

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 14 octobre 2014 à Nantes
par Mademoiselle **DELBARY Emilie**

**Revue de pertinence des prescriptions
d'imipénem : comparaison des résultats
du CHU de Nantes et du CHU de
Bordeaux**

Composition du jury :

Président : **Dr DUPUIS Antoine**

Membres : Pr DUPON Michel
Pr BOUTOILLE David
Dr GERBOUIN Olivier
Dr CAILLON Jocelyne

Directeur de thèse : Dr NAVAS Dominique

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 14 octobre 2014 à Nantes
par Mademoiselle **DELBARY Emilie**

**Revue de pertinence des prescriptions
d'imipénem : comparaison des résultats
du CHU de Nantes et du CHU de
Bordeaux**

Composition du jury :

Président : **Dr DUPUIS Antoine**

Membres : Pr DUPON Michel
Pr BOUTOILLE David
Dr GERBOUIN Olivier
Dr CAILLON Jocelyne

Directeur de thèse : Dr NAVAS Dominique

LISTE DES ENSEIGNANTS



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2013-2014

PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique
- LEVESQUE Joël, Pharmacognosie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Gylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- LILWALL Amy



Le Doyen,

Année universitaire 2013 – 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**surnombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(**de septembre à décembre**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**surnombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, oncologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens

Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie – réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Dominique NAVAS

Qui me fait l'honneur de diriger cette thèse.

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre soutien, vos conseils avisés pour ce travail et pour tout le temps passé à faire les modifications !

Veillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Antoine Dupuis

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider mon jury et de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur Michel DUPON

Qui me fait l'honneur de juger mon travail, et sans qui cette étude n'aurait pu aboutir.

Pour m'avoir encadrée pendant mon inter-CHU et pour m'avoir toujours soutenue.

Pour m'avoir donnée envie de faire de la Pharmacie Clinique, en infectiologie !

Merci de votre confiance et acceptez mon profond respect et mon entière reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Olivier GERBOVIN

Qui me fait l'honneur de juger mon travail.

Pour votre gentillesse, votre bonne humeur permanente, votre disponibilité, pour tout le temps consacré à cette étude et bien d'autres ! Pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail.

Pour la confiance que vous m'accordez.

J'espère avoir la chance de travailler à nouveau avec vous.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Qui me fait l'honneur de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Jocelyne CAILLON

Qui me fait l'honneur de juger mon travail.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

Aux Dr Hervé Dutronc et Julien Goret

Pour votre participation à ce travail, votre disponibilité et votre gentillesse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail.
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gilles POTEL

Sans qui ce projet n'aurait pu être créé.
Votre dynamisme, votre passion pour l'infectiologie m'a définitivement convaincue que je
voulais me spécialiser dans ce domaine.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au Dr Claudine QUENTIN-NOURY

Pour m'avoir transmis cette passion pour l'infectiologie, sur les bancs de la fac.
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Aux équipes du PIMESP et du CCECQA

Sans votre aide pour l'analyse des données, je n'aurais pu aboutir à ce projet.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Frank, mon amour

Pour ta patience, ta compréhension, tout l'amour que tu me portes depuis 4 ans, et tout
ce que nous partageons au quotidien. Sans ton soutien, je n'y serai pas arrivée.
Sois assuré de mon Amour.

A mes parents

Pour tout ce que vous m'avez inculquée, tout votre amour et votre soutien.
Je vous aime.

A ma famille

Pour tout ce que vous m'apportez : soutien, amour, réconfort...
Soyez assurés de mon Amour.

A ma belle famille

Pour m'avoir aussi bien accueillie dans votre famille.

A mes amis les plus chers (je sais que vous vous reconnaitrez)

Merci d'être toujours là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Vous comptez énormément pour moi.

Votre amitié est précieuse.

Je vous aime.

A mes amis internes

Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A mes collègues pharmaciens

Pour tout ce que vous m'avez appris, votre disponibilité, votre écoute.

Pour la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes amis préparateurs et préparatrices de Nantes, Poitiers, La Rochelle

Pour m'avoir aussi bien accueillie au sein de votre équipe.

Pour tout ce que vous m'avez appris.

Pour m'avoir soutenue lors de moments difficiles.

Pour tous ces moments de détente et de rigolade !

Et pour ce que nous partageons encore.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais à qui je pense beaucoup...

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 6 |
| INTRODUCTION..... | 7 |
| CHAPITRE I : LE CONTEXTE : BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE | 10 |
| 1- PRINCIPAUX MECANISMES DE LA RESISTANCE AUX B-LACTAMINES | 11 |
| 2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES BACILLES A GRAM NEGATIF MULTI-RESISTANTS | 16 |
| a- Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu | 17 |
| b- Entérobactéries productrices de carbapénémases | 19 |
| c- Bacilles à Gram négatif aérobies stricts : <i>Acinetobacter baumannii</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 22 |
| 3- RECOMMANDATIONS NATIONALES ET REGLEMENTATION..... | 27 |
| a- « Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005 » | 27 |
| b- Conférence de consensus, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) mars 2002 | 28 |
| c- Circulaire ministérielle n° 272 du 2 mai 2002 | 28 |
| d- Procédure d'accréditation des établissements de santé | 29 |
| e- Accord-cadre national | 29 |
| f- ICATB 2006 (Indice Composite de bon usage des anTiBiotiques) | 30 |
| g- 2 ^{ème} « plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 » | 30 |
| h- Recommandations professionnelles 2008 HAS | 30 |
| i- Circulaire N°DGS 413 du 06 décembre 2010..... | 31 |
| j- ICA-BMR 2012 (Indice Composite de maîtrise de la diffusion des Bactéries Multi-Résistantes) | 31 |
| k- Recommandations de la Société Française de Microbiologie (SFM) | 31 |
| l- "Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016" | 31 |
| 4- CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET EVOLUTION DES RESISTANCES : VERS UNE ERE POST-ANTIBIOTIQUES? | 32 |
| a- Bilan de 10 ans de consommation d'antibiotiques en France | 32 |
| b- Exemple au niveau local | 34 |
| i- CHU de Nantes..... | 34 |
| ii- CHU de Bordeaux | 36 |
| 5- STRATEGIE ANTIBIOTIQUE AU NIVEAU LOCAL..... | 36 |
| a- Au CHU de Bordeaux..... | 36 |
| b- Au CHU de Nantes | 38 |
| CHAPITRE II : EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES : REVUE DES PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'IMIPENEM AU CHU DE BORDEAUX ET AU CHU DE NANTES | 41 |
| 1- GENESE DE L'ETUDE | 42 |

| | |
|---|-----------|
| 2- MATERIEL ET METHODE..... | 43 |
| a- Localisation de l'étude..... | 43 |
| i- Le CHU de Bordeaux | 43 |
| ii- Le CHU de Nantes..... | 43 |
| b- Méthode..... | 43 |
| i- Design de l'étude | 43 |
| ii- Critères d'inclusion et d'exclusion | 43 |
| iii- Source de données | 44 |
| iv- Recueil des données | 44 |
| v- Saisie et analyse des données | 45 |
| 3- RESULTATS | 46 |
| a- Caractéristiques des patients | 46 |
| i- Résultats généraux | 46 |
| ii- Facteurs de risque de BMR..... | 49 |
| iii- Secteurs d'hospitalisation | 50 |
| b- Qualité de renseignement de l'ordonnance nominative | 51 |
| c- Type d'infections..... | 52 |
| i- Prélèvements réalisés..... | 52 |
| ii- Type d'infections | 52 |
| iii- Germes identifiés | 53 |
| d- Pertinence des prescriptions d'imipénem | 55 |
| i- Durée de traitement | 55 |
| ii- Posologie journalière | 57 |
| iii- Réévaluation de l'antibiothérapie | 58 |
| iv- Avis d'un référent infectiologue | 59 |
| v- Prescripteur | 59 |
| vi- Période de prescription initiale | 59 |
| vii- Adéquation avec le référentiel | 60 |
| viii- Avis du groupe d'experts et Index d'Adéquation Thérapeutique | 61 |
| e- Tableau comparatif des principaux résultats du CHU de Bordeaux et du CHU de Nantes | 64 |
| | |
| CHAPITRE III : DISCUSSION | 65 |
| 1- DISCUSSION SUR LA METHODOLOGIE DE L'ETUDE | 66 |
| 2- DISCUSSION SUR LES RESULTATS OBTENUS | 67 |
| CONCLUSION - PERSPECTIVES | 72 |
| | |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 74 |
| ANNEXES..... | 88 |
| ANNEXE 1 : GRILLE EPP IMIPENEM | 89 |
| LISTE DES TABLEAUX | 91 |
| LISTE DES FIGURES..... | 92 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------------|---|
| ANAES | Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé |
| ANDEM | Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ARH | Agence Régionale d'Hospitalisation |
| ATB | Antibiotique |
| BGN | Bacille à Gram négatif |
| BLSE | Bêta-lactamases à spectre étendu |
| BMR | Bactérie Multi-Résistante |
| CAI | Commission des Anti-Infectieux |
| CASFM | Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie |
| CBP | Carbapénème |
| CCECQA | Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique & de la Qualité en Aquitaine |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CME | Commission Médicale d'Etablissement |
| CMI | Concentration Minimale Inhibitrice |
| COMAI | Commission Médicale des Anti Infectieux |
| COMEDIMS | Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles |
| COPSIT | Comité des Produits de Santé et d'Innovation Thérapeutique |
| C4G | Céphalosporine de quatrième génération |
| CRAB | <i>Acinetobacter baumannii</i> producteur de carbapénémase |
| C3G | Céphalosporine de troisième génération |
| DDJ | Dose Définie Journalière |
| ECDC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| EARS-Net | European Antimicrobial Resistance Surveillance Network |
| EBLSE | Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu |
| EMA | Equipe Mobile d'Antibiothérapie |
| EPC | Entérobactérie productrice de carbapénémase |
| EPP | Evaluation des Pratiques Professionnelles |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HCSP | Haut Conseil de la Santé Publique |
| IAT | Index d'Adéquation Thérapeutique |
| ICATB | Indice Composite de bon usage des Antibiotiques |
| JH | Journées d'hospitalisation |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| ONERBA | Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques |
| PIMESP | Pôle d'Information Médicale d'Evaluation et de Santé Publique |
| PLP | Protéine de Liaison aux Pénicillines |
| RAISIN | Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales |
| SARM | <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline |
| SPILF | Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française |
| UMAQS | Unité de Management de la Qualité et la Sécurité |
| WAAR | World Alliance against Antibiotic Resistance |

INTRODUCTION

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un problème de santé publique mondial majeur, comme l'avait déjà souligné l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans un rapport en 2005. Elle touche en effet tous les pays du monde, la quasi-totalité des espèces bactériennes et de nombreux antibiotiques.

Cet état des lieux est alarmant car la résistance bactérienne progresse plus vite que la découverte de nouveaux antibiotiques et les choix thérapeutiques deviennent restreints, coûteux voire inexistant dans certaines situations cliniques, au risque de voir émerger des bactéries totalement résistantes aux antibiotiques et d'avoir un impact sur la morbidité et la mortalité des patients.

C'est ce que l'on appelle la spirale de la résistance : plus on utilise des antibiotiques à spectre large, plus la pression de sélection sur l'écologie bactérienne est importante et plus la fréquence de la résistance des bactéries aux antibiotiques augmente.

Les bactéries sont des organismes vivant depuis des milliards d'années, douées de capacités d'adaptation. Il est donc difficile de les combattre. Ainsi, l'utilisation déraisonnée des β -lactamines et notamment des céphalosporines de troisième génération a eu pour conséquence une forte augmentation de l'incidence de bactéries multi-résistantes (BMR), en particulier d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE). L'émergence des EBLSE a conduit à une surconsommation de carbapénèmes (CBP) (+133% en 10 ans) (ANSM 2009). Le monde lutte désormais contre un deuxième fléau : l'émergence de bactéries résistantes à cette famille d'antibiotiques par production de carbapénémases, ce qui peut conduire à de véritables impasses thérapeutiques. Cette situation est déjà endémique dans des pays proches de la France, comme la Grèce, Israël, Chypre et la Turquie. Cette situation n'est plus une menace mais bien une réalité.

En effet, l'OMS a publié en avril 2014 le premier rapport à l'échelle mondiale concernant la résistance aux antibiotiques (Organisation Mondiale de la Santé 2014). Elle tire la sonnette d'alarme en dressant le bilan de la résistance actuelle dans 114 pays et parle même « **d'ère post-antibiotique** », si les acteurs concernés ne prennent pas des mesures immédiates.

Les résultats sont préoccupants. Concernant *Escherichia coli*, la résistance aux fluoroquinolones est alarmante. Dans certaines régions du monde, ce traitement est désormais inefficace pour plus de la moitié des patients. Cette résistance est plus fréquemment rencontrée que celle aux céphalosporines de 3^{ème} génération qui reste pourtant élevée. Pour *Klebsiella pneumoniae*, une inefficacité des CBP (médicaments de dernier recours) est retrouvée pour plus de la moitié des patients dans certains pays de la région Méditerranée orientale, d'Europe et d'Asie.

Le rapport révèle également que les outils de suivi de la résistance ne sont pas suffisants voire absents dans certains pays. Bien que de nombreuses actions aient été menées, d'autres actions doivent être entreprises si l'on veut que la tendance soit inversée. Cette inversion ne se fera qu'avec la collaboration des médecins, pharmaciens, hommes politiques, décideurs de santé publique.... C'est donc « l'affaire de tous ».

Une alliance contre le développement des bactéries multi-résistantes (WAAR) a vu le jour récemment. Elle regroupe 700 personnes, de 55 pays différents et représentant tous les acteurs (médecins, vétérinaires, chirurgiens, pharmaciens...). Elle est soutenue par 90 sociétés savantes à travers le monde, et 50 groupes professionnels divers. L'objectif de la WAAR est avant tout d'attirer l'attention sur la gravité et l'urgence de la situation actuelle concernant l'émergence des bactéries multi-résistantes et de coordonner les différentes actions européennes et internationales afin de trouver des solutions efficaces.

C'est dans ce contexte, face à une consommation importante de CBP aux CHU de Bordeaux (11.32 DDJ/1000JH en 2013) et de Nantes (9.86 DDJ/1000JH en 2013) et dans un souci d'amélioration de l'utilisation des antibiotiques, que nous avons réalisé une revue de pertinence des prescriptions d'imipénem, carbapénème le plus prescrit dans ces 2 établissements de santé.

L'objectif principal de ce travail était de dresser un état des lieux et de comparer les pratiques de prescription d'imipénem dans ces deux centres hospitaliers universitaires français, afin de définir des axes d'amélioration en vue de limiter et d'optimiser l'utilisation de cet antibiotique et préserver ainsi son efficacité. Cette étude s'inscrit dans le cadre du Contrat du Bon Usage du Médicament.

Dans un premier temps, nous situerons le contexte de l'étude en présentant l'épidémiologie actuelle de la résistance des bacilles à Gram négatif vis-à-vis des β -lactamines ainsi que des données de consommation de cette famille d'antibiotiques. Nous rappellerons ensuite le contexte réglementaire, les principales recommandations et les mesures mises en place au niveau national et local pour promouvoir le bon usage des antibiotiques.

La deuxième partie de ma thèse sera consacrée à la revue de pertinence des prescriptions d'imipénem, que nous avons réalisée en parallèle aux CHU de Bordeaux et de Nantes, de la genèse de notre projet à la présentation des résultats obtenus dans chaque centre, en passant par la méthodologie employée. Puis nous discuterons des axes d'amélioration envisagés.

**CHAPITRE I : LE CONTEXTE : BON USAGE DES
ANTIBIOTIQUES, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE**

1- PRINCIPAUX MECANISMES DE LA RESISTANCE AUX β -LACTAMINES

Depuis leur découverte en 1928 par Alexander Fleming et leur utilisation durant la seconde guerre mondiale, les antibiotiques de la famille des β -lactamines ont été confrontés à l'émergence de la résistance des bactéries.

Les bactéries à Gram négatif (BGN) notamment sont devenues au XXI^{ème} siècle, non plus multi- résistantes mais « hautement » résistantes voire totalement résistantes aux antibiotiques.

La résistance aux β -lactamines peut s'expliquer par différents mécanismes : une résistance par imperméabilité, par modification des PLP (Protéine de Liaison aux Pénicillines, cible d'action de cette famille d'antibiotiques), des mécanismes d'efflux. Mais le mécanisme de résistance le plus fréquent chez les BGN aérobies et qui pose le plus de problèmes est lié à l'hydrolyse et l'inactivation de l'antibiotique par des enzymes, les β -lactamases. Il existe une centaine de β -lactamases (Philippon A 2005). De hauts niveaux de résistance sont transmis entre les BGN par des transferts de gènes pouvant avoir pour cibles plusieurs familles d'antibiotiques. Les gènes codant pour ces enzymes sont principalement situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons), expliquant la rapidité de leur diffusion géographique et surtout inter- espèces.

Selon la classification d'Ambler, il existe 4 classes de β -lactamases définies selon leur spectre enzymatique (Ambler RP 1980) :

- **Classe A** : on y retrouve la majorité des β -lactamases sécrétées par *E.coli*, comme TEM, SHV, des BLSE comme les CTX-M, et des nouvelles carbapénémases comme KPC.
- **Classe B** : principalement des carbapénémases comme IMP et VIM.
- **Classe C** : céphalosporinases de type AmpC.
- **Classe D** : oxacillinases qui constituent une famille très composite en terme de spectre d'hydrolyse.

Le tableau 1 propose une classification schématique des principales β -lactamases des germes aérobies d'intérêt médical.

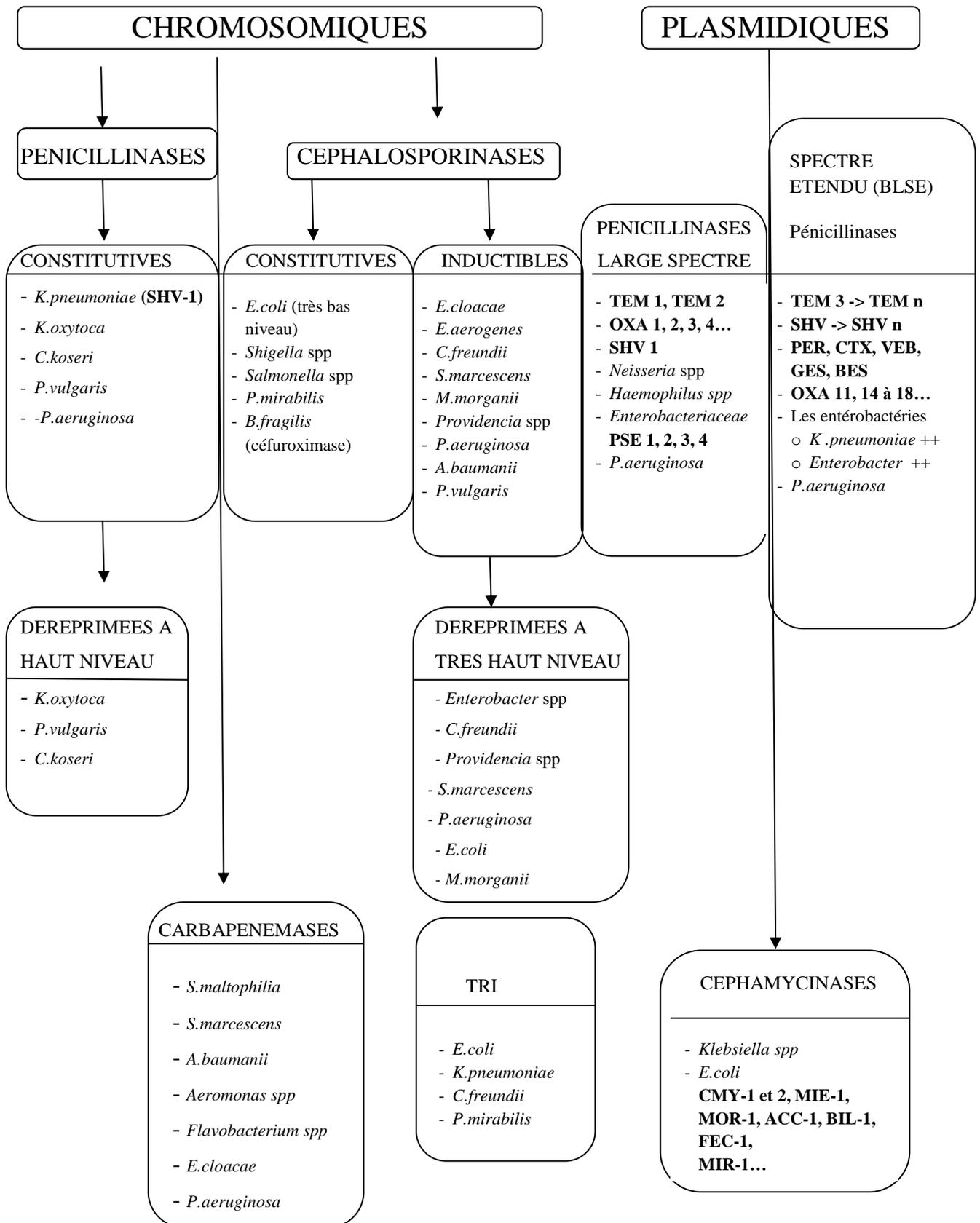


Tableau 1 : Classification schématique des principales β -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif

Les BLSE et les céphalosporinases sont les plus répandues. Les carbapénémases sont les plus récentes.

Jusqu'en 1989, les BLSE isolées étaient dérivées de TEM et SHV suite à des mutations ponctuelles et les premières observations avaient été effectuées en République Fédérale d'Allemagne [(1983 : SHV-2) Knothe H et al. 1983] et en France [(1984 : TEM-3), Sirot D et al. 1987]. Comme ces 2 enzymes sont dérivées de β -lactamases à spectre étroit, celles-ci ont été désignées par opposition, comme des bêta-lactamases à spectre élargi.

En 1986, a été isolée au Japon une nouvelle BLSE non-TEM non-SHV dénommée FEC-1 (Matsumoto M et al. 1988). En 1989, en Allemagne, Bauernfeind et al. nommèrent CTX-M-1 une β -lactamase résistante au céfotaxime, qu'ils isolèrent chez une souche d'*E.coli*. La même année, en France, a été isolée, une souche d'*E.coli* sécrétrice d'une β -lactamase avec le même profil de résistance qu'une non-TEM, non-SHV, nommée MEN-1 (initiales patient) (Bernard H et al. 1992). Il a été démontré en 1996, que CTX-M-1 et MEN-1 étaient la même β -lactamase. Elles tiennent leur nom de par leur hydrolyse préférentielle du céfotaxime par rapport à la ceftazidime (« CTX »). On compte aujourd'hui plus de 90 CTX-M réparties en 5 familles. La CTX-M 15 est la plus fréquemment rencontrée.

Comme la majorité des BLSE de classe A, les CTX-M confèrent une résistance à toutes les β -lactamines hormis les céphamycines et les CBP. Les CTX-M peuvent être associées à la production d'une oxacillinase de type OXA-1 rendant inactives les associations type amoxicilline + acide clavulanique.

Jusqu'en 2002, les BLSE de type TEM et SHV étaient prépondérantes (Kassakian SZ et al. 2014). Désormais les CTX-M 15 constituent la majorité des BLSE quelle que soit la région du monde : on parle même de diffusion pandémique (Falagas ME 2009). Plusieurs explications peuvent être responsables de ce « switch endémique ». On sait que les BLSE de type TEM et SHV étaient principalement isolées chez *K.pneumoniae* et CTX-M 15 chez *E.coli*. Ainsi, TEM et SHV diffusaient uniquement en milieu nosocomial pendant que CTX-M se répandait en milieu communautaire. Une étude américaine réalisée en 2007, a rapporté pour la première fois la prédominance des BLSE de type CTX-M (James S et al. 2007). L'étude d'Anastay réalisée dans un Centre Hospitalier d'Aix en Provence a également confirmé ce changement radical avec la prédominance du type CTX-M et notamment CTX-M 15 qui représente 88% de l'ensemble des BLSE CTX-M (Anastay M et al. 2013).

Les carbapénèmes, antibiotiques de la classe des β -lactamines, ont un très large spectre antibactérien et possèdent une grande stabilité vis-à-vis de la quasi-totalité des β -lactamases. Ils restent en particulier actifs sur les entérobactéries productrices de BLSE et/ou de

céphalosporinases de haut niveau. Néanmoins, bien que les souches hyper-productrices d'AmpC et/ou productrices de BLSE restent sensibles à l'imipénem, les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) aux CBP de ces souches peuvent être augmentées. Lorsqu'une altération des porines est associée, ces souches peuvent alors devenir de sensibilité intermédiaire ou résistante aux CBP. Ce mécanisme a été décrit il y a plus de vingt ans tout d'abord chez *Enterobacter* spp puis dans d'autres espèces d'entérobactéries qui produisent naturellement une céphalosporinase (*Serratia* sp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*...). Il s'agit d'une céphalosporinase chromosomique. Toutefois, ce mécanisme de résistance restait assez marginal et relativement peu inquiétant car il ne s'agissait que de mécanismes de résistance non transmissibles. Ces céphalosporinases correspondaient jusqu'à une période récente à des enzymes chromosomiques spécifiques d'espèces présentant le troisième phénotype de résistance naturelle aux β -lactamines. Lorsque ces enzymes sont hyper produites, apparaît un phénotype de résistance plus étendu que celui d'une BLSE. Outre la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G), émerge celle vis-à-vis des céphamycines (céfoxitine, céfotétan) et celle aux associations avec les inhibiteurs enzymatiques, acide clavulanique par exemple. La sensibilité aux céphalosporines de quatrième génération (C4G) (céfépime, cefpirome) et à l'imipénem est conservée (Philippon A 2013).

