

Nouvelles recommandations de prescription des carbapénèmes : pour ou contre

P. Lesprit

Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie

Service de Biologie Clinique

Hôpital Foch



Déclaration de liens

Mon intervention ne présente
aucun conflit d'intérêt

Contexte français (mai 2017)

- ↑ de la multi-résistance des BGN aux C3G, en particulier des entérobactéries (ONERBA 2001-2015 et E-CDC 2006-2015)
- ↑ de 42 % de la consommation des carbapénèmes, traitement de référence des E-BLSE, entre 2009 et 2015 (Réseau ATB-RAISIN 2015)
- ↑ des signalements d'infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases de 2004 à 2016 (Rapport Santé Publique France avril 2017) et de la résistance des BGN non-fermentants aux carbapénèmes (ECDC 2016, Gharbi M Int J Antimicrob Agents 2015, Armand-Lefèvre L Antimicrob Agents Chemother 2013)
- Très peu de molécules en développement
- Données proposant des alternatives aux carbapénèmes pour le traitement des infections à E-BLSE

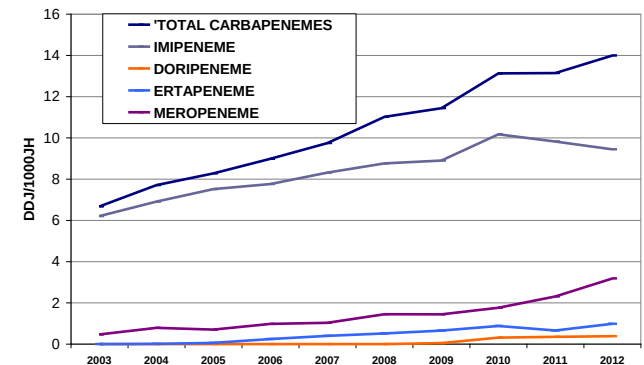
Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

251 établissements – 2 338 malades

- Ce qui est déclaré :
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée 92 %
- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
 - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
 - 34 % pour infection communautaire
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée avec une alternative possible dans 2/3 des cas...
 - après résultats microbiologiques désescalade non optimale

Carbapénèmes: évolution de la consommation à l'AP-HP



Source AGEPS – EMER – ESBUI – Service EPBU; ATB Raisin

Consommation de carbapénèmes et émergence d' EPC

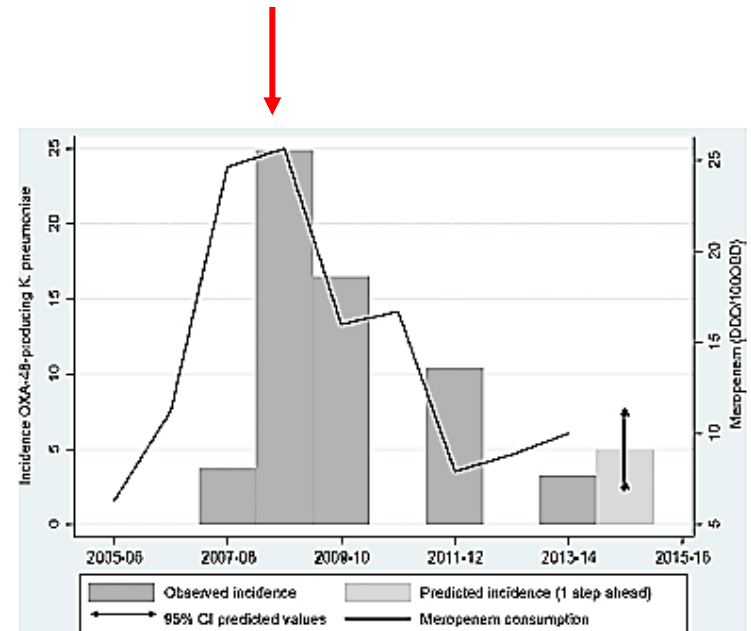
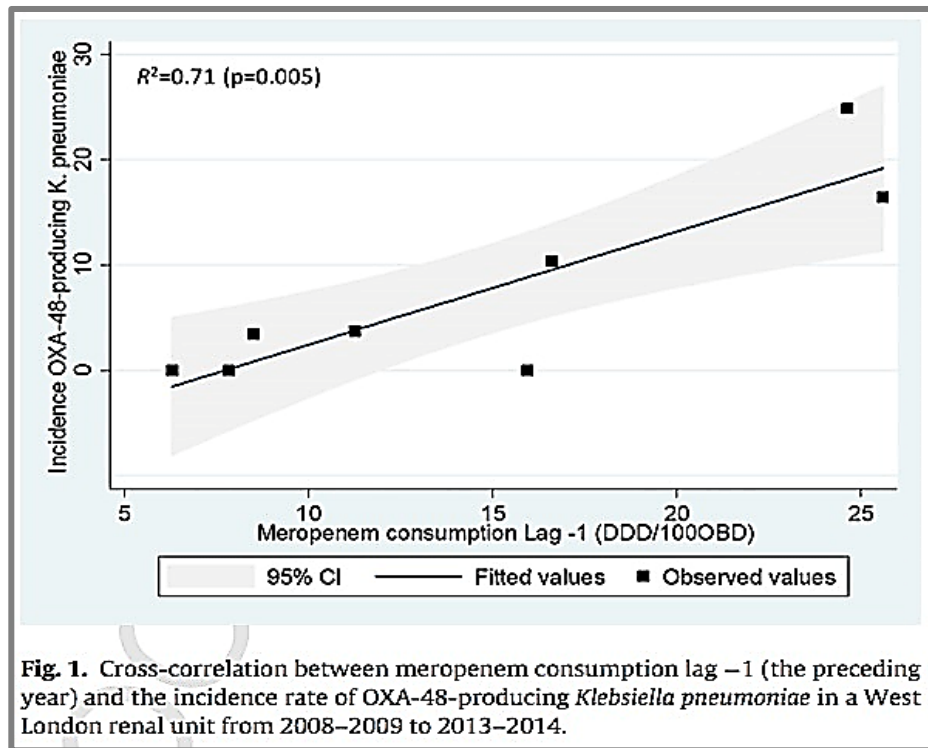


Fig. 2. Multiple time series analysis for forecasting one-step (year)-ahead incidence rate of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* (cases/100,000 OBD) using meropenem consumption (in DDD/100 OBD) lag -1 as an external predictor in a West London renal unit from 2008–2009 to 2013–2014, DDD, defined daily doses; OBD, occupied bed-days.

Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SPILF *Juin 14*

Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens

Accord fort

Pour le non spécialiste, les recommandations sont complexes ...

• IU communautaire

CP (+ amikacine) en probabiliste si
choc septique et

- ✓ IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois
- ✓ Ou antibiothérapie par amoxiclav/C2G/C3G/FQ dans les 6 mois
- ✓ Ou voyage en zone d'endémie (dans les 6 mois ?)

• IIA associée aux soins

CP (+ amikacine si gravité) en probabiliste si
au moins 2 facteurs de risque*
ou choc septique et au moins un facteur de risque*

* traitement par C3G ou FQ dans les 3 mois ; portage d'une EBLSE ou *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site ; hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents ; patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée ET porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrotomie ; échec de traitement par une C3G ou FQ ou pipéracilline–tazobactam; récurrence précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pipéracilline–tazobactam pendant au moins 3 jours

Alternatives : molécules candidates (hors cystites)

β -lactamines

- Pénicillines + inhibiteurs :
Amoxicilline/clavulanate
Pipéracilline/tazobactam
- Céphalosporines
C3G
Céfoxitine
- Aztréonam
- Témocilline
- Céphalosporines + inhibiteurs
Ceftolozane/tazobactam
Ceftazidime/avibactam

Non β -lactamines

- Amikacine
- Cotrimoxazole
- Fluoroquinolones
- Fosfomycine

Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBLE bacteraemia

Probabiliste

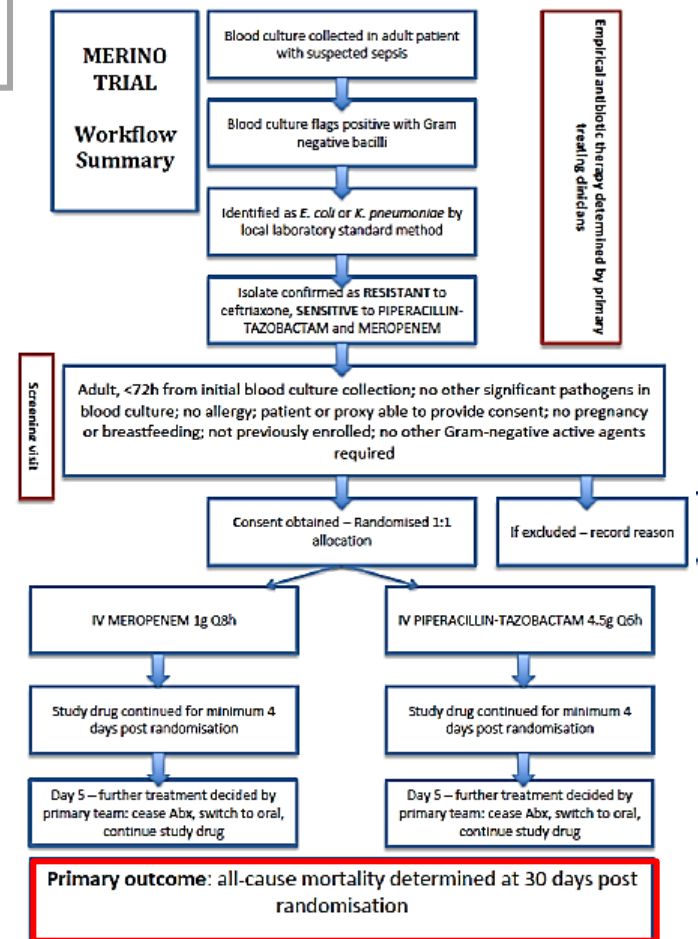
- 15 études
- Mortalité :
CP 95/519 (18,3%)
BL/BLI 99/535 (18,5%)
OR 1,01 (0,74-1,38)

