

Alternatives aux pénèmes

David Bouteille

Maladies Infectieuses et tropicales – CHU de Nantes



1- Pourquoi chercher des alternatives ?

- Préserver les carbapénèmes
- En limitant la pression de sélection
- Et l'émergence de résistances aux carbapénèmes ?

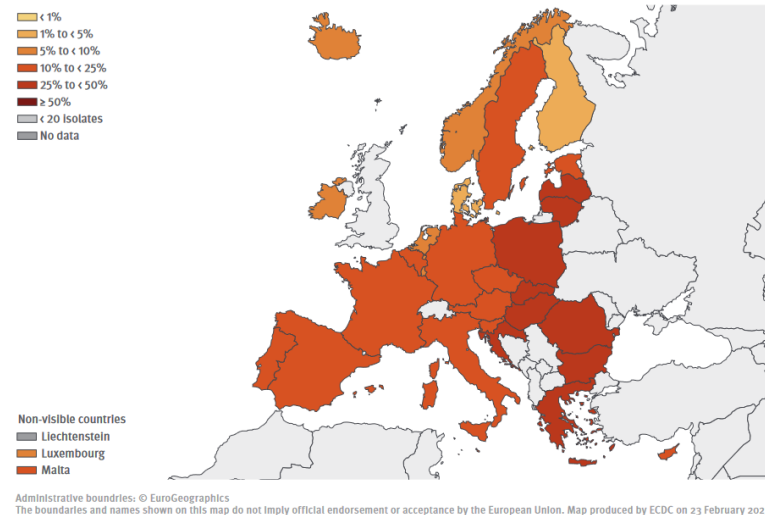
Epidémiologie de la résistance aux carbapénèmes

Résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques : données ECDC 2021

Données françaises

Souches sauvages	69,2 %
Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ)	17 %
Résistance Ceftazidime (CAZ)	12,5 %
Résistance Carbapénèmes (CARBA)	12,1 %
Résistance Fluoroquinolones (FQ)	14,1 %
Résistance Aminosides (AMG)	4,9 %
Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA	8,2 %

Fig. 16 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2021



Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* :

- **Seulement 11 % médiée par des carbapénémases**
- Associations complexes de différents mécanismes :
 - mutations d'OprD
 - hyperproduction d'AmpC
 - Efflux
 - Mutations des PBP

Taux de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes en Europe entre 2017 et 2022

Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017

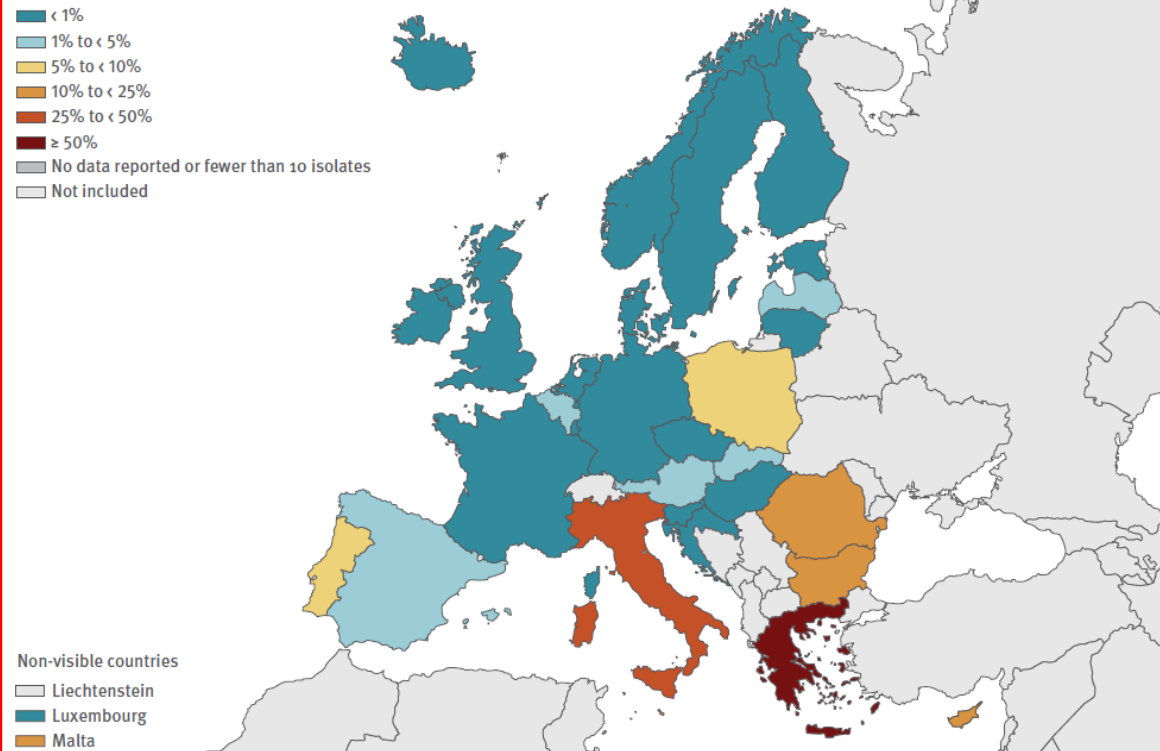
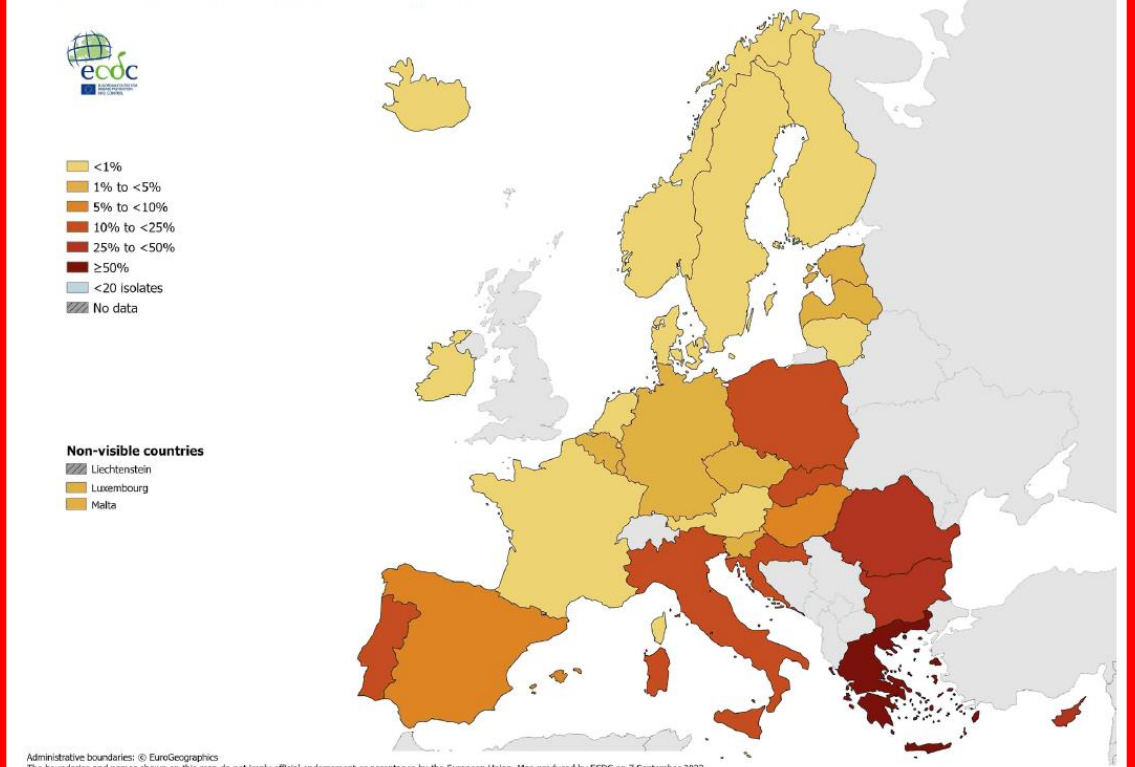


Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2022



Données France 2022 :
Diminution de la part des OXA-48 au profit des métallo-bêta-lactamases

Répartition des EPC par type de carbapénèmase

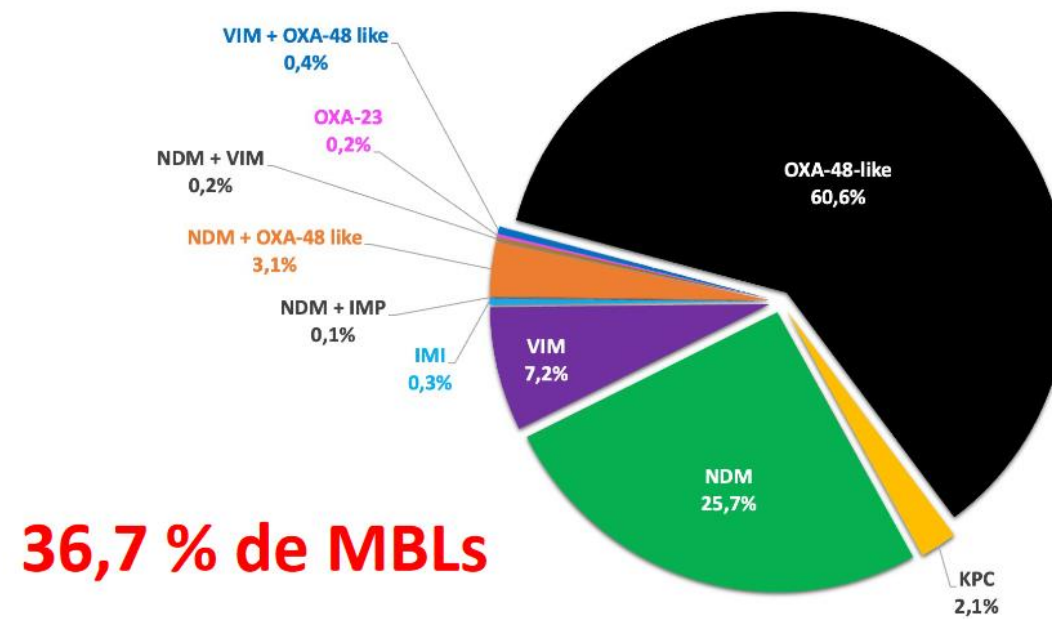
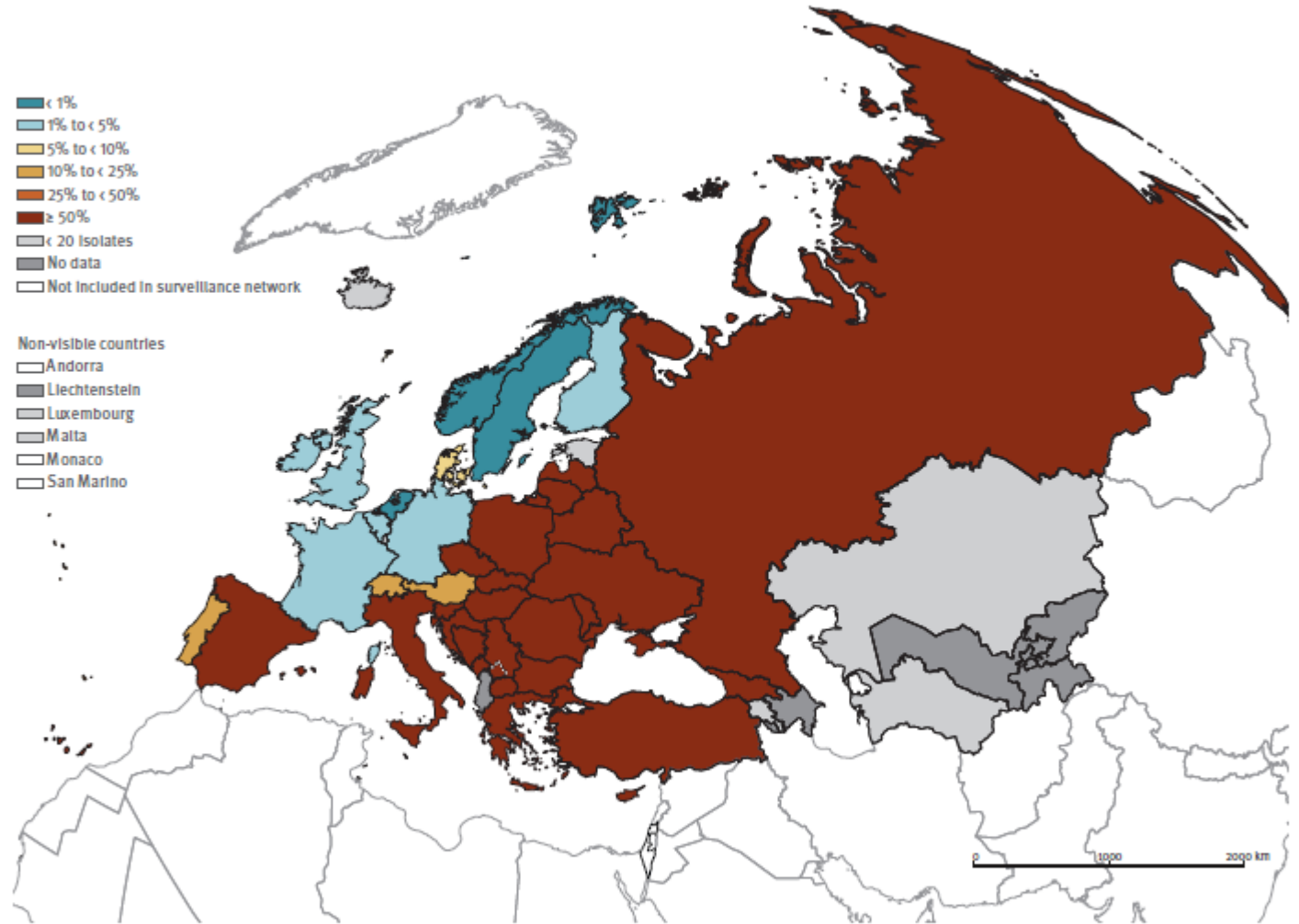


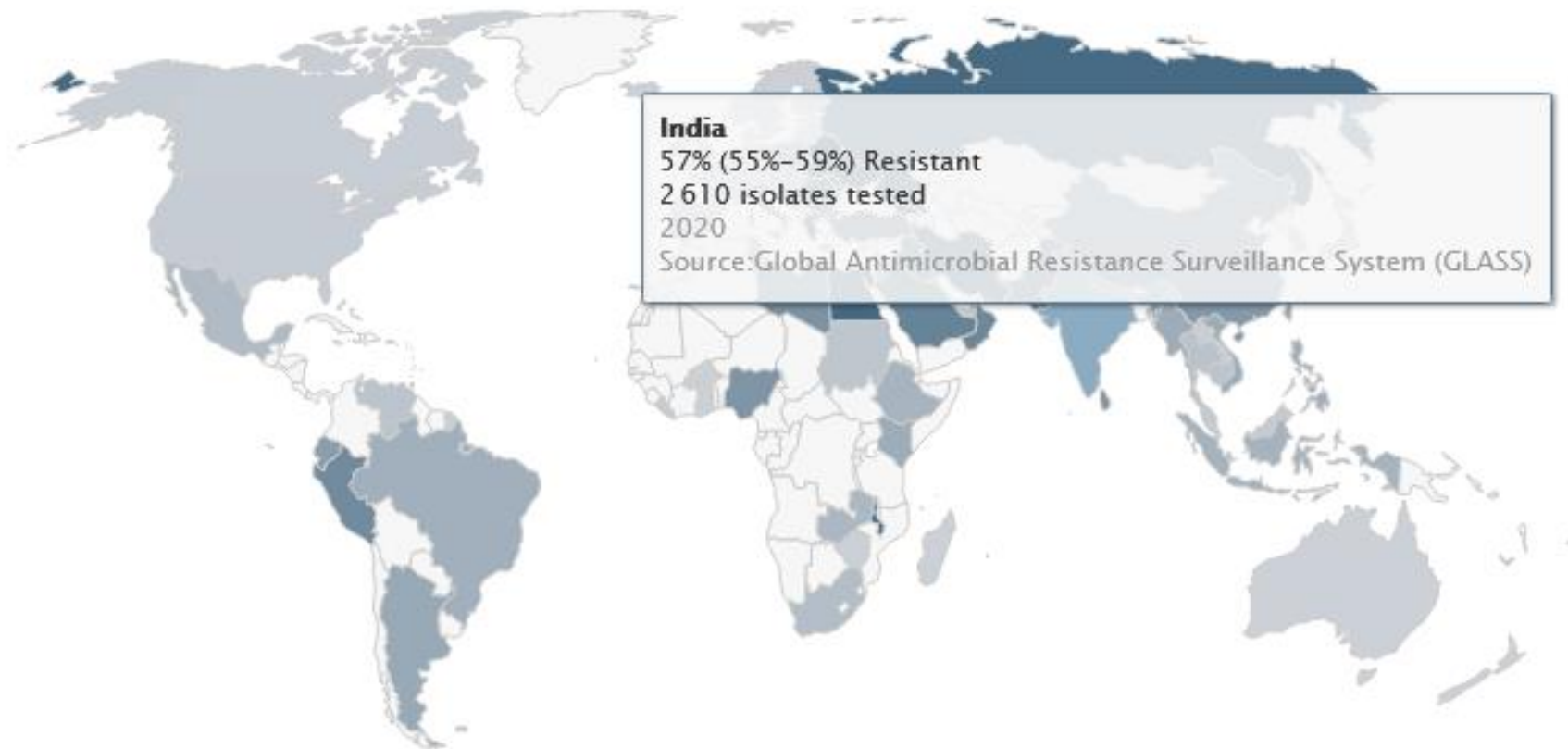


Fig. 7 *Acinetobacter* species. Percentage of Invasive Isolates with resistance to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

