



# Témocilline par voie sous-cutanée : expérience du CHCB

**Dr Marc VAREIL**

Centre Hospitalier de la Côte Basque  
Maladies infectieuses



## Liens d'intérêt

### **Eumédica** ( Commercialisation Témocilline)

- Invitation congrès ECCMID 2025

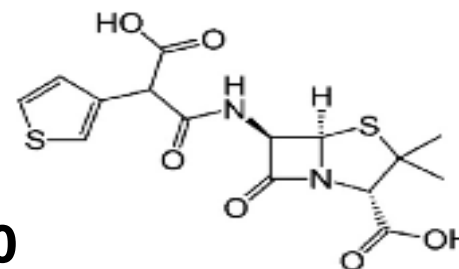
### **Autres :**

- Gilead
- Pfizer,
- GSK,
- Advanz,
- VIIV,
- MSD
- Tillots

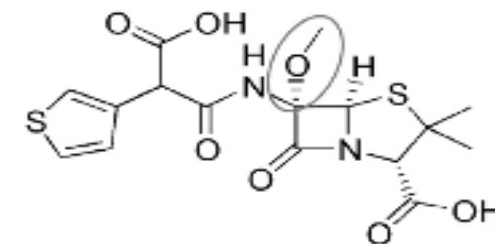
Présentation ou invitation congrès – symposium - formation

# Témocilline

- Pénicilline
- Dérivée de la Ticarcilline
- Connue depuis les années 80
- Utilisation quasi disparue dans les années 90  
(spectre trop étroit...)



Ticarcilline



Temocilline

- Usage maintenue UK / Belgique
- Regain d'intérêt avec l'émergence des BLSE / BMR

# Spectre de la témocilline

sensible

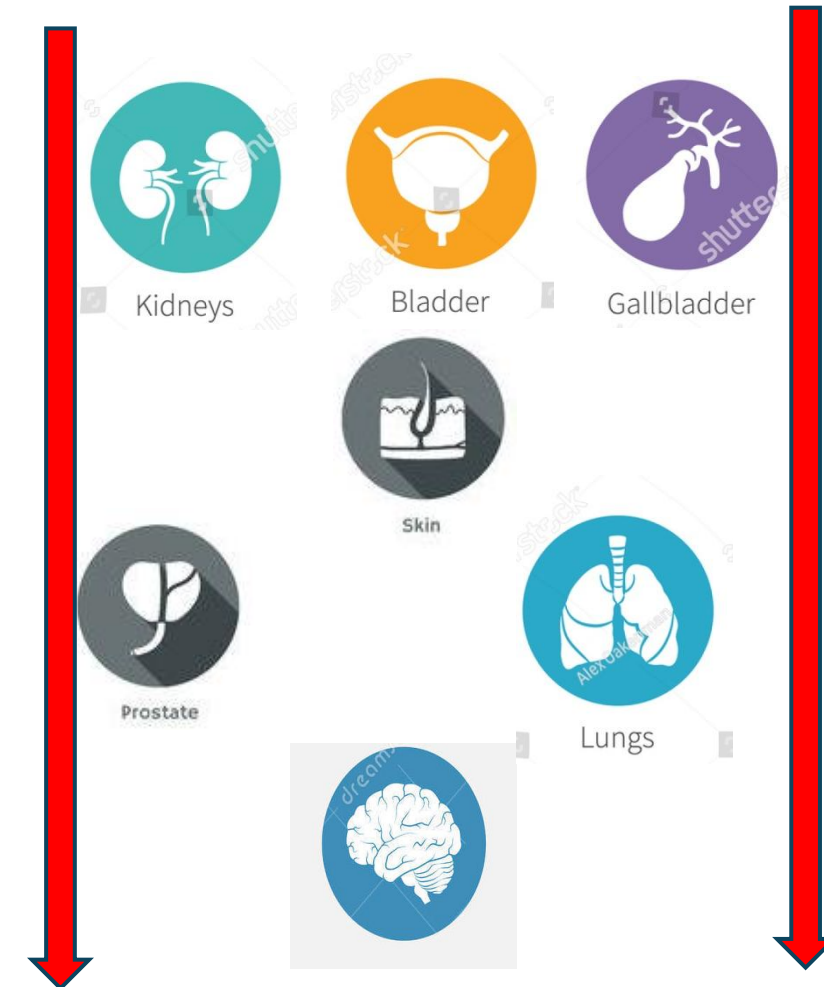
variable

résistant

	Entérobactérie groupes 1 – 2 faible risque Case	Entérobactérie groupe 3 Haut risque Case	Pseudomonas et apparentés	Autres non fermentans	Cocci G+
espèce	-E.Coli, -klebsiella -C. koseri -Salmonella - Moraxella -Haemophilus -Proteus ... -Neisseria	-Kelbsilla aerogenes (enterobacter) -Citrobacter Freundi -Enterobacter Cloacae	-P. aeruginosa -Acinetobacter -Sénotrophomonas	Burkholderia	-Staph auerus -Strepto -Entéro -Listeria
Sauvage		Hors serratia / morganella			
Résistante	BLSE Hors carbapénémases	Case hyperproduite			

