drugs.* 1 juin 1985;29(5):43-8.
105. Habayeb H, Sajin B, Patel K, Grundy C, Al-Dujaili A, Van de Velde S. Amoxicillin plus temocillin as an alternative empiric therapy for the treatment of severe hospital-acquired pneumonia: results from a retrospective audit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* août 2015;34(8):1693-9.
106. HAS. Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé. Consulté à l'adresse https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14132_NEGABAN_PIC_INS_Avis2_CT14132.pdf. 2015 avr.
107. ANSM. Autorisations temporaires d'utilisation. Consulté à l'adresse [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1). 2020.
108. ANSM. Liste des ATU de cohorte ayant reçu un avis défavorable depuis janvier 2001. Consulté à l'adresse https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=temocilline&ok=Valider. 2008.
109. ANSM. Liste des ATU nominatives octroyées entre le 01/01/2009 et le 31/03/2009. Consulté à l'adresse https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=temocilline&ok=Valider. 2009.
110. SPILF. Infections urinaires communautaires de l'adulte. Actualisation: place du triméthoprime et de la témocilline. Consulté à l'adresse <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-trimethoprime-temocilline-2015.pdf>.
111. HAS. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. 2019;25.
112. Vallée M, Dinh A. Comment je prescris de la témocilline? *Progrès en Urologie - FMC.* mars 2019;29(1):F27-9.
113. Alexandre K, Réveillon-Istin M, Fabre R, Delbos V, Etienne M, Pestel-Caron M, et al. Temocillin against Enterobacteriaceae isolates from community-acquired urinary tract infections: low rate of resistance and good accuracy of routine susceptibility testing methods. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 juill 2018;73(7):1848-53.
114. Mendes RE, Rhomberg PR, Lister T, Cotroneo N, Rubio A, Flamm RK. Evaluation of Antimicrobial Effects of a New Polymyxin Molecule (SPR741) When Tested in Combination with a Series of β -Lactam Agents Against a Challenge Set of Gram-Negative Pathogens. *Microb Drug Resist.* avr 2020;26(4):319-28.
115. Quintens C, Steffens E, Jacobs K, Schuermans A, Van Eldere J, Lagrou K, et al. Efficacy and safety of a Belgian tertiary care outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) program. *Infection.* 1 juin 2020;48(3):357-66.

116. Carryn S, Couwenbergh N, Tulkens PM. Long-term stability of temocillin in elastomeric pumps for outpatient antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2010;65(9):2045-6.
117. Habayeb H, Grundy C, Rangaiah J, Van de Velde S. Continuous beta-lactam intravenous antibiotic infusions for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1 sept 2018;52(3):436-7.
118. Rodriguez-Villalobos H, Bogaerts P, Berhin C, Bauraing C, Deplano A, Montesinos I, 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.* janv 2011;66(1):37-47.
119. Seo M-R, Kim S-J, Kim Y, Kim J, Choi TY, Kang JO, et al. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci.* août 2014;29(8):1178-81.
120. Zykov IN, Sundsfjord A, Småbrekke L, Samuelsen Ø. The antimicrobial activity of mecillinam, nitrofurantoin, temocillin and fosfomycin and comparative analysis of resistance patterns in a nationwide collection of ESBL-producing *Escherichia coli* in Norway 2010–2011. *Infectious Diseases.* 1 févr 2016;48(2):99-107.
121. Chen YT, Murad KA, Ng LS, Seah JT, Park J-J, Tan TY. In Vitro Efficacy of Six Alternative Antibiotics against Multidrug Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Urinary Tract Infections. *Ann Acad Med Singapore* 2016;45:245-50
122. Ip M, Lai CK, Fung KSC, Wong K-T, Zhu C, Van de Velde S, et al. Activity of temocillin and 15 other agents, including fosfomycin and colistin, against Enterobacteriaceae in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 déc 2017;36(12):2491-4.
123. Mischnik A, Baumert P, Hamprecht A, Rohde A, Peter S, Feihl S, et al. Susceptibility to penicillin derivatives among third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae recovered on hospital admission. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* janv 2017;87(1):71-3.