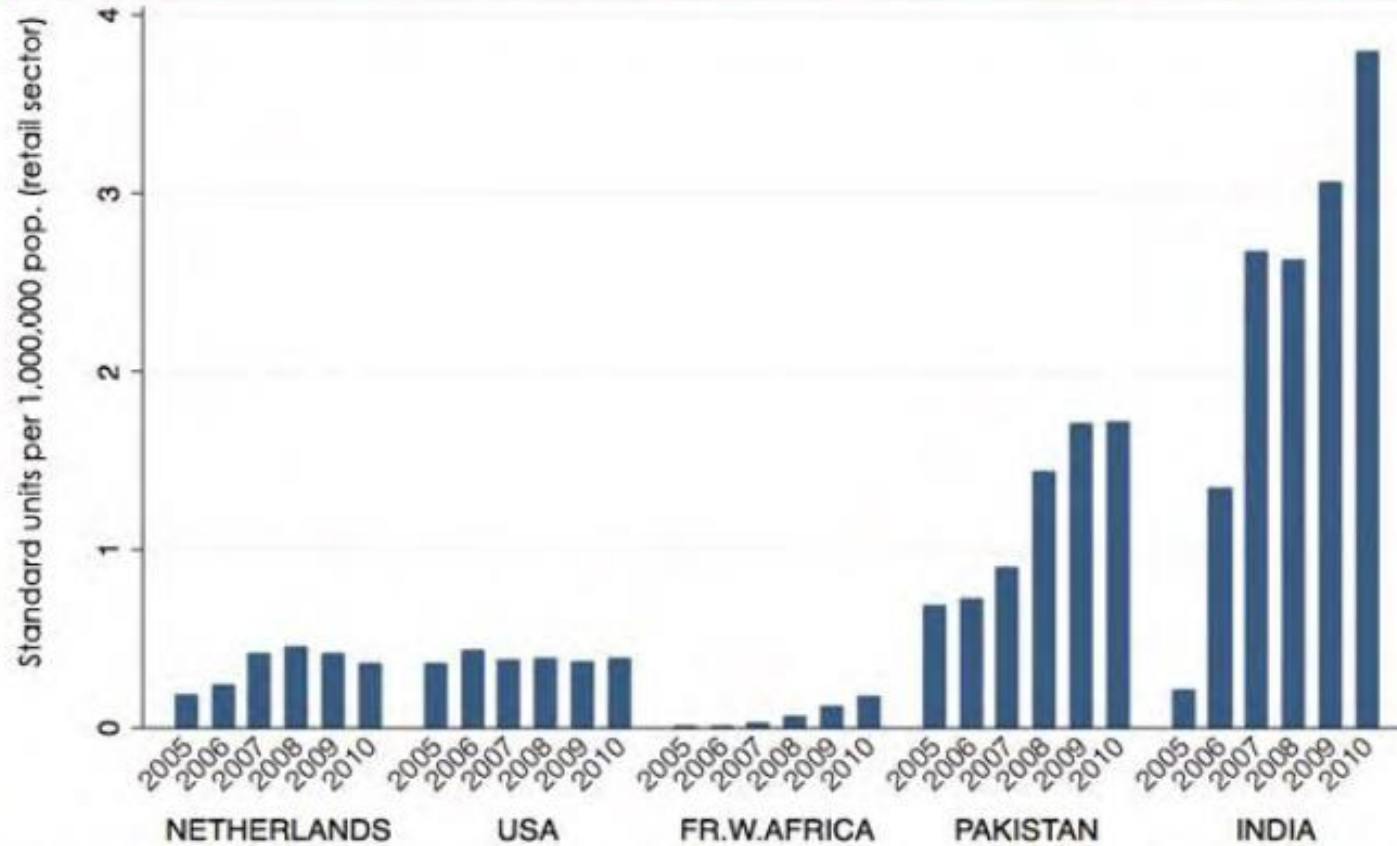


Note: Data for Serbia and Kosovo (all references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2021 includes England, Scotland and Northern Ireland. Data sources: 2021 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved) and 2021 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021). Map production: ©WHO.

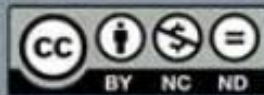
Resistance of *Klebsiella pneumoniae* to Carbapenems



Retail sales of carbapenem antibiotics to treat Gram-negative bacteria are increasing rapidly in India and Pakistan



Source: Based on data obtained under license from IMS Health MIDAS™ (January 2005 - December 2010). IMS Health Incorporated. All Rights Reserved.



CDDEP

THE CENTER FOR
Disease Dynamics,
Economics & Policy

WASHINGTON DC • NEW DELHI

A-t-on des preuves que l'utilisation d'alternatives aux carbapénèmes diminue l'émergence de bactéries résistantes ?

A-t-on des preuves que l'utilisation d'alternatives aux carbapénèmes diminue l'émergence de bactéries résistantes ?

Ca dépend !

Impact sur le microbiote

P.-L. Woerther, R. Lepeule and C. Burdet et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 52 (2018) 762–770

767

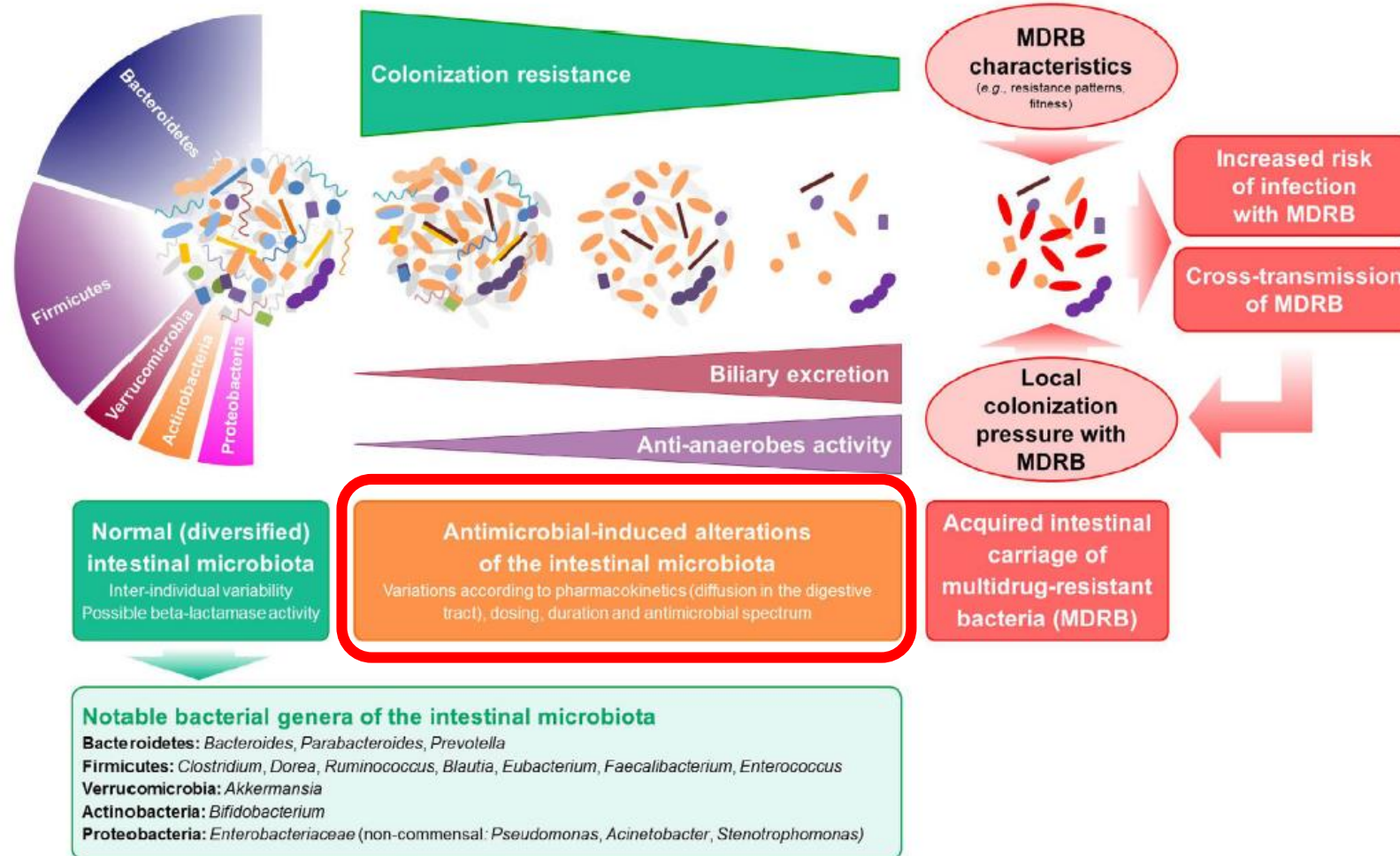


Fig. 2. Impact of antibiotic exposure on the intestinal microbiota and resulting alterations of colonisation resistance: Anti-anaerobic activity and biliary excretion act as key determinants for the risk of subsequent acquisition of multidrug-resistant bacteria (MDRB).

TABLE 3. Consensual ranking of β -lactams according to both their spectrum and their resistance-promoting potential

Rank	Molecule(s)	Similar response rate (%) ^a	Consensus reaching round number ^b
1	Amoxicillin	100	2
2	Amoxicillin + Clavulanic Acid	88	3
3	Third-generation cephalosporin	81	3
4	Ureido/carboxy-penicillin Piperacilin + Tazobactam Ticarcilin + Clavulanic Acid	71	4
5	Fourth-generation cephalosporin, Antipseudomonal third-generation cephalosporin Ertapenem	81	3
6	Imipenem Meropenem Doripenem	85	2

^aIndicates the proportion of the Expert Panel members that agreed with the molecules included in each rank of the classification.
^bIndicates how many rounds of the Delphi process were necessary to reach a consensus.

Classification basée essentiellement sur des arguments théoriques de largeur de spectre, et notamment d'action sur la flore anaérobie.

Weiss E et al. CMI 2015

Preventing New Gram-negative Resistance Through Beta-lactam De-escalation in Hospitalized Patients With Sepsis: A Retrospective Cohort Study

Besu F. Teshome,^{1,2} Taehwan Park,³ Joel Arackal,² Nicholas Hampton,⁴ Marin H. Kollet,⁵ and Scott T. Micek^{1,2}

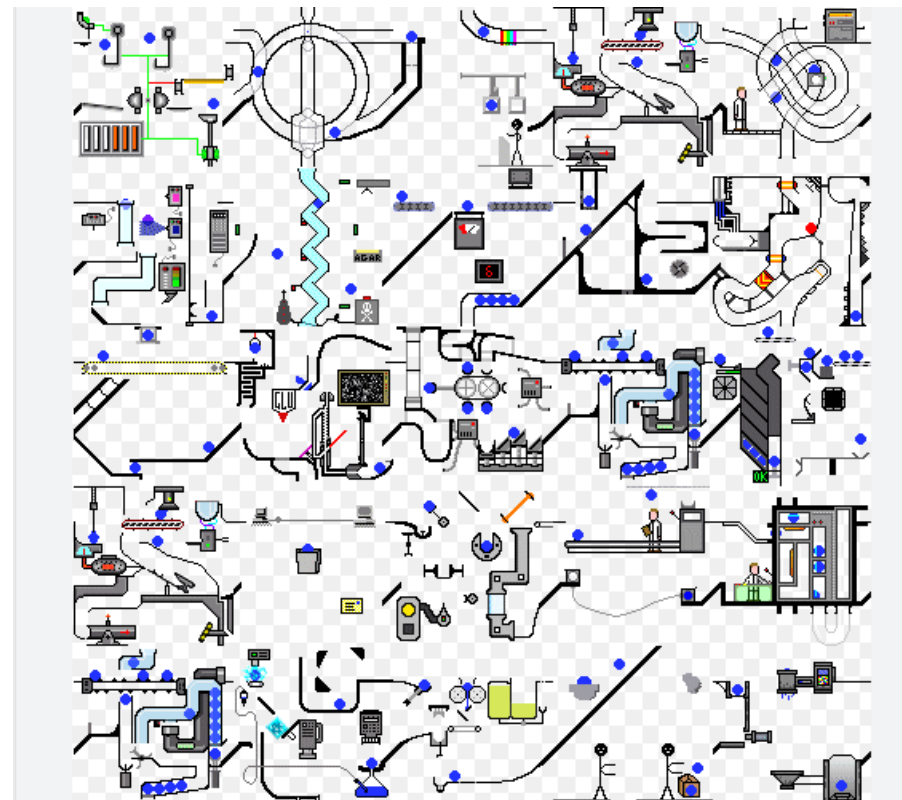
¹Department of Pharmacy Practice, University of Health Sciences and Pharmacy in St. Louis, St. Louis, Missouri, USA; ²Center for Health Outcomes Research and Education, University of Health Sciences and Pharmacy in St. Louis, St. Louis, Missouri, USA; ³College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, Queens, New York, USA; ⁴Center for Clinical Excellence, BJC Healthcare, St. Louis, Missouri, USA; and ⁵Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

Antibiotic	MSSA	MRSA	Enterococcus	VRE	DRSP	Moraxella, H. flu	E. coli, Klebsiella	ESBL	CRE	Citrobacter, Enterobacter, Serratia	Pseudomonas	MDRO	Anaerobes	B. fragilis	Atypicals	Spectrum Score
Oxacillin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Dicloxacillin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Amoxicillin	0	0	1	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5
Ampicillin	0	0	1	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5
Cephalexin	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Penicillin	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Aztreonam	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Cefazolin	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Cefdinir	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Ceftazidime	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	4
Ceftriaxone	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	5
Amox/clav	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	6
Pivotal beta-lactam antibiotics																
Amp/sulb	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	7
Cefepime	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	7
Ceftaroline	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	7
Ceftol/tazo	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	8
Ceftaz/avi	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8
Pip/tazo	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	8
Ertapenem	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	9
Meropenem	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	10
Mero/vabor	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	11
Imipenem	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	11

MSSA = methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE = vancomycin-resistant *Enterococcus*, DRSP = Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, H. flu = *Haemophilus influenzae*, ESBL = Extended spectrum beta-lactamase, CRE = Carbapenem-resistant Enterobacterale, MDRO = Multidrug-resistant organism, Amox/clav = amoxicillin/clavulanate; Amp/sulb = ampicillin/sulbactam; Ceftol/tazo = ceftolozane/tazobactam; Ceftaz/avi = ceftazidime/avibactam; Pip/tazo = piperacillin/tazobactam; Mero/vabor = Meropenem/vaborbactam

Problème : microbiote = « usine à gaz »

- **Etudes contradictoires** en fonction de :
 - Techniques d'études
 - Pays
 - De la prévalence des BLSE (plus facile de montrer des impacts en cas de faible prévalence)
 - Du type de plasmide (spectre large d'espèces ou pas)
 - Sujets sains ou pas (impact des chimiothérapies, des IPP, et autres facteurs environnementaux...)
 - ...