# Témocilline PK/PD

- $\frac{1}{2}$  vie longue > autres beta-lactamines  
(4,5h versus <2 h autres pénicillines)
- Liaison protéines 85%
- Elimination urinaire: 80%, inchangée donc active
- Concentration élevée urine, bile, lymphe
- Plus modéré dans le poumon, la prostate
- Nulle dans le CSF



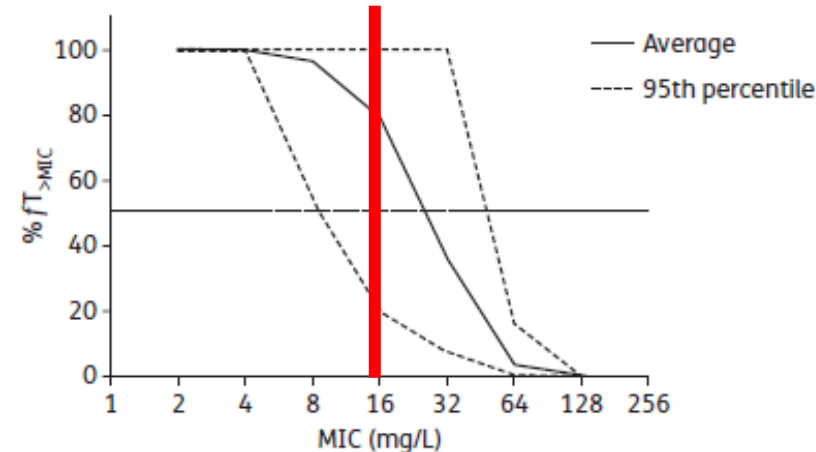
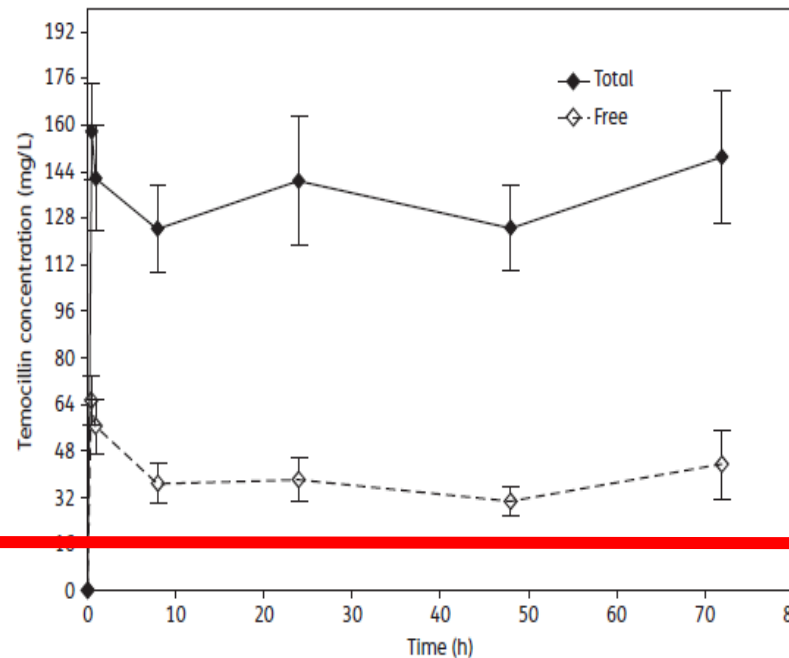
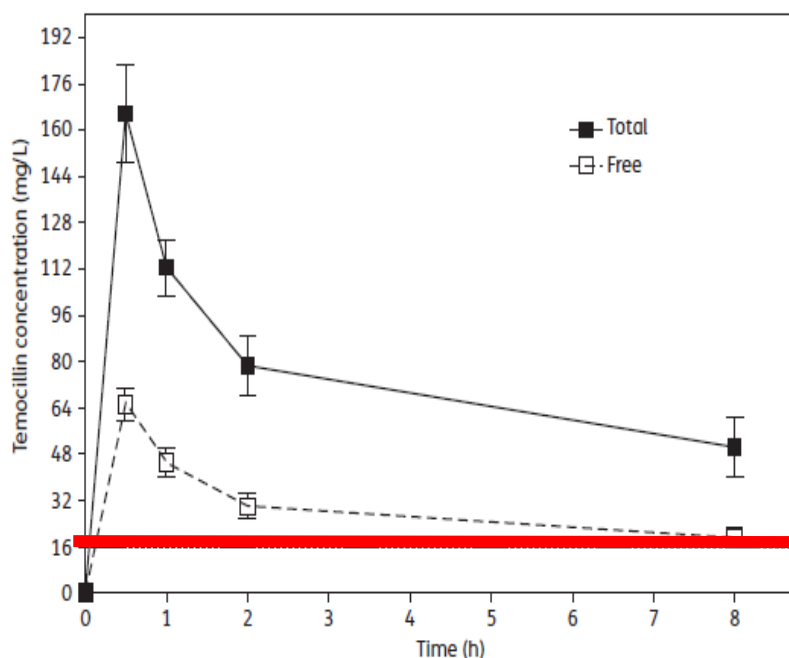
# Témocilline perfusion continue

## Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

*J Antimicrob Chemother* 2015;

**Objectif [conc] > 16**

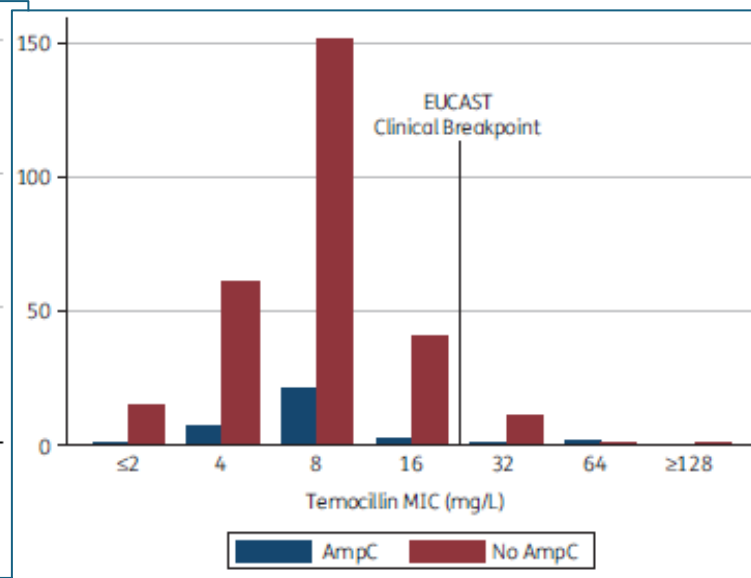
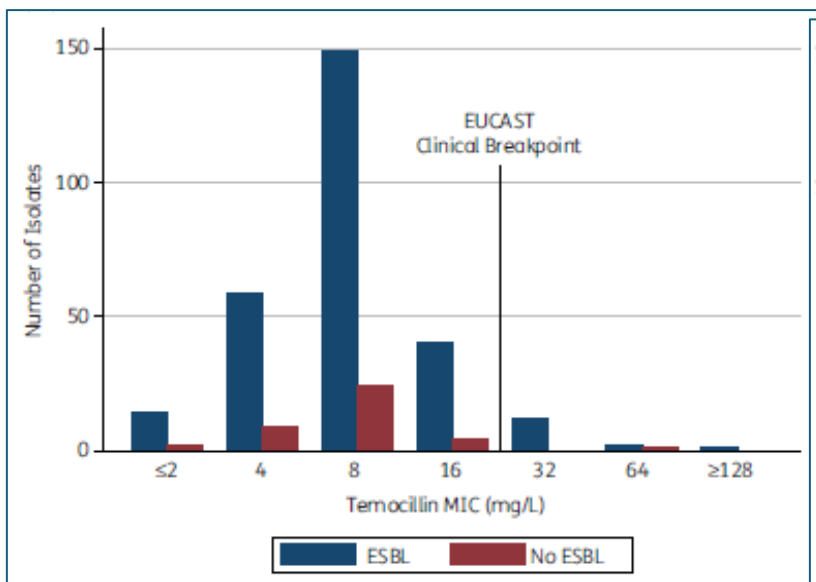
PTA



