



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE



MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : Evaluation des pratiques de prescription et impact clinique

Présenté par Caroline LEV

Soutenu le 28/03/2025 devant le jury constitué de

Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, PU-PH, Présidente du jury
Madame le Docteur Yasmine NIVOIX, PH, Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Yvon RUCH, PH, autre membre du Jury
Monsieur le Docteur Frédéric SCHRAMM, MCU-PH, autre membre du jury
Monsieur le Docteur Julien GODET, MCU-PH, autre membre du Jury

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



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE



MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : Evaluation des pratiques de prescription et impact clinique

Présenté par Caroline LEV

Soutenu le 28/03/2025 devant le jury constitué de

Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, PU-PH, Présidente du jury
Madame le Docteur Yasmine NIVOIX, PH, Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Yvon RUCH, PH, autre membre du Jury
Monsieur le Docteur Frédéric SCHRAMM, MCU-PH, autre membre du Jury
Monsieur le Docteur Julien GODET, MCU-PH, autre membre du Jury

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



Mise à jour oct. 2024

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATTOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélien	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIDOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélien	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie



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 du jury,

Au Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, je vous remercie pour la présidence de mon jury de thèse. Je garderai en mémoire votre soutien et bienveillance tout au long de mon internat. Je vous prie d'accepter l'expression de ma profonde gratitude.

Au Docteur Yasmine NIVOIX, pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre remarquable gentillesse et vos précieux conseils. Vous m'avez proposé un sujet de thèse très enrichissant, qui m'a permis d'apprendre énormément à vos côtés. Soyez assurée de ma reconnaissance.

Au Docteur Yvon RUCH, je vous remercie de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité ainsi que pour le partage de vos compétences tout au long de cette étude. Ce fût un honneur de pouvoir travailler avec vous.

Au Docteur Frédéric SCHRAMM, pour avoir accepté de faire partie du jury, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet.

Au Docteur Julien GODET, pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

À l'ensemble du personnel du service de Pharmacie-Stérilisation des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, du Centre Hospitalier de Haguenau ainsi que du Centre Hospitalier de Saverne, qui ont contribué à ma formation.

À ma famille,

À Mamily et Papily, je n'oublierai jamais les mercredis après-midi passés en votre compagnie. Vous occuperez pour toujours une place spéciale dans mon cœur.

À mes grands-parents, pour m'avoir transmis, le goût de l'apprentissage, mais aussi celui de l'effort. Vous m'avez appris qu'il est parfois nécessaire de faire des sacrifices pour savourer pleinement les fruits du travail. Merci de nous avoir offert la chance de partir en vacances si souvent. Je vous suis infiniment reconnaissante.

À mes parents, dont la vie n'a pas toujours été facile. Malgré tout, vous m'avez offert les conditions nécessaires qui m'ont permis de devenir docteur. Votre amour et soutien ont été précieux dans cette réussite. Du fond du cœur, merci.

À Clément et Jeanne, merci pour les moments de complicité, mais aussi les petites disputes entre frères et sœurs. Même si la distance nous sépare, je sais que vous auriez aimé être présents en ce jour si spécial. Je pense à vous.

À la famille Chatain,

À Véronique et François, merci infiniment pour l'accueil si chaleureux que vous m'avez réservé au sein de votre famille. Vous m'avez toujours traitée comme l'une des vôtres et cela me touche énormément. Votre soutien et votre présence ont également contribué à cette réussite. Merci.

À Mathilda, Marion et Emilien, merci beaucoup pour votre présence. Votre soutien me fait vraiment plaisir.

À mes amis,

À Clara, merci pour ton soutien tout au long de ces années. Je suis fière de te compter parmi mes copines les plus proches. Tu es extraordinaire.

À Inès, pour notre amitié qui ne change pas depuis notre rencontre lors des rattrapages de deuxième année. Merci d'avoir été présente à chaque étape importante.

À Rachel, je n'oublierai jamais notre première discussion en amphi lors de la paces. Merci d'avoir partagé avec moi les moments de doute, de peur et surtout les fous rires. J'ai hâte de suivre tes prochaines aventures.

À Julie, Maximilien, Cécile, Bastien, Gontran, Nassim et Luc, pour nos apéros et bons moments passés ensemble.

À mes co-internes,

À Mélinda et Claire, vous êtes mes plus belles rencontres de l'internat. Merci pour tous les moments de rire et de partage dans notre QG, au caupona. J'ai eu beaucoup de chance en vous rencontrant.

À Mathilde, sans doute celle avec qui j'ai le plus de points communs (le ski, les voyages, la rando...) Je garde un superbe souvenir de notre semestre passé ensemble, sans oublier notre défi réussi des 50 km sous la pluie.

À Elsa, Eléna et Sylvia, merci pour les rires, les plaintes et les pauses toutes ensemble dans le bureau des internes. Grace à vous, je garde tout de même un bon souvenir de ce semestre et surtout la satisfaction d'avoir noué une belle amitié.

À mes co-internes avec qui j'ai partagé un bureau durant un semestre, **Aurore, David, Alice L., Elodie, Manon, Alice B., Mélina, Elsa, Emilie, Pierre, Ornella, Clément, Marion, Mélina, Cassandre, Suzie.** Merci pour ces bons moments.

À Marc,

Ton amour me rappelle chaque jour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Ton soutien sans faille et ta tendresse ont rendu chaque épreuve plus facile car tu sais me faire rire dans n'importe quelle situation. J'ai hâte de continuer à écrire cette histoire à deux.
Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	9
Liste des figures	14
Liste des tableaux	16
Liste des abréviations	17
Introduction	19
Partie 1 : Contexte	20
1. L'antibiorésistance	20
1.1 Mécanismes de résistance	20
1.2 Données disponibles en France	22
1.3 La lutte contre l'antibiorésistance	29
2. Les bactériémies	30
2.1 Définition	30
2.2 Diagnostic	31
2.3. Epidémiologie	33
2.4. Prise en charge	35
3. <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline résistant	36
3.1 Caractéristiques de la bactérie	36
3.2 Résistance à la méticilline	36
3.3 Epidémiologie	38
3.4 Les terrains à risque d'infection	39
3.5 Clinique	40
3.6 Traitement et prise en charge	41
3.7 Autres traitements	42
3.8 Nouvelles molécules anti staphylococciques	44
4. Focus sur la vancomycine	46
4.1 Généralités sur la vancomycine	46
4.2 Pharmacodynamie et pharmacocinétique	47
4.3 La vancomycine en situation clinique	47
4.4 Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine	48
Partie 2 : Matériel et méthodes	50
1. Contexte	50
2. Objectif	50
3. Cadre de l'étude	51
4. Mise en place de l'étude	51

4.1 Critères d'inclusion et de non-inclusion	51
4.2 Données recueillies	51
4.3 Critères étudiés	52
5.Statistiques	52
Partie 3 : Résultats.....	53
1.Population étudiée	53
2. Caractéristique de la bactériémie	55
3.Prise en charge de la bactériémie	56
3.1 Traitement probabiliste.....	56
3.2 Adaptation du traitement selon l'antibiogramme	57
3.3 Focus sur les modalités de prescription de la vancomycine	68
3.4. Analyse globale des pratiques de prescriptions.....	69
Partie 4 : Discussion	71
1.Description des dossiers étudiés.....	71
2.Prise en charge thérapeutique	71
3. Analyse des prescriptions de vancomycine.....	76
4. Limites et points forts de l'étude	77
5. Perspectives.....	78
Conclusion	79
Bibliographie	80
Annexes	85

Liste des figures

Figure 1: Principales structures bactériennes impliquées dans la résistance aux antibiotiques	22
Figure 2: Evolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022	23
Figure 3: Evolution de la résistance des souches E. coli aux céphalosporines de 3e génération, par secteur de soins. Données 2012-2022.....	23
Figure 4: Evolution de la résistance des souches E. coli aux Fluoroquinolones, par secteur de soins. Données 2012-2022	24
Figure 5: Évolution du nombre de signalements externes d'infections associées aux soins impliquant une entérobactérie productrice de carbapénèmase. Santé humaine, données 2012-2022	25
Figure 6: Evolution du nombre de substances antibiotiques commercialisées en France entre 2000 et 2019. Source Ansm. Secteur officinal et hospitalier	26
Figure 7: Consommation d'antibiotiques : place de la France en Europe. Santé humaine, données 2021.	27
Figure 8: Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus (N=1573. France, mission nationale Spares, données 2022)	28
Figure 9: Critères de calcul du Sofa	32
Figure 10: Caractéristiques des patients présentant une bactériémie liée à un cathéter (secteur adulte ; 2019-2023). SPIADI	34
Figure 11: Micro-organismes impliqués dans les bactériémies liées à un cathéter (secteur adulte ; 2019-2023	34
Figure 12: Distribution des bactériémies associées aux soins en fonction de la porte d'entrée (réanimation adulte ; cohorte 2019-2023).	35
Figure 13: Représentation d'une Cassette SCCmec	37
Figure 14: Proportion de résistance à la méticilline chez les souches de Staphylococcus aureus isolées d'infections invasives, Europe, 2022	39
Figure 15: Les anti-SARM du XXIème siècle	45
Figure 16: Structure de la vancomycine.....	46

Figure 17: Relation entre la CMI et le pourcentage d'échec dans le traitement des infections à SARM	49
Figure 18: Diagramme de flux	53
Figure 19: Portes d'entrée de la bactériémie	56
Figure 20: Nombre de molécules prescrites en traitement probabiliste.....	57
Figure 21: Nombre de molécules prescrites en curatif.....	59
Figure 22: Nombre de molécules prescrites en curatif suite à un premier relais.....	61
Figure 23: Nombre de molécules prescrites suite à un deuxième relais	62
Figure 24: Durée du traitement (N=40)	65
Figure 25: Non conformités concernant la vancomycine	69

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée	55
Tableau 2 : Effets indésirables survenus en fonction du traitement antibiotique N=10.....	67
Tableau 3: Analyse globale des pratiques de prescription	70

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ASHP: American Society of Health-System Pharmacists

BHRe : bactéries hautement résistantes émergentes

BMR : bactérie multi-résistante

BU : bandelette urinaire

C3G : céphalosporine de troisième génération

Cmax : concentrations plasmatiques maximales

CMI : concentration minimale inhibitrice

CPK : créatinine phosphokinase

CRA_{tb} : Centres régionaux en antibiothérapie

DFG : débit de filtration glomérulaire

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu

ECBU : examen cytobactériologique des urines

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EPC : entérobactéries productrices de carbapénémases

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ETO : échographie transœsophagienne

ETT : échographie transthoracique

HAS : Haute Autorité de Santé

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

ICANS : Institut de Cancérologie, Strasbourg, Europe

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IGSII : Indice de Gravité Simplifié II

IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRSS : inhibiteurs de recapture de sérotonine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAVM : pneumopathies acquises sous ventilation

PIDS : Pediatric Infectious Diseases Society

PLP2a : protéine liant la pénicilline additionnelle

qSOFA : quick SOFA

Réseau EUARS-NET : réseau européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques

ROSP : rémunération sur objectifs de santé publique

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SCN : staphylocoque coagulase négative

SIDP: Society of Infectious Diseases Pharmacists

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé

SPIADI : Surveillance et de Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs

SPLIF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TROD angine : test rapide d'orientation diagnostique pour l'angine

Introduction

Les antibiotiques ont joué un rôle clé dans la réduction significative de la mortalité liée aux maladies infectieuses. Cependant, leur utilisation massive et répétée ont conduit à l'apparition de bactéries multi résistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). L'utilisation incorrecte des antibiotiques que ce soit par des traitement d'une durée trop courte ou plus longue, ainsi que l'emploi de posologies inadaptées, favorise, également la pression de sélection. (1)

L'antibiorésistance constitue ainsi un problème majeur de santé publique et peut confronter les prescripteurs à des impasses thérapeutiques. En effet, l'inefficacité des antibiotiques couramment utilisés mène au développement et à l'emploi de nouvelles molécules pour traiter le SARM. Cependant, des questions se posent concernant leur efficacité clinique et leur impact sur l'antibiorésistance.

Ce travail porte sur l'évaluation des pratiques de prescription et leur impact clinique dans les bactériémies à SARM. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la proportion de prescriptions de vancomycine, daptomycine et linézolide dans les bactériémies à SARM aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS) au cours des années 2022 et 2023, ainsi que les modalités de prescription de l'antibiothérapie, les toxicités imputables au traitement antibiotique, la réponse au traitement et la mortalité. La vancomycine, nécessitant une surveillance régulière en raison de sa néphrotoxicité, a fait l'objet d'une analyse plus approfondie des modalités d'administration, de suivi thérapeutique et des modifications de sa prescription.

Partie 1 : Contexte

1.L'antibiorésistance

1.1 Mécanismes de résistance

Il existe deux types de résistance bactérienne : la résistance naturelle et la résistance acquise.

(2) La résistance naturelle concerne toutes les souches d'un genre ou d'une espèce. La transmission est verticale lors d'une division cellulaire, car elle est portée par le chromosome.

La résistance acquise est retrouvée chez certaines souches d'une espèce ou genre habituellement sensibles, et peut varier en fonction de la pression de sélection. La transmission est alors verticale ou horizontale. Elle apparaît à la suite d'évènements génétiques telles que les mutations ou l'acquisition de gènes.(3)

Les mécanismes génétiques de la résistance peuvent être liés à :

- Des mutations qui représentent 20,0 % des résistances. Elles peuvent affecter une protéine ou une fonction de la bactérie en altérant, par exemple, une porine de la membrane externe, modifier l'expression d'un gène ou la structure d'une protéine cible de l'antibiotique. Les mutations se transmettent verticalement et sont spontanées.
- Des acquisitions de gènes de résistance. Elles concernent 80,0 % des résistances observées. Les acquisitions de gènes, fréquemment facilitées par des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides ou les transposons, incluent des gènes codants pour des enzymes modifiant les antibiotiques ou leurs cibles, ainsi que des gènes responsables de la production de protéines qui protègent ces cibles des antibiotiques. La transmission est horizontale et peut se faire par plusieurs mécanismes : la conjugaison grâce à des plasmides, par transduction due à un bactériophage ou par transformation. (4)

Les mécanismes biochimiques de résistance comprennent :

- L'imperméabilité : Ce mécanisme empêche l'entrée de l'antibiotique dans la bactérie. Il peut se faire de manière naturelle ou alors par des modifications quantitatives et qualitatives des porines. La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème, par

perte de la porine D2, voie d'entrée de l'antibiotique, en est un exemple. Certaines bactéries Gram négatif présentent également une résistance aux glycopeptides, qui sont de trop grosses molécules pour franchir la membrane externe.

- L'efflux : Les systèmes d'efflux sont des systèmes de transports membranaires permettant de maintenir l'équilibre physico-chimique de la bactérie. Ils vont éliminer les antibiotiques considérés comme des molécules toxiques.
- L'inactivation de l'antibiotique : Ce mécanisme est le plus fréquent. Lors de ce phénomène, il y a une production d'enzymes inactivatrices ou modificatrices de l'antibiotique. Ces enzymes sont codées par des gènes chromosomiques ou plasmidiques présents naturellement ou de façon acquise. Ces enzymes vont agir en détruisant l'antibiotique ou en ajoutant des radicaux libres, ce qui empêche la fixation de l'antibiotique sur sa cible. Les bêtalactamases sont un exemple d'enzymes inactivatrices de l'antibiotique. Elles vont agir en hydrolysant le cycle bêtalactame et inactiver les bêtalactamines. Les aminosides acétyltransférases, phosphotransférases, et nucléotidyltransférases sont les trois classes d'enzymes impliquées dans le mécanisme de résistance aux aminosides par modification de l'antibiotique. Elles permettent la fixation de résidus sur les antibiotiques ce qui va diminuer leur affinité pour la cible.
- La perte de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible : Ce mécanisme peut correspondre à une absence de cible, une modification de cible ou l'acquisition de cibles exogènes additionnelles de faible affinité. Il donne généralement lieu à de très hautes résistances, comme chez les bactéries cocci à Gram positifs. À titre d'exemple, il est possible de mentionner la diminution de la sensibilité aux bêtalactamines chez le pneumocoque par modification de ses phospholipides, ou encore la résistance aux macrolides et apparentés par acquisition d'une méthylase plasmidique (gène erm) qui méthyle la cible de ces antibiotiques. (5) (Fig1)

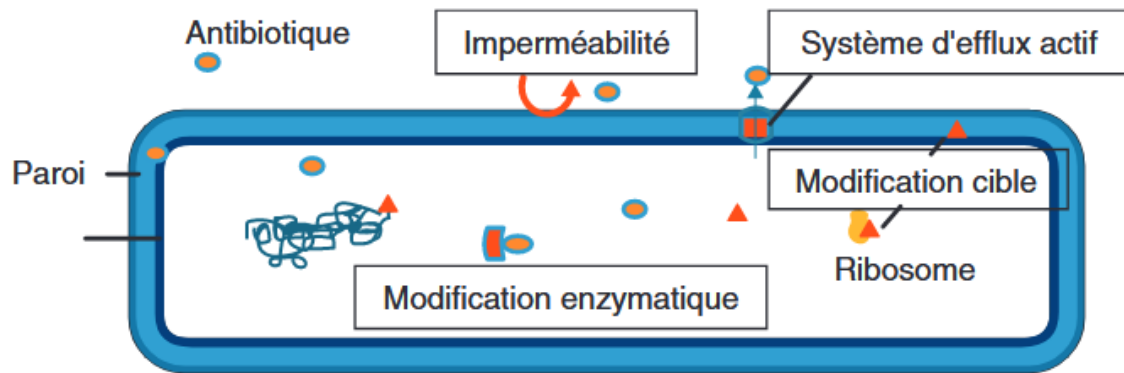


Figure 1: Principales structures bactériennes impliquées dans la résistance aux antibiotiques

1.2 Données disponibles en France

1.2.1 Données sur l'antibiorésistance

La mission nationale SPARES (Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé) effectue la surveillance de la résistance bactérienne dans les établissements de santé. Elle a publié en novembre 2023 les résultats de l'année 2022. Au total, 942 établissements de santé ont participé, ce qui représente 51,0 % des journées d'hospitalisation en France. (JH)

Elle a estimé l'incidence des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) qui est le mécanisme le plus fréquent dans la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) (60,0 % des cas). En effet, 7,5 % des entérobactéries produisaient une bêta lactamase à spectre étendu. L'incidence des EBLSE a augmenté de 44 cas pour 100 000 JH entre 2008 et 2016, puis s'est amorcée une tendance à la baisse avec une reprise de la hausse des cas depuis 2022. L'incidence était de 0,54 souche pour 1000 JH en 2022. (6)

Lors de ce rapport, 12,0 % des souches de *Staphylococcus aureus* étaient résistantes à la méticilline. L'incidence était alors de 0,14 pour 1000 JH avec une valeur quatre fois plus élevée en réanimation. L'incidence des SARM est en diminution depuis 2003. (Fig. 2) L'objectif de la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance, visant à réduire l'incidence des SARM de 10,0 % par rapport à la valeur de 2019 (0,17 souche pour 1000 JH), a donc été atteint. (6)

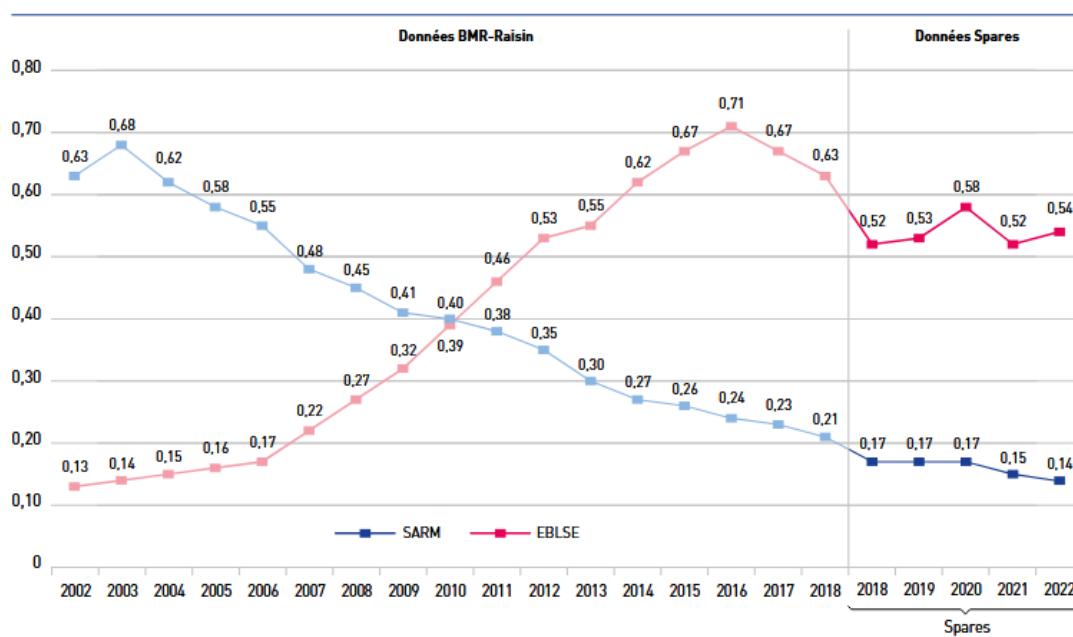


Figure 2: Evolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022

Concernant la résistance aux C3G chez *E.Coli* dans les bactériémies, l'incidence a augmenté depuis 2006, avec un pic en 2016, avant une diminution des cas malgré une remontée ponctuelle en 2020. (7) (Fig.3)

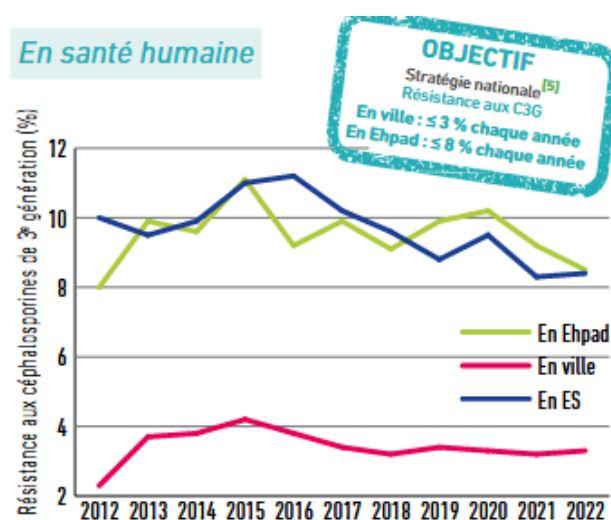


Figure 3: Evolution de la résistance des souches *E. coli* aux céphalosporines de 3e génération, par secteur de soins. Données 2012-2022.

