

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

Méthode Recommandations pour la pratique clinique



Recommandation de bonne pratique

Ce document a été adopté par le Collège de la Haute Autorité de santé en Mai 2019

© Haute Autorité de santé – Mai 2019

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argu-

mentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site :

Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

(*) Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ce texte. Il est également consultable sur le site www.has-sante.fr.

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.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ATCD	Antécédent
BGN	Bacille Gram négatif
BLSE	Bêta-lactamase à spectre étendu
BMR	Bactérie multirésistantes
CMI	Concentration minimale inhibitrice
C2G	Céphalosporine de 2 ^e génération
C3G	Céphalosporine de 3 ^e génération
EBLSE	Entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FQ	Fluoroquinolone
HAS	Haute Autorité de santé
IU	Infection urinaire
PAVM	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
PNA	Pyélonéphrite aiguë
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SFAR	Société française d'anesthésie-réanimation
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
SRLF	Société de réanimation de langue française

PRÉAMBULE

A) Contexte d'élaboration

La HAS, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et la Société de réanimation de langue française (SRLF) ont souhaité élaborer, de façon conjointe, une recommandation de bonne pratique (RBP) sur le traitement des infections à bacilles gram négatif (BGN) résistants aux C3G.

Le champ de cette recommandation comprend les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ou d'une céphalosporinase hyperproduite.

B) Objectif de la recommandation

L'objectif est de rédiger une recommandation de bonne pratique en prenant en compte les dernières données de la science et les évolutions du champ d'exercice de ces infections de plus en plus courantes, afin d'homogénéiser et d'optimiser, autant que possible, la prise en charge des patients en France.

Cette recommandation vise à répondre aux questions suivantes :

- Question 1 : Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie ou à *P. aeruginosa* résistant aux C3G : facteurs de risque de résistance, impact d'une colonisation à EBLSE sur le risque d'infection ; impact du voyage à l'étranger ; antibiothérapie probabiliste selon le site et la gravité.
- Question 2 : Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G : indications des carbapénèmes et des alternatives aux carbapénèmes, rôle du site de l'infection, de la gravité, place des résultats bactériologiques.
- Question 3 : Antibiothérapie d'une infection documentée à *P. aeruginosa*, résistant aux C3G : indications des carbapénèmes et des alternatives aux carbapénèmes, rôle du site de l'infection, de la gravité, place des résultats bactériologiques.

N'ont pas été abordés dans cette recommandation :

- la prise en charge des infections à *Acinetobacter baumannii*, à entérobactéries productrices de carbapénémases ou à BGN extrêmement résistant (XDR) ou pan-résistant (PDR) aux antibiotiques ;
- le traitement des cystites, cette infection devant être traitée par des antibiotiques par voie orale selon les recommandations nationales les plus récentes ;
- la problématique des colonisations urinaires.

C) Définitions

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.

Les infections sont séparées en infections communautaires et infections associées aux soins (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). Le terme d'infection nosocomiale (IN) s'adresse à une infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé.

Les posologies indiquées concernent des patients à fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale, le lecteur doit se référer aux informations disponibles sur les sites cités ci-dessous et aux recommandations fournies par le gpr (<http://sitegpr.com/fr/>).

D) Information sur les autorisations de mise sur le marché (AMM) des antibiotiques

Dans la mesure où l'information contenue dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) d'antibiotiques est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de leur prescription et de leur utilisation du respect notamment des contre-indications, mises en garde et interactions médicamenteuses.

La connaissance du profil de risque des antibiotiques au travers des AMM et des documents d'information diffusés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) participe au bon usage des antibactériens.

Il importe également de considérer les conditions d'utilisation des antibiotiques prévues par l'AMM dans des populations particulières, notamment la femme enceinte, le patient présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique.

Se référer à l'information disponible sur :

- la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr/
- le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en>

RECOMMANDATIONS

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

A) Facteurs de risque d'infection 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).

