



De la tazo plein le dos

François COUSTILLERES

PH CRAtb – CVI/CVP – SMIT
CHRU Bretonneau TOURS

-

f.coustilleres@chu-tours,fr

- Antécédents :
 - PPR CTG-dépendant (2022),
 - Hernie discale L4-L5 opérée (laminectomie),
 - SAHOS appareillé.
- Mode de vie :
 - Veuf, deux enfants,
 - Autonome.
- Traitements : prednisone 4 mg

- LMMC connue depuis 2017 – cytoréduction par HYDREA (2022),
- LAM secondaire (02/2024) :
 - ✓ Caryotype – FISH - biologie moléculaire - NGS : pronostic défavorable (ELN),
 - ✓ Pré-thérapeutique (ETT – scinti – coroTDM) : sténose ostium 1^{ère} diagonale, OG/VD dilatés.
- RCP 05/2024 : AZA + VEN (C1=27/05, sur Picc-Line) + JAKAVI (27/05) :
 - ✓ Prophylaxie : cotrimoxazole (puis atovaquone) – valaciclovir,
 - ✓ Rémission cytologique après C1, inscription liste ABM.
- C2 24/06 décalée devant aplasie fébrile :
 - ✓ Hospitalisation pour douleurs thoraciques : mauvaise tolérance anémie,
 - ✓ Pas de point d'appel infectieux, pas de critère de gravité,
 - ✓ Suspicion maladie de Horton (hyperesthésie, céphalées), infirmée,

Q1 : Devant cette neutropénie fébrile, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo
- B. Pip/tazo + amikacine
- C. Céfépime +/- métronidazole
- D. Céfépime +/- métronidazole + amikacine
- E. Meropenem
- F. Meropenem + amikacine
- G. Meropenem + vancomycine + amikacine
- H. Je n'ai pas tous les éléments à disposition pour répondre

Q1 : Devant cette neutropénie fébrile, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo
- B. Pip/tazo + amikacine
- C. Céfépime +/- métronidazole
- D. Céfépime +/- métronidazole + amikacine
- E. Meropenem
- F. Meropenem + amikacine
- G. Meropenem + vancomycine + amikacine
- H. Je n'ai pas tous les éléments à disposition pour répondre

- LMMC connue depuis 2017 – cytoréduction par HYDREA (2022),
- LAM secondaire (02/2024) :
 - ✓ Caryotype – FISH - biologie moléculaire - NGS : pronostic défavorable (ELN),
 - ✓ Pré-thérapeutique (ETT – scinti – coroTDM) : sténose ostium 1^{ère} diagonale, OG/VD dilatés.
- RCP 05/2024 : AZA + VEN (C1=27/05, sur Picc-Line) + JAKAVI (27/05) :
 - ✓ Prophylaxie : cotrimoxazole (puis atovaquone) – valaciclovir,
 - ✓ Rémission cytologique après C1, inscription liste ABM.
- C2 24/06 décalée devant aplasie fébrile :
 - ✓ Hospitalisation pour douleurs thoraciques : mauvaise tolérance anémie,
 - ✓ Pas de point d'appel infectieux, pas de critère de gravité,
 - ✓ Suspicion maladie de Horton (hyperesthésie, céphalées), infirmée,
 - ✓ Tazocilline 7j, apyrexie J4, pas de documentation.

Table 3. ECIL-4 recommendation for initial empirical treatment in high-risk patients (anticipated to have neutropenia for more than 7 days), by indication and escalation or de-escalation approach.

Escalation approach	De-escalation approach
Indication B-II for all 1) Uncomplicated presentation; 2) No known colonization with resistant bacteria; 3) No previous infection with resistant bacteria; 4) In centers where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia;	1) Complicated presentations; 2) Known colonization with resistant bacteria; 3) Previous infection with resistant bacteria; 4) In centers where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia.
Options for initial antibiotic therapy 1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime*, ceftazidime*) AI 2) Piperacillin-tazobactam AI 3) Other possible options include^a: - Ticarcillin-clavulanate^a - Cefoperazone-sulbactam^a - Piperacillin + gentamicin^a	1) Carbapenem monotherapy BII^a 2) Combination of anti-pseudomonal β-lactam + aminoglycoside or quinolone^a (with carbapenem as the β-lactam in seriously ill patients) BIII 3) Colistin + β-lactam $\pm$ rifampicin BIII^a 4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) CIII



Risk factors for a complicated clinical course

1. Shock, hemodynamic instability, hypotension, sensory loss
2. Localized infection (e.g. pneumonia, enteritis, central venous catheter infection)
3. Inpatient status
4. Prolonged and severe aplasia
5. Co-morbidities (bleeding, dehydration, organ failure, chronic illness)
6. Advanced age (over 60 years)

Table 4. De-escalation approach: ECIL-4 guidelines for indications of initial specific regimens.

Situations for which carbapenems are indicated as the first-line regimen

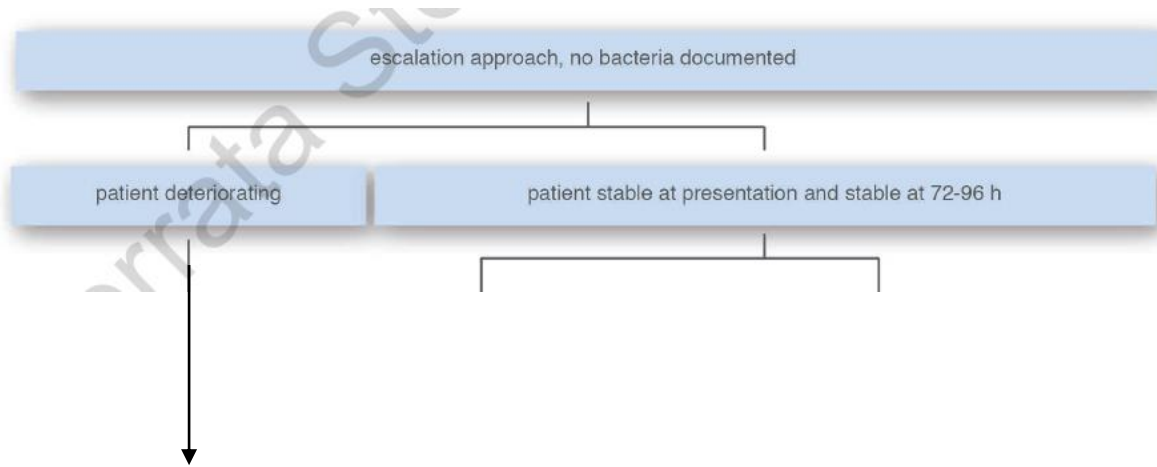
1. Seriously-ill patients e.g. *presentation with septic shock* **BII**
or
2. Known colonization or previous infection with **BII**:
 - a. *ESBL-producing Enterobacteriaceae*
 - b. *Gram-negatives resistant to narrower-spectrum β -lactams*
or
3. Centers with a high prevalence of infections due to ESBL-producers at the onset of febrile neutropenia **BIII**
Should also prompt infection control review

Situations in which combination with an aminoglycoside is indicated as the first-line regimen **BIII** for all

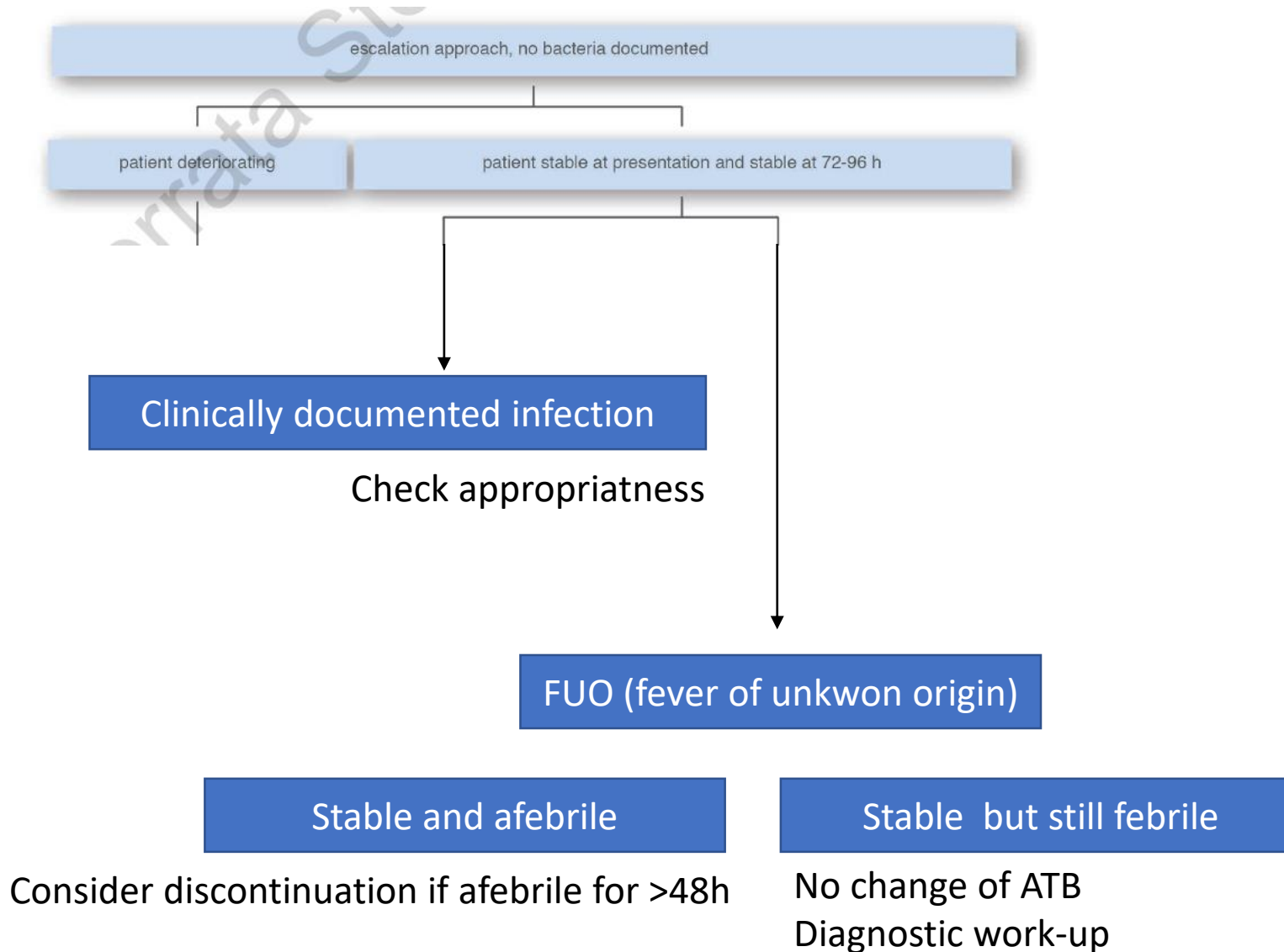
1. Seriously-ill patients e.g. *severe sepsis, septic shock* or
2. If resistant non-fermenters (*Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* spp.) are likely, based upon:
 - a. *Local epidemiology*
 - b. *Previous colonization or infection with these pathogens*
 - c. *Previous use – during the last month – of carbapenems*

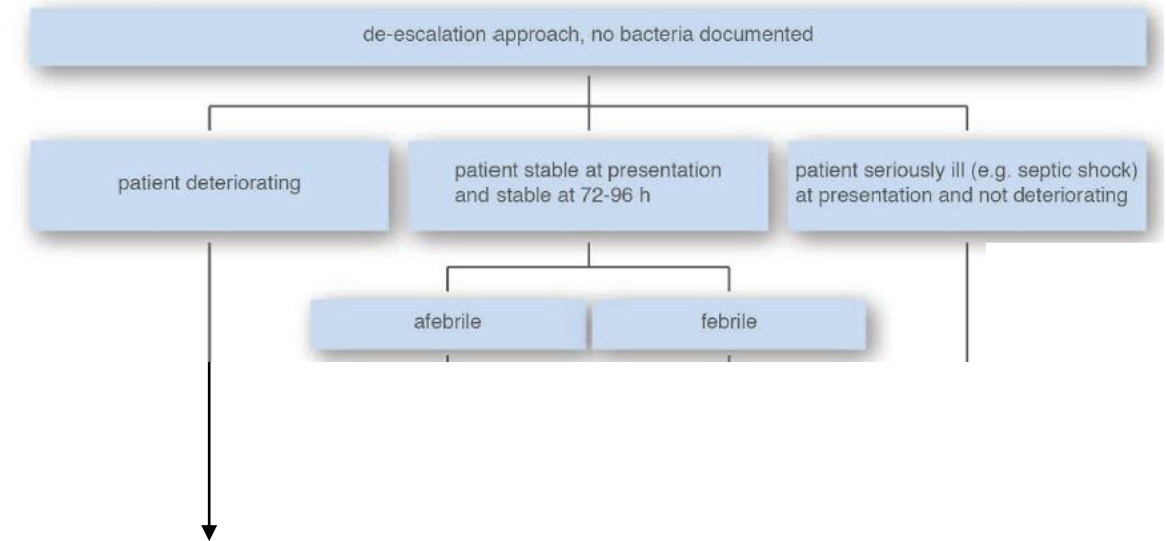
Situations in which antibiotics vs. resistant Gram-positive bacteria is indicated to combine in the first-line regimen **CIII** for all

1. Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis, septic shock or pneumonia or
2. Colonization with MRSA or VRE or
3. Suspicion of serious catheter-related infection e.g. *chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter exit site* or
4. Skin or soft-tissue infection at any site

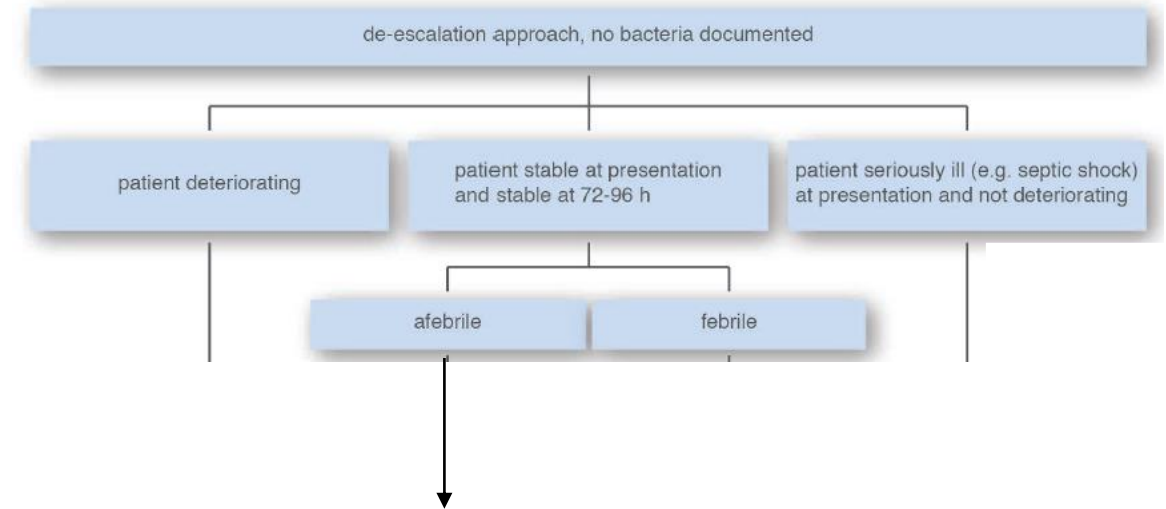


Consider gram-negative resistant bacteria : switch carbapeneme +/- aminoglycoside, quinolone or colistin
Consider gram-positive and if likely, add appropriate agent
Consider fungal or viral infection