La résistance aux fluoroquinolones évolue différemment en fonction du lieu de prise en charge : en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), elle a diminué depuis 2015, avec une remontée en 2021. En établissement de santé, il est constaté une diminution du nombre de cas moins importante mais plus constante. En ville, cette résistance augmente depuis 2018. (7) (Fig4)

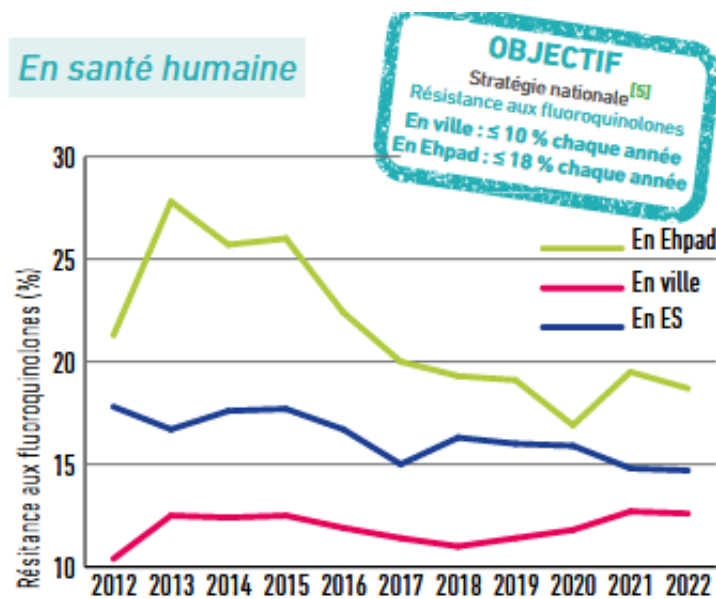


Figure 4: Evolution de la résistance des souches *E. coli* aux Fluoroquinolones, par secteur de soins. Données 2012-2022

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) sont des bactéries qui ont développé des résistances aux carbapénèmes, antibiotiques pourtant utilisés en dernier recours. Ce sont des bactéries hautement résistantes, émergentes (BHRe) et sont fortement surveillées. En 2022, le nombre d'EPC a augmenté, dépassant le nombre de signalements effectués en 2019. (7) (Fig.5)

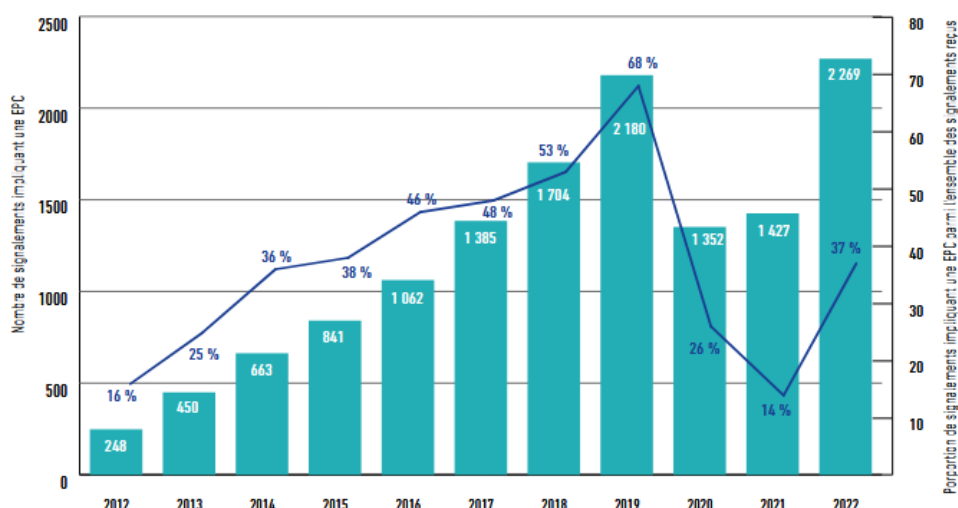


Figure 5: Évolution du nombre de signalements externes d'infections associées aux soins impliquant une entérobactérie productrice de carbapénémase. Santé humaine, données 2012-2022

Également, la proportion de souches résistantes à la vancomycine chez *Enterococcus Faecium* isolé d'hémocultures était de 0,6 % en 2019, puis de 0,6 % en 2022. La cible (< 1,0 %) a donc été atteinte. (6) L'incidence des *K. pneumoniae* résistantes aux C3G par production d'une BLSE était plus élevée que celle observée en 2019 (0,17 souche pour 1000 JH). L'objectif fixé par la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance, visant une réduction de 10,0 % par rapport à la valeur 2019 n'est pas encore atteint.(6)

1.2.2 Données sur la commercialisation des antibiotiques

Le nombre d'antibiotiques commercialisés connaît une lente décroissance depuis plusieurs années. En effet, entre 2000 et 2019, le nombre d'antibiotiques a diminué de 22,0 %, passant de 103 à 82 substances. Cette baisse du nombre de substances commercialisées concerne toutes les classes d'antibiotiques. (Fig.6)

Cette dégression s'explique par deux phénomènes : la première cause est liée au retrait du marché de nombreuses molécules. (Balance bénéfice/risque défavorable, concurrence des génériques, etc.) La deuxième cause est le manque d'innovation, mise en évidence par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). De plus, les nouvelles options thérapeutiques, principalement disponibles en milieu hospitalier, offrent globalement un avantage clinique qui demeure limité par rapport aux traitements déjà existants.(8)

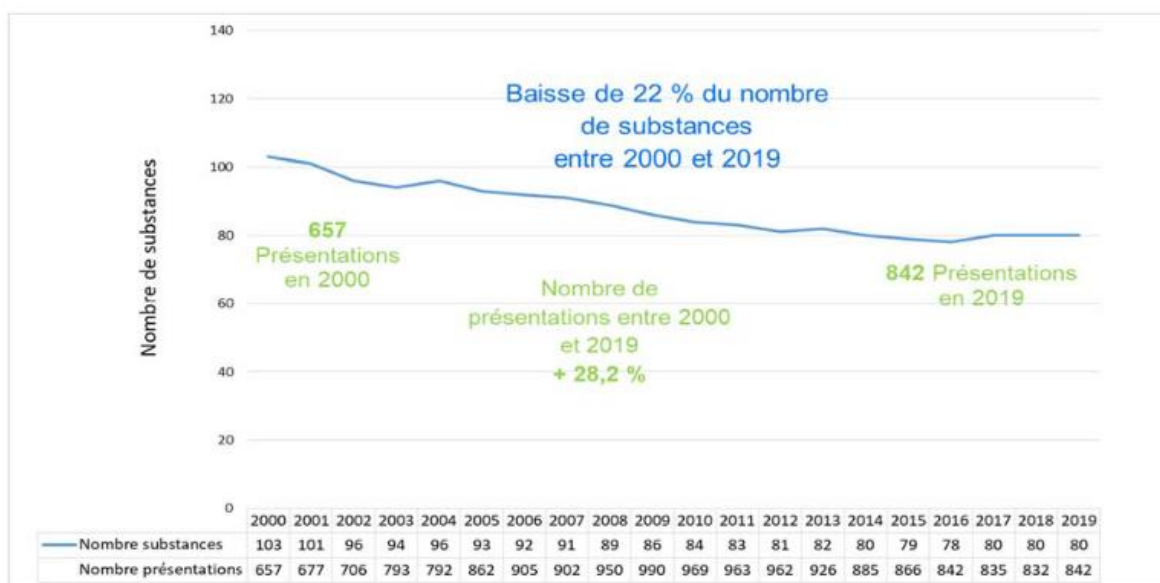


Figure 6: Evolution du nombre de substances antibiotiques commercialisées en France entre 2000 et 2019. Source Ansm. Secteur officinal et hospitalier

Cependant, sur cette période, 15 substances ont été nouvellement introduites. En France, les dernières molécules commercialisées sont :

- Le Ceftobiprole (MABELIO®) de la classe des céphalosporines, indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires.
- Le Tédizolide (SIVEXTRO®), de la famille des oxazolidinones, dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous.
- La Témocilline (NEGABAN®), de la famille des pénicillines, indiquée dans le traitement des infections urinaires, de la peau et tissu mous, respiratoires associées ou non à une bactériémie.
- L'Oritavancine (ORBACTIV®), dénommé par la suite (TENKASI®), du groupe des glycopeptides, pour le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.

Des thérapies ciblées ont également été mises sur le marché, telles que le ZINPLAVA® (bezlotoxumab), un anti corps monoclonal indiqué dans la prévention des récives d'infections à *Clostridioides difficile* chez les adultes à haut risque de récive. (8)

1.2.3 Données sur la consommation des antibiotiques

En 2021, le réseau européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques (réseau EUARS-NET) a situé la France au 5e rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques avec une consommation globale de 21,5 doses définies journalières par habitant et par jour soit 31,0 % au-dessus de la moyenne des pays européens participants. (7) (Fig.7)

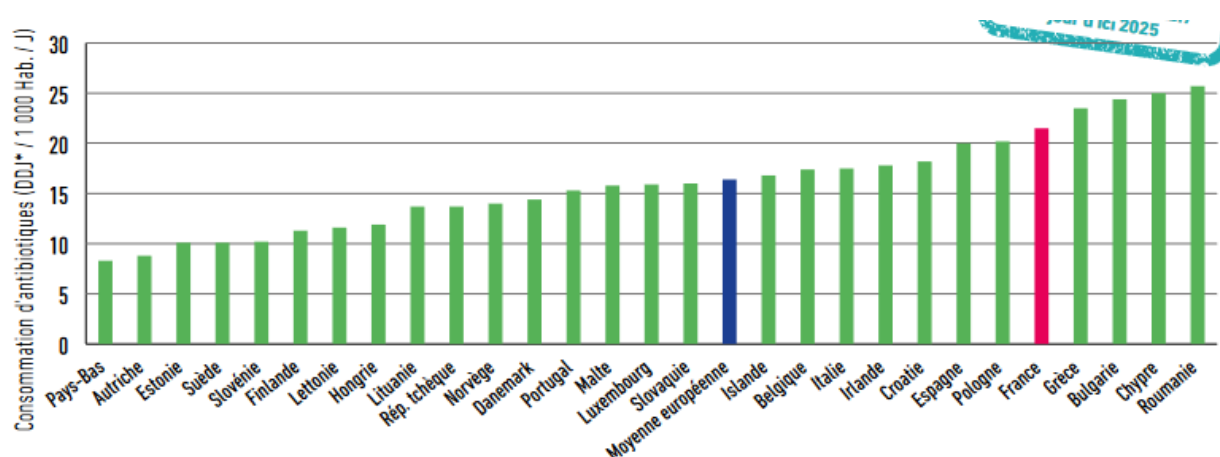


Figure 7: Consommation d'antibiotiques : place de la France en Europe. Santé humaine, données 2021.

Les données de l'année 2022 de la mission nationale SPARES ont montré que, pour tous les établissements confondus, les trois antibiotiques les plus utilisés étaient l'association amoxicilline-acide clavulanique, l'amoxicilline et la ceftriaxone. L'association piperacilline-tazobactam était le quatrième antibiotique le plus consommé devant le métronidazole et la levofloxacin. (6) (Fig.8)

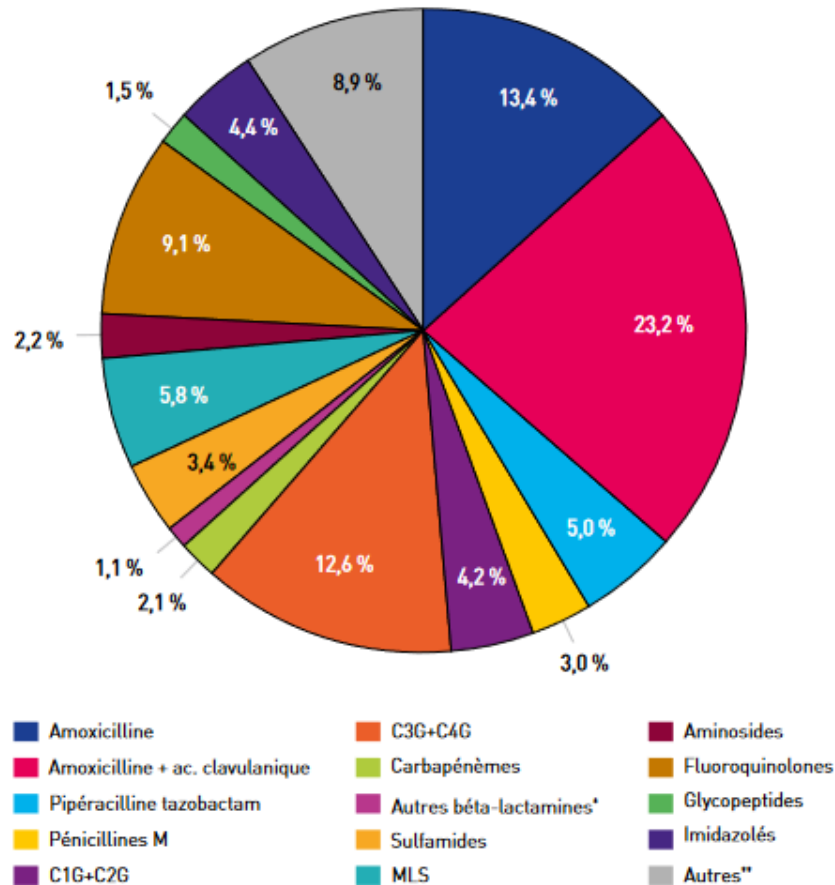


Figure 8: Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus (N=1573. France, mission nationale Spares, données 2022)

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a proposé un indicateur mesurant la proportion d'antibiotiques à large spectre dans la consommation totale d'antibiotiques. Cet indicateur inclut les céphalosporines de 3^e génération et 4^e génération, l'association pipéracilline-tazobactam, l'aztréonam, les carbapénèmes, les fluoroquinolones, les glycopeptides, le linézolide, le tédizolide, la daptomycine et la colistine. En 2022, cet indicateur était de 35,8 % parmi les 1 573 participants, ce qui représente une augmentation par rapport à 2019 (33,5 %). Or, la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance prévoit une réduction de 10,0 % de cet indicateur d'ici 2025. (6)

1.3 La lutte contre l'antibiorésistance

1.3.1 Un enjeu majeur

La lutte contre l'antibiorésistance est une priorité absolue de santé publique à l'échelle mondiale. Depuis la fin des années 1940, l'essor des antibiotiques a permis de réduire les infections bactériennes. Cependant, cette avancée a également entraîné une augmentation préoccupante de l'antibiorésistance, engendrant des impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes. La France reste l'un des plus grands consommateurs d'antibiotiques en Europe. Plusieurs études indiquent qu'environ la moitié des prescriptions d'antibiotiques sont soit inutiles, soit inappropriées. Il devient donc essentiel de renforcer nos efforts pour limiter cette surconsommation, en suivant le principe suivant :

« La bonne indication, la bonne molécule, la bonne dose et la bonne durée de traitement »

Lors de l'hiver 2022-2023, le contexte de pénuries a entraîné de nombreux reports de prescriptions vers d'autres antibiotiques moins efficaces et pourvoyeurs de résistances, en générant des impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes dans un contexte de faible innovation thérapeutique. Pour relever le défi de la lutte contre l'antibiorésistance, des actions sont mises en place. (7)

1.3.2 Actions mises en place

La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) est un premier exemple. En effet, l'Assurance Maladie suit depuis plusieurs années, le taux de traitements par antibiotiques prescrits par les médecins traitants de l'adulte et de l'enfant. Cet indicateur a été bénéfique puisqu'il a permis de diminuer le nombre de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances. Également, la Société Française de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF) a mis à jour la liste des « antibiotiques critiques » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en prenant en compte leur impact écologique. Ainsi, deux groupes d'antibiotiques ont été créés : ceux pouvant être prescrits par les professionnels de santé en dehors des établissements de santé, et ceux qui peuvent être prescrits uniquement par un professionnel de santé. Les antibiotiques de groupe 2 et 3 sont des cibles privilégiées pour améliorer le bon usage des antibiotiques. Depuis 2019, en plus de ses missions de surveillance épidémiologique, Santé publique France est responsable de la promotion d'une utilisation

appropriée des antibiotiques et de la prévention de la résistance à ces derniers. Au près des professionnels de santé, la promotion d'outils existants est faite avec des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), Antibioclic... En parallèle, de nouveaux outils d'aide à la prescription sont développés. Au près du grand public, des messages pédagogiques sur le mécanisme d'action des antibiotiques et leurs modalités d'efficacité sont véhiculés. Des messages de sensibilisation sur l'antibiorésistance et sur le risque de perte d'efficacité sont également diffusés. Le test rapide d'orientation diagnostique pour l'angine (TROD angine), qui permet de déterminer en quelques minutes si l'angine est d'origine virale ou bactérienne, reste un des principaux outils promus pour encourager un usage approprié des soins en ville. Par ailleurs, les Centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb) ont pour objectif d'optimiser l'utilisation des antibiotiques dans les 13 régions de la métropole ainsi que dans les départements et régions d'Outre-Mer. Créés à la fin de l'année 2022, ces centres sont désignés pour une durée de 5 ans et financés par les Agences Régionales de Santé (ARS). Enfin, le Service sanitaire des étudiants en santé (SSES) constitue toujours un puissant levier de mobilisation des nouvelles générations, tant en matière de prévention des infections qu'en bon usage des antibiotiques. (7)

2. Les bactériémies

2.1 Définition

Une bactériémie est définie par la présence d'une bactérie dans le sang. Elle est généralement accompagnée de signes d'infection tels que la fièvre et des frissons intenses. . Elle peut avoir de nombreuses causes et apparaître lors d'un traitement chirurgical d'un abcès, une plaie infectée, ou peut être due à une colonisation sur un système invasif tels que les cathéters intraveineux. Une bactériémie peut être très transitoire et de faible inoculum ou alors prolongée et persistante. Des conséquences systémiques telles que le sepsis ou le choc septique sont également possibles.(9) En effet, 25,0 % des bactériémies sont associées à des signes de détresse hémodynamique. (10)

2.2 Diagnostic

2.2.1 Symptomatology of bacteremia

Une bactériémie est suspectée lorsque le patient présente de la fièvre accompagnée de frissons et de sueurs. À l'inverse, une hypothermie peut également être un signe de présence bactérienne. Une bactériémie peut également passer inaperçue en raison d'une apyrexie chez certains patients tels que les sujets âgés, les patients immunodéprimés ou sous corticothérapie. Les traitements antipyrétiques peuvent également masquer les symptômes. La clinique varie également selon la porte d'entrée du micro-organisme et les éventuelles localisations secondaires.