Les entérobactéries peuvent également produire une céphalosporinase plasmidique. Ce n'est qu'en 1988 que sont apparues les premières souches de *Klebsiella* montrant un phénotype de résistance de type céphalosporinase alors qu'elles n'en produisent pas naturellement (Papanicolaou GA et al. 1990, Philippon A et al. 2008). Cette résistance s'est vite amplifiée et a rapidement été démontrée chez diverses espèces d'entérobactéries : *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella*. Le phénotype de résistance observé est similaire à celui d'une céphalosporinase chromosomique hyperproduite avec généralement une résistance aux C3G, aux C4G, à l'imipénem et aux associations avec l'acide clavulanique. La majorité des souches est résistante à la céfoxitine. Lorsque ces enzymes sont d'origine chromosomique, elles peuvent être inductibles.

La nouveauté concernant la résistance aux CBP est la description de plus en plus fréquente de souches hydrolysant les CBP par production de carbapénémases.

Les carbapénémases constituent une famille très hétérogène (Grall N et al. 2011, Nordmann P et al. 2010). Elles sont retrouvées au sein des classes A, B et D d'Ambler.

- Carbapénémases de classe A : Les carbapénémases de classe A telles que les KPC sont les plus fréquentes et les plus préoccupantes du fait de leur fort pouvoir de dissémination.

Leur spectre d'hydrolyse comprend toutes les β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, CBP et monobactames) mais les activités des céphamycines et de la ceftazidime sont peu modifiées.

- Carbapénémases de classe B (MBL) : Il existe de nombreuses variétés de MBL regroupées dans plusieurs familles : VIM, IMP, GIM, SIM, SPM ou NDM (la dernière en date) ont un large spectre d'activité et hydrolysent toutes les β -lactamines en dehors de l'aztréonam. Les niveaux de résistance aux CBP sont assez variables. Leur activité n'est inhibée, ni par l'acide clavulanique, ni par le tazobactam.

- Carbapénémases de classe D (oxacillinases OXA) : Ce sont des pénicillinases dont le spectre s'est étendu dans certains cas aux C3G et dans d'autres aux CBP. Elles inactivent les aminopénicillines, les carboxypénicillines et seulement partiellement l'imipénem. Leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam. En l'absence d'autres mécanismes de résistance (autres β -lactamases de type BLSE ou AmpC plamidique, perte de porines, ou pompes à efflux), elles n'entraînent qu'une légère diminution de la sensibilité aux CBP. De plus, l'hydrolyse des céphalosporines est quasi inexistante. Le groupe OXA-48 n'a été décrit que chez les entérobactéries contrairement aux autres -OXA principalement retrouvées chez *Acinetobacter* spp mais également chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Les carbapénémases les plus importantes actuellement, cliniquement, sont les β -lactamases de la classe A de type KPC, retrouvées majoritairement chez *K.pneumoniae*. La diffusion actuelle des KPC à travers le monde est inquiétante car les KPC posent déjà de sérieux problèmes thérapeutiques. Elles augmentent les CMI des CBP chez les entérobactéries et inactivent les CBP chez *P. aeruginosa*. L'aztréonam est hydrolysé par les KPC.

A noter qu'une bactérie peut avoir simultanément différents mécanismes de résistance. En effet, une étude a montré récemment que 75% des souches isolées produisant une carbapénémase de type OXA-48 co-produisaient une BLSE de type CTX-M leur conférant ainsi une résistance aux C3G (Potron A et al. 2013).

La figure 1 retrace l'apparition des principales β -lactamases et carbapénémases.

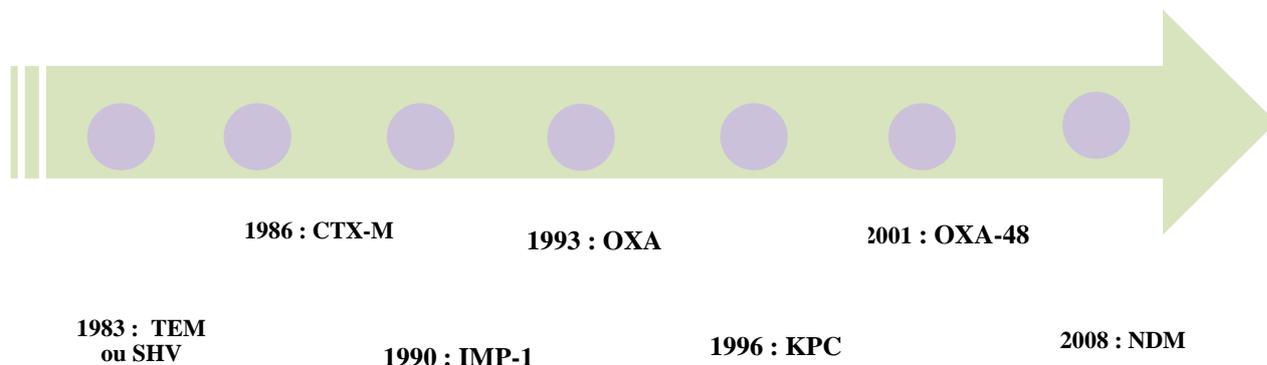


Figure 1. Chronologie de la résistance aux β -lactamines (β -lactamases et carbapénémases)

2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES BACILLES A GRAM NEGATIF MULTI-RESISTANTS :

Les bactéries multi-résistantes (BMR) représentent un problème de santé publique mondial, comme nous l'avons dit en introduction. Le principal mécanisme de résistance aux β -lactamines des bacilles à Gram négatif est l'inactivation de l'antibiotique due à des enzymes, les β -lactamases. De manière plus rare, on retrouve les carbapénémases, enzymes hydrolysant les carbapénèmes. D'autres mécanismes non enzymatiques existent pour ces bactéries : résistance par imperméabilité, efflux, modification de la cible. Les différents mécanismes de résistance enzymatique seront détaillés dans la partie suivante.

Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) font partie des BMR les plus inquiétantes car leur incidence est en augmentation dans le monde (Pitout JD 2008).

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) ont fait leur apparition à partir des années 90 et leur émergence constitue à présent un réel danger car elles peuvent conduire à de véritables impasses thérapeutiques (circulaire N°DGS/DUS/RI/2011/224 du 26 août 2011). Ces entérobactéries multi- ou hautement résistantes peuvent être responsables d'infections nosocomiales et communautaires depuis quelques années.

Ci-dessous sont présentées les principales espèces bactériennes à Gram négatif concernées par la multi-résistance.

a- Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu

De nombreuses bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont décrites mais 3 types sont prépondérants chez les entérobactéries : il s'agit de TEM, SHV et CTX-M. Jusqu'en 2000, les EBLSE de type TEM et SHV, étaient préférentiellement portées par *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter spp* et diffusaient de manière épidémique au sein des structures hospitalières.

Depuis, la situation épidémiologique est marquée par la diffusion rapide de souches d'EBLSE de type CTX-M. De nombreuses études vont dans le même sens et confirment le changement épidémiologique des BLSE avec l'avènement des CTX-M chez *Escherichia coli* d'origine urinaire, à la fois en milieu hospitalier et communautaire (Ruppé E et al.2010, Anastay M et al. 2013, Woodford N et al. 2004). On parle actuellement de pandémie mondiale.

La prévalence du portage de *Escherichia coli* BLSE CTX-M dans la population générale est variable d'un pays à l'autre : elle a été mesurée à 7% dans une étude espagnole en 2003 (Valverde A et al. 2008), elle est probablement de plusieurs dizaines de pourcent dans de nombreux pays d'Asie du Sud Est (Lo W et al.). Les données disponibles en France sont encore rares. Une étude française avait retrouvé une prévalence de portage d'EBLSE inférieure à 1% dans la population générale en 2008 (Leflon-Guibout V et al. 2008).

En Europe, les données sont disponibles grâce au Réseau Européen de Surveillance de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (EARS-Net). L'EARS-Net s'est focalisé jusqu'à ce jour, sur 7 souches invasives responsables de bactériémies, à l'hôpital. Les portages ne sont pas pris en compte.

Les figures 2 à 5 illustrent la prévalence en Europe, en 2008 et en 2012, de la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae*.

Au niveau national, les données sont issues du réseau de surveillance des BMR à l'hôpital (BMR Raisin). Il s'agit d'un réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales et associées aux soins. Il regroupe depuis 2002, les données des cinq centres de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN). Sont incluses dans ces

données les souches d'EBLSE isolées des prélèvements à visée diagnostique chez les patients hospitalisés depuis au moins 24h.

En 2011 :

- Le nombre de cas incidents* d'EBLSE était de 8 475 en 2011 dont 36 % en médecine
- * Cas incidents : nombre de **nouveaux cas** pendant une période donnée au sein d'une population donnée
- La densité d'incidence**(DI) globale des EBLSE était de 0,46 pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH).
- ** Densité d'incidence : fait appel à la notion de personnes-années (PA) exposées, c'est à dire la prise en compte pour chaque individu de la population considérée de sa durée de suivi et d'exposition au risque : nb de nouveaux cas pour la période / nb de PA
- La densité d'incidence des bactériémies à EBLSE était de 0,049/1 000 JH
 - *E. coli* était de loin la première espèce isolée parmi les entérobactéries productrices de BLSE (59,2 %), devant *K. pneumoniae* (19,8 %). Le pourcentage représenté par *E. coli* a régulièrement augmenté depuis 2002 : il était de 18,5 % en 2002 (+220%).
 - Si l'on ne prend en compte que *E. coli*, la densité d'incidence pour 1 000 JH est passée de 0,024 en 2002 à 0,27 en 2011 (+1 025 %)

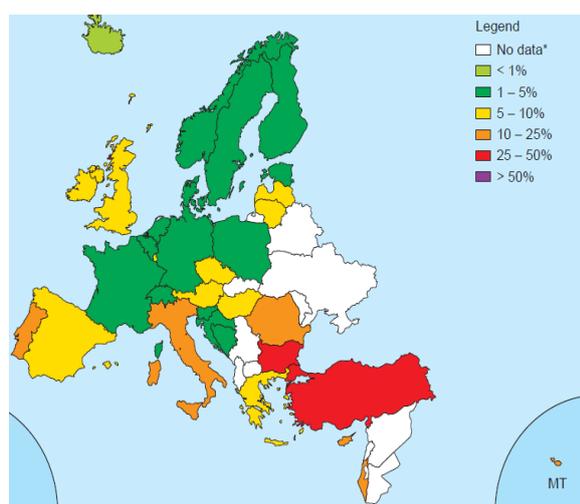


Figure 2. Proportion de souches d'*Escherichia coli* isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2008 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu)

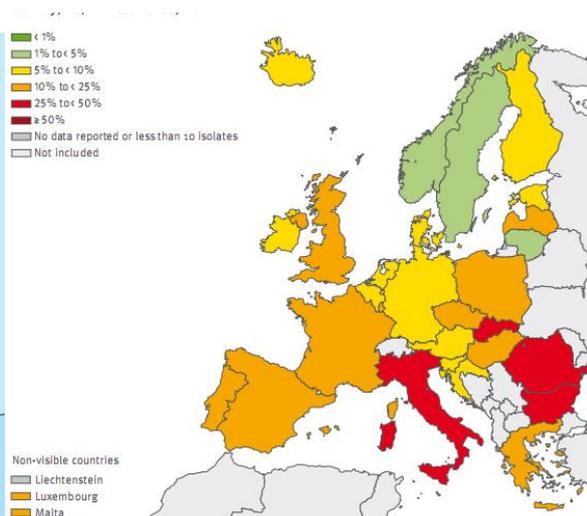


Figure 3. Proportion de souches d'*Escherichia coli* isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2012 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu)

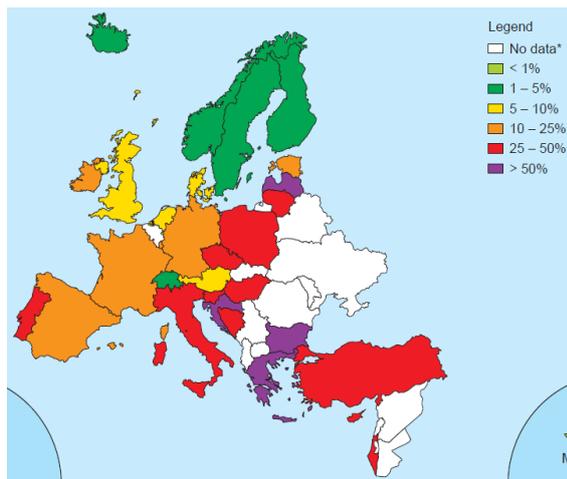


Figure 4. Proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2008 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu)

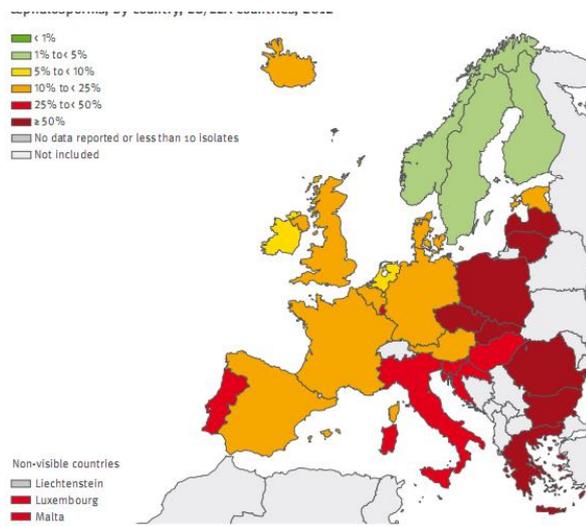


Figure 5. Proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2012 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu)

b- Entérobactéries productrices de carbapénémases

Jusqu'à la fin des années 1990, les carbapénémases décrites étaient peu nombreuses et leur prévalence restait limitée (Cornaglia G et al. 2010). Mais de nouvelles carbapénémases ont fait leur apparition. Les carbapénémases les plus fréquemment retrouvées sont : le type KPC (majoritairement isolé chez les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*), le type GES (chez *Acinetobacter baumannii*), les Métallo- β -Lactamaes (MBL) telles que VIM (chez les entérobactéries) et NDM (principalement entérobactéries mais également *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*), OXA-48 (entérobactéries) et OXA-23 (*Acinetobacter baumannii*) (Dortet L et al. 2008). Pour les EPC, les plus courantes sont le type KPC, OXA et VIM. La situation relative aux EPC, si elle est moins préoccupante en France, est inquiétante au niveau mondial avec une dissémination rapide de certaines carbapénémases entraînant dans certaines zones géographiques des niveaux d'endémicité (Cornaglia G et al. 2010)

Le type NDM-1 semble prédominant dans le sous-continent indien [(Pakistan, Inde) Deshpande P et al. 2010, Perry JD et al. 2012]. Sa vitesse de propagation est importante. (Nordmann P et al. 2010, Dortet L et al. 2014). Une augmentation du nombre de souches de *Klebsiella* productrices de cette enzyme a été constatée dans de nombreux pays tels que l'Afrique, l'Arabie Saoudite (Shibl et al. 2013). Un deuxième réservoir de NDM-1 a également été observé dans la région des Balkans (Mazzariol A et al. 2012, Halaby T et al. 2012).

Les souches KPC, isolées majoritairement chez *K. pneumoniae* (Yigit H et al. 2001) ont été décrites tout d'abord sur la côte est des Etats Unis (Nordmann P et al. 2009) puis en Israël (Nordmann P et al. 2009, Leavitt A et al. 2007), en Grèce (Pournaras S et al. 2009), épisodiquement dans de nombreux pays d'Europe (France, Suède, Belgique...). Actuellement, ces souches sont considérées comme endémiques dans le pourtour méditerranéen (Grèce, Israël et Turquie) (Leavitt A et al. 2007) mais aussi dans le nord-est des Etats-Unis où il semble que leur rapide dissémination dans le système de soins hospitalier puisse être difficilement contenue (Woodford N et al. 2004). En France, en 2009, une dizaine de souches seulement étaient décrites : il s'agissait de souches isolées chez des patients précédemment hospitalisés à New York, en Grèce ou en Israël (Naas T et al. 2005, Dortet L et al. 2008).

OXA-48 est essentiellement retrouvée dans le pourtour méditerranéen (Turquie) (Aktas Z et al. 2008) et en Afrique du Nord (Benouda A et al. 2010). Mais la diffusion se propage avec des cas isolés en Belgique, en Grèce, aux Pays-Bas en Espagne et en France. (Poirel L et al. 2002, Cuzon G et al. 2008 et 2011, Pitart C et al. 2011, Voulgari E et al. 2013). Une étude française a montré que sur 107 cas isolés de souches de *K.pneumoniae* productrices d'OXA-48, 61 avaient été isolés en France. Trente, concernaient des patients revenant d'un voyage : du Maroc essentiellement mais également de Tunisie, Libye, Algérie et Egypte. Pour 12 autres cas, aucun antécédent de voyage n'avait été retrouvé et pour les 19 cas restants, aucune information précise n'avait pu être obtenue (Potron A et al. 2013).

Les figures 6 et 7 illustrent la prévalence en Europe, en 2008 et 2012, des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux CBP en milieu hospitalier (bactériémies).

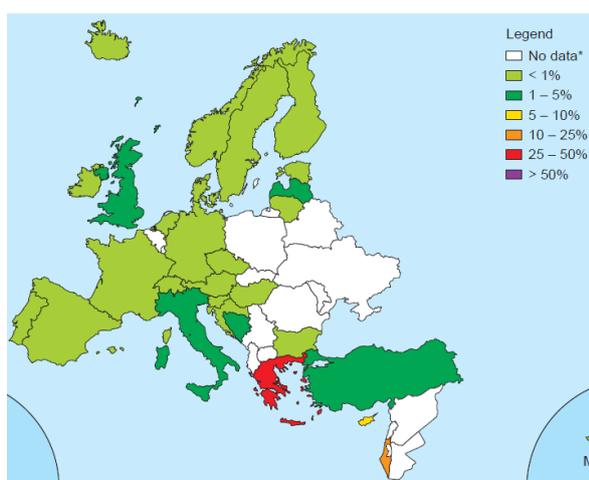


Figure 6. Proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies, résistantes aux CBP en 2008 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu).

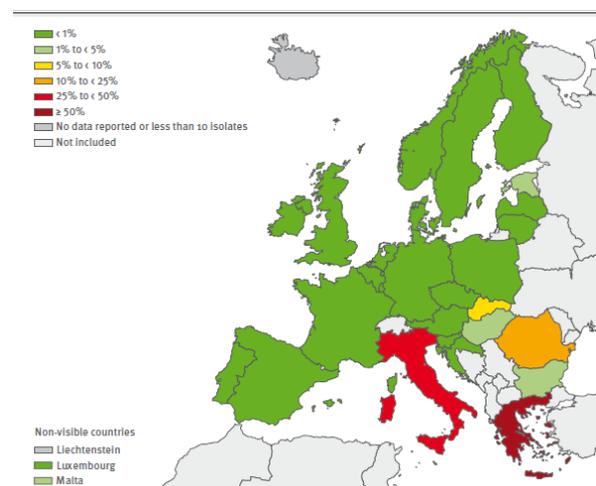


Figure 7. Proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies, résistantes aux CBP, en 2012 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu).

En France, la prévalence de souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases reste minime avec respectivement moins de 0.1% et 0.5%. Jusqu'à maintenant, aucun cas émergent *de novo* n'a été rapporté, tous les cas identifiés l'ont été chez des patients rapatriés ou en contact avec un cas index porteur.

En 2013, l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) a publié une étude, EuSCAPE (European Survey on Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*) qui illustre l'émergence des EPC depuis 2010 en Europe. La figure 8 représente les différents modes de dissémination des EPC pour chaque pays.

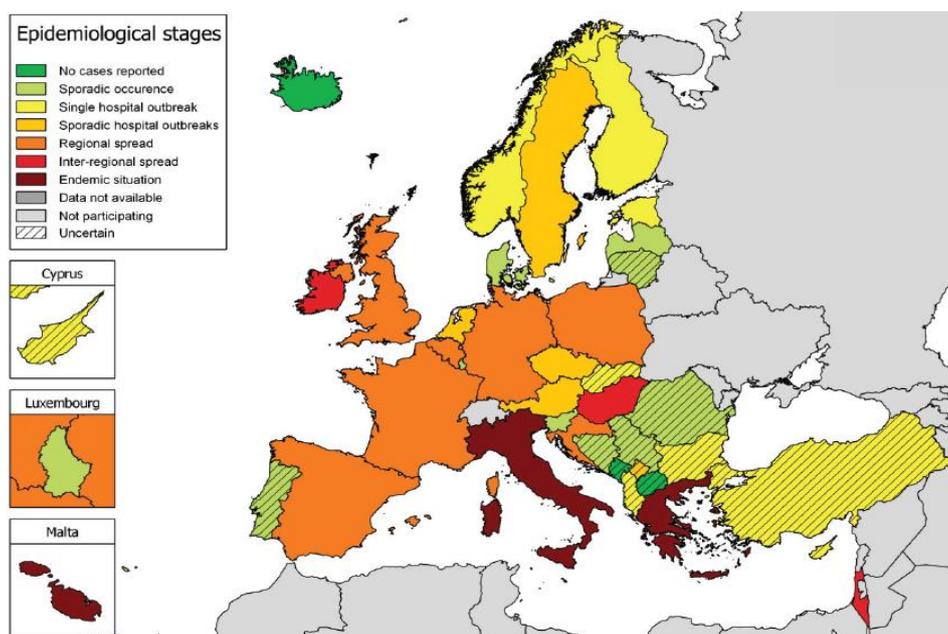


Figure 8. Modes de dissémination des EPC en Europe, en mars 2013 (ECDC, www.ecdc.europa.eu)

En 2013, seulement 3 pays ne déclarent aucun cas de CPE : l'Islande, le Monténégro et l'ex-république yougoslave de Macédoine. La Croatie, l'Irlande et Malte n'avaient recensé que des cas sporadiques en 2010 et sont maintenant victimes d'une étendue régionale ou inter-régionale et même parfois d'une situation endémique. La France fait partie des pays où l'étendue est régionale. En revanche, la Grèce, l'Italie et Malte font déjà face à une situation endémique.

L'ECDC a également dressé un bilan des modes de dissémination des EPC par type de carbapénémase produite (figure 9).

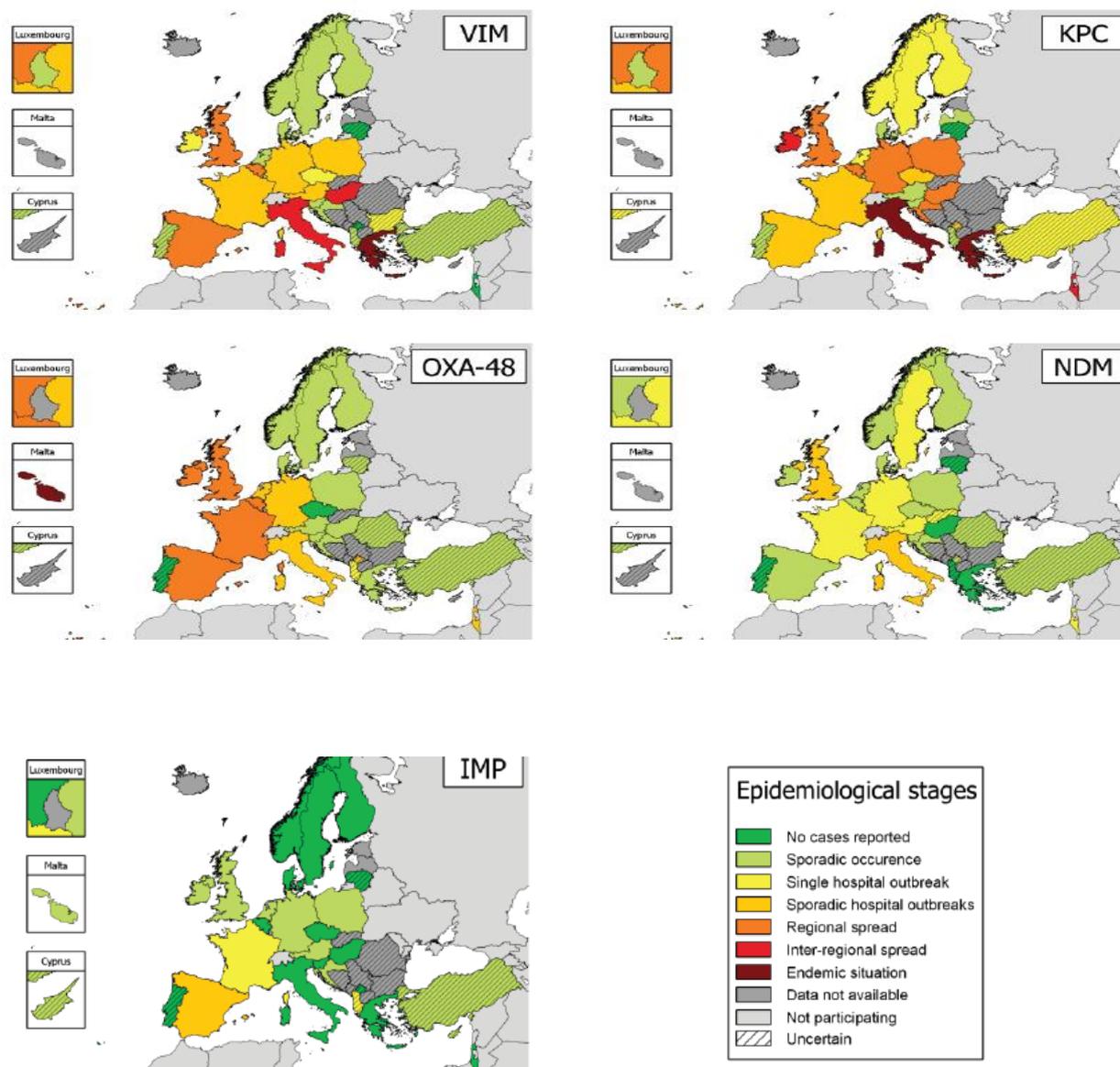


Figure 9. Modes de dissémination des EPC, par type de carbapénémase, en Europe, en mars 2013 (ECDC, www.ecdc.europa.eu)

c- Bacilles à Gram négatif aérobies stricts : *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa

P.aeruginosa dispose pour contrer l'efficacité des β -lactamines d'une quinzaine de systèmes connus à ce jour (Nordmann P et al. 2003) : système d'imperméabilité, d'efflux actif, ou production d'enzymes (Chen HY et al. 1995). Le principal mécanisme de résistance enzymatique résulte de l'acquisition d'une céphalosporinase chromosomique. Cependant, un autre type de résistance fait son apparition à bas bruit : l'émergence progressive de souches multi-résistantes produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE).

