

## SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Mai 2019

### OBJECTIFS

L'enjeu de ces recommandations est une meilleure utilisation des carbapénèmes, avec un objectif de réduction de leur consommation, principalement à l'hôpital, en limitant au strict nécessaire leur utilisation en traitement probabiliste ou documenté afin de préserver leur efficacité.

### PLACE DES CARBAPÉNÈMES DANS L'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE D'UNE INFECTION SUSPECTÉE À ENTÉROBACTÉRIE RÉSISTANTE AUX C3G

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= 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 dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

**En l'absence de signes de gravité<sup>1</sup>, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).**

En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

1. Une infection avec signes de gravité est définie par la présence d'un choc septique ou comme une infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital.

## Infections urinaires

Pyélonéphrite aiguë (PNA) ou infection urinaire (IU) masculine communautaires			
Antibiothérapie probabiliste			
Infection sans signes de gravité		Infection avec signes de gravité* ou geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)	
Infection simple	Infection à risque de complication**	Pas de choc septique	Choc septique
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ciprofloxacine ou lévofloxacine*** (sauf si FQ &lt; 6 mois)</li> <li>■ ou céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone</li> <li>■ ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ &lt; 6 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine               <ul style="list-style-type: none"> <li>● Si allergie : aztréonam + amikacine</li> </ul> </li> <li>■ Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE &lt; 3 mois :               <ul style="list-style-type: none"> <li>● choix selon la documentation microbiologique antérieure : pipéracilline-tazobactam + amikacine si souche sensible</li> <li>● à défaut carbapénème (imipénème ou méropénème)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine               <ul style="list-style-type: none"> <li>● Si allergie : aztréonam + amikacine</li> </ul> </li> <li>■ Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE &lt; 3 mois, ou amoxi-clav/C2G-C3G/FQ &lt; 3 mois, ou voyage en zone d'endémie &lt; 3 mois :               <ul style="list-style-type: none"> <li>● carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine</li> </ul> </li> </ul>
Si contre-indication : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam			

amoxi-clav : amoxicilline-acide clavulanique ; C2G : céphalosporine de 2<sup>e</sup> génération ; C3G : céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération ; FQ : fluoroquinolone

\* choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital

\*\* toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, etc.), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave. L'attention est attirée sur les conditions d'utilisation des antibiotiques prévues par l'AMM notamment chez la femme enceinte et le patient présentant une insuffisance rénale.

\*\*\* une actualisation du profil de risque et du cadre d'utilisation de ces antibiotiques a été effectuée selon des travaux menés en 2018 au niveau de l'Agence européenne du médicament (voir le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

PNA ou IU masculine associée aux soins*					
Antibiothérapie probabiliste					
Infection sans signes de gravité			Infection avec signes de gravité		
Absence d'autre FDR d'EBLSE** que l'infection associée aux soins et d'ATCD 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	ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Absence de FDR d'EBLSE** et d'ATCD d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE**
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Carbapénème (imipénème ou méropénème)
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)			+ amikacine systématique		

\* infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

\*\* 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.

## Infections intra-abdominales

Les infections intra-abdominales comprennent les infections digestives (sigmoïdite, péritonite) ou biliaires (cholécystite, angiocholite).

Infection intra-abdominale communautaire – Antibiothérapie probabiliste	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
C3G non active sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine	Pipéracilline-tazobactam, associée à l'amikacine
Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème	

Infection intra-abdominale associée aux soins – Antibiothérapie probabiliste	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
Pipéracilline-tazobactam ou carbapénème (imipénème ou méropénème) : <ul style="list-style-type: none"> <li>si traitement récent (moins de 1 mois) par la pipéracilline-tazobactam ou par une céphalosporine active sur <i>P. aeruginosa</i> ;</li> <li>ou si colonisation ou infection à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> résistant à la pipéracilline-tazobactam dans les 3 derniers mois</li> </ul>	Dans tous les cas, associer l'amikacine

## Infections respiratoires

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en traitement probabiliste d'une pneumonie communautaire quelle que soit la gravité de l'infection (AE).

Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique – Antibiothérapie probabiliste					
Pneumonie nosocomiale* hors réanimation (et donc sans signes de gravité)		Pneumonie nosocomiale* en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** :	Si antibiothérapie préalable 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	
	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)			amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE (hors sondage vésical simple)			Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode		

\* infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé.

\*\* facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*.