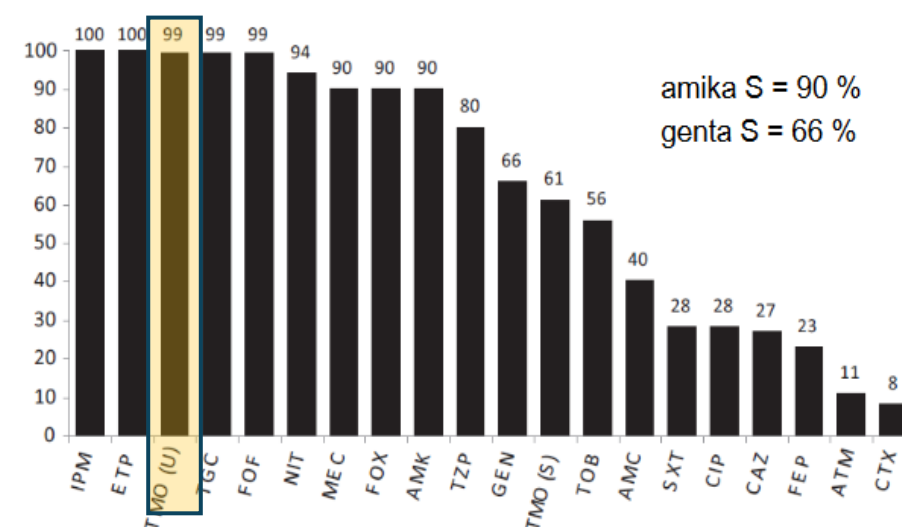
2g sur 30 minutes toutes  
les 8h

6g IVSE après DDC 2g / 30  
min

# Témocilline Efficacité BLSE / AMPC – in VITRO



100 *E. coli* BLSE collectés à Besançon en 2009-2010 :



JAC Antimicrob Resist

Adam G. Stewart

Australie - 2021

95% souche sensible (CMI Tém ≤ 16 pour BLSE ou AMPc)

- Exception mécanismes multiples (BLSE CTX55 + CMY-2 ou CTX-M 134)

99% sensibilité Tém sur *E. Coli* BLSE  
Identique Imipénème / Ertapénème / fosfomycine



# Témocilline expérience récente

## Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

J Antimicrob Chemother 2015;

Dose – 6g/j infection grave

## Pharmacokinetics and pharmacological target attainment of standard temocillin dosing in non-critically ill patients with complicated urinary tract infections

Journal of Antimicrobial Chemotherapy · July 2024

Dose – 6g/j infection compliquée

## Efficacy of temocillin against MDR Enterobacterales: a retrospective cohort study

J Antimicrob Chemother 2021;

Dose – 4g/j infection simple – CMI ≤ 8

## The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden

Lancet Infect Dis 2021

Compare témo vs C3G → favorable C3G

## Activity of temocillin against third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from a clinical trial

JAC Antimicrob Resist 2021

Activité sur BGN C3G-R 95% / BACTERIEMIE

Temocillin versus carbapenems for urinary tract infection due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multicenter matched case-control study☆

International Journal of Antimicrobial Agents 58 (2021)

Non infériorité / Pénem, Inf urinaire BLSE

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

J Antimicrob Chemother 2011;

85% efficacité sur BLSE / AMPC à 4g, Inf urinaire

## Real-life temocillin use in Greater Paris area, effectiveness and risk factors for failure in infections caused by ESBL-producing Enterobacterales: a multicentre retrospective study

JAC Antimicrob Resist 2022

87% de BLSE et 87% succès efficacité

## Temocillin versus meropenem for the targeted treatment of bacteraemia due to third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (ASTARTÉ): a randomised, pragmatic trial

Non infériorité / Méropénème dans les BACTERIEMIE

## Temocillin efficacy against AmpC β-lactamase-producing Enterobacterales: a relevant alternative to cefepime?

J Antimicrob Chemother

Sensibilité identique CEFEPIME sur AMP/C

## Clinical Efficacy of Temocillin Standard Dosing in Patients Treated with Outpatient Antimicrobial Therapy

Utilisation en OPAT - dose 4g/j



# Témocilline : que sait-on ?

## DOSE

Dose – 4g/j infection simple – CMI ≤ 8

Dose – 4g/j infection simple – CMI ≤ 8

Dose – 6g/j infection grave

Dose – 6g/j infection compliquée

## Probabilité d'efficacité

85% efficacité sur BLSE / AMPC a 4g, Inf urinaire

87% de BLSE et 87% succès efficacité

Activité sur BGN C3G-R 95% / BACTERIEMIE

Utilisation en OPAT - dose 4g/j

## Comparaison ATB de référence

Sensibilité identique CEFEPIME sur AMP/C

Non infériorité / Méropénème BACTERIEMIE

Non infériorité / Pénem, Inf urinaire BLSE

Compare témo vs C3G -S → favorable Témo

# Témocilline : quelle dose?

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
<b>Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)</b>	8	16	
<b>Témocilline (autres infections),</b> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i> ) et <i>P. mirabilis</i>	0,001	16	

**Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie**

Recommandations 2025

Posologie standard	Forte posologie
2 g toutes les 12 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min
	Administration continue : 6 g/jour après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min