➤ Production de BLSE :

La prévalence globale de BLSE au sein de l'espèce reste faible et stable en France (en 2007 : prévalence de 0.26%). Les BLSE décrites chez *Pseudomonas aeruginosa* sont de type : TEM, SHV, OXA, VEB-1, GES, PER-1 ou BEL (Weldhagen GF et al. 2003). Les souches de *P.aeruginosa* productrices de BLSE restent encore regroupées sous forme de petits foyers en France, mais le risque d'importation à partir de pays où ces souches sont plus répandues, comme c'est le cas aujourd'hui en Extrême-Orient, en Afrique, en Amérique du Sud ou même sur le continent européen (Turquie, région des Balkans, Italie, Grèce), doit tout de même être pris en compte.

La prévalence en Europe de la résistance à la ceftazidime a été rapportée par l'EARS-Net (figures 10 et 11). Elle est de 20% en France en 2012.

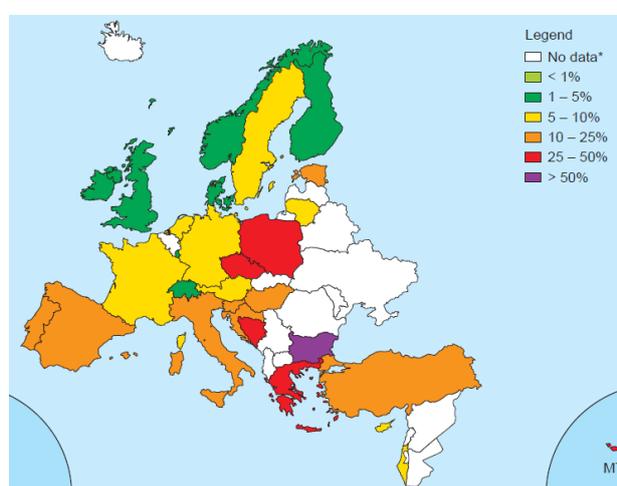


Figure 10. Proportion de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies, résistantes à la ceftazidime, en 2008 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu).

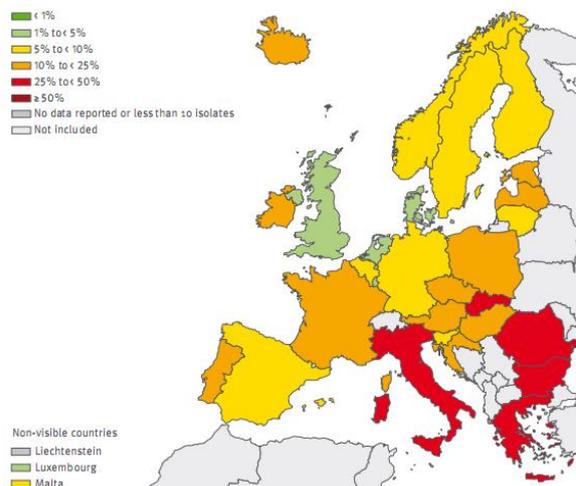


Figure 11. Proportion de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies, résistantes à la ceftazidime, en 2012 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu).

En 2007, une étude multicentrique française a été menée par l'Observatoire National d'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne (ONERBA) afin de déterminer la fréquence des souches de *P.aeruginosa* productrices de BLSE et de carbapénémases. Ont été incluses toutes les souches isolées de prélèvements à visée diagnostique de patient en hospitalisation complète, résistantes à la ceftazidime. Ce qui était mesuré était la prévalence des BLSE et carbapénémases au sein des souches dont la prise en charge thérapeutique était compliquée et non la prévalence globale dans l'espèce. La résistance à la ceftazidime était estimée à 6.5% (143 souches sur les 2205 souches isolées de *Pseudomonas aeruginosa*). Au total, 15 souches produisaient une BLSE, soit 11.2% de l'ensemble des souches résistantes à la ceftazidime et

0.7% de l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* isolées au cours de l'étude : 1 OXA-28, 5 OXA-19, 2 PER-1, 1 SHV 2a et 6 en cours d'identification (Bertrand X et al. 2008).

L'émergence de ces souches BLSE a été rapportée dans différentes études et notamment dans une étude française, qui décrit la première TEM -116 en France, au CHU de Rouen en 2008 (David M et al. 2008). Cette souche n'avait pas été décrite que très peu de temps avant aux Pays-Bas (Naiemi N et al. 2005) et en Chine (Jiang X et al. 2006).

➤ Production de carbapénémases :

Pseudomonas aeruginosa peut également produire des carbapénémases (Poirel L et al. 2002), principalement de type IMP ou VIM même si le type NDM a également été identifié dans plusieurs pays comme la Serbie par exemple (Jovcic B et al. 2011).

Une importante disparité de prévalence existe en Europe selon les pays (figures 12 et 13). En 2012, elle était de 3.2% à Malte alors qu'elle atteignait 51.2% en Roumanie. En France, la présence de carbapénémases reste sporadique avec un taux de 18%.

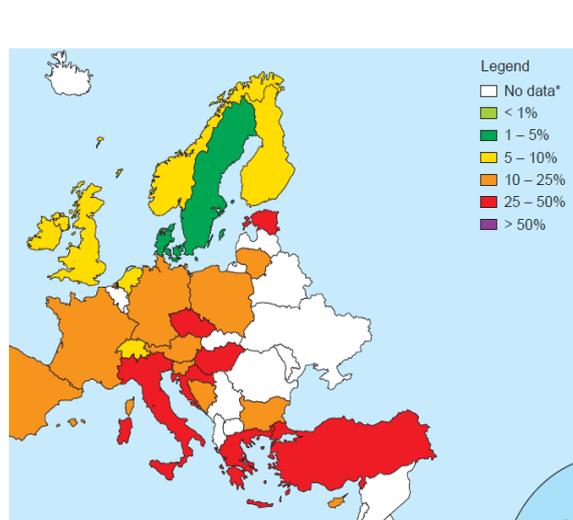


Figure 12. Proportion de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies résistantes aux CBP en 2008 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu)

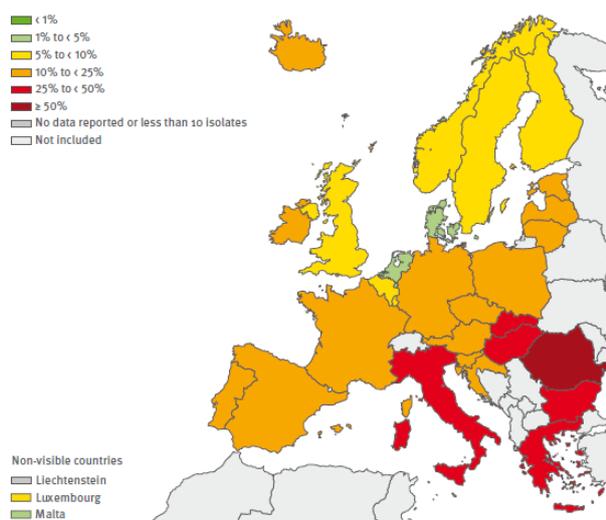


Figure 13. Proportion de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies, résistantes aux CBP, en 2012 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu)

✚ *Acinetobacter baumannii*

Le principal mécanisme de résistance aux β -lactamines est la production à un niveau élevé de la céphalosporinase naturelle d'*Acinetobacter baumannii* (Livermore DM 2003). Mais d'autres enzymes ont été décrites telles que les BLSE et les carbapénémases.

➤ Production de BLSE :

La résistance de type BLSE entraîne un phénotype de résistance *in vivo* assez similaire à celui observé depuis plus de vingt ans chez les entérobactéries (Poirel L et al. 2003, Yong D et al.

2003). Elle n'est que peu décrite car très rare. On notera tout de même en France, en 2003, l'isolement d'une souche qui exprimait une β -lactamase dite VEB-1 largement répandue en Asie du Sud Est (Poirel L et al. 2003).

➤ Production de carbapénémases :

Jusqu'en 2000, la résistance aux carbapénèmes restait rare chez *A.baumannii* alors que la résistance aux autres antibiotiques était très répandue. Aux Etats-Unis, les données du National Nosocomial Infection Surveillance System ont montré une augmentation significative des souches d'*Acinetobacter* spp. résistantes à l'imipénem de 0 à 20% entre 1986 et 2003 (Peleg AY et al. 2008). En 2002, la résistance aux CBP, atteignait les 35-54% dans 3 hôpitaux d'Israël (Paul M et al. 2005).

Le type NDM-1 est essentiellement identifié en Afrique du Nord et au Moyen-Orient (Bonnin RA et al. 2013, Hrabak J et al. 2012, Bogaerts P et al. 2012, Boulanger A et al. 2012), mais d'autres pays sont également touchés tels que la Chine (Chen Y et al. 2011, Zhou Z et al. 2012) ou l'Inde (Nakazawa Y et al. 2013). Le type NDM-2 a lui aussi été identifié au Moyen-Orient (Espinal P et al. 2013) mais également en Israël (Espinal P et al. 2011).

Plusieurs cas d'importation ont été récemment identifiés en Europe : en République Tchèque, en Allemagne, en Slovénie, en Suisse, en Belgique ou en France (Bonnin RA et al. 2013, Hrabak J et al. 2012, Bogaerts P et al. 2012). Le premier cas importé en Europe d'*Acinetobacter baumannii* producteur de l'enzyme NDM-1 clone ST85, vient d'être décrit en France, dans une unité de Soins Intensifs (Decousser JW et al. 2013).

Les données du réseau EARS-Net, en 2012 (figure 14) montrent une grande disparité de prévalence au niveau européen : de 0% en Norvège à 87.8% en Grèce.

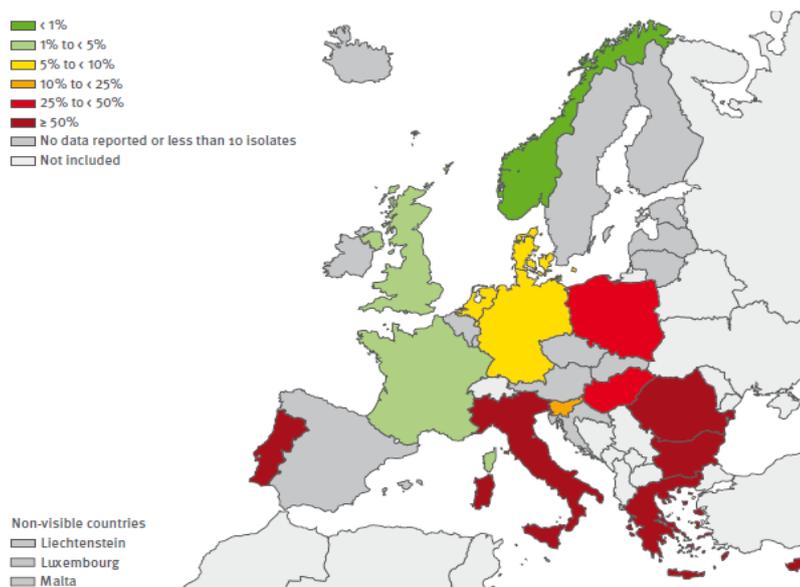


Figure 14. Proportion de souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2012 en Europe (EARS-Net, www.ecdc.europa.eu).

La figure 15 illustre les différents modes de diffusion des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes (CRAb).

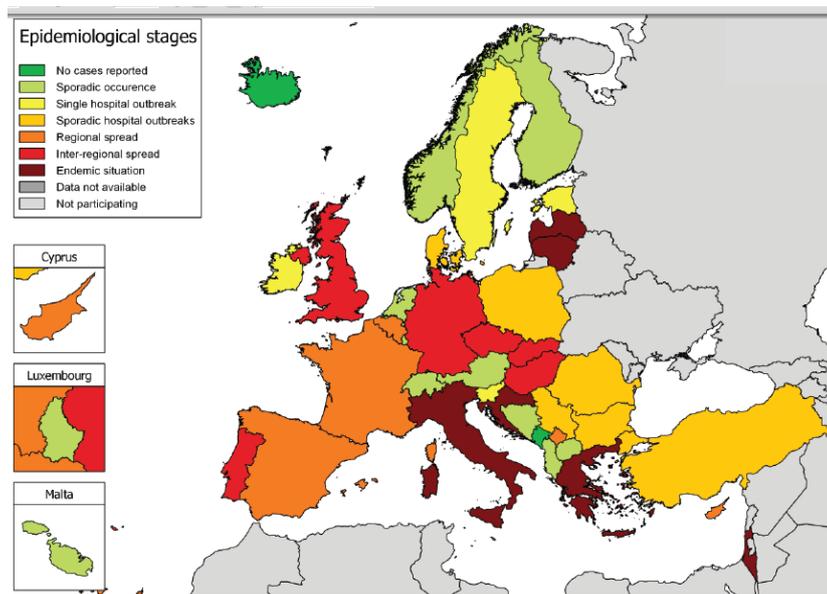


Figure 15. Modes de diffusion des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux CBP, en Europe, en 2013 (ECDC, www.ecdc.europa.eu)

En 2013, seuls l'Islande et le Monténégro ne signalent pas de cas de CRAb. Dix-neuf pays rapportent des cas sporadiques. Onze pays, dont la France, signalent une étendue régionale ou

nationale. Six pays (Croatie, Grèce, Israël, Italie, Lettonie et Lituanie) signalent des CRAB isolés à l'hôpital, correspondant à une situation endémique.

En France, la résistance aux CBP reste un phénomène marginal mais le nombre de souches isolées augmente régulièrement (la plupart étant des cas importés). Cette expansion rapide des CRAB est une menace pour la santé et elle réduit considérablement les possibilités thérapeutiques.

3- RECOMMANDATIONS NATIONALES ET REGLEMENTATION

L'émergence et la diffusion de bactéries résistant à pratiquement tout l'arsenal thérapeutique constituent un défi auquel non seulement les autorités de santé et les professionnels de santé, mais aussi l'ensemble de la société française, sont désormais confrontés. Ainsi, depuis une vingtaine d'années, diverses recommandations et plans antibiotiques ont été élaborés afin de garantir la maîtrise de la diffusion des souches résistantes, et de promouvoir le bon usage des antibiotiques : « **moins consommer et mieux consommer** ».

NB : Dès 1996, l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) a été chargée par le Ministère du Travail et des Affaires Sociales d'élaborer des recommandations pour le "bon usage des antibiotiques à l'hôpital" (ANDEM 1996).

a- « Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005 »

Ce premier plan a servi de cadre à des actions telles que la campagne de communication « les antibiotiques c'est pas automatique » de l'assurance maladie, qui ont contribué à une baisse significative de la consommation des antibiotiques en France (Ministère de la santé 2001). Par ailleurs, afin d'assurer une surveillance en ville et dans les établissements de santé, une méthodologie homogène de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en médecine de ville a été élaborée et diffusée en mars 2006.

La poursuite des actions déjà engagées et la mise en œuvre de celles qui n'ont pu l'être (domaine de la formation des professionnels de santé par exemple) sont primordiales. La mise en place d'un nouveau Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques a donc été décidée (2007-2010).

b- Conférence de consensus, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) mars 2002

La conférence de consensus du 6 mars 2002, dévolue au bon usage des antibiotiques à l'hôpital, a été organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française «Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? » (SPILF 2002). Elle a produit des propositions d'ordre organisationnel, pédagogique, méthodologique, fonctionnel, matériel pour promouvoir le bon usage des antibiotiques dans les établissements de soins.

c- Circulaire ministérielle n°272 du 2 mai 2002

La conférence de consensus de 2002 a été la base de la réflexion débouchant sur la circulaire ministérielle du 2 mai 2002 (Ministère de l'emploi et de la solidarité 2002). Elle fait obligation aux établissements de soins de mettre en place des structures (comité des antibiotiques), des compétences (réfèrent et correspondant en antibiothérapie), des outils (référentiels, liste d'antibiotiques) et des politiques internes pour le bon usage des antibiotiques dans les établissements de soins. Elle propose également de mettre en place, à titre expérimental, à partir de certains établissements de santé, des centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.

d- Procédure d'accréditation des établissements de santé

Introduite au sein du système de santé français par l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme hospitalière et précisée par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997, la procédure d'accréditation des établissements de santé, publics et privés, a pour objectif de porter une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement (HAS 2003). La seconde version (V2) du manuel d'accréditation s'inscrit dans la dynamique dévolue par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, qui fait de la qualité un des outils majeurs de la régulation du système de santé (ANAES 2004).

L'accréditation a six objectifs principaux :

- s'assurer de la qualité (efficacité et efficience) et de la sécurité des soins donnés au patient, qui a une place centrale dans cette procédure,

- mesurer la dynamique des démarches d'évaluation et d'amélioration mises en œuvre, qui doivent être pérennes et évolutives,
- impliquer les professionnels à tous les niveaux de responsabilité, et à tous les stades de la démarche
- apprécier la qualité du service médical rendu au patient, et renforcer l'évaluation des pratiques professionnelles (références 44 à 46 du manuel d'accréditation V2),
- communiquer les résultats pour renforcer la confiance du public,
- formuler des recommandations explicites aux établissements.

La référence 44.c de la V2 du manuel d'accréditation précise que la pertinence des prescriptions médicamenteuses, et particulièrement de celles des antibiotiques, doit être évaluée.

e- Accord-cadre national

Le projet d'accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, conclu pour une durée de 3 ans à partir de sa signature, fixe un objectif global national quantifié de diminution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements de santé de 10% sur 3 ans pour atteindre l'objectif de maîtrise de la progression de la résistance aux antibiotiques, défini dans la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (Direction Générale de la Santé 2004).

L'autre élément nouveau de cet accord-cadre est l'intéressement individuel des établissements, qui sera lié aux dépenses évitées à l'assurance-maladie et à l'évolution de consommation d'antibiotiques en interne.

f- ICATB 2006 (Indice Composite de bon usage des anTiBiotiques)

Il reflète le niveau d'engagement de l'établissement de santé, dans une stratégie d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques. Il objective l'organisation mise en place pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens qu'il a mobilisés et les actions qu'il a mises en œuvre.

g- 2^{ème} « plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 »

Il a pour objectif de restreindre autant que possible l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes, ce qui passe notamment par une poursuite de la diminution des consommations d'antibiotiques. Cette deuxième phase a permis de poursuivre les actions mises en place dans le 1^{er} Plan et a amené à d'autres réflexions. Les thèmes suivants sont abordés : qualité des pratiques médicales en matière d'antibiothérapie, mise en place d'actions en direction du grand public et des professionnels de la petite enfance, les liens entre la politique antibiotique et le risque infectieux, l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé (HCSP 2007).

h- Recommandations professionnelles 2008 HAS

Ces recommandations ont pour objectif le bon usage des antibiotiques, et plus particulièrement de faciliter la mise en place d'une stratégie antibiotique dans les établissements de santé, afin de lutter de manière la plus efficace contre l'émergence des résistances bactériennes (HAS 2008). Il s'agit de l'actualisation des recommandations publiées en 1997 par l'ANAES sur « le bon usage des antibiotiques à l'hôpital ». Chaque établissement de santé doit mettre en place une politique antibiotique consensuelle en utilisant ces recommandations.

Ces recommandations précisent :

- Les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital ;
- Le rôle des acteurs institutionnels, dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), commission des anti-infectieux (CAI) et référents ;
- Le rôle des acteurs hospitaliers non institutionnels dans le cadre du bon usage des antibiotiques ;
- Les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

i- Circulaire N°DGS 413 du 06 décembre 2010

Cette circulaire relative à la mise en œuvre de mesures de contrôles de cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), a pour objectif de fixer les règles à

appliquer pour le dépistage et la maîtrise des risques de diffusion des EPC à partir de cas importés (Ministère du travail de l'emploi et de la santé 2010). Elle définit les patients qui doivent faire l'objet d'un dépistage, les mesures à mettre en œuvre pour le contrôle des EPC importées ainsi que pour les « précautions contact ». Dans le cadre de cette circulaire, les établissements de santé doivent prendre des dispositions particulières :

- Inclure les carbapénèmes dans une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours.
- Définir un plan local de maîtrise d'une épidémie, susceptible d'être mis en œuvre dès la confirmation d'une épidémie locale ou régionale.

j- ICA-BMR 2012 (Indicateur Composite de maîtrise de la diffusion des Bactéries Multi-Résistantes)

L'ICA-BMR rend visible le niveau d'engagement de l'établissement de santé, dans une démarche visant à maîtriser la diffusion des bactéries multi-résistantes dans leur ensemble.

Cet indicateur est nouveau. Il objective l'organisation, les moyens et les actions mis en place dans ce domaine.

k- Recommandations de la Société Française de Microbiologie (SFM)

Depuis 2011, le CASFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) recommande de ne plus faire de lecture interprétative pour la catégorisation des souches d'entérobactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) et à l'aztréonam (AZT) (CASFM 2012). Jusqu'à présent les souches productrices de BLSE étaient rendues systématiquement intermédiaires (**I**) aux C3G et à l'AZT engendrant une utilisation plus importante des carbapénèmes. Devant l'émergence de bactéries BLSE et productrices de carbapénémases, le CASFM a préconisé de catégoriser les souches en Sensible (**S**), **I**, ou Résistante (**R**) et de déterminer la CMI de la C3G ou de l'AZT.

l- « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 »

Les résultats obtenus à l'issue des 2 premiers plans sont contrastés : d'un côté la maîtrise de la transmission croisée de certaines bactéries multi-résistantes [*Staphylococcus aureus* résistant

à la méticilline (SARM)] mais de l'autre l'émergence et la diffusion d'autres BMR (EBLSE, EPC par exemple). C'est dans ce contexte là qu'a débuté ce troisième plan, pour une juste utilisation des antibiotiques (Ministère du travail, de l'emploi et de la solidarité 2011). Il est important de prendre en compte dans ce nouveau plan deux évolutions importantes : une dimension européenne et internationale, ainsi que la territorialisation de la mise en œuvre, coordonnée par les agences régionales de santé. Il comporte 3 axes stratégiques :

- **Axe I : renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients**
- **Axe II : préserver l'efficacité des antibiotiques existants**
- **Axe III : promouvoir la recherche**

Il est important de souligner que dans ce plan figure également une mesure visant la réduction de la pression de sélection issue du domaine vétérinaire afin de prévenir la diffusion des bactéries multi-résistantes. L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur touchant à la fois la santé humaine et la santé animale. De plus, un plan vétérinaire EcoAntibio 2012-2017 a été élaboré par le ministère de l'agriculture. Il s'agit d'un plan pluriannuel ayant pour but d'aboutir à un usage limité et raisonné des antibiotiques pour aboutir en 5 ans à une baisse de 25% de la consommation en médecine vétérinaire.

4- CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET EVOLUTION DES RESISTANCES : VERS UNE ERE POST-ANTIBIOTIQUES ?

a-Bilan de dix ans de consommation d'antibiotiques en France

Au début des années 2000, le développement des résistances bactériennes a conduit la France, comme d'autres pays européens, à mettre en œuvre des actions favorisant un moindre et un meilleur usage des antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité. Ces actions ont abouti à faire baisser la consommation d'antibiotiques tant en ville qu'à l'hôpital. Ce mouvement de baisse n'a cependant pas été continu et, depuis 2005, une légère tendance à la reprise se dégage (figure 16). La progression la plus notable concerne la consommation des C3G qui a augmenté de 25% et est principalement due à une progression de 37% en 4 ans de la consommation de ceftriaxone (ATB RAISIN 2010).

