

Année 2016

2016 TOU3 1081

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Benoit ALBINET

Le 16 septembre 2016

IMPACT DES AVIS SYSTEMATIQUES SUR LES HEMOCULTURES POSITIVES DANS LA PRISE EN CHARGE DES BACTERIEMIES AU CENTRE HOSPITALIER DE RODEZ

Directeur de thèse : Docteur Simon RAY

JURY :

Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Madame le Docteur Marion GRARE

Madame le Docteur Véronique DUHALDE

Monsieur le Docteur Simon RAY

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVALD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		

P.U.

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHÉ Pierre

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr VIDAL Marc
Pr STILLMUNKES André
Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU
Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier
Maladies Infectieuses et Tropicales

Je vous remercie de m'avoir fait part de votre expérience à travers vos enseignements théoriques mais également auprès des malades. Merci également de m'avoir accordé le privilège d'intégrer votre DESC d'Infectiologie.
C'est un très grand honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.
Recevez ici ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL
Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier
Maladies Infectieuses et Tropicales

Merci d'avoir accepté la charge de juger ce travail.
Je te remercie également pour ton dynamisme, ta réactivité, qui m'ont permis notamment de prolonger mon aventure au SMIT. Merci pour ta généreuse disponibilité et pour l'enthousiasme que tu as à partager ton savoir.

Madame le Docteur Marion GRARE
Maitre de Conférences des Universités – Praticienne Hospitalière
Bactériologie, Virologie, Hygiène

Je te remercie pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté d'évaluer ce travail, en apportant ton point de vue en tant que biologiste.
Reçois ici ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Véronique DUHALDE
Pharmacienne
Membre de la Commission des Anti Infectieux, Pôle Digestif

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury et de contribuer à sa diversité.
Soyez assurée de ma très sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Simon RAY
Praticien Hospitalier
Maladies Infectieuses et Tropicales

Merci Simon pour toute ton énergie, ta rigueur et ta motivation sans faille. Tu m'as vraiment donné l'envie de travailler à la mesure de ce défi que tu m'as lancé en début d'internat et que j'ai tenté de relever. Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail, et de m'avoir accompagné jusqu'au bout.
Vraiment merci.

A tous mes anciens maîtres de stage,

du SMIT de Toulouse,

Muriel, Lydie, Guillaume, Alexa, Marie-Anne, Marine, et Lucile. Mille mercis pour les enseignements que vous m'avez transmis, toujours dans la joie et la bonne humeur. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Sans oublier le Professeur MASSIP qui a été le premier à m'ouvrir les portes du Pavillon Armengaud.

du SMIT de Rodez,

Je remercie tout particulièrement le Docteur Bruno GUERIN d'avoir grandement contribué à mon orientation vers les Maladies Infectieuses, sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour la confiance que vous me témoignez.

Merci Babé, pour ton dynamisme, pour ta généreuse disponibilité, et pour tout ce que tu m'as appris lors de mes premiers pas d'interne.

du SMIT de Cahors,

Merci à Stéphane pour les compétences que tu m'as transmises, à Véronique pour tous tes conseils de plaies et cicatrisation, sans oublier Sophie pour ton enthousiasme et ta générosité.

de Médecine Générale,

Jean Luc et Christophe, vous avez su me transmettre dans la bonne humeur les valeurs fondamentales de la Médecine Générale, qui continuent à m'accompagner au quotidien. Ces six mois passés sous votre aile ont été un réel plaisir tant sur le plan humain que professionnel. Je vous remercie vraiment.

du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie,

Je remercie le Professeur BERRY qui m'a ouvert les portes de son service et m'a permis de découvrir le monde de la biologie.

A tout le reste de l'équipe de Rodez,
notamment le Laboratoire de l'hôpital, dirigé par le Docteur Béatrice DUBOURDIEU ; la
pharmacie et plus particulièrement le Docteur Catherine MARVILLET ; Et bien sûr les
secrétaires Emilie, Laure et Brigitte qui ont fait preuve d'une grande disponibilité lors de mon
recueil de données.

A Matthieu,
tu es un statisticien hors pair, brillant par ta réactivité et ton efficacité. Merci !

A Elise,
merci pour ce que tu m'apportes, et pour ton précieux soutien. A présent, il est temps que tu
découvres un peu plus l'Aveyron ! A nous la belle vie !

A ma famille,
un énorme merci à mes parents qui me soutiennent depuis toutes ces années dans les bons
comme les mauvais moments. Votre aide m'est extrêmement précieuse. Merci d'avoir cru en
moi et de continuer à m'encourager.
Merci à mon frère, ma sœur, et au reste de ma famille.

A mes amis,
Alexia, Hugo, les deux Julie, Lucile, Virginie, Caro, Marion, Marie, Céline, Edouard,
Guillaume, Julien, Nico, Arnaud, Camille.
Goutade et son Petit Goutaudier®, Elie, Lilian, Francis, Majorette, Chawal, Lolo, Seb, Berry,
Vaël, Claire, Clément
Sépul, Pinou, Aurélie, Mathilde, Alex et toute la team du LPB.

A mes co-internes,
de Tarbes, de Rodez, de Cahors, du SMIT Purpan, sans oublier ceux du labo !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

1.	INTRODUCTION	15
1.1.	PREAMBULE	15
1.2.	CONTEXTE	15
1.3.	A L'ECHELLE DE RODEZ	20
1.3.1.	QUELQUES CHIFFRES DEMOGRAPHIQUES.....	20
1.3.2.	L'HOPITAL.....	21
1.3.3.	LE LABORATOIRE	22
1.3.4.	LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	22
1.3.5.	L'EQUIPE MOBILE D'ANTIBIOTHERAPIE	23
1.3.6.	ECOLOGIE BACTERIENNE.....	24
1.4.	OBJECTIF	24
2.	MATERIELS ET METHODES	25
2.1.	TYPE D'ETUDE	25
2.2.	POPULATION	25
2.3.	SCHEMA EXPERIMENTAL	26
2.4.	DONNEES RECUEILLIES.....	27
2.5.	CRITERES DE JUGEMENT	30
2.6.	ANALYSE STATISTIQUE	31
3.	RESULTATS.....	32
3.1.	DESCRIPTION DES POPULATIONS AVANT/APRES	32
3.2.	DESCRIPTION DES SITES INFECTIEUX.....	34
3.3.	DESCRIPTION MICROBIOLOGIQUE.....	34
3.4.	DESCRIPTION THERAPEUTIQUE.....	36
3.5.	AVIS SMIT.....	37
3.6.	OPTIMISATION ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	37
3.7.	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	38
3.8.	ANALYSES EN SOUS-GROUPES	39

4.	DISCUSSION	41
4.1.	PRINCIPAUX FAITS	41
4.2.	FORCES DE L'ETUDE	41
4.3.	CRITIQUE DES RESULTATS.....	42
4.3.1.	SITES INFECTES	42
4.3.2.	MICROBIOLOGIQUES.....	42
4.3.3.	ANTI-INFECTIEUX	43
4.3.4.	CRITERES DE JUGEMENT	45
4.3.5.	ANALYSES EN SOUS-GROUPES	47
4.4.	PERSPECTIVES	48
5.	CONCLUSION.....	50

TABLE DES ILLUSTRATIONS

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES ANNEXES

A. Indicateur Composite de bon usage des Antibiotiques.....	56
B. PROPIAS Axe 2 : programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins.....	57
C. Conduite à tenir en cas d'identification d'une bactérie susceptible d'être un contaminant : SCN, Corynebactéries, strepto alpha hémolytiques, <i>Bacillus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>microcoque</i>	58
D. Tableau des BMR recensées de 2002 à 2015 au CH de Rodez.....	59
E. Evolution de la consommations d'antibiotiques de 2010 à 2014, exprimées en DDJ/1000 JH au CH de Rodez	60
F. Consommation d'antibiotiques par type d'établissements de santé, France, 2014, données ATB-Raisin.....	61
G. Evolution de la consommation globale d'antibiotiques dans les établissements de santé, 2004-2014, données ANSM.....	61
H. Questionnaire type de traçabilité des avis au CH de Rodez.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence régionale de santé

BHRe : Bactéries hautement résistantes

BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu

BMR : Bactérie multi résistante

CClin : Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales

CeGIDD : Centre gratuit d'information de dépistage et de diagnostic

CJP : Critère de jugement principal

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération

DPI : Dossier patient informatisé

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu

EMA : Equipe mobile d'antibiothérapie

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine

GHT : Groupement hospitalier de territoire

IIQ : Intervalle inter-quartile

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

REMIC : Référentiel en microbiologie médicale

SARM : *Staphylococcus aureus* méti-S

SCN : Staphylocoque à coagulase négative

SHA : Solution hydro-alcoolique

SMIT : Service des maladies infectieuses et tropicales

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

1. INTRODUCTION

1.1.PREAMBULE

L'utilisation massive et répétée d'antibiotiques en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes. En effet, les antibiotiques agissent non seulement sur leur cible spécifique, la bactérie responsable de l'infection à traiter, mais également, pour la majorité d'entre eux, sur d'autres cibles telles que les bactéries commensales du tube digestif qui sont des bactéries utiles et non pathogènes. Or, toutes les bactéries sont susceptibles d'acquérir des capacités de résistance aux antibiotiques¹.

La maîtrise de la consommation d'antibiotiques est essentielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance.

1.2.CONTEXTE

L'antibiorésistance ainsi que la réduction de l'exposition aux antibiotiques sont des enjeux majeurs de santé publique. Depuis 2010, la consommation des antibiotiques s'inscrit dans une tendance à la hausse (+4.9% en ville, +2,8% Etablissements de santé), ce qui a été confirmé par les résultats de l'année 2013. La France fait partie des pays les plus consommateurs en Europe, juste derrière la Grèce, avec une consommation 30 % supérieure à la moyenne européenne. Elle est le « mauvais élève » de l'Europe à l'hôpital et surtout en ville¹.

La prise d'antibiotiques, répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes pour un patient donné, mais également pour la collectivité quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients.

On constate ainsi une augmentation inquiétante de l'incidence des Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (EBLSE), mais également l'émergence de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHRe) telles que les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC). Toutes ces résistances sont à l'origine d'impasses thérapeutiques².

En effet, l’OMS a classé l’antibiorésistance comme l’une des trois menaces de l’Humanité^{3,4}. 158 000 personnes contractent chaque année en France une infection à bactérie multi-résistante et 12 500 en décèdent⁵.

