

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

P. Lesprit, K. Alexandre, A. Bleibtreu, A. Ferré, N. Issa, M.
Dhenain, K. Razazi; pour le groupe de travail

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lesprit Philippe

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

- OUI NON
Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- OUI NON
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- OUI NON
Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- OUI NON
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Méthodologie

- Mai 2017 : lettre de cadrage, promoteurs SPILF/SRLF/HAS
- Problématique : antibiothérapie probabiliste et documentée des infections à entérobactéries/*P. aeruginosa* R aux C3G chez l'adulte (hors champ : cystites, *Acinetobacter* spp., infections XDR/PDR)
- Recommandation pour la pratique clinique
Synthèse des données bibliographiques : 4 chefs de projet
Rédaction des recommandations : groupe de travail
Relecture externe : groupe de lecture élargi
Finalisation des recommandations par le GT
Avis collège de la HAS, CA SPILF et SRLF
Au final : argumentaire, texte des recommandations, fiche de synthèse

Grade des recommandations

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

En pratique, majorité d'avis d'experts

Questions retenues

- ✓ **Q1 Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G**
 - Facteurs de risque, impact de la colonisation
 - Rôle du site de l'infection, de la gravité

- ✓ **Q2 Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G**
 - Apport de la microbiologie
 - β -lactamines alternatives aux CP
 - Rôle du site de l'infection, de la gravité
 - Modalités d'administration des ATB, durée de traitement
 - Place de la désescalade

- ✓ **Q3 Antibiothérapie d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa***
 - Antibiothérapie probabiliste
 - Antibiothérapie documentée

Antibiothérapie probabiliste : facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (1)

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants (Grade B) :

- L'exposition à un antibiotique (amoxicilline/acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) **dans les 3 mois** précédents
- une infection associée aux soins
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G **dans les 3 mois**
- un voyage à l'étranger **dans les 3 mois**
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire)

Antibiothérapie probabiliste : facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (2)

- En l'absence de signe de gravité*, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).
- Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à faible ou à haut risque.
- En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

* définie par la présence d'un choc septique ou d'une infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital

Antibiothérapie probabiliste : infections urinaires communautaires

Pas de signe de gravité		Signe(s) de gravité ou geste de drainage hors SV	
Infection simple	Infection à risque de complication†	Pas de choc septique	Choc septique
Ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)	Céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone)	Céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone) + amikacine	
Ou céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone)	Ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)	Si allergie : aztréonam + amikacine	
Si contre-indication : aminoside ou aztréonam		Sauf si antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois : - choix selon la documentation microbiologique antérieure : pipéracilline/tazobactam + amikacine si souche sensible - à défaut imipénème ou méropénème	Sauf si antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois, ou amoxi-clav/C2G-C3G/FQ < 3 mois, ou voyage en zone d'endémie < 3 mois : imipénème ou méropénème + amikacine

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

Antibiothérapie probabiliste : infections urinaires associées aux soins

Pas de signes de gravité			Signes de gravité		
Absence d'autre FDR d'EBLSE † et d'antécédent d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Présence d'un autre FDR d'EBLSE † excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois	Antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Absence d'autre FDR d'EBLSE † et d'antécédent d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE †
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline/tazobactam	Choix β-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline/tazobactam	Choix β-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Impénème ou méropénème
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)			+ amikacine systématique		

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

Antibiothérapie probabiliste : infections intra-abdominales

IIA communautaire		IIA associée aux soins	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité	Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
<p>Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone + métronidazole ou ornidazole</p> <p>ou</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique + amikacine</p>	<p>Pipéracilline/tazobactam + amikacine</p>	<p>Pipéracilline/tazobactam ou</p> <p>carbapénème (imipénème ou méropénème) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ si traitement récent (moins d'un mois) par pipéracilline/tazobactam ou céphalosporine active sur <i>P. aeruginosa</i> ○ ou si colonisation ou infection à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> résistant à la pipéracilline/tazobactam dans les 3 derniers mois 	<p>Dans tous les cas, associer l'amikacine</p>
<p>Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème</p>			

Antibiothérapie probabiliste : pneumonies acquises à l'hôpital

Hors réanimation (sans signes de gravité)		En réanimation, associée ou non à la ventilation mécanique			
En l'absence d'antibiothérapie dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si antibiothérapie dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE :	Pneumonie avec colonisation à EBLSE rectale ou respiratoire	
				Si signes de gravité, ou immuno-dépression :	En l'absence de signe de gravité ou d'immuno-dépression :
amoxicilline/acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)	céfépime ou pipéracilline/tazobactam	amoxicilline/acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)	céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline/tazobactam	carbapénème (imipénème ou méropénème)	possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE			Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode		