25,0 % des bactériémies sont associées à un sepsis ou choc septique, mais seulement 40,0 % des sepsis graves et choc septiques sont associés à une bactériémie.(11)

En 2016, une nouvelle définition du sepsis et du choc septique a été validée par l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et la Society of Critical Care Medicine (SCCM). (12)

2.2.2 Definition of sepsis

Le sepsis est défini par une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Ainsi, il est défini par une infection suspectée ainsi qu'un SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) supérieur ou égal à 2, ou une augmentation d'au moins deux points de ce score lié à l'infection. Les paramètres de ce score sont la PaO₂, les plaquettes, la bilirubine, la tension artérielle, le score de glasgow et la créatinine. (Fig.9)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥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)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg		MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	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)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Figure 9: Critères de calcul du Sofa

Pour identifier plus rapidement les patients les plus à risque, le qSOFA (quick SOFA) peut être utilisé. Un sepsis est suspecté dès lors que deux critères parmi les trois suivants sont présents : fréquence respiratoire > 22/min, PAS < 100 mmHg ou toute altération mentale (Glasgow < 15) (12,13)

2.2.3 Définition du choc septique

Le choc septique est défini par la présence d'un sepsis, une lactatémie supérieure à 2 mmol/L et la nécessité de recourir à des vasopresseurs pour atteindre une pression artérielle moyenne > 65 mmHg malgré la correction de l'hypovolémie. (12,13)

2.2.4 Score IGSII

Le score IGSII est un score qui permet d'évaluer la sévérité d'un patient et fait partie des scores utilisés en soins intensifs et en réanimation. Ce score prend en compte plusieurs paramètres qui sont : l'âge, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la température centrale, la diurèse, l'urée sanguine, le nombre de leucocytes, la kaliémie, la natrémie, les bicarbonates, le score de Glasgow mesurant la conscience, le type d'admission et si le patient présente une maladie chronique. Le rapport PaO₂/FiO₂ est également pris en compte. Il est utilisé comme indice de sévérité d'une hypoxie lors de troubles du rapport ventilation/perfusion au niveau pulmonaire. Les facteurs recueillis sont les facteurs les plus graves durant les 24h suivant l'admission en soins intensifs. (14)

2.2.5 Diagnostic microbiologique

Une prescription d'hémoculture est justifiée lorsque des signes de sepsis sont présents : hyperthermie $> 38.5^{\circ}\text{C}$, hypothermie $< 36.5^{\circ}\text{C}$, frissons, s'il y a suspicion d'endocardite infectieuse ou s'il existe une fièvre inexpliquée chez la femme enceinte, un nouveau-né ou patient immunodéprimé. Le sang doit être prélevé dans des conditions strictes d'asepsie (hygiène rigoureuse des mains, aseptie cutanée de la zone prélevée) en ponctionnant une veine périphérique. Si une bactériémie est suspectée sur le cathéter central, celui-ci doit aussi être prélevé. Deux flacons d'hémoculture (quatre si signes de gravité) doivent être ensemencés. Un volume minimal de 10 mL par flacon doit être prélevé. Tous les flacons doivent être prélevés au même moment ou à 30 minutes d'intervalle, sauf en cas de suspicion d'endocardite, et idéalement avant le début de l'antibiothérapie. La surveillance des flacons par le biologiste se fait généralement de façon automatisée en détectant la croissance bactérienne. Si une bactérie est détectée, le résultat de l'identification ainsi que l'antibiogramme sont communiqués 24 heures plus tard en moyenne. L'interprétation est souvent rendue difficile par la nécessité de distinguer les véritables bactériémies des contaminations survenant lors du prélèvement. En effet, 8,0 à 15,0 % des hémocultures sont positives, mais environ 30,0 à 50,0 % d'entre elles sont des faux positifs dus à des contaminants au moment du prélèvement. Ainsi, si un agent infectieux pathogène est isolé dans un seul flacon d'hémoculture, alors une bactériémie est retenue. Par contre, si un agent infectieux possiblement contaminant est isolé, alors il faudra deux flacons d'hémoculture contaminés pour affirmer le diagnostic de bactériémie.(10,15)

2.3. Epidémiologie

Sous l'autorité de l'agence Santé publique France, la mission nationale SPIADI (Surveillance et de prévention des infections associées aux dispositifs invasifs) a communiqué les résultats de surveillance menée en 2023 ainsi que les résultats évolutifs entre 2019 et 2023. Le nombre de bactériémies est considérable pour les cinq années : on compte 48 776 bactériémies associées aux soins, et 97,0 % des cas concernaient des adultes. Pour les patients ayant une bactériémie liée à un cathéter, ils étaient immunodéprimés dans 49,0 % des cas et cancéreux dans 61,0 % des cas. (16)(Fig.10)

	2019	2020	2021	2022	2023	2019-2023
N patients bactériémiques (B)	10 027	9 402	9 646	9 397	8 816	47 288
N patients présentant une B-div (/100 B)	2 716 (27,1)	2 660 (28,3)	2 665 (27,6)	2 675 (28,5)	2 607 (29,6)	13 323 (28,2)
Immunodépression (/100 B-div)	1 359 (53,2)	1 248 (49,0)	1 080 (41,9)	1 293 (49,9)	1 197 (47,7)	6 177 (48,3)
Cancer évolutif (/100 B-div)	-	1 613 (63,0)	1 436 (56,4)	1 619 (62,2)	1 534 (61,4)	6 202 (60,8)
COVID-19 positif (/100 B-div)	-	132 (8,9)	455 (18,2)	357 (14,3)	113 (5,0)	1 057 (12,1)
Décès à 7 jours du diagnostic (/100 B-div)	-	312 (11,9)	312 (11,8)	296 (11,1)	250 (9,7)	1 170 (11,0)

Figure 10: Caractéristiques des patients présentant une bactériémie liée à un cathéter (secteur adulte ; 2019-2023). SPIADI

Ces infections sont principalement attribuées aux entérobactéries (25,0 %) et aux staphylocoques, notamment *S. aureus* (23,0 %). La proportion de bactériémies associées à un cathéter et impliquant une bactérie multirésistante ou hautement résistante (BMR/BHRe) reste stable. Dans 8,0 % des cas, l'agent pathogène responsable de la bactériémie est une BMR/BHRe. (16)(Fig 11)

	2019	2020	2021	2022	2023	2019-2023
N bactériémies liées à un cathéter	2 716	2 660	2 665	2 675	2 607	13 323
B- <i>S. aureus</i> (/100 B-div)	660 (24,3)	606 (22,8)	610 (22,9)	595 (22,2)	583 (22,4)	3054 (22,9)
SARM (/100 B-div- <i>S. aureus</i>)	87 (13,4)	68 (11,4)	59 (9,9)	56 (9,6)	49 (8,6)	319 (10,6)
B-Entérobactéries (/100 B-div)	608 (22,4)	691 (26,0)	647 (24,3)	720 (26,9)	673 (25,8)	3339 (25,1)
ERC3G (/100 B-div-E)	126 (21,1)	160 (23,4)	131 (20,8)	138 (19,5)	143 (21,5)	698 (21,3)
ERCarb (/100 B-div-E)	14 (2,4)	14 (2,2)	8 (1,3)	10 (1,5)	10 (1,6)	56 (1,8)
B- <i>P. aeruginosa</i> (/100 B-div)	124 (4,6)	134 (5,0)	165 (6,2)	137 (5,1)	120 (4,6)	680 (5,1)
PARC (/100 B-div- <i>P. aeruginosa</i>)	14 (11,4)	16 (12,6)	16 (9,9)	31 (23,8)	6 (8,0)	83 (13,5)
Bactériémie impliquant une BMR/BHRe (%)	227 (8,4)	244 (9,2)	206 (7,7)	225 (8,4)	198 (7,6)	1100 (8,3)

Figure 11: Micro-organismes impliqués dans les bactériémies liées à un cathéter (secteur adulte ; 2019-2023)

En réanimation, chez l'adulte, les bactériémies liées aux cathéters représentaient 26,0 % des bactériémies associées aux soins. Dans 20,0 % des cas, elles étaient associées à une infection pulmonaire et dans 10,0 % des cas à une infection digestive/abdominale. (16)(Fig.12)

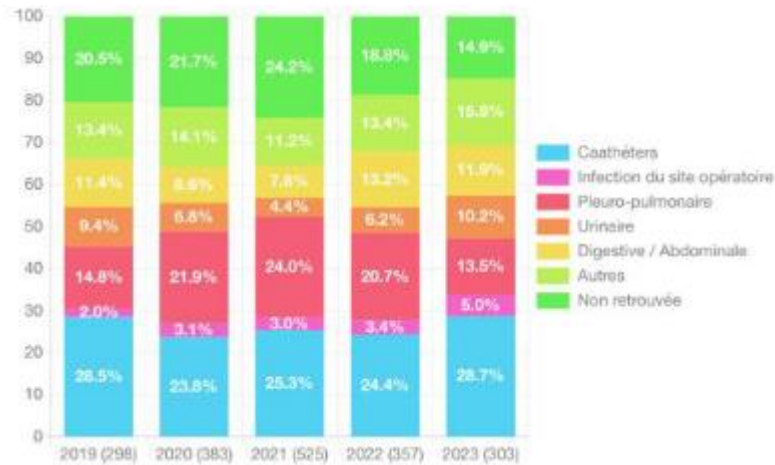


Figure 12: Distribution des bactériémies associées aux soins en fonction de la porte d'entrée (réanimation adulte ; cohorte 2019-2023).

2.4. Prise en charge

La recherche de la porte d'entrée et des éventuelles localisations septiques secondaires est primordiale dans la prise en charge afin de choisir au mieux le traitement probabiliste. Un examen clinique suivi d'examens complémentaires devra être effectué. Ils sont choisis en fonction du contexte et de l'identification microbiologique et peuvent être une bandelette urinaire (BU), un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), une radiographie pulmonaire etc. On recherchera systématiquement une endocardite à l'aide d'une échographie si un agent infectieux fréquemment impliqué est retrouvé (staphylocoques, streptocoques).

Tout matériel étranger devra être suspecté et si celui-ci se révèle être à l'origine de la bactériémie, il devra être retiré.

En cas de sepsis et choc septique, il est nécessaire de recourir à une antibiothérapie probabiliste rapidement. C'est aussi le cas chez les patients présentant des facteurs de gravité (asplénie, immunodépression) ou si un foyer infectieux est identifié. En effet, chaque heure de retard dans la prescription augmente la mortalité de 7,6 %. (17)

3. *Staphylococcus aureus* méticilline résistant

3.1 Caractéristiques de la bactérie

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) fait partie de la famille Staphylococcaceae et du genre *Staphylococcus*. Il s'agit d'un cocci à Gram positif en amas (grappes de raison). Il est catalase positif et coagulase positif. Le réservoir naturel est l'homme ainsi que les animaux à sang chaud. Étant éliminé dans l'environnement et très résistant, il se retrouve souvent dans celui-ci. Le site de colonisation préféré de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale. En effet, 20,0 à 30,0 % des hommes sont porteurs de cette bactérie au niveau du nez. Ainsi, à partir des sites de portage, *S.aureus* colonise les territoires cutanés en particulier les zones humides telles que les aisselles et les mains. Cette bactérie se transmet par contact direct (manuportage) ou indirect (vêtements ou matériel médical). (18,19)

3.2 Résistance à la méticilline

3.2.1 Contexte historique

S.aureus a su développer des résistances à chaque nouvel antibiotique introduit depuis plus d'un demi-siècle. En effet, en 1944, est apparue la première résistance à la pénicilline grâce à l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique. Cette résistance initialement restreinte au milieu hospitalier s'est répandue en milieu communautaire très rapidement. Désormais, plus de 90,0 % des souches sont résistantes à pénicilline en France. Durant les années 1950, sont apparues les premières souches multirésistantes. La résistance à la pénicilline était associée à une résistance à la streptomycine, à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol et aux sulfamides. En 1959, un dérivé semi synthétique de la pénicilline a été introduit : la méticilline. Mais en 1961, les premières souches résistantes à la méticilline sont apparues en Grande-Bretagne. La vancomycine ayant été introduite en 1956, un premier cas de sensibilité diminuée à la vancomycine a été découvert au Japon en 1996. D'autres cas ont ensuite été documentés en France, aux Etats-Unis, en Amérique du Sud...Ces microorganismes sont dénommés VISA pour vancomycin-intermediate *S. Aureus*, ou plus généralement GISA, glycopeptide-intermediate *S. Aureus*, car ils sont également résistants à la teicoplanine. Entre

1962 et 1993, les SARM étaient confinés dans les structures de soin puis à partir de 1993, sont apparues les premières épidémies de SARM communautaires. (20)

3.2.2 Approche moléculaire

La résistance à la méticilline ou à l'oxacilline provient majoritairement de l'acquisition du gène *mec-A* codant une protéine liant la pénicilline additionnelle (PLP2a), car cette transpeptidase possède une faible affinité vis-à-vis des pénicillines. Ce gène *mec-A* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (*staphylococcal cassette chromosome mec*, SCC *mec*). Cette cassette comporte : (Fig.13)

- le complexe *mec* : il contient une copie du gène *mecA*, une copie de la séquence d'insertion IS431 et des gènes régulateurs du gène *MecA* : *mecI* et *mecRI*. Celui-ci va détecter la présence de bêtalactamines grâce à son domaine extracellulaire. Une fois que l'antibiotique est lié, le domaine intracellulaire est activé et va dégrader le répresseur *MecI*, ce qui va favoriser l'expression du gène *MecA*. A ce jour, 4 classes de complexe *mec* (A, B, C, D) sont décrites chez *S.aureus*.
- le complexe de gènes des recombineses : qui assure les phénomènes d'intégration et excision de la cassette et assure la mobilité de la cassette. Il est constitué soit d'une paire de gènes *ccrA* et *ccrB* combinés, soit d'un gène unique *ccrC*. À ce jour, Il existe cinq types de complexes de recombineses.

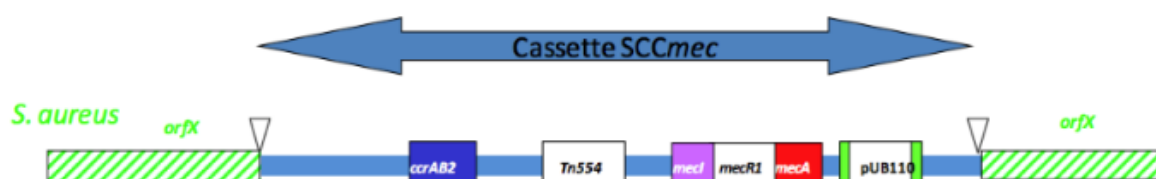


Figure 13: Représentation d'une Cassette SCCmec

Aujourd'hui, la combinaison des différentes classes de complexe mec et des 5 types de recombinases permet de définir 15 types de cassettes (I-XIII). Elles diffèrent par leur structure et leur taille (20 à 66 kb) et par leur répertoire de résistances aux antibiotiques. (20)

En 2007, un premier cas de SARM détecté en France possédait un variant du gène *MecA* : le gène *MecC*, ce qui a donné un nouveau type de cassette : la cassette tpe XI. Ce nouveau gène d'origine animale a un pourcentage d'homologie inférieur à 65,0 % avec le gène *MecA* et présente un faible niveau de résistance à l'oxacilline. Sa prévalence est très faible, environ 1,0 %. (21)

Les SARM communautaires sont résistants, quant à eux, à la méticilline mais également à la kanamycine, à l'acide fusidique et aux tétracyclines. Ce profil est caractéristique du SARM- C européen et possède des gènes codant pour le facteur de virulence : la leucocidine de Pantone-Valentine. Cette toxine est constituée de deux composants (*LukS-PV* et *LukF-PV*) qui agissent de façon synergique sur la membrane cellulaire en induisant la lyse de molécules participant aux défenses de l'hôte, comme les polynucléaires neutrophiles, les monocytes.... *LukS-PV* et *LukF-PV* sont codés par des bactériophages dont le prototype est phi SLT. Ainsi, les souches de *S. aureus* portant phi SLT (ou d'autres bactériophages similaires codant *lukS-PV* et *lukF-PV*) sont associées aux infections cutanées primitives comme les furoncles. (22)

3.3 Epidémiologie

En Europe, le réseau *EARS-Net* indique que la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* a atteint en moyenne 15,2 % en 2022. La France, avec un taux de 10,4 %, se situe légèrement en dessous de cette moyenne. Entre 2018 et 2022, la proportion moyenne de résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* a diminué, passant de 17,8 % en 2018 à 15,2 % en 2022. Ainsi, une diminution très importante de la proportion de SARM entre 2000 et 2020 a été constatée. (23) (Fig.14)

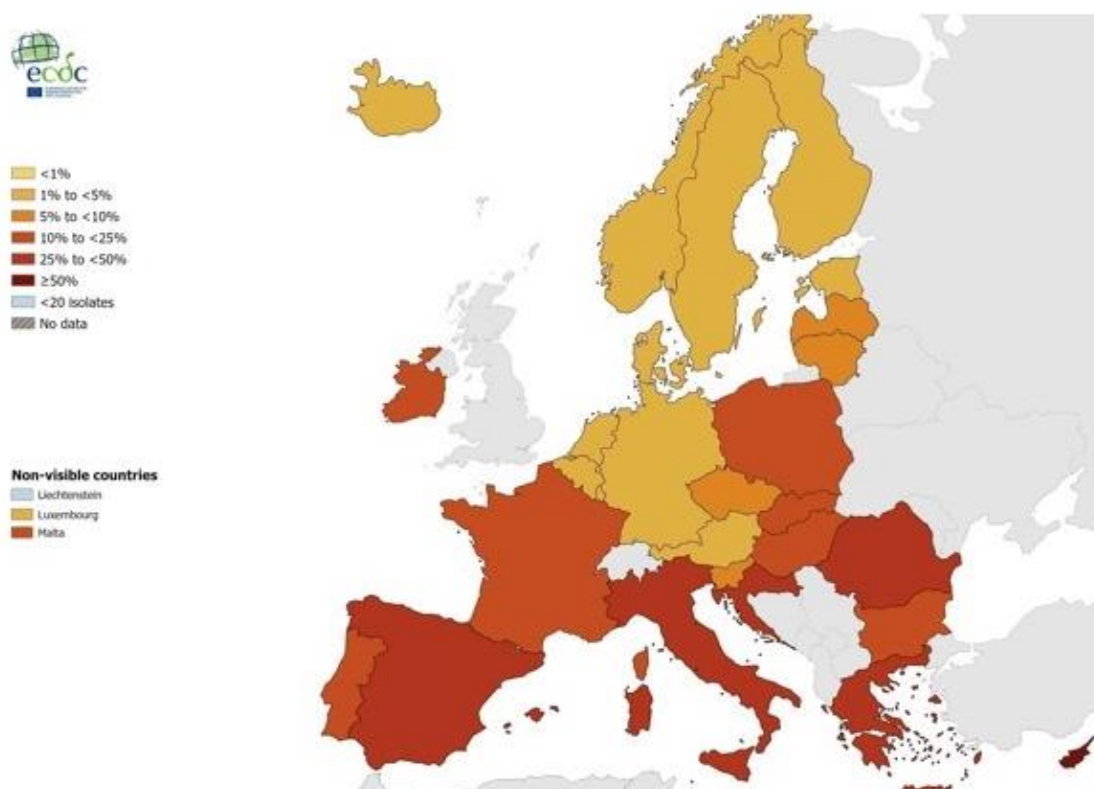


Figure 14: Proportion de résistance à la méticilline chez les souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'infections invasives, Europe, 2022

3.4 Les terrains à risque d'infection

Les principaux facteurs de risque de bactériémie à *S.aureus* sont l'utilisation d'une voie veineuse ou d'une ventilation mécanique, le sexe masculin, l'âge avancé, les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Enfin, tout geste créant une porte d'entrée pour le micro-organisme, tels que la chirurgie, l'hémodialyse, les plaies et les usagers de drogue sont des facteurs de risque importants. Une longue durée d'hospitalisation augmente aussi le risque de contracter une infection nosocomiale.

Les facteurs de risque qui augmentent la probabilité de mortalité sont aussi nombreux. On peut citer la persistance d'hémocultures positives au-delà de 48 heures, le port de matériel prothétique, la présence de voie veineuse centrale, l'utilisation de ventilation mécanique, l'âge avancé, l'insuffisance rénale et les cancers. Une non identification de la porte d'entrée du micro-organisme diminue les chances de survie ainsi que les complications neurologiques, cardiaques (endocardites), pneumopathies et thrombophlébites. (24,25)

3.5 Clinique

Les symptômes cliniques dépendent de la localisation, de la gravité et de l'état de santé général du patient. Il n'y a pas de symptomatologie spécifique. La plupart du temps, la fièvre est présente.

Les principales infections sont : (26)

- Infections suppuratives :
 - Infections cutanées superficielles
 - Infections profondes : dermohypodermes, staphylococcie maligne de la face
- Bactériémies, endocardites infectieuses et atteintes viscérales :
 - Abscesses profonds
 - Ostéoarticulaires : ostéomyélites, arthrites, spondylodiscites
 - Pneumopathies : pneumonies liées aux soins, surinfections chez le patient BPCO...
 - Infections neuro-méningées : abcès, méningites associées aux soins
- Infections toxiques : infections cutanées récidivantes, pneumonie nécrosante...