Documenté

- 15 études
- Mortalité :
CP 94/670 (14%)
BL/BLI 25/181 (13,8%)
OR 0,67 (0,37-1,20)

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

Essai ++++ : seul essai prospectif randomisé



PTZ (4 g x 4) n = 187 vs méropénème (1 g x 3) n = 191

- Mortalité globale à J30

A: Primary endpoint	No. meeting endpoint / Total No. (%)		Between-group difference (95% CI)	
	PTZ	MER		
Mortality at 30 days (primary analysis)	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (3.4 to 14.5)	
Mortality at 30 days (per-protocol analysis)	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (1.6 to 12.8)	

- Succès clinique et microbiologique à J4 : différence NS
- Persistance différence de mortalité dans les sous groupes : IU, non immunodéprimés, *E. coli*

Pipéracilline/tazobactam n'a pas démontré la non infériorité vs méropénème dans les bactériémies à *E. coli* ou *K. pneumoniae* C3G-R

EDITORIAL

Carbapenem-Sparing Therapy for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *E coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection The Search Continues

Mary K. Hayden, MD; Sarah Y. Won, MD, MPH

‘The results of the MERINO trial make clear that piperacillin-tazobactam should no longer be considered an alternative to meropenem for definitive treatment of bloodstream infection due to ceftriaxone-resistant *E. coli* or *K. pneumoniae*’

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

- Groupe méropénème :
 - 25 % de bactériémie d'origine urinaire en plus, dont le pronostic est meilleur
 - Immunodéprimés 21 % vs 27 %
- Décès quasiment tous attribuables à 1 cancer et/ou aux comorbidités et/ou nouvelles infections (cf. supplément : 21/23 décès groupe PTZ)
 - ➔ sans lien avec infection initiale
- Même taux de réponse clinique et microbiologique à J4 entre les 2 groupes
- Effet centre : 3 centres avec mortalité >> aux autres
- Sensibilité PTZ déterminée par E-Test (avertissement de l'EUCAST pour manque de fiabilité)
- 24/157 souches vérifiées par microdilution ont une CMI PTZ ≥ 8 mg/l
- PTZ forte posologie, mais pas en continu (optimisation Pk/Pd)



Toutes nos publications

Accréditation des

Sécurité du

Organisation des

Évaluation des actes professionnels

On trouve ces recommandations ici

Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G

Infections urinaires

Infections intra-abdominales

Infections respiratoires

Aplasie fébrile

Place des tests rapides de détection des EBLSE

Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G

Apport de la microbiologie

Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes

Antibiothérapie selon le site de l'infection

Antibiothérapie d'une infection à Pseudomonas aeruginosa

Antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme

Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

Voir aussi

Documents

Infections entérobactériennes - Fiche de synthèse

Infections entérobactériennes - Recommandations

Infections entérobactériennes - Argumentaire



Ouvrir ce document avec ReadSpeaker docReader

Version Anglaise

Antibiotics of enterobacterial and Pseudomonas aeruginosa infections in adults - Overview



Nous contacter



Service des bonnes pratiques professionnelles
[Nous contacter](#)

Voir aussi



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

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

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels de
la SPILF

Le 3 juillet 2019

Questions retenues



- Q1 Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G
- Q2 Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G
- Q3 Antibiothérapie d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Non abordés : pédiatrie, antibiothérapie des cystites, infections à *Acinetobacter spp.* ou à BGN résistants aux carbapénèmes

Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G

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)

Durée du portage d'E-BLSE

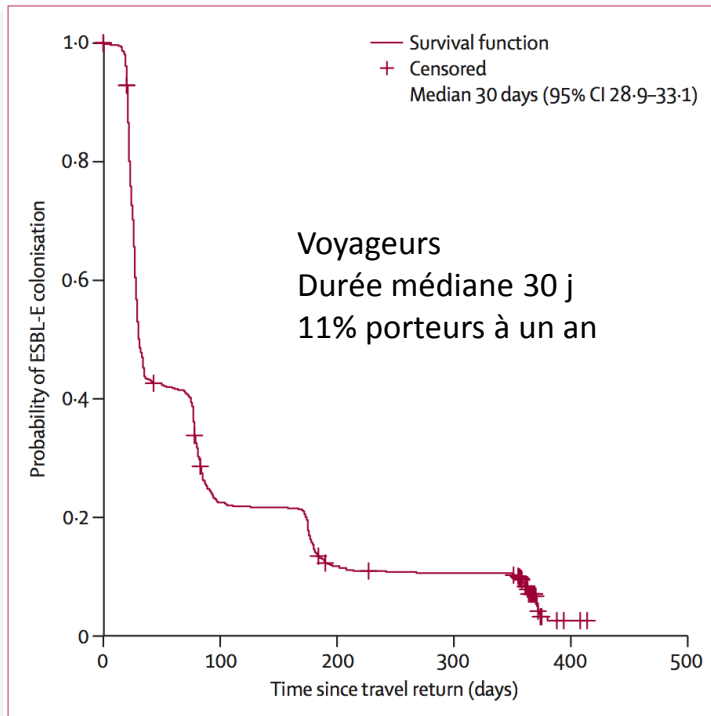


Figure 2: Kaplan-Meier estimate of time to decolonisation of ESBL-E in travellers

ESBL-E=extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.

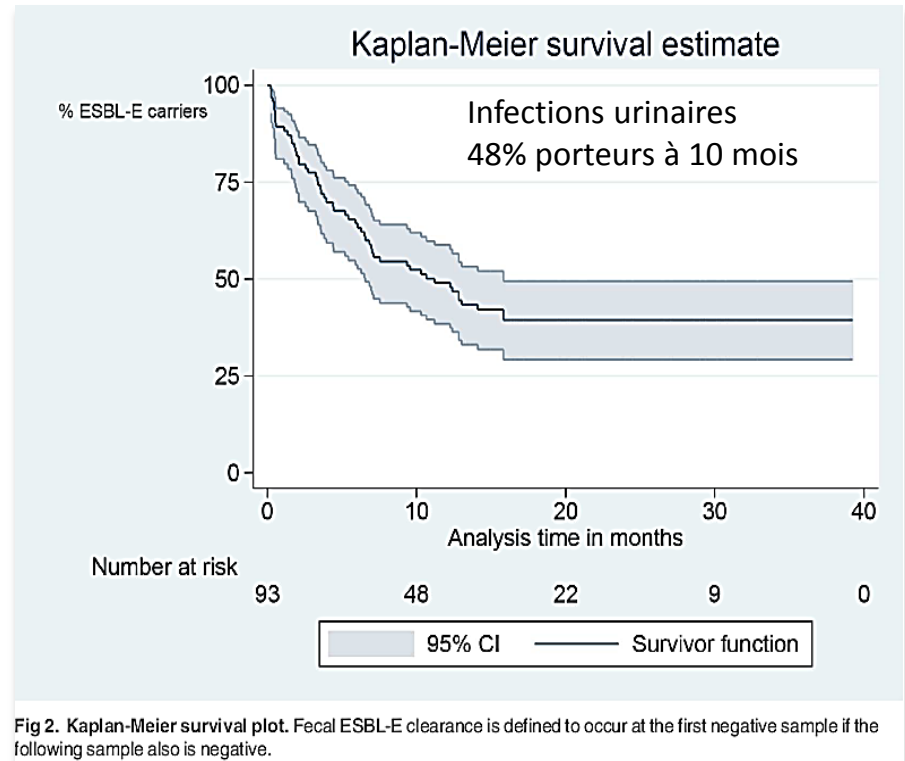


Fig 2. Kaplan-Meier survival plot. Fecal ESBL-E clearance is defined to occur at the first negative sample if the following sample also is negative.

Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (2)

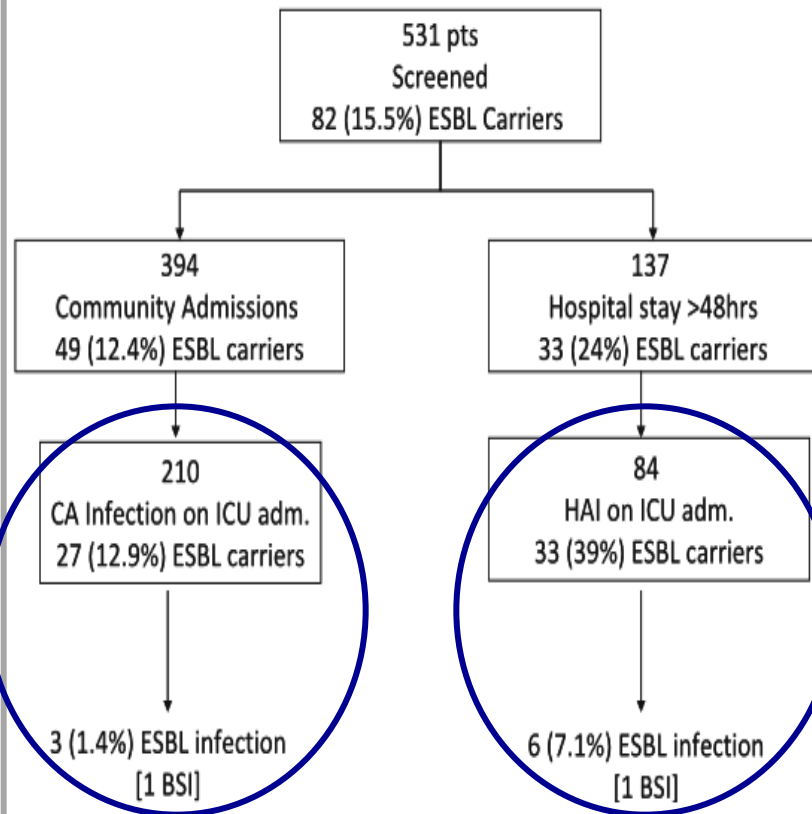


- La présence d'un facteur de risque en l'absence de signe de gravité* ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes. (AE)
- Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à risque.
- En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins de 7 jours a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

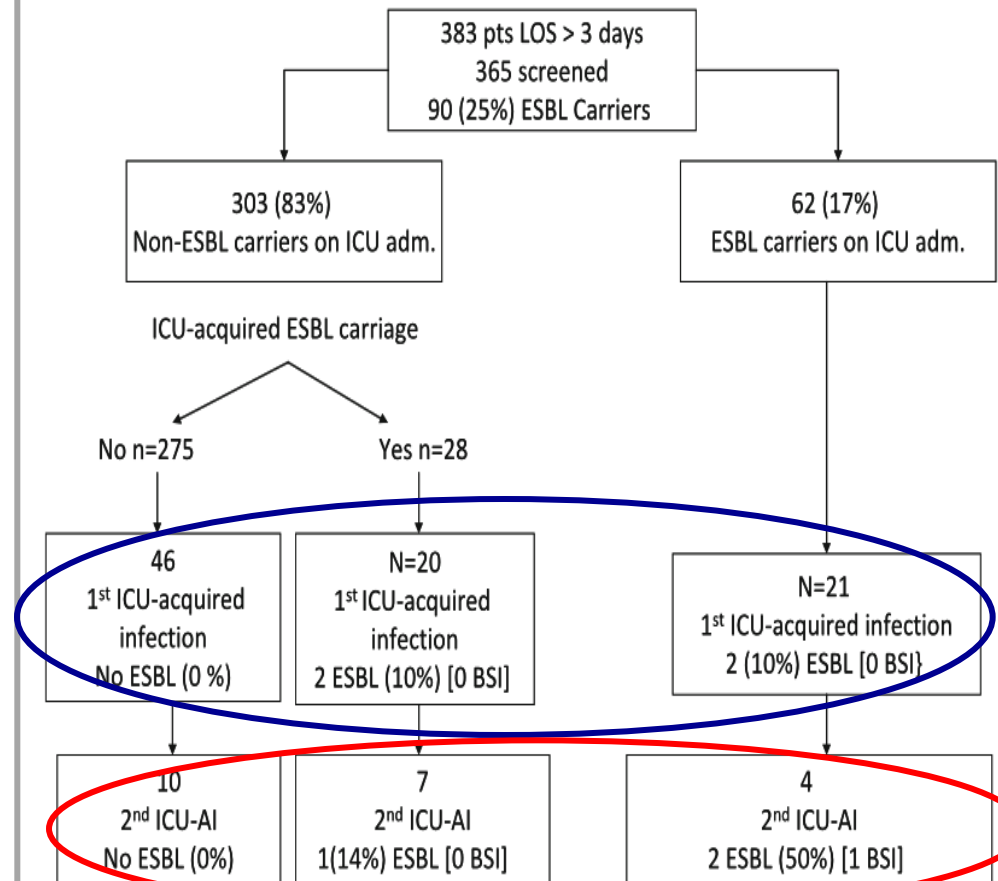
*Choc septique ou dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital

Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

Patients infectés à l'entrée



Infections acquises en ICU



Infections urinaires communautaires (hors cystites)



Pas de signe de gravité		Signe(s) de gravité ou geste de drainage hors SU	
Infection simple	Infection à risque de complication †	Pas de choc septique	Choc septique
Ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois) Ou céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone)	Céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone) Ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)	Céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone) + amikacine Si allergie : aztréonam + amikacine	
Si contre-indication : aminoside ou aztréonam		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	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, grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave

Céfotaxime ou ceftriaxone ?

22 volontaires sains, 3 jours

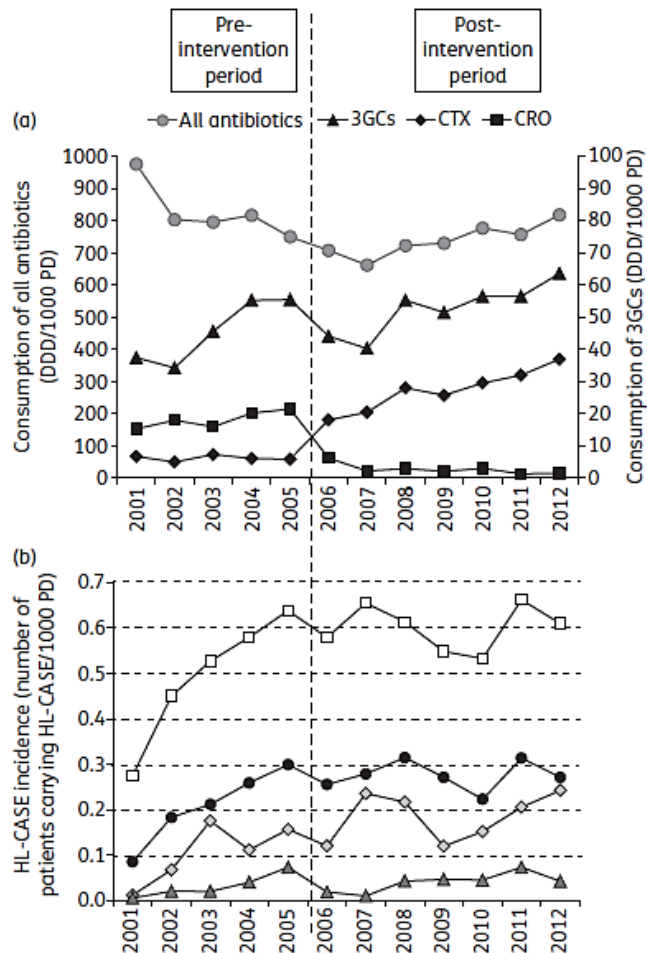


Figure 1. (a) Antibiotic consumption. CTX, cefotaxime; CRO, ceftriaxone. (b) HL-CASE incidence. Squares, Enterobacteriaceae harbouring inducible chromosomally encoded AmpC; circles, *E. doacae*; diamonds, *E. coli*; triangles, Enterobacteriaceae without chromosomal AmpC (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* etc.). The vertical broken line corresponds to the date of replacement of ceftriaxone by cefotaxime.

