



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
Année 2023 – N° d'ordre :



**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

Présenté et soutenu par Aurore BAERT

Le 15 septembre 2023

**ETUDE DE L'IMPACT DES MODIFICATIONS DU RENDU DE
L'ANTIBIOGRAMME SUR LES PRESCRIPTIONS DE MEROPENEME
DANS LES BACTERIEMIES A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Président du jury : Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, PU-PH

Membres du jury : Monsieur le Docteur Yvon RUCH, PH

Monsieur le Docteur Frédéric SCHRAMM, MCU-PH

Monsieur le Docteur Julien GODET, MCU-PH

Madame le Docteur Yasmine NIVOIX, PH

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG



Année 2023 – N° d'ordre :

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

Présenté et soutenu par Aurore BAERT

Le 15 septembre 2023

**ETUDE DE L'IMPACT DES MODIFICATIONS DU RENDU DE
L'ANTIBIOGRAMME SUR LES PRESCRIPTIONS DE MEROPENEME
DANS LES BACTERIEMIES A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Président du jury : Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, PU-PH

Membres du jury : Monsieur le Docteur Yvon RUCH, PH

Monsieur le Docteur Frédéric SCHRAMM, MCU-PH

Monsieur le Docteur Julien GODET, MCU-PH

Madame le Docteur Yasmine NIVOIX, PH

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



ma2023

Doyen :	Jean-René GEE
Directrices adjointes :	Ether KELLERBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRALÉL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Nathalie MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**Professeurs :**

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOLLANGER	Parasitologie
Line BOURNEL	Chimie thérapeutique
Pascal DODR	Biochimie
Said ENNAJAO	Chimie analytique
Philippe GEORGE	Bactériologie, Virologie
Jean-René GEE	Pharmacologie moléculaire
Beatrice HEINTAULT	Pharmacie galénique
Ether KELLERBERGER	Bio-informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
DIL MARCHON	Chimie analytique
Franck MEDERIAN	Droit et économie pharm.
Vym MELT	Physique et Biophysique
Jean-Yves PAST	Droit économie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHM-KERTH	Pharmacologie
Florence TOPI	Pharmacologie
Thierry VANDANNE	Biogénétique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc LEDRIGER	Bactériologie
Brigitte MICHEL	Pharm. Clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRALÉL	Immunologie
Séverine UBAUD-SOUVER	Pharmacocinétique

PAST :

Martine FOMER	Pharmacie d'officine
Philippe SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe NANCY	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WOLLER - WEHRLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogénétique
Martine BERGENTZLE	Chimie analytique
Eloïc BOMBARDI	Biophysique
Aurélien BOURDERON	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Mamella CHIFFER	Pharmacie biogénétique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE UDIGO	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie GEFFREY	Microbiologie
Grégoire HAAS-ARCHIPPY	Pharm. médicinales
Colin JACQUEMARD	Chimioinformatic
Julie KASPERNO	Pharmacochimie
Charles MATHLANG	Chimie physique
Rachael MATZ-WEISSHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHALI	Chimie
Nathalie NIEBERHOFFER	Pharmacologie
Serge OHTZ AGUIRRE	Pharmacocinétique
Sylvie PERDREY	Parasitologie
Romain PETTICH	Chimie en flux
Frédéric PRZYBYLLA	Biostatistiques
Patrice SACCAT	Microbiologie
Edwige REAL	Biochimie
Andreas BOSCH	Biophysique
Ludovine BETAULT-VALON	Analyse du médicament
Carole BONZAN	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Maria-Victoria SPANDEDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERREAU	Physiopathologie
Nassera TOUSI	Chimie physique
Aurélien UBBAN	Pharmacognosie
Bruno VAN DERLINDT	Physiologie
Maria ZENOU	Chimiothérapie

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ETIENNE-SALICRUM	Pharmacologie pharm. Clinique
Julien GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien BETA	Biochimie
-------------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Au **Professeur Geneviève UBEAUD-SÉQUIER**, pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

Au **Docteur Yvon RUCH**, pour m'avoir proposé ce sujet très intéressant avec le Dr Frédéric SCHRAMM, sur lequel j'ai pris plaisir à travailler. Merci pour ta confiance, ta disponibilité et ton expertise pour mener à bien ce projet. J'ai été très honorée de travailler avec toi et je te remercie d'être présent dans mon jury de thèse.

Au **Docteur Frédéric SCHRAMM**, pour m'avoir proposé ce sujet très intéressant avec le Dr Yvon RUCH. Je te remercie énormément pour ta confiance, tes conseils qui m'ont été d'une grande aide dans l'élaboration de ce travail. Je suis très heureuse de pouvoir te compter parmi les membres de mon jury.

Au **Docteur Julien GODET**, pour avoir accepté de travailler à mes côtés pour la partie statistique. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide précieuse. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Au **Docteur Yasmine NIVOIX**, ma directrice de thèse, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et ton écoute. J'ai été très honorée d'être ton interne et je te remercie de m'avoir intégrée pleinement dans tes activités de pharmacie clinique. Ce semestre d'internat a été pour moi l'un des plus enrichissants. Merci aussi pour ta confiance, ta disponibilité et tes remarques avisées pour mener à bien ce projet.

A l'ensemble du personnel du service de Pharmacie-Stérilisation des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, de la pharmacie du Groupe Hospitalier Régional de Mulhouse Sud Alsace (GHRMSA), et la pharmacie des Hospices Civils de Colmar (HCC),

Aux pharmaciens qui m'ont accompagné au cours de ces trois années d'internat, notamment **Fanny, Marion et Karen, Julie, Julia, Yasmine, Johan**, merci pour votre accueil, et vos judicieux conseils.

Aux préparateurs en pharmacie avec qui j'ai travaillé, l'équipe de HautePierre et du Nouvel Hôpital Civil à Strasbourg, mais aussi les préparateurs en pharmacie du secteur de pharmacotechnie du GHRMSA et des HCC. Merci pour votre collaboration et votre accueil, je garde de très bons souvenirs avec vous tous.

A ma famille, qui me soutient depuis le début de ces longues études,

A mes grands-parents, pour avoir toujours cru en moi. Je n'ai pas eu la chance de vous avoir auprès de moi tout au long de mes études, mais vous m'avez donné tous les quatre la force d'y croire et d'y arriver.

A mes parents, pour m'avoir permis d'arriver là où j'en suis, merci pour votre soutien infailible, particulièrement ces dix dernières années. Je suis vraiment reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes amies,

Céline (Cocotte), ma super coloc, « ma petite femme », tu as vraiment été présente pour moi du début à la fin, et je te remercie pour ton soutien sans faille et pour cette superbe amitié.

Laurène (Lolo), mon amie depuis le lycée, merci pour ta joie de vivre et pour tous les fous rires qu'on a pu avoir. Avec toi, garder le moral et rigoler aura toujours primé sur le stress et le travail.

Chloé (Chlochlo) ma coloc le temps d'un été, merci pour cette belle amitié, et pour tous ces beaux moments passés ensemble. Hâte de nos prochaines aventures !

Clémence, merci de faire partie de mes souvenirs les plus incroyables de ces dix dernières années. Nos soirées lilloises me manquent terriblement.

Solène, Adèle, Violette, mes copines de la fac, dont je suis encore plus proche aujourd'hui, merci pour votre soutien aux différentes étapes de mes études, et pour tous ces moments passés ensemble.

Émeline, mon amie depuis la maternelle. Merci pour ces belles années remplies de magnifiques souvenirs et d'être toujours là aujourd'hui.

A mes co-internes,

Mathilde H, amies au premier regard, j'ai tout de suite su qu'on allait bien s'entendre. Hâte que tu reviennes de la Réunion, nos soirées potins me manquent.

Élise et **Manon**, désormais mes co-équipières de barque, nos aventures ne font que commencer. Je n'oublierai pas ce fameux semestre d'été où j'ai fait la rencontre de deux formidables personnes.

Mathilde B, ma bizuth lilloise devenue ma co-interne. Je suis tellement heureuse qu'on se soit retrouvées à Strasbourg. Maintenant que tu es là je me sens moins incomprise (« je te dis quoi »).

Melissa, Melinda, Tiffany, Émilie, Caroline, Élisabeth B, merci pour ces belles années d'internat, pour votre amitié, et tous ces moments passés ensemble. Hâte de nos prochaines soirées, brunchs, virées shopping...

A l'ancienne team de Haute-pierre, **Camille, Inès, Elodie, Cassandre, Anaïs, Quentin, Pierre**, merci pour ce semestre d'hiver, rempli de bonnes humeurs, de plaintes mais surtout de rires, l'un des meilleurs de mon internat !

A mes co-internes de bureau le temps d'un semestre avec qui j'ai partagé de supers moments, **Charlotte, Romain, Suzie, Sébastien, Mathilde C...** **Élisabeth R** pour ce deuxième semestre à Mulhouse et tous les bons souvenirs qu'il évoque. A tous les autres internes...

A **Basil**, merci pour ton amour, ta patience, ton soutien infailible. Tu m'as permis de passer les périodes les plus difficiles avec plus de légèreté, de confiance et d'assurance. Je t'aime, et j'ai hâte de découvrir ce que l'avenir nous réserve.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
PARTIE I : CONTEXTE	9
1. Les infections nosocomiales	9
1.1. Définitions	9
1.2. Épidémiologie.....	9
1.3. Agents infectieux.....	10
1.4. Prévention	11
2. Les bactériémies	12
2.1. Définitions	12
2.2. AntibioGramme et détermination de la CMI.....	12
2.3. Clinique et biologie.....	13
2.4. Épidémiologie.....	15
2.5. Diagnostic et microbiologie.....	15
2.6. Prise en charge	16
3. Pseudomonas aeruginosa	19
3.1. Généralités	19
3.2. Épidémiologie.....	19
3.3. Les terrains à risques d'infection	20
3.4. Antibiothérapie curative	20
3.5. Résistance bactérienne	22
3.6. Bon usage des β -lactamines dans le traitement des bactériémies à Pseudomonas aeruginosa	25
4. Modification des critères de l'EUCAST sur le rendu de l'antibiogramme	26
4.1. Impact sur les prescriptions de carbapénèmes	27
4.2. Mise en place de l'antibiogramme restreint.....	27
PARTIE II : MATERIEL ET METHODES	28
1. Objectifs	28
2. Cadre de l'étude	28
3. Mise en place de l'étude	29
3.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	29
3.2. Recueil des données.....	29
3.3. Référentiels	30
3.4. Critères étudiés	31
4. Statistiques	32
PARTIE III : RESULTATS	33
1. Population étudiée	33

2.	Caractéristiques de la bactériémie sur l'ensemble de l'étude.....	35
3.	Prise en charge de la bactériémie.....	36
3.1.	Traitement probabiliste	36
3.2.	Adaptation du traitement selon l'antibiogramme.....	37
3.3.	Évolution et modalités de prescription de Méropénème.....	42
3.4.	Facteurs influençant les prescriptions de Méropénème	44
	PARTIE IV : DISCUSSION	46
1.	Description des dossiers étudiés	46
2.	Prise en charge thérapeutique	46
3.	Analyse des prescriptions de Méropénème.....	49
4.	Limites et points forts de l'étude.....	51
5.	Nouvelles perspectives	52
	CONCLUSION	53
	BIBLIOGRAPHIE	55
	ANNEXES	60

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence des principaux sites infectieux. ENP, France, 2022	10
Figure 2 : Prévalence des patients infectés par les micro-organismes les plus fréquents. ENP, France, 2022	11
Figure 3 : Rendu de l'antibiogramme selon la CMI	13
Figure 4 : Critères de calcul du score SOFA.....	14
Figure 5 : Portes d'entrée des bactériémies. SPIADI 2021.....	15
Figure 6 : Pseudomonas aeruginosa (bioMérieux)	19
Figure 7 : Résistance acquise du Pseudomonas aeruginosa en Europe en 2021 (Données EARS-Net)	24
Figure 8 : Répartition des dossiers médicaux étudiés	33
Figure 9 : Portes d'entrées de la bactériémie	36
Figure 10 : Nombre de molécules prescrites en traitement probabiliste sur les 3 périodes ..	37
Figure 11 : Nombre de molécules prescrites en traitement curatif sur les 3 périodes	38
Figure 12 : Posologies des traitements curatifs adaptés à l'antibiogramme (hors prescriptions de Méropénème)	39
Figure 13 : Répartition des prescriptions de Méropénème dans l'étude.....	43
Figure 14 : Posologies des prescriptions de Méropénème en curatif	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Antibiothérapie probabiliste d'infections associées aux soins. (23)	18
Tableau II : Antibiotiques actifs sur le bacille pyocyanique	21
Tableau III : Fortes posologies des β -lactamines anti-pyocyaniques selon le débit de filtration glomérulaire, d'après le site GPR (33).....	21
Tableau IV : Résistances intrinsèques aux β -lactamines (43)	23
Tableau V : Description des dossiers inclus dans l'étude.....	35
Tableau VI : Récapitulatif des effets indésirables survenus sur l'ensemble de l'étude	41
Tableau VII : Évolution des prescriptions de Méropénème en traitement probabiliste	42
Tableau VIII : Analyse univariée des prescriptions de Méropénème	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ATBG : Antibiogramme

BGN : Bacille(s) à Gram négatif

BLSE : Bêta-Lactamases de Spectre Élargi

BMR : Bactérie(s) Multi-Résistante(s)

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRP : Protéine C Réactive

C3G : Céphalosporine(s) de 3^{ème} génération

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EBLSE : Entérobactérie(s) productrice(s) de Bêta-Lactamases de Spectre Élargi

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

ENP : Enquête Nationale de Prévalence

EOH : Équipe Opérationnelle d'Hygiène

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDR : Facteur(s) de risque

FQ : Fluoroquinolones

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

ICANS : Institut de Cancérologie de Strasbourg Europe

IGSII : Indice de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

IU : Infection Urinaire

OR : Odds Ratio

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAVM : Pneumopathie Acquisée par Ventilation Mécanique

PCT : Procalcitonine

S : Sensible(s) ou Sensible(s) à dose standard

SFP : Sensible à Forte posologie

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SPIADI : Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs

INTRODUCTION

L'émergence croissante de bactéries multi-résistantes (BMR) est un problème majeur de santé publique en France, en Europe et dans le Monde. Les options de traitements deviennent alors limitées, induisant un taux de mortalité élevé et en constante augmentation. Le groupe spécial de coordination inter-institutions des Nations Unis sur la résistance aux antimicrobiens (IACG) prévient dans un rapport de 2019 que les maladies résistantes aux médicaments pourraient être responsables de 10 millions de décès chaque année d'ici 2050. (1)

En effet, les bactéries mises en contact avec les antibiotiques évoluent, et peuvent développer des mécanismes de défense qui leur permettent d'échapper à l'action de l'antibiothérapie. Par exemple, *Pseudomonas spp* est fréquemment isolé dans le cadre d'infections associées aux soins et sa résistance (naturelle ou acquise) est un réel problème de santé publique. (2) Ainsi, ces nouvelles résistances poussent les médecins à la prescription d'antibiotiques toujours plus puissants (antibiotiques à large spectre), conduisant à une surprescription inappropriée d'antibiotiques, ce qui renforce l'émergence des résistances en milieu hospitalier, et expose à un risque d'impasse thérapeutique.

L'antibiorésistance est donc fortement liée au mésusage et à la surconsommation d'antibiotiques. (3) Ainsi, promouvoir la politique de bon usage des antibiotiques est primordial pour faire face à ce problème de santé publique. La mise en place et la révision régulière de recommandations visent à limiter le développement des résistances et préserver l'efficacité des antibiotiques, assurant notamment une meilleure utilisation des carbapénèmes avec un objectif de réduction de leur consommation.

L'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) est un comité scientifique qui définit les lignes directrices d'interprétation des antibiogrammes. Il détermine ainsi les seuils critiques permettant la catégorisation de l'antibiogramme. Pour inciter au bon usage des antibiotiques, en 2019, l'EUCAST a modifié ses critères concernant le rendu des antibiogrammes. La catégorie « Sensible » a été remplacée par « Sensible à posologie standard » (S) et la classe « Intermédiaire » (I) par « Sensible à forte posologie »

(SFP). En effet, la catégorie « Intermédiaire » était assimilée à la notion de résistance par le clinicien, selon ses définitions précédentes. Désormais, de manière explicite, il est informé au prescripteur que le germe est sensible à forte dose. Néanmoins, des conséquences négatives sont générées sur les phénotypes sauvages de certaines espèces, tel que *Pseudomonas aeruginosa* qui est sensible à certains antibiotiques qu'à fortes doses, et donc catégorisé « SFP ». En effet, le clinicien associerait toujours cette catégorie à l'ancienne définition de la classe « Intermédiaire », ce qui provoquerait alors une surconsommation de Méropénème, qui est le seul antibiotique rendu « Sensible à dose standard ». Une exacerbation de la sélection d'entérobactéries productrices de carbapénémases et de *Pseudomonas aeruginosa* résistants pourrait alors apparaître. (4) (5)

Ce travail porte sur l'étude de l'impact du changement des critères de l'EUCAST sur les prescriptions de Méropénème indiquées dans les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*, dans les services des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et de l'Institut de Cancérologie de Strasbourg Europe (ICANS). L'objectif principal de cette étude a été de déterminer la proportion de prescriptions inappropriées de Méropénème sur trois périodes : avant le changement de l'antibiogramme, après l'apparition des notions de « posologie standard » et « forte posologie » et après passage à un antibiogramme restreint.