Sur la base des données épidémiologiques de 2018, les patients qui développent une bactériémie communautaire sont à faible risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (< 10 % des entérobactéries).

En l'absence de signes 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 d'infection à entérobactérie résistante aux C3G.

B) Impact d'une colonisation à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection

En réanimation, la colonisation rectale par une EBLSE est un facteur de risque d'infection acquise à EBLSE.

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

C) Antibiothérapie probabiliste selon le site et la gravité

1) Infections urinaires

Pyélonéphrite aiguë communautaire ou infection urinaire masculine communautaire

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pyélonéphrite aiguë, simple ou à risque de complication¹, ou une infection urinaire masculine, sans signes de gravité, ni geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical) par (AE) :

- une fluoroquinolone² (ciprofloxacine ou lévofloxacine) si pyélonéphrite simple ou infection urinaire masculine et absence de prise de fluoroquinolone dans les 6 derniers mois ;
- ou une C3G inactive sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone) si pyélonéphrite à risque de complication, ou en cas de prise de fluoroquinolone dans les 6 derniers mois.

Si contre-indication aux C3G et aux fluoroquinolones : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam.

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine avec signes de gravité ou geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple) par (AE) :

- en l'absence de choc septique :
 - ➔ en l'absence d'antécédent d'infection urinaire et de colonisation urinaire à EBLSE dans les 3 derniers mois : une association de céfotaxime (de préférence) ou de ceftriaxone et d'amikacine (20 à 30 mg/kg/j en dose unique, durée ≤ 48 heures) ; si allergie : association aztréonam et amikacine,
 - ➔ en cas d'antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE sensible à la pipéracilline-tazobactam : une association de pipéracilline-tazobactam et d'amikacine,

¹ 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.

² 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, avec notamment en plus des tendinopathies les risques de survenue d'anévrysme et de dissection aortique (voir le site de l'ANSM : www.anism.sante.fr).

- en cas d'antécédent d'infection urinaire/colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE résistante à la pipéracilline-tazobactam : un carbapénème (imipénème ou méropénème) ;
- en cas de choc septique :
- en l'absence de facteurs de risque d'EBLSE³ : une association de céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, et d'amikacine : si allergie : aztréonam plus amikacine,
- en présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE : une association d'un carbapénème (imipénème ou méropénème) et d'amikacine.

Voir la **Figure 1** ci-dessous.

