

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 71

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par

Pauline CANNET née le 8 septembre 1995 à Fontainebleau (77)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 OCTOBRE 2022

**Analyse des prescriptions de ceftaroline et
ceftobiprole aux CHRU de Tours et CHR d'Orléans**

JURY

PRÉSIDENT DU JURY : Pr Philippe LANOTTE, PU-PH, Faculté de Pharmacie et
CHRU de Tours.

DIRECTRICE DE THÈSE : Dr Cécile LE BRUN, Pharmacien PH, CHRU de Tours.

MEMBRES DU JURY :

Dr Claudia CARVALHO SCHNEIDER, Médecin PH, CHRU de Tours.

Dr Stéphanie PROVOT, Pharmacien PH, CHRU de Tours.

Dr Jérôme GUINARD, Pharmacien PH, CHR d'Orléans.

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 30/09/2022

L'étudiant
CANNET Pauline

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Mes remerciements sont destinés à toutes les personnes qui ont pu participer, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail.

*En premier lieu, je tiens à te remercier, **Cécile LE BRUN**, pour la confiance que tu m'as accordée et pour ce sujet que tu m'as confié. J'ai beaucoup apprécié nos échanges sur ce travail et la transmission de tes connaissances en Bactériologie. Merci encore pour tes conseils, ta disponibilité et ton soutien.*

*Merci également au Pr **Philippe LANOTTE**, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de le présider. Je vous remercie également pour votre pédagogie durant ce stage, c'est un plaisir de travailler avec vous.*

*Je te remercie aussi, **Jérôme GUINARD**, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour ton accueil au sein de ton service. Ce fut un stage très stimulant et riche en connaissances qui m'a permis d'évoluer à la fois sur le plan professionnel que personnel. C'était un plaisir d'avoir pu travailler avec toi et ton équipe durant ce stage.*

*Je remercie également le Dr **Claudia CARVALHO-SCHNEIDER** d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et l'attention que vous porterez à ce sujet. Votre expertise médicale sera très pertinente sur ce travail.*

*Mes remerciements au Dr **Stéphanie PROVOST** d'avoir également accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre investissement au sein de ce travail, votre disponibilité et l'intérêt que vous porterez à ce sujet.*

*Je remercie le Dr **Nathalie SAUREL** du CHR d'Orléans pour sa participation et sa disponibilité.*

*Je vous remercie également Pr **Laurent MEREGHETTI** pour m'avoir permis de réaliser ma thèse dans le domaine de la Bactériologie ainsi que votre accueil au sein de votre service. Merci pour votre pédagogie et votre bonne humeur.*

Merci également à tous les biologistes et techniciens qui ont pu me former durant mon internat et contribuer à mon évolution professionnelle.

Enfin, je remercie les laboratoires Correvio et Pfizer pour l'intérêt qu'ils ont pu porter à mon sujet et pour les études qu'ils ont pu me fournir. Je remercie particulièrement Mme Leostic pour son aide et son attention.

D'un point de vue plus personnel, mes remerciements sont destinés :

- *À mes Parisiennes préférées, **Pauline** et **Camille**, pour ces premières années de Pharmacie partagées mais aussi tous ces petits voyages dépaynants. Merci d'être toujours là malgré la distance.*
- *Au Moulagang : **Estelle**, **Mathilde**, **Romane** et **Élise**. Les belles rencontres de l'internat c'est vous ! Merci pour ces bons moments et fous-rires partagés toutes ensemble et avec chacune de vous. Votre soutien durant ces années d'internat a été précieux et j'espère que cette amitié durera au-delà...*
- *À toi **Olive** et tes 6 cerveaux, merci pour tes conseils et ton amitié précieuse.*
- *À mes co-internes : **Thomas Morel**, **Hermann**, **Mathilde** (x 2 !), **Nived**, **Anne-Laurine**, **Robin**, **Laëtitia** et **Christelle**. De bons moments partagés et toujours soudés durant ces stages.*
- *À mes coloc' de l'internat : **Inès**, **Mathilde**, **Madeline** et **Estelle** !*
- *À tous les autres internes, et les plus anciens, avec qui j'ai pu partager de bons moments à l'hôpital et surtout en dehors : **Inès**, **Thomas PL**, **Pauline**, **Laura**, **Nadège**, **Carla**, **Guillaume**, **Hadjer**, **William**, **Victoria K**, **Nicolas**, **Coralie**, **Thomas Macé**, **Gauvin**, **Hugo**...*

- À mes beaux-parents, *Chencha* et *Domínique*, pour leur accueil et leur soutien.
- À mes grands-parents, *Claudine*, *Marie*, *Philippe* et *Joël* pour le soutien et leur attention.
- À mon frère, *Pierre*, loin des yeux mais toujours près du cœur.
- À mes parents, *Hélène* et *Freddy*, merci d'avoir cru en moi. Merci pour votre soutien dans les instants de doutes et pour les moments merveilleux partagés en famille. Merci de m'avoir transmis le goût du travail et de l'ambition. Vous êtes mon modèle de réussite.
- Et enfin à toi *Jonathan*, pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, tu as été d'un soutien irremplaçable tout au long de ces études. Le meilleur de nous reste à venir, à nos projets futurs. J'espère à mon tour te soutenir aussi bien que tu as pu le faire.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	14
II.	LES CEPHALOSPORINES DE 5^{EME} GENERATION	15
A.	GENERALITES	15
B.	STRUCTURES – MODE D’ACTION	16
C.	SPECTRE D’ACTIVITE IN VITRO	18
D.	CONCENTRATIONS CRITIQUES CLINIQUES	20
E.	PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES – PHARMACODYNAMIQUES.....	21
a.	<i>Ceftaroline</i>	21
b.	<i>Ceftobiprole</i>	21
F.	DONNEES CLINIQUES.....	22
a.	<i>Ceftaroline</i>	22
b.	<i>Ceftobiprole</i>	26
E.	ASSOCIATIONS.....	28
a.	<i>Bactéries à Gram négatif</i>	28
b.	<i>Bactéries à Gram positif</i>	29
F.	EFFETS SECONDAIRES	30
a.	<i>Ceftaroline</i>	30
b.	<i>Ceftobiprole</i>	32
G.	RESISTANCE	32
H.	IMPACT SUR LES FLORES.....	33
I.	COUT.....	33
J.	OBJECTIF DE L’ETUDE	34
III.	MATERIELS ET METHODES	34
A.	DEROULEMENT DE L’ETUDE	34
B.	RECUEIL DE DONNEES.....	34
C.	DONNEES RECUEILLIES ET DEFINIES.....	35
a.	<i>Critères d’inclusion</i>	35
b.	<i>Critères d’exclusion</i>	35
c.	<i>Données concernant la prescription</i>	35
d.	<i>Pertinence de la prescription</i>	35
e.	<i>Données concernant le patient</i>	35
f.	<i>Données concernant l’efficacité du médicament</i>	35
g.	<i>Données concernant la tolérance du médicament</i>	36
D.	ANALYSE DES DONNEES	36
IV.	RESULTATS	36
A.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ANALYSEE	36
B.	DESCRIPTION CLINIQUE DES INFECTIONS.....	40
a.	<i>Généralités</i>	40
b.	<i>Endocardite</i>	41
c.	<i>Bactériémie</i>	43
d.	<i>Respect des recommandations</i>	44
C.	DONNEES MICROBIOLOGIQUES	46
D.	CONTEXTE D’INTRODUCTION	48
a.	<i>Ceftaroline</i>	48
b.	<i>Ceftobiprole</i>	49
E.	POSOLOGIES	50
a.	<i>Ceftaroline</i>	50
b.	<i>Ceftobiprole</i>	52
F.	DUREE DE TRAITEMENT	53
a.	<i>Ceftaroline</i>	53
b.	<i>Ceftobiprole</i>	55
G.	ANTIBIOTIQUES ASSOCIES	56

H.	ARRET DE TRAITEMENT	58
I.	EFFETS INDESIRABLES	60
J.	ÉVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	62
V.	DISCUSSION	64
A.	UTILISATION EN PRATIQUE	64
1.	<i>Indications et motifs d'introduction</i>	65
2.	<i>Données microbiologiques</i>	66
3.	<i>Modalités d'utilisation</i>	67
4.	<i>Tolérance</i>	68
5.	<i>Efficacité</i>	68
B.	LIMITES DE L'ETUDE	69
C.	CHOIX ENTRE LES CEPHALOSPORINES DE 5 ^{EME} GENERATION	69
D.	PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....	69
VI.	CONCLUSION	71
VII.	ANNEXES.....	72
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	75

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BLSE : β -lactamase à spectre étendu
BMR : bactéries multirésistantes
BHRe : bactéries hautement résistantes émergentes
C5G : céphalosporines de 5^{ème} génération
CASFM : Comité de l'Antibiogramme et de la Société Française de Microbiologie
CE : cliniquement évaluable
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU : Centre Hospitalier Régional
CMI : concentration minimale inhibitrice
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMAI : Commission Médicale des Anti-Infectieux
CRIOGO : Centre de Référence pour les Infections Ostéo-Articulaires complexes du Grand-Ouest
CT : Commission de Transparence
CTJ : coût de traitement journalier
DFG : débit de filtration glomérulaire
DPP : dossier patient partagé
DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
hVISA : Staphylococcus aureus hétérogène intermédiaire à la vancomycine
ICPTM : infections compliquées de la peau et des tissus mous
IMC : indice de masse corporelle
IOA : infections ostéo-articulaires
IRAF : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
PAC : pneumonie acquise en communauté
PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PLP : protéines liant les pénicillines
PN : pneumonie nosocomiale
PSDP : pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines
RCP : une réunion de concertation pluridisciplinaire
SARM : Staphylococcus aureus méticilline-résistant
SARS CoV2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SASM : Staphylococcus aureus méticilline sensible
SCN : Staphylocoque à coagulase négative
SERM : Staphylococcus epidermidis méticilline-résistant
SNC : système nerveux central
TTC : toutes taxes comprises
URTC : unité de réanimation traumatologique et chirurgicale
USCI : unité de soins cardiaques intensifs
VISA : Staphylococcus aureus intermédiaire à la vancomycine
VRSA : Staphylococcus aureus résistant à la vancomycine

Liste des figures

Figure 1 : Noyau céphème, structure commune des céphalosporines	16
Figure 2 : Structure chimique de la ceftaroline.....	16
Figure 3 : Structure chimique ceftobiprole	17
Figure 4 : Répartition des services prescripteurs	37
Figure 5 : Répartition de la demande d'un avis infectieux par les services prescripteurs....	38
Figure 6 : Répartition des demandes de CMI par les services prescripteurs.....	39
<i>Figure 7 : Répartition des indications thérapeutiques</i>	<i>40</i>
<i>Figure 8 : Répartition des caractéristiques des endocardites infectieuses traitées par céphalosporines de 5^{ème} génération.....</i>	<i>41</i>
Figure 9 : Répartition des germes cibles des C5G dans les endocardites infectieuses	42
Figure 10 : Répartition de la sensibilité à la méticilline chez le S. aureus dans les endocardites infectieuses.....	42
Figure 11 : Portes d'entrées des bactériémies traitées par céphalosporines de 5 ^{ème} génération.....	43
Figure 12 : Répartition des indications en fonction des recommandations officielles pour la ceftaroline	44
Figure 13 : Répartition des indications en fonction des recommandations officielles pour le ceftobiprole.....	45
<i>Figure 14 : Répartition des documentations microbiologiques</i>	<i>46</i>
Figure 15 : Répartition des germes cibles parmi les infections monobactériennes	47
Figure 16 : Répartition de la sensibilité à la méticilline chez les staphylocoques.....	48
Figure 17 : Répartition des choix d'introduction de la ceftaroline.....	48
Figure 18 : Posologies initialement prescrites de ceftaroline.....	50
Figure 19 : Posologies prescrites de ceftobiprole	52
Figure 20 : Répartition de la durée de traitement par ceftaroline	55
Figure 21 : Répartition de la durée de traitement par ceftobiprole.....	56
Figure 22 : Répartition des prescriptions antibiotiques associées à la ceftaroline.....	58
Figure 23 : Cause d'arrêt de traitement par ceftaroline	59
Figure 24 : Cause d'arrêt de traitement par ceftobiprole.....	59
Figure 25 : Notification des effets indésirables sous ceftaroline.....	60
Figure 26 : Notification des effets indésirables sous ceftobiprole	61
Figure 27 : Répartition des issues cliniques et biologiques sous céphalosporines de 5 ^{ème} génération.....	62

Liste des tableaux

Tableau 1 : Activité in vitro de la ceftaroline, du ceftobiprole et des comparateurs contre les bactéries à Gram positif et négatif d'intérêt clinique.	19
<i>Tableau 2 : Concentrations critiques (mg/L) de la ceftaroline et du ceftobiprole selon l'EUCAST 2022 (17).....</i>	20
Tableau 3 : Diamètres critiques (mm) de la ceftaroline et du ceftobiprole selon l'EUCAST 2022 (17)	20
Tableau 4 : Place de la ceftaroline et du ceftobiprole en termes de coût unitaire TTC (toutes taxes comprises) et coût de traitement journalier (CTJ) par rapport aux traitements comparateurs sur les prix du marché de 2022 provenant de la pharmacie hospitalière de Tours.	33
Tableau 5 : Répartition des molécules prescrites selon les centres	36
Tableau 6 : Caractéristiques des patients	37

I. Introduction

La résistance aux antibiotiques, en constante augmentation, est un problème de santé publique majeur nécessitant le développement de nouveaux antibiotiques pour combattre les bactéries multirésistantes (BMR) et bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Parmi elles, le *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant (SARM), résistant à l'ensemble des β -lactamines, est un problème prédominant aux Etats-Unis.

De nos jours, le traitement du SARM est basé sur la vancomycine ou le linézolide. La résistance à la vancomycine, qui reste actuellement rare, se traduit par les phénotypes de *S. aureus* résistant à la vancomycine (VRSA), ou de sensibilité diminuée à la vancomycine (VISA, hVISA). La résistance au linézolide, encore exceptionnelle, tend à émerger depuis son utilisation plus fréquente notamment en traitement probabiliste dans les infections ostéoarticulaires. Ces antibiotiques entraînent fréquemment des effets indésirables pouvant limiter leur utilisation : néphrotoxicité pour la vancomycine et myélosuppression responsable d'une anémie et thrombopénie ou neurotoxicité pour le linézolide.

Dans ce contexte, le SARM constitue un axe de recherche important dans le développement de nouvelles molécules. Parmi elles, les β -lactamines, qui sont des molécules clés dans le traitement de diverses infections, présentent l'intérêt d'être bactéricides, actives à la fois sur les bactéries à Gram négatif et positif et d'être particulièrement bien tolérées par les patients. Cependant certaines bactéries ont trouvé le moyen d'échapper au fil du temps aux diverses classes de pénicillines et céphalosporines.

De nouvelles céphalosporines ont été développées dans les années 2000 pour répondre en partie à la problématique du SARM : ce sont la ceftaroline et le ceftobiprole, classées en céphalosporines de 5^{ème} génération (C5G). L'intérêt de ces molécules réside donc dans leur spectre d'activité à la fois anti-Gram positif et Gram négatif, tout en restant actif sur le SARM.

En France, les infections à SARM ont une prévalence plus faible qu'aux États-Unis, ce qui laisse envisager un intérêt limité des C5G par chez nous. Cependant, ces molécules présentent d'autres atouts, justifiant leur utilisation en France. Par exemple, les infections polymicrobiennes, qu'on peut notamment retrouver dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), nécessitent actuellement l'association de plusieurs molécules afin de couvrir un spectre anti-Gram positif et anti-Gram négatif. L'intérêt des C5G réside ici dans leur spectre antibactérien large, ce qui permettrait une monothérapie bactéricide pour ce type d'infection, limitant ainsi le risque d'effets indésirables par rapport aux associations.

Après une revue des données de la littérature sur les C5G, le but de notre étude est d'analyser l'ensemble des prescriptions de ceftaroline et ceftobiprole depuis leur commercialisation en France sur deux centres : le CHRU de Tours et le CHR d'Orléans. Les caractéristiques de ces prescriptions ont été étudiées sur une période de sept ans. Nous avons recueilli : les indications (hors recommandations ou non), les documentations microbiologiques, l'appropriation des molécules par les cliniciens avec leur bon usage et la tolérance de ces antibiotiques. Ainsi, une description précise de l'usage des C5G au sein de deux centres sera réalisée, afin d'accroître les connaissances sur ces nouvelles molécules et d'améliorer leur utilisation en thérapeutique.

II. Les céphalosporines de 5^{ème} génération

A. Généralités

Les β -lactamines sont une famille d'antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, largement utilisées dans de nombreuses indications. Parmi elles, les céphalosporines sont une classe catégorisée en génération.

Alors que les premières générations de céphalosporines sont réputées pour être plus efficaces contre les bactéries à Gram positif et les générations les plus récentes actives contre les Gram négatif, les C5G portent leur originalité par leur activité sur le SARM.

En France, la ceftaroline est commercialisée depuis 2013 par les laboratoires Pfizer sous le nom de Zinforo®, sous forme de flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion. Elle possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des ICPTM ainsi que les pneumonies acquises en communauté (PAC) chez l'adulte (1). Par la suite, la ceftaroline a bénéficié d'une extension d'AMM chez l'enfant à partir de 2 mois en 2017 (2) puis chez les enfants de la naissance à 2 mois en 2020 (3).

Le ceftobiprole, quant à lui, est commercialisé depuis 2014 par les laboratoires Correvio sous le nom de Mabelio®, également sous la forme de flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il a obtenu son AMM dans le traitement des pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et dans le traitement des PAC (4).

Ces deux molécules sont exclusivement réservées à l'usage en milieu hospitalier.

Dans le respect de l'AMM, la place des C5G dans la stratégie thérapeutique semble difficile à préciser. D'après l'avis de la Commission de Transparence (CT) :

- La ceftaroline trouve sa place dans les ICPTM non nécrosantes pour lesquelles une infection à SARM est prouvée ou suspectée.
- Le ceftobiprole trouve sa place dans les pneumonies nosocomiales dans le cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles au ceftobiprole lorsqu'aucunes alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.
- Les C5G n'ont pas leur place dans les PAC compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simple d'emploi et de spectre d'activité moins large.

B. Structures – mode d'action

Les β -lactamines se lient et inactivent les protéines de liaison à la pénicilline (PLP), enzymes impliquées dans les étapes terminales de l'assemblage de la paroi cellulaire bactérienne, situées sur la membrane interne de la paroi cellulaire des bactéries.

L'inactivation des PLP interfère avec la réticulation des chaînes de peptidoglycanes nécessaires à la résistance et à la rigidité de la paroi cellulaire bactérienne. Cela provoque l'affaiblissement de la paroi cellulaire bactérienne et, par conséquent, la lyse cellulaire.

Le cycle β -lactame, responsable de l'activité des β -lactamines, entre en compétition avec le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine par analogie structurale : la reconnaissance du cycle β -lactame par les transpeptidases et carboxypeptidases entraîne son ouverture par rupture de la liaison amide ainsi qu'une acylation du site actif. Par conséquent, le site actif de l'enzyme est inactivé provoquant l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne (5).

Les céphalosporines possèdent toutes en commun un cycle β -lactame à 4 chaînons fusionné à un cycle dihydrothiazine à 6 chaînons également appelé noyau céphème (6).

Les chaînes latérales en 3 et 7 varient selon les céphalosporines, leur donnant des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes.

L'originalité des C5G par rapport aux autres β -lactamines est l'affinité qu'elles ont vis-à-vis de la PLP2a du SARM et les PLP2b et PLP2x de certains pneumocoques.

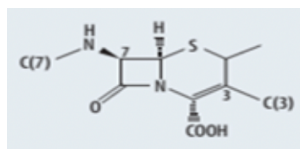


Figure 1 : Noyau céphème, structure commune des céphalosporines

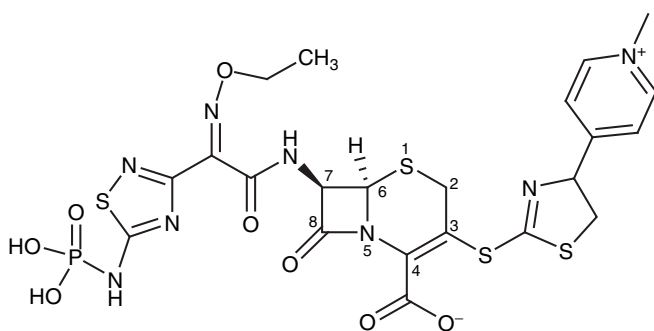


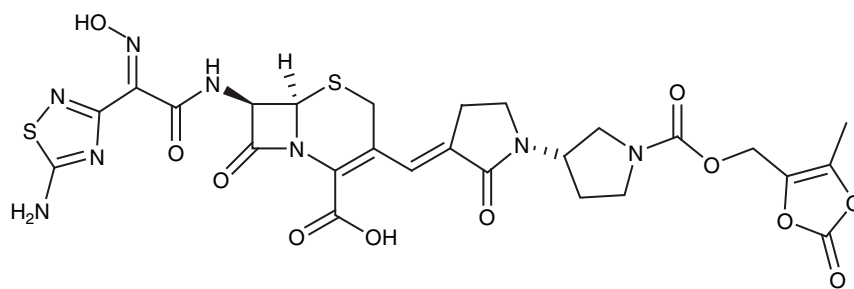
Figure 2 : Structure chimique de la ceftaroline

La ceftaroline fosamil est une prodrogue hydrolysée *in vivo* en ceftaroline (forme active). Une de ses caractéristiques est la présence d'un zwitterion avec une charge négative en position 4 et une charge positive sur la chaîne latérale en position 3 du noyau céphème.

L'activité anti-SARM de la ceftaroline réside dans le cycle 1,3-thiazole positionné sur la chaîne latérale en position 3.

Sur la chaîne latérale en position 7 on retrouve :

- Le groupement oxime, commun avec les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, conférant une résistance aux β -lactamases.
- Le cycle 1,2,4-thiadiazole permettant la pénétration au sein des bactéries à Gram négatif et l'affinité aux transpeptidases.
- Un groupement phosphore termine la chaîne, responsable de la solubilisation de la molécule dans l'eau : cela assure son administration par voie parentérale et sa stabilité.



C. Spectre d'activité in vitro

Les C5G sont actives à la fois sur des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, couvrant les principaux germes responsables d'infections des voies respiratoires.

Plus en détails, la ceftaroline est active sur :

- Les cocci Gram positif incluant le *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (SCN) qu'ils soient méticilline sensibles ou résistants ; les streptocoques dont le pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) ; elle est active sur l'*Enterococcus faecalis* malgré une sensibilité parfois médiocre.
- Les germes à Gram négatif tels que les entérobactéries en dehors des germes possédant une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) ou céphalosporinase déréprimée de type AmpC ; *Haemophilus influenzae* ; *Moraxella catarrhalis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

La ceftaroline n'est pas active sur :

- Les bacilles Gram négatif non fermentants tels que le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Acinetobacter spp* ou le *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Les entérobactéries productrices de BLSE, avec une céphalosporinase déreprimée de type AmpC ou une carbapénémase (A, B et D).
- Les germes anaérobies de type *Bacteroides*.
- L'*Enterococcus faecium*.

Le ceftobiprole présente, dans l'ensemble le même spectre antibactérien que la ceftaroline avec la particularité d'être actif sur certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* et possède également une meilleure activité sur *Enterococcus faecalis* (7).

Le détail des CMI90 (plus faible concentration d'antibiotique inhibant la multiplication de 90% des bactéries) pour les deux molécules en fonction des germes est reporté dans le tableau 1.

Pathogène	Ceftaroline CMI90	Ceftobiprole CMI90	Ceftriaxone CMI90	Vancomycine CMI90	Référence
SASM	0,25	0,5	4-8	1-2	(6)(8)(9)(10)(11)(12)(13)
SARM	0,5-1	2	>32	1-2	(6)(8)(9)(10)(11)(12)(13)
SCN MS	0,13	0,25-1	2	2	(6)(12)(14)(15)
SCN MR	1	2-4	64	2	(6)(12)(14)(15)
<i>E. faecalis</i>	8	0,5-4	>32	2	(6)(8)(11)(12)(14)(15)
<i>E. faecium</i>	>16	>32	>32		(6)(12)(15)
<i>S. pneumoniae</i> PSPD	0,06-0,12	0,015-0,5	0,5-1	0,5	(6)(9)(12)
<i>S. pneumoniae</i> PR	0,12-0,25	0,015-2	2-4	0,5	(6)(9)(12)(13)
<i>S. anginosus</i> group	0,03	0,03-0,06		0,5	(8)(12)(14)
<i>H. influenzae</i> BL negative	0,015-0,03	0,12	≤ 0,25	/	(6)(9)(12)(13)
<i>H. influenzae</i> BL positive	0,03-0,06	0,06	≤ 0,06	/	(6)(9)(12)(13)
<i>M. catarrhalis</i>	0,12-0,25	0,12-0,25	0,5-1	/	(6)(7)(12)(13)
<i>E.coli non BLSE</i>	0,5-1	0,06	0,12	/	(11)(12)(13)(15)
<i>K. pneumoniae</i> non BLSE	0,25-0,5	0,06-0,25	0,12	/	(6)(9)(11)(12)(13)(15)
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	>32	>16	>32	/	(6)(9)(11)(12)(13)(15)
<i>P. aeruginosa</i>	128	≥16	>128	/	(6)(11)(12)(15)
<i>Acinetobacter</i> spp	>16	>16	>16	/	(6)(12)
<i>S. maltophilia</i>	>32	>16	>32	/	(6)(12)

Tableau 1 : Activité in vitro de la ceftaroline, du ceftobiprole et des comparateurs contre les bactéries à Gram positif et négatif d'intérêt clinique.

