



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Etude descriptive de l'utilisation du ceftazidime-avibactam et du
ceftolozane-tazobactam au sein du CHRU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2018 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Aurélie Dozier

JURY

Président :

Madame le Professeur Karine FAURE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Monsieur le Docteur Julien POISSY

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Marie-Charlotte CHOPIN

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des abréviations	1
RESUME	2
MATERIELS & METHODES	10
1. OBJECTIFS	10
2. PRESENTATION DE L'ETUDE.....	10
2.1. Type d'étude.....	10
2.2. Population de l'étude	10
2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion	11
2.4. Recueil de données	11
2.5. Données générales.....	12
2.6. Survie du patient.....	13
2.7. Recommandations.....	14
2.8. Index de conformité	17
2.9. Analyse statistique.....	18
RESULTATS.....	19
1. Données générales	19
1.1. Description des patients	19
1.2. Infections nosocomiales et associées aux soins	21
1.3. Exposition préalable aux antibiotiques	22
2. Indications	24
2.1. Stratégie d'épargne des carbapénèmes	25
2.2. Prescription probabiliste ou documentée et avis spécialisé en infectiologie.....	25
2.3. Réévaluation et traçabilité.....	25
3. Prescriptions	26
3.1. Associations	26
4. Microbiologie	27
4.1. Prélèvements et microbiologie	27
4.2. Mécanismes de résistances.....	29
4.3. Sensibilité au ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam.....	30
4.4. Exposition préalable aux carbapénèmes, ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam et émergence de résistance	30
4.5. Posologies.....	31
4.6. Durée de traitement	32
5. Effets indésirables	33
6. Devenir du patient	33
7. Index de conformité	34
7.1. Index de conformité et guérison.....	35
7.2. Index de conformité et avis spécialisé en infectiologie	36
7.3. Index de conformité et services d'hospitalisation	36
7.4. Index de conformité et prescription probabiliste ou documentée.....	37
DISCUSSION.....	38
1. Limites.....	38
2. Population	38
3. Indications diagnostiques	40
4. Microbiologie	41
5. Résistance au ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam	42
6. Posologie et durée de traitement.....	44
7. Effets indésirables	45
8. Devenir du patient	46

9. Bon usage des antibiotiques	47
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXES.....	57
RESUME	62

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Dispositifs Médicaux
Anti-SAMR	Anti-Staphylocoque Méthicilline-Résistant
BHRe	Bactérie Hautement Résistante émergente
BLSE	Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactéries Multi-Résistantes
CAI	Commission Anti-Infectieuse
COMEDIMS	Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBLSE	Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à spectre étendu
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EFSA	European food safety authority
EMA	European Medicines agency
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
FAO	Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
GLASS	Global AMR Surveillance System
HAS	Haute Autorité de Santé
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
KPC	<i>Klebsiella</i> productrice de carbapénèmases
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	Observatoire National d'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
RAISIN	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SPILF	Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française

RESUME

Le développement de nouveaux antibiotiques tels que le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam, se fait dans un contexte d'émergence de résistances : notamment des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et productrices de carbapénèmases (EPC). L'AMM, la Commission Anti-infectieuse (CAI) et les données de la littérature valident l'utilisation de ces deux associations pour les infections à EBLSE et EPC.

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au sein du CHRU de Lille entre Janvier 2017 et Mars 2018. L'objectif principal était la description de leur utilisation. Ainsi, un index de conformité a été créé, considérant l'indication diagnostique et microbiologique, la posologie et la durée du traitement de ces nouvelles antibiothérapies.

Cinquante-quatre patients ont été inclus, dont 31 (57%) avaient reçu le ceftazidime-avibactam et 23 (43%) avaient reçu le ceftolozane-tazobactam. Les antibiothérapies étaient majoritairement prescrites pour des infections respiratoires (respectivement 18/31 soit 60% et 11/23 soit 48%). L'ensemble des patients avait été exposé préalablement aux bêta-lactamines, dont des carbapénèmes. *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et les EBLSE étaient les principales bactéries recensées dans les prélèvements (29/59 soit 49% et 21/59 soit 35,6 %), celles-ci étaient sensibles au ceftazidime-avibactam (22/29 soit 76% et 19/19 soit 100%) ainsi qu'au ceftolozane-tazobactam (18/29 soit 62% et 10/17 soit 59%).

L'index de conformité nul était essentiellement lié aux prescriptions probabilistes de ceftazidime-avibactam (6/7 soit 86%) et ceftolozane-tazobactam (7/7 soit 100%). L'avis spécialisé en infectiologie conduisait respectivement à un index de conformité non nul à 58% et 83%.

En conclusion, ces deux nouvelles associations thérapeutiques ont un intérêt majeur dans le traitement des infections à EBLSE et EPC, notamment dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes pour ceftolozane-tazobactam. Dans le cadre du bon usage des antibiotiques, il est nécessaire que leur prescription soit réalisée sur documentation microbiologique et non probabiliste, et issue d'une collaboration entre prescripteur, spécialiste en infectiologie, microbiologiste et pharmacien. Enfin, il serait souhaitable de réaliser une étude prospective et randomisée de leur utilisation afin de préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux.

INTRODUCTION

« À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer. L'efficacité des antibiotiques est l'un des piliers de notre santé, nous permettant de vivre plus longtemps, en meilleure santé, et de bénéficier de la médecine moderne. Si nous ne prenons pas des mesures significatives pour mieux prévenir les infections mais aussi pour modifier la façon dont nous produisons, prescrivons et utilisons les antibiotiques, nous allons perdre petit à petit ces biens pour la santé publique mondiale et les conséquences seront dévastatrices » Avril 2014, Genève, Dr Keiji Fukuda, Sous-Directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire.

En 1928, Fleming découvre la pénicilline et avec elle l'espoir d'éradiquer les pathologies infectieuses bactériennes de la surface du globe. Toutes ? non, car ces irréductibles bactéries s'adaptèrent rapidement et développèrent des mécanismes de résistance. Ainsi nous vîmes les premières béta-lactamases dès les années 1960, capables d'hydrolyser les pénicillines ainsi que la céfalotine, céphalosporine de première génération. A nouveau, le développement des céphalosporines dès les années 1980 permet de contourner ces échecs thérapeutiques. Hélas, c'était sans compter l'apparition des Entérobactéries productrices de Béta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), capable d'hydrolyser l'ensemble des antibiotiques de la classe des beta-lactamines (en dehors des céphamycines et des carbapénèmes) mais également capables de transférer entre espèces bactériennes différentes leur matériel génétique, codant pour la résistance bactérienne (plasmides) [1].

Il est facile d'incriminer uniquement l'adaptation des bactéries aux antibiotiques, de l'émergence des résistances. L'humanité y a également participé par le mésusage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire ainsi que par leur utilisation excessive dans le domaine agro-alimentaire [2]. Enfin, les mouvements de population (tourisme, migration, commerce), ont permis la dissémination des EBLSE à travers le monde, aboutissant à la fin des années 1990 à un état de pandémie [3,4].

Du fait des impasses thérapeutiques auxquelles conduisent les EBLSE et plus largement les bactéries multi-résistantes (BMR), ces bactéries sont rapidement devenues un problème de santé publique. En Europe, les BMR étaient directement responsables de 25.000 décès en 2009 selon les données de l'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), entraînant des dépenses de santé annuelles de plus de 1,5 milliards d'euros [5]. En France, l'étude Burden-BMR menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) [6] et parue en juin 2015 fait état de 158000 cas d'infections annuelles par une BMR et responsables de 12500 décès, et d'ici 2050, comme le souligne le rapport Carlet, si rien n'est fait sur le plan international, plus de dix millions de personnes pourraient mourir tous les ans, du fait de l'antibiorésistance [7].

En effet, la propagation des EBLSE à travers le monde, associée à une surconsommation réactionnelle des carbapénèmes a entraîné l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance : les carbapénémases [8]. En diminuant davantage l'arsenal thérapeutique, les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) représentent une menace dans de nombreux pays. Ainsi, si la découverte du premier cas d'infection à EPC remonte à la fin des années 1980, à l'heure actuelle, nous connaissons une vraie dissémination mondiale de ces résistances [9] avec l'existence de foyers endémiques, notamment en Europe.

Selon l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), la prévalence européenne de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase (KPC) dans les hôpitaux grecs était de 59.4 % en 2013 [10]. Cependant, la prévalence européenne des entérobactéries productrices de carbapénémases est inhomogène. Si les Balkans représentent une zone endémique majeure, l'Europe Nord-occidentale a une prévalence inférieure à 1% de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases.

En 2016, en Europe, moins de 0,1% des souches d'*Escherichia coli* présentaient une résistance aux carbapénèmes (résistance par ailleurs combinée aux céphalosporines de troisième génération, aux fluoroquinolones et aux aminosides), il s'agissait de 4,4% des souches pour *Klebsiella pneumoniae*. En France cela concernait moins de 1% de souches résistantes aux carbapénèmes [11]. La situation française à l'heure actuelle est peu alarmante en comparaison avec ses voisins européens, où 34% des souches de *Klebsiella pneumoniae* sont résistantes aux carbapénèmes en Italie et 70% en Grèce. Mais, le nombre croissant de patients infectés ou colonisés à EPC rapportés par l'InVS depuis quelques années laisse craindre une évolution similaire si nous ne réagissons pas rapidement [12].

Une mauvaise nouvelle arrivant rarement seule, et s'ajoutant aux difficultés thérapeutiques, la diminution de 20% de la disponibilité des anti-infectieux selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) entre 2000 et 2013, avec l'arrêt de production de 34 molécules contre 12 nouvelles substances commercialisées restreint l'arsenal thérapeutique [13].

Au niveau mondial, le concept « un monde, une seule santé » (One Health), né dans les années 2000, résulte d'une collaboration tripartite OMS (Organisation Mondiale de la Santé), OIE (Organisation mondiale de la santé animale) et FAO (Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), dont un des axes de travail est la lutte contre l'antibiorésistance. Cette approche se matérialise par le plan global de l'OMS publié en 2015 (lui-même issu du premier rapport mondial 2014 sur la résistance aux antibiotiques) [14], par le plan d'action de la FAO et par la stratégie de lutte contre l'antibiorésistance de l'OIE.

Ainsi, les 5 objectifs du plan global de l'OMS sont :

- La connaissance et la compréhension du problème de la résistance aux antibiotiques grâce à la communication, l'éducation et la formation.
- Le renforcement des connaissances et des bases factuelles par la surveillance et la recherche.
- La réduction de l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.
- L'optimisation de l'usage des médicaments à visée anti-microbienne en santé humaine et animale
- Dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables en tenant compte des besoins de tous les pays, et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.

Un système de surveillance de la résistance aux anti-microbiens a été également mise en place : le Global AMR Surveillance System (GLASS) [15], et conduisant en 2017 à la publication d'une liste d'antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine, notamment les céphalosporines, les glycopeptides, les macrolides et kétolides, les polymyxines et les quinolones [16].

L'Europe n'est pas en reste, l'ECDC, assure une surveillance de la situation de résistance (EARS-Net) et de consommation en antibiotiques (ESAC-Net) par l'intermédiaire des données qu'elle collecte à travers les pays membres [17,18]. Depuis 2017, il existe une version européenne du concept « one world, one health » (« AMR One Health Net work ») regroupant l'ECDC, l'EMA (European medicines agency) et l'EFSA (European food safety authority) [19,20].

En France, plusieurs plans d'alerte sur les antibiotiques sont élaborés depuis 2001 en médecine humaine, suivi en 2012 par la mise en place des plans « ecoantibio » en médecine vétérinaire. En 2015, la Ministre en charge de la santé a confié au Dr. Carlet J la mission de rassembler un groupe de travail spécial sur l'antibiorésistance, afin de faire des propositions rapidement actionnables, concrètes et innovantes [7]. Les recommandations de ce groupe comportaient quatre actions jugées prioritaires au service de quatre objectifs majeurs :

- Favoriser et approfondir les recherches en matière d'antibiorésistance ;
- Renforcer la surveillance à travers des indicateurs partagés entre les secteurs d'activité ;
- Améliorer l'usage des antibiotiques ;
- Accroître la sensibilisation des populations au risque de l'antibiorésistance et au bon usage des antibiotiques.

A l'issue des résultats de ce rapport, s'est tenue en 2016 la première réunion « maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques » du comité interministériel pour la santé dont la mission est de définir une feuille de route d'actions trans-sectorielles visant à la maîtrise de l'antibiorésistance, à partir des recommandations du rapport Carlet.

Enfin, il existe différents réseaux nationaux de surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation en anti-infectieux comme les réseaux ONERBA, RAISIN ... [21]

Depuis le début des années 2000, la France s'efforce de limiter sa prescription en antibiotiques. Mais, malgré une stabilisation entre 2005 et 2010, elle reste en tête de la consommation des antibiotiques en Europe, près de 30% de plus que la moyenne européenne, engendrant une dépense supplémentaire de 71 millions d'euros. En santé animale, le plan Eco-antibio a permis réduire de 37% l'exposition antibiotique entre 2012 et 2016, avec un objectif initial de 25% [22].

Enfin, à l'échelle des établissements de santé et dans le cadre de la certification de la Haute Autorité de Santé (HAS), deux critères thématiques concernent la gestion du risque infectieux, s'inscrivant dans la lutte contre l'antibiorésistance :

- Critère 8.g : maîtrise du risque infectieux
- Critère 8.h : bon usage des antibiotiques.