Annexes

Etude	Pays d'étude	Nombre de souches	Bactéries	Site d'infection	Taux de sensibilité			Commentaires
					≤8mg/L	≤16 mg/L	≤32 mg/L	
Rodriguez-Villalobos 2006, rétrospective	Belgique	162	E.Coli BLSE	Ecouvillon ano-rectaux et urines à 75%		92%		
Livmore 2006, multicentrique	Angleterre	846	Entérobactéries BLSE, AmpC, <i>Klebsiella oxytoca</i> hyperproductrice K1	Divers (16 sites différents)	64%	88%	>99%	
Glupczynski 2007, Prospective multicentrique	Belgique	652 (nosocomiales)	Entérobactéries (12% de BLSE et 12% d'AmpC)	Divers (principalement respiratoire)	NR	91,90%	NR	Pour les souches résistantes aux C3G, seulement 38% de sensibilité à la témocilline ≤8mg/L et 79% ≤16 mg/L
Rodriguez-Villalobos 2011, Multicentrique	Belgique	401	Entérobactéries BLSE	NR (Non renseigné)	NR	94,30%	NR	
Titelman 2011	Suède	169	E.Coli + <i>Klebsiella pneumoniae</i> (100% de BLSE dont une majorité de CTXM-15)	Urinaire 77%, Respiratoire, sang	76%	NR	NR	30% de résistance chez E.Coli pour les CTX-M15
Tarnberg 2011	Suède	198	E.Coli (100% de BLSE dont 95% de CTX-M)	Urinaire 63%; Autres : plaies, écouvillons anorectaux, hémocultures	83,30%	NR	100%	Moins bonne sensibilité pour les CTX-M du groupe 1 (21,2% de résistance chez E.Coli)
Kim 2013	Corée du Sud	24	E.Coli (100% de BLSE CTX-M14 et CTX-M15)	Urinaire	87,50%	NR	NR	Moins bonne sensibilité de CTXM-15 vs CTX-M14 (72,7% vs 100%)
Fournier 2013	France	100	E.Coli BLSE	NR	61%	NR	99,00%	
Seo 2014, Multicentrique	Corée du Sud	346	E.Coli communautaires (6,9% de BLSE)	Urinaire	89,30%	96,80%	98,30%	

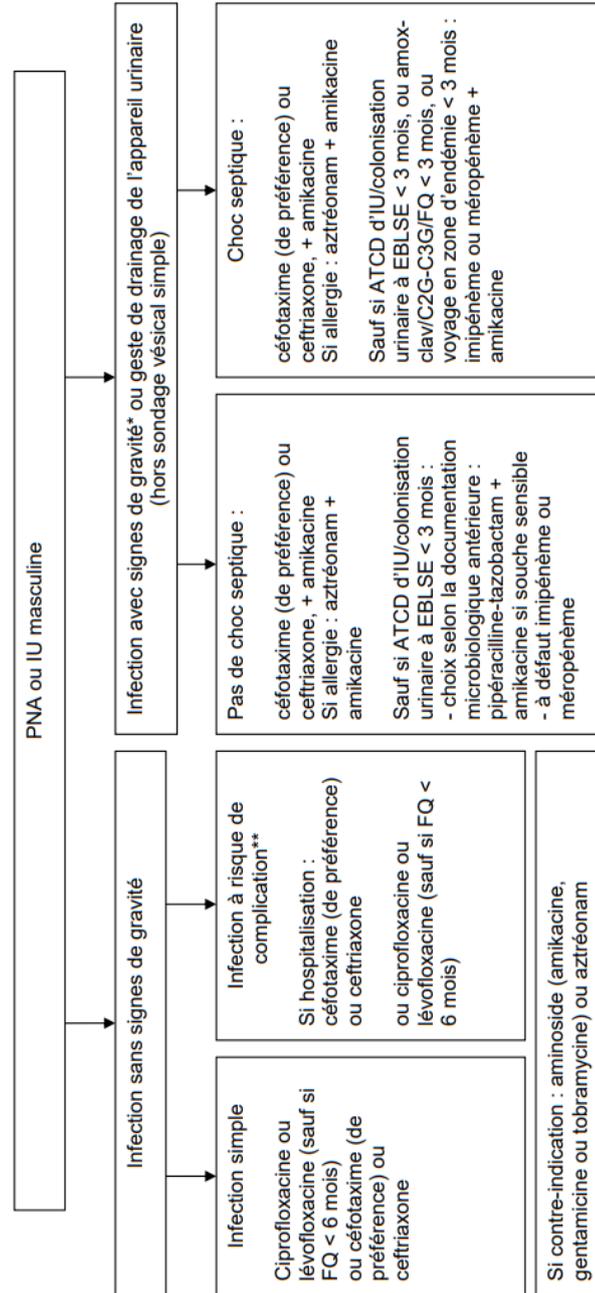
Annexe 1 : Synthèse des études récentes de sensibilité in vitro à la témocilline des entérobactéries résistantes aux C₃G – Partie 1 (37) (2) (36) (118) (39) (40) (41) (38) (119)