Les arthrites, spondylodiscites, endocardites et abcès profonds sont considérés comme des localisations secondaires de bactériémie à SARM. (27)

3.6 Traitement et prise en charge

Lorsque des hémocultures reviennent positives à SARM, il faut alors rechercher la porte d'entrée (peau, poumon, intervention chirurgicale récente...) Des hémocultures de contrôle doivent être effectuées régulièrement, toutes les 24 à 48h. Une échographie transœsophagienne (ETO) à la recherche d'embolies septiques dans les endocardites est recommandée dans les trois à cinq jours pour les cas suivants : (24)

- Bactériémie acquise de façon communautaire
- Présence de matériel intracardiaque (valve prothétique)
- Patient hémodialysé
- Embolie septique
- Spondylodiscite/ostéomyélite
- Injection de drogues par voie intraveineuse

Selon la définition de l'IDSA, une bactériémie est définie comme non compliquée si : (28)

- Une endocardite est exclue par échographie
- Il y a absence de matériel et/ou de prothèse
- Les hémocultures se négativent en deux à quatre jours
- Il y a apyrexie du patient au bout de 72 heures de traitement efficace
- Il n'y a pas de localisation secondaire

Dans le cas contraire, une mauvaise évolution clinique malgré un traitement correct (antibiotique adapté à l'antibiogramme et à la bonne dose), une persistance des hémocultures positives au bout de 72h, l'apparition d'un nouveau point d'appel infectieux doit faire rechercher une complication. (24)

Si une arthrite septique est suspectée, une ponction articulaire sera réalisée et guidée par une échographie ou la tomodensitométrie. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) est le diagnostic de référence pour la spondylodiscite. Le diagnostic d'endocardite se fait grâce à l'échographie transthoracique (ETT) ou transœsophagienne. La recherche de foyers profonds est permise grâce à l'échographie et permettra de retrouver les thrombophlébites septiques.

La durée du traitement est de 14 jours pour une bactériémie simple ; 4 à 6 voire 12 semaines, lors d'une bactériémie compliquée. Un relais par antibiothérapie par voie orale n'est pas

préconisé en dehors des bactériémies avec localisations secondaires notamment osseuses. Il est effectué si la réponse clinique est satisfaisante et si une réduction importante du syndrome inflammatoire est observée. Les hémocultures de contrôle doivent également être négatives. (25,29)

Le traitement à initier dès lors du diagnostic de bactériémie à SARM est la vancomycine ou la daptomycine par voie intraveineuse, qui sont les deux molécules de référence. En cas de critère de gravité, la gentamicine pourra être ajoutée.

La vancomycine constitue la molécule de référence de traitement des infections à Cocci Gram positifs résistants aux bêtalactamines, en raison de l'absence relative de résistances. Cependant, elle possède une toxicité importante. (30)

D'autres antibiotiques peuvent aussi être utilisés selon les données de sensibilité in vitro, tels que la rifampicine, l'acide fusidique, la clindamycine (association selon la sensibilité de la souche à l'érythromycine), le cotrimoxazole, le linézolide, la fosfomycine. (26,31,32)

3.7 Autres traitements

3.7.1 Daptomycine

Cet antibiotique est actif uniquement contre les bactéries à Gram positif. Concentration-dépendant et rapidement bactéricide, il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter les bactériémies, les infections compliquées de la peau et tissus mous ainsi que les endocardites du cœur droit. Il peut également être employé hors AMM, sur avis infectiologique, dans les infections ostéoarticulaires, sur matériel, les prothèses vasculaires et les endocardites du cœur gauche après documentation.

La posologie préconisée dans ce type d'infection se situe entre 8 à 12 mg/kg toutes les 24 h. (33) Cependant, en cas d'insuffisance rénale, une adaptation des doses est nécessaire : si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 30 ml/min, l'injection se fera toutes les 48 heures.

Lors du traitement par daptomycine, il est impératif de surveiller les taux de créatinine phosphokinase (CPK) plasmatiques, ainsi que les signes cliniques éventuels de myopathie, tels que la faiblesse musculaire, les douleurs ou les crampes. En effet, des cas de rhabdomyolyse

ont été rapportés, mais restent rares. Il en est de même pour les pneumopathies interstitielles à éosinophiles, l'autre effet indésirable possible de cet antibiotique. (34,35)

3.7.2 Linézolide

Le linézolide fait partie de la classe des oxalizidones et inhibe la synthèse protéique bactérienne par son activité bactériostatique. Son spectre est limité aux bactéries Gram positives. Il est indiqué dans les pneumonies nosocomiales ou communautaires et les infections de la peau et tissus mous. Hors AMM, il peut être employé pour traiter les infections ostéoarticulaires et neuroméningées documentées à SARM.

Il s'administre à la posologie de 600 mg toutes les douze heures. Si le DFG est inférieur à 30 ml/min, la posologie est de 600 mg toutes les 24h. Il est important de faire preuve de prudence lors de son utilisation, notamment en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. En effet, il est contre-indiqué avec les tous les médicaments « sérotoninergiques » comme les inhibiteurs de recapture de sérotonine (IRSS), les antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antagonistes des récepteurs 5-HT1 (triptans). Il diminue également les concentrations de la rifampicine. (36,37)

Les principaux effets indésirables à craindre sont :

- Myélotoxicité (thrombopénie, anémie, pancytopénie) après quinze jours de traitement. En cas d'antécédents d'insuffisance rénale, d'anémie ou de thrombopénie, la durée du traitement doit être limitée à 28 jours. De plus, une numération formule sanguine est conseillée toutes les semaines.
- Syndrome sérotoninergique.
- Acidose lactique par cytotoxicité mitochondriale.
- Neuropathies périphériques ou optiques lors de traitements prolongés.

3.8 Nouvelles molécules anti staphylococciques

En raison d'impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes suite à des multi-résistances, de nouvelles molécules anti SARM ont été mises au point. On peut citer : (38,39)(Fig.15)

- Ceftaroline (Zinforo[®]). Il fait partie de la classe des céphalosporines avec comme spectre le SARM et plus ou moins l'entérocoque. L'AMM a été obtenue en 2012, avec comme indications les pneumonies communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous, grâce à son action anti-toxine de Panton-Valentine. Cependant, elle possède une expérience clinique limitée et une toxicité hématologique importante.
- Ceftobiprole (Mabélio[®]). De la classe des céphalosporines également, il possède une bonne activité anti cocci Gram positif. Il peut être employé pour traiter les pneumonies communautaires et acquises, à l'exception des pneumopathies acquises sous ventilation (PAVM). L'AMM a été obtenue en 2014. Le ceftobiprole est utilisé en pratique hors AMM, lors d'infections polymicrobiennes à cocci Gram positif/bactérie à Gram négatif. Il permet d'éviter les associations de deux ou trois antibiotiques.
- Eravacycline (Xerava[®] - AMM en 2018) : Elle possède un très large spectre sur les cocci à Gram positif, y compris les staphylocoques résistants à la vancomycine. Son utilisation est réservée aux impasses thérapeutiques en raison de concentrations plasmatiques maximales (Cmax) peu élevées et proches de la concentration minimale inhibitrice (CMI), ce qui peut entraîner des échecs. L'indication la plus propice à l'utilisation sont les infections abdominales, mais elle possède une mauvaise tolérance digestive.
- Tédizolide (Sivextro[®]) Son AMM a été obtenue en mars 2015 dans le traitement des infections aiguës de la peau et des tissus mous. Il s'agit un dérivé du linézolide, pour lequel il existe aussi une forme intraveineuse et per os. Il permet de traiter les SARM résistants au linézolide, avec une toxicité hématologique et neurologique qui semble moins importante que celle de son prédécesseur, à la posologie de l'AMM (200mg 2x/j). Cependant, la toxicité à des posologies plus élevées, utilisées pour traiter les infections ostéoarticulaires ou les pneumonies en réanimation (hors AMM) n'est pas bien connue.

- Dalbavancine (Xydalba[®]). Il s'agit d'un lipoglycopeptide qui a obtenu son AMM en 2015. Il possède un spectre comparable à celui de la vancomycine. Sa demi-vie de 350 heures permet d'assurer un traitement pendant six semaines à raison de deux injections de 1500 mg à 15 jours d'intervalle. Il s'agit d'une molécule intéressante pour les infections nécessitant un traitement prolongé, telles que les endocardites, infections sur prothèses vasculaires ayant un rapport coût-efficacité très favorable. Cependant, dans ces indications, elle est utilisée hors AMM car les données cliniques sont en attente.
- Délafloraxine (Quofenix[®]). Il s'agit d'une fluoroquinolone dont l'AMM a été obtenue en 2019 et qui permet de traiter les SARM résistants aux autres fluoroquinolones. Elle est principalement utilisée en France pour traiter les infections ostéo articulaires et les infections de prothèses vasculaires (hors AMM). Elle existe sous forme orale et injectable.

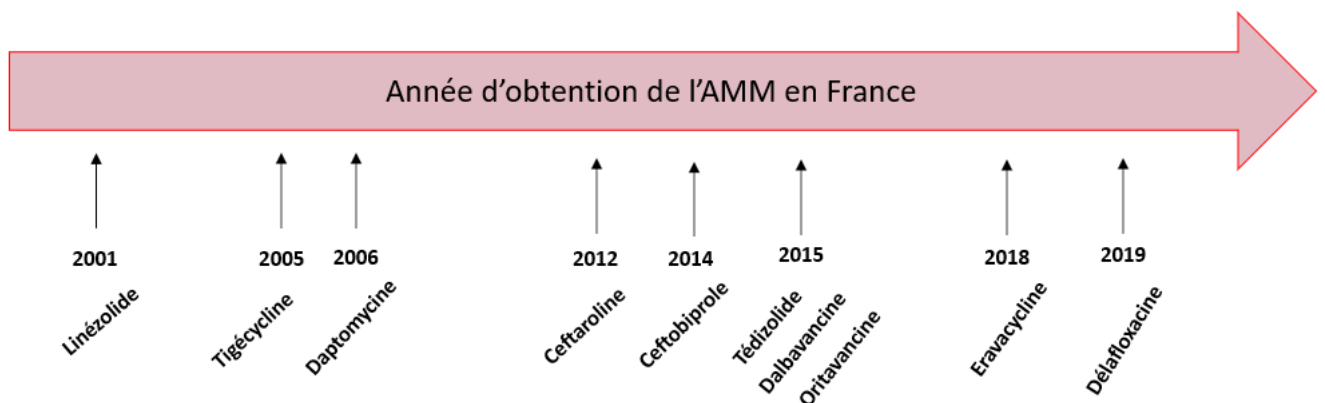


Figure 15: Les anti-SARM du XXI^{ème} siècle

4. Focus sur la vancomycine

4.1 Généralités sur la vancomycine

La vancomycine est un antibiotique naturel « temps-dépendant » appartenant à la famille des glycopeptides. Elle est proche de la teicoplanine, l'autre molécule de structure glycopeptidique, par son mécanisme d'action et son spectre antibactérien. Elle a été le premier glycopeptide isolé en 1956 à partir d'échantillons de sols prélevés en Inde et en Indonésie, notamment la boue de Bornéo, contenant le micro-organisme *Streptomyces Orientalis* ou de *Nocardia Orientalis*. (30)

4.1.2 Structure de la vancomycine

La vancomycine est une volumineuse molécule de haute masse moléculaire. C'est un glycopeptide tricyclique dichloré possédant une chaîne heptapeptidique comportant cinq cycles aromatiques. Ainsi, deux tyrosines chlorées, trois phénylglycines substituées, du glucose, un sucre aminé (la vancosamine), de la N-méthyl-leucine et de l'acide aminé aspartique sont rattachés. (30,40)(Fig.16)

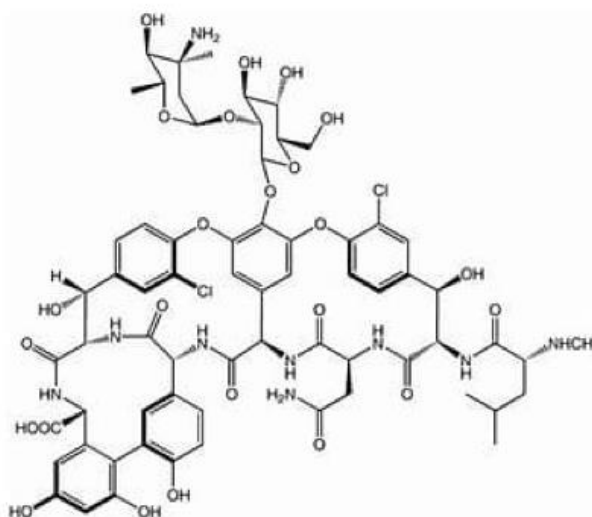


Figure 16: Structure de la vancomycine

4.2 Pharmacodynamie et pharmacocinétique

4.2.1 Mécanisme d'action

La vancomycine agit en inhibant la synthèse de la paroi. Elle inhibe la transglycolysation en se liant au dipeptide terminal du peptidoglycane, en se chélatant à l'aminoacyl-D-alanyl-D-alanine.

Il s'agit d'un antibiotique bactéricide à activité temps-dépendante, avec peu d'effet post-antibiotique. (41)

4.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

La vancomycine est faiblement absorbée au niveau du tractus digestif. En effet, la biodisponibilité orale est inférieure à 5,0 % du fait de son important poids moléculaire. Elle doit donc être administrée par voie intraveineuse ou par voie intrapéritonéale en cas d'infections liées à la dialyse péritonéale. La demi-vie d'élimination se situe entre 3 et 12 heures, avec une moyenne de 6 heures. L'élimination urinaire est sous forme active (90,0 % en 24 heures), ce qui conduit à d'importantes modifications posologiques chez l'insuffisant rénal. La diffusion tissulaire est correcte mais aléatoire dans le liquide céphalo-rachidien. La fixation protéique est de l'ordre de 55,0 %. (41,42)

4.3 La vancomycine en situation clinique

4.3.1 Indications

Par voie intraveineuse, les indications sont :

- Infections à bactéries sensibles, notamment le SARM, staphylocoques coagulase négative (SCN), streptocoques, entérocoques.
- Fièvre chez le neutropénique.
- Péritonites au cours des dialyses péritonéales.
- Prophylaxie des endocardites.
- Antibioprophylaxie en chirurgie notamment chez les sujets allergiques aux bêtalactamines.

Per os, elle est utilisée pour traiter les colites à *Clostridium difficile*. (42)

4.3.2 Effets indésirables

La vancomycine induit une ototoxicité à prédominance cochléaire, dose dépendante. En effet, si les taux sériques sont supérieurs à 50 ug/mL, une surdité précoce peut survenir, précédée d'acouphènes et vertiges. Le surdosage peut également induire une néphrotoxicité, notamment en cas de co-administration avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Cette toxicité rénale, dose-dépendante, est responsable d'une morbidité importante. Les réactions locales sont également des effets indésirables possibles, notamment les thrombophlébites au point d'injection (13,0 % des cas). Les risques de nécrose tissulaire par voie intramusculaire et sous-cutanée imposent l'utilisation de la voie intraveineuse. Cependant, il existe aussi une veinotoxicité. Des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir, telles que le prurit, la fièvre, les éruptions cutanées, les bronchospasmes, que l'on appelle « vancomycin flushing syndrom », d'où la nécessité de perfuser lentement en 60 minutes. Enfin, des effets indésirables divers sont décrits, tels que la neutropénie, les nausées et vomissements, les douleurs pulsatiles des muscles du dos et du cou, ainsi que le flush cervico-facial avec hypotension si la perfusion est trop rapide. (41,42)

4.4 Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine

4.4.1 Posologie et modalités d'administration

Chez l'adulte, la perfusion continue est à privilégier.

En administration discontinue, la dose de charge doit se situer entre 20 et 30 mg/kg, en perfusion sur 1 à 2 heures. Ensuite, il faut effectuer une dose d'entretien de 20 à 40 mg/kg/jour en perfusion de 1 heure toutes les 6 à 12 heures.

En administration continue, la dose de charge reste la même : 20 à 30 mg/kg en perfusion de 1 à 2 heures. Elle sera suivie d'une dose d'entretien de 20 à 40 mg/kg/jour. (33)

La durée de perfusion de 60 minutes par gramme de vancomycine est à respecter pour diminuer le risque de « Red Man Syndrom » (43)

4.4.2 Suivi des concentrations

De nouvelles recommandations concernant le dosage et la surveillance de la vancomycine sont parues en 2020. Elles ont été élaborées par l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) et le comité des lignes directrices consensuelles sur la vancomycine de la Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Il est recommandé un rapport entre l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique et la CMI (ASC/CMI) de 400 à 600 mg*heure/L (en supposant une CMI de 1 mg/L) pour obtenir une efficacité clinique et assurer la sécurité des patients traités pour des infections graves à SARM. Lorsque la CMI est supérieure à 1 mg/L, il est peu probable d'atteindre une cible ASC/CMI ≥ 400 . L'augmentation des doses peut entraîner une toxicité. Le traitement devra être alors changé. (44) (Fig.17)

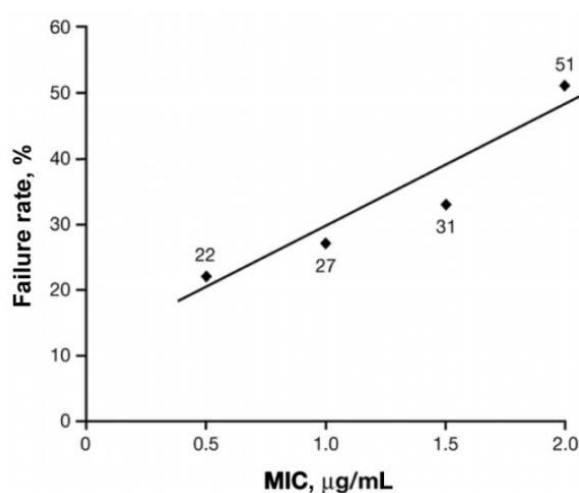


Figure 17: Relation entre la CMI et le pourcentage d'échec dans le traitement des infections à SARM

L'exposition cible à la vancomycine doit être atteinte en 24 à 48 heures en raison de l'importance du traitement. La surveillance du patient doit être réalisée en fonction du jugement clinique et des taux sériques. En cas de perfusion continue, après 48h, le taux au plateau doit se situer entre 20 et 25 mg/L. Le dosage du taux résiduel doit, quant à lui, se trouver entre 15 et 20 mg/L lors d'une administration discontinue. (33,42)

Partie 2 : Matériel et méthodes

1. Contexte

Les bactériémies à SARM sont difficiles à traiter à cause de la résistance à de nombreux antibiotiques. Elles suscitent des questionnements sur les choix et modalités de prescription ainsi que sur le suivi du traitement. Certains centres hospitaliers français ont déjà réalisé des études évaluant la prescription des anti-SARM, ce qui n'avait pas encore été fait aux HUS.

2. Objectif

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la proportion de prescriptions de vancomycine, daptomycine et linézolide dans les bactériémies à SARM aux HUS au cours des années 2022 et 2023.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les modalités de prescription de l'antibiothérapie (posologie, durée, adaptations thérapeutiques...), les toxicités imputables au traitement antibiotique, la réponse au traitement et la mortalité (en cours d'hospitalisation et à 30 jours).

La vancomycine étant un médicament à marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance régulière en raison de sa néphrotoxicité, les modalités et les éventuelles modifications de prescriptions de vancomycine ont été appréciées dans un troisième temps.

Dans cette étude, les hypothèses suivantes ont été évoquées :

- la prescription de vancomycine à des posologies trop élevées chez certains patients fragiles augmenterait le risque de néphrotoxicité, risque qui aurait été évité en optant pour d'autres antibiotiques,
- une sous-utilisation des résultats des CMI, responsable de sous-dosages thérapeutiques, qui peut favoriser l'apparition de résistances bactériennes.

3. Cadre de l'étude

Pour effectuer cette étude, le logiciel GLIMS® du laboratoire de microbiologie des HUS a permis d'extraire les données des patients hospitalisés aux HUS en 2022 et 2023, et présentant au moins une hémoculture positive à SARM.

4. Mise en place de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, non interventionnelle, descriptive et rétrospective. La période d'analyse des données s'étend du 01/01/2022 au 31/12/2023.

4.1 Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les patients ayant eu une hémoculture effectuée du 01/01/2022 au 31/12/2023 revenant positif à SARM, aux HUS, ont été inclus dans l'étude. Si le résultat de l'antibiogramme indiquait une sensibilité aux pénicillines pour les staphylocoques, ils étaient exclus de l'étude. Les autres critères d'exclusion concernaient les patients mineurs, les patients traités à l'institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), les patients décédés dans les 24 heures et lorsque aucune information n'a pu être retrouvée concernant le traitement antibiotique dans Dx Care®.

4.2 Données recueillies

Les données ont été relevées à partir des logiciels DxCare ® et ICCA ®, les deux logiciels de prescription utilisés aux HUS : Dx Care ® pour les services de médecine et d'urgence, ICCA en réanimation médicale. Ainsi, les observations médicales, comptes rendus, prescriptions médicamenteuses et bilans biologiques ont été analysés.