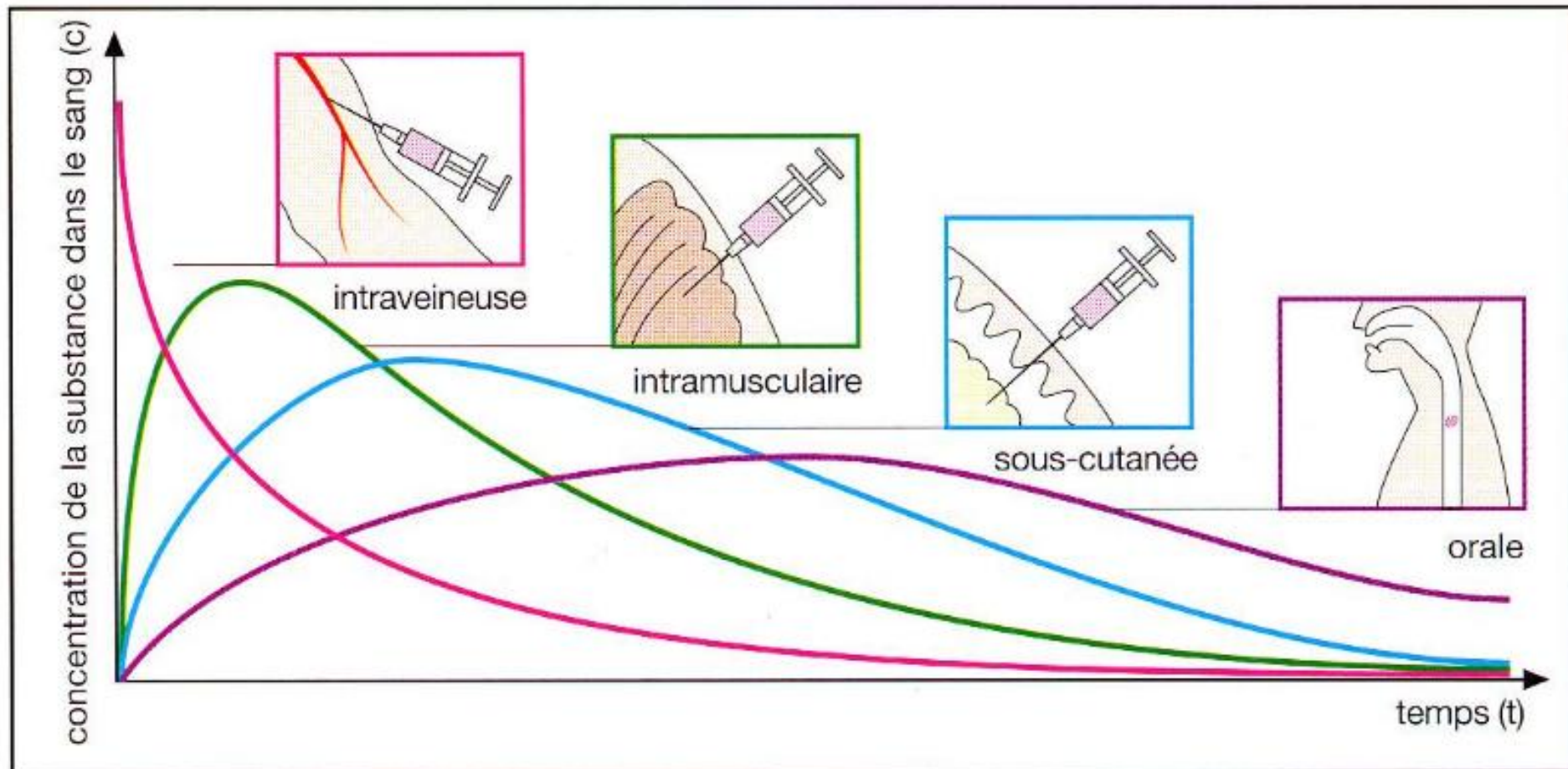


**Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives**  
Mai 2019

**Tableau 1. Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie**

<b>Témocilline</b>	<p>Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G</p> <p>Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé</p>	<p>Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité</p> <p>6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité</p>
--------------------	---	---