Consider gram-negative resistant bacteria +/- add colistine
Consider gram-positive and if likely, add appropriate agent
Consider fungal or viral infection

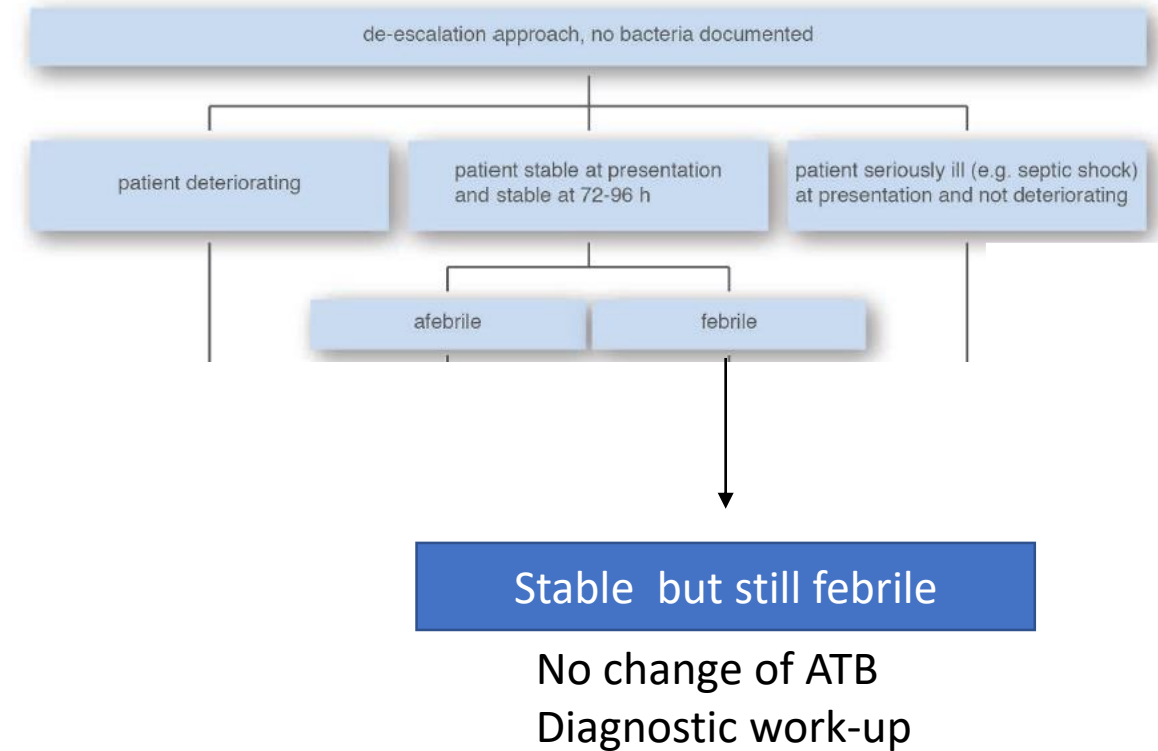


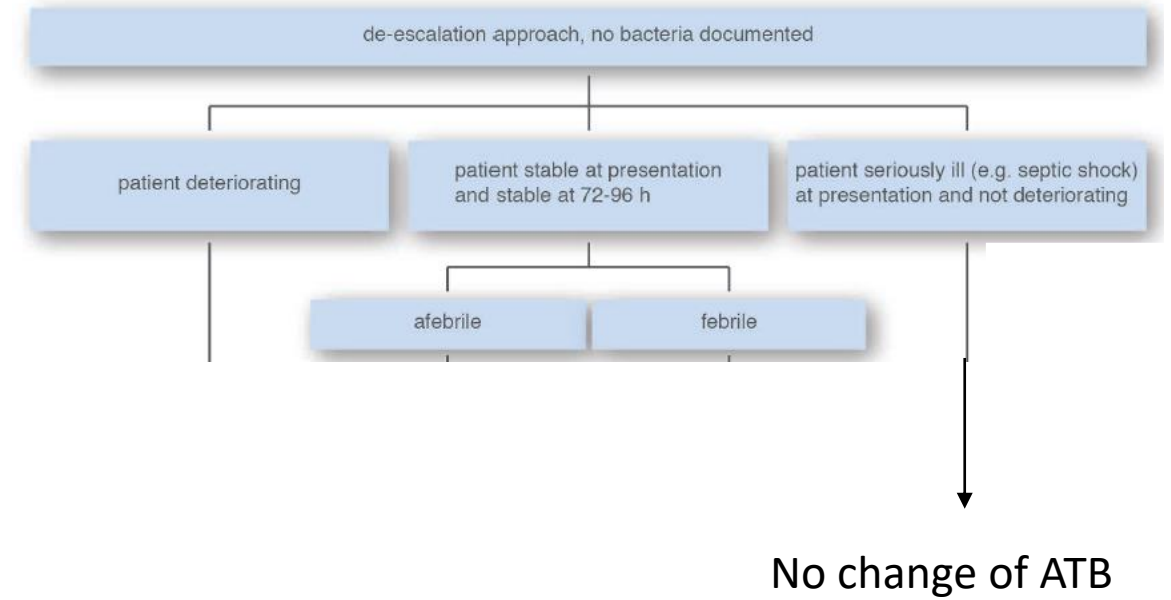
Clinically documented infection

Check appropriatness

FUO (fever of unkwon origin) - Stable and afebrile

Switch to a narrower spectrum agent
Consider discontinuation if afebrile for >48h





➤ Mise au point bibliographiques depuis 2011 :

2) Is there a correlation between inappropriate empirical antibiotic therapy and mortality due to resistant bacteria?	Yes for GN (92/417; 22.1% vs 104/1070; 9.7%; 27 studies, in 16 studies correlation was statistically significant; others did not reach significance, low numbers) No for VRE (24/183; 13.1%; 6 studies vs. 6/41; 14.6%; 3 studies) No for VGS (limited data, 2 studies) No data for MRSA in HM/HCT patients (data from other patients` population demonstrate correlation between delay in appropriate therapy and mortality in 5/9 non-RCT, 1 metaanalysis)
2) In which patients does empirical combination therapy (primarily BL+A) decreases mortality?	1) In patients who eventually develop GN bacteremia or pneumonia (4 non-RCT, 2 of them – PsA BSI or pneumonia) 2) In patients with BSI and septic shock (1 non-RCT significant decrease with combi, 1 non-RCT – no significant decrease (trend, $p=0.07$, PsA BSI+shock; 1 non-RCT – no difference in patients with acute hypoxemic respiratory failure and sepsis/septic shock, mixed population (HM majority)); 1 non-RCT appropriate empirical combination decreases mortality PsA BSI+shock, mixed population) Caveats: 1) In studies performed mainly in countries from high resistance setting (2 studies: 34 centers: 21 HR, 4 LR, 9 others; 1 study: 5/6 hospitals HR, GN BSI; 1 study: Spain) 2) In studies including “old” BLs (carbapenems and non-carbapenem BLs) 3) Appropriate combination therapy vs. monotherapy addressed in 2 studies
3) Does empirical combination therapy targeting resistant Gram-positive bacteria decrease mortality in febrile neutropenic patients?	No (2 metaanalysis, 1 retro, 1 RCT, similar mortality)

➤ Mise au point bibliographiques depuis 2011 :

Key question 1: Can we safely discontinue antibiotics in neutropenic patients **with FUO**?

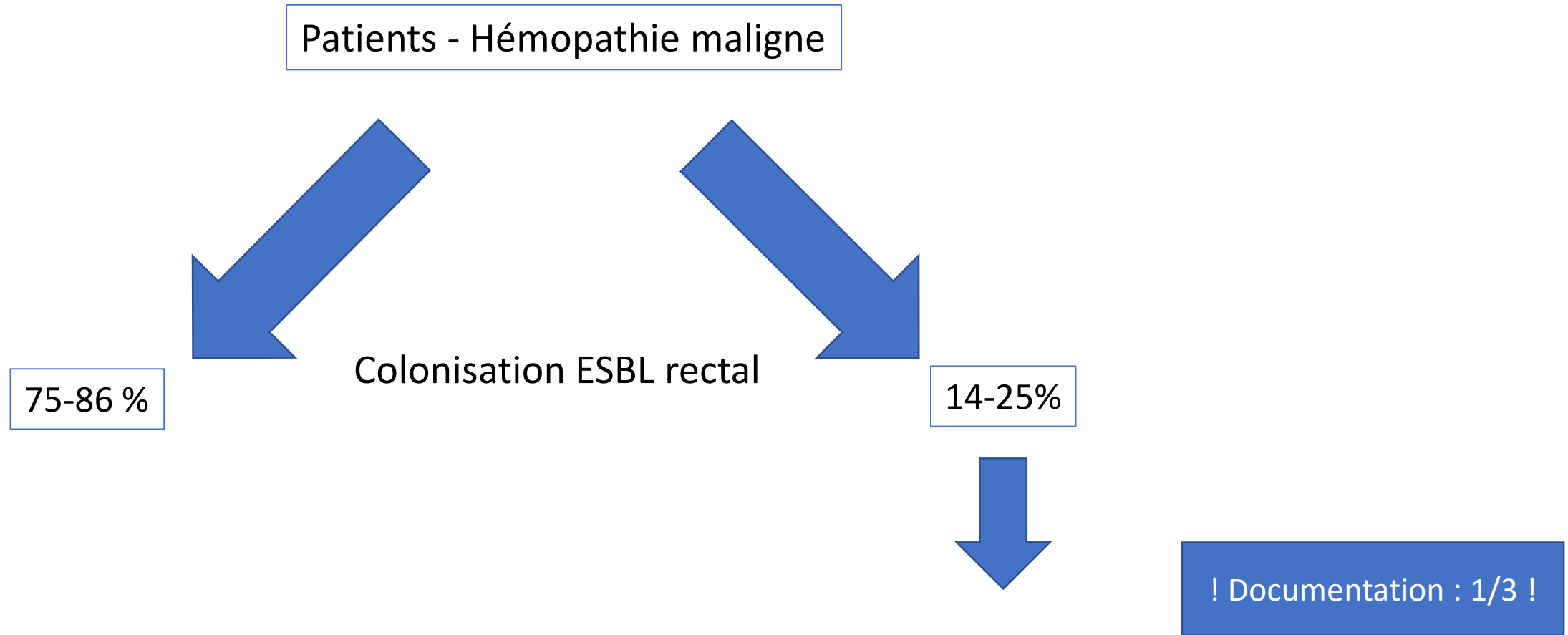
Search results (2011 – 2024): 5 RCT, 29 non-RCT (21 with comparison, 8 without comparison), 2 metaanalyses

Outcome	Result: short vs long duration (number of studies)
Overall mortality	Increased in short only in febrile at d/c (1), not increased (4 RCT, 19 non-RCT, 2 metaanalyses)
Infection related mortality	Increased in short only in febrile at d/c (1), not increased (4 RCT, 13 non-RCT)
ICU admission	Not increased in short (3 RCT, 16 non-RCT)
Development of sepsis/septic shock	Not increased in short (4 RCT, 6 non-RCT)
Recurrence of infections	Increased in short (1 non-RCT, 1 metaanalysis); not increased in short (5 RCT, 13 non-RCT),
Recurrence of fever	Increased in short (2 non-RCT); not increased in short (5 RCT, 13 non-RCT, 1 metaanalysis),
Re-initiation of antibiotics	Increased in short (1 RCT, 1 non-RCT); not increased in short (7 non-RCT),
Antibiotic duration	No difference (1 RCT, 2 nonRCT); shorter in the short arm (4 RCT, 15 non-RCT),
Length of stay	Increased in short (3 non-RCT), not increased (3 RCT, 10 non-RCT)
<i>Clostridium difficile</i> infection	Decreased in short (1 non-RCT), not decreased (2 RCT, 17 non-RCT)
Invasive fungal infections	No difference (2 RCT, 7 non-RCT, 1 metaanalysis)
Emergence of resistance	No difference (1 RCT, 7 non-RCT, 1 metaanalysis)



➤ Pas de « gros scoop » mais :

- Retrait « présentation compliquée » → uniquement sepsis/choc septique,
- Arrêt des ATB à H72 si apyrexie >48h, recommandations graduée :
 - ✓ Définition population à « haut-risque » : prévision neutropénie >10j, HCST, LA en induction, rechute ou réfractaire
- Approche de-escalade : tenir compte de la sensibilité des pathogènes identifiés en colonisation
 - ✓ Epargne des carbapénème
 - ✓ Place des nouvelles BL en probabiliste
- Aminoside : uniquement si sepsis/choc septique (plus pour pneumonie)
- Positionnement des anti-gram + (colonisation VRE chez patients graves...)



Aplasie fébrile :

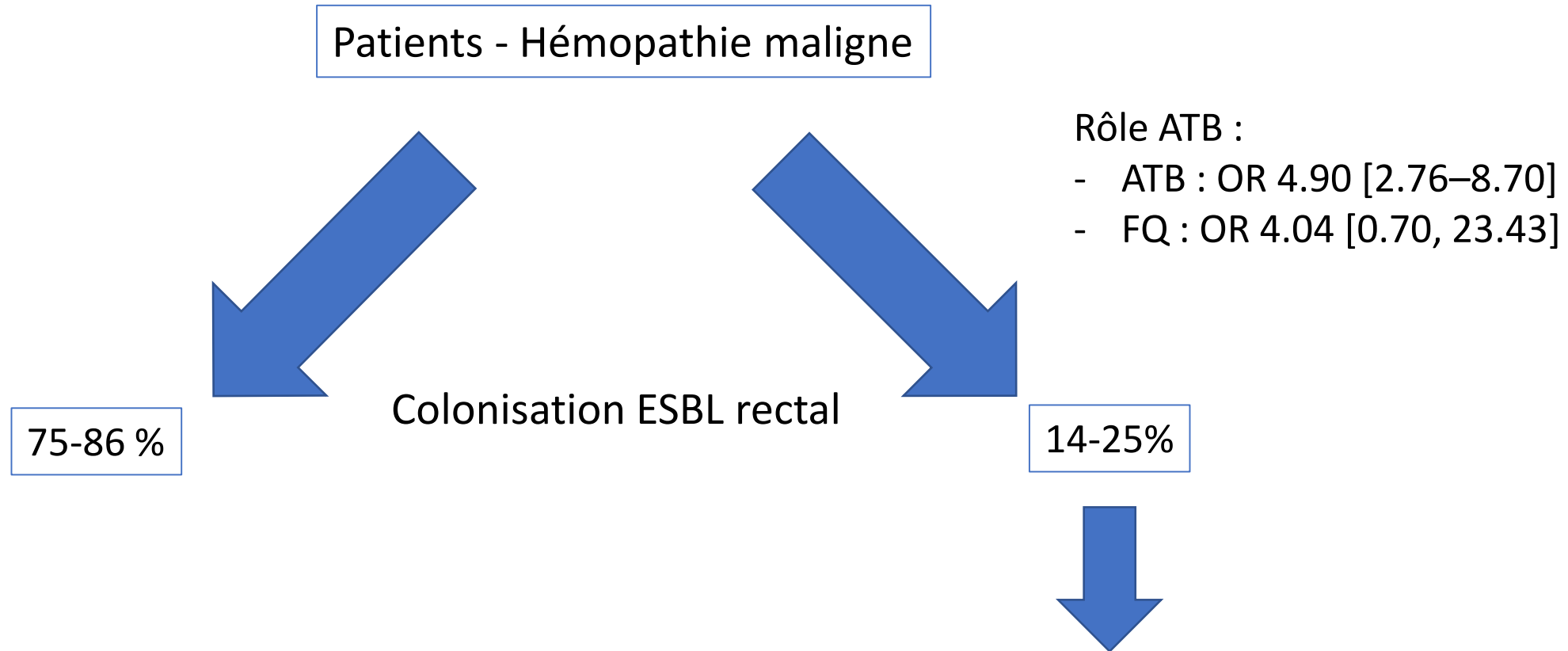
- Hc + à BLSE pour 9% des patients
- Concordance si Hc+ à BGN : 48%