Les données suivantes relatives aux caractéristiques des patient ont été recueillies : l'âge du patient, son indice de masse corporelle (IMC), les comorbidités (immunodépression, diabète...), la fonction rénale (DFG et créatinine), le motif d'hospitalisation ainsi que le service dans lequel il a été hospitalisé et/ou transféré (Urgences, médecine, réanimation). Les effets indésirables et la mortalité (durant le séjour et 30 jours après) ont été analysés. Ensuite, ont été relevées les caractéristiques de la bactérie (résultats de l'antibiogramme et la porte

d'entrée de la bactériémie), ainsi que la présence de micro-organismes associés à SARM. L'antibiothérapie probabiliste et curative a également été analysée (choix des molécules, posologies prescrites, demande d'avis infectieux, suivi régulier des concentrations résiduelles...)

4.3 Critères étudiés

Le principal critère étudié était d'observer les modalités de prescription lors d'une bactériémie à SARM et d'évaluer la proportion de vancomycine, daptomycine et linézolide. L'antibiothérapie curative est jugée pertinente lorsqu'elle figure dans les recommandations existantes pour couvrir la bactérie et lorsque celle-ci est indiquée comme sensible sur l'antibiogramme. Les posologies doivent également être conformes aux recommandations et adaptées à la fonction rénale. De plus, la durée d'antibiothérapie doit être adaptée au type de bactériémie. En effet, elle est de 14 jours dans une bactériémie simple et 4 à 12 semaines lorsqu'elle est compliquée (lorsqu'elle est associée à des localisations secondaires telles que l'arthrite septique, endocardite, infection sur matériel, spondylodiscite...).(31) Enfin, la CMI doit être prise en compte lors de la prescription de vancomycine, et un suivi régulier des concentrations doit être effectué pour éviter un surdosage et, en conséquence, une toxicité. (45)

5. Statistiques

Les données quantitatives ont été présentées sous forme de médiane [écart interquartile], tandis que les données qualitatives ont été exprimées en termes d'effectifs et pourcentages.

Partie 3 : Résultats

1. Population étudiée

Durant l'année 2022 et 2023, 78 hémocultures se sont avérées positives à SARM aux HUS. Parmi ces 78 dossiers, 29 ont été exclus, et concernaient : les patients pris en charge à l'ICANS, les patients décédés dans les 24 heures suivant l'admission, et ceux dont le dossier n'a pas été retrouvé dans DxCare.® De plus, 4 patients mineurs (ayant moins de 18 ans) ont été exclus de l'étude. Ainsi, au total, 49 patients ont pu être analysés. (Fig : 18)

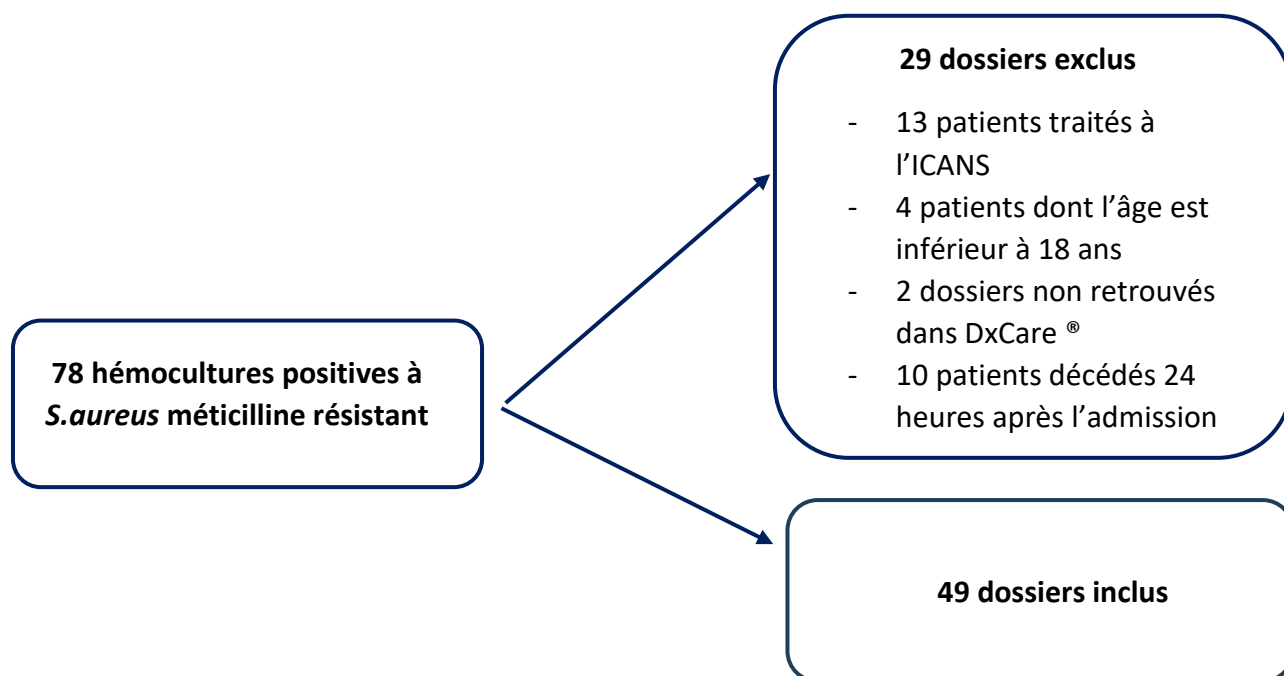


Figure 18: Diagramme de flux

Les hommes représentaient 73,5 % de la population, dont l'âge médian était de 74 ans. [extrêmes : 64 - 83] Vingt pourcent (10/49) des patients étaient immunodéprimés et, pour 80,0 % d'entre eux (8/10), l'immunodépression était associée à un cancer. De plus, 32,6 % (16/49) des patients de l'étude étaient diabétiques. Les patients présentant des facteurs de risque de localisation secondaire représentaient 67,3 % (33/49) de la population, et 63,2 % (31/49) étaient porteurs de matériel (prothèse de hanche, pacemaker...) Enfin, 4,1 % (2/49)

étaient allergiques aux antibiotiques : un patient était allergique au cotrimoxazole. Le second était allergique aux bêtalactamines.

Sur l'ensemble de l'étude, 52,7 % (39/74) des patients ont été pris en charge dans un service de médecine, 25,6 % (19/74) dans un service de réanimation, et 18,9 % (14/74) dans un service de chirurgie. Les patients ont été hospitalisés aux urgences dans 2,7 % (2/74) des cas.

Sur le plan clinique, 51,0 % (25/49) des patients avaient un sepsis et 24,5 % (12/49) ont subi un choc septique. Des localisations secondaires ont été diagnostiquées chez 32,6 % des patients (16/49). Parmi ces seize patients, les localisations ont été les suivantes :

- 31,2 % (5/16) d'arthrites septiques,
- 25,0 % (4/16) d'endocardites,
- 25,0 % (4/16) d'ostéites,
- 12,5 % (2/16) de spondylodiscites.

28,5 % (14/49) des patients ont eu une bactériémie liée au cathéter et celui-ci a été retiré chez 100,0 % (14/14) des patients. Parmi ces patients, un seul cas de thrombophlébite du cathéter a été diagnostiqué. (Tableau.1)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Nombre (Pourcentage)
Sexe = H (%)	36 (73,5 %)
Age (Médian [IQR])	74 [64;83]
Services % (N=74)	
Réanimation	19 (25,6%)
Médecine	39 (52,7%)
Chirurgie	14 (18,9%)
Urgences	2 (2,7%)
Immunodépression (%)	10 (20,4 %)
Dont cancer (%)	8 (80,0 %)
Diabète (%)	16 (32,6 %)
Patients présentant des facteurs de risque de localisation secondaire (%)	33 (67,3 %)
Porteurs de matériel (%)	31 (63,2 %)
Allergies aux antibiotiques (%)	2 (4,1 %)
Sepsis (%)	25 (51,0 %)
Choc septique (%)	12 (24,5 %)
Bactériémie liée au cathéter (%)	14 (28,5 %)
Cathéter retiré (N=14)	14 (100,0 %)
Atteintes secondaires (%)	16 (32,6 %)
Endocardite (%) (N=16)	4 (25,0 %)
Arthrite Septique (%) (N=16)	5 (31,2 %)
Ostéite (%) (N=16)	4 (25,0 %)
Spondylodiscite (%) (N=16)	2 (12,5 %)
Thrombophlébite (%) (N=16)	1 (6,2 %)
Avis infectieux (%)	19 (38,7%)

2. Caractéristique de la bactériémie

Sur l'ensemble des portes d'entrée recensées (n = 54), la plus fréquente était d'origine cutanée et représentait 27,7 % d'entre elles (15/54). La bactériémie était d'origine ostéoarticulaire dans 9,2 % (5/54) des cas. Les autres portes d'entrée identifiées ont été pulmonaires (4/54) et présumées d'origine urinaires (7/54) soit respectivement 7,4 % et 12,9 % des sources d'infection. Seule 1,8 % (1/54) était une porte d'entrée digestive. Pour 25,9 % (14/54) des patients, la bactériémie était associée aux soins. L'origine est restée inconnue dans 14,8 % (8/54) des cas. De plus, la proportion d'origine urinaire est incertaine. (Fig.19)

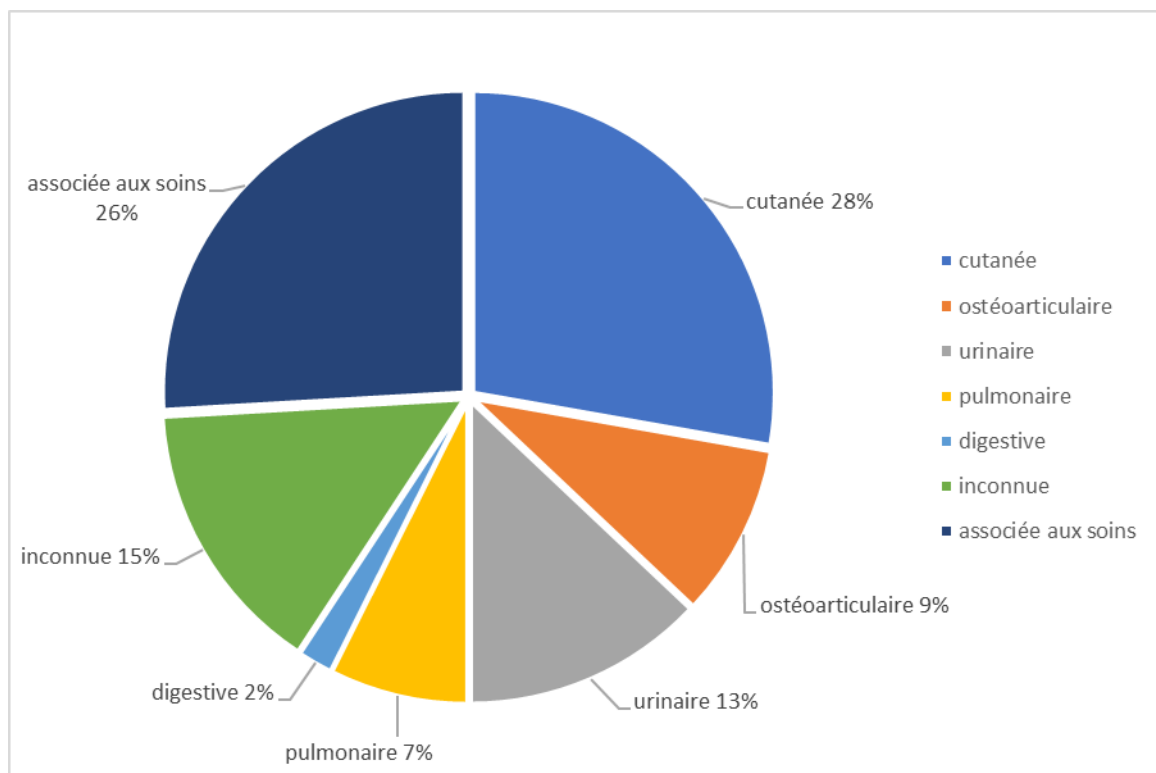


Figure 19: Portes d'entrée de la bactériémie

3. Prise en charge de la bactériémie

3.1 Traitement probabiliste

Un traitement probabiliste a été initié chez 95,9 % (47/49) des patients. Un aminoside (amikacine ou gentamicine) était également prescrit chez 26,5 % (13/49) d'entre eux. La vancomycine était la molécule la plus prescrite avec une proportion de 46,9 % (23/49). La pipéracilline-tazobactam était la deuxième molécule prescrite, administrée à 30,6 % (15/49) des patients. Ensuite, la daptomycine et la ceftriaxone ont été prescrites en proportions égales

chez 22,4 % (11/49) des patients. Le linézolide n'a été quant à lui prescrit en probabiliste chez 10,2 % (5/49) des patients. (Fig.20)

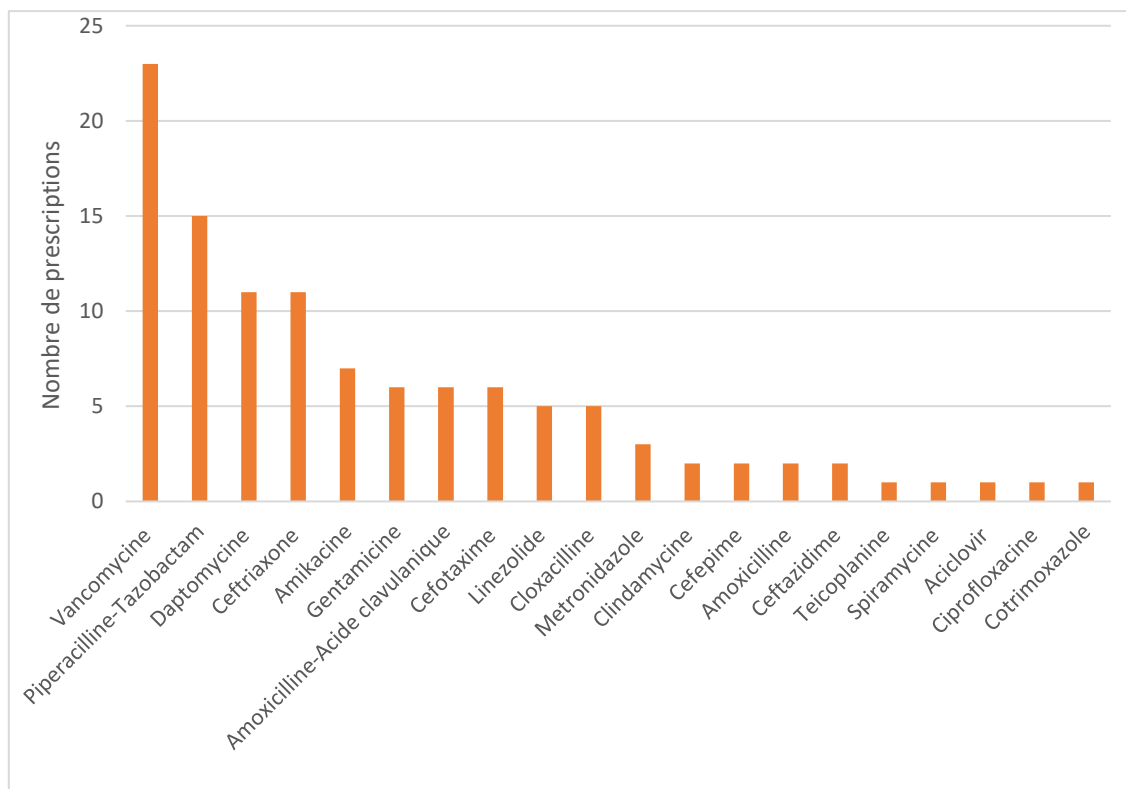


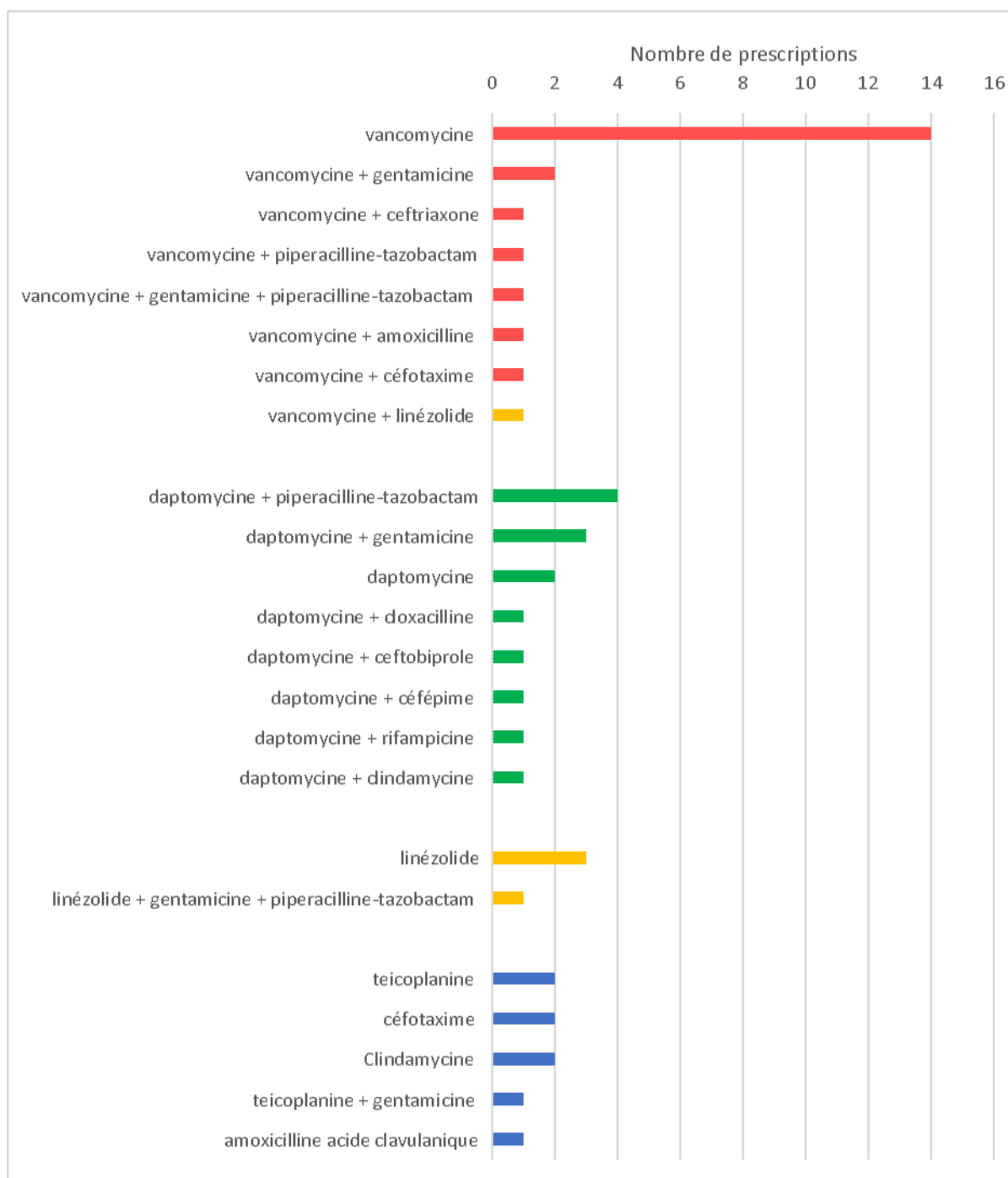
Figure 20: Nombre de molécules prescrites en traitement probabiliste

3.2 Adaptation du traitement selon l'antibiogramme

Dans cette étude, 26,5 % (13/49) des patients ont eu une modification de traitement suite au rendu de l'antibiogramme. Trois patients, soit 6,1 % (3/49) d'entre eux, n'ont pas reçu d'antibiotique prescrit contre le SARM, même après la sortie de l'antibiogramme : il leur a été administré de l'amoxicilline-acide clavulanique (1 patient) et de la céfotaxime (2 patients). Pour les deux patients traités par de la céfotaxime, le premier a été transféré en soins de suite de rééducation suite à un maintien difficile avec incurie et dysautonomie. Le second est sorti au bout de 7 jours de traitement. Le patient ayant eu de l'amoxicilline-acide clavulanique est sorti au bout de 10 jours d'hospitalisation. Aucun de ces patients n'est décédé au cours des trois mois suivant l'hospitalisation.