La création de poste de référent en antibiothérapie dans les établissements de santé fait partie intégrante de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques de l'établissement (ICATB 2) inclus dans le critère 8.h. Au CHRU de Lille, cette activité de référent en antibiothérapie est réalisée par les infectiologues [23].

Concernant la recherche et le développement de nouvelles molécules anti-infectieuses, six nouvelles substances ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis trois ans, dont le ceftazidime-avibactam (Zavicefta®) et le ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa®). Le ceftazidime-avibactam présente un intérêt pour son activité sur certaines EBLSE, EPC et sur *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant. De même le ceftolozane-tazobactam possède un spectre actif sur certaines EBLSE et sur *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, mais son intérêt réside surtout dans sa place dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.

Ainsi, ces deux nouvelles associations d'antibiotiques ont été prescrites au CHRU de Lille, après avoir défini leur place dans l'arsenal thérapeutique et leur mode de prescription via l'élaboration d'un référentiel et d'une ordonnance nominative pour chaque molécule [annexe 2,3]. Les référentiels et ordonnances ont été validés par la CAI, sous-commission du COMEDIMS (Commission du médicament et des dispositifs stériles) de l'établissement et mis à disposition des prescripteurs via le logiciel « Therapeutica » de la pharmacie. Pour autant, sont-elles prescrites dans le cadre du bon usage des antibiotiques, dans ce contexte actuel de multi-résistances ? En effet, au-delà de la diminution de la consommation en antibiotique, la lutte contre l'antibiorésistance s'inscrit dans le juste usage des anti-infectieux et concerne l'ensemble des acteurs de la santé, du médecin généraliste au directeur de l'OMS.

MATERIELS & METHODES

1. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'utilisation du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam au sein du CHRU de Lille entre Janvier 2017 et Mars 2018.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la conformité de la prescription de ces deux antibiotiques grâce à la création d'un index de conformité, de déterminer si ces prescriptions ont été réalisées par le biais d'un avis spécialisé en infectiologie sollicité par les cliniciens, et de déterminer si la réévaluation de l'antibiothérapie à 72h et sept jours est réalisée, et colligée dans le dossier médical des patients.

2. PRESENTATION DE L'ETUDE

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, dont l'objectif est de décrire l'utilisation du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam en analysant leurs prescriptions au sein du CHRU de Lille entre Janvier 2017 et Mars 2018.

2.2. Population de l'étude

L'étude a été menée parmi une population de 66 patients hospitalisés au CHRU de Lille. Celle-ci a été constituée à partir des prescriptions nominatives récupérées par l'institut de pharmacie du Pr ODOU, entre Janvier 2017 et Mars 2018. Nous avons ainsi constitué deux groupes : le premier concerne les prescriptions de ceftazidime-avibactam et le second, de ceftolozane-tazobactam.

2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus les patients adultes, hospitalisés au CHRU de Lille, et ayant reçu une antibiothérapie par ceftazidime-avibactam et/ou ceftolozane-tazobactam, entre janvier 2017 et mars 2018.

Etaient exclus les patients de moins de 15ans et 3 mois, les patients ayant reçu ceftazidime-avibactam et/ou ceftolozane-tazobactam dans le cadre d'une désensibilisation, les patients transférés dans un autre établissement de santé en cours de traitement, les patients dont les données microbiologiques n'étaient pas disponibles dans le dossier médical et enfin les patients dont les dossiers médicaux n'ont pu être communiqués.

2.4. Recueil de données

Les données médicales ont été recueillies dans plusieurs services du CHRU de Lille : Maladies du sang du Pr. FACON, Néphrologie du Dr HAZZAN, Pneumologie du Pr WALLAERT, Court séjour gériatrique du Pr PUISIEUX, Maladies de l'appareil digestif du Pr MATHURIN, Réanimation chirurgicale du Pr KIPNIS et Réanimation médicale du Pr. MATHIEU.

Concernant les patients hospitalisés en réanimation médicale et chirurgicale les dossiers patients informatisés ont été consultés. Les données médicales des autres patients ont été récupérées à partir de leur dossier médical archivé ainsi que leur dossier patient informatisé par l'intermédiaire du logiciel « Sillage ». Ont été recueillies les données médicales générales, la présence de comorbidités, l'exposition à une antibiothérapie préalable, la présence de facteurs de risques d'acquisition ou de colonisation à une BMR ou BHRé (Bactéries Hautement Résistante émergente).

La prescription du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam a été détaillée, de même que les résultats microbiologiques des prélèvements réalisés et le devenir du patient.

2.5. Données générales

Ont été recueillies les données concernant le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'IMC des patients, le service d'hospitalisation ayant prescrit le ceftazidime-avibactam ou le ceftolozane-tazobactam, ainsi que le nombre de jours d'hospitalisation précédents l'épisode infectieux ayant motivé l'introduction du ceftazidime-avibactam ou du ceftolozane-tazobactam.

2.5.1. Comorbidités et exposition préalable aux antibiotiques

Les comorbidités des patients ont été relevées ainsi que la présence d'une exposition à une antibiothérapie précédant la prescription de ceftazidime-avibactam et/ou ceftolozane-tazobactam. Il était également décrit s'il existait la présence de facteurs de risque de BMR ou BHRE. Etaient considérés comme facteurs de risque d'acquisition ou de colonisation à une BMR : âge élevé (≥ 65 ans) et dépendance, présence de comorbidité, hospitalisation récente dans un service à forte incidence de BMR, présence de dispositifs invasifs (cathéters centraux, matériel prothétique urologique...) et l'exposition préalable à des antibiotiques à large spectre [24] ... les facteurs de risque de BHRE regroupent les facteurs de risque d'acquisition ou de colonisation à une BMR, associé à une hospitalisation récente à l'étranger notamment en zone endémique, à la gravité de l'épisode infectieux, au recours à la ventilation mécanique et l'existence d'une antibiothérapie préalable par carbapénèmes et/ou pénicilline associé à un inhibiteur de beta-lactamases [25,26]

2.5.2. Prescription

Concernant les données de prescription, celles-ci s'intéressaient à la prescription en elle-même du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam. Ainsi, ont été recueillies les indications diagnostiques et leur conformité par rapport à leur AMM, aux référentiels de la CAI et aux données de littérature. Il était déterminé s'il s'agissait d'une prescription probabiliste ou documentée, si un avis infectieux avait été sollicité et si l'antibiothérapie avait été réévaluée et tracée à 72h et à sept jours.

Les antibiotiques associés au ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam ont également été consignés.

La posologie du ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam et son adaptation (clairance rénale, choc septique...) ont été également recueillis, de même que la durée de traitement. Enfin, l'apparition et le type d'effets indésirables amenant à un éventuel arrêt du traitement par ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam étaient également décrits.

2.6. Survie du patient

Étaient considérés comme guéris, les patients ayant une évolution favorable de l'épisode infectieux ayant conduit à la prescription du ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam. En cas de survenue d'un décès, il était décrit si celui-ci était en lien avec l'épisode infectieux.

2.7. Recommandations

2.7.1. Indications

L'AMM, la commission de transparence de la HAS, les référentiels validés par la commission des anti-infectieux (CAI) du CHRU de Lille sur l'utilisation du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam, et les ordonnances de prescription nominative issues de ce référentiel ont été utilisés pour juger de la conformité des prescriptions concernant l'indication du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam. [Annexes 2,3]

Les indications pour le ceftazidime-avibactam retenues pour ce travail sont consignées dans le référentiel validé en CAI :

- Infection intra-abdominale compliquée à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et/ou carbapénèmases sur documentation et en absence d'alternative.
- Infection des voies urinaires à entérobactéries productrices de BLSE et/ou de carbapénèmases sur documentation et en absence d'alternative.
- Antibio prophylaxie pour geste urologique nécessitant des urines stériles sur documentation et en absence d'alternative.
- Pneumonies nosocomiales à entérobactéries productrices de BLSE et/ou de carbapénèmases sur documentation et en absence d'alternative.
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa* sur documentation et en absence d'alternative.
- Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif productrices de BLSE ou de carbapénèmases sur documentation et en absence d'alternative.

Les indications pour le ceftolozane-tazobactam retenues pour ce travail sont consignées dans le référentiel validé en CAI :

- Infection intra-abdominale compliquée à entérobactéries productrices de BLSE sur documentation.
- Infection des voies urinaires à entérobactéries productrices de BLSE sur documentation.
- Antibio prophylaxie pour geste urologique nécessitant des urines stériles sur documentation, en absence d'alternative.
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa* sur documentation
- Stratégie d'épargne des carbapénèmes en cas d'infection à entérobactéries productrices de BLSE sur documentation.

2.7.2. Posologie

Afin d'identifier les posologies cibles adaptées aux patients et à leur état pathologique, nous nous sommes appuyés sur les recommandations éditées par le site-GPR [27]

2.7.3. Durée

Concernant les durées de traitement, il y a peu de recommandations ou de données de la littérature permettant aux cliniciens de déterminer les durées de traitement en cas d'infection à EBLSE ou BHRE. Les dernières recommandations existantes dans chaque indication ont été utilisées pour déterminer les durées de traitements

Ainsi, pour les infections urinaires, les recommandations sont issues de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) portant sur les infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [28] ainsi que la révision des bonnes pratiques pour la prise en charge et prévention des infections urinaires associées aux soins de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) [29].

Concernant les infections respiratoires communautaires, les recommandations utilisées sont issues de la mise au point par la SPILF et de l'ANSM (Agence nationale de la Sécurité du Médicament et dispositifs médicaux) [30]. Pour les infections respiratoires nosocomiales, associées aux soins et acquises sous ventilation, les recommandations étaient issues de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) [31] ainsi que de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) [32]. De même pour les infections intra-abdominales, les recommandations utilisées sont issues de la SFAR [33].

Enfin, les prescriptions pour lesquelles il n'existait pas de recommandations issues des sociétés savantes, ont été soumises à l'expertise de Madame le Docteur Marie-Charlotte CHOPIN, praticien hospitalier exerçant au sein du service de maladies infectieuses du Professeur FAURE pour évaluer la conformité de la durée de traitement.

2.8. Index de conformité

Afin d'évaluer la conformité de la prescription du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam, il a été élaboré un index de conformité de prescription. Ce dernier considérait les critères suivants : indication de la prescription, sensibilité des bactéries au ceftazidime-avibactam et/ou au ceftolozane-tazobactam, posologie et durée de traitement.

Ainsi, L'index de conformité était jugé total quand les prescriptions de ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam étaient adéquates pour les indications diagnostiques et microbiologiques (entérobactéries sensibles au ceftazidime-avibactam et/ou ceftolozane-tazobactam) ainsi que pour la posologie et la durée de traitement adaptée dans leurs indications. Les index de conformité étaient jugés partiels quand les prescriptions de ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam étaient adéquates pour les indications diagnostiques et microbiologiques, mais avec des posologies inadaptées ou une durée de traitement non conforme au regard de leurs indications.

Tableau I. Index de conformité

Index de conformité (IC)	Conformité
IC numéro 1	Indication + sensibilité microbiologique
IC numéro 2	Indication + sensibilité microbiologique + posologie
IC numéro 3	Indication + sensibilité microbiologique + durée
IC numéro 4	Indication + sensibilité microbiologique + posologie + durée

Les prescriptions pour lesquelles le ceftazidime-avibactam et/ou le ceftolozane-tazobactam étaient non indiquées et/ou pour lesquelles la documentation microbiologique retrouvait une résistance au ceftazidime-avibactam et/ou au ceftolozane-tazobactam ont été jugées non conforme et ont été exclues de l'analyse de l'index de conformité.

Les prescriptions de ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam interrompues du fait d'apparition d'effets indésirables, ont été exclues de l'analyse de l'index de conformité car non-évaluables.

Enfin, pour permettre l'analyse de l'index de conformité, l'ensemble des dossiers médicaux et prescriptions des patients inclus a été soumis à l'expertise de Madame le Docteur Marie-Charlotte CHOPIN, praticien hospitalier dans le service de Maladies Infectieuses du Professeur Faure, du CHRU de Lille.

2.9. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées par leur fréquence et pourcentage, les variables continues ont été décrites en termes de moyenne et dérivation standard, de médiane et de quartile. Il n'a pas été possible de comparer au moyen d'un Chi² les échantillons du fait d'une trop faible population au risque d'obtenir des résultats aberrants. Le logiciel « R Project » a été utilisé pour l'analyse des données.

RESULTATS

1. Données générales

Au total, 66 patients hospitalisés au CHRU de Lille ont reçu une antibiothérapie par ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam entre Janvier 2017 et Mars 2018, totalisant 250 ordonnances nominatives. Parmi ces patients, 39 ont été inclus, totalisant 155 ordonnances nominatives, en résulte un groupe de 31 prescriptions de ceftazidime-avibactam et 23 prescriptions de ceftolozane-tazobactam.

1.1. Description des patients

Le groupe ceftazidime-avibactam était composé de 31 patients, dont 6 femmes (19%) et 25 hommes (81%). Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, on comptait 23 patients dont 13 femmes (56%) et 10 hommes (44%).