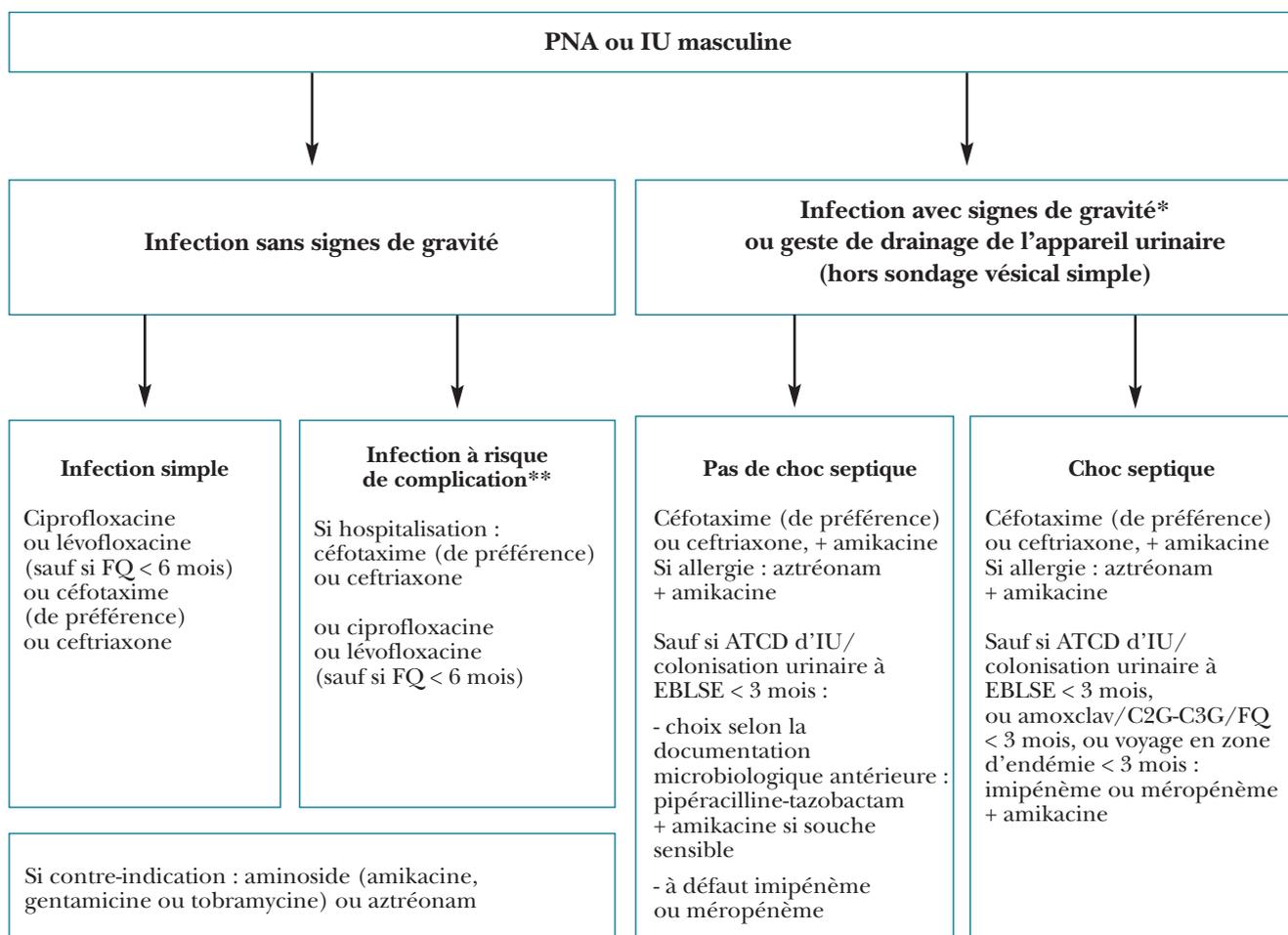
Infections urinaires associées aux soins

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine associée aux soins par l'antibiothérapie suivante, en prenant en compte le résultat de l'examen direct de l'ECBU (AE).

En l'absence de signes de gravité :

- absence d'antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à *P. aeruginosa* dans les 3 derniers mois :
- si pas d'autre facteur de risque d'EBLSE que l'infection associée aux soins : céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone,

Fig. 1 - Traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines communautaires.



* 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.

³ Antécédent d'infection urinaire/colonisation urinaire à EBLSE de moins de 3 mois, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, ou céphalosporine de 2^e ou 3^e génération, ou fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie à EBLSE dans les 3 derniers mois.