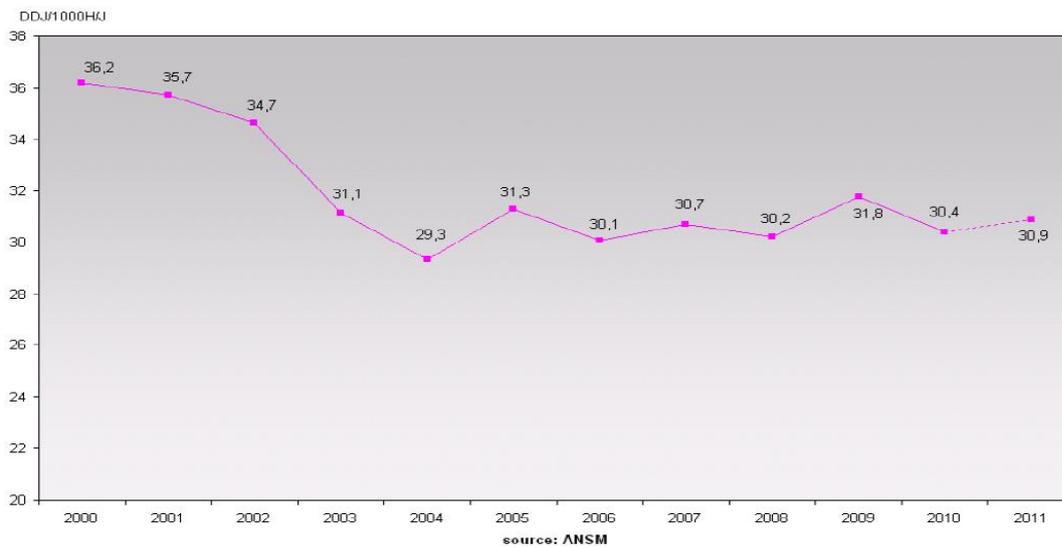


Figure 16. Evolution de la consommation d’antibiotiques en France (2000-2011) (ANSM 2011)

L’évolution de la consommation de CBP entre 1999 et 2009 est également croissante (figure 17).

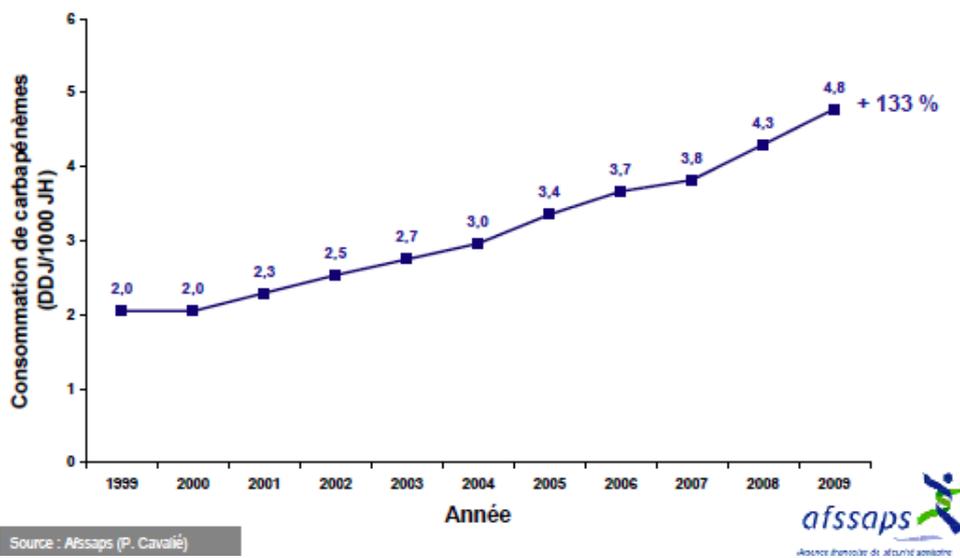


Figure 17. Evolution des consommations de CBP en France entre 1999 et 2009 (ANSM 2011)

Plusieurs études rapportent une corrélation entre l’évolution des résistances et celle de la consommation d’antibiotiques (Milliani K et al. 2011, Lepper et al. 2002). Lepper et al. ont montré en Allemagne, l’évolution de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à l’imipénem en fonction de la consommation de cet antibiotique (figure 18).

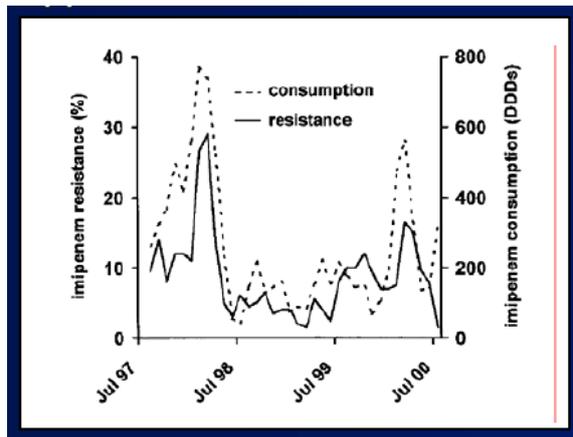


Figure 18. Evolution de la sensibilité de *P.aeruginosa* à l'imipénem en fonction des consommations d'imipénem (Lepper PM et al.)

De même, l'incidence des souches d'*E.coli* résistantes au céfotaxime ou à la ceftriaxone en fonction de la consommation en C3G est illustrée sur la figure 19 (Réseau ATB RAISIN 2010).

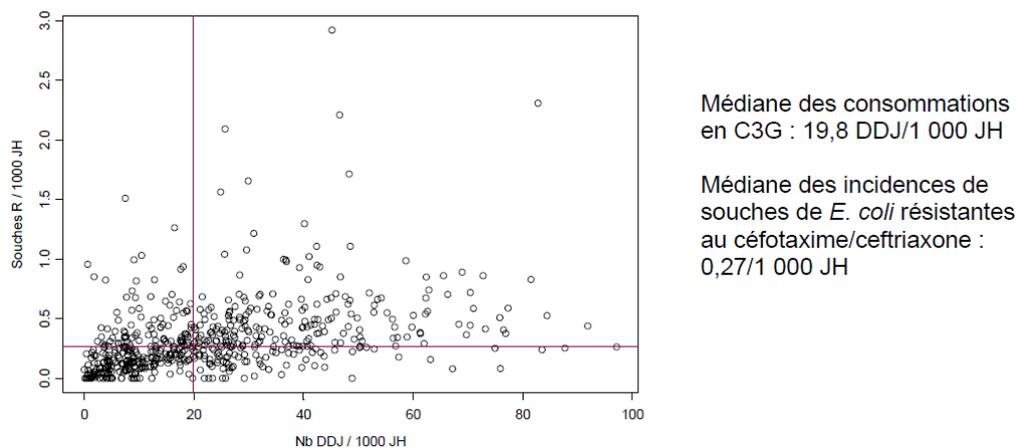


Figure 19. Incidence des souches d'*E.coli* résistantes au céfotaxime et à la ceftriaxone et consommation en C3G (N=575) (Réseau ATB-RAISIN 2010)

b- Exemple au niveau local

i- CHU de Nantes

La figure 20 illustre l'évolution des consommations d'imipénem entre 2008 et 2013. Même si la tendance est à la baisse, le CHU reste un établissement fort consommateur d'imipénem.

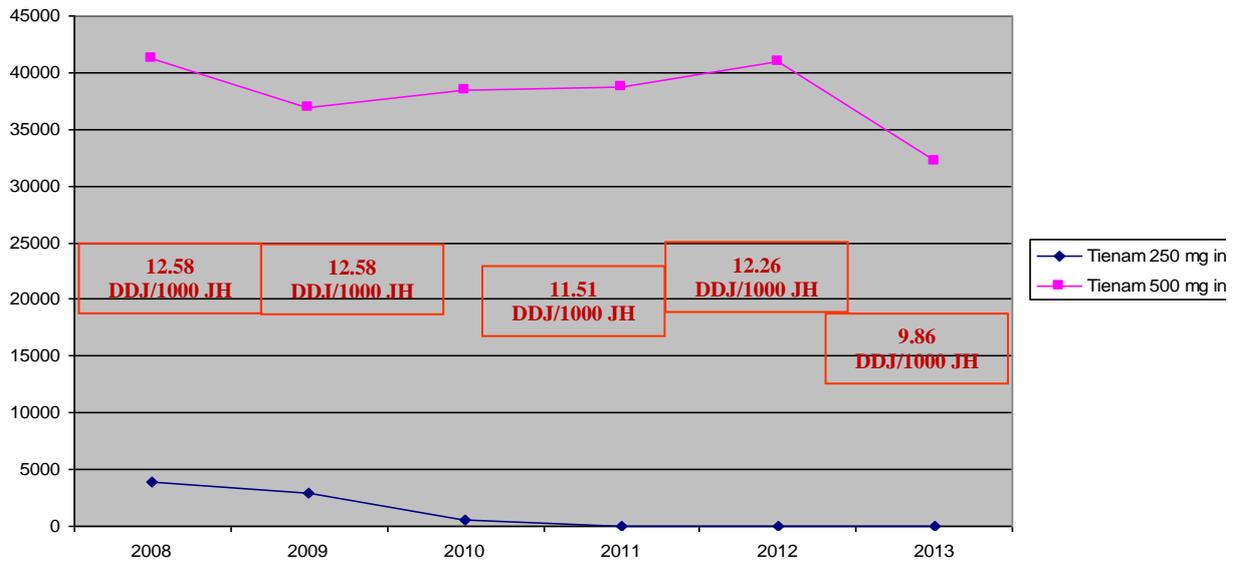
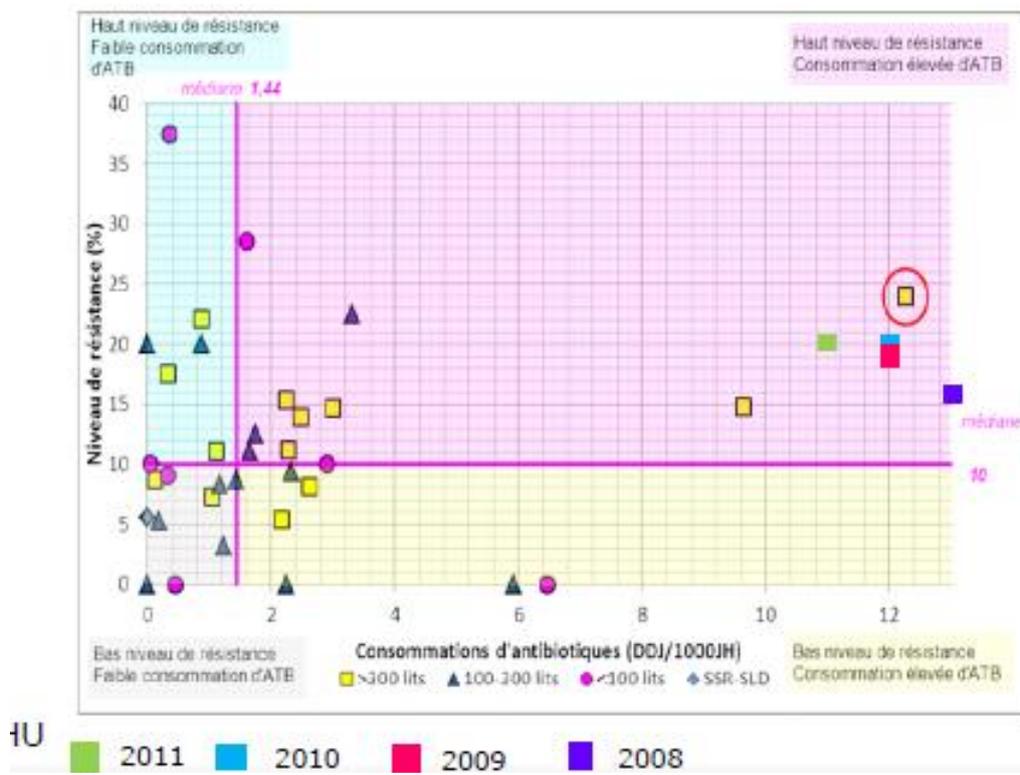


Figure 20. Evolution de la consommation annuelle d'imipénem au CHU de Nantes

La figure 21 met en regard le niveau de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénem, avec le niveau de consommation de l'imipénem. La position du CHU de Nantes est entourée en rouge.



ii- CHU de Bordeaux

Le CHU est également un établissement très gros consommateur d'imipénem, comme en témoignent les consommations égales à 16.24 DDJ/1000JH et 11.32 DDJ/1000JH, respectivement en 2012 et 2013.

NB : Les consommations d'imipénem entre 2008 et 2011 ne sont pas renseignées, car elles n'ont pu être récupérées.

5- STRATEGIE ANTIBIOTIQUE AU NIVEAU LOCAL

Parallèlement aux mesures européennes et nationales, chaque établissement hospitalier doit mettre en place une politique antibiotique afin de rationaliser leur usage et de limiter l'émergence de bactéries multi-résistantes.

Les instances nationales diffusent en effet depuis plusieurs années de nombreuses directives, destinées aux établissements de santé, afin qu'ils mettent en place une politique d'antibiothérapie efficace. Mais ces textes peuvent-ils être appliqués par tous les établissements de soins ? C'est ce qu'a cherché à savoir AM Rogues (Rogues AM et al. 2005). Avec l'aide du Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN), avec lequel elle travaille, elle a mené une enquête afin de dresser un état des lieux des stratégies de bon usage développées en 2002, dans 99 établissements de santé du Sud-Ouest. Cette étude a permis d'illustrer les difficultés de mise en œuvre des recommandations de la circulaire du 2 mai 2002 : les moyens informatiques, les actions de formation et d'évaluation restaient peu développés. Elle a également identifié la nécessité de prendre en compte les caractéristiques d'activité des établissements pour la mise en œuvre et l'évaluation des programmes de bon usage des antibiotiques. En effet, les besoins et les moyens varient en fonction du type et de l'importance de l'établissement hospitalier.

a- Au CHU de Bordeaux

Le CHU de Bordeaux s'est engagé depuis quelques années, dans un certain nombre de mesures dont la création d'une Commission Médicale des Anti-Infectieux (COMAI) en 2002. Cette commission, multidisciplinaire, se réunit au moins 2 fois par an pour définir la politique de bon usage dans l'établissement et établir un programme d'actions.

Un médecin référent en antibiothérapie a été désigné dans chaque service (circulaire du 2 mai 2002) pour encadrer les prescriptions d'anti-infectieux.

Une dispensation contrôlée de certains antibiotiques a également été mise en place. En effet, certains antibiotiques (les CBP par exemple) font l'objet d'une dispensation encadrée avec validation pharmaceutique : prescription sur une ordonnance spécifique (renseignements cliniques et microbiologiques), nominative, de durée limitée (3 jours) et validée par un médecin référent. Les listes des référents et des antibiotiques sous dispensation contrôlée sont diffusées à l'ensemble de l'établissement.

Un référentiel thérapeutique local par pathologie (« Fiches d'anti-infectieux du CHU de Bordeaux ») a été élaboré par un ensemble d'experts cliniciens, microbiologistes et pharmaciens hospitaliers à partir des recommandations nationales. Il doit permettre une prescription réfléchie et rationnelle des anti-infectieux. Il est régulièrement actualisé et disponible à partir de l'intranet de l'hôpital, ou directement à partir du logiciel de prescription PHARMA®.

La circulaire DGS 413 du 06/12/2010 précise que les CBP doivent être inscrits sur la liste des anti-infectieux (AI) de niveau 3 et que leur dispensation soit contrôlée par la pharmacie. C'est dans ce contexte là qu'ont été élaborées des « fiches d'AI de niveau 3 ». Pour les services de soins informatisés (la majorité des services du CHU de Bordeaux), la fiche apparaît à l'écran automatiquement, suite à une prescription d'un AI de niveau 3. Le prescripteur coche le type de l'infection (probabiliste, documenté, préventif), si un avis à un référent a été demandé ; si oui il coche le nom. Si un germe a été identifié, le nom doit être mentionné. La fenêtre est bloquante : le prescripteur ne pourra pas valider la prescription s'il ne l'indique pas. Ce n'est que depuis 2013 que le système bloquant a été adopté. En effet, un audit sur les prescriptions de CBP avait montré quelques mois auparavant, de nombreuses non-conformités dans ces fiches : par exemple, il avait été coché : traitement documenté, germe de type BLSE. Le nom de la bactérie n'avait pas été mentionné. Il s'est avéré après vérification que la bactérie était sauvage et non multi-résistante !

Des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) sont organisées dans plusieurs services du CHU de Bordeaux, comme par exemple en Orthopédie pour les infections ostéo-articulaires. Un pharmacien intervient dans certains de ces staffs auprès des infectiologues, des bactériologistes, chirurgiens, anesthésistes, hygiénistes par exemple.

Plus récemment, ont été créés le Comité des Produits de Santé et d'Innovation Thérapeutique (COPSIT) et l'Unité de Management de la Qualité et la Sécurité (UMAQS).

LE COPSIT (ex COMEDIMS), est une commission qui définit la politique générale du médicament au niveau du CHU (stratégie, référencement, suppression, protocolisation, bon

usage des médicaments, médico-économie...) et dont une des missions prioritaires est la mise à disposition des médicaments innovants.

L'UMAQS est une cellule qualité du pôle des produits de santé, qui a pour vocation de travailler sur la sécurisation de l'utilisation des produits de santé (PDS). Son action est interne au pôle produit de santé mais s'exerce aussi au niveau des unités de soins. Elle a pour objectifs :

- D'évaluer les risques liés au circuit des PDS
- D'identifier les actions correctives ou de prévention des risques
- De les planifier, les mettre en œuvre et en assurer le suivi
- D'évaluer l'impact en termes d'amélioration des pratiques
- D'Etablir un bilan annuel de ses actions

L'UMAQS a une approche pragmatique des problèmes. Elle hiérarchise les objectifs et choisit des mesures concrètes ; elle travaille avec toutes les personnes concernées par la prise en charge médicamenteuse du malade.

La qualité de la stratégie antibiotique mise en place au CHU est évaluée à travers diverses actions : des évaluations des pratiques professionnelles (EPP) et audits internes sont mis en place comme préconisé dans les procédures d'accréditation des établissements de santé. Ces EPP s'inscrivent dans le contrat de pôle. Un suivi trimestriel des consommations antibiotiques (en DDJ/1000JH) pour chaque service et pour l'ensemble de l'Hôpital Pellegrin est également effectué grâce au logiciel de surveillance en réseau de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes (CONSOIRES), utilisé par la pharmacie depuis janvier 2014.

Le score ICATB, qui était de 18/20 en 2006, 19/20 (2007-2010) et 95/100 (2011-2012) (Classe A) témoigne du niveau d'engagement fort du CHU de Bordeaux dans la politique de bon usage des antibiotiques.

b- Au CHU de Nantes

Le CHU de Nantes s'est également engagé depuis de nombreuses années, dans un certain nombre de mesures dont la création d'une Commission des Anti-Infectieux (CAI) ayant les mêmes missions que la COMAI, à savoir :

- Diffuser une liste des antibiotiques « disponibles »
- Diffuser la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée
- Elaborer des référentiels

- Former et informer
- Veiller à la qualité de l'information diffusée par l'industrie pharmaceutique
- Décider et coordonner la politique d'évaluation des pratiques et de leur impact
- Assurer le retour d'informations aux prescripteurs

Cette instance se réunit au moins trois fois par an.

Deux médecins référents en antibiothérapie ont été nommés (un équivalent temps plein) (circulaire du 2 mai 2002), pour l'ensemble du CHU, contrairement à ce qui a été mis en place au CHU de Bordeaux où un médecin référent par service a été désigné.

Les antibiotiques, pour lesquels une dispensation contrôlée est requise, sont dispensés grâce à une ordonnance nominative. Cette liste est diffusée à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement.

La dispensation des carbapénèmes pour une durée limitée à 3 jours n'est pas encore effective au CHU de Nantes, mais le sera prochainement. La CAI a acté ce nouveau procédé de dispensation, les prescripteurs doivent en être informés avant la mise en place.

Le CHU de Nantes est équipé de la version informatique du référentiel national d'antibiothérapie AntibioGARDE® (ANTIBIOGARDE). Les référentiels y ont été intégrés pour faciliter l'appropriation de cet outil par les prescripteurs. Ce logiciel permet d'intégrer les recommandations locales en antibiothérapie ainsi que les données relatives à l'écologie locale pour le choix thérapeutique.

Des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) sont également organisées dans différents services, au CHU de Nantes (endocrinologie pour les infections du pied diabétique, réanimation, pédiatrie et orthopédie par exemple), dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients septiques. La pharmacie est impliquée dans certains de ces staffs auprès des infectiologues, des bactériologistes, chirurgiens, anesthésistes, hygiénistes par exemple.

Des évaluations des pratiques professionnelles (EPP) sont régulièrement réalisées, comme préconisé dans les procédures d'accréditation des établissements de santé, permettant de dresser un état des lieux des prescriptions des antibiotiques et de mettre en place, si besoin, des mesures correctrices afin d'améliorer les pratiques.

Un suivi des consommations antibiotiques (en DDJ/1000JH) pour l'ensemble du CHU est également effectué grâce au logiciel de surveillance en réseau de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes (CONSOIRES) depuis 2014. Cet outil permet à chaque service de soins de connaître aisément à tout moment sa consommation par rapport à

celle de l'ensemble du CHU par exemple. Des référents par service de soins vont être formés à cet outil dans les prochaines semaines.

En mai 2015, l'établissement fera acquisition d'un nouveau système informatique qui inclura l'aide à la prescription des antibiotiques, un aide-mémoire (« reminder ») qui rappellera aux prescripteurs notamment de réévaluer les traitements afin que cette réévaluation soit tracée dans le dossier patient.

Le CHU de Nantes travaille en collaboration avec le réseau MedQual. MedQual a été créé en 2003 en réponse au «Plan National pour préserver l'efficacité des antibiotiques» du 4 novembre 2001 et à la circulaire DHOS/E2-DGS-SD5A n°272 du 2 mai 2002, introduisant « la création à titre expérimental de centre de conseil en antibiothérapie ». MedQual a été reconnu comme un des acteurs incontournables de la politique de préservation de l'efficacité des antibiotiques en France lors de l'évaluation du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. Il est également identifié comme partenaire-clé dans le Plan d'Alerte sur les Antibiotiques 2011-2016.

L'objectif de MedQual est de fédérer les professionnels de santé dans un réseau de santé regroupant les acteurs de la ville et de l'hôpital autour d'un projet commun : le bon usage des antibiotiques, en collaboration avec les Instances Régionales de Santé et les structures régionales d'appui. Il a pour missions :

- De promouvoir le bon usage des antibiotiques par des actions de conseil, d'élaboration de synthèses de recommandations nationales et/ou régionales et de mise à disposition d'une information validée ;
- D'assurer une veille épidémiologique inter-régionale en collaboration avec les instances régionales de Santé ;
- D'élaborer des outils d'aide à la pratique, en particulier au moyen d'un site Internet ;
- D'informer sur les médicaments anti-infectieux en assurant une veille documentaire ;
- D'apporter son concours aux actions de l'OMEDIT dans son domaine d'expertise ;
- De relayer les actions d'information de l'Assurance Maladie et de toute instance de santé, afin de contribuer à la promotion de soins de qualité

Comme cela a été expliqué précédemment et comme préconisé dans les procédures d'accréditation des établissements de santé, nous avons donc réalisé une revue de pertinence des prescriptions d'imipénem au niveau des deux Centres Hospitaliers, dans le but d'améliorer les pratiques de prescription de cet antibiotique.

**CHAPITRE II : EVALUATION DES PRATIQUES
PROFESSIONNELLES : REVUE DE PERTINENCE
DES PRESCRIPTIONS D'IMIPENEM AU CHU DE
BORDEAUX ET AU CHU DE NANTES**

1- GENESE DE L'ETUDE

Le Contrat de Bon Usage du Médicament signé avec l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) fin 2005 prévoyait la mise en œuvre d'un programme d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour le CHU de Nantes. S'inscrivant également dans le cadre du bon usage des antibiotiques, une EPP concernant la pertinence des prescriptions d'imipénem (Tiénam®) a ainsi été menée en 2009 dans l'établissement du fait d'une consommation importante de cet antibiotique. Suite à l'observation d'un tiers des prescriptions non pertinentes, des actions correctrices ont été mises en place.

En 2010, la circulaire du 6 décembre relative à la mise en œuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (Ministère du travail, de l'emploi et de la santé 2010), alerte sur la nécessité de limiter l'utilisation de carbapénèmes dans les établissements de santé et précise d'inscrire les CBP sur la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée et de réévaluer les prescriptions à 48-72h et à 7-10j de traitement (Ministère du travail, de l'emploi et de la santé 2010). C'est dans ce contexte là et dans un souci d'amélioration des pratiques en antibiothérapie, qu'une deuxième EPP a été réalisée en 2013. L'objectif était de réévaluer la pertinence des prescriptions d'imipénem sur l'ensemble du CHU de Nantes et de comparer les résultats à ceux de la première évaluation menée en 2009, afin d'évaluer l'impact des actions d'amélioration mises en œuvre sur les pratiques de prescription. Après avoir été interne à la Pharmacie du CHU de Nantes, puis en Inter-CHU dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, au CHU de Bordeaux, et particulièrement intéressée par l'antibiothérapie, j'ai alors proposé au Pr Dupon, chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales, de l'Hôpital Pellegrin et au Dr Gerbouin, pharmacien du CHU de Bordeaux, d'étendre le projet nantais au site bordelais, ce qu'ils ont accepté. En effet, le CHU de Bordeaux est également un établissement fort consommateur d'imipénem. De plus, une étude rétrospective réalisée 1 an avant dans l'établissement, avait montré une non pertinence de 56% de l'ensemble des prescriptions de CBP (données non publiées).

L'objectif principal était de dresser un état des lieux des pratiques de prescription des carbapénèmes dans les deux établissements.

L'objectif secondaire était de comparer les résultats des deux établissements et de proposer des axes d'amélioration pour le bon usage de cet antibiotique.

2- MATERIEL ET METHODE

a- Localisation de l'étude

i- CHU de Bordeaux

Le CHU de Bordeaux regroupe 3 sites : les groupes hospitaliers de Pellegrin (Pellegrin, Hôpital des enfants, maternité, Centre François Xavier Michelet), Saint André (Hôpital Saint André et Centre Abadie) et Sud (Hôpital Haut-Lévêque, Hôpital Xavier Arnoz et le Centre de gérontologie).