Tableau II. Epidémiologie de la population

	Variables	Moyenne \pm DS	Médiane	(Min-max)	(Q1-Q3)
	Ceftazidime- avibactam (n = 31)	Age (années)	58 \pm 16,8	61	(23-82)
Poids (kg)		80 \pm 15,8	80	(56-105)	(72-92)
Taille (cm)		173 \pm 9,7	175	(50-188)	(169-180)
IMC (Kg/m ²)		27 \pm 6,7	25,5	(19-43)	(22-29,5)
Durée d'hospitalisation avant ATB (jrs)		54 \pm 38,4	49	(0-133)	(28-75)
			N	%	
		<u>Comorbidités</u>			
		Absence	11	35,5	
		Maladies cardiovasculaires	7	22,5	
		Maladies respiratoires	8	26	
		Hépatopathies	2	6	
		Maladies rénales	3	9	
		Diabète	4	13	
		Immunodépression	4	13	
	<u>Atcd de colonisation/infection < 6 mois</u>				
	BMR	15	48		
	BHRe	9	29		
	<u>Services d'hospitalisation</u>				
	Court séjour gériatrique	0	-		
	Maladies de l'appareil digestif	0	-		
	Maladies du sang	2	6		
	Néphrologie	1	3		
	Pneumologie	2	6		
	Réanimation chirurgicale	9	30		
	Réanimation médicale	17	55		
	Variables	Moyenne \pm DS	Médiane	(Min-max)	(Q1-Q3)
	Ceftolozane- tazobactam (n =23)	Age (années)	53 \pm 19,7	52	(23-88)
Poids (kg)		66 \pm 17,6	17,6	(40-105)	(55-75,7)
Taille (cm)		166 \pm 7,9	167	(152-175)	(161-172)
IMC (kg/m ²)		23 \pm 6	22,5	(15-36)	(19-27)
Durée d'hospitalisation avant ATB (jrs)		40 \pm 32,5	31	(1-123)	(16,5-59,5)
			N	%	
		<u>Comorbidités</u>			
		Absence	2	9	
		Maladies cardiovasculaires	7	30	
		Maladies respiratoires	8	35	
		Hépatopathies	2	9	
		Diabète	1	4	
		Immunodépression	10	43	
		Maladie neurologique chronique	1	4	
	Trouble psychotique sévère	1	4		
	<u>ATCD colonisation/infection < 6mois</u>				
	BMR	13	56		
	BHRe	7	30		
	<u>Services d'hospitalisation</u>				
	Court séjour gériatrique	1	4		
	Maladies de l'appareil digestif	1	4		
	Maladies du sang	6	26		
	Néphrologie	0	-		
	Pneumologie	3	14		
	Réanimation chirurgicale	1	4		
	Réanimation médicale	11	48		

Tous les patients présentaient des facteurs de risque d'infection à BMR et à BHRe dans le groupe ceftazidime-avibactam. Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, tous les patients présentaient des facteurs de risque d'infection à BMR, mais 20 patients sur 23, soit 87%, présentaient des facteurs de risque à BHRe. Par ailleurs, dans le groupe ceftazidime-avibactam, trois patients sur 31 (soit 1%) provenaient de pays à risque, du fait d'une endémie de BMR et BHRe : Belgique, Inde et Sénégal.

1.2. Infections nosocomiales et associées aux soins

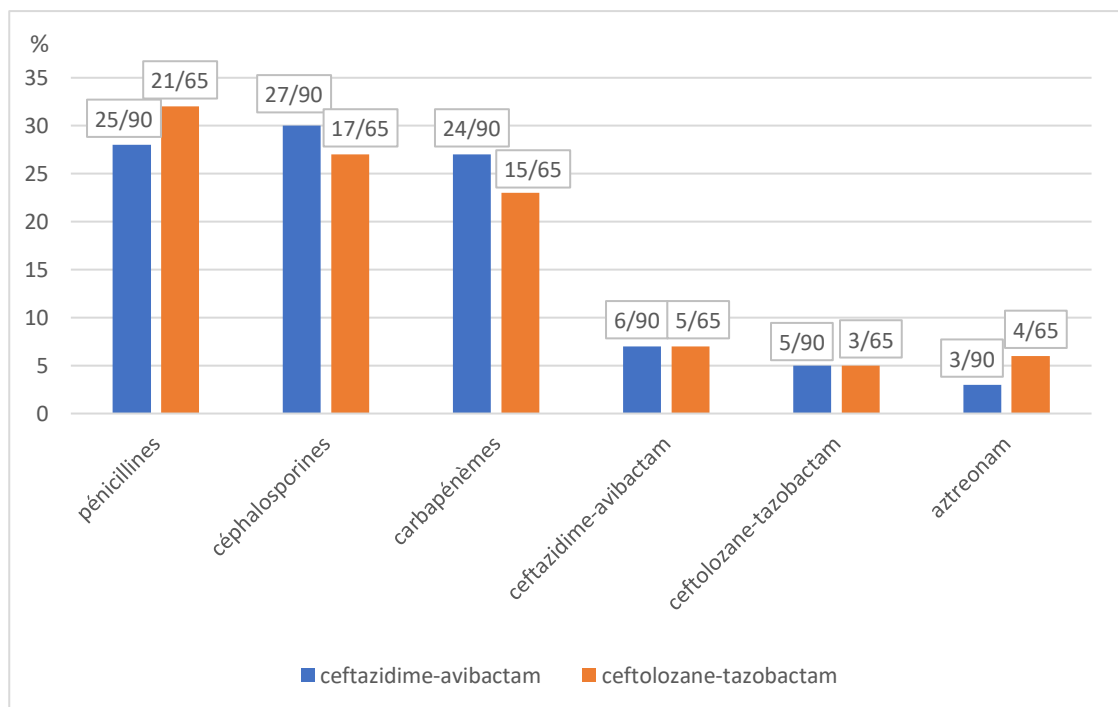
Aucune infection communautaire n'a été recensée dans cette étude, ainsi dans le groupe ceftazidime-avibactam, 28/31 infections (90%) étaient nosocomiales et associées aux soins, et trois infections non nosocomiales étaient associées aux soins (10%). De même, dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 21/23 infections (91%) étaient nosocomiales et associées aux soins, deux infections étaient non nosocomiales mais associées aux soins (9%).

1.3. Exposition préalable aux antibiotiques

Les patients avaient tous été exposés aux bêta-lactamines avant l'introduction de l'antibiothérapie par ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam.

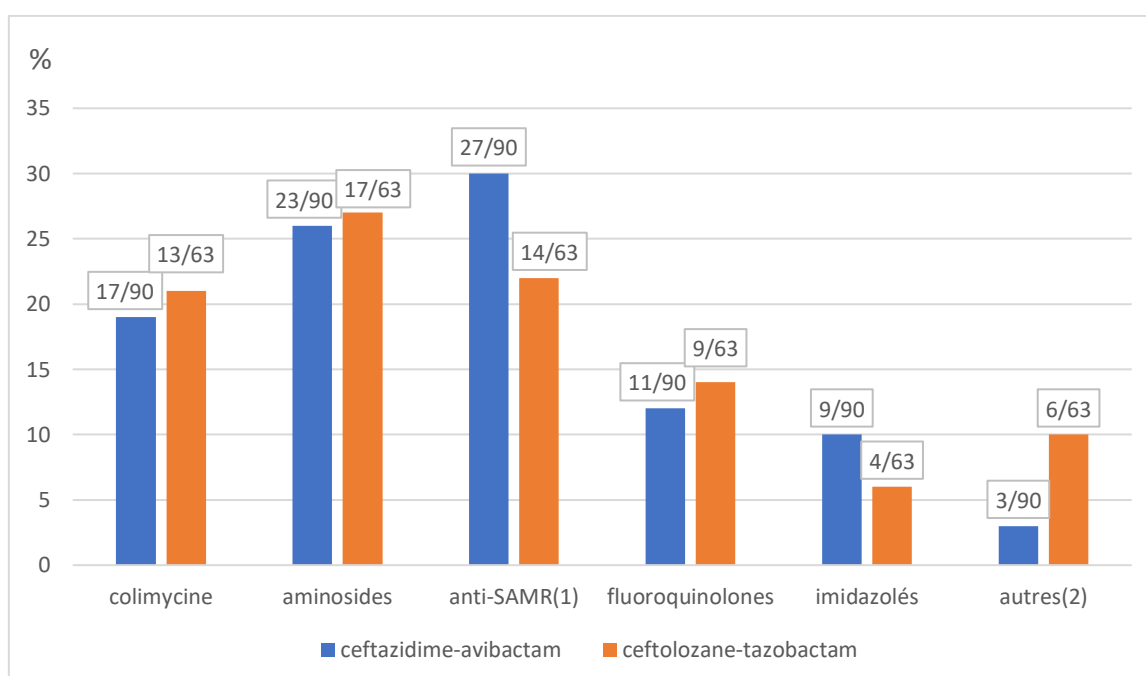
Ainsi, dans le groupe ceftazidime-avibactam ont été recensées 90 prescriptions de bêta-lactamines et dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 65 prescriptions de bêta-lactamines en pré-exposition.

Figure 1. Exposition préalable aux beta-lactamines



Dans le groupe ceftazidime-avibactam, 30/31 patients (soit 97%) avaient été exposés à d'autres antibiotiques que les bêta-lactamines, dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 21/23 (soit 91%) avaient également été exposés à d'autres antibiotiques. Ainsi, 90 prescriptions avaient été relevées dans le groupe ceftazidime-avibactam et 63 dans le groupe ceftolozane-tazobactam.

Figure 2. Exposition préalable aux antibiotiques hors beta-lactamines.

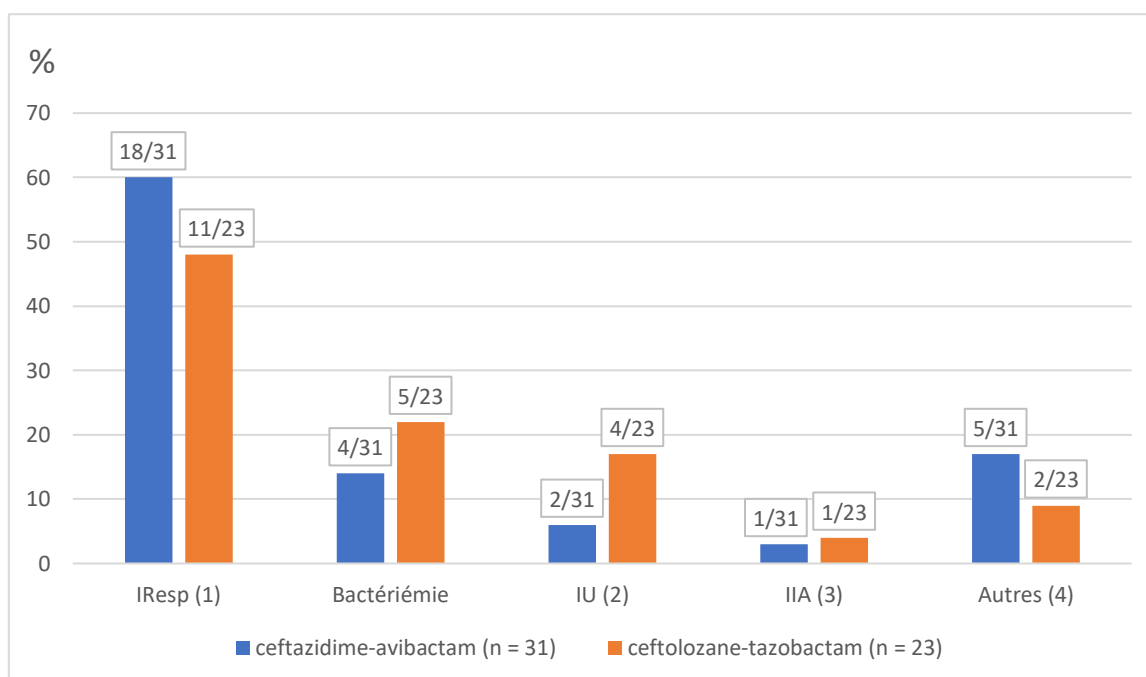


(1) *Anti-SAMR (Anti-Staphylocoques Méthicilline-Résistants) vancomycine, daptomycine, linézolide*

(2) *Autres : fosfomycine, tigécycline, fidaxomycine, rifampicine, cotrimoxazole, pyostacine.*

2. Indications

Figure 3 : Indications ayant conduits à la prescription de ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam.



(1) *IResp : pneumonie et pneumonie acquise sous ventilation mécanique*

(2) *IU : infection urinaire*

(3) *IIA : Infection intra-abdominale*

(4) *Autres : infection cutanée, infection ostéo-articulaire, prophylaxie.*

Parmi les 31 prescriptions de ceftazidime-avibactam, en dehors des pneumonies, des bactériémies, des infections urinaires, des infections intra-abdominales, cinq autres infections ont été recensées, comprenant deux infections cutanéomuqueuses (7%), deux infections ostéoarticulaires (7%) et une prophylaxie antibiotique (3%). De même, dans le groupe ceftolozane-tazobactam, deux autres infections sur 23 (9%) ont été recensées, comprenant une infection cutanéomuqueuse et une infection ostéoarticulaire.

2.1. Stratégie d'épargne des carbapénèmes

Dans ces 23 indications diagnostiques, le ceftolozane-tazobactam avait été prescrit quatre fois dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes (17%). Par ailleurs, ceftazidime-avibactam a également été prescrit dans ce contexte pour deux prescriptions sur 31 (6%).