SCN = staphylocoques à coagulase négative ; MS = sensible à la méticilline ; MR = résistant à la méticilline ; PSPD = pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ; PR = résistant à la pénicilline ; BL = β -lactamase

D. Concentrations critiques cliniques

Pour la ceftaroline, des nouvelles concentrations critiques vis-à-vis du *S. aureus* ont vu le jour dans la version de l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) de 2018 : elle était fixée à 1 mg/L quel que soit le type d'infection, désormais catégorisée comme sensible à forte posologie au-delà de 1 mg/L et résistante à 2 mg/L pour tout type d'infection, hors pneumonies où la concentration critique reste à 1 mg/L (16).

Dans la dernière version de l'EUCAST, on retrouve donc des concentrations critiques cliniques pour la ceftaroline et le ceftobiprole vis-à-vis des entérobactéries, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*. La concentration critique de la ceftaroline est également connue pour *Haemophilus spp*.

Il n'existe cependant toujours pas de catégorisation clinique des C5G vis-à-vis des SCN malgré leur utilisation fréquente contre ces germes.

Germes	Ceftaroline		Ceftobiprole	
	$S \leq$	$R >$	$S \leq$	$R >$
<i>Catégorisation clinique</i>				
Enterobacterales	0,5	0,5	0,25	0,25
<i>S. aureus</i>	1	2	2	2
<i>S. aureus</i> (pneumonies)	1	1	2	2
<i>S. pneumoniae</i>	0,25	0,25	0,5	0,5
<i>Haemophilus spp</i>	0,03	0,03	/	
Concentrations critiques non liées à l'espèce¹	0,5	0,5	4	4

Tableau 2 : Concentrations critiques (mg/L) de la ceftaroline et du ceftobiprole selon l'EUCAST 2022 (17)

1. Cibles PK/PD pour les bactéries à Gram négatif

L'EUCAST 2022 propose la ceftaroline et le ceftobiprole dans les listes complémentaires d'antibiotiques à tester seulement pour les entérobactéries et le *Staphylococcus spp*.

La sensibilité des C5G peut également être testée avec des disques en milieu gélosé dont les valeurs de l'EUCAST 2022 pour les germes concernés sont présentées dans le tableau 3.

Bactéries	Ceftaroline		Ceftobiprole	
	$S \geq$	$R <$	$S \geq$	$R <$
<i>Catégorisation clinique</i>				
Enterobacterales	18	18	23	23
<i>S. aureus</i>	20	17	17	17
<i>S. aureus</i> (pneumonies)	20	20	/	/

Tableau 3 : Diamètres critiques (mm) de la ceftaroline et du ceftobiprole selon l'EUCAST 2022 (17)

En pratique, la sensibilité aux C5G n'est rendue qu'en CMI à l'aide de bandelette E-test.

E. Paramètres pharmacocinétiques – pharmacodynamiques

a. Ceftaroline

Comme mentionné précédemment, la ceftaroline fosamil est une prodrogue : elle subit une transformation en ceftaroline active dans le plasma grâce à des phosphatases.

Elle est peu métabolisée par les cytochromes P450 hépatiques ce qui facilite son utilisation en cas d'insuffisance hépatique.

La ceftaroline possède un faible taux de fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 20%. Son volume de distribution après une dose unique de 600mg est d'environ 20 L chez l'adulte, similaire au volume de liquide extracellulaire (18).

Cette molécule est principalement éliminée par les reins par un mécanisme majoritaire de filtration glomérulaire dont la moitié de la dose est éliminée sous forme active (6). Ainsi, la ceftaroline nécessite une adaptation posologique chez des insuffisants rénaux. La demi-vie d'élimination chez l'adulte sain est de 2,5 heures.

Les simulations de Monte Carlo ont estimé une posologie standard, chez un sujet avec une fonction rénale normale, à 600mg par voie intraveineuse perfusée sur 1h toutes les 12 heures. L'ajustement posologique chez l'insuffisant rénal modéré (DFG entre 30 et 50 mL/min) est recommandé à la dose de 400mg toutes les 12 heures.

b. Ceftobiprole

Au même titre que la ceftaroline, le ceftobiprole est une prodrogue administrée sous forme de ceftobiprole médocaril transformé rapidement en ceftobiprole par les estérases plasmatiques (15)(19)(20)(21).

Il possède une faible liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 16% et un volume de distribution d'environ 18,5 L, équivalent au volume de liquide extracellulaire.

Il n'est ni inducteurs ni inhibiteurs enzymatiques et ne fait donc pas l'objet d'interactions médicamenteuses. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge, du poids ou de la fonction hépatique.

Les concentrations à l'état d'équilibre du médicament sont atteintes le premier jour de l'administration sans accumulation lorsqu'il est administré toutes les 8h ou toutes les 12h chez le sujet avec une fonction rénale normale. Il suit une pharmacocinétique linéaire après une administration à dose unique ou multiple de 125 jusqu'à 1000mg.

Le ceftobiprole subit principalement une excrétion rénale par filtration glomérulaire sous forme inchangée avec une demi-vie d'élimination de 3h.

A ce titre, des ajustements posologiques adaptés à la fonction rénale sont recommandés.

Les simulations de Monte Carlo proposent deux schémas posologiques en fonction de l'efficacité cible recherchée (objectivée par le temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du médicament libre et exprimée en $fT > CMI$) :

- Une administration de 500mg toutes les 12h sur perfusion d'1h offre une couverture à 30% $fT > CMI$ (cible pour couvrir des germes à Gram positif documentés avec une $CMI \leq 4$ mg/L).
- Une administration de 500mg toutes les 8h sur perfusion de 2h offre une probabilité de 99% d'atteindre 50% $fT > CMI$ (cible pour une couverture à large spectre anti Gram positif et Gram négatif avec une $CMI \leq 4$ mg/L).

F. Données cliniques

a. Ceftaroline

1. *Pneumopathies acquises en communauté (PAC)*

L'efficacité et l'innocuité de la ceftaroline dans les pneumopathies acquises en communauté (PAC) ont été évaluées grâce à deux essais de phase III, internationaux, randomisés et en double aveugle : FOCUS 1 et FOCUS 2 (*ceFtarOline Community-acquired pneUmonia trial versuS ceftriaxone*) (22)(23).

Ces deux études ont comparé l'efficacité de la ceftaroline (600mg toutes les 12h) et de la ceftriaxone (1g toutes les 24h) administré pour une durée de 5 à 7 jours chez plus de 1200 adultes hospitalisés pour PAC hors unité de soins intensifs.

Dans l'étude FOCUS 1, les patients ont également reçu deux doses orales de clarithromycine (500mg toutes les 12h) le premier jour.

Au total, 88% des patients avaient une PAC à germe typique contre 12% de PAC mixte incluant des germes typiques et atypiques. Les principaux pathogènes rencontrés étaient le *S. pneumoniae* et *S. aureus* suivis de *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae* et *E. coli* par ordre de fréquence.

Les taux de guérison clinique obtenus dans la population cliniquement évaluable (CE) étaient de 86,6% dans le groupe ceftaroline et 78,2% dans le groupe ceftriaxone pour l'étude FOCUS 1 et de 82,1% dans le groupe ceftaroline et 77,2% dans le groupe ceftriaxone pour l'étude FOCUS 2. Les résultats obtenus démontrent la non-infériorité de la ceftaroline pour le traitement de PAC par rapport à la ceftriaxone. Les différences des taux de succès clinique étaient même significativement en faveur de la ceftaroline.

L'étude de *Cannavino et al* (24), prospective, multicentrique et randomisée, réalisée sur une population pédiatrique (âgée de 2 mois à 18 ans), a également étudié l'efficacité de la ceftaroline comparée à la ceftriaxone dans les PAC nécessitant une hospitalisation. Au total, 160 patients ont été inclus dont les doses d'antibiotiques étaient ajustées en fonction du poids et l'administration était au minimum de 72h avant un switch vers une antibiothérapie orale. Le taux de survenue d'effets indésirables était similaire dans les groupes ceftaroline et ceftriaxone (45% et 46% respectivement) de même que les taux de guérison clinique (92% et 89% respectivement, dans la population cliniquement évaluable). La ceftaroline a donc démontré son innocuité chez une population pédiatrique et son intérêt dans le traitement des PAC à l'heure où l'émergence de phénotypes non vaccinaux résistants à la pénicilline G progresse.

Les résultats de ces études sont à l'origine des autorisations de mises sur le marché de la ceftaroline dans cette indication.

2. Infections compliquées de la peau et des tissus mous

CANVAS (*CeftAroliNe Versus Vancomycin in Skin and skin structure infections*) est un programme qui réunit deux études parallèles de phase III multinationales, randomisées et en double aveugle réalisées en 2007 (25)(26)(27). Elles comparent l'efficacité de la ceftaroline (600mg toutes les 12h) et de la vancomycine (1g toutes les 12h) associée à l'aztréonam (1g toutes les 12h) dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) sur une période de 5 à 14 jours.

Les abcès majeurs, cellulites étendues profondes et infections de plaies étaient les indications principales. Dans 79,4% des cas, les infections rencontrées étaient monobactériennes et le pathogène principal était *S. aureus* (82% et 75% dont 30% et 43% de SARM dans les études CANVAS 1 et 2, respectivement). On retrouve également, en moindre importance, des infections causées par des streptocoques de groupe A, B et C et des entérobactéries.

Sur plus de 1200 patients CE, les taux de guérison étaient comparables pour les deux traitements : 91,1% dans le groupe ceftaroline contre 93,3% dans le groupe vancomycine plus aztréonam pour l'étude CANVAS 1 et 92,2% pour le groupe ceftaroline contre 92,1% pour le groupe vancomycine plus aztréonam pour l'étude CANVAS 2. Dans l'ensemble les taux de guérison étaient comparables dans les deux groupes de traitement pour toutes les populations étudiées, y compris chez les patients diabétiques et dans les maladies vasculaires périphériques.

En conclusion, la ceftaroline a démontré son efficacité et sa tolérance dans le traitement empirique des ICPTM, à la fois monomicrobiennes et plurimicrobiennes. Malgré son infériorité à la bithérapie vancomycine plus aztréonam contre les germes à Gram négatif, la ceftaroline défend son intérêt par la couverture microbiologique assez complète qu'elle possède pour ce type d'infection (hors *P. aeruginosa* et germes anaérobies), permettant son administration en monothérapie.

Une étude pédiatrique (enfants âgés de 2 mois à 17 ans) a également été réalisée pour tester la ceftaroline dans les ICPTM (28). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle qui compare l'efficacité de la ceftaroline par rapport à la vancomycine ou la céfazoline plus ou moins associée à l'aztréonam. Un relai par une antibiothérapie orale a été réalisé au jour 4 quand cela était possible ; la durée totale du traitement antibiotique était comprise entre 5 et 14 jours. Les posologies de ceftaroline ont été ajustées en fonction de l'âge et du poids (entre 8 et 12 mg/kg toutes les 8h et jusqu'à 400mg/8h). Les posologies standards de vancomycine (15 mg/kg toutes les 6h) et céfazoline (75 mg/kg toutes les 8h) ont été adaptées à la fonction rénale. L'aztréonam était ajoutée à la dose de 30mg/kg toutes les 8h lorsqu'un bacille à Gram négatif était identifié ou suspecté.

La majorité des infections rencontrées étaient des cellulites profondes/étendues et des érysipèles. Les pathogènes les plus fréquemment retrouvés étaient le *Staphylococcus aureus* puis le *Streptococcus pyogenes*.

Les taux de guérison clinique étaient numériquement plus élevés dans le groupe ceftaroline que dans le groupe contrôle (94% et 87% respectivement), et dans tous les groupes d'âge. Cette étude démontre l'efficacité et l'innocuité de la ceftaroline chez les enfants et propose cet antibiotique comme une option de traitement efficace, à la place de la vancomycine, dans le traitement empirique des ICPTM. L'adaptation et la désescalade antibiotique n'est cependant pas remise en question une fois les résultats microbiologiques disponibles pour réduire le spectre antibactérien et administrer un traitement par voie oral.

L'article de *Corey et al* (8) a comparé les différents schémas posologiques de ceftaroline utilisés dans les ICPTM : l'étude COVERS (600mg sur perfusion de 2h administrée toutes les 8h) a été confrontée à l'étude CANVAS (600mg sur perfusion d'1h toutes les 12h). Les résultats ont permis d'affirmer que le schéma posologique de 600mg toutes les 12h était aussi robuste que celui à 600mg toutes les 8h sur la base des comparaisons cliniques et microbiologiques, même en cas de septicémie associée.

Ces études ont démontré l'efficacité de la ceftaroline et permis son autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Les recommandations officielles sont également fondées sur les résultats de ces études dont les posologies standards ont été définies à 600mg toutes les 12h et les posologies élevées à 600mg toutes les 8h ; le choix du schéma posologique étant dépendant de l'indication.

3. Bactériémies et endocardites

De nombreuses études ont évalué l'utilisation de la ceftaroline dans le traitement des bactériémies compliquées à SARM : en effet, la ceftaroline a été introduite dans des contextes de clairance bactérienne retardée après 48h de traitement approprié, d'endocardite, de prothèse implantée ou de signes d'infections métastatiques.

L'étude observationnelle de *Zasowski et al* (29) compare la monothérapie par ceftaroline par rapport à la daptomycine dans les bactériémies à SARM dont la majorité avait reçu de la vancomycine en première intention : aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes d'échec et de mortalité. L'étude place ainsi la ceftaroline comme une option de traitement efficace dans cette indication lors d'un échec d'une première ligne antibiotique.

L'étude de *Pani et al* (30) est une revue systématique de la littérature réalisée en 2019 sur les différentes indications de traitement par ceftaroline : elle regroupe de nombreuses études concernant les bactériémies et les endocardites traitées avec succès par ceftaroline.

On note tout particulièrement l'association efficace de la ceftaroline avec la daptomycine dans ces indications.

Pour citer quelques exemples, l'étude de *Sakoulas et al* (31) met en évidence la synergie *in vitro* de cette association ainsi que la réussite microbiologique obtenue (clairance de la bactériémie réfractaire) dans plusieurs cas de bactériémies compliquées après échec d'une à plusieurs lignes de traitement.

Une autre étude (32) démontre par contre une réduction non significative de l'échec clinique par rapport au traitement traditionnel (vancomycine ou daptomycine +/- gentamicine +/- rifampicine) sans différence significative en termes de mortalité entre les deux groupes mais avec un délai d'obtention des hémocultures raccourci avec l'association ceftaroline et daptomycine.

Dans l'ensemble, cette association semble une bonne option dans des contextes de bactériémies compliquées à SARM en cas d'échec d'une première ligne de traitement appropriée. Cependant la ceftaroline est introduite après d'autres lignes d'antibiothérapies ou en thérapie combinée dans les études concernées ; il est donc difficile de conclure sur son efficacité par rapport aux autres traitements de référence. Des essais contrôlés, randomisés et plus robustes sont nécessaires afin d'affirmer la non-infériorité de la ceftaroline dans le traitement des bactériémies à SARM pour de lui octroyer une AMM dans cette indication.

4. Autres indications

Une revue de la littérature de *Cosimi et al* (33) sur l'utilisation de la ceftaroline dans les infections à SARM recense de nombreuses études sur les bactériémies compliquées, comme énoncé précédemment, mais également quelques études dans le traitement des infections du système nerveux central (SNC) impliquant l'utilisation de fortes posologies (600mg toutes les 8h) et pendant une longue période (4 à 8 semaines). Malgré de bons résultats cliniques obtenus grâce à la ceftaroline, peu d'études ont été réalisées dans cette indication.

Plusieurs études ont également testé la ceftaroline dans les infections ostéo-articulaires (IOA). En effet, le *S. aureus* dont le SARM est le pathogène le plus fréquemment retrouvé dans ce type d'infection. Parmi ces études :

- L'une d'elle (34) compare la ceftaroline par rapport à la vancomycine dans le traitement ambulatoire des IOA (ostéomyélite, arthrite septique, infection de prothèse articulaire) : aucune différence significative n'a été retrouvée vis-à-vis d'un échec thérapeutique (évalué par une réadmission) et de la tolérance entre les deux groupes.
- Une étude rétrospective de 2017 (35) a évalué l'efficacité de la ceftaroline dans le cadre d'abcès épidual, d'ostéomyélites et discites par comparaison à un groupe témoin (principalement traité par daptomycine, vancomycine ou ceftriaxone) : le taux de réussite clinique était similaire dans les deux groupes, de même que la durée d'antibiothérapie parentérale et le taux de relai *per os* instauré par la suite.

L'inconvénient de la ceftaroline par rapport aux traitements de référence dans ces indications est le coût non négligeable qu'elle engendre sur des durées de traitement longues (exemple : cout de traitement journalier de la ceftaroline estimé à 185,82€ contre 4,18€ pour la vancomycine). De même, le traitement ambulatoire par ceftaroline reste difficile à mettre en œuvre par rapport aux traitements comparateurs ce qui augmente les coûts globaux de traitement et affecte la qualité de vie du patient. Tenant compte de ces éléments, l'utilisation de la ceftaroline dans ces indications ne peut être applicable qu'en cas d'échec des autres lignes de traitement.

b. Ceftobiprole

1. *Pneumonies acquises en communauté*

L'étude de *Nicholson et al* (36) a comparé le ceftobiprole (500mg toutes les 8h) par rapport à la ceftriaxone (2g toutes les 24h) plus ou moins associée au linézolide (600mg toutes les 12h) dans les PAC nécessitant une hospitalisation. La durée de traitement par voie intraveineuse allait de 3 à 14 jours. La non-infériorité du ceftobiprole par rapport au traitement comparateur a pu être mis en évidence dans tous les sous-groupes, à la fois sur les critères cliniques et biologiques.

Ceci conforte l'utilisation du ceftobiprole dans le traitement empirique de la PAC nécessitant une hospitalisation, bien que son spectre antibactérien ne couvre pas les germes atypiques.

2. *Pneumopathies nosocomiales*

Le ceftobiprole a également été étudié dans le traitement des pneumonies nosocomiales dans l'étude de *Awad et al* (37) : cette étude comparait l'efficacité du ceftobiprole par rapport à l'association ceftazidime plus linézolide. La non-infériorité du ceftobiprole a été prouvée dans tous les sous-groupes ; une supériorité clinique a été démontrée dans le groupe ceftobiprole pour le succès clinique précoce notamment dans les infections à SARM (94,7% de succès clinique avec le ceftobiprole contre 52,6%).

Cependant, la non-infériorité du ceftobiprole n'a pas été démontré pour les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique par rapport au groupe ceftazidime/linézolide (23,1% contre 36,8% de taux de guérison, respectivement).

3. Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle a été menée pour comparer l'efficacité du ceftobiprole (500mg toutes les 8h) par rapport à la vancomycine (1000mg toutes les 12h) associée à la ceftazidime (1000mg toutes les 8h) durant 7 à 14 jours dans les ICPTM (10). Les infections comprenaient des documentations monobactériennes ou pluribactériennes avec notamment du *S. aureus* méticilline sensible ou résistant, des entérobactéries, du *Pseudomonas aeruginosa* et des streptocoques (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*).

En conclusion de l'étude, aucune différence significative parmi les différents groupes de population, y compris chez les patients diabétiques ou dans le groupe des infections sévères (atteinte du fascia ou musculaire, syndrome de réponse inflammatoire systémique, infection due à un SARM producteur de la leucocidine de Panton-Valentine), n'a été mis en évidence entre les deux thérapeutiques. Pour exemple, sur une population cliniquement évaluable de 683 patients, les taux de guérison clinique étaient de 90,5% pour le ceftobiprole et 90,2% pour le groupe vancomycine plus ceftazidime.

De même, l'étude TARGET (38) a comparé la non-infériorité du ceftobiprole (500mg toutes les 8h) dans la même indication par rapport à l'association vancomycine (1000mg toutes les 12h) plus aztréonam (1000mg toutes les 12h) pour un traitement de 5 à 10 jours. Sur 679 patients inclus dans l'étude, la non-infériorité du ceftobiprole a été démontrée dans tous les sous-groupes de population par rapport au traitement comparateur.

Le ceftobiprole était même significativement meilleur que l'association vancomycine plus aztréonam dans la population cliniquement évaluable pour le succès clinique précoce et dans la population microbiologiquement évaluable pour l'éradication du *S. aureus* méticilline-sensible (SASM).

La monothérapie par ceftobiprole est donc particulièrement intéressante par son spectre à la fois contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et peut trouver ainsi sa place dans le traitement des ICPTM en étant aussi efficace que les associations vancomycine/ceftazidime ou vancomycine/aztréonam.

4. Bactériémies et endocardites

Les études portant sur l'utilisation du ceftobiprole dans les bactériémies et endocardites sont limitées mais restent prometteuses et méritent des essais plus approfondis. Entre autres, le traitement des bactériémies à *S. aureus* dont les portes d'entrée étaient d'origine cutanée et pulmonaire a montré des résultats comparables entre le ceftobiprole et les comparateurs (vancomycine ou linézolide associés à la ceftazidime). Le ceftobiprole a même obtenu de meilleurs résultats concernant la mortalité toutes causes à 30 jours (39).

Concernant les études sur les endocardites infectieuses, elles sont encore rares et les données disponibles proviennent principalement d'études *in vitro* et de modèles animaux. Le ceftobiprole pourrait cependant avoir un intérêt dans cette indication pour son activité à large spectre, sa bactéricidie et sa haute tolérance. Le peu d'études cliniques (39)(40) rapportées démontre de bons résultats, en particulier lors de l'association du ceftobiprole avec la daptomycine.

ERADICATE est étude randomisée, multicentrique et en double aveugle (41)(42), dont les résultats n'ont pas encore été publiés : elle compare l'efficacité et la tolérance du ceftobiprole par rapport à la daptomycine plus ou moins associée à l'aztréonam dans le traitement des bactériémies compliquées à *S. aureus* dont les endocardites infectieuses. En effet, rappelons que les seuls traitements approuvés à ce jour dans ce contexte sont la vancomycine et la daptomycine. Dans l'essai en cours, le ceftobiprole a été administré à 500mg toutes les 6h la première semaine puis 500mg toutes les 8h par la suite jusqu'à la fin du traitement.

Les résultats de cette étude sont très attendus afin de se prononcer sur l'utilisation du ceftobiprole dans ce contexte. Le laboratoire concerné a annoncé des premiers résultats prometteurs et espère une approbation de la FDA dans cette indication : le ceftobiprole serait la première β -lactamine approuvée dans le traitement des bactériémies compliquées à SARM et SASM (43).

5. Autres indications

Très peu d'études cliniques ont été menées sur l'utilisation du ceftobiprole dans d'autres indications. Cependant, on peut citer les ostéomyélites et infections de prothèses articulaires (44). Entre autres, l'activité du ceftobiprole contre le biofilm est prometteuse, de même que la synergie avec la vancomycine et la rifampicine. Ceci représente donc un atout majeur dans le traitement des infections endovasculaires ou liées aux prothèses ainsi que les ostéomyélites. Des études cliniques à plus grande échelle doivent cependant être menées afin de confirmer ces hypothèses.

E. Associations

a. Bactéries à Gram négatif

Une action synergique est retrouvée entre la ceftaroline et d'autres antibiotiques, notamment avec les aminosides sur *E. coli* ou *K. pneumoniae* producteurs de BLSE, *P. aeruginosa* ou des entérobactéries avec une céphalosporinase déreprimée de type AmpC (6).

La publication de *Khalid et al* (45) démontre une activité de la ceftaroline restaurée contre les *K. pneumoniae* productrices de BLSE lorsqu'elle est associée à l'avibactam (sauf en cas de *K. pneumoniae* avec une métallo- β -lactamase).

Ainsi, des associations semblent possibles afin de restaurer l'activité des C5G, et notamment de la ceftaroline, face à des germes ayant acquis des mécanismes de résistances parfois problématiques (BLSE, céphalosporinase). Cependant, des études cliniques robustes sont nécessaires avant l'utilisation de ces associations en pratique.

La recherche de synergie du ceftobiprole avec d'autres antibiotiques actifs sur le *P. aeruginosa* a été menée. Une synergie *in vitro* a notamment été démontrée entre le ceftobiprole et deux molécules : l'amikacine et la lévofloxacine (46). Une bithérapie est parfois recommandée pour couvrir le *P. aeruginosa* dans des contextes d'infections graves ou lorsque des mécanismes de résistance sont suspectés : ces bithérapies semblent donc pertinentes dans ces situations.

Le ceftobiprole a également été étudié en association contre des entérobactéries dans des essais *in vitro* (47) : on retient de cette étude principalement la synergie du ceftobiprole et de la pipéracilline/tazobactam retrouvée dans certains cas sur des entérobactéries productrices de BLSE. Cependant, les concentrations très élevées d'antibiotiques nécessaires limitent la pertinence de l'association quant à son utilisation en pratique clinique.

b. Bactéries à Gram positif

L'association la plus retrouvée dans la littérature reste celle de la ceftaroline avec la daptomycine. En effet, des études *in vitro* (31)(48)(49) ont démontré une liaison induite par la ceftaroline de la daptomycine sur le SARM ou l'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Cette association synergique est aussi capable de restaurer l'activité de la daptomycine, notamment sur des souches d'*E. faecium* non sensibles à la daptomycine, contrairement à d'autres β -lactamines. En effet, bien que la ceftaroline ne soit pas active sur l'*E. faecium* elle engendre des changements biophysiques sur la surface cellulaire de la bactérie (modification de l'épaisseur de la paroi bactérienne, augmentation de la fluidité de la membrane cellulaire, augmentation de la charge de surface négative nette) potentialisant l'activité de la daptomycine. Les mêmes mécanismes de synergie ont été démontré sur le SARM.

L'autre association ayant fait ses preuves *in vitro* contre les entérocoques est celle de la ceftaroline et de l'ampicilline par un effet de saturation des PLP : les résultats de l'étude de D'Arezzo *et al* (50) montrent une synergie entre les deux molécules sur certaines souches d'*E. faecalis* et d'*E. faecium*, y compris des souches résistantes à la vancomycine.

D'autres études (51)(52) ont également démontré une synergie *in vitro* entre la ceftaroline et d'autres antibiotiques anti-Gram positif tels que la vancomycine et la dalbavancine sur différentes souches de *S. aureus* (SARM, hVISA, VISA).