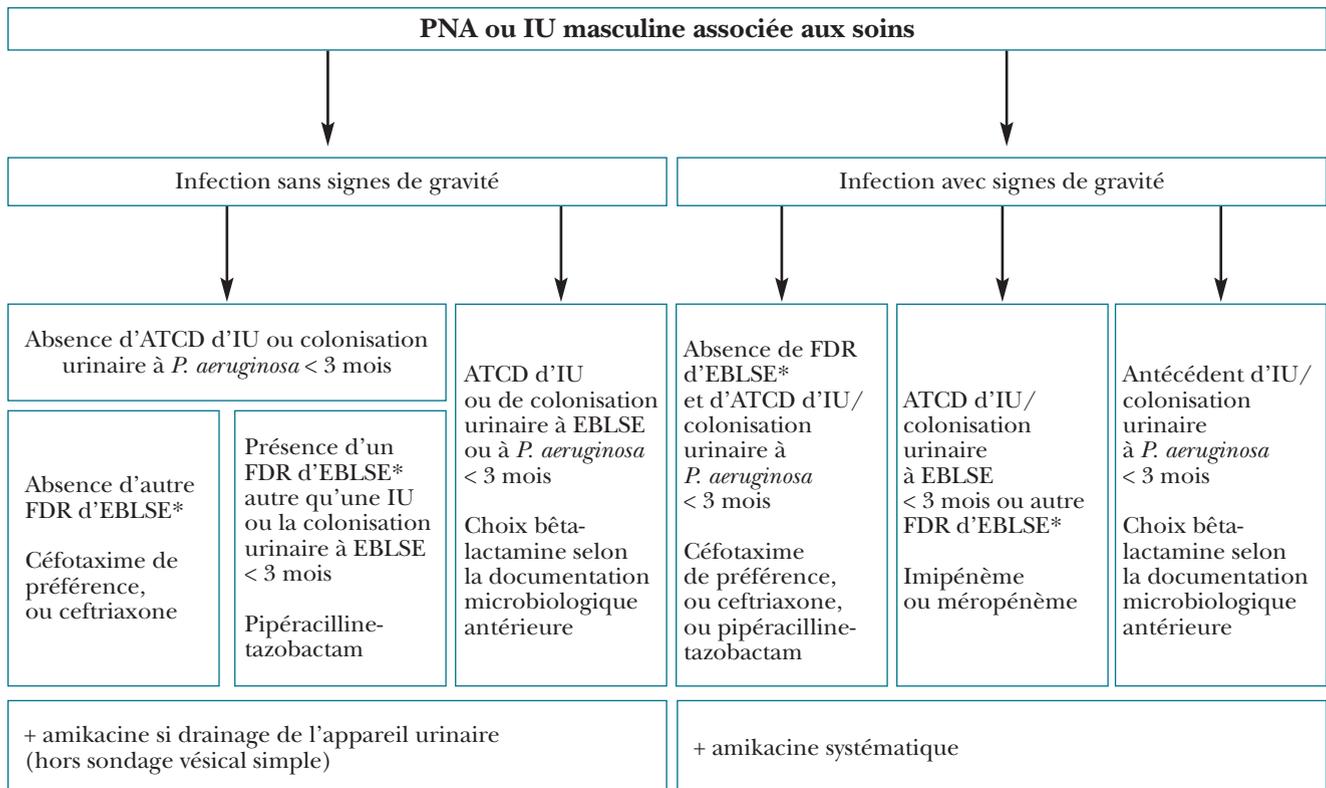
- bithérapie avec l'amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple),
- si présence d'un autre facteur de risque d'EBLSE* excepté l'antécédent de colonisation urinaire ou d'infection urinaire à EBLSE < 3 mois : pipéracilline-tazobactam,
- bithérapie avec l'amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple) ;
- antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à EBLSE ou à *P. aeruginosa* dans les 3 derniers mois : choisir la β -lactamine en prenant en compte l'antibiogramme antérieur et en évitant autant que possible un carbapénème,
- bithérapie avec l'amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple).

En cas de signes de gravité :

- absence de facteur de risque d'EBLSE⁴ et d'antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à *P. aeruginosa* dans les 3 derniers mois : céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone, associé à l'amikacine ; ou pipéracilline-tazobactam associée à l'amikacine ;
- antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à EBLSE dans les 3 derniers mois ou présence d'un autre facteur de risque d'EBLSE* : imipénème ou mérépénème associé à l'amikacine ;
- antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à *P. aeruginosa* dans les 3 derniers mois : choisir la bêta-lactamine en prenant en compte l'antibiogramme antérieur, en association à l'amikacine, et en évitant autant que possible un carbapénème.

Voir la **Figure 2** ci-dessous.

Fig. 2 - Traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines associées aux soins.



⁴*Antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE, 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.