3.2.1 Antibiotiques prescrits pour la prise en charge de la bactériémie

En traitement curatif de première intention, la vancomycine était également la molécule la plus fréquemment prescrite avec une proportion de 44,8 % (22/49). La daptomycine a été prescrite chez 28,5 % (14/49) des patients. Le linézolide n'a été retrouvé que dans 10,2 % (5/49) des dossiers médicaux. Les autres molécules anti-SARM telles que la teicoplanine ont été prescrites chez 6,1 % (3/49), à proportion égale avec la Clindamycine. Un seul patient a bénéficié d'un traitement par ceftobiprole (2,0 % ; n = 49) tout comme la rifampicine, prescrite en première intention chez un seul patient (2,0 % ; n = 49). La gentamicine est apparue dans 16,3 % (8/49) des prescriptions et dans 87,5 % (7/8), une dose unique de gentamicine était prescrite. Enfin, 40,8 % (20/49) des patients ont reçu une bithérapie et 4,1 % (2/49) une trithérapie lors du traitement curatif. (Fig.21)



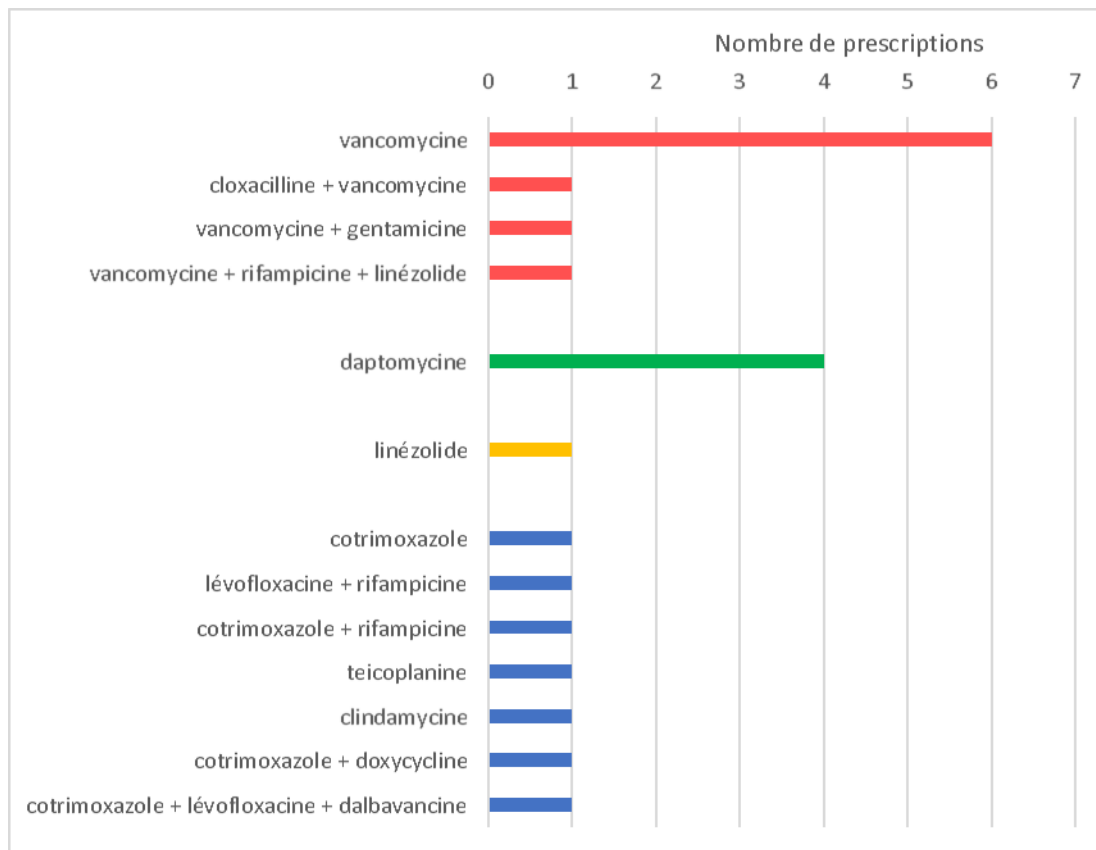
Rouge : traitement comprenant de la vancomycine – vert : traitement comprenant de la daptomycine - jaune : traitement comprenant du linézolide – bleu : autre traitement

Figure 21: Nombre de molécules prescrites en curatif

Le nombre de dossiers médicaux dans lesquels le traitement curatif a été relayé par un autre antibiotique s'élève à 42,8 % (21/49). Les raisons ont été les suivantes :

- Hémocultures positives persistantes ou évolution clinique défavorable : 42,8 % des cas (9/21), dont un cas de résistance de la daptomycine sur le cathéter ;
- Relais du traitement antibiotique administré par voie intraveineuse vers une voie orale : 23,8 % (5/21) ;
- Amélioration de la fonction rénale suite au relais de la vancomycine par daptomycine, ce qui a impliqué un retour à la vancomycine : 9,5 % (2/21) ;
- Difficulté à maintenir une voie veineuse, ce qui a engendré une prescription de teicoplanine et dalbavancine : 9,5 % (2/21) ;
- Adaptation au contexte infectieux avec remplacement d'un antibiotique non actif contre le SARM par un antibiotique actif contre le SARM : 9,5 % (2/21) ;
- Effets indésirables de la première molécule prescrite : 4,7 % (1/21).

Lors du premier relais, la vancomycine restait la molécule la plus prescrite et représentait 42,8 % (9/21) des patients. Dix-neuf pourcent (4/21) des patients ont eu de la daptomycine et 9,5 % (2/21) du linézolide. Un seul patient a été traité avec de la teicoplanine (4,7 % ; n = 21), tout comme la dalbavancine (4,7 % ; n = 21). (Fig.22)



Rouge : traitement comprenant de la vancomycine – vert : traitement comprenant de la daptomycine
 – jaune : traitement comprenant du linézolide – bleu : autre traitement

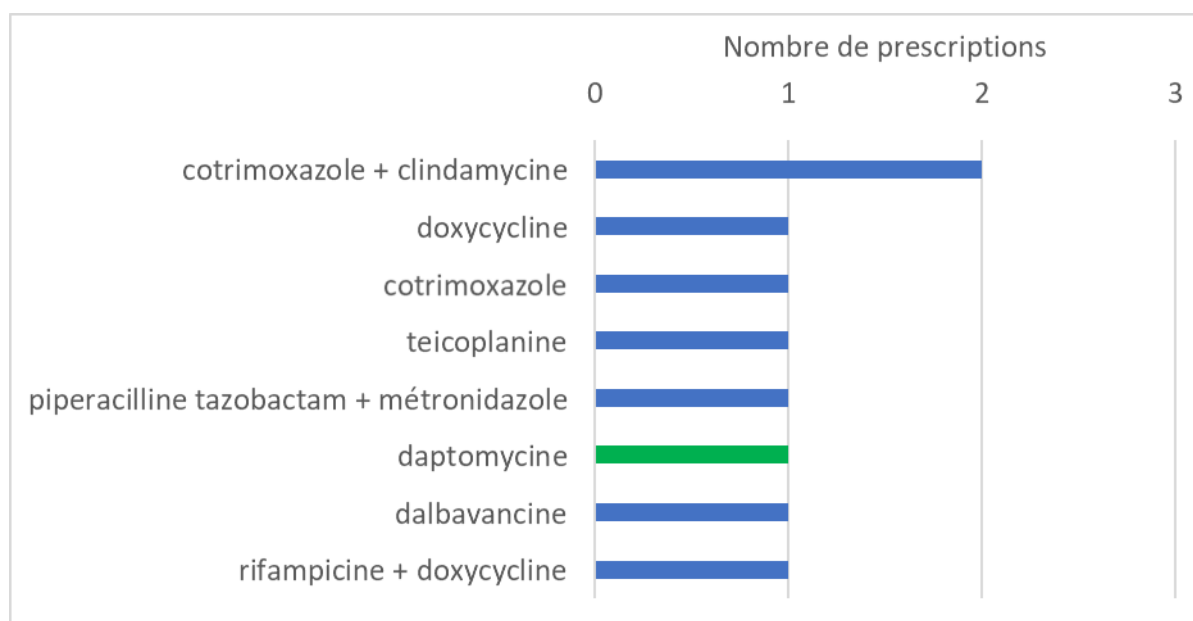
Figure 22: Nombre de molécules prescrites en curatif suite à un premier relais

Un second relais a été effectué chez neuf patients soit 42,8 % (9/21) des patients ayant déjà eu un premier relais. Les raisons étaient alors :

- Insuffisance rénale sous cotrimoxazole: 11,1 % (1/9) ;
- Relais du traitement antibiotique administré par voie intraveineuse vers une voie orale 55,5 % (5/9) ;
- Evolution clinique défavorable 22,2 % (2/9) ;
- Retour au domicile, ce qui a engendré une prescription de teicoplanine : 11,1 % (1/9) ;
- Adaptation au contexte infectieux : 22,2 % (2/9).

Dans 22,2 % (2/9) de ces dossiers médicaux, les raisons motivant un relais n'ont pas été expliquées.

Il n'y a pas eu de différences significatives dans les proportions des molécules prescrites. Les traitements prescrits étant cotrimoxazole (33,3 %, n = 9), clindamycine (22,2 % ; n = 9), doxycycline (22,2 % ; n = 9), teicoplanine (11,1% ; n = 9), daptomycine (11,1% ; n = 9), dalbavancine (11,1% ; n = 9), rifampicine (11,1% ; n = 9). (Fig.23)



Vert : traitement comprenant de la daptomycine – bleu : autre traitement

Figure 23: Nombre de molécules prescrites suite à un deuxième relais

3.2.2 Analyse des posologies prescrites

Lors du traitement prescrit en première intention en traitement curatif, les patients nécessitant une dose de charge étaient ceux traités par vancomycine et teicoplanine et étaient au nombre de 25. Cinquante-six pourcent (14/25) d'entre eux en ont eu une. Ainsi, la dose de charge était conforme dans 35,7% (5/14) des cas. À l'inverse, elle était sous-dosée dans 57,1 % des cas (8/14) et 87,5 % concernait la vancomycine (7/8). La dose de charge était surdosée chez un patient (7,1 % ; n=14) et concernait la teicoplanine en raison d'une utilisation sur une plus longue durée. Le traitement était conforme en termes de posologie chez 48,9 % (24/49) des patients. Parmi les molécules pouvant traiter le SARM, la clindamycine était prescrite avec une posologie correcte chez 100,0 % (3/3) des patients. Il en est de même pour le linézolide (100,0 % ; n = 5), la rifampicine (100,0 % ; n = 1) et le ceftobiprole (100,0 % ; n = 1). Les patients sous daptomycine avaient une posologie

correcte dans 92,8 % (13/14) des cas. Un patient traité par cet antibiotique avait une posologie plus forte. La posologie de la gentamicine était conforme chez 75,0 % (6/8) des patients et surdosée chez 25,0 % (2/8) d'entre eux.

Lors du premier relais antibiotique, 100,0 % des patients sous dalbavancine (1/1), linézolide (2/2), clindamycine (1/1), doxycycline (1/1), lévofloxacine (2/2), rifadine (3/3), daptomycine (4/4) et teicoplanine (1/1) avaient une posologie correcte. En revanche, 75,0 % (3/4) des patients sous cotrimoxazole étaient conformes et 25,0 % (1/4) surdosés. Soixante pourcent (6/10) des patients devant recevoir une dose de charge en ont reçu une. Celle-ci était conforme chez 50,0 % des patients (3/6) et sous-dosée chez les trois autres patients (50,0 % ; n = 6) : deux patients traités par de la vancomycine et un par teicoplanine.

Lors du second relais, le seul patient devant recevoir une dose de charge l'a reçue et la posologie était conforme. (1/1) Les posologies des patients sous doxycycline (2/2), clindamycine (2/2), daptomycine (1/1), dalbavancine (1/1), rifampicine (1/1) était conformes (100,0 %). Le cotrimoxazole était surdosé chez 66,6 % (2/3) des patients et conforme chez un seul patient (33,3 % ; n=3). Le seul patient sous teicoplanine a été sous-dosé (n = 1 ; 100,0 %).

Ainsi, le pourcentage de conformité en termes de posologie s'élève à 48,9 % (24/49) lors du traitement prescrit en première intention, 66,6 % (14/21) lors du premier relais et 66,6 % (6/9) au deuxième relais.

Sur l'ensemble de l'étude, 30,6 % (15/49) des patients devaient avoir une adaptation posologique en raison de leur insuffisance rénale chronique. 66,6 % (10/15) des patients ayant eu insuffisance rénale chronique ont effectivement eu une posologie adaptée.

3.2.3 Dosages plasmatiques

Pour effectuer cette analyse, les cibles des dosages plasmatiques retenues ont été strictes. Pour la vancomycine, cette cible se situait entre 15 et 20 mg/L lors de l'administration discontinue et entre 20 et 25 mg/L pour l'administration continue. Concernant la teicoplanine, la cible attendue pour la concentration plasmatique résiduelle était entre 20 et 30 mg/L.

Un dosage plasmatique a été effectué chez 88,5 % (23/26) des patients nécessitant un dosage (patient sous aminoside ou glycopeptide) lors du traitement curatif prescrit en première intention. Chez les trois patients ayant eu de la teicoplanine, 100,0 % (3/3) ont été dosés. Parmi les 22 patients sous vancomycine, celle-ci a été dosée chez 86,4 % d'entre eux (19/22). La gentamicine, ayant été administrée chez 8 patients, a été dosée chez un seul patient (12,5 % ; n=8) sachant que 87,5 % (7/8) ont été administrés à des doses uniques.

Parmi les 19 patients dont la vancocinémie a été effectuée, la vancomycine était sous-dosée chez 21,1 % (4/19) des patients malgré une augmentation de posologie suite au rendu du dosage pour 25,0 % (1/4) d'entre eux. Le surdosage est survenu chez 52,6 % (10/19) des patients malgré une diminution de la posologie chez 50,0 % (5/10) d'entre eux. La vancocinémie était donc conforme chez seulement 26,3 % (5/19) des patients. Concernant la teicoplanine, celle-ci était surdosée chez 66,6 % (2/3) des patients et sous dosée dans 33,3 % (1/3) des cas.

Lors du traitement mis en œuvre suite au premier relais médicamenteux, un dosage a été effectué chez 100,0 % (10/10) des patients, qui en nécessitaient un. Il s'agissait de la vancomycine chez 90,0 % (9/10) de ces patients et de la teicoplanine chez 10,0 % (1/10). Concernant la vancomycine, celle-ci était surdosée chez 66,6 % (6/9) des patients, parmi lesquels 50,0 % (3/6) ont bénéficié d'une adaptation posologique. La vancomycine a été sous-dosée chez un patient (11,1 % ; n=9). Le dosage a donc été conforme chez seulement 22,2 % (2/9) des patients. Le dosage de la teicoplanine a quant à lui été conforme dans 100,0 % (1/1) des cas.

Lors du second relais mis en place, un seul patient nécessitait un dosage de teicoplanine (100,0 % ; n = 1) et a été révélé conforme.

3.2.4 Durée du traitement

Dix-huit pourcent (9/49) des patients ont été retirés de l'analyse, étant donné que la survenue du décès ne permettait pas d'évaluer la durée du traitement. Chez les quarante patients restants, la durée médiane était de 14 jours [extrêmes : 4-112]. La durée du traitement était correcte chez 62,5 % (25/40) de ces patients, plus longue dans 7,5 % des cas (3/40) et trop courte dans 30,0 % (12/40) des dossiers médicaux. (Fig.24)

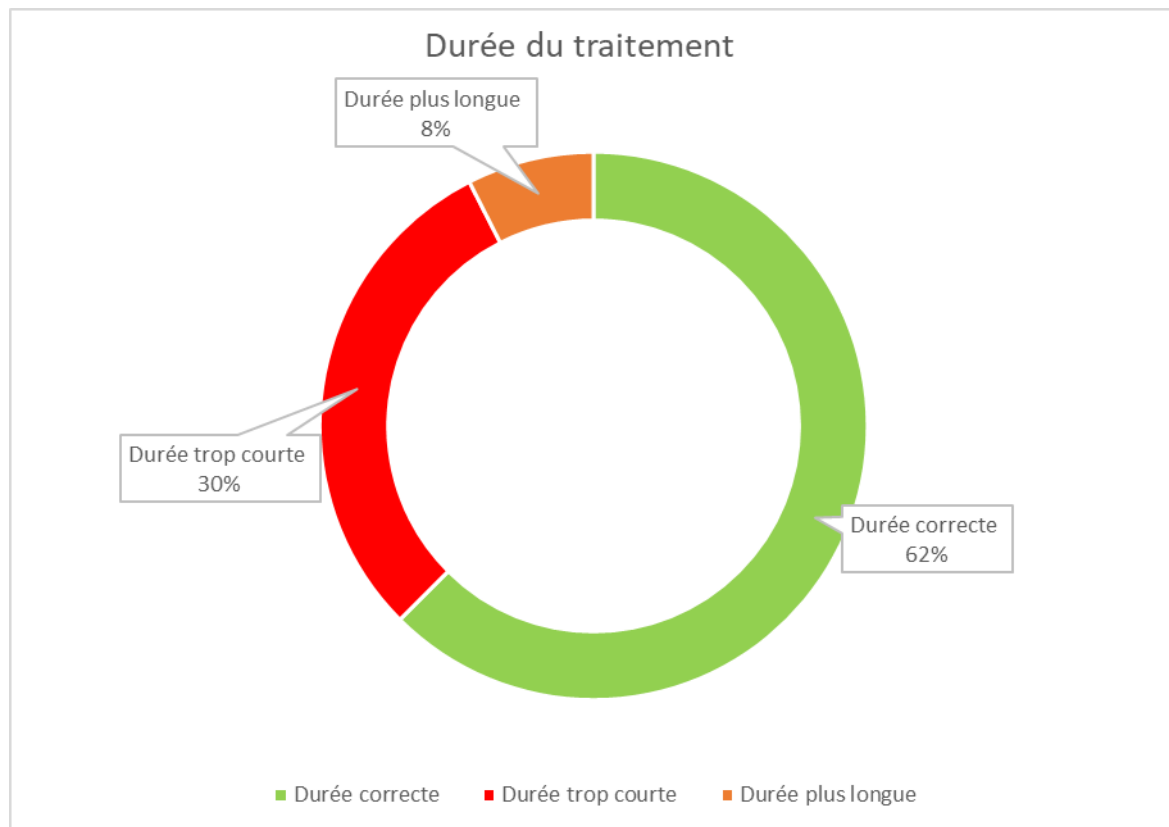


Figure 24: Durée du traitement (N=40)

Concernant les traitements dont la durée était plus longue (7,5 % ; n=40), la vancomycine était le traitement employé avec une durée de 17 jours au lieu de 14 jours pour une bactériémie simple.

3.2.5 Effets indésirables

Vingt pourcent (10/49) des patients ont développé des effets indésirables possiblement imputables au traitement antibiotique. Sur ces 10 patients, 40,0 % (4/10) étaient traités par la vancomycine et parmi ces quatre patients traités par cet antibiotique, 50,0 % (2/4) ont subi une dégradation de la fonction rénale et un patient (25,0 % ; n= 4) a développé une tubulopathie. Un patient (25,0 % ; n= 4) a également présenté un exanthème maculopapuleux, ce qui lui contre indique la vancomycine à vie. Chez ces quatre patients traités par vancomycine, 25,0 % (1/4) étaient atteints d'une insuffisance rénale chronique et la vancomycine était surdosée dans 100,0 % (4/4) des cas.

Vingt pourcent (2/10) des patients ont développé des effets indésirables suite à l'administration de la daptomycine. Chez un de ces deux patients, sa fonction rénale s'est dégradée en raison d'une absence d'adaptation posologique, bien qu'il souffrît d'insuffisance rénale chronique. L'autre patient, a présenté une pneumopathie à éosinophiles malgré l'emploi d'une posologie correcte.

Vingt pourcent (2/10) ayant développé des effets indésirables suite au traitement, ont également présenté une dégradation de la fonction rénale pendant le traitement par cotrimoxazole. Dans un des deux dossiers, le patient a eu une adaptation posologique suite à son insuffisance rénale chronique, mais pour l'autre patient, le cotrimoxazole était surdosé car non adapté au débit de filtration glomérulaire (DFG).

Un patient (10,0 % ; n = 10) a également présenté une dégradation de la fonction rénale sous teicoplanine. Le patient était insuffisant rénal chronique, mais il a reçu une dose de charge trop élevée malgré un avis infectieux préconisant une diminution de la posologie.

Enfin, un patient (10,0 % ; n = 10) a également subi une dégradation de la fonction rénale à cause de la vancomycine et du cotrimoxazole. Sa fonction rénale était normale mais le cotrimoxazole n'a pas été prescrit à une posologie correcte et la vancomycine n'a pas été dosée. Ainsi, la dégradation de la fonction rénale était l'effet indésirable le plus fréquent avec une proportion de 70,0, % (7/10) parmi les quatre effets indésirables recensés. (Tableau.2)

Tableau 2 : Effets indésirables survenus en fonction du traitement antibiotique N=10

Antibiotique concerné	Effets indésirables survenus	Pourcentage (Nombre de patient)
Vancomycine	Dégradation de la fonction rénale	30,0 % (3)
	tubulopathie	10,0 % (1)
	Exanthème maculopapuleux	10,0 % (1)
Daptomycine	Dégradation de la fonction rénale	10,0 % (1)
	Pneumopathie a éosinophiles	10,0 % (1)
Teicoplanine	Dégradation de la fonction rénale	10,0 % (1)
Cotrimoxazole	Dégradation de la fonction rénale	20,0 % (2)

3.2.6 Réponse au traitement et mortalité

Sur l'ensemble des patients de l'étude, 40,8 % (20/49) des patients se sont trouvés en échec thérapeutique au cours de leur hospitalisation. La persistance de la fièvre et de la positivité des hémocultures malgré un traitement bien conduit, menant à un changement thérapeutique, ainsi que la mortalité en cours d'hospitalisation, ont été pris en compte pour analyser cet échec thérapeutique.