PARTIE I : CONTEXTE

1. Les infections nosocomiales

1.1. Définitions

Les infections nosocomiales se contractent au cours d'une hospitalisation. Elles sont alors absentes à l'admission du patient et se déclarent au bout de 48 heures d'hospitalisation minimum au cours ou au décours de la prise en charge d'un patient. Elles peuvent alors entraîner des durées d'hospitalisations prolongées ou des réinterventions chirurgicales, et sont responsables d'environ 3000 à 4000 décès par an. Elles représentent ainsi un problème majeur de santé publique pour les établissements de santé. Ces derniers sont dotés de Comités de Lutte Contre les Infections Nosocomiales (CLIN) qui ont pour fonction d'améliorer les conditions d'hygiène et de prévention. Les directives sont relayées ensuite par les Équipes Opérationnelles d'Hygiène (EOH) dans les services. (6)

1.2. Épidémiologie

L'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en France, permet de produire des indicateurs de référence contribuant à l'évaluation des politiques de prévention des risques infectieux dans les établissements. Les résultats de l'ENP 2022 mettent en évidence une prévalence des infections nosocomiales de 6,1 %. Cette prévalence varie selon le type de service : 15,8% pour les centres de lutte contre le cancer, 23,2% pour les services de réanimation et 6,8% pour les services de médecine. Ainsi, un rapport étroit est établi entre les infections nosocomiales et les pathologies des patients plus à risque : personnes âgées (> 65 ans), état de santé (cancer traité par chimiothérapie, immunodépression, pathologie engageant le pronostic vital), exposition à des dispositifs médicaux invasifs (cathéters, sondes urinaires...). Les quatre principales localisations (urinaire, pulmonaire, site opératoire, bactériémies) représentent 70,7% des sites infectieux documentés. (7) (Figure 1)

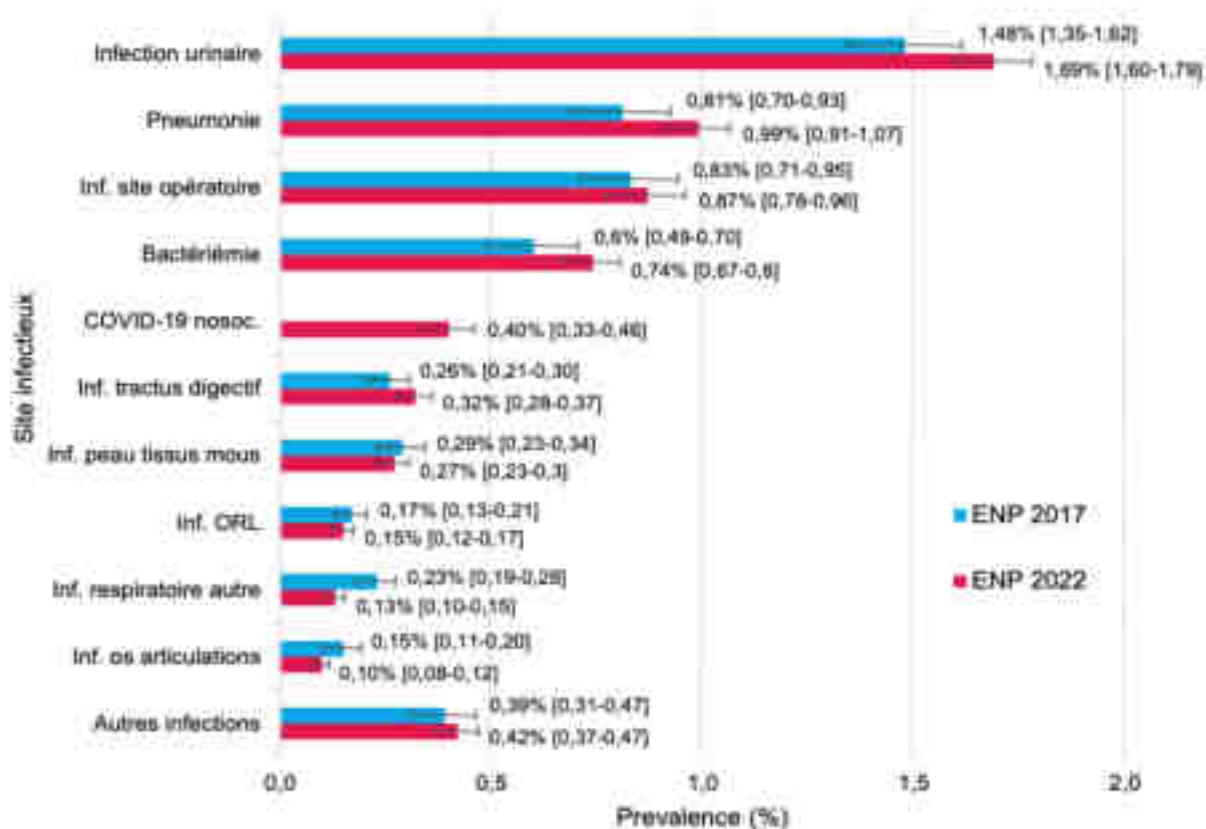


Figure 1 : Prévalence des principaux sites infectieux. ENP, France, 2022

Les principales pathologies retrouvées peuvent être d'origine endogène avec des agents infectieux provenant du patient lui-même et pouvant pénétrer dans l'organisme lors d'un acte invasif (introduction d'un cathéter, d'une sonde urinaire...), ou d'origine exogène avec des micro-organismes présents dans l'environnement (manuportage du personnel soignant, éléments contaminés : aliments, système d'air et d'eau...).

1.3. Agents infectieux

Les quatre principaux micro-organismes retrouvés dans les infections nosocomiales sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ils représentent 48,3 % des germes isolés. (8) (Figure 2)

Micro-organisme	n MO	Part rel. (%)	IC95%	n Patient	PPI (%)	IC95%
<i>Escherichia coli</i>	1 724	22,15	[20,90-23,47]	1 687	1,07	[1,01-1,14]
<i>Staphylococcus aureus</i>	970	12,22	[11,42-13,06]	925	0,58	[0,53-0,64]
<i>Enterococcus faecalis</i>	548	6,99	[6,40-7,62]	541	0,34	[0,31-0,38]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	536	6,93	[6,30-7,61]	522	0,33	[0,30-0,37]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	494	6,20	[5,61-6,80]	481	0,30	[0,27-0,33]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	427	5,54	[4,97-6,17]	421	0,27	[0,24-0,31]
<i>Enterobacter cloacae</i>	376	4,91	[4,38-5,49]	367	0,24	[0,21-0,27]
<i>Promastix mirabilis</i>	233	2,99	[2,49-3,28]	228	0,14	[0,12-0,16]
<i>Candida albicans</i>	198	2,48	[1,99-3,03]	182	0,12	[0,09-0,15]
<i>Clostridium difficile</i>	180	2,32	[1,98-2,71]	190	0,11	[0,10-0,13]
Staphylocoque coagulase négative, autre	158	2,06	[1,69-2,51]	153	0,10	[0,08-0,12]
<i>Enterococcus faecium</i>	145	1,91	[1,54-2,35]	141	0,09	[0,07-0,11]
<i>Klebsiella oxytoca</i>	138	1,78	[1,46-2,13]	134	0,09	[0,07-0,10]
<i>Moraxella</i> spp.	98	1,27	[1,03-1,57]	98	0,06	[0,05-0,08]
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	98	1,23	[0,93-1,63]	97	0,06	[0,04-0,08]
Streptocoques, autre espèce	94	1,19	[0,93-1,42]	82	0,06	[0,05-0,07]
<i>Citrobacter</i> Asserf	82	1,04	[0,83-1,30]	81	0,05	[0,04-0,07]
<i>Serratia marcescens</i>	75	0,94	[0,72-1,22]	74	0,05	[0,03-0,08]
<i>Citrobacter freundii</i>	72	0,87	[0,68-1,11]	71	0,04	[0,03-0,06]
Autres	1 152	15,21	[14,09-16,40]	1 147	0,68	[0,62-0,76]
TOTAL	7 800	100	-	6 532	4,15	[3,94-4,36]

Figure 2 : Prévalence des patients infectés par les micro-organismes les plus fréquents. ENP, France, 2022

1.4. Prévention

Les précautions standards correspondent à l'ensemble des mesures visant à réduire le risque de transmission croisée des agents infectieux. Elles comprennent : l'hygiène des mains, les équipements de protection individuelle, l'hygiène respiratoire, la gestion des excréta, la prévention des accidents d'exposition au sang et le bionettoyage.

Concernant les infections liées aux actes interventionnels, les bonnes pratiques consistent en la préparation cutanée avec une douche préopératoire et une antisepsie du champ opératoire. Une antibioprophylaxie peut être mise en place pour diminuer le risque de complications infectieuses, selon des protocoles spécifiques au type de chirurgie, réévalués régulièrement.

Quant aux mesures de prévention des infections liées aux dispositifs invasifs, elles reposent essentiellement sur la formation des équipes, la mise en application de protocoles rigoureux et la surveillance des signes d'infection. (9)

2. Les bactériémies

2.1. Définitions

Une bactériémie est définie par la présence de bactéries dans la circulation sanguine. Elle est généralement associée à une fièvre et un syndrome inflammatoire biologique. Elle peut apparaître à la suite de la dissémination d'une infection locale ou de la colonisation d'un système invasif, mais également après un acte invasif : chirurgie, pose de cathéter, pose de sonde urinaire...

2.2. Antibiogramme et détermination de la CMI

L'antibiogramme, permet de connaître la sensibilité d'un germe à un antibiotique, afin de s'assurer de l'efficacité du traitement, tout en respectant les règles de bon usage des antibiotiques et la prescription d'une antibiothérapie au spectre le plus étroit possible. La concentration minimale inhibitrice (CMI) correspond à la concentration la plus faible nécessaire pour inhiber la croissance d'une bactérie. La détermination de la CMI est utilisée pour catégoriser les souches en « Sensible », « Intermédiaire » / « Sensible à forte posologie » ou « Résistant ». La CMI peut être calculée par différentes méthodes : dilutions en milieu liquide, à l'aide de la méthode des disques en mesurant les diamètres de diffusion de l'antibiotique en milieu solide, ou grâce à une languette contenant des concentrations croissantes en antibiotiques (E-Test). (10)

La CMI est ensuite confrontée aux concentrations critiques (mg/L) de la bactérie, définies par l'EUCAST et la CA-SFM (Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) (11). Ces concentrations critiques sont établies selon des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD), des études microbiologiques (cut-off épidémiologique au sein de l'espèce de la bactérie) et cliniques (échecs thérapeutiques). (12)

Ainsi, si la CMI est inférieure à la concentration critique minimale correspondant à une dose standard, le germe est rendu « Sensible à dose standard » sur l'antibiogramme ; si en revanche la CMI est supérieure à la concentration critique maximale, le germe est considéré comme « résistant » à l'antibiotique. Enfin si la valeur de la CMI est comprise entre les deux concentrations, il y a une probabilité de succès thérapeutique à condition d'augmenter les doses administrées. Cette zone correspondait autrefois à la catégorie « Intermédiaire », désormais renommée « Sensible à forte posologie » (Figure 3).



Figure 3 : Rendu de l'antibiogramme selon la CMI

2.3. Clinique et biologie

Une bactériémie est suspectée cliniquement devant une fièvre, plus ou moins accompagnée de frissons, une tachycardie ou tachypnée. Certains patients peuvent à l'inverse présenter une hypothermie, notamment dans certains cas de bactériémie à entérobactéries. Un quart des bactériémies sont associées à des signes de détresse hémodynamique, laissant place alors à un sepsis ou choc septique.

2.3.1. Le sepsis

Le sepsis se définit par une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection, entraînant alors une dysfonction d'organe(s). La notion de sepsis est retenue si le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) atteint 2, ou augmente de 2 unités. Ce score repose sur des paramètres cliniques et biologiques explorant les fonctions : rénale, respiratoire, neurologique, cardiovasculaire et hépatique, ainsi que l'hémostase. (Figure 4) (13)

Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (SpO ₂)	≥400 (13.3)	300 (11.3)	<300 (10)	<200 (26.7) with mandatory support	<100 (13.3) with mandatory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ⁹ /L	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	>1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-13.9 (102-234)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP ≥70 mm Hg	Separate <5 or lactatemia >4 mmol/L*	Separate 5-11 or lactatemia 4-11 or neuroleptane <1.1*	Separate >15 or lactatemia >11 or neuroleptane >1.1*	Separate >15 or lactatemia >11 or neuroleptane >1.1*
Cerebral nervous system					
Glasgow Coma Scale score [†]	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	>1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.5 (310-400)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<300	<200

Figure 4 : Critères de calcul du score SOFA

Il existe un score permettant de déterminer plus rapidement s'il s'agit d'un sepsis : le quick-SOFA (q-SOFA). Le sepsis est retenu si au moins deux critères sont présents parmi les suivants : fréquence respiratoire $\geq 22/\text{min}$, confusion (altération aigüe des fonctions neurologiques supérieures), pression artérielle systolique (PAS) ≤ 100 mmHg.

2.3.2. Le choc septique

Le choc septique associe la présence d'un sepsis à trois paramètres caractéristiques : une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire (< 65 mmHg), le recours aux vasopresseurs et l'hyperlactatémie (> 2 mmol/L). (14) Il est à l'origine d'une importante morbi-mortalité et représente l'état de choc le plus fréquemment rencontré en réanimation. En 2019, une méta-analyse affirmait que le taux de mortalité du choc septique atteignait environ 38,0 %. (15)

2.3.3. Prédiction de la mortalité : le score IGSII

Le score IGSII (Indice de Gravité Simplifié II) permet d'obtenir un pourcentage de prédiction de la mortalité. Il fait partie des scores utilisés dans les services de soins intensifs et réanimations. Il s'appuie sur les données suivantes : le mode d'admission (chirurgie urgente ou programmée, médecine), le terrain du patient (âge, antécédent de maladie chronique : sida, hémopathie maligne, cancer métastasé), le score de Glasgow, la

température corporelle, des valeurs biologiques (urémie, natrémie, bicarbonatémie, taux de leucocytes dans le sang, bilirubinémie, kaliémie), la diurèse à 24 heures, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique (PAS). Le ratio PaO₂/FiO₂ est déterminé chez les patients sous ventilation mécanique ou en pression positive continue ; il correspond au rapport de la pression partielle artérielle en oxygène et de la fraction inspirée en oxygène. Les paramètres à prendre en compte sont les plus graves, recueillis pendant les 24h suivant l'admission en réanimation ou aux soins intensifs. (16)

2.4. Épidémiologie

D'après les résultats de l'ENP 2022, les bactériémies liées aux soins présentent une prévalence de 0,7 % contre 0,6 % en 2017. (Figure 1). D'après les études de SPIADI (Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs) en 2021, 40,0 % des portes d'entrée des bactériémies sont liées à un cathéter, 17,6 % proviennent du tractus urinaire, 10,9% de l'appareil digestif et 4,2 % sont d'origine pleuropulmonaire. (17) (Figure 5)



Figure 5 : Portes d'entrée des bactériémies. SPIADI 2021

2.5. Diagnostic et microbiologie

Le diagnostic repose sur des hémocultures dont l'importance est fondamentale pour remplir deux objectifs : identifier le ou les microorganisme(s) responsable(s) de l'infection,

puis déterminer leur sensibilité aux antibiotiques afin d'optimiser l'antibiothérapie. Les prélèvements sont effectués avant toute antibiothérapie, à partir d'une ponction veineuse directe, ou si une infection de cathéter est suspectée, ils sont prélevés concomitamment sur le cathéter et en périphérie. L'ensemencement d'au moins deux trains d'hémocultures est nécessaire pour obtenir un flacon en aérobiose et un flacon en anaérobiose. En cas de signes de gravité, quatre à six trains sont prélevés afin de ne pas retarder la mise en route de l'antibiothérapie. Ainsi, une bactériémie est retenue si au moins une hémoculture est positive à un micro-organisme autre qu'un contaminant. S'il s'agit de germe possiblement contaminant, il faut avoir au moins deux hémocultures positives au même germe avec des prélèvements réalisés à des moments différents ou sur des sites différents. (18) (19)

2.6. Prise en charge

2.6.1. Généralités

Il est primordial de rechercher la porte d'entrée de la bactériémie afin de la traiter et choisir au mieux le traitement probabiliste. Des examens complémentaires sont à effectuer selon le contexte et l'identification microbiologique : Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU), radiographie pulmonaire... Tout matériel étranger doit être suspecté en l'absence d'autre cause évidente. Si un dispositif invasif est à l'origine de la bactériémie, son ablation est le plus souvent nécessaire.

L'antibiothérapie est débutée d'emblée s'il s'agit d'un sepsis ou d'un choc septique, si le patient présente des facteurs de gravité (asplénie, neutropénie) et/ou dès qu'un foyer infectieux est identifié (pneumopathie, pyélonéphrite...). Les données de la littérature et les recommandations d'experts insistent sur la précocité de prise en charge, particulièrement en cas de sepsis sévère et choc septique. En effet, il a été démontré que chaque heure de retard dans la prescription de l'antibiothérapie augmente de 7,6 % la mortalité. (20)

De manière générale, l'antibiothérapie est initialement parentérale, avec un relai *per os* en l'absence de signes de gravité, d'endocardite et de malabsorption ou vomissements. Quant à l'indication d'une bithérapie d'antibiotiques, elle reste limitée avec pour unique but d'élargir le spectre.

2.6.2. Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste correspond à une prescription d'antibiotique avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection. Elle suit alors un raisonnement prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible : épidémiologie locale, données microbiologiques disponibles chez le patient, antibiothérapies prescrites auparavant, inoculum... (21)

Ainsi, l'antibiothérapie probabiliste est, dans un premier temps, adaptée par rapport à l'examen direct des hémocultures, permettant de révéler la nature du germe responsable de la bactériémie : cocci à Gram positif ou bacille à Gram négatif (BGN). Elle est ensuite optimisée selon les résultats de l'identification du germe, et par la suite selon l'antibiogramme en respectant les recommandations de bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est très important pour la prise en charge du patient. En effet, une étude rétrospective américaine datant de 2005 a conclu que la mortalité était plus élevée en cas d'antibiothérapie initiale inadaptée dans les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*. (22)

Tableau I : Antibiothérapie probabiliste d'infections associées aux soins. (23)

Foyer infectieux initial présumé	Antibiothérapie probabiliste IV	
	Absence de signes de gravité*	Présence de signes de gravité*
Infections intra-abdominales associées aux soins (<i>sigmoïdite, péritonite, cholécystite, angiocholite</i>)	Pipéracilline – Tazobactam : <u>ou</u> carbapénèmes** si : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par Pipéracilline-Tazobactam, ou céphalosporine active sur le pyocyanique < 1 mois - Colonisation ou infection à EBLSE ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à Pipéracilline-Tazobactam < 3 mois. 	→ Association à l' Amikacine systématique
Pyélonéphrite aigue associée aux soins	C3G : Céfotaxime de préférence ou Ceftriaxone <ul style="list-style-type: none"> • Si présence d'un facteur de risque (FDR) à EBLSE : Pipéracilline – Tazobactam • Si antécédant d'IU ou colonisation urinaire < 3 mois : β-lactamines selon la documentation microbiologique antérieure 	→ Association à l' Amikacine systématique <ul style="list-style-type: none"> • Si antécédant d'IU ou colonisation urinaire < 3 mois : carbapénèmes
Infections respiratoires acquises à l'hôpital, associées ou non à la ventilation mécanique	Amoxicilline – Acide clavulanique ou C3G (Céfotaxime de préférence ou Ceftriaxone) <ul style="list-style-type: none"> • Si antibiothérapie < 1 mois par Amoxicilline – Acide clavulanique ou C3G ou si FDR de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Céfépime ou Pipéracilline – Tazobactam 	En <u>réanimation</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Si infection précoce < 5 jours en l'absence de FDR de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Amoxicilline – Acide clavulanique ou C3G • Si FDR de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou infection tardive (> 5 jours) : Céfépime ou Pipéracilline – Tazobactam • Pour les pneumopathies avec colonisation (rectale ou pulmonaire) à EBLSE, si signe de gravité ou immunodépression : carbapénèmes
Suspicion d'infection liée au cathéter (24)	β -lactamine à large spectre : Pipéracilline-Tazobactam ou Céfépime + Vancomycine	→ Association à l' Amikacine systématique

*signes de gravité : présence d'un choc septique ou infection associée à une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital

**Carbapénèmes : Imipénème ou Méropénème

Ainsi, la bithérapie (en association avec un aminoside), est recommandée en cas d'infection avec signes de gravité. Quant à l'antibiothérapie probabiliste, il est recommandé de choisir un antibiotique n'ayant pas été prescrit le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. Donc, en dehors des services de réanimation chez les patients présentant des signes de gravité, et les patients en aplasie

fébrile colonisés à EBLSE ou avec antécédant d'infections à EBLSE < 3 mois, les carbapénèmes ne sont pas recommandés. (23)

3. *Pseudomonas aeruginosa*

3.1. Généralités

De la famille des *Pseudomonadaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* est un bacille à Gram négatif (bacille pyocyanique), aérobic strict, non fermentant, non sporulé, non encapsulé et très mobile grâce à un flagelle polaire. Il est reconnaissable par sa production de pigments bleu-vert : la pyocyanine et la pyoverdine, mais aussi identifiable par la sécrétion d'une molécule aromatique (O-aminoacétophénone) ayant une odeur caractéristique d'acacia. (25)

Cette bactérie est présente dans l'environnement (sols et végétaux), en particulier à l'hôpital qui est un milieu propice à son développement (douche, toilettes, humidificateurs d'air, respirateurs, débris organiques...). La transmission peut alors être directement liée aux réservoirs environnementaux, ou se faire de manière indirecte par le matériel médical ou le personnel soignant. (26)



Figure 6 : *Pseudomonas aeruginosa* (bioMérieux)

3.2. Épidémiologie

Pseudomonas aeruginosa est la 1^{ère} cause de pneumopathies nosocomiales et la 2^{ème} cause de bactériémies nosocomiales en réanimation. (27) Elle se classe ainsi au 4^{ème} rang des infections nosocomiales avec une prévalence de 6,9 % d'après l'ENP 2022. (Figure 2) (7)

3.3. Les terrains à risques d'infection

Le bacille pyocyanique est un pathogène opportuniste humain dont la survenue est étroitement liée au terrain de l'hôte. Il touche particulièrement les patients immunodéprimés : atteints d'un cancer traité par chimiothérapie, séropositifs au VIH, greffés... Les comorbidités multiples et un contact de plus ou moins courte durée à des dispositifs tels que : la ventilation mécanique, les cathéters ou encore la sonde urinaire, exposent également les patients de réanimation à cette bactérie. En France, il est le premier agent infectieux responsable de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) en réanimation : 20,6 % en 2020 (28). *Pseudomonas aeruginosa* est également le 1^{er} germe responsable d'infections chroniques pulmonaires chez les malades atteints de la mucoviscidose (environ 60% des patients atteints) (29). Enfin, il fait partie des germes les plus incriminés dans les centres de réanimation et de traitement des brûlés. (30)

3.4. Antibiothérapie curative

Une désescalade de l'antibiothérapie si elle est possible, est à envisager en épargnant les carbapénèmes. Les β -lactamines dites de 1^{ère} intention, actives sur le bacille pyocyanique sont : Pipéracilline – Tazobactam, Céfépime, Ceftazidime et Aztréonam. Les aminosides (sauf la Kanamycine) ont aussi une activité sur *Pseudomonas aeruginosa*, ils sont généralement prescrits en association avec une β -lactamine en cas de présence de signes de gravité. Les fluoroquinolones (Ciprofloxacine, Lévofloxacine) sont également efficaces sur la bactérie, et peuvent permettre de relayer l'antibiothérapie en *per os*. (31)

La Colimycine est une option thérapeutique pour la prise en charge d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi- ou pan-résistant. Elle a un intérêt notamment dans les PAVM et chez les patients atteints de mucoviscidose, car elle peut être administrée en aérosol. La Fosfomycine, est également efficace sur le bacille pyocyanique et peut être une alternative en cas de résistances. Elle ne doit jamais être prescrite en monothérapie afin d'éviter la sélection de résistances. (32) (Tableau II)

Tableau II : Antibiotiques actifs sur le bacille pyocyanique

Classes pharmacologiques	Antibiotiques
Pénicillines associées à un inhibiteur de β -lactamase	Ticarcilline + Acide clavulanique Pipéracilline + Tazobactam
Céphalosporines	Ceftazidime, Céfépime
Monobactame	Aztréonam
Aminosides	Gentamicine, Tobramycine, Amikacine, Netilmicine
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, Lévofloxacine
Carbapénèmes	Imipénème, Méropénème
Polymyxines	Colimycine
Acide phosphonique	Fosfomycine

A cause de ses nombreux mécanismes de résistance, les CMI des antibiotiques efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* sont plus élevées. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des fortes posologies afin d'assurer une efficacité de l'antibiothérapie. La dose administrée quant à elle, est adaptée à la fonction rénale, hépatique et selon les dosages plasmatiques. (23) (Tableau III)

Tableau III : Fortes posologies des β -lactamines anti-pyocyaniques selon le débit de filtration glomérulaire, d'après le site GPR (33)

DFG (mL/min)	< 10	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	≥ 60
Pipéracilline - Tazobactam	4g x 2/j		4g x 3/j			4g x 4/j			
Pipéracilline - Tazobactam <i>Perfusion continue</i>	8g/j		12g/j			16g/j			
Ceftazidime	1g x 1/j	2g x 1/j			2g x 2/j		2g x 3/j		
Ceftazidime <i>Perfusion continue</i>	NC		1g/j			3g/j		6g/j	
Céfépime	1g x 1/j	1g x 2/j			1g x 3/j		2g x 3/j		
Aztréonam	0,5g x 4/j		1g x 4/j			2g x 4/j			
Aztréonam <i>Perfusion continue</i>	2g/j		4g/j			8g/j			
Méropénème	1g x 2/j			2g x 2/j			2g x 3/j		

3.5. Résistance bactérienne

3.5.1. Principes de la résistance bactérienne

Pseudomonas aeruginosa se distingue par sa grande adaptabilité aux différentes contraintes environnementales grâce à des facteurs de virulence participant à la pathogénicité. Le quorum-sensing est un système de communication entre les bactéries, permis grâce à la diffusion de petites molécules à travers la membrane bactérienne. Grâce à un complexe regroupant une enzyme auto-inductrice et une protéine régulatrice, la virulence est amplifiée et synchronisée à l'ensemble de la population bactérienne, afin de coordonner le comportement des bactéries vis-à-vis de l'environnement. (34) (35) Le bacille pyocyanique est également capable de produire du biofilm. Il s'agit d'un agrégat de bactéries enfermées dans une matrice à base de substances polymères extra-cellulaires pour lutter contre le stress environnemental. (36) Les mécanismes de protection de *Pseudomonas aeruginosa* limitent ainsi l'efficacité des traitements et favorise la colonisation de l'hôte. (37) La résistance naturelle du bacille pyocyanique résulte donc de l'action combinée de plusieurs mécanismes de résistance, associés à une très faible perméabilité de la membrane externe. (38)

Des résistances acquises peuvent également apparaître pour échapper à l'action des antibiotiques auxquels *Pseudomonas aeruginosa* est habituellement sensible. Certains mécanismes qualifiés d'intrinsèques apparaissent alors sous l'effet de mutations spontanées : augmentation des systèmes d'efflux, de la perméabilité membranaire, modification ou hyperproduction de la cible ; mais aussi des mécanismes enzymatiques pour inactiver les antibiotiques : pénicillinases, céphalosporinases, β -lactamases de spectre élargi (BLSE), carbapénémases. (39). Parmi les BLSE de la classification d'Ambler, sont retrouvées en classe A : les pénicillinases (TEM, SHV), les sérines carbapénémases (KPC, GES...), en classe B : les métallo- β -lactamases (carbapénémases VIM, IMP, NDM), les céphalosporinases (AmpC) en classe C, et les oxacillinases (OXA) en classe D, qui comprennent également les carbapénémases OXA-48. (40)

A la différence de la résistance naturelle, dont le gène de résistance est uniquement porté par un chromosome, la résistance acquise peut résulter d'une mutation de gène porté

par un plasmide (matériel génétique extra-chromosomique). La transmission se fait alors verticalement comme pour la résistance naturelle, mais aussi horizontalement vers les bactéries d'autres espèces. Ainsi, la résistance acquise génère des bactéries multi-résistantes (BMR) qui conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, ce qui limite les possibilités thérapeutiques en cas d'infection. (41)

3.5.2. Impact des mécanismes de résistance sur la sensibilité aux β -lactamines

L'hyperproduction de céphalosporinases AmpC est le mécanisme de résistance le plus fréquemment retrouvé chez les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la Pipéracilline-Tazobactam ou à la Ceftazidime. (42) Une surproduction des systèmes d'efflux MexAB-OprM augmente la CMI du Méropénème. MexAB-OprM a également un rôle dans une résistance de bas niveau à l'ensemble des β -lactamines (y compris Ceftazidime-Avibactam) et aux fluoroquinolones. Quant à la surproduction du système d'efflux, MexXY-OprM est le mécanisme de résistance le plus fréquent des isolats résistants au Céfépime, avec une résistance de bas niveau aux aminosides. Enfin, l'altération de la porine OprD, joue un rôle essentiel dans la perméabilité membranaire de la bactérie. Elle est le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus fréquent en France. (Tableau IV)

Tableau IV : Résistances intrinsèques aux β -lactamines (43)

Mécanisme	Support génétique	β -lactamines concernées
Hyperproduction de la céphalosporinase AmpC	AmpC	Ticarcilline, Ticarcilline – Acide clavulanique, Pipéracilline, Pipéracilline – Tazobactam , Céfépime, Ceftazidime , Aztréonam
Efflux actif	MexAB-OprM	Méropénème , Aztréonam
	MexXY-OprM	Céfépime
Imperméabilité : altération de la porine OprD	OprD	Carbapénèmes

Il est aussi observé une émergence progressive de souches multi-résistantes produisant des β -lactamases de spectre élargi (BLSE) touchant majoritairement Pipéracilline-Tazobactam et les céphalosporines (Céfépime et Ceftazidime). Des carbapénémases peuvent

également apparaître, altérant alors la sensibilité de l'Imipénème et du Méropénème, en plus des β -lactamines de spectre plus étroit selon le gène de résistance. (44) (45) (46) (47) (48)

En 2021, l'EARS-Net rapporte un pourcentage de résistance en France de 17,0 % pour la Pipéracilline-Tazobactam, 12,5 % pour la Ceftazidime et 12,1 % pour les carbapénèmes. (49) (Figure 7)

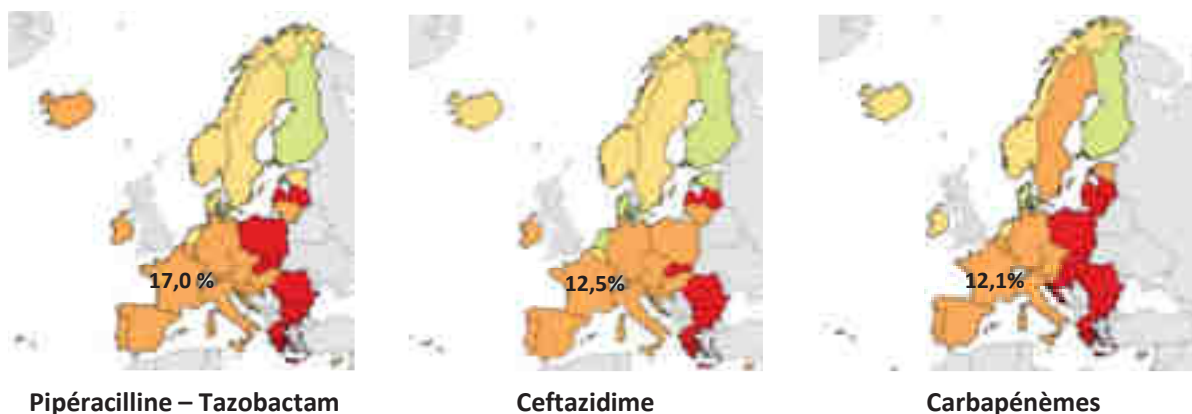


Figure 7 : Résistance acquise du *Pseudomonas aeruginosa* en Europe en 2021 (Données EARS-Net)

3.5.3. Alternatives thérapeutiques en cas de bactérie multi-résistante

Ceftolozane + Tazobactam (ZERBAXA®) et Ceftazidime + Avibactam (ZAVICEFTA®) sont des céphalosporines associées à des inhibiteurs de β -lactamases. Ce sont des molécules de choix en cas de résistance aux β -lactamines de 1^{ère} intention et carbapénèmes. Elles sont efficaces toutes les deux sur les souches surproduisant AmpC. Ceftolozane + Tazobactam (ZERBAXA®) aurait une meilleure activité sur *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant avec une meilleure stabilité vis-à-vis des souches surproduisant AmpC, ainsi qu'une meilleure activité sur les souches surexprimant les pompes d'efflux (MexXY, MexAB), et sur les souches avec une altération de la porine OprD. (50) Quant à l'association de Ceftazidime et Avibactam (ZAVICEFTA®), elle démontre en plus une efficacité sur les souches productrices de carbapénémases de classe A (KPC, GES), et D (OXA-48) de la classification d'Ambler. (51)

Imipénème / Cilastatine + Relebactam (RECARBRIO®) et Méropénème + Vaborbactam (VABOREM®) sont des traitements de derniers recours pour les bactéries résistantes aux carbapénèmes, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC (BLSE de classe A).

Enfin, le Céfiderocol (FECTROJA®) est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore, qui a la capacité de se lier au fer libre extracellulaire pour entrer dans l'espace péri-plasmique des BGN par transport actif, à partir des systèmes de chélation du fer. Céfiderocol présente une stabilité face à l'hydrolyse de pratiquement toutes les β -lactamases. Tout comme l'association Aztreonam + Avibactam, il est efficace notamment sur les mécanismes de résistance de type KPC, oxacillinases, ou metallo- β -lactamases (NDM, VIM, IMP). (52)

3.6. Bon usage des β -lactamines dans le traitement des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*

Le bon usage des antibiotiques consiste tout d'abord en la prescription d'un antibiotique uniquement si l'indication est justifiée. Il implique également de prescrire la molécule la plus adaptée (spectre le plus étroit possible), à la bonne posologie et pendant une durée adéquate. Il permet de limiter le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques.

Pour les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*, les molécules anti-pyocyaniques généralement utilisées sont : Pipéracilline associée au Tazobactam (inhibiteur de β -lactamase), Ceftazidime, Céfépime et Aztréonam. L'Imipénème et le Meropénème sont également actifs sur le bacille pyocyanique, mais leur consommation doit être réservée aux BMR où les β -lactamines de spectre plus étroit sont inefficaces. En effet, l'utilisation des carbapénèmes expose au risque d'émergence d'entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes, ce qui tend vers une impasse thérapeutique.

Dans un second temps, il est également important de prescrire la bonne posologie pour traiter la bactérie. De ce fait, un sous-dosage, en plus de ne pas traiter la bactérie, expose à un risque d'apparition de résistance. A l'inverse, un surdosage, majore le risque d'effets indésirables de l'antibiotique.

Enfin, la durée de prescription des antibiotiques doit être adaptée. Elle est de sept jours pour les bactériémies non compliquées et jusqu'à quatorze jours pour les patients à risque d'infection récidivante (immunodéprimés). Un traitement trop long augmente la consommation d'antibiotique et expose à un risque d'acquisition de résistances. (53)

Ainsi, l'optimisation du traitement des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* passe par l'utilisation de posologies élevées, une administration par voie intraveineuse prolongée ou continue, un ajustement posologique en fonction des dosages plasmatiques et de la CMI (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée et mesure à l'équilibre si perfusion continue).

4. Modification des critères de l'EUCAST sur le rendu de l'antibiogramme

En 2019, la catégorie « Intermédiaire » est remplacée par le CA-SFM en suivant les recommandations de l'EUCAST, par la catégorie « Sensible à forte posologie » et la classe « Sensible » devient « Sensible à posologie standard ».

La classe « Intermédiaire » indiquait la possibilité d'une efficacité thérapeutique en cas d'utilisation de l'antibiothérapie à forte posologie, mais elle correspondait aussi à une incertitude du résultat, et à un doute par rapport à l'efficacité de l'antibiotique. Ces différentes définitions derrière cette catégorie ont été dissuasives pour le clinicien avec une assimilation de la classe « Intermédiaire » à la notion de résistance. Ainsi, l'apparition d'une nouvelle catégorie « sensible à forte posologie » indique explicitement au clinicien que l'antibiotique a une forte probabilité d'être efficace à forte dose. (54).

Cependant, ce changement de rendu de l'antibiogramme impacte les bactéries dont les phénotypes sauvages sont uniquement sensibles à certains antibiotiques à fortes doses. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* sauvage, était auparavant rendu « Sensible » pour les β -lactamines sur l'antibiogramme, avec néanmoins des recommandations pour l'administration de fortes doses. Désormais, il est rendu « Sensible à forte posologie » pour les β -lactamines de spectre plus étroit et « Sensible à dose standard » pour le Méropénème.

4.1. Impact sur les prescriptions de carbapénèmes

L'incompréhension des non-spécialistes génère un risque écologique de mésusage des antibiotiques avec une tendance à écarter les molécules catégorisées « SFP » au profit de molécules classées « S ». Les carbapénèmes seraient alors privilégiés par rapport aux traitements de première intention, par appréhension de l'échec et l'absence de données sur les posologies à utiliser. (55) En effet, des études révèlent que le changement du rendu de l'antibiogramme est associé à un taux plus élevé de prescriptions inappropriées de Méropénème pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sauvage qui sont sensibles à fortes posologies aux β -lactamines de première intention et sensibles à dose standard au Méropénème. (56) (57) (58) (59)

4.2. Mise en place de l'antibiogramme restreint

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques de spectre très large dont l'utilisation est réservée aux situations de multirésistances, du fait de l'augmentation des souches bactériennes productrices de carbapénémases. (60) Ainsi, pour éviter le mésusage de ces antibiotiques de spectre très large, le CA-SFM recommande de masquer par défaut la sensibilité aux carbapénèmes (Méropénème et Imipénème) sur le rendu des antibiogrammes des bactéries comme *Pseudomonas spp*, lorsque la souche est sensible à une ou plusieurs β -lactamines de spectre plus étroit. Depuis juin 2021, aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), les carbapénèmes ne figurent plus sur les antibiogrammes des bactéries de l'espèce *Pseudomonas*. L'objectif principal est de diriger le clinicien vers la prescription des β -lactamines de première intention : Pipéracilline – Tazobactam, Ceftazidime, Céfépime ou Aztréonam. (61) De plus, aux HUS, pour aider à la prescription, un tableau avec les fortes posologies des antibiotiques est accessible sur une plateforme internet destinée à l'ensemble des acteurs de santé de l'hôpital.

PARTIE II : MATERIEL ET METHODES

1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'étudier la proportion de prescriptions de Méropénème inappropriées dans les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* (sensible à au moins une β -lactamine de spectre plus étroit), sur trois périodes : avant le changement de l'antibiogramme, après l'apparition de la notion « sensible à dose standard » et « sensible à forte posologie », et après restriction de l'antibiogramme par rapport aux carbapénèmes qui n'y figurent plus systématiquement.

Nous émettons ainsi les hypothèses suivantes :

- Une augmentation des prescriptions inappropriées de Méropénème dans les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles aux β -lactamines de spectre plus étroit, à la suite de la modification de l'antibiogramme avec la notion de « forte posologie »
- Une diminution des prescriptions inappropriées de Méropénème après le passage à l'antibiogramme restreint

Dans un second temps, les modalités de prescriptions de l'antibiothérapie (posologie, durée de traitement...) et les potentielles toxicités imputables aux traitement antibiotiques seront évaluées.

2. Cadre de l'étude

L'étude a été réalisée à partir des données de patients hospitalisés aux HUS, et à l'ICANS. Le centre hospitalier régionale universitaire de Strasbourg est multisite, il se compose de cinq sites hospitaliers, organisés en 21 pôles d'activités cliniques et médicotechniques, et compte 2441 lits et places (dont 134 lits en réanimation, 645 en chirurgie, 1138 en médecine), et un pôle logistique. L'ICANS, compte 124 lits d'hospitalisations (dont 49 en oncologie médicale et 47 en hématologie).

Ainsi, cette étude concernait tous les patients des HUS et de l'ICANS présentant au moins une hémoculture positive à *Pseudomonas aeruginosa*, dont le prélèvement a été réalisé durant les trois périodes définies. L'extraction des patients a été réalisée à partir du logiciel GLIMS® du laboratoire de microbiologie des HUS.

3. Mise en place de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique non interventionnelle, descriptive et rétrospective. Elle se divisait en trois périodes distinctes de dix-sept mois chacune. La première période (avant le changement de l'antibiogramme) s'étend du 01/06/2018 au 31/10/2019. La seconde, après modification de l'antibiogramme, débute le 01/01/2020 et se termine le 31/05/2021. Enfin, du 01/07/2021 au 30/11/2022, une troisième période regroupe les données faisant suite à la restriction de l'antibiogramme. Une durée de 1 à 2 mois sépare les périodes entre elles, ce qui correspond au temps de mise en place des modifications de l'antibiogramme.

3.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Sont inclus dans l'étude, les données de prise en charge des patients ayant un résultat d'hémoculture positif à *Pseudomonas aeruginosa*, identifié au sein du laboratoire de microbiologie des HUS, durant la période de l'étude : du 01/06/2018 au 30/11/2022. Si le résultat de l'antibiogramme indique une résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à toutes les β -lactamines de première intention (Pipéracilline – Tazobactam, Ceftazidime, Céfépime, Aztréonam), il s'agissait d'un critère de non-inclusion. Aussi, si la bactérie est résistante au Méropénème, le patient concerné a été exclu de l'étude. L'absence d'informations sur le traitement antibiotique était également un critère d'exclusion.

3.2. Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé par l'interne en pharmacie. La consultation des dossiers des patients est effectuée à partir des logiciels d'aide à la prescription : Dxcare® et ICCA®. Ainsi, en plus des observations médicales et comptes-rendus médicaux, les

prescriptions d'antibiotiques dans le cadre de la bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* ont été étudiées, tout en ayant un regard sur les résultats biologiques du serveur de résultats de l'hôpital.

Les données suivantes ont été relevées [Annexe 1] :

- Les caractéristiques du patient : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le débit de filtration glomérulaire (DFG) et la créatinine, le motif et le service d'hospitalisation (urgences, médecine, réanimation, service de soins oncologiques), les comorbidités (terrain d'immunodépression, antécédant de diabète...), antécédents d'allergie aux β -lactamines, et les réactions à titre d'effets indésirables de la molécule administrée.
- L'évaluation de la gravité de la bactériémie : score IGSII, recherche d'un tableau évocateur de sepsis ou choc septique (\pm calcul du q-Sofa), taux de lactates...
- Les caractéristiques de la bactérie (*Pseudomonas aeruginosa*) : résultats de l'antibiogramme pour les molécules suivantes : Pipéracilline – Tazobactam, Ceftazidime, Céfépime, Aztréonam et Méropénème. La porte d'entrée de la bactériémie est également déterminée (pulmonaire, urinaire, digestive, cutanée, opératoire).
- Les modalités de prescription en termes de choix thérapeutique, posologie et demande/suivi d'avis infectieux.
- Les germes associés et leur sensibilité aux β -lactamines anti-pyocyaniques de 1^{ère} intention et au Méropénème.

3.3. Référentiels

Les référentiels utilisés pour cette étude ont été les suivants :

- La version 2023 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (62)
- Les recommandations de la plateforme GPR pour l'adaptation de posologie des antibiotiques à la fonction rénale (33)
- Les guidelines de l'IDSA : "Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections" (63)

- Les guidelines de l'ESCMID : "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)" (64)

3.4. Critères étudiés

Le principal critère a été étudié est la pertinence de la prescription de Méropénème. Ainsi, une prescription de Méropénème était justifiée si une autre β -lactamine de spectre plus étroit ne peut être prescrite : en cas de germe(s) associé(s) résistant(s) à toutes les β -lactamines efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* sauf le Méropénème, ou en cas d'évolution non favorable de la clinique avec un traitement de spectre plus étroit. De plus, chez un patient ayant une allergie aux β -lactamines (céphalosporines ou pénicillines), si l'Aztréonam ne pouvait être administré (pas de réaction croisée significative hormis avec la Ceftazidime), le Meropénème présente très peu de risque de réaction croisée, et pouvait être prescrit (1 % de risque de réaction croisée avec les pénicillines et 2 % avec les céphalosporines). (65)

Dans un second temps, les modalités de prescriptions de l'antibiothérapie dans le cadre de la bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* ont été étudiées. La prise en charge de la bactériémie doit suivre les recommandations concernant le bon usage des antibiotiques, à savoir une antibiothérapie de spectre le plus étroit possible, adaptée selon l'antibiogramme, à forte posologie et pendant la durée recommandée.

La justification de l'antibiothérapie curative dépendait de l'antibiogramme, mais également du ou des germes associés, afin d'assurer une efficacité globale de l'antibiothérapie. La posologie devait suivre les recommandations du CA-SFM et des fortes doses devaient être prescrites, en s'assurant de l'adaptation à la fonction rénale (détermination de la posologie *via* le site GPR) (*Tableau III*). La durée de traitement pour chaque antibiothérapie a été analysée ; elle est comprise entre 7 jours pour les bactériémies non compliquées notamment chez les patients immunocompétents, et 14 jours chez les patients immunodéprimés. La durée pouvait aussi varier/augmenter selon la localisation de la porte d'entrée et les localisations secondaires (spondylodiscites et infections osseuses,

infections neuro-méningées, infections sur matériel avec retrait impossible... où les durées d'antibiothérapie sont longues : 6 à 12 semaines). (66)

4. Statistiques

Les données quantitatives ont été exprimées en médiane [écart interquartile] et les données qualitatives en effectifs et pourcentages. Les comparaisons des variables selon les différentes périodes ont été établies à partir du test non paramétrique exact de Fisher, de Wilcoxon – Mann – Whitney et de Kruskal – Wallis. Un seuil de 5% ($p\text{-value} \leq 0.05$) a été défini comme étant significatif. De plus, une analyse univariée des données observationnelles a été réalisée, afin de relever les facteurs susceptibles d'influencer les prescriptions de Méropénème. Les Odds Ratio (OR) et intervalles de confiance (IC = 97,5%) ont été obtenus à partir d'un modèle de régression logistique.

PARTIE III : RESULTATS

1. Population étudiée

Au cours de l'étude, du 01/06/2018 au 30/11/2022, 471 hémocultures se sont avérées positives à *Pseudomonas aeruginosa* affirmant alors le diagnostic de bactériémie. La première période, avant la modification de l'antibiogramme (du 01/06/2018 au 31/10/2019), comptait 148 prélèvements positifs. Sur la seconde période, après modification de l'antibiogramme (du 01/01/2020 au 31/05/2021), 151 hémocultures positives ont été retrouvées, et 172 sur la troisième période, après la décision de ne plus rendre les carbapénèmes sur l'antibiogramme (du 01/07/2021 au 30/11/2022). Au total, 169 dossiers ont été exclus par rapport à la résistance de la bactérie : soit le *Pseudomonas aeruginosa* était résistant au Méropénème, soit aux β -lactamines de première intention, ou par manque d'informations sur la prise en charge (services non informatisés) ne permettant pas de recueillir l'ensemble des informations lié à la prise en charge thérapeutique. Ainsi, 302 dossiers ont été analysés, soit 93, 101 et 108 patients, respectivement sur les périodes 1, 2 et 3. (Figure 8)

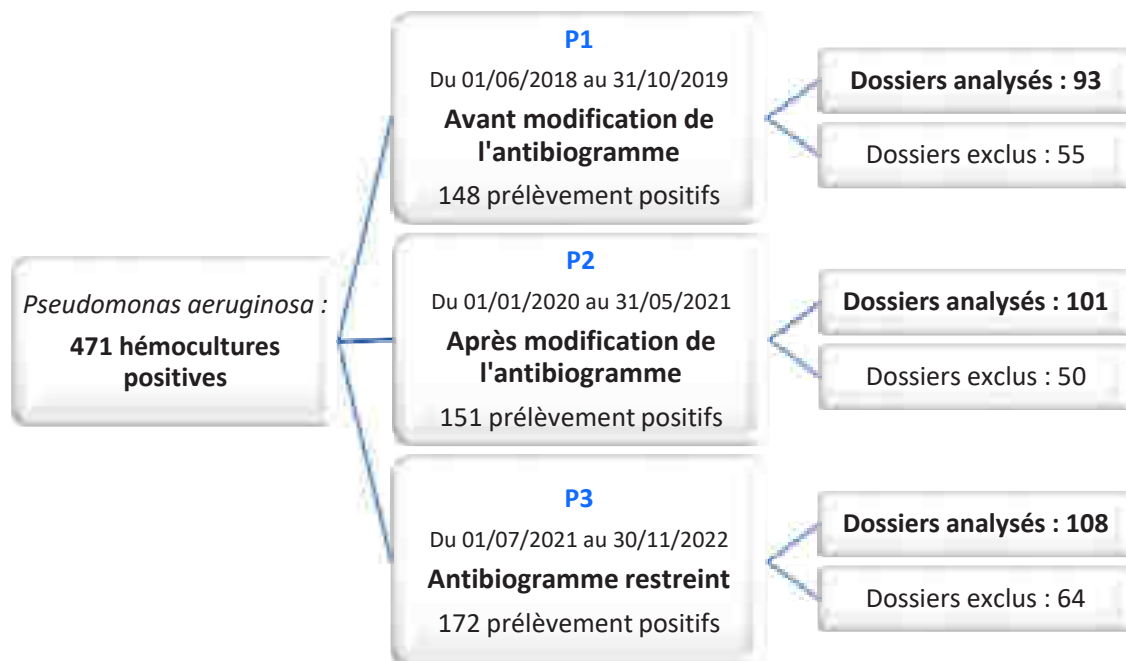


Figure 8 : Répartition des dossiers médicaux étudiés

Le sex-ratio des patients a été de 1,65 (H/F) et l'âge médian a été de 67 ans [extrêmes : 60.0 ; 76.0]. Sur l'ensemble de l'étude, 13,6% des patients ont été pris en charge dans un service de chirurgie, 24,5% dans un service de réanimation, 20,5% dans les services d'oncologie – hématologie et 41,4% des patients ont séjourné dans un service de médecine. Les patients atteints de diabète représentaient 27,2% (82/302) de la population étudiée, 44,5% (134/302) ont été des patients immunodéprimés, dont 74,6% (100/134) de patients cancéreux traités par chimiothérapie. Dans 6,3% (19/302) des dossiers médicaux, une notion d'allergie aux β -lactamines a été évoquée. Cliniquement, 36,8% (111/302) des patients présentaient un sepsis, et 14,9% (45/302) un état de choc septique. De plus, une co-infection à d'autres BGN a été retrouvée dans 30,5% (92/302) des dossiers. (*Tableau V*)