Seules les prescriptions issues des services du Groupe hospitalier Pellegrin ont été analysées pour notre étude. Le Groupe hospitalier Pellegrin compte 1471 lits, avec 544 lits de Médecine, 758 de Chirurgie et 169 de Gynéco-obstétrique.

ii- CHU de Nantes

Le CHU de Nantes est constitué également de plusieurs sites : l'Hôtel –Dieu (HD) & l'Hôpital-Mère-Enfant (HME), l'Hôpital Nord Laënnec (HGRL), l'Hôpital Saint Jacques auquel sont rattachées des structures périphériques (Bellier, La Seilleraye et Beauséjour).

Seules les prescriptions issues des services de l'Hôtel-Dieu & HME, et de l'HGRL ont été étudiées. Ces structures comptent au total 1616 lits avec respectivement 827, 300 et 489 lits de courts séjours médicaux et chirurgicaux.

b- Méthode

i- Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée sur une période de 8 semaines (de janvier 2013 à mars 2013), bicentrique impliquant les CHU de Nantes et de Bordeaux. L'ensemble des services de soins prescripteurs d'imipénem était concerné, à l'exclusion des services bénéficiant d'une dotation de cet antibiotique avec principalement le service d'Hématologie à Nantes et les services d'OncoHématologie pédiatrique et le Bloc Ophtalmologique à Bordeaux.

ii- Critères d'inclusion et d'exclusion

Toutes les ordonnances nominatives d'imipénem, adressées à la pharmacie de l'établissement concerné par l'étude, ont été étudiées en prospectif entre janvier et mars 2013.

iii- Source de données

Les données ont été collectées à partir des ordonnances nominatives d'imipénem. Un appel téléphonique aux services de soins non informatisés a été réalisé (à J1, J3 et J7) pour compléter les informations et pour connaître l'évolution de l'antibiothérapie. Une consultation du dossier médical informatisé ou papier du patient a été également effectuée lorsque des données étaient manquantes.

iv- Recueil des données

Le recueil a été effectué à partir d'une fiche standardisée, élaborée par le groupe de travail nantais lors de la première EPP réalisée en 2009.

Cette fiche présentée en annexe 1 se divise en 3 parties :

- La première partie a été remplie par l'interne de pharmacie ou le pharmacien à réception des ordonnances nominatives d'imipénem. Les données recueillies concernaient : le patient et ses antécédents, la localisation de l'infection, la bactérie identifiée le cas échéant, le traitement, la prescription, la réévaluation éventuelle du traitement. Autant d'éléments nécessaires pour statuer sur la pertinence de la prescription.

- La seconde partie a été remplie par le groupe d'experts, une fois le recueil terminé. Le groupe était pluri-professionnel et se composait d'un infectiologue, d'un microbiologiste, d'un pharmacien et d'un réanimateur. Il devait statuer sur le caractère pertinent ou non de la prescription, de façon globale et aussi sur différents critères : l'indication, la durée du traitement, la posologie et la réévaluation de l'antibiothérapie notamment.

- La troisième partie était réservée au calcul du score d'adéquation thérapeutique (IAT), effectué par le pharmacien. Ce score est constitué de 10 items pondérés de 1 à 3 en fonction de leur importance, et pouvant varier de 0 (si tous les items sont jugés appropriés) à 18 (si aucun item n'est conforme aux recommandations) (tableau 2). Plus le score global est faible, plus la prescription est pertinente. Ce score global permet de rapprocher la pertinence des prescriptions du coût du traitement antibiotique et d'autres indicateurs représentatifs de la qualité de soins, tels la durée de séjour, les composantes de la prescription, le délai d'obtention de l'apyrexie par exemple (Navas D et al. 2005, Hanlon JT et al. 1992, Samsa GP et al. 1994). Il a d'ailleurs été retenu depuis par la Société Française de Pharmacie Clinique pour évaluer le caractère approprié de l'antibiothérapie.

| Critères | Score attribué | | |
|---|-------------------|------------------|---------------|
| Indication : choix du (ou des) antibiotique (s) Conforme (s) au référentiel | 3 Non conforme | 1 Discutable | 0 Conforme |
| Efficacité : évolution clinique favorable ? | 3 Décès | 1 Fièvre > 5j | 0 Succès |
| Posologie : conforme au référentiel ? | 2 Non conforme | 1 Discutable | 0 Conforme |
| Voie d'administration : relais oral effectué dans les 72h si apyrexie ? | 2 Non conforme | 1 Discutable | 0 Conforme |
| Interactions ou effets indésirables (EI) évitables ? | 2 EI grave | 1 EI modéré | 0 Non |
| Cohérence de la prescription/ germe suspecté et évolution clinique ? | 1 Non conforme | | 0 Conforme |
| Coût : rapport coût/bénéfice pris en considération ? | 1 Non | | 0 Oui |
| Doublon : Antibiotiques couvrant le même spectre prescrits simultanés | 1 Oui | | 0 Non |
| Durée de traitement : conforme au référentiel (10 à 14 jours maximum) | 1 Non conforme | | 0 Conforme |

Tableau 2. Modalités de calcul de l'Index d'Adéquation Thérapeutique

Le pharmacien calculait l'index d'adéquation thérapeutique (IAT) sans avoir connaissance de l'avis du groupe d'experts.

v- Saisie et analyse des données

○ **CHU de Nantes** : le masque et la saisie des données ont été effectués à l'aide du logiciel SPHINX. Quant à l'analyse des données, elle a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 19.

Pour l'analyse descriptive, les résultats sont présentés sous forme de moyenne (+/- écart-type), de médiane, ou pourcentage selon la nature quantitative ou qualitative des variables.

L'analyse statistique a été effectuée par le PIMESP (Pôle d'Information Médicale d'Evaluation et de Santé Publique).

○ **CHU de Bordeaux :** le masque a été créé sous Excel et l'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel d'analyses SAS V9.3.

Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été décrites en terme de fréquence et pourcentage ; les variables quantitatives ont été décrites en terme de moyenne et d'écart-type en cas de distribution normale et en terme de médiane et quantile en cas de distribution non normale.

L'analyse statistique a été effectuée par le CCECQA (Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique & de la Qualité en Aquitaine).

3- RESULTATS

• **A Bordeaux :** Soixante-six prescriptions ont été recueillies pendant la période de l'étude. En revanche, huit ont été exclues de l'analyse par manque de données cliniques pour 2 prescriptions et pour les 6 autres, il s'agissait de prescriptions de pédiatrie pour lesquelles le groupe d'experts n'a pas voulu se prononcer car les dossiers étaient trop compliqués à analyser *a posteriori*.

L'étude a donc porté sur **58** ordonnances nominatives d'imipénem correspondant à **58** patients.

• **A Nantes :** Cinquante-sept prescriptions d'imipénem ont été répertoriées sur la même période. Trois prescriptions ont été exclues car leur pertinence ne pouvait être évaluée *a posteriori* par le groupe d'experts (patient décédé précocement ou absence de compte-rendu dans Clinicom®).

L'étude a porté sur **54** ordonnances nominatives d'imipénem correspondant à **54** patients.

a- Caractéristiques des patients

i- Résultats généraux

Sexe et âge

• **A Bordeaux :** Dans **41** cas, les patients étaient de sexe masculin (**70.7%**).

La moyenne d'âge des patients était de **58.5 ans** (+/- 23.1 ans). Le patient le plus âgé avait 93 ans et le plus jeune, 1 mois (figure 22).

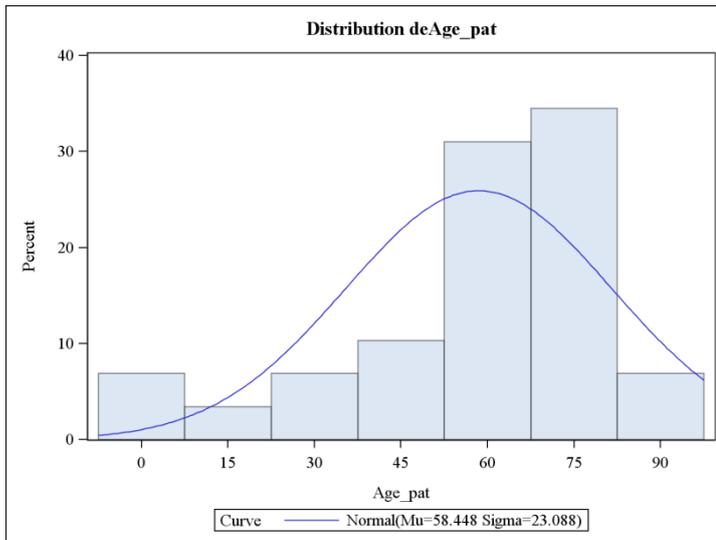


Figure 22. Distribution de l'âge des patients inclus au CHU de Bordeaux

- **A Nantes** : Dans **38** cas, les patients étaient de sexe masculin (**70.4%**).

La moyenne d'âge des patients était de **53.2 ans** (+/- 22.1 ans). Le patient le plus âgé avait 89 ans et le plus jeune, 2 mois (figure 23).

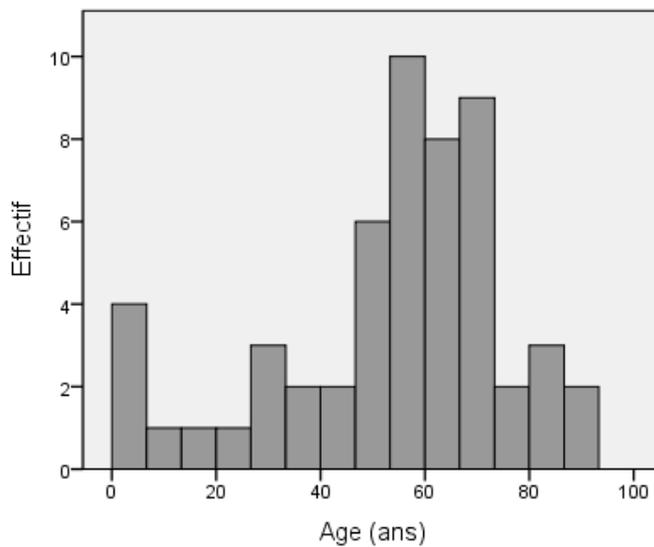


Figure 23. Distribution de l'âge des patients inclus au CHU de Nantes

Poids :

- **A Bordeaux :** Le poids moyen des patients inclus était de **69.2 kg** (+/- 26.0 kg) avec un minimum de 7kg et un maximum de 148kg. Le poids n'était pas renseigné pour 8 patients. (13.8%) (figure 24).

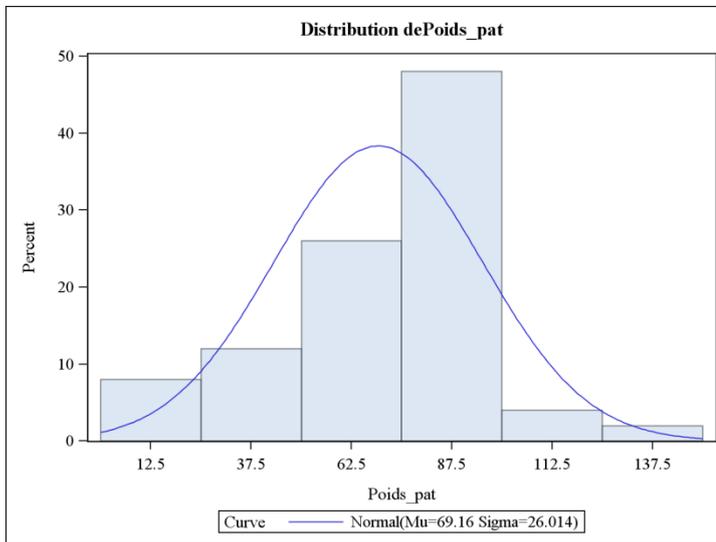


Figure 24. Distribution du poids des patients au CHU de Bordeaux

- **A Nantes :** Le poids moyen des patients inclus était de **66.2 kg** (+/- 24.8 kg) avec un minimum de 2.3kg et un maximum de 140kg. Le poids n'était pas renseigné sur 8 prescriptions (14.8%) (figure 25).

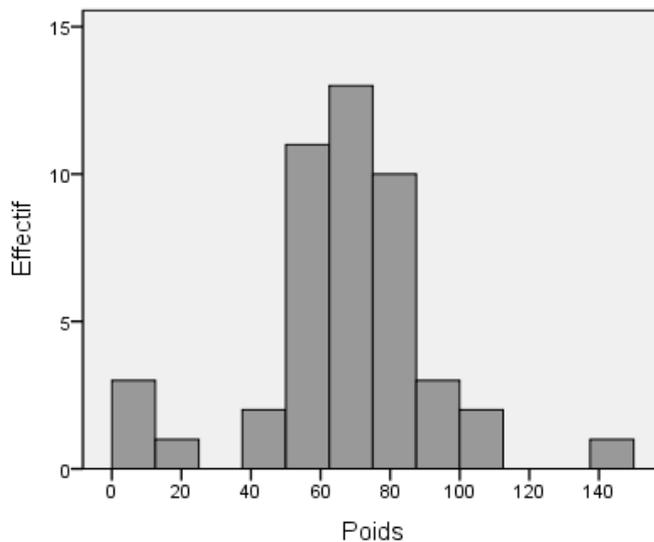


Figure 25. Distribution du poids des patients au CHU de Nantes

Terrain

Respectivement à Bordeaux et à Nantes, **20 (34.5%)** et **19 (36.5%)** patients présentaient une insuffisance rénale, définie par une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 70ml/min, nécessitant une adaptation posologique du Tiénam®.

ii- Facteurs de risque de BMR

Les facteurs de risque de BMR pris en compte dans notre étude étaient : une antibiothérapie antérieure (dans les 3 mois précédant la prescription d'imipénem), une hospitalisation dans l'année précédente et une immunodépression.

Parmi les patients inclus à Bordeaux et à Nantes, respectivement, **37 (64%)** et **34 (63%)** avaient été hospitalisés dans l'année précédente, **19 (33.4%)** et **33 (61.1%)** avaient une ou plusieurs immunodépressions.

La répartition des immunodépressions (en valeur absolue) est illustrée dans la figure 26.

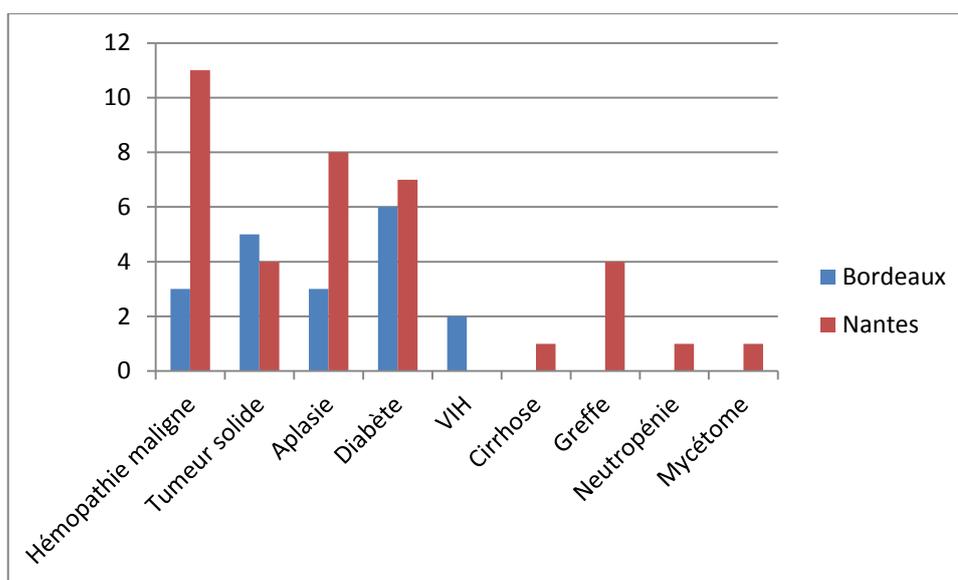


Figure 26. Répartition des immunodépressions dans les deux centres

Trente patients (**51.7%**) à Bordeaux, et **46 (92%)** à Nantes, avaient bénéficié d'un traitement anti-infectieux antérieur comprenant une ou plusieurs molécules. Pour Nantes, 4 données étaient manquantes.

La description des anti-infectieux utilisés antérieurement à la prescription d'imipénem est illustrée sur la figure 27.

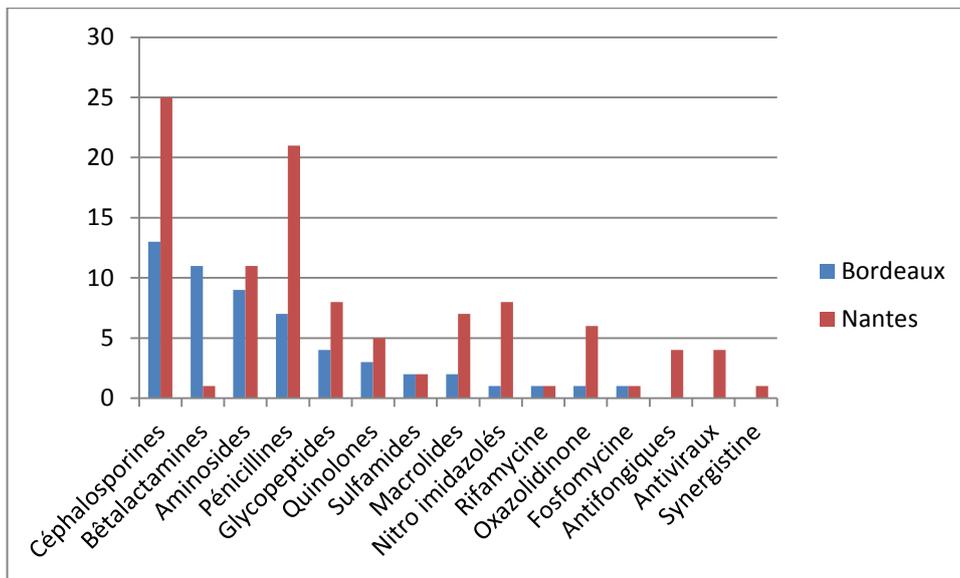


Figure 27. Description des anti-infectieux utilisés antérieurement à la prescription d'imipénem (en valeur absolue) dans les deux centres

iii- Secteurs d'hospitalisation

La majorité des patients du CHU de Nantes ($n=40$ **74.1%**) étaient hospitalisés sur le site de l'Hôtel-Dieu, **9** sur l'HGRL (**16.7%**) et **5** sur l'HME (**9.3%**), essentiellement dans des services de Médecine (**48.1%**).

Les patients au CHU de Bordeaux étaient principalement hospitalisés dans les services de Réanimation adulte (**50%**) (figure 28).

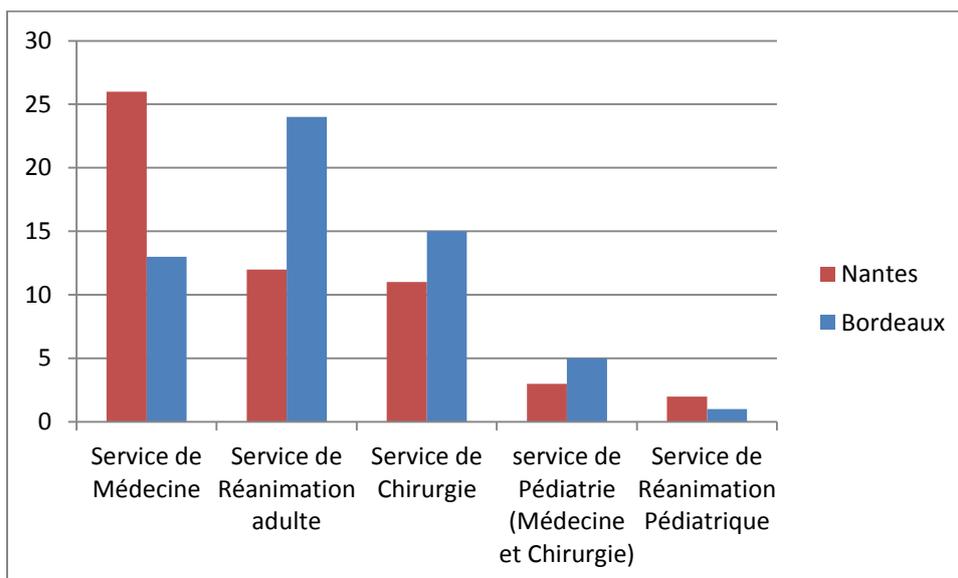


Figure 28. Description des secteurs d'hospitalisation (en valeur absolue) dans les deux centres

NB : Les services d'Hématologie (Nantes), OncoHématologie pédiatrique et le Bloc Ophtalmologique (Bordeaux) bénéficiant d'une dotation d'imipénem, ont été très largement sous représentés dans cette étude.

b- Qualité de renseignement de l'ordonnance nominative

- **A Nantes** : L'ordonnance nominative mentionnait la localisation de l'infection présentée par le patient dans **70.4%** des cas.

La nature du traitement (probabiliste ou documenté) était précisée dans **14.8%** des cas.

Le type de prélèvement effectué était renseigné seulement dans **9.3%** des cas et le germe responsable, dans **13.0%** des cas.

Le prescripteur était identifié sur **35.2%** des ordonnances nominatives.

La dose journalière et le rythme d'administration de l'imipénem étaient renseignés sur **92.6%** des ordonnances nominatives.

Les informations le plus souvent renseignées sur l'ordonnance étaient la dose journalière et le rythme d'administration (**92.6%**), suivies par le type d'infection (**70.4%**).

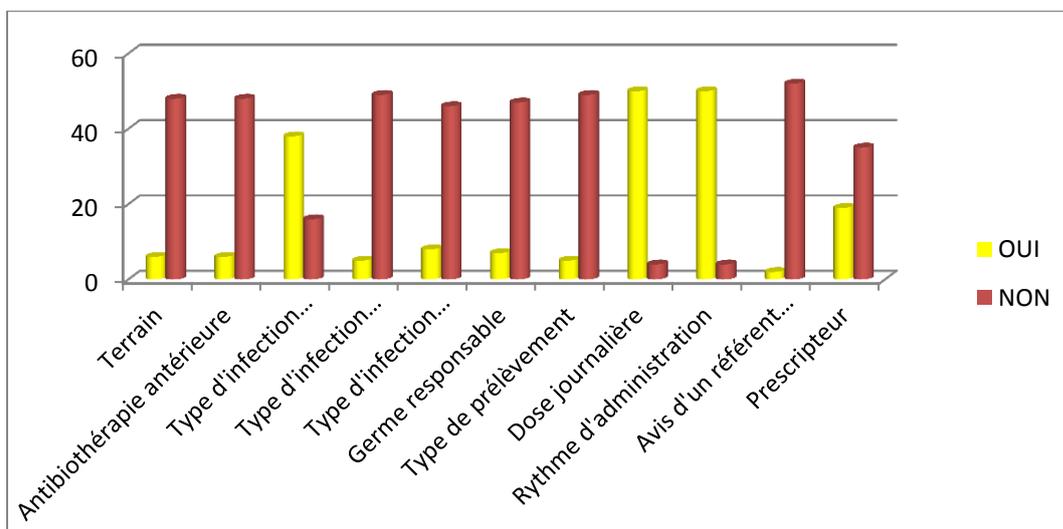


Figure 29. Taux de renseignement des items sur l'ordonnance nominative au CHU de Nantes

Le taux de renseignement des items ne figurant pas explicitement sur l'ordonnance nominative (terrain, antibiothérapie antérieure, infection communautaire/nosocomiale et avis d'un référent infectiologue) mais présents sur la fiche de recueil, variait de **3.7%** à **11.1%**.

NB : les résultats pour Bordeaux ne sont pas présentés par manque d'exhaustivité dans le recueil.

c- Type d'infections

i- Prélèvements réalisés

- **A Bordeaux :** Cinquante-deux patients (**89.7%**) avaient bénéficié d'au moins un prélèvement avant le début de l'antibiothérapie par imipénem. Deux n'ont pas eu de prélèvement car il s'agissait de prescriptions issues de protocole d'ophtalmologie (données manquantes pour 4 prescriptions).

Le principal prélèvement réalisé correspondait aux ECBU dans **31%** des cas (figure 31).

- **A Nantes :** Cinquante-deux patients (**96.3%**) avaient bénéficié d'au moins un prélèvement avant le début de l'antibiothérapie par imipénem. Il s'agissait, dans **73.1%** des cas, d'hémocultures (figure 30).

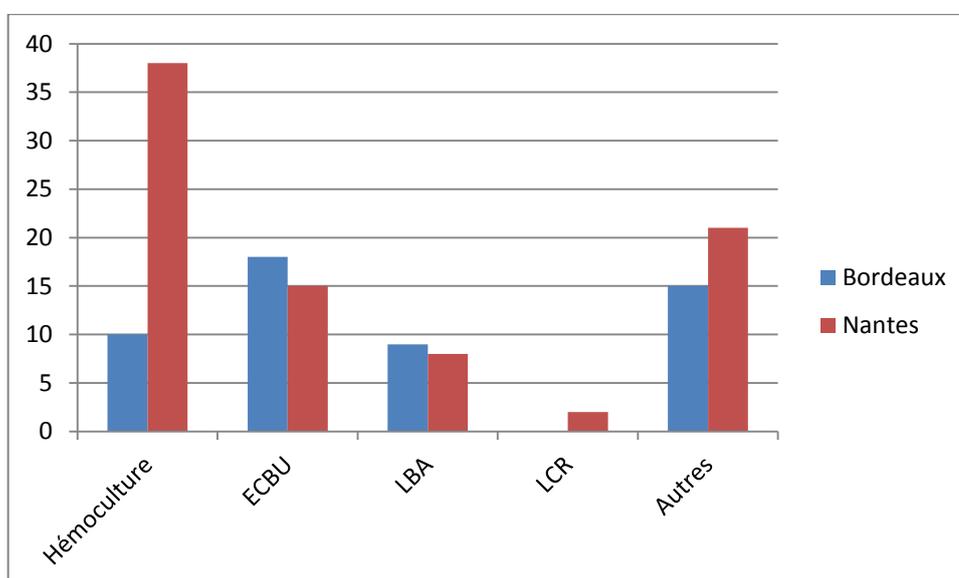


Figure 30. Nature des prélèvements réalisés dans les deux centres

ii- Type d'infections

- **A Bordeaux :** La prescription d'imipénem était le plus souvent en lien avec une infection broncho-pulmonaire (**37.9%**) ou une infection urinaire (**34.5%**) (figure 31).