Les figures 1 et 2 ci-après illustrent l’évolution des proportions d’*Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération (>85% des BLSE) de 2004 à 2014 en Europe⁶.

Par ailleurs, à propos des autres Bactéries Multi-Résistantes (BMR), si une baisse des taux d’infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est observée depuis une dizaine d’années en France, notamment grâce au renforcement des mesures d’isolement et d’hygiène des mains à l’hôpital, le taux de SARM y reste un des plus élevés d’Europe (29% des hémocultures en 2003, 17% en 2013). La France était en 17^{ième} position en 2003 (sur 27 pays participants), et en 18^{ième} position en 2013 (sur 29 pays participants)⁷.

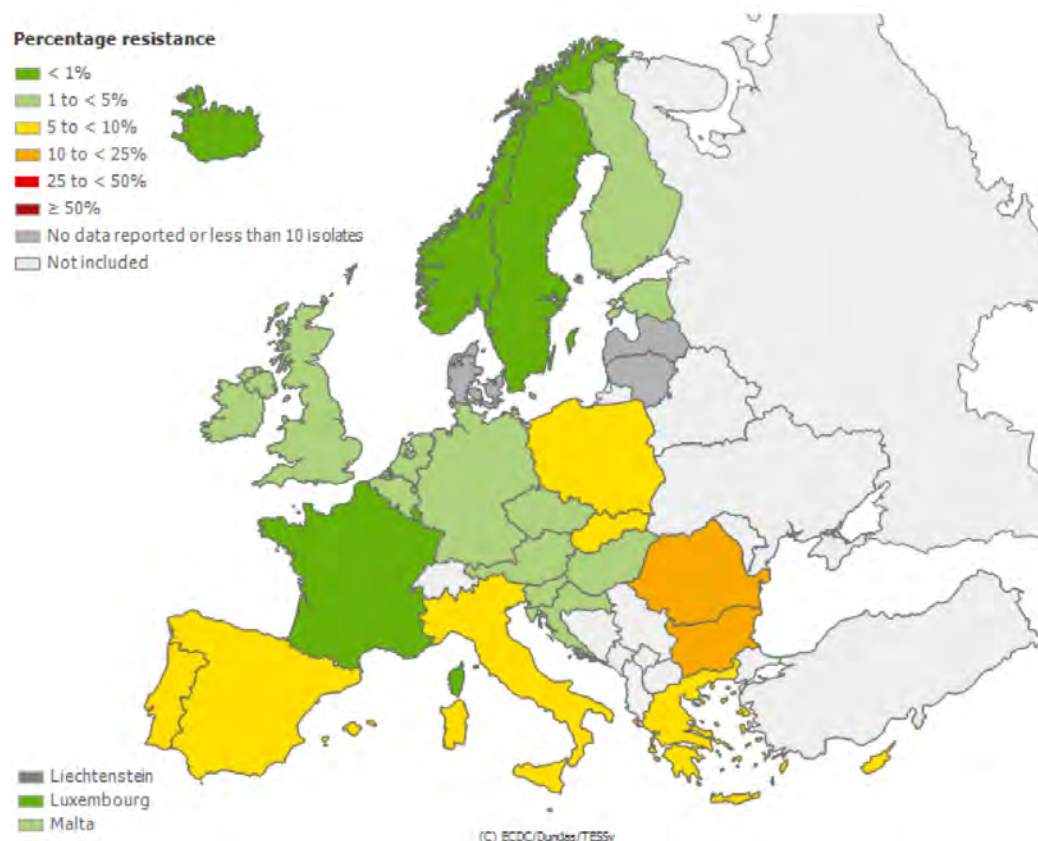


Figure 1 : Proportion d'*Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération en 2004 en Europe

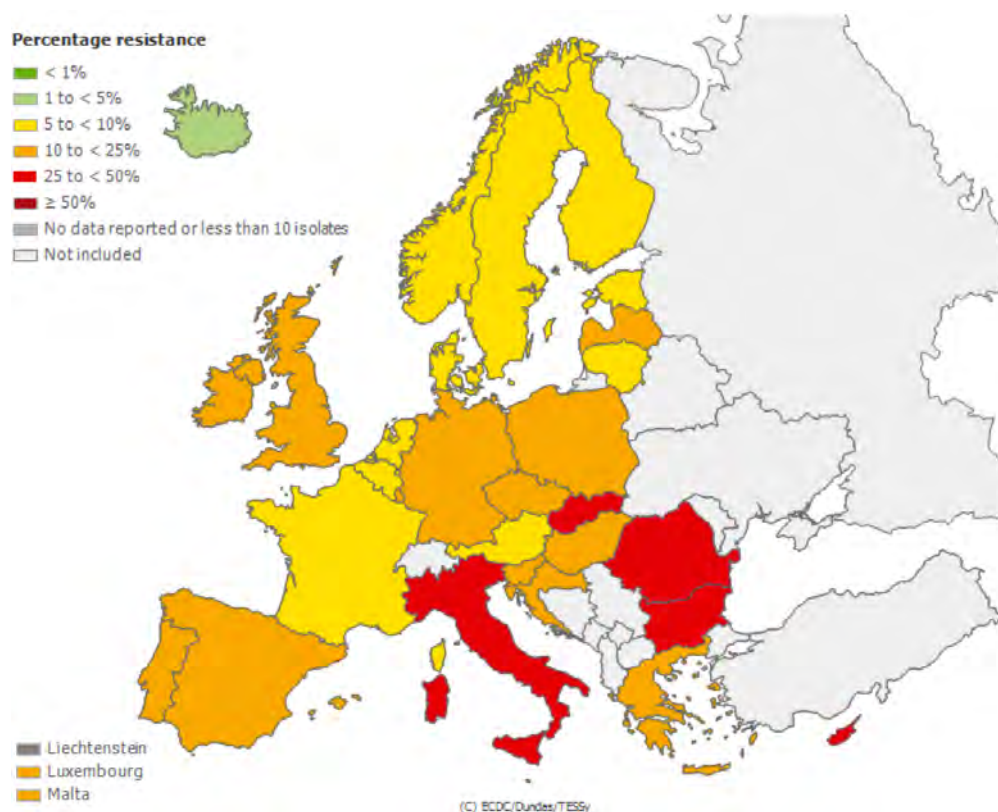


Figure 2 : Proportion d'*Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération en 2014 en Europe

Il existe manifestement une prise de conscience politique des méfaits de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le Ministère de la Santé édite des plans d'action nationaux pluriannuels visant à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques pour préserver leur efficacité (2001-2005 et 2007-2010). Le dernier plan a pour titre « plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques⁸ » et mise sur une stratégie de juste utilisation des antibiotiques, articulée autour de trois axes :

- Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients
- Préserver l'efficacité des antibiotiques
- Promouvoir la recherche

Les Agences Régionales de Santé jouent le rôle de pilotes régionaux pour la mise en œuvre territorialisée de ces plans.

La finalité est un plus juste usage des antibiotiques, visant à améliorer la prise en charge des patients et à prévenir les résistances bactériennes.

En pratique, pour une structure de soins donnée, il est capital de préparer et de conduire les actions nécessaires. En ce sens, il existe un indicateur composite appelé ICATB-2 publié tous les deux ans qui reflète le niveau d'engagement des établissements de santé en matière de bon usage des antibiotiques. Il est calculé sous la forme d'une note sur 100 et d'une classe de performance (A à E), et est composé de trois chapitres (16 points d'organisation, 38 points de moyens et 46 points d'action)⁹ (cf. Annexes).

Une nouvelle impulsion a été donnée en 2015 à la lutte contre l'antibiorésistance avec l'axe 2 du nouveau Programme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins (PROPIAS, cf. Annexes)². Il renforce la mobilisation pour rationaliser l'utilisation des antibiotiques et maîtriser la diffusion des bactéries résistantes dans tous les secteurs de soins, tout au long du parcours du patient.

Enfin, cette politique nationale implique la surveillance de la consommation des antibiotiques nommée « ATB-RAISIN », orchestrée par les Centres de Coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin), sous l'égide de l'InVS et donne lieu à un rapport annuel publié en décembre¹⁰.

La problématique de l'antibiorésistance ne s'arrête pas aux frontières de la France. Bien au contraire, les échanges entre pays et continents contribuent à accroître la globalisation du phénomène de circulation des clones de bactéries multi-résistantes, comme en témoigne

Lübbert dans une étude Allemande sur la colonisation à EBLSE et EPC des voyageurs internationaux (cf. Figure 3)¹¹.

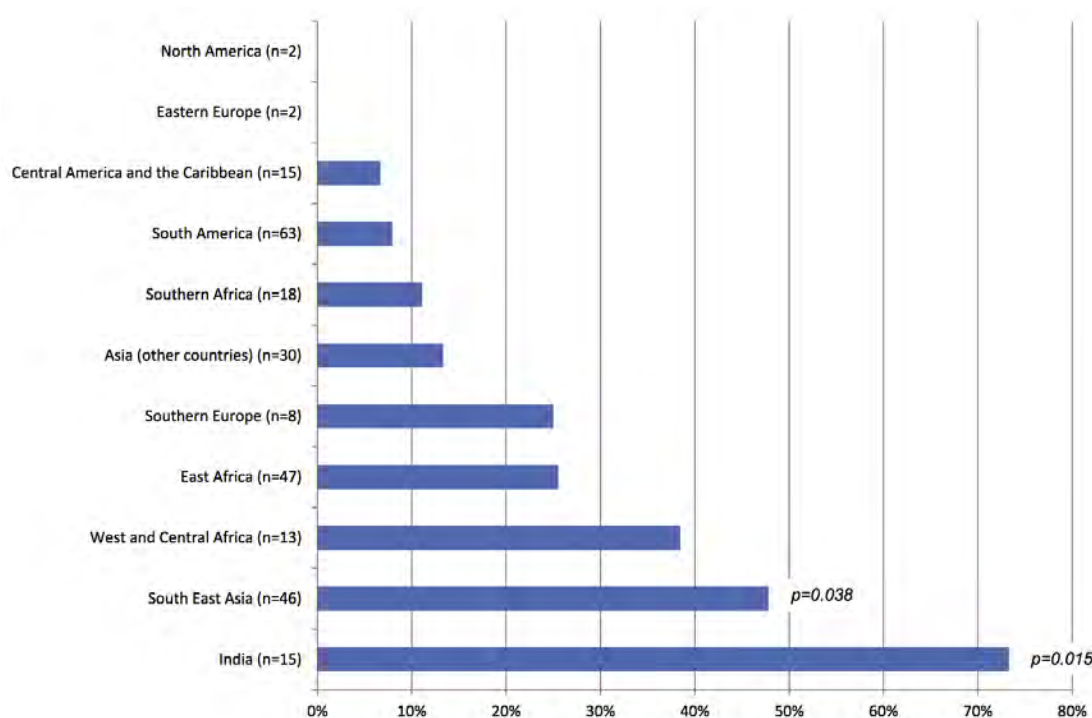


Figure 3 : Destinations des voyageurs indemnes d'Entérobactéries sécrétrices de Béta-lactamases à spectre étendu (BLSE) avant le voyage, en fonction de leur taux de colonisation intestinale à *E.coli/K.pneumoniae* BLSE à leur retour¹¹.