2) Infections intra-abdominales

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

Les indications des molécules anti-Cocci à Gram positif et du traitement antifongique ne sont pas abordées.

Infections abdominales communautaires

Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale communautaire sans signes de gravité par l'une des associations suivantes : C3G non active sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ; ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine (AE).

Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale communautaire avec signes de gravité par la pipéracilline-tazobactam associée à l'amikacine (AE).

Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale communautaire (AE).

Infections abdominales associées aux soins

Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale associée aux soins par (AE) :

- la pipéracilline-tazobactam ;
- ou par un carbapénème (imipénème ou méropénème) :
 - en cas de traitement récent (moins de 1 mois) par la pipéracilline-tazobactam ou par une céphalosporine active sur *P. aeruginosa*,
 - ou en cas de colonisation ou infection à EBLSE ou à *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline-tazobactam dans les 3 derniers mois.

Dans tous les cas, associer l'amikacine si signes de gravité.

3) Infections respiratoires

Infections respiratoires communautaires

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

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pneumonie nosocomiale hors réanimation (et donc sans signes de gravité) (AE) :

- en l'absence d'antibiothérapie dans le mois précédent (amoxicilline-acide clavulanique ou C3G ou fluoroquinolone) et de facteur de risque de *P. aeruginosa*^{*} : par l'amoxicilline-acide clavulanique ou une C3G inactive sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone) ;
- en cas d'antibiothérapie dans le mois précédent (amoxicilline-acide clavulanique ou C3G ou fluoroquinolone) ou de facteur de risque de *P. aeruginosa*^{*} : par le céfépime ou la pipéracilline-tazobactam.

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en traitement probabiliste de la pneumonie nosocomiale en dehors de la réanimation, y compris chez les patients colonisés à EBLSE (AE).

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pneumonie nosocomiale en réanimation, associée ou non à la ventilation mécanique (AE) :

- en cas d'infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de *P. aeruginosa*⁵ : par l'amoxicilline-acide clavulanique ou une C3G inactive sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone) ;
- en cas d'infection précoce avec facteur de risque de *P. aeruginosa*⁵ ou d'infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE : par le céfépime ou la ceftazidime ou la pipéracilline-tazobactam. Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode ;
- en cas de pneumonie avec colonisation à EBLSE, qu'elle soit rectale ou respiratoire, un carbapénème (imipénème ou méropénème) est recommandé en cas de signes de gravité, ou d'immunodépression ;
- en cas de pneumonie avec colonisation à EBLSE, qu'elle soit rectale ou respiratoire, et en l'absence de signes de gravité ou d'immunodépression, une bithérapie sans carbapénème mais comprenant l'amikacine est possible (AE).

⁵ Facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches (DDB), mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*.

4) *Trachéo-bronchites associées ou non à la ventilation mécanique*

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

5) *Aplasia fébrile*

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

6) *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).

II. - ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION DOCUMENTÉE À ENTÉROBACTÉRIE RÉSISTANTE AUX C3G

A) *Apport de la microbiologie*

1) *Place des prélèvements microbiologiques*

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).

2) *Concentrations critiques et règles d'interprétation de l'antibiogramme*

Rappel des recommandations de l'EUCAST/CA-SFM (2018).

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 signes de gravité : de choisir la β -lactamine à utiliser sur le résultat de l'antibiogramme sans détermination systématique 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 par cet antibiotique une infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE.

B) *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).

1) *Place du céfépime comme alternative aux carbapénèmes*

Il est recommandé d'utiliser le céfépime de préférence aux carbapénèmes dans le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection (grade C). Le céfépime doit être utilisé à forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique (AE).

2) *Place de la piperacilline-tazobactam comme alternative aux carbapénèmes*

Il est recommandé d'utiliser l'association piperacilline-tazobactam en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie. En cas d'utilisation pour une infection d'origine non urinaire, la détermination de la CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L (AE).