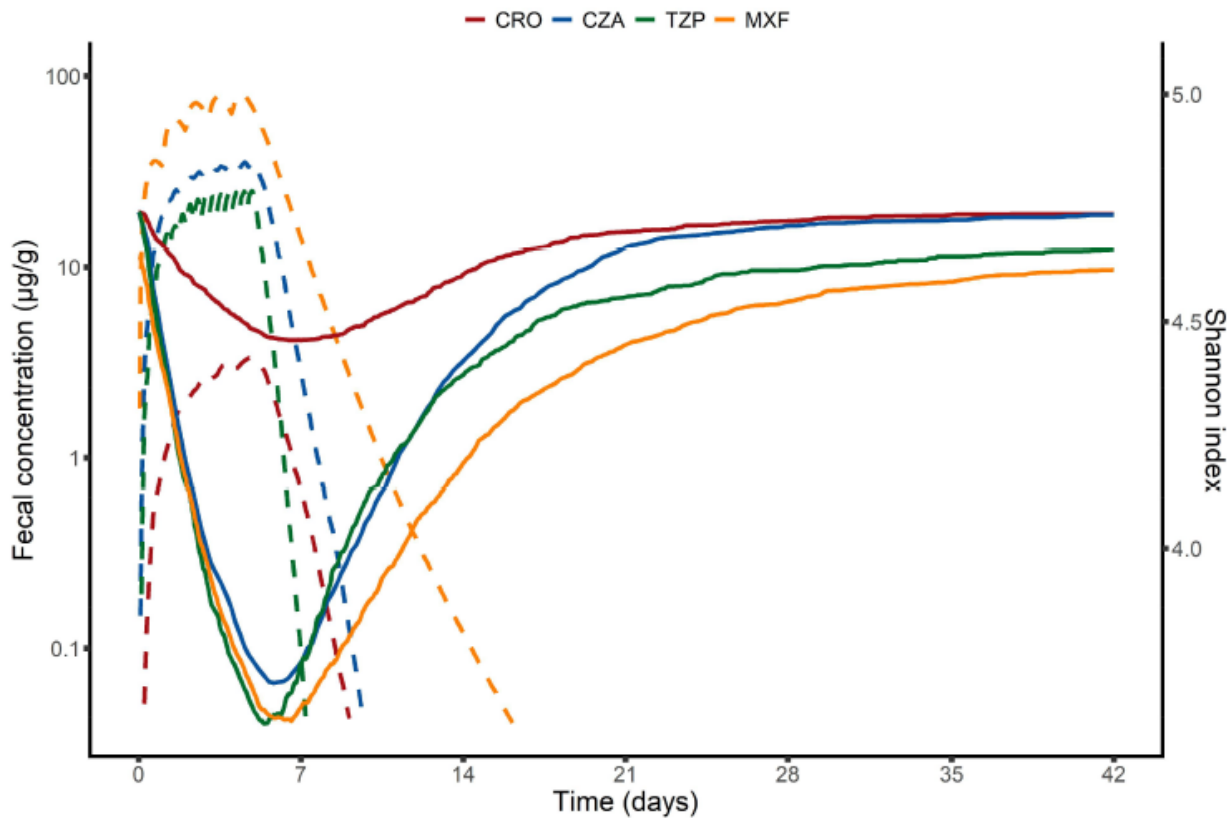




**A modelling framework to characterize the impact of
antibiotics on the gut microbiota diversity**

Carlos Olivares, Etienne Ruppé, Stéphanie Ferreira, Tanguy Corbel, Antoine
Andreumont, Jean de Gunzburg, Jeremie Guedj & Charles Burdet

- Etude métagénomique de l'impact de 4 antibiotiques sur la diversité du microbiote intestinal (diversité estimée par l'indice de Shannon) :
 - Ceftriaxone
 - Pipéracilline-Tazobactam
 - Ceftazidime-Avibactam
 - Moxifloxacine



Impact sur indice de Shannon :

Pip/Taz > Moxiflo > CZA >>> CRO

Impact le plus prolongé pour la fluoroquinolone

Evolution de :

- Concentrations dans les selles (lignes pointillées)
- Impact sur l'indice de Shannon (lignes pleines)
- Après 5 jours de traitement
- Volontaires sains

C. Olivares et al. Gut Microbes 2024



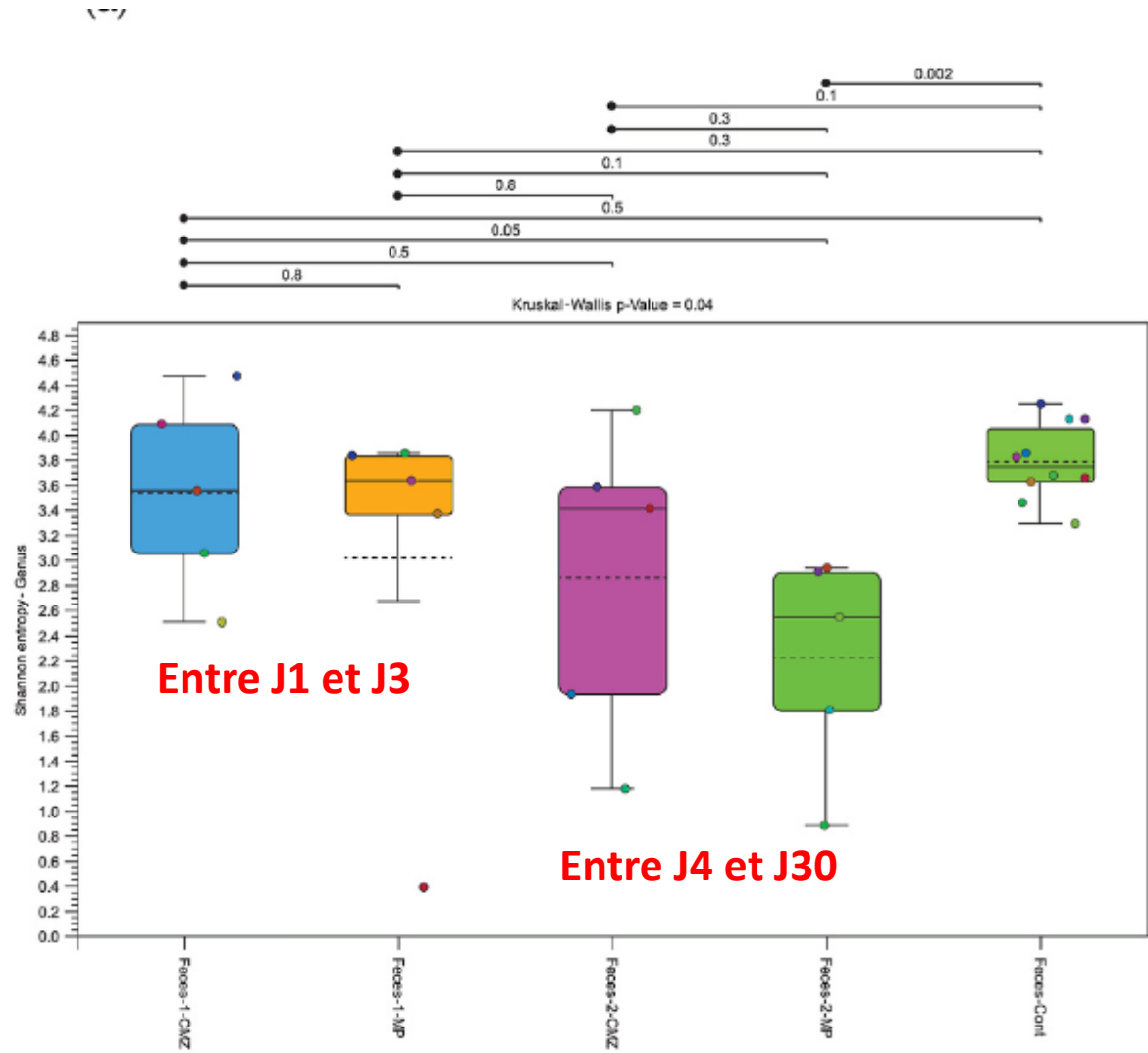
Original Article

Comparison of the effects of cefmetazole and meropenem on microbiome: A pilot study

Kayoko Hayakawa^{a,b,*}, Sho Saito^{a,b}, Tohru Miyoshi-Akiyama^c, Yuto Fukui^d, Norihiko Takemoto^c, Takehiro Hashimoto^e, Takeshi Inagaki^f, Keika Hirose^g, Kentaro Kobayashi^g, Ryuji Koizumi^b, Mio Endo^b, Mika Komatsubara^a, Hidetoshi Nomoto^a, Makoto Inada^a, Satoshi Ide^a, Kohei Kamegai^a, Shinobu Ashida^a, Naoyoshi Nagata^{h,1}, Hideaki Kato^j, Norio Ohmagari^{a,b}

Cefmetazole (Céphamycine) vs Méropénème
 4 patients dans chaque groupe
 8 contrôles

Impact significatif du méropénème sur la période J4-J30 par rapport au Cefmetazole



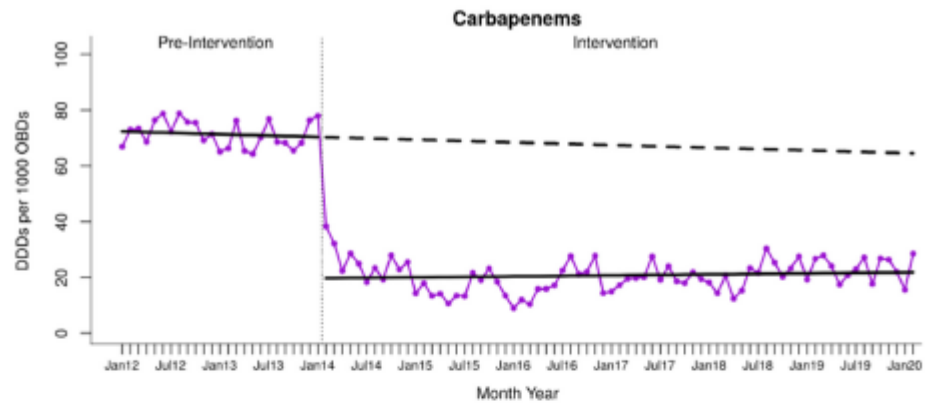
Article

Long-Term Clinical and Ecological Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in a High-Endemic Hospital

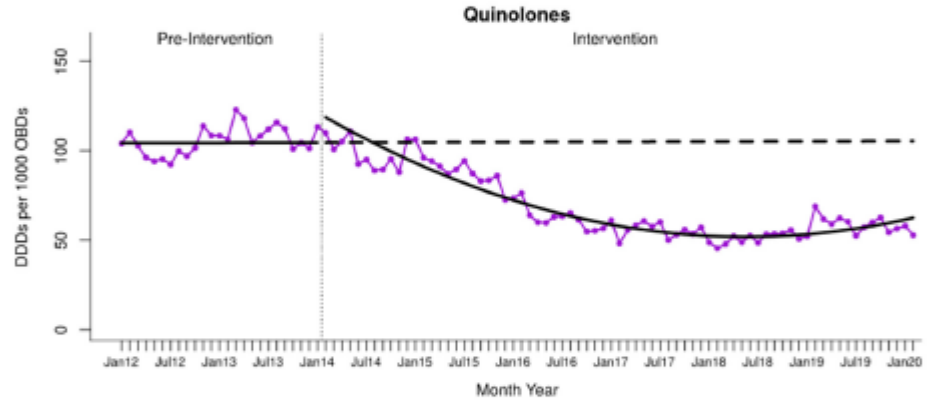
Teresa López-Viñau ^{1,2,3,*}, Montserrat Muñoz-Rosa ⁴, Lidia M^a Ruiz-Lara ¹, Lucrecia García-Martínez ¹, Isabel Machuca ^{2,3}, Irene Gracia-Ahufinger ^{3,4,5}, Rafael Ruiz Montero ⁶, Juan José Castón ^{2,3}, Ángela Cano ^{2,3}, Elisa Ruiz-Arabi ², José Ramón del Prado ¹, Inmaculada Salcedo ⁶, Luis Martínez-Martínez ^{3,4,5} and Julián Torre-Cisneros ^{2,3}

Antibiotics 2024, 13, 792. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090792>

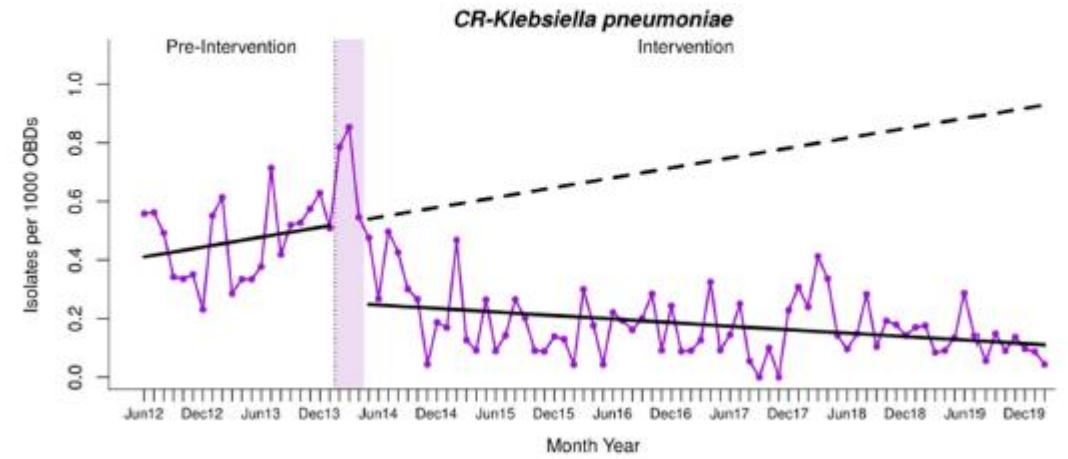
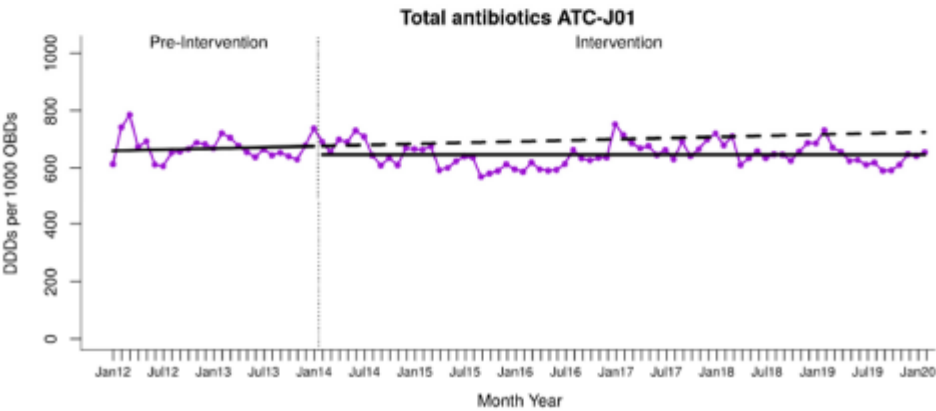
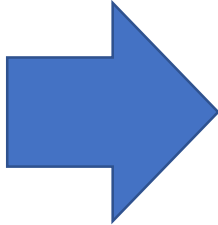
- Hôpital espagnol
- Incidence élevée de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes
- Stewardship sur toutes les prescriptions de carbapénèmes avec prescription d'une alternative chaque fois que possible.



(a)



(b)



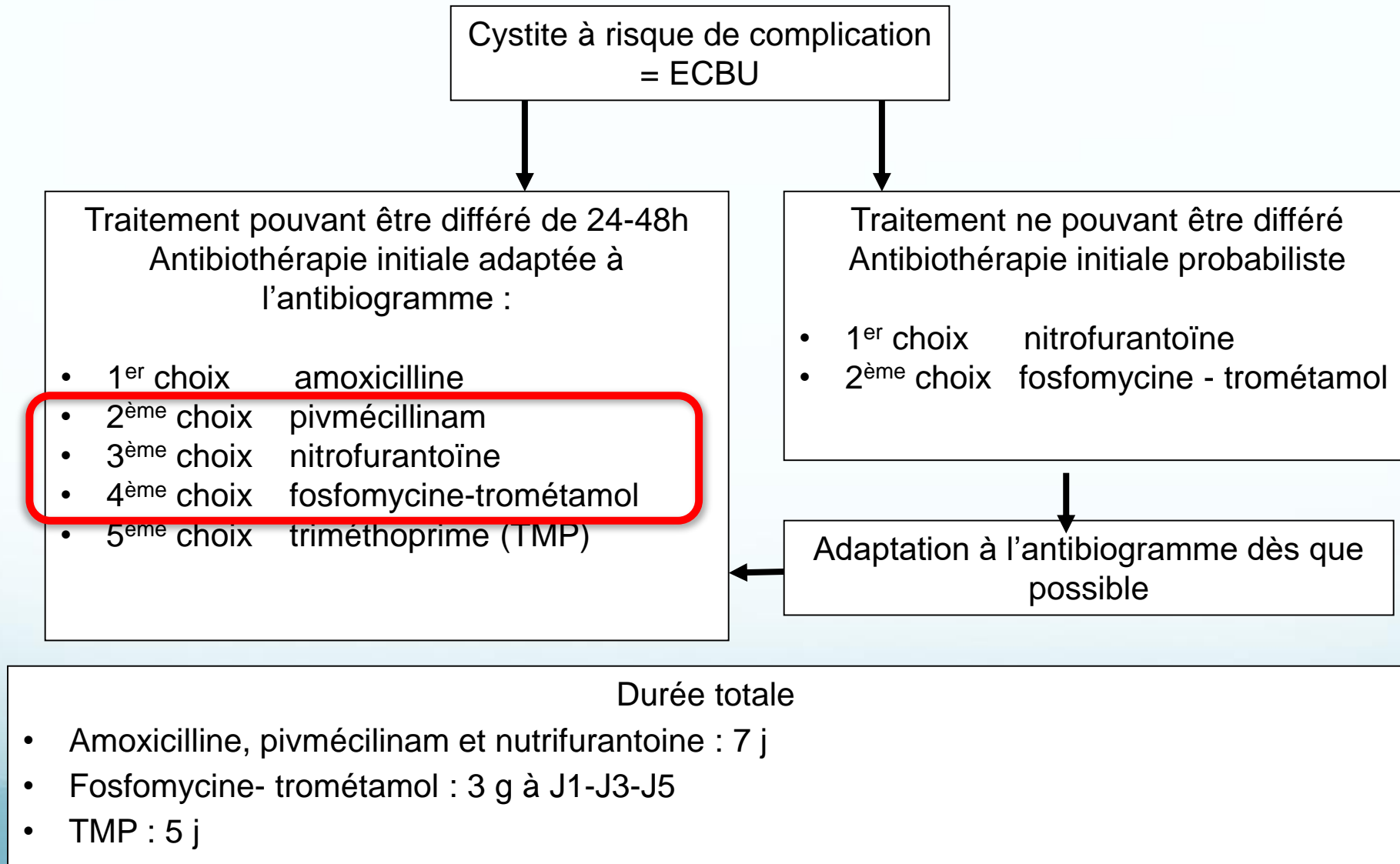
2- Pour qui chercher des alternatives ?

- Entérobactéries productrices de BLSE
- *Pseudomonas aeruginosa* ?

Entérobactéries productrices de BLSE

Infections urinaires à EP-BLSE

Cystites à risque de complication



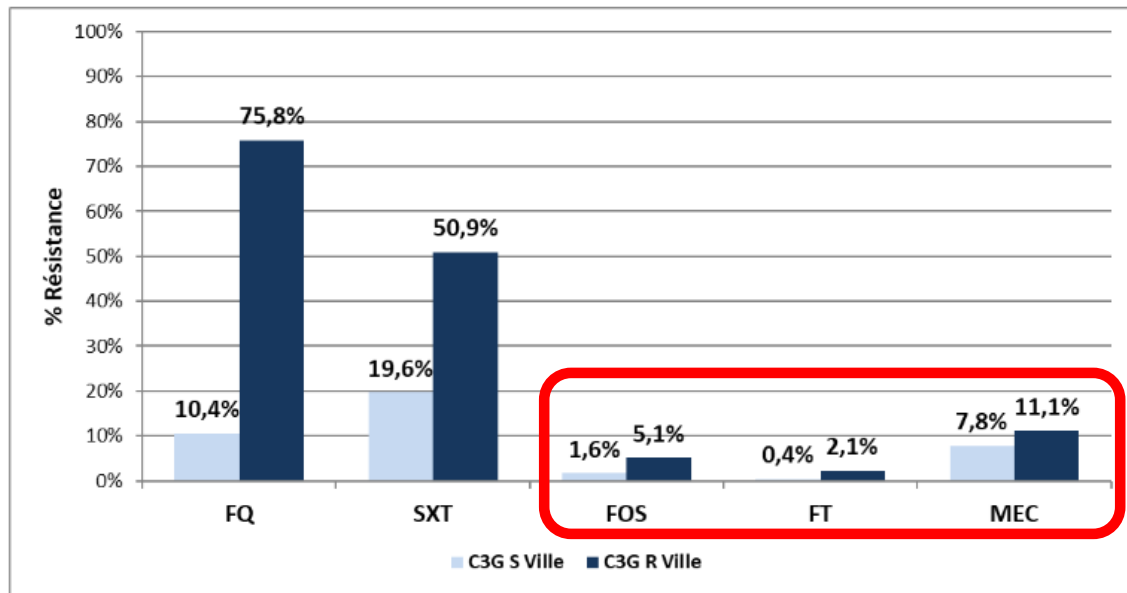
Rationnel du choix antibiotique

- Taux de résistance acceptable en probabiliste :
 - $\leq 20\%$ pour les cystites simples
 - $\leq 10\%$ pour les PNA et IU masculines
- Tolérance
- **Impact écologique**

	Impact sur le microbiote
Fosfomycine	Faible
Nitrofurantoine	Faible
Pivmecillinam	Faible
Amoxicilline-Ac Clavulanique	++
Cotrimoxazole	++
FQ	+++
C3G	+++

Uniquement pour les cystites (mauvaise diffusion parenchymateuse)

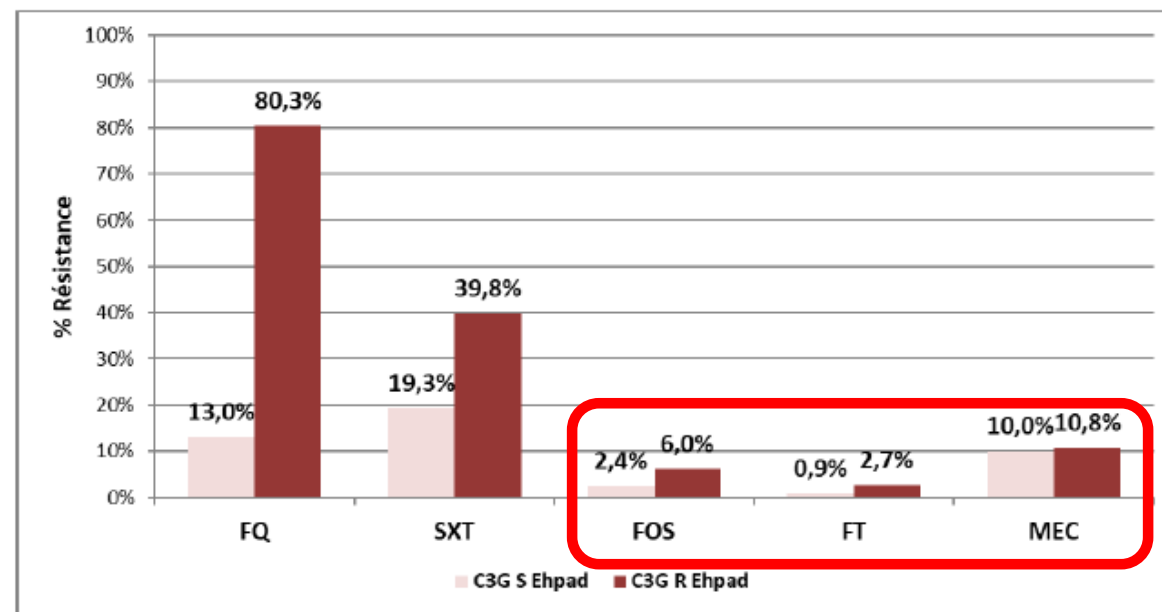
Figure 18 : Résistance aux antibiotiques à visée urinaire des souches de *E. coli* sensibles ou résistantes aux C3G isolées de prélèvements urinaires chez les patients vivant à domicile en 2022. Mission Primo



FQ : Fluoroquinolones, SXT : triméthoprime-sulfaméthoxazole, FOS : fosfomycine, FT : nitrofurantoïne, MEC : mecillinam.

E. coli BLSE ville et Ehpad

Figure 19 : Résistance aux antibiotiques à visée urinaire des souches de *E. coli* sensibles ou résistantes aux C3G isolées de prélèvements urinaires chez les résidents d'Ehpad en 2022. Mission Primo



FQ : Fluoroquinolones, SXT : triméthoprime-sulfaméthoxazole, FOS : fosfomycine, FT : nitrofurantoïne, MEC : mecillinam.

ANTIBIORÉSISTANCE

MARS 2024

DONNÉES DE SURVEILLANCE

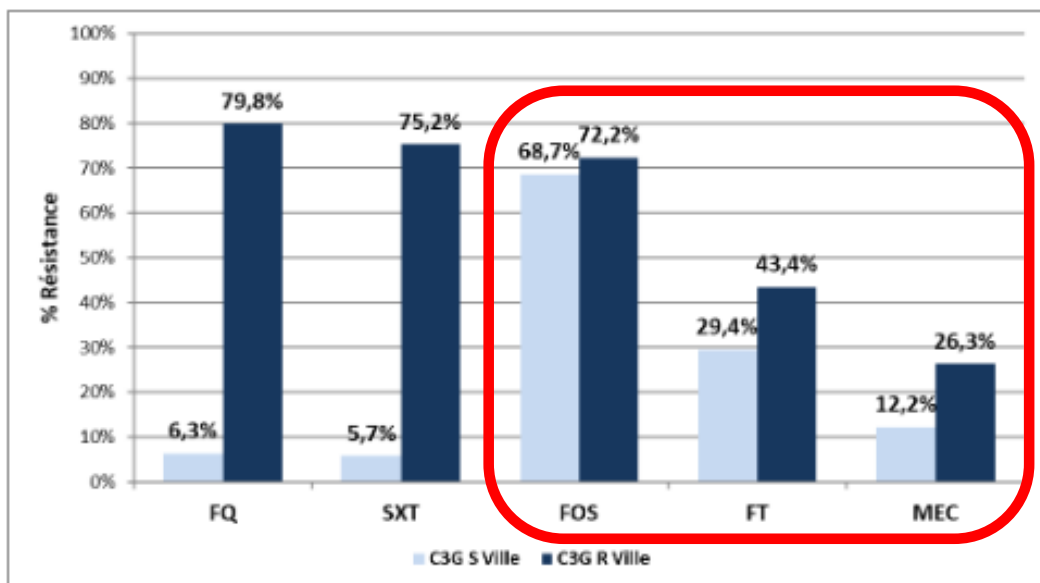
**SURVEILLANCE
DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE
AUX ANTIBIOTIQUES EN SOINS DE
VILLE ET EN ÉTABLISSEMENTS
D'HÉBERGEMENT POUR PERSONNES
ÂGÉES DÉPENDANTES**

Année 2022

En partenariat avec :

REPias
PRIMO

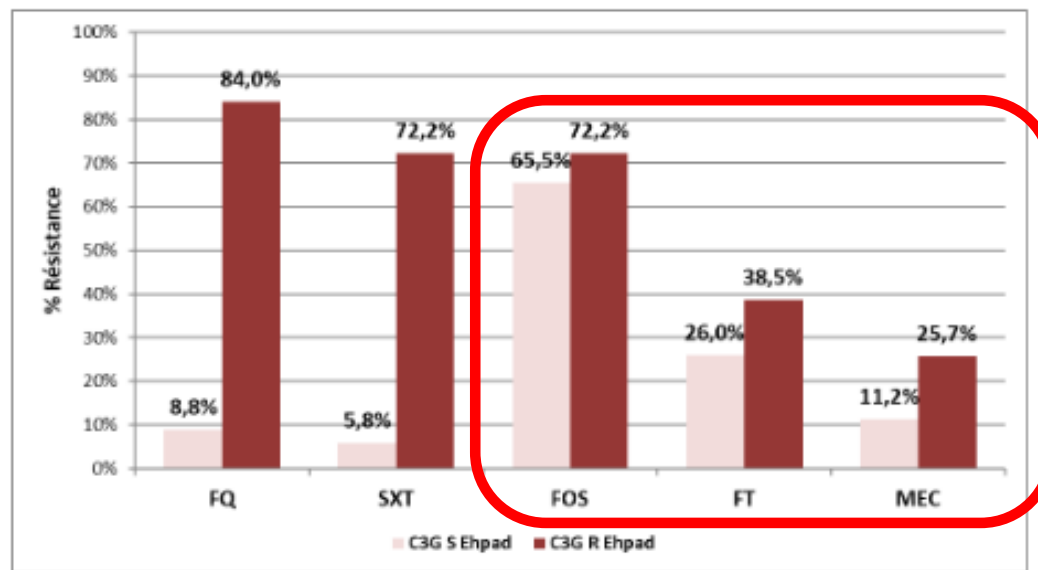
Figure 33 : Résistance aux antibiotiques à visée urinaire des souches de *K. pneumoniae* sensibles ou résistantes aux C3G isolées de prélèvements urinaires chez les patients vivant à domicile en 2022. Mission Primo



FQ : Fluoroquinolones, SXT : triméthopime-sulfaméthoxazole, FOS : fosfomycine, FT : nitrofurantoïne, MEC : mecillinam.

K. pneumoniae BLSE ville et Ehpad

Figure 34 : Résistance aux antibiotiques à visée urinaire des souches de *K. pneumoniae* sensibles ou résistantes aux C3G isolées de prélèvements urinaires chez les patients vivant en Ehpad en 2022. Mission Primo



FQ : Fluoroquinolones, SXT : triméthopime-sulfaméthoxazole, FOS : fosfomycine, FT : nitrofurantoïne, MEC : mecillinam.

Traitement des IU basses à BLSE

- Fosfomycine-trometamol : 1 sachet 3 g (J1, J3, J5)
- Nitrofurantoïne : 100 mg X 3/j pdt 7 j
- Pivmecillinam : 400 mg X 2/j pdt 7 j
- Amoxicilline-acide clavulanique **si CMI \leq 32 mg/L**

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,✉} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 3.1: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Uncomplicated Cystitis Caused by CRE?

A single dose of an aminoglycoside is an alternative option for uncomplicated CRE cystitis, for reasons described in Question 1.1. In general, higher percentages of CRE clinical iso-

PNA documentées à EBLSE de la femme non enceinte?

Selon sensibilité à l'antibiogramme

1 ^{er} choix	Ciprofloxacin OU lévofloxacin Cotrimoxazole (TMP-SMX)	
2 ^{ème} choix	Amoxicilline-acide clavulanique	Si CMI ≤ 8 mg/L
3 ^{ème} choix	Céfoxitine OU pipéracilline-tazobactam Si CMI ≤ 8 mg/L OU témocilline	
4 ^{ème} choix	Amikacine, gentamicine, tobramycine	5 jours
5 ^{ème} choix	Imipénème OU méropénème, Ertapénème utilisable uniquement si testé	

Céphamycines : Cefoxitine

- Céfoxitine (Mefoxin*, MSD)
- Spectre proche des C2G, pas d'hydrolyse par les BLSE.
- Remise au goût du jour du fait des BLSE : (risque de résistance sur *Klebsiella* par imperméabilité).
- Peu évaluée en clinique : infections abdominales, gynécologiques (très active sur *N. gonorrhoeae*), peau et tissus mous.

Pharmacologie

- Elimination sous forme inchangée dans les urines.
- Concentrations urinaires très élevées.
- **Indication = infections urinaires**
- **Normo rénal : 6 g/j en continu si < 70 kg et 8 g/j si > 70 kg**

Témocilline (Negaban*, Eumedica)

Pénicilline dérivée de la ticarcilline

Spectre :

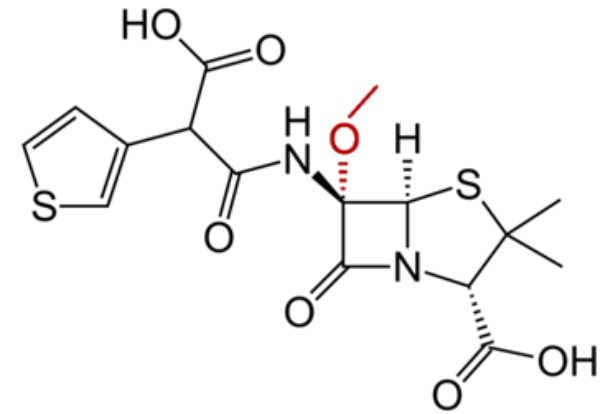
Actif vis-à-vis de :

Enterobacteriaceae

Non-fermentaires: *Burkholderia cepacia*,

Autres: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*

- Stabilité vis-à-vis des β -lactamases **BLSE**, AmpC and \pm KPC grâce à son groupe 6- α -methoxy



AMM par reconnaissance mutuelle

« Prise » de l'AMM belge telle quelle

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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
















Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min

Sa posologie et son mode d'administration

Population	Posologie par 24 heures	
	Posologie habituelle	Posologie élevée*
Adultes	4 g en 2 administrations (2 g/12 h) (injections I.M., I.V. ou perfusion)	6 g en 3 administrations (2 g/8 h) (injections I.V. ou perfusion) ou sous forme de perfusion continue (administrer une dose de charge de 2 g avant de commencer la perfusion continue)
	avec antibiothérapie complémentaire éventuelle	
Enfants	25 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.M., I.V. ou perfusion)	50 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.V. ou perfusion)

Prostatitis

Diffusion des antibiotiques dans la prostate

Molécules	Résultats	
Acide clavulanique	Proche de 0	
Amikacine	Prostate/serum = 25 %	
Pipéracilline	Prostate/sérum = 60 %	
Tazobactam	2,9 à 5,5 µg/g entre 30 et 120 min	
Cefotaxime	22,5 µg/g à 120 min	
Ceftriaxone	12,9 à 73,7 µg/g à 30 min	
Ceftazidime	Prostate/serum = 1,4	
Aztreonam	Prostate/serum = 25 %	
Imipénème	5,3 µg/g à 60 min	
Fosfomycine	Prostate/serum = 50 %	
Cotrimoxazole	Prostate/plasma = 2-3	 
Ciprofloxacine	Prostate/plasma = 3-10	  



Cefoxitin-based antibiotic therapy for extended-spectrum
 β -lactamase-producing Enterobacteriaceae prostatitis:
a prospective pilot study

Elisa Demonchy ^a, Johan Courjon ^{a,b,c,*}, Estelle Ughetto ^d, Matthieu Durand ^{b,e,f},
Karine Risso ^a, Rodolphe Garraffo ^g, Pierre-Marie Roger ^{a,b}

- 21 prostatites dont 11 *E. coli* et 10 *K. pneumoniae*
- 3 semaines (prostatites aiguës) à 6 semaines (chroniques)
- Normo rénal : 6 g/j en continu si < 70 kg et 8 g/j si > 70 kg
- 3 échecs sur *E. coli* et 2 sur *K. pneumoniae*



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Place de la témocilline dans le traitement des infections urinaires



Temocillin and urinary tract infections

M. Vallée^{a,*}, F. Bruyère^b, F. Roblot^c, L. Brureau^d

« Avec une diffusion prostatique de l'ordre de 35 %, la posologie de 6 g est recommandée pour les prostatites ».