Le Plan national 2011- 2016 d'alerte sur les antibiotiques⁸ prévoit un cadre d'action qui s'inscrit dans une dimension européenne/internationale incontournable.

Au niveau Européen, le Parlement a également adopté en mai 2015 une résolution pour lutter contre la résistance bactérienne¹².

Au niveau international, tous les pays ont adopté également en mai 2015, lors de l'Assemblée Mondiale de la Santé, une résolution politique visant à mettre en place, des plans nationaux de lutte, utilisant l'approche « One Health » (approche globale tenant compte des liens entre les humains, les animaux et l'environnement)^{13,14}.

Un an plus tôt, l'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes (AC2BMR) avait vu le jour. Il s'agit d'une association multidisciplinaire internationale dont le siège social est à Paris, regroupant plus de 700 personnes, qui représentent tous les acteurs (médecins, vétérinaires, chirurgiens, microbiologistes, infectiologues, pharmaciens, infirmiers, biologistes de l'évolution, écologistes, environnementalistes, hommes et femmes politiques, usagers du système de santé)¹⁵.

Toutes ces mesures témoignent d'une prise de conscience des pouvoirs politiques, avec la volonté de faire évoluer les pratiques. Mais qu'en est-il sur le terrain ?

1.3.A L'ECHELLE DE RODEZ

1.3.1. QUELQUES CHIFFRES DEMOGRAPHIQUES

La ville de Rodez est située en Aveyron, à 150 km au Nord-Est de Toulouse. En 2013, l'Insee recensait 25 690 habitants dans l'agglomération Ruthénoise, et plus de 85 000 habitants dans l'aire urbaine¹⁶. A l'échelle départementale, on dénombrait en 2015, 278 100 personnes vivant en Aveyron, soit quasiment cinq fois moins qu'en Haute-Garonne. L'Agence Régionale de Santé a divisé le département en six bassins de santé.



Figure 4 : Les 33 bassins de santé de Midi-Pyrénées

1.3.2. L'HOPITAL

L'hôpital Jacques PUEL doit son nom à Monsieur PUEL, cardiologue d'origine ruthénoise, internationalement reconnu pour ses qualités professionnelles. Il fut le premier médecin à implanter, en 1986, un stent sur un Homme.

Le Centre Hospitalier développe son activité sur le territoire de santé du centre et nord Aveyron. Il a vocation à être le pôle hospitalier d'excellence au Nord de Toulouse. L'infrastructure réunit 460 lits de courts et moyens séjours sur 55 000 mètres carrés et assure des soins dans les spécialités de médecine, chirurgie, gynécologie-obstétrique, pédiatrie, néonatalogie et réanimation néonatale, oncologie, ainsi que la réanimation adulte, des soins continus en neuro-vasculaire et des soins intensifs en cardiologie. Il dispose d'un plateau technique performant en imagerie médicale, radiothérapie, médecine nucléaire, et possède dix salles d'interventions chirurgicales et plusieurs laboratoires. Deuxième employeur du Grand Rodez, l'hôpital regroupait 1 500 employés en 2011. En 2013, le personnel médical était constitué de 154.20 médecins (en équivalent temps plein), dont 96.30 PH, 9.9 attachés, 15 assistants, 33 internes, 28 libéraux associés¹⁷.

L'hôpital Jacques PUEL est également le siège du SAMU 12 et dispose d'un SMUR avec un hélicoptère permettant de recevoir les urgences par voie aérienne. Le centre du SAMU 12 effectue plus de 20 000 sorties par an. Concernant l'activité d'hospitalisation, on dénombrait pour l'année 2013, 27 675 entrées, 54 637 séjours et 29 646 séances (dialyse, radiothérapie, chimiothérapie). Le Dossier Patient Informatisé (DPI) repose sur le logiciel DxCare® de MEDASYS en déploiement depuis 2011.

Par ailleurs, cet établissement travaille en étroite collaboration avec les CHU de Montpellier et surtout de Toulouse, par télé-médecine. Conformément à la loi de modernisation du système de santé du 26/01/2016, chacun des hôpitaux français a rejoint début juillet l'un des 135 Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT)^{18,19}. L'objectif est de favoriser le travail en réseau et de simplifier l'accès aux soins pour tous les patients. La nouvelle région Occitanie en comprend 14 dont deux intéressants l'Aveyron :

- le GHT du Rouergue : Rodez (établissement support), Villefranche de Rouergue, Espalion, Decazeville, et le Vallon.
- le GHT de l'Est-Hérault et du Sud-Aveyron (Millau et Saint-Affrique) avec le CHU de Montpellier comme établissement support.

1.3.3. LE LABORATOIRE

Le laboratoire fonctionne 24 heures sur 24, tous les jours de l'année. Un système de manutention légère permet l'acheminement automatisé des échantillons entre les unités de soins et le laboratoire (valisettes, pneumatique). Un serveur permet la visualisation des résultats dans les unités de soins par le personnel autorisé. Le laboratoire a une activité de biologie polyvalente répartie sur 4 secteurs : Biochimie-Immunoanalyse, Hématologie-Hémostase, Immunologie-Sérologie, Microbiologie.

En 2015, l'activité en nombre de B produits (unité d'œuvre des laboratoires) était de 17.3 millions, répartie à 53% en biochimie-immunoanalyse, 23% en hématologie-hémostase, 18% microbiologie (3.1 millions) et 6% en sérologie.

Le nombre total d'actes de biologie réalisé en 2015 était de 935 619 actes (données d'activité officielle transmises à l'ARS). L'activité réalisée pour les patients externes représente 20% de l'activité totale.

Enfin, le nombre de flacons d'hémocultures reçus en 2015 était de 9125 (soit environ vingt-cinq chaque jour) avec un pourcentage de positivité de 10.4%, soit environ 2.6 flacons positifs par jour (n=952)²⁰.

A titre de comparaison, l'activité en nombre de B produits en Bactériologie au CHU de Toulouse était de 28.1 millions en 2015. Pour cette même année, 109 728 flacons d'hémocultures (54 864 paires) ont été reçus – 33 016 flacons pour les cents premiers jours de 2016, avec un pourcentage de positivité de 7.4%, soit environ 24.7 flacons positifs par jour²¹ (près de dix fois plus qu'à Rodez).

1.3.4. LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

Le service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) comporte 20 lits d'hospitalisation complète et 3 lits d'hospitalisation de jour. Il assure une activité de maladies infectieuses polyvalentes, de virologie (VIH, VHB, VHC), de dépistage (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic – CeGIDD), de vaccinations, de médecine du voyage et de lutte anti-tuberculeuse (Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse - CLAT), et de plaies cicatrisation. L'équipe médicale est actuellement constituée de quatre Praticiens Hospitaliers (Dr GUERIN – chef de service), deux Assistants Spécialistes, et trois internes.

En 2013, l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB-2) du CH de Rodez était de 83/100 (classe A). A titre de comparaison, il était de 73/100 (classe C) pour le CHU de Montpellier et de 70/100 (classe C) pour le CHU de Toulouse pour la même année^{22,23}.

1.3.5. L'EQUIPE MOBILE D'ANTIBIOTHERAPIE

L'équipe mobile d'antibiothérapie (EMA) du CH de Rodez est constituée d'infectiologues uniquement. Chaque jour, un d'entre eux se détache du service et se déplace au sein de l'hôpital pour donner des avis. Celui-ci intervient donc seul, mais s'appuie sur l'aide des biologistes et des pharmaciens.

Au départ, l'EMA de l'hôpital intervenait uniquement à la demande des différents praticiens de l'établissement, pour des avis ponctuels pour un patient donné. Secondairement, son champ d'action s'est élargi avec le déclenchement d'avis systématiques via la pharmacie, dès lors qu'un praticien prescrivait une molécule dite ciblée telle que le linézolide, la daptomycine, la tigécycline, la fosfomycine, ou des carbapénèmes.

Puis, dans l'esprit du Plan national d'alerte sur les antibiotiques, la Commission des anti-infectieux du CH de Rodez a mis en place depuis le 1^{er} novembre 2011 un avis systématique par l'EMA chez tous les patients présentant une hémoculture positive. Cela a été possible grâce à une excellente coordination avec les biologistes.

Une extraction automatique de toutes les hémocultures positives ayant bénéficié d'un antibiogramme est réalisée quotidiennement à 14h00 par une interface informatique mettant à disposition des infectiologues :

- Le nom et le prénom du patient,
- La date et le service du prélèvement de l'hémoculture,
- L'identification du germe,
- L'antibiogramme non validé biologiquement (validation uniquement technique).

Les antibiogrammes ne sont réalisés puis rendus uniquement lors des infections cliniquement significatives. Autrement dit, les prélèvements suspects d'être « contaminés » selon les critères définis par le REMIC (cf. Annexes) n'aboutissent pas à un antibiogramme.

L'EMA donne ainsi un avis systématique dans l'après-midi (au lit du malade ou par téléphone), quant à la prise en charge infectieuse du patient, via le logiciel patient DxCare[®] regroupant les observations médicales, les résultats d'examens (notamment de biologie et d'imagerie) et les prescriptions.

1.3.6. ECOLOGIE BACTERIENNE

En 2015, 20.7% des *S.aureus* étaient méti-R, et 6.1% des entérobactéries étaient sécrétrices d'une BLSE (83% d'*E.coli*). De la même façon qu'à l'échelle nationale, environ 17% des *Pseudomonas aeruginosa* présentaient une sensibilité intermédiaire ou une résistance à la pipéracilline^{7,24}.

1.4.OBJECTIF

L'objectif de cette étude était d'évaluer si les pratiques d'antibiothérapie chez les patients non pris en charge par le SMIT du Centre Hospitalier de Rodez ont été améliorées depuis la mise en place des avis systématiques sur les hémocultures positives par l'EMA.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1.TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude binaire de type avant/après mono-centrique réalisée au Centre Hospitalier de Rodez en Aveyron du 1^{er} janvier 2010 au 18 avril 2014.