Alevizakos et al. IJAA 2016

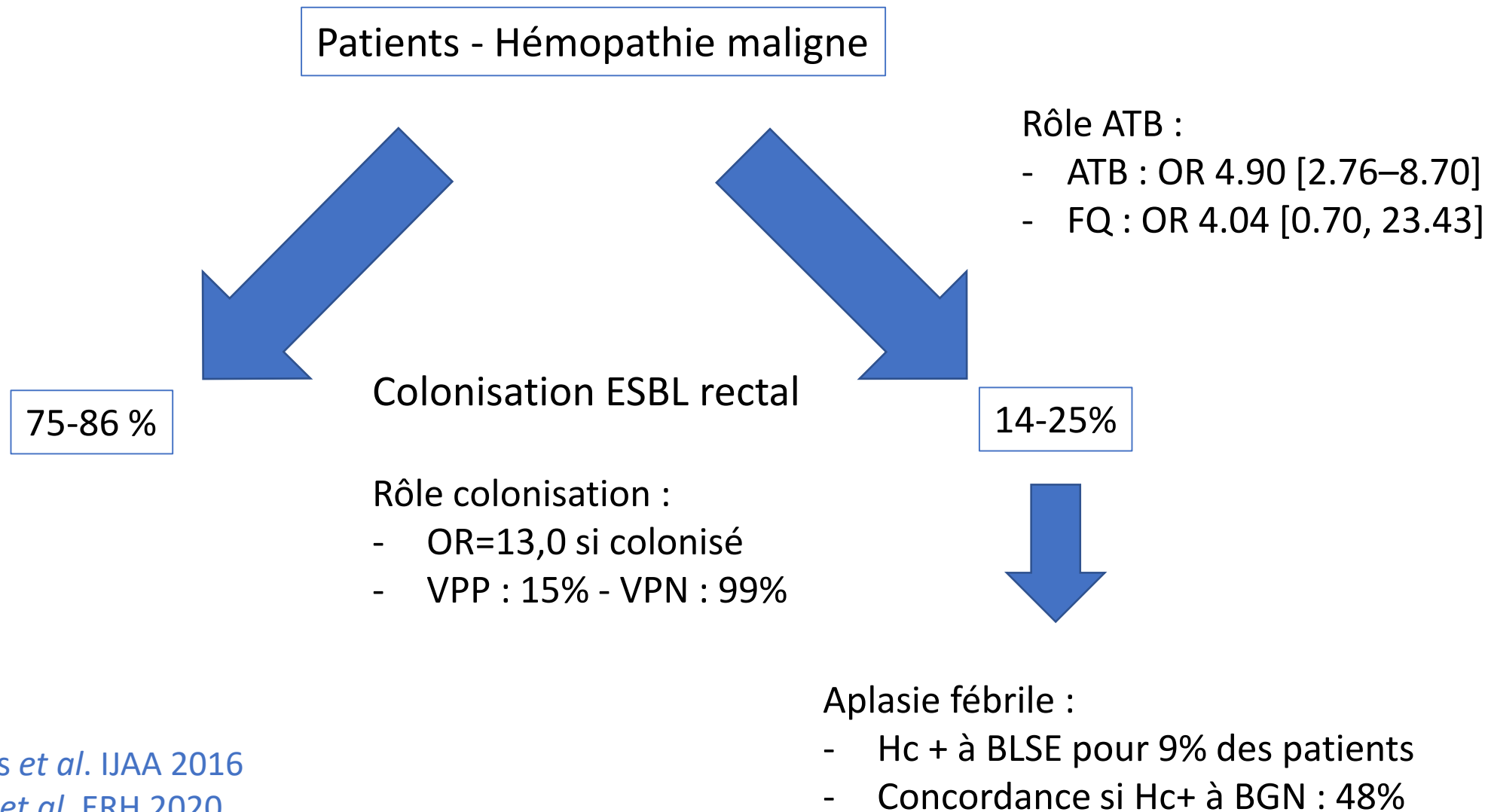
Kömürcü et al. ERH 2020

Luo et al. IJAA 2023

Gallardo-Pizzaro et al. CMI 2025



- Aplasie fébrile :
- Hc + à BLSE pour 9% des patients
 - Concordance si Hc+ à BGN : 48%



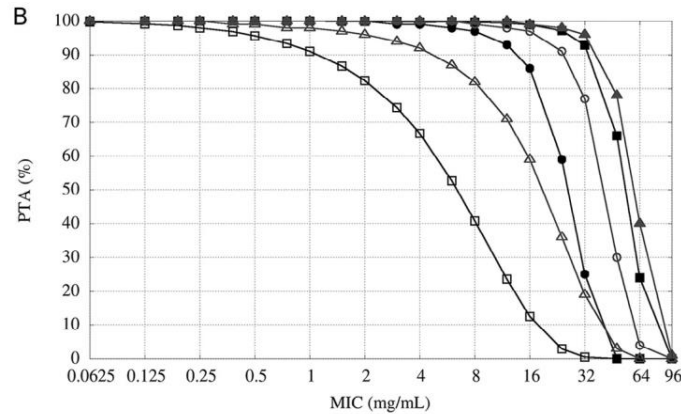
Q2 : Quel(s) bénéfice(s) sont bien démontrés concernant l'administration continue (AC) des BL en Hématologie ?

- A. Diminution de la mortalité
- B. Amélioration clinique plus rapide
- C. Moindre rechute clinique
- D. Moindre rechute microbiologique
- E. Prévention de l'émergence de mutant-résistant
- F. Meilleure optimisation PK ($T > C_{MI}$)

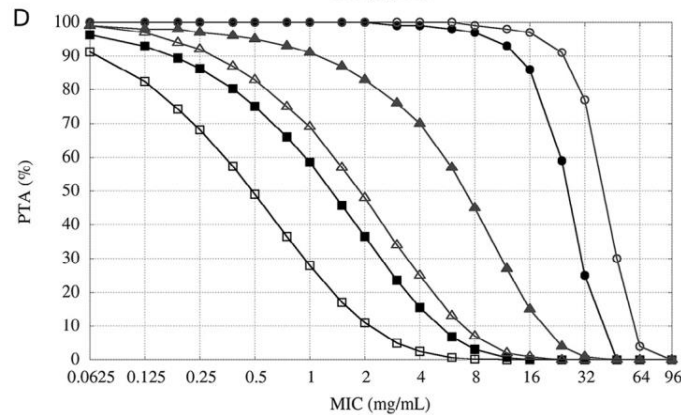
Q2 : Quel(s) bénéfice(s) sont bien démontrés concernant l'administration continue (AC) des BL en Hématologie ?

- A. Diminution de la mortalité
- B. Amélioration clinique plus rapide
- C. Moindre rechute clinique
- D. Moindre rechute microbiologique
- E. Prévention de l'émergence de mutant-résistant
- F. Meilleure optimisation PK ($T > CMI$)

✓ Neutropénie fébrile : VD augmenté +++



50% T>CMI



100% T>CMI

- 4g×3 1h —□—
- 4g×3 4h —■—
- 4.5g×4 1h —△—
- 4.5g×4 4h —▲—
- 12g CI —●—
- 18g CI —○—

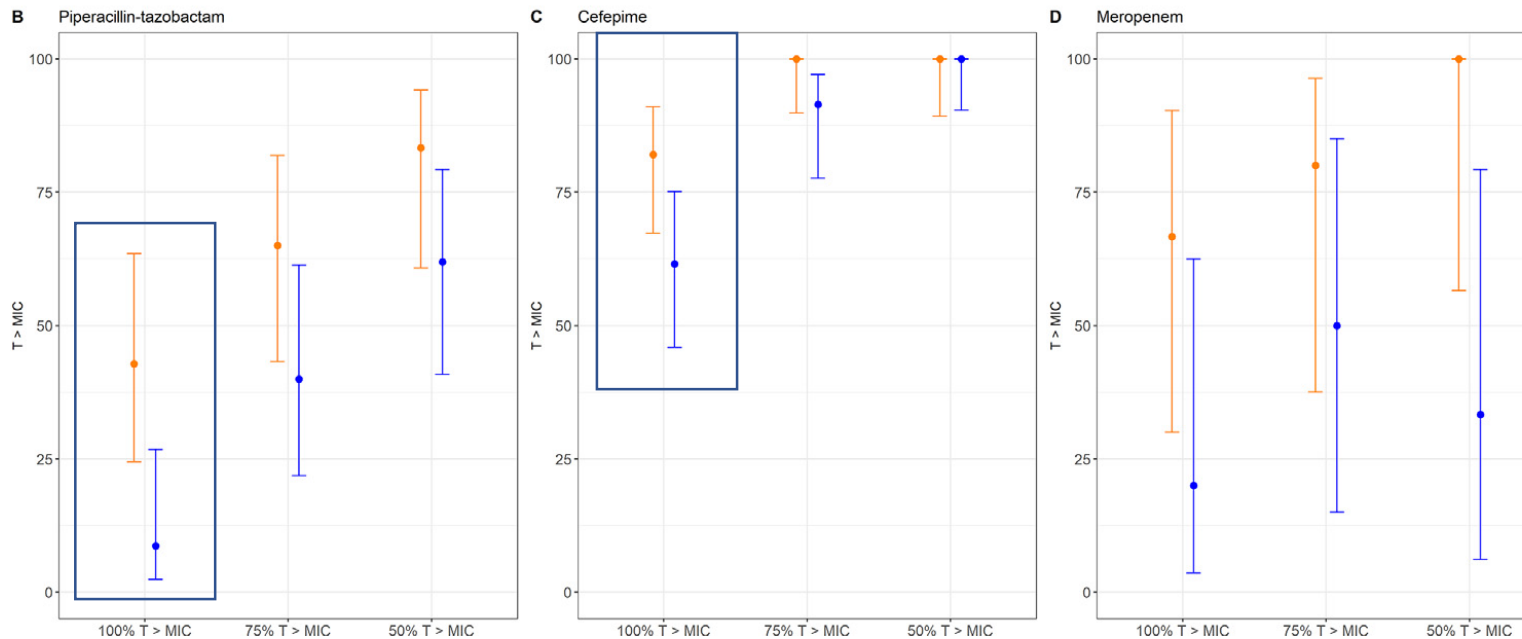
	Volume of distribution at steady-state (L/kg)		Total elimination clearance (L/h/1.73m ²)		Elimination half-life (h)	
	Patients with neutropenia	Controls	Patients with neutropenia	Controls	Patients with neutropenia	Controls
Meropenem intravenous every 8 h ^{29*}	16.2 (4.0) [†]	Young healthy controls 20–34 years: 11.7 (1.2); elderly healthy controls 67–80 years: 13.2 (1.4) [†]	9.00 (4.21)	Young healthy controls 20–34 years: 8.22 (1.51); elderly healthy controls 67–80 years: 5.94 (0.80)	0.94	Young healthy controls 20–34 years: 0.81; elderly healthy controls 67–80 years: 1.3
Imipenem intravenous 1 g every 6 h ³⁰	0.26 (0.10)	0.23 (0.03)	10.0 (2.1)	12.1 (0.6)	1.57 (0.97)	0.93 (0.09)
Piperacillin intravenous 75 mg/kg every 6 h ^{32–34}	0.21 (0.14); ³² 0.13 (0.06) ³³	0.36 (0.13)	8.31 (3.39); ³² 6.10 (2.54) ³³	..	1.47 (0.95); ³² 1.54 (0.42) ³³	1.09 (0.31)
Latamoxef intravenous 4 g every 12 h ³⁵	0.21 (0.03)	0.22 (0.04)	3.96 (1.45)	4.72 (0.08)	3.44 (0.95)	2.51 (0.21)

..=not reported. Data are mean (SD) and are reported to the number of decimal places provided in each article. *Neutropenic patients with haematological malignancies. †Units of volume of distribution at steady-state for this study are L/1.73m².

Table 1: Carbapenem, piperacillin, and latamoxef pharmacokinetic changes reported in cancer patients with neutropenia versus controls

- ✓ Essai randomisé, en ouvert, multicentrique,
- ✓ BL pour neutropénie fébrile, AP vs AD, choix molécule laissée à la discrétion du prescripteur,
- ✓ CDJ : succès thérapeutique (défervescence sans escalade ATB) à J5.

- ✓ Essai randomisé, en ouvert, multicentrique,
- ✓ BL pour neutropénie fébrile, AP vs AD, choix molécule laissée à la discrétion du prescripteur,
- ✓ CDJ : succès thérapeutique (défervescence sans escalade ATB) à J5.
- ✓ 150 patients inclus
- ✓ Succès : AP=39/77 (51%) vs AC=53% (46/73) en ITT, p=0,17
- ✓ Pas de différence de mortalité



Laporte-Amargos *et al.* J. Infect 2023

Ram *et al.* CID 2018

Laporte-Amargos *et al.* CMI 2025

- Admission le 05/07 pour splénomégalie nodulaire et douleurs osseuses fébriles
 - ✓ Myélogramme : évolution LAM (blastose : 76%), C2 AZA + VEN + reprise JAKAVI,
 - ✓ Moelle ablastique 08/24 : support CGR + G-CSF, C3 (08/24), C4 (09/24).
- Réanimation 18-24/10 : aplasie fébrile avec hyperlactatémie.

Q3 : Devant ce nouvel épisode avec critère de gravité, quelle ATB mettez-vous en place ?