Microbiologie (1)

- **Place des tests rapides**

Dans un objectif d'épargne des carbapénèmes il est recommandé d'utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G chez des patients ayant des signes de gravité (patients de réanimation) ou des facteurs de risque d'entérobactérie résistante aux C3G. (AE)

Cette stratégie est à définir localement dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire. (AE)

Microbiologie (2)

- **Interprétation de l'antibiogramme : EUCAST/CA-SFM**

Il est recommandé, en cas d'infection à EBLSE, et si l'utilisation d'une β -lactamine est envisagée :

- ✓ **Pour une infection urinaire**, bactériémique ou non, sans signe de gravité : de choisir la β -lactamine à utiliser sur le résultat de l'antibiogramme sans détermination de la CMI.
- ✓ **Pour les autres infections** : de déterminer une CMI pour guider le choix de la β -lactamine à utiliser.

Il n'est pas recommandé de demander la CMI du céfépime pour traiter une infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE.

Infections documentées : β -lactamines alternatives aux carbapénèmes (1)

- Dans le traitement documenté des infections à entérobactéries résistantes aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinase), il est recommandé de **réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible.** (AE)
- **Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes la ceftazidime/avibactam ou le ceftolozane/tazobactam** afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes. (AE)

Infections documentées : β -lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)

β -lactamine	Situation clinique	Posologie, modalités
Céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Posologie 4 à 6 g/j (si fonction rénale normale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline/tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue après une première dose de 4 g sur 30 minutes Posologie élevée (16 g/j si fonction rénale normale et poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G Autres infections : avis spécialisé	Posologie 4 à 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
Céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge de 2 g
Amoxicilline/acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples à <i>E. coli</i> BLSE sans signe de gravité	Traitement initial en perfusion : 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour Relais oral : 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Antibiothérapie documentée : infections urinaires

		EBLSE	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
Ordre de préférence des antibiotiques	1 ^{er}	cotrimoxazole	cotrimoxazole
	2 ^e	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
	3 ^e	céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	céfépime ou témocilline
	4 ^e	amoxicilline/acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou pipéracilline/tazobactam	amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale
	5 ^e	amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	imipénème ou méropénème ou ertapénème
	6 ^e	imipénème ou méropénème ou ertapénème	

Antibiothérapie documentée : infections intra-abdominales

EBLSE		Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
Patient sans signe de gravité et dont la source de l'infection est contrôlée :	Patient en choc septique ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée :	Céfépime associé au métronidazole ou à l'ornidazole
poursuivre ou faire un relais par la pipéracilline/tazobactam	poursuivre ou faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème)	

Antibiothérapie documentée : pneumonies

EBLSE		Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
En cas de traitement probabiliste par un carbapénème : relais possible par pipéracilline/tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline/tazobactam (CMI \leq 4 mg/L)	En cas de traitement probabiliste par pipéracilline/tazobactam : poursuite possible du traitement par pipéracilline/tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline/tazobactam (CMI \leq 4 mg/L)	Utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème
Relais possible par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine – par ordre alphabétique) si évolution clinique favorable et souche sensible à toutes les quinolones		
Utilisation possible de la témocilline et du cotrimoxazole sous réserve d'un avis spécialisé en antibiothérapie		
Une monothérapie est recommandée		

Désescalade (1)

- ✓ Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G. (Grade B)
- ✓ Cette stratégie doit privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients. (AE)
- ✓ Cette stratégie doit également privilégier le relais oral de l'antibiothérapie quand celui-ci est possible. (AE)

Désescalade (2)

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole †
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline/acide clavulanique
Rang 4	Pipéracilline/tazobactam, céfépime, fluoroquinolones †
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam

* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les PNA simples et pour une durée courte (5 jours au maximum)

† Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1ère intention pour le relais oral des IU

Infections à entérobactéries : autres recommandations

- Antibiothérapie probabiliste de la neutropénie fébrile

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors du patient en choc septique avec antécédent de colonisation ou d'infection à EBLSE dans les 3 mois. (AE)

- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une β -lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :
 - ✓ L'utilisation de posologies élevées (Grade B) ;
 - ✓ L'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue après dose de charge (Grade A)
 - ✓ L'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques et de la CMI estimée ou mesurée (Grade B).
- Durée d'antibiothérapie totale

Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (AE).