2.2.POPULATION

Dans cette étude, la population étudiée était les patients présentant une bactériémie cliniquement significative sur deux périodes, AVANT versus APRES la mise en place des avis systématiques par l'EMA (instaurés le 01/11/2011). Par extrapolation de cet échantillon, nous avons évalué les compétences en infectiologie des médecins hospitaliers prescripteurs non infectiologues de l'établissement (internes, assistants et praticiens hospitaliers).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients hospitalisés au CH de Rodez (quel que soit l'âge)
- Et ayant au moins une hémoculture positive au cours de leur hospitalisation

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Hospitalisation au SMIT
- Hospitalisation en moyen/long séjours
- Limitation thérapeutique palliative incluant l'antibiothérapie
- Décès survenant en cours d'hospitalisation avant la validation de l'hémoculture (rendu de l'antibiogramme)
- Hémocultures prélevées en hémodialyse ou en hospitalisation de jour lors des cures de chimiothérapies, du fait de l'absence de traçabilité suffisante dans le DPI
- Hémocultures prélevées chez des patients ambulatoires au Service d'Accueil des Urgences, ou bien transférés vers un autre centre (perdus de vue).

Le critère d'exclusion :

- Enfants

Dans le cas où le patient avait séjourné dans deux services dont le SMIT, la durée d'inclusion était distinguée de celle d'hospitalisation afin d'analyser uniquement les pratiques de nos confrères non infectiologues.

Un doublon était défini par une deuxième hémoculture isolant le même germe que lors du premier prélèvement, chez un patient donné, et pour un séjour donné.

2.3. SCHEMA EXPERIMENTAL

Le recrutement des dossiers du groupe APRES a débuté de manière prospective le 06/01/2014 et a été poursuivi jusqu'à l'obtention du 50^{ième} cas répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion, soit le 18/04/2014.

Le groupe AVANT a été constitué dans un second temps à partir d'une liste brute d'hémocultures positives fournie par le laboratoire de l'hôpital correspondant à une période de 22 mois (du 01/01/10 au 31/10/11). Ce listing ne comprenait pas les prélèvements suspects d'être « contaminés », pour lesquels aucun antibiogramme n'avait été réalisé. Ces hémocultures ont d'abord été classées en fonction du service de prélèvement, suivi du sexe puis de l'âge des patients. Nous avons distingué cinq catégories de service :

- Médecine : neurologie, gastro-entérologie, néphrologie, cardiologie, gériatrie, pneumologie, angio-diabétologie
- Oncologie
- Réanimation polyvalente
- Pédiatrie : pédiatrie générale, néonatalogie (niveau 2B)
- Chirurgie : orthopédie, digestive, urologie, ORL/stomatologie, ophtalmologie, gynécologie-obstétrique

Ensuite, nous avons constitué des paires de patients (à partir de ceux du groupe APRES), d'âge équivalent, de même sexe, de même service, sélectionnant ainsi 50 nouveaux cas. C'est par cette technique d'appariement que nous avons constitué le groupe AVANT.

Le nombre de sujets à inclure n'a pas été calculé a priori, mais a été limité de façon arbitraire à 100.

2.4.DONNEES RECUEILLIES

Le recueil a été principalement réalisé à partir des DPI, mais également à partir de dossiers uniques « papier », lorsque les dossiers n'avaient pas été encore informatisés. Les données bactériologiques ont été relevées à partir des comptes rendus validés des hémocultures. Le logiciel dédié au laboratoire n'a pas été utilisé. Après anonymisation, les données étaient colligées sur un tableur Excel[®] qui a permis de réaliser des extrapolations, notamment des calculs de délais d'introduction des différentes antibiothérapies (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Données recueillies et délais calculés sur tableur Excel®

Recueil	Extrapolation
Données patients	
Date de naissance	Age à l'inclusion
Sexe	
Type de service : médecine, oncologie, réanimation, pédiatrie chirurgie	
Date d'entrée d'hospitalisation	Durée d'hospitalisation/de séjour
Date de sortie d'hospitalisation / décès	
Date début d'inclusion	Durée d'inclusion (excluant les séjours au SMIT)
Date fin d'inclusion	
Données cliniques	
Site infecté a priori : urinaire, digestif, pulmonaire, endo-vasculaire (endocardite, cathéters, prothèses endo-vasculaires), ostéo-articulaire, peau/tissus mous, neuro-méningé, autres, inconnu.	
Site infecté a posteriori : idem supra	
Données microbiologiques	
Nom du germe	
BMR (SARM, BLSE)	
Antibiothérapie préalable oui/non	
Date et heure de l'enregistrement de l'hémoculture= T0	
Délai de pousse le plus court	Date et heure de pousse = date et heure d'appel dans le service
Date et heure de validation de l'antibiogramme	Délai validation - optimisation
	Délai validation - relais per os
Pratiques médicales	
Date et heure 1 ^{er} antibiotique ; molécule choisie	Délai T0 - 1 ^{er} antibiotique
Date et heure 1 ^{er} antibiotique efficace; molécule choisie	Délai T0 - 1 ^{er} antibiotique efficace
Optimisation de l'antibiothérapie oui/non	
Si oui, date et heure	Délai T0 - optimisation
Si oui, type: dose ou spectre	
Date et heure relais per os	Délai T0 – relais per os
Intervention	
Avis SMIT oui/non	
Si oui, date et heure 1 ^{er} avis SMIT	Délai T0 – avis SMIT
	Délai avis SMIT - optimisation

(Liste des abréviations – SMIT : Service de Maladies Infectieuses et Tropicales ; BMR : Bactéries Multi-Résistantes ; SARM : Staphylococcus Aureus méti-R ; BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu)

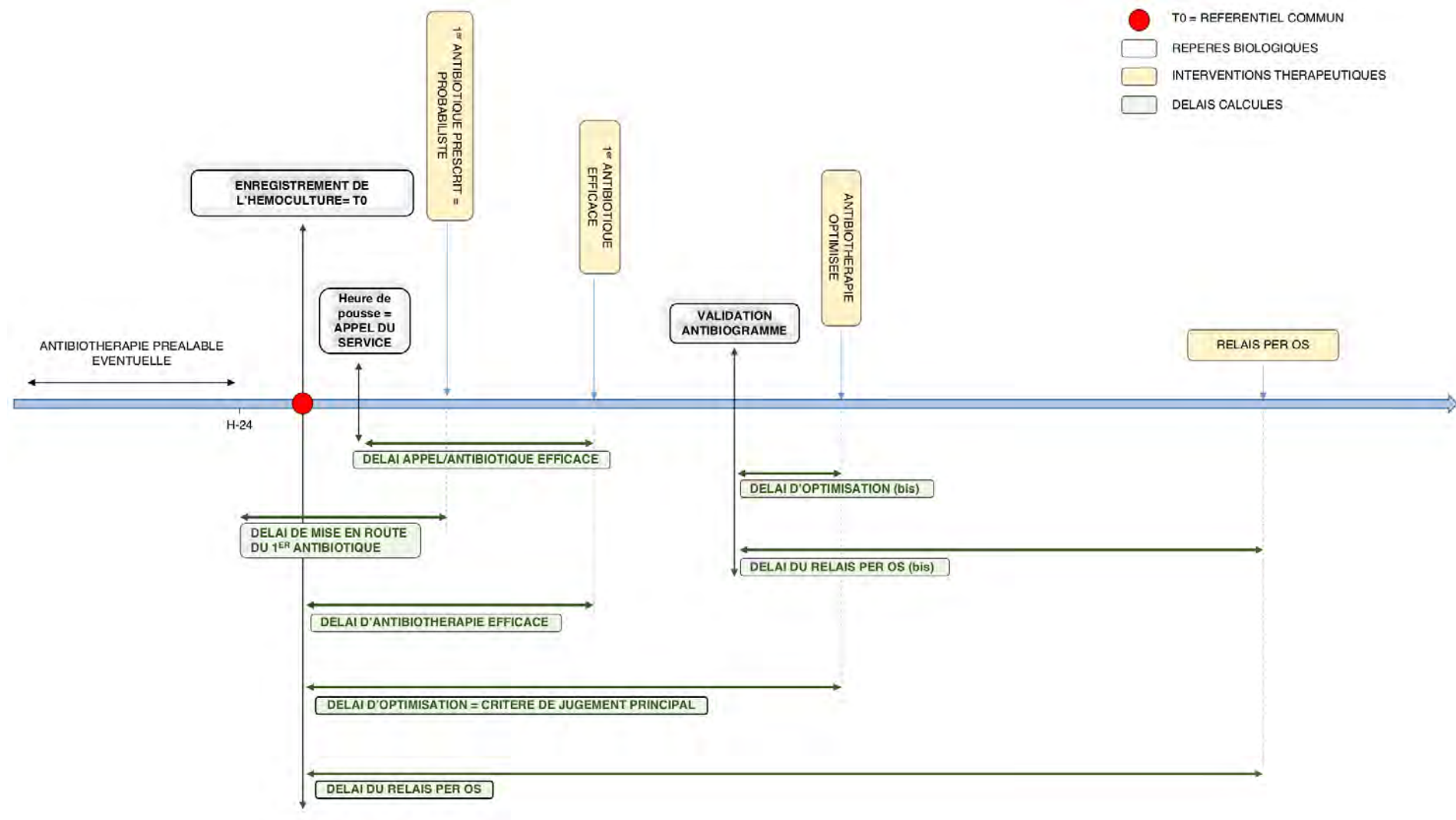


Figure 5 : Frise chronologique des différents délais en fonction des interventions

Du fait que l'heure d'appel du service n'était pas tracée dans le DPI, nous en avons fait l'estimation à partir du délai de pousse qui lui était connu. Cela sous-entendait que le clinicien était prévenu dès que le flacon d'hémoculture sonnait au BACTEC™.

L'antibiothérapie était définie comme préalable lorsqu'elle avait été débutée depuis plus d'un jour avant le prélèvement concerné. L'antibiothérapie était considérée comme probabiliste lorsqu'elle était débutée après le prélèvement, mais également si elle avait été débutée dans les 24h le précédant (=1^{er} antibiotique prescrit).