2.2. Prescription probabiliste ou documentée et avis spécialisé en infectiologie

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, 8/31 prescriptions (soit 26%) étaient introduites en tant qu'antibiothérapie probabiliste. Et 4/23 (soit 17%) prescriptions de ceftolozane-tazobactam étaient probabilistes.

Parmi les 31 prescriptions de ceftazidime-avibactam, 23 étaient associées à un avis spécialisé en infectiologie (74%). Parmi ces 23 prescriptions, 17 (soit 74%) étaient associées à un avis spécialisé en infectiologie.

2.3. Réévaluation et traçabilité

Tableau III. Réévaluation et traçabilité de l'antibiothérapie à 72h et sept jours.

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Réévaluation à 72h	30/31 (97%)	22/23 (96%)
Traçabilité à 72h	30/31 (97%)	17/23 (74%)
Réévaluation à 7J	27/29 (93%)	19/20 (95%)
Traçabilité à 7J	27/29 (93%)	17/20 (85%)

Concernant la traçabilité des prescriptions, les antibiothérapies prescrites sur documentation microbiologique étaient considérées comme réévaluées à 72h.

Parmi les huit prescriptions de ceftazidime-avibactam probabilistes, sept étaient réévaluées à 72h (87,5%). Pour le ceftolozane-tazobactam, quatre prescriptions étaient probabilistes, dont trois réévaluées à 72h (75%).

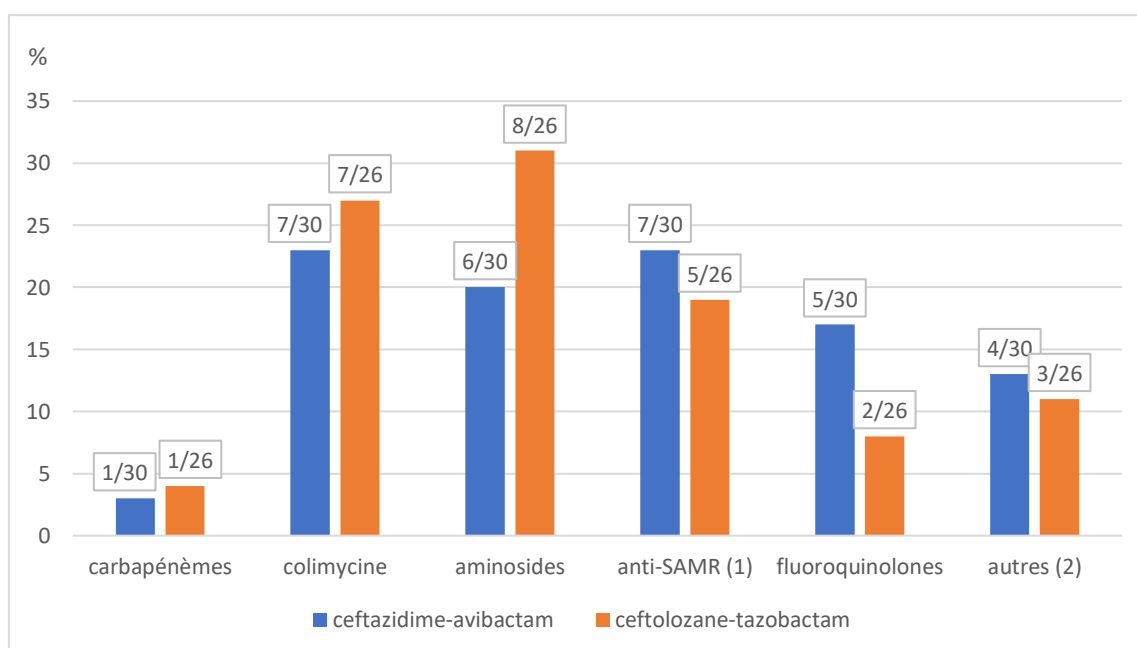
3. Prescriptions

3.1. Associations

Le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam étaient principalement prescrits en association avec d'autres antibiotiques, ainsi parmi les 31 prescriptions de ceftazidime-avibactam, seules sept étaient en monothérapie (23 %), 18 prescriptions étaient en bithérapie (58%), cinq en trithérapie (16%) et enfin une en quadrithérapie (3%).

Pour les 23 prescriptions de ceftolozane-tazobactam, cinq prescriptions étaient en monothérapie (22%), 12 étaient en bithérapie (52%), quatre en trithérapie (17%) et deux en quadrithérapie (8%).

Figure 4. Antibiotiques associés au ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam



(1) *Anti-SAMR : vancomycine, daptomycine, linézolide*

(2) *Autres : pénicilline, fosfomycine, rifampicine, métronidazole, cotrimoxazole.*

Les principales associations concernaient la colimycine, les aminosides et les anti-SAMR, pour le ceftazidime-avibactam, quatre autres associations sur 30 avaient été relevées (soit 13%), notamment deux associations à la pénicilline (oxacilline et amoxicilline), une association à la fosfomycine et une avec la rifampicine. Pour le ceftolozane-tazobactam, avaient été recensées également trois autres associations sur 26 (soit 11%), deux avec le métronidazole et une avec le cotrimoxazole.

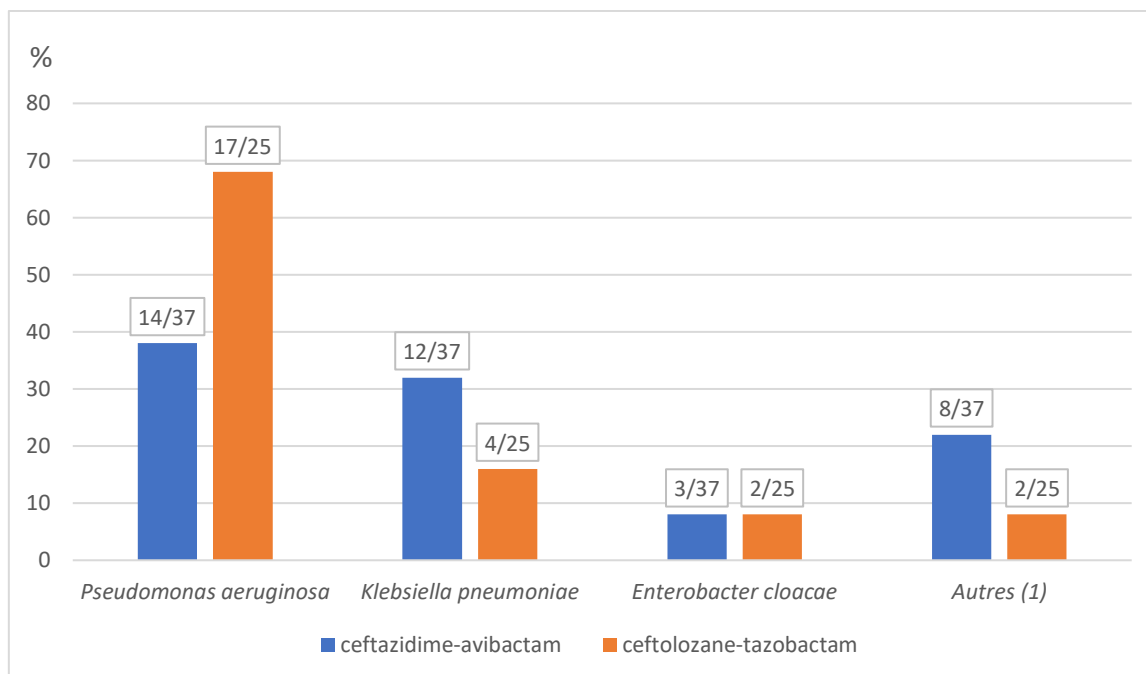
4. Microbiologie

4.1. Prélèvements et microbiologie

Les infections ayant motivé la prescription de ceftazidime-avibactam étaient majoritairement polymicrobiennes à 57% (16/28). En revanche, pour ceftolozane-tazobactam, 16/22 infections documentées étaient monomicrobiennes (73%).

Concernant la bactériémie associée, dans le groupe ceftazidime-avibactam, 43% des infections étaient associées à des hémocultures positives (12/28), dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 36% des infections étaient associées à des hémocultures positives (8/22).

Figure 5. Résultats microbiologiques des prélèvements à visée diagnostique :



(1) Autres : *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*.

Les infections étaient majoritairement du fait de *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*, mais d'autres bactéries avaient été recensées. Ainsi dans le groupe ceftazidime-avibactam, huit autres bactéries sur 37 étaient recensées (22%), soit un *Acinetobacter baumannii*, une *Serratia marcescens*, un *Escherichia coli* et un *Haemophilus influenzae*, mais également deux *Klebsiella oxytoca* et deux *Achromobacter xylosoxidans*. De même pour ceftolozane-tazobactam, deux autres bactéries sur 25 étaient retrouvées (8%), notamment un *Escherichia coli* et une *Serratia marcescens*.

Tableau IV : Autres prélèvements microbiologiques à visée diagnostique :

	LBA	ECBC	ECBU	Pvt per-op (1)	Autres (2)
Ceftazidime-avibactam	2/33 (7%)	20/33 (61%)	3/33 (10%)	5/33 (15%)	2/33 (7%)
Ceftolozane-tazobactam	2/20 (10%)	12/20 (60%)	5/20 (25%)	-	1/20(5%)

(1) *Pvt per-op : prélèvement per-opératoire*

(2) *Autres : Voie veineuse centrale, cathéter artériel, cathéter de dialyse*

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, la culture d'une voie veineuse centrale et celle d'un cathéter de dialyse étaient revenues positives. De même, dans le groupe ceftolozane-tazobactam, la culture d'un cathéter artériel était revenue positive.

4.2. Mécanismes de résistances

Tableau V. Entérobactéries et mécanismes de résistance.

	n	%
Carbapénèmases	7/59	12
BLSE	21/59	35,6
BLSE – carbapénèmases	2/59	3,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-résistant	29/59	49

Parmi les sept entérobactéries productrices de carbapénèmases, ont été recensées deux OXA-48, une OXA-23, une métallo-carbapénèmase et trois KPC.

4.3. Sensibilité au ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam

Parmi les *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants recensés, 22/29 (76%) étaient sensibles au ceftazidime-avibactam et 18/29 (62%) étaient sensibles au ceftolozane-tazobactam. Parmi les 21 EBLSE, seules 19 souches ont été testées pour le ceftazidime-avibactam, ces dernières y étaient sensibles. Dix-sept bactéries EBLSE avaient été testées pour le ceftolozane-tazobactam et 10/17 (59%) y étaient sensibles. Les six entérobactéries productrices de carbapénèmases testées pour ceftazidime-avibactam y étaient sensibles. Deux bactéries EBLSE et productrices de carbapénèmases avaient été testées pour ceftazidime-avibactam, l'une était sensible mais la seconde était résistante.

4.4. Exposition préalable aux carbapénèmes, ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam et émergence de résistance

4.4.1. Exposition aux carbapénèmes

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, 24/31 patients (soit 77%) avaient été exposés aux carbapénèmes préalablement. Parmi les 28 bactéries retrouvées chez ces patients, 18 étaient résistantes aux carbapénèmes (64%). Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 15/23 patients (65%) avaient été préalablement exposés aux carbapénèmes. Parmi les 15 bactéries retrouvées chez ces patients, 11 étaient résistantes aux carbapénèmes (73%).

4.4.2. Exposition au ceftazidime-avibactam

Dans les deux groupes, parmi les patients exposés au ceftazidime-avibactam, aucune souche n'a présenté d'émergence de résistance au ceftazidime-avibactam.

4.4.3. Exposition au ceftolozane-tazobactam

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, cinq patients sur 31 avaient été préalablement exposés au ceftolozane-tazobactam (16%). Parmi les cinq bactéries retrouvées chez ces patients, trois présentaient une résistance au ceftolozane-tazobactam (60%). Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, trois patients sur 23 avaient été exposés préalablement au ceftolozane-tazobactam, pour autant, aucune émergence de résistance au ceftolozane-tazobactam n'a été recensée chez ces patients.

4.4.4. Prescription probabiliste et émergence de résistance

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, huit prescriptions étaient probabilistes, associées à cinq bactéries dont une présentait une résistance au ceftazidime-avibactam (20%). Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, sur quatre prescriptions probabilistes, trois bactéries avaient été recensées dont deux étaient résistantes au ceftolozane-tazobactam (67%).

4.5. Posologies

Pour le groupe ceftazidime-avibactam, 23/31 patients avaient reçu l'antibiothérapie à 2g/0,5g toutes les 8 heures et adaptée à leur fonction rénale (soit 74%). Quatre patients avaient reçu l'antibiothérapie à une posologie différente mais adaptée à leur fonction rénale (soit 13%), trois patients avaient reçu le ceftazidime-

avibactam à 2g/0,5g toutes les 8 heures mais inadaptée à leur fonction rénale (soit 10%) et enfin un seul patient avait reçu le ceftazidime-avibactam à une posologie élevée à 4g/1g toutes les 8 heures inadaptée à sa fonction rénale.

Pour le groupe ceftolozane-tazobactam, 18/23 patients avaient reçu l'antibiothérapie à une posologie de 2g toutes les 8 heures et adaptée à leur fonction rénale (soit 78%). Deux patients avaient reçu l'antibiothérapie à une posologie différente mais adaptée à la fonction rénale (9%), et trois patients avaient reçus le ceftolozane-tazobactam à 2g toutes les 8 heures mais inadaptée à leur fonction rénale.