Tableau V : Description des dossiers inclus dans l'étude

	Total N = 302	P1 N = 93	P2 N = 101	P3 N = 108	p-value
Sexe = H (%)	188 (62.3)	60 (64.5)	64 (63.4)	64 (59.3)	0.706
Âge (Median [IQR])	67.0 [60.0 ; 76.0]	67.0 [57.0 ; 79.0]	69.0 [62.0 ; 78.0]	67.0 [57.8 ; 74.3]	0.611
Services (%)					0.310
Chirurgie	41 (13.6)	10 (10.8)	14 (13.9)	17 (15.7)	
Médecine	125 (41.4)	47 (50.5)	39 (38.6)	39 (36.1)	
Oncologie-Hématologie	62 (20.5)	13 (14.0)	24 (23.8)	25 (23.2)	
Réanimation	74 (24.5)	23 (24.7)	24 (23.8)	27 (25.0)	
Immunodépression (%)	135 (44.5)	45 (48.4)	52 (51.5)	37 (34.6)	0.033
Cancer (%)	100 (74.1)	28 (62.2)	40 (75.5)	32 (84.2)	0.075
Diabète (%)	82 (27.2)	25 (26.9)	25 (24.8)	32 (29.6)	0.718
Sepsis (%)	111 (36.8)	42 (45.2)	42 (41.6)	27 (25.0)	0.005
Choc septique (%)	45 (14.9)	18 (19.4)	18 (17.8)	9 (8.3)	0.049
Co-infection à BGN (%)	92 (30.5)	22 (23.7)	40 (39.6)	30 (27.8)	0.043
Allergie aux β-lactamines (%)	19 (6.3)	9 (9.7)	4 (4.0)	6 (5.6)	0.250
Traitement probabiliste administré (%)	283 (93.7)	85 (91.4)	97 (96.0)	101 (93.5)	0.400
Méropénème	27 (9.5)	8 (9.4)	11 (11.3)	8 (7.9)	
Autres molécules anti-pyocyaniques	180 (63.6)	58 (68.2)	63 (65.0)	59 (58.4)	
Autres molécules	76 (26.9)	19 (22.4)	23 (23.7)	34 (33.7)	
Traitement curatif (%)					0.001
Méropénème	43 (14.2)	6 (6.5)	25 (24.7)	12 (11.1)	
Autres molécules anti-pyocyaniques	256 (84.8)	86 (92.4)	75 (74.3)	95 (88.0)	
Autres molécules	3 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (0.9)	
Molécules anti-pyocyaniques (hors Méropénème (%)	256 (84.8)	86 (92.4)	75 (74.3)	95 (88.0)	< 0.001
Forte posologie	200 (78.1)	52 (60.5)	62 (82.7)	86 (90.5)	
Posologie standard	56 (21.9)	34 (39.5)	13 (17.3)	9 (9.5)	
Avis infectieux (%)	77 (25.5)	14 (15.1)	27 (26.7)	36 (33.3)	0.010

P1 = avant modifications des critères de l'EUCAST (01/06/2018 au 31/10/2019) ; P2 = après modifications des critères de l'EUCAST (01/01/2020 au 31/05/2021) ; P3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme (01/07/2021 au 30/11/2022)

2. Caractéristiques de la bactériémie sur l'ensemble de l'étude

La première porte d'entrée mise en évidence a été d'origine cutanée (36.4%). Les autres points de départ de la bactériémie ont été d'origine urinaire, pulmonaire et digestif pour 23,8%, 17,5% et 8,0% des patients respectivement. Chez cinq patients, une origine opératoire et osseuse à la suite d'une dissémination de l'infection (1.7%) a été identifiée. Dans 12.6% des bactériémies, les points de départ n'ont pas pu être déterminés (*Figure 9*).

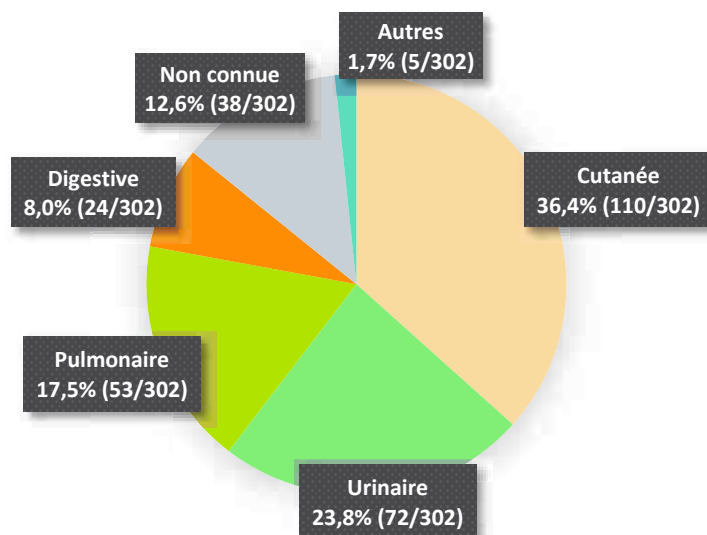


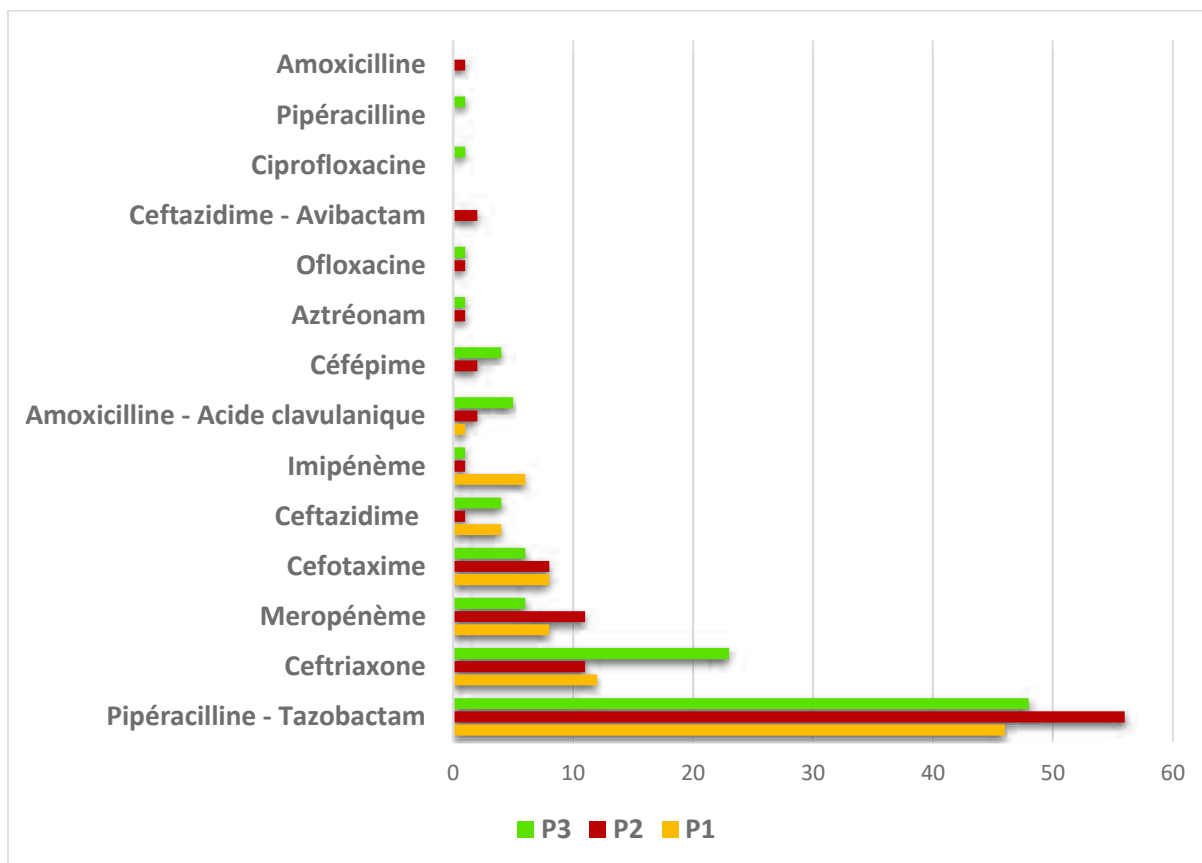
Figure 9 : Portes d'entrées de la bactériémie

3. Prise en charge de la bactériémie

3.1. Traitement probabiliste

Sur l'ensemble de l'étude, un traitement probabiliste a été administré chez 93,7% (283/302) des patients : 91,4% (85/93) durant la période 1, 96,0% (97/101) durant la période 2 et 93,5% (101/108) durant la période 3. Une bi-thérapie était prescrite dans 44,2% des cas (125/283) avec une association du traitement probabiliste à un aminoside (Amikacine ou Gentamicine), avec 95,2% (119/125) de co-prescriptions d'Amikacine.

La Pipéracilline-Tazobactam a été la molécule la plus prescrite en traitement probabiliste : 54,1% (46/85), 57,7% (56/97), et 47,5% (48/101) pour les périodes 1, 2 et 3 respectivement. La Ceftriaxone a été le deuxième antibiotique le plus prescrit avec une proportion plus élevée en période 3 (P3) : 22,8% (23/101), contre 14,1% (12/85) en période 1 (P1) et 11,3% (11/97) en période 2 (P2). Les autres antibiotiques les plus prescrits ont été : le Méropénème [P1 : 9,4% (8/85), P2 : 11,3% (11/97) et P3 : 7,9% (8/101)] et la Céfotaxime [P1 : 9,4% (8/85), P2 : 8,2% (8/97) et P3 : 5,9% (6/101)]. La Ceftazidime – Avibactam (ZAVICEFTA®) a également été prescrite sur la période 2 à deux reprises (2,1% ; n = 97). (Figure 10)



P1 = avant modifications des critères de l'EUCAST ; P2 = après modifications des critères de l'EUCAST ; P3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme

Figure 10 : Nombre de molécules prescrites en traitement probabiliste sur les 3 périodes

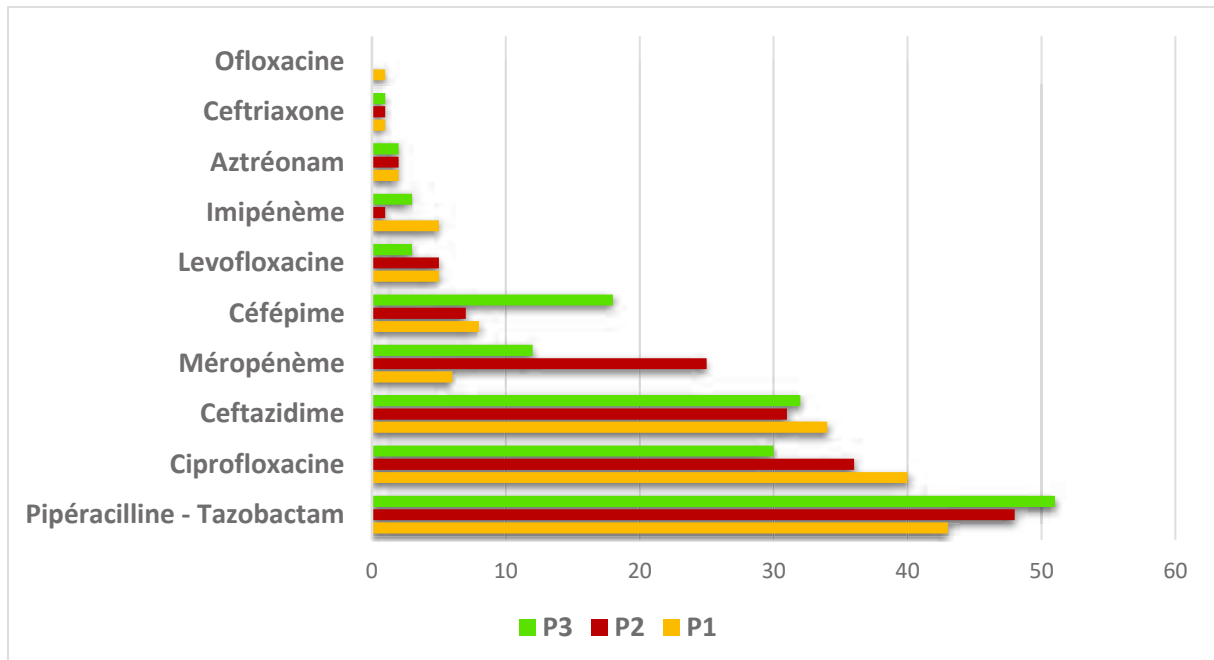
Parmi les molécules prescrites en probabiliste, quatre d'entre elles ne sont pas actives sur le bacille pyocyanique : l'Amoxicilline, l'Amoxicilline – Acide clavulanique, la Ceftriaxone et la Céfotaxime. Cependant, 72,8% (207/283) au total [P1 : 77,6% (66/85), P2 : 76,3% (74/97), et P3 : 66,3% (67/101)] étaient efficaces sur la bactérie.

3.2. Adaptation du traitement selon l'antibiogramme

Sur l'ensemble de l'étude, 55,8% (158/283) des traitements probabilistes ont été modifiés après rendu de l'antibiogramme. Un pourcent (3/302) des patients avaient un traitement probabiliste non efficace sur le bacille pyocyanique tel que la Ceftriaxone et le rendu de l'antibiogramme n'a pas conduit à un ajustement de l'antibiotique efficace sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

3.2.1. Antibiotiques prescrits pour la prise en charge de la bactériémie

Sur l'ensemble des dossiers, la Pipéracilline – Tazobactam : 47,0% (142/302) représentait l'antibiotique le plus fréquemment prescrit, suivi de la Ciprofloxacine : 35,1 % (106/302), de la Ceftriaxime : 32,1% (97/302), du Méropénème : 14,2% (43/302), de la Céfépime : 10,9% (33/302), de l'Imipénème : 3,0% (9/302) et de l'Aztréonam : 2,0% (6/302). Les fluoroquinolones ont été prescrites à hauteur de 39,7% (120/302) et cette classe pharmacologique était prescrite en association à une autre molécule pour 30,8% (93/302) des patients ou dans 14,2% (43/302) des cas en relai pour une administration *per os*. (Figure 11)



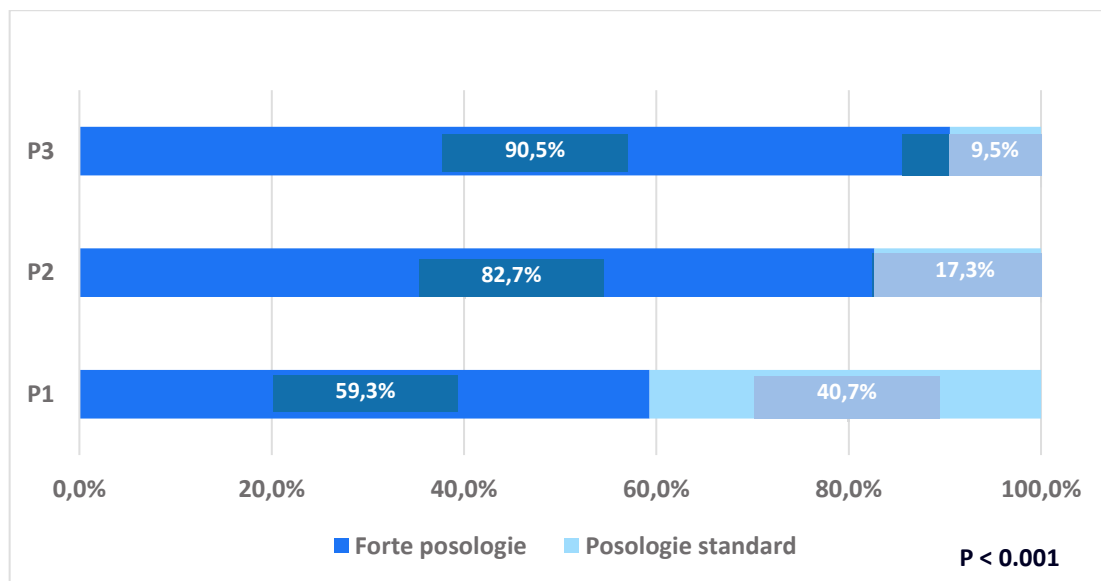
P1 = avant modifications des critères de l'EUCAST ; P2 = après modifications des critères de l'EUCAST ; P3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme

Figure 11 : Nombre de molécules prescrites en traitement curatif sur les 3 périodes

Un avis infectieux a été donné dans 25,5% des cas (77/302) [P1 : 15,1% (14/93), P2 : 26,7% (27/101), P3 : 33,3% (36/108) (p=0.010)]. Pour 3,9% des avis infectieux donnés (3/77), le médecin n'a pas pris en compte ce qui était préconisé par l'infectiologue en termes de choix thérapeutique (2/3) ou de posologie (1/3).

3.2.2. Analyse des posologies prescrites

En dehors des prescriptions de Méropénème, parmi les traitements adaptés (molécules efficaces sur le bacille pyocyanique), les posologies (standard ou forte) ont été analysées. Les prescriptions d'antibiotique à forte posologie ont été de 60,5 % (52/86) pour la première période, 82,7 % (62/75) pour la deuxième période et 90,5 % (86/95) pour la troisième période. (Figure 12).



P1 = avant modifications des critères de l'EUCAST ; P2 = après modifications des critères de l'EUCAST ; P3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme

Figure 12 : Posologies des traitements curatifs adaptés à l'antibiogramme (hors prescriptions de Méropénème)

Parmi les β -lactamines actives sur le pyocyanique et prescrites en traitement probabiliste à dose standard (hors prescriptions de Méropénème), 36,9% (31/84) ont été poursuivies après réception de l'antibiogramme. Les posologies ont été augmentées après réception de l'antibiogramme pour 80,6% (25/31) des antibiotiques continués [P1 : 4,0% (1/25), P2 : 36,0% (9/25), P3 : 60,0% (15/25)].

Concernant les 84 patients traités par des fluoroquinolones par voie orale (en relai *per os* ou en association à une β -lactamine), 50,0% (42/84) avaient une prescription d'antibiotique à forte posologie. Une dose standard était retrouvée pour 45,2% (38/84) des

prescriptions, dont 18,4% (7/38) de traitements prescrits en relai *per os*, 73,7% (28/38) d'antibiotiques associés et 7,9% (3/38) de prises en charge de la bactériémie en monothérapie par voie orale uniquement. Enfin, 4,8% des patients (4/84), ont reçu un traitement par Ciprofloxacine, sous-dosé par rapport aux recommandations malgré une fonction rénale normale (75,0% des antibiotiques prescrits en association (3/4) et 25,0% en relai *per os* (1/4)).

Une adaptation de la posologie à la fonction rénale était nécessaire pour 31,5% (95/302) des patients. Une posologie adaptée a été prescrite pour 66,3% (63/95) des patients et 6,3% (4/63) ont développé des effets indésirables. Vingt-cinq patients (26,3%, n = 95) ont été surdosés et l'antibiothérapie de trois d'entre eux (12,0 % ; n = 25) a abouti à des effets indésirables : toxidermie (2/3) avec la Pipéracilline – Tazobactam et la Ceftazidime et troubles neurologiques avec le Céfépime. Pour 7,4% (7/95) des prescriptions, l'antibiotique prescrit était sous-dosé par rapport aux recommandations du GPR. (*Tableau III*).

3.2.3. Dosages plasmatiques des antibiotiques

Des dosages plasmatiques ont été réalisés chez 24,4% (64/299) des patients dont le traitement administré était efficace sur *Pseudomonas aeruginosa*. Les dosages se situaient dans les normes attendues pour 35 prélèvements effectués (54,7%, n = 64). Un surdosage a été relevé pour 12,5% (8/64) des prélèvements, responsable d'une toxicité chez trois patients (37,5%, n = 8) : un cas de toxidermie et deux cas de syndrome confusionnel au cours du traitement par Ceftazidime. Enfin, 21 prélèvements (32,8%, n = 64) ont révélé un sous-dosage de l'antibiotique. Parmi les molécules sous-dosées, 57,1% (12/21) des prélèvements concernaient la Pipéracilline – Tazobactam, 28,6% (6/21) la Ceftazidime et 14,3% (3/21) le Céfépime.

3.2.4. Durée de l'antibiothérapie

Sur l'ensemble de l'étude, vingt-sept patients sont décédés pendant la prise en charge (8,9%) et pour 7 patients la durée de traitement n'était pas connue (2,3%). Ainsi, sur les 268 prises en charge, la durée médiane de traitement a été de 13 jours (Extrêmes : 10-15). Pour 83,2% (223/268) des patients, la durée de l'antibiothérapie était adaptée

(comprise entre 7 et 14 jours en prenant une marge d'erreur de plus ou moins un jour). Elle a été trop longue pour 16,8% (45/268) des prescriptions.

3.2.5. Effets indésirables survenus

La survenue d'effets indésirables liés à l'antibiothérapie, a été relevée pour chez 11 des patients (3,6% ; n = 302). Parmi les patients concernés (n = 11), une pancytopenie (9,1%) a été déclarée avec le Méropénème. Pipéracilline – Tazobactam et Ceftazidime ont causé une toxidermie chez trois patients (27,3%). Cinq épisodes confusionnels (45,5%) ont été notifiés, après administration de Céfépime, Ceftazidime, et Ciprofloxacine. La Ceftazidime a également été responsable d'importantes diarrhées chez un patient (9,1%) et la Pipéracilline – Tazobactam a été à l'origine d'une hépatite fulminante médicamenteuse (9,1%).

(Tableau VI)

Tableau VI : Récapitulatif des effets indésirables survenus sur l'ensemble de l'étude

Effets indésirables survenus, n = 11	β-lactamine(s) concernée(s)
Pancytopenie	Méropénème : 9,1% (1/11)
Toxidermie	Pipéracilline – Tazobactam : 18,2% (2/11), Ceftazidime : 9,1% (1/11)
Confusion, troubles neurologiques	Céfépime : 18,2% (2/11), Ceftazidime : 18,2% (2/11), Ciprofloxacine : 9,1% (1/11)
Diarrhées importantes	Ceftazidime : 9,1% (1/11)
Hépatite fulminante	Pipéracilline – Tazobactam : 9,1% (1/11)

Parmi les patients touchés par ces effets indésirables, 63,6% (7/11) avaient un DFG diminué (< 60 mL/min) dont un patient dialysé.

L'apparition d'une toxicité avec des conséquences cliniques est observée chez cinq patients dont l'antibiothérapie administrée était surdosée (d'après les dosages plasmatiques et/ou les posologies recommandées selon la fonction rénale). Ainsi, ils ont présenté une toxidermie due Pipéracilline – Tazobactam pour l'un et Ceftazidime pour l'autre. Un cas

d'encéphalite a été répertorié pour un patient insuffisant rénal traité par Céfépime, et deux épisodes confusionnels avec de la Ceftazidime sont notifiés.

3.3. Évolution et modalités de prescription de Méropénème

3.3.1. En probabiliste

Le Méropénème a été prescrit pour 9,5% (27/283) de patients en traitement probabiliste : soit, 9,4% des traitements probabilistes en période 1 (8/84), 11,3% en période 2 (11/97) et 7,9% (8/101). Parmi les traitements de Méropénème, 44,4% (12/27) ont été adaptés à l'antibiogramme par une β -lactamine de spectre plus étroit :

- P1 : 62,5% (5/8) dont une prescription sur avis infectieux,
- P2 : 18,2% (2/11) dont une prescription sur avis infectieux,
- P3 : 62,5% (5/8), aucun avis infectieux.

Quinze prescriptions de Méropénème ont été poursuivies après réception de l'antibiogramme (55,5% ; n = 27), ce qui correspond à 37,5% (3/8) des traitements par Méropénème en probabiliste sur la première période, 81,8% (9/11) sur la deuxième période, et 37,5% (3/8) sur la troisième. Enfin, parmi les prescriptions de Méropénème non modifiées, 11 (73,3% ; n = 15) ont été jugées inadaptées sur les deux premières périodes [P1 : 66,7% (2/3), P2 : 100,0% (9/9)] car l'administration d'une β -lactamine de spectre plus étroit était possible. Cent pourcents (3/3) des prescriptions poursuivies en période 3 ont été jugées adaptées. (Tableau VII)

Tableau VII : Évolution des prescriptions de Méropénème en traitement probabiliste

	Total	P1	P2	P3	P-value
Prescriptions de Méropénème en probabiliste (n)	27	8	11	8	0.070
Prescriptions modifiées après rendu ATBg (%)	12 (44.4)	5 (62.5)	2 (18.2)	5 (62.5)	
Prescriptions poursuivies (%)	15 (55.5)	3 (37.5)	9 (81.8)	3 (37.5)	0.004
Adaptée :	4 (14.8)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	
Non adaptée :	11 (40.7)	2 (25.0)	9 (81.8)	0	

P1 = avant modifications des critères de l'EUCAST ; P2 = après modifications des critères de l'EUCAST ; P3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme

3.3.2. En curatif

Dans la population étudiée (n = 302), le Méropénème a été administré chez 43 patients (14,2%) en traitement curatif de la bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*. Les prescriptions sont analysées sur trois périodes bien définies. Sur la période 1, 6,5% (6/93) de patients ont eu une prescription de Méropénème. Le pourcentage de traitements jugés comme n'étant pas adaptés, s'élève à 5,4% (5/93) avant modification de l'antibiogramme, soit 83,3% (5/6) des prescriptions de Méropénème sur la période 1. Sur la seconde période, après modification de l'antibiogramme, 24,8% (25/101) des patients ont été traités par Méropénème. Parmi eux, 20,8% (21/101) auraient dû avoir une administration de β -lactamine de spectre plus étroit, ce qui représente 84,0% (21/25) des prescriptions de Méropénème sur la seconde période. Enfin sur la dernière période, après passage à un antibiogramme restreint sur lequel le Méropénème ne figure plus systématiquement, douze prescriptions ont été relevées, soit 11,1% de patients traités par Méropénème. Ainsi, 2,8% (3/108) des prescriptions ont été jugées non appropriées, soit 25,0% des administrations de Méropénème sur la troisième période. (Figure 13)

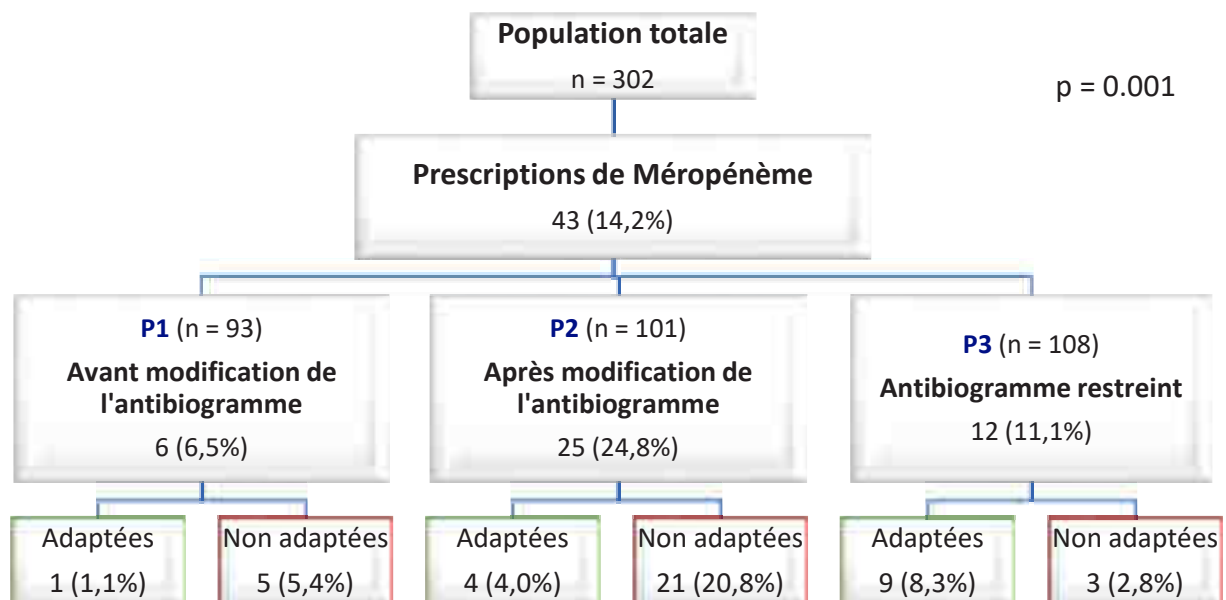
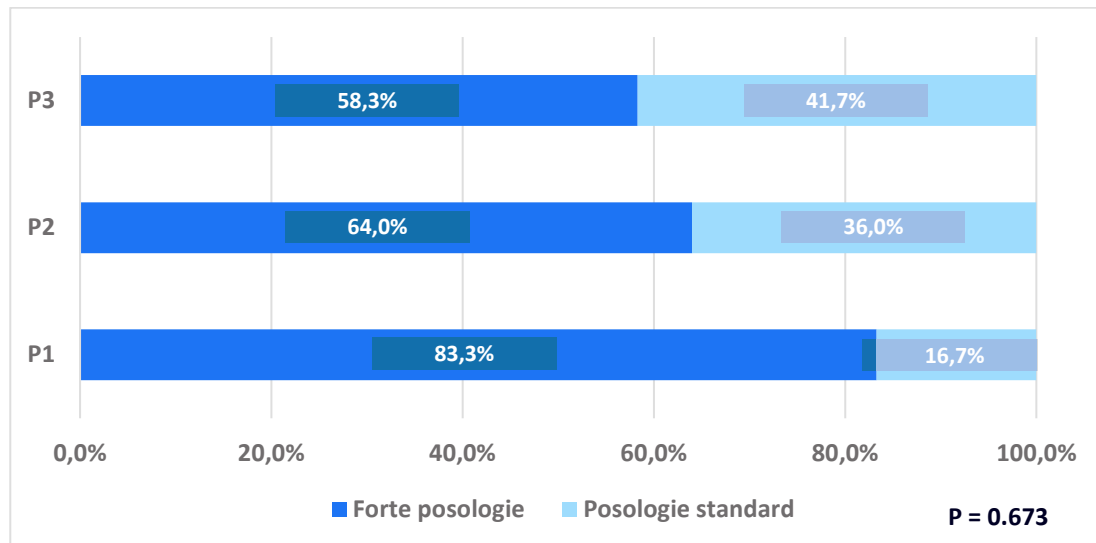


Figure 13 : Répartition des prescriptions de Méropénème dans l'étude

Alors que *Pseudomonas aeruginosa* est sensible au Méropénème à dose standard, 83,3% (5/6) des antibiothérapies ont été prescrites à fortes doses en période 1. La seconde période, qui compte 25 patients traités par Méropénème, a un taux de 64,0% (16/25) de fortes posologies. Dans un seul cas (6,3% ; n = 16), la bactérie était sensible au Méropénème à forte dose. Enfin, sur la troisième période, des fortes posologies sont prescrites pour 58,3% (7/12) des patients traités par Méropénème. (Figure 14)



P1 = avant modifications des critères de l'EUCAST ; P2 = après modifications des critères de l'EUCAST ; P3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme

Figure 14 : Posologies des prescriptions de Méropénème en curatif

3.4. Facteurs influençant les prescriptions de Méropénème

Une analyse univariée des données observationnelles a été réalisée afin de connaître les variables susceptibles d'influencer les prescriptions de Méropénème. Un Odds Ratio (OR) a été calculé afin de quantifier le lien entre les facteurs définis et le taux de prescription de Méropénème selon les différentes périodes.

Selon l'analyse, il y a un effet période sur les prescriptions de Méropénème (période 2 : OR 6.27, 97,5% IC [2.15-18.26], p = 0.001). Les prescriptions émanant des services de réanimation (OR 3.91, 97,5% IC [1.60-9.54], p = 0.003), les patients immunodéprimés (OR 2.32, 97,5% IC [1.01-5.33], p = 0.047), la présence d'une infection concomitante à BGN (OR 2.26, 97,5% IC [1.06-4.81], p = 0.034) et les personnes âgées de 65 ans et plus (OR 0.47,

97,5% IC [0.23-0.99], p = 0.046) seraient également des facteurs susceptibles d'influencer les prescriptions de Méropénème. (Tableau VIII)

Tableau VIII : Analyse univariée des prescriptions de Méropénème

	Total (n = 302)	Méropénème non prescrit (n = 259)	Méropénème prescrit (n = 43)	OR [97,5% IC]	P-value
Période 2 (%) <i>Par rapport à la période 1</i>	101 (33.4)	76 (29.3)	25 (58.1)	6.27 [2.15 ; 18.26]	0.001 ***
Période 3 (%) <i>Par rapport à la période 1</i>	108 (35.8)	96 (37.1)	12 (27.9)	2.21 [0.70 ; 6.97]	0.178
Service de réanimation (%)	74 (24.5)	55 (21.2)	19 (44.2)	3.91 [1.60 ; 9.54]	0.003 **
Sepsis ou choc septique (%)	111 (36.8)	96 (37.1)	15 (34.9)	0.67 [0.30 ; 1.48]	0.318
Avis infectieux (%)	77 (25.5)	70 (27.0)	7 (16.3)	0,65 [0.25 ; 1.71]	0.383
Diabète (%)	82 (27.2)	68 (26.3)	14 (32.6)	1.18 [0.53 ; 2.65]	0.69
Âge ≥ 65 ans (%)	188 (62.3)	169 (67.9)	19 (44.2)	0.47 [0.23 ; 0.99]	0.046*
Immunodépression (%)	135 (44.7)	111 (42.9)	24 (55.8)	2.32 [1.01 ; 5.33]	0.047 *
Co-infection à BGN (%)	92 (30.5)	71 (27.4)	21 (48.8)	2.26 [1.06 ; 4.81]	0.034 *

Période 2 = après modifications des critères de l'EUCAST ; Période 3 = après modifications des critères de l'EUCAST avec restriction de l'antibiogramme

PARTIE IV : DISCUSSION

1. Description des dossiers étudiés

Dans cette étude, une prédominance masculine est relevée avec un sex-ratio de 1,65 (H/F). Une grande population de patients immunodéprimés (44,7%) révèle le caractère opportuniste de la bactérie. Dans la plupart des cas (74,1%), les déficits immunitaires sont secondaires à un traitement par chimiothérapie dans le cadre d'un cancer. Dans 30,5% des bactériémies, une co-infection à BGN était retrouvée, ce qui parfois pouvait compliquer la prise en charge notamment par rapport aux EBLSE.

La porte d'entrée la plus fréquemment mise en cause est d'origine cutanée (36,4%). Les infections sur cathéters (toutes confondues) sont alors responsables de la majorité des bactériémies, tout comme l'affirment les études de SPIADI en 2021. (Figure 5) Le tractus urinaire est la deuxième porte d'entrée relevée responsable de la bactériémie. (Figure 9)

2. Prise en charge thérapeutique

La plupart des patients étaient symptomatiques avec en général de la fièvre, ce qui a engendré l'introduction d'une antibiothérapie sans délai. Ainsi, un traitement probabiliste a été initié pour 283 patients (93,7% de la population étudiée). Pour 44,2% (125/283) des patients, une co-prescription d'aminoside était retrouvée, et dans 95,2% (119/125) des cas il s'agissait de l'Amikacine. Pour 77 patients (27,2% ; n = 283), le changement de l'antibiotique était nécessaire pour être actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et seulement trois patients (3,9% ; n = 77) ont poursuivi leur traitement sans prise en compte de l'antibiogramme. Enfin, une molécule de large spectre, Ceftazidime – Avibactam (ZAVICEFTA®), a été prescrite à deux reprises en période 2 (2,1%, n = 97) en probabiliste. Cependant, cet antibiotique est seulement utilisé en dernier recours pour le *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant. Il n'est alors pas recommandé, à cause du risque d'émergence de résistances, de prescrire Ceftazidime – Avibactam (ZAVICEFTA®) en traitement probabiliste.

Concernant les 27 patients traités par Méropénème en probabiliste (9,5% ; n = 283), il était nécessaire selon les pratiques de bon usage des antibiotiques de relayer l'antibiothérapie par une β -lactamine de spectre plus étroit (Pipéracilline – Tazobactam, Ceftazidime, Céfépime ou Aztréonam). Plus de la moitié des patients (15/27) ont poursuivi leur traitement par Méropénème, et l'administration pour 73,3% (11/15) d'entre eux, a été jugée comme inadaptée. Il y a significativement plus de prescriptions de Méropénème qui ont été poursuivies sur la période 2 ($p = 0.004$), et elles ont été définies comme non appropriées selon l'analyse réalisée (*Tableau VII*).

Sur l'ensemble des prises en charge (n = 302), le Méropénème a été la troisième molécule la plus prescrite en curatif (14,2%), après Pipéracilline – Tazobactam (47,0%) et Ceftazidime (32,1%). (*Figure 11*) Concernant l'Imipénème, il était prescrit à hauteur de 3,0% dans l'ensemble de l'étude. Même si les données de la littérature ne permettent pas de recommander un carbapénème préférentiellement de l'autre, il s'avère que le Méropénème est plus facile à administrer avec une perfusion prolongée possible et une bonne tolérance. (31)

Les fluoroquinolones sont efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa*, notamment la Ciprofloxacine et Lévofloxacine. Elles permettent de poursuivre une antibiothérapie par voie orale, ce qui réduit la durée d'hospitalisation du patient. Concernant leur association avec les β -lactamines, elle est observée pour 30,8% (93/302) des dossiers analysés. L'intérêt d'une bi-thérapie entre une fluoroquinolones est discutée. En effet, une méta-analyse affirme qu'il n'y a pas de différence significative sur la mortalité entre les patients recevant une monothérapie et ceux ayant une bi-thérapie en traitement curatif d'une bactériémie ou infection sévère à *Pseudomonas aeruginosa*. (67)

Le sous-dosage d'un traitement antibiotique peut entraîner l'apparition de résistances bactériennes par pression de sélection, et conduire à un échec thérapeutique. Le surdosage quant à lui peut majorer le risque d'apparition d'effets indésirables. Il est donc important de respecter les posologies préconisées de l'antibiothérapie selon la bactérie (sensibilité à forte posologie), mais également par rapport à la fonction rénale. Lors de la première période, 59,3% d'antibiothérapies prescrites à fortes posologies était relevé, contre 82,7% sur la

seconde période. Ainsi, l'analyse des posologies a révélé une augmentation significative des molécules prescrites à forte dose sur les périodes 2 et 3 par rapport à la première période ($p < 0.001$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de A.Munting et al. avec une augmentation significative de 55,5% avant et 88,9% ($p < 0.001$) après modification de l'antibiogramme. (57)

Concernant les β -lactamines poursuivies ($n = 31$), en dehors du Méropénème qui est rendu « Sensible à dose standard », la posologie a été adaptée selon l'antibiogramme pour la plupart d'entre elles (80,6%) et particulièrement sur les périodes 2 et 3. Ainsi, il se pourrait au vu des résultats que la modification des critères l'EUCAST aient permis d'optimiser la prise en charge des infections à *Pseudomonas spp* en catégorisant explicitement la bactérie comme étant « Sensible à fortes doses » aux différents antibiotiques.

Les durées de prescriptions recommandées varient de 7 à 14 jours pour les bactériémies selon le statut immunitaire du patient notamment. Une étude rétrospective récente, a d'ailleurs démontré qu'une antibiothérapie de 6 à 10 jours, pour traiter une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* non compliquée, était aussi efficace que des cures plus longues (11 à 15 jours) en termes de survie et de récurrence, mais aussi moins pourvoyeurs d'effets indésirables. (68) En prenant une marge d'erreur de plus ou moins un jour (6 à 15 jours) les durées de traitements sont globalement adaptées (83,2%, $n = 268$) dans ce travail avec 16,8% (45/268) d'antibiothérapies jugées trop longues.

Les dosages plasmatiques sont tout aussi importants que le suivi des recommandations. La gravité des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* exige une prise en charge optimale avec des doses adaptées et suffisantes pour assurer l'éradication de la bactérie ; et à l'inverse l'utilisation de fortes doses nécessite une surveillance des taux plasmatiques par rapport à la majoration du risque d'effets indésirables. Dans cette étude, ils ont été réalisés chez seulement 24,4% (64/299) des patients. Environ la moitié des prélèvements avait un dosage dans la cible. A peu près un tiers des dosages plasmatiques effectués (32,8% ; $n = 64$) étaient en dessous de la cible, ce qui ne permettait pas une efficacité optimale sur la bactérie. A l'inverse, des prélèvements surdosés ont été relevés, et ont engendré une toxicité avec des répercussions cliniques pour 37,5% des patients concernés ($n = 8$).

Des effets indésirables sont apparus chez onze patients (3,6%). Pour quasiment la moitié d'entre eux, un surdosage était retrouvé (45,5%). Les effets indésirables mis en évidence (*Tableau VI*), sont parfaitement décrits dans la littérature pour les antibiotiques imputés. La neurotoxicité est l'effet indésirable le plus retrouvé, avec cinq patients (45,5% ; n = 11) ayant développé des signes cliniques neurologiques imputables à la Céfépime, Ceftazidime et Ciprofloxacine. Ainsi, l'administration de fortes posologies d'antibiotiques majore le risque d'effets indésirables, notamment neurologiques avec les céphalosporines et les fluoroquinolones. (69) Il est affirmé que le risque de toxicité est d'autant plus important si le patient a une insuffisance rénale. Dans cette étude, la plupart des patients touchés par les effets indésirables avaient effectivement un DFG diminué : 63,6% (7/11).

3. Analyse des prescriptions de Méropénème

Le taux de prescriptions de Méropénème en probabiliste variait peu entre les trois périodes. En revanche, le pourcentage de prescriptions modifiées après le rendu de l'antibiogramme était plus bas en période 2 (18,2% contre 62,5% pour les deux autres périodes), mais non significatif ($p = 0,070$). Cent pourcents des prescriptions poursuivies après réception de l'antibiogramme étaient adaptées en période 3 (3/3). A l'inverse, 100% des prescriptions continuées sur la période 2 ont été jugées inappropriées (9/9). Il y avait ainsi significativement plus de prescriptions justifiées parmi les traitements probabilistes de Méropénème poursuivis en période 3 par rapport à la période 2 ($p = 0.004$).

En traitement curatif, le Méropénème était présent dans 14,2% des prises en charges (43/302). Un taux de prescription significativement plus grand était observé après modification de l'antibiogramme sur la période 2 (24,8% ; n = 101) par rapport à la période 1 (6,5% ; n = 93), puis ce taux diminuait en période 3 avec l'antibiogramme restreint (11,1% ; n = 108) mais restait tout de même plus élevé qu'en période 1 ($p = 0.001$). Les études de A.Munting et al. retrouvaient des résultats similaires, avec un taux de prescriptions de Méropénème de 3,4% (5/148) avant modification de l'antibiogramme, 25,3% (51/202) après et 8,4% (9/107) avec l'antibiogramme restreint ($p < 0.001$). Le taux de prescriptions de Méropénème était, comme dans notre étude, toujours plus élevé sur la troisième période, par rapport à la première. L'explication donnée par A.Munting et al. pourrait être la

même pour notre étude : un taux plus élevé de co-infections à BGN ($p = 0.043$) par rapport à la première période (*Tableau V*). Enfin, dans les résultats de l'étude de C.Ourghanlian et al. le taux de prescriptions de Méropénème était de 1,2% (2/171) avant modification de l'antibiogramme, et 10,8% (13/120) après ($p < 0.001$), mettant en évidence également un taux de prescriptions de Méropénème significativement plus élevé après la modification de l'antibiogramme. (58) (59)

Ainsi, l'augmentation des prescriptions de Méropénème en curatif et l'absence d'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste selon l'antibiogramme en période 2, pourraient signifier que les nouveaux critères de l'EUCAST concernant le rendu de l'antibiogramme n'étaient pas toujours compris par le clinicien, prescrivant alors le Méropénème qui est « sensible », autrement dit « sensible à dose standard » selon la nouvelle définition, par rapport aux autres β -lactamines.

L'analyse univariée a mis en évidence un effet période significatif. La probabilité d'avoir une prescription de Méropénème, après modification des critères de l'EUCAST, est plus élevée (OR 6.27, IC 97,5% [2.15-18.26], $p = 0.001$). Cependant, il a été établi un lien significatif avec le service de réanimation (OR 3.91, IC 97,5% [1.60-9.54], $p = 0.003$) où les prescriptions de Méropénème sont plus probables par rapport à un autre service de soins. Les co-infections à BGN (OR 2.26, IC 97,5% [1.06-4.81], $p = 0.034$) et l'immunodépression (OR 2.32, IC 97,5% [1.01-5.33], $p = 0.047$) influenceraient également la prescription selon l'analyse. Ainsi, les patients hospitalisés sur la deuxième période, dans un service de réanimation, immunodéprimés ou co-infectés auraient une probabilité plus élevée de recevoir une administration de Méropénème. En revanche, pour les patients âgés de 65 ans et plus, il est moins probable qu'ils aient une prescription de Méropénème (OR 0.47, IC 97,5% [0.23-0.99]), $p = 0.046$). (*Tableau VIII*)

L'étude de A.Munting et al. relevait également des OR différents de manière significative entre les périodes avant et après modification des critères de l'EUCAST, ainsi qu'une augmentation des prescriptions de Méropénème possible si les patients présentaient une co-infection à BGN. Elle mettait en évidence aussi un lien entre les patients présentant un sepsis ou un choc septique, contrairement à notre étude (OR 0.67, IC 97,5% [0.30-1.48], $p =$

0.318). Un OR diminué pour les patients âgés de 65 ans et plus a été néanmoins retrouvé, tout comme dans nos résultats. (58)

Sur l'ensemble de l'étude, 9,6% des prises en charge étaient des prescriptions de Méropénème jugées inadaptées, car l'administration d'au moins une β -lactamine de spectre plus étroit était possible. D'après les données brutes (*Figure 13*), il y a significativement plus de prescriptions de Méropénème non adaptées en période 2 (20,8% ; n = 101), après modification de l'antibiogramme, et significativement plus de prescriptions adaptées en période 3 (8,4% ; n = 108) lorsque l'antibiogramme est restreint ($p < 0.001$).

Enfin, *Pseudomonas aeruginosa* est sensible à dose standard au Méropénème, et il semblerait que le taux de fortes doses ait diminué au fil des mois, notamment entre P1 et P2, mais selon l'analyse statistique, cette baisse ne serait pas statistiquement significative ($p = 0,673$). (*Figure 14*)

4. Limites et points forts de l'étude

Le caractère monocentrique de l'analyse est la première limite de ce travail. Cependant, à notre connaissance, il s'agit de la troisième étude concernant l'impact des modifications des critères de l'EUCAST sur le rendu de l'antibiogramme. Ainsi, les publications des autres travaux confèrent l'avantage de comparer nos résultats avec les données d'autres centres hospitaliers. De plus, l'analyse de la pertinence des prescriptions de Méropénème selon des facteurs d'influence potentiels n'est pas robuste avec un nombre de prescriptions de Méropénème trop faible par rapport à la quantité de variables d'ajustement. Enfin, l'analyse rétrospective peut parfois limiter la compréhension de certaines démarches de prises en charge par manque d'informations dans les dossiers médicaux. Concernant les avis infectieux, il y en a eu moins sur la première période ($p = 0.010$), néanmoins ils étaient essentiellement donnés par téléphone et donc non informatisés. Il se peut alors que certains n'aient pas été relevés dans le recueil des données, notamment si l'avis infectieux n'était pas reporté dans les observations du dossier médical par le médecin prenant en charge le patient.

Malgré ses nombreuses limites, la principale force de ce travail est l'étendu de l'étude, avec une analyse des prises en charge sur plus de 4 ans (trois périodes de 17 mois), permettant alors de prendre en compte l'effet saisonnier.

5. Nouvelles perspectives

La relation entre le bon usage des carbapénèmes et la réduction de leurs prescriptions est bien établie. (70) (71) Il serait alors intéressant d'étudier l'impact du mauvais usage de Méropénème, après modification de l'antibiogramme, sur l'émergence des résistances aux carbapénèmes, et l'intérêt de l'antibiogramme restreint. Les bactériémies étant des infections graves, relever la mortalité pourrait être pertinent, pour la recherche d'un potentiel lien existant avec la prise en charge effectuée (traitement probabiliste adaptée, bithérapie, adaptation des posologies à fortes doses, durée d'antibiothérapie appropriée...). Enfin, élargir l'étude de la prise en charge des bactériémies à toutes les espèces de *Pseudomonas spp* permettrait d'augmenter la population et le nombre de prescriptions de Méropénème afin d'avoir une analyse plus robuste de leur pertinence. Les résultats de ce travail seront présentés à la commission des anti-infectieux (CAI). De plus, il pourrait être judicieux de communiquer les résultats de cette étude à l'ensemble des prescripteurs afin d'attirer leur attention sur les points à corriger et optimiser ainsi la prise en charge des patients.

CONCLUSION

Afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques, l'EUCAST a modifié ses critères concernant le rendu de l'antibiogramme. La catégorie « Intermédiaire » devient en 2019 « sensible à fortes doses ». Pour certaines bactéries, tel que *Pseudomonas aeruginosa*, les β -lactamines auparavant rendues « Sensible », mais nécessitant des doses élevées pour être efficace, sont désormais rendues « sensibles à forte posologie ». La principale problématique est l'assimilation persistante de la catégorie « Intermédiaire », nouvellement nommée « sensible à forte posologie » à la notion de résistance par le prescripteur. Ainsi, pour les bactéries comme *Pseudomonas spp*, le clinicien a plus facilement recours au Méropénème qui est « Sensible à dose standard » par rapport aux β -lactamines de spectre plus étroit catégorisées « Sensible à forte posologie ».

Les données de cette étude rétrospective observationnelle confirment que le changement des critères de l'EUCAST sur le rendu de l'antibiogramme a eu une répercussion majeure sur le choix de l'antibiothérapie, avec une augmentation significative des prescriptions de Méropénème inappropriées. Dans un second temps, l'EUCAST a proposé de masquer les carbapénèmes sur le rendu de l'antibiogramme, afin d'inciter le prescripteur au choix d'une antibiothérapie de spectre plus étroit. Les résultats de ce travail confirment l'impact positif de cette nouvelle mesure, avec la mise en évidence d'une diminution significative des prescriptions inadaptées de Méropénème avec l'antibiogramme restreint. Malgré les conséquences négatives de la modification des critères de l'EUCAST, la nouvelle définition de la catégorie « Intermédiaire » a permis de promouvoir l'usage d'antibiothérapies à fortes doses dans la prise en charge des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*.

Néanmoins, cette étude met en évidence des points d'amélioration, avec une absence prédominante de la réalisation de dosages des antibiotiques. Un recours à la bi-thérapie est également relevé dans la plupart des dossiers étudiés, avec l'association d'une β -lactamine anti-pyocyanique et d'une fluoroquinolone. Il pourrait alors être utile d'insister sur l'importance des dosages plasmatiques dans le suivi de l'antibiothérapie auprès du prescripteur, mais également rappeler que la bi-thérapie n'est pas plus efficace qu'une

monothérapie ; bien au contraire, elle peut être délétère avec un risque écologique d'émergence de résistances par pression de sélection.

Enfin, il serait intéressant de mesurer l'impact clinique de ces modifications de critères et d'étudier la mortalité. Un élargissement de l'étude des prises en charge des bactériémies à toutes les espèces de *Pseudomonas spp* est également prévu.

BIBLIOGRAPHIE

1. [En ligne]. Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens; [cité le 26 juin 2023]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
2. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 18 sept 2019;32(4):e00031-19.
3. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?; 26 juin 2023 [cité le 26 juin 2023]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
4. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2013;57(10):5131-3.
5. Meylan S, Guery B. In the name of common sense: EUCAST breakpoints and potential pitfalls. *Clin Microbiol Infect.* déc 2020;26(12):1593-4.
6. Inserm [En ligne]. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Infections nosocomiales · Inserm, La science pour la santé; [cité le 10 juin 2023]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/infections-nosocomiales/>
7. [En ligne]. Infections nosocomiales et traitements anti-infectieux en établissements de santé : Résultats de l'enquête nationale de prévalence 2022; [cité le 10 juin 2023]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/infections-nosocomiales-et-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022>
8. Fondation pour la Recherche Médicale [En ligne]. Tout savoir sur les infections nosocomiales; [cité le 10 juin 2023]. Disponible: <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/infections-nosocomiales/focus-les-infections-nosocomiales>
9. [fiche_pedagogique_prevention_infection_soins_certification.pdf](#) [En ligne]. [cité le 10 juin 2023]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/fiche_pedagogique_prevention_infection_soins_certification.pdf
10. FH. Principe de la détermination de la sensibilité et de la résistance des bactéries aux antibiotiques [En ligne]. 2022 [cité le 5 juill 2023]. Disponible: http://aemip.fr/?page_id=3762
11. [CASFM2023_V1.0.pdf](#) [En ligne]. [cité le 5 juill 2023]. Disponible: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/06/CASFM2023_V1.0.pdf
12. Jehl F. concentrations critiques diamètres CMI. 2015;
13. Filali A. Du sepsis au choc septique. 2016;
14. Nessler N, Matthay MA, Seguin P, Nessler N. Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques.
15. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 31 mai 2019;23(1):196.
16. [En ligne]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation; [cité le 28 juin 2023]. Disponible: <https://sfar.org/scores/igs2.php>
17. [surv.ab7cc5c014ab3d4125d7d8ac75b5dba2.pdf](#) [En ligne]. [cité le 4 juill 2023]. Disponible: <https://www.spiadi.fr/app/files/surv.ab7cc5c014ab3d4125d7d8ac75b5dba2.pdf>
18. [pilly-2023-item-157.pdf](#) [En ligne]. [cité le 4 juill 2023]. Disponible: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-157.pdf>

19. Diagnostic au laboratoire des bactériémies : l'hémoculture [En ligne]. [cité le 4 juill 2023]. Disponible: <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-laboratoire-bacteriemies-hemoculture/>
20. Admin B. Antibiothérapie probabiliste en réanimation - La SFAR [En ligne]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2010 [cité le 16 juin 2023]. Disponible: <https://sfar.org/antibiotherapie-probabiliste-en-reanimation/>
21. Société Française D'Anesthésie Et. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation [En ligne]. oct 2004 [cité le 12 juin 2023];23(10):1020-6. Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765804003399>
22. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. avr 2005;49(4):1306-11.
23. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives; [cité le 13 juin 2023]. Disponible: https://has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives
24. [En ligne]. Infections sur cathéter :: Infections :: ePOPI; [cité le 4 juill 2023]. Disponible: https://epopi.fr/?page=fiche&id=75&cat_id=134&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866
25. BACTERIE_Pseudomonas.pdf [En ligne]. [cité le 9 juill 2023]. Disponible: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf
26. BACTERIE_Pseudomonas.pdf [En ligne]. [cité le 13 juin 2023]. Disponible: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf
27. [En ligne]. Accueil :: ePOPI; [cité le 10 juin 2023]. Disponible: <https://www.epopi.fr/>
28. [En ligne]. Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs en 2020; [cité le 16 juin 2023]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/surveillance-des-infections-associees-aux-dispositifs-invasifs-en-2020>
29. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, Bardin E, Cameron L, Soren O, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. Expert Rev Respir Med. juin 2016;10(6):685-97.
30. Wiramus S, Bernini V, Ainaud P, Poirier M, Albanese J, Textoris J. Incidence du Pseudomonas aeruginosa dans un centre de brûlés : étude épidémiologique en 2013. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation [En ligne]. 1 sept 2014 [cité le 16 juin 2023];33:A113-4. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765814004389>
31. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives; [cité le 4 juill 2023]. Disponible: https://has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives
32. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*: Vers l'impasse thérapeutique ? Med Sci (Paris) [En ligne]. nov 2010 [cité le 9 juill 2023];26(11):960-8. Disponible: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20102611960>
33. SiteGPR [En ligne]. GPR; [cité le 24 juin 2023]. Disponible: <http://sitegpr.com/fr/>
34. Ruimy R, Andreumont A. Quorum-sensing chez Pseudomonas aeruginosa : mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition. Réanimation [En ligne]. mai 2004 [cité le 9 juill

- 2023];13(3):176-84. Disponible:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069304000313>
35. Le Berre R, Faure K, Nguyen S, Pierre M, Ader F, Guery B. Quorum sensing : une nouvelle cible thérapeutique pour *Pseudomonas aeruginosa*. Médecine et Maladies Infectieuses [En ligne]. 1 juill 2006 [cité le 9 juill 2023];36(7):349-57. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X0600059X>
36. Thi MTT, Wibowo D, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. Int J Mol Sci [En ligne]. 17 nov 2020 [cité le 9 juill 2023];21(22):8671. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698413/>
37. EM-Consulte [En ligne]. Masson E. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*; [cité le 14 juin 2023]. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/776050/infections-a-pseudomonas-aeruginosa>
38. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. Genes Dis [En ligne]. 17 avr 2019 [cité le 14 juin 2023];6(2):109-19. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545445/>
39. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo JD, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. Revue Francophone des Laboratoires [En ligne]. 1 sept 2011 [cité le 17 juin 2023];2011(435):49-62. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X11711029>
40. 2015-j-inf-rhoalpauv-eblse-ibl-bru.pdf [En ligne]. [cité le 9 juill 2023]. Disponible: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2015/2015-j-inf-rhoalpauv-eblse-ibl-bru.pdf>
41. Meunier O, Exinger J, Kara F. des BMR à l'émergence des BHR.
42. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macia MD, Rodríguez C, Moya B, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multicenter study. Antimicrob Agents Chemother. mai 2011;55(5):1906-11.
43. [En ligne]. CNR Résistance aux antibiotiques; [cité le 5 juill 2023]. Disponible: <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/phototheque.html>
44. Jeannot K, Plésiat P. Épidémiologie de la résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*. Journal des Anti-infectieux [En ligne]. 1 juin 2016 [cité le 17 juin 2023];18(2):52-63. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210654515000897>
45. conf-1-mecanismes-de-resistances-l-armand-lefevre-2021108.pdf [En ligne]. [cité le 17 juin 2023]. Disponible: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2021/seminaire-octobre-2021/vendredi-810-t.5/conf-1-mecanismes-de-resistances-l-armand-lefevre-2021108.pdf>
46. Sardi FS. Résistance au bêta-lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*: épidémiologie et mécanismes moléculaires. 2021;
47. [En ligne]. Antibiotics | Free Full-Text | Evaluation of Efflux-Mediated Resistance and Biofilm formation in Virulent *Pseudomonas aeruginosa* Associated with Healthcare Infections; [cité le 24 juin 2023]. Disponible: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/3/626>
48. Nordmann P. Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. Med Sci (Paris) [En ligne]. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences; 1 nov 2010 [cité le 26 juin 2023];26(11):950-9. Disponible: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2010/10/medsci20102611p950/medsci20102611p950.html>
49. [En ligne]. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2021; 17 nov 2022 [cité le 24 juin 2023]. Disponible:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021>

50. Zahar JR. Les nouveaux antibiotiques anti-BGN.
51. Loiez DC, Lille C. ASPECTS BACTÉRIOLOGIQUES.
52. Haute Autorité de Santé [En ligne]. FETCROJA (céfidérocol); [cité le 9 juill 2023]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234207/fr/fetroja-cefiderocol
53. 2015-referents-bacteriemies-Bonnet_Welker.pdf [En ligne]. [cité le 12 juin 2023]. Disponible: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-referents-bacteriemies-Bonnet_Welker.pdf?netasq_auth=E%2BDcmUXIau1uJbUf3H5PQ0fiGYcFWJ7Nh8JO3g%2FG5uMO86VohlR3e9pABWh5rDeBxea%2FoCHm%2FtxRkCGLQCuNvN4M9fz3G%2FqyaOjQS87%2BSi8SgHalEdj75CJCv2paecn0
54. CASFM2019_V1.0.pdf [En ligne]. [cité le 24 juin 2023]. Disponible: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf
55. Cattoir V, Lepeule R. Nouveaux critères de l'EUCAST : quelles conséquences pour le biologiste ?
56. EM-Consulte [En ligne]. Masson E. Nouvelle définition de la catégorie « intermédiaire » sur les antibiogrammes, un risque de sur-prescription de méropénème ou de ceftolozane/tazobactam pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sauvage ?; [cité le 24 juin 2023]. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/1460920/article/nouvelle-definition-de-la-categorie-intermediaire>
57. Munting A, Regina J, Damas J, Lhopitallier L, Kritikos A, Guery B, et al. Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital. *Clin Microbiol Infect.* avr 2022;28(4):558-63.
58. Munting A, Damas J, Viala B, Prod'hom G, Guery B, Senn L. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility testing results on meropenem prescriptions for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections after 2020 EUCAST criteria update: an observational study in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 30 déc 2022;11(1):165.
59. Ourghanlian C, Fihman V, Morel A, Lafont C, Galy A, Calimouttoupouille E, et al. Overly broad-spectrum antibiotic treatment of wild-type *Pseudomonas aeruginosa* infections in relation to the EUCAST new definition of susceptibility testing categories, a retrospective multicentre cohort study. *JAC Antimicrob Resist.* oct 2022;4(5):dlac099.
60. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 13 nov 2019;69(Suppl 7):S521-8.
61. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *Int J Antimicrob Agents.* août 2017;50(2):258-62.
62. CASFM2023_V1.0.pdf [En ligne]. [cité le 9 août 2023]. Disponible: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/06/CASFM2023_V1.0.pdf
63. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases* [En ligne]. 18 juill 2023 [cité le 9 août 2023];ciad428. Disponible: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad428/7226183>
64. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by

- European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection* [En ligne]. avr 2022 [cité le 9 août 2023];28(4):521-47. Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X21006790>
65. info-antibio-2014-mars.pdf [En ligne]. [cité le 28 juin 2023]. Disponible: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2014-mars.pdf#:~:text=R%C3%A9actions%20crois%C3%A9es%20entre%20classes%20de%20b%C3%AAta-lactamines
66. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infectious Diseases Now* [En ligne]. 1 mars 2021 [cité le 30 juin 2023];51(2):114-39. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666991920000238>
67. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: A meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* [En ligne]. 1 avr 2013 [cité le 25 juill 2023];41(4):301-10. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857913000022>
68. Babich T, Naucler P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, et al. Duration of Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: a Retrospective Study. *Infect Dis Ther*. août 2022;11(4):1505-19.
69. Lacroix C. Caractérisation des effets indésirables en relation avec le système nerveux central des céphalosporines : analyse des cas graves enregistrés dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance. 18 oct 2018 [cité le 27 juill 2023];49. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01903154>
70. Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, Narusawa S, Koseki T, Mouri A, et al. A permission system for carbapenem use reduced incidence of drug-resistant bacteria and cost of antimicrobials at a general hospital in Japan. *Nagoya J Med Sci*. févr 2012;74(1-2):93-104.
71. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [En ligne]. mai 2009 [cité le 6 août 2023];53(5):1983-6. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681502/>

ANNEXES

Annexe 1 : Grille de recueil des données

Étude de l'impact des modifications du rendu de l'antibiogramme sur les prescriptions de Méropénème dans les bactériémies à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
<input type="checkbox"/> Période 1 (01-06-18 au 31-10-19) <input type="checkbox"/> Période 2 (01-01-20 au 31-05-21) <input type="checkbox"/> Période 3 (01-07-21 au 30-11-22)				
Identification patient				
NOM :		Prénom :		<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F
Date de naissance :		NIP :		
Taille (m)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	DFG (mL/min)	Créatinine (µmol/L)
Service :		UF :		
<input type="checkbox"/> Réanimation/Soins intensifs <input type="checkbox"/> Chirurgie		<input type="checkbox"/> Médecine <input type="checkbox"/> Urgences		
Date d'admission et de sortie :		Motif d'hospitalisation :		
Transfert : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Date de transfert et de sortie :		
Si oui, service/UF :				
Antécédents médicaux				
Immunodépression : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Diabète : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
Si oui, contexte :				
Allergie aux β-lactamines : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON				
Bactériémie				
Signes cliniques : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Porte d'entrée de la bactériémie :		
Calcul qSOFA :		Score IGSII (patients en réanimation) :		
<input type="checkbox"/> Fréquence respiratoire ≥ 22/min <input type="checkbox"/> Confusion, désorientation, Glasgow < 13 <input type="checkbox"/> PAS ≤ 100 mmHg		Lactates > 2 mmol/L : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Choc septique		
Antibiothérapie probabiliste				
<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON :		Posologie : <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> Forte posologie		
Laquelle :		
Avis infectieux : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Date de fin :		
Date de début :				
Bactériologie				
Date de rendu de l'antibiogramme :		Type de prélèvement :		
Nombre de trains positifs :				
• Ceftazidime	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> SFP	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> NR
• Céfépime	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> SFP	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> NR
• Pipéracilline- Tazobactam	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> SFP	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> NR
• Aztréonam	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> SFP	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> NR
• Meropenem	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> SFP	<input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> NR
Germes associés : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Si oui, quelles sont les autres espèce(s) identifiée(s) :		
Antibiogramme :				
Date des 1 ^{ères} hémocultures négatives :				
Antibiothérapie curative				
Switch pour adaptation à l'antibiogramme : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON				
Molécule prescrite : <input type="checkbox"/> Meropenem <input type="checkbox"/> Ceftazidime <input type="checkbox"/> Céfépime <input type="checkbox"/> Pipéracilline-Tazobactam <input type="checkbox"/> Aztréonam				
<input type="checkbox"/> Posologie standard : <input type="checkbox"/> Forte posologie :				
Posologie adaptée à l'antibiogramme : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Posologie adaptée au DFG selon GPR : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
Date de début :		Date de fin :		
Relai per os : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Molécule prescrite : Date de début : Date de fin :		
<input type="checkbox"/> Posologie standard : <input type="checkbox"/> Forte posologie :				
En association avec une autre molécule : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON				
Si oui, quel antibiotique ?		Posologie :		
Date de début :		Date de fin :		
Suivi				
Effets indésirables relevés : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Si oui, lesquels :		
Taux plasmatique réalisé : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		<input type="checkbox"/> Taux résiduel <input type="checkbox"/> Taux réalisé au pic		
Molécule dosée :		Taux plasmatique :		
Posologie adaptée selon le taux : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON (Si non : surdosage ? Sous-dosage ?)				
Prescription de MEROPENEM adaptée : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON				
Remarques :				

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : BAERT Prénom : Aurore

Née le 03/08/1995 à Hazebrouck

**ETUDE DE L'IMPACT DES MODIFICATIONS DU RENDU DE L'ANTIBIOGRAMME SUR LES
PRESCRIPTIONS DE MEROPENEME DANS LES BACTERIEMIES A *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA***

Soutenu le 15 septembre 2023 à la faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ

En 2018, l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) a modifié les critères de rendu de l'antibiogramme, ainsi que la définition de la classe « Intermédiaire » qui devient « Sensible à forte posologie ». Ces modifications de critères ont engendré un changement des pratiques de prescriptions qui ont eu des conséquences négatives sur la prise en charge des phénotypes sauvages de certaines espèces, tel que *Pseudomonas aeruginosa*, avec une priorisation du Méropénème rendu « Sensible à posologie standard » par rapport aux autres β -lactamines rendues « Sensible à forte posologie » sur l'antibiogramme. Afin de palier à ces mauvaises pratiques, il a été décidé de masquer les carbapénèmes sur l'antibiogramme. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des modifications du rendu de l'antibiogramme sur les prescriptions de Méropénème dans les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* sur trois périodes : avant le changement de l'antibiogramme, après modification des critères de l'EUCAST et après passage à un antibiogramme restreint. Cette étude confirme l'impact majeur sur les prescriptions de Méropénème avec un taux de prescriptions inappropriées significativement plus élevé après modification de l'antibiogramme, puis diminué après la mise en place de l'antibiogramme restreint.

MOTS-CLÉS

MEROPENEME – *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* – BACTERIEMIE – ANTIBIOGRAMME – BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Directeur de Thèse : Docteur Yasmine NIVOIX