Une fois ce recueil réalisé, chacun des dossiers a été soumis à un comité d'experts, constitué de trois infectiologues de l'hôpital de Rodez. Ils se sont concertés à six reprises afin d'évaluer pour chaque dossier, à quel moment l'antibiothérapie était jugée efficace, puis si une optimisation avait été faite, à quel moment et de quelle manière. Cette analyse était basée sur les recommandations de bonnes pratiques établies par la SPILF, mais également sur leur expérience clinique.

Concernant la variable du relais per os, pour une antibiothérapie prescrite d'emblée par voie orale, nous avons considéré la date de cette prescription comme date du relais.

2.5.CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était le délai entre l'enregistrement de l'hémoculture au laboratoire (= T0) et le moment où l'antibiothérapie était optimisée par le médecin. Cela permettait également de définir à quelle fréquence cette optimisation était réalisée. L'optimisation était soit définie par la désescalade thérapeutique avec une réduction du spectre (intérêt écologique), soit par l'adaptation des doses en fonction du poids et de la fonction rénale du patient (meilleure efficacité, limitation de la toxicité).

Plusieurs critères de jugement secondaires ont également été définis afin d'évaluer la prise en charge préalable à l'avis SMIT de nos confrères non infectiologues, à travers les délais suivants : T0-1^{er} antibiotique prescrit, T0-1^{er} antibiotique efficace, et appel du service/antibiotique efficace.

D'autres délais annexes ont été calculés pour étayer le critère de jugement principal : validation antibiogramme-optimisation, avis SMIT-optimisation, validation antibiogramme-relais per os.

2.6.ANALYSE STATISTIQUE

Dans le cas d'une étude sur séries appariées, une donnée manquante entraîne le retrait de la paire associée. Ainsi, dans notre étude seulement 18 paires sur 50 (36%) étaient exploitables pour toutes les variables d'intérêt du fait de données manquantes, pour au moins un des deux sujets de la paire. Plutôt qu'analyser une faible proportion de notre population, nous avons décidé de briser l'appariement et de comparer pour chaque variable les sujets des deux populations pour lesquels cette variable était disponible.

Une analyse secondaire a été effectuée en réalisant deux analyses en sous-groupe, selon l'occurrence ou non d'un avis SMIT d'une part, puis selon l'occurrence ou non d'un décès d'autre part.

Pour les variables qualitatives, chaque modalité a été décrite par son effectif et le pourcentage associé. Les variables quantitatives ont été décrites d'après leurs paramètres de position et de dispersion, ici moyenne et écart-type pour les variables dont la distribution était gaussienne, sinon médiane et intervalle interquartile [IIQ]. Le nombre de données manquantes était systématiquement précisé, et les pourcentages ont été calculés sur les données disponibles.

Les tests ont été effectués sur séries non appariées :

- Comparaison de proportions : test du χ^2 d'indépendance.
- Comparaison de moyennes (si distribution jugée normale dans chaque groupe) : test T Student sur séries non appariées, sinon de Welsh en cas d'hétéroscédasticité
- Comparaison de rangs (non paramétrique, si la distribution n'est pas normale dans chaque groupe) : test de Wilcoxon sur séries non appariées.

3. RESULTATS

3.1.DESCRPTION DES POPULATIONS AVANT/APRES

Quarante-huit patients par groupe (n=96) ont été analysés dans notre étude (cf. Figure 6). Le sex-ratio était parfaitement comparable – l'âge médian de 74.3 ans (IIQ, 61.2–82.2) dans le groupe AVANT, et de 76.1 ans (IIQ, 61.7–84.4) dans le groupe APRES.

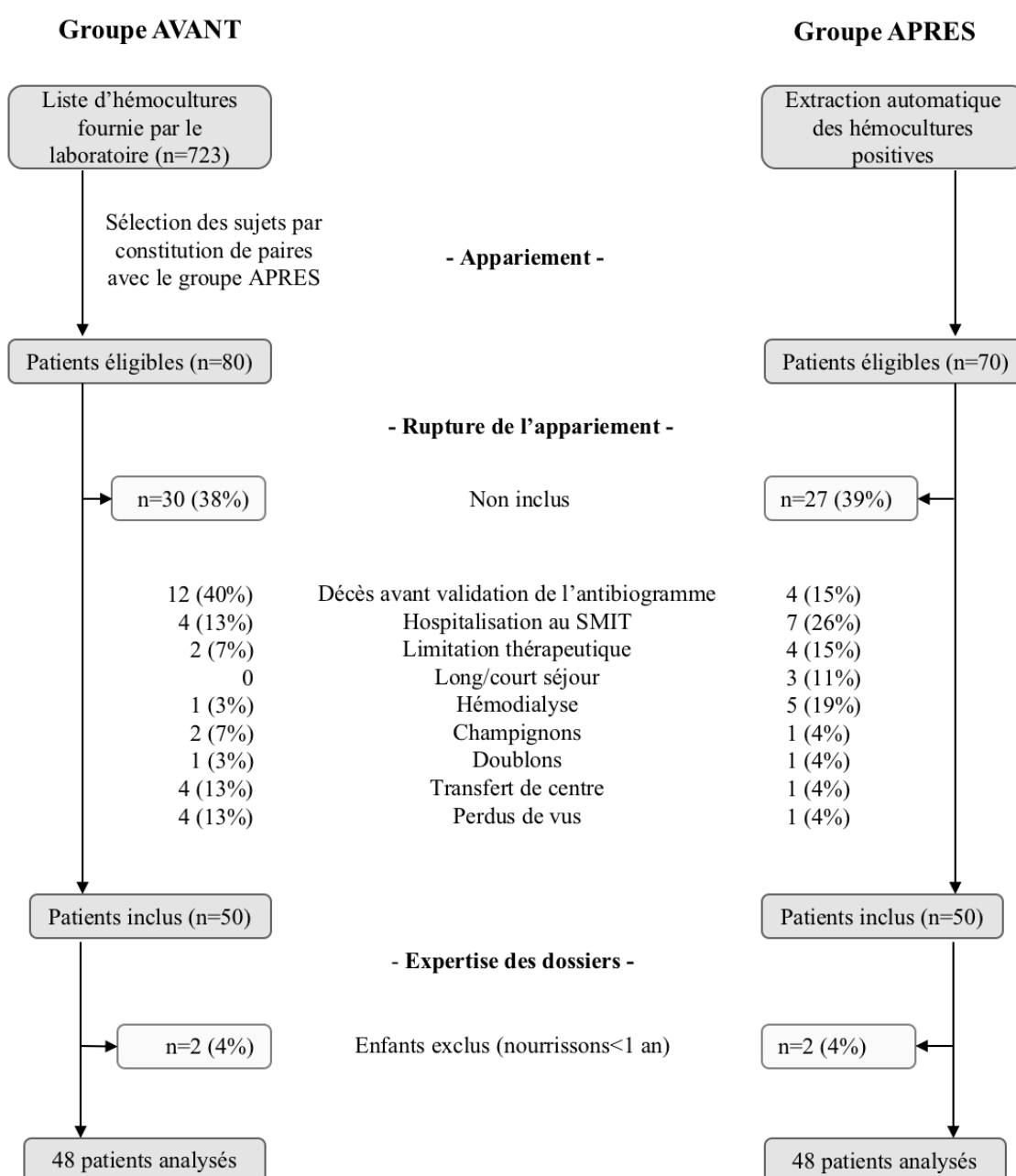


Figure 6 : Diagramme de flux. Rupture de l'appariement car seulement 36% des paires étaient exploitables (18/50) pour toutes les variables d'intérêt du fait de données manquantes pour au moins un des deux sujets de la paire.

La moitié des patients était pris en charge dans un service de médecine, un quart dans un service de chirurgie. Les 25% restants se répartissaient entre la réanimation et l'oncologie. Les quatre enfants (nourrissons de moins de 1 an) ont finalement été exclus compte tenu du faible effectif, permettant ainsi une meilleure définition de la population cible adulte – une analyse statistique dédiée aux enfants n'aurait pas été réalisable. Concernant la mortalité, 19% des patients sont décédés dans le groupe APRES (n=9), contre 13% dans le groupe AVANT (n=6). Enfin, la durée de séjour a été réduite de 4 jours de façon significative entre les deux groupes (p=0.02).

Tableau 2.a : Description générale des populations avant et après le changement de pratiques (N = 96).					
	Groupe AVANT		Groupe APRES		
	N	%	N	%	p
Sexe (femmes)	23	48	23	48	-
Service d'appariement					-
<i>Médecine</i>	24	50	24	50	
<i>Chirurgie</i>	12	25	12	25	
<i>Réanimation</i>	8	17	8	17	
<i>Oncologie</i>	4	8	4	8	
Age (années)	74.3	[61.2 ; 82.2]	76.1	[61.7 ; 84.4]	0.76
Décès (oui)	6	13	9	19	0.57
Site infectieux a posteriori					
<i>Endo-vasculaire</i>	16	33	8	17	0,06
<i>Urinaire</i>	9	19	10	21	
<i>Pulmonaire</i>	7	15	8	17	
<i>Inconnu</i>	7	15	8	17	
<i>Digestif</i>	5	10	7	15	
<i>Ostéo-articulaire</i>	1	2	2	4	
<i>Peau et tissus mous</i>	3	6	3	6	
<i>Neuro-méningé</i>	0	0	1	2	
<i>Autres</i>	0	0	1	2	
Sites infectieux : concordance a priori et a posteriori					-
<i>Concordant</i>	25	52	23	48	
<i>Discordant, Inconnu avant et/ou après</i>	23	48	25	52	
Les résultats sont exprimés en pourcentage par effectifs (%) pour les variables catégorielles et médiane [Intervalle interquartile] pour les variables quantitatives					

3.2.DESCRPTION DES SITES INFECTIEUX

Les sites infectieux suspectés a posteriori étaient équivalents pour les deux groupes sauf pour les localisations endo-vasculaires. Seize patients (33%) en souffraient dans le groupe AVANT, soit deux fois plus que dans le groupe APRES ($p=0.06$). Pour les autres localisations, le système urinaire et l'appareil respiratoire étaient les plus fréquemment impliqués dans 20% et 16% des cas respectivement.

Le site infectieux retenu au terme de la prise en charge était concordant avec celui évoqué a priori dans près d'un cas sur deux. Dans 16% des cas, il restait inconnu au terme de la prise en charge.