Pipéracilline-Tazobactam et prostate

J Infect Chemother 21 (2015) 575–580



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Original article

Penetration of piperacillin–tazobactam into human prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics

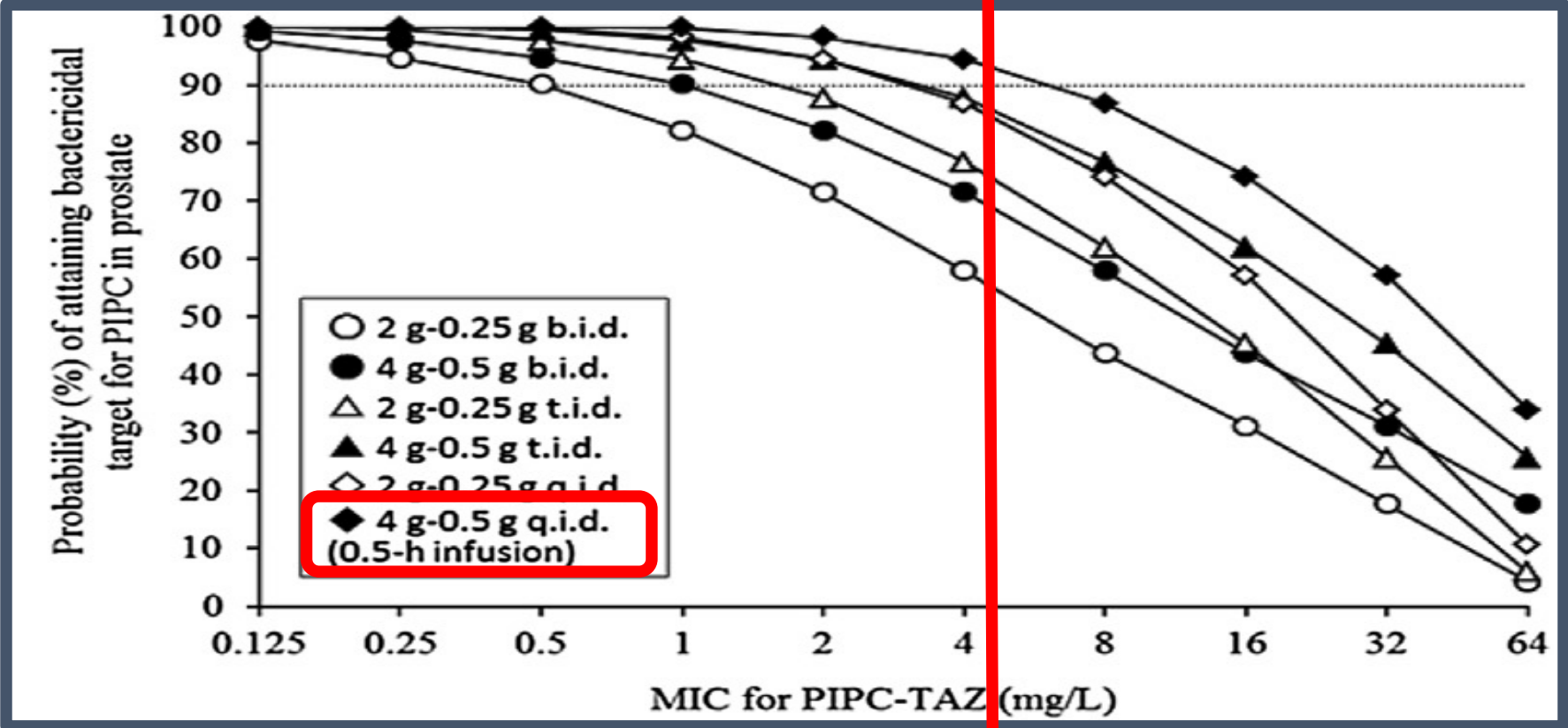


Ikuo Kobayashi ^{a,*}, Kazuro Ikawa ^b, Kogenta Nakamura ^a, Genya Nishikawa ^a, Keishi Kajikawa ^a, Takahiko Yoshizawa ^a, Masahito Watanabe ^a, Yoshiharu Kato ^a, Kenji Zennami ^a, Kent Kanao ^a, Motoi Tobiume ^c, Yoshiaki Yamada ^d, Kenji Mitsui ^e, Masahiro Narushima ^f, Norifumi Morikawa ^b, Makoto Sumitomo ^a

- 47 patients ayant reçu soit 2,5 soit 4,5 g de PIP/TAZ sur 30 min dans les 30 à 90 minutes avant une résection de prostate.
- Taux d'antibiotiques dans prostate/taux sériques

**Taux prostate/sérum
= 36 %**

Simulation de Monte-Carlo

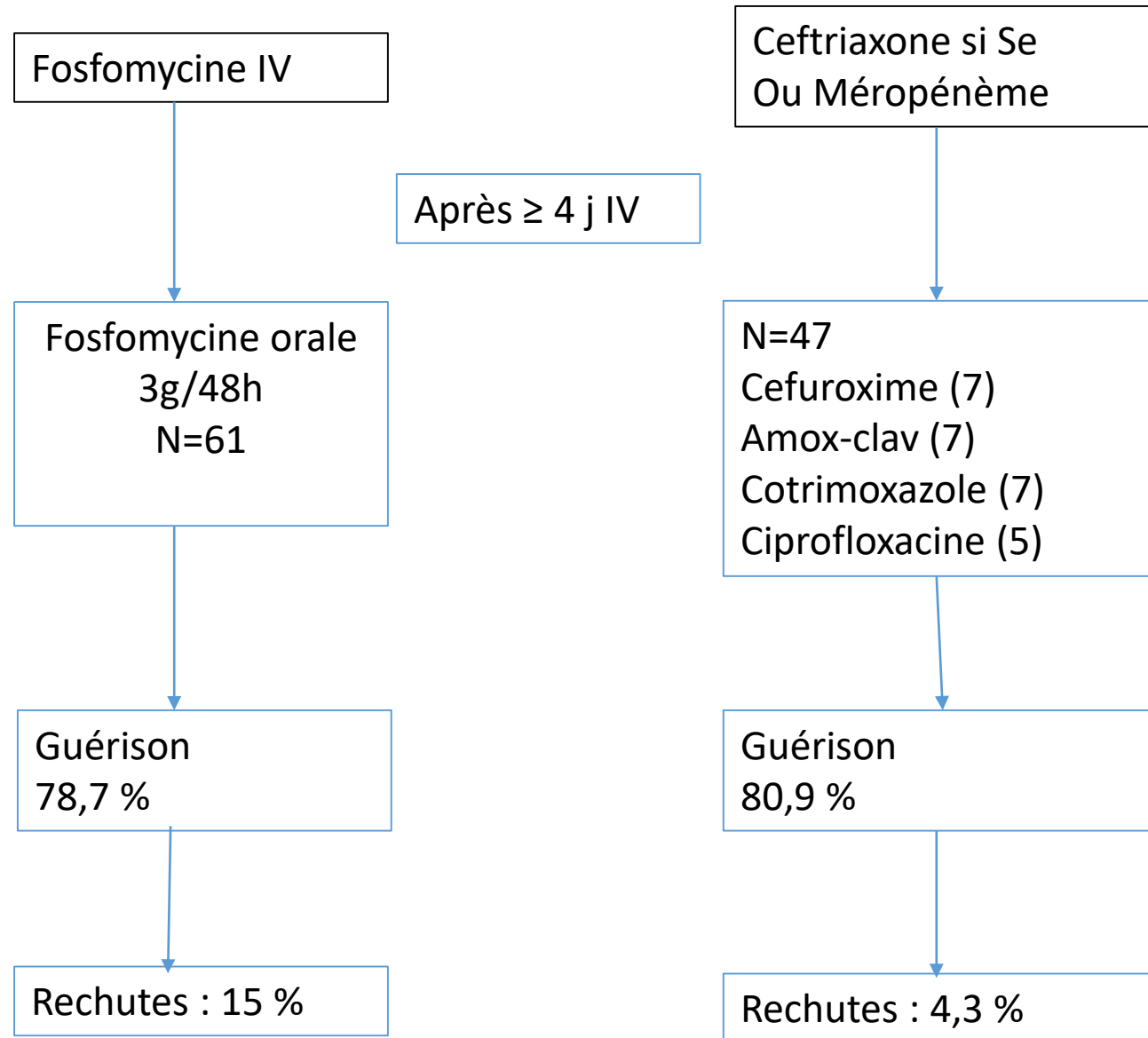


Effectiveness of fosfomicin trometamol as oral step-down therapy for bacteraemic urinary tract infections due to MDR *Escherichia coli*: a post hoc analysis of the FOREST randomized trial

Jesús Sojo-Dorado^{1,2}, Inmaculada López-Hernández^{1,2}, Alicia Hernández-Torres³, Pilar Retamar-Gentil^{1,2}, Esperanza Merino de Lucas^{4,5}, Laura Escolà-Vergé^{2,6}, Elena Bereciartua⁷, Elisa García-Vázquez³, Vicente Pintado^{2,8}, Lucía Boix-Palop⁹, Clara Natera-Kindelán^{2,10}, Luisa Sorlí¹¹, Nuria Borrell¹², Concha Amador-Prous¹³, Evelyn Shaw^{2,14}, Alfredo Jover-Saenz¹⁵, Jose Molina^{2,16}, Rosa M. Martínez-Álvarez¹⁷, Carlos J. Dueñas^{18†}, Jorge Calvo-Montes^{2,19}, María Lecuona²⁰, Virginia Pomar²¹, Irene Borreguero²², Virginia Palomo-Jiménez¹, Fernando Docobo-Pérez¹, Álvaro Pascual^{1,2} and Jesús Rodríguez-Baño^{1,2‡*}; on behalf of CIBERINFEC-GEIRAS-FOREST group

- Analyse post-hoc de l'essai FOREST
- Comparant Fosfo IV vs ceftriaxone ou méropénème
- Puis relai oral
- Dans les **infections urinaires bactériémiques** à MDR - *E.coli*
- End-point : guérison clinique et microbiologique 5-7 j après EOT

108/143 patients relayés par voie orale



Durées médianes de traitement :
11 et 12 j

Posologies :

Fosfomycine-trométamol : 3g/48h
Amoxicilline-clavulanique : 500/8h
Ciprofloxacine : 500 x 2/j
Cotrimoxazole : 800 x 2/j

P=0,03

Et en dehors des urines ?

Effectiveness of temocillin in treatment of non-urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacterales and risk factors for failure

Christel Mamona Kilu¹, Camille Menvielle², Anne Cataldi³, Antoine Hamon⁴, Clara Duran¹, Cedric Mwanba⁵, Chloé Tesmoingt⁶, Laura Bouabdallah-Perrin⁷, Pauline Touche⁸, Aurélie Chanh Hew Wai⁸, Clément Ourghanlian³, Marie Antignac⁹, Marc-Antoine Bildan¹⁰, Alexandre Bleibtreu², Hugues Michelon¹, Sylvain Diamantis¹¹, Benoit Pilmis¹², Antoine Citerne¹³, Eric Farfour⁸ and Aurélien Dinh^{1,14*} on behalf of the Paris Temocillin study group[†]
¹Infectious Disease Department, Raymond Poincaré Hospital, APHP, Garches, France; ²Infectious Disease Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France; ³Pharmacy, Henri Mondor Hospital, APHP, Créteil, France; ⁴Internal Medicine, Beaujon Hospital, APHP, Clichy, France; ⁵Pharmacy, Tenon Hospital, APHP, Paris, France; ⁶Pharmacy, Bichat Hospital, APHP, Paris, France; ⁷Pharmacy, Saint-Louis Hospital, APHP, Paris, France; ⁸Pharmacy, Foch Hospital, Suresnes, France; ⁹Pharmacy, Saint-Antoine Hospital, APHP, Paris, France; ¹⁰Pharmacy, Européen Georges Pompidou Hospital, APHP, Paris, France; ¹¹Infectious Disease Department, Melun Hospital, Melun, France; ¹²Infectious Disease Department, Saint-Joseph & Marie-Lannelongue Hospital, Paris, France; ¹³Pharmacy, Cochin Hospital, APHP, Paris, France; ¹⁴THU PROMETHEUS, Raymond Poincaré Hospital, APHP, Garches, France

Etude parisienne, rétrospective, multicentrique.

Jan 2016 – Déc 2021

Temocilline pour infections non urinaires

Etude des facteurs de risque d'échec à J28

133 infections à E-BLSE

- 28,9 % pneumonies
- 28,1 % infections intra-abdominales
- 34,4 % patients de réanimation

Relai de carbapénèmes dans 40,6 % des cas et Pip/Taz 22,6 %

63,6 % des patients ont reçu 6 g/j, la plupart en continu ou perfusion prolongé




Echec : 28,1 % (36 cas)

Table 3. Multivariable regression factors associated with failure for 128 patients treated with temocillin for non-urinary tract infections

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Severe infection (ICU)	4.81 (2.15–11.3)	<0.001	3.0 (1.06–8.69)	0.039
Hospitalization in medical ward	0.42 (0.18–0.93)	0.035	0.61 (0.21–1.73)	0.3
Hospitalization in surgical ward	0.29 (0.07–0.91)	0.057		
LRTI	3.22 (1.42–7.39)	0.005	1.26 (0.44–3.48)	0.7
Surgical treatment before temocillin	0.39 (0.15–0.95)	0.048	0.46 (0.15–1.32)	0.2

Temocilline : quelle est la bonne posologie ?

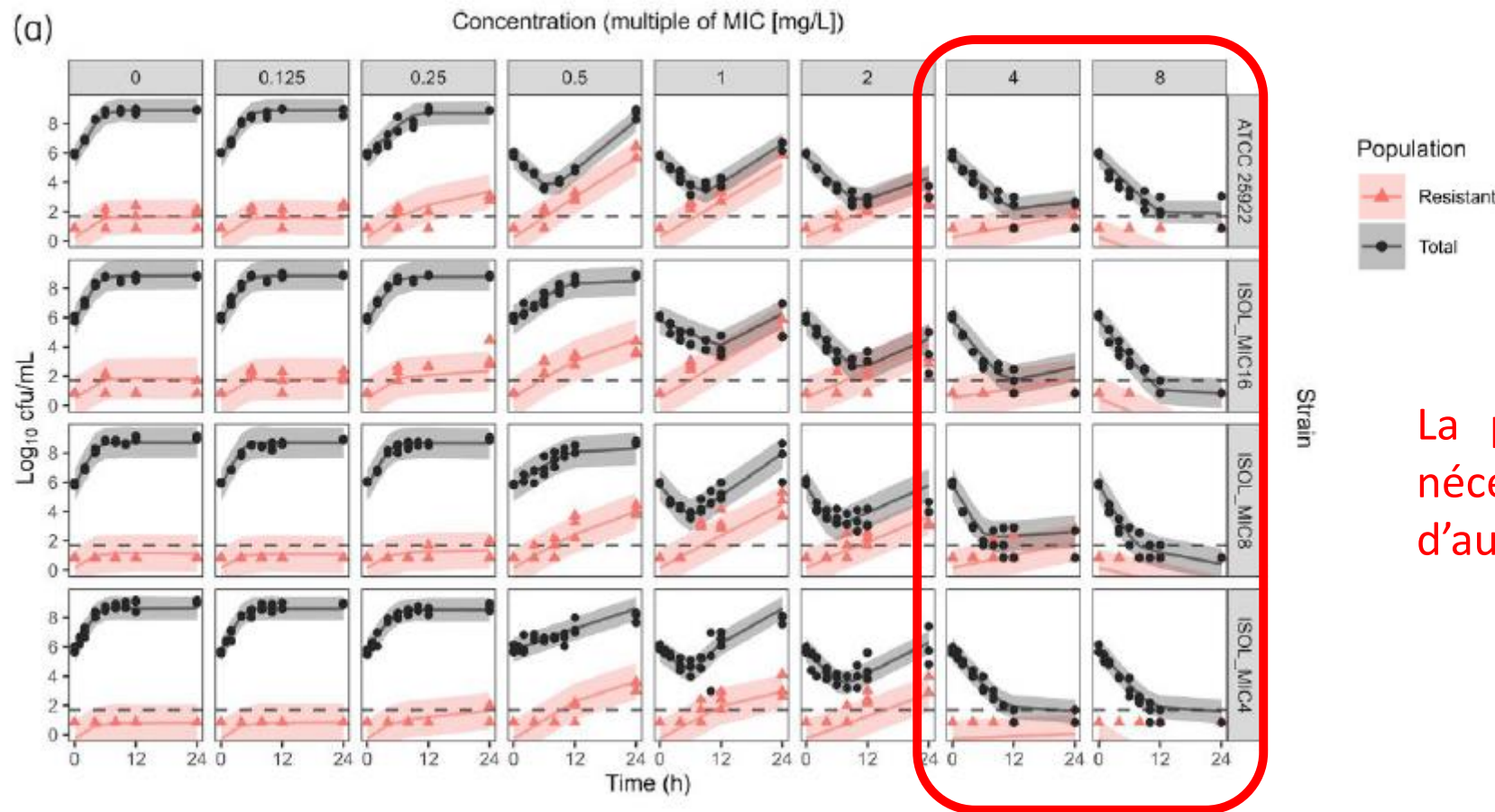
Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-based optimization of temocillin dosing strategies for the treatment of systemic infections

Wisse van Os ¹, Alina Nussbaumer-Pröll ¹, Anh Duc Pham², Gert-Jan Wijnant³, Perrin Ngougni Pokem³, Françoise Van Bambeke ³, J. G. Coen van Hasselt ² and Markus Zeitlinger ^{1*}

¹Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria; ²Division of Systems Pharmacology & Pharmacy, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Einsteinweg 55, 2333 CC Leiden, The Netherlands; ³Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Avenue E. Mounier 73/B1.73.05, 1200 Brussels, Belgium

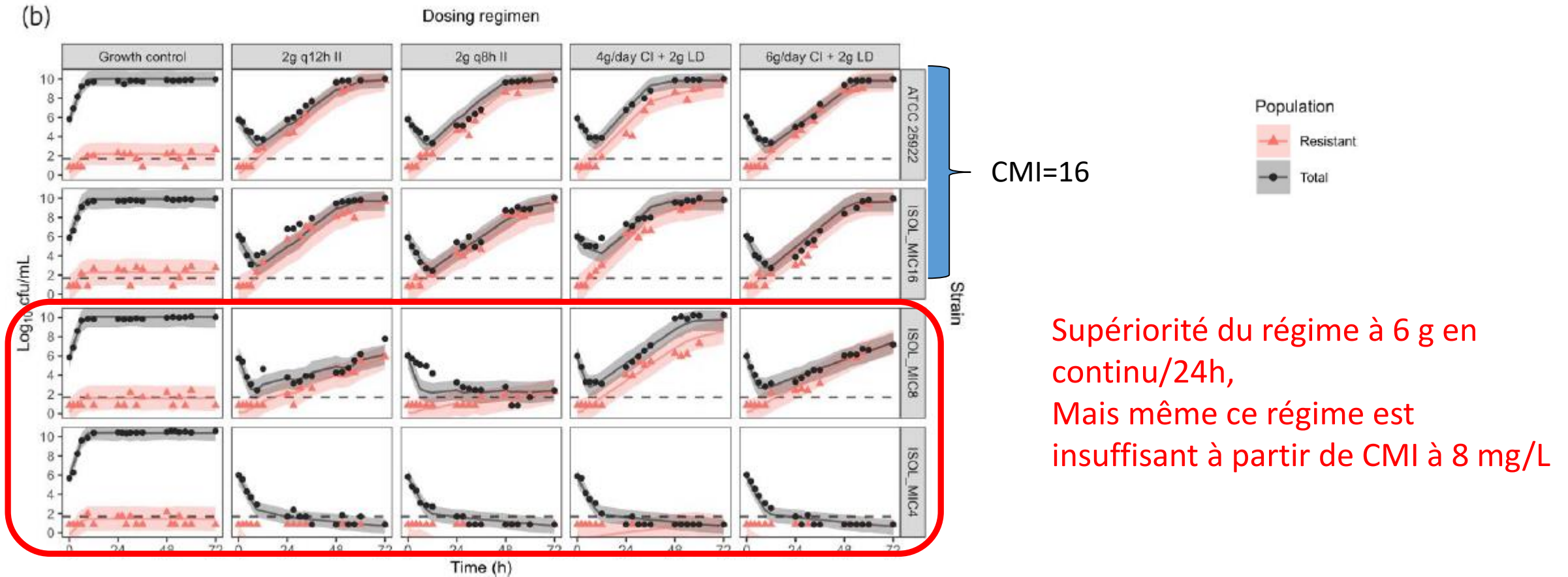
- Breakpoint EUCAST = 16 mg/L
- Travail sur 4 souches d' *E. coli* avec CMI variables
- Hollow-fibers + pharmacocinétique de population
- Déterminer les posologies optimales en termes d'efficacité et de prévention d'émergence de résistance.