Infection à *P. aeruginosa* : antibiothérapie probabiliste

- Le choix de la β -lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. (Grade C)
- Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. (Grade C)
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent. (Grade C)
- Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection avec signes de gravité. (Grade B)
- La ceftazidime/avibactam et le ceftolozane/tazobactam ne sont pas recommandés en traitement probabiliste. (AE)

Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (1)

- Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie en épargnant les carbapénèmes. (AE)
- Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie n'est pas recommandée. (Grade B)
- Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie. (AE)
- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une β -lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) (cf. plus haut)
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (Grade B).

Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (2)

- Il est recommandé de ne pas utiliser la ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)
- En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur 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 peut être administré avec une posologie élevée et en perfusion prolongée avec une bonne tolérance. Son utilisation doit être préférée dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez des patients à risque de toxicité neurologique. (Grade C)

Composition des groupes

• Groupe de travail

Dr P. Lesprit, infectiologue, Suresnes; Dr K. Razazi, médecin intensiviste réanimateur, Créteil; Dr K. Alexandre, infectiologue, Rouen; Dr A. Bleibtreu, infectiologue, Paris; Dr A. Ferré, médecin intensiviste réanimateur, Versailles; Dr N. Issa, médecin intensiviste réanimateur, Bordeaux; Mme Muriel Dhénain, Saint-Denis - chef de projet HAS; Dr M. Caséris, pédiatre, Paris; Pr C. de Champs de Saint Léger, bactériologue, Reims; Dr S. Diamantis, infectiologue, Melun; Pr L. Dubreuil, bactériologue, Marcq-en-Barœul; Dr K. Jeannot, bactériologue, Besançon; Dr L. Lavayssière, néphrologue réanimateur, Toulouse; Pr A. Lefort, interniste, Clichy; Dr L. Maulin, infectiologue, Aix en Provence; Dr N. Mongardon, anesthésiste réanimateur, Créteil; Dr A. Monsel, anesthésiste réanimateur, Paris; Dr P. Pavese, infectiologue, Grenoble; Dr Damien Roux, médecin intensiviste réanimateur, Colombes; Dr J. Truchot, urgentiste, Paris; Dr F. Vuotto, infectiologue, Lille

• Groupe de lecture

Dr S. Alfandari, infectiologue, Tourcoing; Dr L. Armand Lefèvre, microbiologiste, Paris; Dr F. Barbier, médecin intensiviste réanimateur, Orléans; Pr E. Batard, urgentiste, Nantes; Dr E. Bonnet, infectiologue, Toulouse; Dr C. Bretonnière, médecin intensiviste réanimateur, Nantes; Dr F. Camou, anesthésiste réanimateur, Bordeaux; Dr N. Christou, chirurgien digestif, Limoges; Dr O. Dumitrescu, microbiologiste, Lyon; Dr M. Etienne, infectiologue, Rouen; Pr B. Fantin, interniste, Clichy; Dr R. Gauzit, infectiologue, Paris; Dr P. Hance, microbiologiste, Marseille; Dr F. Jehl, microbiologiste, Strasbourg; Dr S. Kerneis, infectiologue, Paris; Dr M. Lafaurie, infectiologue, Paris; Pr J.P. Lavigne, microbiologiste, Nîmes; Dr D. Lebeaux, infectiologue, Paris; Dr L. Lecapitaine, infectiologue, Compiègne; Dr V. Leflon, microbiologiste, Clichy; Pr M. Léone, anesthésiste réanimateur, Marseille; Dr J. Leroy, infectiologue, Besançon; Pr J.L. Mainardi, microbiologiste, Paris; Pr M. Mathonnet, chirurgien digestif, Limoges; Dr E. Montassier, urgentiste, Nantes; Pr P. Montravers, anesthésiste réanimateur, Paris; Dr J. Mootien, médecin intensiviste réanimateur, Mulhouse; Dr F. Parquin, pneumologue, Suresnes; Dr L. Porte, infectiologue, Toulouse; Dr Y. Tandjaoui, pneumologue, Bobigny; Pr P. Tattevin, infectiologue, Rennes; Dr J. Toubiana, pédiatre, Paris; Dr M. Vallée, urologue, Nantes; Dr P.L. Woerther, microbiologiste, Paris