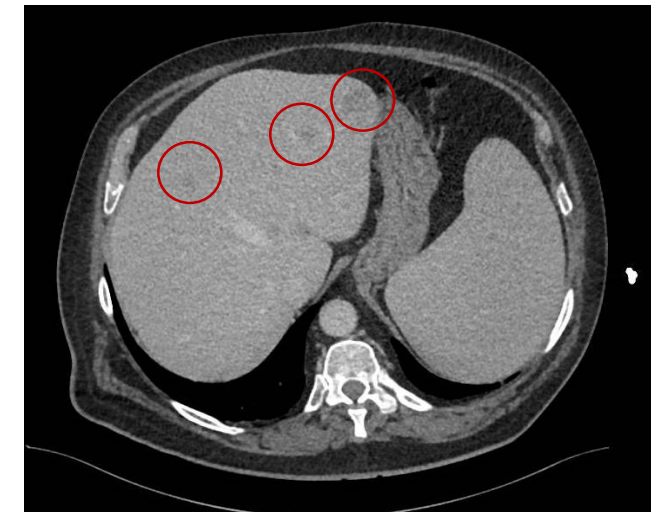
- A. Pip/tazo
- B. Pip/tazo + amikacine
- C. Céfépime +/- métronidazole
- D. Céfépime +/- métronidazole + amikacine
- E. Meropenem
- F. Meropenem + amikacine
- G. Meropenem + vancomycine + amikacine
- H. Je n'ai pas tous les éléments à disposition pour répondre

Q3 : Devant ce nouvel épisode avec critère de gravité, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo
- B. Pip/tazo + amikacine
- C. Céfépime +/- métronidazole
- D. Céfépime +/- métronidazole + amikacine
- E. Meropenem
- F. Meropenem + amikacine
- G. Meropenem + vancomycine + amikacine
- H. Je n'ai pas tous les éléments à disposition pour répondre

- Admission le 05/07 pour splénomégalie nodulaire et douleurs osseuses fébriles
 - ✓ Myélogramme : évolution LAM (blastose : 76%), C2 AZA + VEN + reprise JAKAVI,
 - ✓ Moelle ablastique 08/24 : support CGR + G-CSF, C3 (08/24), C4 (09/24).
- Réanimation 18-24/10 : aplasie fébrile avec hyperlactatémie.
 - ✓ Le patient n'a jamais été dépisté par écouvillon rectal
 - ✓ Evolution favorable sous Pipé/tazo 7j + Amikacine, pas de documentation,
 - ✓ Apparition nodules hépatiques. Antigène mannane positif (19/10)

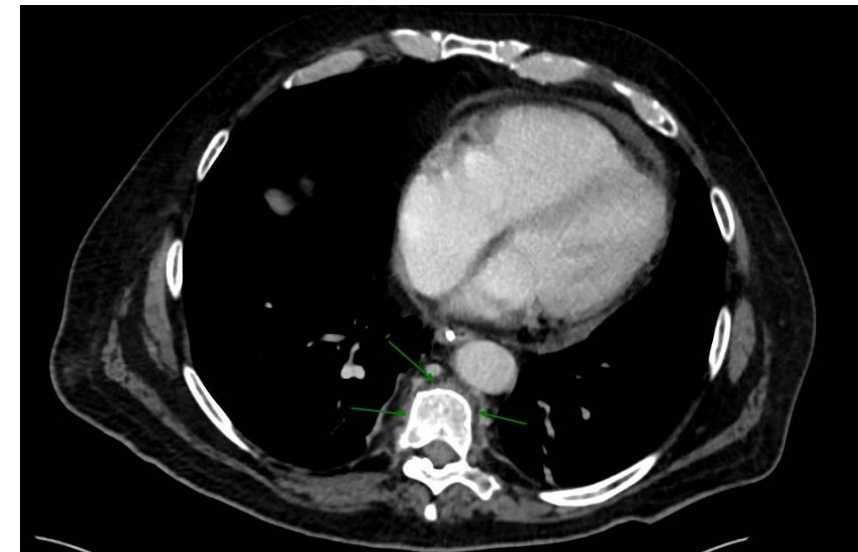
TDM TAP 15/10



- Admis en HTC le 30/10 pour allogreffe (HCST) :
 - ✓ Fébrile à l'entrée, sans critère de gravité, pas de documentation , Céfépime 7j = apyrexie,
 - ✓ Début Posaconazole en prophylaxie IFI, poursuite Atovaquone + Valaciclovir
 - ✓ Récidive de fièvre le 11/11, sans critère de gravité, début MEROPENEM 2g/8h IV sur 3h
 - ✓ **Hémocultures périphériques positives à E. coli BLSE** du 11 au 18/11
 - ✓ ECBU positif au même germe (sans leucocyturie)
 - ✓ TDM TAP 12/11 : IDV T8-T9 non destructrice (absent sur TDM 15/10 – pet-TDM 24/10)

Disque	
Amoxicilline	R
Amoxicilline + acide clavulanique	CMI sur demande
Ticarcilline	R
Ticarcilline + acide clavulanique	R
Pipéracilline + tazobactam	CMI sur demande
Témocilline	CMI sur demande
Cefoxitine	S
Cefotaxime	R
Ceftazidime	R
Céfépime	R
Aztreonam	CMI sur demande
Ertapneme	S
Imipenem	S
Meropenem	S
Acide nalidixique	R
Ciprofloxacine	S
Levofloxacine	S
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	S
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	R
Fosfomycine	S

CMI (mg/L)		
Pipéracilline + tazobactam	4	SFP
Témocilline	2	SFP
Délaflaxacine	0,25	R



Q4 : Devant cet épisode documenté, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo
- B. Témocilline
- C. Cefoxitine
- D. Meropenem
- E. Imipenem
- F. Levofloxacin
- G. Une bithérapie

Q4 : Devant cet épisode documenté, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo
- B. Témocilline
- C. Cefoxitine
- D. Meropenem
- E. Imipenem
- F. Levofloxacin
- G. Une bithérapie

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance
A Randomized Clinical Trial

MERINO TRIAL

- Etude **non-infériorité PTZ vs Meropenem**,
- Infections **documentées**,
- **Hc+ *E. coli* > Kp CTX-R - PTZ-S (>85% BLSE)**,
- **Mortalité toute cause confondue à J28**,
- Multicentrique International, randomisé, **non apparié**, en ouvert.



Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance
A Randomized Clinical Trial

MERINO TRIAL

- Etude arrêtée pour futilité après analyse intermédiaire (340/454 patients),
- **Différence de mortalité significative : PTZ : 12,3% (23/1387) ; MERO : 3,7% (7/191), $p < 0,004$,**
- Non infériorité non démontrable,
- Non infériorité non démontrée pour aucun des sous-groupes.
- Pas de différence sur critères secondaires (guérison clinique ou microbiologique rechute)

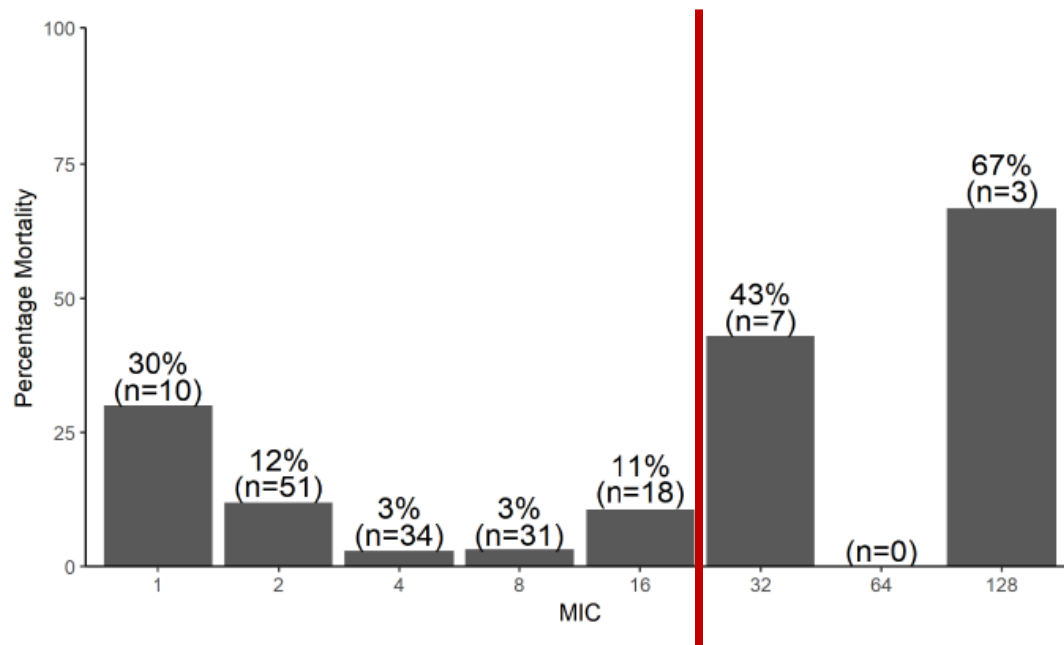
Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance
A Randomized Clinical Trial

MERINO TRIAL

■ Critiques :

1. Mode d'administration **PTZ discontinu, Meropenem 1gx3/24h**
2. **Non appariement** (IU dans bras MERO, ID dans bras TZP),
3. Mesure **CMI en E-test** (non recommandé par EUCAST, micro-dilution),
4. Catégorisation sensibilité CLSI (cut-off CMI PTZ>16 vs 8 pour CA-SFM et EUCAST),
5. Etude en ouvert,
6. Pas de surmortalité d'origine infectieuse détectée (21/23 PTZ=comorbidité),
7. Faible mortalité dans le bras Meropenem vs mortalité attendue (14%),
8. Effet centre mortalité TZP (>25% pour 5 centres).

- CMI de l'étude en microdilution (BMD) :
 - 6,7-17,8% (CLSI-EUCAST) isolats finalement non sensibles parmi les patients traités par PTZ,
 - Surmortalité parmi patients présentant une CMI > 16 mg/L (OR=10,3),
 - Mortalité parmi les patients avec souche CMI ≤ 16 mg/L.



29th ECCMID

Amsterdam, Netherlands
13 – 16 April 2019

The congress of ESCMID

Figure 1. Percentage mortality in piperacillin-tazobactam arm stratified by MIC.

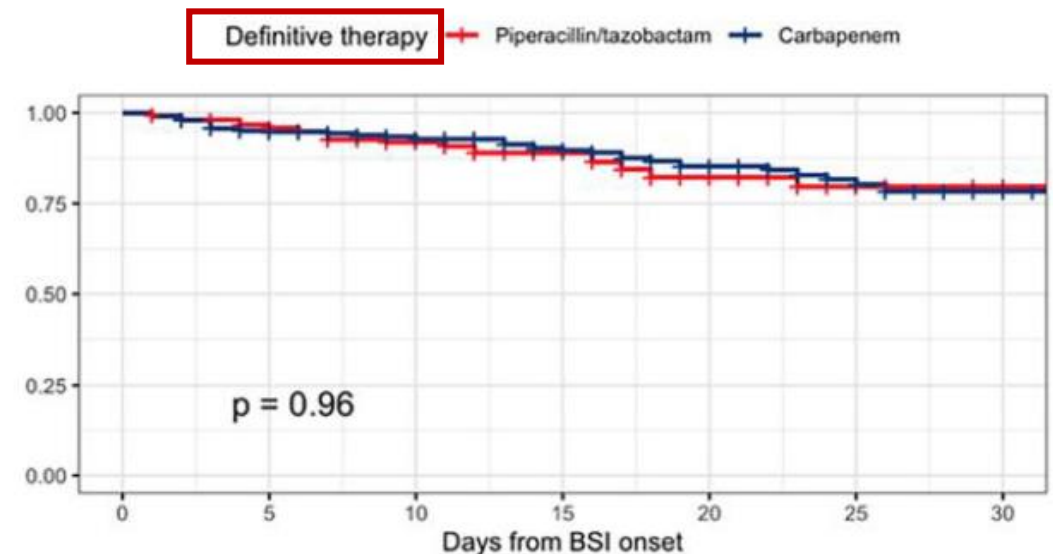
Association of piperacillin/tazobactam MIC and mortality in a cohort of ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections treated with piperacillin/tazobactam and carbapenems: a multicentric propensity score-weighted observational cohort study

- Etude rétrospective, multicentrique,
- 412 Hc+ *E. coli* C3G-R (CTX-M>50%), PTZ ou carbapénème dans les 48h après prélèvement.

Table 3. Multiple Cox regression models for in-hospital 30 day mortality

Characteristic	Propensity-adjusted	
	HR	95% CI
Empirical TZP	1.38	0.85–2.16
Immunocompromised	0.79	0.43–1.41
CCI	1.08	0.98–1.17
Pitt bacteraemia score	1.26	1.13–1.40
TZP MIC (mg/L)		
8	2.35	1.35–3.95
≥16	3.69	1.86–6.91

Survival probability



PTZ probabiliste : 38% switch carbapénème



Rando *et al.* JAC 2024

Is Carbapenem Therapy Necessary for the Treatment of Non-CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales Bloodstream Infections?

- Etude observationnelle 396 Hc+ BLSE,
 - Mortalité CTX-M vs non CTX-M (OR=0,99),
 - Carbapénème après documentation :
 - ✓ CTX-M : 92%
 - ✓ Non CTX-M : 69%.

Patient	Organism	Sequence Type	Extended-Spectrum β -Lactamase Gene	Culture-Directed Therapy	Minimum Inhibitory Concentration of Culture-Directed Therapy by Broth Microdilution	Outcome at Day 30	Proportion Alive at Day 30
1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Unknown	<i>bla</i> _{OXY-2-1}	Piperacillin-tazobactam	8 µg/mL	Dead	0% (0/5)
2	<i>K. oxytoca</i>	Unknown	<i>bla</i> _{OXY-2-4}	Piperacillin-tazobactam	8 µg/mL	Dead	
3	<i>K. oxytoca</i>	36	<i>bla</i> _{OXY-2-11}	Piperacillin-tazobactam	16 µg/mL	Dead	
4	<i>K. oxytoca</i>	43	<i>bla</i> _{SHV-7} , <i>bla</i> _{OXY-1-1}	Piperacillin-tazobactam	8 µg/mL	Dead	
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3303	<i>bla</i> _{SHV-7}	Piperacillin-tazobactam	8 µg/mL	Dead	
6	<i>Proteus mirabilis</i>	Unknown	<i>bla</i> _{VEB-6}	Piperacillin-tazobactam ^a	16 µg/mL	Dead	100% (5/5)
7	<i>Enterobacter cloacae</i>	272	<i>bla</i> _{SHV-7}	Cefepime	4 µg/mL	Alive	
8	<i>E. cloacae</i>	113	<i>bla</i> _{SHV-12}	Cefepime	4 µg/mL	Alive	
9	<i>E. cloacae</i>	1073	<i>bla</i> _{SHV-12}	Cefepime	16 µg/mL	Alive	
10	<i>Klebsiella aerogenes</i>	Unknown	<i>bla</i> _{SHV-7}	Cefepime	4 µg/mL	Alive	
11	<i>Serratia marcescens</i>	Unknown	<i>bla</i> _{SHV-7}	Cefepime	4 µg/mL	Alive	86% (18/21)
12	<i>K. oxytoca</i>	176	<i>bla</i> _{OXY-2-4}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
13	<i>K. oxytoca</i>	176	<i>bla</i> _{OXY-2-4}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
14	<i>K. oxytoca</i>	176	<i>bla</i> _{OXY-2-4}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
15	<i>K. oxytoca</i>	27	<i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{OXY-1-1}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
16	<i>K. oxytoca</i>	27	<i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{OXY-1-1}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
17	<i>K. oxytoca</i>	Unknown	<i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{OXY-1-1}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
18	<i>K. oxytoca</i>	Unknown	<i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{OXY-1-1}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
19	<i>K. pneumoniae</i>	14	<i>bla</i> _{SHV-2}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
20	<i>K. pneumoniae</i>	111	<i>bla</i> _{SHV-2}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
21	<i>K. pneumoniae</i>	753	<i>bla</i> _{SHV-7}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
22	<i>K. pneumoniae</i>	101	<i>bla</i> _{SHV-30}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
23	<i>K. pneumoniae</i>	20	<i>bla</i> _{SHV-187}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
24	<i>K. pneumoniae</i>	20	<i>bla</i> _{SHV-187}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
25	<i>K. pneumoniae</i>	29	<i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{SHV-187}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
26	<i>Proteus mirabilis</i>	Unknown	<i>bla</i> _{VEB-6}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	86% (18/21)
27	<i>P. mirabilis</i>	Unknown	<i>bla</i> _{VEB-6}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
28	<i>P. mirabilis</i>	Unknown	<i>bla</i> _{VEB-6}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
29	<i>P. mirabilis</i>	Unknown	<i>bla</i> _{VEB-6}	Meropenem	1 µg/mL	Alive	
30	<i>K. oxytoca</i>	65	<i>bla</i> _{OXY-2-2}	Meropenem	1 µg/mL	Dead	
31	<i>K. pneumoniae</i>	2623	<i>bla</i> _{SHV-2}	Meropenem	1 µg/mL	Dead	
32	<i>K. pneumoniae</i>	29	<i>bla</i> _{CTX-M-15} , <i>bla</i> _{SHV-187}	Meropenem	1 µg/mL	Dead	

^aPatient was prescribed piperacillin-tazobactam, but the infusion was not completed before death; patient was not included in the proportion alive at day 30.