Sur les 49 dossiers médicaux, 18,4 % (9/49) sont décédés en cours d'hospitalisation et 34,6 % (17/49) dans les trois mois suivants.

3.3 Focus sur les modalités de prescription de la vancomycine

3.3.1 Traitement probabiliste

La vancomycine a été prescrite en traitement probabiliste chez 46,9 % (23/49) des patients. Elle a été poursuivie chez 15 patients soit chez 65,2 % (15/23) des patients, après réception de l'antibiogramme et arrêtée chez 8 patients (34,7 % ; n = 23). Pour les patients pour lesquels la vancomycine a été arrêtée, la persistance du syndrome inflammatoire était la raison d'un changement vers la daptomycine en curatif dans deux dossiers (25,0 % ; n = 8) et la dégradation de la fonction rénale sous vancomycine, la deuxième raison évoquée (25,0 % ; n = 8).

3.3.2 Traitement curatif

En traitement curatif, 31 patients sur l'ensemble de l'étude ont été traités par de la vancomycine, ce qui représente 63,2 % (31/49) des patients. Pour 70,9 % d'entre eux (22/31), la vancomycine était l'antibiotique de première intention et pour 29,0 % (9/31) celle-ci a été administrée suite à un relais.

Sur l'ensemble des patients traités par vancomycine, seulement 9,6 % (3/31) d'entre eux, ont eu un traitement jugé conforme. (Fig.25)

- 61,3 % (19/31) n'ont pas reçu de dose de charge,
- 32,2 % (10/31) n'ont pas eu de suivi régulier de la vancocinémie ;
- 12,9 % (4/31) n'ont pas eu de dosage de la vancocinémie ;
- 29,0 % (9/31) étaient en sous dosage ;
- 45,2 % (14/31) étaient en surdosage ;
- 22,6 % (7/31) ont eu une durée de traitement par vancomycine trop courte ;
- 9,6 % (3/31) ont eu une durée de traitement par Vancomycine plus longue.

Un seul patient de l'étude, traité par vancomycine (1/31), a eu une CMI > 1 mg/L. Son traitement par celle-ci a quand même été poursuivi en traitement curatif et les dosages sanguins ont révélé un surdosage.

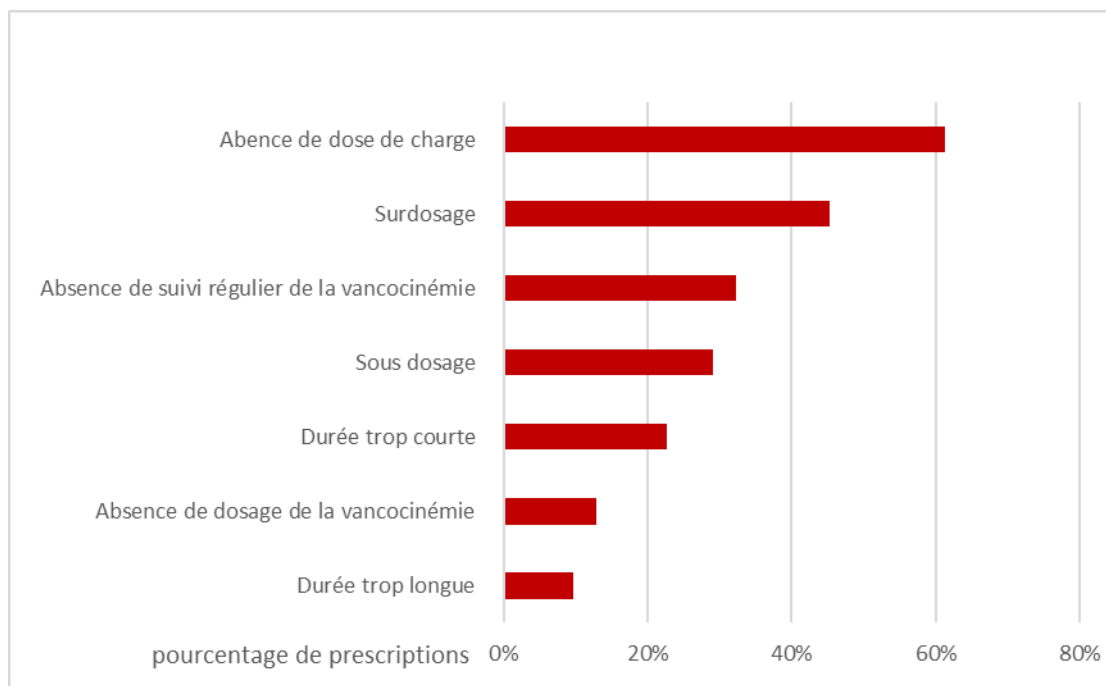


Figure 25: Non conformités concernant la vancomycine

3.4. Analyse globale des pratiques de prescriptions

Lors du traitement probabiliste, 46,9 % (23/49) ont reçu de la vancomycine, 22,4 % (11/49) de la daptomycine et 10,2 % (5/49) du linézolide. En traitement curatif, 63,2% (31/49) ont été traités avec de la vancomycine, 38,7 % (19/49) avec de la daptomycine et 14,2 % (7/49) avec du linézolide. Vingt-cinq pour cent (7/28) des patients sous vancomycine ont eu une posologie conforme. La daptomycine et le linézolide ont été correctement prescrits chez respectivement 94,7 % (18/19) et 100,0 % (7/7) des patients. Seize pour cent des patients (5/31) ont déclaré des effets indésirables sous vancomycine et 10,5 % (2/19) sous daptomycine. Aucun patient traité avec du linézolide n'a présenté d'effets indésirables. (Tableau.3)

Tableau 3: Analyse globale des pratiques de prescription

	Vancomycine	Daptomycine	Linézolide
Traitement Probabiliste	46,9 % (23/49)	22,4 % (11/49)	10,2 % (5/49)
Traitement Curatif	63,2% (31/49)	38,7 % (19/49)	14,2 % (7/49)
Conformité de la posologie	25,0 % (7/28)*	94,7 % (18/19)	100,0 % (7/7)
Effets secondaires	16,1 % (5/31)	10,5 % (2/19)	0,0 % (0/7)

*Seuls 28 patients ont eu un dosage de la vancomycine permettant d'indiquer la conformité de la posologie

Partie 4 : Discussion

1. Description des dossiers étudiés

Dans cette étude, la majorité des patients étaient des hommes avec un sex-ratio de 2,7 (H/F). L'âge médian était de 74 ans. La proportion importante de patients présentant des facteurs de risque de localisation secondaire (67,3 % ; n= 49), ainsi que le grand nombre de porteurs de matériel (63,2 % ; n=49), montre que cette bactérie survient chez des patients vulnérables. En effet, la présence de maladies chroniques, l'affaiblissement du système immunitaire, les hospitalisations fréquentes, l'altération de la barrière cutanée sont des facteurs de risque de contracter une infection à SARM.(25)

La porte d'entrée la plus fréquente était d'origine cutanée, représentant 27,7 % (15/54) des sources de contamination. De plus, 28,5 % (14/49) des bactériémies étaient associées au cathéter, un chiffre significatif qui met en évidence le caractère nosocomial de cette bactérie. Cette donnée a également été retrouvée dans l'étude SPIADI de 2023, qui rapportait une proportion de 29,0% de bactériémies liées au cathéter. (16)

2. Prise en charge thérapeutique

Un traitement probabiliste a été entrepris chez 95,9 % (47/49) des patients suite à des signes d'infection tels que la fièvre. Soixante-quinze pourcent (37 sur 49) des patients inclus dans l'étude présentaient des signes de sepsis ou étaient en état de choc septique. Pourtant, seulement 35,1 % (13/37) d'entre eux, ont reçu un aminoside (amikacine ou gentamicine) en traitement probabiliste.

Avant la réception de l'antibiogramme, 67,3 % (33/49) des patients ont reçu un antibiotique actif contre le SARM, tel que la vancomycine, la daptomycine ou le linézolide. Deux patients (4,1 % ; n=49) ont été traités par une bithérapie incluant de la vancomycine et de la cloxacilline, un antibiotique actif uniquement contre les souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline. Un seul patient a reçu de la cloxacilline en traitement probabiliste, sans association avec un antibiotique anti-SARM. Sur l'ensemble de l'étude, trois patients, soit 6,1 % (3/49), n'ont pas reçu un traitement approprié contre le SARM, même après la réception de l'antibiogramme.

Concernant les traitements curatifs, la vancomycine a été prescrite en première intention ou après un relais dans la majorité des cas, soit chez 63,2 % des patients (31/49). La daptomycine a été administrée à 38,7 % des patients (19/49), tandis que le linézolide a été utilisé chez 14,2 % des patients (7/49), tous niveaux de prescription confondus. Un seul patient a reçu une association de linézolide et de vancomycine en raison de difficultés rencontrées par les médecins pour équilibrer les concentrations de vancomycine (CMI = 1 mg/L).

La vancomycine est le traitement de référence contre les infections à SARM, bénéficiant d'un large recul d'utilisation et d'une émergence tardive des résistances. (20) La daptomycine constitue une alternative, notamment lorsque la CMI de la vancomycine est supérieure à 1 mg/L. Elle est préférentiellement utilisée dans les endocardites et bactériémies, généralement à forte dose, 10 mg/kg. (46) Dans notre étude, 8,2 % (4/49) des patients ont bénéficié d'un relais de la vancomycine vers la daptomycine en raison de la persistance du syndrome inflammatoire ou de la néphrotoxicité de la vancomycine. Parmi ces patients, un seul est décédé en cours d'hospitalisation (25,0 % ; n=4) et deux autres patients (50,0 % ; n=4) sont décédés dans les trois mois suivant l'infection. Une étude de cohorte multicentrique et rétrospective, menée entre 2007 et 2014, a montré que le changement de la vancomycine par la daptomycine dans les trois premiers jours était associé à une réduction significative de la mortalité à J30. Celle-ci était de 17,4 % chez les patients restés sous vancomycine contre 8,3 % lorsque le changement vers la daptomycine a été effectué. (47)

Dans notre étude, deux patients ont reçu une bithérapie en traitement curatif : l'un avec la daptomycine, l'autre avec de la vancomycine, associée dans les deux cas à une bétalactamine antistaphylococcique, la cloxacilline. Cette dernière a été ajoutée en raison de l'aggravation de l'endocardite sur valve mitrale. Cependant, un essai prospectif contrôlé randomisé, multicentrique (27 centres) et international (4 pays), a montré que l'ajout d'une β -lactamine antistaphylococcique à l'antibiothérapie standard par vancomycine ou daptomycine n'améliorait pas significativement le critère composite principal incluant la mortalité, la bactériémie persistante, la rechute ou l'échec thérapeutique. En effet, ce critère était de 35,0 % lors de la bithérapie contre 39,0 % dans l'antibiothérapie standard. Cette étude, nommée CAMERA2, a également montré un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë avec cette association : 23,0 % contre 6,0 % lors de l'antibiothérapie standard. (48) Le céfépime a été ajouté à la daptomycine, chez un seul patient, traité pour une infection chronique fistulisée

de prothèse de hanche compliquée d'une spondylodiscite et d'une bactériémie. De plus en plus d'études suggèrent que l'ajout d'une bêta-lactamine telle que la céfazoline ou le céfépime à la daptomycine entraîne une activité synergique *in vitro* contre le SARM et renforce la réponse immunitaire innée à l'infection. Ainsi, l'étude de Jorgensen, S.C.J., et al a montré des risques plus faibles d'échec clinique avec cette association. En effet, la proportion de bactériémies persistantes était de 27,4 % contre 19,4 %. La mortalité à 60 jours ainsi que la récurrence avait également diminué de 27,4 % à 12,5 %. (49)

Le ceftobiprole a été prescrit en association à la daptomycine chez un seul patient en raison de la persistance du syndrome inflammatoire. Le ceftobiprole, tout comme la ceftaroline, est une céphalosporine ayant une activité bactéricide sur le SARM et est principalement utilisée pour traiter les infections graves. Un essai randomisé publié en 2019 a suggéré un possible bénéfice en terme de mortalité avec l'association ceftaroline et daptomycine, comparativement à la daptomycine seule. (50) En effet, la mortalité retrouvée a été de 0,0 % dans la thérapie combinée contre 26,0 % dans la monothérapie. Toutefois, les données actuelles ne montrent pas de supériorité évidente de cette combinaison par rapport à la daptomycine seule, ce qui nécessite des recherches supplémentaires pour confirmer ces résultats. Un essai multicentrique et international, récemment publié en 2024 dans *The New England Journal of Medicine* a conclu à la non-infériorité du ceftobiprole, utilisé en monothérapie, par rapport à la daptomycine dans le traitement des bactériémies compliquées à *S. aureus* montrant un taux de succès global de traitement de 69,8 % pour le ceftobiprole contre 68,7 % pour la daptomycine. (51) Un autre essai multicentrique observationnel, paru en 2021, a également comparé l'échec thérapeutique et la mortalité entre la ceftaroline et la daptomycine. Les résultats obtenus étaient similaires, avec une proportion d'échec composite de 32,5 % et une mortalité de 14,5 % pour la ceftaroline, contre 39,0 % d'échec et 10,7 % de mortalité pour la daptomycine. (52)

Concernant les infections compliquées avec des localisations secondaires, un seul patient (6,2 % ; n=16) n'a pas reçu un traitement conforme aux recommandations. Ce patient souffrait d'une endocardite sur matériel associée à une arthrite du genou. En cas d'arthrite du genou, lors du relais oral, les recommandations suggèrent l'association de la rifampicine et de la levofloxacine. Des alternatives en monothérapie, comme la clindamycine, les oxazolidinones (linézolide, tédizolide) ou le cotrimoxazole, sont également possibles. (53) Cependant, ce

patient a reçu du cotrimoxazole associé à de la doxycycline. En ce qui concerne l'endocardite sur matériel, les recommandations préconisent un traitement par daptomycine associée à de la rifampicine pendant 6 semaines, ainsi que de la gentamicine pendant 2 semaines. (46) Or, ce patient a été traité selon les recommandations d'une endocardite sur valve native, avec l'absence de rifampicine et gentamicine.

La dalbavancine a été administrée chez deux patients (4,1 % ; n=49). Chez le premier patient, elle a été administrée en raison d'une endocardite avec multiples localisations et lésions vasculaires. Pour le deuxième patient, l'administration de dalbavancine a été choisie afin de prévenir le risque d'un abord veineux prolongé, garantissant ainsi une meilleure observance. Une étude multicentrique, observationnelle, et rétrospective a montré que la dalbavancine permettait une réduction de la durée d'hospitalisation et était plus efficace sur le plan clinique que la vancomycine, la teicoplanine ou la daptomycine. Le taux de guérison a été de 22,0 % avec l'emploi de la dalbavancine contre 10,0 % avec une thérapie standard. (54) Les résultats de l'étude DOTS sont attendus ; l'objectif principal étant de comparer l'évaluation des résultats à 70 jours chez les patients randomisés pour recevoir la dalbavancine par rapport aux soins standards. Les résultats concernant la qualité de vie et les analyses pharmacocinétiques de la dalbavancine seront également pris en compte. (55)

Un relais oral a été instauré chez 10 patients parmi ceux ayant eu un relais antibiotique. (47,6 % ; n=21). Ce relais oral était limité aux bactériémies compliquées pour traiter les localisations secondaires. Une étude réalisée auprès de 655 médecins spécialisés en maladies infectieuses, membres du réseau des infections émergentes de la société américaine des maladies infectieuses (EIN), a révélé que la plupart des médecins interrogés n'utiliseraient pas d'agents oraux (accord à 80,0 %) dans les bactériémies à Gram positif causées par *S.aureus* et dans les endocardites, même après stabilité hémodynamique et une amélioration clinique. (56) Cependant, l'étude SABATO, un essai international, ouvert, randomisé, contrôlé et de non-infériorité, réalisé dans 31 hôpitaux en Allemagne, France, aux Pays-Bas et en Espagne, a montré que le traitement antimicrobien de relais oral n'était pas inférieur au traitement standard intraveineux chez les patients présentant une infection sanguine à *S.aureus* à faible risque (57).

Il est essentiel d'utiliser la posologie appropriée, conformément aux recommandations. En effet, un sous-dosage peut entraîner une résistance bactérienne et un échec thérapeutique.

A l'inverse, un surdosage ou une absence d'adaptation de la posologie à la fonction rénale peut provoquer des effets indésirables qui auraient pu être évités avec une posologie correcte. Dans notre étude, 33,3 % (5/15) n'ont pas bénéficié d'une adaptation posologique à leur fonction rénale. Certaines molécules, comme les glycopeptides, nécessitent l'administration d'une dose de charge. Cette dose permet d'obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques nécessaires, essentielles à l'efficacité du traitement. Dans notre étude, 36 prescriptions nécessitaient une dose de charge et pourtant 41,6 % (15/36) n'en ont pas reçu. Parmi les 21 doses de charge prescrites, la conformité était de 42,8 % (9/21), tandis que 4,7 % (1/21) étaient surdosées, et 52,4 % (11/21) sous-dosées. La conformité de la vancomycine en terme de posologie de la vancomycine était de 25,0 % (7/28), 94,7 % (18/19) pour la daptomycine et 100,0 % (7/7) pour le linézolide.

Les dosages plasmatiques permettent également d'ajuster précisément la posologie et garantir l'efficacité du traitement, tout en réduisant le risque d'effet indésirable. En effet, des concentrations plasmatiques trop élevées peuvent provoquer des effets indésirables et trop faibles, un échec thérapeutique. Dans notre étude, 37 prescriptions nécessitaient un dosage plasmatique. Il a été réalisé dans 91,8 % (34/37) des cas. Parmi les 33 prélèvements effectués, (gentamicine non comptabilisée), seulement 27,2 % (9/33) des dosages étaient dans la plage cible attendue. En revanche, 54,5 % (18/33) des prélèvements ont montré un surdosage et 18,1 % (6/33) un sous-dosage.

Vingt pourcent (10/49) des patients ont développé des effets indésirables. Parmi ces patients (n=10), 80,0 % (8/10) étaient atteints d'insuffisance rénale chronique et 70,0 % (7/10) étaient avaient une posologie plus importante que ce qui est prescrit habituellement. Parmi tous les effets indésirables observés, la dégradation de la fonction rénale était le plus fréquent, survenue chez 70,0 % de ces patients (n=10). La littérature mentionne également des effets indésirables, tels que la dégradation de la fonction rénale et la glomérulonéphrite avec tubulopathie, fréquemment observés sous vancomycine et cotrimoxazole. (58) Les patients de notre étude ont présenté une dégradation de la fonction rénale 2,5 fois plus importante sous vancomycine (12,9 % ; n=31) que ceux sous daptomycine (5,3 % ; n=19). Ce résultat est également rapporté dans la littérature : une étude de cohorte rétrospective, comparant la vancomycine et la daptomycine, a montré peu de différences dans le taux global d'échec, et a mis en évidence un taux de lésions rénales significativement plus faible avec l'utilisation de

la daptomycine : 9,0 % contre 23,0 % pour la vancomycine. (59) Les toxidermies induites par les glycopeptides, dont un patient a été victime, sont également rapportées. (60) En outre, la pneumopathie à éosinophiles causée par la daptomycine, dont un patient de l'étude a souffert, est un effet indésirable grave, bien que très rare. (61)

La durée d'antibiothérapie dépend du type de bactériémie. Pour une bactériémie simple, la durée recommandée est de 14 jours. En revanche, pour une bactériémie compliquée, le traitement doit être poursuivi durant 4 à 6 semaines, voire jusqu'à 12 semaines, en fonction de la localisation secondaire. (31,62) Dans notre étude, seulement 62,5 % (25/40) ont reçu une antibiothérapie d'une durée appropriée. A l'inverse, 30,0 % (12/40) des prescriptions ont été jugées trop courtes. Parmi les bactériémies simples considérées comme trop courtes, 66,6 % (8/12) l'étaient car les 14 jours ont été comptés à partir du début de l'antibiothérapie, et non à partir de la négativation des hémocultures. Une étude menée par l'AP-HP dans 26 hôpitaux montre également un résultat similaire, avec une durée médiane de traitement égale à 9 jours. (63)

Une étude de la pertinence des prescriptions des anti-SARM a également été effectuée au CHU de Rouen en 2018. Les résultats ont révélé une posologie conforme dans seulement 54,0 % des prescriptions et les non-conformités concernaient principalement les glycopeptides. La durée de traitement était conforme dans 77,0 % des cas. (64) Cependant, ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus au CHU de Strasbourg pour lequel nous avons relevé une durée correcte de 62,5 %.

3. Analyse des prescriptions de vancomycine

La vancomycine est un traitement de première ligne pour les infections à SARM en raison de son efficacité démontrée contre cette bactérie multirésistante. Cependant, l'analyse des prescriptions de vancomycine dans notre étude permet une certaine réflexion sur l'optimisation des pratiques de prescription et le respect des recommandations.