	Ceftriaxone	Céfotaxime	p
J0-J7 Δ ASC log10 UFC.jour/g			
Entérobactéries	-14.8 (-30.0; -7.0)	-11.2 (-26.0; -6.2)	0.26
EB R aux C3G	0,0 (0.0; 23.4)	0,0 (0.0; 2.7)	0.40
Entérocoques	-0.3 (-8.6; 2.6)	-0.9 (-3.5; 4.1)	0.56
J0-J15 Δ ASC log10 UFC.jour/g			
Entérobactéries	-30.7 (-79.2; -12.4)	-21.8 (-37.5; 16.4)	0.088
EB R aux C3G	0,0 (-50.7; 40.3)	0,0 (-12.2; 4.9)	>0.99
Entérocoques	7.6 (-38.1; 39.5)	6.2 (-31.5; 19.3)	0.75
Index de diversité de Shannon J0-J30 Δ ASC unité.j	-12.0 (-26.6; 2.4)	-10.5 (-21.6; 15.1)	0.85
Emergence à J15* Entérobactéries R aux C3G	1/6 patients (16.7%)	2/10 patients (20%)	>0.99

*Patients non colonisés à J0 : ceftriaxone, n = 6 : céfotaxime, n = 10

Infections urinaires associées aux soins (hors cystites) **sans** 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
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix β -lactamine selon la documentation microbiologique antérieure
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical)		

† : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois; traitement par amoxi-clav, C2G, C3G, FQ 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 urinaires associées aux soins (hors cystites) **avec** signes de gravité



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, ou pipéracilline- tazobactam	Choix β -lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Pipéracilline-tazobactam ou imipénème ou méropénème si choc septique
+ amikacine systématique		

† : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois; traitement par amoxi-clav, C2G, C3G, FQ 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

IIA communautaire		IIA associée aux soins	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité	Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone + métronidazole ou ornidazole ou Amoxicilline-acide clavulanique + amikacine	Pipéracilline-tazobactam + amikacine	Pipéracilline-tazobactam ou carbapénème (imipénème ou méropénème) : - 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	Même schéma + amikacine
Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème			



Recommandations formalisées d'experts

PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION

RFE commune SFAR – SRLF

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Société de Réanimation de Langue Française

En collaboration avec les Sociétés ADARPEF et GFRUP

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française,

Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

22 septembre 2017

HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNIT

Auteurs : Marc Leone, Lila Bouadma, Bélaïd Bouhemad, Olivier Brissaud, Stéphane Dauter, Sébastien Gibot, Sami Hraïech, Boris Jung, Eric Kipnis, Yoann Launey, Charles-Edouard Luyt, Dimitri Margetis, Fabrice Michel, Djamel Mokart, Philippe Montravers, Antoine Monsel, Saad Nseir, Jérôme Pugin, Antoine Roquilly, Lionel Velly, Jean-Ralph Zahar, Rémi Bruyère, Gérald Chanques

Schémas thérapeutiques (avis d'experts)

Situation	Classes thérapeutiques	Molécules
Pneumonie précoce < 5 jours En l'absence de choc septique ou de facteurs de risque de BMR	BL inactive contre <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilline-acide clavulanique Ou C3G type céfotaxime
Pneumonie précoce < 5 jours et choc septique, en l'absence de facteurs de risque de BMR	BL inactive contre <i>P. aeruginosa</i> + aminoside Ou fluoroquinolone	Amoxicilline-acide clavulanique Ou C3G type céfotaxime Gentamicine Ofloxacine
Pneumonie tardive ≥ 5 jours Ou autre facteur de risque de BGN non fermentant*	BL active contre <i>P. aeruginosa</i> + aminoside Ou fluoroquinolone	Ceftazidime Ou céfépime Ou pipéracilline-tazobactam Ou si portage de BLSE : imipénème ou méropénème + amikacine Ou ciprofloxacine

* Antibiothérapie dans les 90 jours précédents, hospitalisation de plus de 5 jours, EER en cours, choc septique, syndrome de détresse respiratoire aigu

Pneumonies acquises à l'hôpital, hors réanimation



Situation	Antibiothérapie
Absence d'antibiothérapie (amoxi-clav ou C3G ou FQ) dans le mois précédent et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> †	Amoxicilline-acide clavulanique ou céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone)
Antibiothérapie (amoxi-clav ou C3G ou FQ) dans le mois précédent ou facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> †	céfépime ou piperacilline-tazobactam
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés y compris chez les patients colonisés à EBLSE	

† : BPCO grave, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*

Pneumonies acquises en réanimation



Situation	Antibiothérapie
Infection précoce (< 5 jours) et absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> †	amoxicilline-acide clavulanique ou céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone)
Infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † Ou infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE	céfépime ou pipéracilline-tazobactam Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode
Colonisation digestive ou respiratoire à EBLSE sans signes de gravité ou immunodépression	bithérapie possible sans carbapénème , comprenant l'amikacine
Colonisation digestive ou respiratoire à EBLSE avec signes de gravité ou immunodépression	carbapénème (imipénème ou méropénème)

† : BPCO grave, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*

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)

Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis

- We read with interest the recent network meta-analysis published by Horita et al. comparing different beta-lactams in the empirical treatment of febrile neutropenia (FN). We consider that the authors draw debatable conclusions that could encourage unjustifiably wide use of imipenem/cilastatin in FN patients.
- In conclusion, the ECIL group wishes to reiterate its previous position that ... carbapenems should, whenever possible, be avoided in patients without severe clinical presentation and risk factors for bacterial resistance to other agents, in order to preserve their activity.
- Universal deployment of carbapenems without de-escalation in all FN patients, half of whom have neither clinical nor microbiological infection, is only likely to lead to an increase in carbapenem-resistant infections, and should be discouraged.

Antibiothérapie documentée d'une infection à entérobactérie résistante aux C3G

Microbiologie



- **Utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G** en présence de signes de gravité ou de facteurs de risque de résistance. (AE)
- Interprétation de l'antibiogramme pour les EBLSE :
- ✓ Infection urinaire, bactériémique ou non, sans signe de gravité : choix de la β -lactamine sur résultat de l'antibiogramme sans détermination de la CMI.
- ✓ Autres infections : choix de la β -lactamine avec résultat CMI.
- Il n'est pas recommandé de demander la CMI du céfépime pour traiter une infection à entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et sans production de BLSE.

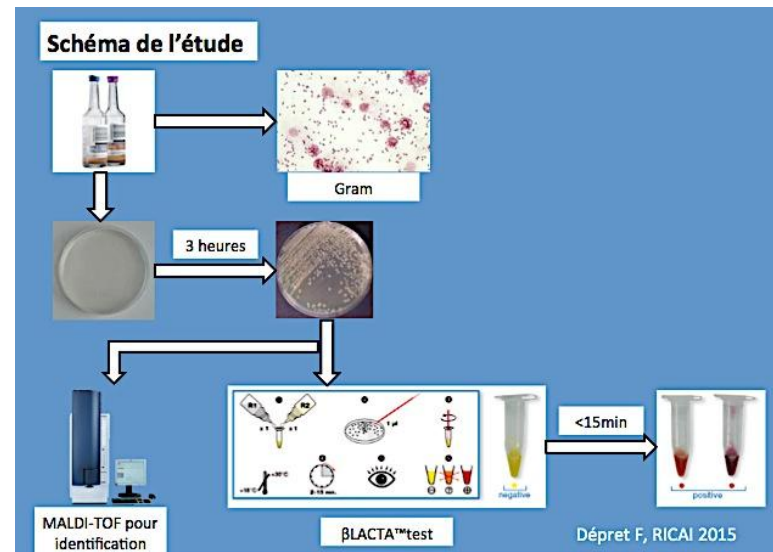
Bactériémies à entérobactéries, hôpital Foch

	Contrôle	Test rapide	P
N	42	41	
Sepsis/choc	13 (31%)	8 (20%)	0,51
Urosepsis	22 (52%)	23 (56%)	1
C3G-R	8* (19%)	5** (12%)	0,54
Avis infectiologue	25 (59%)	29 (70%)	0,36
Délai identification	47 [42-53]	22 (20-27]	< 0,001
ATB efficace J0	31 (74%)	34 (83%)	0,43
ATB appropriée J0	23 (55%)	29 (71%)	0,17
Mortalité	4 (10%)	2 (5%)	0,67
Durée séjour	10 [6-16]	7 [5-12]	0,27