Pipé/tazo

vs

Meropenem

vs

Témocilline

Ratio [c]/plasma

	Pipéracilline	Tazobactam	Meropenem
Synovial	0,53	0,36	>0,50
Os cortical	0,15-0,18	0,13-0,22	>1,00
Os spongieux	0,23	0,26	>0,50

Sano et al. 1993

Incavo et al. AAC 1994

Boseli et al. 2002

Al Nawas et al. JCMS 2008

Lozano-Alonso et al. EIMC 2016

Thabit et al. IJAA 2019

Pipé/tazo

vs

Meropenem

vs

Témocilline

Ratio [c]/plasma

	Pipéracilline	Tazobactam	Meropenem
Synovial	0,53	0,36	>0,50
Os cortical	0,15-0,18	0,13-0,22	>1,00
Os spongieux	0,23	0,26	>0,50

temocillin bone penetration



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Sort by: Best match

Display options

No results were found.



Your search was processed without automatic term mapping because it retrieved zero results.

Sano et al. 1993

Incavo et al. AAC 1994

Boseli et al. 2002

Al Nawas et al. JCMS 2008

Lozano-Alonso et al. EIMC 2016

Thabit et al. IJAA 2019

Pipé/tazo

vs

Meropenem

vs

Témocilline

Ratio [c]/plasma

	Pipéracilline	Tazobactam	Meropenem
Synovial	0,53	0,36	>0,50
Os cortical	0,15-0,18	0,13-0,22	>1,00
Os spongieux	0,23	0,26	>0,50

Sano *et al.* 1993

Incavo *et al.* AAC 1994

Boseli *et al.* 2002

Al Nawas *et al.* JCMS 2008

Lozano-Alonso *et al.* EIMC 2016

Thabit *et al.* IJAA 2019


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in



×

Search

[Advanced](#)
[Create alert](#)
[Create RSS](#)
[User Guide](#)

Sort by: Most recent

⌵

⌶

Display options

⚙

No results were found.

⚠

Your search was processed without automatic term mapping because it retrieved zero results.

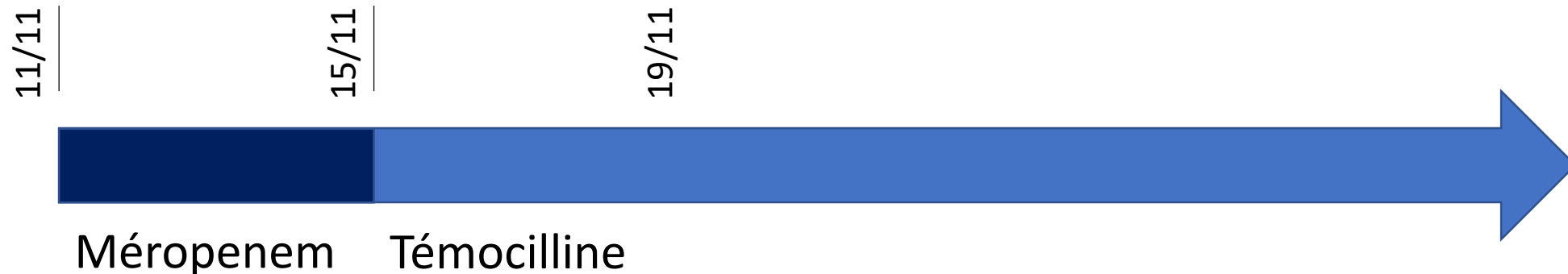
Real-life use of temocillin in the treatment of bone and joint infections due to extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales

Marin Lahouati ^{1,2*}, Xavier Brousse³, Vasco Dias Meireles¹, Laurine Rignol¹, Léa Bientz ⁴, Fabien Xuereb^{1,2} and Frédéric-Antoine Dauchy³

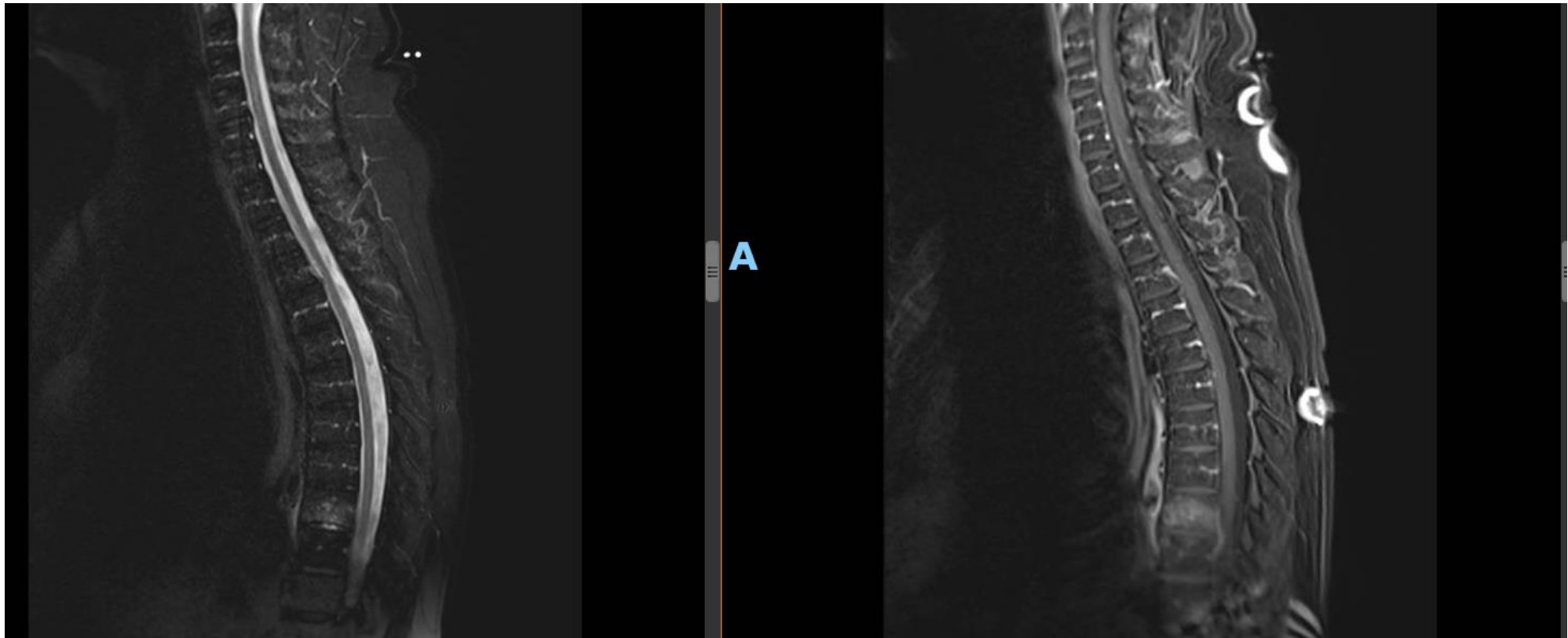
- 17 patients (PD : 7 ; IPJ : 4 ; IDV : 2 ;) – E. cloacae > 50%
- Médiane : Dose 6g/24h, durée 42j, suivi 12 mois
- Efficacité : 8/12 (67%)

Lahouati *et al.* JAC-Antimicrobial Resistance 2023

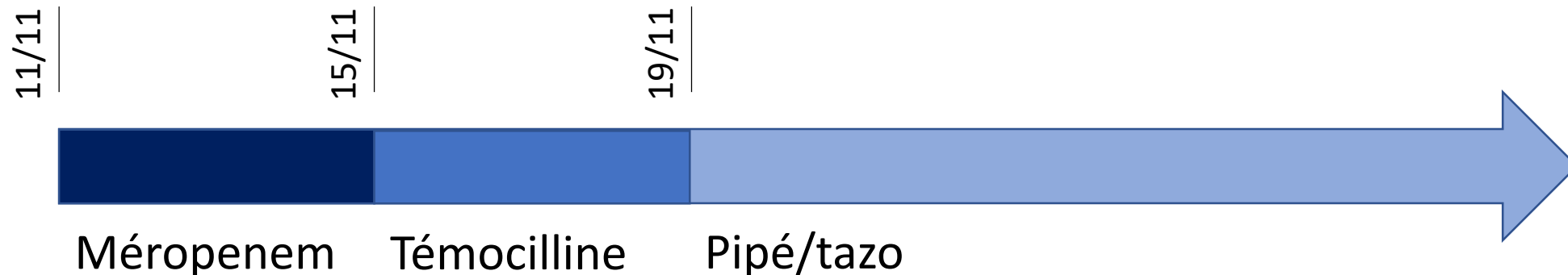
- Admis en HTC le 30/10 pour allogreffe (HCST) :
 - ✓ Récidive de fièvre le 11/11, sans critère de gravité, début MEROPENEM 2g/8h IV sur 3h,
 - ✓ **Hémocultures périphériques positives à E. coli BLSE** du 11 au 18/11,
 - ✓ ECBU positif au même germe (sans leucocyturie),
 - ✓ TDM 12/11/IRM rachis 17/11 : IDV T8-T9 non destructrice, pas de recul du mur postérieur,
 - ✓ Relai Témocilline 6g/24h IVSE le 15/11,

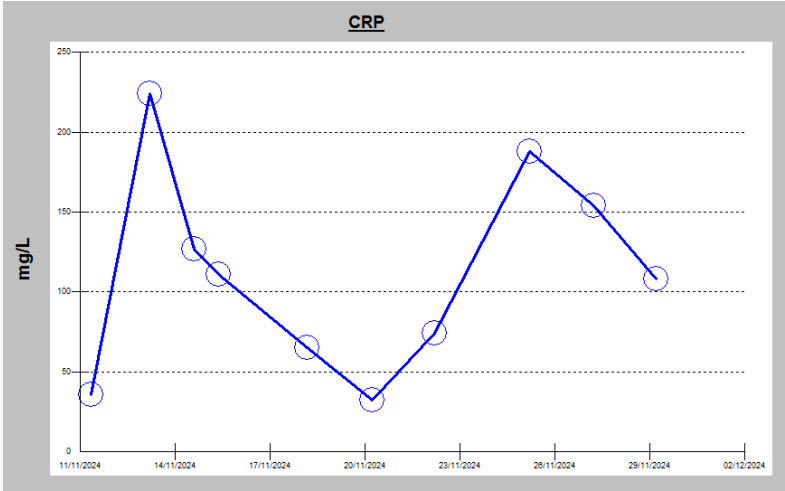
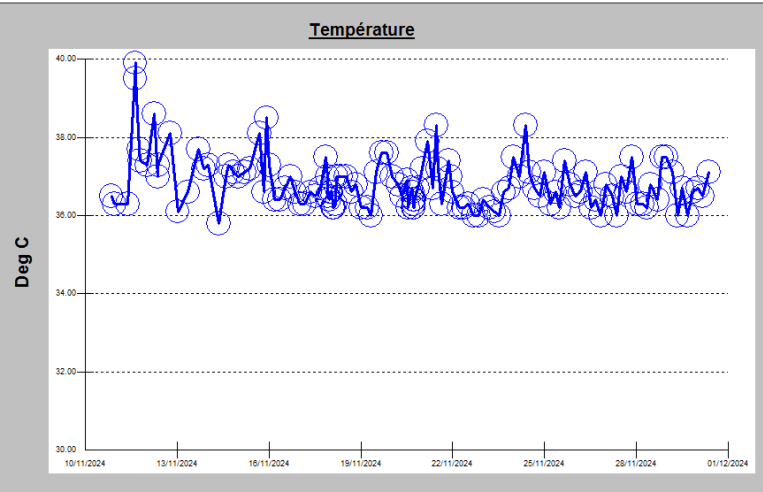


IRM rachis 17/11



- Admis en HTC le 30/10 pour allogreffe (HCST) :
 - ✓ Récidive de fièvre le 11/11, sans critère de gravité, début MEROPENEM 2g/8h IV sur 3h,
 - ✓ **Hémocultures périphériques positives à E. coli BLSE** du 11 au 18/11,
 - ✓ ECBU positif au même germe (sans leucocyturie),
 - ✓ TDM 12/11/IRM rachis 17/11 : IDV T8-T9 non destructrice, pas de recul du mur postérieur,
 - ✓ Relai Témocilline 6g/24h IVSE le 15/11,
 - ✓ Conditionnement FLUDARABINE + BUSULFAN 14-18/11,
 - ✓ Pipéracilline/tazobactam 12g/24h IVSE le 19/11 (hémoculture du 16/11 positive),
 - ✓ HCST le 20/11, D/R CMV -/+ ; EBV +/- ; toxo -/+, prophylaxie GVH SAL – MMF - ciclosporine.





Hémocultures		
11-nov	?	positive (13h)
13-nov	?	négative
14-nov	périphérique	positive (12h)
15-nov	picc-line	positive (2j20h)
15-nov	périphérique	négative
16-nov	picc-line	positive (3j7h)
17-nov	picc-line	négative
18-nov	picc-line	négative
19-nov	picc-line	négative



Changement picc-line 16/11

11/11

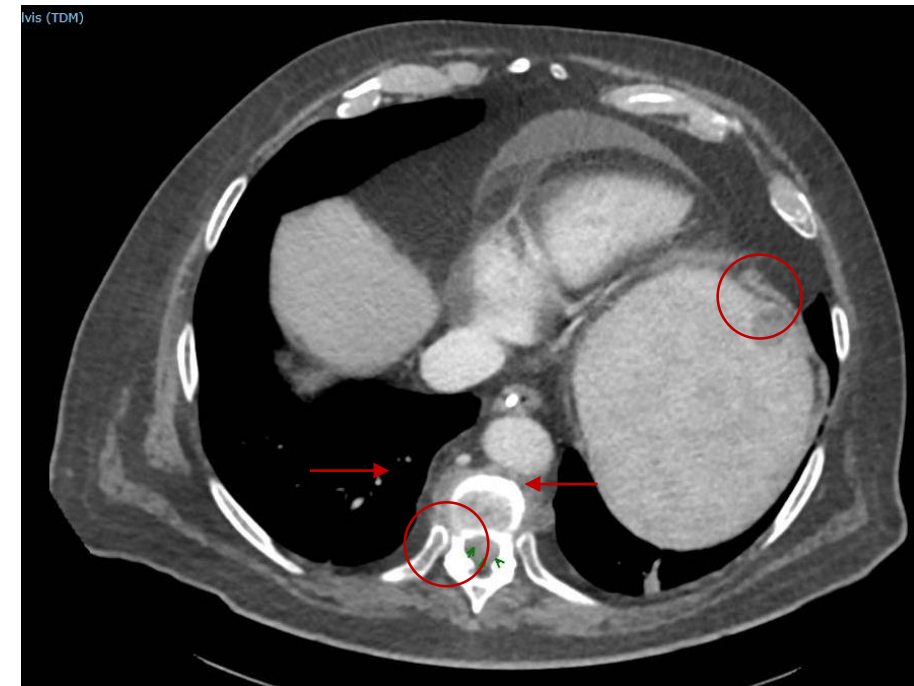
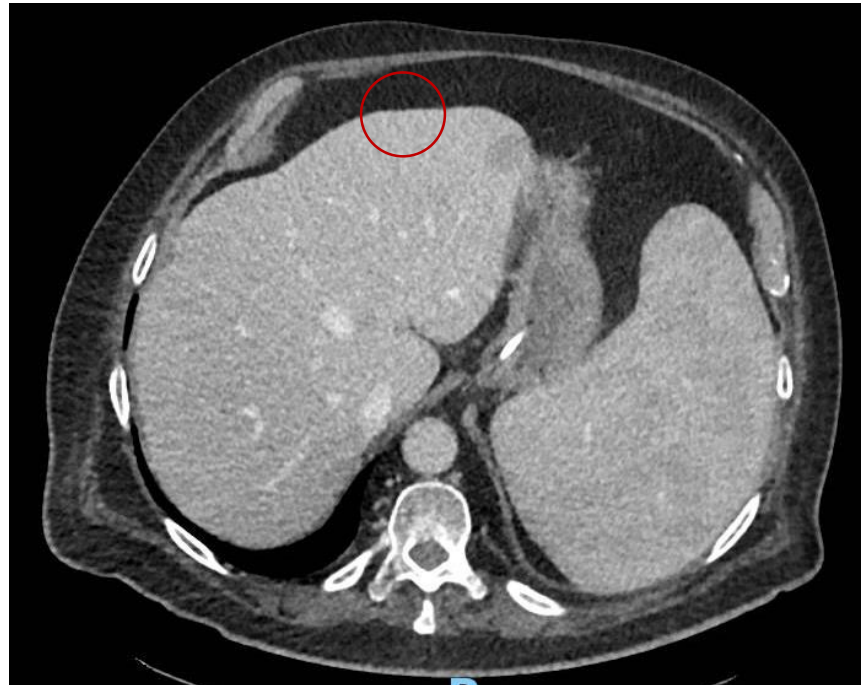
15/11

19/11

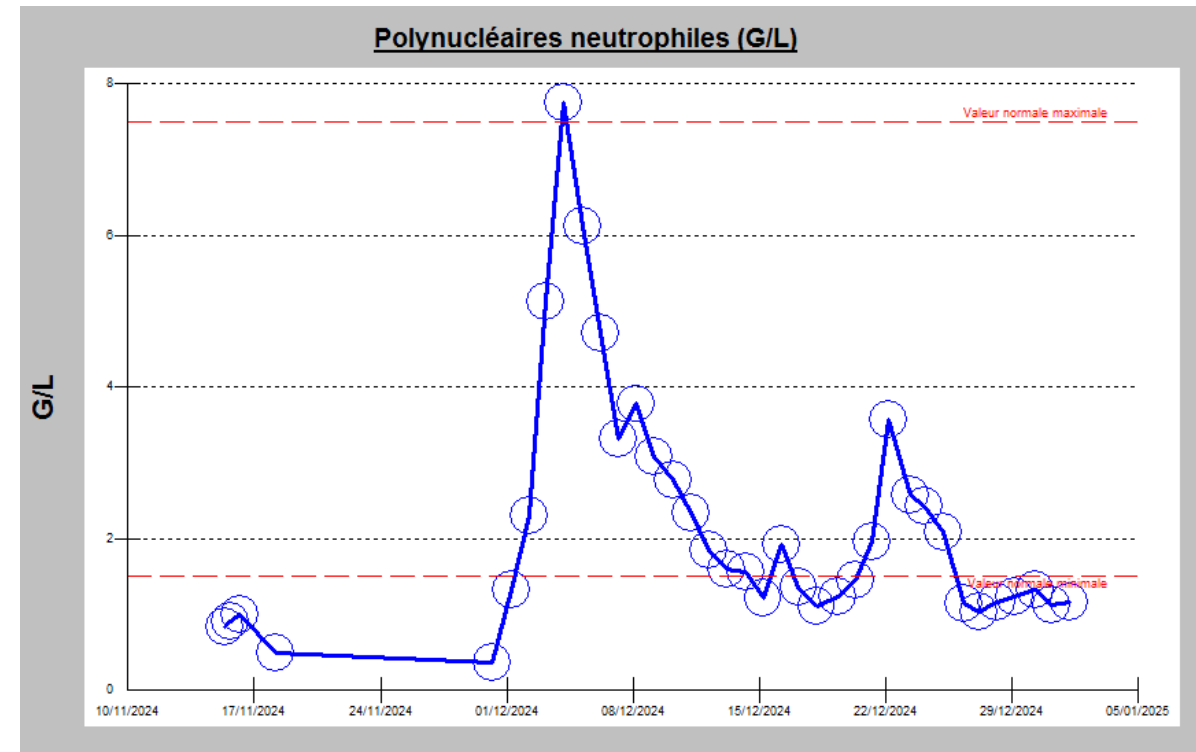


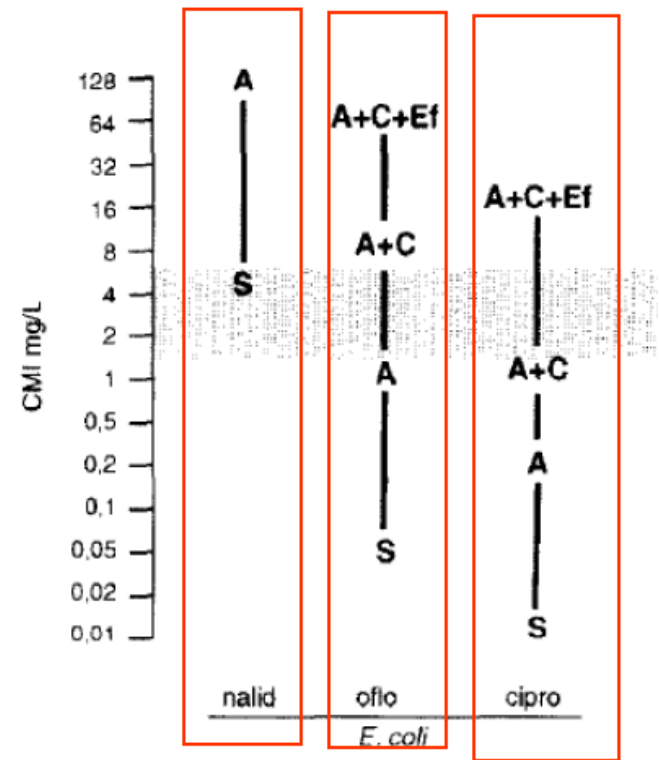
- Post-allogreffe immédiat (sous Pipé/tazo) :
 - ✓ TDM 21/11 :
 - Majoration infiltration péri rachidienne, apparition épidurite antérieure,
 - Majoration taille et nombre hypodensités hépatospléniques (max 19 mm),
 - ✓ Apyrexie à partir du 24/11,

TDM TAP 21/11



- Post-allogreffe immédiat (sous Pipé/tazo) :
 - ✓ TDM 21/11 :
 - Majoration infiltration péri rachidienne, apparition épidurite antérieure,
 - Majoration taille et nombre hypodensités hépatospléniques (max 19 mm),
 - ✓ Apyrexie à partir du 24/11,
 - ✓ G-CSF 25/11, sortie d'aplasie le 01/12,



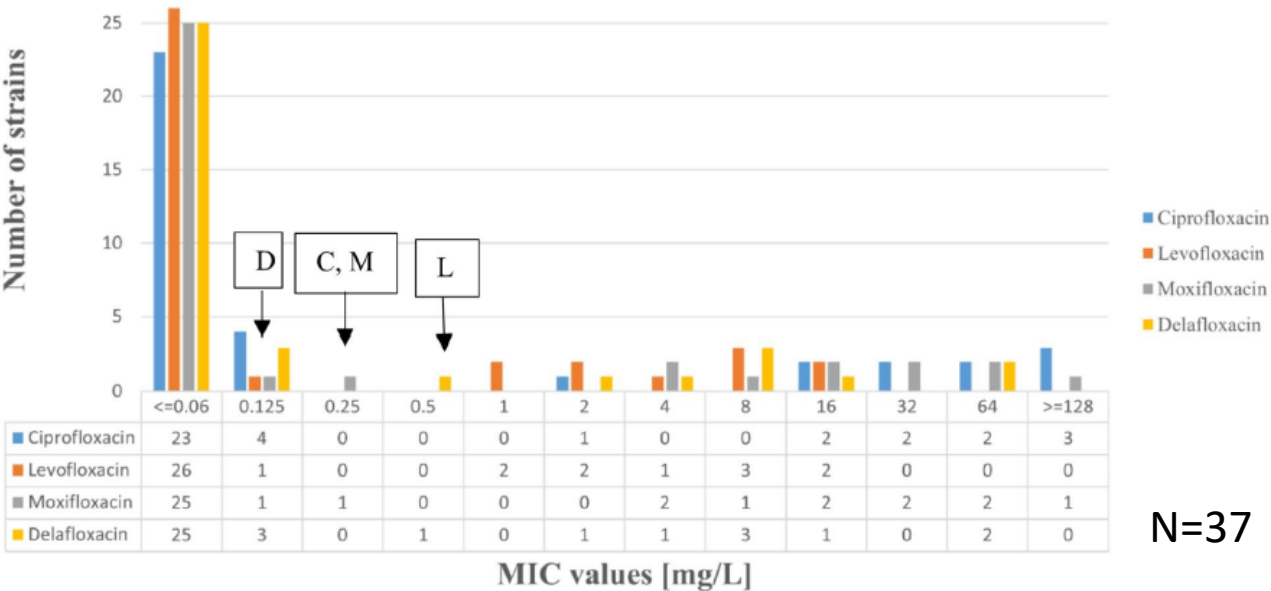


S : sauvage
A : mutation gyrA
C : mutation parC
Ef : Efflux

QRDR : Quinolone-resistance determining region (gyrA/B, parC/E)

Mutation	CMI NAL (≤16/>16)	CMI CIP (≤0,25/>0,5)	Phénotype
Aucune	4	0,015	NAL-S ; CIP-S
ADN gyrase (gyrA ou gyrB)	256	0,25	NAL-R ; CIP-S
Efflux ou perte de porine (acrB ou marR)	1024	0,5	NAL-R ; CIP-I
2ème mutation gyrase ou topoIV (parC ou par E)	>2048	64	NAL-R ; CIP-R

Résistance délafloxacine :
Au moins 3 mutations sur QRDR (gyrA, parC/parE)



Organism name and group (no. of Isolates)	No. of Isolates (cumulative %) at MIC ^d of:														MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	>HDT ^a		
Enterobacteriaceae (1,010) ^c		0 (0.0)	7 (0.3)	80 (3.9)	355 (19.8)	569 (45.3)	367 (61.7)	148 (68.3)	88 (72.3)	129 (78.1)	186 (86.4)	136 (92.5)		168 (100.0)	0.12	4
LEVO-R (227)								0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.4)	48 (25.6)	66 (54.6)		103 (100.0)	4	>4
Escherichia coli (509)		0 (0.0)	3 (0.6)	47 (9.8)	151 (39.5)	76 (54.4)	22 (58.7)	21 (62.9)	5 (63.9)	17 (67.2)	52 (77.4)	66 (90.4)		49 (100.0)	0.06	4
Klebsiella pneumoniae (298)			0 (0.0)	1 (0.3)	12 (4.4)	94 (35.9)	63 (57.0)	18 (63.1)	10 (66.4)	10 (69.8)	9 (72.8)	20 (79.5)		61 (100.0)	0.12	>4
Enterobacter cloacae (203)			0 (0.0)	1 (0.5)	13 (6.9)	88 (50.2)	66 (82.8)	13 (89.2)	3 (90.6)	1 (91.1)	6 (94.1)	6 (97.0)	2 (98.0)	4 (100.0)	0.06	0.5

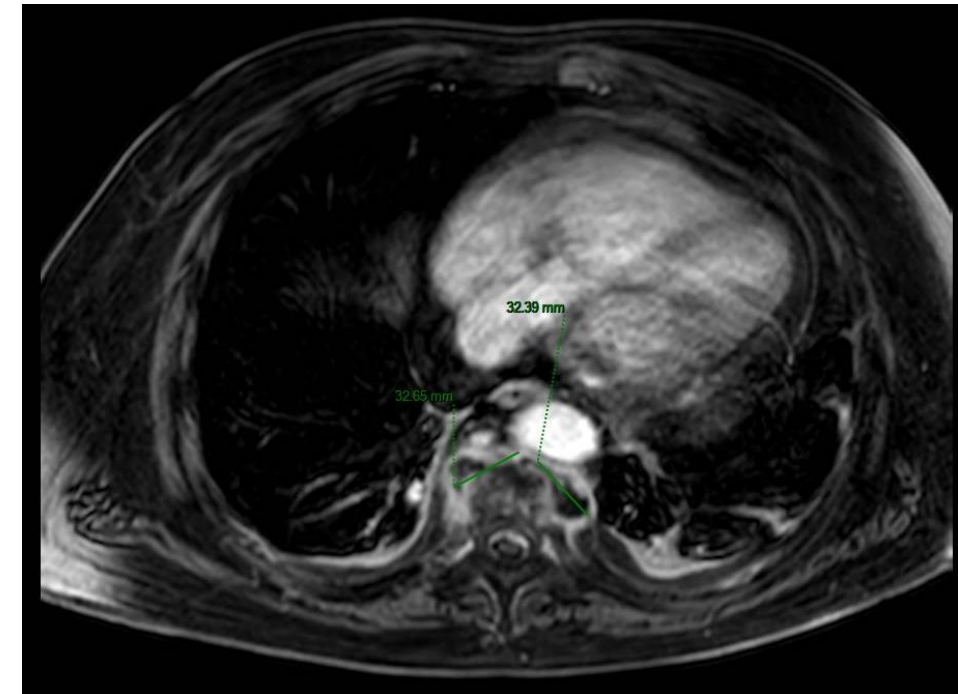
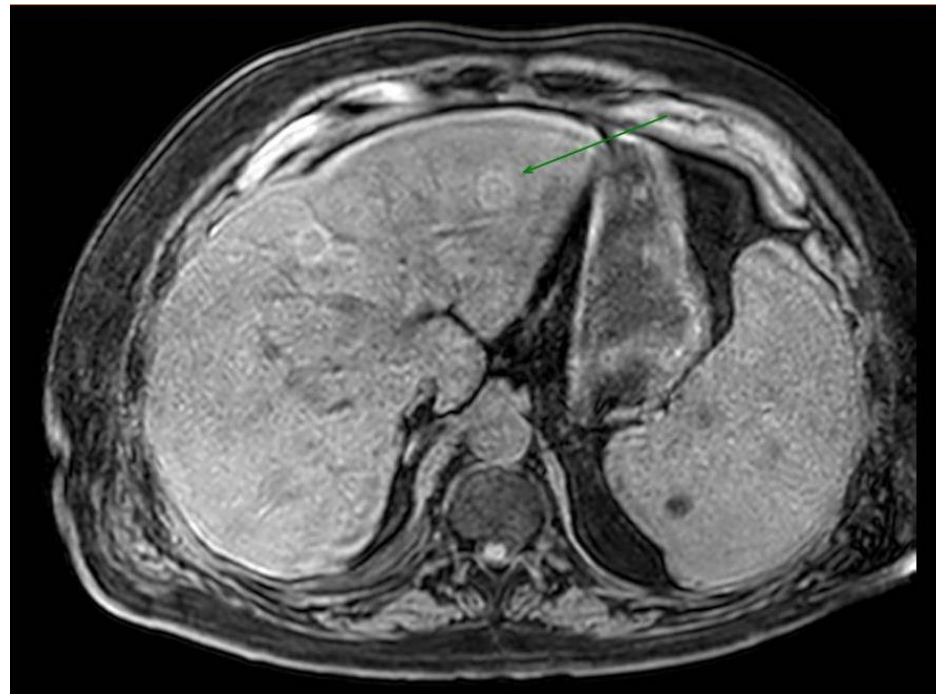
^bLEVO-R, levofloxacin resistant.
^cIncludes *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *E. cloacae* only.
^dMIC values are in micrograms per liter.

- Post-allogreffe immédiat (sous Pipé/tazo) :
 - ✓ TDM 21/11 :
 - Majoration infiltration péri rachidienne, apparition épidurite antérieure,
 - Majoration taille et nombre hypodensités hépatospléniques (max 19 mm),
 - ✓ Apyrexie à partir du 24/11,
 - ✓ G-CSF 25/11, sortie d'aplasie le 01/12,
 - ✓ Poursuite Pipé/tazo IVSE 6 semaines (J1=changement de Picc-line=16/11, soit 28/12),
 - ✓ Corset thermoformé jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.



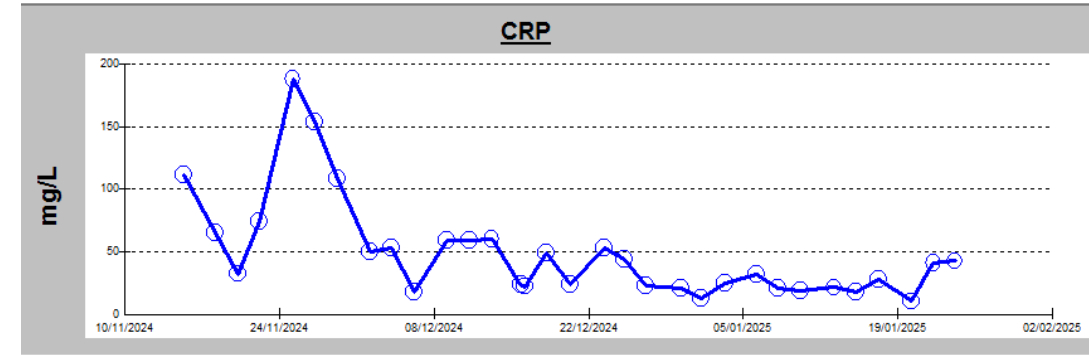
- A 7 semaines post-allogreffe :
 - ✓ IRM hépatique 10/01 :
 - Lésions nodulaires prenant après injection de Gadolinium un aspect en « œil de bœuf ».
 - Prise Gadolinium disque + plateaux vertébraux, abcès antérieurs 3 cm (vs IRM 17/11).

IRM hépatique du 10/01



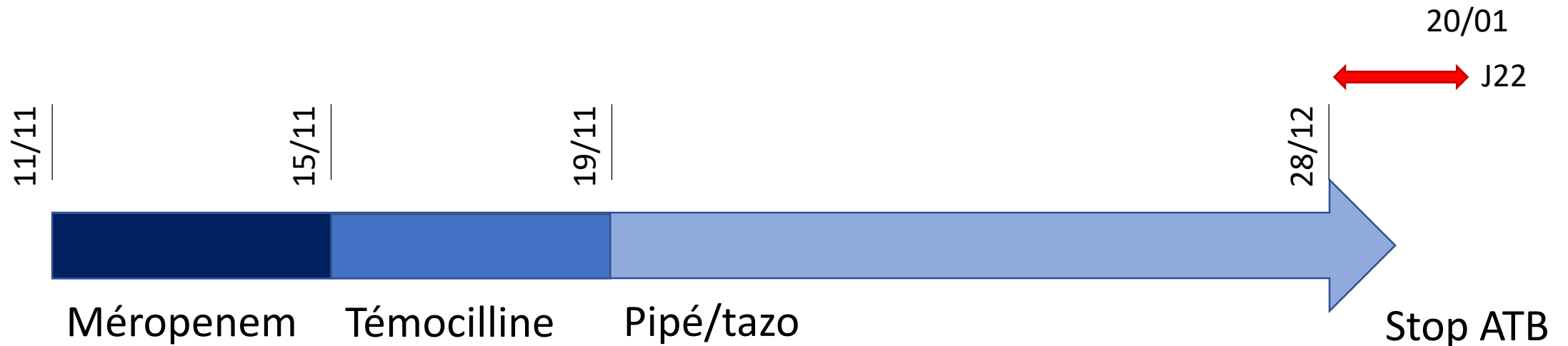
- Cliniquement :

- ✓ Apyrexie,
- ✓ Persistance rachialgies opiniâtres,



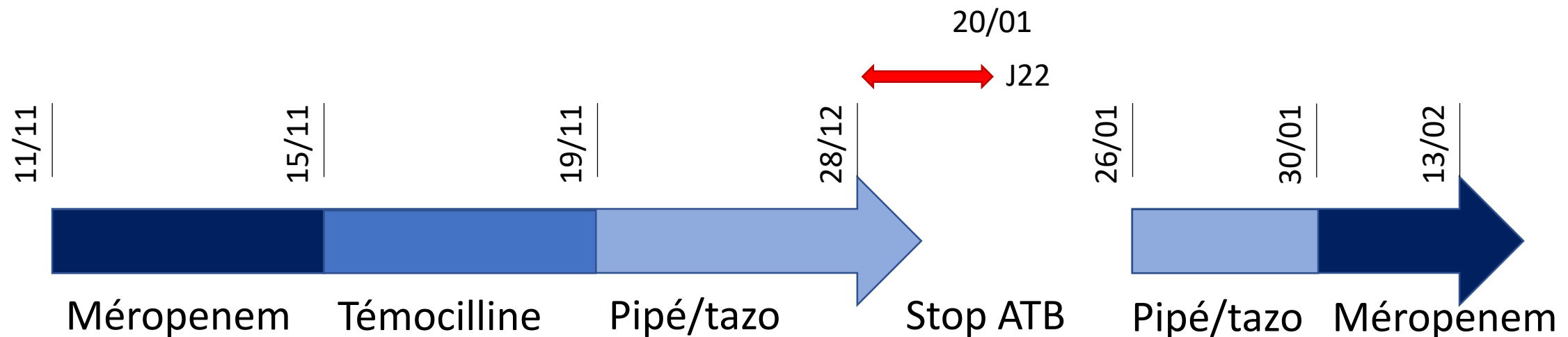
- Ponction-biopsie disco-vertébrale le 20/01 :

- ✓ Anatomopathologie : ostéite chronique aspécifique
- ✓ Cultures (bactériologie – mycologie - mycobactériologie) négatives.



- Evolution immédiate :

- ✓ Diarrhées, nausées, vomissements le 23/01
- ✓ Récidive fébrile à partir du 26/01, reprise Pipé/tazo (J1=26/01) puis Meropenem (30/01),
- ✓ Hémocultures stériles, FOGD et coloscopie le 03/02 : suspicion de GVH digestive
- ✓ Début CTG 02/02, apyrexie immédiate
- ✓ Stop Meropenem le 13/02



- Evolution secondaire :
 - ✓ Pancytopénie fébrile le 13/03, persistance rachialgies,
 - ✓ Hémocultures périphériques positives à E. coli BLSE, même antibiogramme,

Q4 : Devant ce nouvel épisode infectieux documenté, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo
- B. Témocilline
- C. Cefoxitine
- D. Meropenem
- E. Imipenem
- F. Levofloxacin
- G. Une bithérapie

Q4 : Devant ce nouvel épisode infectieux documenté, quelle ATB mettez-vous en place ?

- A. Pip/tazo (sur CMI)
- B. Témocilline (sur CMI)
- C. Cefoxitine
- D. Meropenem
- E. Imipenem
- F. Levofloxacin
- G. Une bithérapie

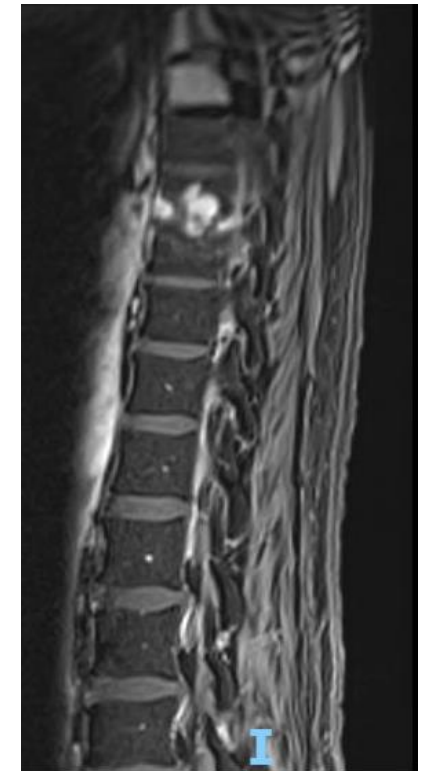
- Evolution secondaire :

- ✓ Pancytopénie fébrile le 13/03, persistance rachialgies,
- ✓ Hémocultures périphériques positives à E. coli BLSE, même antibiogramme,
- ✓ Reprise Pipé/tazo,
- ✓ ECBU stérile (H+7 ATB).

12/01/2025



15/03/2025



Pipé/tazo Méropenem

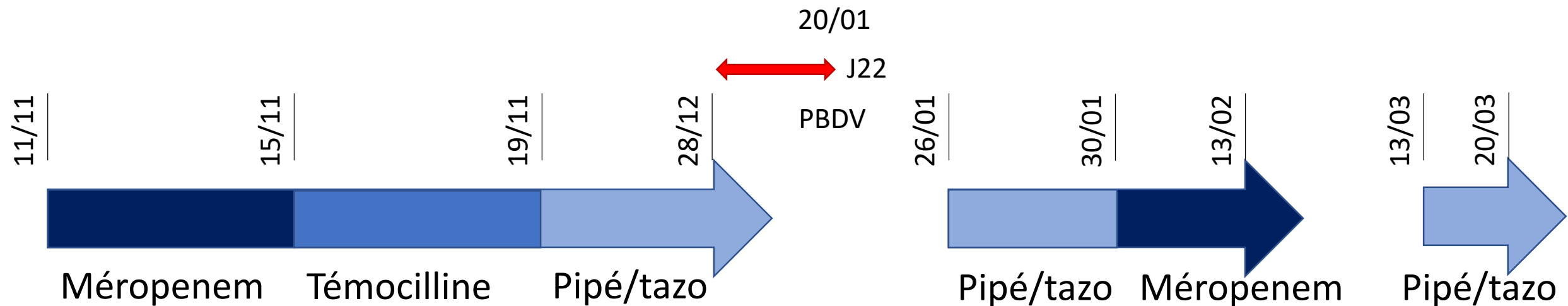
T1 gado

Cas clinique

M. L. 67 ans

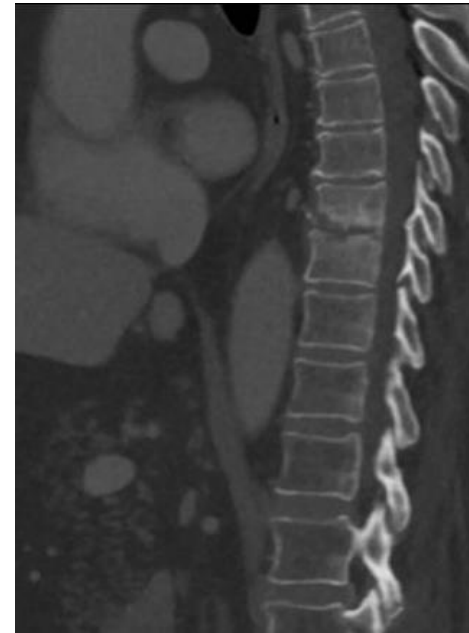
- Evolution secondaire :

✓ Stop ATB à J7



- Evolution secondaire :
 - ✓ Stop ATB à J7
 - ✓ Evolution favorable sur le plan infectieux, régression douleurs,
 - ✓ Consolidation osseuse à M4-M5,
 - ✓ Arrêt CTG le 14/05, relai Ruloxitinib et Mikicort
 - ✓ Ré-admis le 28/05 pour ...

TDM rachis 29/04

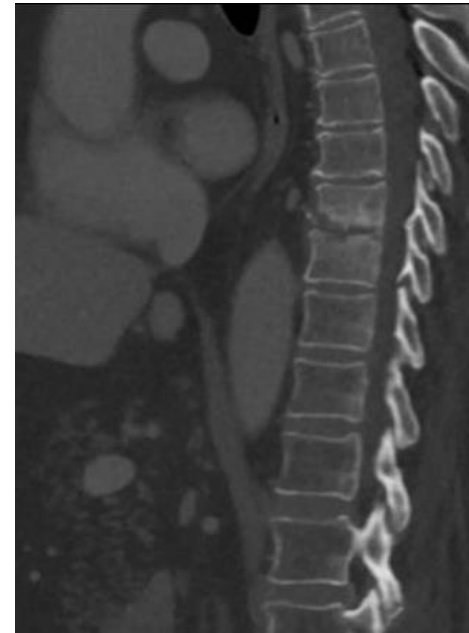


TDM TAP 28/05



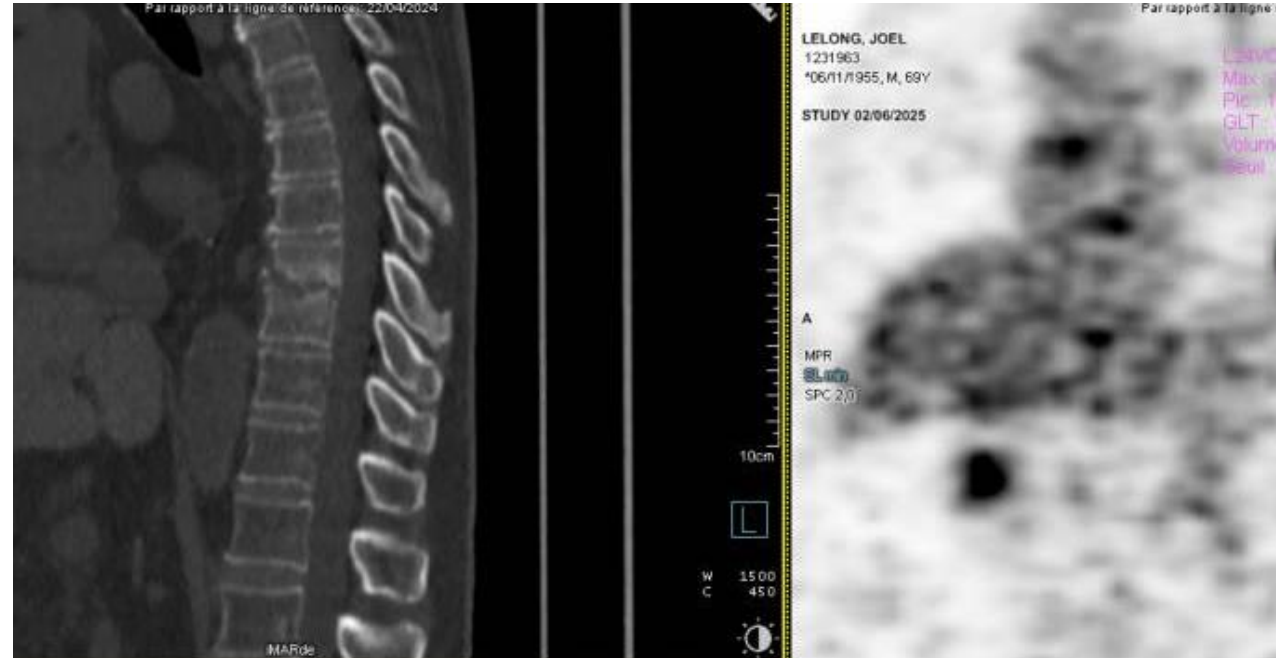
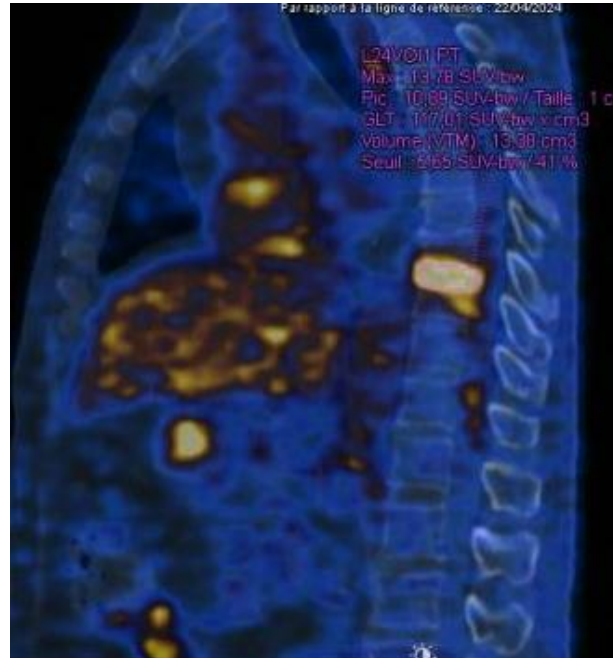
- Evolution secondaire :
 - ✓ Stop ATB à J7
 - ✓ Evolution favorable sur le plan infectieux, régression douleurs,
 - ✓ Consolidation osseuse à M4-M5,
 - ✓ Arrêt CTG le 14/05, relai Ruloxitinib et Mikicort
 - ✓ Ré-admis le 28/05 pour ... ISA

TDM rachis 29/04



TDM TAP 28/05





- Pet-TDM du 02/06/2025 :
 - Intense hyper-métabolisme de l'espace inter-discal T8-T9 (Suvmax : 13,6)
 - Erosion corticale postérieure plateau vertébral T9 : épidurite ?
- Pas de fièvre, régression des lombalgies (mécaniques) → organisation PBDV

- Pression de sélection – souches carbapénémase :

Auteur	Année	Type	Espèce	FDR	OR (IC 95%)
Gasink	2009-ICHE	Cas-contrôle	CRKp- infection/colo	Pipé/tazo Carbapénèmes Fluoroquinolones	3,22 (1,1 – 8,3) 3,96 (0,4 – 20,4) 7,2 (1,1 – 49, 4)
Schwaber	2008-AAC	Cas- Cas - Contrôle	CRKp-colonisation	ATB Fluoroquinolones	4,4 (1 – 19,2) 7,2 (1,1 – 49, 4)
Papadimitriou	2012-JAC	Cohorte prospective	CRKp-colonisation	BLBI Carbapénèmes	6,7 (1 - 26,2) 5,2 (1 – 32,9)
Falagas	2007-JAC	Cas contrôle	CRKp-infection	Fluoroquinolones Péni – anti Pyo	4,54 (1,18 – 11,54) 2,6 (1,00 – 6,71)



- Etude rétrospective :

Appendix 1: Modified Antibiotic Spectrum Index (ASI)

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 Enterobacterales, 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

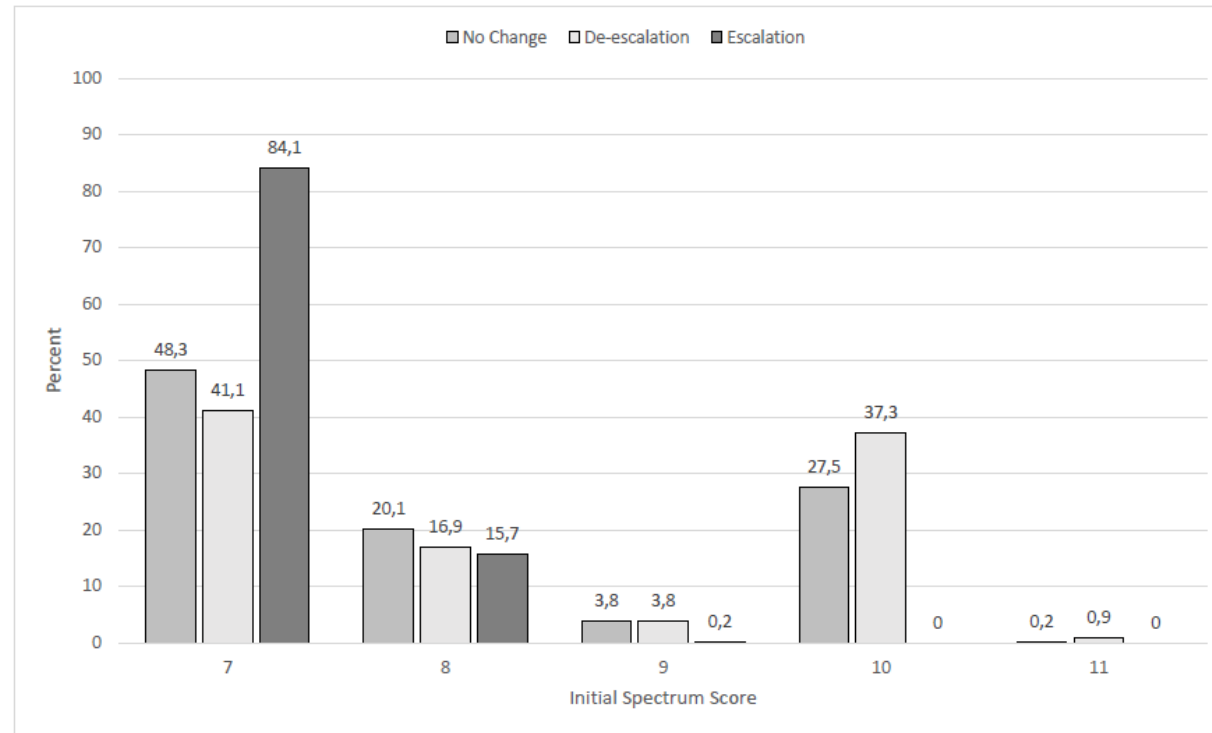
- 7742 patients - ATB large spectre (SS≥7) 48h/sepsis

- De-escalade (+10%)
- Maintien spectre
- Escalade (-10%)



Exposition médiane BL : 9 jours (6-16)

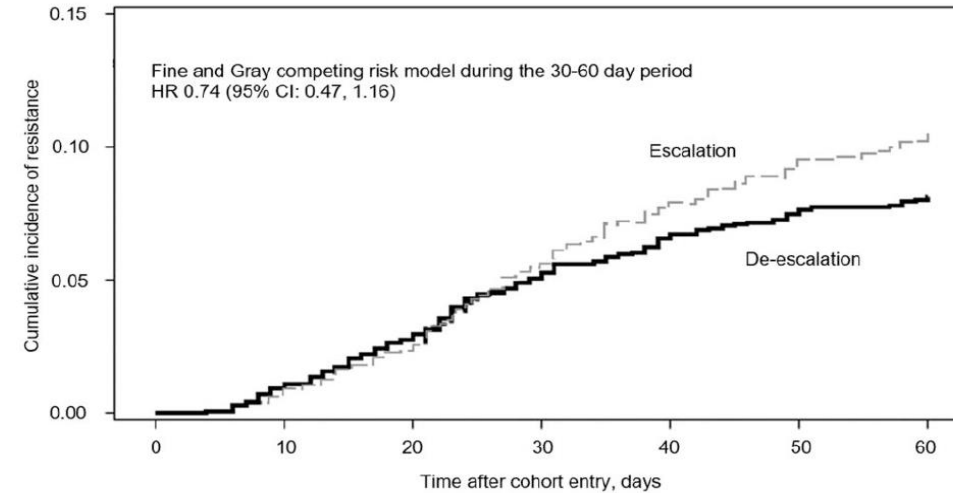
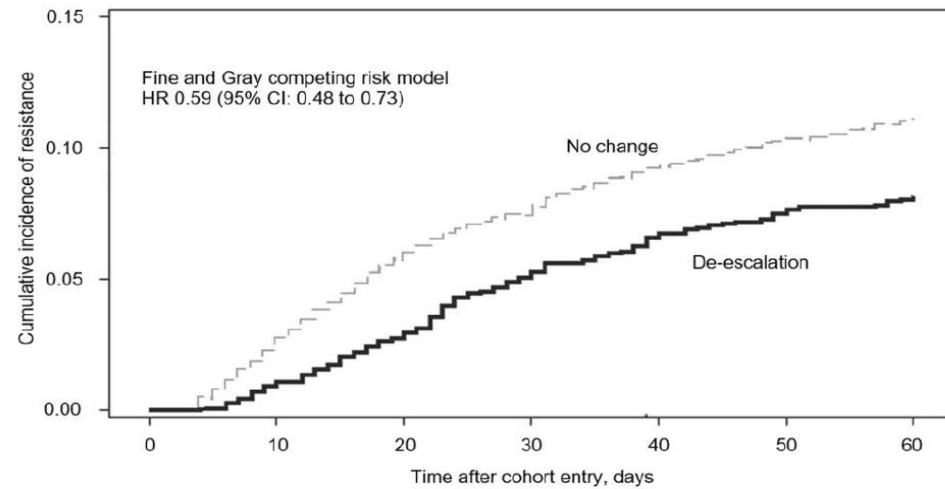
644 (8%) acquisition résistance BGN (1,85/1000PA) – délai 24 jours
[C3G-R ou Carba-R ou MDR]



	De-escalation (n = 1578)	No Change (n = 4802)	Escalation (n = 1362)
Antibiotic exposure, d, median (IQR)			
Beta lactam	12 (8–18)	8 (5–12)	16 (10–26)

Stop Biblio

Désescalade en prévention de la résistance ?



	Overall (n = 7742)	De-escalation (n = 1578)	No Change (n = 4802)	Escalation (n = 1362)
Follow-up after cohort entry, d, mean $\pm$ SD	44.9 $\pm$ 21.6	50.0 $\pm$ 18.3	44.3 $\pm$ 22.4	41.3 $\pm$ 21.2
Incidence rate per 1000 person-d (95% CI)	1.85 (1.71–2.00)	1.42 (1.16–1.68)	2.03 (1.84–2.22)	1.80 (1.45–2.15)
Time to new resistance, d, mean $\pm$ SD	23.7 $\pm$ 15.0	26.0 $\pm$ 14.1	22.0 $\pm$ 15.1	28.4 $\pm$ 14.4
Pathogens				
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex				
Carbapenem resistant	39 (6.0)	4 (3.6)	29 (6.7)	6 (5.9)
MDR	43 (6.7)	6 (5.4)	30 (7.0)	7 (6.9)
Enterobacterales				
3rd generation cephalosporin resistance	329 (51.0)	63 (56.3)	229 (53.1)	37 (36.3)
Carbapenem resistant	51 (7.9)	7 (6.3)	36 (8.4)	8 (7.8)
MDR	251 (38.9)	41 (36.6)	175 (40.6)	35 (34.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Carbapenem resistant	155 (24.0)	23 (20.5)	92 (21.3)	40 (39.2)
MDR	125 (19.4)	20 (17.9)	72 (16.7)	32 (31.4)
Other MDR non-fermenting GNR	29 (4.5)	7 (6.3)	18 (4.2)	4 (3.9)

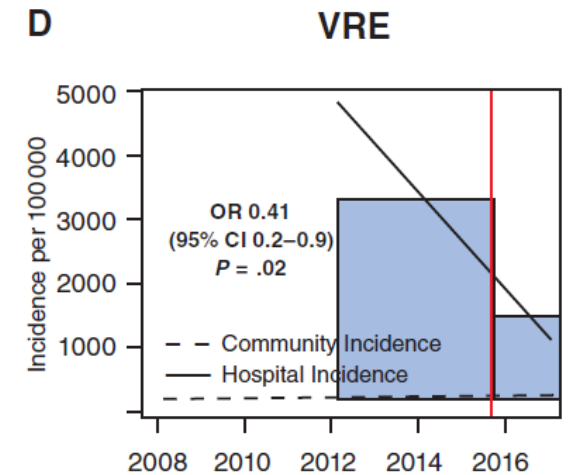
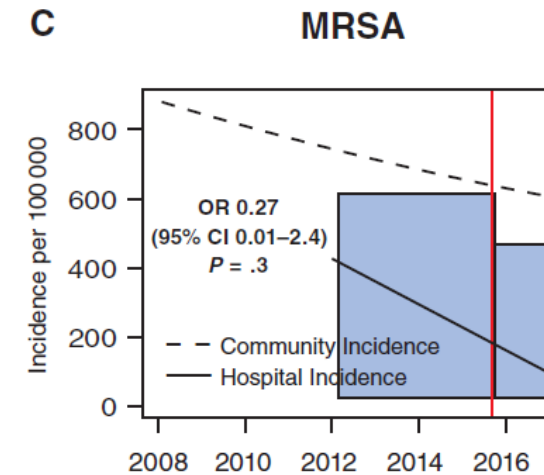
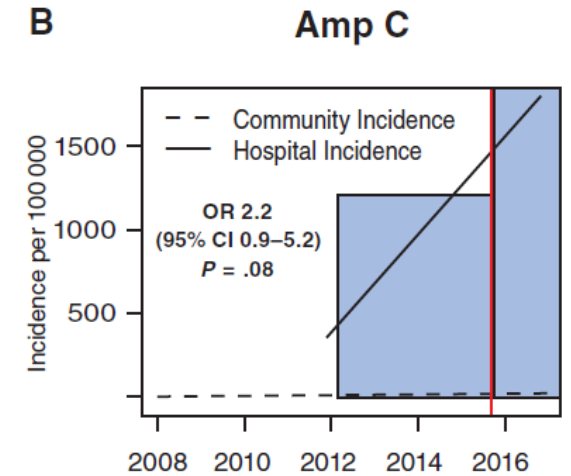
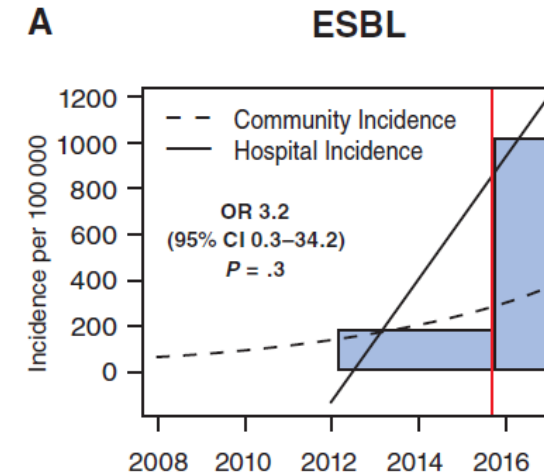
- Donc, une bénéfice à la désescalade... en zone de forte prévalence de la résistance mais ...

- Implémentation quasi-expérimental :

- ✓ Cycles antibiotiques mensuels :
 - Pipé/tazobactam,
 - Céfépime +/- métronidazole,
- ✓ Règles de prédiction pour ATB anti-gram +

Antibiotic	Preimplementation		Postimplementation		P Value
	DOT	DOT/1000 Patient-days	DOT	DOT/1000 Patient-days	
Anti-pseudomonal carbapenem	8658	396.4	1371	123.4	<.001
Cefepime	1093	44.3	1837	165.4	.001
Piperacillin-tazobactam	1116	45.2	2183	196.5	<.001
Ceftazidime	175	7.1	217	19.5	<.001
Metronidazole	1702	68.9	739	66.5	.45
Ceftriaxone	222	9.0	127	11.4	.04
Levofloxacin	7190	291.1	3082	277.5	<.001
Daptomycin	1905	77.1	694	62.5	<.001
Linezolid	251	10.2	92	8.3	.11
Tigecycline	276	11.2	3	0.3	<.001
Vancomycin (intravenous only)	4564	184.8	1936	174.3	.05

Abbreviation: DOT, days of therapy.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Remerciements :

Dr Cécile LE BRUN, Bactériologie, CHRU Tours

Dr Martin ELOIT, Hématologie, CHRU Tours

Dr Alban VILLATE, Hématologie, CHRU Tours