Résultats (1)



La prévention de la résistance nécessite des concentrations d'au moins 4-8 fois la CMI.

Résultats (2)



Conclusion : posologies optimales de témocilline inconnues

- Posologies recommandées probablement insuffisantes pour des infections extra-urinaires avec des CMI ≥ 8 mg/L.
- Seule une posologie de 12 g/J est capable d'inhiber la croissance bactérienne pour toutes les souches.
- Pas de données au-delà de 8 g/j chez les volontaires sains.

Cefoxitine

RESEARCH

Open Access



Cefoxitin versus carbapenems as definitive treatment for extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in intensive care unit: a propensity-matched retrospective analysis

Tanguy Dequidt^{1*}, Sylvaine Bastian^{2,3}, Mathieu Nacher⁴, Sébastien Breurec^{2,3,5,6,7}, Michel Carles⁸, Guillaume Thiery⁹, Laurent Camous¹⁰, Benoit Tressieres⁷, Marc Valette¹⁰ and Jean-David Pommier¹⁰

Etude rétrospective

CHU Guadeloupe

110 patients bactériémiques *K. pneumoniae* BLSE

- 57 % Cefoxitine
- 43 % Carbapénèmes

Succès clinique J30

Characteristics	Baseline population				PS-matched patients			
	Cefoxitin n = 63 (57%)	Carbapenem n = 47 (43%)	SMD	p value	Cefoxitin n = 42 (50%)	Carbapenem n = 42 (50%)	SMD	p value
Time between admission to ICU and bacteremia, <i>days</i>	12 ± 13	15 ± 13	.252	.053	12 ± 11	14 ± 12	.166	.485
SAPS II admission score	47 ± 17	49 ± 22]	.111	.557	48 ± 17	51 ± 21	.168	.443
SOFA score at inclusion	9 ± 4]	11 ± 5	.415	.046	10 ± 4	11 ± 5	.297	.193
Pitt bacteremia score at inclusion	6 ± 3	7 ± 3	.273	.062	7 ± 3	7 ± 3 (6-9)	.129	.303
Septic shock	25 (40)	19 (40)	.015	.937	17 (40)	18 (43)	.048	.825
Mechanical ventilation	40 (63)	41 (87)	.573	.005	33 (78)	37 (88)	.258	.380
Appropriate empirical therapy	31 (56)	28 (65)	.180	.380	22 (52)	27 (64)	.251	.260
Duration of empirical therapy, <i>days</i>	1 ± 1	1 ± 2	.113	.788	1 ± 1	1 ± 2	.110	.765
Time to effective antibiotic therapy, <i>hours</i>	26 ± 25	12 ± 35	.460	.075	26 ± 24	11 ± 36	.493	.065
Co-infection at inclusion	11 (18)	4 (9)	.234	.208	8 (19)	6 (14)	.251	.591
Other antibiotic therapy at inclusion	12 (19)	5 (11)	.208	.298	8 (19)	7 (17)	.120	.816

Data are presented as mean ± SD or count (%). p values in bold are statistically significant. SMD=standardized mean difference. ICU=intensive care unit. SAPS II=Simplified Acute Physiology score II. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment score.

30-day clinical success	Cefoxitin n = 63 (57%)	Carbapenem n = 47 (43%)	OR (95% CI)	p value
Source of bacteremia:				
Central line associated	20/24 (83%)	10/12 (83%)	1.0 (0.1-8.5)	1.00
Pneumonia	1/7 (14%)	3/14 (21%)	0.6 (0.1-10.0)	1.00
Urinary tract	8/13 (61%)	2/3 (67%)	0.8 (0.1-19.7)	1.00
Intra abdominal	2/8 (25%)	1/4 (25%)	1.0 (0.1-78.4)	1.00
Unknow	4/8 (50%)	7/9 (78%)	0.3 (0.2-3.4)	.335

Data are presented as count (%). OR= odd ratio

Characteristic	Cefoxitin n = 63	Carbapenem n = 47	p value
Selection of at least one cefoxitin-resistant gram-negative bacteria at 30 days	30 (48)	22 (47)	.933
<i>Klebsiella pneumoniae</i> cefoxitin-resistant	7 (11)	4 (8)	.755
Including colonization	4 (6)	1 (2)	
Including infection	3 (5)	3 (6)	
AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae	15 (24)	2 (4)	.006
Including colonization	6 (9)	0 (0)	
Including infection	9 (14)	2 (4)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (21)	18 (38)	.042
Including colonization	3 (5)	8 (17)	
Including infection	10 (16)	10 (21)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> carbapenem-resistant	3 (5)	11 (23)	.007
Including colonization	2 (3)	5 (11)	
Including infection	1 (2)	6 (13)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	1 (2)	.427
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3)	0 (0)	1.00

RESEARCH

Open Access



Pharmacokinetics, efficacy and tolerance of cefoxitin in the treatment of cefoxitin-susceptible extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacterales* infections in critically ill patients: a retrospective single-center study

Paul Chabert^{1,2*}, Judith Provoost¹, Sabine Cohen³, Céline Dupieux-Chabert⁴, Laurent Bitker^{1,5,6,9}, Tristan Ferry^{2,5,6}, Sylvain Goutelle^{3,6,7,8} and Jean-Christophe Richard^{1,5,6,9}

Cohorte rétrospective monocentrique.

Infections EP-BLSE

Jan 2014 – Juin 2021

41 patients de réanimation

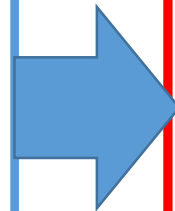
85 % pneumonies

59 % sous ventilation mécanique

61 % sous amines

Médiane de ttt cefoxitine : 5 [4-7] j

39/41 : 6 g/24h en continu après bolus de 2 g



Cefoxitine : quelle est la bonne posologie ?

63 % échec

32 % de changement de traitement nécessaire

27 % rechute avec la même entérobactérie

- 50 % acquisition de résistance pour *E. coli*

- 25 % pour *K. oxytoca*

Echecs corrélés au sous-dosage : p=0,008

Posologie insuffisante pour atteindre $fT > CMI$ à partir de 4 mg/L sauf si insuffisance rénale

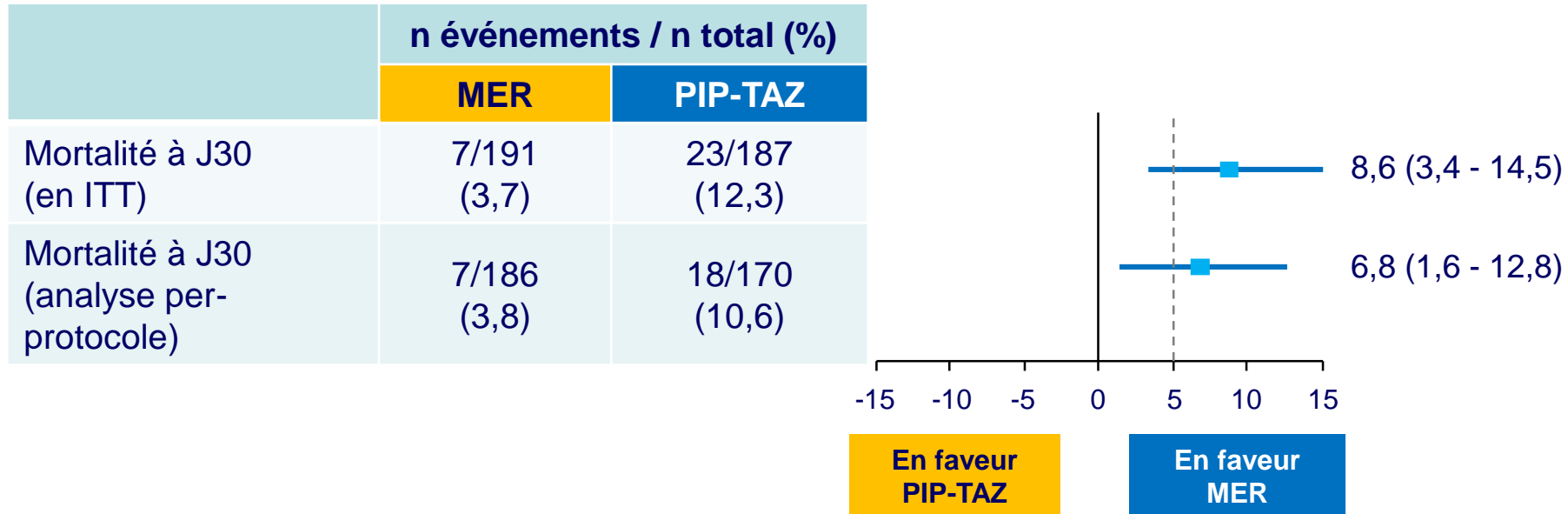
Nécessiterait des doses de 10-12 g/24h

Pipéracilline-tazobactam

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (4)

Critère principal : mortalité à J30

Différence entre les 2 groupes, % (IC 95 %)



- **Conclusion** : non infériorité non atteinte : surmortalité en faveur du groupe traité par pipéracilline-tazobactam

Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study

A. Henderson,^{1,2} D. L. Paterson,¹ M. D. Chatfield,¹ P. A. Tambyah,³ D. C. Lye,^{4,5,6} P. P. De,⁷ R. T. P. Lin,⁷ K. L. Chew,⁸ M. Yin,⁹ T. H. Lee,^{4,5,6} M. Yilmaz,⁹ R. Cakmak,⁹ T. H. Alenazi,¹⁰ Y. M. Arabi,¹⁰ M. Falcone,¹¹ M. Bassetti,¹² E. Righi,^{13,14} B. A. Rogers,^{15,16} S. S. Kanj,¹⁷ H. Bhally,¹⁸ J. Iredell,^{19,20} M. Mendelson,²¹ T. H. Boyles,²¹ D. F. M. Looke,^{2,22} N. J. Runnegar,^{2,22} S. Miyakis,^{23,24,25} G. Walls,²⁶ M. A. I. Khamis,²⁷ A. Zikri,²⁷ A. Crowe,^{28,29} P. R. Ingram,^{30,31,32} N. Daneman,³³ P. Griffin,^{22,34,35} E. Athan,³⁶ L. Roberts,³⁷ S. A. Beatson,³⁷ A. Y. Peleg,^{38,39} K. Cottrell,¹ M. J. Bauer,¹ E. Tan,¹ K. Chaw,^{40,41,42} G. R. Nimmo,⁴³ T. Harris-Brown,¹ and P. N. A. Harris^{1,43}; For the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

Node 0 All patients		
	%	N
Survived	88.5	139
Died	11.5	18
Total	100	157

Piperacillin/Tazobactam
MIC

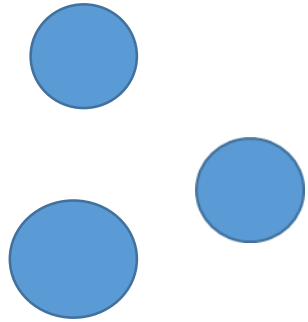
Node 1 MIC 1, 2, 4, 8, 16 mg/L		
	%	N
Survived	91.0	134
Died	9.0	13
Total	100	147

Node 2 MIC 32, 64, 128 mg/L		
	%	N
Survived	50.0	5
Died	50.0	5
Total	100	10

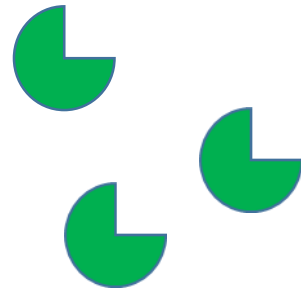
Zones d'incertitude dans la détermination des CMI de Pip/taz par Vitek 2.

Une CMI > 16 mg/L = prédictive de mortalité
(breakpoint EUCAST : R > 16 mg/L
breakpoint CLSI : R > 64 mg/L.

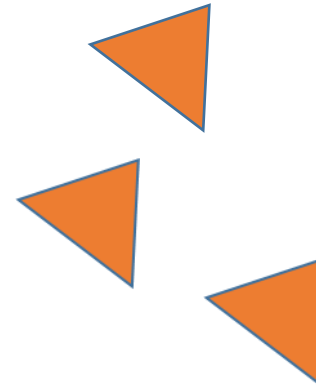
PK-PD : effet inoculum (diminution de l'activité d'un antibiotique en présence d'un fort inoculum)



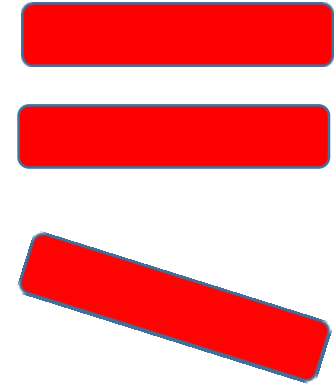
B-lactamine



**Inhibiteur de
 β -lactamase**

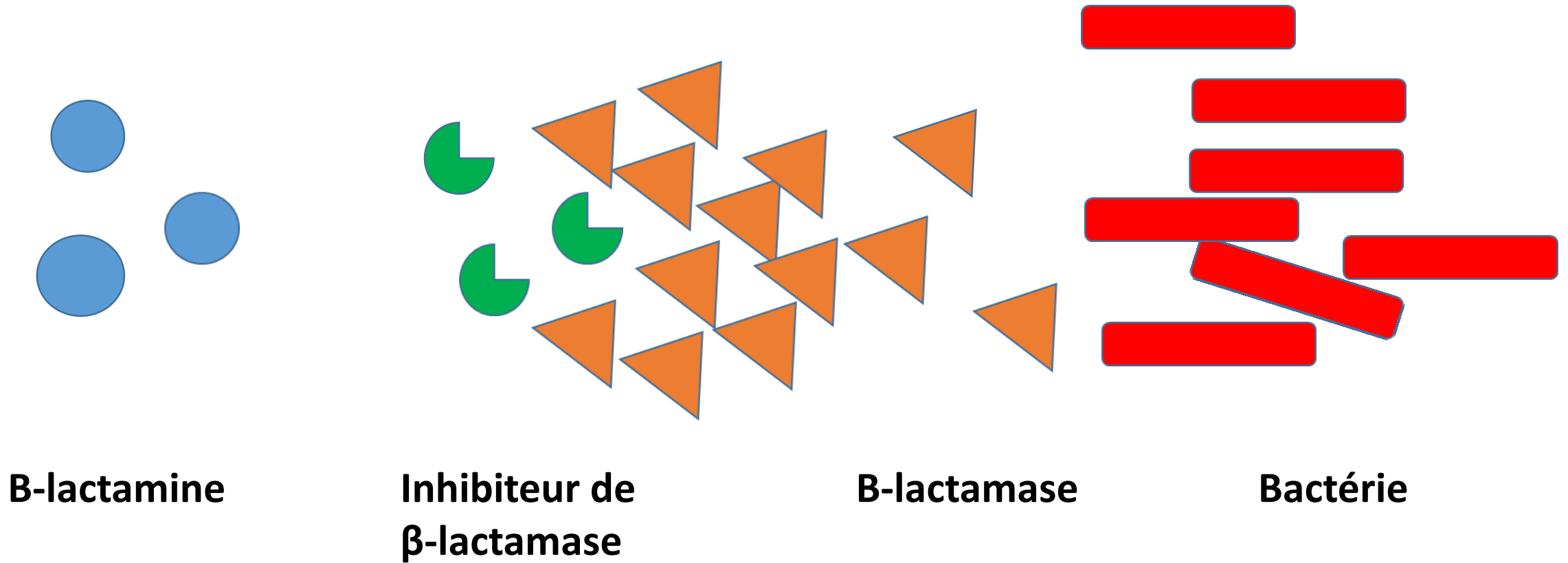


B-lactamase



Bactérie

PK-PD : effet inoculum



Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane/tazobactam	■	□	□	□	■	□
Imipénème/Relebactam	■	□	□	■	■	□
Meropénème/Vaborbactam	■	□	□	■	□	□
Ceftazidime/Avibactam	■	■	□	■	■	□
Aztreonam/Avibactam	■	■	■	■	□	□
Cefiderocol	■	■	■	■	■	■
Céfépime/Enmetazobactam	■	■	□	□	□	□