ATB efficace à J0 = * 3/8; ** 5/5



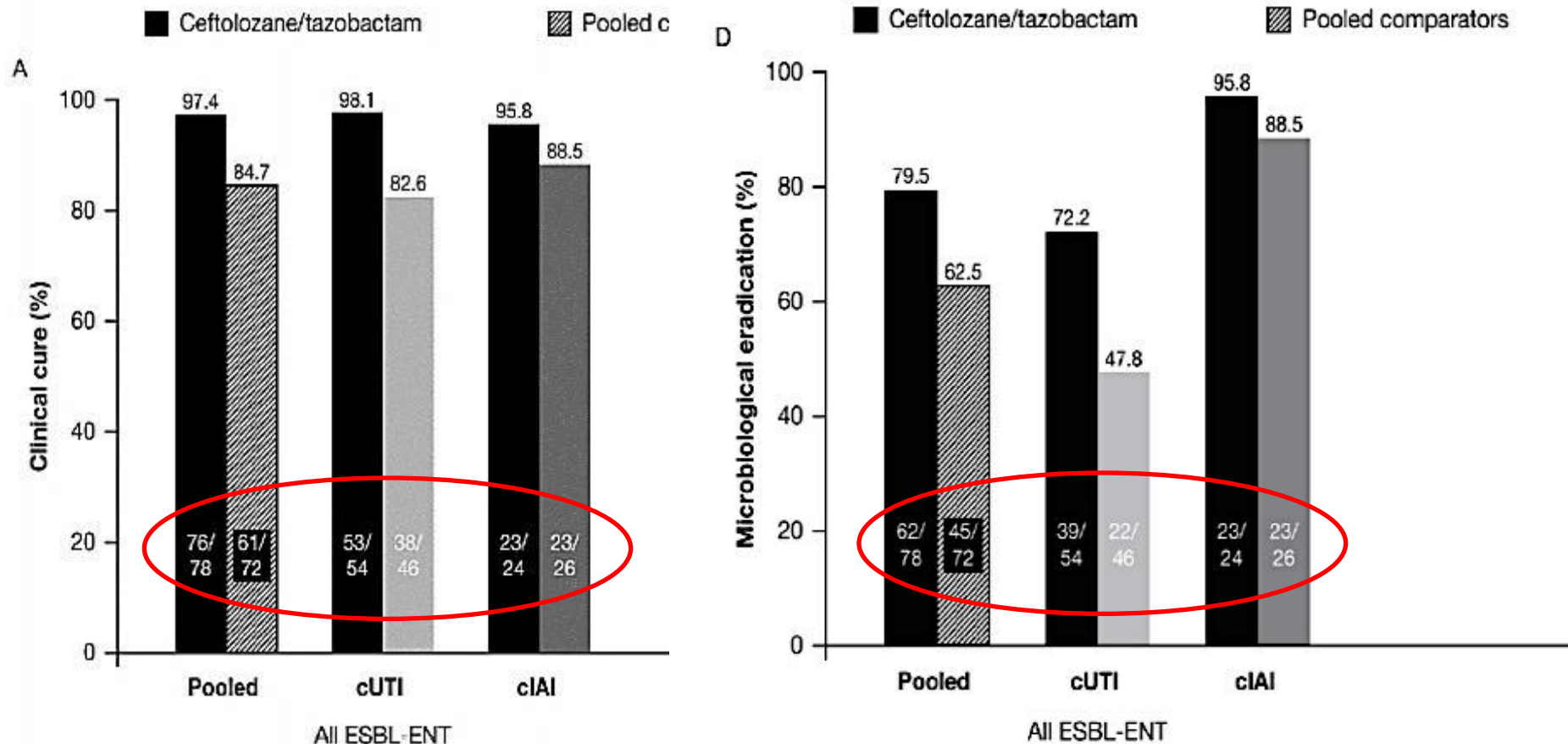
Utilisation ciblée sur les patients à risque : concertation avec le microbiologiste +++
antécédent de colonisation/IU à EBLSE < 3 mois; choc septique/réanimation; traitement par carbapénème



β -lactamines alternatives aux carbapénèmes (1)

- 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 la ceftazidime-avibactam ou le ceftolozane-tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE)

Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials



Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP)

	CTZ 2g/Tazobactam 1g toutes les 8 h	Méropénème 1g toutes les 8h	% différence (IC95%)
N de patients	362	364	
Mortalité J28	87 (24,0%)	92 (25,3%)	1,1 (-5,1; 7,4)
Guérison clinique	197 (54,4%)	194 (53,3%)	1,1 (-6,2; 8,3)
Eradication microbiologique	193/264 (73,1%)	168/247 (68,0%)	4,5 (-3,4; 12,5)
Patients infectés par une EBLSE			
Mortalité J28	18/84 (21%)	21/73 (29%)	7,3 (-6,1; 20,8)
Eradication microbiologique	56/84 (67%)	52/73 (71%)	-4,6 (-18,6; 9,9)

Au total

- 171 souches d'EBLSE isolées : 32% R CTZ , aucune souche R au méropénème
- 127 souches de *P. aeruginosa* isolées : 3% R CTZ , 13% R au méropénème

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE)

	Caz 2g/Avibactam 0,5g toutes les 8 h	Méropénème 1g toutes les 8h	% différence (IC95%)
N de patients	356	370	
Mortalité J28	29 (8,1%)	25 (6,8%)	1,4 (-2,48; 5,35)
Guérison clinique	245 (68,8%)	270 (73,0%)	-4,2 (-10,76; 2,46)
Eradication microbiologique	95/171 (55,6%)	118/184 (64,1%)	-8,6 (-18,5; 1,64)

Pas de données sur les souches résistantes



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

Rétrospectif : 109 bactériémies à KPC (50 % ICU)

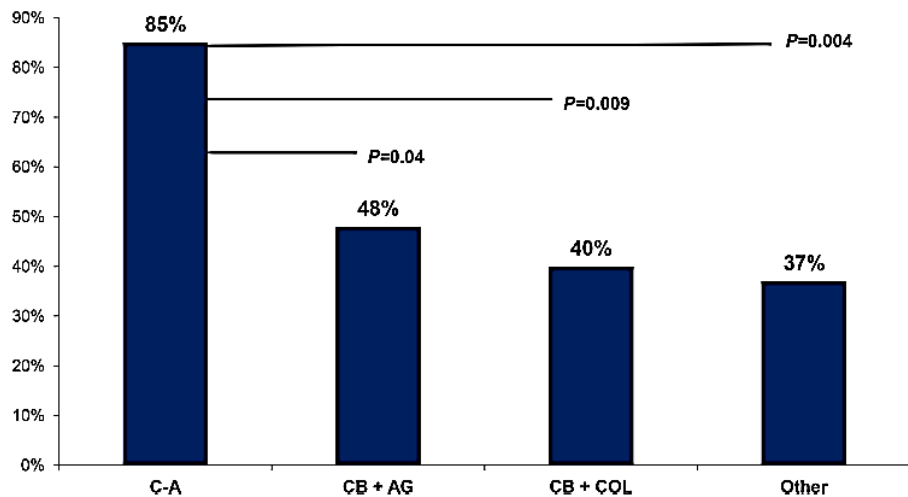


FIG 1 Rates of 30-day clinical success across treatment regimens. Among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia, rates of clinical success were significantly higher among patients receiving ceftazidime-avibactam than among those who received a carbapenem plus aminoglycoside ($P = 0.04$) or colistin ($P = 0.009$) or other regimens ($P = 0.004$). Other regimens included aminoglycoside ($n = 11$), carbapenem ($n = 8$), colistin ($n = 4$), tigecycline ($n = 4$), and ciprofloxacin ($n = 2$) monotherapy, as well as combination regimens of colistin plus tigecycline ($n = 3$), aminoglycoside plus tigecycline ($n = 2$), and 1 each of aminoglycoside plus cefepime, aminoglycoside plus colistin plus tigecycline, colistin plus aztreonam, colistin plus cefepime, colistin plus ciprofloxacin, carbapenem plus doxycycline, and carbapenem plus tigecycline.

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

37 patients

Succès clinique à J30 = 22/37 (59%)
Dont 5 rechutes à J90

Echec microbiologique = 10/37 (27%)
Dont 3 souches résistantes

Un argument mineur (?)

Antibiotique	Prix HT (€)
Céfoxitine 2g	6
Pipéracilline/tazobactam 4/0,5g	9
Témocilline 2g	59
Ceftolozane/tazobactam 1/0,5g	91,5
Ceftazidime/avibactam 2/0,5g	170,5
Imipénème 0,5g	2,6
Méropénème 1g	3,9
Ertapénème 1g	36

β-lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)



β-lactamine	Indications	Posologie, modalités*
Céfépime	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 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 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 100 mg/kg/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 (concentration critique systémique)	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

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

Pipéracilline-tazobactam : modalités

Table 1

Susceptibility of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) strains to piperacillin/tazobactam.

	ESBL-Ec (n = 144)	ESBL-Kp (n = 111)
Inhibition zone diameter ≥ 21 mm	133 (92.4%)	74 (66.7%)
MIC ≤ 8 mg/L	128 (88.9%)	51 (45.9%)
MIC ₅₀	2	8
Minimum MIC (mg/L)	0.5	0.19
Maximum MIC (mg/L)	16	64

MIC, minimum inhibitory concentration; MIC₅₀, MIC for 50% of the isolates.

Table 2

Probability of pharmacological success for two targets (50% $f_{T_{>MIC}}$ and 100% $f_{T_{>MIC}}$) with two different population pharmacokinetic models in the extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) strains studied.

Dosage	Duration of infusion	50% $f_{T_{>MIC}}$				100% $f_{T_{>MIC}}$			
		ESBL-Ec		ESBL-Kp		ESBL-Ec		ESBL-Kp	
		Model A	Model B	Model A	Model B	Model A	Model B	Model A	Model B
4 g t.i.d.	1 h	71%	74%	50%	44%	7%	13%	2%	3%
4 g t.i.d.	4 h	98%	99%	95%	97%	26%	34%	9%	11%
12 g/day	CI	97%	97%	87%	89%	97%	97%	87%	89%
4.5 g q.i.d.	1 h	92%	91%	74%	76%	29%	43%	11%	16%
4.5 g q.i.d.	4 h	98%	99%	96%	98%	77%	75%	45%	47%
18 g/day	CI	98%	98%	93%	95%	98%	98%	93%	95%

% $f_{T_{>MIC}}$, percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the minimum inhibitory concentration of the micro-organism; t.i.d., three times daily; q.i.d., four times daily; CI, continuous infusion.

Infections urinaires masculines à *E. coli* BLSE : céfoxitine vs imipénème

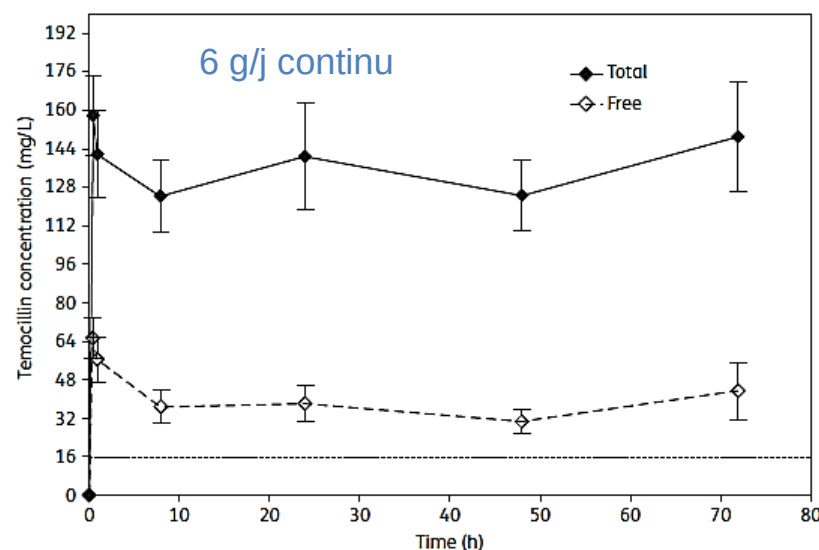
	Céfoxitine*	Imipénème	p
N	23	27	
Durée ATB	21	18	
Succès clinique (suivi médian 2 mois)	17 (73,9%)	22 (81,5%)	0,52
Eradication microbiologique	11/19 (57,9%)	6/12 (50,0%)	0,67

*Facteurs prédictifs d' échec : posologie faible et modalités de perfusion (intermittente vs continue)

Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Etude rétrospective, 92 infections à entérobactéries traitées par témocilline (58 % BLSE)

Variable	UTI	BSI	HAP	Total
Clinical cure ^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
ESBL/dAmpC positive	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/53 (89%)
Total ^b	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
Microbiological cure ^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	19/23 (83%)
ESBL/dAmpC positive	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	41/49 (84%)
Total ^b	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)



Etude témocilline vs carbapénèmes : infections urinaires à E-BLSE

	Témocilline (n= 71)	CP (n= 71)
Age	70	66
Sexe masculin	59 (66%)	55 (62%)
Transplanté d'organe	26 (27%)	29 (32%)
CP initial	29 (41%)	32 (45%)
Réponse clinique fin de traitement	En cours	En cours
Mortalité M3	En cours	En cours
Rechute M3	En cours	En cours

Modalités d'utilisation : un combat inégal

Molécule	Disponibilité	Posologie	Modalités de perfusion
Céfoxitine	Rétrocédable	100 mg/kg/j	2 perfusions continues sur 12h après dose de charge de 2 g
Pipéracilline/ tazobactam	Officine	12 à 16 g/j	Perfusion continue sur 24h après dose de charge de 4 g
Témocilline	Rétrocédable	4 à 6 g/j	Perfusion continue sur 24h après dose de charge de 2 g
Ertapénème	Officine	1g/j	Perfusion sur 30 minutes (voire SC)

Infections urinaires (hors cystites)



Ordre de préférence des antibiotiques	EBLSE	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
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	

Aminoglycoside vs CP ou PTZ, bactériémies à E-BLSE d'origine urinaire

	AG	CP/PTZ	
N	108	73/12	
Age	79,7 (10,8)	78,8 (11,3)	P = 0,753
Sexe M	55 (50,9)	47 (55,3)	P = 0,564
Immunodépression	4 (3,7)	7 (8,2)	P = 0,218
Sepsis/choc	21 (19,4)	37 (43,5)	P < 0,001
Durée ATB	7 (6-9)		
Mortalité J30	14 (13)	18 (21,2)	Adjusted risk difference=10.29% (- 0.82%, 21.41%)
IRA à J14	13 (12)	9 (10,6)	OR=1.14 (95% CI=0.46–2.81)
Modification du traitement	17 (15,7)	6 (7,1)	

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 : poursuivre ou faire un relais par la pipéracilline-tazobactam (si CMI ≤ 4 mg/L)	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 au métronidazole ou à l'ornidazole

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 (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 (CMI $\leq$ 4 mg/L)	Utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème
Relais possible par une fluoroquinolone (ciprofloxacin, lévofloxacin, ofloxacin – 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		

Alternatives aux CP en réanimation : infections graves à E-BLSLE

	CP	Alternative*	P
N	67	40	
Choc	42 (63%)	28 (70%)	
Score SOFA	9 (6-14)	12 (8-15)	
Pneumonie	48 (72%)	25 (63%)	
Durée CP	7 (5-10)	2 (0-5)	
Durée ATB	8 (6-11)	9 (7-11)	
Echec J30	41 (61%)	17 (43%)	0,06
Mortalité J30	30 (45%)	9 (23%)	0,02
Rechute	15 (22%)	10 (25%)	0,8
Surinfection	18 (27%)	12 (30%)	0,7
ICD	2 (3%)	0	0,9

*Pipéracilline-tazobactam : 24, ceftazidime-avibactam : 7, témocilline : 3, céfépime : 2, ciprofloxacine : 4

Stratégie de relais aux carbapénèmes pour les infections à E-BLSE en réanimation

90 patients inclus; relais par une alternative n = 36 (40%).

Epargne en CP = 35%

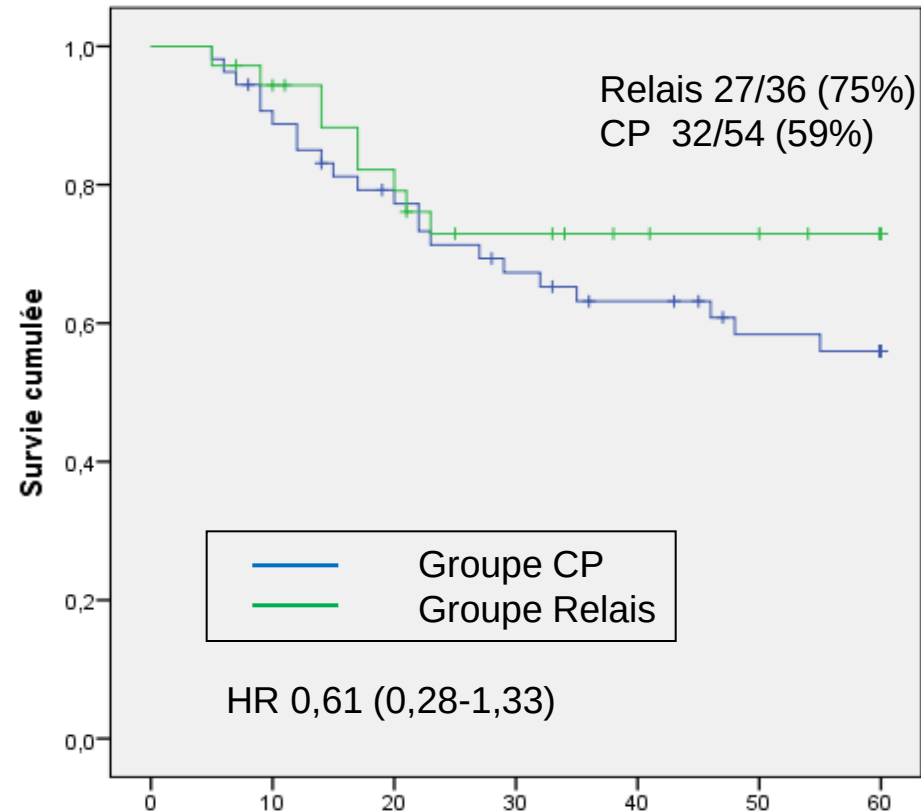
✓ Facteurs associés au relais (multivariée) :

- site de l' infection
- infection à *E. coli*

✓ Facteurs de risque de mortalité ou de récurrence à J60

Facteur	HR	IC HR	p
Site urinaire	0,40	[0,16 ; 0,98]	0,045
Site respiratoire	2,55	[1,25 ; 5,19]	0,01
Relais	0,61	[0,28 ; 1,33]	0,22
Patient greffé	2,65	[1,24 ; 5,62]	0,01
Immunosuppresseur ou chimiothérapie	3,51	[1,73 ; 7,09]	<0,001

Survie sans récurrence (J60)



Désescalade, optimisation et durée de l'antibiothérapie



- La désescalade est recommandée (Grade B). Elle doit prendre en compte la possibilité d'un relais oral et l'impact écologique des antibiotiques.
- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une β -lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie par (Grade A) :
 - ✓ L'utilisation de posologies élevées (Grade B)
 - ✓ L'utilisation de perfusion prolongée ou continue après dose de charge (Grade A)
 - ✓ L'ajustement de la posologie en fonction des résultats des dosages plasmatiques et de la CMI estimée ou mesurée (Grade B).
- **Durée d'antibiothérapie : la résistance aux C3G ne modifie pas la durée de traitement (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



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Review

Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance?



Paul-Louis Woerther^{a,b,*}, Raphaël Lepeule^{a,1}, Charles Burdet^{c,d,e,1}, Jean-Winoc Decousser^{a,b}, Étienne Ruppé^{c,d,f}, François Barbier^g

1) Most of the available data on antimicrobial-induced alterations of the intestinal microbiota ensue from animal models and relatively small cohorts of healthy volunteers or patients from heterogeneous ecological environments

2) Studies summarised here only provide very weak- to weak quality of evidence or even insufficient data to draw any reliable conclusions according to the currently validated rating systems

3) Published data on this topic are scarce and do not currently allow to draw any firm conclusion on whether carbapenems may exert a stronger impact on intestinal colonization resistance than alternatives. In contrast, molecules with high biliary excretion and powerful anti-anaerobic properties, such as piperacillin/tazobactam and cephamycins, seem associated with major disturbances of the intestinal microbiota

Classement des molécules antibiotiques par rang décroissant de spectre et d'impact écologique potentiel

Rang	Yamana (1)	Niederman (2)	De Bus (3)	Leone (4)	Weiss (5)
1	Carbapénèmes	Carbapénèmes + autre molécule active sur <i>P. aeruginosa</i>	Carbapénèmes + autre molécule active sur <i>P. aeruginosa</i>	Imipénème Méropénème	Imipénème Méropénème
2	BL actives sur <i>P. aeruginosa</i>	Carbapénèmes	Carbapénèmes	Ertapénème Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Céfépime Ticarcilline	Ertapénème
3	C3G	Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Ciprofloxacin	Ertapénème Ciprofloxacin	C3G	Pipéracilline-tazobactam C4G Ceftazidime
4	Ampicilline + inhibiteur	Pénicillines C2G, C3G FQ inactives sur <i>P. aeruginosa</i> Tnp/Smx	BL ou FQ inactives sur <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilline clavulanate	C3G Ticarcilline Pipéracilline
5	Autres BL			Amoxicilline Pénicilline M	Amoxicilline clavulanate
6					Amoxicilline



Narrative review

Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients

B. Gutiérrez-Gutiérrez*, J. Rodríguez-Baño

Table 5
Summary table of current options to treat infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients

Group ¹	Characteristics of infection in each group	Options for treatment (dosing with normal renal function)
1	Severe infections; or Infections with a high-risk source; or/and Severely-immunocompromised patients	Imipenem (500 mg/6 h) Meropenem (1 g/8 h)
2	Non-severe infections from intermediate-risk source	Ertapenem (1 g/day) Piperacillin-tazobactam (4.5 g/6–8 hr in extended infusion) Imipenem (500 mg/8 hr) Meropenem (1 g/8 hr)
3	Non-severe urinary tract infection	Ertapenem (1 g/day) Piperacillin-tazobactam (4.5 g/6–8 hr in extended infusion) Amoxicillin-clavulanic acid (intravenous: 2.2 g/8 hr; oral for UTI: 1.250 g/8 hr) Aminoglycosides (amikacin: 15–20 mg/kg/day; gentamicin or tobramycin: 5–7 mg/kg/day) Plazomicin (15 mg/kg/day) Cephamecins (flomoxef: 1 g/8 hr; cefmetazole: 1 g/8 hr) Imipenem (500 mg/8 hr) Meropenem (1 g/8 hr) Fosfomicin iv (4 g/6 hr) Tromethamol-oral for non-bacteraemic UTIs (3 g/48 hr) Ciprofloxacin-oral for non-bacteraemic UTIs (400 mg/8–12 hr)

¹ The definitions used to classify the patients are shown in Table 1.

Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†

Organization	Recommendation	Strength
	If the patient has pyelonephritis and risk factors for MDR GNB, start, if hospitalization not required, empirical intravenous therapy with ertapenem if OPAT therapy available. This will treat ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae. If hospitalization required for this or OPAT not available, admit for meropenem, temocillin or ceftolozane/tazobactam if no evidence of CPE organism. If the	Strong for

Table 2. Summary recommendations for specific antibiotics

Antibiotic	Recommendation	Grading
Cefoxitin	Confirmation needed of its usefulness as a carbapenem-sparing agent for inpatients to empirically treat urinary infection or use definitively for infections caused by CTX-M-15-producing <i>E. coli</i> ; its short serum half-life means it is unsuitable for OPAT and probably it has insufficient advantage to displace existing agents.	
Ceftazidime/avibactam	Could use ceftazidime/avibactam as an alternative to carbapenems for infection with ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae but alternatives may be cheaper.	
Ceftolozane/tazobactam	Use ceftolozane/tazobactam to treat susceptible infections with <i>P. aeruginosa</i> resistant to ceftazidime. Conduct clinical trials in <i>P. aeruginosa</i> infections in cystic fibrosis. Use ceftolozane-tazobactam as an alternative to carbapenems to treat urinary or intra-abdominal infection involving ESBL-producing <i>E. coli</i> . Caution may be needed when treating infections with ESBL-producing <i>Klebsiella</i> spp. owing to a higher resistance rate.	
Piperacillin/tazobactam	Use for infections with known ESBL-producing bacteria only if current isolates, or, if using empirically, isolates from the recent past, are fully susceptible by EUCAST criteria.	
Temocillin	Use alone for UTIs and associated bacteraemia caused by AmpC- or ESBL-producing Enterobacteriaceae.	

Conclusions

- Peu de données cliniques dans les infections graves
- Situations « simples » : infections urinaires
- Situations « complexes » : inoculum élevé, abcès non drainé, PAVM, immunodéprimé
- Discussion clinicien-bactériologiste +++
- Etudes prospectives en cours : impact clinique, bénéfice écologique
- L'utilisation raisonnée des carbapénèmes ne se résume pas au traitement des infections à EBLSE

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

Pseudomonas aeruginosa : sensibilité aux antibiotiques

Tableau 3.20 - *Pseudomonas aeruginosa* : sensibilité aux antibiotiques (%).

Table 3.20 - Pseudomonas aeruginosa: susceptibility (%) to antibiotics (réseau Microbiologistes du Nord Pas de Calais 2007-2014)

Année / Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
(Nombre de souches / N strains)	1127*	5605	5019	5564	5338	5747	5167	5012
Ticarilline	37,8	38,0	40,0	43,5	46,7	44,4	41,3	49,3
Ceftazidime	76,0	78,0	77,0	81,7	84,5	83,5	83,4	84,8
Imipénème	80,3	79,0	75,0	78,2	78,3	78,0	76,5	78,9
Amikacine	72,5	77,0	76,0	80,2	78,6	82,6	85,7	88,8
Ciprofloxacine	68,4	66,0	64,0	70,6	70,9	72,3	74,4	78,1

*Durée de l'enquête : 2 mois - Study duration: 2 months

Tableau 4.31 - *Pseudomonas aeruginosa* : sensibilité à la ticarcilline, ceftazidime, imipénème, amikacine et ciprofloxacine, souches isolées des hémocultures.

Table 4.31 - Pseudomonas aeruginosa: susceptibility to ticarcillin, ceftazidime, imipenem, amikacin and ciprofloxacin, strains isolated from bacteraemia. EARS-Net (3 réseaux : REUSSIR, Ile de France, Azay-Résistance, 2005-2014)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
% Ticarcillin, ceftazidime, imipenem, amikacin and ciprofloxacin Sensible /Susceptible										
Ticarcilline	53,9	58,4	55,6	56,6	47,6	51,1	56,3	58,1	56,9	61,2
Ceftazidime	81,0	86,1	81,4	84,9	81,0	84,7	82,8	85,2	88,3	87,5
Imipénème	79,0	83,9	81,4	80,5	75,7	77,4	74,8	77,7	78,2	76,9
Amikacine	87,6	85,5	85,7	88,9	82,9	86,3	87,5	85,6	89,6	90,7
Ciprofloxacine	71,0	74,8	73,0	75,0	72,6	74,9	70,0	76,2	77,1	78,0

Recommandations CASFM 2019

V2.0 Mai 2019

38

Enterobacterales

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les <i>Entérobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une <i>Entérobacterales</i> productrice de BLSE, il y a lieu de mesurer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire.						
Catégoriser «résistant» un isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v.3.2 février 2019). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases. Pour <i>Proteus mirabilis</i> , catégoriser «intermédiaire» un isolat clinique apparaissant «sensible» à la ticarcilline et/ou «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et sensible ou intermédiaire à l'amoxicilline-acide clavulanique. Cette règle ne s'applique pas au <i>Proteus mirabilis</i> producteurs de céphalosporine plasmidique.						
Ampicilline	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^{A,B}	1/A. Les souches sauvages d'entérobactéries du groupe I (<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline. B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition. 2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L. 3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L. 4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i> . 5. Il est recommandé d'utiliser une posologie minimale de 2g x 2/jour.
Ampicilline-sulbactam	8 ²	8 ²	10-10	14 ^B	14 ^B	
Amoxicilline	8 ¹	8 ¹	20	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ³	8 ³	20-10	19 ^B	19 ^B	
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ³	32 ³	20-10	16 ^B	16 ^B	
Pipéracilline	8	16	30	20	17	
Pipéracilline-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	
Ticarcilline	8	16	75	23	20	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ³	16 ³	75-10	23	20	
Mécilline (cystites) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8	8	10	15 ^C	15 ^C	
Témocilline ⁵	8	8	30	20	20	

Exposition aux CP et résistance (1)

- *P. aeruginosa* : OR 7,09 (5,43-9,25)

Voor in't holt A, Antimicrob Agents Chemother 2014

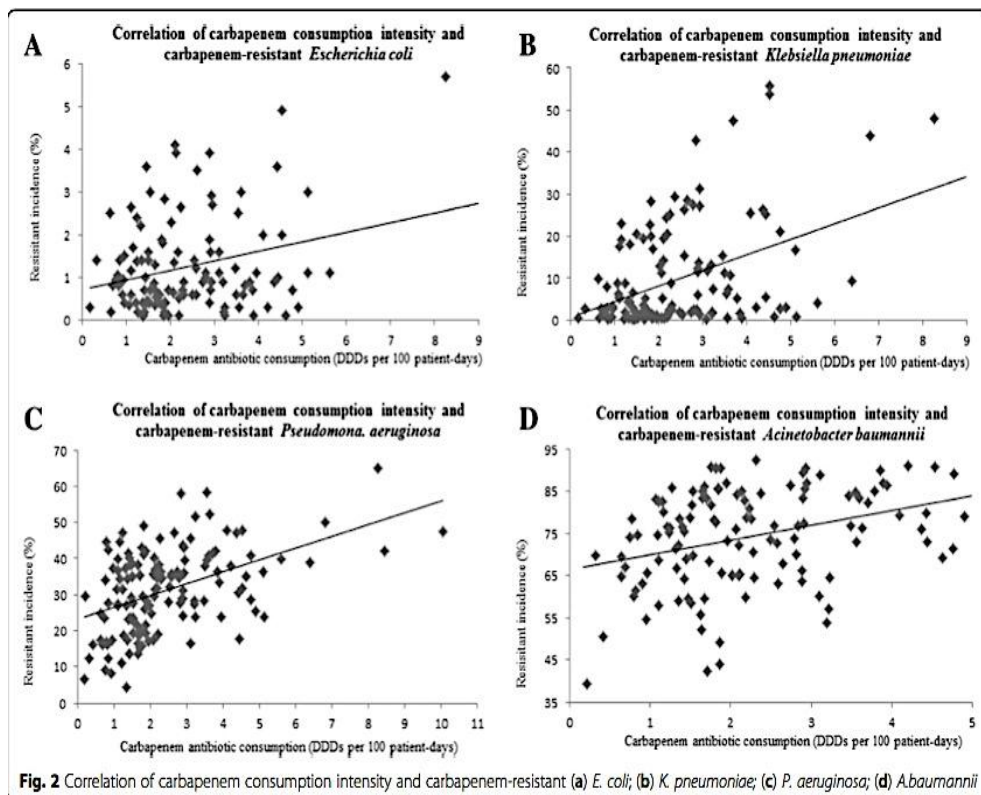
- CRE : OR 4,71 (3,54-6,26)

Liu P, Microb Drug Res 2018

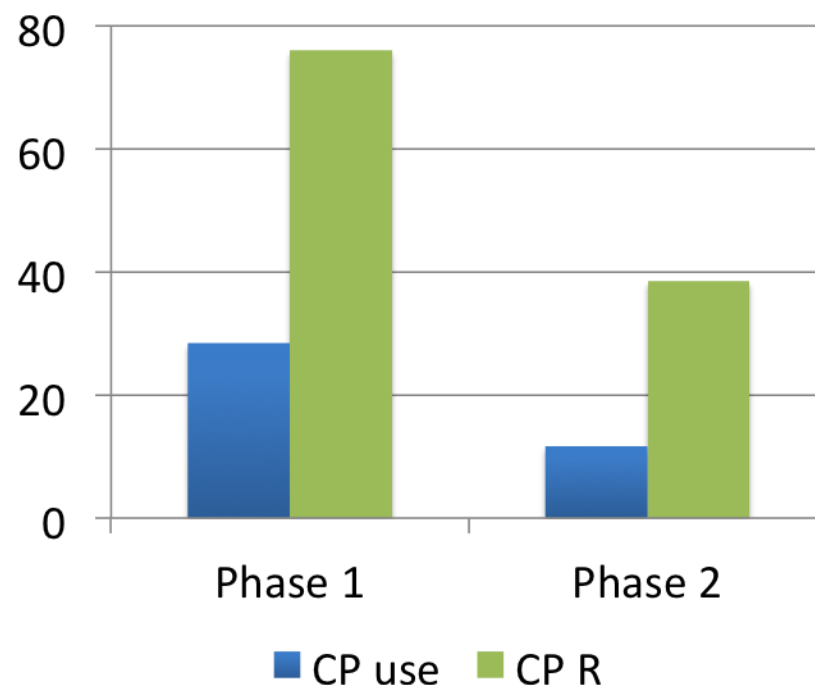
- *K. pneumoniae* : OR 4,01 (2,59-6,21)

van Loon K, Antimicrob Agents Chemother 2018

Exposition aux CP et résistance (2)



P. aeruginosa



Antibiothérapie d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiothérapie probabiliste

- Choix de la β -lactamine : prendre en compte les données d'épidémiologie locale, les données microbiologiques disponibles chez le patient et les antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. (Grade C)
- Privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et 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)
- Utiliser 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)

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 (évolution défavorable, profil de résistance particulier, 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. dia 20)
- **Durée d'antibiothérapie : la résistance aux C3G ne modifie pas la durée de traitement** (Grade B).

Antibiothérapie documentée (2)

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

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

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

Importance du **Bon Usage des Antibiotiques**

- Effet inoculum versus EBLSE *in vitro*:



C3G +++

Pipéracilline/tazobactam ++

Amoxicilline/clavulanate +/-
Aztréonam +/-
Témocilline +/-

Céfotétan, flomoxef (céphamycines) -

} Draîner
les collections

Bolivar, Antimicrob Agents Chemother 1982
Thomson, Antimicrob Agents Chemother 2001
Lopez-Ferrero, Clin Microbiol Infect 2010
Lee, J Antimicrob Chemother, 2006

Infections à EBLSE acquises en réanimation : quelle fréquence chez les patients avec portage documenté?

Données récentes, France

Population	Patients colonisés, n	Infection si portage, %	Référence
Multicentrique (OutcomeRéa)	594 (4%, n = 16734)	16%	Barbier et al. <i>JAC</i> 2016
Monocentrique	161 (3%, n = 5059)	23%	Vodovar et al. <i>Infection</i> 2014
Monocentrique	95 (25%, n = 383)	10%	Razazi et al. <i>ICM</i> 2012
Monocentrique	28 (5%, n = 524)	14%	Jalalzaï et al. <i>CMI</i> 2017
Monocentrique	40 (7%, n = 587)	42%	Bruyère et al. <i>CCM</i> 2016

- Si ≥ 2 facteurs de risque de BMR :
 1. Traitement par C3G ou FQ < 3 mois
 2. Portage d'une EBLSE, ou *P. aeruginosa* cefta -R, sur un prélèvement < 3 mois, quel que soit le site
 3. Hospitalisation à l'étranger < 12 mois précédents
 4. Vie en EHPAD médicalisé ou SLD ET porteur d'une sonde à demeure ET/OU d'une gastrostomie
 5. Echec d'AB à large spectre par C3G ou FQ ou pip/tazo
 6. Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pip/tazo pendant au moins 3 jours
- Il faut probablement utiliser un carbapénème à large spectre + AMK (optionnel si pas de signes de gravité)
- Si choc septique, 1 seul facteur de risque suffit à justifier carbapénème à large spectre + AMK