4.6. Durée de traitement

Tableau VI. Durée de traitement en jours par ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam selon les indications diagnostiques.

	Variables	Moyenne ± DS	Médiane	Min-max	Q1-Q3
Ceftazidime-avibactam (n = 31)	IIA (1/31)	6	6	-	-
	IU (2/31)	14 ± 9,9	14	(7-21)	(10,5-17,5)
	Iresp (18/31)	9 ± 7,4	10	(2-15)	(7-13)
	Bactériémie (4/31)	10 ± 7,4	8	(2-21)	(7,25-14,25)
	ATB prophylaxie (1/31)	5	5	-	-
	ICM (2/31)	7 ± 4,2	7	(4-10)	(5,5-8,5)
	IOA (3/31)	11 ± 8,9	8	(4-21)	(6-14,5)
Ceftolozane-tazobactam (n = 23)	IIA (1/23)	19	19	-	-
	IU (4/23)	12 ± 3,6	13,5	(7-15)	(11,5-14,5)
	IResp (11/23)	12 ± 11,8	8	(1-42)	(5,5-12,5)
	Bactériémie (5/23)	9 ± 4,6	8	(3-14)	(7-14)
	ICM (1/23)	20	20	-	-
	IOA (1/23)	11	11	-	-

IIA : Infection intra-abdominale, IU : infection urinaire, Iresp : Pneumonies et pneumonies acquises sous ventilation, ICM : infection cutanéomuqueuse, IOA : infection ostéo-articulaire.

5. Effets indésirables

Au cours du traitement, plusieurs patients avaient présenté des effets indésirables, notamment dans le groupe de 31 prescriptions de ceftazidime-avibactam, où trois effets indésirables sont survenus (9%), tous associés à une encéphalopathie et ayant nécessité l'arrêt du traitement pour deux d'entre eux. Pour le groupe ceftolozane-tazobactam comprenant 23 prescriptions, deux effets indésirables étaient survenus (8.7%) : un rash cutané et une toxidermie ayant imposé l'arrêt du traitement.

6. Devenir du patient

La majorité des patients évoluaient vers la guérison, ainsi, dans le groupe ceftazidime-avibactam, pour 27 patients où la survie était évaluable, 23 étaient considérés guéris au décours du traitement (85%). Quatre décès étaient associés au sepsis ayant motivé l'introduction de l'antibiothérapie (15%).

Pour le groupe ceftolozane-tazobactam, 16 patients sur 20 étaient considérés guéris au décours du traitement (80%), un seul décès était associé au sepsis (5%), et trois décès n'étaient pas associés au sepsis (15%).

7. Index de conformité

Afin d'étudier l'utilisation du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam, nous avons créé un index de conformité de prescription, s'intégrant dans une stratégie de bon usage des antibiotiques et corrélés à plusieurs variables (indication diagnostique, sensibilité microbiologique, posologie de l'antibiothérapie et durée de traitement).

Tableau VII. Conformité diagnostique, microbiologique, posologie, durée et conformité

	Indication diagnostique conforme		Sensibilité microbiologique conforme	Posologie conforme	Durée de traitement conforme
Ceftazidime-avibactam	28/31 (90%)		19/31 (61%)	27/31 (87 %)	16/20 (80%)
	AMM	Expert			
	21/28(75%)	7/28 (25%)			
Ceftolozane-tazobactam	21/23 (91%)		16/23 (69%)	19/23 (82%)	13/17 (76%)
	AMM	Expert			
	18/21 (86%)	3/21 (14%)			
<u>ceftazidime-avibactam</u>					
<u>ceftolozane-tazobactam</u>					
Index de conformité :					
-	Index 0	11/29 (38%)		7/22 (32%)	
-	Index 1	18/29 (62%)		15/22 (68%)	
-	Index 2	4/29 (14%)		4/22 (18%)	
-	Index 3	2/29 (7%)		1/22 (5%)	
-	Index 4	12/29 (41%)		10/22 (45%)	

Index 0 : non-conformité d'indication diagnostique ou microbiologique.

Index 1 : conformité de l'indication diagnostique et sensibilité microbiologique.

Index 2 : index 1 associé à une conformité de posologie.

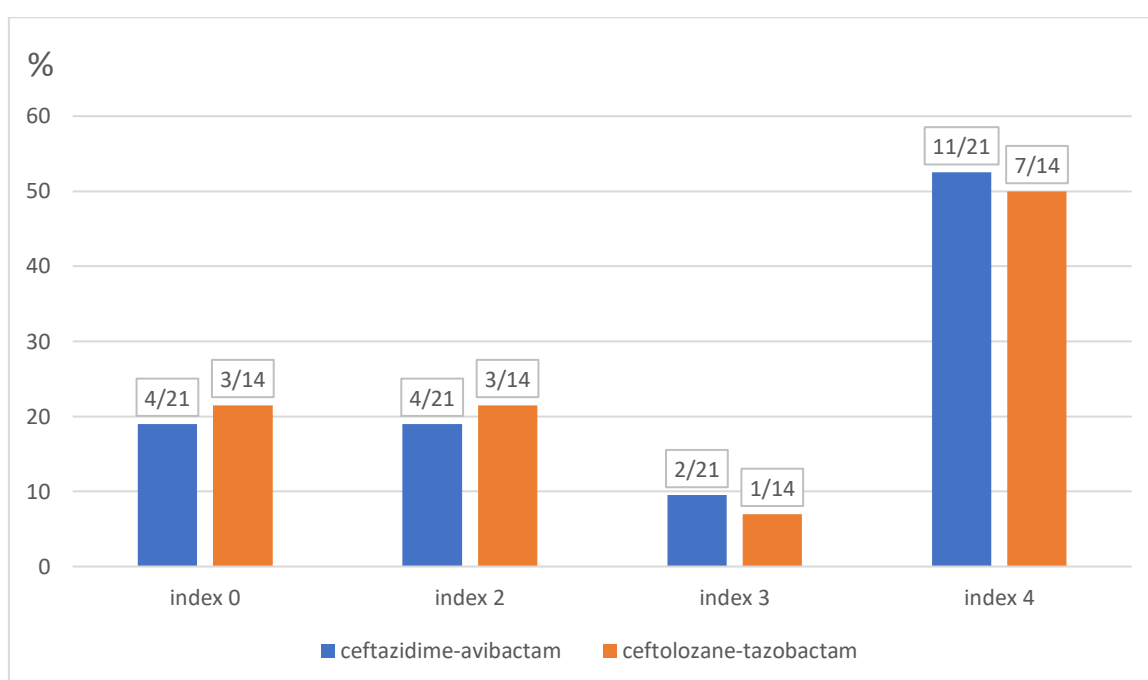
Index 3 : index 1 associé à une conformité de durée de traitement.

Index 4 : index 1 associé à une conformité de posologie et de durée de traitement

7.1. Index de conformité et guérison

Seuls 21 dossiers étaient évaluable sur les variables « guérison » et « index de conformité » dans le groupe ceftazidime-avibactam. Sur les mêmes critères, 14 dossiers étaient évaluable dans le groupe ceftolozane-tazobactam.

Figure 6. Guérison corrélée à l'index de conformité.



Index 0 : non-conformité d'indication diagnostique ou microbiologique.

Index 1 : conformité de l'indication diagnostique et sensibilité microbiologique.

Index 2 : index 1 associé à une conformité de posologie.

Index 3 : index 1 associé à une conformité de durée de traitement.

Index 4 : index 1 associé à une conformité de posologie et de durée de traitement

7.2. Index de conformité et avis spécialisé en infectiologie

Tableau VIII. Avis spécialisé en infectiologie corrélé à l'index de conformité

	Ceftazidime-avibactam (n = 20)	Ceftolozane-tazobactam (n=17)
Index 0	8 (40%)	3 (17%)
Index 2	3 (15%)	4 (24%)
Index 3	-	1 (6%)
Index 4	9 (45%)	9 (53%)

Index 0 : non-conformité d'indication diagnostique ou microbiologique.

Index 2 : index 1 associé à une conformité de posologie.

Index 3 : index 1 associé à une conformité de durée de traitement.

Index 4 : index 1 associé à une conformité de posologie et de durée de traitement

De manière générale, 60% (12/20) des avis spécialisés en infectiologie avaient conduit à l'obtention d'un index de conformité supérieur à 1 dans le groupe ceftazidime-avibactam, et dans près de 83% (14/17) des cas pour ceftolozane-tazobactam.

7.3. Index de conformité et services d'hospitalisation

Tableau IX. Corrélation services d'hospitalisation et index de conformité

		Index 0	Index 2	Index 3	Index 4
Ceftazidime- avibactam N = 29	Réanimation médicale	6/15 (40%)	2/15 (13%)	1/15 (7%)	6/15 (40%)
	Réanimation chirurgicale	2/9 (22%)	2/9 (22%)	-	5/9 (56%)
	Pneumologie	1/ 2 (50%)	-	1/ 2(50%)	-
	Néphrologie	1/1 (100%)	-	-	-
	Maladies du sang	1/ 2(50%)	-	-	1/ 2 (50%)
Ceftolozane- tazobactam N= 22	Réanimation médicale	4/10 (40%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)	3/10 (30%)
	Réanimation chirurgicale	-	-	-	1/1 (100%)
	Pneumologie	2/3 (66%)	1/3 (34%)	-	-
	Maladies du sang	1/6 (17%)	1/6 (17%)	-	4/6 (66%)
	Maladies de l'appareil digestif	-	-	-	1/1 (100%)
Court séjour gériatrique	-	-	-	1/1 (100%)	

Index 0 : non-conformité d'indication diagnostique ou microbiologique.

Index 2 : index 1 associé à une conformité de posologie.

Index 3 : index 1 associé à une conformité de durée de traitement.

Index 4 : index 1 associé à une conformité de posologie et de durée de traitement

Les prescriptions de ceftazidime-avibactam étaient associées à un index de conformité supérieur à un de 60% (9/15) (index considérant la conformité diagnostique et microbiologique, et englobant les index de conformité 2,3 et 4) en Réanimation médicale et 78% (7/9) en Réanimation chirurgicale. L'index de conformité supérieur à un dans le groupe ceftolozane-tazobactam était de également de 60% en Réanimation médicale, et de 83% (5/6) dans le service des Maladies du sang.

7.4. Index de conformité et prescription probabiliste ou documentée

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, sept prescriptions étaient probabilistes, six d'entre elles étaient associées à un index de conformité à zéro (86%) et une seule prescription était associée à un index de conformité à quatre (14%). Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, il n'y avait eu que quatre prescriptions probabilistes, et toutes étaient associées à un index de conformité à zéro.

DISCUSSION

1. Limites

L'étude menée ici était une étude monocentrique, rétrospective, réalisée sur une faible population de 39 patients inclus, associés à 54 prescriptions. Cette faible cohorte est liée principalement à la non disponibilité en totalité des dossiers médicaux des patients, à des données manquantes empêchant l'évaluation de la prescription du ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam, ainsi que des incohérences entre prescriptions et traces écrites. De ce fait, l'étude présente peu de puissance et il n'a pas pu être réalisé d'analyse bivariée. Le référentiel ceftazidime-avibactam a été validé en juin 2017 en CAI, ainsi pour les prescriptions incluses dans l'analyse rétrospective entre janvier 2017 et juin 2017, le positionnement du ceftazidime-avibactam n'avait pas encore été clairement défini avec la présence d'un biais dans l'analyse de l'index de conformité en ce qui concerne les indications du ceftazidime-avibactam. Le référentiel ceftolozane-tazobactam a été validé en février 2017.

2. Population

Concernant le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam, les études d'AMM [34-38] ont nécessairement été réalisées au sein d'une population de patients sans comorbidité sévère ou décompensée, et avec exclusion des patients qui présentaient une infection sévère avec haut risque de mortalité. Les comparateurs utilisés sont également discutables notamment l'utilisation du doripénème comparé au ceftazidime-avibactam dans les infections urinaires compliquées (le doripénème n'étant plus disponible en France depuis de nombreuses années) [35]. De plus, l'utilisation d'emblée en première ligne des carbapénèmes sans tenir compte des antécédents infectieux du patient (notamment la présence de facteurs de risque

d'infection à BMR ou BHRE et de la nature d'une antibiothérapie préalablement reçue) est surprenante.

Dans notre étude, 65% (20/31) des patients ayant reçu le ceftazidime-avibactam présentaient des comorbidités dont 65% (11/17) étaient hospitalisés en réanimation médicale et 56% (5/9) étaient hospitalisés en réanimation chirurgicale. Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 91% des patients (21/23) présentaient des comorbidités dont 91% (10/11) étaient hospitalisés en réanimation médicale. Tous les patients présentaient des facteurs de risque de BMR et/ou BHRe, notamment une exposition à une antibiothérapie préalable avec une médiane de journées d'hospitalisation, respectivement de 49 jours et de 31 jours dans le groupe ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam. Par ailleurs, dans le groupe ceftazidime-avibactam, 9% (3/31) des patients avait un antécédent de voyage récent en pays de zone endémique. Enfin, moins de 10% des patients dans les deux groupes avaient été exposés au ceftazidime-avibactam et/ou au ceftolozane-tazobactam.