Le ceftobiprole a également fait l'objet d'études *in vitro* de synergie vis-à-vis des bactéries à Gram positif (53)(54). L'association ayant démontré la synergie la plus puissante était celle du ceftobiprole avec la daptomycine, y compris sur des souches résistantes à la daptomycine. Les associations synergiques du ceftobiprole avec le linézolide, la vancomycine ou la lévofloxacine ont également été décrites contre certains isolats.

Les études cliniques qui ont utilisé l'association du ceftobiprole avec la daptomycine décrivent de bons résultats à la fois en termes de succès clinique et microbiologique (clairance bactérienne accélérée), ce qui conforte les résultats des études *in vitro*. L'association permettrait également de retarder l'émergence de souches résistantes à la daptomycine.

F. Effets secondaires

a. Ceftaroline

Les principaux effets indésirables rapportés par les études princeps FOCUS 1 et 2 (22)(55) sont des diarrhées (4,2% dans le groupe ceftaroline contre 2,6% dans le groupe ceftriaxone), des maux de tête et des insomnies qui étaient plus importants dans le groupe ceftaroline par rapport à la ceftriaxone.

D'autres effets indésirables tels que des phlébites, constipations, vomissements sont rapportés. On note également quelques cas d'augmentation de la créatininémie et perturbation des paramètres biologiques hépatiques.

Un patient dans chaque groupe a eu des convulsions et un nombre similaire de patients dans chaque groupe a présenté un allongement de l'intervalle QT.

L'article de *Corrado et al* (56) reprend l'évaluation de la tolérance des études CANVAS 1 et 2 : les principaux effets indésirables rapportés avec la ceftaroline étaient les nausées (5,9%), les céphalées (5,2%), la diarrhée (4,9%) et le prurit.

Le taux d'effets indésirables graves était similaire dans le groupe ceftaroline et vancomycine plus aztréonam (3,8% dans le groupe ceftaroline contre 4,5% dans le groupe vancomycine plus aztréonam). Dans l'ensemble, l'association vancomycine/aztréonam semblait associée à plus de cas d'insuffisance rénale aiguë et de perturbation du bilan hépatique.

Aucun patient n'a développé de neutropénie dans l'une ou l'autre des études princeps.

Dans l'ensemble, les données des études FOCUS suggèrent un profil d'innocuité et de tolérance de la ceftaroline comparable aux autres céphalosporines.

Dans l'étude pédiatrique de *Korczowski et al* (28), les effets indésirables les plus fréquents avec la ceftaroline étaient également les diarrhées, les éruptions cutanées et les vomissements chez 8%, 8% et 7% de la population, respectivement. Un cas d'hypersensibilité dans le groupe ceftaroline (sur 106 patients) a conduit à l'arrêt du traitement. Peu de patients ont présenté un effet indésirable grave et l'étude démontre un pourcentage similaire d'effets indésirables dans le groupe ceftaroline et comparateur (22% et 23% respectivement).

Par la suite, des études post-commercialisation sur les effets indésirables induits par la ceftaroline ont été menées. Parmi elles, on note une étude rétrospective réalisée de mai 2012 à février 2015 (57) : cette dernière inclut 96 patients dont la majorité était traitée pour des infections hors AMM (bactériémies, infections ostéo-articulaires, endocardites) à SARM. La ceftaroline est associée à un taux élevé d'effets indésirables de 21% de la population d'étude, bien plus élevé que les taux de 5 à 7,5% rapportés par les études de pré-commercialisation. Les effets indésirables comprenaient, par ordre de fréquence : troubles hématologiques incluant une neutropénie, hyperéosinophilie et thrombocytopénie (15/96), rash cutané (9/96), fièvre (3/96), insuffisance rénale aiguë (2/96), augmentation des transaminases (1/96), troubles gastro-intestinaux (1/96), infection à *Clostridioides difficile* (1/96).

Ce taux élevé d'effets indésirables peut cependant être biaisé par la population d'étude caractérisée par de nombreuses comorbidités, des infections complexes et une exposition prolongée aux antibiotiques.

Dans cette étude, on note également un taux élevé d'allergie aux β -lactamines rapporté (25 sur 96 patients) mais un seul a présenté une éruption cutanée à la suite de l'administration de ceftaroline. Ces résultats sont confortants pour l'utilisation de la ceftaroline tenant compte de la faible probabilité d'une réelle allergie aux β -lactamines quand elle est signalée par le patient et du risque faible d'une réactivité croisée entre les pénicillines et céphalosporines.

Une autre étude réalisée sur une période plus longue (novembre 2011 à mars 2017) (58) conforte ces résultats : sur 75 patients, 17,3% ont déclaré un effet indésirable sous ceftaroline dont principalement un rash cutané (7/75) et une neutropénie (3/75).

Ces deux études rétrospectives mettent en évidence que les manifestations cutanées sont l'effet indésirable majoritaire lorsque les troubles hématologiques sont pris en compte séparément (neutropénie, éosinophilie, thrombopénie), ce qui n'était pas mis en évidence lors des études de phase III. Ceci peut s'expliquer par la durée de traitement qui excède souvent 14 jours contrairement aux études cliniques FOCUS 1 et 2 et CANVAS.

Une étude américaine a été réalisée de janvier 2010 à décembre 2017 (59) sur des patients recevant plus de 7 jours de traitement par ceftaroline visant à étudier l'apparition d'une neutropénie. Au total, 4 patients sur 56 étudiés ont développé une neutropénie, soit 7%.

Une revue de la littérature sur les neutropénies induites par la ceftaroline recense 37 cas : la durée moyenne d'apparition de la neutropénie était de 25 jours et le risque de survenue est évalué à 12% lors de traitements prolongés (≥ 14 jours). Le risque semble bien supérieur pour la ceftaroline par rapport aux autres β -lactamines.

Cependant, une utilisation de la ceftaroline dans les indications approuvées par la FDA (*Food and Drug Administration*) ou l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) n'entraîne qu'un risque minimal de neutropénie. La ceftaroline étant fréquemment utilisée dans des indications hors AMM avec des durées de traitement variables, il faut être conscient de ce risque et donc établir une surveillance étroite de son apparition. Des recommandations préconisent une surveillance bi-hebdomadaire de la formule sanguine en cas de diminution des polynucléaires neutrophiles. La prise en charge de la neutropénie associée à la ceftaroline comprend l'arrêt rapide des antibiotiques. L'administration de G-CSF a été nécessaire dans 30% des cas, notamment chez les patients à haut risque.

Un des effets indésirables communs aux β -lactamines est le risque d'encéphalopathie chez les patients insuffisant rénaux. La ceftaroline est également concernée par ce problème comme démontré par l'étude de *Martin et al* (60) : 3 patients sur 28 avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 30 mL/min et recevant plus de 5 jours de ceftaroline ont développés une encéphalopathie. Le risque d'encéphalopathie chez ce type de population est probablement lié au dosage supra-thérapeutique de la ceftaroline dans le cadre d'une altération de l'excrétion rénale.

b. Ceftobiprole

Les effets indésirables apparus sous ceftobiprole sont principalement légers à modérés. On recense surtout des nausées, vomissements et dysgueusies mais également des maux de tête, diarrhées, constipations, réactions au site d'infection et rash cutanés. Très peu d'effets indésirables graves sont rapportés.

Le ceftobiprole est plutôt bien toléré par rapport aux traitements comparateurs.

Par exemple, l'étude de *Noel et al* (10) comparant le ceftobiprole par rapport à la vancomycine associée à la ceftazidime dans les ICPTM n'a pas démontré de différence significative dans la survenue des effets indésirables légers à modérés cités ci-dessus. Elle montre même une fréquence plus élevée d'hypersensibilité dans le groupe vancomycine plus ceftazidime (9,3% contre 1,2% dans le groupe ceftobiprole).

De même, l'étude d'*Overcash et al* (38) met en évidence des taux d'effets indésirables graves plus élevés dans le groupe vancomycine plus aztréonam que le groupe ceftobiprole.

Contrairement à la ceftaroline, très peu d'études post commercialisation ont été réalisées concernant les effets indésirables rapportés sous ceftobiprole.

Une référence (61) fait le signalement d'un cas d'agranulocytose apparu lors d'un traitement prolongé sous ceftobiprole avec une antériorité de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) syndrome pouvant être lié au mécanisme d'apparition de la neutropénie. Ainsi, une surveillance des polynucléaires neutrophiles est recommandée lors d'un traitement prolongé par ceftobiprole.

D'autres études (43)(44)(62) confirment la bonne tolérance du ceftobiprole, sans différence significative par rapport au traitement de référence.

Au-delà d'être un antibiotique bien toléré, il possède un avantage au sein de sa classe : il présente un faible risque d'infection due à *Clostridioides difficile* par rapport aux autres céphalosporines.

G. Résistance

De nos jours, les résistances acquises contre les C5G sont rares. Cependant, des SARM résistants à la ceftaroline ont été retrouvés : *Andrey et al* (63) recense un taux non négligeable de 24% de souches résistantes dans son étude suisse, assignés au même clone ST228 portant des mutations dans le gène codant pour la PLP2a responsable de la résistance à la ceftaroline, dont N146K.

Des études (64)(65) décrivent d'autres mutations impliquées dans la résistance à la ceftaroline. Certaines font également une corrélation entre l'accumulation des mutations dans le gène de la PLP2a et l'élévation de la CMI contre le SARM. A l'échelle mondiale, les clones impliqués dans la résistance à la ceftaroline sont principalement répartis en deux complexes clonaux (CC) : CC5 (ST5, ST228, ST403, ST764) et CC8 (ST8, ST239, ST241, ST247, ST250).

Des mécanismes de résistances au ceftobiprole sont possibles, bien que des études *in vitro* aient démontrées que le potentiel du SARM pour devenir résistant au ceftobiprole était faible. En effet, l'étude européenne de *Hawser et al* (66) montre que 1,1% des souches de SARM étaient résistantes au ceftobiprole avec une CMI à 4 mg/L, soit une dilution au-dessus du seuil de sensibilité selon l'EUCAST 2022. Les changements pouvant être responsables d'une résistance sont principalement des mutations multiples sur le gène *mecA* ou des mutations de gènes codant pour d'autres PLPs, dont la PLP4. D'autres mutations ont été identifiées telles que les mutations des gènes codant pour l'endopeptidase ClpX, la protéine phosphatase PP2C, le terminateur de transcription Rho et la phosphodiesterase GdpP (7).

Bien que ces molécules soient récemment présentes sur le marché, des mécanismes de résistances ont été retrouvés et décrits. Cependant, il est à noter que le taux de résistance est plus ou moins important selon les régions du monde dû à la répartition variable des clones circulants d'un pays à l'autre.

H. Impact sur les flores

Plusieurs études (67)(68) ont démontré que la ceftaroline et le ceftobiprole n'avaient pas d'impact significatif sur la microflore intestinale humaine.

I. Coût

Molécules	Ceftaroline	Ceftobiprole	Vancomycine	Daptomycine	Dalbavancine	Linézolide	Ceftriaxone
Coût unitaire TTC	92,91 €	65,53 €	2,09 €	25,52 €	752,68 €	2,96 €	0,42 €
Coût de traitement journalier (CTJ)	185,82 €	196,61 €	4,18 €	45,94 €	150,53 €	5,92 €	0,42 €

Tableau 4 : Place de la ceftaroline et du ceftobiprole en termes de coût unitaire TTC (toutes taxes comprises) et coût de traitement journalier (CTJ) par rapport aux traitements comparateurs sur les prix du marché de 2022 provenant de la pharmacie hospitalière de Tours.

Les coûts unitaires de la ceftaroline et du ceftobiprole restent assez élevés par comparaison à leurs concurrents.

Cependant, les études économiques de *Torres et al* (69)(70) comparant la ceftaroline à d'autres traitements de référence dans la PAC modérée à sévère et dans les ICPTM défendent la place de la ceftaroline.

En effet, ce modèle économique décrit des taux de réponse clinique plus élevés pour la ceftaroline au jour 4 de l'étude sur la PAC par rapport à la ceftriaxone et aux fluoroquinolones. Tenant compte du raccourcissement de la durée de traitement par voie intraveineuse et donc de la diminution de la durée d'hospitalisation avec la ceftaroline, des coûts totaux similaires ou même inférieurs ont été prédits avec la ceftaroline par rapports à la ceftriaxone (dans des contextes de pneumonies à pneumocoques) et aux fluoroquinolones.

Concernant les ICPTM, les coûts totaux de la ceftaroline se sont révélés comparables aux traitements empiriques tels que la vancomycine, le linézolide, la daptomycine et le tédizolide.

Ces études placent donc la ceftaroline comme une alternative raisonnable dans le traitement de la PAC et de l'ICPTM, ce qui reste difficilement envisageable, d'un point de vue économique, dans d'autres indications nécessitant un traitement par voie intraveineuse de longue durée.

J. Objectif de l'étude

Les objectifs de ce travail sont :

- D'analyser l'ensemble des prescriptions de ceftaroline et ceftobiprole aux CHRU de Tours et CHR d'Orléans depuis leurs commercialisations en France,
- D'évaluer la pertinence de ces prescriptions et le respect des recommandations,
- D'étudier le taux de survenue d'effets indésirables.

III. Matériels et méthodes

A. Déroulement de l'étude

Ce travail est une étude rétrospective multicentrique réalisée au sein du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans. Le but est d'analyser l'ensemble des prescriptions de ceftaroline et ceftobiprole depuis leur utilisation en France, à savoir de janvier 2015 à décembre 2021, soit une période de sept ans. Les listes des patients concernés nous ont été fournies par les Pharmacies Hospitalières des Hôpitaux de Tours et Orléans (logiciel Pharma de la société Computer Engineering, pour les deux sites).

Un avis favorable a été obtenu par le groupe d'éthique d'aide à la recherche clinique et de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) permettant le recueil des données nécessaires.

B. Recueil de données

Les données démographiques, cliniques et biologiques des patients ont été récoltées grâce au Dossier Patient Partagé (DPP) ainsi qu'au logiciel de laboratoire DxLab (Dedalus) sur le site du CHRU de Tours et sur Easily, ICCA et Synergie (Bayer Diagnostics) au niveau du CHR d'Orléans.

C. Données recueillies et définies

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions de cette étude sont :

- Patients hospitalisés au CHRU de Tours ou CHR Orléans.
- Patients ayant reçu au moins une dose de ceftaroline ou ceftobiprole.

b. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude sont :

- Patients non hospitalisés au CHRU de Tours ou CHR d'Orléans.
- Une prescription de ceftaroline ou ceftobiprole sans preuve d'administration.
- Personnes s'étant opposées au traitement de leurs données personnelles.

c. Données concernant la prescription

Les données recueillies concernant la prescription de la molécule d'intérêt se composaient du service prescripteur, la date de début de traitement, la posologie et la durée de traitement.

d. Pertinence de la prescription

Afin d'évaluer la pertinence de la prescription, les données indispensables étaient l'indication, le ou les germe(s) cible(s) ainsi que leur profil de sensibilité aux antibiotiques.

La notion d'une demande d'avis à un médecin infectiologue semblait pertinente dans l'analyse de la prescription ainsi que la mesure d'une CMI spécifique de la molécule étudiée.

La pertinence de la prescription était également objectivée par le contexte d'introduction de la molécule dans la stratégie thérapeutique, son association avec d'autre(s) antibiotique(s) et la réalisation d'un relai par une antibiothérapie *per os*.

e. Données concernant le patient

Nous avons recueilli la date de naissance et le sexe des patients ainsi que leurs poids, indice de masse corporel (IMC) et créatininémie.

Nous avons également relevé l'existence d'un facteur de risque cardiovasculaire, d'une néoplasie ou d'une pathologie digestive chronique et la présence de matériel cardiaque ou orthopédique s'il y en avait.

f. Données concernant l'efficacité du médicament

L'efficacité du traitement est principalement objectivée par l'efficacité microbiologique (négativation des cultures) et thérapeutique (évolution clinique, disparition de la fièvre, ...) obtenues.

g. Données concernant la tolérance du médicament

La tolérance a été étudiée par l'apparition d'une neutropénie ainsi que tout évènement indésirable suspecté et rapporté dans le dossier du patient.

D. Analyse des données

Les données récoltées ont été analysées grâce au logiciel Excel pour la classification ainsi que la réalisation des figures.

IV. Résultats

A. Caractéristiques de la population analysée

Sur les sept années analysées, 60 prescriptions de C5G ont été retrouvées pour 59 patients. Un patient a bénéficié d'une prescription de ceftaroline à deux reprises : les deux prescriptions ont été réalisées à deux ans d'intervalle lors de séjours d'hospitalisation différents.

On retrouve, sur le tableau 3, la répartition des prescriptions dans les centres étudiés. On note qu'aucun traitement par ceftobiprole n'a été administré au centre hospitalier d'Orléans.

Répartition traitement	TOURS	ORLEANS	TOTAL
Ceftaroline	40	11	51
Ceftobiprole	9	0	9
TOTAL	49	11	60

Tableau 5 : Répartition des molécules prescrites selon les centres

Les caractéristiques démographiques de la population sont regroupées dans le tableau 4.

		Effectif	% de l'effectif total
Sexe	Homme	43	71,7
	Femme	17	28,3
Age médian (années)	67 [56,75 ;74,25]		
IMC	< 18 kg/m ²	1	1,8
	18-30 kg/m ²	40	70,2
	>30 kg/m ²	16	28
Comorbidités	Facteurs de risque cardiovasculaire	43	71,7
	Immunodépression	3	5
	Néoplasie	11	18,3
	Pathologie digestive chronique	7	11,7
	Insuffisance rénale		
	MDRD > 60 mL/min	35	58,3
	MDRD 30-60 mL/min	16	26,7
	MDRD 15-30 mL/min	5	8,3
	MDRD < 15 mL/min	4	6,7
	Matériel étranger		
	Matériel cardiaque	14	23,3
	Prothèse orthopédique	10	16,7

Tableau 6 : Caractéristiques des patients

Les principaux services prescripteurs, dont la répartition est représentée sur la figure 4, sont le service de maladie infectieuse (30%) suivi de la réanimation chirurgicale (11,7%), la cardiologie (10%) et les services de réanimation médicale et réanimation cardio-vasculaire (8,3% pour chacun des deux services).

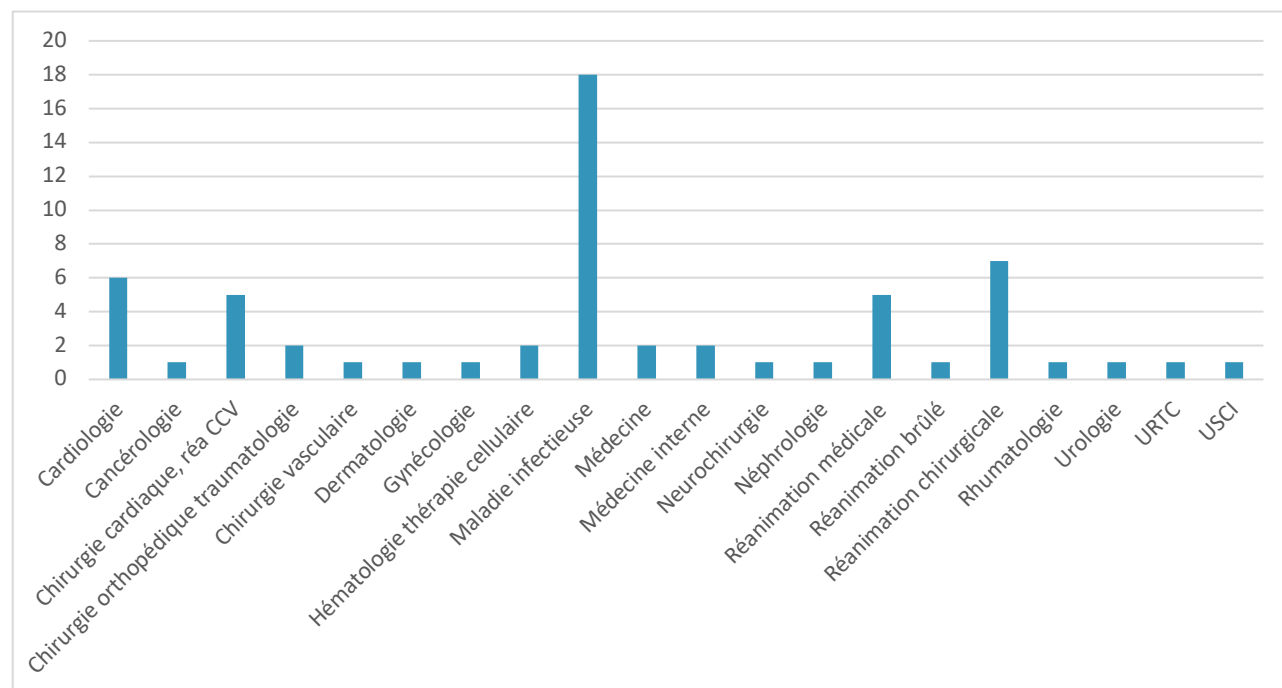


Figure 4 : Répartition des services prescripteurs

URTC : Unité de réanimation traumatologique et chirurgicale

USCI : Unité de soins cardiaques intensifs

La figure 5 représente la répartition des demandes d'avis infectieux réalisées pour les molécules étudiées. La catégorie « non concernée » par cette évaluation s'applique au service de maladie infectieuse. En dehors de cette catégorie, un avis infectieux a été demandé dans 70,2% soit par un avis téléphonique (84,8% des avis demandés) soit lors de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) infectiologique ou par le centre de référence pour les infections ostéo-articulaires complexes du grand ouest (CRIOGO) (15,2% des avis demandés). Parmi les services n'ayant pas consulté d'infectiologue avant la mise sous traitement, on retrouve en grande majorité les services de réanimation médicale et réanimation chirurgicale (35,7% et 42,9% des avis non demandés, respectivement).

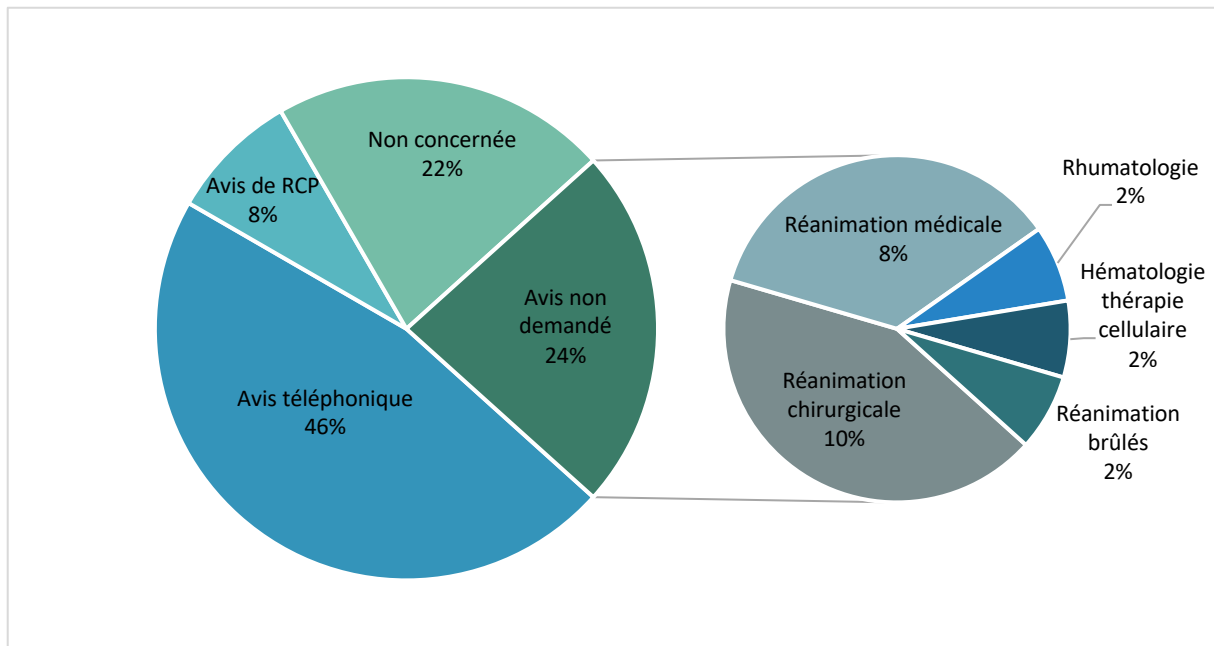


Figure 5 : Répartition de la demande d'un avis infectieux par les services prescripteurs

Les demandes de CMI ont également été analysées : on constate ainsi qu'une demande de CMI de la molécule d'intérêt a été faite et réalisée dans 42% des cas, sachant que 15% des prescriptions étaient non concernées par cette demande du fait de l'instauration en traitement probabiliste et sans documentation microbiologique.