Il est recommandé d'administrer la piperacilline-tazobactam en perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, et avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg) (AE).

3) *Place de la témocilline comme alternative aux carbapénèmes*

Il est recommandé d'utiliser la témocilline en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G (grade C).

Il est recommandé d'administrer la témocilline aux posologies suivantes (AE) :

- 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.

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander actuellement la témocilline dans les infections d'origine non urinaire. Son utilisation dans ces autres indications peut néanmoins être envisagée après avis spécialisé (AE).

Il n'est pas recommandé d'utiliser la témocilline en traitement probabiliste (AE).

4) Place de la céfoxitine comme alternative aux carbapénèmes

Il est recommandé d'utiliser la céfoxitine en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à *E. coli* BLSE sans signes de gravité (grade C).

Il est recommandé d'administrer la céfoxitine avec une posologie élevée (100 mg/kg/j, sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue, et après une dose de charge initiale de 2 g (grade C).

5) Place de l'amoxicilline-acide clavulanique comme alternative aux carbapénèmes

Il est possible d'utiliser l'amoxicilline-acide clavulanique pour le traitement des pyélonéphrites aiguës simples, sans signe de gravité, à *E. coli* BLSE⁶, avec les modalités suivantes (AE) :

- traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour ;
- en relais oral d'une antibiothérapie parentérale efficace : à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour.

6) Association ceftazidime-avibactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftazidime-avibactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

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 entérobactérie résistante aux C3G (AE).

7) Association ceftolozane-tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftolozane-tazobactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane-tazobactam, une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

C) Rôle du site de l'infection

1) Infections urinaires

Il est recommandé de traiter une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine documentée à EBLSE, avec une évolution favorable, par l'un des antibiotiques suivants (ordre de préférence) (AE) :

- 1^{er} choix : cotrimoxazole ;
- 2^e choix : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique) ;
- 3^e choix : céfoxitine (pour *E. coli*) ou témocilline ;
- 4^e choix : amoxicilline-acide clavulanique (pour une pyélonéphrite aiguë simple à *E. coli*) ou piperacilline-tazobactam ;
- 5^e choix : amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les pyélonéphrites aiguës simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale ;
- 6^e choix : un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème).

Il est recommandé de traiter une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine documentée à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, avec une évolution favorable, par l'un des antibiotiques suivants (ordre de préférence) (AE) :

- 1^{er} choix : cotrimoxazole ;

⁶ Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites.

- 2^e choix : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique) ;
- 3^e choix : céfépime ou témocilline ;
- 4^e choix : amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les pyélonéphrites aiguës simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale ;
- 5^e choix : un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème).

2) Pneumonies

Dans les pneumonies documentées à entérobactéries résistantes aux C3G, il est recommandé (AE) :

- d'utiliser une monothérapie :
 - ➔ en cas de pneumonie à EBLSE :
 - si traitement probabiliste par un carbapénème :
 - . évolution clinique favorable, souche sensible à la pipéracilline-tazobactam avec une CMI ≤ 4 mg/L : il est possible de faire un relais par pipéracilline-tazobactam,
 - . évolution clinique favorable, souche sensible à toutes les quinolones : il est possible de faire un relais par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine - par ordre alphabétique) ;
 - si traitement probabiliste par la pipéracilline-tazobactam :
 - . évolution clinique favorable, souche sensible à la pipéracilline-tazobactam avec une CMI ≤ 4 mg/L : il est possible de poursuivre par pipéracilline-tazobactam,
 - . évolution clinique favorable, souche sensible à toutes les quinolones : il est possible de faire un relais par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine – par ordre alphabétique),
- ➔ en cas de pneumonie à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème (grade C),
- ➔ il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'émettre des recommandations sur l'utilisation de la témocilline et du cotrimoxazole comme alternative aux carbapénèmes pour

les pneumonies à EBLSE (AE). Leur utilisation est possible sous réserve d'un avis spécialisé en antibiothérapie.