A la lecture des données de la littérature, nombreuses étaient les études où la population présentait des antécédents ou facteurs de risque d'infection/colonisation à BMR et/ou BHRe. Ainsi dans l'étude dirigée par J.Caston s'intéressant à l'efficacité du ceftazidime-avibactam dans le cadre de bactériémie à EPC chez des patients hospitalisés en hématologie, tous présentaient des facteurs de risques d'infections à BMR et/ou BHRe, ainsi hormis les critères concernant l'hospitalisation, l'âge et les comorbidités, 75% des patients (6/8) traités par ceftazidime-avibactam avaient bénéficiés d'une antibiothérapie préalable [39]. De même, dans une étude réalisée par Haidar G, s'intéressant à ceftolozane-tazobactam dans le traitement d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants, tous les patients présentaient des facteurs

de risques d'infection/colonisation à BMR et/ou BHRE, du fait des comorbidités, de l'âge mais également de l'exposition préalable aux antibiotiques, ainsi chez 21 patients inclus, 20 (95%) avaient reçu une antibiothérapie anti-pyocyanique préalable [40].

3. Indications diagnostiques

Globalement, les prescriptions de ceftazidime-avibactam étaient jugées conformes chez 90% des patients (28/31). Les pneumonies représentaient l'indication la plus fréquente (18/31 soit 60%). Moins de 10% des patients traités par ceftazidime-avibactam présentaient une infection urinaire ou une infection intra-abdominale. Ces indications sont en accord avec l'AMM et les référentiels de la CAI [annexe 2].

De même les prescriptions de ceftolozane-tazobactam étaient jugées conformes pour 91% des patients (21/23). Les pneumonies représentaient également l'indication la plus fréquente avec 11 patients sur 23 (soit 48%). Celles-ci étaient jugées conformes dans 91% des cas du fait d'absence d'alternative thérapeutique, et dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes. De même, moins de 10% des patients traités par ceftolozane-tazobactam présentaient une infection urinaire ou une infection intra-abdominale. Ces indications étaient également en accord avec l'AMM et les référentiels de la CAI [Annexe 3]. Par ailleurs, une étude AMM [41] évalue actuellement l'intérêt du ceftolozane-tazobactam dans les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation, et dont les résultats seront communiqués prochainement. Dans l'étude de Farrell D.J portant sur 2968 patients, 741 patients (soit 25%) avaient une pneumonie acquise sous ventilation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et/ou BLSE, le ceftolozane-tazobactam y apparaissait comme une option thérapeutique [42]. Dans notre étude les patients ayant reçu cette association antibiotique dans le cadre d'une pneumonie nosocomiale et/ou associée aux soins, 87,5% (7/8) étaient considérés comme guéris à l'issue du traitement.

Dans le groupe ceftazidime-avibactam et dans le groupe ceftolozane-tazobactam, respectivement 13% (4/31) et 22% (5/23) des patients présentaient une bactériémie à entérobactéries. Par ailleurs, le ceftazidime-avibactam avait été prescrit pour trois infections ostéo-articulaires et deux infections cutanéomuqueuses. De même le ceftolozane-tazobactam avait été prescrit pour une infection cutanéomuqueuse et une infection ostéo-articulaire. L'analyse de la littérature retrouve quelques cas-report dans ces indications, sans toutefois permettre d'émettre des recommandations pour ces dernières [39,43-49].

4. Microbiologie

Concernant les données microbiologiques dans les études AMM, la proportion de souches d'entérobactéries productrices de BLSE ou de carbapénèmes était faible, ne permettant pas la formulation de recommandations claires sur l'utilisation de ces deux molécules en cas d'infections à de telles entérobactéries. [34,35]

L'utilisation du ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam du fait de leur pharmacodynamie a été positionnée par la CAI au CHRU de Lille comme un recours dans les infections à entérobactéries productrices de BLSE et/ou de carbapénèmes en absence d'alternative possible et sur documentation, et, pour le ceftolozane-tazobactam comme alternative aux carbapénèmes dans une stratégie d'épargne de ces derniers. Notre étude retrouvait 12 % (7/59) de bactéries productrices de carbapénémases, 35,6 % (21/59) bactéries BLSE, 3,4% (2/59) bactéries productrices de carbapénémase et une BLSE, enfin 49% (29/59) *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants. Parmi les *Pseudomonas aeruginosa*, 76% (22/29) étaient sensibles au ceftazidime-avibactam et 62% (18/29) étaient sensibles au ceftolozane-tazobactam.

Pour les EBLSE, 19 souches avaient été testées pour le ceftazidime-avibactam et y étaient toutes sensibles, de même pour le ceftolozane-tazobactam, 10/17 souches testées y étaient sensibles (59%). Le ceftazidime-avibactam était sensible pour les six EPC testés, il était également sensible pour une des deux souches EBLSE et productrice de carbapénèmase. Concernant le profil de résistance des bactéries et leur sensibilité au ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam, nos résultats étaient proches de ceux retrouvés dans la littérature [42, 50-52].

5. Résistance au ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam

Concernant la résistance au ceftolozane-tazobactam, 18 souches sur 46 (39%) étaient résistantes à ce dernier. Deux patients avaient été exposés préalablement au ceftolozane-tazobactam, en résultait trois souches résistantes. Pour le ceftazidime-avibactam 2/50 (4%) des bactéries étaient résistantes mais aucune exposition préalable n'avait été retrouvée chez ces patients.

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, sur huit prescriptions probabilistes, cinq bactéries avaient été indentifiées et une seule présentait une résistance au ceftazidime-avibactam (20%). Pour les quatre prescriptions probabilistes de ceftolozane-tazobactam, sur trois bactéries associées, deux y étaient résistantes (67%).

Si dans notre étude, nous n'avons pu observer l'apparition de résistance au ceftazidime-avibactam après exposition, cette émergence reste néanmoins une problématique future. En effet, à l'heure actuelle, quelques articles soulignent l'émergence de cette résistance. Ainsi, l'étude de Shields R. retrouve sur 37 patients ayant bénéficié du ceftazidime-avibactam en monothérapie ou bithérapie pour une

infection à EPC, un échec thérapeutique pour 10 de ces patients (soit 27%). Chez trois de ces 10 patients, il a été retrouvé une augmentation des CMI au ceftazidime-avibactam avec des souches devenues résistantes. L'acquisition de cette résistance est un phénomène qui semble survenir rapidement avec la récurrence d'un épisode infectieux à J30 après guérison initiale. En médiane, les patients avaient reçu un traitement par ceftazidime-avibactam de 15 jours (Min-max : 10-19 jours) [44]. Par ailleurs, Shields retrouve des résultats similaires dans une autre étude avec la mise en évidence d'acquisition de résistance sous traitement par ceftazidime-avibactam chez trois patients infectés par une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase initialement sensible au ceftazidime-avibactam. Une des pistes pour expliquer cette émergence de résistance est la présence de mutations du gène bla-KPC-3 [53] qui apparaît être associée à une augmentation des CMI pour ceftazidime-avibactam et une diminution des CMI pour le méropénème chez certaines souches. Néanmoins, ces mécanismes de résistance ne sont pas encore compris dans leur intégralité à l'heure actuelle [45,54-55].

Concernant le ceftolozane-tazobactam, notre étude révèle l'émergence de résistance au ceftolozane-tazobactam pour ceux préalablement exposés 17%. Émergence également mise en évidence dans quelques études actuelles. Ainsi, l'étude de Haidar G. concernant 21 patients traités par ceftolozane-tazobactam pour une infection à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, rend compte de l'émergence de résistance au ceftolozane-tazobactam chez trois patients (14%). La résistance apparaissait *de novo* et semblait associée à des mécanismes de type AmpC [40]. De même, Fraile-Ribot et Cabot, avancent également l'hypothèse de la surexpression d'une céphalosporinase AmpC mais également la capacité de transfert horizontale des bêta-lactamase, comme étant le mécanisme principal de résistance chez

Pseudomonas aeruginosa multi-résistant [56]. Dans l'étude de Cabot et Brugman, ces derniers comparent les mécanismes de résistance du ceftazidime, méropénème, ciprofloxacine et ceftolozane-tazobactam chez une souche de *Pseudomonas aeruginosa* sauvage et une autre résistante. Tandis qu'apparaît rapidement une résistance pour le ceftazidime, le méropénème et la ciprofloxacine, la résistance au ceftolozane-tazobactam apparaît plus tardivement, et un haut niveau de résistance était observé chez la souche mutante. Celle-ci rendait compte d'une surexpression de céphalosporinases de type AmpC. [57].

6. Posologie et durée de traitement.

La posologie cible de notre étude était de 2g/0,5 toutes les 8h pour le ceftazidime-avibactam, celle du ceftolozane-tazobactam était de 2g toutes les 8h. La posologie était conforme à 87% (27/31) dans le groupe ceftazidime-avibactam et à 82% (19/23) dans le groupe ceftolozane-tazobactam. Les posologies non conformes étaient liées à une mauvaise adaptation posologique en contexte d'insuffisance rénale. Pour notre étude le choix de l'adaptation posologique selon le GPR a été effectué bien que celui-ci soit discutable. En effet, si le dosage en routine s'effectue pour ceftazidime, celui-ci n'est pas effectif pour l'association ceftazidime-avibactam. Il en est de même pour ceftolozane-tazobactam. Cette situation rend compte d'une difficulté de prescription pour la prise en charge des patients présentant un sepsis, un choc septique, un IMC élevé, une infection à inoculum important et la présence de souches d'entérobactéries sensibles malgré des CMI plus élevées.

Concernant la durée des traitements, pour le groupe ceftazidime-avibactam, les durées étaient conformes à 80% (16/20) et dans le groupe ceftolozane-tazobactam, elles étaient conformes pour 13/17 prescriptions (76%). Les raisons pour lesquelles les durées étaient non conformes étaient principalement liées à des durées de traitement trop courtes, notamment pour les patients présentant une bactériémie. Ainsi dans le groupe ceftazidime-avibactam, les durées de traitement des bactériémies étaient en moyenne de $9,6 \pm 7,4$ jours (médiane = 8, Min-max = 2-21) et de $9,2 \pm 4,6$ jours (médiane = 8, Min-max = 3-14) dans le groupe ceftolozane-tazobactam. A ce jour, il n'existe pas de réelle recommandation pour la durée de prise en charge des bactériémies associées aux EPC et BLSE, d'autant plus pour le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam. La littérature met en avant plusieurs succès de traitement de bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* par ceftolozane-tazobactam pour une durée de 10 jours et sur documentation microbiologique [58]. Pour ceftazidime-avibactam, Shields dans une étude de 2017 mettait en évidence un succès clinique significatif pour les patients ayant une bactériémie à KPC et ayant reçu du ceftazidime-avibactam 7/8 (85%), avec une médiane de traitement de 13 jours (Min-max = 5-23) [59]

7. Effets indésirables

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, 9% des 31 patients avaient présenté des effets indésirables (trois encéphalopathies) or, les posologies associées étaient soit non conformes (33%) soit associées à un insuffisance rénale (67%). Dans les études de l'AMM [34-36], étaient également survenus des effets indésirables. Ainsi 479 effets indésirables (soit 39 ;8%) avaient été recensé, principalement des troubles digestifs (nausées, vomissements). Soixante-douze effets indésirables graves étaient survenus

(soit 6%). D'après l'European medicines agency (EMA) les risques potentiels identifiés importants du ceftazidime-avibactam concernent la survenue d'une diarrhée à *Clostridium difficile*, d'une réaction anaphylactique et autres réactions graves d'hypersensibilité, les risques potentiels importants concernent l'hépatotoxicité, la surinfection bactérienne ou fongique, le développement de résistance bactérienne et le risque de séquelles neurologiques chez les patients insuffisants rénaux en cas de mauvaise adaptation posologique [60]. Le ceftazidime-avibactam était majoritairement bien toléré à la lecture des données de la littérature [61].

Dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 2/23 patients (soit 8,7%) avaient présenté un effet indésirable principalement d'origine cutanée : rash cutané et toxidermie. Dans les études d'AMM [37-38], les effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 % dans les essais de phase III groupés) concernaient l'apparition de nausées, céphalées, constipation, diarrhée, et fièvre de sévérité légère ou modérée. Au cours des études, le ceftolozane-tazobactam était majoritairement bien toléré [52] les réactions cutanées étaient rares. Ainsi dans l'étude de Monogue et Pettit [62] s'intéressant à la pharmacocinétique et la tolérance du ceftolozane-tazobactam chez des patients présentant une exacerbation sur fibrose pulmonaire, un seul patient sur 20 avait présenté une réaction cutanée érythémateuse (5%).

8. Devenir du patient

Dans notre étude, la guérison était l'évolution majoritaire, ainsi, dans le groupe ceftazidime-avibactam, 85% des patients présentaient une guérison clinique (23/27). De même dans le groupe ceftolozane-tazobactam, 80% des patients (16/20) évoluaient favorablement. Par ailleurs, les données de la littérature convergent

également dans ce sens, ainsi dans l'étude de Temkin et Torre-Cisneros, sur 36 patients ayant reçu ceftazidime-avibactam dans le cadre d'infections à EPC et *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, 28 patients soit 73,7% étaient considérés comme guéris [45]. Pour le ceftolozane-tazobactam, une étude réalisée par Munita et Aitken et portant sur 35 patients qui présentaient une infection à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, 26 patients (soit 76%) étaient considérés comme guéris [39, 44, 45, 50, 59, 63].