Dans les trachéo-bronchites associées ou non à la ventilation mécanique, il est recommandé de ne pas prescrire de carbapénème (AE).

## Aplasie fébrile

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

## Place des tests rapides de détection des EBLSE

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).

# ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION DOCUMENTÉE À ENTÉROBACTÉRIE RÉSISTANTE AUX C3G

## Apport de la microbiologie

Il est recommandé de réaliser, avant le début de l'antibiothérapie, des prélèvements microbiologiques de qualité, adaptés à la situation clinique du patient, à condition que cela ne retarde pas la mise en route de l'antibiothérapie en cas de signes de gravité (AE).

Il est recommandé de prendre en compte les résultats microbiologiques (cultures et antibiogrammes) pour adapter l'antibiothérapie et effectuer une désescalade dès qu'elle est possible (AE).

## Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes

Dans le traitement documenté des infections à entérobactérie résistante 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).

En dehors du choix de la molécule, raccourcir au maximum la durée totale de l'antibiothérapie est une mesure majeure du bon usage des antibiotiques (AE).

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

Bêta-lactamine	Situation clinique	Posologie
<b>Céfépime</b>	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	Infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être $\leq 4$ mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
<b>Témocilline</b>	Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
<b>Céfoxitine</b>	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 initiale de 2 g
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signes de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes les associations ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

## Antibiothérapie selon le site de l'infection

### Infections urinaires

		PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable	
		Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
<b>Ordre de préférence des antibiotiques</b>	1 <sup>er</sup>	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
	2 <sup>e</sup>	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
	3 <sup>e</sup>	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i> ) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
	4 <sup>e</sup>	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 (ordre de préférence)
	5 <sup>e</sup>	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	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
	6 <sup>e</sup>	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

### Pneumonies

Dans les pneumonies documentées à entérobactérie résistante aux C3G, il est recommandé une monothérapie (AE).

Pneumonie documentée		
Infection à EBLSE		Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
En cas de traitement probabiliste par un carbapénème	En cas de traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam	
Relais possible par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 4 mg/L)	Poursuite possible du traitement par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 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		

## Infections intra-abdominales

Infection intra-abdominale		
Infection à EBLSE		Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
Patient sans signe de gravité et dont la source de l'infection est contrôlée : poursuivre ou faire un relais par la pipéracilline-tazobactam	Patient en choc septique ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée : poursuivre ou faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème)	Céfépime associé à un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou ornidazole)

### Rôle de la gravité et modalités d'administration des antibiotiques

En cas d'infection par une entérobactérie résistante aux C3G avec signes de gravité et traitée par une bêta-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<sup>2,3</sup> après dose de charge (grade A) pour les molécules suivantes : témocilline, pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème ;
- l'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée (Grade B).

### Durée d'antibiothérapie totale

En cas d'infection à entérobactérie résistante aux C3G, il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (AE). Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques (AE).

### Place de la désescalade

Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à entérobactérie résistante 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).

Tableau 2. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
<b>Rang 1</b>	Aminosides (mais risque de toxicité)*
<b>Rang 2</b>	Témocilline, cotrimoxazole**
<b>Rang 3</b>	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
<b>Rang 4</b>	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
<b>Rang 5</b>	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 1<sup>re</sup> intention pour le relais oral des IU.

2. Lorsqu'il est envisagé une administration d'antibiotiques en perfusion continue ou prolongée, il convient de vérifier que ces modes d'administration sont compatibles selon l'AMM en vigueur avec les données de pharmacocinétique-pharmacodynamie et de stabilité de la solution à injecter.

3. Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (à l'hôpital et en ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique.

## Antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme

Le choix de la bêta-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 choisir 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 de débiter une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité (grade B).

Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste (AE).

## Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes (AE).

### Mono ou bithérapie

Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie active sur *P. aeruginosa* 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).

### Modalités d'administration des antibiotiques

En cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité traitée par une bêta-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<sup>4</sup> après dose de charge pour les molécules suivantes : pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (grade A) ;
- l'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée (grade B).

### Durée d'antibiothérapie totale

En cas d'infection à *P. aeruginosa*, il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (grade B). Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques (AE).

### Associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane/tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association 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 (souches sensibles uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane-tazobactam) (AE).

4. Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (à l'hôpital et en ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique.

### 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).

#### Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>AE</b>
Preuve scientifique établie	Présomption scientifique	Faible niveau de preuve	Accord d'experts