3) Infections intra-abdominales

Dans les infections intra-abdominales à EBLSE, il est recommandé (AE) :

- chez un patient sans signes de gravité et dont la source de l'infection est contrôlée : de poursuivre ou de faire un relais par la pipéracilline-tazobactam si la souche est sensible ;
- chez un patient en choc septique ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée : de poursuivre ou de faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème).

Dans les infections intra-abdominales à entérobactéries résistantes aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, il est recommandé de traiter par le céfépime associé à un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou ornidazole) (AE).

D) 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 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) 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).

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.

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.

E) 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).

F) 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 (Tableau I) (AE).

Cette stratégie doit également privilégier le relais oral de l'antibiothérapie quand celui-ci est possible (AE).

Tableau I - 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
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole (TMP-SMX)**
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
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 pyélonéphrites aiguës simples et pour une durée courte (5 jours au maximum).

** Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1^{re} intention pour le relais oral des infections urinaires.

III. - ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

A) Quelle antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme ?

En cas d'infection à *P. aeruginosa*, 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).

Pour traiter une infection à *P. aeruginosa*, 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).

B) Quelle 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 (grade AE).

1) 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).

2) Modalités d'administration des molécules actives sur *P. aeruginosa*

En cas d'infection à *P. aeruginosa* 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 pour les molécules suivantes : piperacilline-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).

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.

3) 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).

4) Association 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).

5) Quel carbapénème utiliser 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).

PARTICIPANTS

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail-lecture :

- Association Le Lien*
- Conseil national professionnel d'anesthésie réanimation*
- Conseil national professionnel de pneumologie*
- Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive*
- Conseil national professionnel de médecine d'urgence*
- Conseil national professionnel de pédiatrie
- Conseil national professionnel d'urologie*
- Société française d'hématologie
- Société française de microbiologie (SFM)*
- Société francophone de transplantation*
- Société française de médecine interne*
- Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf)*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Groupe de travail

- Dr Philippe Lesprit, infectiologue, Suresnes – co-président du groupe de travail
- Dr Keyvan Razazi, médecine intensive-réanimation, Créteil – co-président du groupe de travail
- Dr Kévin Alexandre, infectiologue, Rouen – chargé de projet
- Dr Alexandre Bleibtreu, infectiologue, Paris – chargé de projet

- Dr Alexis Ferré, médecine intensive-réanimation, Le Chesnay – chargé de projet
- Dr Nahéma Issa, médecine intensive-réanimation, Bordeaux – chargée de projet
- Dr Muriel Dhénain, Saint-Denis – chef de projet HAS
- Dr Marion Caséris, pédiatre, Paris
- Pr Christophe de Champs de Saint Léger, microbiologiste, Reims
- Dr Sylvain Diamantis, infectiologue, Melun
- Pr Luc Dubreuil, bactériologue, Marcq-en-Barœul
- Dr Katy Jeannot, microbiologiste, Besançon
- Dr Laurence Lavayssière, néphrologue réanimateur, Toulouse
- Pr Agnès Lefort, interniste, Clichy
- Dr Laurence Maulin, infectiologue, Aix-en-Provence
- Dr Nicolas Mongardon, anesthésiste-réanimateur, Créteil
- Dr Antoine Monsel, anesthésiste-réanimateur, Paris
- Dr Patricia Pavese, infectiologue, Grenoble
- Pr Damien Roux, médecine intensive-réanimation, Colombes
- Dr Jennifer Truchot, urgentiste, Paris
- Dr Fanny Vuotto, infectiologue, Lille
- Dr Niki Christou, chirurgien digestif, Limoges
- Dr Oana Dumitrescu, microbiologiste, Lyon
- Dr Manuel Étienne, infectiologue, Rouen
- Pr Bruno Fantin, interniste, Clichy
- Dr Rémy Gauzit, infectiologue, Paris
- Dr Pierre Hance, microbiologiste, Marseille
- Dr François Jehl, microbiologiste, Strasbourg
- Dr Solen Kerneis, infectiologue, Paris
- Dr Matthieu Lafaurie, infectiologue, Paris
- Pr Jean-Philippe Lavigne, microbiologiste, Nîmes
- Dr David Lebeaux, infectiologue, Paris
- Dr Anne-Lise Lecapitaine, infectiologue, Compiègne
- Dr Véronique Leflon Guibout, microbiologiste, Clichy
- Pr Marc Léone, anesthésiste-réanimateur, Marseille
- Dr Joël Leroy, infectiologue, Besançon
- Pr Jean-Luc Mainardi, microbiologiste, Paris
- Pr Muriel Mathonnet, chirurgien digestif, Limoges
- Dr Emmanuel Montassier, urgentiste, Nantes
- Pr Philippe Montravers, anesthésiste-réanimateur, Paris
- Dr Joy Mootien, médecine intensive-réanimation, Mulhouse
- Dr François Parquin, pneumologue, Suresnes
- Dr Lydie Porte, infectiologue, Toulouse
- Dr Yacine Tandjaoui, pneumologue, Bobigny
- Pr Pierre Tattevin, infectiologue, Rennes
- Dr Julie Toubiana, pédiatre, Paris
- Dr Maxime Vallée, urologue, Poitiers
- Dr Paul-Louis Woerther, microbiologiste, Paris