9. Bon usage des antibiotiques

Dans le groupe ceftazidime-avibactam, sur 29 prescriptions évaluables, 11 étaient associées à un index de conformité nul (38%), 12 étaient associées à un index de conformité à quatre (41%) et 18 (soit 62%) étaient associées à un index de conformité supérieur à un. De même dans le groupe ceftolozane-tazobactam, sur 22 prescriptions évaluables, sept étaient associées à un index de conformité nul (32%), 10 étaient associées à un index de conformité à quatre (45%) et 15 (68%) étaient associées à un index de conformité supérieur à un.

L'index de conformité était essentiellement nul du fait d'une non-conformité microbiologique mais également quand les prescriptions de ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam étaient probabilistes, respectivement à 86% (6/7) et 100% (4/4). Par ailleurs, pour ces prescriptions, certaines étaient associées à une bactérie revenant secondairement résistante, ainsi pour les huit prescriptions de ceftazidime-avibactam en probabiliste, sur cinq bactéries identifiées, une seule présentait une résistance au ceftazidime-avibactam (20%). Pour les quatre prescriptions probabilistes de ceftolozane-tazobactam, sur trois bactéries identifiées, deux y étaient résistantes (67%).

Si le ceftolozane-tazobactam entre dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes, indication par ailleurs validée dans ce sens par la CAI depuis Février 2017, le ceftazidime-avibactam a également été prescrit dans cette optique jusqu'au positionnement de la CAI en Juin 2017 [annexe 2,3].

L'avis spécialisé en infectiologie avait conduit à l'obtention d'un index supérieure à un à 60% pour les prescriptions de ceftazidime-avibactam (18/29) et à 68% pour les prescriptions de ceftolozane-tazobactam (15/17). Cela démontre que, même si l'avis spécialisé en infectiologie est corrélé à l'obtention d'un meilleur index de conformité des prescriptions dans plus de 60% des cas, il est nécessaire lorsqu'il s'agit de nouvelles associations d'antibiotiques comme le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam, d'acquérir de l'expérience afin d'en améliorer les prescriptions.

L'avis spécialisé en infectiologie fait partie intégrante de la lutte contre l'antibiorésistance dans le cadre de la certification HAS des établissements de santé, par la maîtrise du risque infectieux (critère 8.g) et le bon usage des antibiotiques (critère 8.h), et le poste de référent en antibiothérapie dans les établissements de santé fait partie intégrante de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques de l'établissement (ICATB 2), cette mission est assurée par les infectiologues au CHRU de Lille [23]. Cette activité, également recommandée par les conférences de consensus [64] et le rapport ministériel Carlet [7], ne fait l'objet que de peu d'évaluations. Ainsi, une étude menée au CHU de Nancy met en avant l'impact positif d'une « équipe opérationnelle d'infectiologie », sur la qualité d'utilisation des antibiotiques notamment en termes de limitation du mésusage et des couts [65].

Enfin, ces résultats montrent que concernant le bon usage des antibiotiques, il est nécessaire de poursuivre les prescriptions nominatives du ceftazidime-avibactam et du ceftolozane-tazobactam en concertation avec le prescripteur, l'expert en infectiologie, le microbiologiste et le pharmacien. L'objectif est la prescription raisonnée et raisonnable de ces nouvelles associations d'antibiotiques, tout d'abord en prescrivant sur documentation microbiologique (s'assurant ainsi des bonnes indications diagnostiques et microbiologiques) en évitant la prescription probabiliste, en s'assurant du suivi de la consommation de ces antibiotiques afin de limiter les émergences de résistances, et de proposer une alternative aux carbapénèmes dans une stratégie d'épargne de ces derniers.

CONCLUSION

En conclusion, le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam sont deux nouvelles associations anti-infectieuses d'un intérêt certain envers les EBLSE, *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants et les EPC, d'autant plus précieuses dans le contexte actuel d'émergence de résistance aux antibiotiques et d'impasse thérapeutique à venir. Au vu de l'amenuisement de l'arsenal thérapeutique existant, et dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes, il est plus que nécessaire de promouvoir un juste usage des anti-infectieux, en multipliant la collégialité des prescriptions entre prescripteur, expert en infectiologie, microbiologiste et pharmacien. L'équipe opérationnelle d'infectiologie a une importance majeure, tant dans la proposition thérapeutique que dans la formation médicale continue auprès des différents services cliniques concernant les indications diagnostiques et microbiologiques, les posologies et les durées de traitement envisagées. Dans cette optique, il sera proposé dans les différents services prescripteurs, une restitution de ce travail afin d'améliorer les moyens de prescriptions et éventuellement la possibilité de suivi de celles-ci. Enfin, de nouvelles études prospectives et randomisées sont plus que nécessaires afin d'améliorer les prescriptions de ces nouveaux antibiotiques, de mieux cerner leurs indications notamment au sein d'une population présentant des antécédents d'infection ou de colonisations à BMR et/ou à BHRE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bradford P. Extended-Spectrum -Lactamases in the 21st Century : Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001;14(4):933-951.
2. Swann MM., Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. London: Her Majesty's Stationery Office; 1969
3. Cantón R, Coque T. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Current Opinion in Microbiology*. 2006;9(5):466-475.
4. Hawkey P, Jones A. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64(Supplement 1):i3-i10.
5. ECDC. The bacterial challenge : time to react. [internet]. 2009 [cited 15 April 2018] ; Available from :
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
6. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Coignard B, Vaux S, Brun-Buisson C, Jarlier V. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Etude Burden-BMR, rapport – Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p.
7. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. [internet] 2015 [cited 15 April 2018] Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
8. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(9):821-830.
9. Logan L, Weinstein R. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(suppl_1):S28-S36.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 [Internet]. 2014 [cited 17 April 2018]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016 [Internet]. 2017 [cited 17 April 2018]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>
12. InVS. Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) [Internet]. [Invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr). 2010 [cited 17 April 2018]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>

13. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet]. Ansm.sante.fr. 2016 [cited 17 April 2018]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
14. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. 2014 [cited 22 April 2018]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
15. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report [Internet]. 2017 [cited 22 April 2018]. Available from : <http://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report/en/>
16. World Health Organization. Liste des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine, 5^e révision du comité d'expert de la surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques (AGISAR) [Internet]. 2016 [cited 10 June 2018]. Available from : http://www.who.int/foodsafety/publications/CIAflyer_fr.pdf
17. ECDC. Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections Programme [Internet] [cited 25 April 2018]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-are/disease-programmes/antimicrobial-resistance-and-healthcare-associated>
18. ECDC. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) [Internet]. [cited 25 April 2018]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
19. European Commission. Antimicrobial Resistance One Health Network [Internet]. 2018 [cited 26 April 2018]. Available from: https://ec.europa.eu/health/amr/events/ev_20180205_en
20. European Commission. An European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance [Internet]. 2017 [cited 26 April 2018]. Available from: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
21. ONERBA. Rapport d'activité-Annual report [Internet]. 2016 [cited 26 April 2018]. Available from : <http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2015.pdf>
22. Alim'agri. Plan Éco-antibio 2012-2016 : baisse de 37% de l'exposition des animaux aux antibiotiques [Internet]. 2017 [cited 29 April 2018]. Available from : <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-baisse-de-37-de-l'exposition-des-animaux-aux-antibiotiques>
23. HAS. Manuel de certification des établissements de santé [Internet]. 2014 [cited 29 April 2018]. Available from : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf

24. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(11):687-693.
25. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S et al. Asymptomatic rectal carriage of *bla*-KPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : who is prone to become clinically infected ? *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):451-456.
26. Perez F, Pultz M, Endimiani A, Bonomo R, Donskey C. Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(6):2585-2589.
27. SiteGPR. Accueil [Internet]. [cited 3 May 2018]. Available from: <http://www.sitegpr.com/>
28. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [Internet]. 2015 [cited 3 May 2018]. Available from: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
29. SF2H. Révision 2015 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte [Internet]. 2015 [cited 3 May 2018]. Available from: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2015/05/recommandations_bonne-pratique-pour-la-prise-en-charge-et-la-prevention-des-infections-urinaires-associees-aux-soins-de-l-adulte-2015_diaporama.pdf
30. ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte Pneumonie aiguë communautaire/Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive [Internet]. 2010 [cited 3 May 2018]. Available from : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf
31. SPILF. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent [Internet]. 2006 [cited 3 May 2018]. Available from: http://www.sfm.org/upload/consensus/inf_respir_long2006.pdf
32. SFAR-SRLF. Pneumonies associées aux soins de réanimation [Internet]. 2017 [cited 3 May 2018]. Available from: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2017/09/2017_09_RFE-commune_PNEUMONIES-ASSOCIEES-AUX-SOINS-DE-REANIMATION.pdf
33. SFAR. Prise en charge des infections intra-abdominales. [Internet]. 2015 [cited 3 May 2018]. Available from : http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_AFAR_Prise-en-charge-des-infections-intra-abdominales.pdf
34. Mazuski J, Gasink L, Armstrong J, Broadhurst H, Stone G, Rank D et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection : Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(11):1380-1389.

35. Wagenlehner F, Sobel J, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone G et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(6):754-762.
36. Carmeli Y, Armstrong J, Laud P, 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(6):661-673.
37. Wagenlehner F, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche R. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis : a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet*. 2015;385(9981):1949-1956.
38. Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;16(2):271-280.
39. Castón J, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;59:118-123.
40. Haidar G, Philips N, Shields R, Snyder D, Cheng S, Potoski B et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1):110-120.
41. ASPECT-NP. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients With Ventilated Nosocomial Pneumonia, 2018.
42. Farrell D, Sader H, Flamm R, Jones R. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014;43(6):533-539.
43. Shields R, Nguyen M, Chen L, Press E, Potoski B, Marini R et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(8):e00883-17.
44. Shields R, Potoski B, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections : Table 1. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(12):1615-1618.
45. 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: a case series from the compassionate-use program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;:AAC.01964-16.

46. Hernández-Tejedor A, Merino-Vega C, Martín-Vivas A, Ruiz de Luna-González R, Delgado-Iribarren A, Gabán-Díez Á et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* breakthrough bacteremia with ceftolozane/tazobactam. *Infection*. 2016;45(1):115-117.
47. Hassan S, Kahn M, Saraiya N, Nori P. Treatment of a complex orthopaedic infection due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMJ Case Reports*. 2018;:bcr-2017-223202.
48. Dietl B, Sánchez I, Arcenillas P, Cuchi E, Gómez L, González de Molina F et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : clinical and microbiological outcomes. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018;51(3):498-502.
49. Jolliff J, Ho J, Joson J, Heidari A, Johnson R. Treatment of Polymicrobial Osteomyelitis with Ceftolozane-Tazobactam: Case Report and Sensitivity Testing of Isolates. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2016;2016:1-4.
50. Munita J, Aitken S, Miller W, Perez F, Rosa R, Shimose L et al. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1):158-161.
51. Grupper M, Sutherland C, Nicolau D. Multicenter Evaluation of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Inhibitory Activity against Meropenem-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from Blood, Respiratory Tract, and Wounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(10):e00875-17.
52. Giacobbe D, Bassetti M, De Rosa F, Del Bono V, Grossi P, Menichetti F et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2018;16(4):307-320.
53. Shields R, Chen L, Cheng S, Chava K, Kreiswirth B, Press E et al. Rapid Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to *blaKPC-3* Mutations During Treatment (tx) of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKp) Infections. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3(suppl_1).
54. Shields R, Nguyen M, Press E, Chen L, Kreiswirth B, Clancy C. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance and Restoration of Carbapenem Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K pneumoniae*: A Case Report and Review of Literature. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(3).
55. Giddins M, Macesic N, Annavaiahala M, Stump S, Khan S, McConville T et al. Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in *blaKPC-2*-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;62(3):e02101-17.
56. Fraile-Ribot P, Cabot G, Mulet X, Periañez L, Martín-Pena M, Juan C et al. Mechanisms leading to *in vivo* ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;73(3):658-663.

57. Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moyà B, Juan C et al. *Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(6):3091-3099.
58. Hernández-Tejedor A, Merino-Vega C, Martín-Vivas A, Ruiz de Luna-González R, Delgado-Iribarren A, Gabán-Díez Á et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* breakthrough bacteremia with ceftolozane/tazobactam. *Infection*. 2016;45(1):115-117.
59. Shields R, Nguyen M, Chen L, Press E, Potoski B, Marini R et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(8):e00883-17.
60. EMA. [Internet]. 2016 [cited 6 May 2018]. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf
61. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018;78(6):675-692.
62. Monogue M, Pettit R, Muhlebach M, Cies J, Nicolau D, Kuti J. Population Pharmacokinetics and Safety of Ceftolozane-Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients Admitted with Acute Pulmonary Exacerbation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(11):6578-6584.
63. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(7):e00449-17.
64. SPILF. 14^e conférence de consensus, comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. 2014. [Internet]. Nosobase.chu-lyon.fr. 2002 [cited 10 May 2018]. Available from: <http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/consensus/antibiotextcourt.pdf>
65. Bevilacqua S. Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy : essai d'intervention contrôlé. *Médecine humaine et pathologie*. Université Henri Poincaré
-

ANNEXES


Recueil de données :

- Population :
 - Sexe
 - Age (années)
 - Poids (kg)
 - Taille (cm)
 - IMC (kg/m²)
- Service d'hospitalisation ayant introduit le ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam
- Antécédents :
 - Quels étaient les comorbidités associées ?
 - Antécédents d'infections ou de colonisation à EBLSE ?
 - Antécédents d'infections ou de colonisation à EPC ?
- Facteur de risque d'infection/colonisation
 - à BMR ?
 - à EPC ?
- Quel était le diagnostic principal infectieux ayant motivé l'introduction du ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam ?
- L'indication diagnostique était-elle conforme ?
 - Si oui, selon l'AMM ? selon les données de la littérature ? sur avis d'expert en infectiologie ?
- L'épisode infectieux était-il :
 - Communautaire ?
 - Nosocomial ?
 - Associé aux soins ?
- Combien de journées d'hospitalisation avant l'apparition de l'épisode infectieux ayant conduit à l'introduction du ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam ?
- Existait-il une exposition préalable aux antibiotiques :
 - Bêta-lactamines ?
 - Pénicillines ? carbapénèmes ? céphalosporines ? aztreonam ? Ceftazidime-avibactam ? ceftolozane-tazobactam ?
 - Autres que bêta-lactamines ?
- Concernant la prescription de ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam :
 - Le ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam avait-il été prescrit :
 - En tant qu'antibiothérapie probabiliste ?
 - En tant qu'antibiothérapie documentée ?