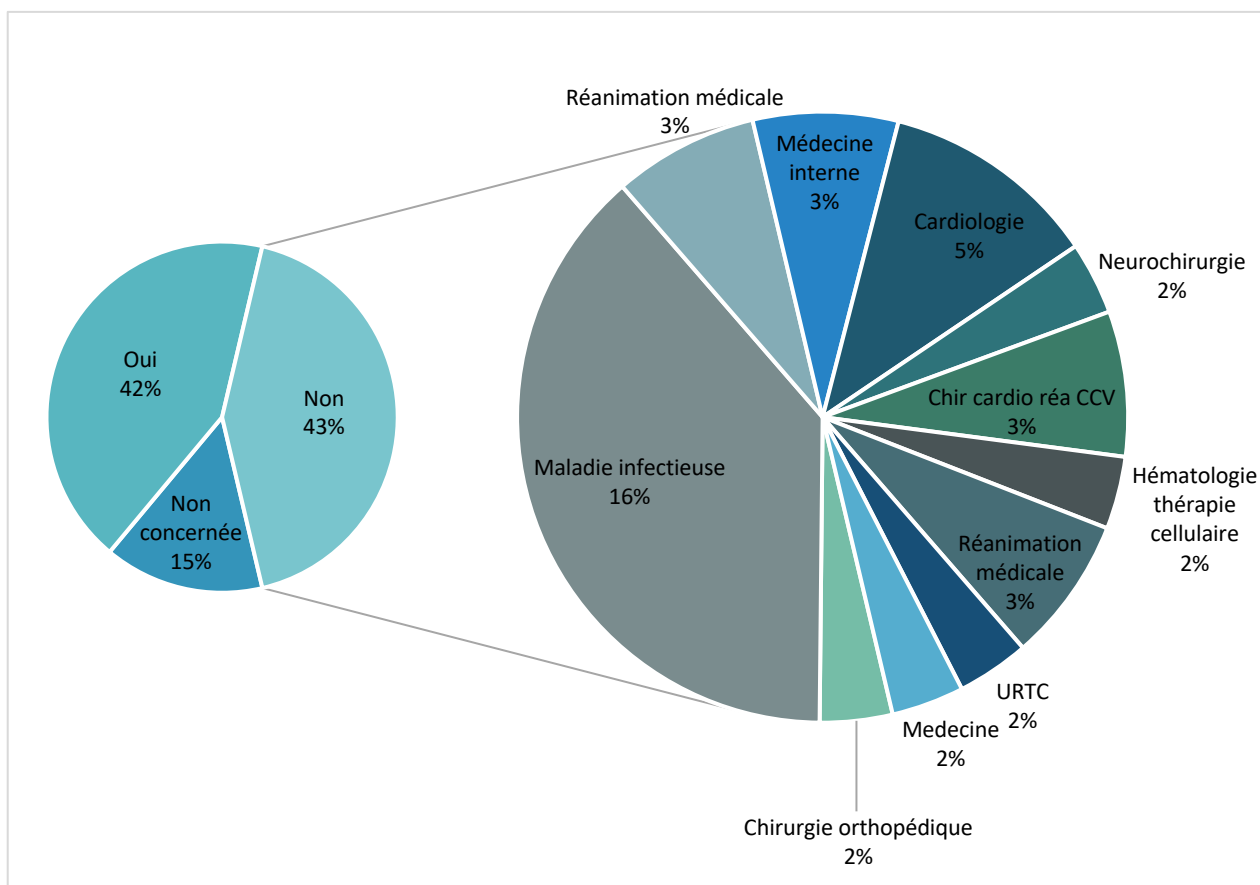


Figure 6 : Répartition des demandes de CMI par les services prescripteurs

B. Description clinique des infections

a. Généralités

La répartition des indications cliniques se retrouve sur la figure 7.

Dans 58% des cas, les indications concernaient des bactériémies et endocardites (25% et 33% des prescriptions respectivement). Les autres indications étaient des infections sur matériel (7%) puis des IOA, des abcès et des pneumopathies (5% des prescriptions pour chaque indication). Plus rarement, on retrouve des prescriptions de C5G dans des contextes d'aplasie fébrile, d'érysipèle, de médiastinite, de méningite, d'empyème cérébral, de spondylodiscite, de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et dans le cas d'un écoulement sternal. Il y a également une infection mixte : une IOA associée à une endocardite.

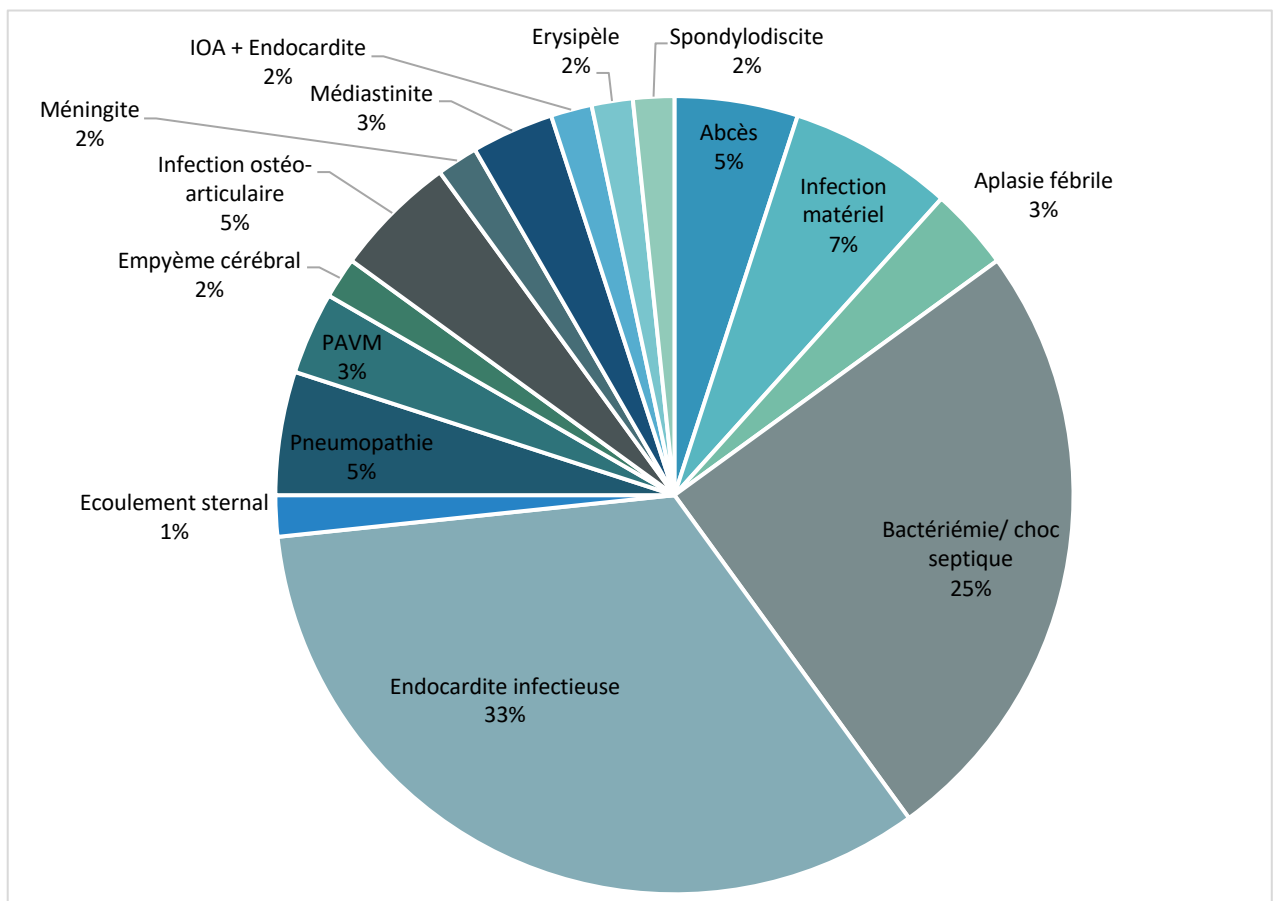


Figure 7 : Répartition des indications thérapeutiques

b. Endocardite

L'endocardite est la principale indication retrouvée avec 33% des prescriptions. Le détail des différentes endocardites est représenté sur la figure 8. Plus de la moitié des endocardites retrouvées sont sur valve native avec la valve mitrale (25% des endocardites) comme cible majoritaire devant la valve aortique (15%).

Les endocardites sur valve prothétique représentent 20% des cas ; une endocardite sur sonde de pacemaker a été retrouvée dans cette analyse.

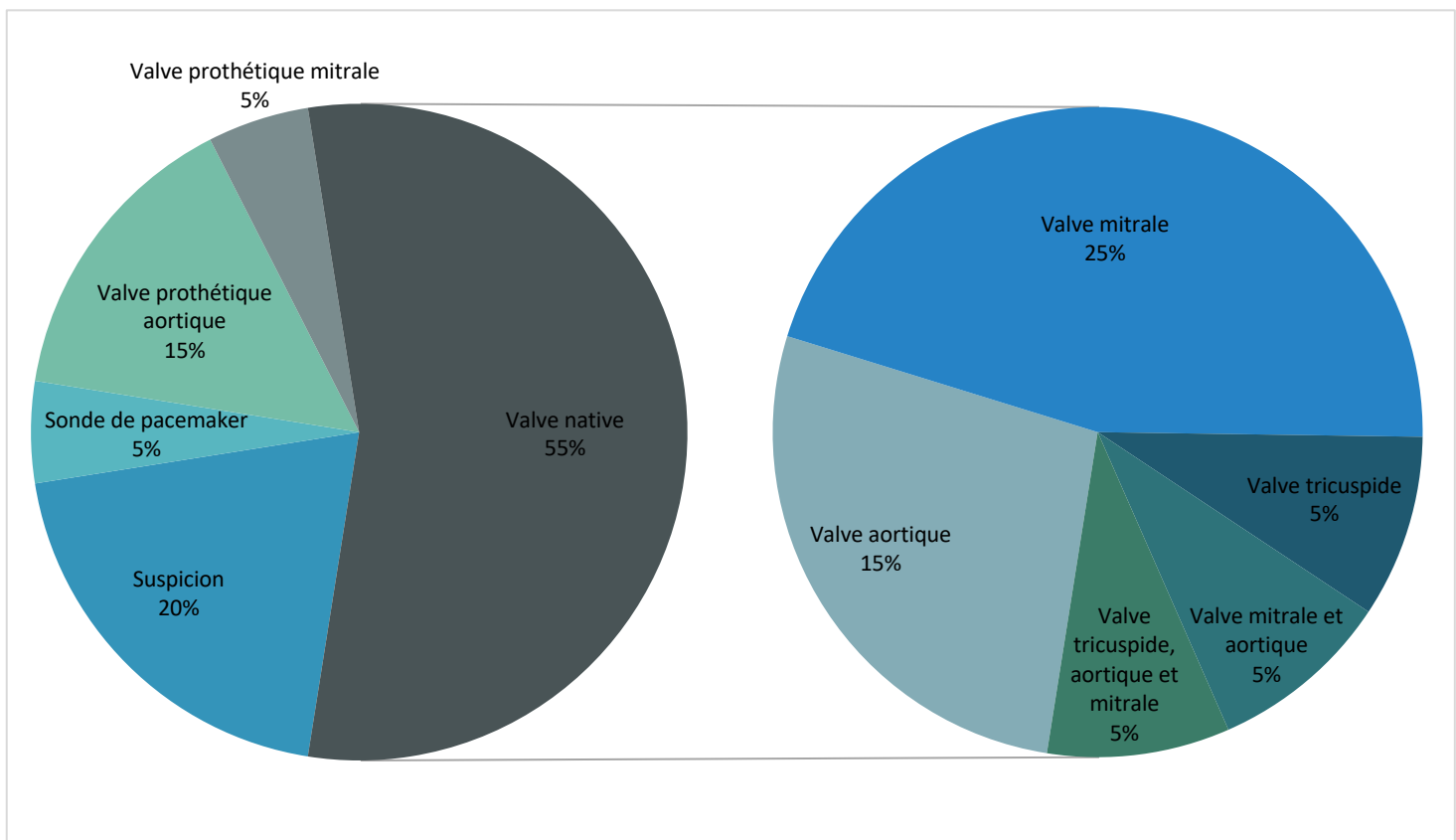


Figure 8 : Répartition des caractéristiques des endocardites infectieuses traitées par céphalosporines de 5^{ème} génération

L'analyse des germes cibles dans les endocardites infectieuses met en évidence un germe prédominant : le *S. aureus* représente près de la moitié des germes retrouvés dans cette indication avec 43% des cas. Aucune documentation microbiologique n'est retrouvée dans 29% des endocardites ayant bénéficié d'une C5G en traitement probabiliste (figure 9).

Sur la figure 10, on retrouve la répartition de la sensibilité à la méticilline des *S. aureus* retrouvés dans les endocardites : une grande majorité de SARM sont ciblés.

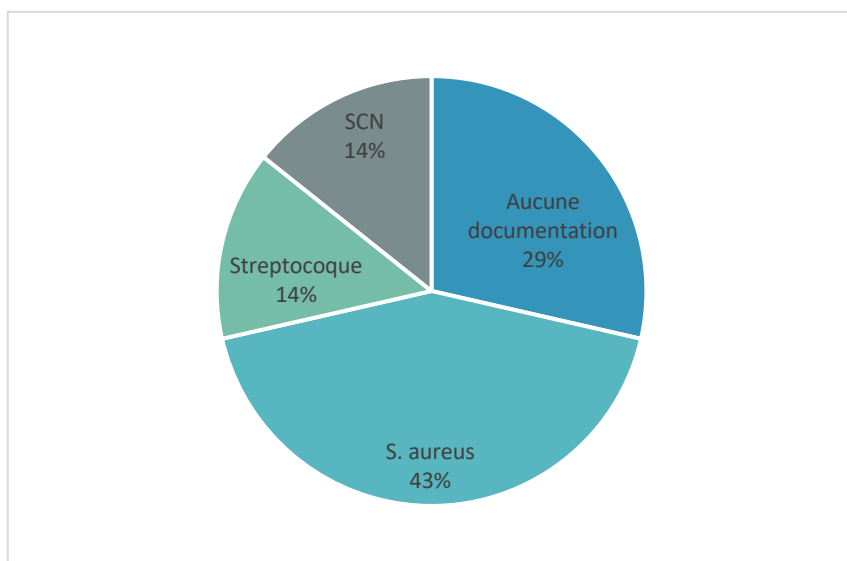


Figure 9 : Répartition des germes cibles des C5G dans les endocardites infectieuses

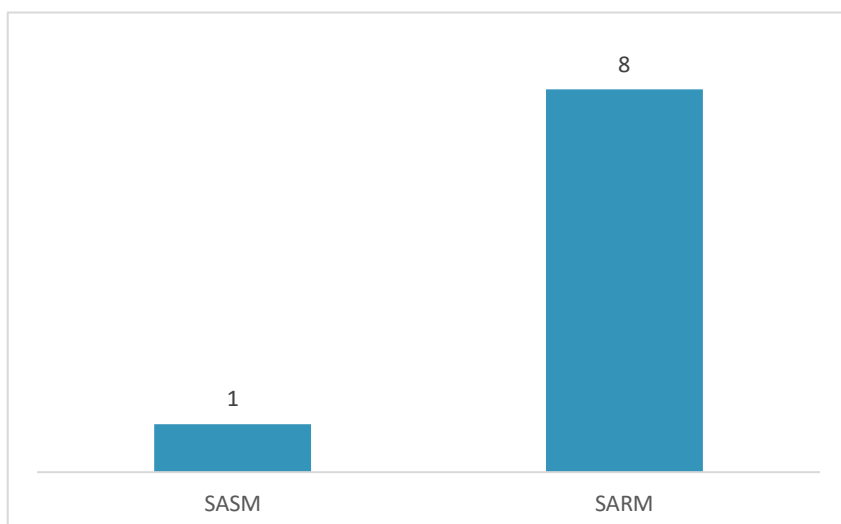


Figure 10 : Répartition de la sensibilité à la méticilline chez le S. aureus dans les endocardites infectieuses

c. Bactériémie

La bactériémie est la deuxième indication justifiant la prescription des C5G avec une part de 25%. Les principales portes d'entrées des bactériémies sont l'infection cutanée (27% des portes d'entrée ; deux SARM et un SASM en documentation microbiologique) et l'infection sur matériel principalement sur cathéters (27% des portes d'entrée ; trois *S. epidermidis* méticilline résistant (SERM) et deux SARM en documentation microbiologique).

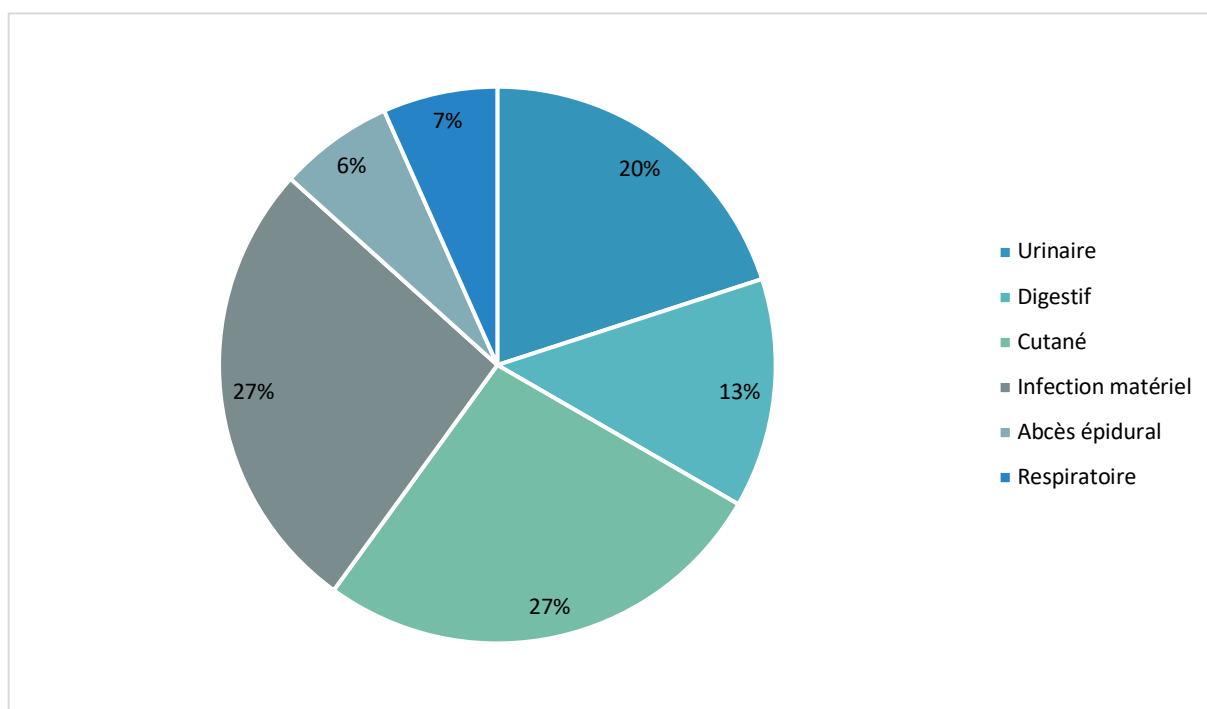


Figure 11 : Portes d'entrées des bactériémies traitées par céphalosporines de 5ème génération

d. Respect des recommandations

On peut évaluer la pertinence des prescriptions du point de vue du respect des recommandations en termes d'indications.

Les répartitions des indications en fonction du respect des recommandations officielles de la ceftaroline et du ceftobiprole sont représentés sur les figures 12 et 13, respectivement.

Rappelons que la ceftaroline possède son AMM dans le traitement des ICPTM ainsi que les PAC.

La commission médicale des anti-infectieux (COMAI) du CHRU de Tours (cf annexe 1) autorise également son utilisation :

- En traitement probabiliste de dermo-hypodermite nécrosante (hors érysipèle) sur matériel (cathéters, port-à-cath® ou loge de défibrillateur),
- Ou en traitement documenté d'infection polymicrobienne contenant au moins une souche de SARM dans les mêmes indications qu'en probabiliste, associée ou non à une bactériémie (en particulier pour des infections de pied diabétique).

Tenant compte de ces recommandations, 2 prescriptions sur 51 sont en accord avec l'AMM dans le cadre des PAC.

On compte également 5 prescriptions sur 51 entrants dans les recommandations de la COMAI en tant que traitement probabiliste de dermo-hypodermite nécrosante sur matériel.

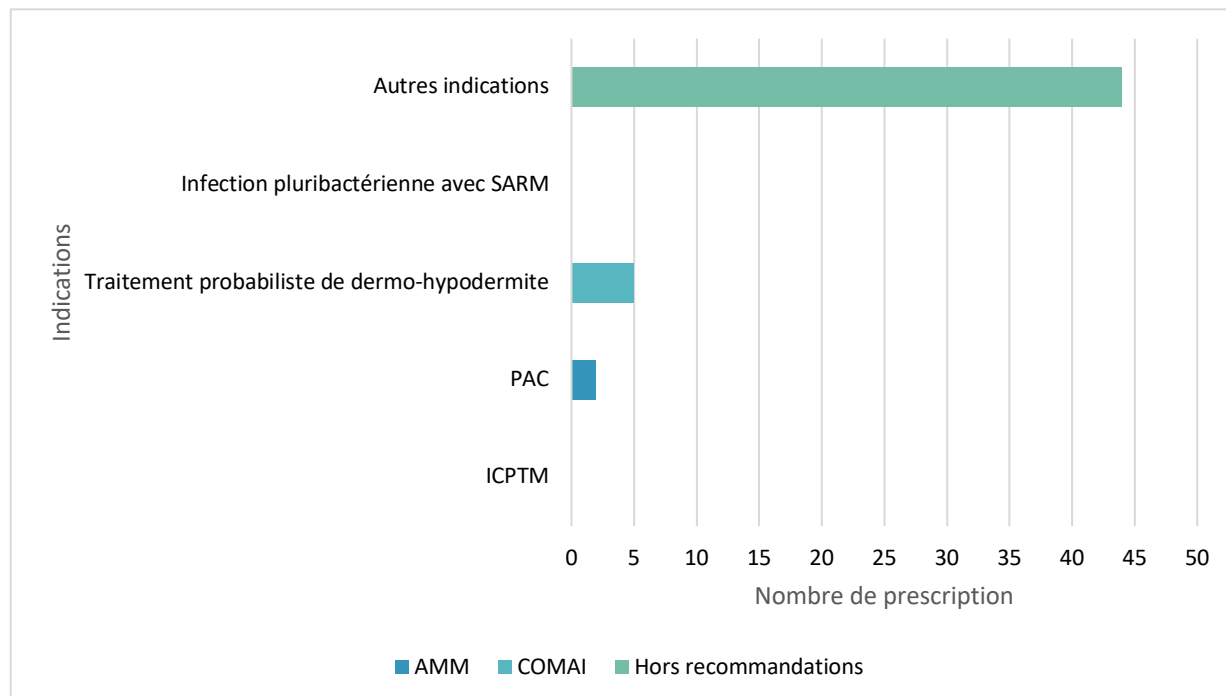


Figure 12 : Répartition des indications en fonction des recommandations officielles pour la ceftaroline

Le ceftobiprole est indiqué dans le traitement des PN, à l'exclusion des PAVM, et dans le traitement des PAC.

Dans notre étude, une seule prescription entre potentiellement dans l'indication de l'AMM : il s'agit d'une suspicion de pneumopathie nosocomiale associée à une médiastinite. Toutes les autres sont prescrites en dehors des recommandations de l'AMM.

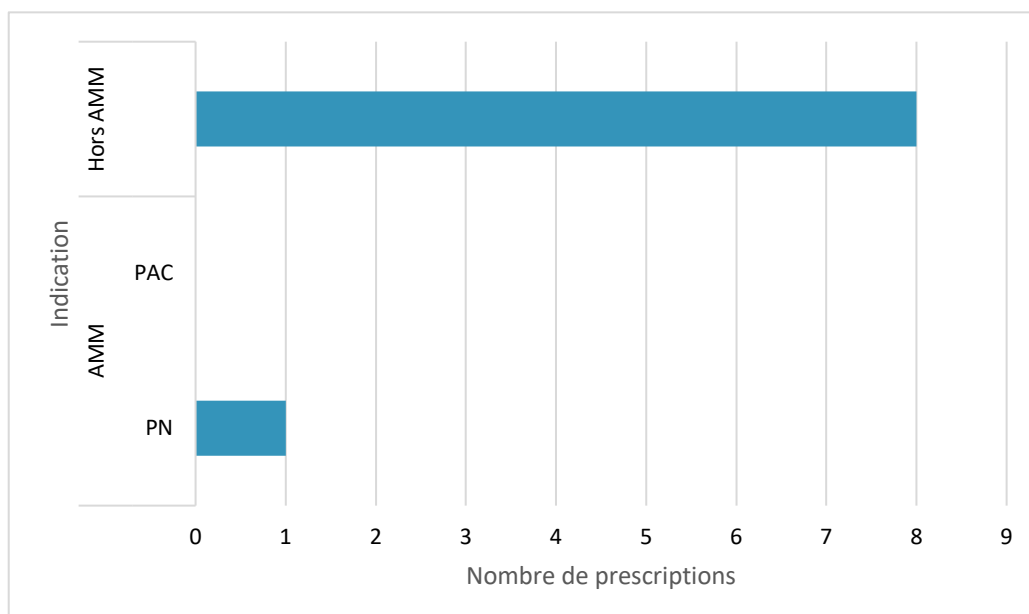


Figure 13 : Répartition des indications en fonction des recommandations officielles pour le ceftobiprole

Ainsi, le respect de l'AMM dans les indications de prescription représente une part minime dans notre analyse alors que les bactériémies et endocardites représentent à elles deux 58% des prescriptions des C5G. Ces prescriptions ne sont pas infondées et se justifient par les nombreuses études publiées dans la littérature démontrant de très bons résultats (29)(30)(39)(40).

C. Données microbiologiques

Concernant les données microbiologiques, 83% des prescriptions étaient fondées sur une documentation microbiologique contre 17% de prescriptions dans une indication probabiliste. Dans les infections documentées, 52% des prescriptions concernaient une infection monobactérienne et 31% pour une infection pluribactérienne.

Parmi tous les types d'infections confondues (monobactériennes et pluribactériennes), le *S. aureus* était retrouvé dans 46,6% des documentations microbiologiques, suivis par les SCN dans 35% des cas.

La répartition générale des documentations microbiologiques est représentée sur la figure 14.