Etude	Pays d'étude	Nombre de souches	Bactéries	Site d'infection	Taux de sensibilité			Commentaires
					≤8mg/L	≤16 mg/L	≤ 32 mg/L	
Zlykov 2016	Norvège	105	E.Coli (100% de BLSE)	Divers	NR	NR	100%	
Chen 2016	Singapour	155	E.Coli et <i>K.pneumoniae</i> (30% BLSE, 38% AmpC)	NR	NR	NR	95%	
Ip 2017	Hong-Kong	613	Enterobactéries (23,2% de BLSE)	Urines + sang	93,00%	NR	100%	BLSE moins sensibles (16,1% de résistance) que les non BLSE
Mischnik 2017, Prospective	Allemagne	379	E.Coli+ <i>Klebsiella sp</i> + <i>Enterobacter sp</i> (Résistantes aux C3G sans carbapénémase)	Ecouvillons anorectaux	92,30%	NR	NR	
Kresken 2018, Prospective	Allemagne	166	E.Coli+ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (49% de BLSE CTX-M)	Sang, respiratoire, abdominal, urine	75%	NR	NR	BLSE (en particulier CTX-M15) moins sensibles que les non BLSE (70 à 80% vs >94%)
Alexandre 2018	France	762 (communautaires uniquement)	Entérobactéries dont 86,4% E.Coli (4,9% de BLSE)	Urinaire	NR	NR	99,60%	BLSE moins sensibles que les non BLSE (94,6% vs 99,9%) p<0,01
Duployez, multicentrique	France	252	E.Coli + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Urines	75,00%	NR	>98%	
Kuch 2020	Pologne	400	Entérobactéries diverses (65% BLSE ou AmpC; 10% KPC)	Divers	61,80%	NR	91,00%	

Annexe 2 : Synthèse des études récentes de sensibilité in vitro à la témocilline des entérobactéries résistantes aux C₃G – Partie 2 (120) (121) (122) (123) (42) (30) (33) (45)

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte :
place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Figure 1. Traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines communautaires



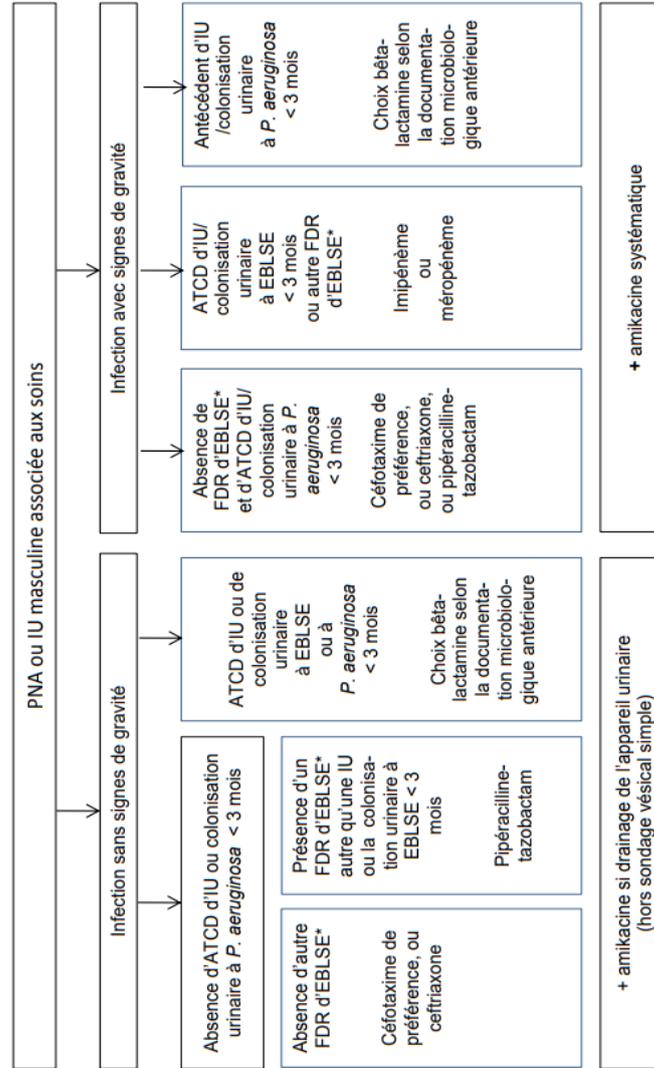
*Choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital.

**Toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, etc.), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave.

Annexe 3 : Recommandations de prise en charge probabiliste des infections urinaires, HAS 2019 (107) – Infections communautaires

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* :
place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Figure 2. Traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines associées aux soins



*Antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE. Traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie.

Le Scouarnec Matthieu – Place de la témocilline en thérapeutique

71 feuilles, 8 figures, 18 tableaux - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2020

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques, et notamment d'entérobactéries productrices de carbapénémases est une urgence sanitaire nécessitant le développement de nouvelles molécules antibiotiques, afin d'éviter des situations d'impasse thérapeutique. Les carbapénèmes sont principalement prescrits pour traiter des infections liées à des bactéries multi-résistantes, souvent graves.

La témocilline, pénicilline dérivée de la ticarcilline développée dans les années 1980, fait partie de ces antibiotiques « oubliés » qui pourrait être une bonne alternative aux carbapénèmes dans certaines situations, vu sa bonne stabilité vis-à-vis de certaines β -lactamases dont les BLSE (β -lactamases à spectre étendu) ou les céphalosporinases. Grâce à cette stabilité, son activité antibiotique est généralement préservée sur les entérobactéries et permet son utilisation clinique. Il n'y a cependant pas encore de concentration critique de sensibilité consensuelle pour différencier les souches sensibles des souches résistantes, la valeur de 8 mg/L étant retenue par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Son autre intérêt réside dans son spectre d'action bien plus étroit que celui des carbapénèmes : elle n'est pas active sur les bactéries à Gram positif, ni les bactéries anaérobies strictes et a donc un faible impact sur le microbiote intestinal.

Elle est recommandée par la HAS (Haute Autorité de Santé, recommandations 2019) dans le traitement des infections urinaires masculines et pyélonéphrites à entérobactéries résistantes aux C₃G (céphalosporines de troisième génération), en alternative aux carbapénèmes. Bien qu'elle ait une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2015 pour le traitement des infections respiratoires basses et les infections des plaies, le manque d'études cliniques prospectives et randomisées limite son utilisation à un usage hospitalier et sur avis spécialisé.

Son administration se fait uniquement par voie parentérale, soit intramusculaire (IM) pour les infections urinaires sans signe de gravité, soit intraveineuse (IV) par perfusion intermittente ou continue. La posologie usuelle est de 2 grammes deux fois par jour, les patients avec des infections sévères pouvant bénéficier de 6g/24h. Ces posologies pourraient évoluer dans les années à venir, dans l'attente des résultats de nouvelles études cliniques.

En attendant un consensus sur la concentration critique de sensibilité des entérobactéries et sur les posologies optimales, la témocilline reste une alternative intéressante dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes, avec un profil de tolérance excellent, sans contre-indication mis à part l'hypersensibilité et très peu d'interactions médicamenteuses. Pour s'assurer de son efficacité, l'utilisation de posologies élevées et un suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations plasmatiques sont recommandés dans les situations les plus critiques.

Rubrique de classement : Bactériologie

Mots-clés : Témocilline, résistance aux antibiotiques, entérobactéries, pénicilline, BLSE, AmpC

Mots-clés anglais MeSH : Temocillin, antibiotic resistance, enterobacteria, penicillin, ESBL, AmpC

Mme Gougeon-Jolivet Anne (Présidente du jury)

Mr Cattoir Vincent (Directeur de thèse)

JURY : Mr Tattevin Pierre (Assesseur)

Mme Piau-Couapel Caroline (Assesseur)

Mr Guérin François (Assesseur)