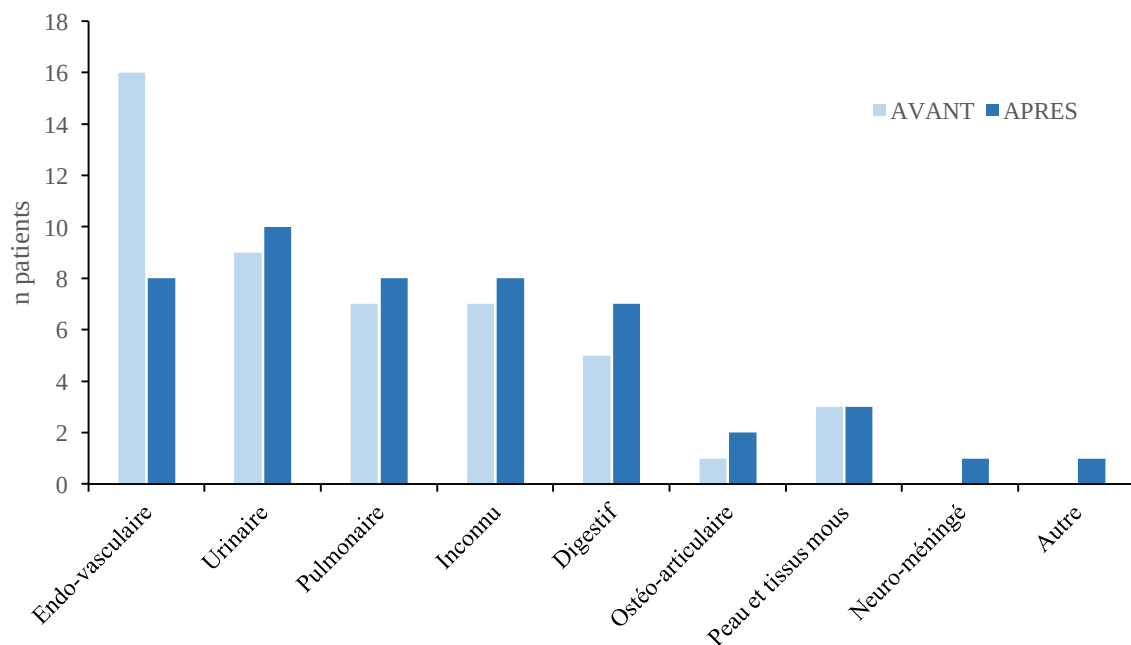


Figure 7 : Sites infectieux a posteriori

3.3.DESCRPTION MICROBIOLOGIQUE

Le germe majoritaire dans les deux groupes était l'*Escherichia coli*, avec une implication dans plus de 40% des hémocultures dans le groupe APRES. Le deuxième germe le plus fréquent était le staphylocoque, avec une répartition *S.aureus*/SCN différente entre les deux groupes. En effet, on dénombrait 12 SCN dans le groupe AVANT (25%) contre seulement 3 dans le groupe APRES (6%) avec $p=0.022$.

A propos des BMR, 2/9 *S.aureus* (22%) étaient résistants à la méticilline avant le changement des pratiques, versus 5/10 (50%) après. Seulement 2 entérobactéries BLSE ont été isolées dans chaque groupe. Aucun Entérocoque résistant aux glycopeptides et aucune

entérobactérie productrice de carbapénémases n'ont été mis en évidence. Seules deux bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* ont été recensées. Enfin, un *Stenotrophomonas maltophilia* et quatre *Acinetobacter Spp.* ont pu être isolés.

Tableau 2.b : Description microbiologique des populations avant et après le changement de pratiques (N = 96).

		Groupe AVANT		Groupe APRES		
		N	%	N	%	p
Germes isolés						
BMR (SARM/BLSE)		4	8%	7	15%	
CGP						
<i>S.aureus</i>		9	19%	10	21%	1
	Méti-S	7	78%	5	50%	
	Méti-R	2	22%	5	50%	
SCN		12	25%	3	6%	0.022
	Méti-S	5	42%	2	67%	
	Méti-R	7	58%	1	33%	
Streptocoques (hors <i>S. pneumoniae</i>)		1	2%	5	10%	0.2
<i>S.pneumoniae</i>		3	6%	6	13%	0.49
<i>Enterococcus</i>		2	4%	5	10%	0.44
	<i>faecalis</i>	1		2		
	<i>faecium</i>	1		2		
	<i>avium</i>	0		1		
BGN						
<i>E.coli</i>		13	27%	20	42%	0,2
	dont BLSE	2	15%	2	10%	
<i>P.mirabilis</i>		1	2%	0	0%	1
<i>K.pneumoniae</i>		2	4%	3	6%	1
<i>P.aeruginosa</i>		0	0%	2	4%	0,5
<i>E.cloacae</i>		0	0%	1	2%	1
<i>S.maltophilia</i>		0	0%	1	2%	1
<i>Acinetobacter Spp.</i>		3	6%	1	2%	0,62
Autres		2	4%	0	0%	0,5
Anaérobies		4	8%	0	0%	0,12
TOTAL		52		57		

(Liste des abréviations – BMR : Bactéries Multi-Résistantes ; SARM : *Staphylococcus Aureus méti-R* ; BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu ; CGP : Cocci Gram + ; BGN : Bacille Gram- ; SCN : *Staphylocoque à coagulase négative*)

3.4.DESCRPTION THERAPEUTIQUE

Les molécules de 1^{ère} intention les plus prescrites dans le groupe AVANT étaient la ceftriaxone/céfotaxime (50%), suivies des fluoroquinolones (42%) puis des associations pénicilline-inhibiteur (33%). Dans le groupe APRES, ce sont également ces 3 classes d'antibiotiques qui étaient les plus prescrites mais dans un ordre différent. Un glycopeptide a été prescrit à 5 reprises dans le groupe AVANT mais aucun n'a été prescrit dans le groupe APRES. A noter la très faible utilisation de la classe des pénèmes dans les deux groupes.

Par ailleurs, le nombre de molécules utilisées pour l'antibiothérapie probabiliste a diminué de façon significative ($p=0.004$) entre les deux groupes, avec un recours moindre à la bi/tri thérapie dans le groupe APRES.

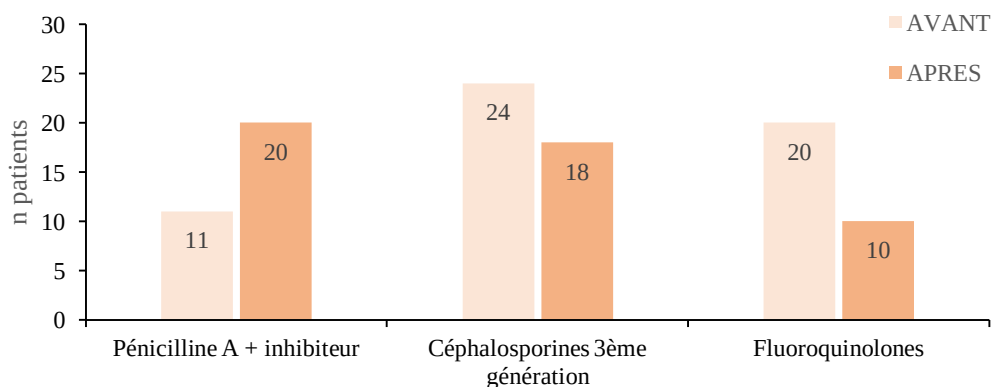


Figure 8 : Volume de prescription des antibiotiques les plus fréquents

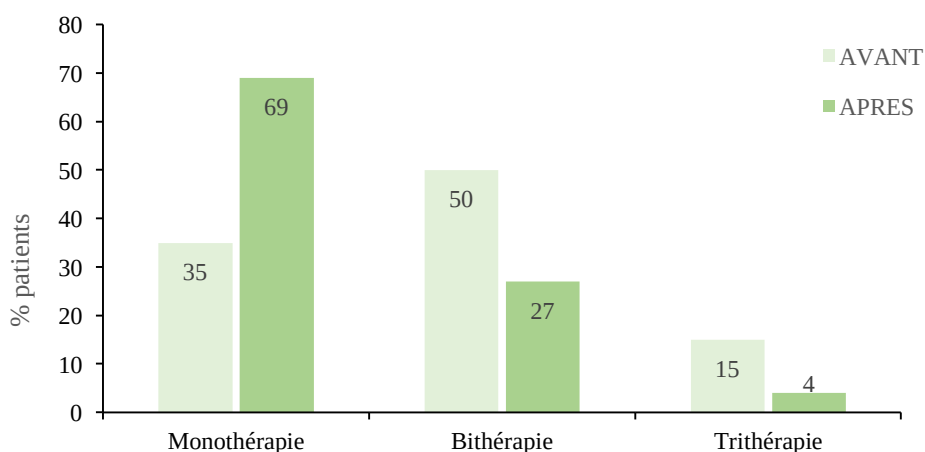


Figure 9 : Nombre de molécules prescrites dans l'antibiothérapie probabiliste

Tableau 2.c : Description thérapeutique des populations avant et après le changement de pratiques (N = 96).

	Groupe AVANT		Groupe APRES		
	N = 48	%	N = 48	%	p
Antibiothérapie probabiliste					
Nombre de molécules choisies					0.004
<i>Monothérapie</i>	17	35	33	69	
<i>Bithérapie</i>	24	50	13	27	
<i>Trithérapie</i>	7	15	2	4	
Type de molécules choisies					
<i>Aminosides</i>	4	8	4	8	1
<i>Triméthoprine-Sulfaméthoxazole</i>	0	0	1	2	1
<i>Ceftriaxone/Cefotaxime</i>	24	50	18	38	0,3
<i>Ceftazidime</i>	2	4	0	0	0,5
<i>Fluoroquinolones</i>	20	42	10	21	0,47
<i>Glycopeptides</i>	5	10	0	0	0,056
<i>Macrolides</i>	2	4	1	2	1
<i>Métronidazole</i>	6	13	4	8	0,74
<i>Linézolide</i>	4	8	2	4	0,68
<i>Carbapénèmes</i>	2	4	1	2	1
<i>Pénicilline A</i>	1	2	1	2	1
<i>Pénicilline A + inhibiteur</i>	11	23	20	42	0,08
<i>Pénicilline M</i>	0	0	2	4	0,5
<i>Pipéracilline + inhibiteur</i>	5	10	1	2	0,2
Avis SMIT (oui)	20	42	44	92	< 10⁻⁴
Optimisation (oui)	25	52	36	75	0.034
Type d'optimisation					
<i>Adaptation du spectre seulement</i>	25	100	28	58	-
<i>Adaptation de la dose seulement</i>	0	0	6	13	
<i>Les deux</i>	0	0	2	4	

(SMIT : Service de maladies infectieuses et tropicales)

3.5. AVIS SMIT

Les infectiologues ont donné leur avis spécialisé sur 20 dossiers dans le groupe AVANT (42%), contre 44 dans le groupe APRES (92%). Avant qu'il ne soit systématique, l'avis intervenait dans un délai de deux jours (IIQ, 0.4–6.6) suivant l'enregistrement de l'hémoculture au laboratoire. Depuis qu'il est devenu systématique, ce délai a été raccourci d'environ 5 heures (1.8 j ; IIQ 1.0–2.6 ; p=0.61).