- L'avis spécialisé en infectiologie avait-il été sollicité :
 - Pour la prescription en tant qu'antibiothérapie probabiliste ?
 - Pour la réévaluation à 48h de l'antibiothérapie probabiliste ?
 - Pour la prescription en tant qu'antibiothérapie documentée ?
- Y avait-il eu réévaluation de l'antibiothérapie :
 - A 48h pour la prescription probabiliste ?
 - A 7 Jours pour la prescription probabiliste ?
 - A 7 Jours pour la prescription documentée ?
- Y avait-il une traçabilité
 - De la prescription de l'antibiothérapie dans le dossier médical ?
 - De la réévaluation à 7 jours de l'antibiothérapie ?
- Concernant la microbiologie :
 - L'épisode infectieux était-il mono ou polymicrobien ?
 - Quelle(s) bactérie(s) étai(en)t responsable(s) de l'épisode infectieux ?
 - Quel était le mécanisme de résistance associé à la bactérie ?
 - EBLSE ?
 - EPC ?
 - EBLSE + EPC ?
 - *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant
 - Si présence d'une carbapénèmase, quel était le type ?
 - Quel(s) prélèvement(s) avai(en)t permi(s) de retrouver la/les bactérie(s) en cause ?
 - Y avait-il une dissémination bactériémique associée ?
 - Antibiogramme de la/les bactérie(s) incriminée(s)
 - Résistance aux carbapénèmes ?
 - Résistance au ceftazidime-avibactam ?
 - Résistance au ceftolozane-tazobactam ?
 - L'indication microbiologique était-elle conforme à l'introduction de ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam ?
- La prescription de ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam s'intégrait-elle dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes, au vu de l'antibiogramme ?

- Concernant la posologie du ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam :
 - Le patient avait-il reçu le ceftazidime-avibactam :
 - A une posologie à 2g/0,5g toutes les 8h sans insuffisance rénale associée ?
 - A une autre posologie du fait d'une insuffisance rénale associée ?
 - La posologie prescrite était-elle conforme ?
 - Le patient avait-il reçu le ceftolozane-tazobactam :
 - A une posologie à 2g toutes les 8h sans insuffisance rénale associée ?
 - A une autre posologie du fait d'une insuffisance rénale associée ?
 - La posologie était-elle conforme ?
- Le ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam était-il prescrit en monothérapie ou associé à d'autres antibiotiques ?
 - Si oui, lesquels ?
- Concernant la durée du traitement par ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam :
 - Quelle était la durée du traitement ?
 - La durée de traitement était-elle conforme ?
 - Si oui, était-ce d'après l'AMM ? les données de littérature ?
- Concernant les effets indésirables :
 - Des effets indésirables étaient-ils apparus pendant le traitement par ceftazidime-avibactam ?
 - Si oui, lesquels ?
 - L'arrêt du traitement avait-il été nécessaire ?
 - Des effets indésirables étaient-ils apparus pendant le traitement par ceftolozane-tazobactam ?
 - Si oui, lesquels ?
 - L'arrêt du traitement avait-il été nécessaire ?
- Concernant le devenir du patient :
 - Le patient était-il considéré comme guéri à l'issue du traitement ?
 - Si le décès était survenu au cours du traitement par ceftazidime-avibactam ou ceftolozane-tazobactam, était-il lié au processus infectieux ayant motivé l'introduction de ces antibiotiques ?
- Concernant l'index de conformité
 - Quel était l'index de conformité selon la conformité d'indication diagnostique et microbiologique, la conformité de posologie et la conformité de durée de traitement ?

Annexe 2 : ordonnance nominative du ceftazidime-avibactam

<p>Service : Hôpital : Prescripteur : UF : Tel :</p>	 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	<div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: center;">Etiquette patient</p>
<p>Coordonnées Service</p>	<p>Clairance à la créatinine</p>	
<p><u>PRESCRIPTION NOMINATIVE ZAVICEFTA® Ceftazidime 2g /Avibactam 0.5g</u></p>		
<p><u>DATE</u> :</p>		
<p><u>Avis référent infectiologue obligatoire</u></p>		
<ul style="list-style-type: none">● Infection intra-abdominale à entérobactéries ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> producteurs de BLSE ou de carbapénémases sur documentation et en l'absence d'alternative● Infection urinaire à entérobactéries ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> producteurs de BLSE ou de carbapénémases sur documentation et en l'absence d'alternative● Antibioprophylaxie pour geste urologique sur documentation et en absence d'alternative possible● Pneumonies nosocomiales à entérobactéries ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> producteurs de BLSE ou de carbapénémases sur documentation et en l'absence d'alternative● Infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sur documentation en l'absence d'alternative possible● Infections documentées dues à des bactéries aérobies à gram négatif producteurs de BLSE ou de carbapénémases pour lesquelles il n'existe pas d'alternatives possibles		
<p><u>POSOLOGIE</u> : 2g (1 flacon) x 3/j</p>		
<p><u>DUREE DE TRAITEMENT</u> :jours</p>		
<p><u>Antibiotiques associés</u> :</p>		
<p><u>Nom de l'expert</u> :</p>		
<p>Nom et signature prescripteur:</p>		
<p><u>DELIVRANCE PHARMACIE</u> :</p>		
<p>Quantité délivrée :</p>		
<p>Date de la dispensation :</p>		<p>Validation pharmacien :</p>
<p>A faxer au 34620</p>		
<p><small>Pour information : TSI interne pharmacie : 30608/ TSI infectiologue : 30238</small></p>		

Annexe 3 : ordonnance nominative du ceftolozane-tazobactam.

Service : Hôpital : Prescripteur : UF : Tel :	 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	<div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>
Coordonnées Service		Etiquette patient
Clairance à la créatinine		
<u>PRESCRIPTION NOMINATIVE ZERBAXA Ceftolozane 1g /Tazobactam 0.5g</u>		
Prescription initiale (avant réévaluation à 48-72h) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Prescription après réévaluation à 48-72h <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
DATE :		
<u>Avis référent infectiologue obligatoire</u>		
<input type="checkbox"/> Infection intra-abdominale compliquée sur documentation <input type="checkbox"/> Infection urinaire sur documentation <input type="checkbox"/> Infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sur documentation <input type="checkbox"/> Antibioprophylaxie pour geste urologique sur documentation, en l'absence d'alternative <input type="checkbox"/> Stratégie d'épargne des carbapénèmes en situation épidémique BHRé ; indication : <input type="checkbox"/>		
<u>POSOLOGIE</u> : 2g (2 flacons) x 3 /jour		
<u>DUREE DE TRAITEMENT</u> :jours		
<u>Antibiotiques associés</u> :		
<u>Nom de l'expert</u> :		
Nom et signature prescripteur:		
<u>DELIVRANCE PHARMACIE</u> :		
Quantité délivrée :		
Date de la dispensation :	Validation pharmacien:	
A faxer au 34620		
<small>Pour information : TSI interne pharmacie : 30608/ TSI infectiologue : 30238</small>		

RESUME

Le développement de nouveaux antibiotiques tels que le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam, se fait dans un contexte d'émergence de résistances : notamment des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et productrices de carbapénèmases (EPC). L'AMM, la Commission Anti-infectieuse (CAI) et les données de la littérature valident l'utilisation de ces deux associations pour les infections à EBLSE et EPC.

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au sein du CHRU de Lille entre Janvier 2017 et Mars 2018. L'objectif principal était la description de leur utilisation. Ainsi, un index de conformité a été créé, considérant l'indication diagnostique et microbiologique, la posologie et la durée du traitement de ces nouvelles antibiothérapies.

Cinquante-quatre patients ont été inclus, dont 31 (57%) avaient reçu le ceftazidime-avibactam et 23 (43%) avaient reçu le ceftolozane-tazobactam. Les antibiothérapies étaient majoritairement prescrites pour des infections respiratoires (respectivement 18/31 soit 60% et 11/23 soit 48%). L'ensemble des patients avait été exposé préalablement aux bêta-lactamines, dont des carbapénèmes. *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et les EBLSE étaient les principales bactéries recensées dans les prélèvements (29/59 soit 49% et 21/59 soit 35,6 %), celles-ci étaient sensibles au ceftazidime-avibactam (22/29 soit 76% et 19/19 soit 100%) ainsi qu'au ceftolozane-tazobactam (18/29 soit 62% et 10/17 soit 59%).

L'index de conformité nul était essentiellement lié aux prescriptions probabilistes de ceftazidime-avibactam (6/7 soit 86%) et ceftolozane-tazobactam (7/7 soit 100%). L'avis spécialisé en infectiologie conduisait respectivement à un index de conformité non nul à 58% et 83%.

En conclusion, ces deux nouvelles associations thérapeutiques ont un intérêt majeur dans le traitement des infections à EBLSE et EPC, notamment dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes pour ceftolozane-tazobactam. Dans le cadre du bon usage des antibiotiques, il est nécessaire que leur prescription soit réalisée sur documentation microbiologique et non probabiliste, et issue d'une collaboration entre prescripteur, spécialiste en infectiologie, microbiologiste et pharmacien. Enfin, il serait souhaitable de réaliser une étude prospective et randomisée de leur utilisation afin de préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux.

AUTEUR : Nom : DOZIER
Date de Soutenance : 28/06/2018

Prénom : Aurélie

Titre de la Thèse : « Etude descriptive de l'utilisation du ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam au sein du CHRU de Lille »

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Infectiologie

DES + spécialité : Médecine Générale, DESC maladies infectieuses

Mots-clés : Ceftazidime-avibactam, Ceftolozane-tazobactam, EBLSE, EPC, index de conformité, bon usage des anti-infectieux, épargne des carbapénèmes.

Résumé :

Le développement de nouveaux antibiotiques tels que le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam, se fait dans un contexte d'émergence de résistances : notamment des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et productrices de carbapénémases (EPC). L'AMM, la Commission Anti-infectieuse et les données de la littérature valident l'utilisation de ces deux associations pour les infections à EBLSE et EPC.

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au sein du CHRU de Lille entre Janvier 2017 et Mars 2018. L'objectif principal était la description de leur utilisation. Ainsi, un index de conformité a été créé, considérant l'indication diagnostique et microbiologique, la posologie et la durée du traitement de ces nouvelles antibiothérapies.

Cinquante-quatre patients ont été inclus, dont 31 (57%) avaient reçu le ceftazidime-avibactam et 23 (43%) avaient reçu le ceftolozane-tazobactam. Les antibiothérapies étaient majoritairement prescrites pour des infections respiratoires (respectivement 18/31 soit 60% et 11/23 soit 48%). L'ensemble des patients avaient été exposés préalablement aux bêta-lactamines, dont des carbapénèmes. *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et les EBLSE étaient les principales bactéries recensées dans les prélèvements (29/59 soit 49% et 21/59 soit 35,6 %), celles-ci étaient sensibles au ceftazidime-avibactam (22/29 soit 76% et 19/19 soit 100%) ainsi qu'au ceftolozane-tazobactam (18/29 soit 62% et 10/17 soit 59%).

L'index de conformité nul était essentiellement lié aux prescriptions probabilistes de ceftazidime-avibactam (6/7 soit 86%) et ceftolozane-tazobactam (7/7 soit 100%). L'avis spécialisé en infectiologie conduisait respectivement à un index de conformité non nul à 58% et 83%.

En conclusion, ces deux nouvelles associations thérapeutiques ont un intérêt majeur dans le traitement des infections à EBLSE et EPC, notamment dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes pour ceftolozane-tazobactam. Dans le cadre du bon usage des antibiotiques, il est nécessaire que leur prescription soit réalisée sur documentation microbiologique et non probabiliste, et issue d'une collaboration entre prescripteur, spécialiste en infectiologie, microbiologiste et pharmacien. Enfin, il serait souhaitable de réaliser une étude prospective et randomisée de leur utilisation afin de préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Karine FAURE

Asseseurs :

- **Madame le Docteur Marie-Charlotte CHOPIN**
- **Monsieur le Professeur Éric KIPNIS**
- **Monsieur le Docteur Frédéric WALLET**
- **Monsieur le Docteur Julien POISSY**