Parmi ces infections, **42** étaient des infections communautaires (**72.4%**) et **16** des infections nosocomiales (**27.6%**).

Parmi les infections nosocomiales, on relevait **3** infections précoces (**18.7%**) et **4** infections tardives (**25.0%**) (9 données non renseignées).

- **A Nantes** : La prescription d'imipénem était le plus souvent en lien avec une infection broncho-pulmonaire (**27.8%**), une aplasie fébrile (**22.2%**), une infection intra-abdominale (**20.4%**) ou une septicémie (**20.4%**) (figure 31).

Parmi ces infections, **27** étaient des infections nosocomiales (**79.4%**) et **7** des infections communautaires (**20.6%**) (donnée inconnue pour 20 patients).

Parmi les infections nosocomiales, on relevait **8** infections précoces (**50.0%**) et **8** infections tardives (**50.0%**) (11 données non renseignées).

Il faut noter, pour les 2 lieux de l'étude, que certaines prescriptions étaient motivées par plusieurs infections associées chez un même patient.

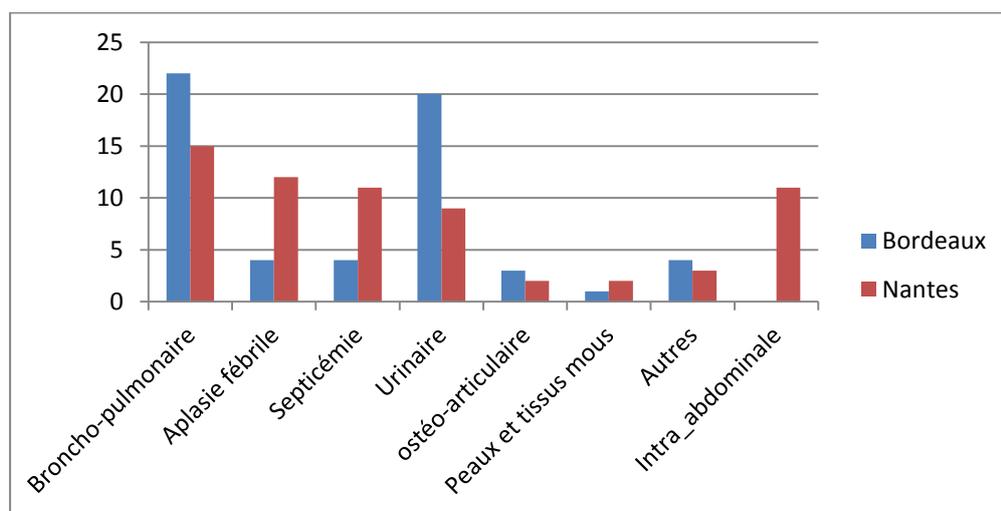


Figure 31. Description des infections ayant motivé la prescription d'imipénem dans les deux centres

iii- Germes identifiés

- **A Bordeaux** : L'infection était documentée avant le début de l'antibiothérapie par imipénem pour **27** patients (**46.6%**), non documentée pour **29** patients (**50.0%**). On note **2** traitements préventifs (**3.4%**).

Trente bactéries étaient identifiées avant l'initiation du traitement : principalement des entérobactéries (56.7%) et *Pseudomonas aeruginosa* (30%).

Un ou plusieurs germes étaient identifiés au cours de la prise en charge pour 6 patients. Il s'agissait également le plus souvent d'entérobactéries (42.8%) et de *Pseudomonas aeruginosa* (28.6%) (tableau 3).

| GERMES IDENTIFIES | EFFECTIF |
|---------------------------------------|----------|
| Entérobactéries | 2 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 |
| Entérobactéries & <i>P.aeruginosa</i> | 1 |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 1 |
| <i>Pseudomonas muqueux</i> | 1 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 1 |

Tableau 3. Description des germes identifiés au cours de la prise en charge à Bordeaux

- **A Nantes :** Il s'agissait d'une infection documentée avant le début de l'antibiothérapie par imipénem pour 18 patients (34.0%), non documentée pour 35 patients (66.0%). Cette donnée étant non renseignée pour 1 patient.

Un ou plusieurs germes étaient identifiés au cours de la prise en charge pour 35 patients. Il s'agissait le plus souvent d'entérobactéries (tableau 4).

| GERMES IDENTIFIES | EFFECTIF |
|---|----------|
| Entérobactéries | 15 |
| Staphylocoque | 4 |
| Entérocoque | 3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 |
| <i>Achromobacter</i> | 1 |
| <i>Candida albicans</i> | 1 |
| Streptocoque | 1 |
| Suspicion Staphylocoque | 1 |
| Entérobactérie & Entérocoque | 1 |
| Entérobactérie & Staphylocoque | 1 |
| Entérobactéries & <i>P.aeruginosa</i> | 1 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> & Entérobactérie | 1 |
| <i>Morganella morganii</i> & Entérobactérie | 1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> & bactéroïde | 1 |

Tableau 4. Description des germes retrouvés au cours de la prise en charge à Nantes

d- Pertinence des prescriptions d'imipénem

i- Durée du traitement

- **A Bordeaux :** Pour les 29 patients pour lesquels la donnée était renseignée, la durée moyenne du traitement probabiliste était de **3.7 jours** (+/- 8.4 jours), avec un minimum de 1 jour et un maximum de 60 jours. La durée médiane était de **1.0 jour** (figure 32).

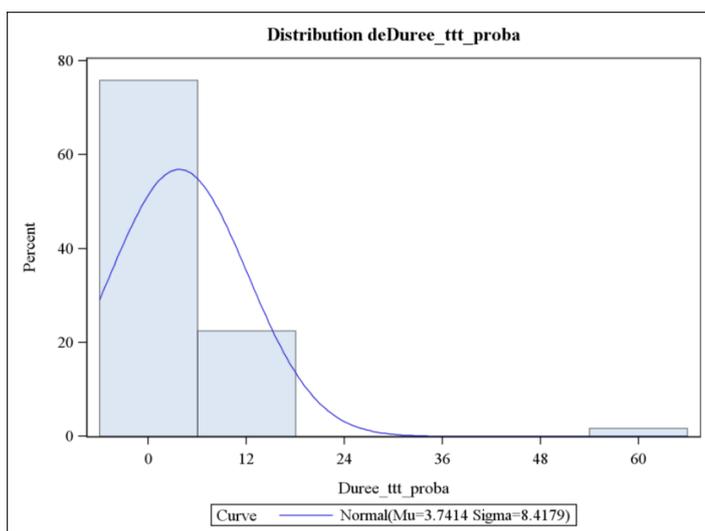


Figure 32. Répartition des durées de traitement probabiliste à Bordeaux

La durée totale du traitement par imipénem était en moyenne de **7.8 jours** (+/-8.5 jours), avec un minimum de 1 jour et un maximum de 60 jours. La durée médiane était de **6.0 jours** (donnée inconnue pour un patient) (figure 33).

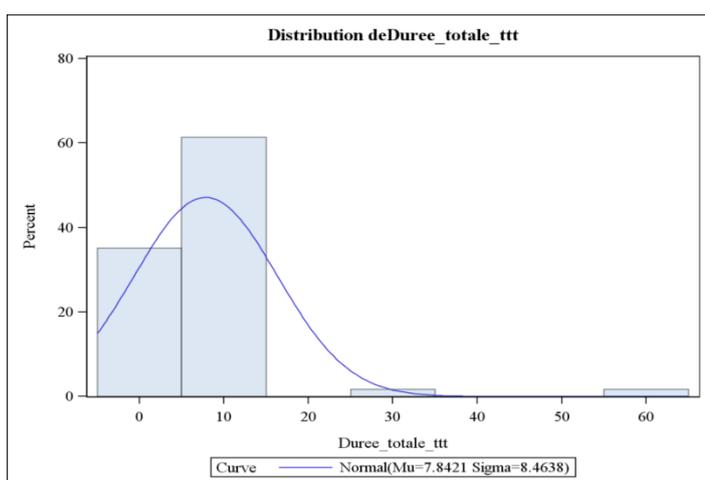


Figure 33. Répartition des durées totales de traitement à Bordeaux

- **A Nantes** : Pour les 30 patients pour lesquels la donnée était renseignée, la durée moyenne du traitement probabiliste était de **8.3 jours** (+/- 6.7 jours), avec un minimum de 1 jour et un maximum de 23 jours. La durée médiane était de **5.0 jours** (figure 34).

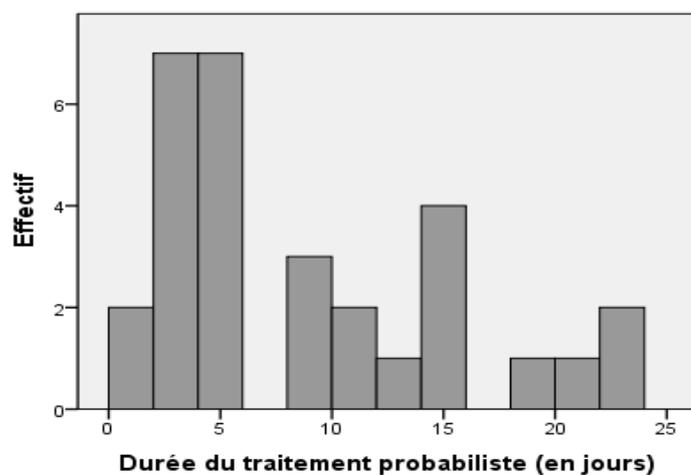


Figure 34. Répartition des durées de traitement probabiliste au CHU de Nantes

La durée totale du traitement par imipénem était en moyenne de **11.2 jours** (+/- 13.3 jours), avec un minimum de 1 jour et un maximum de 90 jours. La durée médiane était de **8.0 jours**. (La durée totale du traitement était inconnue pour un patient) (figure 35).

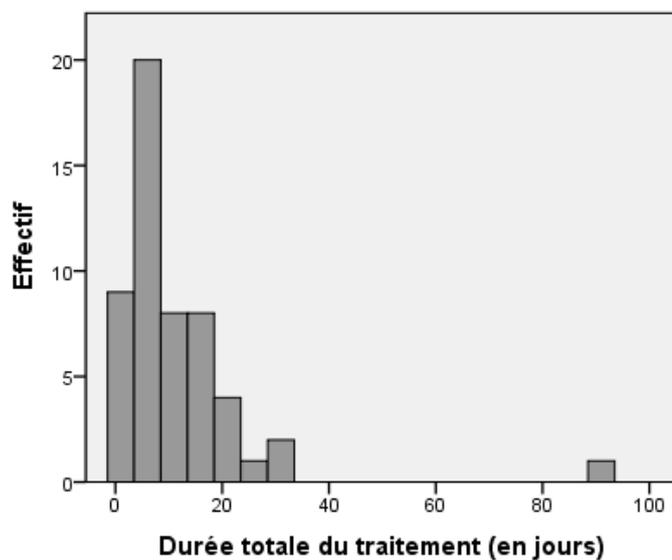


Figure 35. Répartition des durées totales de traitement au CHU de Nantes

ii- Posologie journalière

• **A Bordeaux** : La posologie de l'imipénem était en moyenne de **2122mg/j** avec un minimum de 400mg/j et un maximum de 3600 mg/j (figure 36).

NB : la posologie est présentée en mg/j et non en mg/kg/jour car l'analyse statistique a été effectuée de cette manière à Bordeaux.

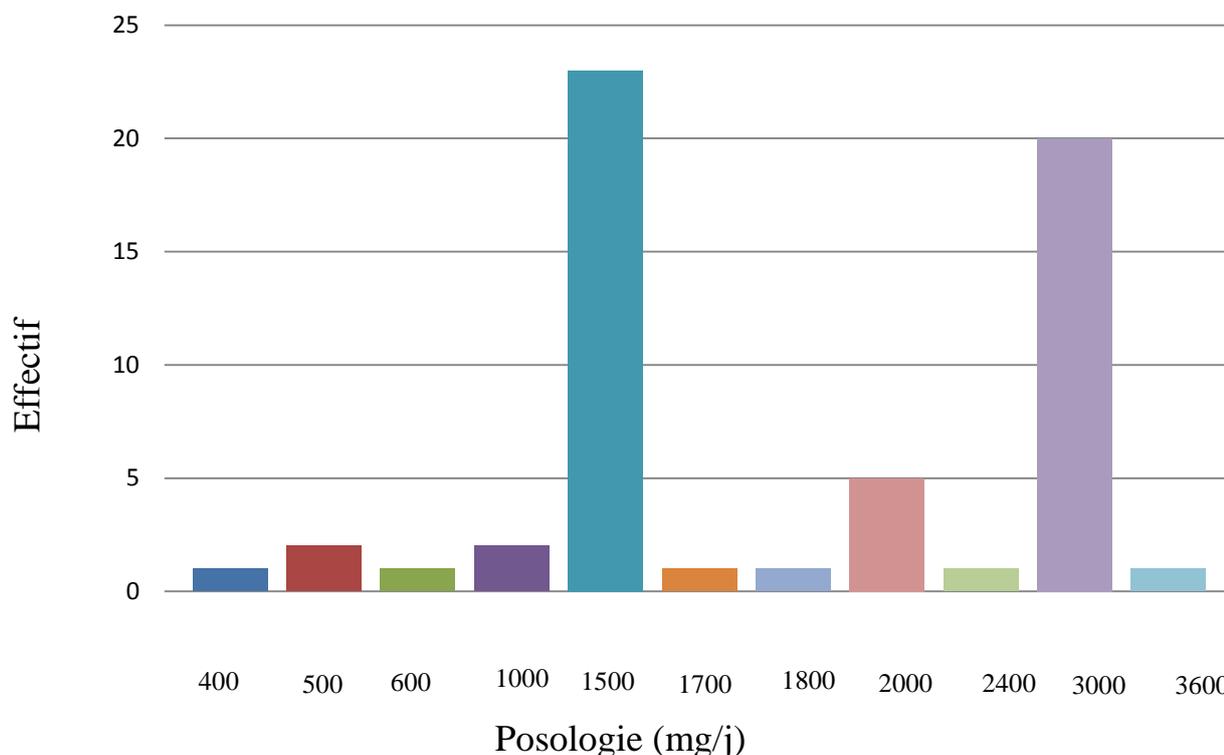


Figure 36. Répartition des posologies d'imipénem (en mg/j) à Bordeaux

Le rythme d'administration de l'imipénem se faisait principalement en **3 injections par jour (80.4%)** (donnée manquante pour 2 patients) (tableau 5).

| Rythme d'administration | Effectif | % |
|-------------------------|----------|------|
| 2 injections / jour | 4 | 7.1 |
| 3 injections / jour | 45 | 80.4 |
| 4 injections par jour | 7 | 12.5 |

Tableau 5. Répartition du rythme d'administration à Bordeaux

A noter que les administrations en 2 prises par jour concernaient essentiellement les patients insuffisants rénaux.

- **A Nantes :** La posologie de l'imipénem était en moyenne de **37.5mg/kg/j** (+/- 15.2mg/kg/j), avec un minimum de 11.0mg/kg/j et un maximum de 79.0 mg/kg/j. La posologie médiane était de **36.8mg/kg/j** (Huit valeurs étaient manquantes) (figure 37).

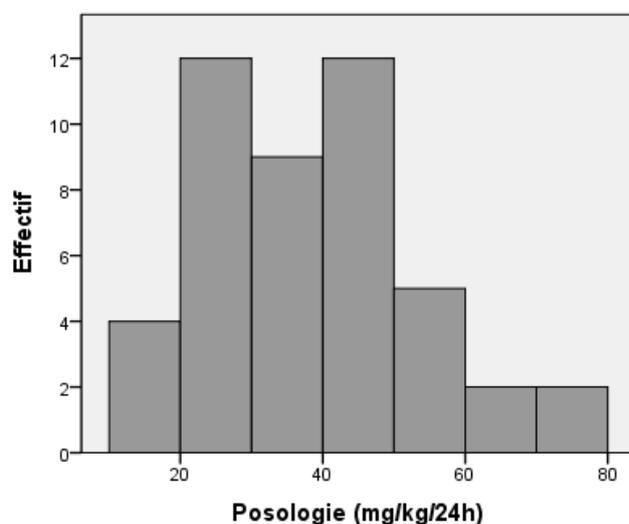


Figure 37. Répartition des posologies d'imipénem (en mg/kg/j) au CHU de Nantes

Le rythme d'administration de l'imipénem se faisait principalement en **3 injections par jour (67.9%)** (donnée manquante pour 1 patient) (tableau 6).

| Rythme d'administration | Effectif | % |
|------------------------------|-----------|-------------|
| 2 injections / jour | 7 | 13.2 |
| 3 injections / jour | 36 | 67.9 |
| 4 injections par jour | 10 | 18.9 |

Tableau 6. Répartition du rythme d'administration au CHU de Nantes

A noter que les administrations en 2 prises par jour concernaient également essentiellement les patients insuffisants rénaux.

iii- Réévaluation de l'antibiothérapie

Respectivement à Bordeaux et à Nantes, une désescalade de l'antibiothérapie était observée vers une mono ou bithérapie pour **15 (25.9%)** et **22 patients (45.8%)** (figure 38).

On note à Nantes, 4 données « ne sait pas » et 2 données manquantes.

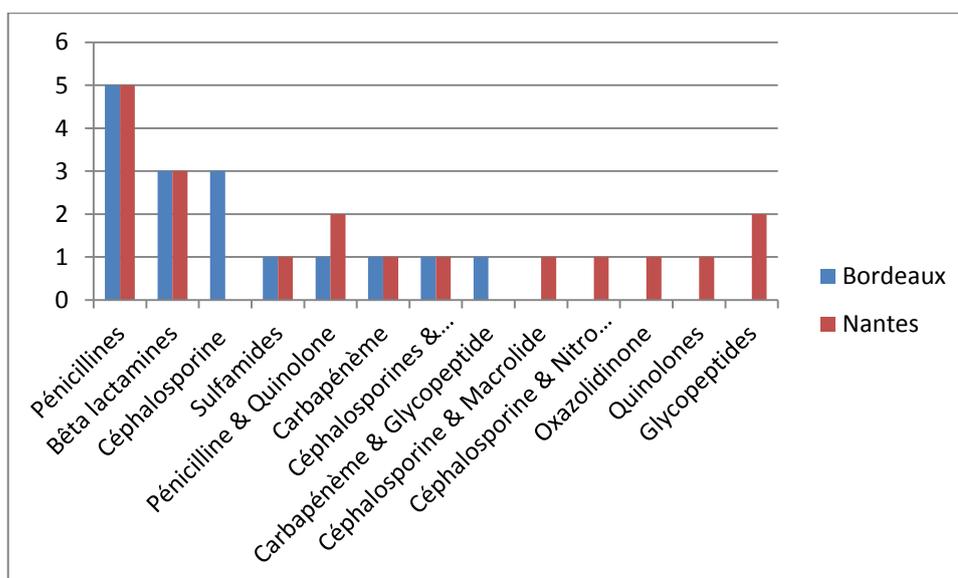


Figure 38. Description des molécules utilisées en relais de l'imipénem (en valeur absolue) pour les deux centres

iv- Avis d'un référent infectiologue

Dix-huit patients (37.5%) avaient fait l'objet d'un avis auprès d'un référent infectiologue, au CHU de Bordeaux, avant la prescription (donnée inconnue pour 10 patients) et 14 (31.8%) au CHU de Nantes (donnée inconnue pour 9 patients, 1 donnée manquante).

v- Prescripteur

Les prescriptions du CHU de Bordeaux étaient réalisées par un sénior pour 28 patients (53.8%) et d'un interne pour 24 patients (46.1%) (donnée inconnue pour 6 patients). Pour le CHU de Nantes, par un sénior pour 7 patients (15.9%) et par un interne pour 37 patients (84.1%). (donnée inconnue pour 10 patients).

vi- Période de prescription initiale

Au CHU de Bordeaux, la période de prescription initiale se situait en journée pour 40 patients (69.0%), au cours d'une garde pour 17 patients (29.3%) et au cours d'une astreinte pour 1 patient (1.7%). Au CHU de Nantes, elle se situait en journée pour 31 patients (64.6%) et au cours d'une garde pour 17 patients (35.4%) (donnée manquante pour 6 prescriptions).

vii- Adéquation avec le référentiel

Le groupe d'experts du CHU de Bordeaux a jugé que les prescriptions d'imipénem étaient pertinentes pour **30 patients (51.7%)**. Le groupe pluriprofessionnel de Nantes, a jugé les prescriptions d'imipénem pertinentes pour **49 patients (90.7%)**.

❖ Prescriptions non pertinentes d'imipénem :

- **A Bordeaux** : Vingt-huit prescriptions (**48.3%**) étaient jugées non pertinentes, *a posteriori* par le groupe pluriprofessionnel d'experts. Les motifs de non pertinence de ces prescriptions étaient les suivants : indication non pertinente (**25/28, 89.3%**), réévaluation inadéquate (**2/28, 7.1%**), durée de traitement inadaptée (**6/28, 21.4%**) et posologie inadéquate (**6/28, 21.4%**) du fait de la fonction rénale.

Dans **78.6%** des cas, il s'agissait d'une infection communautaire.

Pour **82.1%** des prescriptions, aucune réévaluation n'était effectuée. Les caractéristiques des prescriptions non pertinentes sont détaillées dans la figure 39.

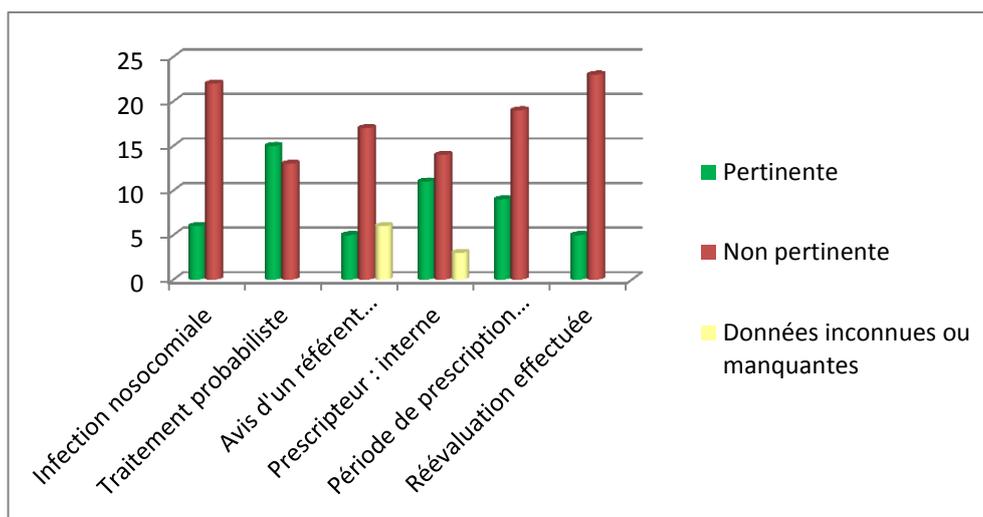


Figure 39. Description des caractéristiques des prescriptions non pertinentes à Bordeaux

- **A Nantes** : Cinq prescriptions d'imipénem (**9.3%**) étaient jugées non pertinentes *a posteriori* par le groupe pluriprofessionnel d'experts. Les motifs de non pertinence étaient liés à : l'indication (**pour les 5 prescriptions, 100%**), des réévaluations inadéquates (**5/5, 100%**), des durées de traitement inadaptées (**3/5, 60%**) et une posologie inadéquate (**1/5, 20%**). Les prescriptions non pertinentes avaient le plus souvent été faites par un interne (**75%**) et aucune n'avait fait l'objet d'un avis préalable auprès d'un référent infectiologue (lorsque les données étaient disponibles).

Les caractéristiques des prescriptions non pertinentes sont détaillées dans la figure 40.