La vancomycine a été prescrite en traitement probabiliste chez un peu moins de la moitié des patients (46,9 % ; n=49). Cette proportion montre que la vancomycine reste un traitement de première ligne dans les infections à SARM. Cependant, les prescripteurs ont dû modifier le

traitement anti-SARM pour 34,7 % (8/23) d'entre eux en raison de la persistance du syndrome inflammatoire ou de la dégradation de la fonction rénale.

Lors du traitement curatif, 63,2 % des patients (31/49) ont reçu de la vancomycine, et pour 70,9 % (22/31) d'entre eux, cet antibiotique a été prescrit en première intention. La faible proportion de traitements conformes, atteignant seulement 9,6 % (3/31), met en évidence un écart par rapport au respect des recommandations. Le manque de suivi des vancocinémies (32,2 % ; n=31) et l'absence de dosages de vancomycine (12,9 % ; n=31) peuvent entraîner une inefficacité thérapeutique ou des effets indésirables graves. Le suivi des concentrations plasmatiques est essentiel pour garantir un traitement efficace et limiter les effets indésirables. (65) L'absence de dose de charge chez 61,3 % (19/31) des patients pourrait expliquer l'inefficacité observée chez certains patients. Ces résultats montrent l'importance du suivi des concentrations plasmatiques de vancomycine pour ajuster la posologie en fonction du patient.

Un seul patient de notre étude a présenté une CMI > 1 mg/L, ce qui peut indiquer une résistance au traitement par vancomycine. Malgré cela, le traitement a été poursuivi chez ce patient. De plus, l'analyse des concentrations plasmatiques de vancomycine a révélé un surdosage. La prise en charge des patients avec une CMI élevée est difficile. Il est nécessaire d'adapter le traitement en fonction de ces résultats microbiologiques afin de limiter les risques d'antibiorésistance et d'éviter la persistance de l'infection. D'autres alternatives thérapeutiques auraient pu être envisagées telle que la daptomycine. (44)

4. Limites et points forts de l'étude

La principale limite de ce travail réside dans son caractère monocentrique. Toutefois, nos résultats peuvent être comparés à ceux d'autres établissements hospitaliers, grâce aux études effectuées. Le nombre limité de patients dans l'étude représente une contrainte pour l'analyse des pratiques cliniques. De plus, les comorbidités et la gravité de l'infection peuvent influencer la prise en charge, ce qui peut rendre l'interprétation des résultats plus difficile. Enfin, l'analyse rétrospective peut restreindre la compréhension de certaines démarches de prise en charge en raison de l'insuffisance d'informations disponibles dans le dossier médical.

Malgré ses limites assez nombreuses, l'évaluation des pratiques de prescription et du suivi thérapeutique permet d'identifier les pratiques médicales aux HUS ainsi que les écarts par rapport aux recommandations. De plus, l'impact clinique a pu être analysé.

5. Perspectives

Cette étude sera présentée à la commission des anti-infectieux des HUS et permettra de revoir la stratégie thérapeutique des infections à SARM à l'aide d'une équipe multidisciplinaire incluant infectiologues, réanimateurs, microbiologistes et pharmaciens. Un protocole de prise en charge des infections à SARM pourrait être élaboré rappelant les bonnes pratiques de prescription et suivi thérapeutique de la vancomycine et définissant le positionnement des autres molécules anti-SARM. En effet, les patients plus fragiles pourraient nécessiter d'emblée un traitement par daptomycine ou linézolide. Enfin, il serait également intéressant d'établir, dans une autre étude, les facteurs liés à l'échec thérapeutique, tels que le sous dosage ou le surdosage, en fonction de l'état clinique du patient et des effets indésirables associés, notamment l'insuffisance rénale.

Conclusion

Cette étude a permis de dévoiler les stratégies de prescription et leur impact clinique dans les bactériémies à SARM aux HUS.

Ce travail a aussi permis de confirmer la première hypothèse, selon laquelle une prescription de vancomycine à des posologies trop élevées chez certains patients fragiles augmentait le risque de néphrotoxicité. En revanche, la deuxième hypothèse, qui concernait une sous-utilisation des résultats de CMI, responsable de sous-dosages thérapeutiques, ne peut pas être confirmée, car nous n'avons eu qu'un seul patient avec une CMI > 1 mg/L et celui-ci se trouvait en surdosage.

La vancomycine reste l'antibiotique le plus prescrit et sa prescription nécessite d'être optimisée notamment en termes de suivi thérapeutique et d'ajustement de posologie. Les autres molécules anti-SARM pourrait être privilégiées chez les patients plus fragiles à risque d'insuffisance rénale.

Ce type de travail joue un rôle déterminant dans l'amélioration de la qualité de la prise en charge. En effet, cette analyse souligne la nécessité d'étudier les pratiques de prescription afin d'élaborer des stratégies thérapeutiques, de former continuellement les prescripteurs, passant par le rappel de l'importance du suivi régulier de l'antibiothérapie et l'optimisation des protocoles thérapeutiques pour permettre la meilleure prise en charge possible du patient.

Bibliographie

1. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 2 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
2. Sara Romano-Bertrand^{1,2}, Bruno Pozzetto³, Jean-Winoc Decousser⁴, L'antibiogramme: objectifs, méthodes et interprétation. 2023.
3. La résistance aux antibiotiques _ Planet-Vie.
4. Mécanismes de résistance aux antibiotiques. Bactériolge-V © Elsevier Masson SAS. 2022;
5. www.elsevier.com [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Bactériologie-Virologie, les fiches pour l'internat Pharmacie. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/bacteriologie-virologie-les-fiches-pour-linternat-pharmacie>
6. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2022 [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-synthetiques>
7. SPF. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « une seule santé » - Novembre 2023 [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevention-de-la-resistance-aux-antibiotiques-une-demarche-une-seule-sante-novembre-2023>
8. Hider-Mlynarz K, Betansedi CO. La Consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020. ANSM. 2023;
9. Bactériémie - Maladies infectieuses - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/biologie-des-maladies-infectieuses/bact%C3%A9ri%C3%A9mie>
10. [pilly-2023-item-157.pdf](https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-157.pdf) [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-157.pdf>
11. Bactériémie, sepsis et choc septique - MedG [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/bacteriemie-sepsis-et-choc-septique/>
12. Nouvelle définition 2016 de sepsis et choc septique. efurgences- Formation en médecine d'urgences. 2016;
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801-10.
14. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://sfar.org/scores/igs2.php>
15. Diagnostic au laboratoire des bactériémies : l'hémoculture [Internet]. [cité 23 août 2024]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-laboratoire-bacteriemies-hemoculture/>
16. Valentin AS. Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Résultats de la surveillance menée en 2023, et évolution 2019-2023. Santé Publique Fr.

17. Antibiothérapie probabiliste en réanimation. SFAR - Société Française Anesth Réanimation. Disponible sur <https://sfar.org/antibiotherapie-probabiliste-en-reanimation/>
18. BACTERIE_Staphylococcus.pdf [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Staphylococcus.pdf
19. Staphylocoque : symptômes, traitement, prévention - Institut Pasteur [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque#quels-sont-les-symptmes->
20. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy MÉ, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*: Les points-clés en 2010. médecine/sciences. nov 2010;26(11):943-9.
21. les-resistances-des-bacilles-gram-positif-sboisset-du-grenoble-2023-24.Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/les-resistances-des-bacilles-gram-positif-sboisset-du-grenoble-2023-24.pdf>
22. CNR sites web (10-01-2020 08:26) - Centre National de Référence des Staphylocoques [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/icap_website/2332/41527
23. Résistance aux antibiotiques – Santé publique France [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/>
24. Kimmig A, Hagel S, Weis S, Bahrs C, Löffler B, Pletz MW. Management of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. Front Med. 5 mars 2021;7:616524.
25. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. Clin Microbiol Rev. juill 2015;28(3):603-61.
26. *Staphylococcus aureus* :: Microorganismes :: ePOPI [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=43&cat_id=1134&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866
27. Infections staphylococciques - Maladies infectieuses - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-staphylococciques>
28. jni2021-sp4-02-lemoing.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2024].
29. Gnanamani A, Hariharan P, Paul-Satyaseela M. *Staphylococcus aureus*: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. In: Enany S, Crotty Alexander LE, éditeurs. Frontiers in *Staphylococcus aureus* [Internet]. InTech; 2017 [cité 12 déc 2024]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/frontiers-in-i-staphylococcus-aureus-i-/staphylococcus-aureus-overview-of-bacteriology-clinical-diseases-epidemiology-antibiotic-resistance->
30. Les glycopeptides - Bibliographie [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unsp/2014_Besancon_Girard-Thernier_Glycopeptides/co/bibl.html
31. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary. Clin Infect Dis. 1 févr 2011;52(3):285-92.

32. Bonnet E, Maulin L, Senneville E, Castan B, Fourcade C, Loubet P, et al. Clinical practice recommendations for infectious disease management of diabetic foot infection (DFI) – 2023 SPILF. *Infect Dis Now*. févr 2024;54(1):104832.
33. doses-spilf-sfpt-casfm-2024.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/doses-spilf-sfpt-casfm-2024.pdf>
34. Daptomycine :: Antiinfectieux :: ePOPI [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=687&cat_id=397
35. Daptomycine [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/daptomycine>
36. Linézolide :: Antiinfectieux :: ePOPI [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=57&cat_id=398
37. Oxazilidinones [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/oxazilidinones>
38. Tattevin P. Traitement des infections à staphylocoque. 2016;
39. Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblant-les-bacteries-multiresistantes.html>
40. Belahreche K. Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier. 2014
41. Glycopeptides [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glycopeptides>
42. Denis Vital durand, Claire Le Jeune. Guide pratique des médicaments. 41^e éd. 2022. (Dorosz).
43. Vancomycine :: Antiinfectieux :: ePOPI [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=680&cat_id=395&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866
44. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 22 avr 2016;60(5):2601-9.
45. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 12 sept 2020;71(6):1361-4.
46. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/39/3948/7243107?login=false>
47. Schweizer ML, Richardson K, Vaughan Sarrazin MS, Goto M, Livorsi DJ, Nair R, et al. Comparative Effectiveness of Switching to Daptomycin Versus Remaining on Vancomycin Among Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis*. 29 janv 2021;72(Supplement_1):S68-73.
48. Steven Y. C. Tong, MBBS, PhD^{1,2}; David C. Lye, MBBS^{3,4,5,6}; Dafna Yahav, MD^{7,8}; et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia |

10.1001/jama.2020.0103_SciHub [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.onepx.com/10.1001/jama.2020.0103>

49. Sarah C J Jorgensen 1, Evan J Zasowski 1 2, Trang D Trinh 1 3, Abdalhamid M Lagnf 1, Sahil Bhatia 1, Noor Sabagha 1, Jacinda C Abdul-Mutakabbir 1, Sara Alosaimy 1, Ryan P Mynatt 4, Susan L Davis 1 5, Michael J Rybak. Daptomycin Plus β -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study - PubMed [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404468/>

50. Matthew Geriak, Fadi Haddad, Khulood Rizvi, Warren Rose, Ravina Kullar, Kerry LaPlante, Marie Yu, Logan Vasina, Krista Ouellette, Marcus Zervos, Victor Nizet <https://orcid.org/0000-0003-3847-0422>, George Sakoulas. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia | Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.02483-18>

51. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, Jenkins TC, Turner NA, Boucher HW, et al. Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. N Engl J Med. 12 oct 2023;389(15):1390-401.

52. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Lagnf AM, Bhatia S, Klinker KP, et al. Multicenter Cohort Study of Ceftaroline Versus Daptomycin for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. Open Forum Infect Dis. 1 mars 2022;9(3):ofab606.

53. Stahl JP, Canouï E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. Infect Dis Now. juin 2023;53(4):104694.

54. Papavramidis T, Gentile I, Cattelan AM, Magnasco L, Viale P, Francisci D, et al. REDS study: Retrospective effectiveness study of dalbavancin and other standard of care of the same IV antibiotic class in patients with ABSSSI. Int J Antimicrob Agents. avr 2023;61(4):106746.

55. Turner NA, Zaharoff S, King H, Evans S, Hamasaki T, Lodise T, et al. Dalbavancin as an option for treatment of *S. aureus* bacteremia (DOTS): study protocol for a phase 2b, multicenter, randomized, open-label clinical trial. Trials. déc 2022;23(1):407.

56. Hospenthal DR, Waters CD, Beekmann SE, Polgreen PM. Practice Patterns of Infectious Diseases Physicians in Transitioning From Intravenous to Oral Therapy in Patients With Bacteremia. Open Forum Infect Dis. 1 déc 2020;7(12):ofz386.

57. Kaasch AJ, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Dolores Navarro M, Fätkenheuer G, et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. mai 2024;24(5):523-34.

58. Ruth E. Campbell 1, , Chang Huei Chen 1, ,, Charles L. Edelstein 1. Overview of Antibiotic-Induced Nephrotoxicity - ScienceDirect [Internet]. 2023 [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024923014687?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=90ec49ac09749ed6

59. Pamela A Moise 1, Darren L Culshaw 2, Annie Wong-Beringer 3, Joyce Bensman 3, Kenneth C Lamp 2, Winter J Smith 4, Karri Bauer 5, Debra A Goff 5, Robert Adamson 6, Kimberly Leuthner 7, Michael D Virata 8, James A McKinnell 9, Saira B Chaudhry 10, Romic Eskandarian 11, Thomas Lodise 12, Katherine Reyes 13, Marcus J Zervos 13. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter

Evaluation - PubMed [Internet]. 2015 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585355/>

60. Prey S, Sparsa A, Boumediene A, Bonnetblanc JM, Weinbreck P, Denes E. Toxidermies induites par les glycopeptides. *Médecine Mal Infect.* mai 2007;37(5):270-4.
61. Gidari A, Pallotto C, Francisci D. Daptomycin eosinophilic pneumonia, a systematic review of the literature and case series. *Infection.* déc 2024;52(6):2145-68.
62. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIF French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now.* mars 2021;51(2):114-39.
63. Bulletin-de-la-Comedims-N°35.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2025]. Disponible sur: <https://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/64/files/2018/01/Bulletin-de-la-Comedims-N%C2%B035.pdf>
64. Lottin M, Fiaux E, Gouin P, Beduneau G, Braud H, Gastaldi G, et al. Pertinence de la prescription des antibiotiques actifs sur les staphylocoques résistant à la méticilline dans un CHU. *Médecine Mal Infect.* juin 2018;48(4):S53.
65. Lefeuvre S, Bois-Maublanc J, Guilhaumou R. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *Thérapies.* sept 2020;75(5):506-9.

Annexes

Annexe 1 : Grille de recueil des données

Grille de recueil des données des prescriptions de vancomycine, daptomycine et linézolide dans les bactériémies à <i>S.Aureus</i> méticilline résistant						
Période 1 (01-01-22 au 31-12-22)			Période 2 (01-01-23 au 31-12-23)			
Identification patient						
Numéro d'anonymisation :			☐ H ☐ F			
Date de naissance :						
Taille (m)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	DFG (mL/min)	Créatinine (μmol/L)		
Service : ☐ Réanimation/Soins intensifs ☐ Chirurgie ☐ Médecine ☐ Autre :						
Date d'admission :						
Motif d'hospitalisation :						
Transfert : ☐ OUI ☐ NON						
Si oui, service/UF :						
Date :						
Antécédents médicaux						
Immunodépression : ☐ OUI ☐ NON						
Diabète : ☐ OUI ☐ NON						
Si oui, contexte :						
Allergie aux antibiotiques : ☐ OUI ☐ NON						
Bactériémie						
Signes cliniques : ☐ OUI ☐ NON						
Bactériémie liée au cathéter : ☐ OUI ☐ NON						
Si oui, cathéter retiré : ☐ OUI ☐ NON						
Porte d'entrée de la bactériémie :						
Bactériémie : ☐ Simple ☐ Compiquée						
Calcul qSOFA :						
☐ Fréquence respiratoire ≥ 22 /min						
☐ Confusion, désorientation, Glasgow < 15						
☐ PAS ≤ 100 mmHg						
Atteintes secondaires : ☐ OUI ☐ NON						
Si oui, contexte :						
Bactériémie persistante : ☐ OUI ☐ NON						
Score IGSI (patients en réanimation) :						
Lactates > 2 mmol/L : ☐ OUI ☐ NON						
☐ Sepsis ☐ Choc septique						
Antibiothérapie probabiliste						
☐ OUI ☐ NON :						
Laquelle :						
Date de début :						
Posologie :						
Date de fin :						
Bactériologie						
Date de rendu de l'antibiogramme :						
Type de prélèvement :						
Germes associés : ☐ OUI ☐ NON						
Vancomycine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	CMI:
Linézolide	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	CMI:
Daptomycine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	CMI:
Teicoplanine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	CMI:
Rifampicine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Levofloxacine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Gentamicine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Cotrimoxazole	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Clindamycine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Erythromycine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Fosfomycine	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Ceftaroline	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Ceftibiprole	☐ S	☐ SFP	☐ I	☐ R	☐ NR	
Si oui, quelles sont les autres espèce(s) identifiée(s) :						
Date des 1 ^{ères} hémocultures négatives :						

Antibiothérapie curative	
Switch pour adaptation à l'antibiogramme : ☐ OUI ☐ NON	
Molécule prescrite : ☐ vancomycine ☐ daptomycine ☐ linézolide ☐ autre : préciser : Dose de charge : Taux plasmatique réalisé : ☐ OUI ☐ NON ☐ Taux résiduel ☐ Taux réalisé au pic Date de début : Date de fin : Avis infectieux : ☐ OUI ☐ NON Avis infectieux suivi : ☐ OUI ☐ NON	
En association avec une autre molécule : ☐ OUI ☐ NON Si oui, quel antibiotique ? Posologie : Date de début : Date de fin :	
Relais par un autre antibiotique	
Relais n°1 : Molécule prescrite : ☐ vancomycine ☐ daptomycine ☐ linézolide ☐ autre : préciser : ☐ Dose de charge : ☐ Posologie : Motif de changement : Echec thérapeutique : ☐ OUI ☐ NON Effets indésirables : ☐ OUI ☐ NON Si oui, quel effet indésirable : Autre : préciser..... Date de début : Date de fin :	
Relais n°2 : Molécule prescrite : ☐ vancomycine ☐ daptomycine ☐ linézolide ☐ autre : préciser : ☐ Dose de charge : ☐ Posologie : Motif de changement : Echec thérapeutique : ☐ OUI ☐ NON Effets indésirables : ☐ OUI ☐ NON Si oui, quel effet indésirable : Autre : préciser..... Date de début : Date de fin :	
Suivi	
Effets indésirables relevés : ☐ OUI ☐ NON Echec thérapeutique : ☐ OUI ☐ NON Mortalité en cours d'hospitalisation ☐ OUI ☐ NON Mortalité à 3 mois ☐ OUI ☐ NON Taux plasmatique réalisé : ☐ OUI ☐ NON ☐ Taux résiduel ☐ Taux réalisé au pic Molécule dosée : Taux plasmatique :	
Adaptation nécessaire : ☐ OUI ☐ NON ☐ Selon la fonction rénale : ☐ Selon le poids : ☐ Selon le taux plasmatique :	
Prescription anti sarm adaptée : ☐ OUI ☐ NON	
Remarques :	

S = Sensible

I = Intermédiaire

SFP = Sensible Forte Posologie

R = Résistant

NR = Non rendu

FICHE SIGNALÉTIQUE

LEV Caroline - Née le 14/09/1998 à New York

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : Evaluation des pratiques de prescription et impact clinique

Soutenu le 28 mars 2025 à la faculté de pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

L'antibiorésistance constitue un problème majeur de santé publique. L'utilisation massive et répétée des antibiotiques a conduit à l'apparition de bactéries multirésistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), et peut confronter les prescripteurs à des impasses thérapeutiques. Ce travail évalue les pratiques de prescription et leur impact clinique dans les bactériémies à SARM. L'objectif de cette étude était d'évaluer la proportion de prescriptions de vancomycine, daptomycine et linézolide dans les bactériémies à SARM aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS) au cours des années 2022 et 2023, ainsi que les modalités de prescription de l'antibiothérapie, les toxicités imputables au traitement antibiotique, la réponse au traitement et la mortalité. La vancomycine étant néphrotoxique, a fait l'objet d'une analyse plus approfondie de sa prescription. En effet, elle a été l'antibiotique le plus prescrit et sa prescription nécessite d'être optimisée notamment en termes de suivi thérapeutique et d'ajustement de posologie. Les autres molécules anti-SARM pourraient être privilégiées chez les patients plus fragiles à risque d'insuffisance rénale. Cette étude confirme l'importance de la formation continue des prescripteurs, en insistant sur l'importance du suivi régulier de l'antibiothérapie et de l'optimisation des protocoles thérapeutiques afin d'assurer une prise en charge optimale du patient.

MOTS CLÉS

ANTIBIORÉSISTANCE- *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILLINE RESISTANT - VANCOMYCINE
DAPTOMYCINE - LINÉZOLIDE

Nom du Directeur de Thèse : Yasmine NIVOIX