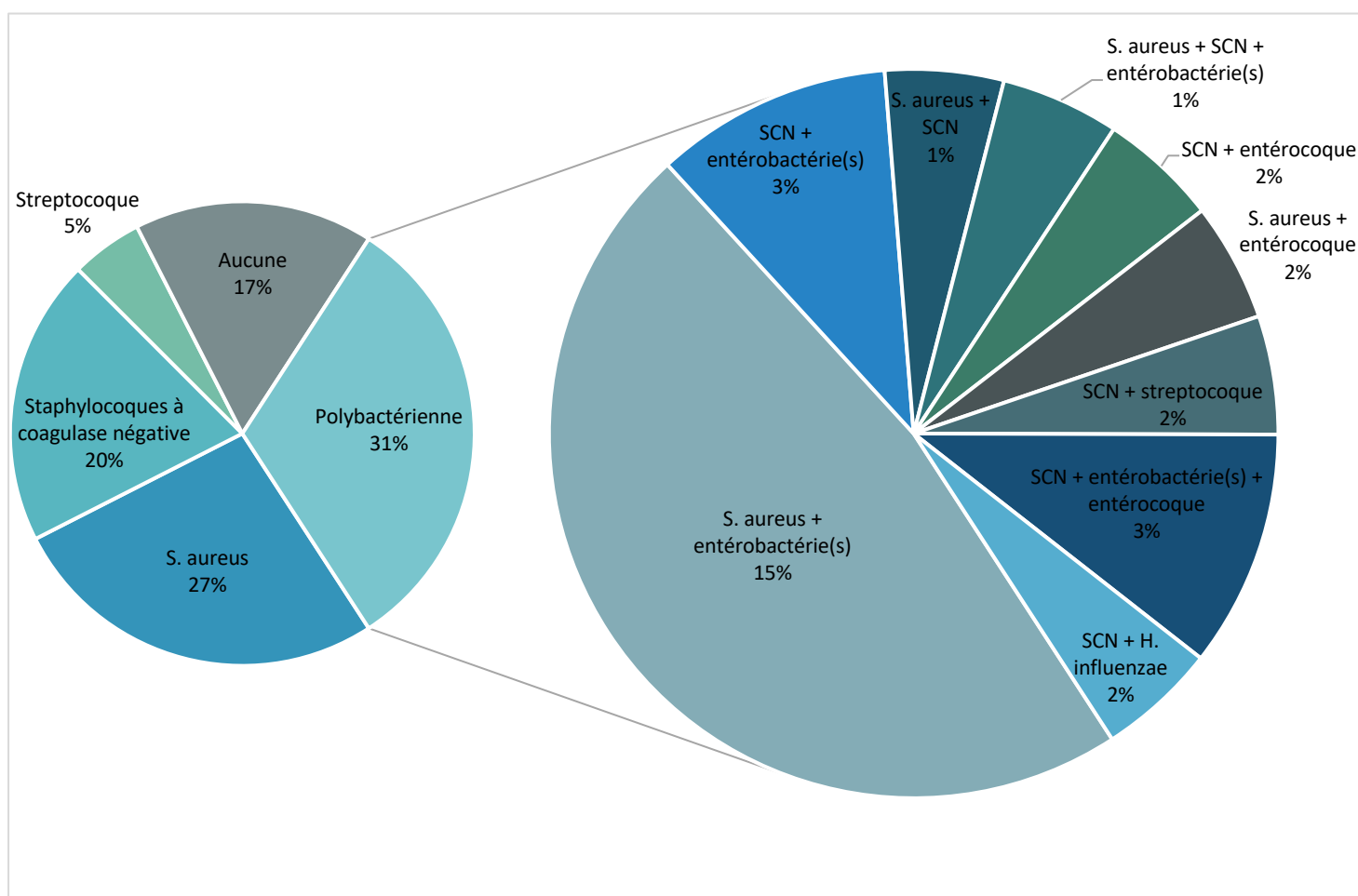


Figure 14 : Répartition des documentations microbiologiques

Parmi les infections monobactériennes, le *Staphylococcus aureus* et les SCN étaient les principales cibles avec 51% et 39% des documentations, respectivement. Les streptocoques (*S. agalactiae*, *S. parasanguinis*, *S. vestibularis*), quant à eux, ne représentent que 10% des prescriptions des cibles monobactériennes.

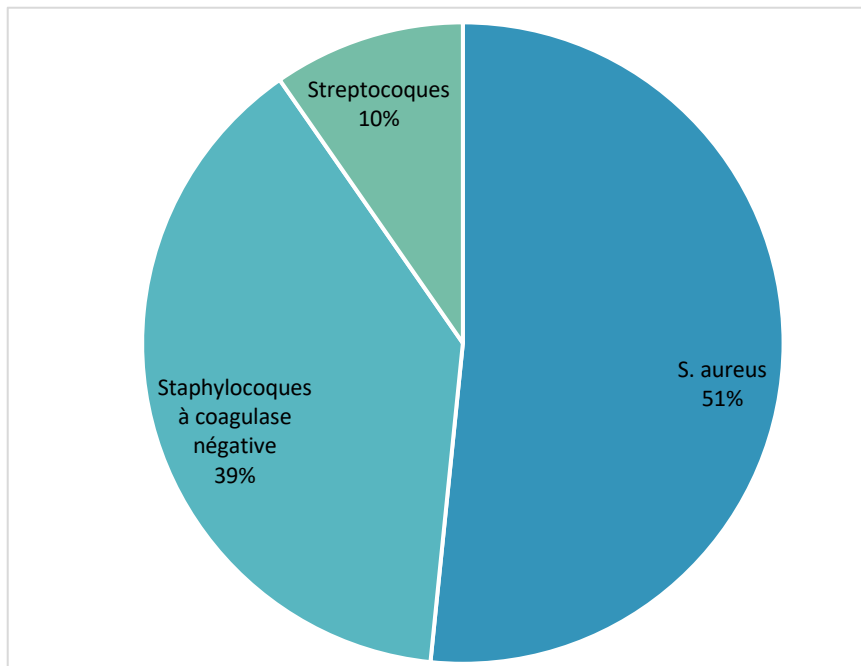


Figure 15 : Répartition des germes cibles parmi les infections monobactériennes

Parmi les infections pluribactériennes :

- 52,7% des prescriptions ciblaient le *Staphylococcus aureus* associé à une ou plusieurs entérobactéries (47,4%) ou entérocoques (5,3%).
- 10,5% des infections concernaient à la fois le *S. aureus* et un ou plusieurs SCN parfois associés à une entérobactérie.
- 36,8% ciblaient des infections mixtes à SCN associé à des entérobactéries et/ou entérocoques et/ou streptocoques ou *Haemophilus influenzae*.

La figure 16 représente la répartition de la sensibilité à la méticilline chez les staphylocoques cibles dans les infections : la majorité sont des staphylocoques méticilline-résistants.

Parmi les infections à *Staphylococcus aureus*, 71,4% étaient des SARM contre 28,6% de SASM. Les deux tiers des infections à SASM étaient polymicrobiennes ce qui justifie l'administration d'une C5G.

Concernant les SCN, trois espèces étaient retrouvées dont le *Staphylococcus epidermidis* (86,4% des SCN) en grande prédominance devant le *Staphylococcus haemolyticus* retrouvé chez deux patients (9,1% des SCN) et le *Staphylococcus cohnii* chez un patient (4,5% des SCN). L'analyse du profil de sensibilité des SCN ciblés dans les prescriptions fait ressortir 81,8% de SCN méticilline-résistant contre seulement 18,2% de SCN méticilline sensible (dont trois sur quatre prescriptions de C5G se justifiaient pour la couverture polymicrobienne).

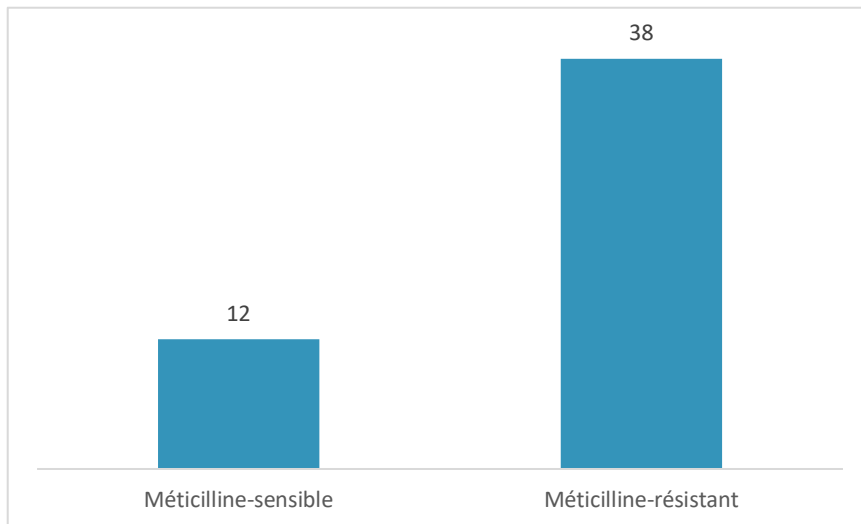


Figure 16 : Répartition de la sensibilité à la méticilline chez les staphylocoques

D. Contexte d'introduction

a. Ceftaroline

Les différentes raisons d'introduction de la ceftaroline sont présentées sur la figure 17.

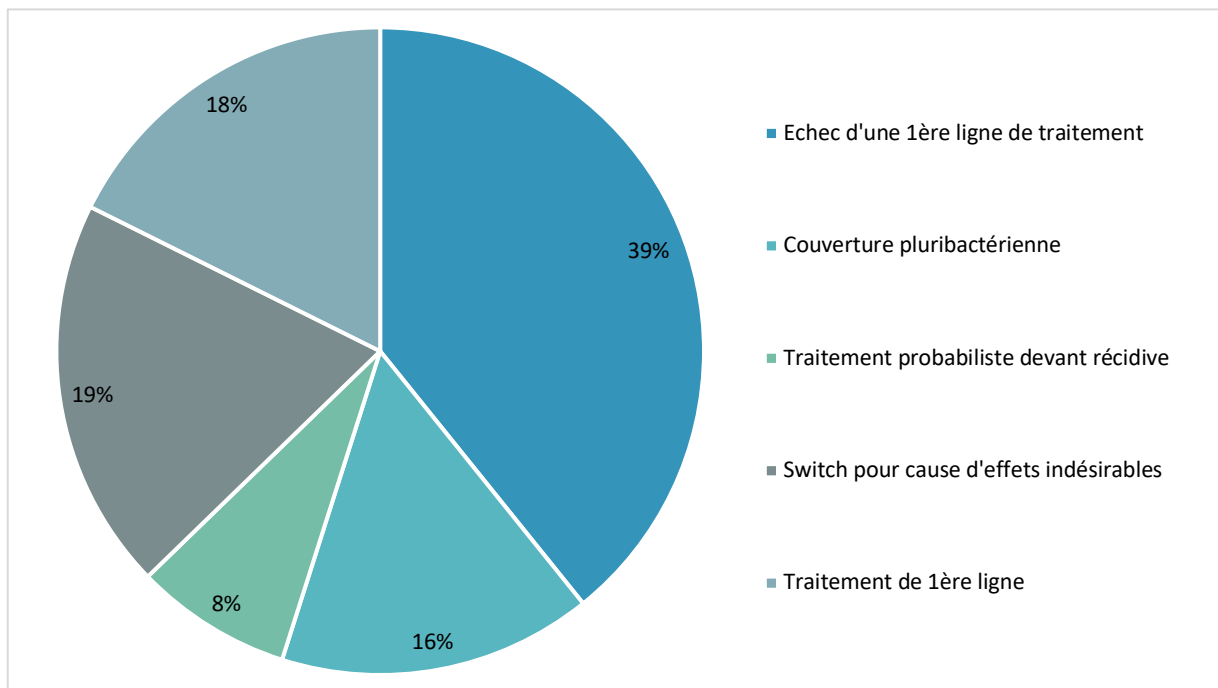


Figure 17 : Répartition des choix d'introduction de la ceftriaxone

On constate que 39% des motifs d'introduction sont consécutifs à un échec d'une première ligne de traitement. En effet, l'introduction de la ceftaroline fait souvent suite à la vancomycine dans des contextes de non amélioration clinique ou échec microbiologique (culture positive sous vancomycine ou augmentation de la CMI à la vancomycine) : 8 prescriptions sur 14 concernaient des changements thérapeutiques de la vancomycine vers l'association ceftaroline et daptomycine dans des contextes de bactériémies ou endocardites à staphylocoques méticilline résistants.

La ceftaroline est également mise en place suite à des effets indésirables causés par la première ligne de traitement (19% des prescriptions). Les antibiotiques concernés et leurs effets indésirables dans cette étude sont :

- La vancomycine responsable de néphrotoxicité et éruptions cutanées
- La teicoplanine causant une urticaire généralisée
- Le linézolide ayant entraîné une pancytopénie
- La rifampicine avec des vomissements
- La daptomycine associée à des cas de pneumopathies à éosinophiles
- D'autres céphalosporines telles que la céfépime, la tazocilline et la céfazoline associées à une neurotoxicité ou encéphalopathie.

Un des principaux atouts de la ceftaroline était mis en évidence dans 16% des choix de prescriptions : il s'agit de la couverture polymicrobienne qu'elle apporte. Les prescriptions concernées ciblaient des infections à staphylocoques +/- streptocoques +/- entérobactéries. Elle permet également de couvrir d'autres germes tels que *Haemophilus influenzae* retrouvé dans une prescription.

Le reste des prescriptions concerne des traitements de première ligne de la ceftaroline dans des contextes de :

- Traitements probabilistes devant des cas de récives (8% des prescriptions),
- Traitements documentés dans des infections invasives telles que des IOA ; empyème et embolisations cérébrales ; des cas d'endocardites infectieuses, bactériémies sur veinite ; ou encore de PAVM (18% des prescriptions).

b. Ceftobiprole

La prescription du ceftobiprole était justifiée dans 66,6% des cas pour permettre une couverture polybactérienne en monothérapie ou parfois en bithérapie. Son administration ciblait à la fois des infections à staphylocoques et/ou entérobactéries et/ou entérocoques ou en probabiliste pour une couverture large sur des PAVM (action contre le SARM et le *Pseudomonas aeruginosa*).

Le tiers restant des prescriptions constituait des traitements de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne après une non amélioration clinique sous céfazoline ou vancomycine.

E. Posologies

a. Ceftaroline

Les posologies initialement prescrites pour la ceftaroline se retrouvent sur la figure 18.

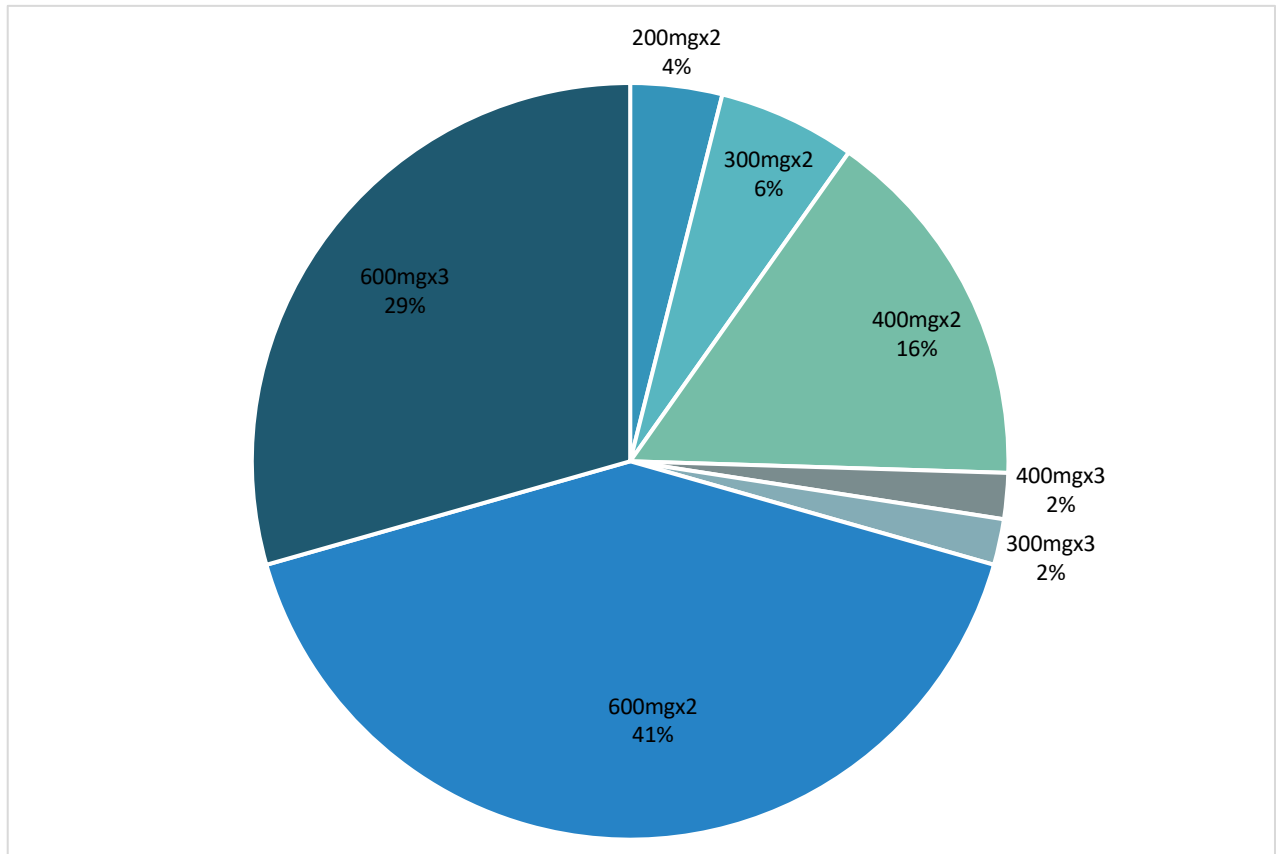


Figure 18 : Posologies initialement prescrites de ceftaroline

On compte 41% de prescriptions qui suivent les recommandations de l'AMM concernant le schéma posologique standard de 600mg toutes les 12h.

Les recommandations de l'AMM et de la COMAI de Tours précisent une adaptation posologique de la ceftaroline suivant la fonction rénale : 400mg toutes les 12h lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est compris entre 30 et 50 ml/min (cf annexe 1). L'adaptation posologique est généralement bien respectée : en effet, 16% des patients de notre étude ont reçu cette posologie, dont les DFG étaient compris entre 34,2 et 47,1 ml/min.

L'AMM propose également d'autres adaptations posologiques pour des fonctions rénales plus altérées :

- 300mg toutes les 12h administrés lorsque le DFG est compris entre 30 et 15 ml/min : trois patients sont concernés dont les DFG étaient de 16, 25 et 26 ml/min.
- 200mg toutes les 12h administrés lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min : trois patients sont concernés dont les DFG étaient de 8, 10 et 11 ml/min.

On note également d'autres schémas posologiques avec une administration toutes les 8h : en effet, l'AMM recommande l'administration de doses élevées (schéma posologique à 600mg toutes les 8h) dans les ICPTM confirmées ou suspectées d'être due à *S. aureus* avec une CMI de la ceftaroline à 2 ou 4 mg/L.

Ainsi, 29% des prescriptions ont été administrées à 600mg toutes les 8h.

L'adaptation à la fonction rénale s'applique également en cas de fortes posologies :

- Un patient dont la fonction rénale a été évaluée à 31 ml/min a reçu la ceftaroline à 400mg toutes les 8h.
- Un patient dont la fonction rénale a été évaluée à 22 ml/min a reçu 300mg de ceftaroline toutes les 8h.

Cependant, sur les 17 prescriptions à forte posologie, aucune ne rentre dans le cas de l'AMM. Concernant les CMI à la ceftaroline, 5 n'ont pas pu être réalisées car il s'agissait d'un traitement probabiliste et 3 CMI n'ont pas été demandées. Dans les 9 autres cas, une CMI a bien été effectuée mais aucune n'a été rendue à 2 ou 4 mg/L : elles étaient globalement comprises entre 0,125 et 1 mg/L.

Des adaptations posologiques ont parfois été effectuées : on note 11 prescriptions qui ont été réévaluées et modifiées (cf annexe 2) :

- Un patient a bénéficié d'une augmentation de posologie expliquée par une adaptation à la fonction rénale : initialement à 300mg toute les 12h avec un DFG à 26 ml/min augmenté à 400mg toutes les 12h lorsque le DFG est passé à 42 ml/min.
- Huit prescriptions ont bénéficié d'une diminution de posologie suite à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë pour quatre patients ou une adaptation secondaire à la fonction rénale qui n'avait pas été effectuée d'emblée pour quatre patients (DFG respectifs de 8,8 ml/min ; 33,4 ml/min ; 35,2 ml/min ; 40,6 ml/min).
- Deux prescriptions ont été revue pour modifier le nombre de prise par jour, sans changement de la posologie sur 24h : 200mg toutes les 8h au lieu de 300 mg toute les 12h (DFG à 16,8 ml/min) ; 300 mg toutes les 6h au lieu de 600 mg toutes les 12h (DFG à 75,1 ml/min).

On remarque que la cause exclusive d'adaptation posologique de la ceftaroline est la fonction rénale qui nécessite donc d'être évaluée régulièrement au cours du traitement.

Dans l'ensemble, les recommandations posologiques sont respectées dans 67% des cas ce qui traduit une bonne utilisation de la molécule. Les 33% ne respectant pas les recommandations sont les prescriptions utilisant les fortes posologies (administration toutes les 8h) car elles ne sont pas corrélées aux CMI élevées de la ceftaroline. L'utilisation de ce schéma posologique peut se justifier en premier lieu par des indications qui nécessitent de fortes posologies pour une meilleure diffusion antibiotique jusqu'au site de l'infection (méningite, abcès du psoas, empyème cérébral, spondylodiscite) ou parfois par des facteurs de mauvais pronostic (échec microbiologique d'une 1^{ère} ligne de traitement, mauvaise évolution clinique, infection récidivante).

b. Ceftriaxone

Les posologies prescrites pour le ceftriaxone sont présentées sur la figure 19.

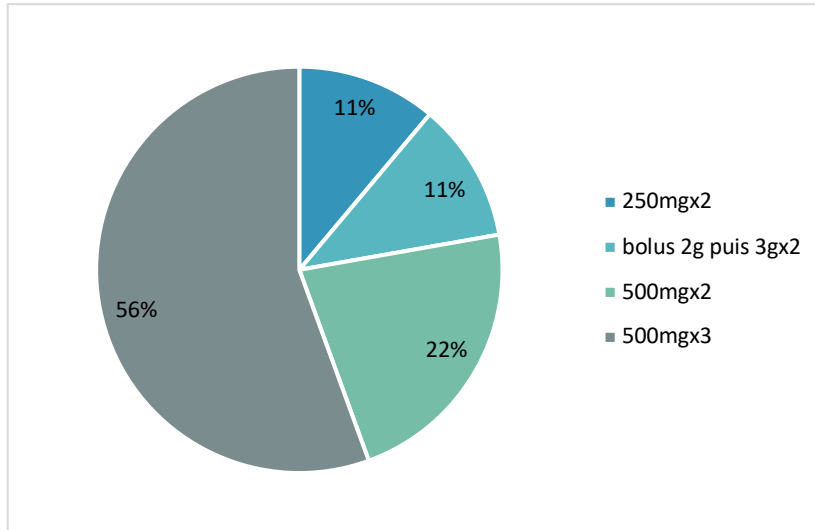


Figure 19 : Posologies prescrites de ceftriaxone

La posologie du ceftriaxone recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est de 500mg toutes les 8h, ce qui représente le schéma posologique principal dans notre analyse à hauteur de 56% des prescriptions.

Une adaptation du schéma posologique est recommandée en cas d'altération de la fonction rénale :

- 500mg toutes les 12h (sur perfusion de 2h) si le DFG est compris entre 30 et 50 ml/min : un patient a bénéficié de ce schéma posologique (DFG à 43,2 ml/min).
- 250mg toutes les 12h (sur perfusion de 2h) si le DFG est inférieur à 30 ml/min : un patient a bénéficié de cette posologie adaptée à sa fonction rénale (DFG à 29 ml/min).
- 250mg toutes les 24h en cas d'insuffisance rénale terminale.

Les autres schémas posologiques sont instaurés en dehors des recommandations officielles :

- Un patient a reçu une dose supérieure aux recommandations avec un bolus de 2g puis 3g toutes les 12h : ce schéma est justifié pour augmenter la diffusion osseuse de la molécule dans le cadre d'une médiastinite chronique.
- Un patient a bénéficié d'une diminution posologique non cohérente avec sa fonction rénale : 500mg toutes les 12h avec un DFG à 9 ml/min.

F. Durée de traitement

a. Ceftaroline

Sur les 51 prescriptions de ceftaroline, la durée médiane de traitement était de 10 jours. La répartition de l'ensemble des durées de traitement est présentée sur la figure 20.

L'AMM recommande une durée de traitement pour la ceftaroline de 5 à 14 jours lors d'ICPTM et de 5 à 7 jours pour les PAC.

Au total, 61% des prescriptions ont une durée conforme aux recommandations. Cependant les principales indications de ces prescriptions ne concernent pas seulement des ICPTM et pneumopathies mais également des PAVM, bactériémies, IOA, infections sur matériel, méningite.

Il est donc délicat d'analyser le respect de la durée de traitement des C5G par rapport aux recommandations officielles mais il semble pertinent d'analyser les durées de traitement selon leurs indications. Tenant compte de ce fait, les durées de traitement instaurées par voie intraveineuse dans les indications précédemment décrites sont cohérentes avec les recommandations de la HAS, malgré l'utilisation des molécules hors AMM.

Certaines indications comme l'empyème cérébral ou l'abcès du psoas nécessitent une durée d'antibiothérapie plus longue. Dans ces deux cas, les courtes prescriptions de ceftaroline ont précédé un autre antibiotique en relai et la durée totale de traitement est conforme aux recommandations.

Pour les durées de traitement inférieures à 5 jours (soit 14% des prescriptions) qui ne correspondent à aucune recommandation, elles sont expliquées par : un décès (2/7), un arrêt suite à une insuffisance rénale aigue contre-indiquant l'utilisation de la ceftaroline (1/7) ou un relai antibiotique précoce par une antibiothérapie adaptée après documentation microbiologique (4/7).

Concernant les durées de traitements supérieures à 14 jours, qui impliquent 25% des prescriptions, on retrouve : une spondylodiscite traitée par 49 jours de ceftaroline soit conforme aux recommandations et une pleuro-pneumopathie avec 40 jours de ceftaroline. Le reste des prescriptions concernent des bactériémies et endocardites.