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumannii*

D'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020

Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis
A Randomized Clinical Trial

Keith S. Kaye, MD; Adam Belley, PhD; Philip Barth, PhD; Omar Lahlou, PharmD; Philipp Knechtle, PhD; Paola Motta, PhD; Patrick Velicitat, MD

Céfépime/Enmetazobactam (Allecra/Advanz)

JAMA. 2022;328(13):1304-1314. doi:10.1001/jama.2022.17034

- **Essai ALLIUM**
- Infections urinaires
- Céfépime/Enmetazobactam (2g/0,5g x3/j) : n=516
- Pipéracilline/Tazobactam (4g/0,5g x3/j) : n=518
- 7 j (14 j si bactériémie)
- Critère composite :
 - Guérison clinique + éradication bactériologique

- 51,5 % pyélonéphrites
- 11 % Bactériémies
- **20,9 % BLSE**

**Supériorité de
céfépime/enmetazobactam
79,1 vs 58,9 % [IC95%, 13,3%-27,9%]**



Intrapulmonary Pharmacokinetics of Cefepime and Enmetazobactam in Healthy Volunteers: Towards New Treatments for Nosocomial Pneumonia

Shampa Das,^a Richard Fitzgerald,^b Asad Ullah,^b Marcin Bula,^b Andrea M. Collins,^{b,c} Elena Mitsi,^c Jesus Reine,^c Helen Hill,^c Jamie Rylance,^{b,c} Daniela M. Ferreira,^c Karen Tripp,^b Andrea Bertasini,^d Samantha Franzoni,^d Mameli Massimiliano,^d Omar Lahlou,^e Paola Motta,^e Philip Barth,^e Patrick Velicitat,^e Philipp Knechtle,^e William Hope^{a,b}

January 2021 Volume 65 Issue 1 e01468-20

Ratio Film alvéolaire / plasma :

- Céfépime : 60,6 % ± 28,62

Enmetazobactam : 53,03 % ± 21,05 %

- 20 volontaires sains.
- Céfépime/Enmetazobactam 2g/1g sur 2h, toutes les 8 h
- LBA pour concentrations dans le film alvéolaire après la 9^{ème} administration

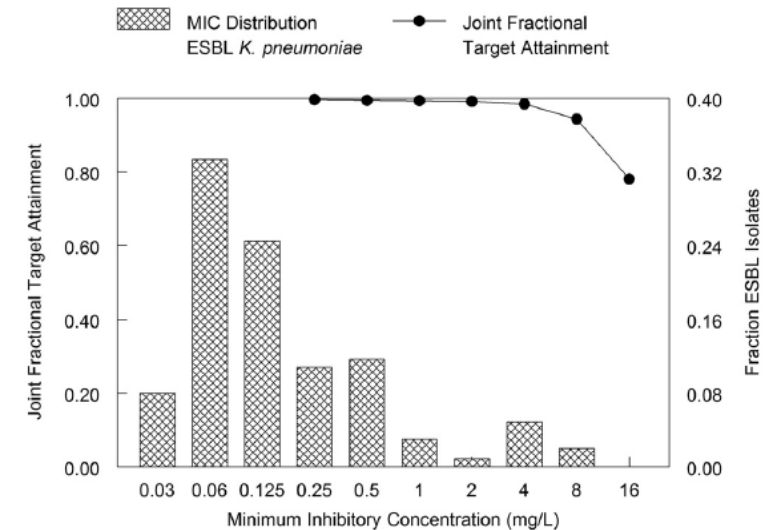
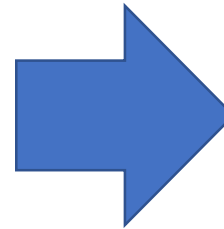


FIG 5 Probability of target attainment in ELF (solid circles) plotted with the distribution of MIC values for cefepime-enmetazobactam against 102 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates, represented by solid squares. The pharmacodynamic targets used to define success were determined from a preclinical murine model of pneumonia using a variety of *Klebsiella pneumoniae* strains as the challenge organisms.

Alternatives aux carbapénèmes pour *Pseudomonas aeruginosa*

Sur les *P. aeruginosa* carbapénème-R

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane/tazobactam	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue
Imipénème/Relebactam	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Meropénème/Vaborbactam	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue	Light Blue
Ceftazidime/Avibactam	Green	Green	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Aztreonam/Avibactam	Green	Green	Green	Green	Light Blue	Light Blue
Cefiderocol	Light Blue	Green	Green	Green	Green	Green

*[Difficult-to-treat *P. aeruginosa*](#)

** [Difficult-to-treat *A. baumannii*](#)

D'après [Bassetti M et al. Antibiotics 2020](#)



Sur *P. aeruginosa* sensible aux carbapénèmes et résistant aux autres bêta-lactamines ?



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

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels de la SPILF
Le 3 juillet 2019

Antibiothérapie documentée (2)



- Ne pas utiliser la ceftazidime-avibactam pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* sensible aux carbapénèmes (AE)
- Ne pas utiliser le ceftolozane-tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, pour des souches avec un profil de résistance particulier (AE)
- Choix du carbapénème en l'absence d'alternative .

Les données de la littérature ne permettent pas de recommander préférentiellement le méropénème ou l'imipénème en termes d'efficacité.
(Grade C)

Le méropénème doit être préféré dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez les patients à risque de toxicité neurologique.
(Grade C)

Assessing the impact of meropenem exposure on ceftolozane/tazobactam-resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* using *in vitro* serial passage

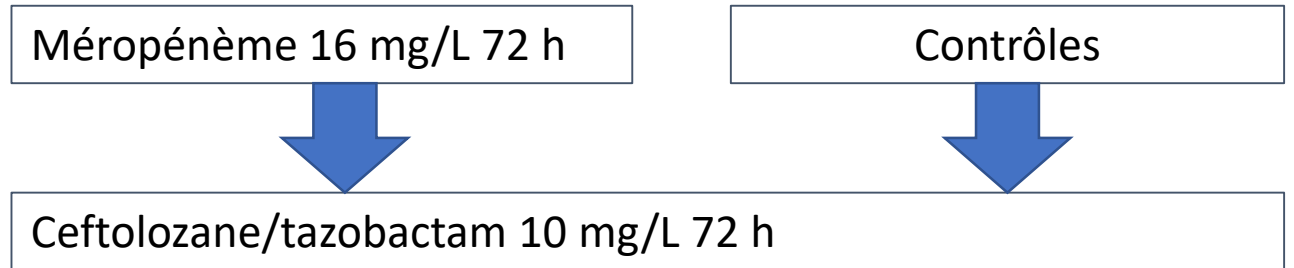
Get access >

Aliaa Fouad, Samantha E Nicolau, Pranita D Tamma, Patricia J Simner, David P Nicolau, Christian M Gill ✉

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 79, Issue 5, May 2024, Pages 1176–1181, <https://doi.org/10.1093/jac/dkae089>



- Etude *in vitro*
- 9 souches *P. aeruginosa*



- Peu de souches
- Impact clinique ?
- Quel(s) mécanisme(s) ?
- Quid des expositions préalables aux autres β -lactamines ?

Développement résistance
Méropénème chez 6/9 souches

Apparition Résistance C/T chez 5/6 :

- 100 % population bactérienne
- 100 %
- 53,5 %
- 31 %
- 3 %

GERICCO 2025

Développement résistance
Méropénème chez 0/9 souches

Apparition Résistance C/T chez 3 souches :

- 2 %
- 0,35 %
- < 0,003 %

65

Ceftolozane-Tazobactam ou carbapénème ?

Est-ce que le fait d'utiliser les carbapénèmes en priorité ne fait pas émerger de la résistance à Ceftolozane/Tazobactam en cas de récurrence ?

Pas de données cliniques à l'heure actuelle pour répondre à cette question.

Messages (et questionnements...) pour terminer

- Pour les entérobactéries productrices de BLSE :
 - Alternatives validées pour les infections urinaires
 - Mais ça peut être compliqué pour les cystites à *Klebsiella* du fait des taux de résistance à Fosfomycine, Pivmecillinam et Nitrofurane
 - Efficacité de la Cefoxitine et de la Temocilline : mais l'utilisation de Cefoxitine en traitement initial d'une infection à *Klebsiella* n'expose-t-elle pas à un risque d'échec par sélection de mutants imperméables ?
 - En extra-urinaire
 - Les posologies optimales de la Temocilline et de la Cefoxitine ne sont pas connues (et sans doute supérieures à ce qui est actuellement recommandé) pour les infections sévères/pneumonies : s'aider des dosages +++
 - Intérêt probable de l'association Céfépime/Enmetazobactam

Messages (et questionnements...) pour terminer

- **Pour *Pseudomonas aeruginosa* :**

- Si les carbapénèmes restent actifs, il est recommandé de les utiliser préférentiellement aux nouvelles bêta-lactamines/associations
- Néanmoins, n'est-il pas moins impactant d'utiliser Ceftolozane/Tazobactam qu'un carbapénème ?

Back-up slides

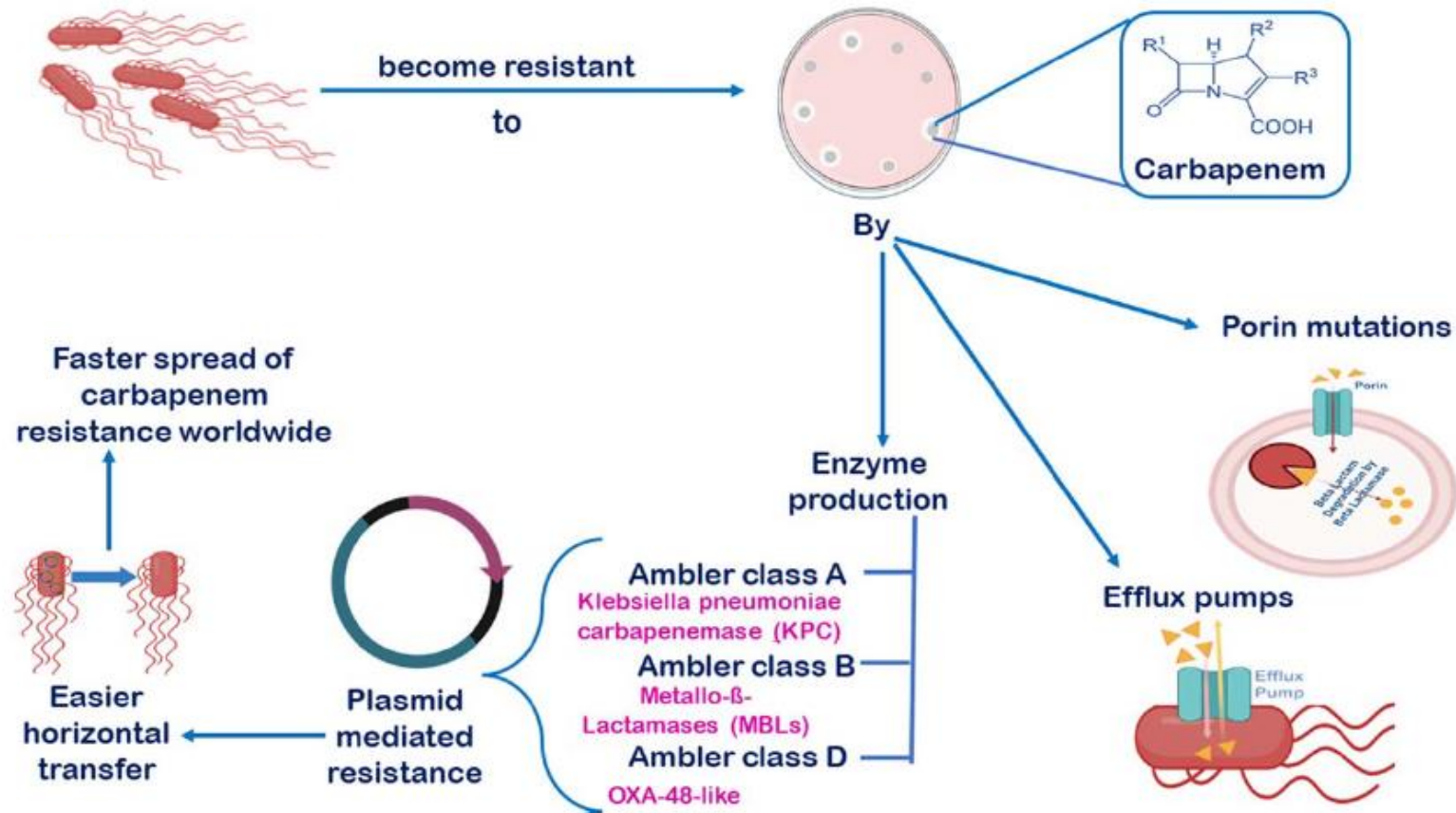


Figure 1. The figure shows the classification of carbapenem resistance.

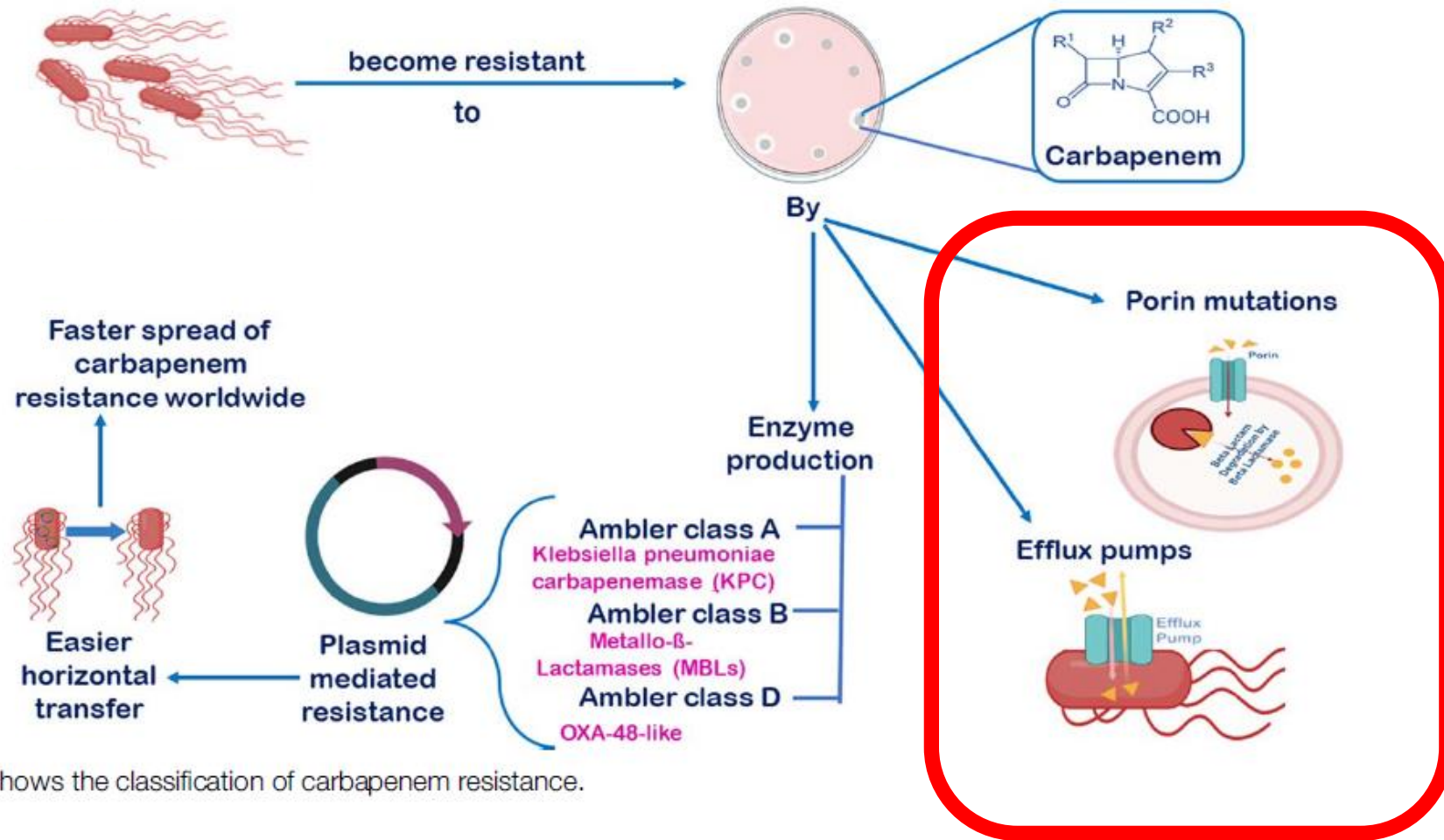


Figure 1. The figure shows the classification of carbapenem resistance.