3.6. OPTIMISATION ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

L'antibiothérapie a été optimisée chez 25 patients (52%) dans le groupe AVANT contre 36 (75%) dans le groupe APRES (p=0.034). Elle consistait principalement à la réduction du spectre ; la dose a été adaptée uniquement dans le groupe APRES (13% des cas).

Lorsque l'optimisation était faite, aucune différence de délai n'a été observée entre les deux groupes. Elle intervenait 2.2 jours après le prélèvement de l'hémoculture (IIQ avant, 0.9–3.3 ; après 1.1–3.7 ; $p=0.62$).

Tableau 3 : Description des différents délais pour les deux populations, avant et après le changement de pratiques (N = 96).

Durées / délais*	Groupe AVANT		Groupe APRES		p
	Médiane	IIQ	Médiane	IIQ	
Durée du séjour selon le service d'appariement (n = 48/48)	18	[11 ; 37]	14	[7 ; 20]	0.02
<i>Médecine (n = 24/24)</i>	48	[15 ; 36]	17	[11 ; 20]	
<i>Chirurgie (n = 12/12)</i>	22	[17 ; 26]	8	[5 ; 12]	
<i>Réanimation (n = 8/8)</i>	39	[15 ; 44]	15	[9 ; 23]	
<i>Oncologie (n = 4/4)</i>	10	[7 ; 22]	9	[6 ; 19]	
Délai entre t0 et...					
<i>La prescription (n = 48/48)</i>	0.05	[-0.04 ; 0.44]	0.08	[0.02 ; 0.67]	0.21
<i>L'antibiothérapie efficace (n = 46/48)</i>	0.4	[0.0 ; 1.2]	0.8	[0.1 ; 1.6]	0.36
<i>L'optimisation (n = 23/35)</i>	2.2	[0.9 ; 3.3]	2.2	[1.1 ; 3.7]	0.62
<i>Le relais per os (n = 13/12), jours</i>	5.9	[3.4 ; 8.2]	5	[3.3 ; 7.0]	0.86
<i>L'avis (n = 20/44)</i>	2.0	[0.4 ; 6.6]	1.8	[1.0 ; 2.6]	0.61
Délais entre l'appel du service et l'antibiothérapie efficace (n = 46/48), en jours	-0.2	[-0.5 ; 0.8]	0.2	[-0.3 ; 0.8]	0.30
Délai entre la validation et...					
<i>L'optimisation (n = 23/35)</i>	-1.0	[-2.7 ; -0.2]	-1.0	[-3.1 ; 0.2]	0.62
<i>L'heure du relais per os (n = 13/12)</i>	2.2	[0.3 ; 3.4]	3.2	[-2.2 ; 5.2]	0.87
Délai entre l'avis et l'heure de l'optimisation (n = 14/35)	-0.1	[-1.0 ; 0.0]	-0.1	[-1.7 ; 0.1]	0.82

L'écriture (n = x/y) signifie ici que « x » données étaient disponibles dans le groupe Avant et « y » données dans le groupe Après, pour la variable de la ligne considérée

*Tous les délais sont décrits par leur médiane [Intervalle interquartile] dans chacun des groupes, et **sont exprimés en jours**

3.7.CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Le délai de mise en route de la toute première antibiothérapie (probabiliste) était plus court dans le groupe AVANT 1.2 h (IIQ, -0.94–10.56) vs 1.9 h (IIQ, 0.48–16.08) avec $p=0.21$. L'antibiothérapie a été considérée efficace au bout de 9.6 h (IIQ, 0–28.8) dans le groupe AVANT et de 19.2 h (IIQ, 2.4–38.4) dans le groupe APRES ($p=0.36$). Cette différence était également constatée si on choisissait l'heure d'appel dans le service comme référentiel. L'antibiothérapie était jugée efficace 4.8 heures avant que l'hémoculture ne sonne dans le

groupe AVANT, alors dans le 2^{ème} groupe, il fallait attendre un délai équivalent mais après l'appel dans le service ($p=0.3$).

L'optimisation était effectuée en moyenne 24 h avant que l'antibiogramme ne soit validé par le biologiste quel que soit le groupe, ce qui corrobore le résultat du critère principal de jugement (pas de différence intergroupe). Cela sous-entend donc que l'optimisation était réalisée à partir de l'examen direct. Elle survenait presque en même temps que l'avis SMIT (à 2.4 h près) sans différence entre les deux groupes ($p=0.82$).

Enfin, le relais per os était effectué 2.2 jours (IIQ, 0.3–3.4) après le rendu de l'antibiogramme dans le groupe AVANT ($n=13$), soit 24 h plus tôt que dans le deuxième groupe ($n=12$) ; 3.2 j (IIQ, -2.2–5.2 ; $p=0.87$).

3.8.ANALYSES EN SOUS-GROUPES

Afin d'évaluer plus précisément la responsabilité des infectiologues dans les différences observées ci-dessus, nous avons réalisé une analyse du groupe AVANT après avoir créé des sous-groupes selon l'occurrence ou non d'un avis SMIT. Pour les patients n'ayant pas bénéficié de cet avis ($n=28$), l'optimisation était effectuée dans seulement 32% des cas, dans un délai de 1.8 jours. Pour ceux qui en ont bénéficié ($n=20$), l'optimisation survenait plus fréquemment (70%) de façon très significative ($p=0.018$), mais 24h plus tard (1.8 j (IIQ, 0.7–2.4) vs 2.8 j (IIQ, 1.1–3.6) ; $p=0.25$).

Compte tenu de la mortalité relativement importante observée, et pour essayer de mettre en évidence un lien éventuel avec la pratique de l'antibiothérapie, nous avons réalisé une 2^{ème} analyse en sous-groupe selon l'occurrence ou non d'un décès. Six sont survenus dans le groupe AVANT (13%), neuf dans le groupe APRES (19%). Ces patients avaient débuté leur hospitalisation dans un service de médecine (47%), en réanimation (27%), ou en oncologie (20%). Une différence significative apparaît si on s'intéresse au dernier service de prise en charge (au moment du décès), avec une surreprésentation de la réanimation (40%) avec $p=0.004$.

Si on s'intéresse au diagnostic du site infecté, on constate qu'il était plus souvent resté inconnu dans le sous-groupe Décédé (20% vs 7%) ; de la même façon, il existait une concordance de diagnostic a priori/a posteriori dans seulement 40% des cas, contre 52% dans le sous-groupe Non décédé.

D'un point de vue thérapeutique, aucun retard de mise en route de l'antibiothérapie n'a pu être observé dans le sous-groupe Décédé. Elle survenait de façon comparable entre les deux groupes 2.4 heures après l'enregistrement de l'hémoculture (IIQ Non décédé, 0–14.4 ; Décédé 0–9.6 ; $p=0.84$). L'optimisation avait également été faite dans des délais comparables, avec même un léger avantage pour le sous-groupe Décédé : 2 j (IIQ, 1.4–3.9) vs 2.2 j (IIQ, 0.8–3.4) ; $p=0.61$.

Tableau 4 : Brève analyse du groupe « AVANT », sous-groupes créés selon l'occurrence ou non d'un avis (N = 48)

<i>Durées / délais*</i>	Pas d'avis (n = 28)		Avis (n = 20)		<i>p</i>
	Médiane	IIQ	Médiane	IIQ	
Délai entre t0 et l'optimisation (n =9/14)	1.8	[0.7 ; 2.4]	2.8	[1.1 ; 3.6]	0.25
Délai entre la validation et l'optimisation (n =9/14)	-1.0	[-2.8 ; -0.7]	-1.1	[-2.6 ; 0.0]	0.93

L'écriture (n = x/y) signifie ici que « x » données étaient disponibles dans le groupe AVANT et « y » données dans le groupe après, pour la variable de la ligne considérée

*Tous les délais sont décrits par leur médiane [Intervalle interquartile] dans chacun des groupes, et **sont exprimés en jours**

Tableau 5 : Description de la population selon la survenue ou non du décès (N = 96)

	Non décédé (n = 81)		Décédé (n = 15)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Service d'appariement					0.76
<i>Médecine</i>	41	51	7	47	
<i>Chirurgie</i>	7	9	1	7	
<i>Réanimation</i>	12	15	4	27	
<i>Oncologie</i>	21	26	3	20	
Dernier service					0.004
<i>Médecine</i>	43	53	5	33	
<i>Chirurgie</i>	12	15	1	7	
<i>Réanimation</i>	4	5	6	40	
<i>Oncologie</i>	22	27	3	20	
Sites infectieux : concordance a priori et a posteriori					-
<i>Concordant</i>	42	52	6	40	
<i>Discordant</i>	11	14	3	20	
<i>Inconnu avant</i>	15	19	2	13	
<i>Inconnu après</i>	6	7	3	20	
<i>Inconnu avant et après</i>	7	9	1	7	
	Médiane	IIQ	Médiane	IIQ	
Délai entre t0 et la 1^{ère} prescription, en jours (n = 81/15)	0.1	[0.0 ; 0.6]	0.1	[0.0 ; 0.4]	0.84
Délai entre t0 et l'optimisation, en jours (n = 48/10)	2.2	[0.8 ; 3.4]	2.0	[1.4 ; 3.9]	0.61

L'écriture (n = x/y) signifie ici que « x » données étaient disponibles dans le groupe AVANT et « y » données dans le groupe après, pour la variable de la ligne considérée

4. DISCUSSION

4.1. PRINCIPAUX FAITS

Depuis l'intervention systématique des infectiologues dans la gestion des bactériémies, l'optimisation de l'antibiothérapie a été plus fréquente (75% vs 52% ; $p=0.034$). Cette plus-value des avis était déjà visible avant qu'ils ne soient automatiques – L'analyse secondaire du groupe AVANT montrait une optimisation deux fois plus fréquente lorsqu'un avis était donné (70% vs 32% ; $p=0.018$).

Cependant, aucun des délais calculés n'a été raccourci. L'introduction de l'antibiothérapie probabiliste était même plus tardive ($p=0.21$), avec une efficacité retardée ($p=0.36$).