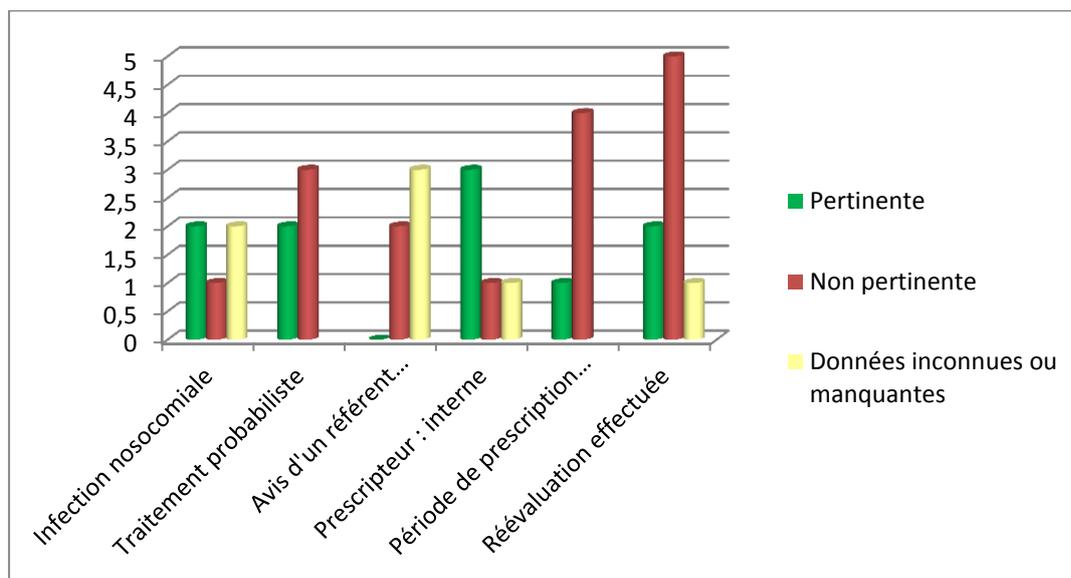


Figure 40. Description des caractéristiques des prescriptions non pertinentes au CHU de Nantes

viii- Avis du groupe d'experts et Index d'Adéquation Thérapeutique

- **A Bordeaux :**

Le détail des items composant l'Index d'Adéquation Thérapeutique figure dans la figure 41.

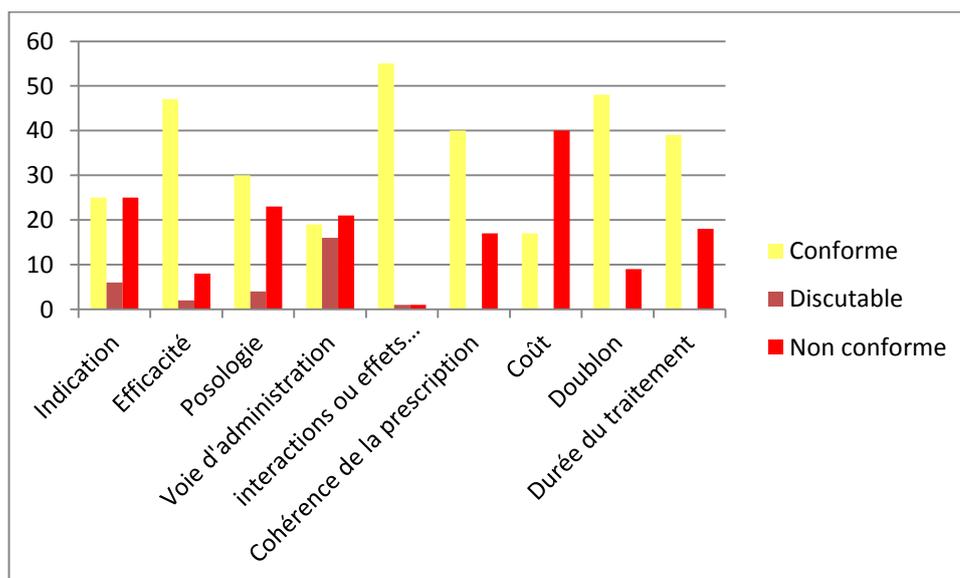


Figure 41. Détail des items de l'IAT (en valeur absolue) au CHU de Bordeaux

La valeur moyenne de l'Index d'Adéquation Thérapeutique était de **5.3** (+/- 3.6) et la médiane de **5.0**.

- **A Nantes :**

Le détail des items composant l'Index d'Adéquation Thérapeutique figure dans la figure 42.

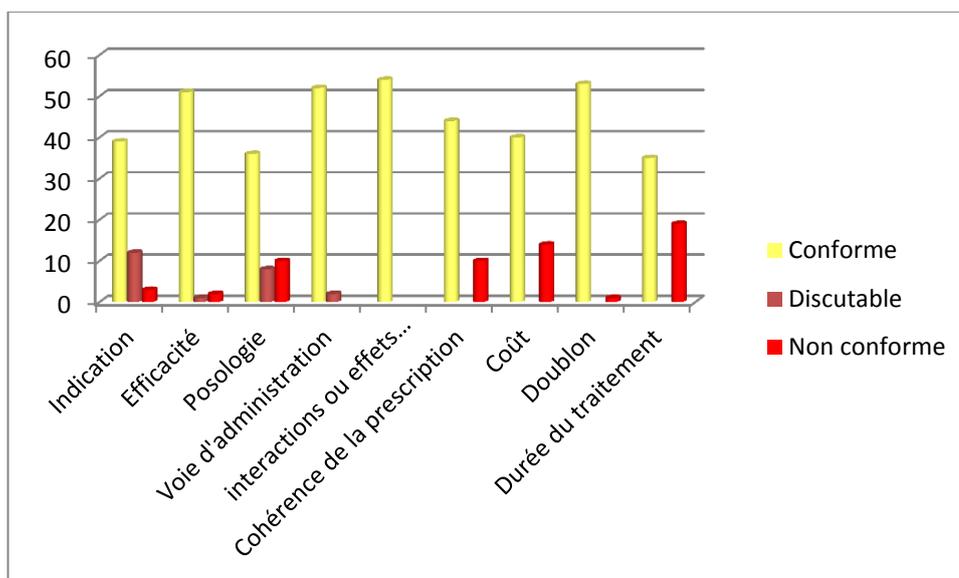


Figure 42. Détail des items de l'IAT (en valeur absolue) au CHU de Nantes

La valeur moyenne de l'Index d'Adéquation Thérapeutique était de **1.8** (+/- 1.9) et la médiane de **1.5**.

Le seuil de 3 est le plus discriminant car il permet de maximiser la sensibilité et la spécificité de l'Index d'Adéquation Thérapeutique, en référence à l'avis du groupe d'experts. Lorsque l'IAT est supérieur à 3, le groupe d'experts estime le plus souvent la prescription non pertinente.

La comparaison des avis du groupe d'experts par rapport aux résultats de l'IAT lorsque celui-ci est inférieur et supérieur à 3, est illustrée sur les figures 43 et 44.

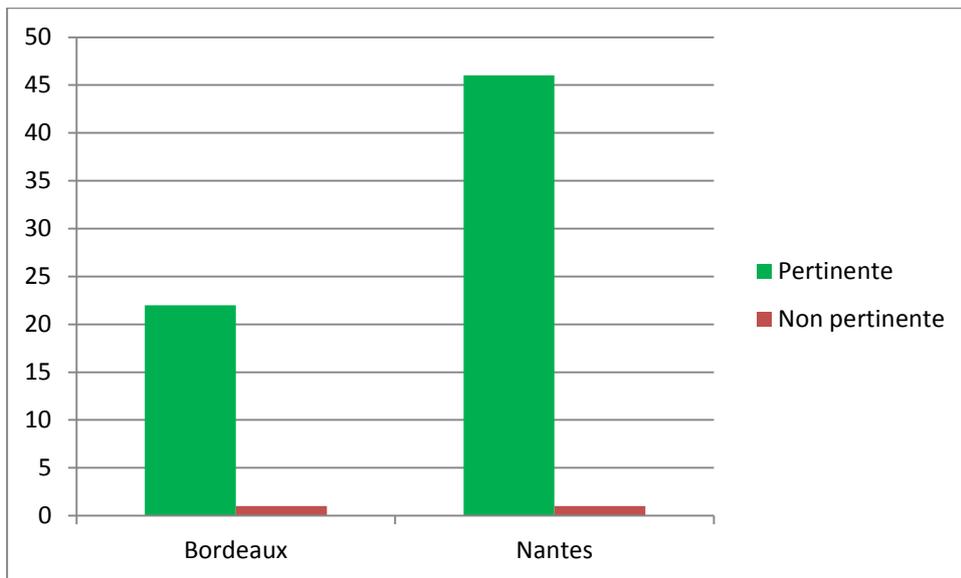


Figure 43. Comparaison des avis du groupe d'experts par rapport aux résultats de l'IAT lorsque $IAT \leq 3$

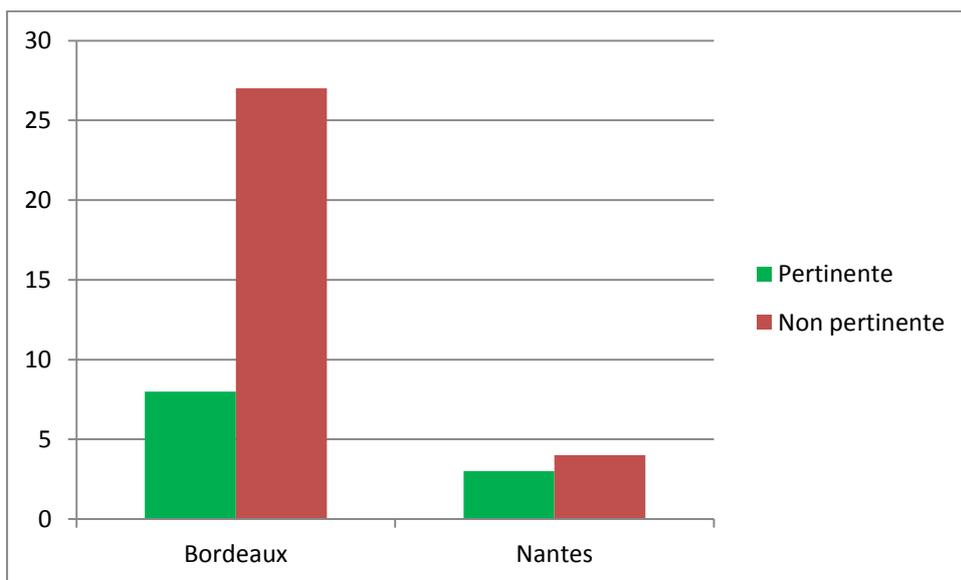


Figure 44. Comparaison des avis du groupe d'experts par rapport aux résultats de l'IAT lorsque $IAT > 3$

e- Tableau comparatif des principaux résultats du CHU de Bordeaux et de Nantes

| Paramètres | Résultats prédominants CHU DE BORDEAUX | Résultats prédominants CHU DE NANTES |
|---|---|--|
| Nombre de patients analysés | 58 | 54 |
| FR BMR | Hospitalisation dans l'année précédente : 63.8% Antibiothérapie antérieure : 51.7% | Hospitalisation dans l'année précédente : 63% Antibiothérapie antérieure : 92% |
| Immunodépressions | Diabète : 31.5% Tumeur solide : 31.2% | Hémopathie maligne : 20.4% Aplasie : 14.8% |
| Secteur d'hospitalisation | Réanimation Adulte : 50% | Médecine : 48.1% |
| Antibiothérapie antérieure | OUI : 51.7% Céphalosporines : 23.6% Pénicillines : 20% | OUI : 92% Céphalosporines : 54.3% Pénicillines : 45.7% |
| Type d'infection | Broncho-pulmonaire : 37.9% urinaire : 34.5% | Broncho-pulmonaire : 27.8% Aplasia fébrile : 22.2% Intra-abdominale/septicémie : 20.4% |
| Infection communautaire/nosocomiale | Communautaire : 72.4% | Nosocomiale : 79.4% |
| Infection probabiliste/documentée | Probabiliste : 50% | Probabiliste : 66% |
| Type de prélèvements | ECBU : 31% Autres : 25.9% HC : 17.2% | HC : 73.1% Autres : 40.4% ECBU : 28.8% |
| Germes identifiés au cours de la prise en charge | Entérobactérie : 42.8% | Entérobactérie : 51.4% |
| Durée du traitement probabiliste (moyenne) | 3.7 jours | 8.3 jours |
| Durée totale du traitement par imipénem (moyenne) | 7.8 jours | 11.2 jours |
| Posologie journalière moyenne | 2200mg/j | 37.5mg/kg/j |
| Rythme d'administration | 3 injections/j : 80.4% | 3 injections/j : 67.9% |
| Réévaluation traitement | NON : 74.1% Pénicillines : 33.3% Céphalosporines : 20% | NON : 54.2% Pénicillines : 38.1% Céphalosporines : 18.2% |
| Avis d'un référent infectiologue | NON : 62.5% | NON : 68.2% |
| Prescripteur | Sénior : 53.8% | Interne : 84.1% |
| Période de prescription initiale | Journée : 69% | Journée : 64.6% |
| Pertinence des prescriptions | OUI : 51.7% | OUI : 90.7% |
| IAT | 5.3 (+/-3.6) | 1.8 (+/- 1.9) |

CHAPITRE III : DISCUSSION

La consommation relativement importante des carbapénèmes aux CHU de Bordeaux (11.32 DDJ/1000JH en 2013) et de Nantes (9.86 DDJ/1000JH en 2013) depuis plusieurs années, nous a incités à mettre en place une évaluation des pratiques de prescription des CBP, commune à ces deux établissements de santé.

1-DISCUSSION SUR LA METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Conformément aux méthodes décrites par l'HAS, pour l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) (audit, étude de prévalence...), nous avons réalisé cette étude afin de dresser un état des lieux et de comparer les pratiques de prescription d'imipénem dans les deux établissements (HAS 2008). Ce travail n'est pas un audit proprement dit (méthode permettant de comparer les pratiques de soins à des références) mais une revue de pertinence qui permet d'évaluer le caractère approprié des prescriptions d'imipénem dans une situation infectieuse donnée.

Afin d'obtenir l'exhaustivité du nombre de prescriptions d'imipénem sur la période choisie, mais aussi pour faciliter le recueil des données, difficiles à obtenir *a posteriori* lors d'études rétrospectives, nous avons recueilli les prescriptions en prospectif.

Comme cela avait été fait pour une étude sur l'antibiothérapie des pneumonies communautaires (Navas D et al. 2005), nous avons choisi d'utiliser l'Index d'Adéquation Thérapeutique pour évaluer la qualité des prescriptions d'imipénem. Ce score est le reflet du jugement que l'on porte sur la thérapeutique. C'est un indicateur qui s'est avéré pertinent, sensible (Samsa GP et al. 1994, Hanlon JT et al. 1992) et qui présente l'intérêt d'évaluer le caractère conforme ou non de chaque composante de la prescription (l'indication, la posologie, la durée de traitement, etc ...).

Aucune analyse statistique des résultats dans les deux centres n'a été effectuée, il s'agit uniquement d'une étude descriptive.

La réussite de ce travail repose sur la pluridisciplinarité du groupe d'experts chargé d'évaluer la conformité des prescriptions dans les deux établissements. La mise en commun des compétences de chacun a permis, après discussion de chaque cas, de statuer sur la pertinence des prescriptions. En effet, contrairement au travail réalisé dans les pneumonies communautaires qui reposait sur la conférence de consensus en vigueur dans cette pathologie, il n'existe pas de référentiel pour le bon usage des carbapénèmes, chaque dossier devant être

analysé en fonction du terrain des patients, de leurs antécédents, du type de l'infection et de sa sévérité, ainsi que de la bactérie isolée ou suspectée.

2-DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

Le nombre de patients traités par imipénem pendant la période de l'étude est sensiblement identique dans les 2 CHU, avec respectivement 66 et 57 patients traités à Bordeaux et à Nantes. Cependant, ce nombre n'est pas exhaustif, du fait de la dotation d'imipénem dans certains services forts consommateurs, comme l'hématologie par exemple au CHU de Nantes, ou l'onco-hématologie et le bloc ophtalmologique au CHU de Bordeaux. Aussi les patients de ces services-là ont-ils été sous-estimés car ils n'ont pas tous fait l'objet d'une prescription nominative transmise à la pharmacie de l'établissement.

L'imipénem a été le plus fréquemment prescrit dans les infections broncho-pulmonaires dans les 2 établissements mais avec des pourcentages différents : 37.9% des indications pour Bordeaux et 27.8% pour Nantes. Suivent respectivement à Bordeaux et à Nantes, les infections urinaires (34.5%) et les aplasies fébriles (22.2%). Il est important de préciser que le pourcentage d'aplasies fébriles est certainement très inférieur à ce qui aurait été si l'imipénem n'avait pas été en dotation en Hématologie. Une différence notable est à souligner entre les deux centres : aucune infection intra-abdominale n'a été traitée à Bordeaux par l'imipénem sur la période de l'étude, alors qu'à Nantes, cela représente 20.4% des indications ayant motivé la prescription de cette molécule. Ceci peut s'expliquer par le fait que les référentiels locaux du CHU de Bordeaux, positionnent d'autres molécules dans ce type d'infections

La part d'infections communautaires et nosocomiales, est très différente dans les 2 CHU. A Nantes, 79.4% de l'ensemble des infections sont des infections nosocomiales, ce qui est comparable avec ce qui a été retrouvé dans l'étude réalisée par M Van Hollebeke, à Grenoble, et dont l'objectif principal était d'évaluer la conformité des prescriptions de CBP dans la prise en charge des infections nosocomiales et communautaires (Van Hollebeke M et al. 2014). La part des infections nosocomiales y était de 76.3% A Paris, A Lefebure, rapporte des chiffres équivalents (73%) (Lefebure A et al. 2011). A Bordeaux, les infections nosocomiales ne représentent que 27.6% de l'ensemble des infections traitées par l'imipénem. Ceci peut s'expliquer par l'émergence de souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE dans la communauté et notamment dans les infections urinaires (le pourcentage d'infections urinaires était important au cours de l'étude (Auer S et al. 2010).

La part de prescriptions probabilistes à Bordeaux et à Nantes est respectivement de 50% et 66%. Elle est donc supérieure à la part de traitements documentés. L'étude de M Van Hollebeke a rapporté la même observation avec un pourcentage de traitements empiriques égal à 71.1%.

Les prescriptions d'imipénem au CHU de Bordeaux provenaient essentiellement des Services de Réanimation Adulte (50%), à la différence du CHU de Nantes où il s'agissait principalement de Services de Médecine (48.1%). Par ailleurs, le Pr D Gruson a proposé dans une revue générale quelques stratégies pour une gestion raisonnée de l'antibiothérapie en réanimation, afin de lutter contre l'émergence des BMR (Gruson D et al. 2002). Au CHU de Nantes, les services de réanimation étaient déjà sensibilisés à l'intérêt d'épargner les CBP, car une EPP avait déjà été réalisée en 2009 et des actions d'amélioration des pratiques avaient déjà été mises en place (Navas D et al. 2009).

Les entérobactéries sont les bactéries les plus fréquemment identifiées dans les 2 établissements, avec respectivement 42.8% et 51.4% des cas documentés à Bordeaux et à Nantes. Les bactéries identifiées exprimaient quasiment toutes une BLSE ou une céphalosporinase de haut niveau.

Dans ses recommandations de bon usage des CBP, R Gauzit, préconise une durée de traitement la plus courte possible, n'excédant pas 7-10j (Gauzit R et al. 2010). Avec une durée moyenne totale de traitement égale à 7.8 jours, Bordeaux est en accord avec ces recommandations. En revanche, à Nantes, la durée moyenne totale de traitement est légèrement supérieure (11.2 jours). Y X Liew (Liew Y X et al. 2011) et M Artur (Artur M et al. 2012) avaient rapporté respectivement à Singapour et à Rouen des durées de traitement du même ordre que celles retrouvées à Nantes (15j et 11.6j), dans une étude portant sur l'usage des CBP. Les durées moyennes retrouvées dans les 2 centres ne paraissent pas très élevées, cependant mais certaines durées de traitement pouvaient aller jusqu' à 60 jours et 90 jours respectivement à Bordeaux et à Nantes. Il en va de même pour les durées de traitement probabiliste : en moyenne 3.7 jours à Bordeaux et 8.3 jours à Nantes, mais avec respectivement une durée maximale de 60 jours et 23 jours. La poursuite de la sensibilisation des prescripteurs pour réduire la durée de traitement, lorsque cela est possible, fait partie des actions d'améliorations envisagées.

Notre travail montre également que la réévaluation des traitements est insuffisamment réalisée dans les 2 établissements. Elle n'est effectuée que dans 25.9% des cas au CHU de Bordeaux

et 45.8% des cas au CHU de Nantes. Or, la réévaluation des traitements est un des paramètres clés pour le bon usage des antibiotiques. Elle est un critère important pris en compte lors de l'accréditation des établissements de santé. Par ailleurs, E Eychenne a montré dans son étude réalisée à Paris, qu'une réévaluation à 72h avait contribué à diminuer (-11%) la durée du traitement probabiliste par les CBP (Eychenne E et al. 2014). Les études de Leroy O et al. 2006, Morel J et al. 2010 et Faisal K et al. 2014, ont démontré que cette stratégie lorsqu'elle est possible, est une approche idéale du traitement des pneumonies nosocomiales ainsi que du traitement de l'ensemble des pathologies infectieuses de réanimation, mais ils ont également souligné que dans certaines circonstances la décision de réaliser ou non une réévaluation peut être difficile à prendre (aucune bactérie identifiée après 72h de traitement, controverse quant à la fiabilité de certains prélèvements positifs, évolution du tableau infectieux clinique difficile à apprécier...). De plus, la réévaluation ne se conçoit que lorsque le patient a reçu une antibiothérapie empirique adéquate qui a permis une amélioration de l'état clinique infectieux initial.

L'Index d'Adéquation Thérapeutique moyen, calculé indépendamment de la connaissance de l'avis des experts, était plus élevé à Bordeaux qu'à Nantes (IAT=5.3) vs (IAT=1.5). Cela correspond avec le pourcentage de prescriptions conformes et non conformes obtenu dans les 2 CHU. En effet, plus le score est bas, plus la prescription est appropriée. Le score retrouvé à Nantes dans notre étude en 2013 est inférieur à celui retrouvé par D Navas (IAT=3) lors de la même étude réalisée en 2009. De même, le pourcentage de prescriptions pertinentes au CHU de Nantes (90.7%) traduit l'impact des actions d'amélioration mises en œuvre après 2009 auprès des prescripteurs de l'établissement. La pertinence n'était alors que de 63.8%. En revanche, à Bordeaux, le pourcentage de prescriptions pertinentes est faible (51.7%), du fait d'une indication non conforme dans 89.3% des cas, une durée de traitement non conforme 21.4% ainsi que de l'absence d'avis infectiologue avant la prescription dans 62.5% des cas.

Ces résultats nous amènent à discuter de plusieurs points qu'il faut avoir à l'esprit :

- Une consommation élevée d'antibiotique n'est pas toujours le reflet de mauvaises pratiques : 90.7% de prescriptions sont en effet pertinentes, malgré une consommation de carbapénèmes s'élevant à 9.86 DDJ/1000JH. Cela doit être mis en relation avec ce qui avait déjà été rapporté dans une étude menée par L Levent (Levent L et al. 2012).

Dans un contexte actuel de politique d'épargne des CBP, une sensibilisation des prescripteurs est tout de même nécessaire. Il est en effet possible d'avoir recours à d'autres antibiotiques,

de spectre moins large, jusqu'alors peu utilisés, mais qui conservent une activité sur les bactéries productrices de BLSE par exemple. C'est le cas du pivmécillinam (Selexid®) ou de la céfoxitine qui trouvent une nouvelle place dans la prise en charge des infections urinaires (recommandations SPILF 2014).

- La nette amélioration de la pertinence des prescriptions d'imipénem au CHU de Nantes, entre 2009 et 2013, démontre une fois de plus l'impact de ce type d'EPP, qui conduit à mettre en place des actions d'amélioration avec des répercussions, sur la baisse de la consommation des antibiotiques (Vlahovic-Palcevski V et al. 2010). C'est ce qui a été observé au CHU de Nantes.

- Le bon usage des antibiotiques ne pourra pas se mettre en place sans la complémentarité des compétences des différents acteurs concernés dans ce domaine. La conférence de consensus organisée par la SPILF en 2002 (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) puis la circulaire du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé (Ministère de l'Emploi et de la Solidarité 2002) détaillent l'organisation destinée à optimiser l'utilisation des antibiotiques. Celle-ci repose notamment sur la désignation d'une équipe mobile d'antibiothérapie (EMA). Ses missions comprennent des interventions de conseil, une surveillance de la qualité des prescriptions d'antibiotiques, des actions de formation, le suivi des consommations d'antibiotiques et des actions d'évaluation (audits de pratiques). P Lesprit a publié une étude en 2012 montrant le rôle fondamental des EMA, à l'hôpital Henri-Mondor (Lesprit P et al. 2012). Cette étude souligne notamment l'efficacité de leur action de conseil pour aider les prescripteurs à moins et mieux utiliser les antibiotiques, et ce, dans le cadre d'interventions non sollicitées par les services. Sur 51 prescriptions pour lesquelles l'EMA avait émis un conseil (réduction de durée de l'antibiothérapie ou son arrêt), 80% ont fait l'objet d'une modification. L'utilité de ce conseil sur la réévaluation a été ensuite confortée par le fait que les avis de l'EMA entraînaient plus de modifications du traitement à J4 que la simple diffusion d'un « reminder » au prescripteur ou l'absence d'intervention. Un « reminder » est un aide-mémoire, un système informatique d'aide à la prescription des antibiotiques qui rappelle aux prescripteurs notamment de réévaluer les traitements à 72h. Un an après la mise en place de l'EMA, une diminution significative de la consommation d'antibiotiques a été observée et ce malgré une tendance à l'augmentation des EBLSE sur la même période. En 1 an, le travail en binôme de l'infectiologue et du pharmacien a permis de réduire de 19% le coût de l'antibiothérapie. La contribution du pharmacien hospitalier à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie est

de nouveau démontrée. D Cappelletty a d'ailleurs rapporté que l'absence du pharmacien impliqué habituellement dans l'équipe mobile d'antibiothérapie a entraîné une augmentation de la consommation d'antibiotiques et notamment d'imipénem (+27%) et une augmentation des durées moyennes de traitement (+ 4j pour le linézolide mais +0.7j pour l'imipénem) (Cappelletty D et al. 2013). Le pharmacien joue en effet un rôle central, qui ne se limite pas à un simple « contrôle » de la prescription : en amont de la prescription, par sa contribution à la définition de la politique antibiotique globale de l'établissement dans le cadre de la COMEDIMS, par sa participation à l'élaboration de référentiels locaux consensuels et l'évaluation de leur application, par ses connaissances élargies vers les domaines complémentaires en lien avec la thérapeutique anti-infectieuse, que sont la pharmacologie et la bactériologie, il doit établir un dialogue de qualité avec les médecins et exercer une activité d'aide à la prescription, tout au moins pour les prescripteurs les moins expérimentés. En aval de la prescription, en veillant au respect des recommandations, en délivrant les conseils relatifs à l'administration des antibiotiques, et en participant au suivi du traitement, il contribue également à leur bon usage (Saulnier JL 2003, Sinègre M 2003). La place du pharmacien hospitalier n'est-elle donc pas davantage dans les services de soins, auprès des prescripteurs ?