P. aeruginosa

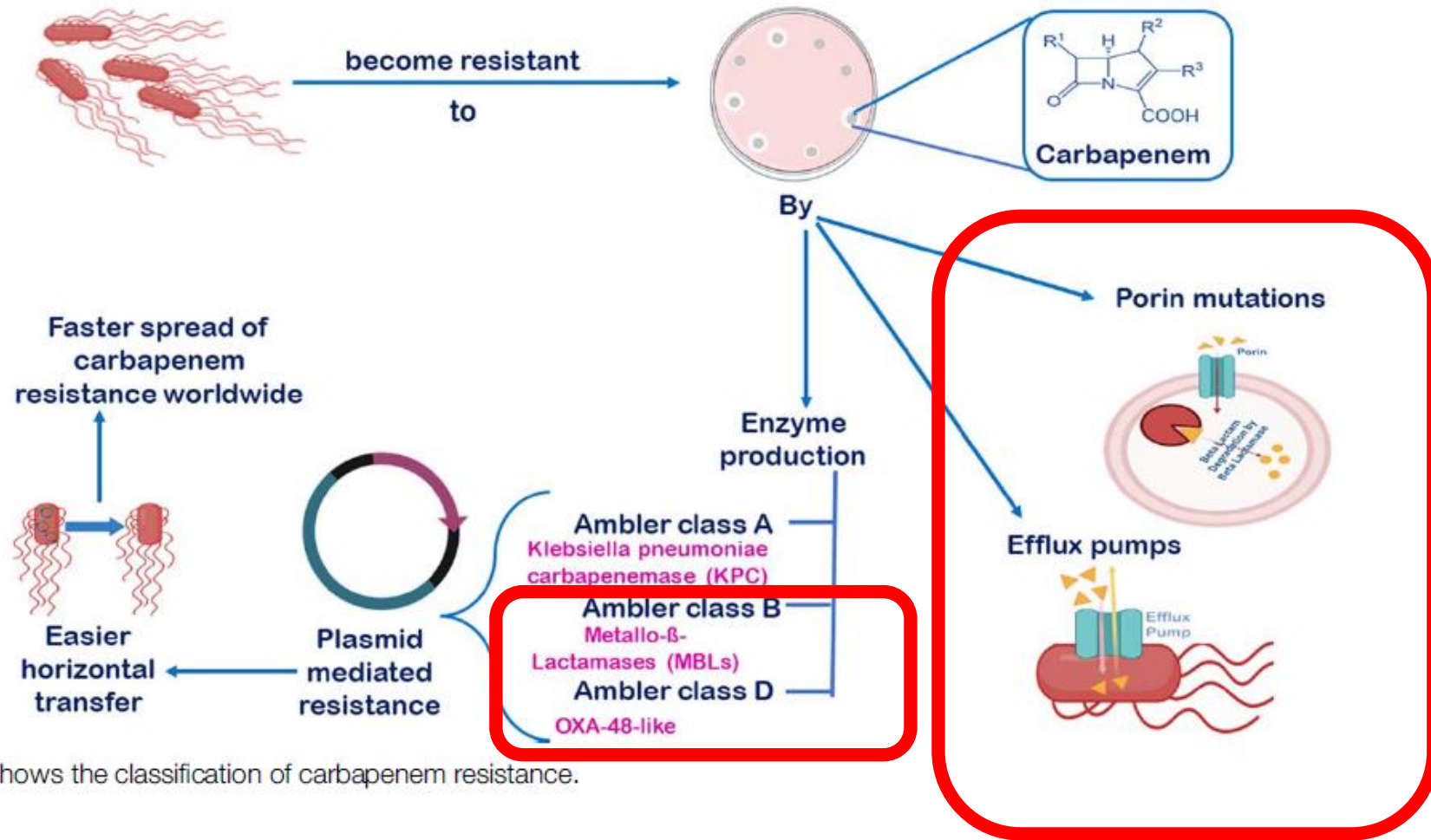


Figure 1. The figure shows the classification of carbapenem resistance.

A. baumannii

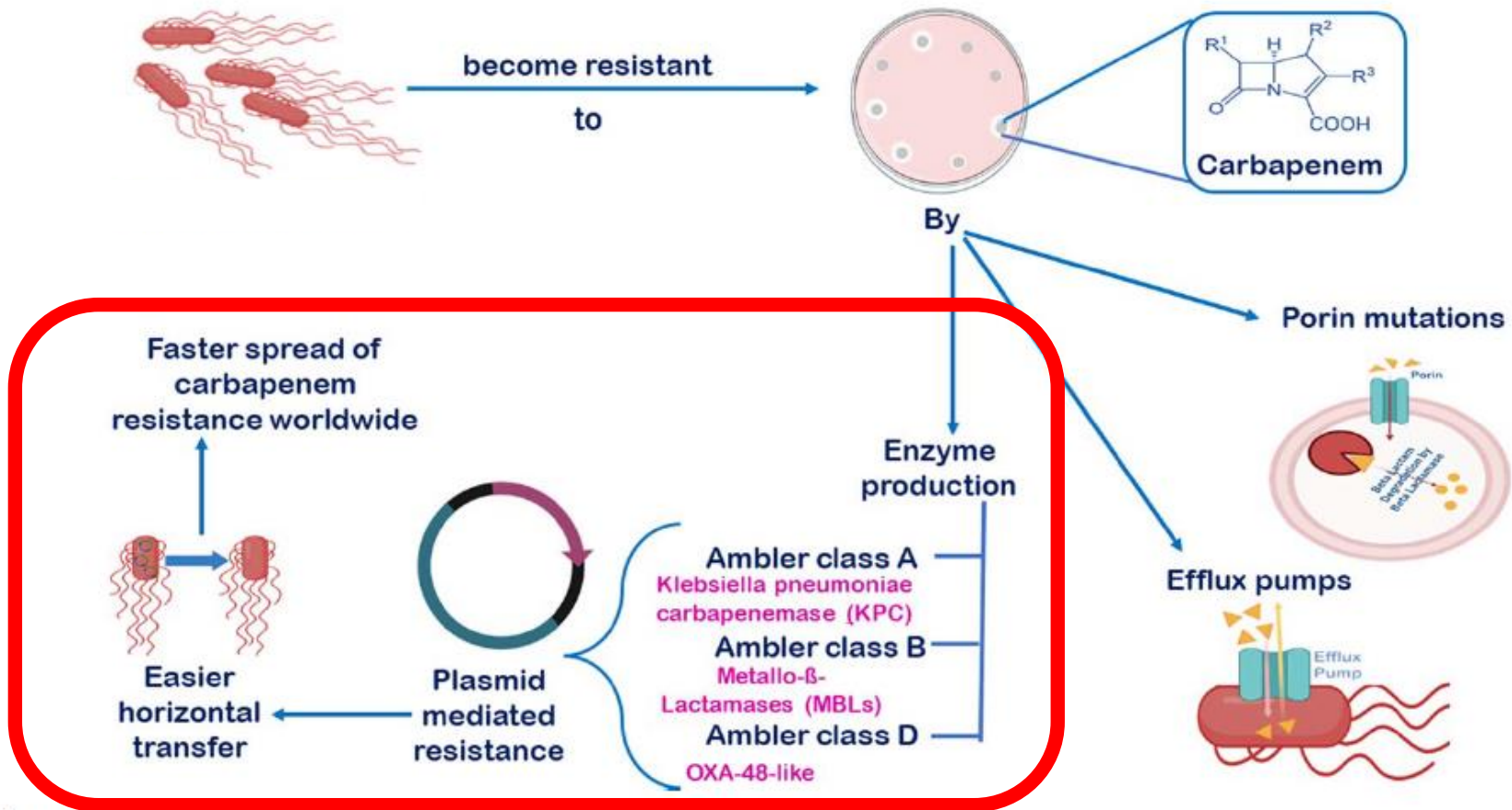


Figure 1. The figure shows the classification of carbapenem resistance.

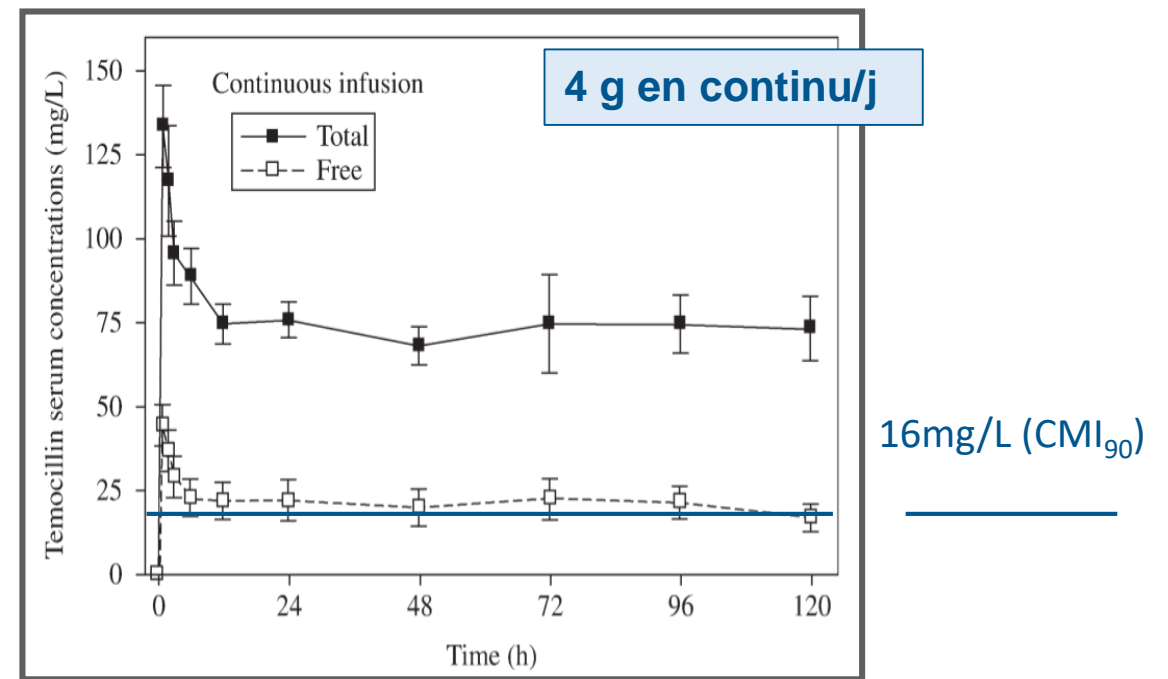
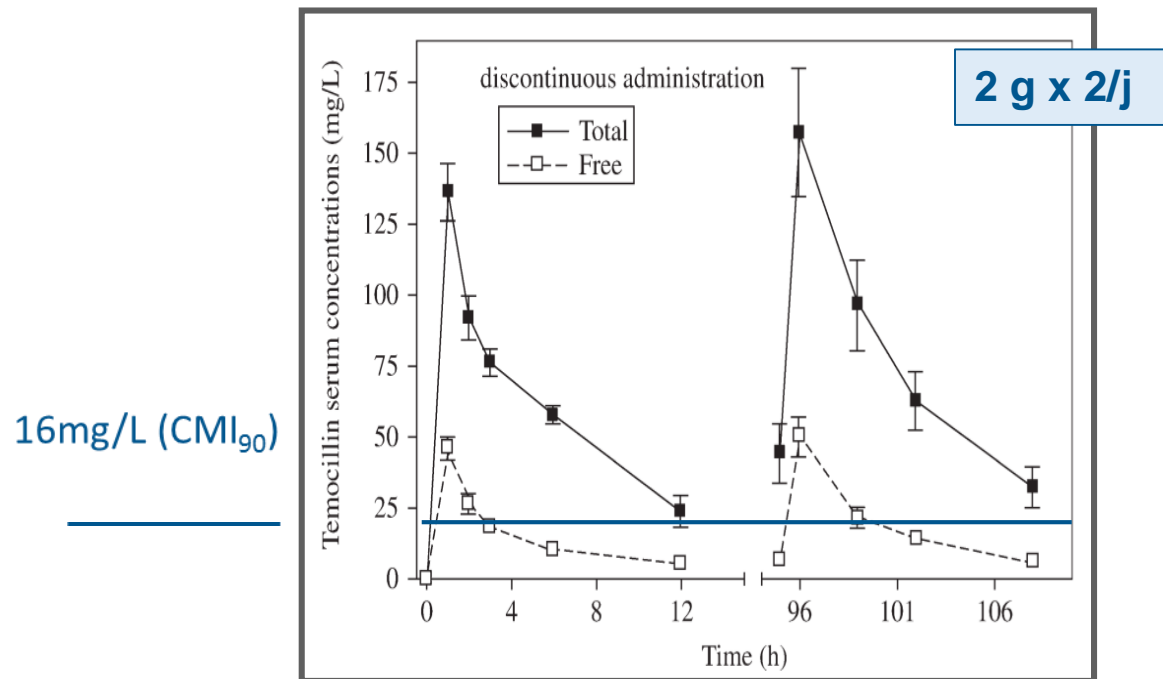
Enterobacterales

Bêta-lactamases : classification d'Ambler

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) AmpC inductible AmpC dérèprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV BLSE TEM, SHV, CTX-M Carbapénémases KPC	 Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1	AmpC plasmidique	OXA spectre étroit BLSE de type OXA Carbapénémases Ex. OXA-48

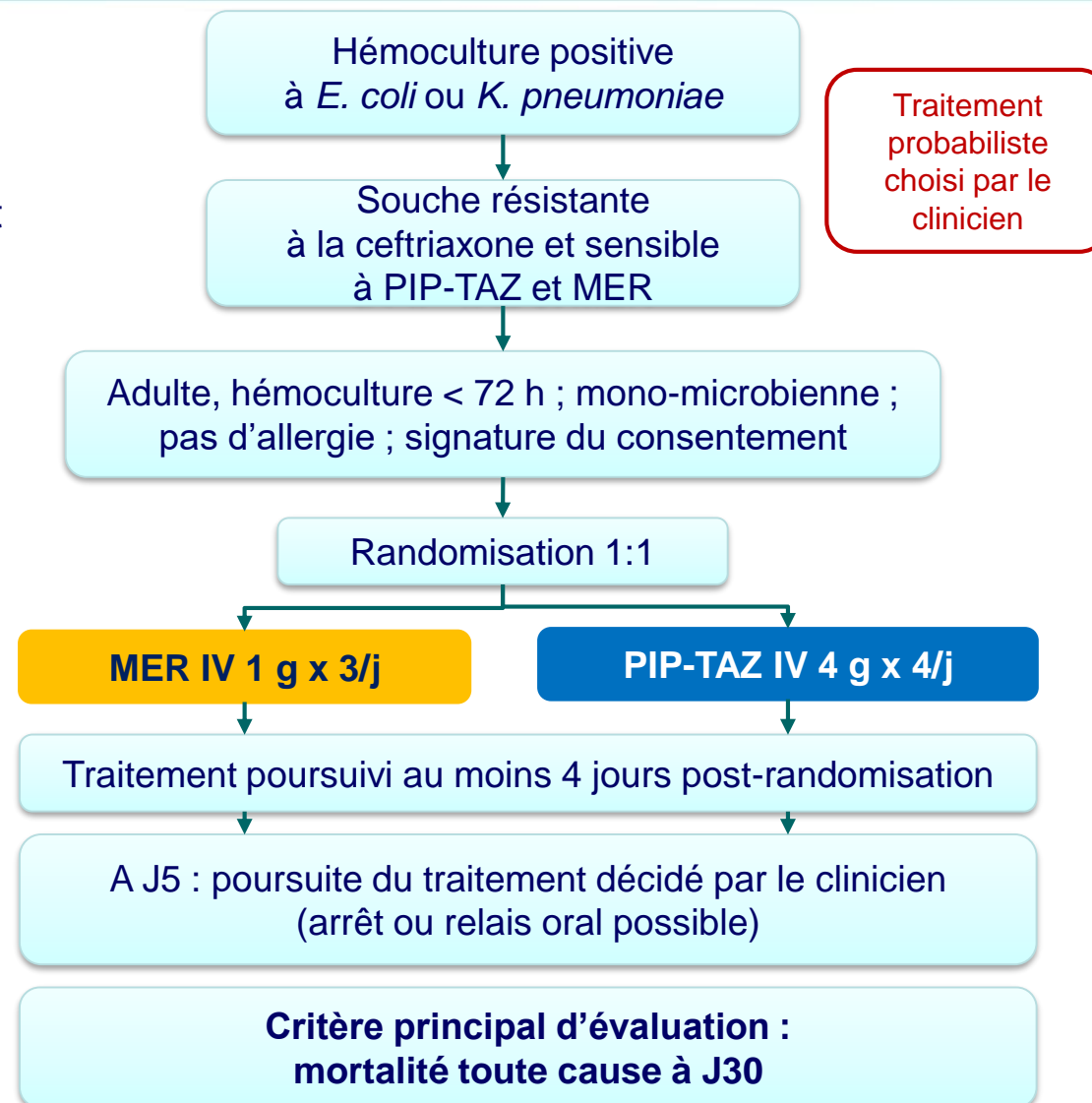
Paramètre PK/PD ($fT > CMI$)

- **Modèle animal** (Soubirou *et al.*, JAC 2015):
 - $fT > CMI$ à 40% corrélée avec bactériostase et efficacité
 - $fT > CMI$ de l'ordre de 80 % permet bactéricidie maximale (sur des souches CTX-M 15 ou non-BLSE)
- **Patients de réanimation:**



Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (1)

- **Essai multicentrique** (9 pays sur les 5 continents), **de non infériorité** (marge de 5 %, puissance de 80 %) comparant pipéracilline-tazobactam (PIP-TAZ) 4 g x 4/j vs méropénème (MER) 1 g x 3/j
- Randomisation dans les 72 h suivant hémoculture positive à *E. coli* ou *K. pneumoniae*
- **Critère principal** : mortalité à J30
- **Critères secondaires** : guérison clinique et microbiologique, récurrence de septicémie, émergence de résistance et d'infection à *C. difficile*



Essai MERINO : critiques

- Randomisation seulement après 48h de traitement.
- Malgré la randomisation :
 - + d'infections urinaires dans le groupe Méropénème : 67 % vs 54,8 %
 - Mais score APACHE II + élevé : 21,0 vs 17,9
 - + d'immunodéprimés dans le groupe Pip/Tazo : 27,1 % vs 20,9 %
 - Mais antibiothérapie adaptée plus précoce : 5,5 h vs 9,6 h
 - Pipéracilline/Tazobactam à la posologie de 4,5 g X 4/j mais sur 30 min.
- Les morts n'ont pas été attribuées à des causes infectieuses (comorbidités)