En se focalisant sur les endocardites infectieuses dans notre analyse, nous retrouvons des durées de traitement par ceftaroline allant de 2 à 90 jours.

Les recommandations du traitement de l'endocardite infectieuse préconisent au moins 4 semaines par voie intraveineuse lorsqu'il s'agit d'une valve native et au moins 6 semaines par voie intraveineuse lorsqu'il s'agit d'une valve prothétique.

L'analyse détaillée des durées de traitement a permis d'expliquer les durées de traitement retrouvées dans 17 cas sur 21 :

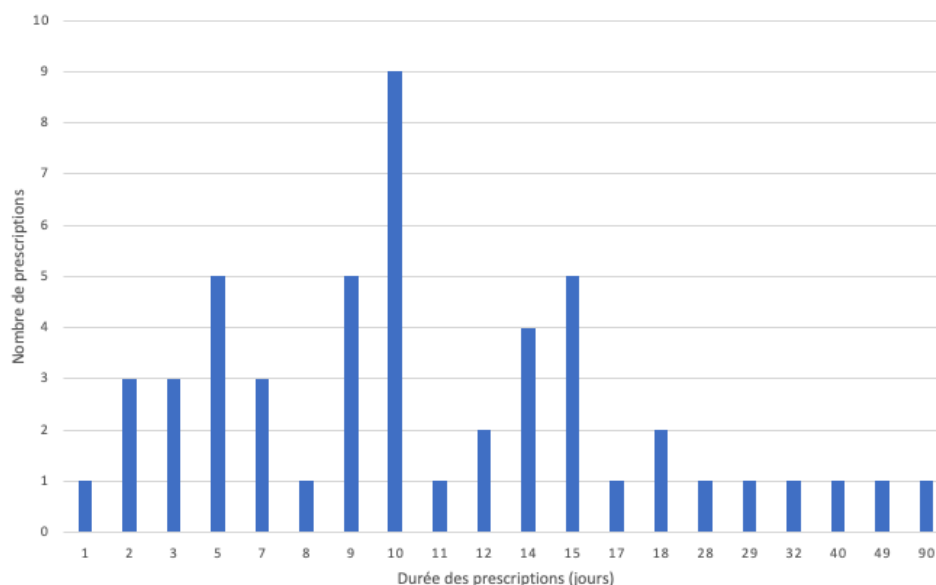
- Six patients sont décédés avant la fin du traitement ce qui explique les durées de traitement trop courtes.
- Dans quatre cas, aucune documentation microbiologique n'a été retrouvée et l'endocardite n'étant pas prouvée, le traitement a été arrêté.
- Sept patients entrent dans les recommandations de 4 à 6 semaines de traitement par voie intraveineuse : la ceftaroline a été administrée pendant 4 semaines dans un seul cas, les autres patients ont bénéficié d'une autre antibiothérapie intraveineuse que la ceftaroline durant ces 4 à 6 semaines.

Quatre patients n'entrent pas dans les recommandations mais les choix thérapeutiques sont justifiés et pertinents :

- Une endocardite sur pacemaker a bénéficié de 15 jours de traitement par voie intraveineuse et d'une ablation du matériel suivie de 15 jours de traitement per os.
- Un patient porteur d'une bioprothèse, dont la valve aortique retirée est revenue négative en culture, a reçu seulement 4 semaines de traitement par voie intraveineuse car il était considéré comme une endocardite sur valve native.
- Un patient avec une endocardite native a reçu 15 jours de traitement par voie intraveineuse puis 15 jours de traitement per os car il avait un faible capital veineux.
- Un patient souffrant d'une récurrence d'endocardite infectieuse sur bioprothèse avec chirurgie de Bentall a reçu 90 jours de ceftaroline et doxycycline au vu de la complexité du cas et de l'amélioration clinique sous cette antibiothérapie.

Concernant les bactériémies dans notre analyse, les durées de traitement des C5G vont de 1 à 49 jours. En l'absence d'endocardite infectieuse, la durée de traitement des bactériémies recommandée est de 7 à 14 jours : 6 patients sur les 15 de notre analyse entrent dans les recommandations. Concernant les autres cas :

- Cinq prescriptions ont des durées de traitement inférieures aux recommandations dont les justifications sont les suivantes : deux patients sont décédés avant la fin de l'antibiothérapie et trois patients ont bénéficié d'une adaptation thérapeutique dont la durée de l'antibiothérapie était compatible avec les recommandations.
- Les quatre dernières prescriptions concernent des prescriptions allant de 18 à 42 jours de traitement par C5G justifiées par des contextes d'infections compliquées : une bactériémie avec une spondylodiscite diagnostiquée par la suite et trois patients dont la ceftaroline était administrée en thérapie de sauvetage après échec de plusieurs lignes d'antibiotiques ; deux patients sont décédés pendant le traitement antibiotique.



Durées conformes aux recommandations

Figure 20 : Répartition de la durée de traitement par ceftaroline

b. Ceftobiprole

La répartition des durées de traitement par ceftobiprole est présentée sur la figure 21.

Selon l'AMM, la durée de traitement par ceftobiprole dépend de l'indication :

- Pour la PAC, un relai par voie orale peut être envisagé après au moins 3 jours de traitement par ceftobiprole, selon l'évolution clinique.
- Pour la pneumonie nosocomiale, à l'exclusion de la PAVM, la durée de traitement recommandée est de 7 à 14 jours.

Ainsi, 3 prescriptions sur les 9 sont en dehors des recommandations concernant la durée d'antibiothérapie :

- La première implique un arrêt précoce de l'antibiothérapie après un jour de traitement suite à une suspicion d'effet indésirable imputable au ceftobiprole.
- La deuxième concerne une prescription hors AMM d'une infection de port-à-cath®.
- La dernière prescription est consécutive à une médiastinite chronique expliquant ainsi la durée d'antibiothérapie intraveineuse longue.

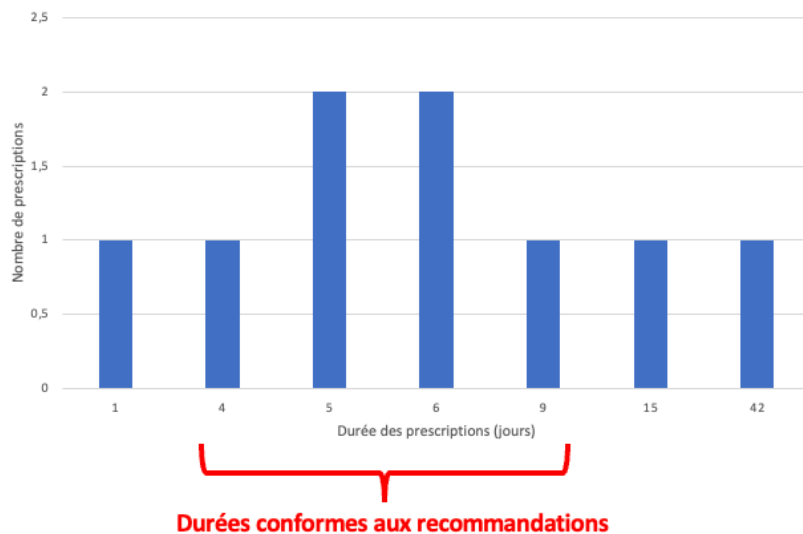


Figure 21 : Répartition de la durée de traitement par ceftobiprole

On note une répartition très hétérogène de la durée de traitement à la fois pour la ceftaroline et pour le ceftobiprole. Les traitements courts sont expliqués principalement par l'adaptation thérapeutique suite à une documentation microbiologique.

Les traitements dont les durées sont supérieures aux recommandations font suite à des situations de traitements particulières telles que des endocardites, infections sur matériels ou sur sites profonds (IOA, spondylodiscite).

G. Antibiotiques associés

Sur les 9 prescriptions de ceftobiprole, 5 d'entre elles n'étaient associées à aucun autre antibiotique.

Les antibiotiques associés dans les 4 derniers cas étaient le métronidazole, le linézolide, l'ertapénème et la ciprofloxacine ne faisant ressortir aucune association particulière.

L'ertapénème a été ajouté afin de couvrir un *E. coli* producteur de BLSE non couvert par le ceftobiprole.

Pour les 51 prescriptions de ceftaroline, 35 étaient en association avec un ou plusieurs antibiotiques dont la répartition est représentée sur la figure 22.

Ainsi, parmi les prescriptions de ceftaroline associées à celle d'un autre antibiotique, 21% concernaient l'association de la ceftaroline à la daptomycine ciblant principalement le SARM ou d'autres SCN méticilline-résistant dans des contextes de bactériémie (5/12) ou d'endocardite suspectée ou avérée (7/13).

La 2^{ème} association la plus fréquemment retrouvée est celle de la ceftaroline avec la vancomycine dans des contextes d'endocardites à SARM (3/4) et un cas d'IOA à SERM.

On note aussi l'association de la ceftaroline à la rifampicine dans trois prescriptions pour des infections sur matériel avec suspicion d'endocardite infectieuse dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, de CMI à la vancomycine > 2 mg/L ou d'association à une spondylodiscite.

On retrouve également d'autres associations dans un but synergique :

- Le linézolide dans un cas d'infection sur matériel (cathéter artériel) à SERM en 2^{ème} ligne (non amélioré sous vancomycine) et un contexte d'abcès du psoas avec un antécédent d'infection à SARM.
- La clindamycine dans une endocardite à SASM avec une suspicion de pneumopathie sous daptomycine.
- La doxycycline dans un cas d'infection de prothèse totale de hanche à SERM en 3^{ème} ligne (pancytopénie sous linézolide et vomissements sous rifampicine) et en traitement au long cours dans un contexte de récurrence d'endocardite sans documentation microbiologique.
- La fosfomycine dans une IOA à SERM en 2^{ème} ligne (éruption cutanée sous vancomycine).

Les autres associations étaient essentiellement présentes pour couvrir d'autres germes :

- L'amoxicilline pour couvrir un entérocoque.
- La tazocilline ou le méropénème pour couvrir une entérobactérie productrice de BLSE.
- Le métronidazole pour couvrir des germes anaérobies.
- La moxifloxacine pour couvrir des germes anaérobies et streptocoques réfractaires aux céphalosporines de 3^{ème} génération.
- Les aminosides en traitement probabiliste dans des contextes graves.
- La lévofloxacine permettant une couverture plus large contre des entérobactéries et également une synergie sur le staphylocoque dans un contexte de pneumopathie et un autre d'endocardite.
- Le sulfaméthoxazole/triméthoprime actif sur le *Stenotrophomonas maltophilia* dans un cas de surinfection bactérienne sur pneumopathie à SARS CoV2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

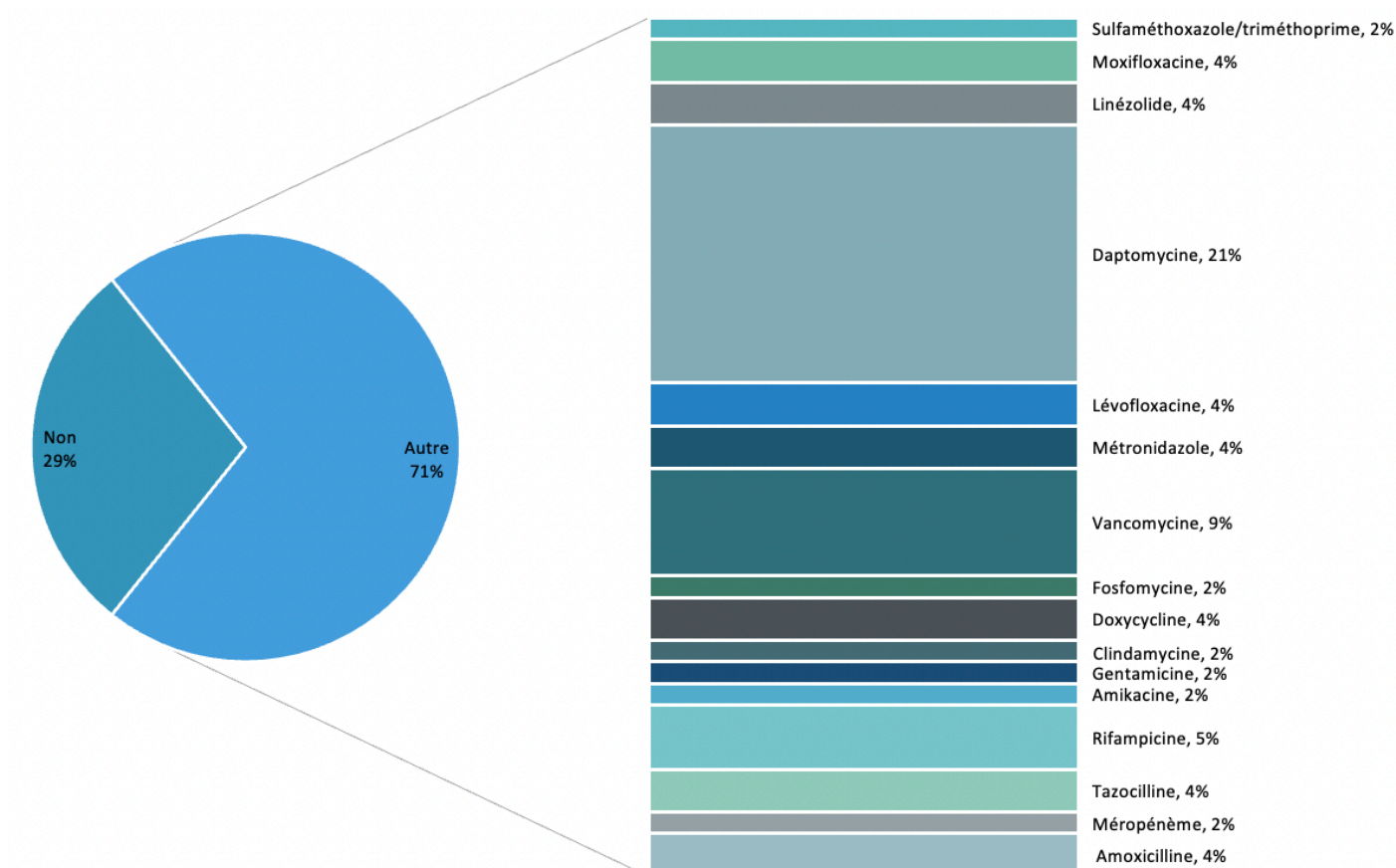


Figure 22 : Répartition des prescriptions antibiotiques associées à la ceftaroline

H. Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt de traitement sont mentionnés sur les figures 23 et 24. On retrouve entre autres :

- Le décès.
- Le relai par voie orale : une efficacité microbiologique et clinique de la molécule d'intérêt est suivie d'un relai *per os* adapté à la situation.
- L'adaptation thérapeutique faisant suite à une non-amélioration clinique ou une documentation microbiologique justifiant l'administration d'un antibiotique mieux adapté à la situation clinique et thérapeutique.
- La fin du traitement : l'administration de l'antibiotique jusqu'à la fin de la prescription, non suivie par un relai *per os* ; l'issue microbiologique et clinique étant favorable dans ce contexte.
- L'absence de documentation microbiologique retrouvée avec un contexte clinique non en faveur d'une infection ce qui justifie l'arrêt prématuré de l'antibiotique.
- Les effets indésirables responsables de l'arrêt de la molécule d'intérêt nécessitant un relai antibiotique.
- Une contre-indication : il s'agissait d'un contexte d'insuffisance rénale persistante sous ceftaroline nécessitant son retrait et un relai par daptomycine.

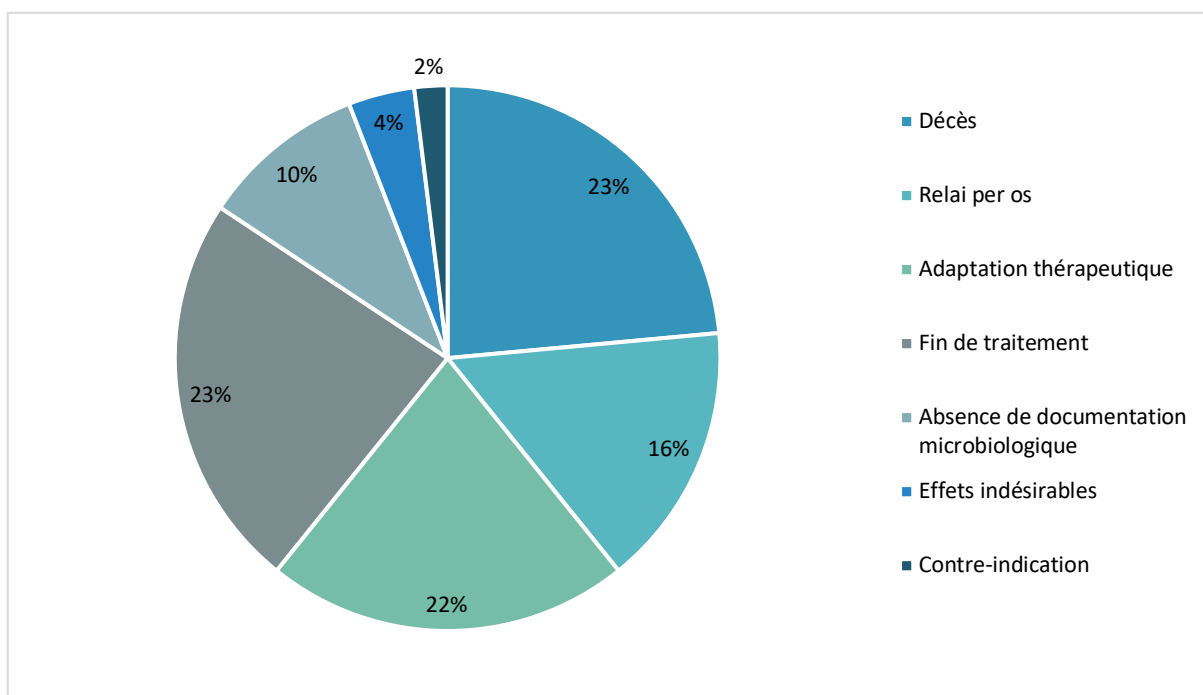


Figure 23 : Cause d'arrêt de traitement par ceftaroline

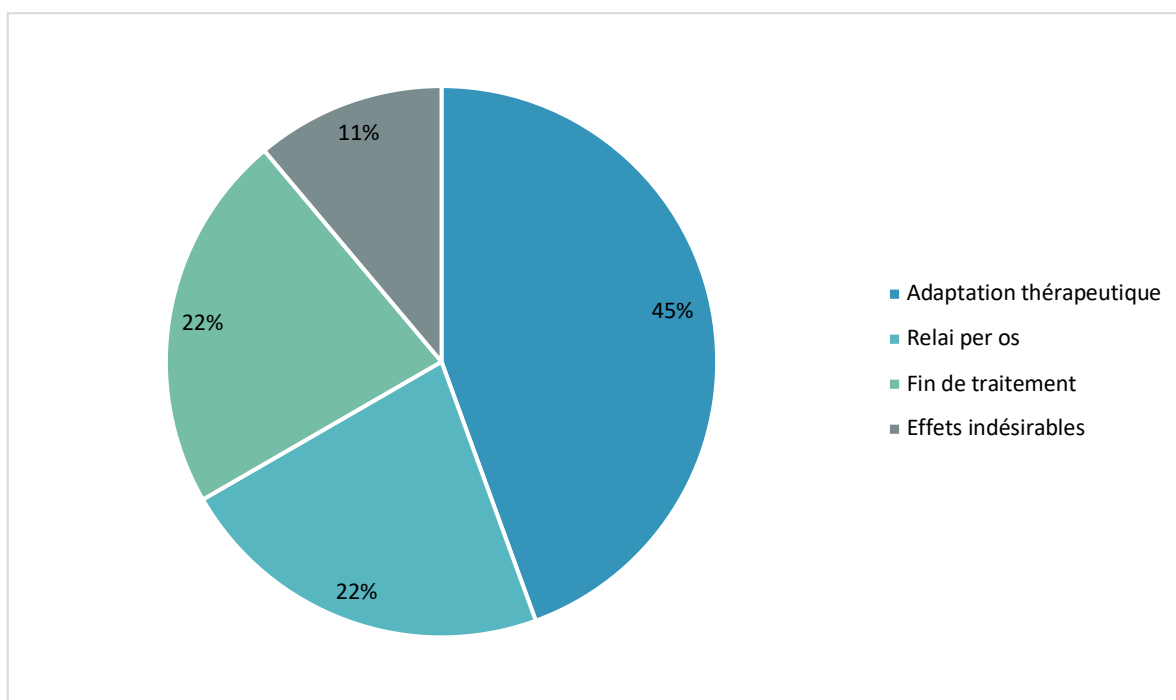


Figure 24 : Cause d'arrêt de traitement par ceftobiprole

Le relai par une antibiothérapie orale a été effectué dans 16% des prescriptions de ceftaroline et 22% des prescriptions de ceftobiprole. Les antibiotiques utilisés étaient le sulfaméthoxazole/triméthoprime (30%), le linézolide (30%), la clindamycine (20%), le tédizolide et la clindamycine + amoxicilline + acide clavulanique (10% pour chaque groupe).

I. Effets indésirables

Les effets indésirables suspectés ou incriminés à la molécule d'intérêt qui sont notifiés dans le dossier du patient ont été recensés.

Concernant la ceftaroline, il y a eu une suspicion d'effets indésirables chez 3 patients (soit 5,9%) dont 2 ayant entraîné l'arrêt de l'antibiotique.

- Le 1^{er} cas recense des troubles neurologiques non améliorés par l'arrêt de la ceftaroline.
- Le 2^{ème} cas rapporte une perturbation du bilan hépatique avec notamment une augmentation de la bilirubine. L'arrêt de la ceftaroline n'ayant pas amélioré le bilan biologique, la rifampicine est suspectée comme étant la cause de cet effet indésirable et la ceftaroline a été remise en place.
- Le 3^{ème} cas notifie une récurrence érythémato-papulo-prurigineuse généralisée. Le premier épisode incriminait la vancomycine mais la récurrence de cette éruption sous ceftaroline entraîne son arrêt : le relais antibiotique par l'association de la tigécycline et fosfomycine a permis une régression de l'éruption cutanée.

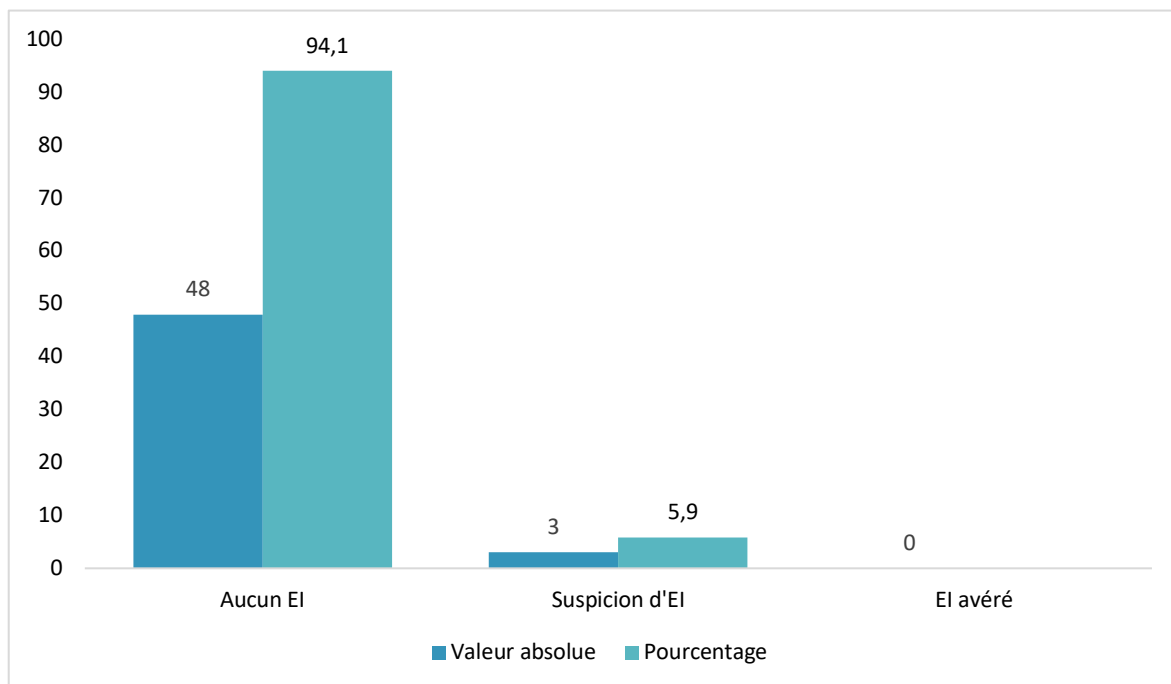


Figure 25 : Notification des effets indésirables sous ceftaroline

Pour le ceftobiprole, des effets indésirables ont été rapportés pour 2 patients :

- Le 1^{er} patient fait l'objet de troubles du sommeil et d'un rash cutané amélioré par la diminution de la posologie de 6 g/j à 3 g/j. Ces effets indésirables sont recensés dans le résumé des caractéristiques du produit de la molécule et rapportés dans des études cliniques (4)(10)(38). Dans le cas de notre patient, l'apparition de ces effets indésirables peut également être expliquée par les fortes posologies utilisées.
- Le 2nd patient a présenté un exanthème cutané dont plusieurs étiologies étaient envisageables (effets indésirables du ceftobiprole ou de la ciprofloxacine, syndrome toxique du *S. aureus*). L'arrêt du ceftobiprole a été décidé sans réelle amélioration clinique.