CONCLUSION - PERSPECTIVES

La résistance des bactéries aux antibiotiques, et plus particulièrement celle des bacilles à Gram négatif aux β -lactamines, est un problème de santé publique mondial majeur. L'émergence de souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération fait craindre une surconsommation de carbapénèmes dont l'imipénem, antibiotiques de dernier recours. L'évolution de la résistance impose donc une vigilance accrue dans l'utilisation de cet antibiotique, en raison de l'émergence de bactéries productrices de carbapénémases et de la rapidité de leur diffusion dans le monde entier. Dans ce contexte, la mise en place d'une politique de gestion des CBP à l'hôpital est exigée, comme le précise la circulaire n° DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 (Ministère du travail, de l'emploi et de la santé 2010).

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé une revue de pertinence des prescriptions d'imipénem au niveau de deux Centres Hospitaliers Universitaires (le CHU de Bordeaux et le CHU de Nantes), dans le but d'améliorer les pratiques de prescription de cet antibiotique.

Ce travail de thèse a donc permis de faire un état des lieux et de comparer les pratiques de prescription d'imipénem au CHU de Bordeaux et au CHU de Nantes. Il a permis d'objectiver des différences de pratiques de prescription de cet antibiotique entre les deux établissements, qui devront faire l'objet de discussion et d'analyses plus approfondies.

Les efforts devront être concentrés sur la séniorisation des prescriptions, la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h et à 7-10 jours de traitement, encore insuffisamment réalisée, et le raccourcissement des durées de traitement. Pour le CHU de Nantes, les résultats ont déjà été présentés à la Commission des Anti-Infectieux en avril 2014. Même si la pertinence des prescriptions d'imipénem s'est considérablement améliorée ces dernières années, la décision a été prise de ne dispenser les carbapénèmes que pour une durée de trois jours (non renouvelable, sauf si une nouvelle ordonnance est réalisée), afin d'inciter à la réévaluation et que cette réévaluation soit tracée dans le dossier médical du patient. Les résultats du CHU de Bordeaux seront présentés lors de la prochaine Commission Médicale des Anti-Infectieux de l'établissement. Des mesures correctrices seront à ce moment-là mises en place et une deuxième EPP sera réalisée afin d'en apprécier l'impact.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Direction de l'accréditation et de l'évaluation des pratiques. Manuel d'accréditation des établissements de santé. Deuxième procédure d'accréditation. Septembre **2004**. <http://www.anaes.fr>

Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM). Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Editions N. Attali, Août **1996**

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Rapport d'expertise. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Juin **2011**

Aktas Z, Kayacan CB, Scneider I et al. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy*. **2008**; 54: 101-106

Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos trans R Soc Lond B Biol Sci*.**1980**; 289: 321-331

Anastay M, Lagier E, Blanc V, Chardon H. Epidémiologie des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) chez les entérobactéries dans un hôpital du sud de la France, 1999-2007. *Pathologie Biologie*. **2013**; 61: 38-43

Antibiogarde.. Allaouchiche B, Bru JP, Caillon J et al. Edition 2012

Artur M, Quatremare E, Tenga G, Tired I, Dieu B. Bon usage des carbapénèmes dans un CHU. *Med Mal Infect*. **2012**; 42 (2HS): 64-65

Auer S, Wojna Alexandra, Hell M. Oral Treatment Options for Ambulatory Patients with Urinary Tract Infections caused by Extended-Spectrum- β -lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. **2010**; 4006-4008

Benouda A, Touzani O, Khairallah MT et al. First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco. *Ann trop Med Parasitol*. **2010**; 104: 327-330

Bernard H, Tancrede C, Livrelli V, Morand A, Barthelemy M, Labia R. A novel plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase not derived from TEM- or SHV type enzymes. *J Antimicrob Chemother.* **1992**; 29: 590-592

Bertrand X, Hocquet D, Costa Y pour le conseil scientifique de l'ONERBA. *Pseudomonas aeruginosa* : données des réseaux de l'ONERBA et résultats de l'enquête trans-réseaux 2007. *Med Mal Infect.* **2008**; 38: 63-64

Bogaerts P, Rezende de Castro R, Roisin S, Deplane A, Huang TD, Hallin M et al. Emergence of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J Antimicrob Chemother.* **2012**; 67 (6): 1552-1553

Bonnin RA, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clone, France. *Emerg Infect Dis.* **2013**; 19 (5): 822-823

Bonnin RA, Poirel L, Naas T, Pirs M, Seme K, Schrenzel J et al. Dissemination of New Delhi metallo- β -lactamase-1- producing *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clin Microbiol Infect.* **2012**; 18 (9): 362-365

Boulanger A, Naas T, Fortieau N, Figueiredo S, Nordmann P. NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* from Algeria. *Antimicrob Agents Chemother.* **2012**; 56(4): 2214-2215

Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J health Syst pharm.* **2013**; 70 (12): 1065-1069

Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, Yu Y. Emergence of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* in China. *JAC.* **2011**; 66 (6): 1255-1259

Chen HY, Yuan M, Livermore M. Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in the UK in 1993. *J Med Microbiol.* **1995**; 43: 300-309

Comité de l'Antibiogramme de la Société française de Microbiologie. Recommandations de 2012

Cornaglia G, Rossolini GM. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. **2010**; 16: 99-101

Cuzon G, Naas T, Bogaerts P et al. Plasmid encoded carbapenem hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. Antimicrob Agents Chemother. **2008**; 52: 3463-3464

Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. Antimicrob Agents Chemother. **2011**; 55 (5): 2420-2423

David M, Lemeland JF, Boyer S. Emergence de bêta-lactamases à spectre étendu chez *Pseudomonas aeruginosa* : à propos de 24 cas au CHU de Rouen. Pathologie Biologie. **2008**; 56: 429-434

Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin RA, Anais L, Merle JC. Outbreak of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. Euro Surveill. **2013**; 18 (31)

Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R. New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM-1) in *enterobacteriaceae* : treatment options with carbapenems compromised. J of association of Physicians of India. **2010**; 58 (3): 147-149

Direction Générale de la Santé. Introduction : les principales mesures inscrites dans la loi relative à la politique de santé publique. Santé Publique. **2004**; 16:703-711

Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type Carbapenemase in Gram-Negative Bacteria. BioMed Research International. **2014**

Dortet L, Radu I, Gautier V et al. Intercontinental travels of patients and dissemination of plasmid mediated carbapenemase KPC-3 associated with OXA-9 and TEM-1. *J Antimicrob Chemother.* **2008**; 61: 455-457

Espinal P, Fugazza G, Lopez Y, et al. Dissemination of an NDM-2 producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli Rehabilitation Center. *Antimicrob Agents Chemother.* **2011**; 55 (11): 5396-5398

Espinal P, Poirel L, Carmeli Y, Kaase M, Pal T, Nordmann P et al. Spread of NDM-2 producing *Acinetobacter baumannii* in the Middle East. *J Antimicrob Chemother.* **2013**; 68 (8): 1928-1930

European Center for Disease prevention and control (ECDC). Technical report. Carbapenemase-producing bacteria in Europe. Nov **2013**

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Surveillance report : antimicrobial resistance surveillance in Europe. **2012** www.ecdc.europa.eu

Eychenne E, de Terline D, Hue B, Meynard JL, Offenstadt G, Fernandez C, Antignac M. Réévaluation des antibiothérapies à 72h après la mise en place d'une dispensation contrôlée des antibiotiques. *Med Mal Infect.* **2014**; 44 (6S): 71

Faisal K, Adnanul K, Tashfeen M, Subhan A, Sayyed J, Mansoor M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteriemic pneumonia. *Infection and drug Resistance.* **2014**; 7: 177-182

Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect.* **2009**; 73 (4): 345-354

Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C et al. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *J antibiothérapie.* **2010**

Grall N, Andremont A, Armand Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse. *Journal des Anti-Infectieux.* **2011**; 13: 87-102

Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Cardinaud JP, Gbikpi-Benissan G. Impact des nouvelles stratégies d'utilisation des antibiotiques en réanimation. *Réanimation*. **2002**; 11: 200-208

Halaby T, Reuland E, Al Naiemi N et al. A case of New-Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1) producing *Klebsiella pneumoniae* with putative secondary transmission from the Balkan region in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother*. **2012**; 56 (5): 2790-2791

Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. **2007**. *J Infect*; 55: 49-57

Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. **1992**. 45: 1045-1051.

Haut Conseil de la Santé Publique. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. **2007**

Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé V1. Juin **2003**

Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Recommandations et grilles d'évaluation des pratiques professionnelles. Avril **2008**

Hrabak J, Stolbova M, Studentova V, Fridrichova M, Chudackova E, Zemlickova H. NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient repatriated to the Czech Republic from Egypt. *Euro Surveill*. **2012**; 17 (7)

James S, Lewis II, Herrera M, Wickes B, Patterson JE, Jorgensen JH. First report of the emergence of CTX-M type extended-Spectrum β -lactamases (ESBLs) as the Predominant ESBL isolated in a US health care System. *Antimicrob Agents Chemother*. **2007**; 51 (11): 4015-4021

Jiang X, Zhang Z, Li M, Zhou D, Ruan F, Lu Y. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2006**; 50: 2990-2995

Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V et al. Emergence of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia. *Antimicrob Agents Chemother.* **2011**; 55 (8): 3929-3931

Kassakian SZ, Mermel L. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta lactamase producing bacteria. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* **2014**; 3: 9

Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* **1983**; 11: 315-317

Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* **2007**; 51: 3026-3029

Lefebure A, Diamantis S et al. Evaluation de l'usage des carbapénèmes dans un centre hospitalo-universitaire. Abstract O-04. 11ème Journées Nationales d'Infectiologie 9-11 juin **2011**

Leflon-Guibout V, Blanco J, Amaqdouf K, Mora A, Guize L, Nicolas-Chanoine MH. Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *J Clin Microbiol.* **2008**; 46 (12): 3900-3905

Lepper PM, Grusa. E et al. Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2002**; 46: 2920-2925

Leroy O, Boussekey N, Georges H. Indications, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. *Réanimation.* **2006**; 15: 159-167

Lesprit P, Delory T. Equipe mobile d'antibiothérapie : fonctionnement et impact. *Journal des Anti-Infectieux*. **2012**; 15: 39-45

Lesprit P, Landelle C, Girou E, Brun-Buisson C. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother*. **2010**; 65: 789-795

Levent T, Delfosse F, Lambiotte F, Dezorzi S, Gosteau L, Vasseur. Une consommation élevée d'antibiotique est-elle toujours le reflet de mauvaises pratiques ? *Med Mal Infect*. **2012**; 42 (7): 309-314

Liew Y.X, Lee W et al. Inappropriate carbapenem use in Singapore public hospitals : opportunities for antimicrobial stewardship. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2011**; 37: 82–92

Livermore DM. The threat from the pink corner. *Ann Med*. **2003**; 35: 226-234

Lo WU, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contact. *J Infect*. **2010**; 60 (4): 286-292

Matsumoto Y, Ikeda F, Kamimura T, Yokota Y, Mine Y. Novel plasmid-mediated beta-lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxymino-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. **1988**; 32: 1243-1246

Mazzariol A, Bosnjak Z, Ballarini P et al. NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae*, Croatia. *Emerg Infect dis*. **2012**; 18 (3): 532-534

Milliani K, L'Hériteau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect*. **2011**; 77 (4): 343-347

Ministère de l'emploi et de la solidarité. Circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5A n° 272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. **2002.** Texte non paru au journal officiel.

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases. **2010.**

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. **2011**

Ministère de la santé. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. **2001.**
<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/antibio/sommaire.htm>

Morel J, Casoetto J, Jospe R, Aubert G et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit care.* **2010**; 14: R25

Naas T, Nordmann P, Vedel G et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**; 49: 4423-4424

Naiemi N, Duim B, Savelkoul PHM, Spanjaard L, de Jonge E, Bart A et al. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit : implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol.* **2005**; 43: 4862-4864

Nakazawa Y, Ii R, Tamura T et al. A case of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* transferred from India to Japan. *J Infect and Chemother.* **2013**; 19 (2): 330-332

Navas, D. Boutoille, JP. Talarmin, C. Bretonnière, P. Bemer, G. Potel, J. Caillon, L. Moret, C. Paille, N. Asseray. Revue de pertinence des prescriptions d'imipénem : Utilisation de l'index d'adéquation thérapeutique. *RICAI.* **2-3 décembre 2010.** Paris.

- Navas D, Caillon J et al.** Evaluation des pratiques professionnelles de prise en charge des pneumopathies communautaires. Presse Médicale. **2005**; 34:1687-95
- Nordmann P, Carrer A.** Les carbapénémases des entérobactéries. Archives de Pédiatrie. **2010**; 17: 154-162
- Nordmann P.** Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines de *Pseudomonas aeruginosa*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 22. **2003** ; 527-530
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T.** The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. Lancet Infect Dis. **2009**; 9: 228-236
- Organisation Mondiale de la Santé.** Premier rapport sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d'ampleur mondiale. Genève 30 avril **2014**
- Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA.** Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxymino-and-alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. **1990**; 34: 2200-2209
- Paul M, Weinberger M, Siegman-Igra Y et al.** *Acinetobacter baumannii* : emergence and spread in Israeli hospitals 1997-2002. J Hosp Infect. **2005**; 60 (3): 256-260
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.** *Acinetobacter baumannii* : emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Revue. **2008**; 21: 538-582
- Perry JD, Naqvi H, Mirza A et al.** Prevalence of faecal carriage of enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. J Antimicrob Chemother. **2012**; 39 (3): 265-266
- Philippon A, Arlet G.** Les bêta-lactamases chez les Bacilles à Gram-négatif : que de nouveautés en 15 ans. Antibiotiques. **2005**; 7: 247-259
- Philippon A.** Entérobactéries des bêta-lactamines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Biologie Clinique. **2008**; 90-05-0145

Philippon A. Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). Immuno-analyse et biologie spécialisée. **2013**; 28: 287-296

Pitart C, Solé M, Roca I, Fabrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. Antimicrob Agents Chemother. **2011**; 55 (9): 4398-4401

Pitout JD. Multiresistant *Enterobacteriaceae* ; new threat of an old problem. Exp Rev Anti Infect Ther. **2008**; 6: 657-669

Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1 producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. J Clin Microbiol. **2003**; 41: 3542-3547

Poirel L, Nordmann P. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect. **2002**; 8: 321-331

Poirel L, Potron A, Nordmann P. Oxa-48-like-carbapenemase : the phantom menace. J Antimicrob Chemother. **2012**; 67 (7): 1597-1606

Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann. Euro Surveill. **2013**; 18 (31)

Pournaras S, Pronotariou E, Voulgari E et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. J Antimicrob chemother. **2009**; 64: 348-352

Réseau BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé en France **2011**.

Réseau ATB-Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques. **2010**

Rogues AM, Dumartin C, Parneix P, Prudhon H, Placet-Thomazeau B et al. Politique d'utilisation des antibiotiques : état des lieux dans 99 établissements de santé de l'interrégion Sud-Ouest. Med Mal Infect 35. **2005** ; 536-542

Ruppé E. Epidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Antibiotiques. **2010**; 12: 3-16

Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, Lewis IK, Landsman PB, Cohen HJ. A summated score for the medication appropriateness index : development and assessment of clinimetric properties including content validity. J Clin Epidemiol. **1994**; 47: 891-896.

Saulnier JL. Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie : rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale. Med Mal Infect. **2003**; 33: 13-23

Shibl A, Al-Agamy M, Memish Z, Senok A, Khader SA, Assiri A. The emergence of OXA-48 and NDM-1 positive *Klebsiella pneumoniae* in Riyadh, Saudi Arabia. International Journal of Infectious Diseases. **2013**; 17 (12): 1130-1133

Sinègre M. En quoi le pharmacien, à la dispensation et ensuite, contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ? Med Mal Infect. **2003**; 33: 28-49

Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A et al. Transferable resistance of third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* : identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. J Antimicrob Chemother. **1987**; 20: 323-334

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). 14^o conférence de consensus. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient. Conférence de consensus. Med Mal infect. **2002**; 32: 320-328

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations infections urinaires. **2014**

Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol.* **2004**; 42 (10): 4769-4775

Van Hollebeke M, Chapuis C, bedouche P, Stahl JP, Faroni L, Pavese P. Evaluation de la conformité des prescriptions de carbapénèmes au CHU de Grenoble : usage et mésusage. *Pharmacien hosp et clinicien.* **2014**; 49 (2): 115

Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol.* **2000**; 56: 97-101

Vodovar D, Marcadé G, Raskine Z, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *J Rev Med. Société nationale française de médecine interne.* **2013**; 687-693

Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos DE, Vriani G, Mamali V, et al. Outbreak of OXA-48 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother.* **2013**; 68 (1): 84-88

Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler Class A extended-Spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* : Novel Developments and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother.* **2003**; 47: 2385-2392

Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended spectrum β -lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother.* **2004**; 54 (4): 735-743

Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolysing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrob Agents Chemother.* **2004**; 48 (12): 4793-4799

Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ et al. Novel carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2001**; 45: 1151-1161

Yong D, Shin JH, Kim S et al. High prevalence of PER-1 extended-spectrum β -lactamase producing *Acinetobacter* spp. in Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* **2003**; 47: 1749-1751

Zhou Z, Guan R, Yang Y et al. Identification of New-Delhi metallo- β -lactamase gene (NDM-1) from a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* in China. *Canadian journal of Microbiology.* **2012**; 58 (1): 112-115

ANNEXES

Adéquation globale avec le référentiel : oui non
(Avis du groupe experts)

- Indication Désescalade Durée de traitement
 Posologie Modalités d'administration Autre :

Calcul du score d'adéquation thérapeutique (LAT) :/ 16

| Items | Score attribué | | |
|--|-------------------|-----------------------|---------------|
| Indication : Choix du (ou des) antibiotique(s) conforme au référentiel ? | 3 Non conforme | 1 Discutable | 0 Conforme |
| Efficacité : Evolution clinique favorable ? | 3 Décès | 1 Fièvre > 5 jours | 0 Succès |
| Posologie : Conforme au référentiel ? | 2 Non conforme | 1 Discutable | 0 Conforme |
| Voie d'administration : Relais oral effectué dans les 72 heures si apyrexie ? | 2 Non conforme | 1 Discutable | 0 Conforme |
| Interactions ou effets indésirables (EI) évitables ? | 2 EI grave | 1 EI modéré | 0 Non |
| Cohérence de la prescription /germe suspecté et évolution clinique ? | 1 Non conforme | | 0 Conforme |
| Coût : Rapport coût/bénéfice pris en considération ? | 1 Non | | 0 Oui |
| Doublon : Antibiotiques couvrant le même spectre prescrits simultanément ? | 1 Oui | | 0 Non |
| Durée de traitement : Conforme au référentiel (10 à 14 jours maximum) ? | 1 Non conforme | | 0 Conforme |
| LAT = Somme des points attribués à chaque item | | | |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|------------------|---|-------|
| Tableau 1 | Classification schématique des principales β -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif | p. 12 |
| Tableau 2 | Modalités de calcul de l'Index d'Adéquation Thérapeutique | p. 45 |
| Tableau 3 | Description des germes identifiés au cours de la prise en charge à Bordeaux | p. 54 |
| Tableau 4 | Description des germes identifiés au cours de la prise en charge à Nantes | p. 54 |
| Tableau 5 | Répartition du rythme d'administration à Bordeaux | p. 57 |
| Tableau 6 | Répartition du rythme d'administration au CHU de Nantes | p. 58 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|------------------|---|-------|
| Figure 1 | Chronologie de la résistance aux β -lactamases et carbapénémases | p. 16 |
| Figure 2 | Proportion de souches d' <i>Escherichia coli</i> isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2008, en Europe | p. 18 |
| Figure 3 | Proportion de souches d' <i>Escherichia coli</i> isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2012, en Europe | p. 18 |
| Figure 4 | Proportion de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2008, en Europe | p. 19 |
| Figure 5 | Proportion de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées de bactériémies résistantes aux C3G, en 2012, en Europe | p. 19 |
| Figure 6 | Proportion de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées de bactériémies résistantes aux CBP, en 2008, en Europe | p. 20 |
| Figure 7 | Proportion de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées de bactériémies résistantes aux CBP, en 2012, en Europe | p. 20 |
| Figure 8 | Modes de dissémination des EPC en Europe, en mars 2013 | p. 21 |
| Figure 9 | Modes de dissémination des EPC, par type de carbapénémase, en Europe, en mars 2013 | p. 22 |
| Figure 10 | Proportion de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées de bactériémies résistantes à la ceftazidime, en 2008, en Europe | p. 23 |
| Figure 11 | Proportion de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées de bactériémies résistantes à la ceftazidime, en 2012, en Europe | p. 23 |
| Figure 12 | Proportion de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées de bactériémies résistantes à la CBP, en 2008, en Europe | p. 24 |
| Figure 13 | Proportion de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées de bactériémies résistantes à la CBP, en 2012, en Europe | p. 24 |
| Figure 14 | Proportion de souches d' <i>Acinetobacter baumannii</i> isolées de bactériémies résistantes à la CBP, en 2012, en Europe | p. 26 |
| Figure 15 | Modes de diffusion des souches d' <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes aux CBP, en Europe, en 2013 | p. 26 |
| Figure 16 | Evolution de la consommation d'antibiotiques en France (2000-2011) | p. 33 |
| Figure 17 | Evolution des consommations de CBP en France entre 1999 et 2009 | p. 33 |

| | | |
|------------------|---|-------|
| Figure 18 | Evolution de la sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à l'imipénem en fonction des consommations d'imipénem | p. 34 |
| Figure 19 | Incidence des souches d' <i>E.coli</i> résistantes au céfotaxime et à la ceftriaxone et consommation en C3G (N=575) | p. 34 |
| Figure 20 | Evolution de la consommation annuelle d'imipénem au CHU de Nantes | p. 35 |
| Figure 21 | Couple <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et imipénem | p. 35 |
| Figure 22 | Distribution de l'âge des patients inclus au CHU de Bordeaux | p. 47 |
| Figure 23 | Distribution de l'âge des patients inclus au CHU de Nantes | p. 47 |
| Figure 24 | Distribution du poids des patients au CHU de Bordeaux | p. 48 |
| Figure 25 | Distribution du poids des patients au CHU de Nantes | p. 48 |
| Figure 26 | Répartition des immunodépressions dans les deux centres | p. 49 |
| Figure 27 | Description des anti-infectieux utilisés antérieurement à la prescription d'imipénem dans les deux centres | p. 50 |
| Figure 28 | Description des secteurs d'hospitalisation (en valeur absolue) dans les deux centres | p. 50 |
| Figure 29 | Taux de renseignement des items sur l'ordonnance nominative au CHU de Nantes | p. 51 |
| Figure 30 | Nature des prélèvements réalisés dans les deux centres | p. 52 |
| Figure 31 | Description des infections ayant motivé la prescription d'imipénem dans les deux centres | p. 53 |
| Figure 32 | Répartition des durées de traitement probabiliste à Bordeaux | p. 55 |
| Figure 33 | Répartition des durées totales de traitement à Bordeaux | p. 55 |
| Figure 34 | Répartition des durées de traitement probabiliste au CHU de Nantes | p. 56 |
| Figure 35 | Répartition des durées totales de traitement au CHU de Nantes | p. 56 |
| Figure 36 | Répartition des posologies d'imipénem (en mg/j) à Bordeaux | p. 57 |
| Figure 37 | Répartition des posologies d'imipénem (en mg/kg/j) au CHU de Nantes | p. 58 |
| Figure 38 | Description des molécules utilisées en relais de l'imipénem (en valeur absolue) pour les deux centres | p. 59 |
| Figure 39 | Description des caractéristiques des prescriptions non pertinentes à Bordeaux | p. 60 |

| | | |
|------------------|--|-------|
| Figure 40 | Description des caractéristiques des prescriptions non pertinentes au CHU de Nantes | p. 61 |
| Figure 41 | Détail des items de l'IAT au CHU de Bordeaux | p. 61 |
| Figure 42 | Détail des items de l'IAT au CHU de Nantes | p. 62 |
| Figure 43 | Comparaison des avis du groupe d'experts par rapport aux résultats de l'IAT lorsque l'IAT ≤ 3 | p. 63 |
| Figure 44 | Comparaison des avis du groupe d'experts par rapport aux résultats de l'IAT lorsque l'IAT >3 | p. 63 |

SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.