# PK/PD des différentes voies d'administration



# Rationnel de la voie sous cutanée pour la témocilline

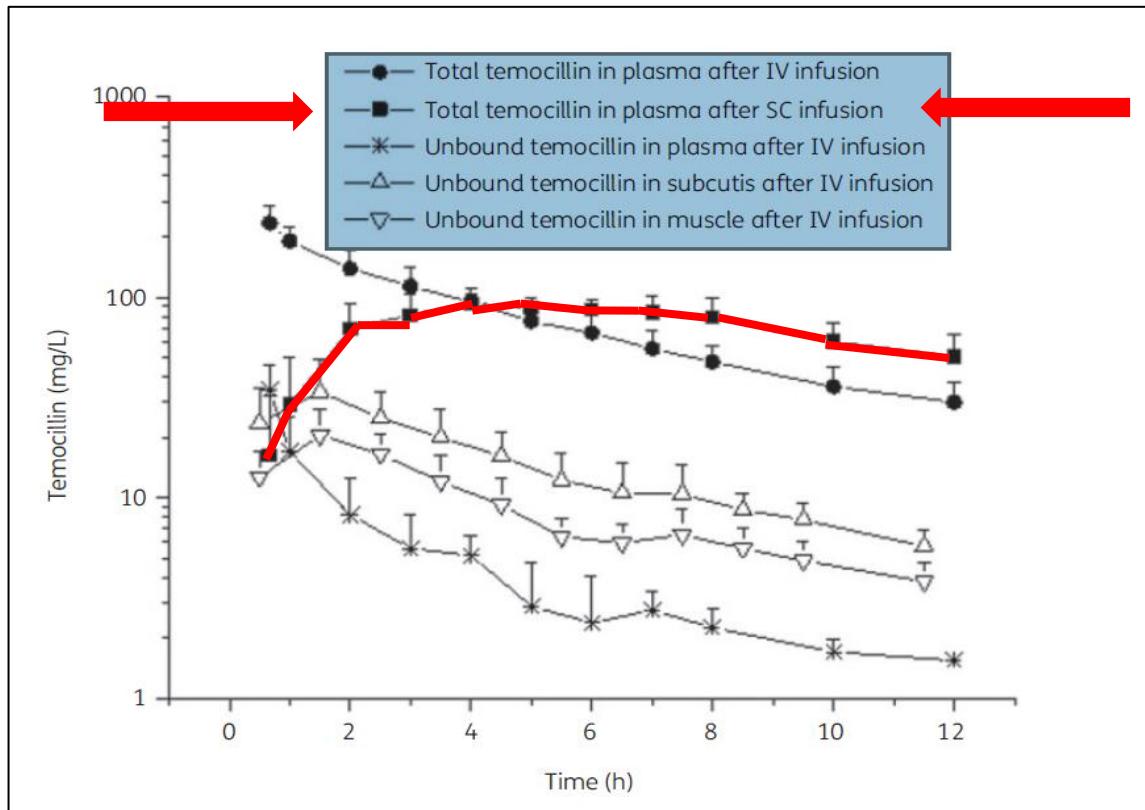
- Utilisable par voie IM → bonne tolérance en cas d'administration tissulaire
- Diffusion lente et progressive dans le sang → pseudo optimisation proche IVSE
- Alternatives aux pénemes / cefepime pour certaines BMR (BLSE/ AMPc)
- **Avantages écologique:**
  - Spectre: Limité aux principalement aux entérobactéries , pas d'activité Cocci Gram + / anaérobies
  - Impact écologique plus faible que C3G / tazo/pénemes (*Edlund Lancet ID 2022, Lupia antibiotics 2022 / Delory JAA 2021*))
- Concentration critiques:
  - $S \leq 8$  mg/L SFP 8 – 16 R:  $>16$  mg/L (CASFM 2023)
  - Posologie recommandé 4g/j (Infection urinaire simple) à 6g/j IVSE( CMI élevée / réanimation)
- **Objectif 4\*CMI max soit  $> 64$  mg/ml ( 40 – 80 St joseph)**
- **Index thérapeutique large**
- Peu de data in vivo mais encourageantes

# Rationnel de la voie sous cutanée pour la témocilline

Single-dose pharmacokinetics of temocillin in plasma and soft tissues of healthy volunteers after intravenous and subcutaneous administration: a randomized crossover microdialysis trial

Peter Matzneller

*J Antimicrob Chemother* 2020;



Pic obtenu  $\approx 5h$

[Conc] 100mg/L

Résiduel H12 : 50 +/- 15 mg/L

AUC<sub>0-12</sub> 86% de IV

2g dans 4 ml de Nacl + lidocaïne en 40 minutes



# Rationnel de la voie sous cutanée pour la témocilline

## Successful prophylaxis of ESBL Enterobacteriaceae repetitive urinary tract infections with subcutaneous temocillin: a case report

Eloïse Delpierre

*JAC Antimicrob Resist*

Homme de 51 ans – rein unique

Multiple infection urinaires

Néphrotomie, vessie neurologique → cysto-prostatectomie

**Multiples infections E.coli et K.pneumoniae BLSE**

Multiples complication de KT

**Administration prophylactique pendant 1 an : 1g /100ml NaCl en SC**

Concentration obtenues: **9-16mg/ml**

Pas d effets secondaire locaux , pas d infection à bactérie BLSE dans l'année



- Utilisation compassionnelle par voie SC, en dernier recours
- **Caractéristiques patients:**
  - Infections urinaires majoritaires à BGN / BMR
  - Patients âgés ++
  - Voie IV jugé impossible (abord veineux difficile ou impossible, confusion...)
  - Entérobactéries BMR , C3G R mais Témocilline Sensible CMI < 16
  - Pas de possibilité orale
- **Modalités d'administration retenue:**
  - Dose de charge IV 2g sur 1h
  - Entretien: 3 g dans 100 de NaCl sur 60 minutes toutes les 12h