Groupe de lecture

- Dr Serge Alfandari, infectiologue, Tourcoing
- Dr Laurence Armand Lefèvre, microbiologiste, Paris
- Dr François Barbier, médecine intensive-réanimation, Orléans
- Pr Éric Batard, urgentiste, Nantes
- Dr Éric Bonnet, infectiologue, Toulouse
- Dr Cédric Bretonnière, médecine intensive-réanimation, Nantes
- Dr Fabrice Camou, réanimateur médical, Bordeaux

REMERCIEMENTS

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

FICHE DESCRIPTIVE

Titre	Antibiothérapie des infections à entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	L'enjeu de ces recommandations est une meilleure utilisation des carbapénèmes, avec un objectif de réduction probable de leur consommation, principalement à l'hôpital, en limitant au strict nécessaire leur utilisation en traitement probabiliste ou documenté afin de préserver leur efficacité à terme
Patients ou usagers concernés	La population concernée par ces recommandations est exclusivement adulte mais est hétérogène en termes de comorbidité ou de gravité de l'infection. Elle comprend principalement les patients hospitalisés ou non, atteints d'infections communautaires ou liées aux soins
Professionnel(s) concerné(s)	Les recommandations sont destinées aux professionnels impliqués dans la prise en charge de ces infections en ville ou dans les établissements de santé, notamment les infectiologues, réanimateurs, hématologues, urgentistes, transplantateurs, pneumologues, microbiologistes, chirurgiens de chirurgie viscérale, urologues, médecins généralistes
Demandeur	La HAS et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) ont souhaité élaborer conjointement cette recommandation de bonne pratique
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Muriel Dhénain, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service par intérim : Dr Marie-Hélène Rodde-Dunet) Secrétariat : M ^{me} Laetitia Cavalière
Recherche documentaire	De janvier 1984 à octobre 2017 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par M ^{me} Mireille Cecchin, avec l'aide de M ^{me} Yasmine Lombry (chef du service documentation – veille : M ^{me} Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Kévin Alexandre, infectiologue, Rouen – chargé de projet Dr Alexandre Bleibtreu, infectiologue, Paris – chargé de projet Dr Alexis Ferré, médecin de médecine intensive-réanimation, Le Chesnay – chargé de projet Dr Nahéma Issa, médecin de médecine intensive-réanimation, Bordeaux – chargée de projet
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (co-présidents : Dr Philippe Lesprit, infectiologue, Suresnes et Dr Keyvan Razazi, médecin de médecine intensive-réanimation, Créteil), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en Mai 2019
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr