



## RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# 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

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Mai 2019

Ce document n'est pas le texte des recommandations

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 des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

**Tableau 1.** Grade des recommandations

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

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service Communication – Information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Table des matières

Abréviations et acronymes .....	4
Introduction .....	6
<b>1. Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactéries résistantes aux C3G .....</b>	<b>9</b>
1.1 Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G .....	9
1.2 Impact d'une colonisation à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection .....	13
1.3 Antibiothérapie probabiliste selon le site et la gravité .....	14
<b>2. Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G.....</b>	<b>26</b>
2.1 Apport de la microbiologie .....	26
2.2 Béta-lactamines alternatives aux carbapénèmes .....	28
2.3 Rôle du site de l'infection .....	42
2.4 Rôle de la gravité et des modalités d'administration des antibiotiques .....	48
2.5 Durée d'antibiothérapie totale .....	51
2.6 Place de la désescalade .....	52
<b>3. Antibiothérapie d'une infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....</b>	<b>58</b>
3.1 Épidémiologie de la résistance de <i>P. aeruginosa</i> aux antibiotiques.....	58
3.2 Quelle antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme ?.....	59
3.3 Quelle antibiothérapie après réception de l'antibiogramme ?.....	60
Annexe 1. Méthode de travail .....	63
Annexe 2. Recherche documentaire.....	66
Annexe 3. Tableaux .....	79
Annexe 4. Modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue .....	130
Références .....	135
Participants .....	148
Remerciements.....	149
Fiche descriptive .....	150

## Abréviations et acronymes

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ATS</b>	<i>American thoracic society</i>
<b>BGN</b>	Bacille Gram négatif
<b>BLBLI</b>	Association $\beta$ -lactamine + inhibiteur de $\beta$ lactamase
<b>BLSE</b>	Bêta-lactamase à spectre élargi
<b>BMR</b>	Bactéries multi-résistantes
<b>BHR</b>	Bactéries hautement résistantes
<b>CLSI</b>	<i>Clinical and laboratory standards institute</i>
<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>C/T</b>	Ceftolozane/tazobactam
<b>C2G</b>	Céphalosporine de 2 <sup>e</sup> génération
<b>C3G</b>	Céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération
<b>DDB</b>	Dilatation des bronches
<b>EBLSE</b>	Entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamase à spectre étendu
<b>ECIL</b>	<i>European conference on infections in leukemia</i>
<b><i>E. coli</i></b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>EMA</b>	Agence européenne du médicament
<b>EPC</b>	Entérobactéries productrices de carbapénèmases
<b>ERS</b>	<i>European respiratory society</i>
<b>ESCMID</b>	<i>European society of clinical microbiology and infectious diseases</i>
<b>ESICM</b>	<i>European society of intensive care medicine</i>
<b>EUCAST</b>	<i>European committee on antimicrobial susceptibility testing</i>
<b>GRADE</b>	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
<b>HAP</b>	Pneumonie acquise à l'hôpital
<b>I</b>	Intermédiaire
<b>IDSA</b>	<i>Infectious disease society of america</i>
<b>IIA</b>	Infection intra-abdominale
<b>IN</b>	Infection nosocomiale
<b>IU</b>	Infection urinaire
<b>IUAS</b>	Infection urinaire associée aux soins
<b><i>K. pneumoniae</i></b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>MDR</b>	Bactérie multi-résistante (à au moins un antibiotique appartenant à au moins trois familles différentes)
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>

<b>PAVM</b>	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i> (ou amplification en chaîne par polymérase)
<b>PDR</b>	<i>Pan-Drug Resistant</i> (bactérie pan-résistante - résistante à tous les antibiotiques)
<b>PK/PD</b>	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
<b>PNA</b>	Pyélonéphrite aiguë
<b>PNP</b>	Pneumonie
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>R</b>	Résistant
<b>RFE</b>	Recommandation formalisée d'experts
<b>S</b>	Sensible
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>SFAR</b>	Société française d'anesthésie-réanimation
<b>SPILF</b>	Société de pathologie infectieuse de langue française
<b>SRLF</b>	Société de réanimation de langue française
<b>TMP-SMX</b>	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
<b>TZP</b>	Pipéracilline-tazobactam
<b>XDR</b>	<i>Extremely drug-resistant</i> (bactérie extrêmement résistante - sensible à seulement une ou deux familles d'antibiotiques)

## Introduction

### Saisine

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 céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G).

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

### Contexte

- Augmentation régulière en France de la prévalence de la multi-résistance des BGN aux C3G, en particulier des entérobactéries (rapport d'activité de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 2001-2015 et *European centre for disease prevention and control* (ECDC) 2006-2015).
- Dans ce contexte, augmentation de 42 % de la consommation des carbapénèmes, traitement de référence des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE), entre 2009 et 2015 (réseau ATB-RAISIN résultats 2015).
- Avec comme résultat la sélection d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et une augmentation de la résistance des BGN non fermentants (*P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) également résistants aux carbapénèmes (1-3).
- Augmentation régulière du nombre de signalement d'infections à EPC en France de 2004 à 2016 (4). Cette augmentation est moins marquée que dans d'autres pays européens (Grèce, Italie, Roumanie...), probablement en raison d'une sensibilisation importante des établissements de santé au risque de diffusion de ces souches.
- Mais, alors qu'en 2009, le nombre de cas en lien avec l'étranger (voyages, hospitalisation lors d'un séjour à l'étranger, rapatriements sanitaires) était de 80 %, il n'est plus que de 47 % en 2016, ce qui témoigne d'une implantation de ces souches sur le territoire français.
- Émergence de mécanismes de résistance à la colistine, molécule pivot des traitements de dernier recours des BGN résistants aux carbapénèmes, conduisant à des impasses thérapeutiques.
- Très peu de molécules en développement actives sur les souches d'entérobactéries et de BGN non-fermentants productrices de certaines carbapénémases (en particulier les métallo-bêta-lactamases).
- Existence dans la littérature de données proposant des alternatives aux carbapénèmes (céfoxitine, pénicilline + inhibiteurs, témocilline, etc.) pour le traitement des infections à BGN résistant aux C3G, notamment les EBLSE.

### Enjeux et objectif

Les enjeux de ce travail sont une meilleure utilisation des carbapénèmes, avec un objectif de réduction de leur consommation, principalement à l'hôpital, en limitant au strict nécessaire leur utilisation en traitement probabiliste ou documenté afin de préserver leur efficacité.

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.

### Liste des questions retenues

Les questions retenues sont les suivantes :

- question 1 : place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie ou *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 résistant 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 (5) ;
- la problématique des colonisations urinaires.

### Patients 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.

### Professionnels concernés

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.

### 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/](http://www.ansm.sante.fr/)
- le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en>

## 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.

Dans le texte, bactéries multi résistantes (BMR) correspondent aux entérobactéries et *P. aeruginosa* résistants aux C3G.

Les infections sont séparées en infections communautaires et infections associées aux soins (infections survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présentes, 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 détaillés au-dessus et aux recommandations fournies par le gpr (<http://sitegpr.com/fr/>).

# 1. Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactéries résistantes aux C3G

## 1.1 Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G

Les facteurs de risque d'infection à BGN résistants aux C3G ont été étudiés quasi exclusivement pour les EBLSE et majoritairement dans les bactériémies (principalement d'origine urinaire ou intra-abdominale) et les infections urinaires (IU).

### 1.1.1 Facteurs de risque de bactériémie à entérobactérie résistante aux C3G

Vingt-neuf études ont été analysées, comprenant 19 études rétrospectives cas-témoins et dix études prospectives de cohorte correspondant à un nombre total de 14 691 patients, sur une période de 1991 à 2013 (Tableau 15). Les bactériémies communautaires ont été étudiées spécifiquement dans huit études, les bactériémies nosocomiales dans six études; quinze études ont inclus des bactériémies communautaires et nosocomiales. Une très grande majorité des études concernait les patients adultes. Une seule étude était spécifique à la population pédiatrique. Les espèces bactériennes étudiées étaient majoritairement *escherichia coli* (*E. coli*) et *klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). La prévalence des bactéries résistantes aux C3G était disponible pour 19 études et allait de 2,7 % à 33,0 %. Les prévalences les plus élevées étaient observées dans les études restreintes aux patients d'onco-hématologie (12,6 % – 26,0 %). La source de la bactériémie était majoritairement urinaire ou intra-abdominale.

En analyse multivariée, les facteurs de risque les plus fréquemment isolés étaient :

- L'exposition antibiotique préalable (19 études)

La définition était variable : exposition dans les 15 jours à 6 mois précédant la bactériémie. Un délai de 30 jours était retenu dans la majorité des études.

Les *odds ratio* (OR) associés à une exposition antibiotique préalable étaient de 1,5 à 15,3. Lorsqu'une analyse par classe antibiotique était réalisée, les deux classes d'antibiotiques les plus fréquemment identifiées comme facteur de risque étaient les céphalosporines (OR : 1,8 – 22,7) et les fluoroquinolones (OR : 2,8 – 13,5).

- Une infection nosocomiale ou liée aux soins (sept études)

Une infection nosocomiale (IN) ou liée aux soins était soit individualisée directement selon les définitions internationales avec des OR de 1,9 – 6,3 et 1,9 – 8,3, respectivement ; soit indirectement par la présence d'un cathéter veineux central (OR : 4,1 – 29,4), la présence d'une sonde urinaire (OR : 1,6 – 17,8), une hospitalisation ou un acte invasif récent (OR : 3,6 – 12,3), ou la durée de l'hospitalisation en cours (OR : 1,03 – 1,1 par jour d'hospitalisation, OR : 5,9 en cas d'hospitalisation supérieure à 14 jours, et OR : 17,7 en cas d'hospitalisation supérieure à 40 jours).

- Un antécédent d'infection ou de colonisation à BGN résistant aux C3G (quatre études)

Le délai entre l'antécédent d'infection ou de colonisation à BGN résistant et l'épisode actuel n'était souvent pas précisé. Les OR associés avec cet antécédent étaient de 3,6 – 87,2.

La présence d'un seul facteur de risque n'apparaît pas discriminante pour identifier les bactériémies à BGN résistant aux C3G. Ainsi, dans une étude rétrospective bi-centrique réalisée aux Pays-Bas sur la période 2008-2010, incluant 773 épisodes de bactériémie (communautaire, liée aux soins ou nosocomiale) à BGN dont 64 (0,7 %) résistant aux C3G ; la valeur prédictive positive d'une bactériémie à BGN résistant aux C3G était de 7,4 % en cas d'antécédent de colonisation (dans les 90 jours) à BGN résistant aux C3G et de 1,5 % en cas d'antécédent d'exposition (dans les 90 jours) aux céphalosporines ou aux fluoroquinolones. (6).

Dans l'étude française multicentrique BacterCom ayant inclus 682 épisodes de bactériémies à entérobactérie non nosocomiale en 2013, la prévalence des EBLSE dans le groupe des 357 bactériémies communautaires était de 6,2 % (22/357). Dans le groupe bactériémie associée aux soins, la prévalence des EBLSE était de 11,1 % (36/325) (7).

Dans un but d'harmonisation et de clarté, le groupe de travail a choisi d'uniformiser le délai des facteurs de risque avec une temporalité à 3 mois (exposition antibiotique, antécédent de colonisation/infection, voyage à l'étranger). En effet, bien qu'il existe une hétérogénéité dans les délais analysés dans les études, le risque d'infection à BGN résistant aux C3G semble d'autant plus important que l'antécédent est récent.

### 1.1.2 Facteurs de risque d'infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G

#### ► Recommandations publiées

Selon les recommandations de la SPILF mises à jour en 2017, les facteurs de risque d'IU à EBLSE à prendre en considération sont les suivants :

- antécédent de colonisation urinaire/IU à EBLSE < 6 mois ;
- antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique/céphalosporine de 2<sup>e</sup> génération (C2G) – C3G/fluoroquinolone < 6 mois ;
- voyage en zone d'endémie d'EBLSE ;
- hospitalisation < 3 mois ;
- vie en institution de long séjour.

#### ► Études cliniques

Onze études ont été analysées comprenant sept études rétrospectives cas-témoins et quatre études prospectives correspondant à un nombre total de 27 654 patients (Tableau 16). Les IU communautaires ont été étudiées spécifiquement dans quatre études alors qu'une seule étude a étudié spécifiquement les IU nosocomiales. Les espèces bactériennes étudiées étaient majoritairement *E. coli* et *K. pneumoniae*. La prévalence des bactéries résistantes aux C3G était disponible pour sept études et s'étendait de 2,0 % à 43,0 %.

En analyse multivariée, les facteurs de risque les plus fréquemment identifiés étaient : une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire, OR : 2,7 – 13,6 ; une exposition antibiotique (dans les 3 mois) et *a fortiori* aux fluoroquinolones ou aux céphalosporines, OR : 4 – 11,4 ; une IN ou liée aux soins, OR : 1,3 – 15,0.

La vie en institution de long séjour n'a pas été retenue comme un facteur de risque d'infection urinaire à EBLSE. En effet, il n'existe pas de définition commune internationale de la vie en institution de long séjour. Ce terme regroupe dans les études en langue anglaise : *long term care facilities*, *nursing home*, *residential care facilities* et *healthcare facility residency*. De plus, dans la majorité des études, la variable vie en institution de long séjour n'était pas individualisée mais incluse dans la variable infection liée aux soins. Une étude rétrospective française comparant des ECBU positifs entre 2014 et 2017 chez des patients de plus de 65 ans, en fonction de leur lieu de résidence, a trouvé un sur-risque d'ECBU positif à EBLSE en cas de résidence dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) (8). Après ajustement, sur les co-variables (âge et sexe) l'OR était de 1,43 (1,18 – 1,72). Néanmoins, la prévalence des EBLSE restait faible chez les patients vivant en EHPAD : 6,6 % contre 4,3 % chez les patients vivant à domicile. De plus, l'analyse a été réalisée à partir des ECBU sans information clinique (inclusion possible de bactériurie asymptomatique) et les auteurs n'ont pas ajusté le risque d'EBLSE aux autres facteurs de risque d'EBLSE.

## ► Impact du voyage à l'étranger sur le risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G

Cinq études (9-13), dont une de grande envergure portant sur 2 001 volontaires sains (9), ont analysé de façon prospective l'impact d'un voyage à l'étranger sur le risque de portage / colonisation rectale à BGN résistant au C3G. Le suivi était réalisé par écouvillonnage rectal de 1 (trois études) à 3 ans (une étude) (12) après le retour de voyage. Le taux de colonisation immédiatement après le retour était de 32 % à 57 %. Le taux de colonisation rectale était plus important après un séjour dans les zones géographiques suivantes : sous-continent indien (50 % à 72 %), Asie du Sud-Est (60 % à 75 %), Moyen-Orient et Afrique du Nord (42 % à 45 %). La durée médiane de colonisation était de 30 jours (9) avec un quart des volontaires encore colonisés à 3 mois et 10 % à 1 et 3 ans. (9, 12). La prise d'antibiotiques, un épisode de diarrhée et la consommation de nourriture de « rue » pendant le séjour étaient significativement associés à un risque accru de colonisation rectale. (9, 10). Dans l'étude prospective française (13) réalisée en 2012-2013 chez 574 sujets ayant un dépistage négatif avant le départ, le taux de portage rectal à entérobactérie BMR (BLSE, AmpC, carbapénémase) après le retour était de 50,9 %. La durée médiane de portage était de 20 jours. Le taux de portage rectal était plus important après un voyage en Asie (72,4 %) ou en Afrique sub-saharienne (47,7 %). Après 3 mois, le taux de portage était de 4,7 %. La durée de portage était significativement plus longue après un séjour en Asie.

Bien qu'un antécédent de voyage récent hors de l'Europe soit inconstamment retrouvé comme facteur de risque d'infection à BGN résistant aux C3G (14-17), il existe des arguments indirects en faveur d'un risque accru d'infection à BGN résistant aux C3G en cas de voyage récent à l'étranger. En effet, il a été démontré un sur-risque de colonisation rectale et d'augmentation de l'abondance relative à BGN résistant aux C3G en cas de voyage récent (13), cette augmentation étant retrouvée comme facteur de risque d'IU à BGN résistant aux C3G (18).

### 1.1.3 Facteurs de risque d'infection intra-abdominale à BMR

Selon les recommandations de la SFAR 2015, les facteurs de risque d'infection intra-abdominale (IIA) à BMR à prendre en considération sont les suivants (19) :

- traitement antérieur par C3G ou fluoroquinolones < 3 mois ;
- portage d'EBLSE ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement < 3 mois, quel que soit le site ;
- hospitalisation à l'étranger < 12 mois ;
- vie en institution et présence d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ;
- échec de traitement par C3G ou fluoroquinolones ou pipéracilline-tazobactam (TZP) ;
- récurrence précoce d'une infection traitée par TZP pendant au moins 3 jours.

### 1.1.4 Apport des scores de probabilité clinique d'infection à entérobactérie résistante aux C3G

Cinq scores cliniques ont été identifiés dans la littérature dont quatre sur des cohortes d'infections à EBLSE (20-24). Deux scores étaient spécifiques aux bactériémies (23, 24). Trois scores ont été validés sur une cohorte prospective (20, 21, 23) (Tableau 17).

Le score développé par Tumbarello *et al.* en 2011 sur une cohorte prospective de 113 patients infectés par un BGN résistant aux C3G et 375 patients non infectés comporte six items cliniques cotés de 2 à 3 (exposition aux fluoroquinolones ou C3G ou amoxiclav dans les 3 mois, hospitalisation dans l'année, transfert depuis un autre hôpital, sondage urinaire dans le mois précédent, âge  $\geq$  70 ans et indice de comorbidités de Charlson  $\geq$  4). (21) L'aire sous la courbe ROC était évaluée à 0,92. Un score de 0 à 2 permet d'identifier les patients à faible risque d'infection à BGN résistant aux C3G (valeur prédictive négative : 98 %). Un score  $\geq$  8 permet d'identifier les patients à haut risque (valeur prédictive positive : 98 %). Le score développé par

Tumbarello a été étudié par Johnson en 2013 sur une cohorte de 123 patients infectés par un BGN résistant aux C3G et 375 patients non infectés. L'aire sous la courbe ROC était de 0,88 (20).

Goodman *et al.* ont analysé rétrospectivement 1 288 épisodes de bactériémies à *E. coli* ou *K. pneumoniae* chez l'adulte entre 2008 et 2015 (25). Le taux de bactériémie à EBLSE était de 15 %. Les facteurs associés à un risque élevé de bactériémie à EBLSE étaient : un antécédent de colonisation/infection à EBLSE dans les 6 mois, la présence d'un cathéter veineux de longue durée de vie, l'âge, une hospitalisation dans un pays à forte endémie d'EBLSE dans les 6 mois, et une exposition antibiotique supérieure à 6 jours dans les 6 mois précédents. Les auteurs ont créé un arbre décisionnel en fonction de la présence ou non des facteurs retrouvés lors de la régression logistique. Ainsi, dans cette population, l'absence d'antécédent de colonisation / infection à EBLSE dans les 6 mois et l'absence d'hospitalisation dans un pays à forte endémie d'EBLSE étaient associées à un risque de 7 % de bactériémie à EBLSE. *A contrario*, un antécédent d'infection / colonisation BLSE, d'hospitalisation en zone de forte endémie et l'exposition antibiotique > 6 jours dans les 6 mois précédent étaient associés à un risque de 100 % de bactériémie à EBLSE.

Néanmoins, l'absence de validation de ces scores sur des cohortes prospectives françaises, et la diversité de l'épidémiologie des pays dans lesquels les scores cliniques ont été conçus ou validés ne permettent pas de recommander ces scores en pratique clinique quotidienne.

### 1.1.5 Avis du groupe de travail

À la suite de l'analyse de la littérature et des discussions, le groupe de travail a proposé une version initiale des recommandations qui a été adressée en lecture. Après la phase de lecture, l'ensemble des recommandations modifié ou non de ce chapitre fait l'objet d'un consensus du groupe de travail (absence de désaccord).  
Il en est de même pour toutes les recommandations qui suivent (paragraphe 1.2.5 à 3.3.6).

### 1.1.6 Recommandations

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 et 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 signe de gravité, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes. (AE)

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à faible ou à haut risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G.

## 1.2 Impact d'une colonisation à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection

La colonisation à entérobactérie résistante aux C3G est largement définie et étudiée dans la littérature à partir d'un écouvillonnage rectal dont la culture permet d'isoler une entérobactérie (le plus souvent un *E. coli*) résistante aux C3G (le plus souvent par production de BLSE).

### 1.2.1 Impact d'une colonisation rectale à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection en réanimation

Dans une étude prospective mono-centrique réalisée en France entre 2010 et 2011, le risque d'infection (toutes infections confondues) à BGN résistant aux C3G en cas de colonisation rectale a été évalué chez 531 patients (26). Le taux de colonisation rectale était de 18 %. Parmi les 108 infections acquises en réanimation, sept (6,5 %) étaient dues à un BGN résistant aux C3G. Toutes les infections à BGN résistant aux C3G ont été observées chez les patients colonisés. La durée médiane entre la colonisation et l'infection était de 5 jours.

Dans une étude rétrospective mono-centrique réalisée en France sur la période 2006-2013, le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à BGN résistant aux C3G en cas de colonisation rectale a été évalué chez 587 patients (27). Un écouvillonnage rectal était réalisé à l'admission puis une fois par semaine. Le taux de colonisation rectale était de 6,8 %. Le taux de PAVM à BGN résistant aux C3G était de 42,5 % en cas de colonisation rectale contre 0,5 % en l'absence de colonisation rectale ( $p < 0.01$ ). L'absence de colonisation rectale avait une valeur prédictive négative de 99,4 % (IC 95 % : 98,4 – 99,9) de PAVM à BGN résistant aux C3G.

Cette forte valeur prédictive négative a été confirmée par deux autres études rétrospectives françaises (28, 29), ainsi que dans une méta-analyse de 2017 (30). Dans une étude prospective multicentrique française réalisée entre 1997 et 2015, le taux de PAVM à BGN résistant aux C3G chez les patients ayant un portage rectal positif à BLSE était de 22 % (20/93) (31).

Ainsi, un dépistage rectal négatif datant de moins de 7 jours a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE chez le patient hospitalisé en réanimation. Un dépistage positif a une faible valeur prédictive positive, bien que le taux de BLSE en cas d'infection soit plus élevé (20 à 43 %) dans ce groupe.

### 1.2.2 Impact d'une colonisation rectale à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection en onco-hématologie

Dans une étude bi-centrique prospective réalisée en Espagne de 2006-2007, incluant 217 patients neutropéniques (leucémie aiguë ou greffe de cellules souches hématopoïétiques), le risque de bactériémie à BGN résistant aux C3G a été évalué en cas de colonisation rectale (32). Les patients bénéficiaient d'un écouvillonnage rectal par semaine. Le taux de bactériémie à BGN résistant aux C3G a été comparé chez les cas (écouvillonnage rectal positif à BGN résistant aux C3G) et les témoins (écouvillonnage rectal négatif). Le taux d'écouvillonnage rectal positif était de 29 %. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre colonisation rectale et bactériémie (1,5 % de bactériémie à BGN résistant aux C3G chez les patients colonisés contre 1 % chez les patients non colonisés,  $p = 0,7$ ). Cependant le nombre de bactériémie à BGN résistant aux C3G était probablement trop faible ( $n = 2$ ) pour observer une différence significative.

Une autre étude mono-centrique prospective réalisée en Allemagne entre 2008-2009 dans les services d'hématologie (90 % des patients inclus) et d'oncologie a étudié le risque de bactériémie à BGN résistant aux C3G en cas de colonisation rectale à l'admission (33). Cinq cent treize patients ont été inclus. Le taux de colonisation était de 18 %. Le risque relatif de bactériémie à BGN résistant aux C3G en cas de colonisation était de 4,5 (IC 95 % : 2,89 – 7,04).

Le risque de bactériémie à BGN résistant aux C3G en cas de colonisation chez le patient d'onco-hématologie a été évalué dans une méta-analyse publiée en 2016 (34). Trois études ont été

incluses dans l'analyse (dont les deux précédemment citées), représentant 1 164 patients. Le risque relatif de bactériémie à BGN résistant aux C3G en cas de colonisation était de 13,0 (IC 95 % : 3,9 – 43,1) par rapport à l'absence de colonisation, soit une valeur prédictive négative d'un dépistage négatif de 99,6 %.

### **1.2.3 Impact d'une colonisation rectale à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection en population générale et hors réanimation / onco-hématologie / transplantation d'organe**

Aucune étude évaluant le risque d'infection en cas de colonisation rectale dans cette population n'a été identifiée dans notre analyse de la littérature.

La prévalence de la colonisation rectale à BGN résistant aux C3G au moment de l'admission à l'hôpital a été évaluée dans une étude prospective multicentrique en Allemagne, réalisée en 2014 chez 4 376 patients (35). Les services de réanimation étaient exclus. La prévalence de la colonisation rectale était de 9,5 %.

Une étude prospective réalisée en Suède entre 2012 et 2013 a évalué la prévalence de colonisation rectale chez 2 134 volontaires adultes (recrutement par courrier) (36). La prévalence de colonisation rectale était de 5 %. La comparaison des géotypes et des phénotypes de résistance des souches isolées de colonisation rectale et responsables de bactériémie durant la même période a montré que les souches responsables de bactériémie étaient plus virulentes (groupe phylogénétique B2 : OR : 3,6, IC 95 % 2,0 – 6,4) et plus résistantes aux antibiotiques (résistance à l'association pipéracilline/tazobactam, OR : 3,8, IC 95 % : 2,2 – 6,6).

Dans une étude cas-témoin réalisée en France entre 2007 et 2010, les facteurs de risque d'infection à BGN résistant aux C3G ont été étudiés chez les patients colonisés à BGN résistant aux C3G (37). L'étude n'était pas restreinte aux services de réanimation ou d'hématologie. Quarante cas définis comme des patients colonisés et infectés à BGN résistant aux C3G ont été comparés à 78 contrôles colonisés mais non infectés à BGN résistant aux C3G. En analyse multivariée, les facteurs de risque d'infection identifiés étaient la présence d'une sonde à demeure (OR : 5,2 IC 95 % : 2,0 – 13,6), et l'exposition pendant l'hospitalisation à une association  $\beta$ -lactamine/inhibiteur des  $\beta$ -lactamases (BLBLI) (OR : 3,25, IC 95 % : 1,1 – 9,9).

#### **► Recommandations**

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.

## **1.3 Antibiothérapie probabiliste selon le site et la gravité**

### **1.3.1 Infections urinaires**

#### **► Pyélonéphrite aiguë communautaire ou infection urinaire masculine communautaire**

##### **Argumentaire**

Quelle que soit la présentation clinique, *E. coli* est la bactérie la plus fréquemment identifiée (entre 70 et 95 % des cas) dans les IU communautaires. La résistance d'*E. coli* aux C3G injectables progresse et avoisine les 5 %, le principal mécanisme de résistance étant la production de BLSE. La résistance des EBLSE aux aminosides est rare, l'amikacine étant plus régulièrement active (90 % de souches sensibles) que la gentamicine (entre 65 et 70 % de souches sensibles) (5, 38-41).

L'incidence des infections dues à des souches productrices de BLSE varie selon la présentation clinique, le terrain et la région. Ainsi, il est recommandé pour l'antibiothérapie probabiliste d'une IU simple ou à risque de complication sans signe de gravité de ne pas prendre en compte la possibilité d'une EBLSE.

En cas d'infection avec signe de gravité ou d'infection nécessitant un geste de drainage urologique (hors sondage vésical), une bithérapie associant une  $\beta$ -lactamine et l'amikacine est recommandée. Le choix de la  $\beta$ -lactamine dépend de la gravité, d'un antécédent d'IU ou de la colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 derniers mois et de l'existence d'autres facteurs de risque de BLSE (5). Plusieurs travaux suggèrent que préférer la céfotaxime à la ceftriaxone pourrait permettre de réduire l'incidence des entérobactéries hyper productrices de céphalosporinase et/ou d'EBLSE, en raison de l'excrétion biliaire et de la longue demi-vie de la ceftriaxone et de son impact potentiel sur le microbiote intestinal (42, 43).

## Recommandations

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pyélonéphrite aiguë, simple ou à risque de complication<sup>1</sup>, ou une infection urinaire masculine, sans signe de gravité, ni geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical) par (AE) :

- une fluoroquinolone (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) :

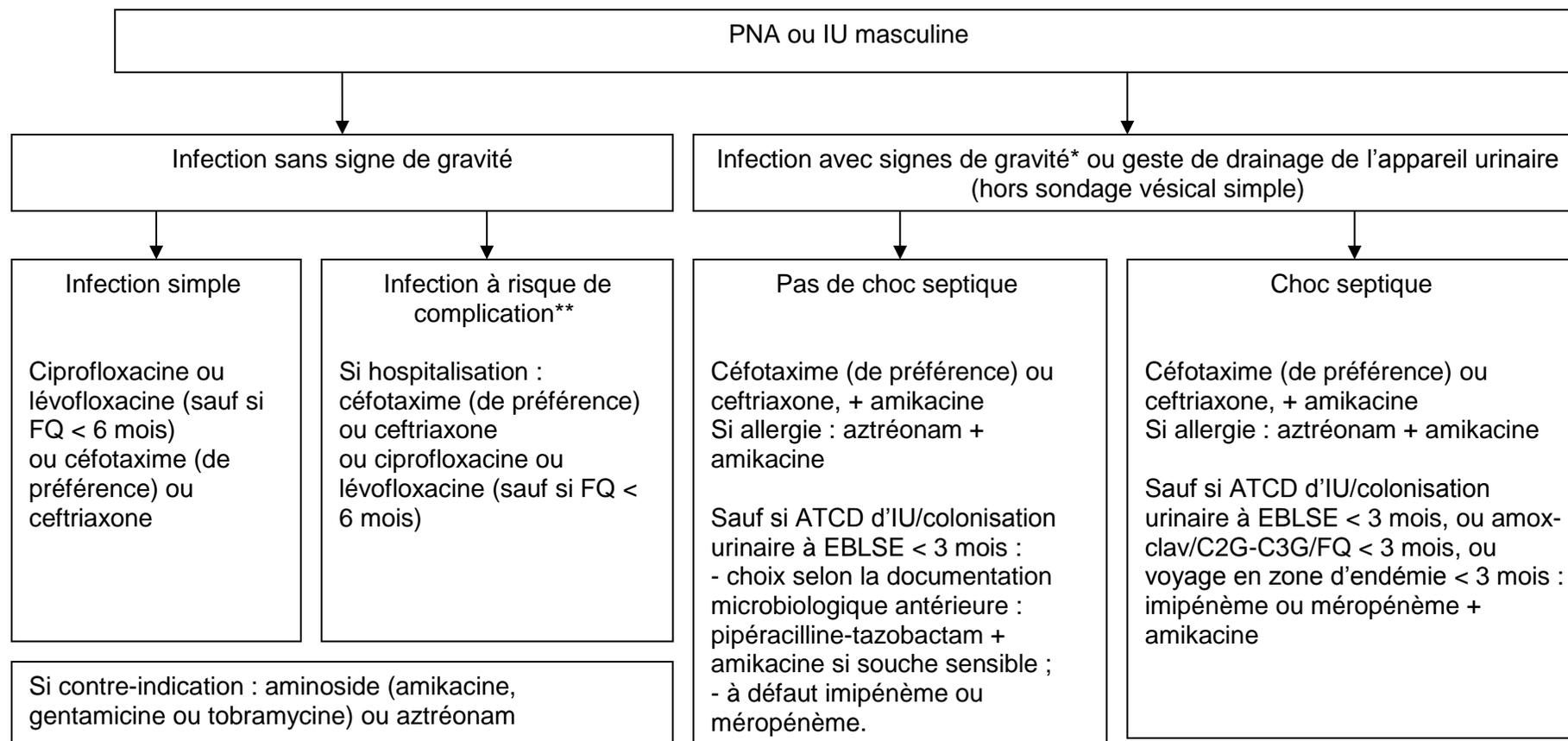
- en l'absence de choc septique :
  - en l'absence d'antécédent d'infection urinaire et de colonisation urinaire à EBLSE dans les 3 derniers mois : une association de céfotaxime (de préférence) ou de ceftriaxone et d'amikacine (20 à 30 mg/kg/jour en dose unique, durée  $\leq$  48 heures) ; si allergie : 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,
  - 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'EBLSE<sup>2</sup> : céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, plus amikacine ; si allergie : aztréonam plus amikacine,
  - en présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE<sup>2</sup> : une association d'un carbapénème (imipénème ou méropénème) et d'amikacine.

<sup>1</sup> 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.

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

Voir la Figure 1 ci-après.

Figure 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.

## ► Infection urinaire associée aux soins

### Argumentaire

Les infections urinaires associées aux soins (IUAS) sont majoritairement mono microbiennes. Les bactéries identifiées sont principalement *E. coli* (13 à 49,8 % des documentations), *K. pneumoniae* (7,7 à 11,8 %), *Enterococcus spp.* (7,5 à 21 %), *P. aeruginosa* (4,1 à 25 %), *Proteus mirabilis* (4,6 à 7,4 %) et *Enterobacter spp* (2,5 à 5 %) (40, 44, 45).

Dans l'enquête nationale de prévalence des IN 2017, 22,5 % des entérobactéries étaient résistantes aux C3G : chiffre stable par rapport à 2012 (46). En revanche, la proportion des souches d'EBLSE augmentait : 15,33 % en 2017 contre 13,6 % en 2012. Parmi les entérobactéries, les proportions d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* productrices de BLSE augmentaient également : 15 % et 32 % respectivement en 2017.

### Recommandations

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,
    - bithérapie avec l'amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple),
  - si présence d'un autre facteur de risque d'EBLSE<sup>3</sup> 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  $\beta$ -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 :

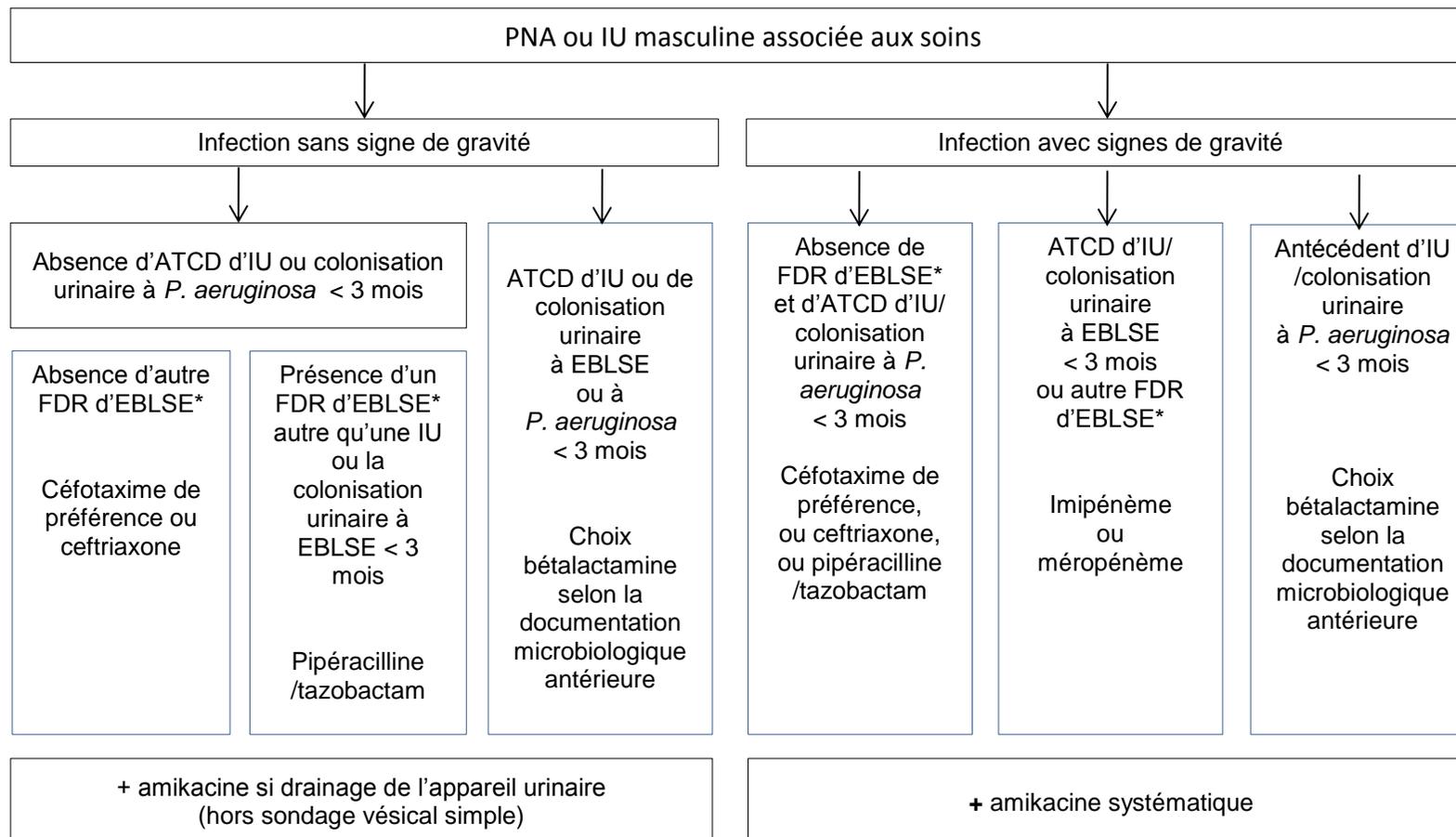
- absence de facteur de risque d'EBLSE<sup>3</sup> et d'antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à *P. aeruginosa* dans les 3 derniers mois : céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone, associé à l'amikacine; ou pipéracilline/tazobactam associée à l'amikacine ;
- antécédent d'infection urinaire ou de colonisation urinaire à EBLSE dans les 3 derniers mois ou présence d'un autre facteur de risque d'EBLSE<sup>3</sup> : imipénème ou méropénème associée 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-après.

---

<sup>3</sup> 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.

Figure 2. Traitement probabiliste des pyélonéphries aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines associées aux soins



\* 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.

### 1.3.2 Infections intra-abdominales

Les IIA comprennent les infections digestives (sigmoïdite, péritonite) ou biliaires (cholécystite, angiocholite). Dans la péritonite, l'éradication de la source de l'infection est fondamentale et doit être réalisée en urgence, par une toilette péritonéale complète quelle que soit la technique chirurgicale mise en œuvre ou par un drainage radiologique pour les abcès post-opératoires (47).

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

#### ► Infections intra-abdominales communautaires

##### Argumentaire

Le traitement probabiliste doit cibler les entérobactéries, les streptocoques et les bactéries anaérobies (47, 48). Le pourcentage de sensibilité à l'association amoxicilline + acide clavulanique des entérobactéries isolées dans les péritonites communautaires de l'adulte en France est de l'ordre de 55 à 70 % (49, 50). Les entérobactéries résistantes à l'association amoxicilline + acide clavulanique restent sensibles dans 90 à 100 % des cas aux aminosides et aux C3G (49, 51), et dans 96 % à 100 % des cas à l'association pipéracilline/tazobactam (Montravers JAC 2009). L'utilisation en première intention des carbapénèmes n'est pas recommandée du fait de la faible prévalence des EBLSE dans les prélèvements des péritonites communautaires et du risque de l'émergence de résistances (47, 52). S'il n'y a pas de différence de sensibilité à la gentamicine et à l'amikacine des entérobactéries isolées de péritonites communautaires, l'amikacine présente l'avantage d'une meilleure activité vis-à-vis de *P. aeruginosa* (100 % de sensibilité à l'amikacine versus 70 % pour la gentamicine), isolé dans 5 % de ces péritonites communautaires (50)), et d'une meilleure activité vis-à-vis d'une éventuelle EBLSE (Rapport ONERBA).

##### Recommandations

Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale communautaire sans signe 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 intra-abdominales associées aux soins

##### Argumentaire

Le choix du traitement probabiliste varie en fonction de l'épidémiologie locale et des antibiotiques déjà reçus au préalable (47, 52). La résistance bactérienne est variable d'une étude à l'autre (15 à 47 % lors du premier épisode infectieux). La prévalence des bactéries résistantes augmente avec le nombre de reprises chirurgicales, en particulier les EBLSE, entérobactéries productrices de céphalosporinases, BGN non-fermentants et *Enterococcus faecium* (49, 50, 53, 54). Les BGN restent généralement sensibles aux carbapénèmes (50, 55).

Dans les dernières recommandations françaises, six facteurs de risque d'infection à EBLSE ou autre BMR sont proposés: [1] traitement antérieur par C3G ou fluoroquinolone (dont mono dose) dans les 3 mois ; [2] portage d'une EBLSE, ou de *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site ; [3] hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents ; [4] patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée ET porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrotomie ; [5] échec de traitement par une antibiothérapie à

large spectre par C3G ou fluoroquinolone ou pipéracilline + tazobactam ; [6] récurrence précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pipéracilline + tazobactam pendant au moins 3 jours (47, 52).

Cependant l'épidémiologie est très diverse d'un centre à l'autre et l'importance de chaque facteur de risque est difficile à estimer. Il paraît cohérent de penser que l'exposition récente à la pipéracilline/tazobactam ou la notion de colonisation à EBLSE ou *P. aeruginosa* résistant à cet antibiotique sont les deux principaux facteurs à prendre en compte.

## Recommandations

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 d'un 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.

### 1.3.3 Infections respiratoires

#### ► Infections respiratoires communautaires

#### Argumentaire

En cas de pneumonie aiguë communautaire avec critères de gravité, le traitement probabiliste doit couvrir *streptococcus pneumoniae*, agent pathogène le plus fréquemment isolé mais également les bactéries atypiques (notamment *legionella pneumophila*). Les entérobactéries ne représentent que 12 % des bactéries isolées, dont 14 % seront résistantes aux C3G (56). Au total, dans l'ensemble des études françaises et internationales (57), les EBLSE sont isolées dans moins de 2 % des pneumonies communautaires, ne justifiant pas une modification de l'antibiothérapie probabiliste habituelle. Les facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* sont : les broncheectasies, la mucoviscidose et les antécédents d'exacerbations de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) documentées à *P. aeruginosa* (58, 59). Dans la pneumonie communautaire, *P. aeruginosa* est rarement résistant à la pipéracilline-tazobactam ou au céfépime ne justifiant pas l'utilisation de carbapénème (60). Au vu de ces données, les carbapénèmes ne se justifient pas dans la pneumonie communautaire.

#### Recommandations

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

#### Argumentaire

Dans le dernier rapport de surveillance des IN en réanimation, parmi les 39,8 % des infections respiratoires documentées à entérobactéries, seulement 5,8 % sont à EBLSE (61). Les recommandations européennes et sud-américaines préconisent une bi-antibiothérapie à large spectre associant deux anti BGN chez les patients en choc septique, défaillances d'organes vitaux et/ou à haut risque d'infection liée à une BMR (62). Dans ces situations, une antibiothérapie initiale inadaptée augmente significativement le taux de mortalité (63-65). Dans les autres situations, les

auteurs préconisent une monothérapie probabiliste initiale afin de limiter l'émergence de résistances bactériennes (62, 63, 66, 67). La pneumonie nosocomiale à EBLSE est encore moins fréquente en dehors de la réanimation, ne justifiant pas de couvrir les EBLSE en probabiliste. La ceftazidime n'a pas de place dans le traitement d'une pneumonie nosocomiale précoce, devant sa faible activité sur le staphylocoque et le pneumocoque. Lors de l'initiation d'une bithérapie probabiliste comprenant une  $\beta$ -lactamine, les recommandations européennes et sud-américaines (62) préconisent l'utilisation d'un aminoglycoside, préférentiellement aux fluoroquinolones. La majorité des études évaluant l'efficacité d'une bithérapie dans ce contexte utilisait un aminoglycoside (neuf études randomisées contrôlées) et suggérait davantage de succès de traitement, en comparaison à une bithérapie comprenant une fluoroquinolone (deux études randomisées contrôlées). De plus, l'impact sur le microbiote est un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation des aminoglycosides par rapport aux fluoroquinolones.

## Recommandations

Il est recommandé de traiter en probabiliste une pneumonie nosocomiale hors réanimation (et donc sans signe 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*<sup>4</sup> : 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*<sup>4</sup> : 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*<sup>4</sup> : 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*<sup>4</sup> 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 signe de gravité ou d'immunodépression, une bithérapie sans carbapénème mais comprenant l'amikacine est possible (AE).

### ► Trachéo-bronchites associées ou non à la ventilation mécanique

## Argumentaire

Les trachéo-bronchites nosocomiales associées à la ventilation mécanique sont un évènement dont la définition reste controversée dans la littérature (68) mais relativement fréquent selon certains auteurs (environ 10 % des patients ventilés (69-71), avec une tendance à un allongement de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, sans différence significative concernant la mortalité (69, 70). Un essai randomisé contrôlé multicentrique publié par Nseir *et al.* a évalué l'impact d'une antibiothérapie (vs placebo), lors des épisodes de trachéo-bronchites

---

<sup>4</sup> Facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches (DDB), mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*.

associée à la ventilation mécanique (n = 58) (72). Les principaux résultats montraient une augmentation significative du nombre de jours sans ventilation (12 vs 2 jours), une diminution significative de l'incidence des pneumonies associées à la ventilation (13 % vs 47 %) et de la mortalité (18 % vs 47 %).

Une étude récente prospective observationnelle publiée en 2015 par Martin-Loeches *et al.* a évalué l'incidence et le pronostic des trachéo-bronchites associées à la ventilation (71). Un traitement par antibiothérapie était associé à une diminution du risque de progression vers une pneumonie associée à la ventilation, mais sans différence significative de mortalité par rapport aux patients sans épisode infectieux respiratoire.

À ce jour, la définition des trachéo-bronchites reste controversée et les méthodes diagnostiques sont non consensuelles, notamment en raison de la mauvaise sensibilité de la radiographie de thorax pour les infections respiratoires basses en comparaison au scanner ou l'échographie pulmonaire (73). Toutes les études montraient qu'il n'y avait pas de surmortalité associée à ces épisodes de trachéo-bronchite (74).

Aucune étude à ce jour, suffisamment robuste méthodologiquement, ne permet d'émettre de recommandation en faveur d'une antibiothérapie dans les épisodes de trachéo-bronchites associées à la ventilation mécanique. Les recommandations nord-américaines (66) précisent qu'il n'y a pas d'indication à l'antibiothérapie dans cette indication.

## Recommandations

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

### 1.3.4 Aplasie fébrile

#### ► Argumentaire

L'aplasie fébrile induite par la chimiothérapie survient chez 10 à 50 % des patients ayant un cancer solide. Elle s'accompagne d'une bactériémie dans 10 % à 25 % des cas, celle-ci est plus fréquente quand la neutropénie est profonde (polynucléaires neutrophiles < 100/mm<sup>3</sup>). En hématologie, 13 à 60 % des patients recevant des immunosuppresseurs ou greffés développent une bactériémie, dont la mortalité varie entre 12 et 42 % (75). L'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les BGN (principalement *E. coli*, *Klebsiella spp* et *P. aeruginosa*) mais aussi les bactéries à Gram positif (staphylocoques, entérocoques et streptocoques) qui sont plus fréquentes en cas d'aplasie fébrile chez des patients colonisés ou ayant un cathéter veineux central. Au cours des bactériémies, les entérobactéries prédominent (30 %) devant les staphylocoques à coagulase négative (24 %). Par ailleurs, ces dernières années, l'incidence des entérocoques (8 %) et des EBLSE (15 % à 24 %) a augmenté, alors que l'incidence des *P. aeruginosa* a diminué (5 %) (75-81). Néanmoins, le lien entre antibiothérapie initiale inadaptée et le pronostic en cas d'infection par des souches résistantes n'a pas été établi formellement (75). L'*European conference on infections in leukemia* (ECIL) recommande de ne pas utiliser de carbapénèmes en première intention en dehors d'infections avec critères de sévérité chez des patients colonisés ou préalablement infectés par une bactérie résistante, ou dans des régions où la prévalence de la résistance est particulièrement importante (82).

#### ► Recommandations

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

### 1.3.5 Place des tests rapides de détection des EBLSE

#### ► Argumentaire

Les tests rapides de détection sont ceux qui permettent d'identifier la présence d'une EBLSE avant le résultat de l'antibiogramme (Tableau 26). Selon les méthodes et leur application, le délai minimum du résultat à partir de la réception du prélèvement varie entre 30 minutes environ et 24 heures. En effet, ils sont applicables directement sur le prélèvement ou à partir de colonies bactériennes. Ils peuvent être classés en deux catégories : les tests phénotypiques et les tests de biologie moléculaire (83).

Les tests phénotypiques mettent en évidence l'hydrolyse d'une C3G ou apparentée par une céphalosporinase hyper produite et/ou une BLSE.

Trois tests biochimiques colorimétriques sont décrits, dont deux sont commercialisés ( $\beta$ -LACTA™ test, Rapid ESBL screen™ kit). Le test Rapid ESBL screen™ kit (commercialisation du test ESBL NDP test) détecte l'acidification du milieu à la suite de l'hydrolyse du céfotaxime. Associé à l'inhibition de cette hydrolyse en présence de tazobactam, il permet de différencier la production de BLSE de celle de céphalosporinase hyper produite dans la majorité des cas. Il peut être utilisé sur les colonies. Le test ESBL NDP test a été évalué également directement à partir des hémocultures et des urines (Tableau 26) (84-87).

Le test  $\beta$  LACTA™ test repose sur l'hydrolyse d'une céphalosporine chromo génique (HMRZ-86). Il détecte toutes les enzymes capables de dégrader les C3G comme les BLSE, les céphalosporinases hyper produites et certaines carbapénémases (métallo- $\beta$ -lactamases et KPC) sans distinction du mécanisme de résistance. Il a été évalué sur les colonies, les bouillons d'hémoculture, les aspirations bronchiques et les urines (88-94). Cependant les résultats d'études de l'impact de ce test sur la réévaluation de l'antibiothérapie sont divergents. Une étude, menée en réanimation, a montré une amélioration de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale (98 % vs 77 % dans le groupe contrôle), une réduction du temps de désescalade de l'antibiothérapie en cas de choix initial inadapté et une réduction du recours aux carbapénèmes (95). Une autre étude réalisée en utilisant le test  $\beta$  LACTA™ directement à partir des hémocultures à bacilles à Gram négatif ne mettait pas en évidence de diminution de l'usage des carbapénèmes (96).

Ce test a également été évalué pour la détection de la résistance à la ceftazidime chez 164 souches de *P. aeruginosa* incluant 71 souches résistantes à la ceftazidime (sensibilité de 95 % et une spécificité de 87 %) (97).

D'autres méthodes de mise en œuvre plus complexe reposent sur la mise en évidence de l'hydrolyse de céphalosporines. La détection peut s'effectuer selon une méthode électrochimique permettant de définir des profils volta métriques des bêta-lactamases (98), ou par spectrométrie de masse MALDI-TOF (99-102).

Ces tests sont globalement peu coûteux. Le seul frein à leur utilisation est la main d'œuvre nécessaire à leur réalisation sur des prélèvements fréquents comme les urines. Il conviendra donc d'évaluer leur intérêt en fonction de la fréquence des entérobactéries résistantes aux C3G et/ou des EBLSE des services prescripteurs.

Les tests de biologie moléculaire détectent la présence de gènes codant des bêta-lactamases précédemment identifiées. Ils reposent principalement sur des amplifications géniques par PCR multiplex, applicables directement à partir du prélèvement et/ou des colonies isolées. Ils identifient plus précisément l'enzyme responsable de la résistance aux B-lactamines (103). Mais ils méconnaissent les gènes absents du kit.

Deux études récentes montrent leur intérêt à partir des flacons d'hémocultures (104, 105). L'étude de Banerjee *et al.* évalue l'utilisation d'une méthode de biologie moléculaire rmPCR permettant l'identification de 19 espèces bactériennes, de cinq levures et de trois gènes de résistance (*van A/B*, *mecA*, *bla<sub>KPC</sub>*) (*FilmArray blood culture ID panel (BioFire Diagnostics/bioMérieux*, Salt Lake

City, Utah)), associée à l'intervention d'une équipe d'évaluation de l'antibiothérapie. Elle montre que le pourcentage des traitements des bactéries considérées comme contaminantes était plus faible dans les deux groupes PCR multiplex, l'un avec intervention de l'équipe (rmPCR/AS), l'autre sans intervention (rmPCR) (témoin 25 %, rmPCR 11 %, rmPCR/AS 8 %,  $p = 0,015$ ). Le délai entre la coloration de Gram et la réévaluation appropriée était plus court dans le groupe rmPCR/AS (désescalade : témoin 34 heures, rmPCR 38 heures et rmPCR/AS 21 heures,  $p < 0,001$ ; escalade: contrôle 24 heures, rmPCR 6 heures, rmPCR/AS 5 heures  $p = 0,04$ ). Les groupes ne différaient pas en termes de mortalité et de durée de séjour.

Le coût des tests de biologie moléculaire est un frein à leur utilisation. Là encore leur application dépendra de la fréquence des entérobactéries résistantes aux C3G et/ou des EBLSE des services prescripteurs.

### ► **Recommandations**

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 (patient 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)

## 2. Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G

### 2.1 Apport de la microbiologie

#### 2.1.1 Place des prélèvements microbiologiques

Une enquête nationale menée en France en 2011 sur les prescriptions de carbapénèmes dans 207 hôpitaux et portant sur 2 338 patients a montré que 52,6 % de ces prescriptions étaient probabilistes (106). Les deux principales raisons de prescription probabiliste étaient la gravité du patient (48,6 % des cas) et l'estimation par le médecin prenant en charge le patient d'un risque d'infection à BMR (33,7 %). Cependant, 16,9 % de ces patients n'avaient eu aucun prélèvement microbiologique. Parmi les patients ayant une documentation microbiologique à l'initiation du traitement par un carbapénème, 35,8 % étaient infectés par un BGN sensible à une autre  $\beta$ -lactamine ou à une fluoroquinolone. Au total, 1 624 patients étaient infectés par un BGN et une alternative aux carbapénèmes (autre  $\beta$ -lactamine ou fluoroquinolone) était active *in vitro* pour 53 % d'entre eux (céphalosporine à spectre élargi ou pipéracilline/tazobactam dans 38,3 % des cas). Malgré ces résultats, une désescalade de l'antibiothérapie n'était réalisée que chez 14,9 % des 397 prescriptions avec une documentation microbiologique d'emblée disponible à BGN sensible à une alternative.

Cette étude de cohorte a donc montré qu'un effort devait être réalisé sur la documentation microbiologique et la désescalade de l'antibiothérapie. La réévaluation de l'antibiothérapie par le médecin en charge du patient est indispensable, en concertation si possible avec le référent antibiotique et le microbiologiste.

Microbiologistes et cliniciens doivent veiller à la qualité des prélèvements (107, 108). La pratique des hémocultures requiert une procédure rigoureuse, dans laquelle le volume prélevé est un élément fondamental pour éviter les faux négatifs (109, 110).

#### ► Recommandations

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)

#### 2.1.2 Concentrations critiques et règles d'interprétation de l'antibiogramme

Le *Steering committee* de l'EUCAST en 2009 puis le CA-SFM en 2011 ont changé les règles concernant les C3G en modifiant les concentrations critiques et les règles d'interprétation de l'antibiogramme.

#### BLSE

La production d'une BLSE est évoquée en présence d'une synergie significative entre au moins l'une des C3G ou l'aztréonam ou le céfépime et l'acide clavulanique.

À partir de 2009, les concentrations critiques des C3G de l'aztréonam et du céfépime ont été définies, de sorte que la très grande majorité des isolats producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique, tels que les BLSE et les céphalosporinases hyper produites chez les Enterobacteriaceae, sont catégorisés « intermédiaires » (I) ou « résistants » (R) à ces molécules, ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour le rendu du

résultat au clinicien. Certains isolats bactériens qui produisent des BLSE sont catégorisés « sensibles » (S) aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations et doivent être rapportés comme tels : la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique.

Cependant, la détection des BLSE reste indispensable, non seulement pour guider l'antibiothérapie, mais aussi pour d'autres objectifs (épidémiologie, mesure d'hygiène et d'isolement, par exemple) (111).

Ces nouvelles règles permettent donc au clinicien de traiter une souche productrice de BLSE par une C3G si la souche est sensible à cette C3G. Il en est de même si la souche d'EBLSE est sensible au céfépime.

Il peut arriver qu'il existe une discordance de résultat entre céfotaxime et ceftazidime. Certaines souches productrices de BLSE ou d'oxacillinases peuvent être céfotaxime S et ceftazidime R et plus fréquemment ceftazidime S et céfotaxime R (quelques CTX-M-14) et, dans ce cas, on se tourne vers la C3G active.

L'association de plusieurs mécanismes de résistance (impermeabilité) peut masquer la présence d'une BLSE. Dans ce cas, la bactérie est en général résistante aux C3G.

La présence d'une souche catégorisée I ou R au céfotaxime et/ou ceftriaxone et/ou ceftazidime et/ou aztréonam, en l'absence de synergie entre ces molécules et l'acide clavulanique, est évocatrice d'une souche hyper productrice de céphalosporinases chromosomique (entérobactérie du groupe III et *E. coli*) ou d'une céphalosporinase plasmidique (toutes espèces d'entérobactéries).

La résistance est croisée pour l'ensemble des C3G et l'aztréonam. En l'absence d'autres mécanismes de résistance, les souches sont sensibles au céfépime.

En 2019, le CA-SFM indique que (112) les *enterobacteriaceae* productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de  $\beta$ -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 entérobactérie 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.

Si une entérobactérie du groupe III est sensible *in vitro* au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftriaxone ou de la ceftazidime est déconseillée, car elle expose au risque de sélection de mutants résistants. La sélection de mutants résistants aux céphalosporines par dérégulation de la céphalosporinase naturelle peut survenir durant le traitement. L'utilisation d'une C3G en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas. Une association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux C3G. Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération (céfépime, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production.

### Rappel des recommandations de l'EUCAST/CA-SFM 2019

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

- pour une infection urinaire bactériémique ou non, sans signe de gravité : de choisir la  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

## 2.2 Béta-lactamines alternatives aux carbapénèmes

### 2.2.1 Introduction

Compte tenu de leur efficacité, les carbapénèmes restent à ce jour le traitement de référence des infections à EBLSE. L'activité des carbapénèmes est stable vis-à-vis des BLSE et ils restent, à ce jour, le traitement probabiliste recommandé en première intention par de nombreuses sociétés savantes en cas d'infection avec signes de gravité et facteurs de risque connus d'EBLSE.

Cependant, afin de limiter leur utilisation, de nombreuses sociétés savantes préconisent de ne les utiliser dans les infections documentées qu'en l'absence d'alternative possible (40, 113). Toutefois, les données cliniques sur la désescalade thérapeutique et l'efficacité des différentes molécules alternatives aux carbapénèmes restent controversées, rares ou peu robustes car la grande majorité des études sont rétrospectives.

#### ► Recommandation

Dans le traitement documenté des infections à entérobactéries résistantes aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinase), il est recommandé de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible. (AE)

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)

### 2.2.2 Études évaluant les alternatives aux carbapénèmes avec évaluation combinée de différentes molécules

#### Synthèse des études

Au total, cinq études de cohortes (dont quatre rétrospectives) mono centrées et une revue systématique associée à une méta-analyse ont été publiées. Elles évaluent l'efficacité de traitements non-carbapénèmes lors d'infections à EBLSE (114-118) (tableau 20).

Dans la première étude avec des biais méthodologiques majeurs (114), il semblait y avoir une tendance en faveur des carbapénèmes, mais il n'existait aucune différence significative de mortalité entre les deux groupes (carbapénèmes, n = 22 et non-carbapénèmes, n = 32).

Dans la 2<sup>e</sup> étude (115), les résultats montraient qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (carbapénèmes, n = 85 et non-carbapénèmes, n = 67), que ce soit concernant l'échec clinique ou microbiologique. Après ajustement et en analyse multivariée, la différence des résultats restait non significative. Il existait également des cross-over entre les différents traitements administrés dans le groupe non-carbapénèmes.

Dans la 3<sup>e</sup> étude, prospective (116), l'utilisation des carbapénèmes dans le traitement documenté était associée à une diminution significative de la mortalité à J21 (28,5 % vs 54,3 %). Ces résultats sont à interpréter avec prudence, compte tenu du faible effectif avec une comparaison des carbapénèmes à des molécules hétérogènes (pipéracilline-tazobactam, céphalosporines, quinolones et aminoglycosides), du taux de bithérapie initiale (23 %) et des autres biais méthodologiques.

Dans la 4<sup>e</sup> étude (117), il n'y avait finalement que 22 cas d'infections urinaires à EBLSE chez l'enfant. Les résultats ne montraient aucun impact sur les différents critères de jugement. Malgré

les nombreux biais méthodologiques, les auteurs concluaient que les aminoglycosides sont une bonne alternative aux carbapénèmes dans cette situation.

La revue systématique de la littérature avec méta-analyse publiée récemment par Son *et al.* (118) a évalué l'efficacité clinique des carbapénèmes en comparaison avec d'autres molécules lors des bactériémies à EBLSE (majoritairement des *E. coli* et des *K. pneumoniae*). Le critère de jugement principal était la mortalité et les critères secondaires étaient la mortalité liée au sepsis et les effets secondaires des traitements. Trente-cinq études ont été incluses, elles sont majoritairement monocentriques et rétrospectives. Les taux de mortalité ont été évalués dans ces études de manière hétérogène (à J7, J14, J21, J28 ou J30). La méta-analyse a inclus 19 études concernant le traitement empirique (2 206 patients) et 25 études concernant le traitement définitif (1 927 patients). S'agissant du traitement définitif, la mortalité était plus basse dans le groupe carbapénème par rapport au groupe non carbapénème (RR 0,78 ; IC 95 % 0,61-0,98 ; I<sup>2</sup> = 29 %). Cependant, les résultats ne montraient pas de différence significative de mortalité globale dans le groupe carbapénèmes versus le groupe BL/BLI (RR 0,67 ; IC 95 % 0,37-1,20 ; I<sup>2</sup> = 61 %). Toutefois, on peut noter une grande hétérogénéité des études analysées et des traitements empiriques administrés. Ces éléments majeurs rendent difficile l'interprétation de tels résultats. Leur pertinence est donc discutable.

Il s'agissait d'études très hétérogènes avec des effectifs faibles à modérés, différents types d'infections (urinaires ou bactériémies) communautaires ou nosocomiales et évaluant de manière concomitante plusieurs types de molécules dans chaque étude rendant les effectifs très faibles dans chaque groupe. Les résultats de ces études étaient discordants et les biais méthodologiques ne permettaient pas de conclure en faveur d'une utilisation de molécules non-carbapénèmes.

Une étude française rétrospective publiée récemment s'intéressait plus spécifiquement aux patients de réanimation (119). Parmi les 107 patients évalués, 67 d'entre eux ont reçu un carbapénème en traitement définitif (dont 46 traités par carbapénème en probabiliste) et 40 ont reçu une alternative en traitement définitif (dont 24 traités par carbapénème en probabiliste). La principale alternative utilisée était la pipéracilline/tazobactam (n = 24). La source de l'infection était principalement pulmonaire (68 %) et 65% des patients étaient en choc septique. Le critère de jugement principal était l'échec thérapeutique à J30, défini par la mortalité ou la rechute de l'infection : pas de différence significative entre les 2 groupes (carbapénème : 61 %, alternative : 43 % ; *p* = 0,06). Il n'y avait pas de différence de rechute entre les 2 groupes, (22 % vs 25 %) mais la mortalité à J30 était significativement inférieure dans le groupe alternative (45 % vs 23% ; *p* = 0,02). En analyse multi variée, les facteurs associés à l'échec étaient un score SAPS II > 58 (HR 2.6 ; IC 95 % : 1.5–4.6) et un score SOFA > 10 (HR 2.1 ; IC 95 % : 1.2–3.6). En revanche, une durée d'antibiothérapie > 8 jours (HR 0.6 ; IC 95 % : 0.3–0.9) et l'utilisation d'une alternative (HR 0.5 ; IC 95 % : 0.3–0.9) étaient des facteurs protecteurs. Cette étude suggère donc que chez les patients de réanimation, l'utilisation des alternatives est envisageable, chez des patients ciblés, et qu'elle n'est pas associée à une évolution péjorative.

### 2.2.3 Études évaluant le céfépime comme alternative aux carbapénèmes

#### ► Recommandations nationales

Dans les recommandations anglaises de 2018, fondées sur une revue systématique de la littérature concernant le traitement des infections à BGN MDR, les auteurs décrivaient notamment les différentes molécules alternatives aux carbapénèmes en fonction des situations cliniques et microbiologiques (113).

Concernant le céfépime, les auteurs suggéraient que :

- ce traitement peut être utilisé lors des infections documentées à BGN résistants aux C3G (BLSE ou AmpC) en cas de CMI ≤ 1 µg/ml (recommandation conditionnelle, en faveur) ;

- le céfépime ne doit pas être utilisé, même à plus forte dose, pour les souches dites « sensibles dose-dépendantes » avec une CMI 2-4 µg/ml (souches intermédiaires selon l'EUCAST) ou les souches combinant BLSE et AmpC (recommandation forte, contre).

#### ► Revue de la littérature

Bader *et al.* ont publié en 2017 une revue canadienne non systématique de mise au point sur la prise en charge thérapeutique et le choix des molécules pour les IU (120). Le céfépime est un choix possible à réserver aux infections peu sévères ou quand la CMI < 2 µg/ml (121). Entre 50 % et 60 % des *E. coli* et des *K. pneumoniae* BLSE sont sensibles au céfépime (respectivement) mais les auteurs suggéraient de ne pas utiliser ce traitement lors des infections sévères ou quand la CMI > 2 µg/ml (121). Le céfépime est rapidement hydrolysé par les BLSE type CTX-M-10 et TEM-10 (122, 123).

#### ► Études observationnelles

Concernant l'évaluation du céfépime en alternative aux carbapénèmes dans les infections à EBLSE, neuf études ont été retenues (122-130) (

Tableau 21) : dont sept de cohortes rétrospectives (dont cinq monocentriques (123, 124, 127, 129, 130), une bicentrique (126) et une multicentrique (122), une de cohorte prospective mono centrique (125) et une de cohorte multicentrique contrôlée-randomisée (128).

Quatre études retrouvaient des résultats identiques ou non significativement différents en termes de mortalité ou de succès clinique ou microbiologique. L'étude de Goethaert et al. en réanimation ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement (céfépime haute dose,  $n = 21$  vs carbapénèmes,  $n = 23$ ) que ce soit pour la mortalité (liée à l'infection elle-même ou non), l'évolution clinique ou microbiologique lors d'infections à *Enterobacter aerogenes* BLSE (124). Il y avait dans ces deux groupes environ 80 % de bithérapie (amikacine ou ciprofloxacine). Par ailleurs, la CMI du céfépime, dans ce groupe, était un facteur pronostic significatif pour l'éradication bactérienne. L'étude de Chopra *et al.* portant sur 128 cas d'infections à *E. coli* ou *K. pneumoniae* BLSE montrait une tendance non significative à une surmortalité pour les patients traités de manière empirique par céfépime en monothérapie ( $n = 43$ ) vs carbapénèmes (122). En revanche, pour le traitement documenté, ni le céfépime ( $n = 9$ ) ni les carbapénèmes ( $n = 33$ ) n'étaient associés à la mortalité hospitalière. L'étude de Tamma *et al.* concernant des infections à entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases de type AmpC montrait une absence de différence significative de mortalité à J30 avec 31 % pour le groupe céfépime et 34 % pour le groupe méropénème ( $p = 0,99$ ), même après ajustement (125). Enfin, l'étude de Kim *et al.* publiée en 2018 comparait le céfépime aux carbapénèmes dans le traitement des IU à entérobactéries BLSE ( $n = 106$  dont 17 traités par céfépime) (130). Les résultats ne montraient aucun échec clinique ou microbiologique dans les deux groupes. Concernant les CMI et les posologies des 17 cas traités par céfépime, 16 cas (94 %) avaient une CMI  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  avec un traitement de 2 à 4g /j.

À l'opposé, trois études montraient des résultats en défaveur du traitement par céfépime vs carbapénèmes. Une étude de Lee NY et al. décrivait l'importance de la CMI du céfépime lors de 178 épisodes de bactériémies à EBLSE sensibles au céfépime (CMI  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$ ) (126). Les résultats montraient que le traitement documenté par céfépime ( $n = 17$ ) était statistiquement associé à un échec clinique, un échec microbiologique et la mortalité à J30 par rapport au traitement par carbapénèmes ( $n = 161$ ) même en analyse multivariée. Les résultats dans le groupe céfépime variaient significativement ( $p = 0,035$ ) en fonction de la CMI. La même équipe a publié une autre étude en 2015 sur le pronostic des bactériémies à *Enterobacter cloacae* sensible et sensible dose-dépendant (CMI 4 à 8  $\mu\text{g/ml}$ ) traité par céfépime vs carbapénèmes (127). En traitement documenté, il n'existait pas de différence de mortalité entre les deux groupes, mais en analyse multivariée, la présence d'une BLSE ou d'une souche de sensibilité dose-dépendante au céfépime était associée à un moins bon pronostic. Pour les bactériémies à souches de sensibilité dose-dépendante au céfépime ( $n = 33$ ), la mortalité était significativement plus importante dans le groupe céfépime en empirique et en traitement documenté par rapport aux carbapénèmes, et ce, quelle que soit la dose de céfépime utilisée. Enfin, Seo *et al.* ont publié en 2017 la seule étude prospective randomisée contrôlée évaluant l'efficacité d'un traitement par pipéracilline-tazobactam, céfépime ou ertapénème lors d'IU nosocomiale à EBLSE. Après le recrutement de six patients dans le groupe céfépime, ce groupe d'allocation a été fermé en raison de la mise en évidence d'un fort taux d'échec inattendu (67 %), quelle que soit la CMI-céfépime (128).

Deux études PK/PD évaluaient le céfépime dans ces indications microbiologiques. L'étude de Lee SY *et al.* n'incluait que dix cas d'infections à EBLSE (123). Les auteurs ont essayé de prévoir le niveau quantitatif d'exposition au céfépime permettant de prédire le succès microbiologique du traitement. L'éradication microbiologique (40 % du groupe EBLSE) avait un résultat significativement lié à la CMI. La  $fC_{\text{min}}/CMI$  était le meilleur facteur prédictif d'éradication microbiologique. Dans le groupe BLSE, tous les pathogènes étaient éradiqués lorsque  $fC_{\text{min}}/CMI > 7,6$ . Menegucci *et al.* ont publié une étude concernant l'interprétation des résultats de 19 souches d'entérobactéries (dont 15 BLSE) dites sensibles dose-dépendante – au céfépime (129). Selon l'application des recommandations CLSI 2014, 19 souches ont été classées sensibles dose-dépendante dont 14 étaient considérées comme résistantes par l'EUCAST (CMI = 8  $\mu\text{g/ml}$ ). Bien que les seuils proposés par la CLSI aient permis un classement de certaines souches en tant que

sensibles dose-dépendante, l'utilisation en pratique clinique du céfépime semble rester délicate pour les entérobactéries BLSE.

### ► **Recommandations**

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)

## **2.2.4 Études évaluant la pipéracilline-tazobactam comme alternative aux carbapénèmes**

### ► **Recommandations nationales**

Dans les recommandations anglaises (113), les auteurs suggéraient que la pipéracilline-tazobactam peut être utilisée lors des infections documentées à EBLSE en cas de souche sensible selon les critères EUCAST (recommandation conditionnelle, en faveur). La SPILF positionne cette molécule en 3<sup>e</sup> choix dans le traitement des infections urinaires documentées à EBLSE (5).

### ► **Revue de la littérature**

#### **Synthèse**

Cinq revues de la littérature concernant l'utilisation de la TZP dans le traitement des infections à EBLSE ont été retenues (120, 131-134) (Tableau 13). Ces revues se fondaient sur des données publiées issues quasi-exclusivement d'études rétrospectives et comportaient de nombreux biais. Ces limites rendent leur interprétation et transposition difficiles en pratique clinique.

La revue publiée par Pitout rapportait les données de trois études rétrospectives de faibles effectifs dont les résultats semblaient montrer une efficacité satisfaisante de l'utilisation de la TZP en cas d'infections à EBLSE (principalement *E. coli* et *Klebsiella*) d'origine urinaire ou non (131).

La revue et méta-analyse publiée par Vardakas comparait, dans 21 études, les carbapénèmes vs les alternatives non-carbapénèmes dans le traitement des bactériémies à EBLSE (132). Les facteurs associés à la mortalité dans les études individuelles étaient notamment une antibiothérapie autre que carbapénème et/ou BLBLI. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre BLBLI et carbapénèmes, que ce soit en traitement empirique (n = 11 études ; RR 0,91 ; IC 95 % : 0,66 – 1,25) ou en traitement documenté (n = 13 études ; RR 0,52 ; IC 95 % : 0,23 – 1,13). Il existait une hétérogénéité clinique et un cross-over, notamment car une partie des patients recevant un BLBLI en traitement empirique recevait ensuite un carbapénème comme traitement documenté.

La revue générale de Harris publiée en 2015 concernait les BLBLI dans le traitement des EBLSE (133). Les auteurs ont recensé et décrit l'ensemble des arguments en faveur et ceux en défaveur (ou qui limitent) l'utilisation des BLBLI dans les infections à EBLSE (cf. détail ci-dessous). Ils en concluaient que l'utilisation doit dépendre des situations cliniques (la gravité, le site de l'infection) et des composantes microbiologiques (type de bactérie, souches, mécanismes de résistance, CMI). Pour le traitement documenté, sept études comparaient BLBLI aux carbapénèmes, mais seulement une tenait compte des CMI et aucune ne rendait compte des posologies ou des modalités d'administration.

La TZP semblait un choix possible lors des infections non sévères à *E. coli* BLSE lorsque la CMI  $\leq$  16  $\mu\text{g/ml}$  et préférentiellement  $\leq$  8  $\mu\text{g/ml}$ . Dans les autres cas, la TZP devrait être évitée. (120)

La revue systématique de la littérature la plus récente concernant la TZP comme alternative aux carbapénèmes chez les patients en réanimation a été publiée par Pilmis *et al.* en 2017 (134). Selon les auteurs, les BLBLI peuvent être une alternative aux carbapénèmes dans le traitement

des infections documentée à EBLSE dans un nombre sélectionné de cas stables, selon les données de l'antibiogramme et de la CMI et avec une optimisation PK/PD. Toutefois, les données disponibles n'étaient qu'observationnelles, rarement en réanimation, souvent en lien avec des infections urinaires ou biliaires et majoritairement à *E. coli* avec des populations et des souches microbiennes très hétérogènes ne tenant pas compte des CMI.

► **Études randomisées ou observationnelles : infections à EBLSE**

**Synthèse des études**

Quinze études ont été retenues (128, 135-147) et l'étude MERINO NCT02176122 (148) (

Tableau 22) dont 12 de cohortes rétrospectives (sept monocentriques (136, 137, 139, 140, 142, 145, 146) et cinq multicentriques (138, 141, 143, 144, 147), une analyse post-hoc de six cohortes prospectives monocentriques (135) et deux études prospectives multicentriques randomisées (128, 148).

Au total, sept études cliniques montraient des résultats sans différence significative entre un traitement par TZP et carbapénèmes : cinq concernaient les bactériémies (135, 138, 143, 144) dont une exclusivement chez des patients d'hématologie neutropéniques (147), et deux concernaient les IU (128, 145). Néanmoins, ces études étaient très hétérogènes avec des biais méthodologiques importants (type d'infection et souches différents, cross-over entre traitement empirique et documenté, schémas antibiotiques différents, critères de jugement différents, etc.) limitant l'interprétation des résultats.

L'étude de Rodriguez Baño sur les bactériémies à *E. coli* BLSE ne montrait pas de différence significative sur la mortalité à J30 entre BLBLI et carbapénèmes dans le groupe de traitement empirique (dont 35 par TZP) ou de traitement documenté (dont 18 TZP), même après ajustement (135). L'étude de Tsai sur les bactériémies à *Proteus mirabilis* BLSE comparant TZP (n = 13) et carbapénèmes (n = 21) ne montrait pas de différence significative de mortalité à J30 et intra-hospitalière (138). Dans le groupe TZP, la mortalité était significativement plus importante en cas de CMI > 4 µg/ml par rapport aux cas avec CMI ≤ 4 µg/ml. L'étude de Ng comparant le pronostic de bactériémies à EBLSE traitée de manière empirique par TZP (n = 94) vs carbapénèmes (n = 57) (143) ne montrait pas de différence de mortalité, même après ajustement. Concernant le traitement documenté, de nombreux biais, et notamment de modifications de traitement, ne permettaient pas de conclure (79/94 ont eu un relais par un carbapénème). L'étude de Gutierrez-Gutierrez est la plus grande série rétrospective et multicentrique internationale évaluant l'efficacité des BLBLI (dont pipéracilline-tazobactam) en comparaison des carbapénèmes dans les bactériémies à EBLSE (144). Au total, 627 cas ont été séparés en trois groupes non exclusifs. Que ce soit dans la cohorte de traitement empirique (n = 365 dont 123 traités par TZP), dans la cohorte de traitement documenté (n = 601 dont 60 cas traités par TZP) ou dans la cohorte globale (n = 627), les résultats ne montraient pas de différence significative, ni pour le succès clinique (guérison ou amélioration) à J14, ni pour la mortalité à J30. L'étude de Gudiol, rétrospective multicentrique internationale, évaluait l'efficacité d'une BLBLI en comparaison des carbapénèmes lors de bactériémies à EBLSE (majoritairement *E. coli* et *K. pneumoniae*) dans une population sélectionnée neutropénique d'hématologie. La cohorte du traitement documentée incluait 251 patients dont 17 seulement ont été traités par BLBLI (dont 12 par TZP) et 234 par carbapénèmes (149). Les résultats ne montraient pas de différence significative pour la mortalité à J14 et J30 entre les deux groupes de traitement. L'étude de Yoon comparait l'efficacité clinique d'un traitement par TZP vs ertapénème dans les IU à *E. coli* BLSE (145). Au total, 150 cas de PNA ont été inclus, 68 dans le groupe TZP et 82 dans le groupe ertapénème. L'échec de traitement était composite et défini par la mortalité hospitalière, le changement d'antibiotique ou l'échec d'éradication bactérienne. Les résultats ne montraient pas de différence significative pour le critère principal composite de jugement entre les groupes TZP et ertapénème (y compris dans le sous-groupe des bactériémies, n = 23). L'étude de Seo, prospective randomisée contrôlée ouverte, évaluait l'efficacité clinique et microbiologique d'un traitement par pipéracilline-tazobactam, céfépime ou ertapénème lors d'IU nosocomiale à *E. coli* BLSE (128). Au total, 66 patients ont été inclus et ont reçu un traitement par TZP (n = 33) ou ertapénème (n = 33) pendant 10 à 14 jours. La réponse clinique était de 94 % sous TZP et 97 % sous ertapénème, sans différence significative (p = 0,5). La réponse microbiologique sous TZP et ertapénème était identique à 97 %. Il n'y avait pas de différence de mortalité dans les deux groupes (6,1 %) et tous les cas d'échec ou de décès dans le groupe TZP avaient une CMI à 16 µg/ml.

Deux études montraient des résultats en défaveur du traitement par TZP (141, 142) dans un contexte de bactériémies à BLSE. Les mêmes types de biais méthodologiques (que dans les études précédemment citées) sont à noter.

L'étude de Ofer-Friedman comparait pipéracilline-tazobactam et carbapénème en cas de bactériémie d'origine non urinaire à EBLSE (141). Au total, 79 cas ont été inclus dans l'étude, 69 pour le groupe carbapénèmes et dix pour TZP. Les mortalités à J30, intra-hospitalières et à J90 étaient respectivement de 37 %, 34 % et 53 %. Seule la mortalité à J90 était différente et en défaveur du groupe TZP avec un OR à 7,9 en analyse multivariée (IC 95 % : 1,2 – 53,  $p = 0,03$ ). Compte tenu du faible nombre de cas, une analyse de sous-groupe en termes de traitement empirique ou définitif n'a pas été possible. L'étude de Tamma comparait carbapénème et pipéracilline-tazobactam dans le traitement des bactériémies à EBLSE (142). Au total, 213 cas ont été inclus, 103 traités par TZP et 110 par carbapénème. Dans cette cohorte, tous les patients ont reçu un traitement définitif documenté par carbapénème, ce qui rend impossible les conclusions concernant l'efficacité d'un traitement documenté par TZP. Toutefois, après ajustement, le traitement empirique par TZP était significativement associé à la mortalité à J14 (HR 1,92 ; IC 95 % : 1,07 – 3,45 ;  $p = 0,03$ ).

Enfin, cinq études expérimentales évaluaient l'efficacité et les possibilités de traitement des EBLSE par TZP (136, 137, 139, 140, 146).

Retamar évaluait l'impact de la CMI de TZP sur le pronostic de 39 bactériémies à *E. coli* BLSE traitées de manière empirique par TZP (136). Les auteurs suggéraient qu'un traitement par TZP puisse être utilisé en cas d'IU à *E. coli* BLSE et avec prudence en cas d'infection non urinaire avec des CMI basses uniquement ( $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ). En fait, la concentration permettant de catégoriser les souches sensibles a été fixée à 8 mg/l par l'EUCAST/CA-SFM sur la base des distributions de CMI (peu contributif), mais essentiellement sur des résultats de PK/PD (simulations Monte Carlo). Cependant les études cliniques semblent montrer que pour les infections autres qu'urinaires, un cut-off autour de 4 mg/l soit plus pertinent. Sur la base des données cliniques récentes, il est possible que l'EUCAST puisse examiner à nouveau la concentration critique de TZP. Fournier évaluait les paramètres PK de molécules non-carbapénèmes sur 100 souches d'*E. coli* BLSE issues d'IU (137). Les auteurs suggéraient également que la TZP était une bonne alternative aux carbapénèmes dans les IU à *E. coli* BLSE. Canoui évaluait de manière théorique les possibilités de traitement par  $\beta$ -lactamines non carbapénèmes lors de 50 épisodes d'infections à EBLSE en réanimation (139). Pour épargner les carbapénèmes, l'utilisation de TZP semblait possible d'après les auteurs dans plus de la moitié des cas ; l'optimisation de son utilisation restait à définir. De La Blanchardière évaluait l'efficacité microbiologique de molécules non-carbapénèmes lors de 31 IU à EBLSE (140). Finalement, il n'y avait que sept cas de PNA (dont trois traités de manière documentée par TZP et aucun carbapénème) et cinq cas de prostatites (dont deux traités de manière documentée par TZP et un par carbapénèmes). Les auteurs concluaient à une efficacité thérapeutique de 64 % sans rechute sans carbapénème (TZP, fluoroquinolones, ceftazidime), mais la qualité méthodologique et le très faible effectif ne permettaient pas d'affirmer ces conclusions. Guet-Revillet évaluait, dans une étude pharmacocinétique, la TZP comme alternative aux carbapénèmes sur 255 souches issues d'IU à EBLSE (146) grâce à l'utilisation de modélisations et de simulations type Monte Carlo (deux modèles de populations PK différentes). Les auteurs détaillaient les résultats de probabilité d'atteindre les cibles en fonction des CMI, des posologies et du type d'administration de TZP. Compte tenu des niveaux de CMI pour *K. pneumoniae*, les auteurs suggéraient de ne pas utiliser la TZP pour les IU à *K. pneumoniae* BLSE, sauf si les CMI sont basses et/ou les doses/régimes de TZP optimisés. Par ailleurs, les auteurs recommandaient une optimisation des modalités d'administration de TZP dans les infections sévères. Cette étude ne permettait pas de prédire l'efficacité de TZP en comparaison avec les carbapénèmes.

À noter qu'une étude très récente, prospective randomisée-contrôlée internationale et multicentrique, a été récemment publiée (148). Il s'agit d'une étude de non-infériorité comparant le méropénème à pipéracilline-tazobactam dans le traitement documenté des bactériémies à *E. coli* et *Klebsiella spp* résistantes aux C3G. Les patients ont été randomisés dans les 72 heures suivant une hémoculture positive pour recevoir méropénème 1g/8h ( $n = 195$ ) ou TZP 4,5 g/6 heures en perfusion discontinue ( $n = 196$ ) pendant 96 heures au minimum. L'antibiothérapie de maintien à la

fin des 96 heures était laissée au choix du clinicien. Le critère de jugement principal était la mortalité à J30 et les critères secondaires évaluaient le succès thérapeutique clinique et microbiologique, les surinfections à bactéries résistantes au méropénème ou à TZP et les colites à *Clostridium difficile*. Dans cette étude incluant 378 cas, les bactériémies étaient principalement d'origine urinaire ou intra-abdominale chez des patients non graves (7 % d'admission en réanimation). La mortalité était significativement plus élevée dans le groupe TZP que méropénème avec respectivement 23/187 (12,3 %) et 7/191 (3,7 %) patients décédés ( $p = 0,002$  ; RR : 3,4 avec IC 95 % : 1,4-7,6), et ce, même après ajustement sur la source urinaire de l'infection ou le score Charlson. Parmi les patients atteints d'IU, la mortalité était respectivement de 7/102 (6,9 %) dans le bras TZP et de 4/128 (3,1 %) dans le bras méropénème. La CMI mesurée par E-test n'avait pas d'impact sur les échecs de traitement. En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant tous les critères de jugement secondaires. Les résultats de cette étude sont à prendre en considération, mais de nombreux biais en limitent la portée : 1) le taux de mortalité du bras méropénème est bien plus faible que celui attendu, puisque que le nombre de patients a été calculé *a priori* avec une mortalité attendue de 14 % pour une limite de non infériorité à 5 % ; 2) aucun des décès observés dans le groupe TZP n'est lié à la bactériémie initiale, les décès étant liés à l'évolution d'une comorbidité non cancéreuse ( $n = 11$ ), d'une néoplasie ( $n = 10$ ), ou à une surinfection ( $n = 1$ ) ; 3) étude conduite en ouvert et pas en aveugle, ce qui entraîne un possible biais de sélection des inclusions ; 4) il existe un effet centre (deux centres faisant 25 % des inclusions ont 25 % de mortalité sous TZP, trois centres avec 7 % des inclusions ont un taux de mortalité de 40 à 50 %) ; 5) il y a significativement plus d'infections urinaires (de meilleur pronostic) dans le groupe méropénème (67 % vs 54,8 % ;  $p < 0,015$ ) et à l'inverse plus de patients graves (qSOFA  $\geq 2$  45,7 % vs 40,3 %) et de patients immunodéprimés dans le groupe TZP (27,1 % vs 20,9 %) ; 6) on ne dispose pas d'informations claires sur les antibiothérapies reçues par les patients avant la randomisation, ni sur les antibiothérapies de relais, ni sur la durée d'antibiothérapie dans les deux groupes, puisque le choix de l'antibiothérapie (arrêt, relais oral ou poursuite) était laissé au choix du médecin en charge du patient ; 7) la catégorisation sensible, intermédiaire ou résistante des souches a été faite en fonction des concentrations critiques de TZP du Clinical & Laboratory Standards Institute ( $S \leq 16/4$  mg/l, I CMI = 32/4 et 64/4 mg/l,  $R \geq 128/4$  mg/l). Certaines de ces souches considérées comme non résistantes auraient donc été classées résistantes selon le CA-SFM et l'EUCAST ( $S \leq 8/4$  mg/l,  $R > 32/4$  mg/l) ; 8) la méthode de mesure des CMI de TZP utilisée dans l'étude (E test) n'est plus actuellement recommandée par l'EUCAST en raison d'un manque de fiabilité ; 9) la TZP a été administrée en perfusions de 30 minutes alors que la perfusion étendue ou continue est recommandée, en particulier, chez les patients critiques.

Cette étude a fait l'objet d'une deuxième présentation (150) dont le but était de corrélérer la CMI de la TZP des souches isolées chez les patients et la mortalité à 30 jours. La CMI était cette fois-ci mesurée par la méthode de référence (microdilution). Ce travail portant sur 157 patients suggère une corrélation significative entre la mortalité et une CMI  $> 8$   $\mu\text{g/ml}$  : les taux de mortalité sont respectivement de 27,3 % en cas de CMI  $\leq 8$  et de 71,4 % si CMI  $> 8$ .

### ► Recommandations

Il est recommandé d'utiliser l'association pipéracilline-tazobactam en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections à EBLSE sans signe 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  $\leq 4$  mg/l. (AE)

Il est recommandé d'administrer la pipéracilline-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  $> 60$  kgs). (AE)

## 2.2.5 Études évaluant la témocilline comme alternative aux carbapénèmes

### ► Recommandations nationales

Dans les recommandations anglaises déjà citées (113), les auteurs suggéraient que la témocilline peut être utilisée lors des infections urinaires, bactériémiques ou non, documentées à EBLSE ou entérobactéries hyper productrices de céphalosporinase, sensibles à cet antibiotique (recommandation conditionnelle, en faveur). La SPILF positionne cet antibiotique en 3<sup>e</sup> choix dans le traitement des infections urinaires documentées à EBLSE (5).

En revanche, concernant les modalités d'administration et la posologie, les auteurs préconisaient la réalisation d'études cliniques sur le sujet.

### ► Autres données dans la littérature

Une revue systématique de la littérature (151) (

Tableau 14) et trois études observationnelles ont été identifiées (137, 152, 153) (

Tableau 23).

Les études *in vitro* montrent que 61 % à 90 % des EBLSE sont sensibles à la témocilline (151), cette sensibilité variant selon le seuil utilisé. Ainsi, Fournier *et al.* ont publié en 2013 une étude rétrospective monocentrique évaluant les paramètres PK de molécules non-carbapénèmes sur des souches d'*E. coli* BLSE issues d'IU (137). Au total, 100 souches ont été analysées, dont 85 % de génotype CTX-M. La sensibilité à la témocilline était de 99 % pour les seuils urinaires et 61 % pour les seuils systémiques. Concernant les IU, quasiment 100 % des souches avaient une CMI  $\leq$  32  $\mu\text{g/ml}$  avec CMI<sub>50</sub> à 8 et CMI<sub>90</sub> à 16  $\mu\text{g/ml}$ . Les auteurs suggéraient que la témocilline est une bonne alternative aux carbapénèmes dans les IU à *E. coli* BLSE.

Une étude rétrospective non comparative a évalué l'efficacité de la témocilline dans les infections à entérobactéries résistantes aux C3G par production de BLSE, associées ou non à une hyperproduction de céphalosporinase (152). Un total de 92 patients a été évalué, majoritairement atteints d'infections urinaires (n = 42) ou de bactériémies (n = 42). Les taux de guérison clinique et d'éradication microbiologique étaient élevés, respectivement de 86 % et 84 %, sans différence significative entre les infections avec des souches combinant ou non les deux mécanismes de résistance. La témocilline était utilisée en traitement empirique dans 25 cas et de manière documentée dans 67 cas. Concernant l'antibiothérapie mise en place avant la témocilline, 50 patients ont reçu une monothérapie, neuf une bithérapie, six une tri- ou quadrithérapie, 26 patients n'ont rien reçu (et un cas non précisé). Au cours du traitement par témocilline, 11 patients ont reçu un autre antibiotique de manière concomitante, un patient deux antibiotiques, un autre trois antibiotiques et 79 patients n'ont reçu que de la témocilline. Ces dernières données sont une limite à l'interprétation de l'efficacité de la témocilline.

Chez les patients de réanimation, aucune étude d'efficacité clinique n'a été retrouvée. Une étude PK/PD montre cependant que la perfusion continue de témocilline permet d'obtenir des concentrations plasmatiques au-dessus de la concentration critique de 8 mg/l avec une probabilité élevée de succès thérapeutique (154).

Une étude française non comparative évaluant l'efficacité de la témocilline à forte dose (6 g/j) dans le traitement des IU à EBLSE ou hyper productrices de céphalosporinase a débuté en avril 2016. Les résultats ne sont actuellement pas disponibles (NCT02681263). Par ailleurs, une étude française randomisée évaluant la non infériorité de la témocilline vs Imipénème ou méropénème dans le traitement des infections urinaires à EBLSE devrait prochainement débiter (NCT03543436).

### Recommandations

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

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

- entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signe de gravité ;
- 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité (AE).

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)

## 2.2.6 Études évaluant la céfoxitine comme alternative aux carbapénèmes

### ► Recommandations nationales

Dans les recommandations anglaises déjà citées (113), les auteurs suggéraient que les données dans la littérature n'étaient pas suffisantes pour considérer cette molécule comme une alternative possible aux carbapénèmes chez les patients hospitalisés. Concernant les patients ambulatoires, sa demi-vie très courte ne leur semblait pas permettre son utilisation en ambulatoire. La SPILF positionne cet antibiotique en 3<sup>e</sup> choix dans le traitement des infections urinaires documentées à EBLSE (5).

### ► Autres données dans la littérature

Une étude pharmacologique (155) et cinq études observationnelles (156-160) ont été identifiées (Tableau 24).

L'étude de Guet-Revillet (155) est une étude pharmacologique dont le but était de déterminer les probabilités d'atteindre des cibles thérapeutiques différentes avec la céfoxitine dans le cas d'infections urinaires à *E. coli* BLSE. Au total, 145 souches ont été analysées avec différents objectifs de concentrations cibles selon la CMI ( $T > CMI = 50\%$ ,  $T > CMI = 100\%$ ,  $T > 4 CMI = 50\%$  et  $T > 4 CMI = 100\%$ ). Les résultats obtenus dépendent de la dose administrée, des modalités de perfusion (intermittente, prolongée ou continue) et des CMI de la céfoxitine. Seules les posologies élevées (8 g/j) et en perfusion prolongée (4 heures) ou continue permettaient d'obtenir une probabilité élevée de succès thérapeutique.

Dans l'étude de Kernéis et al., au total, 33 cas d'infections à EBLSE ont été traités par céfoxitine, principalement des infections urinaires ( $n = 23$ ) masculines ( $n = 16$ ) exclusivement à *E. coli* ( $n = 19$ ) ou *K. pneumoniae* ( $n = 13$ ) (156). La durée médiane du traitement était de 9 jours avec une dose médiane quotidienne de 6 g, 14 patients ont reçu une bithérapie initiale avec un aminoside. Dans seulement 64 % des cas ( $n = 21$ ), le traitement empirique, avant l'introduction de la céfoxitine, était adapté mais avec dans tous les cas une évolution favorable. Les résultats montraient une évolution favorable dans 30 des 33 cas à J3 du début de la céfoxitine. Pour les trois autres cas, deux ont eu un relais par carbapénèmes en raison d'une bactériémie persistante à J2 de la céfoxitine et un patient a eu une réponse clinique plus tardive à J6. Un total de 24 patients a pu être évalué plus tardivement, 14 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie : 20 patients étaient guéris, et quatre patients ont eu une rechute clinique et microbiologique. Les deux patients ayant une rechute d'infection à *K. pneumoniae* étaient infectés par une souche intermédiaire ou résistante à la céfoxitine, contrairement aux deux patients rechutant d'une infection à *E. coli*, pour lesquels la souche était toujours sensible. Compte tenu de ces résultats, les auteurs suggéraient que la céfoxitine est une alternative possible pour le traitement des IU à EBLSE. Néanmoins, il existe un certain nombre de limites évidentes dans les caractéristiques méthodologiques de cette étude.

Une étude également non comparative a évalué l'intérêt de la céfoxitine comme alternative aux carbapénèmes lors d'infections urinaires à EBLSE (157). Il s'agissait d'une étude prospective mono centrique sur une cohorte de 15 patients dont 11 infections urinaires masculines. Tous les patients ont reçu une posologie de 2 g/8 heures (sur 1 heure) pendant 5 à 21 jours. Mais neuf (60 %) patients avaient reçu un traitement préalable empirique de 48 heures avec un autre antibiotique dont quatre un carbapénème (souches toutes sensibles) et cinq une céphalosporine ou une fluoroquinolone inactive sur les souches incriminées. Les souches étaient exclusivement des *E. coli* (60 %) et des *K. pneumoniae* (40 %) avec une CMI  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ . L'évolution clinique était favorable pour tous les patients (15/15). Neuf (90 %) ont eu un succès microbiologique sur dix patients évalués. Un seul patient a présenté des effets secondaires à type d'éruption cutanée nécessitant l'arrêt de la céfoxitine. Le faible effectif de l'étude et ses biais méthodologiques amènent à la prudence quant à l'interprétation des résultats et aux conclusions.

Pilmis *et al.* (158) ont rapporté leur expérience d'utilisation de la céfoxitine dans une étude rétrospective comparative de traitement d'infections à EBLSE (infections urinaires et/ou bactériémies). Les patients (n = 53) ont été répartis en trois groupes : traitement exclusif par un carbapénème (n = 31), traitement par un carbapénème puis par la céfoxitine (n = 9), traitement d'emblée par une alternative aux carbapénèmes (n = 13 dont huit patients traités par la céfoxitine). Les taux de réponse clinique favorable à J7 du début de l'antibiothérapie étaient élevés et comparables entre les trois groupes (96,8 % vs 100 % vs 100 %, différence non significative). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les trois groupes en termes de rechute clinique ou microbiologique à J30 (22,6 % vs 22,2 % vs 7,7 %) mais les auteurs notaient que la majorité (70 %) des rechutes était due à des infections à *K. pneumoniae*.

Une étude prospective non comparative a évalué l'efficacité de la céfoxitine dans le traitement des IU masculines à EBLSE (159). Un total de 23 patients a été évalué, principalement infectés par des souches d'*E. coli* (n = 11) ou de *K. pneumoniae* (n = 10). La céfoxitine était administrée pendant 3 à 6 semaines, en perfusion continue sur 12 heures deux fois par jour, associée à la fosfomycine pendant 5 jours. Le suivi à moyen terme a montré un taux élevé de guérison clinique à 3 mois (83 %) et à 6 mois (77 %). Dans cette étude, il n'a pas été détecté de rechute avec une souche d'EBLSE résistante à la céfoxitine.

Finalement, les résultats les plus convaincants sur l'efficacité de la céfoxitine sont ceux de l'étude FOXIPROSTA, résultats en cours de publication et présentés à l'ECCMID 2015 (160). Dans cette étude multicentrique rétrospective, portant exclusivement sur des infections urinaires masculines à *E. coli* BLSE, l'efficacité de la céfoxitine administrée en monothérapie a été comparée à celle d'un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème) en traitement définitif. Un total de 50 patients (23 traités par la céfoxitine, 27 traités par un carbapénème) a pu être évalué avec un suivi médian de 62 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie. Les taux de succès clinique n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (73,9 % vs 81,5 % ; p = 0,52). Dans le groupe céfoxitine, il n'a pas été détecté d'émergence de souche résistante à cet antibiotique, et les facteurs associés à un échec clinique étaient une posologie quotidienne faible et l'administration en perfusion discontinue.

### ► **Recommandations**

Il est recommandé d'utiliser la céfoxitine en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à *E. coli* BLSE sans signe 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)

## **2.2.7 Études évaluant l'amoxicilline-acide clavulanique comme alternative aux carbapénèmes**

### ► **Recommandations nationales**

Dans les recommandations françaises de la SPILF de prise en charge des IU mises à jour en 2018 (5), l'amoxicilline-acide clavulanique est positionnée en 2<sup>e</sup> choix dans l'antibiothérapie documentée des PNA à EBLSE sensibles à cet antibiotique, mais pas dans le traitement des IU masculines. Sur la base de la concentration critique pour les infections systémiques (souche sensible si CMI ≤ 8 mg/l), 40 % des souches d'*E. coli* BLSE sont sensibles à cet antibiotique. Les recommandations espagnoles publiées en 2015 (161) proposent cet antibiotique en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections à EBLSE (grade de la recommandation B III), avec des posologies élevées pour les infections graves (1,2 g/6 heures ou 2,2 g/8 heures). À l'inverse, les recommandations anglaises (113) préconisent l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique uniquement pour le traitement des cystites à EBLSE.

### ► Autres données dans la littérature

Rodriguez Baño et al (135) ont analysé les résultats de six cohortes prospectives comparant l'efficacité d'une antibiothérapie intraveineuse par une association de  $\beta$  lactamine + inhibiteur de  $\beta$  lactamases (BLBLI : amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam) à celle d'un traitement par un carbapénème, chez des patients ayant une bactériémie à *E. coli* BLSE. Il s'agissait majoritairement d'IU ou de bactériémie à point de départ biliaire. Le critère de jugement était la mortalité à J7, J14 et J30. Le nombre de patients traités par amoxicilline-acide clavulanique était de 37/72 dans la cohorte traitement probabiliste, et de 36/54 dans la cohorte traitement documenté. Il n'était pas retrouvé de différence significative de mortalité entre BLBLI et carbapénèmes, tant dans le groupe traitement probabiliste que dans le groupe traitement documenté. Néanmoins, cette étude comportait un nombre limité de patients, d'infections graves (11 patients hospitalisés en réanimation) ou à fort inoculum (70 % d'IU ou d'infection des voies biliaires) et exclusivement des infections à *E. coli*. Pour ces raisons, le groupe de travail a choisi de moduler les recommandations de la SPILF de 2018 concernant le positionnement de l'amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement de deuxième intention des PNA à EBLSE.

### ► Recommandations

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

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

\* Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites

## 2.2.8 Associations ceftazidime/avibactam et ceftolozane/tazobactam

### ► Ceftazidime/avibactam

#### Essais contrôlés randomisés

Deux essais contrôlés randomisés ont été identifiés (162, 163).

Un essai international, randomisé, ouvert, de phase 3, a comparé ceftazidime/avibactam au meilleur traitement disponible (162). Les patients masculins et féminins âgés de 18 à 90 ans présentant une infection compliquée des voies urinaires ou une infection intra-abdominale compliquée causée par des BGN résistants à la ceftazidime étaient inclus. Après randomisation, les patients recevaient soit ceftazidime/avibactam, soit le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la porte d'entrée de l'infection (urinaire/ intra-abdominale) et selon la région. Dans le bras ceftazidime/avibactam, la durée de traitement était de 5-21 jours avec 2 000 mg de ceftazidime plus 500 mg d'avibactam, administrés ensemble en perfusion intraveineuse (IV) de 2 heures toutes les 8 heures. Du métronidazole était ajouté pour les infections intra-abdominales. Le meilleur traitement disponible a été déterminé avant randomisation par l'investigateur selon les recommandations nationales ou les recommandations locales. Dans le bras meilleur traitement disponible, la durée de traitement était de 5-21 jours de traitement par voie intraveineuse. Le critère de jugement principal était la guérison clinique (guérison, échec ou indéterminée) évaluée à 7-10 jours après la dernière perfusion du traitement de l'étude dans la population microbiologiquement modifiée en intention de traiter (patient avec une documentation microbiologique avec un BGN résistant à la ceftazidime = mITT). Au total, 333 patients ont été randomisés : 165 ceftazidime/avibactam (153 urinaires et 12 intra-abdominales), 168 meilleurs traitements disponibles (153 urinaires et 15 intra-abdominales ; dans ce groupe la majorité (n = 161 ; 96 %) des patients ont reçu un carbapénème en monothérapie. Seulement 45 % des patients ayant une IU avaient une pyélonéphrite et il y avait très peu de

patients bactériémiques dans cette étude (3 %). Les infections urinaires traitées étaient principalement dues à des entérobactéries (93,6 % des patients), majoritairement *E. coli* et *K. pneumoniae*. Sur les 266 souches urinaires d'entérobactéries, seules quatre d'entre elles (1,5 %) étaient résistantes au ceftazidime/avibactam (CMI > 8 mg/l). Les proportions globales de patients ayant une guérison clinique étaient similaires avec le ceftazidime/avibactam (140 [91 % ; IC 95 % : 85,6-94,7] de 154 patients) et le meilleur traitement disponible (135 [91 % ; 85,9-95,0] de 148 patients). Les principales limites de cet essai sont le peu de données chez les patients potentiellement graves et sa conception en ouvert.

Une étude multinationale de phase 3 en double aveugle de non-infériorité (*REPROVE NCT01808092*) a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ceftazidime/avibactam chez des patients atteints de pneumonie nosocomiale, y compris de PAVM, par rapport au méropénème (163).

Les patients adultes ont été randomisés (randomisation 1 :1), soit 2 000 mg de ceftazidime et 500 mg d'avibactam (par perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 8 heures), soit 1 000 mg de méropénème (par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 8 heures) pendant 7-14 jours. Seulement un tiers des patients avait une PAVM. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique à 21-25 jours après la randomisation.

Sur 879 patients randomisés, 808 patients ont été inclus dans la population pour l'étude de la sécurité, 726 dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) et 527 dans la population cliniquement évaluable. Les principaux BGN isolés dans la population en mITT (n = 355) étaient *K. pneumoniae* (37 %) et *P. aeruginosa* (30 %). Seules 28 % des souches étaient résistantes à la ceftazidime. En mITT, 245 (68,8 %) des 356 patients du groupe ceftazidime/avibactam ont été guéris cliniquement, contre 270 (73,0 %) des 370 patients du groupe méropénème (différence : - 4,2 % [IC 95 % : - 10,8 à 2,5]). Dans la population cliniquement évaluable, 199 (77,4 %) des 257 participants ont été guéris cliniquement dans le groupe ceftazidime/avibactam, contre 211 (78,1 %) de 270 dans le groupe méropénème (différence de - 0,7 % [IC 95 % : - 7,9 à 6,4]). Les effets indésirables sont survenus chez 302 patients sur 405 (75 %) du groupe ceftazidime/avibactam *versus* 299 (74 %) sur 403 du groupe méropénème (population pour l'étude de la sécurité) et étaient d'intensité légère ou modérée et non liés au traitement étudié. Des événements indésirables graves sont survenus chez 75 patients (19 %) du groupe ceftazidime/avibactam et chez 54 patients (13 %) du groupe méropénème. Quatre événements indésirables graves (tous dans le groupe ceftazidime/avibactam) ont été jugés liés au traitement. Les auteurs ont conclu à une non infériorité de ceftazidime/avibactam par rapport au méropénème dans cette indication.

Deux autres études de phase III ont été conduites dans les infections intra abdominales (RECLAIM 1 et 2 ; Mazuski 2016) et urinaires (RECAPTURE ; Wagenlehner 2016). Ces deux études concluent à la non infériorité de ceftazidime/avibactam par rapport aux comparateurs. Aucune de ces études ne fournit de données sur l'impact de cet antibiotique sur le microbiote digestif des patients.

## Revues de la littérature

Dans une mise au point sur ceftazidime/avibactam reprenant les données des phases I et II ainsi que des données microbiologiques et de PK/PD, les auteurs concluent que ceftazidime/avibactam est une nouvelle association qui pourrait être utile dans certains cas d'infections à Gram négatif difficiles à traiter, quand il y a peu ou pas d'options thérapeutiques (164). Ils pointent l'absence d'efficacité contre *A. baumannii*. L'avibactam a montré *in vitro* une activité sur un large éventail de bêta-lactamases incluant certaines carbapénémases telles que KPC et OXA-48. Son incapacité à inhiber les métallo-b-lactamases, telles que les enzymes IMP ou NDM est une limite. Les auteurs considèrent que l'association ceftazidime/avibactam représente la dernière arme puissante pour traiter les infections causées par les bactéries résistantes aux carbapénèmes. De ce fait, son utilisation devra être prudente, réservant cette option aux patients ayant des infections

documentées difficiles à traiter ou dans les régions où la prévalence d'entérobactéries productrices de carbapénémases est élevée.

Une récente revue (165) avec méta analyse de huit essais randomisés comparant ceftazidime/avibactam à une autre antibiothérapie (très majoritairement un carbapénème) chez des patients traités pour des IU, IIA ou respiratoires apporte les informations suivantes. Un total de 4 093 patients a été évalué ; 2 327 souches d'entérobactéries ont été isolées chez ces patients dont 26 % étaient des EBLSE. Le critère principal de jugement de la méta-analyse est la mortalité globale à J30 : il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (RR) 1,10, IC 95 % 0,70-1,72, P = 0.69). Les auteurs émettent trois réserves importantes : dans ces essais, la mortalité globale est relativement faible (6 %) ; les patients immunodéprimés ou ayant une insuffisance rénale ou hépatique sévère n'ont pas été évalués ; enfin, les modalités d'administration de ceftazidime/avibactam étaient optimisées, ce qui n'était pas le cas du comparateur dans la plupart des essais. Il faut également signaler que la méta-analyse montre un plus fort taux d'effets indésirables graves dans le bras ceftazidime/avibactam (RR 1,24, 95 % CI 1,00-1,54, P = 0,05), sans que l'on connaisse le type d'effets rapportés.

Dans l'étude de Temkin (166) portant sur 36 patients traités par ceftazidime/avibactam pour des infections à entérobactéries ou *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes, l'infection était contrôlée dans 75 % des cas. Plus récemment, Shields (167) rapporte une supériorité de cet antibiotique par rapport aux autres traitements possibles dans les bactériémies à *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases. Dans l'étude rétrospective multicentrique de King (168), sur 60 patients infectés par *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, la mortalité était de 32 %, l'échec microbiologique de 47 % et le succès clinique de 65 %. Enfin, plusieurs études rétrospectives montrent des échecs microbiologiques précoces ou retardés avec l'émergence de souches résistantes au ceftazidime/avibactam (8 % dans l'étude de Shields citée au-dessus).

À l'heure actuelle, une étude a étudié l'impact de ceftazidime/avibactam sur le microbiote intestinal humain chez 12 volontaires sains (169). Sur les 12 volontaires sains, les auteurs rapportent une réduction des entérobactéries, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Clostridia* et *Bacteroides* dans les selles ainsi qu'une augmentation des enterococci. Cinq patients sur 12 présentaient une acquisition de *C. difficile* toxigénique et quatre volontaires sains rapportaient des diarrhées. La concentration dans le plasma était de 0-224,2 mg/l pour la ceftazidime et de 0-70,5 mg/l pour l'avibactam. Dans les selles, ils retrouvaient des concentrations allant de 0 à 468 mg/kg de selles pour la ceftazidime et 0 à 146 mg/kg de selles pour l'avibactam.

Enfin, la question du prix se pose. Le coût journalier de ceftazidime/avibactam étant de 510 € pour 6g/1,5g/jour, à mettre en parallèle avec les coûts des autres molécules plus anciennes (12 € pour le céfépime 6 g/jour, 6 € pour 16 grammes de pipéracilline/tazobactam).

Au total, compte tenu de ces réserves et dans l'attente d'études complémentaires, il ne semble pas raisonnable de proposer l'association ceftazidime/avibactam comme une alternative aux carbapénèmes, d'autant plus qu'il est important de préserver l'efficacité de cette molécule pour certaines infections à bactéries productrices de carbapénémases.

### ► Recommandations

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 entérobactéries résistantes aux C3G. (AE)

## ► Ceftolozane/tazobactam

### Essais contrôlés randomisés

Deux essais contrôlés randomisés de phase III de non infériorité en double aveugle ont été identifiés (170).

Dans ASPECT-cUTI (NCT01345929 / NCT01345955), les patients adultes ( $\geq 18$  ans) ayant une infection urinaire compliquée, y compris une pyélonéphrite, ont reçu soit ceftolozane/tazobactam (C/T) IV (1 g/0,5 g) toutes les 8 heures, soit lévofloxacine (750 mg) une fois par jour pendant 7 jours.

Dans ASPECT-cIAI (NCT01445665 / NCT01445678), les adultes présentant une infection intra-abdominale compliquée nécessitant une intervention chirurgicale ont reçu soit C/T IV (1 g/0,5 g) associé au métronidazole, soit du méropénème (1 g) toutes les 8 heures pendant 4-14 jours.

La sensibilité des souches bactériennes au C/T a été évaluée par la méthode de micro dilution en bouillon. L'interprétation des résultats a utilisé les break points EUCAST pour C/T (soit  $\leq 2$  et  $\leq 1$  mg/l). Dans la population regroupée, 150 des 1 346 patients (11,1 %) étaient infectés par une EBLSE. Sur les 159 EBLSE, il y avait 68,6 % d'*E. coli* et 18,9 % de *K. pneumoniae*. L'enzyme la plus fréquemment identifiée pour les deux espèces était une CTX-M-15. Dans l'ensemble, 81,8 % / 72,3 % des EBLSE étaient sensibles à C/T contre 25,3 % / 24,1 % à la lévofloxacine, 73,0 % / 59,1 % à la TZP et 98,3 % / 98,3 % au méropénème.

À des concentrations  $\leq 2$  mg/l de C/T, 95 % des *E. coli* BLSE et 56,7 % des *K. pneumoniae* BLSE étaient inhibées. Le break point de l'EUCAST  $\leq 1$  mg/l, était atteint pour 88,1 % des *E. coli* et 36,7 % des *K. pneumoniae*. Le taux de guérison clinique était de 97,4 % (76 de 78) pour C/T (données agrégées ;  $p = 0,006$ ), 98,1 % dans infections intra-abdominales et 95,8 % dans les infections urinaires. Le taux de guérison était de 82,6 % (38 sur 46) pour la lévofloxacine et 88,5 % (23 sur 26) pour le méropénème. En outre, 18 des 19 patients avec une CMI  $> 2$  mg ont atteint une guérison clinique sous C/T. Sur neuf échecs cliniques dans l'étude infection urinaire, un seul était traité par C/T. L'échec était lié à une souche d'*E. coli* productrice de CTX-M-14 sensible au C/T. Dans l'étude sur les infections intra-abdominales, sur quatre échecs cliniques, un seul est survenu sous C/T et était dû à une *K. pneumoniae* exprimant SHV-1 avec une CMI de C/T de 64 mg/l.

La dernière étude de phase III (ASPECT-NP) a été réalisée sur 726 pneumonies bactériennes de l'adulte acquises à l'hôpital ou sous ventilation mécanique. Cette étude conduite par le laboratoire pharmaceutique compare ceftolozane/tazobactam IV 3 000 mg (2 000 mg de ceftolozane et 1 000 mg de tazobactam) au méropénème 1 000 mg toutes les 8 heures durant 8-14 jours (14 jours si *P. aeruginosa*). Les résultats de l'étude complets ne sont pas publiés, mais le laboratoire a communiqué sur l'obtention de la non-infériorité sur le critère principal qui est la mortalité toutes causes à J-28 dans la population en intention de traiter. Dans ce même communiqué

(<https://www.businesswire.com/news/home/20180911005151/en/Merck%E2%80%99s-ZERBAXA%C2%AE-ceftolozane-tazobactam-Met-Primary-Endpoints>), la société rappelle que, pour préserver l'efficacité de cette association et éviter l'émergence de résistance, il faudrait l'utiliser dans les cas d'infections difficiles à traiter avec une forte probabilité ou au mieux une documentation de la sensibilité de la souche bactérienne à C/T. Ils alertent sur l'impact négatif sur l'efficacité de C/T lorsque les patients ont une clairance entre 30 et 50 ml/min. Des cas d'émergence de résistance sous traitement sont également publiés (Plant 2018 ; Poirel 2018). Il n'existe à l'heure actuelle pas de données sur l'impact de C/T sur le microbiote intestinal de l'humain. Par contre, des cas d'infections à *C. difficile* ont été rapportés, y compris par le laboratoire pharmaceutique.

Au total, les données d'efficacité cliniques du ceftolozane/tazobactam sur les infections à EBLSE sont actuellement limitées et sa faible activité sur *K. pneumoniae* est une limite à son utilisation.

Par ailleurs, cette association est active sur *P. aeruginosa*, notamment sur les souches résistantes aux autres  $\beta$ -lactamines (cf. paragraphe 3), et son coût est élevé (275 €/j dose standard). Il ne semble donc pas raisonnable de proposer l'association ceftolozane/tazobactam comme une alternative aux carbapénèmes, d'autant plus qu'il est important de préserver l'efficacité de cette molécule pour certaines infections à *P. aeruginosa*.

### ► **Recommandations**

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  $\beta$ -lactamines, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G. (AE)

## 2.3 Rôle du site de l'infection

Le site de l'infection est une donnée qu'il est primordial de prendre en compte à la phase initiale du traitement empirique, car les bactéries incriminées diffèrent selon le site infecté. Dans la phase d'adaptation du traitement, dite d'antibiothérapie ciblée (ou documentée) selon les données microbiologiques, il faudra tenir compte de nombreux paramètres afin de viser la meilleure pénétration tissulaire possible.

### 2.3.1 Infections urinaires

#### ► **Recommandations nationales**

Les recommandations sont présentées en annexe, Tableau 8. La synthèse et le détail des recommandations sont exposés ci-dessous (Tableau 2).

**Tableau 2. Synthèse des conclusions des recommandations**

Auteur, année, pays, référence	Titre	Résultats de la recommandation (HAS ou GRADE)
SPILF, 2017 (5)	Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte	- Antibiothérapie documentée au spectre le plus étroit possible, à bonne diffusion rénale dans le cadre des PNA ou prostatique en cas d'IU masculine (Grade IV) Les recommandations 2018 préconisent en fonction de l'antibiogramme : - en 1 <sup>er</sup> choix : ciprofloxacine, lévofloxacine ou cotrimoxazole (SMX-TMP) ; - en 2 <sup>e</sup> choix : amoxicilline-acide clavulanique ; - en 3 <sup>e</sup> choix : céphamycine (Céfoxitine), pipéracilline-tazobactam ou témocilline ; - en 4 <sup>e</sup> choix : aminosides (amikacine, gentamycine, tobramycine) ; - en 5 <sup>e</sup> choix : carbapénèmes (imipénème ou méropénème, ertapénème en relais).
SPILF 2015 France (171)	Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) de l'adulte	- Recommandations de différentes molécules en cas d'infections à E BLSE pour cystite, PNA et IU masculine (cf. texte ci-dessous).

## Détail des recommandations

La SPILF a publié en 2018 une actualisation des recommandations sur le diagnostic et l'antibiothérapie des IU bactériennes communautaires de l'adulte (5). Une stratégie spécifique aux EBLSE a été définie, cherchant à épargner au maximum les carbapénèmes, *a fortiori* dans le contexte des EPC émergentes. Cette stratégie est à moduler au cas par cas en fonction des co-résistances et des éléments de tolérance.

Les auteurs décrivaient les différents antibiotiques actifs sur les souches de *E. coli* productrices de BLSE : la fosfomycine-trométamol (> 98 %), la nitrofurantoïne (> 90 %), le pivmécillinam (70-90 %), les aminosides (avec un net avantage de l'amikacine sur la gentamicine : 90 % de sensibilité *versus* 65-70 % respectivement), la céfoxitine (90 %), la témocilline (60-90 % cf. *infra*) et la pipéracilline-tazobactam (> 80 %). Les EBLSE demeurent très sensibles aux carbapénèmes (> 99 % chez *E. coli*) ; cependant, afin de préserver au maximum cette classe de dernier recours, il convient de privilégier les alternatives chaque fois que possible. Concernant la témocilline, elle est disponible en France dans l'indication IU depuis 2015, mais il existe une certaine incertitude concernant son efficacité *in vitro*. Le CA-SFM a retenu une concentration critique de 8 mg/l avec un taux de résistance pour les EBLSE de l'ordre de 40 %. Le traitement doit être adapté à 48 heures en choisissant un antibiotique au spectre le plus étroit possible, à bonne diffusion rénale dans le cadre des PNA (recommandation Grade IV-C) et à bonne diffusion prostatique dans le cadre des prostatites aiguës.

Voici les recommandations 2018 des auteurs concernant le choix de traitement de l'antibiothérapie de relais et en présence d'EBLSE :

- en 1<sup>er</sup> choix : ciprofloxacine, lévofloxacine ou cotrimoxazole (TMP-SMX) ;
- en 2<sup>e</sup> choix : amoxicilline-acide clavulanique ;
- en 3<sup>e</sup> choix : céphamycine (céfoxitine), pipéracilline-tazobactam ou témocilline ;
- en 4<sup>e</sup> choix : aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine) ;
- en 5<sup>e</sup> choix : carbapénèmes (imipénème ou méropénème, ertapénème en relais).

Les carbapénèmes doivent être réservés aux situations où il n'existe aucune alternative. Par ailleurs, dans l'AMM européenne en vigueur de l'ertapénème, les indications thérapeutiques ne mentionnent pas le traitement des infections urinaires.

Ces éléments de recommandations thérapeutiques en traitement de relais sont les mêmes pour les IU compliquées ou non, graves ou non graves.

La SPILF a publié en 2015 des recommandations sur le diagnostic et l'antibiothérapie des IU bactériennes associées aux soins de l'adulte (171). Les auteurs prenaient en compte les différentes situations microbiologiques et recommandaient, en cas d'infection à EBLSE, des molécules par ordre préférentiel et en fonction des situations cliniques.

Pour les pyélonéphrites à EBLSE : TMP-SMX, fluoroquinolones, pipéracilline-tazobactam céfoxitine, ertapénème, méropénème, imipénème, aminoside en monothérapie, tigécycline.

Et en cas d'IU masculine à EBLSE : fluoroquinolones, cotrimoxazole, ertapénème, méropénème, imipénème, céfoxitine, tigécycline.

Les souches de *E. coli* productrices de BLSE sont résistantes aux fluoroquinolones dans 60 % des cas et au TMP-SMX dans 60 % à 65 % des cas. La résistance aux fluoroquinolones d'*E. coli* progresse et le choix de l'antibiothérapie probabiliste des PNA communautaires se restreint. Il existe un risque accru de résistance pour les sujets ayant été exposés aux fluoroquinolones dans les 6 derniers mois. Ces arguments sont en faveur d'une épargne des fluoroquinolones quand une alternative est possible.

Concernant les fluoroquinolones, 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'anévrisme et de dissection aortique (voir le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### ► **Recommandations**

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<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole ;
- 2<sup>e</sup> choix : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique) ;
- 3<sup>e</sup> choix : céfoxitine (pour *E. coli*) ou témocilline ;
- 4<sup>e</sup> choix : amoxicilline-acide clavulanique (pour une pyélonéphrite aiguë simple à *E. coli*) ou pipéracilline-tazobactam ;
- 5<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole ;
- 2<sup>e</sup> choix : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique) ;
- 3<sup>e</sup> choix : céfépime ou témocilline ;
- 4<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> choix : un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème).

### **2.3.2 Pneumonies**

#### ► **Recommandations internationales et nationales**

Cinq recommandations ont été identifiées (62, 66, 67, 172, 173) (

Tableau 9). Les principales conclusions de ces travaux sont présentées dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Synthèse des conclusions des recommandations internationales et nationales**

Auteur, année, pays, référence	Titre	Résultats de la recommandation (GRADE)
Masterton 2008 BSAC UK (172)	Recommandations de prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital	- Pas de bénéfice de l'administration topique endotrachéale (D) ; - pas d'utilisation de modèle PK/PD pour guider le traitement antibiotique des pneumonies acquises à l'hôpital (D) ; - aucun bénéfice démontré à une bithérapie vs monothérapie (A).
Franzetti 2010 GISIG Italie (173)	Consensus concernant les pneumonies acquises à l'hôpital	- Monothérapie associée à un pronostic identique par rapport à une association d'antibiotiques en dehors de BMR et <i>P. aeruginosa</i> (A) ; - pas de preuve d'une corrélation entre optimisation des paramètres PK/PD et la mortalité ; - pour les patients les plus graves (en réanimation), utilisation des paramètres PK/PD pour optimiser l'antibiothérapie et diminuer le risque d'échec (B) ;
Kalil 2016 IDSA/ATS Etats-Unis (66)	Prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM de l'adulte	- Adaptation du traitement en fonction des paramètres PK/PD (faible) ; - dans les situations graves avec infection documentée à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , utilisation d'une bithérapie (faible).
Torres 2017 ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Europe et Amérique du Sud (62)	Prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et PAVM	- Passage à une monothérapie fondée sur les résultats microbiologiques dans le traitement documenté (faible) ; - diminution de la mortalité avec une association de traitement pour les souches de BHR et de PDR.
Leone 2017 SFAR-SRLF-ADARPEF- GFRUP France (67)	Recommandations formalisées d'experts concernant la prise en charge des pneumonies associées aux soins	- Privilégier une monothérapie pour l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation, y compris pour les BGN non-fermentants (Grade 2+).

### Synthèse des recommandations

Il faut privilégier une monothérapie dans le traitement documenté des pneumonies associées aux soins (Grade A). En cas d'infections sévères à BHR ou XDR, une bithérapie peut être discutée (recommandation faible).

L'utilisation des paramètres PK/PD pour optimiser l'antibiothérapie et diminuer le risque d'échec est controversée, mais elle est suggérée pour les infections sévères en réanimation (Grade B ou faible selon différents auteurs).

### Détail des recommandations

Masterton *et al.* ont publié en 2008 des recommandations britanniques sur la prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital après une analyse systématique de la littérature (172).

Il n'existait aucun bénéfice clairement démontré d'une administration topique endotrachéale en association à une administration parentérale dans le cas des PAVM ; les auteurs ne recommandaient pas leur utilisation (Grade D).

Les auteurs ne recommandaient pas l'utilisation de modèle PK/PD pour guider le traitement antibiotique des pneumonies acquises à l'hôpital en raison du peu d'études disponibles (trois études de cohortes) (Grade D).

Après analyse de 16 études randomisées contrôlées et une méta-analyse, les auteurs concluaient qu'il n'existait aucun bénéfice démontré à une bithérapie vs monothérapie pour le traitement des pneumonies acquises à l'hôpital : risque accru de toxicité pour les bithérapies incluant des aminosides. L'utilisation d'une monothérapie était recommandée (Grade A).

Une revue systématique italienne publiée en 2010 par Franzetti *et al.* a fait l'objet d'un consensus concernant les pneumonies acquises à l'hôpital (173).

Fondée sur l'analyse de six études, les auteurs concluaient qu'une monothérapie s'associait à un pronostic identique par rapport à une association d'antibiotiques en dehors des BGN difficiles à traiter (BMR, *P. aeruginosa*...) (Grade A).

Compte tenu de la qualité méthodologique et des critères de jugement utilisés dans les études, il n'existait pas de preuve d'une corrélation entre optimisation des paramètres PK/PD et la mortalité selon les auteurs. Néanmoins, pour les patients les plus graves (en réanimation), l'utilisation des paramètres PK/PD pour optimiser l'antibiothérapie et diminuer le risque d'échec et de résistance bactérienne était encouragée (Grade B).

L'IDSA et l'ATS ont publié en 2016 des recommandations de prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et PAVM (66).

Concernant l'optimisation de l'antibiothérapie (doses, rythme et modalités d'administration), les auteurs suggéraient une adaptation en fonction des paramètres PK/PD (dosages sériques, CMI, etc.) avec un faible niveau de recommandation et un très faible niveau de preuve.

Plusieurs sociétés savantes européennes et sud-américaine (ERS/ESICM/ESCMID/ALAT) ont publié des recommandations en 2017 concernant la prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM (62). Il s'agit d'une revue systématique de la littérature.

Les auteurs suggéraient l'utilisation d'une monothérapie fondée sur les résultats microbiologiques dans le traitement documenté si une bithérapie était utilisée de manière empirique. Une association de traitement est à discuter uniquement pour les BGN non-fermentants BHR et PDR, recommandation faible avec un faible niveau de preuve. Les données disponibles sur les bithérapies ne montraient pas de différence d'émergence de souches résistantes et leurs résultats étaient en faveur d'une plus grande néphrotoxicité. En revanche, trois études observationnelles ont montré une diminution de la mortalité avec une association de traitement pour les souches BHR et PDR.

La SRLF et la SFAR ont publié en 2017 un document commun de recommandations formalisées d'experts (RFE), en collaboration avec les sociétés ADARPEF et GFRUP, concernant la prise en charge des pneumonies associées aux soins (174). Cette RFE était issue d'une analyse systématique de la littérature selon la méthode GRADE sur les dix dernières années.

Sur la base de l'évaluation d'une méta-analyse, de deux études randomisées contrôlées et de sept études observationnelles, les auteurs concluaient qu'il faut probablement réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation, y compris pour les BGN non-fermentants (Grade 2+, accord fort).

### ► Revues de la littérature

Deux revues de la littérature ont été identifiées (175, 176).

## Synthèse des revues de la littérature

Pour les pneumonies liées aux soins, les auteurs recommandaient l'utilisation d'une monothérapie, y compris en cas d'infection à *P. aeruginosa*.

Certains auteurs préconisaient la prise en compte des propriétés PK/PD des antibiotiques. Ces éléments restent à ce jour controversés dans la littérature.

## Détail des revues de la littérature

Lorente *et al.* ont publié en 2008 une revue non systématique de la littérature concernant notamment les pneumonies acquises à l'hôpital (175).

Comparant le traitement par monothérapie vs une association d'antibiotiques, certaines données publiées suggéraient un bénéfice d'une bithérapie ( $\beta$ -lactamine + aminoside vs  $\beta$ -lactamine seule) dans le traitement empirique d'une pneumonie acquise à l'hôpital (sous ventilation mécanique ou non). Ces données sont controversées. En revanche, lors du traitement documenté, il n'existait pas de bénéfice démontré en faveur d'une bithérapie. Garnacho-Montero *et al.* ont publié une analyse rétrospective de 183 PAVM à *P. aeruginosa* qui ne montrait aucun bénéfice d'une bithérapie sur la mortalité, le taux de récurrence et le risque de résistance bactérienne acquise (177).

Les propriétés PK/PD des antibiotiques sont à prendre en compte pour le traitement des infections, quel que soit leur site. Ainsi, les modalités de perfusion semblaient un élément controversé de préoccupation. La littérature comparant la perfusion continue/prolongée à la perfusion intermittente se composait d'études hétérogènes avec des résultats discordants. Les principales études au moment de la publication de cette revue regroupaient des sites d'infections variables, mais quelques données semblaient suggérer un bénéfice clinique de l'administration de certaines  $\beta$ -lactamines en perfusion continue (méropénème, ceftazidime), notamment pour les PAVM (178, 179). Il faut toutefois noter qu'une perfusion continue nécessite un accès veineux permanent et une molécule stable plusieurs heures à une température ambiante, ce qui n'est pas le cas de toutes les  $\beta$ -lactamines avec une toxicité théorique de certains métabolites issus de leur dégradation.

Micek et Skrupky ont publié en 2010 une revue non systématique de la littérature concernant la prévention et le traitement des PAVM (176).

Concernant l'optimisation du traitement en fonction des paramètres PK/PD et après analyse d'une étude randomisée contrôlée et de deux études avant-après utilisant des carbapénèmes, l'auteur déclarait que les données étaient insuffisantes pour conclure qu'une optimisation de l'antibiothérapie apportait un bénéfice significatif.

## ► Recommandations

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  $\leq 4$  mg/l : il est possible de faire un relai par pipéracilline-tazobactam,
    - . évolution clinique favorable, souche sensible à toutes les quinolones : il est possible de faire un relai 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  $\leq 4$  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 relai 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.

### 2.3.3 Infections intra-abdominales

#### ▶ Recommandations nationales et américaines

La SFAR a publié en 2015 des recommandations françaises de prise en charge des IIA (47) (Tableau 10). Concernant l'antibiothérapie documentée, les seules recommandations des auteurs étaient : chez un patient traité pour une IIA communautaire ou associée aux soins, après réception des analyses microbiologiques et mycologiques, il faut probablement faire une désescalade antibiotique et antifongique en adaptant le traitement de façon à obtenir le spectre thérapeutique le plus étroit (Grade 2+, accord fort). Ces recommandations reposaient sur l'existence de trois études rétrospectives, observationnelles monocentriques, décrivant des pratiques de désescalade. Aucune précision n'était faite sur le type de molécule à utiliser préférentiellement en cas d'infection à BGN résistant aux C3G ou producteur de BLSE. Montravers *et al.* ont analysé rétrospectivement, chez des patients présentant une péritonite non communautaire, l'influence de la désescalade après documentation de l'infection sur la survie, et n'ont pas trouvé de différence significative entre les patients ayant bénéficié d'une désescalade et ceux chez qui le traitement initial était maintenu (180).

La *Surgical infection society (SIS)* américaine a publié récemment des recommandations concernant la prise en charge des infections intra-abdominales (181) (Tableau 10). Ce document est issu d'une revue systématique de la littérature avec une analyse selon la méthode GRADE. Concernant l'antibiothérapie documentée, les recommandations des auteurs étaient : l'utilisation de fortes doses avec une administration prolongée, voire continue, et la surveillance des taux sériques en cas d'infection sévère et de surcroît avec une insuffisance rénale ou une obésité (Grade 2B). Le choix de l'antibiothérapie documentée doit être adapté aux résultats microbiologiques en privilégiant la molécule au spectre le plus étroit possible (Grade 1B) sans toutefois que ces recommandations ne précisent quel type de traitement utiliser en cas d'infection à BGN résistant aux C3G.

Dans tous les cas, il s'avère nécessaire d'utiliser un antibiotique actif sur les anaérobies, car ces bactéries ne sont pas toujours mises en évidence (conditions de transport et de délais d'acheminement ou de culture).

#### ▶ Recommandations

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

- chez un patient sans signe de gravité et dont la source de l'infection est contrôlée : de poursuivre ou de faire un relai 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)

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

Tenir compte des modifications physiopathologiques dans les infections sévères permet, en théorie, d'optimiser les relations PK/PD des molécules d'antibiothérapie; les données disponibles restent controversées. Cependant, il n'existe aucune recommandation spécifique pour les infections à BGN résistants aux C3G.

### ► Recommandations internationales

La *Surviving sepsis campaign* a publié récemment des recommandations concernant la prise en charge du choc septique (81) (Tableau 11).

Les auteurs recommandaient (AE) une optimisation des posologies d'antibiotiques fondée sur leurs propriétés PK/PD.

Les modifications physiopathologiques peuvent avoir un impact direct sur le métabolisme des thérapeutiques médicamenteuses : débit cardiaque, métabolisme rénal ou hépatique, volume de distribution et taux d'albumine sérique. La surveillance du dosage sérique des antibiotiques semble un élément important de la prise en charge des patients de réanimation.

Concernant les  $\beta$ -lactamines, 60 % de temps de concentration sérique supérieure à la CMI semblaient satisfaisants pour les infections peu à modérément sévères et plutôt 100 % dans les infections sévères. Les auteurs recommandaient une perfusion continue ou prolongée des  $\beta$ -lactamines par rapport à des perfusions intermittentes (182).

### ► Revues de la littérature : rôle de la gravité de l'infection

Huit revues de la littérature ont été identifiées (183-190).

### Synthèse des revues de la littérature

Selon les auteurs, les éléments à prendre en compte pour optimiser l'utilisation des molécules étaient : leurs caractères hydrophile ou lipophile, temps-dépendant ou concentration-dépendant, bactériostatique ou bactéricide, leurs capacités de pénétration/diffusion en fonction du site infecté, la bactérie incriminée et ses caractéristiques microbiologiques (CMI), les éléments de PK/PD indissociables des susceptibilités *in vitro*, la distinction entre l'activité *in vitro* et *in vivo*, la prise en compte de l'effet inoculum.

En cas d'infections sévères, les modifications physiopathologiques à prendre en compte sont la corpulence, le volume de distribution et la balance hydro sodée, la clairance d'élimination rénale et/ou hépatique, le taux d'albuminémie, les interactions médicamenteuses, les techniques d'épuration extra-rénale.

La surveillance du dosage thérapeutique avec dosages sériques semblait indiquée en cas de : 1) relation directe entre taux sérique et efficacité ou toxicité ; 2) prédiction difficile des concentrations sériques, notamment chez les patients admis en réanimation ; 3) index thérapeutique étroit. Pour les  $\beta$ -lactamines, des concentrations résiduelles de deux à quatre fois la CMI pendant au moins 60 % du temps (voire 70 à 100 % du temps selon certains auteurs) entre deux administrations étaient recommandées. Pour les aminoglycosides, en une injection quotidienne, des concentrations de pic cible de huit à 12 fois la CMI (selon les auteurs) étaient recommandées.

### ► Revues et méta-analyse de la littérature : modalités d'administration des antibiotiques

Il existe des résultats discordants entre perfusion continue et intermittente. Néanmoins, des données récentes, non prises en compte dans les dernières recommandations citées précédemment, retrouvent des résultats intéressants.

Trois revues et méta-analyses de la littérature ont été identifiées (182, 191, 192) (Tableau 12).

### Synthèse des revues et méta-analyses de la littérature

La revue systématique et méta-analyse de 2011, publiée par Tamma et al., regroupait 14 études (1 491 patients) randomisées et contrôlées comparant perfusion prolongée et intermittente de  $\beta$ -lactamine (C3G, C4G, TZP, carbapénèmes) (191). La moitié des études s'intéressait aux patients de réanimation sans différence significative entre perfusion continue et intermittente, que ce soit pour la mortalité ( $n = 982$  ; RR : 0,92 ; IC 95 % : 0,61-1,37) ou le succès clinique du traitement ( $n = 1 380$  ; RR 1,00 ; IC 95 % : 0,94-1,06). Un certain nombre de recommandations et de revues de la littérature s'appuyaient en grande partie sur cette méta-analyse.

En 2016, Roberts *et al.* ont publié une méta-analyse de données individuelles comparant les  $\beta$ -lactamines en perfusion *et al.* continue vs intermittente en cas de sepsis sévère ou choc septique (182). Trois études prospectives randomisées contrôlées ont été incluses (632 patients) comportant 30 à 35% d'infections documentées. Les résultats étaient en faveur d'une perfusion continue par rapport à une perfusion intermittente avec une mortalité hospitalière de 20 vs 26% (RR 0,74 ; IC 95% 0,56-1,00 ;  $p = 0,045$ ), un succès clinique de traitement de 55 vs 46% (RR 1,20 ; IC 95% 1,03-1,40 ;  $p = 0,021$ ). Par ailleurs, en analyse multivariée, la perfusion intermittente était associée à la mortalité hospitalière.

Rhodes *et al.* ont publié récemment une revue systématique avec méta-analyse évaluant l'administration de pipéracilline-tazobactam en perfusion continue/prolongée vs intermittente chez des patients avec une infection sévère (192). Dix-huit études ont été retenues, comprenant un total de 3 401 patients. Les résultats montrent que dans 57 % des cas, la TZP était administrée en perfusion prolongée et dans la majorité des cas (89 %), la source d'infection était identifiée (53 % d'infections respiratoires). Les infections à *P. aeruginosa* représentaient 21,5 % des cas. La perfusion prolongée s'associait à une diminution de la mortalité avec un OR de diminution à 1,46 (IC 95 % : 1,20-,77), un meilleur succès clinique avec un OR à 1,77 (IC 95 % : 1,24-2,54). En revanche, il n'y avait pas de différence significative pour le succès microbiologique de traitement avec un OR à 1,22 (IC 95 % : 0,84-1,77).

#### ► Études cliniques : rôle de la gravité et modalités d'administration des antibiotiques

Une étude récente prospective multicentrique d'analyse pharmacocinétique publiée par Roberts *et al.* (189) (Tableau 18) a évalué les niveaux sériques d'antibiotiques de différentes  $\beta$ -lactamines chez des patients critiques admis en réanimation. Les résultats (248 patients) montraient que, dans 16 %, des cas les concentrations n'atteignaient pas la cible admise de 50 % du temps supérieur à la CMI. Dans ces cas précis, il existait une association avec un pronostic péjoratif avec 32 % de risque de moins bon pronostic clinique [OR : 0,68 ;  $p < 0,009$ ]. Au contraire, il existait une corrélation positive statistiquement significative ( $p < 0,03$ ) en cas de concentration au-dessus de la CMI > 50 % [OR : 1,02] ou égal à 100 % du temps [OR : 1,56]. Les concentrations sériques mesurées étaient très variables et différentes selon chaque molécule. Cette étude comportait un certain nombre de biais : mesures des concentrations sériques uniquement un jour donné, pas d'analyse des effets des monothérapies vs les associations d'antibiotiques, CMI disponibles dans 34 % des cas.

Concernant les modalités d'administration, il existe des résultats discordants entre perfusion continue et intermittente dans la littérature.

Toutefois, on peut noter quelques études en réanimation qui montraient des résultats en faveur d'une perfusion continue (

Tableau 19). Une étude publiée en 2014 par De Waele a évalué les facteurs de risque de sous-dosage d'un traitement empirique par  $\beta$ -lactamine chez 343 patients (193). L'administration intermittente des antibiotiques était associée à un sur-risque de ne pas atteindre les objectifs thérapeutiques définis (50 % and 100 %  $fT_{>MIC}$ ). Une étude malaysienne, bicentrique, randomisée, publiée par Abdul-Aziz en 2016, comparait une perfusion continue de  $\beta$ -lactamine vs intermittente en réanimation chez 140 patients (194). Les résultats montraient un succès clinique significativement supérieur en faveur du traitement continu (56 %) vs intermittent (34 %),  $p = 0,011$ . De plus, les autres critères tels que le nombre de jours vivant sans ventilation et l'atteinte des objectifs PK/PD étaient également en faveur du traitement continu même si la mortalité à J14 et J30 était identique.

Des propositions de modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (à l'hôpital et en ambulatoire) sont présentées en Annexe 4.

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.

### ► **Recommandations**

En cas d'infection par une entérobactérie résistante aux C3G avec signes de gravité et traitée par une bêta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :

- l'utilisation de posologies élevées (Grade B) ;
- l'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue 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).

## **2.5 Durée d'antibiothérapie totale**

La pathogénicité (ou virulence) d'une entérobactérie ne semble vraisemblablement pas être modifiée de manière significative par son profil de résistance aux C3G. En effet, la mortalité de ces infections, sous réserve d'administrer une antibiothérapie avec un spectre adapté à la bactérie responsable de l'infection, n'était pas altérée par ce profil de résistance (195, 196). En l'absence de donnée spécifique concernant la durée de l'antibiothérapie en cas de BMR, l'hypothèse d'une pathogénicité non modifiée de ces souches résistantes conduit à ne pas modifier la durée de l'antibiothérapie efficace.

Dans le travail observationnel d'Haruki ayant objectivé une mortalité non différente entre des patients infectés soit par une EBLSE, soit par une entérobactérie non productrice de BLSE, la durée observée de traitement n'était pas significativement différente entre ces deux groupes (196).

### ► **Recommandations des sociétés savantes**

#### **IU**

Dans les recommandations françaises de prise en charge des IU (40), il est précisé que l'infection par une EBLSE ne nécessite pas à elle seule une modification de la durée de l'antibiothérapie.

#### **PAVM et pneumonies liées aux soins**

Les recommandations concernant la prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM publiées par l'IDSA et l'ATS en 2016 ne spécifient pas de modification de la durée de traitement en fonction du profil de résistance de la bactérie responsable (66). Le choix d'une durée de traitement « courte » de 7 jours, en comparaison d'une durée prolongée d'environ 14-15 jours, est basé sur les résultats de plusieurs études n'objectivant aucune différence de mortalité entre les

deux stratégies et de trois méta-analyses appuyant ces résultats. Il n'est rapporté aucune interaction statistique liée à une infection par une entérobactérie résistante aux C3G. Il est important de rappeler que les critères d'inclusion des différents travaux impliquaient une antibiothérapie empirique adaptée (197, 198).

Parmi les questions abordées dans les recommandations internationales de sociétés savantes européennes et sud-américaine (ERS/ESICM/ESCMID/ALAT) publiées conjointement en 2017 concernant la prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM (62), la durée de l'antibiothérapie proposée est de 7 jours. À l'inverse des pneumonies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, la présence de résistances chez les BGN n'est pas un élément justifiant une durée de traitement plus prolongé (14 jours). Ces dernières sont particulièrement liées au terrain sous-jacent (mucoviscidose, immunodépression) et aux complications de l'évolution de l'infection (empyème pleural, abcès et nécrose pulmonaire). Il est précisé qu'une antibiothérapie prolongée de 14 jours présente plus d'effets délétères que de bénéfices en cas de PAVM dues à un BGN non fermentant, sans aborder la problématique de la résistance.

Au sein des recommandations formalisées d'experts (RFE) produites par la SRLF et la SFAR en 2017, en collaboration avec les sociétés ADARPEF et GFRUP, concernant la prise en charge des pneumonies associées aux soins (174), les mêmes éléments que ceux décrits dans les recommandations internationales précédentes étaient proposées (62).

## **IIA**

Les recommandations de la *World society of emergency surgery* publiées en 2017 (48) proposent une durée d'antibiothérapie variable en fonction du contrôle chirurgical du site infectieux et de l'évolution clinique du patient. Le profil de résistance des pathogènes identifiés n'est pas en soi un élément induisant un changement de cette durée de traitement. Ces recommandations sont basées majoritairement sur des avis d'experts en raison de l'ancienneté et de la rareté des essais cliniques.

Les recommandations françaises de 2015 (47) émanant de la SFAR, de la SRLF, de la SPILF et de la SFCD (Société française de chirurgie digestive) proposent des durées de traitement courtes de 2 à 7 jours en fonction du caractère localisé ou généralisé de l'IIA. Le profil de résistance des pathogènes identifiés n'est pas mentionné comme devant modifier cette durée.

### **► Recommandations**

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)

## **2.6 Place de la désescalade**

### **2.6.1 Généralités**

Le concept de désescalade pour les antibiotiques apparaît dans la littérature scientifique dans les années 2000 avec l'émergence des bactéries MDR, XDR et PDR. Ce terme regroupe un ensemble de mesures de bon usage des anti-infectieux dont le but final est d'administrer le traitement le plus adapté et le plus efficace tout en minimisant le spectre antibactérien du traitement, son impact écologique et la durée d'exposition. La définition et l'interprétation d'une désescalade sont variables d'une étude à une autre et en fonction du temps :

- le passage de bithérapie à monothérapie ;
- le passage d'un carbapénème de groupe 2 (imipénème, méropénème) vers un carbapénème de groupe 1 (ertapénème) ;

- le passage d'une céphalosporine à activité anti-pyocyanique vers une céphalosporine sans activité anti-pyocyanique ;
- le passage d'une association BL-BLI vers une  $\beta$  lactamine sans inhibiteur ;
- la durée de traitement ;
- le relais de la voie IV vers la voie orale.

Pour cela, les auteurs prédéfinissent tous ce qu'ils considèrent être l'impact écologique des molécules, impact tant individuel que collectif, soit par l'émergence de bactéries résistantes au sein du patient dans le site infectieux, soit par l'émergence du portage de bactéries résistantes dans le microbiote du patient avec risque de transmission croisée dans l'unité de soins ou encore le taux d'infection à *Clostridium difficile*.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'études claires sur l'impact des antibiotiques de différents rangs.

Différents classements du spectre des molécules antibiotiques ont été proposés et sont résumés dans le Tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4. Classement des molécules antibiotiques par rang décroissant de spectre et d'impact écologique potentiel**

	Yamana,2016 (199)	Niederman-2006 (200)	De Bus, 2016 (201)	Leone, 2014 (202)	Weiss, 2015 (203)
<b>RANG 1</b>	CP	CP + autre molécule anti Gram négatif	CP + autre molécule anti Gram négatif	CP	Imipénème Méropénème
<b>RANG 2</b>	BL à spectre anti-Pyo	CP	CP	Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Céfépime Ertapénème	Ertapénème
<b>RANG 3</b>	C3G	Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Ciprofloxacine	Ertapénème Ciprofloxacine	Ticarcilline	Pipéracilline-tazobactam Ticarcilline-acide clavulanique C4G Céphalosporines anti Pyo
<b>RANG 4</b>	Ampicilline et inhibiteur de $\beta$ -lactamase	Pénicillines C2G/C3G Fluoroquinolones sans activité anti-Pyo Triméthoprimé/sulfaméthoxazole	BL ou Fluoroquinolones sans activité anti-Pyo	C3G	C3G Uréido et carboxypénicillines
<b>RANG 5</b>	Autres BL			Amoxicilline-acide clavulanique	Amoxicilline-acide clavulanique

	Yamana,2016 (199)	Niederman-2006 (200)	De Bus, 2016 (201)	Leone, 2014 (202)	Weiss, 2015 (203)
R A N G 6				Amoxicilline Pénicillines M	Amoxicilline

CP = carbapénèmes ; BL = b-lactamine

## 2.6.2 Recommandations de sociétés savantes

Deux recommandations ont été identifiées : celles de l'*Italian study group on serious infections*, GISIG (173) et les *Tokyo guidelines* (204).

Les recommandations italiennes sur la prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital comportent une analyse de six publications de 2000 à 2008 : deux études randomisées portent en fait sur l'arrêt précoce de l'antibiothérapie et non sur la réduction du spectre, quatre études de type avant/après comparent réduction du spectre orientée par un protocole vs pratique habituelle. (173). Toutes les études ont évalué la mortalité et la pertinence du traitement antibiotique, mais dans la définition de ce dernier point, les études ont uniquement considéré l'activité *in vitro* contre l'espèce bactérienne associée à la pneumonie. Si l'on ne retient que les résultats de ces quatre dernières études, toutes mettent en évidence une amélioration significative du taux d'antibiothérapie approprié, sans différence significative sur la mortalité (sauf pour une étude, en faveur de la désescalade), la durée de séjour (évaluée dans trois études), la colonisation à BMR (évaluée dans deux études) et l'émergence de résistance (évaluée dans trois études). Aucune étude n'évalue la réponse clinique au traitement. Toutes ces études sont inévitablement affectées par les limites des études avant/après.

Dans les recommandations japonaises pour la prise en charge des infections biliaires, les auteurs recommandent, à réception des résultats microbiologiques, d'adapter le traitement antibiotique à la sensibilité de la ou des bactéries identifiées (204). Ils recommandent également des durées d'antibiothérapie fixes et raccourcies. La présence de résistance aux C3G n'impacte pas la durée de traitement. Les auteurs recommandent un relai oral dès que possible en utilisant des molécules actives sur la bactérie identifiée et ayant une bonne absorption digestive.

## 2.6.3 Revues systématiques avec méta-analyses

Quatre revues systématiques avec méta-analyses ont été identifiées (205-208).

Une revue systématique de la *Cochrane library* est disponible sur le sujet (205). Quatre cent quatre-vingt-treize publications ont été identifiées. Les auteurs concluent n'avoir trouvé aucune preuve directe adéquate que la désescalade est efficace et sans danger pour les adultes atteints de bactériémie, sepsis sévère ou choc septique. La principale limite est l'absence de mise à jour depuis 2013.

L'impact de la désescalade sur l'évolution clinique des patients en sepsis et/ou en état de choc septique a été évalué dans une autre méta-analyse (206). Neuf études (1 873 patients) ont été incluses. La désescalade est définie par une réduction du nombre d'antibiotiques ou une réduction du spectre. Une seule étude était randomisée. Il existe une tendance non significative à une mortalité plus faible dans le groupe DE par rapport au groupe poursuite des antibiotiques à large spectre (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,54-1,03). Les auteurs concluent que les stratégies de désescalade des antibiotiques n'ont pas d'impact négatif sur la mortalité chez les patients en sepsis et/ou choc septique, par rapport à la poursuite d'antibiotiques à large spectre.

L'impact de la désescalade dans diverses infections a été évalué dans une méta-analyse (207). Au total, 23 études de DE (même définition qu'au-dessus) ont été incluses en les classant par type

d'infection (site de l'infection, mode d'acquisition, terrain). Les auteurs suggèrent que la désescalade apparaît sûre et efficace pour certaines infections (pneumonies communautaires/acquises à l'hôpital, acquises en réanimation, IU, sepsis, choc septique, bactériémies avec ou sans sepsis associé, patients neutropéniques, patients de réanimation). La majorité (21/23) des études incluses dans cette revue était observationnelle.

Les définitions, déterminants et résultats associés à la désescalade ont été décrits dans une revue systématique (208). Les auteurs ont inclus 14 études (deux essais randomisés en ouvert et 12 études observationnelles dont quatre prospectives et huit rétrospectives). Toutes les études parlent de passer d'un spectre large vers un spectre étroit ou moins large. Dix études classent les molécules en fonction de leur spectre.

Dix études ont fourni soit un jour spécifique, soit un intervalle d'intervention pour la désescalade allant de 2 à 5 jours après le début de l'antibiothérapie empirique à large spectre. Treize études considèrent la baisse du nombre de molécules comme une désescalade. Quatre études considèrent le raccourcissement de la durée comme de la désescalade.

L'estimation groupée de la mortalité (à partir de 13 études) a montré un effet protecteur de la désescalade (RR : 0,68 ; 0,52-0,88) avec une hétérogénéité modérée (I<sup>2</sup> = 44,2 %). Les auteurs n'ont pas retrouvé de biais de publication significatif (Egger test  $p = 0,08$ ; biais estimé, - 1.54; IC 95 % : - 3.30 – 0,22). Aucune des études ne fait état d'une survie moindre lors de stratégie de désescalade. Toutefois, il n'y avait pas de description précise de la façon dont le résultat a été évalué. En outre, des facteurs de confusion tels qu'une cohorte incomplètement décrite, un déséquilibre des caractéristiques des patients au départ, ou « au moment de la désescalade », ont introduit un risque élevé de biais.

Cinq études ont réalisé des ajustements et des analyses multivariées sur l'effet de la désescalade. Dans une cohorte de sepsis neutropéniques, la désescalade n'a eu aucune influence sur la mortalité à 30 jours (Hazard Ratio [HR] : 0,51; IC 95 % : 0,20-1,33). Deux études ont pris en compte la gravité au moment où la désescalade a été considérée. Après ajustement par un score de propension, Garnacho-Montero *et al.* (209) ont montré que la désescalade était un facteur protecteur de mortalité (odds ratio OR = 0,55 ;  $p = 0,022$ ).

Aucune de ces études n'a été conçue pour étudier l'effet de la désescalade (ou son absence) sur l'acquisition de bactéries BMR. Gonzalez *et al* n'ont montré aucune différence dans la transmission ou la survenue d'infections nosocomiales dues à des bactéries BMR entre les deux groupes (210). Leone *et al.* (202) n'ont pas rapporté d'effet sur l'écologie locale à J8.

#### 2.6.4 Essais randomisés

Une étude monocentrique randomisée en ouvert d'équivalence a été menée en Thaïlande. Elle a comparé ertapénème *versus* un carbapénème du groupe 2 (méropénème ou imipénème) en relais d'un carbapénème de groupe 2 instauré en probabiliste. Elle a inclus des patients ayant une infection documentée à EBLSE (211). Le critère de jugement principal était le taux de guérison clinique à la fin du traitement. Les critères secondaires incluaient le taux d'éradication microbiologique, le taux d'infections surajoutées, le taux de mortalité à 28 jours et les événements indésirables liés aux médicaments, la prévalence de la colonisation avec des BMR. L'étude a été arrêtée précocement après inclusion de 66 patients (sur les 100 prévus *a priori*), 32 randomisés dans le groupe désescalade et 34 dans l'autre groupe. Cette étude n'a pas réussi à prouver l'équivalence entre les deux groupes sur les critères de jugement, y compris le taux de guérison clinique (%  $\Delta = 14,0$  [IC 95 %: - 2,4 à 31,1]), taux d'éradication microbiologique (%  $\Delta = 4,1$  [- 5,0 à 13,4]), d'infection surajoutées (%  $\Delta = - 16,5$  [- 38,4 à 5,3]), de mortalité à 28 jours (%  $\Delta = - 20,0$  [- 39,3 à - 0,8]). Bien que l'hypothèse d'équivalence n'ait pas été démontrée, les limites inférieures des IC des différences pour la guérison clinique et le taux d'éradication microbiologique étaient dans la marge de - 15 %. Les limites supérieures des IC des différences pour la mortalité à 28 jours et d'infection surajoutées étaient dans la marge de + 15 %. Ils concluent alors à la non-infériorité de la désescalade pour tous leurs critères de jugement. Les auteurs concluent que

l'ertapénème pourrait être utilisé en toute sécurité comme traitement de désescalade des carbapénèmes de groupe 2 pour les infections à EBLSE, une fois que les profils de sensibilité sont connus.

L'étude de Leone *et al.* (202) est une étude multicentrique de non infériorité randomisée en ouvert, elle compare dans neuf services français de réanimation, chez des patients en sepsis grave, la stratégie de désescalade (réduction du spectre de la molécule pivot et arrêt de la molécule associée à J3) vs maintien de l'antibiothérapie (maintien de la molécule pivot débutée en probabiliste et arrêt de la molécule associée entre J3 et J5). Le critère principal de jugement était la durée d'hospitalisation en réanimation. L'analyse en per protocole a inclus 116 patients. La durée médiane de séjour en réanimation s'est avérée plus longue dans le groupe désescalade (9 [5-22] vs 8 [4-15] jours ;  $p = 0,71$ ) mais la mortalité à J90 ne diffère pas (HR = 1,31, IC 95 % 0.64-2.67,  $p = 0.49$ ). Cependant, un taux plus élevé de surinfections est observé dans le groupe désescalade (27 % vs 11 % ;  $p = 0,03$ ).

### 2.6.5 Études de cohortes

Deux études de cohortes prospectives ont été identifiées (201, 212).

Une étude prospective monocentrique a été menée en Belgique au sein de deux services de réanimation (201). Seuls les séjours d'une durée d'au moins 96 heures dans l'unité de soins intensifs ont été inclus. Les changements antibiotiques ont été classés comme désescalade, escalade ou poursuite sur l'ordre croissant d'activité antimicrobienne Gram négatif. (cf. Tableau 4). Ni la mortalité en unité de soins intensifs, ni la mortalité hospitalière ne différaient entre les trois catégories. Parmi les patients ayant une nouvelle infection durant leur séjour en réanimation, il n'y a pas de différence sur les taux de réinfection avec des souches résistantes à l'antibiothérapie initiale (30,3 % vs 17,8 % ;  $p = 0,15$ ) ou avec des souches BMR (30,3 % vs 20,5 % ;  $p = 0,27$ ). Les auteurs ont donc conclu ne pas avoir observé d'effet bénéfique de la désescalade sur l'émergence de la résistance.

### 2.6.6 Études rétrospectives

Une étude à Singapour monocentrique rétrospective s'est intéressée spécifiquement à la désescalade des carbapénèmes en contexte d'endémie à EBLSE. Elle a comparé chez des patients recevant du méropénème ou de l'imipénème ceux pour lesquels la stratégie de désescalade conseillée par une équipe mobile d'antibiothérapie a été acceptée ou refusée par les cliniciens en charge des malades (213). Le critère de jugement principal était le taux de succès clinique. Les critères de jugement secondaires comprenaient les taux de réadmission et de mortalité à 30 jours, la durée du traitement par carbapénème, l'incidence des événements indésirables liés aux antibiotiques, l'acquisition de bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes et la survenue de diarrhée associée à *Clostridium difficile*. Sur 2 433 patients sous méropénème ou imipénème il y a eu 480 propositions de DE avec, pour finir, 300 patients inclus dont 204 désescalade et 96 refus de désescalade. L'indication de désescalade obtenue par une disponibilité d'alternatives de spectre plus étroit sur une documentation bactériologique représentait 74 des 204 patients ayant une désescalade (36,7 %). Les autres indications à la désescalade étaient l'absence de documentation, un traitement terminé, une non indication à un traitement antibiotique. Cette étude ne démontre pas de différence significative entre les deux groupes en termes de succès clinique (89,7 % vs 88,5 % ;  $p = 0,84$ ) ou de mortalité à la sortie de l'hôpital (84,8 % vs 82,3 % ;  $p = 0,58$ ). Les patients bénéficiant de la désescalade ont une durée médiane de traitement par carbapénèmes plus courte (6 [4-8] vs 8 [7-11] jours ;  $p < 0,001$ ) ; moins d'effets secondaires de l'antibiothérapie (5,4 % vs 12,5 % ;  $p = 0,037$ ), moins de diarrhées à *Clostridium difficile* (1,0 % vs 4,2 % ;  $p = 0,081$ ) et moins d'acquisition d'*Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (2,0 % vs 7,3 % ;  $p = 0,042$ ).

Au total, bien qu'il n'existe pas actuellement de définition indiscutable de ce qu'est une désescalade d'un traitement par carbapénèmes, ni de classement indiscutable de l'impact

écologique des différentes classes et molécules antibiotiques, la stratégie de désescalade est recommandée par toutes les sociétés savantes et permet d'améliorer la qualité de l'antibiothérapie sans avoir d'impact négatif sur la mortalité des patients.

Une stratégie de désescalade des carbapénèmes est ici définie comme l'utilisation lors d'infection à BGN résistantes aux C3G de molécules antibiotiques de spectre plus étroit ou ayant un impact supposé moindre sur le microbiote digestif des patients.

#### ► **Recommandations**

Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G. (Grade B)

Cette stratégie doit privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients. (AE)

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

**Tableau 5. Proposition de classement des molécules antibiotiques, pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactéries résistantes 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<sup>re</sup> intention pour le relais oral des infections urinaires

### 3. Antibiothérapie d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*

#### 3.1 Épidémiologie de la résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques

Parmi les infections à BGN, *P. aeruginosa* est responsable de nombreuses infections associées aux soins en particulier chez les patients immunodéprimés. Ces infections sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Le traitement « probabiliste » en cas d'infection suspectée à *P. aeruginosa* doit tenir compte de l'épidémiologie locale, de la résistance aux anti-infectieux, du tableau clinique et du terrain du patient.

##### 3.1.1 Réseau de surveillance européen EARS –Net France

La résistance aux antibiotiques des souches de *P. aeruginosa* est intégrée au protocole de surveillance du réseau européen EARS-Net depuis 2005. Cette surveillance porte sur les cinq principales molécules (ou familles de molécules) antibiotiques actives sur cette bactérie : pipéracilline +/- tazobactam, ceftazidime, carbapénèmes, aminosides et fluoroquinolones. Les souches résistantes à l'ensemble de ces antibiotiques sont également surveillées. En 2016, 30 pays ont transmis des données concernant 12 711 souches (214).

En 2016, au sein des pays participants, la proportion moyenne européenne de résistance à la ceftazidime des souches de *P. aeruginosa* est de 13,0 %, c'est-à-dire légèrement au-dessus de la proportion de résistance retrouvée en France (11,3 %). La France reste parmi les 20 pays d'Europe rapportant une proportion de résistance supérieure à 10 %.

La proportion de résistance aux carbapénèmes (imipénème ou méropénème selon la molécule testée en routine dans le pays participant) reste élevée à travers tous les pays participants. En 2016, la proportion moyenne européenne pondérée par la population de chaque pays participant est de 15,0 %, en diminution significative sur la période 2013-2016 (de 17,8 % à 15,0 %). Cette proportion de résistance est comparable à celle retrouvée en France (15,6 %).

Sur l'ensemble des pays participants, la proportion moyenne européenne (pondérée par la population de chaque pays participant) de souches de *P. aeruginosa* résistantes à au moins trois classes d'antibiotiques est de 12,8 % en 2016, c'est-à-dire légèrement supérieure à celle retrouvée en France (10,6 %). En 2016, 4,3 % des souches européennes transmises au réseau EARS-Net étaient résistantes aux cinq classes d'antibiotiques d'intérêt contre 2,9 % en France.

Pour finir, la prévalence de la résistance aux antibiotiques des souches françaises de *P. aeruginosa* est proche de la moyenne européenne et tend à diminuer après s'être stabilisée entre 2011 et 2014. En France, la résistance aux carbapénèmes est supérieure à celle de la ceftazidime.

##### 3.1.2 Réseau REA-Raisin

Depuis 2004, la surveillance nationale REA-Raisin, coordonnée par le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, cible en réanimation adulte les infections associées à un dispositif invasif pour lesquelles une démarche de prévention est essentielle : pneumonie, colonisation ou infection ou bactériémie liée au cathéter veineux central et bactériémie. Elle permet d'obtenir des informations sur l'incidence des infections liées aux micro-organismes fréquemment isolés.

Pour les résultats 2016, *P. aeruginosa* représentait 19,9 % des souches isolées (46). Parmi les souches de *P. aeruginosa*, 19,4 % étaient résistantes à la ceftazidime et 23,3 % étaient I/R aux carbapénèmes. Parmi les 2 339 souches de *P. aeruginosa* isolées, 20 % étaient responsables de pneumonies, 10,5 % de bactériémies et 9 % de bactériémies liées à un cathéter. La proportion de résistance aux antibiotiques, en 2016, était la suivante : 28,3 % pour l'association TZP, 19,4 %

pour la ceftazidime, 23,3 % pour les carbapénèmes, 2,6 % pour la colistine et 0,3 % de souches pan-résistantes.

### 3.1.3 Facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa*

D'après les recommandations de la SFAR/SRLF 2017 (174) et les recommandations de l'IDSA 2016 (66), les facteurs de risque d'infections pulmonaires à *P. aeruginosa* à prendre en compte sont les suivants :

- antibiothérapie dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie ;
- hospitalisation depuis plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie ;
- BPCO, DDB, mucoviscidose ;
- colonisation connue à *P. aeruginosa*.

## 3.2 Quelle antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme ?

### 3.2.1 Molécules testées sur *P. aeruginosa*

Les antibiotiques testés sont listés dans le Tableau 6 (112).

**Tableau 6. CA-SFM/ EUCAST 2018**

Liste standard	Liste complémentaire
Ticaracilline	Nétilmicine
Ticaracilline –acide clavulanique	Lévofoxacine
Pipéracilline	Colistine
Pipéracilline – tazobactam	Fosfomycine
Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam
Céfépime	
Ceftolozane- tazobactam	
Imipénème	
Méropénème	
Tobramycine	
Amikacine	
Ciprofloxacine	
Aztréonam	
Gentamicine	

### 3.2.2 Quelle antibiothérapie choisir ?

Le pronostic des infections à *P. aeruginosa* reste sombre, avec un taux de mortalité élevé à 50 % (215). Le bénéfice d'une bi-antibiothérapie empirique est controversé. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence un sur-risque de mortalité en cas d'antibiothérapie initiale inadaptée chez les patients ayant une infection grave (177, 216-219) (Tableau 25). Les dernières recommandations américaines et françaises préconisent ainsi la mise en place d'une bi-antibiothérapie chez les patients considérés comme à risque (66, 67). En revanche, en cas d'infection non grave, il n'existe pas de différence en termes de pronostic avec une monothérapie (215).

Toute antibiothérapie active sur *P. aeruginosa* expose à la survenue de résistance de *P. aeruginosa*, mais ce risque est variable selon la molécule. Une étude menée par l'équipe de Carmeli portant sur 271 patients montre un risque de résistance multiplié par 0,8 en cas de prescription de ceftazidime, 9,2 pour la ciprofloxacine, 44 pour l'imipénème et 5,2 pour la pipéracilline (220). Plusieurs études publiées récemment confirment ce fort risque d'émergence de résistance en cas de prescription préalable de carbapénèmes (y compris l'ertapénème) (221-223).

(224). Ces études ont étudié l'exposition aux antibiotiques durant le séjour du patient, ce qui correspond à un délai généralement de moins d'un mois.

### ► **Recommandations**

En cas d'infection à *P. aeruginosa*, le choix de la  $\beta$ -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)

## **3.3 Quelle antibiothérapie après réception de l'antibiogramme ?**

### **3.3.1 Introduction :**

L'antibiothérapie d'une infection documentée avec antibiogramme complet doit tendre à l'utilisation de molécules efficaces pour traiter l'infection en évitant les rechutes secondaires, mais aussi en évitant l'émergence de mutants résistants au sein du site infectieux et au sein du microbiote du patient.

Les stratégies de désescalade ont leur place et reposent sur les mêmes principes que pour les entérobactéries traitées dans le chapitre 2.5.

### ► **Recommandations**

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)

### **3.3.2 Mono ou bithérapie**

Il n'y a pas de recommandations disponibles pour tous les types d'infections à *P. aeruginosa* selon la localisation site par site. Il existe essentiellement des recommandations pour les PAVM et pneumonies acquises à l'hôpital. L'IDSA en 2016 (66) et l'ESCMID en 2017 (62) tranche en faveur d'une monothérapie hors choc septique et terrain particulier et collections (abcès et PNP nécrosante). Pour les autres localisations une méta-analyse datant de 2013 (225) analyse 19 études, dont huit en traitement définitif après documentation (sept rétrospectives une prospective). Sur l'ensemble des études, il n'y avait pas de différence, ni en termes de mortalité, ni en termes de guérison. Dans les bactériémies à *P. aeruginosa*, plusieurs articles montrent que la monothérapie est suffisante à condition que la molécule utilisée soit pleinement efficace sur la souche en cause (226).

### ► **Recommandations**

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)

### 3.3.3 Modalités d'administration des molécules actives sur *P. aeruginosa*

#### ► Argumentaire

Les modalités d'administrations des bêta-lactamines actives sur *P. aeruginosa* ont fait l'objet de nombreux travaux rétrospectifs, prospectifs, essais contrôlés randomisés et méta-analyses. Ce point est abordé dans la section 2.3. Il faut toutefois noter que ces modalités de perfusion prolongée ou continue n'incluaient pas exclusivement des infections à *P. aeruginosa*. Ces modalités d'administration nécessitent des conditions de réalisation plus adaptée aux unités de soins intensifs et réanimation qu'aux unités de soins traditionnelles. Il faut, en outre, attirer l'attention sur la nécessité de réaliser des doses de charge afin d'obtenir les cibles de PK/PD permettant un traitement optimal.

Des propositions de modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (à l'hôpital et en ambulatoire) sont présentées en Annexe 4.

#### ► Recommandations

En cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité traitée par une 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 : pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (Grade A) ;
- l'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée (Grade B).

### 3.3.4 Durée d'antibiothérapie totale

#### ► Argumentaire

Une méta-analyse chez les patients hospitalisés en réanimation n'a pas retrouvé de différence significative entre une durée courte (5 à 7 jours) ou prolongée (de plus de 7 jours) de traitement d'une bactériémie, que ce soit en termes de guérison clinique, microbiologique ou de survie (227). Cependant, les bactériémies à *P. aeruginosa* n'étaient pas spécifiquement étudiées. Les recommandations sur la pneumonie nosocomiale préconisent de ne pas prolonger l'antibiothérapie au-delà de 7 jours si un BGN non fermentant est mis en évidence (66).

#### ► Recommandations

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)

### 3.3.5 Associations ceftazidime/avibactam et ceftolozane/tazobactam

#### ► Argumentaire

Voir le paragraphe 2.4.8

## ► Recommandations

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)

### 3.3.6 Quel Carbapénème utiliser en l'absence d'alternative ?

#### ► Argumentaire

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité relative des différents carbapénèmes dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*. Cependant, une étude prospective observationnelle monocentrique menée en réanimation portant sur 88 patients atteints de PAVM à *P. aeruginosa* (221) traités par imipénème (n = 32), méropénème (n = 24) ou doripénème (n = 32) a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes en termes d'évolution clinique défavorable (définie par la survenue du décès en réanimation ou la rechute de la PAVM) : imipénème, 20/32 (63 %), méropénème, 9/24 (38 %) et doripénème 15/32 (47 %); p = 0,16). Chez les patients rechutant de leur PAVM, il n'y avait pas non plus de différence entre les trois molécules en termes de prévention de l'émergence de résistance aux carbapénèmes. Une méta-analyse évaluant la toxicité des différents carbapénèmes a montré une toxicité neurologique légèrement supérieure (sur le risque de crise d'épileptique) avec l'imipénème, en comparaison avec les antibiotiques non carbapénèmes. Cette différence n'a pas été retrouvée avec le méropénème. Cependant, il n'existait pas de différence significative de toxicité dans les études comparant directement l'imipénème et le méropénème (Cannon 2014). Contrairement à l'imipénème, le méropénème peut être administré à forte posologie avec une stabilité permettant son administration en perfusion continue ou prolongée (Norrby 1995).

#### ► Recommandations

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)

## Annexe 1. Méthode de travail

### ► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

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 ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

#### *Choix du thème de travail*

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

#### *Coordination du projet*

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### *Groupe de travail*

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique. Il aide également à la rédaction des recommandations.

### *Rédaction de l'argumentaire scientifique*

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

### *Rédaction de la version initiale des recommandations*

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### *Groupe de lecture*

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé, élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### *Version finale des recommandations*

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1).

#### *Validation par le collège de la HAS*

La RBP est soumise au collège de la HAS pour adoption. À la demande du collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

#### *Diffusion*

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

#### ► **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

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 et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables [sur le site unique DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home](https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home).

#### ► **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

## Annexe 2. Recherche documentaire

### ► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période janvier 1984 - octobre 2018.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. La base interrogée pour ce sujet est Medline. Le Tableau 7 suivant présente la stratégie de recherche dans cette base. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études. Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

**Tableau 7. Stratégie de recherche documentaire dans la base de données Medline**

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de réf. trouvées
	Termes utilisés		
<b>BGN RÉISTANTS C3G RECOMMANDATIONS / CONSENSUS</b>		Janv. 84 – oct. 18	28
Étape 1	( <i>Gram-negative bacterial infections</i> OR <i>Gram-negative bacteria</i> )/de OR ( <i>Gram negative</i> OR <i>pseudomonas</i> OR <i>cinetobacter</i> OR <i>moraxella</i> OR <i>enterobacteriaceae</i> OR <i>enterobacteria</i> OR <i>citrobacter</i> OR <i>enterobacter</i> OR <i>escherichia</i> OR <i>klebsiella</i> OR <i>proteus</i> OR <i>salmonella</i> OR <i>serratia</i> OR <i>shigella</i> OR <i>yersinia</i> OR <i>vibrio</i> OR <i>aeromonas</i> OR <i>campylobacter</i> OR <i>chlamydia</i> OR <i>helicobacter</i> OR <i>brucella</i> OR <i>haemophilus</i> OR <i>pasteurella</i> OR <i>francisella</i> OR <i>bordetella</i> OR <i>legionella</i> OR <i>neisseria</i> OR <i>bartonella</i> OR <i>fusobacterium</i> OR <i>treponema</i> OR <i>borrelia</i> OR <i>leptospira</i> OR <i>HACEK</i> )/ti		
AND			
Étape 2	( <i>Cephalosporin resistance</i> OR <i>cephalosporinase</i> )/de OR <i>cephalosporinase</i> */ti OR (( <i>cephalosporins</i> /de OR <i>cephalosporin</i> */ti) AND ( <i>drug resistance</i> , <i>bacterial</i> /de OR <i>resistance</i> /ti OR <i>resistant</i> /ti)) OR <i>extended spectrum beta lactamase</i> /ti OR <i>ESBL</i> /ti OR <i>AmpC</i> /ti OR ( <i>AmpC beta-lactamases</i> OR <i>beta-lactamase SHV-5</i> OR <i>integron-associated beta-lactamase 1</i> OR <i>GES-1 beta-lactamase</i> OR <i>beta-lactamase TEM-11</i> OR <i>beta-lactamase TEM-61</i> OR <i>beta-lactamase SHV-34</i> , <i>E coli</i> OR <i>beta-lactamase CTX-M-19</i> OR <i>beta-lactamase OXA-45</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> OR <i>TEM-71 beta-lactamase</i> OR <i>beta-lactamase TEM-63</i> OR <i>beta-lactamase SHV-27</i> OR <i>beta-lactamase CTX-M-3</i> OR <i>beta-lactamase TEM-72</i> OR <i>SHV-18 beta-lactamase</i> OR <i>beta-lactamase TEM-29B protein</i> , <i>E coli</i> OR <i>beta-lactamase OXA-16</i> OR <i>beta-lactamase TEM-47</i> OR <i>beta-lactamase TEM-12</i> OR <i>beta-lactamase KH</i> OR <i>beta-lactamase OXA-28</i> )/de		
AND			
Étape 3	( <i>Guidance</i> OR <i>guideline</i> */ti OR <i>health planning guidelines</i> /de OR ( <i>guideline</i> OR <i>practice guideline</i> )/type OR ( <i>Consensus development conference</i> , <i>NIH</i> OR <i>Consensus development conference</i> )/type OR ( <i>consensus</i> OR <i>position paper</i> OR <i>recommendation</i> * OR <i>statement</i> */ti		
<b>BGN RÉISTANTS C3G ANTIBIOTIC STEWARDSHIP / STRATÉGIES PRISES EN CHARGE</b>		Janv. 84 – Oct. 18	89
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 4	(( <i>Stewardship</i> OR <i>steward</i> OR <i>stewards</i> ) AND ( <i>anti</i> * <i>biotic</i> * OR <i>anti</i> * <i>bacterial</i> * OR <i>anti</i> * <i>microbial</i> * OR <i>anti</i> * <i>biotherap</i> */ti,ab OR ( <i>alternative</i> * OR <i>strateg</i> * OR <i>protocol</i> */ti OR ( <i>decision tree</i> * OR <i>care</i>		

	<i>bundle* OR care model* OR care protocol* OR care strateg* OR clinical model* OR clinical pathway* OR clinical protocol* OR clinical strateg* OR critical pathway* OR critical protocol* OR therapeutic model* OR therapeutic pathway* OR therapeutic protocol* OR therapeutic strateg*)/ti,ab OR (patient care bundles OR decision trees OR decision support techniques OR clinical decision-making OR decision making, computer-assisted)/de</i>		
<b>BGN RÉSISTANTS RECOMMANDATIONS / CONSENSUS</b>		Janv. 84 – oct. 18	124
Étape 1 NOT Étape 2			
AND			
Étape 5	<i>Drug resistance/de OR (resistance OR resistant)/ti</i>		
AND			
Étape 3			
<b>INFECTIONS SELON LE SITE RECOMMANDATIONS / CONSENSUS</b>		Janv. 84 – oct. 18	
<b>Infections pulmonaires</b>			156
Étape 6	<i>(Respiratory tract infections OR bronchitis OR pneumonia OR tracheitis OR lung abscess OR lung OR trachea)/de OR (bronchitis OR pneumonia OR pneumopathy OR pneumopathies OR tracheitis OR respiratory tract OR respiratory infection* OR trachea OR tracheal OR bronchi OR bronchial OR lung OR pulmonary)/ti</i>		
AND			
Étape 1			
OR			
Étape 2			
OR			
Étape 7	<i>(Anti*biotic* OR anti*bacterial* OR anti*microbial* OR anti*biotherap*)/ti OR anti-Bacterial Agents/de</i>		
AND			
Étape 8	<i>Guideline/type OR practice guideline/type OR (consensus development conference, NIH OR consensus development conference)/type</i>		
<b>Infections orl</b>			83
Étape 9	<i>(Otorhinolaryngologic diseases OR laryngitis OR pharyngitis OR rhinitis OR sinusitis OR otitis OR larynx OR pharynx OR nose OR ear)/de OR (larynx OR pharynx OR nose OR ear OR laryngeal OR pharyngeal OR nasal OR laryngitis OR pharyngitis OR rhinitis OR sinusitis OR otitis)/ti</i>		
AND			
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8			
<b>Infections urinaires</b>			39
Étape 10	<i>(Urinary tract infections OR cystitis OR ureter OR urethra OR urinary bladder OR bacteriuria)/de OR (urinary tract OR urinary infection* OR ureter OR urethra OR bladder OR cystitis OR ureteral OR urethral OR vesical OR bacteriuria)/ti</i>		
AND			
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8			
<b>Infections abdominales</b>			124
Étape 11	<i>(Intraabdominal infections OR abdomen OR gastroenteritis OR colonic diseases OR duodenal Diseases OR ileal diseases OR jejunal diseases OR rectal diseases OR intestines OR lower gastrointestinal tract OR foodborne diseases OR diarrhea OR nausea OR vomiting)/de OR (abdomen OR abdominal OR peritonitis OR colon OR duodenum OR ileum OR jejunum OR rectum OR duodenal OR ileal OR jejunal OR rectal OR gastroenteritis OR colitis OR enteritis OR enterocolitis OR dysentery OR diarrhea OR nausea OR vomiting)/ti</i>		
AND			
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8			
<b>Infections des voies biliaires</b>			5
Étape 12	<i>(Biliary tract diseases OR cholecystitis OR cholangitis)/de OR (biliary OR gallbladder OR cholecystitis OR cholangitis)/ti</i>		

AND		
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8		
<b>Infections cardiaques</b>		84
Étape 13	(Cardiovascular infections OR heart)/de OR (heart OR cardiac OR myocardium OR myocardial OR endocarditis OR aorta OR aortic OR aortitis)/ti	
AND		
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8		
<b>Bactériémie</b>		36
Étape 14	Bacteremia/de OR (bacteremia OR blood stream infection* OR bloodstream infection*)/ti	
AND		
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8		
<b>Infections en cancérologie</b>		130
Étape 15	(Leukopenia OR neutropenia OR neoplasms OR antineoplastic agents OR maintenance chemotherapy OR induction chemotherapy OR consolidation chemotherapy)/de OR (cancer* OR tumor* OR tumour* OR oncolog* OR chemotherap* OR neutropen* OR aplasi*)/ti	
AND		
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8		
<b>Infections liées aux catheters</b>		12
Étape 16	(Catheter-related Infections OR catheters/adverse effects)/de OR (catheter AND infection* AND (related OR associated))/ti	
AND		
(Étape 1 OR Étape 2 OR Étape 7) AND Étape 8		
<b>BGN RÉSISTANTS C3G DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SELON LE SITE</b>		Janv. 84 – oct. 18
<b>Infections pulmonaires</b>		21
Étape 6 AND Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 17	(epidemiology OR incidence OR prevalence)/ti OR (registries OR disease notification OR epidemiological monitoring OR sentinel surveillance OR incidence OR prevalence OR epidemiology)/de	
OR		
Étape 6 AND Étape 2		
AND		
Étape 18	Gram-negative bacterial infections/epidemiology/de	
OR		
Étape 19	(Respiratory tract infections OR bronchitis OR pneumonia OR Tracheitis OR lung abscess)/epidemiology/de	
AND		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 20	(France OR french)/ti,ab OR France/de OR (France OR français OR français OR française OR française OR french OR .fr)/affiliation OR (France OR français OR français OR française OR française OR french)/organisme OR (France OR français OR français OR française OR française OR french)/revue OR (Europe* OR Austria OR Belgi* OR Russi* OR Finland OR finnish OR German* OR Great Britain OR british OR England OR english OR Ireland OR irish OR Scotland OR scottish OR Greece OR greek* OR Iceland OR Italy OR italian OR Netherlands OR dutch OR Portug* OR Scandinavia* OR Denmark OR danish OR Norway OR norwegian* OR Sweden OR swedish OR Spain OR spanish OR Switzerland OR swiss OR Canada OR Canadian* OR United States OR USA OR America OR Australia* OR New Zealand OR Japan*)/ti,ab OR (Developed Countries OR European Union OR Europe OR North America OR Japan OR Australia OR New Zealand)/de OR (Austria OR Belgium OR Russia OR Finland OR Deutschland OR germany OR England OR United Kingdom OR Ireland OR Eire OR Scotland OR Greece OR Iceland OR Italy OR Netherlands OR Portugal OR Denmark OR Norway OR Sweden OR Spain OR Switzerland OR Canada OR United States OR USA OR Australia OR New	

	Zealand OR Japan)/affiliation OR (Austria OR Belgium OR Russia OR Finland OR Deutschland OR Germany OR England OR United Kingdom OR Ireland OR Eire OR Scotland OR Greece OR Iceland OR Italy OR Netherlands OR OR Portugal OR Denmark OR Norway OR Sweden OR Spain OR Switzerland OR Canada OR United States OR USA OR Australia OR New Zealand OR Japan)/organisme		
<b>Infections ori</b>			9
Étape 9 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17			
OR			
Étape 9 AND Étape 2 AND Étape 18			
OR			
Étape 21	(Otorhinolaryngologic Diseases OR Laryngitis OR Pharyngitis OR Rhinitis OR Sinusitis OR Otitis)/epidemiology/de		
AND			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 20			
<b>Infections urinaires</b>			94
Étape 10 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17			
OR			
Étape 10 AND Étape 2 AND Étape 18			
OR			
Étape 22	(Urinary Tract Infections OR Cystitis OR Bacteriuria)/epidemiology/de		
AND			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 20			
<b>Infections abdominales</b>			61
Étape 11 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17			
OR			
Étape 11 AND Étape 2 AND Étape 18			
OR			
Étape 23	(Intraabdominal infections OR Gastroenteritis OR Colonic Diseases OR Duodenal Diseases OR Ileal Diseases OR Jejunal Diseases OR Rectal Diseases)/epidemiology/de		
AND			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 20			
<b>Infections des voies biliaires</b>			4
Étape 12 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17			
OR			
Étape 12 AND Étape 2 AND Étape 18			
OR			
Étape 24	(Biliary Tract Diseases OR Cholecystitis OR Cholangitis)/epidemiology/de		
AND			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 20			
<b>Infections cardiaques</b>			4
Étape 13 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17			
OR			
Étape 13 AND Étape 2 AND Étape 18			
OR			
Étape 25	Cardiovascular Infections/epidemiology/de		
AND			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 20			
<b>Bactériémie</b>			84
Étape 14 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17			
OR			
Étape 14 AND Étape 2 AND Étape 18			

OR		
Étape 26	<i>Bacteremia/epidemiology/de</i>	
AND		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 20		
<b>Infections en cancérologie</b>		37
Étape 15 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17		
OR		
Étape 15 AND Étape 2 AND Étape 18		
OR		
Étape 27	<i>(Leukopenia OR Neutropenia OR Neoplasms)/epidemiology/de</i>	
AND		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 20		
<b>Infections liées aux catheters</b>		4
Étape 16 AND Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 17		
OR		
Étape 16 AND Étape 2 AND Étape 18		
OR		
Étape 28	<i>Catheter-Related Infections/epidemiology/de</i>	
AND		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 20		
<b>FACTEURS DE RISQUE BGN RÉSISTANTS C3G SELON LE SITE</b>		Janv. 84 – oct. 18
<b>Infections pulmonaires</b>		40
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 29	<i>(risk factor* OR cause OR causes OR etiology OR aetiology OR etiologies OR aetiologies)/ti OR (Risk Factors OR Age Factors OR Sex Factors)/de</i>	
OR		
Étape 1		
AND		
Étape 30	<i>(Cephalosporin Resistance OR Cephalosporinase)/etiology,genetics/de</i>	
OR		
Étape 31	<i>Gram-Negative Bacterial Infections/etiology/de</i>	
AND		
Étape 2		
AND		
Étape 6		
<b>Infections Ori</b>		20
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 9		
<b>Infections urinaires</b>		136
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 10		
<b>Infections abdominales</b>		109
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 11		
<b>Infections des voies biliaires</b>		4
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 12		
<b>Infections cardiaques</b>		9
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 13		
<b>Bactériémie</b>		128
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31		

AND Étape 2) AND Étape 14			
<b>Infections en cancérologie</b>			43
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 15			
<b>Infections liées aux catheters</b>			8
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 29) OR (Étape 1 AND Étape 30) OR (Étape 31 AND Étape 2)) AND Étape 16			
<b>BGN RÉSISTANTS C3G DIAGNOSTIC INITIAL / DÉPISTAGE</b>		Janv. 84 – oct. 18	
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 32	(initial diagnosis OR clinical presentation* OR clinical feature* OR clinical finding* OR clinical profile* OR clinical study OR anamnesis OR symptom*)/ti OR (Medical History Taking OR Physical Examination OR Signs AND Symptoms/analysis,diagnosis,etiology,microbiology OR (Signs AND Symptoms AND (Gram-Negative Bacterial Infections OR Gram-Negative Bacteria)/microbiology) OR Symptom Assessment)/de OR laboratory/ti OR Clinical Laboratory Services/de OR microscop*/ti OR Microscopy/de OR morphology*/ti OR cytolog*/ti OR Cytological Techniques/de OR (microbiological characteristic* OR microbiological presentation* OR microbiological aspect* OR microbiological shape* OR microbiological finding* OR microbiological profile* OR microbiological study OR microbiological studies OR bacteriological characteristic* OR bacteriological presentation* OR bacteriological aspect* OR microbiological shape* OR bacteriological finding* OR bacteriological profile* OR bacteriological study OR bacteriological studies)/ti OR Diagnostic Tests, Routine/de OR stain/ti OR staining/ti OR (Staining AND Labeling OR Gram's stain)/de OR ((isolate* OR isolation OR sample* OR swab*) AND (bacteriolog* OR microbiolog* OR exam*))/ti OR (rapid test* OR rapid testing OR rapid assay* OR rapid method* OR rapid detection OR rapid kit* OR rapid identification OR quick test* OR quick testing OR quick assay* OR quick method* OR quick detection OR quick kit OR quick kits OR quick identification)/ti,ab OR ((diagnos* OR detect* OR test*) AND (rapid* OR quick*))/ti OR point of care test*/ti,ab OR Point-of-Care Systems/de OR ((diagnos* OR detect* OR test*) AND early)/ti OR Early Diagnosis/de OR (screening OR predict* OR detect* OR score* OR scoring)/ti OR Mass Screening/de		2
<b>Recommandations / Consensus</b>			2
AND Étape 3			
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>			0
AND			
Étape 33	(meta analys* OR metaanalys* OR meta-analys*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR (systematic literature review* OR systematic literature search* OR systematic overview* OR systematic review* OR systematical literature review* OR systematical overview* OR systematical review* OR systematically review* OR systematically search* OR systematically research*)/ti,ab OR cochrane database syst rev/revue OR Health Technol Assess/revue		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>			8
AND			
Étape 34	random*/ti,ab OR random allocation/de OR randomized controlled trial/type OR single-blind/ti,ab OR single-blind method/de OR double-blind/ti,ab OR double-blind method/de		
<b>Autres essais cliniques</b>			20
AND			
Étape 35	clinical trial*/ti,ab OR Clinical Trial/type OR Controlled Clinical Trial/type OR (multicenter study OR multicenter studies OR multicentre study OR multicentre studies)/ti,ab OR multicenter study/type OR (cross-over study OR cross-over studies)/ti,ab OR cross-over studies/de OR versus/ti OR (comparative study OR comparative studies)/ti OR Comparative Study/type		
<b>Performances des tests</b>			65
AND			
Étape 36	(sensitivity OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR ability OR utility)/ti OR (diagnosis performance OR false negative OR false positive OR predictive value OR prognosis OR prognostic value OR		

	reliability OR reliable OR reproducibility)/ti,ab OR (false negative reactions OR false positive reactions OR observer variation OR predictive value of tests OR reference standards OR reproducibility of results OR sensitivity AND specificity)/de OR evaluation studies/type		
<b>Études de cohortes</b>			30
AND			
Étape 37	cohort*/ti OR cohort studies/de OR (follow-up study OR follow-up studies)/ti OR follow-up studies/de OR (prospective study OR prospective studies)/ti OR prospective studies/de OR (longitudinal study OR longitudinal studies)/ti OR longitudinal studies/de		
<b>BGN RÉSISTANTS C3G TRAITEMENT PROBABILISTE</b>		Janv. 84 – oct. 18	
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 38	(empirically OR empirical OR empiric OR probabilistic OR initial)/ti,ab		
AND			
Étape 39	(antibiotherapy OR antibiotherapies OR anti-biotherapy OR anti-biotherapies OR anti biotherapy OR anti biotherapies)/ti,ab		
OR			
Étape 40	(Gram-Negative Bacterial Infections/drug therapy OR Gram-Negative Bacterial Infections/therapy OR Gram-Negative Bacteria/drug effects)/de OR (treatment* OR management OR therapy OR therapies OR therapeutic*)/ti OR Anti-Bacterial Agents/therapeutic use OR (antibiotic* OR anti-biotic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR anti bacterial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti microbial*)/ti,ab		
AND			
Étape 41	((Amoxicillin/de OR Amoxicillin/ti,ab) AND (Clavulanic Acid/de OR Clavulanic Acid/ti,ab)) OR Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/de OR ((Piperacillin/de OR Piperacillin/ti,ab) AND (tazobactam/de OR tazobactam/ti,ab)) OR piperacillin, tazobactam drug combination/de OR Temocillin/de OR temocillin/ti,ab OR Carbapenems/de OR carbapenem*/ti,ab OR Imipenem/de OR imipenem/ti,ab OR meropenem/de OR meropenem/ti,ab OR ertapenem/de OR ertapenem/ti,ab OR Cephameycins/de OR cephamycin*/ti,ab OR Cefoxitin/de OR cefoxitin/ti,ab OR cephamycin C/de OR ((Ceftazidime/de OR ceftazidime/ti,ab) AND (avibactam/de AND avibactam/ti,ab)) OR avibactam, ceftazidime drug combination/de OR ((ceftolozane/de OR ceftolozane/ti,ab) AND (tazobactam/de OR tazobactam/ti,ab)) OR ceftolozane, tazobactam drug combination /de OR Aztreonam/de OR aztreonam/ti,ab OR Fosfomycin/de OR fosfomycin/ti,ab OR Aminoglycosides/de OR Gentamicins/de OR gentamicin*/ti,ab OR Amikacin/de OR amikacin/ti,ab OR Tobramycin/de OR tobramycin/ti,ab OR tigecycline/ti,ab OR Minocycline/de OR Fluoroquinolones/de OR fluoroquinolone*/ti,ab OR Ciprofloxacin/de OR ciprofloxacin*/ti,ab OR Ofloxacin/de OR ofloxacin/ti,ab OR Levofloxacin/de OR levofloxacin/ti,ab OR moxifloxacin/de OR moxifloxacin/ti,ab OR ((Sulfamethoxazole/de OR sulfamethoxazole/ti,ab) AND (Trimethoprim/de OR trimethoprim/ti,ab)) OR Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination/de)		
<b>Recommandations / Consensus</b>			3
AND Étape 3			
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>			3
AND Étape 33			
<b>Essais contrôlés randomisés</b>			9
AND Étape 34			
<b>Autres essais cliniques</b>			53
AND Étape 35			
<b>Études de cohortes</b>			104
AND Étape 37			
<b>Complications</b>			5
AND			
Étape 42	(adverse effect* OR side effect* OR adverse event* OR undesirable event* OR complain* OR complication* OR damage* OR harm OR iatrogen* OR injury OR injuries OR innocuit* OR precaution* OR safe OR safety OR secure OR security OR tolerability OR tolerance OR toxic* OR innocuity		

	OR unsafe OR warning* OR contra indicated OR contra indication* OR contraindicated OR contra-indicated OR contraindication* OR contra-indication*)/ti OR (malpractice OR medical error*)/ti,ab OR (malpractice OR medical errors)/de OR (Anti-Bacterial Agents OR Amoxicillin OR Clavulanic Acid OR Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination OR Piperacillin OR Carbapenems OR Imipenem OR Cephameycins OR Cefoxitin OR Ceftazidime OR Aztreonam OR Fosfomycin OR Aminoglycosides OR Gentamicins OR Amikacin OR Tobramycin OR Minocycline OR Fluoroquinolones OR Ciprofloxacin OR Ofloxacin OR Levofloxacin OR Sulfamethoxazole OR Trimethoprim OR Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination)/adverse effects/de		
<b>BGN RÉSISTANTS C3G PRONOSTIC SELON LE SITE</b>		Janv. 84 – oct. 18	
<b>Infections pulmonaires</b>			12
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 6			
AND			
Étape 43	(prognosis OR prognostic OR severity OR mortality OR outcome OR outcomes)/ti OR natural history/ti,ab OR (mortality OR prognosis)/de		
OR			
Étape 44	Gram-Negative Bacterial Infections/mortality/de		
AND			
Étape 2 AND Étape 6			
OR			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 45	(Respiratory Tract Infections OR Bronchitis OR Pneumonia OR Tracheitis OR Lung Abscess/mortality/de		
<b>Infections ori</b>			1
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 9			
OR			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 46	(Otorhinolaryngologic Diseases OR Laryngitis OR Pharyngitis OR Rhinitis OR Sinusitis OR Otitis)/mortality/de		
<b>Infections urinaires</b>			16
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 10			
OR			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 47	(Urinary Tract Infections OR Cystitis OR Bacteriuria)/mortality/de		
<b>Infections abdominales</b>			24
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 11			
OR			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 48	(Gastroenteritis OR Colonic Diseases OR Duodenal Diseases OR Ileal Diseases OR Jejunal Diseases OR Rectal Diseases)/mortality/de		
<b>Infections des voies biliaires</b>			2
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 12			
OR			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 49	(Biliary Tract Diseases OR Cholecystitis OR Cholangitis)/mortality/de		
<b>Infections cardiaques</b>			2
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 13			
OR			
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 50	Cardiovascular Infections/mortality/de		
<b>Bactériémie</b>			124
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 14			

OR		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 51	Bacteremia/mortality/de	
<b>Infections en cancérologie</b>		28
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 15		
OR		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 52	(Leukopenia OR Neutropenia OR Neoplasms)/mortality/de	
<b>Infections liées aux catheters</b>		2
((Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 43) OR (Étape 44 AND Étape 2)) AND Étape 16		
OR		
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 53	Catheter-Related Infections/mortality/de	
<b>ENTEROBACTÉRIES RÉSISTANTES C3G DIAGNOSTIC</b>		Janv. 84 – oct. 18
Étape 54	(Enterobacteriaceae OR Enterobacteria OR Citrobacter OR Enterobacter OR Escherichia OR Klebsiella OR Proteus OR Salmonella OR Serratia OR Shigella OR Yersinia)/ti OR (Enterobacteriaceae OR Enterobacteriaceae Infections)/de	
AND		
Étape 2		
AND		
Étape 55	(diagnos* OR assess* OR characterize* OR identif* OR detect* OR evaluat* OR investigat* OR recognition OR recognize* OR test*)/ti OR (Diagnosis, Differential OR Chemistry Techniques, Analytical OR Clinical Chemistry Tests OR Cytological Techniques OR Diagnostic Imaging OR Electrochemical Techniques OR Genetic Techniques OR Hematologic Tests OR Histological Techniques OR Immunologic Techniques OR Immunologic Tests OR Investigative Techniques OR Molecular Diagnostic Techniques OR Molecular Probe Techniques OR Diagnostic Techniques AND Procedures OR Clinical Laboratory Techniques)/de	
AND		
Étape 56	Enterobacteriaceae Infections/blood, cerebrospinal fluid, diagnostic imaging, enzymology, genetics, immunology, isolation AND purification, microbiology, urine/de OR Enterobacteriaceae/chemistry, cytology, genetics, immunology, isolation AND purification, microbiology, ultrastructure/de OR (Bacteriological Techniques OR Blood culture OR Colony Count, Microbial OR Culture Techniques)/de OR (culture* OR disk OR disc OR antibiogram*)/ti OR Microbial Sensitivity Tests/de OR susceptibility/ti	
OR		
Étape 54		
AND		
Étape 57	Cephalosporinase/analysis, chemistry, genetics, immunology, isolation AND purification, ultrastructure/de OR Cephalosporin Resistance/genetics, immunology/de OR (Cephalosporins AND (Drug Resistance, Bacterial/genetics OR Drug Resistance, Bacterial/immunology))/de	
AND		
Étape 55		
OR		
Étape 54 AND Étape 57 AND Étape 56		
OR		
Étape 58	Enterobacteriaceae Infections/diagnosis/de	
AND		
Étape 2 AND Étape 55		
OR		
Étape 58 AND Étape 2 AND Étape 56		
OR		
Étape 58 AND Étape 57		
<b>Recommandations / Consensus</b>		3
AND Étape 3		

<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>			0
AND Étape 33			
<b>Essais contrôlés randomisés</b>			15
AND Étape 34			
<b>Autres essais cliniques</b>			74
AND Étape 35			
<b>Performances des tests</b>			75
AND Étape 36			
<b>Études de cohortes</b>			16
AND Étape 37			
<b>ENTEROBACTÉRIES RÉSISTANTES C3G TRAITEMENT</b>		Janv. 84 – oct. 18	
Étape 54 AND Étape 2			
AND			
Étape 39			
OR			
Étape 59	(Enterobacteriaceae Infections/drug therapy, therapy OR Enterobacteriaceae/drug effects)/de OR (treatment* OR management OR therapy OR therapies OR therapeutic*)/ti OR Anti-Bacterial Agents/therapeutic use OR (antibiotic* OR anti-biotic* OR anti biotic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR anti bacterial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti microbial*)/ti,ab		
AND			
Étape 41			
<b>Recommandations / Consensus</b>			5
AND Étape 3			
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>			16
AND Étape 33			
<b>Essais contrôlés randomisés</b>			89
AND Étape 34			
<b>Autres essais cliniques</b>			148
AND Étape 35			
<b>Études de cohortes</b>			185
AND Étape 37			
<b>Complications</b>			45
AND Étape 42			
<b>PSEUDOMONAS AERUGINOSA et ACINETOBACTER BAUMANII RÉSISTANTS C3G DIAGNOSTIC</b>		Janv. 84 – oct. 18	
Étape 60	(Pseudomonas aeruginosa OR pyocyanic)/ti,ab OR (Pseudomonas aeruginosa OR Pseudomonas Infections)/de OR Acinetobacter baumannii/ti,ab OR (Acinetobacter baumannii OR Acinetobacter infections)/de		
AND			
Étape 2 AND Étape 55			
AND			
Étape 61	(Pseudomonas Infections OR Acinetobacter infections)/blood, cerebrospinal fluid, diagnostic imaging, enzymology, genetics, immunology, isolation AND purification, microbiology, urine/de OR (Pseudomonas aeruginosa OR Acinetobacter baumannii)/chemistry, cytology, genetics, immunology, isolation AND purification, microbiology, ultrastructure/de OR (Bacteriological Techniques OR Blood culture OR Colony Count, Microbial OR Culture Techniques)/de OR (culture* OR disk OR disc OR antibiogram*)/ti OR Microbial Sensitivity Tests/de OR susceptibility/ti		
OR			
Étape 60 AND Étape 57 AND Étape 55			
OR			
Étape 60 AND Étape 57 AND Étape 61			
OR			
Étape 62	(Pseudomonas Infections OR Acinetobacter infections)/diagnosis/de		
AND			
Étape 2 AND Étape 55			

OR		
Étape 62 AND Étape 2 AND Étape 61		
OR		
Étape 62 AND Étape 57		
<b>Recommandations / Consensus</b>		0
AND Étape 3		
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>		0
AND Étape 33		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		14
AND Étape 34		
<b>Autres essais cliniques</b>		95
AND Étape 35		
<b>Performances des tests</b>		13
AND Étape 36		
<b>Études de cohortes</b>		28
AND Étape 37		
<b>PSEUDOMONAS AERUGINOSA et ACINETOBACTER BAUMANII RÉSISTANTS C3G TRAITEMENT</b>		Janv. 84 – oct. 18
Étape 60 AND Étape 2		
AND		
Étape 39		
OR		
Étape 63	((Pseudomonas Infections OR Acinetobacter infections)/drug therapy, therapy OR (Pseudomonas aeruginosa OR Acinetobacter baumannii)/drug effects)/de OR treatment*/ti OR management/ti OR therapy/ti OR therapies/ti OR therapeutic*/ti OR Anti-Bacterial Agents/therapeutic use/de OR (antibiotic* OR anti-biotic* OR anti biotic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR anti bacterial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti microbial*/ti,ab	
AND		
Étape 41		
<b>Recommandations / Consensus</b>		1
AND Étape 3		
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>		1
AND Étape 33		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		25
AND Étape 34		
<b>Autres essais cliniques</b>		105
AND Étape 35		
<b>Études de cohortes</b>		69
AND Étape 37		
<b>Complications</b>		6
AND Étape 42		
<b>BGN RÉSISTANTS C3G DÉESCALADE</b>		Janv. 84 – oct. 18
Étape 64	(de escalation OR de escalated OR de escalating OR de escalate*/ti,ab	
AND		
Étape 1 AND Étape 2		
<b>Recommandations / Consensus</b>		0
AND Étape 3		
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>		0
AND Étape 33		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		1
AND Étape 34		
<b>Autres essais cliniques</b>		1
AND Étape 35		
<b>Études de cohortes</b>		7
AND Étape 37		
<b>Complications</b>		2

AND Étape 42		
<b>INFECTIONS BGN DÉSESCALADE</b>		Janv. 84 – oct. 18
Étape 64 AND Étape 1 NOT Étape 2		
<b>Recommandations / Consensus</b>		1
AND Étape 3		
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>		3
AND Étape 33		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		4
AND Étape 34		
<b>Autres essais cliniques</b>		5
AND Étape 35		
<b>Études de cohortes</b>		13
AND Étape 37		
<b>Complications</b>		6
AND Étape 42		
<b>INFECTIONS BACTÉRIENNES DÉSESCALADE</b>		Janv. 84 – oct. 18
Étape 64		
AND		
Étape 65 (Bacterial Infections OR Bacteria)/de OR (bacteria* OR gram)/ti		
OR		
Étape 39		
OR		
Étape 66 Anti-Bacterial Agents/de OR (antibiotic* OR anti-biotic* OR anti biotic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR anti bacterial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti microbial*)/ti,ab		
OR		
Étape 41		
OR		
Étape 2		
NOT		
Étape 1		
<b>Recommandations / Consensus</b>		16
AND Étape 3		
<b>Méta-analyses / Revues systématiques</b>		13
AND Étape 33		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		19
AND Étape 34		
<b>Autres essais cliniques</b>		40
AND Étape 35		
<b>Études de cohortes</b>		74
AND Étape 37		
<b>Complications</b>		36
AND Étape 42		

## Sites internet

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

<https://www.anses.fr/fr/content/antibior%C3%A9sistance>

Association française d'urologie (AFU)

<https://www.urofrance.org/>

Haute Autorité de Santé (HAS)

<https://www.has-sante.fr>

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>

Ministère de la santé

<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/>

Santé publique France

<http://in.vssantepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux>

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

<http://www.infectiologie.com/>

Société de réanimation de langue française (SRLF)

<https://www.srlf.org/>

Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)

<https://sfar.org/>

Société française de microbiologie (SFM)

<https://www.sfm-microbiologie.org/>

European association of urology (EAU)

<https://uroweb.org/>

European centre for disease prevention and control (ECDC)

<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>

European respiratory society (ERS)

<https://www.ersnet.org/>

European society of cardiology (ESC)

<https://www.escardio.org/>

European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID)

<https://www.escmid.org/>

British infection association (BIA)

<https://www.britishinfection.org/>

National institute for health and care excellence (NICE)

<https://www.nice.org.uk/>

Public health england (PHE)

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.qc.ca/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

<https://www.inspq.qc.ca/>

Centers for disease control and prevention (CDC)

<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html>

Organisation mondiale de la santé (OMS). *Regional Office for Europe*

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance>

The Cochrane library

<https://www.cochranelibrary.com/>

## Veille

Une veille a été menée jusqu'en octobre 2018 sur ce thème.

### ► Critères de sélection des articles

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais ;
- essais contrôlés randomisés ou non, et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

### ► Résultats

Nombre références identifiées : 1 630

Nombres de références analysées : 897

Nombre de références retenues : 262

## Annexe 3. Tableaux

### Liste des tableaux

Tableau 1. Grade des recommandations .....	2
Tableau 2. Synthèse des conclusions des recommandations .....	43
Tableau 3. Synthèse des conclusions des recommandations internationales et nationales .....	45
Tableau 4. Classement des molécules antibiotiques par rang décroissant de spectre et d'impact écologique potentiel.....	53
Tableau 5. Proposition de classement des molécules antibiotiques, pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactéries résistantes aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif.....	57
Tableau 6. CA-SFM/ EUCAST 2018 .....	59
Tableau 7. Stratégie de recherche documentaire dans la base de données Medline .....	66
Tableau 8. Infections urinaires : présentation des recommandations de pratique clinique nationales .....	80
Tableau 9. Pneumonies : présentation des recommandations internationales et nationales .....	81
Tableau 10. Infections intra-abdominales : présentation des recommandations .....	82
Tableau 11. Rôle de la gravité : présentation d'une recommandation internationale .....	82
Tableau 12. Modalités d'administration des antibiotiques : présentation des revues systématiques de la littérature.....	83
Tableau 13. Association pipéracilline-tazobactam (TZP) comme alternative aux carbapénèmes : présentation des revues systématiques de la littérature .....	85
Tableau 14. Revue systématique de la littérature évaluant la témocilline comme alternative aux carbapénèmes .....	86
Tableau 15. Facteur de risque de bactériémie à BGN résistant aux C3G .....	87
Tableau 16. Facteur de risque d'infections urinaires à BGN résistant aux C3G .....	100
Tableau 17. Scores de probabilité clinique d'infection à BGN résistant aux C3G .....	104
Tableau 18. Étude observationnelle sur le rôle de la gravité .....	105
Tableau 19. Études sur les modalités d'administration des $\beta$ -lactamines .....	106
Tableau 20. Études évaluant les alternatives aux carbapénèmes avec évaluation combinée de différentes molécules.....	107
Tableau 21. Études observationnelles évaluant le céfépime comme alternative aux carbapénèmes.....	110
Tableau 22. Études observationnelles évaluant l'association pipéracilline-tazobactam (TZP) comme alternative aux carbapénèmes .....	115
Tableau 23. Études observationnelles évaluant la témocilline comme alternative aux carbapénèmes .....	122
Tableau 24. Études observationnelles évaluant la céfoxitine comme alternative aux carbapénèmes .....	123
Tableau 25. Études illustrant l'impact d'une antibiothérapie probabiliste ciblant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	125
Tableau 26. Caractéristiques des tests rapides de détection de BLSE .....	128

## Recommandations pour la pratique clinique

**Tableau 8. Infections urinaires : présentation des recommandations de pratique clinique nationales**

Auteur, année, pays, référence	Titre-Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) Validation externe (V)
SPILF 2015 France (40)	Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte	Oui	Traitement des infections urinaires communautaires	Oui, selon HAS	Oui	Oui Non
SPILF 2015 France (171)	Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) de l'adulte	Oui	Traitement des infections urinaires associées aux soins	Oui, selon GRADE	Oui	Oui Non

**Tableau 9. Pneumonies : présentation des recommandations internationales et nationales**

Auteur, année, pays, référence	Titre-Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) Validation externe (V)
Masterton 2008 BSAC Royaume-Uni (172)	Recommandations de prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital	Oui	Traitement des pneumonies acquises à l'hôpital	Oui, selon GRADE	Oui	Oui Non
Franzetti 2010 GISIG Italie (173)	Consensus concernant les pneumonies acquises à l'hôpital	Oui	Traitement des pneumonies acquises à l'hôpital	Oui, selon GRADE	Oui	Oui Non
Kalil 2016 IDSA/ATS Etats-Unis (66)	Prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM de l'adulte	Oui	Traitement des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM	Oui, selon GRADE	Oui	Oui Non
Torres 2017 ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Europe et Amérique du Sud (62)	Prise en charge des pneumonies acquises à l'hôpital et PAVM	Oui	Traitement des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM	Oui, selon GRADE et questions PICO	Oui	Oui Non
Leone 2017 SFAR-SRLF-ADARPEF- GFRUP France  (174)	Recommandations formalisées d'experts concernant la prise en charge des pneumonies associées aux soins	Oui	Traitement des pneumonies acquises à l'hôpital et des PAVM	Oui, selon GRADE et questions PICO	Oui	Oui Non

**Tableau 10. Infections intra-abdominales : présentation des recommandations**

Auteur, année, pays, référence	Titre-Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) Validation externe (V)
Montravers 2015 SFAR France (47)	Prise en charge des infections intra-abdominales	Oui	Traitement des infections intra-abdominales	Oui, selon GRADE	Oui	Oui Non
Mazuski 2017 SIS Etats-Unis (181)	Prise en charge des infections intra-abdominales	Oui	Traitement des infections intra-abdominales	Oui, selon GRADE	Oui	Oui Non

**Tableau 11. Rôle de la gravité : présentation d'une recommandation internationale**

Auteur, année, pays, référence	Titre-Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) Validation externe (V)
Rhodes 2017 <i>Surviving sepsis campaign</i> (81)	Recommandations de prise en charge du choc septique	Oui	Choc septique	Oui, selon GRADE et questions PICO	Oui	Oui Non

## Revue de la littérature

**Tableau 12. Modalités d'administration des antibiotiques : présentation des revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus Résultats Commentaires
Tamma, 2011 (191) États-Unis	Revue systématique et méta-analyse	Comparer l'effet des modalités d'administration des $\beta$ - lactamines (prolongée vs intermittente) sur le pronostic des patients	Bases interrogées : Medline, Embase, Central Recherche jusqu'en 2011  14 études retenues, randomisées et contrôlées ayant porté sur un total de 1 491 patients Dont sept études en réanimation	Perfusion continue/prolongée vs perfusion intermittente	Critères : - mortalité, succès clinique de traitement ; - effets secondaires.  Limites : - hétérogénéité des molécules évaluées ; - dosages différents selon les études ; - biais des études incluses : biais de sélection possible [méthode de randomisation précisée dans trois études, allocation du traitement dans deux études] ; biais liés à l'absence d'insu ou non précisé (évaluation des résultats en insu des évaluateurs dans une seule étude) ; neuf études financées par l'industrie pharmaceutique ; - possible biais de publication des études rapportant la mortalité.
Roberts, 2016 (182) Australie	Méta-analyse	Comparer une perfusion continue vs intermittente de $\beta$ -lactamine dans le sepsis severe	Recherche Pubmed jusqu'en 2015 Inclusion de trois études randomisées contrôlées ayant porté sur un total de 632 patients en sepsis sévère	Perfusion continue/prolongée vs perfusion intermittente	Critères : - mortalité ; - succès clinique de traitement.  Résultats : en faveur de la perfusion continue avec : - mortalité hospitalière de 20 % vs 26 % (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,56-1,00 ; $p = 0,045$ ) - succès clinique de 55 % vs 46 % (RR : 1,20 ; IC 95 % : 1,03-1,40 ; $p = 0,021$ ) En analyse multivariée : perfusion intermittente associée à la mortalité hospitalière.

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

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus Résultats Commentaires
					<p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plusieurs types de <math>\beta</math>-lactamines ;</li> <li>- seulement trois études incluses en raison des critères d'inclusion (randomisation, allocation du traitement, évaluation en insu, précautions prises pour les données manquantes).</li> </ul>
Rhodes, 2018 (192) États-Unis	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer l'intérêt d'une perfusion prolongé de TZP vs une perfusion intermittente sur le pronostic des patients avec une infection sévère	Bases = Medline/Pubmed, CINAHL, <i>Cochrane Library</i> Depuis leur création jusqu'au 01/04/2017  Dix-huit études retenues ayant porté sur un total de 3 401 patients : - neuf études prospectives et neuf études rétrospectives ; - huit études en réanimation ; - trois études sur des pneumonies associées aux soins (de Réa ou non) ; - les autres études étaient chez des patients hospitalisés.	Perfusion continue/prolongée vs perfusion intermittente	<p>Critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mortalité (J14, J28 ou hospitalière) ;</li> <li>- succès clinique de traitement ;</li> <li>- succès microbiologique de traitement ;</li> <li>- durée de séjour en réa et hospitalier.</li> </ul> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution de la mortalité avec perfusion prolongée avec OR : 1,46 (IC 95 % : 1,20-1,77) ;</li> <li>- meilleur succès clinique de traitement avec OR : 1,77 (IC 95 % : 1,24-2,54) ;</li> <li>- différence non significative pour le succès microbiologique avec OR : 1,22 (IC 95 % : 0,84-1,77).</li> </ul> <p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n'a inclus que des études observationnelles.</li> </ul>

**Tableau 13. Association pipéracilline-tazobactam (TZP) comme alternative aux carbapénèmes : présentation des revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A), population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus
Vardakas, 2012 (132) États-Unis	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer l'impact des alternatives aux carbapénèmes dans les bactériémies à entérobactéries BLSE	Interrogation de la base Pubmed jusqu'en 2012 Anglais-français-espagnol-allemand-italien-grec - A : - P : bactériémie à entérobactérie BLSE	Non Oui	Mortalité
Pilmis, 2017 (134) France	Revue systématique narrative	Évaluation de TZP comme alternative aux carbapénèmes en réanimation	Interrogation de la base Pubmed 1990-2016, relecture croisée de la liste bibliographique, publications anglaises-françaises-espagnoles - A : études PK/PD ; études cliniques rapportant la mortalité ; études écologiques rapportant la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes - P : bactériémie à BLSE	Non Non	- PK/PD - Mortalité - Impact écologique

**Tableau 14. Revue systématique de la littérature évaluant la témocilline comme alternative aux carbapénèmes**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A), population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats
Vallée, 2017 (151) France	Revue systématique selon les critères PRISMA	Évaluation de la place de la témocilline dans les IU à <u>entérobactéries BLSE</u>	Interrogation des bases LILACS, Cochrane, Medline Recommandations nationales et internationales, publications anglaises et françaises - A : - P :	Non Non	- Soixante-et-un % à 90 % des souches BLSE sensibles à la témocilline ; - pas d'utilisation en probabiliste ; - PK/PD avec bonne diffusion urinaire ; - alternative fiable en traitement documenté ; - posologie de 2g/12heures.

## Études cliniques

Tableau 15. Facteur de risque de bactériémie à BGN résistant aux C3G

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect if (P)	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoïae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.), <i>Proteus mirabilis</i> (PM), <i>Enterobacter spp.</i> (E SPP.), Entérobactérie s (ENTB)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA) :pulmonaire (P) Cathéter vasculaire (CV) Inconnue (I) Non communiquée (NC)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
								cas	témoin				Intitulé	OR (IC 95%)
(228)	2004- 2009	USA	RCT	COM/LAS/NO SO	EC/KP	ADULTE	TOUS	103	103	A:SERVICE/PE RIODE	NC	NC	Exposition (< 30J) BL+I	28,1 (2,0- 396,5)
													Exposition (< 30J) CEFEPIM E	22,7 (2,7- 192,4)
													Cathéter veineux central	29,4 (3,0- 288,3)
(229)	2001- 2013	Espagne	P	COM/LAS	EC/KP	ADULTE	TOUS	178	2 811	NA	U = 65 %, IA = 23 %, I = 8%, P = 2%	2.70 %	Exposition (< 30J, ≥ 3J) antibiotiqu e	2,431 (1,61- 3,66)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Sonde à demeure	1,64 (1,006- 2,67)
													AGE (par année)	1,018 (1,008- 1,029)
(230)	2001- 2005	Espagne	P	COM/LAS/NO SO	EC	ADULTE/ ENFANT	TOUS	43	86	A:SERVICE/DU RÉE SÉJOUR	U = 45 %, IA = 30 %, I = 12 %, P = 6%	NC	Sonde à demeure	3,9 (1,1- 13,7)
													Exposition (< 60J) CEPHALO SPORINE	3,9 (1,1- 14,1)
													Exposition (< 60J) FLUORO QUINOLO NE	6,2 (1,8- 20,7)
(7)	2013	France	P	COM/LAS	ENTB	ADULTE	TOUS	58	624	NA	U = 56 %, IA = 29 %, CV = 3 %, P = 4 %, I = 5 %	8.50%	Hospitalisa tion ≥ 5J dans l'année	NC
(231)	2004- 2009	Mexique	RCT	COM/LAS/NO SO	EC	ADULTE/ ENFANT	ONCO- HEMAT O	100	100	A:PERIODE	I = 84%	NC	Exposition (< 30J) CEPHALO SPORINE	1,8 (1,0- 3,4)
													Hospitalisa tion dans les 3 mois	3,6 (1,3- 9,9)
(232)	2005-	USA	RCT	COM/LAS/NO	KP	ADULTE	TOUS	111	111	A:SERVICE/PE	NC	NC	Exposition	4.3 (1.5-

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrospec- tif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
	2010			SO						RIODE			(< 90J) antibiotiqu e	11,9)
													Durée hospitalisa tion > 40J	17,7 (3,7- 84,3)
													Cathéter veineux central	4,1 (1,3- 13,4)
(233)	2006- 2008	Espagne	P	LAS/NOSO	EC	ADULTE	ONCO- HEMAT O	17	118	NA	I = 36 %, U = 27 %, IA = 32 %	12,60 %	Exposition (< 30J) antibiotiqu e	3,22 (1,00- 10,3)
													Sexe féminin	3,43 (1,03- 11,4)
(234)	2007- 2011	Turquie	RCT	COM/LAS/NO SO	EC	ADULTE	TOUS	44	69	A:PERIODE	IA = 40 %, U = 30 %	NC	Exposition (< 90J) CEPHALO SPORINE	4,40 (1,54- 12,56)
													Exposition (< 90J) FLUORO QUINOLO NE	13,45 (1,55- 116,82)
(24)	2008- 2013	Taiwan	RCT	COM/LAS	EC/KP/PM	ADULTE	TOUS	65	1076	NA	U = 52 %, IAA = 23%, P = 9 %, I = 6 %	5.70 %	> 3 passages SAU/an	10 (4,94- 20,15)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoïae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													EHPAD	27,7 (2,57– 61,35)
													Acte invasif (< 30J)	12,3 (5,59– 27,20)
													Diabète	2,08 (1,05– 4,11)
													Pathologie urologique	3,4 (1,12– 10,18)
													Exposition (< 30J) antibiotiqu e	15,3 (7,68– 61,35)
(235)	2003- 2005	Espagne	RCT	COM/LAS/NO SO	EC/KP	ADULTE	TOUS	83	2089	NA	NC	3,80 %	Choc septique	2,35 (1,35–4,1)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoïae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Infection urinaire	4,17 (2,22– 7,84)
													Transplant ation rénale	4,34 (1,96– 9,63)
													Exposition (< 30J, ≥ 2J) CARBAPE NEM	2,5 (1,24– 5,05)
													Exposition (< 30J, ≥ 2J) CEPHALO SPORINE	2,64 (1,54– 4,51)
													Antécéden t BSLE	5,88 (3,02– 11,5)
(236)	2005- 2009	Corée du Sud	RCT	COM/LAS	EC	ADULTE	TOUS	60	180	NA	IA = 30 %, U = 23 %, P = 22 %, I = 11 %	6.90 %	Exposition (< 90J) CEPHALO SPORINE	16,4 (2,0- 131,8)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoïae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Choc septique	73,7 (12,4- 438,5)
													Infection intra- abdominal e	79,1 (13,5- 463,8)
													Infection urinaire	139,1 (24,6- 788,2)
													Cancer	4,6 (1,3- 16,3)
													Infection liée aux soins	8,3 (2,4- 28,7)
(237)	2005- 2008	USA	RCT	COM/LAS/NO SO	EC/K. SPP/E. SPP	ADULTE/ ENFANT	TOUS	105	325	A:SERVICE/ES PECE BACTERIENNE	NC	NC	Exposition (< 30J) antibiotiqu e	1,76 (1,00- 3,08)
													Transplant é organe solide	2,48 (1,24- 4,95)
													Insuffisanc e rénale chronique	2,09 (1,11- 3,92)
													EHPAD	4,64 (2,64- 8,16)
(238)	2004-	Espagne	P	NOSO	EC	ADULTE	TOUS	96	186	A:SERVICE/PE	U = 35%, IAA	8,00 %	Durée	1,02

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
	2006									RIODE	= 25%, P = 5%, CV = 6%, I = 25%		hospitalisa- tion (J)	(1,00– 1,03)
													Exposition (pdt hospitalisa- tion) CEPHALO- SPORINE	6,0 (3,0– 11,8)
													Transplant é organe solide	4,8 (1,4– 15,7)
(239)	2004- 2006	Espagne	P	COM/LAS	EC	ADULTE	TOUS	95	378	A:SERVICE/PE RIODE	U = 60 % , IA = 23 % , P = 4 % , I = 10 %	7,30 %	Exposition (< 30J) FLUORO- QUINOLO- NE	2,8 (1,2– 6,5)
													Infection liée aux soins	2,1 (1,2– 3,8)
													Sonde à demeure	2,3 (1,05– 5,0)
													Sexe féminin	1,9 (1,07– 3,5)
													AGE (> 65 ans)	2,3 (1,2– 4,3)
(240)	2001- 2012	Taiwan	P	NOSO	ENTB	ENFANT	NEONA- T	77	316	NA	NC	14,20 %	Insuffisanc e rénale chronique	5,18 (1,37– 19,52)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrospec- tif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Exposition (< 30J, > 3J) CEPHALO SPORINE	6,88 (3,53- 13,38)
(241)	1999- 2003	Italie	RCT	COM/LAS/NO SO	KP	ADULTE/ ENFANT	TOUS	48	99	A:SERVICE/PE RIODE	I = 48 %, U = 23 %, P = 10 %	33 %	Exposition (< 30J) antibiotiqu e	11,81 (2,72- 51,08)
													Durée hospitalisa tion (J)	1,10 (1,04- 1,16)
													ÂGE (par année)	1,14 (1,08- 1,21)
(242)	2002- 2006	Corée du Sud	RCT	COM/LAS/NO SO	KP	ADULTE/ ENFANT	TOUS	33	219	NA	IA = 61 %, U = 27 %	7.60 %	Corticothér apie	13,76 (1,93- 97,6)
													Exposition (< 30J) antibiotiqu e	5,65 (2,43- 13,16)
													Cathéter veineux central	7,3 (2,41- 22,1)
(243)	2009- 2011	Chine	RCT	NOSO	KP	ADULTE	ONCO	30	88	NA	NC	NC	Exposition (< 30J) AMINOSI DE	5,3(1,5- 18,2)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Exposition (< 30J) MACROLI DE	5,9 (1,6- 21,0)
													Exposition (< 30J) FLUORO QUINOLO NE	4,7(1,4- 15,3)
													Exposition (< 30J) CEPHALO SPORINE	7,1 (1,7- 29,2)
													Durée hospitalisa tion > 20J	4,08 (1,2- 18,99)
(244)	2006- 2009	Méxique	RCT	NOSO	ENTB	ADULTE/ ENFANT	TOUS	45	45	NA	NC	NC	Exposition (< NC) CEPHALO SPORINE	3,52 (1- 12,23)
(245)	1991- 2008	Espagne	P	COM/LAS/NO SO	KP	ADULTE/ ENFANT	TOUS	112	798	NA	U = 31 %, IA = 21 %,I =	12 %	Choc septique	1,9 (1,15- 3,13)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Infection nosocomi ale	1,93 (1,37- 2,72)
													Transplan té organe solide	2,09 (1,15- 3,81)
													Expositio n (< 30J, > 2J) β- LACTAMI NE	4,16 (2,7- 6,39)
(246)	2005- 2010	Corée du Sud	RCT	COM/LAS	EC	ADULTE/ ENFANT	TOUS	50	100	NA	U = 71 %, IA = 27 %	6.70 %	Expositio n (< 90J) antibiotiq ue	4,3 (1,7- 10,2)
													Infection liée aux soins	4,2 (1,7- 10,2)
(247)	2011- 2012	Suède	RCT	COM/LAS/NO SO	EC	ADULTE/ ENFANT	TOUS	70	140	A:SERVICE/PE RIODE/ESPEC E BACTÉRIENNE	NC	6,10 %	Antécéd ent BSLE	87,17 (10,91- 696,74)
(248)	2005	France	P	COM/LAS/NO SO	EC	ADULTE	TOUS	41	1040	NA	U = 57 %, IA = 13 %	3,80 %	Expositio n (< 15J) antibiotiq ue	2,58 (1,30- 5,13)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoïae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Bactériém ie source inconnue	
(249)	2003- 2007	Nouvelle Zélande	RCT	COM/LAS/NO SO	ENTB	ADULTE/ ENFANT	TOUS	44	44	A:PÉRIODE	U = 34 %	NC	Expositio n (< 30J) FLUORO QUINOL ONE	6,56 (1,79- 24)
													Expositio n (< 30J) CEPHAL OSPORI NE	12,3 (1,01- 148)
													Durée hospitalis ation (/J)	1,033 (1,001- 1,066)
													Antécéde nt BSLE	46,2 (3,45- 619)
(23)	2001- 2002	Taiïwan	P	COM/LAS	ENTB	ADULTE	TOUS	63	397	NA	NC	NC	Hospitalis ation dans les 7J	9,3 (4,3- 20,1)
													Antécéde nt BSLE	3,6 (1,6- 8,1)
(250)	2007- 2009	Corée du Sud	RCT	COM/LAS/NO SO	EC/KP	ADULTE	HEMAT O	37	119	NA	I = 58 %, U = 11 %, IA = 7%	23,70 %	Hospitalis ation en réanimati on	7,03 (1,79- 27,6)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Infection nosocomi ale	5,66 (1,6- 20,2)
(251)	2007- 2008	Corée du Sud	RCT	LAS/NOSO	EC/KP	ADULTE	ONCO/ HEMAT O	26	75	NA	IA = 49 %, I = 33 %	26,00 %	Durée hospitalis ation > 15J	5,9 (1,57- 22,0)
													Expositio n (< 30J) CEPHAL OSPORI NE	6,1 (1,6- 23,6)
(252)	2005- 2009	Taiwan	RCT	COM/LAS/NO SO	ENTB	ADULTE	TOUS	64	192	A:AGE/SEXE	U = 72 %, IA = 13 %	4,20 %	Expositio n (< 6M) antibiotiq ue	3,42 (1,77- 6,61)
													Sonde à demeure	17,8 (3,7- 85,8)
													Infection nosocomia le	6,3 (1,86- 85,8)
(253)	2006- 2009	Corée du Sud	RCT	COM/LAS	EC	ADULTE/ ENFANT	TOUS	82	783	NA	U = 39 %, I = 24 %, IA = 17 %	9,50 %	Bactériém ie source inconnue	2,99 (1,84- 4,88)

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

Référé- nce	Année Inclusion	Pays	Design Rétrosp ectif cas- témoin (RCT) Prospect	Type infection communautair e (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Origine Bactériémie (B) Urinaire (U) Intra- abdominale (IA)	Prévalence BLSE non communi- quée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée		
													Pathologi e hépatique	2.03 (1,12- 3,86)	Infection liée aux soins

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

**Tableau 16. Facteur de risque d'infections urinaires à BGN résistant aux C3G**

Référénc	Année Inclusion	Pays	Design Rétrospectif cas-témoin (RCT) Prospectif (P)	Type infection communautaire (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.), <i>Proteus mirabilis</i> (PM), <i>Enterobacter spp.</i> (E SPP.), Entérobactéries (ENTB)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Type d'infection urinaire	Prévalence BLSE non communiquée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
								cas	témoin				Intitulé	OR (IC 95%)
(254)	2007	Turquie	P	COM	EC	ADULTE (18-65)	NA	51	413	NA	NON COMPLIQUÉ E/COMPLIQUÉE	11 %	Infection urinaire récidivante (> 3/an)	3,8 (1,8 – 8,1)
													Exposition (< 3 mois) $\beta$ -lactamines	4,6 (2,0– 10,7)
													Pathologie prostatique	9,6 (2,1– 44,8)
(255)	2008-2011	Israël	RCT	COM	EC/KP	ENFANT	NA	25	125	NA	NON COMPLIQUÉ E/COMPLIQUÉE	2,80 %	Infection à KP	4,7 (1,3- 17,0)
													Hospitalisation (< 3 mois)	4,8 (1,1- 21,0)
													Exposition (NC) antibioprophylaxie (C1G)	12.5 (2,7- 58,0)
(256)	2013	Royaume-Uni	P	COM/LAS/NOSO	EC	ADULTE	NA	54	58	A:ÂGE/SEXE	PAS DE DONÉES CLINIQUES	NC	Diabète	5,51 (NC)

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

Référence	Année Inclusion	Pays	Design Rétrospectif cas-témoin (RCT) Prospect	Type infection communautaire (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Type d'infection urinaire	Prévalence BLSE non communiquée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
(257)	2009-2010	Italie	P	NOSO	ENTB	ADULTE	EHPA D	99	99	A:CENTRE/DURÉE SEJOUR	NON COMPLIQUÉ E/COMPLIQUÉE	NC	Exposition (< 3M, ≥ 7J) C3G/FLUROQUINOLONES	7 (1,2-40)
													Exposition (< 30J, > 48 heures) antibiotique	4 (1,2 - 10,9)
													Sonde à demeure	15 (6,9 - 30,5)
(258)	2008-2009	Turquie	RCT	COM/LAS	EC/KP	ENFANT	NEPHROLOGIE PED	148	196	NA	NON COMPLIQUÉ E/COMPLIQUÉE	43,00 %	Infection urinaire récidivante (NC)	2,25 (1,69-2,98)
													ÂGE < 1 an	1,75 (1,08-2,78)
(259)	2003-2013	Israël	RCT	COM	ENTB	ENFANT	NA	80	80	NA	NON COMPLIQUÉ E/COMPLIQUÉE	2-3, 8 %	Exposition (NC) antibiotique	4 (1,6-10,4)
(260)	2006-2014	Australie	RCT	COM/LAS/NOSO	EC/KP	ADULTE	TOUS SERVI	1420	19994	NA	DÉFINITION MICROBIOLO	5,4 % (EC)-	Infection nosocomiale	1,3 (1,1-1,5)

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

Référénc	Année Inclusion	Pays	Design Rétrospectif cas-témoin (RCT) Prospect	Type infection communautaire (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Type d'infection urinaire	Prévalence BLSE non communiquée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Sexe masculin	1,5 (1,3-1,7)
													Sonde à demeure	1,3 (1,1-1,53)
													ÂGE (/10 ans)	1,1 (1,06-1,13)
(261)	2004-2006	Turquie	RCT	COM	EC/KP	ENFANT	TOUS SERVICE	155	3950	A:ÂGE/SEXE	NON COMPLIQUÉE/COMPLIQUÉE	3,80 %	Anomalie arbre urinaire Hospitalisation (< 3 mois)	4,8 (2,0-11,5) 3,2 (1,5-6,7)
(262)	2008-2012	Turquie	RCT	COM/LAS/NOSO	EC/KP	ENFANT	NEPHROLOGIE PED	154	308	A:ÂGE/SEXE	NON COMPLIQUÉE/COMPLIQUÉE	NC	Antécédent infection (< 3 mois)	1,9 (1,2-3,1)
													Hospitalisation (< 3 mois)	2,6 (1,4-4,8)
													Anomalie arbre urinaire (hétérosondage)	2,7 (1,3-5,8)
(263)	2003-2006	Turquie	P	COM/LAS	EC/KP	ADULTE	TOUS SERVICE	62	60	A:PÉRIODE	INFECTION/COLONISATION	NC	Exposition (< 3 mois) FLUOROQUINOLONE	10,8 (1,5-76,7)

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

Référence	Année Inclusion	Pays	Design Rétrospectif cas-témoin (RCT) Prospect	Type infection communautaire (COM), liée aux soins (LAS), nosocomiale (NOSO)	Pathogène <i>Escherichia coli</i> (EC), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP), <i>Klebsiella spp.</i> (K SPP.)	Population	Service	Nombre patients		Type témoin apparié (A) non apparié (NA)	Type d'infection urinaire	Prévalence BLSE non communiquée (NC)	Facteur de risque de BLSE en analyse multivariée	
													Exposition (< 3 mois) C3G	11,4 (1,3-99,2)
													Anomalie arbre urinaire (chirurgie urologique)	7,7 (1,4-42,9)
(264)	2006-2015	Corrée du Sud	RCT	COM/LAS/NOSO	BGN	ADULTE HOMME	TOUS SERVICE	10	113	NA	INFECTION URINAIRE MASCULINE	8,00 %	Anomalie arbre urinaire (manipulation urologique)	13,6 (2,2-86,2)

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

**Tableau 17. Scores de probabilité clinique d'infection à BGN résistant aux C3G**

Référence	(20)	(21)	(22)	(23)	(24)
PAYS	USA	Italie	Thaïlande	Taïwan	Taïwan
VALIDATION PROSPECTIVE	OUI	OUI	NON	OUI	NON
TYPE INFECTION	COM/LAS	COM/LAS	COM/LAS/NOSO	COM/LAS	COM/LAS
SITE INFECTION	TOUS	TOUS	TOUS	Bactériémie	Bactériémie
POPULATION	ADULTE	ADULTE	ADULTE	ADULTE	ADULTE
TYPE CAS (Ca)	INFECTION BLSE	INFECTION BLSE	INFECTION EC BLSE	INFECTION ENTB C3GR	INFECTION ENTB BLSE
TYPE CONTRÔLE (Co)	PAS D'INFECTION	PAS D'INFECTION	INFECTION EC NON BLSE	INFECTION ENTB C3GS	INFECTION ENTB NON BLSE
NOMBRE PATIENTS (Ca/Co)	123/375	113/216	443/367	63/397	65/1076
AUC ROC	0,89	0,92	0,77	0,82	0,92
ITEM (POINT(S) ATTRIBUÉ(S))	FQ/BL < 3 mois (3)	FQ/BL < 3 mois (2)	Sexe Masculin (2)	Hospitalisation < 7j (4)	EHPAD (1)
	Hospitalisation < 12mois (2)	Hospitalisation < 12mois (3)	Âge ≥ 55 ans (2)	hospitalisation [< 8-14j] (2)	Expo antibiotique < 1 mois (1)
	Transfert d'un autre hôpital (4)	Transfert d'un autre hôpital (3)	Infection noso( 4)	Atcd infection C3GR (3)	Procédure invasive < 1mois (1)
	Sonde urinaire < 1 mois (5)	Sonde urinaire < 1 mois (2)	Infection LAS (6)	Immunodépression (3)	> Trois passages SAU/an (1)
	Immunodépression (2)	Âge ≥ 70 ans (2)	Sepsis (3)	EHPAD (2)	
		Charlson CI ≥ 4 (2)	Hospitalisation > 7j (3)	Cirrhose (-2)	
			Atcd infection BLSE < 1an (10)	Saturation < 95% (2)	
			Expo C3G < 3 mois (13)	Leucocytes > 15 g/l (1)	
			Expo antibiotique < 3 mois (4)	Leucocytes < 1 g/l (3)	
VPP/VPN selon score	≥ 3 : 46 %/97 %	≥ 3 : 47 %/98 %	≥ 3 : 58 %/76 %	≥ 2 : NC/NC	≥ 1 : 12 %/99 %
	≥ 8 : 79 %/87 %	≥ 8 : 98 %/88 %	≥ 12 : 86 %/61 %	≥ 4 : NC/NC	≥ 3 : 76 %/95 %
Se/Sp selon score	≥ 3 : 94 %/65 %	≥ 3 : 93 %/74 %	≥ 3 : 95 %/19 %	≥ 2 : 67 %/75 %	≥ 1 : 95 %/58 %
	≥ 8 : 58 %/95 %	≥ 8 : 48 %/100 %	≥ 12 : 52 %/89 %	≥ 4 : 63 %/84 %	≥ 3 : 20 %/99 %

**Tableau 18. Étude observationnelle sur le rôle de la gravité**

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Roberts 2014 (189)	Étude prospective, multicentrique pharmacocinétique de prévalence ponctuelle À partir de l'étude DALI	Évaluation PK : niveaux sériques d'antibiotiques en réanimation	- Adultes, 248 cas	Non Non	Analyse PK	Limites : - instantané de la concentration en $\beta$ -lactamines sur un seul jour ; - cultures positives pour 73 % des patients et CMI disponible pour 34 % d'entre eux.

**Tableau 19. Études sur les modalités d'administration des β-lactamines**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats	Commentaires
De Waele, 2014 (193) Belgique	Étude prospective multicentrique pharmacocinétique de prévalence ponctuelle (étude DALI)	Évaluation des facteurs de risque de sous-dosage d'un traitement empirique par β-lactamine en Réanimation	- 343 patients en réanimation - Évaluation de 8 β-lactamines	Non Non	Facteurs de risque de sous-dosage thérapeutique : - administration par perfusion intermittente - hyperfiltration glomérulaire	-
Abdul-Aziz, 2016 (194) Malaisie	Étude prospective, randomisée, bicentrique en ouvert	Évaluation des β-lactamines en perfusion continue vs intermittente en réanimation	140 patients de réanimation en sepsis sévère 2013-2014	Perfusion continue vs perfusion intermittente	- Succès clinique à J14 de l'arrêt du traitement : continue à 56 % vs intermittente à 34 % ( $p = 0,011$ ) - 22 jours sans ventilation (groupe continu) vs 14 jours (groupe intermittente) avec $p = 0,043$ - Objectif thérapeutique PK/PD : *à J1 97 % (continue) vs 70 % (intermittente), $p < 0,001$ *à J3 97 % (continue) vs 68 % (intermittente), $p < 0,001$ - Pas de différence de mortalité à J14 et J30	Limites : - allocation du traitement par enveloppes opagues scellées - essai en ouvert

**Tableau 20. Études évaluant les alternatives aux carbapénèmes avec évaluation combinée de différentes molécules**

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Huang 2006 Taïwan (114)	Étude de cohorte rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Évaluer le pronostic de bactériémies à bactéries BLSE autres que <i>E. coli</i> ou <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE.	Adultes, 54 cas Collecte de données issues d'une database microbiologique Hôpital taïwanais 2001-2003	Non Non	- Facteurs associés à la mortalité - Mortalité	Antibiotiques utilisés : 22 patients traités par carbapénèmes 32 patients traités par céphalosporines, aminoglycosides, ciprofloxacine Limites : - absence de données sur l'antibiothérapie initiale - Six infections polymicrobiennes
Park 2014 Corée (115)	Étude de cohorte rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Évaluer l'efficacité de traitements non-carbapénèmes dans les IU communautaires à <i>E. coli</i> à BLSE	Adultes, 152 cas Hôpital coréen 2007-2013	Non Non	- Échec clinique - Échec microbiologique	Antibiothérapie initiale : 13 carbapénèmes, 139 non carbapénèmes Antibiothérapie documentée : 85 carbapénèmes 67 non carbapénèmes Limites : - étude observationnelle - un seul centre - effectif faible - caractéristiques cliniques significativement différentes (utilisation d'un score de propension)-
Falcone 2014 Italie (116)	Étude de cohorte prospective, monocentrique  Niveau 2	Déterminer le rôle de l'antibiothérapie empirique et ciblée lors des bactériémies nosocomiales à entérobactéries sécrétrices de BLSE	Adultes, 94 cas Bactériémies nosocomiales à BLSE Hôpital italien 2009-2010	Non Non	- Facteurs associés à la mortalité - Impact des carbapénèmes	Antibiothérapie initiale : 42 carbapénèmes, 30 pipéracilline-tazobactam, 11 céphalosporines, 10 quinolones, 1 aminoside Limites : - Faible effectif

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- en empirique, comparaison des carbapénèmes (45 %) à des molécules hétérogènes (pipéracilline-tazobactam, céphalosporines, quinolones et aminoglycosides), bithérapie initiale (23 %) ;</li> <li>- antibiothérapie empirique inadaptée (27 cas dont 39 % (11) avec pipéracilline-tazobactam et 19 % (5) avec les carbapénèmes ;</li> <li>- absence de données sur les modalités d'administration ;</li> <li>- dans les 27 cas d'antibiothérapie empirique inadaptée ; 25 % étaient décédés avant le changement de molécule et pour les autres, on comptait 44 % de relais en faveur d'un carbapénème</li> </ul>
Han 2015 Corée (117)	Étude de cohorte rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Évaluer l'effet d'un traitement antibiotique non-carbapénème dans les IU de l'enfant à <i>E.coli</i> ou <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE.	Enfants, 22 cas BLSE Service de pédiatrie Hôpital coréen 2010-2014	Non Non	Taux de réponse clinique et microbiologique	<p>Antibiothérapie empirique : 18 avec aminosides (dont 13 avec C3G ; quatre avec aminopénicilline + inhibiteur <math>\beta</math>-lactamase ; un avec C2G) Quatre sans aminosides (trois C3G ; un aminopénicilline + inhibiteur <math>\beta</math>-lactamase ; Antibiothérapie empirique adaptée : 20 Limites : - étude monocentrique, rétrospective et de très faible effectif - durée médiane de traitement par aminoglycosides : 6 jours ; durée totale de traitement : 14 jours sans</p>

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						description précise de l'utilisation et des durées des autres molécules utilisées ; - la totalité des cas décrits n'avait aucun critère de gravité ; - l'apparition d'une insuffisance rénale n'était pas clairement précisée
Son 2018 Corée (118)	Revue systématique de la littérature et méta-analyse  Niveau 4	Évaluer l'efficacité clinique des carbapénèmes en comparaison avec d'autres molécules lors des bactériémies à entérobactéries BLSE	Revue systématique Jusqu'à janvier 2016  35 études (Asie 54%, Europe 26%) * Aucune étude randomisée-contrôlée * dont 23 études monocentriques, neuf multicentriques et une prospective  Population adulte exclusivement	Non Non	- Mortalité  - Mortalité liée au sepsis - Effets secondaires des traitements	Nombreux antibiotiques de différentes classes utilisés, notamment en empirique.

**Tableau 21. Études observationnelles évaluant le céfépime comme alternative aux carbapénèmes**

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Goethaert 2006 Belgique (124)	Étude de cohorte rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Évaluer l'impact du céfépime sur la mortalité des infections à <i>Enterobacter aerogenes</i> BLSE (TEM-24)	Adultes, 44 cas Database Un service de réanimation CHU belge 1994-2000	Non Non	- Mortalité - Clinique : guérison, amélioration, échec, échec présumé du traitement - Microbiologique : éradication, persistance, persistance présumée ou inconnu - Émergence de résistance	Antibiotiques utilisés : 21 épisodes traités par céfépime (2g/8h) et 23 par carbapénèmes (12 par imipénème 500 mg/6 heures et 11 par méropénème 1g/8 heures). Céfépime associé à amikacine (57 % des cas) et à ciprofloxacine (24 % des cas) Carbapénème associé à amikacine (74 % des cas) et à ciprofloxacine (4 % des cas) Limites : - effectif faible ; - combinaison d'antibiotique dans la majorité des cas ; - pas d'analyse de l'impact sur l'écologie bactérienne du patient ; - posologies identiques sans monitorage des taux sériques ; - analyse d'un seul clone TEM-24 d' <i>Enterobacter aerogenes</i> BLSE.
Lee 2007 Etats-Unis (123)	Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique Étude pharmacodynamique  Niveau 4	Comparer l'exposition au céfépime et l'évolution microbiologique en cas d'infections à <i>E. coli</i> ou <i>Klebsiella sp</i> BLSE et non BLSE	Adulte, 18 cas dont 10 BLSE Database Un hôpital nord- américain 2001-2004	Non Non	Évolution microbiologique selon les critères pharmacodynamiqu es	Antibiotiques utilisés : Quatre patients du groupe BLSE ont reçu un antibiotique supplémentaire uniquement à partir de J3 de céfépime (tobramycine, TMP-SMX, ciprofloxacine). Limites : - très faible effectif ; - étude monocentrique, rétrospective ; - analyse de classification et régression mixant les BLSE et non BLSE pour les seuils ;

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						- association d'une bithérapie à J3 ; - durée de traitement non précisée.
Chopra 2012 Etats-Unis (122)	Étude de cohorte rétrospective, multicentrique  Niveau 4	Évaluer l'impact du céfépime sur la mortalité des bactériémies à <i>E. coli</i> ou <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE.	Adultes, 128 cas Database Cinq hôpitaux américains 2005-2007	Non Non	- Mortalité - Facteurs associés à la mortalité	Antibiothérapie empirique : céfépime (n = 69 : 43 cas en monothérapie et 26 en bithérapie). Carbapénèmes (n = 44 : 14 cas en monothérapie et 30 en bithérapie) méropénème 75 % des cas. Autres traitements empiriques : - ceftriaxone, fluoroquinolones et aminoglycosides. Traitement consolidé : - carbapénème seul (n = 33) ; - pipéracilline-tazobactam (n = 18) ; - bithérapie céfépime-carbapénème (n = 16) ; - ciprofloxacine (n = 13) ; - amikacine (n = 13) ; - céfépime en monothérapie (n = 9) ; - tigécycline (n = 8)/ Limites : - étude rétrospective de faible effectif ; - aucune mention de posologie ; - compte tenu du faible effectif de patients, les analyses des liens entre CMI du céfépime et la mortalité n'ont pas pu être conduites.
Tamma 2013 Etats-Unis (125)	Étude prospective, monocentrique  Niveau 2	Comparer l'efficacité du céfépime vs méropénème lors d'infection à entérobactéries avec $\beta$ - lactamase de type Amp-	Adultes, 78 cas 1 hôpital nord-américain 2010-2011	Non Non	- Mortalité à J30 - Durée de séjour hospitalier	Traitement empirique : Céfépime (n = 46) Méropénème (n = 32) Pour les deux antibiotiques : posologies de 1 à 2 g/8 heures adaptées à la fonction rénale.

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
		C				Limites : - effectif faible ; - étude monocentrique ; - statut BLSE des souches testées inconnu.
Lee 2013 Taiwan (126)	Étude de cohorte, rétrospective, bicentrique  Niveau 4	Évaluer l'importance de la CMI dans le traitement par céfépime des bactériémies à entérobactéries BLSE sensibles	Adultes, 178 cas Deux databases Deux hôpitaux taiwanais 2002-2007 et 2001-2008	Non Non	- Mortalité à J30 - Facteurs associés au pronostic	Traitement documenté : - céfépime (n = 17) ; - carbapénèmes (n = 161). Posologies : - céfépime : 1 à 2 g /8 heures ; 3 à 6 g/j ; - ertapénème 1 g /j, imipénème 500 mg/6 heures et méropénème 1 g/8 heures avec adaptation à la fonction rénale le cas échéant. Limites : - trois BGN inégalement distribués, par ordre de fréquence : <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; - combinaison des résultats des patients ayant une bactériémie à EBLSE ; - l'analyse a porté uniquement sur la période d'hospitalisation ; - caractérisation moléculaire des EBLSE non réalisée.
Lee 2015 Taiwan (127)	Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Comparer le pronostic des bactériémies à <i>E. cloacae</i> sensibles et sensibles dose-dépendant traités par céfépime vs carbapénèmes	Adultes, 144 cas dont 95 BLSE Database Un hôpital taiwanais 2008-2012	Non Non	- Mortalité à J30 - Facteurs associés au pronostic	Traitement documenté : - céfépime (n = 72) (42/72 cas de BLSE) (56 souches sensibles et 16 souches SDD) ; - carbapème (n = 72) (53/72 cas de BSDE). Posologies : - céfépime : 1 à 2 g/8 heures-12

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						heures ; 2 à 6 g/j ; - ertapénème : 1 g/j, imipénème 500 mg/6 heures et méropénème 1 g/8 heures avec adaptation à la fonction rénale le cas échéant Limites : - étude observationnelle rétrospective ; - l'analyse a porté uniquement sur la période d'hospitalisation.
Menegucci 2017 Brésil (129)	Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Évaluation de l'interprétation des souches d'entérobactéries BLSE sensibles dose-dépendant au céfépime	Dix-neuf souches dont 15 BLSE provenant d'adultes en Réanimation  Database Un hôpital brésilien 2009-2010	Non Non	Interprétation de l'influence des souches sensibles dose-dépendant et CMI au céfépime	
Seo 2017 Corée (128)	Étude prospective contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique  Niveau 2	Comparaison de l'efficacité de TZP, céfépime et ertapénème dans le traitement d'IU à <i>E. coli</i> BLSE	Adultes, 72 cas Trois hôpitaux coréens 2013-2015	céfépime vs TZP vs ertapénème  Groupe d'allocation céfépime fermé après le recrutement de six patients en raison de la mise en évidence d'un fort taux d'échec inattendu (4/6) quelle que soit la CMI-céfépime	- Efficacité clinique - Efficacité biologique	Commentaire : - financement public ; - posologies adaptées à la fonction rénale. Limites : - randomisation non centralisée ; - méthode d'allocation des groupes non décrite ; - patients assignés à recevoir PTZ, céfépime, ertapénème dans cet ordre ; - quand un patient recevant un des trois antibiotiques randomisés était exclu, l'antibiotique était donné au participant suivant ; - essai en ouvert ; - essai de faible puissance ; - pas de calcul du nombre de sujets

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						nécessaires <i>a priori</i> ; - nombre de sujets sélectionnés pour l'étude et nombre de sujets randomisés non précisés (72 patients inclus dans l'analyse des résultats).
Kim 2018 Etats-Unis  (130)	Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Comparaison céfépime vs carbapénèmes dans les IU à entérobactéries BLSE	Adultes, 106 cas Database 2014-2017	Non Non	- Échec clinique - Échec microbiologique - Rechute	Traitement : - céfépime : 17 ; - carbapénèmes : 89 (62 % ertapénème, 33 % imipénème, 6 % méropénème) ; - posologie adaptée à la fonction rénale. Limites : - Fort taux de relais avec carbapénèmes dans le groupe céfépime (8/17) sans qu'un échec soit documenté.

**Tableau 22. Études observationnelles évaluant l'association pipéracilline-tazobactam (TZP) comme alternative aux carbapénèmes**

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Rodriguez Baño, 2012 Espagne (135)	Étude post-hoc de six cohortes prospectives  Niveau 2	Évaluer l'efficacité d'un traitement par TZP vs carbapénèmes lors de bactériémies à <i>E. coli</i> BLSE	Six cohortes prospectives 277 cas Hôpitaux espagnols 2001 à 2007	Non Non	- Mortalité à J30 - Durée de séjour	- Groupe traitement empirique : (n = 103) : monothérapie de BLBLI (n = 72 dont 35 de TZP à la dose de 4g/500mg /6h) ou carbapénème (n = 31) - Groupe traitement documenté : (n = 174) : monothérapie par BLBLI (n = 54 dont 18 TZP) ou carbapénème (n = 120) avec une durée ≥ 50 % de la durée totale de traitement - Quatre vingt-cinq patients appartenaient aux deux groupes Limites : - étude non randomisée ; - a inclus des patients de différentes cohortes ; - puissance statistique limitée ; - résultats applicables aux bactériémies à <i>E. coli</i> BLSE secondaire à une infection urinaire ou des voies biliaires, traitées par BL/BLI amoxicilline + acide clavulanique ou TZP..
Retamar 2013 Espagne (136)	Étude rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Évaluer l'impact de la CMI-TZP sur le pronostic des bactériémies à <i>E. coli</i> BLSE traitées par TZP	Trente neuf cas, Database de 6 cohortes	Non Non	Mortalité à J30	Limites : - puissance statistique limitée en raison de la faiblesse de l'effectif ; - données restreint aux infections à <i>E. coli</i> ; - facteurs de confusion non pris en compte ; - posologies et modalité d'administration de TZP non

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						précisées.
Fournier 2013 France (137)	Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Étude PK de molécules non-carbapénèmes (sensibilité, CMI) de souches d' <i>E. coli</i> BLSE issues d'IU	Cent souches issues d'IU Un hôpital français 2009-2010	Non Non	- Sensibilité des souches -CMI	
Tsai 2014 Taïwan (138)	Étude rétrospective, multicentrique  Niveau 4	Comparer l'efficacité de TZP vs carbapénème dans les bactériémies à <i>Proteus mirabilis</i> BLSE	Adultes, 40 cas Cinq hôpitaux taïwanais 2005-2012	Non Non	Mortalité à J30	Antibiothérapie documentée : Carbapénèmes : 21 TZP : 13 Autres antibiotiques : 6 Posologies de TZP et carbapénèmes décrites (excepté les modalités de durée de perfusion) et adaptées selon les recommandations aux niveaux de fonction rénale. Limites : - étude rétrospective ; - tous les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été pris en compte (par exemple : sévérité de la maladie ; comorbidités ; foyer infectieux) ; - nombre de patients identifiés 52, informations cliniques complètes pour 47 dont 40 traités par un antibiotique actif in vitro pendant au moins 48 heures ; - résultat à long terme non connu.
Canoui 2014 France (139)	Étude rétrospective, monocentrique, en Réanimation  Niveau 4	Évaluer le nombre d'entérobactéries BLSE traitables par $\beta$ -lactamines non carbapénèmes	Cinquante souches provenant de 50 adultes en réanimation Un hôpital français 2009-2011	Non Non	Épidémiologie de la sensibilité des souches bactériennes	

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
De La Blanchardière 2015 France (140)	Étude rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Comparer l'efficacité des non-carbapénèmes dans les IU à entérobactéries BLSE	Adultes, 12 cas 1 hôpital français 2013	Non Non	Éradication microbiologique à J4 et à 10 semaines	Antibiothérapie après avis de l'infectiologue : PTZ : 5 ; quinolone : 4 ; ceftazidime : 2 ; carbapénème : 1 Limites : - étude monocentrique ; - faible nombre de cas d'IU nécessitant un traitement ; - données manquantes (4/12 pour l'éradication microbiologique à J4).
Ofer-Friedman 2015 Israël (141)	Étude, rétrospective, multicentrique internationale  Niveau 4	Comparer TZP et carbapénème lors des bactériémies à entérobactéries BLSE d'origine non urinaire	Adulte, 79 cas Deux hôpitaux Israël et USA 2008-2012 et 2010- 2012	Non Non	- Mortalité - Critères secondaires nombreux	Antibiothérapie documentée entre J3 et J14 Groupe carbapénèmes : 69 Groupe TZP : 10 Modalités d'administration non disponibles Limites : - étude rétrospective de petite taille ; - faible puissance statistique.
Tamma 2015 Etats-Unis (142)	Étude, rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Comparer la survie lors de bactériémies à BLSE traitées empiriquement par TZP vs carbapénème	Adultes, 213 cas Un hôpital USA 2007-2014	Non Non	Mortalité	Antibiothérapie empirique : TSP : 103 Carbapénème : 110 Antibiothérapie documentée : Carbapénème : 213 Limites : - étude monocentrique ; - pas d'analyse moléculaire des enzymes associées à la production des BLSE ; - les résultats ne s'appliquent pas aux autres molécules BL/BLI ; - non prise en compte de tous les facteurs de confusion potentiels.

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Ng 2016 Singapour (143)	Étude rétrospective, multicentrique  Niveau 4	Comparaison d'un traitement empirique par TZP vs carbapénèmes dans les bactériémies à entérobactéries BLSE	Adultes, 151 cas Deux hôpitaux singapouriens 2011-2013 et 2012-2013	Non Non	Mortalité	Antibiothérapie empirique : - TZP : 94 - Carbapénèmes : 57 Posologies : - TZP : 4 g/500 mg sur 30 min/6 heures ou 4 g/500 mg sur 3 heures/8 heures - Carbapénèmes : . ertapénème : 1 g /24 heures ; . imipénème : 500 mg/6 heures ; . méropénème 1 g/8 heures ; Antibiothérapie documentée pour les 93 patients qui ont reçu TZP en empirique : bithérapie incluant TZP : 5 TZP : 9 relais par carbapénème : 79 Limites : - étude rétrospective ; - facteurs de confusion non pris en compte ; - bactériémies ayant une origine urinaire en majorité ; - impact de l'antibiothérapie documentée non analysée.
Gutierrez-Gutierrez 2016 Espagne (144)	Étude rétrospective, multicentrique, internationale  Niveau 4	Évaluer l'efficacité d'un traitement par TZP vs carbapénèmes dans les bactériémies à entérobactéries BLSE	Adultes, 627 cas 30 hôpitaux, 12 pays 2004-2013	Non Non	- Efficacité clinique à J14 - Mortalité à J30	Antibiothérapie empirique : 365 - BLBLI : 170 patients (dont 123 cas par TZP avec 73 % de sensibilité des souches à TZP) ; - carbapénème : 195 patients (100 % de sensibilité). → Posologies : TZP : 4 g/500 mg/8 heures (47 % des cas) et 4 g/500 mg/6 heures

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						<p>(18 % des cas). Antibiothérapie documentée : 601 - BLBLI : 92 patients (dont 60 cas par TZP) ; - carbapénème : 509 patients. → Posologies : TZP : 4 g/500 mg/8 heures (43 % des cas) et 4 g/500 mg/6 heures (40 % des cas) Limites : - étude observationnelle ; - absence de randomisation ; - variables non mesurées ; - tous les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été pris en compte ; - manque de puissance statistique ; - concentration des antibiotiques non mesurée ; - pas de mesure de l'exposition sérique ou de facteurs PK/PD).</p>
Yoon 2017 Corée (145)	Étude de cohorte rétrospective, monocentrique  Niveau 4	Comparer TZP vs ertapénème dans les IU à <i>E. coli</i> BLSE	Adultes, 150 cas Un Hôpital coréen 2011-2013	Non Non	- Efficacité clinique (critère composite : mortalité hospitalière, changement d'antibiotique ou échec d'éradication bactérienne)	Antibiothérapie documentée : - TZB : 68 - ertapénème : 82 Posologies : J1 - TZP : 4 g/500 mg/8 heures - ertapénème : 1 g/j puis traitement adapté à la fonction rénale Limites : - étude rétrospective ; - tous les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été pris en.

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
						compte ; - manque de puissance statistique potentiel dans l'analyse multivariée, en rapport avec le faible nombre de patients dans chaque groupe.
Guet-Revillet 2017 France (146)	Étude de cohorte, monocentrique, pharmacocinétique  Niveau 4	Étude PK TZP dans les IU à <i>E. coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE	Deux cents cinquante-cinq souches Un hôpital français 2007-2012	Non Non	Critères de PK/PD in silico	
Seo 2017 Corée (128)	Étude prospective contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique  Niveau 2	Comparaison de l'efficacité de TZP, céfépime et ertapénème dans le traitement d'IU à <i>E. coli</i> BLSE	Adultes, 72 cas Trois hôpitaux coréens 2013-2015	TZP, vs céfépime vs ertapénème  Groupe d'allocation céfépime fermé après le recrutement de six patients en raison de la mise en évidence d'un fort taux d'échec inattendu (4/6) quelle que soit la CMI-céfépime	- Efficacité clinique - Efficacité biologique	Commentaire : - financement public ; - posologies adaptées à la fonction rénale. Limites : - randomisation non centralisée ; - méthode d'allocation des groupes non décrite ; - patients assignés à recevoir PTZ, céfepime, ertapénème dans cet ordre ; - quand un patient recevant un des trois antibiotiques randomisés était exclu, l'antibiotique était donné au participant suivant ; - essai en ouvert ; - essai de faible puissance ; - pas de calcul du nombre de sujets nécessaires <i>a priori</i> ; - nombre de sujets sélectionnés pour l'étude et nombre de sujets randomisés non précisés (72 patients inclus dans l'analyse des résultats).

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

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Gudiol, 2017 (149) Espagne	Étude de cohorte rétrospective, multicentrique  Niveau 4	Évaluation de l'efficacité d'une association BLBLI vs carbapénèmes dans les bactériémies à EBLSE des patients neutropéniques d'hématologie	Adultes, 259 épisodes Ving-deux centres, internationaux 2006-2015	Non Non	- Mortalité à J30 - Mortalité à J7 et J14, échec de traitement, colonisation/infection à BMR, épisode de « super-infection »	Antibiothérapie documentée (n = 251) : - carbapénèmes : 234 ; - BLBLI : 17. Limites : - étude rétrospective ; - faible nombre de patients traités par BLBLI à l'origine d'un manque de puissance de l'étude pour évaluer la mortalité.
Harris, 2018 Australie (148)	Étude prospective contrôlée, randomisée  Niveau 1	Comparaison de l'efficacité de TZP vs méropénème dans les bactériémies à <i>E. coli</i> ou <i>Klebsiella</i> C3G-résistantes	Adultes, 378 cas 2014-2017 Étude internationale Neuf pays, 26 sites Patients sans critères de gravité (seulement 7 % d'admission en Réanimation)	I : TZP C : méropénème	- Mortalité à J30 - Efficacité clinique et microbiologique, rechute, infection secondaire à BMR ou à Clostridium difficile	- Critère principal de jugement : * mortalité TZP 12,3 % vs méropénème 3,7 % avec $p = 0,002$ et RR : 3,4 (IC 95 % : 1,4-7,6) * résultats identiques même après ajustement sur la source urinaire d'infection ou sur le score Charlson * Pas d'effet de la CMI - Critères secondaires sans différence significative

**Tableau 23. Études observationnelles évaluant la témocilline comme alternative aux carbapénèmes**

Auteur, année, pays, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Commentaires
Balakrishnan 2011 UK (152)	Étude de cohorte rétrospective, multicentrique  Niveau 4	Évaluer l'efficacité de la témocilline dans les infections à entérobactéries BLSE	Adultes, 92 cas Database Six hôpitaux Royaume - Uni 2008-2010	Non Non	- Efficacité clinique (subjective) - Efficacité microbiologique (éradication)	Témocilline utilisée : - en traitement empirique dans 25 cas - en traitement documenté dans 67 cas  Antibiothérapie mise en place avant la témocilline : monothérapie 50 patients bithérapie 9 patients tri- ou quadrithérapie 6 pas de traitement : 26 patients (1 cas non précisé).  Sous traitement par témocilline : 11 patients ont reçu un autre antibiotique de manière concomitante, Un patient a reçu 2 antibiotiques, Un patient a reçu au moins 3 antibiotiques ; 79 patients n'ont reçu que de la témocilline  L'association de la témocilline à un ou plusieurs autres antibiotiques (13/92 patients) est une limite majeure à l'interprétation de son efficacité.
Fournier 2013 France (137)	Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique Niveau 4	Étude PK de molécules non-carbapénèmes (sensibilité, CMI) de souches d' <i>E. coli</i> BLSE issues d'IU	Cent souches issues d'IU Un hôpital français 2009-2010	Non Non	- Sensibilité des souches - CMI	Limites : - étude in vitro ; - difficile d'extrapoler les résultats en pratique clinique courante.

**Tableau 24. Études observationnelles évaluant la céfoxitine comme alternative aux carbapénèmes**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats	Commentaires
Guet-Revillet, 2014 (155) France	Étude pharmacologique	Évaluation de la céfoxitine dans les PNA à <i>E. coli</i> BLSE	- Analyse de 145 souches d' <i>E. coli</i> BLSE en contexte de PNA - Deux hôpitaux français - 2008 à 2012 - 98 % des souches sensibles à la céfoxitine (si diamètre du disque d'inhibition < 19mm équivalent à une CMI ≤ 8 µg/ml selon CA-SFM)	Non Non	- Quatre cibles pharmacologiques choisies *T > CMI = 50 % *T > CMI = 100 % *T > 4CMI = 50 % *T > 4CMI = 100 % - les résultats concernant les cibles thérapeutiques dépendent de la dose, du rythme de perfusion et de la CMI des souches	Limites : - étude <i>in silico</i> , à confirmer par des études cliniques ; - les résultats ne sont pas généralisables en tant que tels.
Kerneis, 2015 (156) France	Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique.	Évaluation de l'intérêt de la céfoxitine dans l'épargne des carbapénèmes lors des infections à <i>E. coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE	- Trente rtois patients traités par céfoxitine - Un hôpital français - 2012-2013	Non Non	- Critères = échec clinique et microbiologique  Efficacité du traitement dans 30 cas sur 33.à 48 heures de traitement Deux échecs de traitement nécessitant un relais par carbapénèmes.  Peu/pas d'effets secondaires de la céfoxitine (un rash cutané non sévère)	Antibiothérapie probabiliste : - céfoxitine 7/33 - autre 26/33 (antibiothérapie adéquate pour 21/26) Résultat clinique favorable chez tous les patients avant le passage à la céfoxitine.  Antibiothérapie documentée : céfoxitine 33/33  Limites : - étude rétrospective - faible effectif de l'échantillon - absence de groupe contrôle traité par carbapénèmes - aminosides utilisés en association chez 14/33 pour une

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

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats	Commentaires
						durée médiane de 2 jours
Mambie 2016 France  (157)	Étude de cohorte, prospective, monocentrique	Évaluation de l'intérêt de la céfoxitine dans le traitement des infections urinaires à EBLSE	Quinze cas traités par céfoxitine, IU non sévères, Un hôpital français 2012-2015	Non Non	- Critères de jugement * succès clinique 100 % * succès microbiologique 90 % * effets secondaires 1/15 (rash cutané non sévère).	Antibiothérapie probabiliste : - céfoxitine : 6/15 - autre (carbapénème 4/15) Quatre souches S ; céphalosporine ou fluoroquinolone 5/15 quatre souches R)  Antibiothérapie documentée : céfoxitine 15/15  Limites : - étude observationnelle monocentrique ; - faible effectif de l'échantillon ; - absence de groupe contrôle traité par carbapénèmes ; - exposition préalable à un antibiotique efficace (5/15).
Réf : <b>NCT02474706</b> France (265)	Étude randomisée contrôlée, monocentrique, de non-infériorité	Comparaison de la céfoxitine à l'imipénème/cilastatine dans le traitement des IU à <i>E. coli</i> BLSE		I : céfoxitine C : imipénème/cilastatine	Critère primaire de jugement *succès microbiologique  Critères secondaires de jugement *apyrexie *colonisation rectale à BMR *résolution des signes fonctionnels urinaires cliniques d'infection	

**Tableau 25. Études illustrant l'impact d'une antibiothérapie probabiliste ciblant *Pseudomonas aeruginosa***

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats	Commentaires
Micek, 2005 (216)	Étude rétrospective cohorte monocentrique	Déterminer si l'administration d'une antibiothérapie initiale adaptée est associée à un meilleur résultat clinique	Trois cent cinq patients hospitalisés entre 1997 et 2002 Bactériémie	Non Non	- Mortalité en cas de traitement inadapté = 30,7 % vs 17,8 % si traitement adapté ( $p = 0,018$ ) - Mortalité X 2 si traitement inadapté, X 5,18 si insuffisance respiratoire aiguë, X 4 si choc septique	Limites : - étude observationnelle ; - étude monocentrique : résultats non généralisables ; - Cinq cent quatre-vingt-seize patients sélectionnés parmi lesquels : - Deux cent vingt-quatre exclus car infection polymicrobienne ; - Soixante-sept patients exclus car données incomplètes concernant l'antibiothérapie dans les 24 heures suivant les prélèvements pour hémoculture (chez ces derniers mortalité hospitalière : 55 %).
Garnacho-Montero, 2007 (177)	Étude rétrospective cohorte multicentrique	Comparaison d'une monothérapie à une association d'antibiotiques	Cent quatre vingt-trois épisodes PAVM	Non Non	- Monothérapie associée à un risque de traitement inadapté et sur mortalité  - Antibiothérapie adaptée en cas de monothérapie 56,7 % vs 90,5 % en cas d'association ( $p < 0,001$ )  - Mortalité 72,5 % si traitement inadapté vs 33,6 % si approprié ( $p < 0,001$ )  - Surmortalité de 13,6 % en cas de monothérapie	Monothérapie : 67 patients Association : 116 patients  Limites : - étude rétrospective - faible effectif de l'échantillon
Heyland, 2008 (217)	Essai contrôlé randomisé en ouvert	Comparaison d'une association	Sept cent quarante patients	Antibiothérapie initiale :	Dans le sous-groupe de patients ayant au moins	Limites : - essai en ouvert ;

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

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats	Commentaires
	Multicentrique	d'antibiotiques à une monothérapie	PAVM	Méropénème + ciprofloxacine vs Méropénème	<p>- <i>Pseudomonas</i>, un <i>Acinetobacter</i>, ou un BGN multi-résistant dans la culture à l'inclusion (n = 56)</p> <p>Antibiothérapie probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- association d'antibiotiques : 39 (adaptée : 84 %)</li> <li>- monothérapie : 17 (adaptée : 19 %)</li> <li>- mortalité en réanimation 29,4 % en cas de monothérapie vs 23,1 % en cas d'association (différence non significative - NS)</li> <li>- mortalité hospitalière 41,2% en cas de monothérapie vs 33,3 % en cas d'association (NS)</li> </ul>	- le faible effectif limite la portée des résultats de l'analyse en sous-groupe.
Park, 2012 (218)	Étude rétrospective Cohorte monocentrique	Évaluer les effets d'une association d'antibiotiques adaptée et d'une multirésistance aux antibiotiques	Cent patients Bactériémie + pneumonie Entre 1997 et 2011	Non Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibiothérapie adaptée (n = 65) : 49,2 % dans le groupe monothérapie vs 50,8 % en cas d'association</li> <li>- Mortalité à J28 68,6 % si antibiothérapie adaptée vs 41,5 % si inappropriée (p = 0,01).</li> </ul>	Score Apache II et antibiothérapie inadéquate indépendamment associés à la mortalité à J28 (en analyse multivariée)  Limites : - étude rétrospective et monocentrique, ce qui limite la portée des résultats.
Deconinck, 2017 (219)	Étude rétrospective Cohorte monocentrique	Évaluer l'impact d'une Association	Cent patients PAVM	Non Non	Antibiothérapie initiale inadéquate (n = 9)	N'a pas mis en évidence de relation entre association

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

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	-Critères de jugement retenus -Résultats	Commentaires
		d'antibiotiques initiale	Entre 1994 et 2014		- Mortalité X 2,49 si SAPS II > 40 X 4,8 si choc septique - Mortalité 46,7 % en cas de monothérapie vs 37,6 % en cas d'association	d'antibiotiques initiale et mortalité (HR : 1,97 ; IC 95 % : ,0,56-6,93)

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

**Tableau 26. Caractéristiques des tests rapides de détection de BLSE**

Auteur	Test	Principe	Détection	Échantillon	Délai de rendu du résultat	Sensibilité	Spécificité
<b>Méthodes phénotypiques</b>							
Nordmann, 2012 (84)	ESBL NDP test	Détection de l'acidification du milieu par hydrolyse du cefotaxime par un indicateur coloré	BLSE	Colonies	30 min	92,6 %	100 %
Nordmann, 2012 (84)				Hémocultures inoculées par E BLSE et non BLSE	< 2 heures	100 %	100 %
Dortet, 2014 (86)				Urines	15 min	98 %	99,8 %
Dortet, 2015 (87)				Hémocultures	30 min	100 %	100 %
Poirel, 2016 (85)				Colonies souches de collection	30 min	95 %	100 %
Poirel, 2016 (85)				Rapid ESBL Screen™ (copie du test ESBL NDP test)			Colonies souches de collection
Renvoise, 2013 (88)	Bêta-LACTA test (BLT) (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France)	Hydrolyse d'une céphalosporine chromogénique	BLSE, Carbapénémase, Céphalosporinases hyperproduites	Colonies entérobactéries	15 min	87,70 %	99,60 %
Laurent, 2013 (97)			I/R ceftazidime	Colonies <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 min	I/R ceftazidime 95 %	I/R ceftazidime 87 %
Gallah, 2014 (93)			BLSE	Urines	15 min	BLSE 94 %	BLSE 100 %
Compain, 2015 (90)			BLSE	Hémocultures	3 heures subculture	Global 84,8 % BLSE 100 %	Global 100 % BLSE 96,3 %
Waleski, 2015 (91)			BLSE	Hémocultures	15 min	EBLSE 95,7 %	EBLSE 100 %
Poirel, 2016 (85)			BLSE	Colonies	15 min	88 %	71 %
Am zalag, 2016 (94)			Résistance au C3G et détection BLSE	Urines	Centrifugation 5 min, lecture à 15 et à 30 min	RC3G 60,3 % BLSE 75,4 %	RC3G 100 % BLSE 99,7 %
Hasso, 2017 (89)			BLSE	Hémocultures à <i>Klebsiella spp</i> et <i>E. coli</i>	2 heures subculture + 15 min	100 %	97,8 %
Gallah, 2018 (92)			BLSE	Aspirations bronchiques	Préparation 20 min, lecture à 45 min	100 %	100 %
Betelli, 2018 (98)			Test voltamétrique	Détection de l'hydrolyse du cefotaxime et de l'inhibition par l'acide clavulanique par des	BLSE, Carbapénémase, Céphalosporinases hyperproduites	Hémocultures monomicrobiennes à Enterobacteriaceae	2 h 30

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

Auteur	Test	Principe	Détection	Échantillon	Délai de rendu du résultat	Sensibilité	Spécificité
		électrodes. Définition d'un profil voltamétrique					
Oviano, 2014 (99)	MALDI-TOF	Détection des pics du cefotaxime et de la ceftazidime et des produits d'hydrolyse	BLSE		90 – 150 min	99 %	ND
Jung, 2014 (100)	MALDI-TOF	Détection des pics du cefotaxime et des produits d'hydrolyse	Résistance aux C3G		2 h 30	100 %	91 % (entérobactéries groupe 3) 100 % ( <i>E. coli</i> )
De Carolis, 2017 (101)			Résistance aux oxyimino céphalosporines	Hémocultures positives à <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i>	2 heures	86,80 %	98,20 %
<b>Tests de biologie moléculaire</b>							
Banerjee, 2015 (104)	PCR multiplex (Film Array Blood Culture ID panel, Biomérieux)	PCR multiplex	Identification 19 espèces de bactéries, de 5 levures et 3 gènes de résistance ( <i>van A/B</i> , <i>mecA</i> , <i>bla KPC</i> )	Hémocultures	1,3 heure (0,9 – 1,6)	Moins de traitements de contaminants (11 % vs 25 %), élargissement antibiothérapie plus rapide (6 heures vs 24 heures)	
Wang, 2017 (105)	Revers blot hybridation Assay, REBA	PCR plus hybridation	10 espèces bactériennes, 16 gènes de résistance (4 BLSE, 6 AmpC, 6 carbapénémases)	Hémocultures	2 heures	100 %	100 %
Burrack-Lange 2018 (103)	Unyvero Blood Culture (BCU) Application (Curetis GmbH)	PCR multiplex	Identification de 50 pathogènes et de 16 marqueurs de résistance	Hémocultures	5 heures	96,8 %	99,8 %

## **Annexe 4. Modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue**

Le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G par des alternatives aux carbapénèmes nécessite l'optimisation des paramètres de PkPd et d'utiliser fréquemment des posologies élevées du fait des CMI augmentées. La stabilité des antibiotiques en solution peut être influencée par leur concentration, la température de stockage, la nature du solvant, la durée de conservation en solution et la nature du matériau du dispositif de perfusion. En milieu hospitalier, les seringues électriques et les pompes volumétriques permettent de réaliser des perfusions continues en respectant les critères de stabilité des molécules. La complexité de l'usage des perfusions continues ne doit pas retarder le retour à domicile d'un patient cliniquement sortant, de nombreux dispositifs de perfusion sont disponibles en ville par l'intermédiaire de l'hospitalisation à domicile (HAD) ou de prestataires de services de santé à domicile. Les posologies indiquées dans ce texte concernent les patients ayant une fonction rénale normale (en cas de doute, consulter le gpr).

### **En milieu hospitalier**

En milieu hospitalier, les seringues électriques (IVSE) et les pompes volumétriques permettent de réaliser des perfusions continues en respectant les critères de stabilité des molécules.

Le tableau ci-dessous résume les modalités de prescription des molécules citées plus haut pour un usage en milieu hospitalier par voie intraveineuse en continu à forte posologie en tenant compte des données disponibles dans la littérature. Les choix énoncés ont été réalisés en privilégiant la marge de sécurité maximum.

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

Molécule	Concentration maximale après dilution	Soluté de dilution	Stabilité	Dose de charge IVL 30 min	Dose journalière prescrite	Dilution et administration	Nombres de manipulation par jour
<b>Céfoxitine</b> IVSE	100 mg/ml	NaCl	24 heures à 37°	2 g	6 g	Deux seringues de 3 g sur 12 heures Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12 heures x 2/j	2
				2 g	8 g	Deux seringues de 4 g sur 12 heures Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12 heures x 2/j	2
<b>Céfépime</b> IVSE	100 mg/ml	NaCl	Stable 8 heures à 25°	2 g	4 g	Quatre seringues de 1 g sur 6 heures Soit 1 g dans chaque seringue de 48 cc sur 6 heuresx4/j	3
				2 g	6 g	Trois seringues de 2g sur 8 heures Soit 2g dans chaque seringue de 48cc sur 8hx3/j	
<b>Témocilline</b> IVSE	80 mg/ml	Eau PPI	24 heures à 24°	2 g	4 g	Une seringue de 4 g sur 24 heures Soit 4 g dans une seringue de 48 cc sur 24 heures	1
					6 g	Une seringue de 6 g sur 24 heures Soit 6 g dans une seringue de 48 cc sur 24 heures	
<b>Pipéracilline+ tazobactam</b> IVSE	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl	Stable 24 heures à 25°	4 g	12 g + 1,5 g	Trois seringues de 4 g sur 8 heures Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8 heures x3/j	3
IVSE				4 g	16 g + 2 g	Quatre seringues de 4 g sur 6 heures Soit 4g dans chaque seringue de 48cc sur 6h x4/j	4
Pompe volumétrique				4 g	12 g + 1,5 g	Une perfusion de 12 g dans 150 cc sur 24 heures Soit 12 g/1,5 g dans 150 cc sur 24 heures	1
Pompe volumétrique				4 g	16 g + 2 g	Une perfusion de 16 g dans 200 cc sur 24 heures Soit 16 g/2 g dans 200 cc sur 24 heures	1

### **Au domicile**

Le tableau ci-dessous résume les modalités de prescription des molécules citées plus haut pour un usage à domicile par voie intraveineuse en continu à forte posologie en tenant compte des données disponibles dans la littérature. Les données de stabilité dans des diffuseurs en élastomère sont très limitées, de plus de nombreuses données étant discordantes, les choix énoncés ont été réalisés en privilégiant la marge de sécurité maximum.

Deux paramètres sont à prendre en considération dans le choix des diffuseurs : le volume de remplissage et le débit nominal. Ces deux paramètres sont fixes pour chaque diffuseur. Les stratégies consistant à rajouter un contrôleur de débit ou à n'administrer qu'une partie du contenu du diffuseur ne sont pas retenues en raison de l'absence de données et de recommandations des fabricants.

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

Molécule	Disponibilité de l'antibiotique	Concentration maximale après dilution	Soluté de dilution	Stabilité	Dose journalière prescrite	Dilution et administration	Nombres de passages par jour nécessaires	Intervenant à domicile
<b>Céfoxitine</b>	Rétrocession	40 mg/ml	NaCl	24 heures à 37°	6 g	Un diffuseur (240 ml) de 6 g sur 24 heures, soit 6 g dans 1 diffuseur de 240 ml sur 24 heures	1	Prestataire/HAD
					8 g	Un diffuseur (240 ml) de 8 g sur 24 heures, soit 8 g dans 1 diffuseur de 240 ml sur 24 heures	1	Prestataire/HAD
<b>Céfépime</b>	Officine	50 mg/ml	NaCl	Stable 8 heures à 25°	4 g	Deux grammes IVL 10 min en perfusion par gravité deux fois par jour *	2	Infirmière à domicile
<b>Témocilline</b>	Rétrocession	80 mg/ml	NaCl	24 heures à 24°	4 g	Un diffuseur (240 ml) de 4 g sur 24 heures, soit 4 g dans 1 diffuseur de 240 ml sur 24 heures	1	Prestataire/HAD
					6 g	Un diffuseur (240 ml) de 6 g sur 24 heures, soit 6 g dans 1 diffuseur de 240 ml sur 24 heures	1	Prestataire/HAD
<b>Pipéracilline+ tazobactam</b>	Officine	80 mg /ml + 10 mg/ml	NaCl	Stable 24 heures à 25°	12 g + 1,5 g	Un diffuseur (240 ml) de 12 g/1,5 g sur 24 heures, soit 12 g/1,5 g dans 1 diffuseur de 240 ml sur 24 heures	1	Prestataire/HAD
					16 g + 2 g	Un diffuseur (240 ml) de 16 g/2 g sur 24 heures, soit 16 g/2 g dans 1 diffuseur de 240 ml sur 24 heures	1	Prestataire/HAD

\*Le céfépime est positionné uniquement dans les infections urinaires à entérobactérie hyper productrice de céphalosporinase (3<sup>e</sup> choix). Il présente une excellente diffusion urinaire avec des concentrations urinaires extrêmement élevées. Le céfépime est stable seulement 8 heures et ses métabolites sont potentiellement toxiques. Il n'est pas recommandé de l'utiliser en perfusion continue en ville où le nombre de passages est limité à deux le plus souvent. L'administration en intraveineuse lente de moins de 15 minutes permet une administration par une IDE sans la nécessité de faire appel à un prestataire de service coûteux. L'autre possibilité est d'administrer le céfépime en perfusion continue à la posologie quotidienne de 4 g soit 2 g dans un diffuseur de 250 ml sur 5 heures, 2 fois par jour. Les posologies élevées à 6 g par jour sont utilisables sous surveillance hospitalière mais ne semblent pas raisonnables en ville du fait d'un risque de surdosage avec neurotoxicité qui ne pourrait pas être monitoré.

Banque de donnée sur les médicaments Thériaque [En ligne].

<http://www.theriaque.org>

*Handbook on injectable drugs* [En ligne].

<http://www.interactivehandbook.com/Authentication/Authentication.aspx>

Stabilité et compatibilité des médicaments [En ligne].

<https://www.stabilis.org/#>

Mefoxin® (*Cefoxitin for injection*) [En ligne] 2006.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/050517s047lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/050517s047lbl.pdf)

De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):382-8.

Donnelly RF. Stability of aseptically prepared tazocin solutions in polyvinyl chloride bags. *Can J Hosp Pharm* 2009;62(3):226-31.

Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(3):891-8.

Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine et maladies infectieuses* 2016;46(5):242-68.

O'Brien MJ, Portnoff JB, Cohen EM. Cefoxitin sodium compatibility with intravenous infusions and additives. *Am J Hosp Pharm* 1979;36(1):33-8.

Stiles ML, Tu YH, Allen LV, Jr. Stability of cefazolin sodium, cefoxitin sodium, ceftazidime, and penicillin G sodium in portable pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm* 1989;46(7):1408-12.

## Références

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf>
2. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M, Thomas CP, Bamford K, Brannigan ET, *et al.* Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(2):150-6.
3. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, *et al.* Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1488-95.
4. Santé publique France, Pontiers V, Savitch Y, Soing-Altrach S, Colomb-Cotinat M, Blanchard H, *et al.* Surveillance des EPC en France : bilan 2004 - 2016. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016.
5. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyere F, *et al.* Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018.
6. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 2015;60(11):1622-30.
7. Zahar JR, Lesprit P, Ruckly S, Eden A, Hikombo H, Bernard L, *et al.* Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(1):67-73.
8. Pulcini C, Clerc-Urmes I, Attinsounon CA, Fougnot S, Thilly N. Antibiotic resistance of Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in elderly patients living in the community and in the nursing home: a retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(3):775-81.
9. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, *et al.* Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(1):78-85.
10. Vading M, Kabir MH, Kalin M, Iversen A, Wiklund S, Naucler P, *et al.* Frequent acquisition of low-virulence strains of ESBL-producing *Escherichia coli* in travellers. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3548-55.
11. Barreto Miranda I, Ignatius R, Pfuller R, Friedrich-Janicke B, Steiner F, Paland M, *et al.* High carriage rate of ESBL-producing Enterobacteriaceae at presentation and follow-up among travellers with gastrointestinal complaints returning from India and Southeast Asia. *J Travel Med* 2016;23(2):tav024.
12. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2012;44(8):573-7.
13. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, *et al.* High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):593-600.
14. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect* 2008;57(6):441-8.
15. Epelboin L, Robert J, Tsyryna-Kouyoumdjian E, Laouira S, Meyssonier V, Caumes E. High rate of multidrug-resistant gram-negative bacilli carriage and infection in hospitalized returning travelers: a cross-sectional cohort study. *J Travel Med* 2015;22(5):292-9.
16. Soraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jennum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae: a case-control study in a low prevalence country. *PLoS ONE* 2013;8(7):e69581.
17. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis* 2015;34:79-83.
18. Ruppé E, Lixandru B, Cojocar R, Buke C, Paramythiotou E, Angebault C, *et al.* Relative fecal abundance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4512-7.
19. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de pathologie infectieuse de langue française, Association française de chirurgie, Société française de chirurgie digestive, Montravers P, Dupont H, *et al.* Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Reanim* 2015;1:75-99.
20. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(4):385-92.

21. Tumbarello M, Treccarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, *et al.* Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3485-90.
22. Kengkla K, Charoensuk N, Chaichana M, Puangjan S, Rattanapornsompong T, Choorassamee J, *et al.* Clinical risk scoring system for predicting extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in hospitalized patients. *J Hosp Infect* 2016;93(1):49-56.
23. Chiang WC, Chen SY, Chien KL, Wu GH, Yen AM, Su CP, *et al.* Predictive model of antimicrobial-resistant gram-negative bacteremia at the ED. *Am J Emerg Med* 2007;25(6):597-607.
24. Lee CH, Chu FY, Hsieh CC, Hong MY, Chi CH, Ko WC, *et al.* A simple scoring algorithm predicting extended-spectrum beta-lactamase producers in adults with community-onset monomicrobial Enterobacteriaceae bacteremia: Matters of frequent emergency department users. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(16):e6648.
25. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Han JH, *et al.* A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an extended-spectrum beta-lactamase-producing organism. *Clin Infect Dis* 2016;63(7):896-903.
26. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012;38(11):1769-78.
27. Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot JP, *et al.* Significance of prior digestive colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2016;44(4):699-706.
28. Houard M, Rouze A, Ledoux G, Six S, Jaillette E, Poissy J, *et al.* Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae. *PLoS ONE* 2018;13(8):e0201688.
29. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel AS, Poupet H, Poyart C, Cambau E, *et al.* Relation between presence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):13.
30. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU acquisition rate, risk factors, and clinical significance of digestive tract colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017;45(4):705-14.
31. Barbier F, Bailly S, Schwebel C, Papazian L, Azoulay E, Kallel H, *et al.* Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Intensive Care Med* 2018;44(5):616-26.
32. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Linares J, Dominguez MA, Battle M, *et al.* Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(3):355-60.
33. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fatkenheuer G, Wisplinghoff H, *et al.* Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40(6):613-9.
34. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(6):647-54.
35. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, *et al.* Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2957-63.
36. Ny S, Lofmark S, Borjesson S, Englund S, Ringman M, Bergstrom J, *et al.* Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(2):582-8.
37. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lecuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, *et al.* Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect* 2013;84(4):294-9.
38. Bosch-Nicolau P, Falco V, Vinado B, Andreu A, Len O, Almirante B, *et al.* A cohort study of risk factors that influence empirical treatment of patients with acute pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(12).
39. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
40. Société de pathologie infectieuse de langue française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte. Paris: SPILF; 2015.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>

41. Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: rates and predicting factors. *Med Mal Infect* 2014;44(5):217-22.
42. Grohs P, Kerneis S, Sabatier B, Lavollay M, Carbonnelle E, Rostane H, *et al.* Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(3):786-9.
43. Tan BK, Vivier E, Bouziad KA, Zahar JR, Pommier C, Parmeland L, *et al.* A hospital-wide intervention replacing ceftriaxone with cefotaxime to reduce rate of healthcare-associated infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018;44(5):672-3.
44. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, *et al.* Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):625-63.
45. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals* 2013;6(11):1335-46.
46. Santé publique France. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2016. Saint-Maurice: Santé publique France; 2018.  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte>
47. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société française de chirurgie digestive, Montravers P, Dupont H, *et al.* Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34(2):117-30.
48. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, *et al.* The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017;12:29.
49. Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Campion JP, *et al.* Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(10):980-5.
50. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, *et al.* Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(4):785-94.
51. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, *et al.* Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010-2011. *J Chemother* 2015;27(2):67-73.
52. Surgical Infection Society, Infectious Diseases Society of America, Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, *et al.* Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children. *Surg Infect* 2010;11(1):79-109.
53. Seguin P, Fedun Y, Laviolle B, Nesseler N, Donnio PY, Malledant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):342-6.
54. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse JP, *et al.* Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care* 2010;14(1):R20.
55. Wacha H, Warren B, Bassaris H, Nikolaidis P. Comparison of sequential intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect* 2006;7(4):341-54.
56. Leprince C, Desroches M, Emirian A, Coutureau C, Anais L, Fihman V, *et al.* Distribution and antimicrobial susceptibility of bacteria from adults with community-acquired pneumonia or complicated skin and soft tissue infections in France: the nationwide French PREMIUM study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83(2):175-82.
57. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, *et al.* Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):985-95.
58. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1-59.
59. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante: infections respiratoires basses de l'adulte. Recommandations-actualisation. *Rev Mal Respir* 2003;20(3 Pt 1):462-9.
60. Hariri G, Tankovic J, Boelle PY, Dubee V, Leblanc G, Pichereau C, *et al.* Are third-generation cephalosporins unavoidable for empirical therapy of community-acquired pneumonia in adult patients who require ICU admission? A retrospective study. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):35.

61. Santé publique France. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, résultats 2015. Saint-Maurice: SPF; 2017.  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte>
62. European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Asociacion Latinoamericana del Torax, Torres A, Niederman MS, *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(3).
63. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD004267.
64. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, *et al.* Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):436-41.
65. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008;23(1):91-100.
66. Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society, Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
67. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, *et al.* Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017.
68. Torres A, Valencia M. Does ventilator-associated tracheobronchitis need antibiotic treatment? *Crit Care* 2005;9(3):255-6.
69. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, *et al.* Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20(6):1483-9.
70. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Lenci H, Delour P, Onimus T, *et al.* Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care* 2005;9(3):R238-45.
71. Martin-Loeches I, Povoja P, Rodriguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, *et al.* Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2015;3(11):859-68.
72. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, *et al.* Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008;12(3):R62.
73. Keane S, Vallecocchia MS, Nseir S, Martin-Loeches I. How can we distinguish ventilator-associated tracheobronchitis from pneumonia? *Clin Chest Med* 2018;39(4):785-96.
74. Martin-Loeches I, Coakley JD, Nseir S. Should we treat ventilator-associated tracheobronchitis with antibiotics? *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38(3):264-70.
75. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, *et al.* European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826-35.
76. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2016;7(3):280-97.
77. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, *et al.* Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014;68(4):321-31.
78. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93.
79. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S25-31.
80. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, *et al.* Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care* 2016;6(1):90.
81. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.
82. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, *et al.* Targeted therapy against

- multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013;98(12):1836-47.
83. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(9):935-43.
84. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2012;50(9):3016-22.
85. Poirel L, Fernandez J, Nordmann P. Comparison of three biochemical tests for rapid detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2016;54(2):423-7.
86. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae from urine samples by use of the ESBL NDP test. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3701-6.
87. Dortet L, Agathine A, Naas T, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Evaluation of the RAPIDEC(R) CARBA NP, the Rapid CARB Screen(R) and the Carba NP test for biochemical detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3014-22.
88. Renvoise A, Decre D, Amarsy-Guerle R, Huang TD, Jost C, Podglajen I, *et al.* Evaluation of the betaLacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2013;51(12):4012-7.
89. Hasso M, Porter V, Simor AE. Evaluation of the beta-Lacta test for detection of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing organisms directly from positive blood cultures by use of smudge plates. *J Clin Microbiol* 2017;55(12):3560-2.
90. Compain F, Bensekhri H, Rostane H, Mainardi JL, Lavollay M. beta LACTA test for rapid detection of Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins from positive blood cultures using briefly incubated solid medium cultures. *J Med Microbiol* 2015;64(10):1256-9.
91. Walewski V, Podglajen I, Lefevre P, Dutasta F, Neuschwander A, Tilouche L, *et al.* Early detection with the beta-LACTA test of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83(3):216-8.
92. Gallah S, Benzerara Y, Tankovic J, Woerther PL, Bensekhri H, Mainardi JL, *et al.* beta LACTA test performance for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli directly on bronchial aspirates samples: a validation study. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(4):402-8.
93. Gallah S, Decre D, Genel N, Arlet G. The beta-Lacta test for direct detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in urine. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3792-4.
94. Amzalag J, Mizrahi A, Naouri D, Nguyen JC, Ganansia O, Le Monnier A. Optimization of the beta LACTA test for the detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria directly in urine samples. *Infectious diseases* 2016;48(9):695-8.
95. Garnier M, Rozencwajg S, Pham T, Vimont S, Blayau C, Hafiani M, *et al.* Evaluation of early antimicrobial therapy adaptation guided by the BetaLACTA(R) test: a case-control study. *Crit Care* 2017;21(1):161.
96. Dépret F, Aubry A, Fournier A, Charles-Nelson A, Katsahian S, Compain F, *et al.* beta LACTA testing may not improve treatment decisions made with MALDI-TOF MS-informed antimicrobial stewardship advice for patients with Gram-negative bacteraemia: a prospective comparative study. *J Med Microbiol* 2018;67(2):183-9.
97. Laurent T, Huang TD, Bogaerts P, Glupczynski Y. Evaluation of the betaLACTA test, a novel commercial chromogenic test for rapid detection of ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Clin Microbiol* 2013;51(6):1951-4.
98. Betelli L, Neuwirth C, Solanas S, Chantemesse B, Vienney F, Hartmann A, *et al.* A voltammetric test for the rapid discrimination of beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in blood cultures. *Talanta* 2018;184:210-8.
99. Oviano M, Fernandez B, Fernandez A, Barba MJ, Mourino C, Bou G. Rapid detection of enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases directly from positive blood cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(11):1146-57.
100. Jung JS, Popp C, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid detection of beta-lactam resistance in Enterobacteriaceae derived from blood cultures. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):924-30.
101. De Carolis E, Paoletti S, Nagel D, Vella A, Mello E, Palucci I, *et al.* A rapid diagnostic workflow for cefotaxime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* detection from blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry. *PLoS ONE* 2017;12(10):e0185935.
102. Hrabak J, Chudackova E, Walkova R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (maldi-tof) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):103-14.
103. Burrack-Lange SC, Personne Y, Huber M, Winkler E, Weile J, Knabbe C, *et al.* Multicenter assessment of the rapid Unyvero Blood Culture molecular assay. *J Med Microbiol* 2018;67(9):1294-301.

104. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, *et al.* Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1071-80.
105. Wang HY, Yoo G, Kim J, Uh Y, Song W, Kim JB, *et al.* Development of a rapid reverse blot hybridization assay for detection of clinically relevant antibiotic resistance genes in blood cultures testing positive for gram-negative bacteria. *Frontiers in Microbiology* 2017;8:185.
106. Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru JP, Bedos JP, Rabaud C, *et al.* Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(6):707-12.
107. Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française parasitologie. Référentiel en microbiologie médicale (REMIC). 6.2. Paris: SFM; 2018.
108. Société française de microbiologie. Comité qualité de la SFM (QUAMIC). Paris: SFM; 2017.
109. Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Frontiers in Microbiology* 2016;7:697.
110. Collazos-Blanco A, Perez-Garcia F, Sanchez-Carrillo C, de Egea V, Munoz P, Bouza E. Estimation of missed bloodstream infections without the third blood culture set: a retrospective observational single-centre study. *Clin Microbiol Infect* 2018.
111. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, *et al.* Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1569-77.
112. Société française de microbiologie, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Paris: SMF; 2018.
113. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Healthcare Infection Society, British Infection Association, Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, *et al.* Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(suppl\_3):iii2-iii78.
114. Huang SS, Lee MH, Leu HS. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae other than *Escherichia coli* and *Klebsiella*. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(6):496-502.
115. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, *et al.* The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(10):2848-56.
116. Falcone M, Vena A, Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, Goldoni P, *et al.* Role of empirical and targeted therapy in hospitalized patients with bloodstream infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Ann Ig* 2014;26(4):293-304.
117. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis* 2015;15:414.
118. Son SK, Lee NR, Ko JH, Choi JK, Moon SY, Joo EJ, *et al.* Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018.
119. Luyt CE, Faure M, Bonnet I, Besset S, Huang F, Junot H, *et al.* Use of non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(5):547-52.
120. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017;129(2):242-58.
121. Denisuk AJ, Lagace-Wiens PR, Pitout JD, Mulvey MR, Simner PJ, Tailor F, *et al.* Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-, AmpC beta-lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007-11. *J Antimicrob Chemother* 2013;68 Suppl 1:i57-65.
122. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, *et al.* Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(7):3936-42.
123. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-ESBL infections. *J Infect* 2007;54(5):463-8.
124. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, *et al.* High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing Enterobacter aerogenes in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(1):56-62.
125. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, *et al.* The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2013;57(6):781-8.
126. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing

Enterobacteriaceae: MIC matters. Clin Infect Dis 2013;56(4):488-95.

127. Lee NY, Lee CC, Li CW, Li MC, Chen PL, Chang CM, *et al.* Cefepime therapy for monomicrobial enterobacter cloacae bacteremia: unfavorable outcomes in patients infected by cefepime-susceptible dose-dependent isolates. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(12):7558-63.

128. Seo YB, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, *et al.* Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. BMC Infect Dis 2017;17(1):404.

129. Menegucci TC, Bastos MS, Viana GF, Moreira RRB, Garcia LB, Cardoso CL, *et al.* What does the susceptible-dose dependent interpretive category for cefepime in ESBL-producing bacteria? J Chemother 2017;29(3):189-94.

130. Kim SA, Altshuler J, Paris D, Fedorenko M. Cefepime versus carbapenems for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 2018;51(1):155-8.

131. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs 2010;70(3):313-33.

132. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67(12):2793-803.

133. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis 2015;15(4):475-85.

134. Pilmis B, Jullien V, Tabah A, Zahar JR, Brun-Buisson C. Piperacillin-tazobactam as alternative to carbapenems for ICU patients. Ann Intensive Care 2017;7(1):113.

135. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis 2012;54(2):167-74.

136. Retamar P, Lopez-Cerero L, Muniain MA, Pascual A, Rodriguez-Bano J. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(7):3402-4.

137. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plesiat P, *et al.* Alternatives to carbapenems in ESBL-producing Escherichia coli infections. Med Mal Infect 2013;43(2):62-6.

138. Tsai HY, Chen YH, Tang HJ, Huang CC, Liao CH, Chu FY, *et al.* Carbapenems and piperacillin/tazobactam for the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Proteus mirabilis. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;80(3):222-6.

139. Canoui E, Tankovic J, Bige N, Alves M, Offenstadt G. Which proportion of extended-spectrum beta-lactamase producing strains could be treated by non-carbapenem beta-lactams? Med Mal Infect 2014;44(5):235-7.

140. de La Blanchardière A, Dargère S, Guérin F, Daurel C, Saint-Lorant G, Verdon R, *et al.* Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Med Mal Infect 2015;45(5):169-72.

141. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, *et al.* Carbapenems versus piperacillin-tazobactam for bloodstream infections of nonurinary source caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(8):981-5.

142. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, *et al.* Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. Clin Infect Dis 2015;60(9):1319-25.

143. Ng TM, Khong WX, Harris PN, De PP, Chow A, Tambyah PA, *et al.* Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. PLoS ONE 2016;11(4):e0153696.

144. Gutierrez-Gutierrez B, Perez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, *et al.* A multinational, preregistered cohort study of beta-Lactam/beta-Lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-Spectrum-beta-Lactamase-producing enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(7):4159-69.

145. Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. Int J Antimicrob Agents 2017;49(4):410-5.

146. Guet-Revillet H, Tomini E, Emirian A, Join-Lambert O, Lécuyer H, Zahar JR, *et al.* Piperacillin/tazobactam as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in the treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an in silico pharmacokinetic study. Int J Antimicrob Agents 2017;49(1):62-6.

147. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Tebe C, Abdala E, Akova M, Alvarez R, *et al.* Clinical efficacy of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in haematological patients with neutropaenia: a study protocol for a retrospective observational study (BICAR). *BMJ Open* 2017;7(1):e013268.
148. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, *et al.* 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. *JAMA* 2018;320(10):984-94.
149. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Alvarez R, Maestro-de la Calle G, *et al.* Efficacy of beta-Lactam/beta-Lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum-beta-Lactamase-producing enterobacteriaceae in hematological patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(8).
150. Henderson A, Cottrell T, Bauer M, Tambyah P, Lye D, Yilmaz M. Association with 30-day mortality and MIC in patients treated with piperacillin/tazobactam for Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bloodstram infections that are non-susceptible to ceftriaxone from patients enrolled in the MERINO trial. 29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands, 13-16 April 2019 [Poster P2468] ; 2019.
151. Vallée M, Bruyère F, Roblot F, Brureau L. Place de la temocilline dans le traitement des infections urinaires. *Prog Urol* 2017;27(12):609-17.
152. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, *et al.* Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(11):2628-31.
153. Ferreiro C, Piepsz A, Nogarede C, Tondeur M, Hainaut M, Levy J. Late renal sequelae in intravenously treated complicated urinary tract infection. *Eur J Pediatr* 2013;172(9):1243-8.
154. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):382-8.
155. Guet-Revillet H, Emirian A, Groh M, Nebbad-Lechani B, Weiss E, Join-Lambert O, *et al.* Pharmacological study of cefoxitin as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4899-901.
156. Kernéis S, Valade S, Geri G, Compain F, Lavollay M, Rostane H, *et al.* Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Infectious Diseases* 2015;47(11):789-95.
157. Mambie A, Vuotto F, Poitrenaud D, Weyrich P, Cannesson O, Dessein R, *et al.* Cefoxitin: An alternative to carbapenems in urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect* 2016;46(4):215-9.
158. Pilimis B, Parize P, Zahar JR, Lortholary O. Alternatives to carbapenems for infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(8):1263-5.
159. Demonchy E, Courjon J, Ughetto E, Durand M, Risso K, Garraffo R, *et al.* Cefoxitin-based antibiotic therapy for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae prostatitis: a prospective pilot study. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(6):836-41.
160. Senard O, Fihman V, Oubaya N, Canoui-Poitrine F, Perraudin M, Lesprit P, *et al.* Revival of an old antibiotic, efficacy of cefoxitin versus carbapenem in male urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase producing Escherichia coli: a retrospective cohort study. Paper Poster Session. Urinary tract infections. 26th ECCMID, Amsterdam, 9-12 april 2016. ; 2016.
161. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Rodriguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, *et al.* Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(5):337 e1- e21.
162. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, *et al.* Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):661-73.
163. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, *et al.* Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):285-95.
164. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2713-22.
165. Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam:

a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(8):2021-9.

166. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, *et al.* Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(2).

167. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, *et al.* Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(8).

168. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouy C, *et al.* Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(7).

169. Rashid MU, Rosenborg S, Panagiotidis G, Lofdal KS, Weintraub A, Nord CE. Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(1):60-5.

170. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, *et al.* Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):268-72.

171. Association française d'urologie, Société française d'hygiène hospitalière, Société de pathologie infectieuse de langue française. Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte : AFU ; SH ; SPILF; 2015.  
<https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/recommandations/prevention-infections-urinaires-associees-aux-soins.pdf>

172. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, *et al.* Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(1):5-34.

173. Franzetti F, Antonelli M, Bassetti M, Blasi F, Langer M, Scaglione F, *et al.* Consensus document on controversial issues for the treatment of hospital-associated pneumonia. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S55-65.

174. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française. Pneumonies associées aux soins de réanimation. Marseille ; Paris: SFAR ; SRLF; 2017.  
[https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2017/09/2017\\_09\\_RFE-commune\\_PNEUMONIES-ASSOCIEES-AUX-SOINS-DE-REANIMATION.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2017/09/2017_09_RFE-commune_PNEUMONIES-ASSOCIEES-AUX-SOINS-DE-REANIMATION.pdf)

175. Lorente L. The management of acute lower respiratory tract infection. *Minerva Med* 2008;99(5):459-81.

176. Micek ST, Skrupky LP. Current concepts in the prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Pharm Pract* 2010;23(1):25-32.

177. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, *et al.* Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35(8):1888-95.

178. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006;40(2):219-23.

179. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, Jiménez JJ, Iribarren JL, Santana M, *et al.* Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther* 2007;29(11):2433-9.

180. Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, Marmuse JP, *et al.* Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. *Crit Care* 2016;20:83.

181. Surgical Infection Society, Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, *et al.* The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect* 2017;18(1):1-76.

182. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, *et al.* Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681-91.

183. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. *Clin Chest Med* 2008;29(4):677-87, ix.

184. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care* 2009;13(3):214.

185. Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, Falagas ME. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anestesiol* 2010;76(7):509-24.

186. Textoris J, Wiramus S, Martin C, Leone M. Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(1):97-109.
187. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011;23(1):79-97.
188. Alvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2012;72(4):447-70.
189. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, *et al.* DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1072-83.
190. Vincent JL, Bassetti M, Francois B, Karam G, Chastre J, Torres A, *et al.* Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016;20(1):133.
191. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011;11:181.
192. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, *et al.* Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(2):236-43.
193. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, *et al.* Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40(9):1340-51.
194. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, *et al.* Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42(10):1535-45.
195. Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of sepsis classification and multidrug-resistance status on outcome among patients treated with appropriate therapy. *Crit Care Med* 2015;43(8):1580-6.
196. Haruki Y, Hagiya H, Haruki M, Sugiyama T. Clinical characteristics and outcome of critically ill patients with bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing and non-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother* 2018;24(11):944-7.
197. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, *et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(19):2588-98.
198. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique : comparaison entre sept jours et dix jours. Etude pilote. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(1):16-23.
199. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect* 2016;73(4):314-25.
200. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(5):452-7.
201. De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, *et al.* Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 2016;42(6):1029-39.
202. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, *et al.* De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014;40(10):1399-408.
203. Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, Ruppé E, Leone M, Chastre J, *et al.* Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of beta-lactams. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):649 e1-10.
204. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, *et al.* TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20(1):60-70.
205. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD007934.
206. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung* 2016;45(5):454-9.
207. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:71-9.
208. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, *et al.* A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2016;62(8):1009-17.
209. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, *et al.* De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40(1):32-40.

210. Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarie J, *et al.* Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17(4):R140.
211. Rattanaumpawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an open-label randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):183.
212. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, *et al.* Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis* 2014;14:272.
213. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, *et al.* Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(4):1219-25.
214. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans: EARS-Net France, 2002-2016: EARS-Net; 2017.  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France>
215. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(3):450-70.
216. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1306-11.
217. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(3):737-44.
218. Park SY, Park HJ, Moon SM, Park KH, Chong YP, Kim MN, *et al.* Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012;12:308.
219. Deconinck L, Meybeck A, Patoz P, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, *et al.* Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis* 2017;49(5):396-404.
220. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1379-82.
221. Luyt CE, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Brechot N, Brossier F, *et al.* Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(3):1372-80.
222. Cohen MJ, Block CS, Moses AE, Nir-Paz R. Exposure to ertapenem is possibly associated with *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(3):O188-96.
223. Razazi K, Mekontso Dessap A, Carreaux G, Jansen C, Decousser JW, de Prost N, *et al.* Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Annals of intensive care* 2017;7(1):61.
224. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):272-82.
225. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliiziotis IA, Falagas ME. beta-Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(4):301-10.
226. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2756-64.
227. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(6):R267.
228. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, *et al.* Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control* 2015;43(7):719-23.
229. Ortega M, Soriano A, Marco F, Almela M, Martinez JA, Morata L, *et al.* Risk factors for the isolation of a third generation cephalosporin resistant strain in patients with community-acquired Enterobacteriaceae bacteraemia. *J Infect* 2016;72(2):268-71.
230. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J, *et al.* Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(2):180-3.

231. Cornejo-Juarez P, Perez-Jimenez C, Silva-Sanchez J, Velazquez-Acosta C, Gonzalez-Lara F, Reyna-Flores F, *et al.* Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35780.
232. Gallagher JC, Kuriakose S, Haynes K, Axelrod P. Case-case-control study of patients with carbapenem-resistant and third-generation-cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(10):5732-5.
233. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Císnal M, Duarte R, *et al.* Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):333-41.
234. Kaya O, Akcam FZ, Gonen I, Unal O, Ceylan T. Risk factors for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a Turkish hospital. *J Infect Dev Ctries* 2013;7(7):507-12.
235. Martinez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, *et al.* Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(5):1082-5.
236. Park YS, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Hwang SS, Seo YH, *et al.* Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Yonsei Med J* 2014;55(2):467-75.
237. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Pakstis DL, *et al.* Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M-type and KPC-type beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(9):887-93.
238. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR, Cisneros JM, Pena C, *et al.* Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1726-31.
239. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR, Ruiz M, Pena C, *et al.* Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):40-8.
240. Tsai MH, Lee IT, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, *et al.* Clinical and molecular characteristics of neonatal extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacteremia: a 12-year case-control study of a referral center in Taiwan. *PLoS ONE* 2016;11(8):e0159744.
241. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, *et al.* Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):498-504.
242. Lee JA, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Kang SJ, Park SY, *et al.* Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2011;17(2):267-73.
243. Li D, Chen Y, Zhang W, Zheng S, Zhang Q, Bai C, *et al.* Risk factors for hospital-acquired bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* among cancer patients. *Ir J Med Sci* 2014;183(3):463-9.
244. Muro S, Garza-Gonzalez E, Camacho-Ortiz A, Gonzalez GM, Llaca-Diaz JM, Bosques F, *et al.* Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. *Chemotherapy* 2012;58(3):217-24.
245. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, *et al.* Cefotaxime resistance and outcome of *Klebsiella* spp bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(12):1599-605.
246. Park SH, Choi SM, Lee DG, Kim J, Choi JH, Kim SH, *et al.* Emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of community-onset bacteremia in South Korea: risk factors and clinical outcomes. *Microb Drug Resist* 2011;17(4):537-44.
247. Van Aken S, Lund N, Ahl J, Odenholt I, Tham J. Risk factors, outcome and impact of empirical antimicrobial treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2014;46(11):753-62.
248. Courpon-Claudinon A, Lefort A, Panhard X, Clermont O, Dornic Q, Fantin B, *et al.* Bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in France: prevalence, molecular epidemiology and clinical features. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(4):557-65.
249. Freeman JT, McBride SJ, Nisbet MS, Gamble GD, Williamson DA, Taylor SL, *et al.* Bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in New Zealand: risk factors and outcomes. *Int J Infect Dis* 2012;16(5):e371-4.
250. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2012;91(1):115-21.

251. Kim SH, Kwon JC, Choi SM, Lee DG, Park SH, Choi JH, *et al.* Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum beta-lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol* 2013;92(4):533-41.
252. Lin JN, Chen YH, Chang LL, Lai CH, Lin HL, Lin HH. Clinical characteristics and outcomes of patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteremias in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2011;6(6):547-55.
253. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, *et al.* Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(3):284-7.
254. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, *et al.* Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):147-51.
255. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013;163(5):1417-21.
256. Inns T, Millership S, Teare L, Rice W, Reacher M. Service evaluation of selected risk factors for extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli urinary tract infections: a case-control study. *J Hosp Infect* 2014;88(2):116-9.
257. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cuniatti E, Luzzaro F, *et al.* Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2982-7.
258. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, *et al.* Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012;54(6):858-62.
259. Megged O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1583-7.
260. Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol* 2016;34(7):1031-7.
261. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, *et al.* Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(5):919-25.
262. Uyar Aksu N, Ekinci Z, Dundar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int* 2017;59(2):176-80.
263. Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtas M, Gurcuoglu E, *et al.* Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *J Chemother* 2008;20(5):581-5.
264. Lee Y, Lee DG, Lee SH, Yoo KH. Risk factor analysis of ciprofloxacin-resistant and extended spectrum beta-lactamases pathogen-induced acute bacterial prostatitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2016;31(11):1808-13.
265. Evaluation of the non-inferiority of ceftazidime versus imipenem/cilastatin in the treatment of urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia Coli (COLIFOX). NCT02474706 [En ligne] 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474706>

## Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs 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'urologie*
Conseil national professionnel d'anesthésie réanimation*	Société française d'hématologie
Conseil national professionnel de pneumologie*	Société française de microbiologie (SFM)*
Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive*	Société francophone de transplantation*
Conseil national professionnel de médecine d'urgence*	Société française de médecine interne*
Conseil national professionnel de pédiatrie	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

## ► 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

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

## 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 de leur consommation, principalement à l'hôpital, en limitant au strict nécessaire leur utilisation en traitement probabiliste ou documenté afin de préserver leur efficacité.
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 : Mme 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 Mme Mireille Cecchin, avec l'aide de Mme Yasmine Lombry (chef du service Documentation – Veille : Mme 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 : <a href="https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home">https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home</a> . 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 <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)