## Administration de témocilline par voie sous-cutanée chez les patients âgés infectés à entérobactéries multi-résistantes

Marc-Olivier Vareil<sup>1</sup>, Philippe Bayrakdar<sup>1</sup>, Heidi Wille<sup>1</sup>, Karim Abdelmoumen<sup>1</sup>, David Leyssene<sup>1</sup>, Anne-Christine Jaouen<sup>1</sup>, Laure Alleman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre Hospitalier de la Cote Basque, Bayonne, France

Etude rétrospective unicentrique de 10 patients

Sensibilité mesurée systématiquement (VITEK-2 ou milieu solide )

+

CMI demandée quand possible:  $CMI \leq 16$

### Critères :

- infection BMR (C3GR)
- Capital veineux difficile, voir impossible
- Absence d'alternative raisonnable (orale..)
- Epargne Carbapénèmes



# Méthodologie (2)

- **Dose de charge** IV 2 / 1h minimum

- **Puis 3g** (100 ml de Nacl) voie S.C **toutes les 12h** sur 1 h

*Dose adapté à la fonction rénale si IRC → GPR*

- **Dosage Pharmacologique:**

Résiduel témocilline avant réinjection à l'état stable soit après au moins 3 injections SC

Concentration totale par UPHLC Groupe St Joseph – APHP

- **Suivi** clinique et biologique

Possibilité de faire OSCAT\* après 3 perfusions

\* *OSCAT: Outpatient Subcutaneous Antimicrobial Therapy*

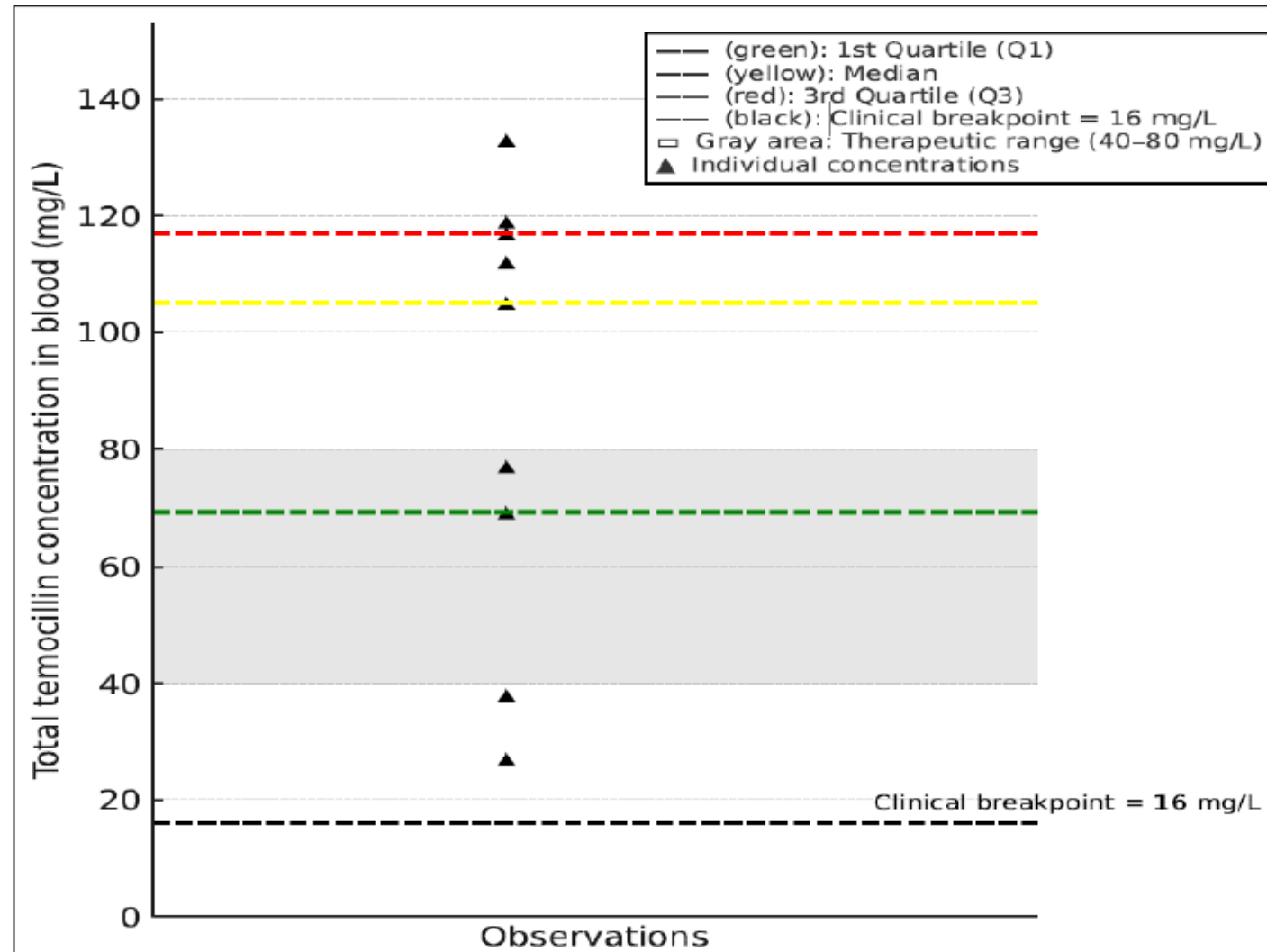
# Caractéristique population

Effectif N=10	N ou Moyenne (écart-type)
Age	82.6 (8.28)
Sexe H/F	7 / 3
Indications: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection urinaire (dont bactériémies)</li> <li>• Endocardite sur pacemaker</li> </ul>	9 (4) 1
Poids (kg)	69 (15,8)
Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stade 3</li> <li>• Stade 4</li> </ul>	3 2 1
Clairance CKD Epi	70 (27.8)
CRP mg/l	124 (105,9)
Albumine	29,1 ( 4,9)
Charlson	3.2 (2.09)
Motif	VVP difficile dont démence = 1
OSCAT	4

# Résultats

Effectif N=10	N ou Moyenne (écart-type)
<b>ATB préalable</b>	<b>10/10</b>
• C3G	1
• Tazocilline	4
• Carbapénèmes	3
• autre	2
<b>Bactérie</b>	<b>9/10</b>
• E coli dont BLSE	3
• Klebsiella pneumoniae BLSE	5
• Enterobacter cloacae BLSE	1
<b>Effets secondaires dont - arrêt prématurée</b>	<b>1/10 - 1</b>
<b>Durée de témocilline (jours) n=9</b>	<b>12.6 (3.2)</b>
<b>Dosage sérique mg/l n =9</b>	<b>88.56 (37.7)</b>
<b>Dosage sérique optimisé (4 x CMI 100%)= (&gt; 60 mg/L)</b>	<b>77.8%</b>
- surdosage : > 80mg/L	50%
<b>Succès clinique à 1 mois</b>	<b>9/10</b>
<b>Rechute ultérieure</b>	<b>5/10</b>
-dont même bactéries	4/10

# Résultats (2)





# Résultats (3)

- À 6 mois, 9/10 patients toujours vivants
- Tolérance point d'injection : satisfaisant
- 1 arrêt pour douleurs après plusieurs semaine de traitement (endocardite / PMK)
- Concentration sanguine > **CMI 100% du temps dans 100% des cas**
- 50% des patients en zone de surdosage
- Concentrations dans les **urines très élevées 500 – 3842 mg/ml** (respectivement dans le sang : 27 et 119)

# Résultats (4)

- Depuis 5 nouveaux patients
- Résultats similaires sur le plan PK/PD
- Confirmation de taux sériques efficaces et d'une bonne tolérance

# Conclusion

- **Faisabilité : simple, bon apprentissage par IDE, faisabilité en OSCAT**
- **Dosage largement supérieur à la CMI dans 100% des cas, seul 1 cas < 4 x CMI**
- **Bonne tolérance locale :**
  - 1 arrêt pour douleur au point d'injection après 6 semaines (cas sur endocardite sur pacemaker) reprise Bactrim (arrêté initialement pour vomissements et diarrhées à clostridium et échec antérieur)**
- **Majorité des patients toujours en vie à 6 mois (1 décès)**
- **Plusieurs échecs microbiologiques tardifs**
- **Fréquemment rapportés dans les infections urinaires notamment témocilline (dont 1 greffé rénal) non lié au dosage sérique car taux efficace**
- **Dose plus faible paraît possible : 2g\*2 au vu du nombre de dosage > 4x CMI si CMI <8 ?**

15<sup>ème</sup> CONGRÈS  
de la **Société de  
Gérontologie  
de Bordeaux et  
du Sud-Ouest**



“ ÇA CHAUFFE  
EN GÉRIATRIE !



**9 et 10  
oct. 2025**

LE CONNECTEUR  
**BIARRITZ**

**SGBSO**  
SOCIÉTÉ DE GÉRONTOLOGIE  
DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

*That's all Folks!*