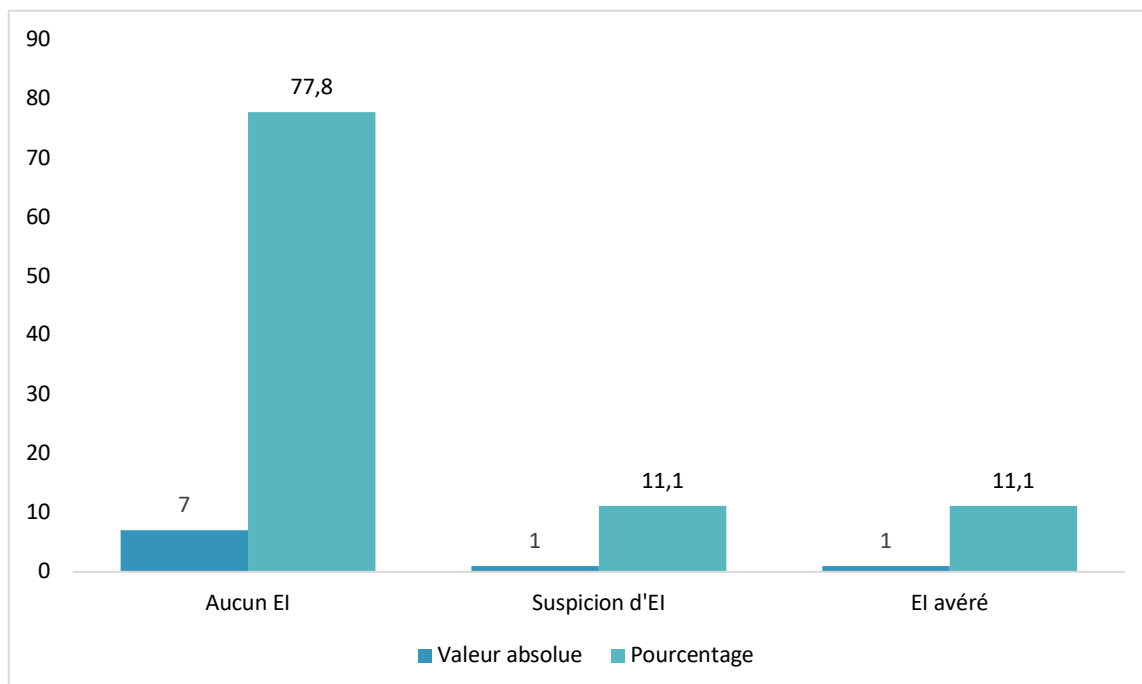


Figure 26 : Notification des effets indésirables sous ceftobiprole

J. Évolution clinique et biologique

Une analyse des échecs et succès clinique et microbiologique est représentée sur la figure 27.

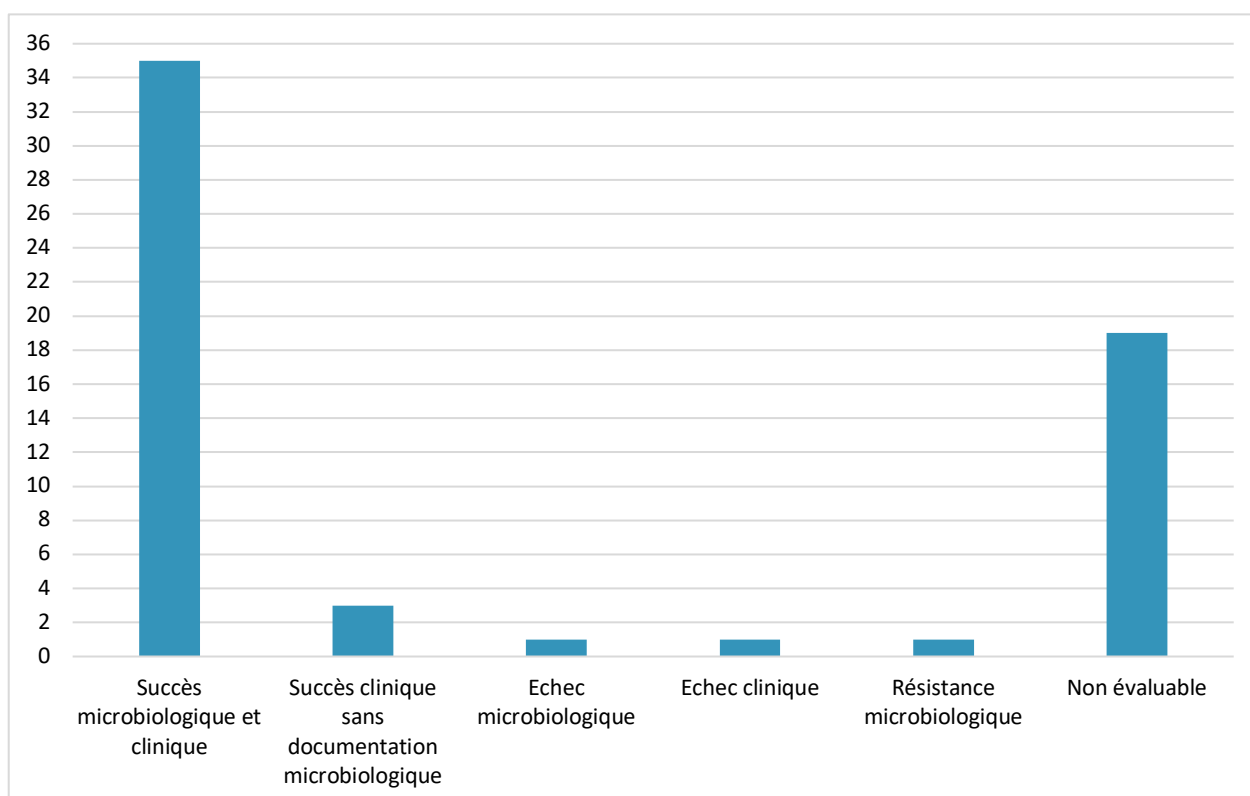


Figure 27 : Répartition des issues cliniques et biologiques sous céphalosporines de 5ème génération

Trente-cinq prescriptions (soit 58,3%) entrent dans la catégorie de succès clinique et microbiologique sous C5G traduisant une amélioration clinique et une stérilité des prélèvements biologiques.

On retrouve également trois cas (soit 5%) où une amélioration clinique a été observée sous antibiotique sans documentation microbiologique retrouvée.

On note cependant deux échecs thérapeutiques :

- Un échec clinique sous ceftaroline prescrite dans un contexte d'endocardite : une défaillance multi-viscérale avec sepsis et localisation méningée est survenue malgré l'association de la ceftaroline à la moxifloxacine. Aucune documentation microbiologique n'a cependant été retrouvée lors de l'instauration de la ceftaroline.
- Un échec microbiologique lors d'une prescription de ceftaroline dans un contexte de bactériémie à SARM sur mal perforant plantaire amputé : les hémocultures reviennent toujours positives après 5 jours de traitement. La ceftaroline a été par la suite suspendue et relayée par la daptomycine pour une suspicion de troubles neurologiques due à la ceftaroline.

Un cas d'entérobactérie résistante à la ceftaroline a été retrouvé dans le cadre d'une bactériémie pluribactérienne à SASM, SERM et *E. coli* sur matériel d'ostéosynthèse. La bactériémie a été traitée 3 semaines par tazocilline + vancomycine puis ceftaroline. Le switch antibiotique par ertapénème a été débuté après reprise chirurgicale avec prélèvements per-opératoires positifs à *E. coli* seul dont le profil était une pénicillinase TRI (TEM résistant aux inhibiteurs). La ceftaroline a été ré-introduite suite à de la fièvre et des frissons persistants sous ertapénème. La CMI à la ceftaroline pour l'*E. coli* était de 1 mg/L et interprétée comme résistante nécessitant une adaptation thérapeutique par ertapénème et sulfaméthoxazole/triméthoprim.

Dans notre analyse, 19 cas (soit 31,7%) sont non évaluables du fait d'un arrêt précoce suite à une suspicion d'effets indésirables ou une adaptation thérapeutique après documentation microbiologique. On constate également 12 patients décédés sous ceftaroline ; aucun dans le groupe ceftobiprole. Dans le détail, on retrouve :

- Un cas pouvant être considéré comme un échec microbiologique sous ceftaroline avec une culture de *S. epidermidis* dans un prélèvement bronchique protégé dans un contexte de surinfection bactérienne.
- Un décès précoce sans documentation microbiologique après un jour de traitement par ceftaroline.
- Six décès écartant l'échec thérapeutique de l'antibiotique concerné du point de vue de la cause du décès ou du terrain associé au succès microbiologique : décompensation d'une cirrhose, hémorragie cérébrale, échec de sevrage ventilatoire, mauvaise évolution clinique chez des patients présentant de nombreuses comorbidités (facteurs de risque cardiovasculaires, pathologies digestives chroniques, fonction rénale altérée).
- Deux infections non contrôlées : l'une chez un patient non opérable pour une endocardite sur valve prothétique aortique, l'autre chez un patient amputé pour un mal perforant plantaire avec un succès microbiologique mais un sepsis persistant sans foyer infectieux évident.
- Les deux autres cas concernent des décès chez des patients instables sur le plan hémodynamique ou respiratoire présentant des surinfections microbiologiques dont le spectre des germes n'est pas compris dans celui des C5G telles que les levures, le *Stenotrophomonas maltophilia* ou le Cytomégalovirus.

V. Discussion

A. Utilisation en pratique

Cette étude rétrospective met en évidence une prescription peu fréquente des C5G. En effet, sur une période de sept ans, on recense 51 prescriptions de ceftaroline et seulement 9 de ceftobiprole au sein des deux centres d'études.

Seulement 5% des prescriptions étaient conformes aux recommandations de l'AMM et 8,3% conformes aux recommandations de la COMAI : 86,7% des prescriptions étaient donc réalisées en dehors de toutes recommandations. Les indications concernaient principalement des endocardites (33%), des bactériémies (25%), des infections sur matériel (7%), des IOA (5%), des abcès (5%) et des pneumopathies (5%).

Les prescriptions étaient majoritairement réalisées en relation étroite avec le service de maladies infectieuses : lorsqu'il s'agissait du service prescripteur (30% des services prescripteurs) et/ou d'un avis infectieux ou de RCP (54% d'avis demandés) motivant la prescription d'une C5G. Les principaux services prescripteurs n'ayant pas fait appel à l'avis d'un médecin infectiologue pour la prescription des C5G étaient les services de réanimation chirurgicale (11,7%) et réanimation médicale (8,3%).

Concernant les données microbiologiques, les infections étaient à la fois monomicrobiennes (53%), polymicrobiennes (31%) ou non documentées (17%). Le *Staphylococcus aureus* était de loin le principal germe (46,6%) dont une grande majorité de SARM (71,4%) contre 28,6% de SASM. On retrouvait ensuite des SCN (35%) et des streptocoques (6,7%). D'autres germes étaient également ciblés uniquement dans des contextes d'infections polymicrobiennes telles que des entérobactéries, des entérocoques et un cas d'*Haemophilus influenzae*.

L'introduction d'un traitement par C5G était principalement justifiée par un échec d'une première ligne de traitement (39% des prescriptions de ceftaroline et 33% des prescriptions de ceftobiprole), pour établir une couverture polymicrobienne (16% des prescriptions de ceftaroline et 67% des prescriptions de ceftobiprole) ou à la suite d'effets indésirables causés par une première ligne de traitement (19% des prescriptions de ceftaroline).

De nombreuses associations d'antibiotiques ont été réalisées avec les C5G (71% des prescriptions de ceftaroline et 55% des prescriptions de ceftobiprole). L'association la plus fréquemment retrouvée étant celle de la ceftaroline avec la daptomycine dans des contextes de bactériémies et endocardites à staphylocoques méticilline-résistants.

Dans la littérature, on retrouve trois études d'analyses rétrospectives de prescription de ceftaroline et ceftobiprole comparable à la nôtre :

- La première concernant la ceftaroline, réalisée en Espagne (71), entre février 2018 et décembre 2019 dans un hôpital tertiaire : 84 prescriptions ont été analysées. On peut d'ores et déjà noter le volume de prescriptions de ceftaroline plus important dans un seul hôpital et sur une période beaucoup plus courte que celle de notre étude.
- Une étude rapportant les résultats du registre Canadien CLEAR (*Canadian Leadership on Antimicrobial Real-life usage*) sur l'utilisation du ceftobiprole en pratique courante (72) : 38 prescriptions sont recensées entre juin 2019 et octobre 2020.
- Une analyse de prescription rétrospective du ceftobiprole réalisée en Italie dans un hôpital tertiaire entre novembre 2017 et octobre 2019 (73) : 29 prescriptions ont été recensées sur presque 2 ans d'étude. Ici également on peut noter le volume de prescription plus important de ceftobiprole sur un seul centre et une période d'étude plus courte que celle de notre étude.

1. Indications et motifs d'introduction

Dans l'étude espagnole, la ceftaroline a été introduite principalement en dehors des recommandations, avec comme principales indications : les endocardites (34,5%), les IOA (22,6%), les bactériémies (16,6%), les pneumonies (11,9%), les infections du SNC (6%) et les ICPTM (2,4%).

La répartition des indications est globalement superposable à celle de notre étude, en particulier pour l'indication principale que sont les endocardites infectieuses. On note une plus grande part de prescriptions dans les IOA qui sont une indication fréquemment retrouvée dans la littérature (22,6% contre 5% dans notre étude). Les données de la littérature démontrent l'efficacité de la ceftaroline par rapport aux traitements comparateurs dans cette indication, pouvant justifier son utilisation dans les IOA, en particulier lors d'échec des premières lignes de traitement.

Le motif d'introduction principal de la ceftaroline était l'échec d'un traitement antérieur retrouvé dans 41,7% des cas contre 39% des cas dans notre étude, ce qui témoigne d'une démarche thérapeutique comparable.

Concernant le ceftobiprole, les résultats du registre Canadien CLEAR rapportent une utilisation principalement dans les endocardites (42,1%), les IOA (23,7%), les pneumopathies bactériennes nosocomiales (15,8%), les PAC (5,3%) et ICPTM (5,3%). En Italie, le ceftobiprole est principalement utilisé dans des cas de pneumopathies nosocomiales (44,8%), de bactériémies (24,1%), d'endocardites (10,3%), de PAC (10,3%) et d'ICPTM (6,9%).

Dans notre étude, on retrouvait des prescriptions de ceftobiprole pour des bactériémies (33,3%), des endocardites (11,1%) et des pneumopathies nosocomiales (11,1%). Nous avons également rapporté son utilisation dans des cas d'abcès (22,2%), de médiastinites (11,1%) et d'infection de matériel (11,1%).

La répartition des indications concernant le ceftobiprole entre les études est plus hétérogène, ce qui peut être expliqué notamment par les effectifs faibles. Cependant, on peut considérer les bactériémies, les endocardites et les pneumopathies nosocomiales comme indications principales des prescriptions de ceftobiprole.

Dans le registre CLEAR, l'introduction du ceftobiprole était consécutive à l'échec (71,1%), la résistance (18,4%) ou des effets indésirables (10,5%) des antibiotiques précédemment prescrits. Bien que la couverture polymicrobienne soit rapportée comme justification principale (66%) de l'introduction du ceftobiprole dans notre étude, il n'est que rarement utilisée en première intention et fait suite à une ou plusieurs lignes d'antibiothérapie (33%). Dans ces deux études comme dans la nôtre, le ceftobiprole est principalement utilisé hors AMM mais dans des indications pour lesquelles il commence à y avoir un nombre important de publications sur le sujet.

2. Données microbiologiques

Les cibles principales des prescriptions espagnoles de ceftaroline étaient le *S. aureus* avec 33,3% de SASM et 16,7% de SARM, suivis par 27,4% de SCN.

Le registre CLEAR des prescriptions de ceftobiprole rapporte que 94,7% des documentations microbiologiques concernaient des SARM.

Dans l'étude italienne, les agents infectieux documentés étaient principalement des SARM (35%), des SCN (35%) et des SASM (10%). D'autres germes étaient retrouvés de manière plus occasionnelle tels que des entérobactéries, *Moraxella catarrhalis* et *Haemophilus influenzae*.

Ces données sont superposables à celles de notre étude où, comme évoqué précédemment, le *S. aureus* est la cible principale avec notamment le SARM, mais également le SASM et les SCN. Nous rapportons également 31% d'infections polybactériennes, ce que les études précédentes ne mentionnent pas, mais que nous considérons comme un intérêt majeur de l'utilisation des C5G.

Le registre canadien rapporte seulement 47,4% de tests de sensibilité réalisés sur le ceftobiprole. Dans notre étude 42% de test de CMI ont été réalisées pour les deux molécules confondues, ce qui reste encore trop peu. Lors de l'utilisation des C5G en traitement documenté, les CMI de la ceftaroline et du ceftobiprole devraient être systématiquement demandés : en effet, ces molécules ne font pas partie des antibiotiques testés systématiquement, mais une catégorisation clinique ou CMI est nécessaire avant leur instauration en traitement documenté. De plus, bien que la résistance aux C5G soit rare, elle n'est pas nulle. Grâce aux CMI effectuées, nous avons retrouvé dans notre étude un cas d'entérobactérie non BLSE résistante à la ceftaroline, entraînant donc par la suite une adaptation thérapeutique.

La sensibilité doit être connue pour éviter l'errance thérapeutique, notamment sur des terrains complexes en termes de comorbidités ou d'infections.

3. Modalités d'utilisation

L'étude espagnole sur la ceftaroline rapporte une durée médiane de traitement de 14 jours. La plupart des patients ont reçu un schéma à forte posologie avec 600mg toutes les 8h (61,9%) ou à posologie standard avec 600mg toutes les 12h (16,6%), les prescriptions restantes étant ajustées à la fonction rénale des patients.

Notre étude rapportait une durée médiane de 10 jours. Étant donné que la durée de traitement est en partie dépendante de l'indication, elles devraient être comparables. Cependant avons obtenus une durée médiane de traitement un peu plus courte, mais en partie expliquée par les arrêts de traitement prématurés (décès, contre-indication à la ceftaroline, relai antibiotique précoce).

Les schémas posologiques étaient globalement similaires bien que notre étude rapporte l'utilisation du schéma posologique standard en tête avec 41% contre 29% d'utilisation pour le schéma à forte posologie. De la même manière, les prescriptions restantes étaient adaptées à la fonction rénale.

Concernant le ceftobiprole, le registre canadien enregistre une durée de traitement principalement supérieure à 10 jours. A propos du schéma posologique, 71,1% des patients ont reçu 500mg toutes les 8h ; l'adaptation posologique à la fonction rénale a été réalisé dans tous les cas.

L'étude italienne rapporte également le schéma posologique à 500mg toutes les 8h comme étant le principal avec 68,9% des prescriptions. On note aussi 20,6% des patients ayant reçu 500mg toutes les 12h. L'adaptation posologique à la fonction rénale n'était pas systématiquement réalisée, sans répercussions majeures en termes de toxicité.

Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans notre étude : 56% des patients ont reçu le schéma posologique à 500mg toutes les 8h et 22% celui à 500mg toutes les 12h.

Pour les durées de traitement, les résultats sont très hétérogènes : nous avons obtenus une durée médiane de 6 jours. La durée courte des traitements par ceftobiprole dans notre s'explique principalement par une adaptation thérapeutique ou un relai antibiotique par voie orale.

Dans l'étude canadienne, le ceftobiprole a été utilisé en association avec la daptomycine dans 55,3% et avec la vancomycine dans 18,4% des prescriptions. Dans l'étude italienne également le ceftobiprole a été associé à un autre antibiotique dans 62,1% des cas (dont 27,8% à la daptomycine). Notre étude ne fait ressortir aucune association prédominante, qui peut s'expliquer par le faible effectif.

En effet, les données de la littérature rapportent des résultats *in vitro* prometteurs de l'association daptomycine/ceftobiprole (53)(54).

4. Tolérance

Dans l'étude rétrospective espagnole concernant la ceftaroline, des effets indésirables ont été retrouvés dans 5,9% des cas dont une neutropénie, une thrombocytopénie, une augmentation des transaminases et une augmentation de la créatininémie. Ces effets ont été rapportés dans d'autres études post-commercialisation (57). Notre étude rapporte également 5,9% d'effets indésirables suspectés sous ceftaroline. Il s'agissait de troubles neurologiques, d'une augmentation de la bilirubine et d'une éruption cutanée : ils n'ont pas été améliorés suite à l'arrêt de la ceftaroline et aucun n'a été réellement avéré.

Il ne faut cependant pas négliger l'apparition possible d'une neutropénie nécessitant une surveillance rapprochée lorsque la ceftaroline est administrée lors de traitement prolongé.

Les études réalisées sur les prescriptions de ceftobiprole rapportent, quant à elles, 2,9% et 10,3% d'effets indésirables assez hétérogènes : troubles gastro-intestinaux, myoclonie, rash cutané. Dans notre étude, des effets indésirables ont été rapportés chez deux patients : rash cutané et troubles du sommeil, par ailleurs déjà notifiés dans le résumé des caractéristiques du produit de la molécule (19).

Les C5G, comme les β -lactamines en général, sont des antibiotiques bien tolérés, sans effets indésirables majeurs notifiés. Ceci apporte un réel avantage pour leur utilisation en pratique.

5. Efficacité

Le succès clinique a été atteint dans 71,4% des cas dans la revue de prescription espagnole sur la ceftaroline, tandis que 16,7% des patients ont été classés en échec clinique ou microbiologique.

Concernant les études sur le ceftobiprole, le registre CLEAR rapporte 97% de succès microbiologique et 84,8% de succès clinique. L'étude italienne rapporte seulement 68,9% d'évolution clinique favorable, mais précise que la population d'étude avait de lourdes comorbidités.

Dans notre étude 58,3% des patients entrent dans la catégorie de succès clinique et microbiologique. Notre faible taux de succès s'explique en partie par les 31,7% de patients non évaluables en raison d'un arrêt précoce de l'antibiothérapie par C5G. Cependant on peut considérer qu'un échec clinique ou microbiologique a été retrouvé dans 5% des cas.

B. Limites de l'étude

Cette étude descriptive rétrospective et multicentrique a été réalisée au sein de deux centres sur une période d'évaluation de sept ans. Bien que les résultats obtenus soient comparables à ceux d'autres études réalisées dans d'autres pays et avec les données de la littérature, elle ne reflète pas l'ensemble des pratiques françaises.

L'autre principale limite réside dans le volume des prescriptions. Bien que la période d'étude soit assez importante, seulement 51 prescriptions de ceftaroline et 9 de ceftobiprole ont été recensées et analysées ce qui reste un effectif faible. Ces différences de volumes par rapport à nos voisins espagnols et italiens peuvent s'expliquer en partie par la prévalence de SARM plus importante en Espagne et en Italie entraînant donc une utilisation plus importante des C5G à visée anti-SARM.

C. Choix entre les céphalosporines de 5^{ème} génération

Le programme de surveillance de la résistance de la BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*) (74) a comparé les CMI obtenues pour la ceftaroline et le ceftobiprole sur les staphylocoques et streptocoques. En général, les CMI de la ceftaroline étaient deux fois plus faibles que celles du ceftobiprole (cf tableau 1), cependant, tous les SARM étaient sensibles au ceftobiprole alors qu'environ 4% des souches étaient catégorisées comme sensible à forte posologie à la ceftaroline. Par contre, il y a eu plus de résistance concernant le ceftobiprole vis-à-vis du pneumocoque malgré une souche retrouvée comme résistante aux deux molécules ; la résistance aux C5G était globalement associée au sérotypes 19F et 19A. Une augmentation des CMI était fréquemment présente pour les deux C5G vis-à-vis du *S. haemolyticus* méticilline-résistant.

Au final, les deux antibiotiques ont une activité *in vitro* assez similaire sur les staphylocoques et les pneumocoques ; le choix entre les deux molécules doit se baser sur d'autres critères tels que l'indication, l'expérience clinique et la couverture anti-Gram négatif nécessaire.

D. Place dans la stratégie thérapeutique

Pour rappel, la commission de transparence place différemment la ceftaroline et le ceftobiprole dans la stratégie thérapeutique :

- La ceftaroline trouve sa place dans les ICPTM non nécrosantes pour lesquelles une infection à SARM est prouvée ou suspectée.
- Le ceftobiprole trouve sa place dans les pneumonies nosocomiales dans le cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles au ceftobiprole lorsqu'aucune alternative thérapeutique ne peut être utilisée.
- Les C5G n'ont pas leur place dans les PAC compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre d'activité moins large.

En effet, d'autres thérapeutiques de première ligne anti-Gram positif actives sur le SARM ont fait leurs preuves : il s'agit notamment de la vancomycine, du linézolide ou même de la daptomycine qui seront généralement privilégiés par rapport aux C5G. Cependant, la place de la ceftaroline et du ceftobiprole est défendue dans certains cas :

- Pour une couverture supplémentaire anti-Gram négatif qui limite le risque d'effets indésirables par rapport à une bithérapie.
- Lors de l'apparition d'effets indésirables d'une première ligne de traitement nécessitant un relai par une autre antibiothérapie. En effet, la néphrotoxicité de la vancomycine ou l'hématotoxicité du linézolide sont des problématiques non négligeables.
- Lors d'infections pulmonaires où la daptomycine est inefficace.

De plus, les C5G font parties d'une classe d'antibiotiques largement connue, facile d'utilisation avec des effets indésirables peu fréquents et non graves.

De nombreuses études, dont certaines encore en cours, démontrent une utilisation pertinente des C5G dans les endocardites et bactériémies, seules ou associées avec la daptomycine.

L'un des inconvénients majeurs des C5G réside dans son coût de traitement journalier qui reste important actuellement par rapport aux traitements comparateurs. Bien que des études économiques défendent la place des C5G par une durée d'hospitalisation raccourcie et des coûts équivalents à d'autres antibiotiques, cela reste un frein dans le système économique de santé hospitalier.

Dans la région Centre-Val-de-Loire, la place des C5G réside surtout dans le traitement de sauvetage en cas d'infections compliquées, où les premières lignes de traitement ont été inefficaces ou arrêtées prématurément pour cause d'effets indésirables majeurs.

VI. Conclusion

On note l'importance de la prescription des C5G en dehors de l'AMM ou des recommandations locales (COMAI) dont les principales indications sont les bactériémies et endocardites. L'utilisation des C5G en dehors des indications approuvées sont justifiées dans des contextes spécifiques : lorsque les alternatives recommandées sont inefficaces, lorsque les risques de toxicité avec d'autres antibiotiques sont importants ou en traitement de sauvetage dans le cas d'infections compliquées. Elles possèdent également un atout pour les infections polymicrobiennes par leur spectre anti-Gram positif et anti-Gram négatif.

Les C5G sont parfois envisageables en traitement probabiliste : elles sont plus rapidement bactéricides sur le SASM que la vancomycine et possèdent un large spectre d'activité couvrant certains germes nosocomiaux tels que le SARM, des entérobactéries ou le *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui peut être intéressant dans l'attente des résultats microbiologiques.

Les associations des C5G avec d'autres antibiotiques tels que la daptomycine ou la vancomycine ont montré une action synergique de ces molécules maximisant les chances de guérison dans des contextes souvent défavorables.



En conclusion, avec leur puissante activité anti-SARM, une bactéricidie rapide, une efficacité microbiologique et clinique prouvée, un bon profil de sécurité avec une bonne tolérance et peu d'interactions médicamenteuses, elles sont des options thérapeutiques à évoquer dans des contextes d'infections compliquées.

A travers cette étude, l'utilisation des C5G ne se plie que rarement aux recommandations de l'AMM ou de la COMAI mais reste le plus souvent justifié. L'évaluation des pratiques locales et les résultats des études cliniques retrouvées dans la littérature aident à l'amélioration de ces recommandations et à la cohérence des prescriptions. La place du médecin infectiologue reste importante pour le bon usage des antibiotiques de même que le dialogue clinico-biologique afin de s'assurer de la sensibilité des germes aux antibiotiques concernés.

L'expérience rapportée dans cette thèse permet une évaluation des pratiques locales en réalisant un état des lieux sur l'utilisation des C5G dans le but d'optimiser les pratiques et de permettre leur prescription en toute sécurité dans des indications justifiées.

VII. Annexes

OBSERVATOIRE DES MÉDICAMENT, DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES – RÉGION CENTRE - OMÉDIT -		
COMMISSION ANTI- INFECTIEUX	ORDONNANCE Ceftaroline - Fosamil (ZINFORO®)	Date de rédaction Mars 2014 Date de validation au Comité stratégique : juin 2014

 Prescripteur Service : UF : Date de prescription : Médecin : Fonction : Signature :	 Identité du patient (coller étiquette) Nom : Prénom : Date de naissance : Indication : N° de patient :
---	--

Cocher et préciser si nécessaire l'indication

Indication AMM en France = infections compliquées de la peau et des tissus mous.
Informations complémentaires au verso : à lire avant toute prescription notamment ce qui concerne le spectre antibiotique.

Indications restrictives de la CAI : veuillez cocher la case correspondante

- **en traitement probabiliste** : après réalisation des prélèvements bactériologiques adaptés

- Situations de dermo-hypodermite nécrosantes bactériennes (hors érysipèle¹) :
 - sur cathéter central ou périphérique²
 - sur chambre implantable avec infection de loge +/- tunnelite³
 - sur loge de défibrillateur implantable²

. en traitement probabiliste la prescription de Ceftriaxone est **limitée à 3 jours** de traitement pour favoriser la réévaluation thérapeutique et la désescalade thérapeutique, selon les données de l'antibiogramme

- **sur infections poly microbiennes** ⁴ **documentées** et à germes sensibles (données antibiogrammes), comprenant au moins une souche de SARM dans les situations probabilistes suscitées, avec ou sans bactériémie

- ☐ Pied diabétique avec cellulite ou abcès des parties molles +/- ostéite/ostéoarthrite
- ☐ Préciser le type d'infection :

- Réévaluation indispensable : J7

- ☐ ordonnance initiale
- ☐ ordonnance après réévaluation ⁵ (sans dépasser 14 jours)

Posologie journalière intraveineuse:

- fonction rénale normale > 50 ml/min : 600 mg / 12h évaluée par la formule de Cockcroft
- 30 ml/min < DFG < 50 ml/min : 400 mg /12h

Prescription

Prescription
(posologie journalière, durée de traitement...)

Ceftaroline (ZINFORO®) 600 mg IV :

- ☐ eDFG >50 ml/min = **600 mg /12 h** pendantjours (maxi 14j)
- ☐ 30< eDFG <50 ml/min = **400 mg /12h** pendantjours (maxi 14j)

Date : ____ / ____ / ____ / ____

Signature du prescripteur :

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ccc; margin-right: 5px;"></div> Cadre réservé à la Pharmacie </div>		
Médicament dispensé : Zinforo® 600 mg IV	Quantité	Numéro de sortie
Date : __/__/__ /	<u>Signature</u>	
Merci de faxer une copie de l'ordonnance complétée à l'OMÉDIT Centre au 02.34.38.94.80		

Informations

Remarques :

- ¹ l'érysipèle, la présence d'un choc septique ne sont pas des indications de la ceftaroline
- ² dans ces situations l'ablation du matériel est indispensable
- ³ l'infection isolée d'un KTP/KTC ou chambre implantable sans atteinte cutanée associée n'est pas une indication à l'emploi de la ceftaroline
- ⁴ les infections mono microbiennes ne sont pas une indication à l'usage de la ceftaroline : une désescalade est généralement possible.
- ⁵ la prescription de ceftaroline-fosamil ne dépasse jamais 14 jours.

Caractéristiques :

- la ceftaroline-fosamil est la pro-drogue de la ceftaroline
- céphalosporine proche des C3G communautaires (céfotaxime, ceftriaxone) mais ayant également une activité sur les staphylocoques sensibles et résistants à la méticilline
- le comparateur dans les études était l'association vancomycine + aztréonam
- l'usage de la ceftaroline-fosamil nécessite de bien connaître son spectre utile et négatif :

. la Ceftaroline est active sur :

- entérobactéries* : *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*
- cocci à G+ :
 - *Staphylococcus aureus* qu'ils soient meti-S ou meti- S
 - staphylocoques coagulase négatif : meti-S / meti-R
 - *S.pyogenes*
 - *S.agalactiae* / *dysgalactiae*
 - Streptocoques du groupe *milleri*

. La Ceftaroline est inactive sur :

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterococcus sp.*
- *Bacteriodes fragilis*
- *Listeria monocytogenes*
- *Clostridium difficile*
- les germes intra cellulaires

*** la ceftaroline est inactivée par les BLSE, KPC et autres carbapénémases, les céphalosporinases déréprimés des bacilles à Gram négatif. Des infections avec des entérobactéries susceptibles d'héberger ce mode de résistance aux bêta-lactamines ne sont pas une indication à l'usage de la ceftaroline.**

Situations particulières :

- antibiotique utilisable uniquement chez l'adulte
- absence de données en cas de grossesse et chez la femme allaitante
- Obésité : information limitée mais utilisation possible sans modification de dose lorsque le BMI > 30 kg/m2 sous réserve de réévaluation clinique précoce
- allergie aux bêta-lactamine ou aux céphalosporines : ne pas utiliser la Ceftaroline-fosamil

Préparation/ administration : flacon de 600 mg

- Solvant et volume de reconstitution : EPPI – 20 ml (concentration finale : 30 mg/ml)
- Volume/ dose : 600 mg = 20 ml – 400 mg = 13,3 ml
- Volume de dilution : 250 ml (100 ml possible en cas d'apports liquidiens limités)
- Solvant de perfusion : Na Cl 0,9%, G5%, Ringer Lactate
- Stabilité : 6h à température ambiante, 24h si conservé entre 2-8°C
- Incompatibilités : ne pas administrer avec d'autres médicaments

Caractéristiques inhérentes à la classe des céphalosporines :

- Réactions d'hypersensibilité
- Risque d'infection à *Clostridium difficile*
- Précaution d'usage si antécédent de convulsions
- Diffusion dans le LCR mais usage non recommandé par manque de données chez l'homme

Cout de traitement journalier TTC

Ceftrazoline – fosamil IV	600 mg x 2 / J	CTJ = 181.74 €
Ceftriaxone IV	1000 mg x 1/ J	CTJ = 0.505 €
Vancomycine IV	500 mg x 4/j	CTJ = 4.96€

Prescription initiale		N	Adaptation posologique					
Dose/jour	Dose/prise		400mg/j	600mg/j		800mg/j	1200mg/j	
			200mg x2	200mg x3	300mg x2	400mg x2	300mg x4	400mg x3
400mg/j	200mg x 2	2						
600mg/j	300mg x 2	3		1		1		
800mg/j	400mg x 2	8			2			
900mg/j	300mg x 3	1						
1200mg/j	400mg x 3	1						
	600mg x 2	21	2		1	1	1	
1800mg/j	600mg x 3	15			1			1

Annexe 2 : Détails des adaptations posologiques effectuées pour la ceftaroline

En bleu, les adaptations posologiques revues à la baisse ; en rouge, les adaptations posologiques revues à la hausse.

VIII. Bibliographie

1. CT-12539_ZINFORO_Insc_Avis2_CT 12539.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12539_ZINFORO_Insc_Avis2_CT%2012539.pdf
2. CT-15913_ZINFORO_PIS_EI_Avis2_CT15913.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15913_ZINFORO_PIS_EI_Avis2_CT15913.pdf
3. CT-18551_ZINFORO_pediatrie_PIC_EI_AvisDef_CT18551.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT18551_ZINFORO_pediatrie_PIC_EI_AvisDef_CT18551.pdf
4. CT-13417_MABELIO_INS_PIC_Avis2_CT13417.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT13417_MABELIO_INS_PIC_Avis2_CT13417.pdf
5. Beta-lactamines | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/beta-lactamine.html>
6. Zhanel GG, Snizek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, Rubinstein E, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69(7):809-31.
7. Morosini MI, Díez-Aguilar M, Cantón R. Mechanisms of action and antimicrobial activity of ceftobiprole. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. sept 2019;32 Suppl 3:3-10.
8. Corey GR, Wilcox MH, Gonzalez J, Jandourek A, Wilson DJ, Friedland HD, et al. Ceftaroline fosamil therapy in patients with acute bacterial skin and skin-structure infections with systemic inflammatory signs: A retrospective dose comparison across three pivotal trials. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2019;53(6):830-7.
9. Bae IG, Stone GG. Activity of ceftaroline against pathogens associated with community-acquired pneumonia collected as part of the AWARE surveillance program, 2015-2016. *Diagn Microbiol Infect Dis*. nov 2019;95(3):114843.
10. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2008;46(5):647-55.
11. Flamm RK, Duncan LR, Hamed KA, Smart JJ, Mendes RE, Pfaller MA. Ceftobiprole Activity against Bacteria from Skin and Skin Structure Infections in the United States from 2016 through 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 mai 2020;64(6):e02566-19.
12. Pfaller MA, Flamm RK, Duncan LR, Streit JM, Castanheira M, Sader HS. Antimicrobial activity of ceftobiprole and comparator agents when tested against contemporary Gram-positive and -negative organisms collected from Europe (2015). *Diagn Microbiol Infect Dis*. mai 2018;91(1):77-84.

13. Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftaroline activity against organisms isolated from respiratory tract infections in USA hospitals: results from the AWARE Program, 2009-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2014;78(4):437-42.
14. Amsler KM, Davies TA, Shang W, Jacobs MR, Bush K. In vitro activity of ceftobiprole against pathogens from two phase 3 clinical trials of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2008;52(9):3418-23.
15. Murthy B, Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(1):21-33.
16. CASFM-V1_0-FEV_2018.pdf. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM-V1_0-FEV_2018.pdf
17. CASFM2022_V1.0.pdf. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/05/CASFM2022_V1.0.pdf
18. ZINFORO 600 mg pdre p sol diluer p perf, VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zinforo-600-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-121184.html>
19. 181220_Mabelio Mentions Légales Complètes REF-OPP-MLCC-MAB-500-VM 006.pdf.
20. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Ceftobiprole: pharmacokinetics and PK/PD profile. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* sept 2019;32 Suppl 3:11-6.
21. Torres A, Mouton JW, Pea F. Pharmacokinetics and Dosing of Ceftobiprole Medocaril for the Treatment of Hospital- and Community-Acquired Pneumonia in Different Patient Populations. *Clin Pharmacokinet.* déc 2016;55(12):1507-20.
22. Low DE, File TM, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* avr 2011;66 Suppl 3:iii33-44.
23. File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 déc 2010;51(12):1395-405.
24. Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, Bradley JS, O'Neal T, Jandourek A, et al. A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients With Community-acquired Pneumonia Treated With Ceftaroline Versus Ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2016;35(7):752-9.

25. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* nov 2010;65 Suppl 4:iv41-51.
26. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* nov 2010;65 Suppl 4:iv53-65.
27. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2010;51(6):641-50.
28. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, Jandourek A, Smith A, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Pediatr Infect Dis J.* août 2016;35(8):e239-247.
29. 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.* mars 2022;9(3):ofab606.
30. Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D, et al. Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 1 nov 2019;54(5):562-71.
31. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CYM, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther.* 1 oct 2014;36(10):1317-33.
32. Johnson TM, Molina KC, Miller MA, Kiser TH, Huang M, Mueller SW. Combination ceftaroline and daptomycin salvage therapy for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia compared with standard of care. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2021;57(4):106310.
33. Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx084.
34. Athans V, Kenney RM, Wong J, Davis SL. Outpatient use of ceftaroline fosamil versus vancomycin for osteoarticular infection: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* déc 2016;71(12):3568-74.
35. Watkins RR, Yendewa G, Burdette SD, Horattas S, Haller NA, Mangira C, et al. DISC: Describing Infections of the Spine treated with Ceftaroline. *J Glob Antimicrob Resist.* juin 2018;13:146-51.

36. Nicholson SC, Welte T, File TM, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents*. mars 2012;39(3):240-6.
37. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2014;59(1):51-61.
38. Overcash JS, Kim C, Keech R, Gumenchuk I, Ninov B, Gonzalez-Rojas Y, et al. Ceftobiprole Compared With Vancomycin Plus Aztreonam in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Results of a Phase 3, Randomized, Double-blind Trial (TARGET). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 oct 2021;73(7):e1507-17.
39. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiot Basel Switz*. 8 févr 2021;10(2):170.
40. Tascini C, Attanasio V, Ripa M, Carozza A, Pallotto C, Bernardo M, et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: A case series. *J Glob Antimicrob Resist*. mars 2020;20:56-9.
41. Basilea Pharmaceutica. A Randomized, Double-blind, Multi-center Study to Establish the Efficacy and Safety of Ceftobiprole Medocartil Compared to Daptomycin in the Treatment of *Staphylococcus Aureus* Bacteremia, Including Infective Endocarditis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 28 août 2022]. Report No.: NCT03138733. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03138733>
42. Hamed K, Engelhardt M, Jones ME, Saulay M, Holland TL, Seifert H, et al. Ceftobiprole versus daptomycin in *Staphylococcus aureus* bacteremia: a novel protocol for a double-blind, Phase III trial. *Future Microbiol*. 15(1):35-48.
43. Basilea announces positive results of phase 3 ERADICATE study with ceftobiprole in *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB). Disponible sur: <https://www.basilea.com/news/news/basilea-announces-positive-results-of-phase-3-eradicate-study-with-ceftobiprole-in-staphylococcus-aureus-bacteremia-sab?type=1546938654>
44. Giacobbe DR. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/14787210.2019.1667229?needAccess=true>
45. Khalid A, Lubián AF, Ma L, Lin RCY, Iredell JR. Characterizing the role of porin mutations in susceptibility of beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates to ceftaroline and ceftaroline-avibactam. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. avr 2020;93:252-7.
46. Kresken M, Körber-Irrgang B, Läufer J, Decker-Burgard S, Davies T. In vitro activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2011;38(1):70-5.

47. Aprile A, Caio C, Gona F, Stefani S, Mezzatesta ML. In vitro evidence of the synergistic interaction of ceftopibrole and other antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. déc 2019;95(4):114884.
48. Sakoulas G, Rose W, Nonejuie P, Olson J, Pogliano J, Humphries R, et al. Ceftaroline restores daptomycin activity against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1494-500.
49. Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, Pogliano J, Tewhey R, Rybak MJ. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2013;57(1):66-73.
50. D'Arezzo S, Mazzarelli A, Venditti C, Nisii C, Petrosillo N, De Giuli C, et al. Ceftaroline Plus Ampicillin Against Gram-Positive Organisms: Results from E-Test Synergy Assays. *Microb Drug Resist Larchmt N*. juin 2017;23(4):507-15.
51. Kebriaei R, Rice SA, Stamper KC, Rybak MJ. Dalbavancin Alone and in Combination with Ceftaroline against Four Different Phenotypes of *Staphylococcus aureus* in a Simulated Pharmacodynamic/Pharmacokinetic Model. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2019;63(4):e01743-18.
52. Gil Romero Y, Gómez-Garcés JL. In vitro activity of ceftaroline in combination with other antimicrobials active against *Staphylococcus* spp. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. janv 2020;38(1):25-7.
53. Campanile F, Bongiorno D, Mongelli G, Zanghì G, Stefani S. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janv 2019;93(1):77-81.
54. Barber KE, Werth BJ, Ireland CE, Stone NE, Nonejuie P, Sakoulas G, et al. Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of *Staphylococcus aureus* with various resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. nov 2014;69(11):3006-10.
55. Rank DR, Friedland HD, Laudano JB. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: Phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. avr 2011;66 Suppl 3:iii53-59.
56. Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. nov 2010;65 Suppl 4:iv67-71.
57. Blumenthal KG, Kuhlén JL, Weil AA, Varughese CA, Kubiak DW, Banerji A, et al. Adverse Drug Reactions Associated with Ceftaroline Use: A 2-Center Retrospective Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2016;4(4):740-6.

58. Jansen JW, Moenster RP. Rate and Incidence of Adverse Reactions Associated With Ceftaroline Exposure: Importance of Cutaneous Manifestations. *Ann Pharmacother.* mars 2018;52(3):235-9.
59. Sullivan EL, Turner RB, O'Neal HR, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline-Associated Neutropenia: Case Series and Literature Review of Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Open Forum Infect Dis.* mai 2019;6(5):ofz168.
60. Martin TCS, Chow S, Johns ST, Mehta SR. Ceftaroline-associated Encephalopathy in Patients With Severe Renal Impairment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2020;70(9):2002-4.
61. Wendland T, Daubner B, Pichler WJ. Ceftobiprole associated agranulocytosis after drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by vancomycin and rifampicin. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2011;71(2):297-300.
62. Grau S. Safety and tolerability of ceftobiprole. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 3):34-6.
63. Andrey DO, François P, Manzano C, Bonetti EJ, Harbarth S, Schrenzel J, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected in 2013-2014 at the Geneva University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2017;36(2):343-50.
64. Lee H, Yoon EJ, Kim D, Kim JW, Lee KJ, Kim HS, et al. Ceftaroline Resistance by Clone-Specific Polymorphism in Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2018;62(9):e00485-18.
65. Morroni G, Fioriti S, Salari F, Brenciani A, Brescini L, Mingoia M, et al. Characterization and Clonal Diffusion of Ceftaroline Non-Susceptible MRSA in Two Hospitals in Central Italy. *Antibiot Basel Switz.* 23 août 2021;10(8):1026.
66. Hawser S, Kothari N, Jemmely N, Redder N. Surveillance of ceftobiprole against Gram-positive and Gram-negative clinical isolates from 2018 from different European territories. *J Glob Antimicrob Resist.* sept 2021;26:326-9.
67. Panagiotidis G, Bäckström T, Asker-Hagelberg C, Jandourek A, Weintraub A, Nord CE. Effect of ceftaroline on normal human intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2010;54(5):1811-4.
68. Bäckström T, Panagiotidis G, Beck O, Asker-Hagelberg C, Rashid MU, Weintraub A, et al. Effect of ceftobiprole on the normal human intestinal microflora. *Int J Antimicrob Agents.* déc 2010;36(6):537-41.
69. Torres A, Bassetti M, Welte T, Rivolo S, Remak E, Peral C, et al. Economic analysis of ceftaroline fosamil for treating community-acquired pneumonia in Spain. *J Med Econ.* févr 2020;23(2):148-55.

70. Torres A, Soriano A, Rivolo S, Remak E, Peral C, Kantecki M, et al. Ceftaroline Fosamil for the Empiric Treatment of Hospitalized Adults with cSSTI: An Economic Analysis from the Perspective of the Spanish National Health System. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2022;14:149-61.
71. Alonso Álvarez A, Ramos Merino L, Castelo Corral LM, Padín Trigo A, Sousa Regueiro D, Míguez Rey E, et al. Ceftaroline fosamil: clinical experience after 23-month prescription in a tertiary hospital. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. avr 2021;34(2):115-9.
72. Zhanel GG, Kosar J, Baxter M, Dhimi R, Borgia S, Irfan N, et al. Real-life experience with ceftobiprole in Canada: Results from the CLEAR (Canadian Leadership on Antimicrobial Real-life usage) registry. *J Glob Antimicrob Resist*. 1 mars 2021;24:335-9.
73. Durante-Mangoni E, Andini R, Mazza MC, Sangiovanni F, Bertolino L, Ursi MP, et al. Real-life experience with ceftobiprole in a tertiary-care hospital. *J Glob Antimicrob Resist*. sept 2020;22:386-90.
74. Horner C, Mushtaq S, Livermore DM, BSAC Resistance Surveillance Standing Committee. Activity of ceftaroline versus ceftobiprole against staphylococci and pneumococci in the UK and Ireland: analysis of BSAC surveillance data. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2020;75(11):3239-43.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **Pauline CANNET**,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21910298

N° Thèse : 71

Nom et Prénom : **CANNET Pauline**

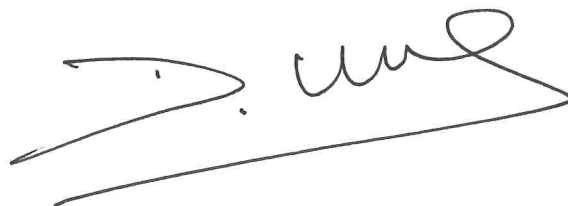
Sujet : **Analyse des prescriptions de ceftaroline et ceftobiprole aux CHRU de Tours et CHR d'Orléans**

Tours, le : 30/09/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : CANNET Pauline	N° 71
TITRE DE LA THÈSE	
Analyse des prescriptions de ceftaroline et ceftobiprole aux CHRU de Tours et CHR d'Orléans	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	
<p>Introduction</p> <p>La ceftaroline et le ceftobiprole sont des céphalosporines de 5ème génération (C5G) disponibles depuis 2013 et 2014 sur le marché français, respectivement. La ceftaroline possède à l'heure actuelle son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les pneumopathies acquises en communauté (PAC) et dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), tandis que le ceftobiprole est autorisé dans les pneumopathies communautaires et nosocomiales en dehors des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Aucune étude sur leur utilisation au sein du CHRU de Tours ou du CHR d'Orléans n'a encore été menée. Le but de ce travail est d'analyser les modalités et la pertinence des prescriptions de ces antibiotiques depuis le début de leur commercialisation au sein de ces deux centres.</p> <p>Méthodes</p> <p>L'ensemble des prescriptions de ceftaroline et ceftobiprole aux CHRU de Tours et CHR d'Orléans ont été analysées depuis leur commercialisation. Une analyse descriptive de la population d'étude, des infections, des documentations microbiologiques, des modalités de traitement et des effets indésirables a été menée.</p> <p>Résultats</p> <p>Cinquante et une prescriptions de ceftaroline et neuf prescriptions de ceftobiprole ont été analysées. Les principales indications concernaient des endocardites et bactériémies mais également des infections sur matériels, des infections ostéo-articulaires, des abcès et des pneumopathies : 86,7% des prescriptions étaient hors AMM et en dehors des recommandations locales. Concernant les germes cibles, le <i>Staphylococcus aureus</i> était de loin le principal germe (46,6%) dont une grande majorité de <i>S. aureus</i> méticilline résistant (SARM). On retrouvait également des staphylocoques à coagulase négative, des streptocoques, des entérobactéries et des entérocoques. Les infections étaient à la fois monomicrobiennes (53%), polymicrobiennes (31%) ou non documentées (17%). Les raisons d'introduction des C5G étaient principalement justifiées par un échec d'au moins une première ligne d'antibiothérapie (39%), lors d'infections polymicrobiennes (16%) ou à la suite d'effets indésirables causées par la première ligne de traitement (19%). L'association des C5G à un autre antibiotique était fréquemment retrouvée, en particulier l'association ceftaroline/daptomycine (21%). Le traitement par C5G était bien toléré : on retrouvait seulement trois suspicions d'effets indésirables avec la ceftaroline et deux avec le ceftobiprole dont un avéré.</p> <p>Conclusion</p> <p>On note l'importance de la prescription des C5G en dehors de l'AMM dont les principales indications sont les bactériémies et endocardites. Elles sont principalement utilisées comme antibiothérapie de sauvetage après un échec d'une première ligne d'antibiothérapie mais possèdent également un atout pour les infections polymicrobiennes par leur spectre anti-Gram positif et anti-Gram négatif. Elles ont également une puissante activité anti-SARM, une bactéricidie rapide, une efficacité microbiologique et clinique prouvée, un bon profil de sécurité et peu d'interactions médicamenteuses, ce qui font d'elles de bonnes options thérapeutiques dans des contextes d'infections compliquées.</p>	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
Céphalosporines de 5ème génération, ceftaroline, ceftobiprole	
JURY	
PRÉSIDENT DU JURY : Pr Philippe LANOTTE, PU-PH, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours.	
DIRECTRICE DE THÈSE : Dr Cécile LE BRUN, Pharmacien PH, CHRU de Tours.	
MEMBRES DU JURY : Dr Claudia CARVALHO SCHNEIDER, Médecin PH, CHRU de Tours.	
Dr Stéphanie PROVOT, Pharmacien PH, CHRU de Tours.	
Dr Jérôme GUINARD, Pharmacien PH, CHR d'Orléans.	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : vendredi 7 octobre 2022 17h, salle des Actes	