Le nombre de molécules utilisées en première intention a significativement diminué ($p=0.004$), permettant une réduction de la consommation d'antibiotiques (fluoroquinolones et C3G notamment).

Les infections liées aux cathéters étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe AVANT ($p=0.06$), avec une prédominance des Staphylocoques à coagulase négative ($p=0.022$).

4.2. FORCES DE L'ETUDE

Il s'agissait d'une étude comparative avant/après, permettant d'évaluer une nouvelle intervention. Le groupe APRES a été constitué de façon prospective. Les données ont pour la plupart été recueillies à partir du DPI, limitant les biais d'information du fait de la qualité de la traçabilité. Le logiciel DxCare® est doté d'un système d'horodatage précis de toutes les prescriptions et administrations, avec un libre accès à la totalité de l'historique.

Du fait de la non inclusion des patients hospitalisés au SMIT, nous avons pu mesurer l'influence des avis systématiques de l'EMA sur la pratique de nos confrères non infectiologues de l'établissement. Notre travail a permis d'analyser le cheminement de la pratique de l'antibiothérapie, à partir du traitement probabiliste (type et nombre de molécules) jusqu'à son optimisation, en incluant le calcul de différents délais.

4.3. CRITIQUE DES RESULTATS

4.3.1. SITES INFECTES

Les principaux sites infectieux mis en cause étaient similaires à ceux décrits dans la littérature^{25,26} (urinaire, pulmonaire, et digestif). Néanmoins, nous avons été surpris par le grand nombre d'infections liées aux cathéters dans le groupe AVANT (n=16, 33%), soit deux fois plus que dans l'autre groupe. Les autres travaux^{27,28,29} qui se sont intéressés à la prise en charge des bactériémies montraient des pourcentages très variables (de 4 à 25%) selon le terrain des patients recrutés (neutropénie, onco-hématologie, ...). Cet argument n'est pas valable dans notre étude car les patients considérés à risque (oncologie ou réanimation) étaient répartis de façon homogène entre les deux groupes. La diminution de l'incidence de ce type d'infection peut en partie s'expliquer par une meilleure hygiène des mains des infirmières, avec une utilisation des solutions hydro-alcooliques (SHA) plus fréquente. Pour preuve, l'indicateur composite évaluant la consommation des SHA dans l'établissement (ICSHA-2) est passé de 82% en 2012 à 92.7% en 2014²². Cette justification est incomplète car d'autres facteurs peuvent intervenir, comme le raccourcissement de la durée d'utilisation de ces dispositifs intra-vasculaires, la restriction de leurs indications, le type de médicament administré et le respect des mesures d'isolement, etc...

D'autre part, le site infectieux restait inconnu dans 16% des cas, sans différence entre les deux groupes. Cette valeur se situe dans la moyenne des données de la littérature. Dans l'étude Danoise de Larsen et al.³⁰ réalisée en 2003, le site infectieux demeurait inconnu dans 22% (pour 645 bactériémies). Plus récemment, un travail dirigé par Alfandari et al. s'intéressant à la prise en charge de près de 500 bactériémies dans 23 établissements de santé du Nord de la France en a constaté 11%²⁵.

4.3.2. MICROBIOLOGIQUES

Tous les germes recensés dans notre étude ont été isolés à partir d'hémocultures uniquement. Nos résultats ne sont donc qu'un aperçu de l'écologie bactérienne pour cette période, puisque les résultats des autres prélèvements n'ont pas été recueillis (urines, liquide cérébro-spinal, liquide articulaire, pus). Les bactériémies restent cependant des infections

fréquentes et potentiellement graves. Le nombre annuel d'épisodes en Europe est estimé à plus d'1.2 millions, avec un nombre de décès variant de 157 750 à 276 318³¹.

La répartition des germes (hors BMR) était sensiblement la même que celle décrite dans les autres travaux^{25,32}. De la même façon que pour les sites infectés, nous avons observé un déséquilibre significatif de répartition des SCN, avec une prédominance dans le groupe AVANT (25% vs 6% ; $p=0,022$). Cette constatation n'est pas étonnante car il est admis que les infections sur cathéters sont majoritairement dues à ce type de bactérie^{28,33,34}. Néanmoins, ces germes peuvent être à l'origine de contaminations, et aboutir à des traitements voire des hospitalisations inutiles. Hall et Lyman³⁵ avaient effectué en 2006 aux Etats-Unis une revue de la littérature à propos de 1585 hémocultures dites « faussement positives ». Les SCN étaient les germes les plus fréquents (44.3%), avec 82% d'entre eux effectivement à l'origine d'une contamination. Ainsi, bien que ce critère était un critère de non inclusion dans notre étude, nous avons réalisé une vérification a posteriori de tous les dossiers concernés pour s'affranchir d'un potentiel biais de recrutement. Pour chaque cas, il existait au moins un prélèvement sur voie veineuse centrale et sur voie périphérique avec le même germe, également retrouvé dans la culture du dispositif dans la majorité des cas.

A propos des BMR, la proportion de SARM mis en évidence dans le groupe APRES (50%) était surprenante. Ce résultat est bien plus élevé que le taux habituel de l'écologie locale²⁴ (20.7% pour l'année 2015). En contrepartie, seulement 4 entérobactéries (8.3%) étaient sécrétrices d'une BLSE (6.1% au CH en 2015). Ces chiffres ne sont que le reflet d'un échantillon de petite taille, donc difficilement interprétables.

4.3.3. ANTI-INFECTIEUX

Le changement des pratiques que nous avons observé dans notre étude quant au type de molécules choisies en première intention corrobore les données nationales de l'ANSM, à savoir une baisse de 33% de la consommation en céphalosporines, de 16,1% en fluoroquinolones et une hausse de 38.7% de l'amoxicilline-acide clavulanique entre 2004 et 2014^{1,36}. En 2015, ces molécules ont été qualifiées de « critiques » car génératrices de résistances bactériennes, tout comme la témocilline³⁷. Cette molécule n'était pas disponible en France au moment de l'étude.

La classe des pénèmes également génératrice de résistances bactériennes a été définie comme antibiotiques « de dernier recours ». Les praticiens évalués dans notre travail n'y ont eu recours que dans moins de 5% des cas.

Jamais utilisée en probabiliste dans le groupe AVANT, la pénicilline M a été prescrite à deux reprises dans le groupe APRES. Bien que discret, ce constat est encourageant car cette molécule possède un spectre étroit, ne fait pas l'objet d'une restriction d'usage, et est très efficace par voie intraveineuse dans le traitement des bactériémies à SAMS. Concernant les autres anti-cocci Gram+, les anti-SARM étaient prescrits dès la 1^{ère} ligne à 9 reprises (19%) dans le groupe AVANT probablement du fait de tableaux évocateurs d'infections sur cathéter plus fréquents ; Dans l'autre groupe, seul le linézolide a été utilisé (n=2). Le linézolide comme la vancomycine est aussi considéré par l'ANSM comme un antibiotique de derniers recours. Plusieurs travaux ont montré l'intérêt des avis infectieux dans la prise en charge des bactériémies à staphylocoques, avec notamment une diminution significative de la mortalité, un plus grand dépistage des endocardites infectieuses ou d'embolies septiques^{38,39,40}.

Outre le type de molécules choisies, l'intervention systématique des infectiologues sur la prise en charge des hémocultures positives semble avoir eu une influence bénéfique sur le nombre de molécules prescrites en probabiliste. Plusieurs études ont démontré que la mise en place d'un programme de gestion d'antibiotiques au sein des établissements de santé par les infectiologues améliorait leur usage et diminuait leur consommation^{41,42}.

En effet, à l'échelle de notre échantillon, la consommation semblait avoir diminué. Cette notion a été confirmée par les données de la pharmacie hospitalière⁴³ (cf. Annexes). La consommation est exprimée en nombre de dose définie journalière rapportée à l'activité pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000 JH), et permet d'effectuer des comparaisons entre différents établissements. Au CH de Rodez, elle a chuté de 30% de 2011 à 2014 du fait d'un meilleur usage d'une part, mais également du fait d'un nombre croissant de patients qui quittent l'hôpital précocement, en hospitalisation à domicile pour terminer leur traitement (diffuseur d'antibiotiques portable). Néanmoins, elle reste encore discrètement supérieure à la moyenne nationale des CH généraux en 2014 (480 vs 430 DDJ/1000 JH), mais inférieure à celle des CHU (550 DDJ/1000 JH) (cf. Annexes). Ces chiffres de consommation sont forcément corrélés à l'activité en infectiologie de chaque établissement. Celle de l'hôpital de Rodez se situe probablement à la frontière CH/CHU, du fait de la forte activité du SMIT (2^{ème} plus grand service d'infectieux de Midi-Pyrénées après Toulouse).

La consommation en amoxicilline-acide clavulanique demeure stable malgré une baisse ponctuelle en 2012. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que les doses employées dépassent fréquemment la posologie usuelle de 3g/j, pour être soit adaptées au poids des patients (notamment pour les infections de la peau et des tissus mous, abcès) ou bien au site infecté (exemple de l'endocardite). Par ailleurs, la diminution de consommation des fluoroquinolones ainsi que le faible recours à la classe des pénèmes constatés dans notre travail a pu être confirmé à l'échelle de l'établissement. Les résultats étaient plus discordants pour la classe des C3G.

A l'échelle nationale, la France se situe parmi les pays les plus consommateurs en Europe, juste derrière la Grèce. Elle consomme 30 % de plus que la moyenne européenne, soit 3 fois plus que les pays les plus vertueux. Cette surconsommation entraîne une dépense injustifiée de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne, et de 441 millions par rapport aux pays les plus vertueux^{1,44}. Outre les mesures incitatives, il est donc nécessaire d'envisager la mise en œuvre de moyens plus restrictifs⁴⁵.

4.3.4. CRITERES DE JUGEMENT

Depuis la mise en place des avis infectieux systématiques sur la prise en charge des bactériémies, aucun des délais calculés n'a été raccourci de manière significative. Les délais de prescription d'antibiothérapie probabiliste et efficace ont même été rallongés. Ce constat est surprenant mais n'est peut-être qu'un reflet de la tendance actuelle. Du fait du caractère systématique de l'avis, deux attitudes peuvent être observées. Soit les praticiens ont tendance à prendre moins de décision, et à moins s'impliquer dans la prise en charge anti-infectieuse de leurs patients. Soit l'avis est vécu comme une intrusion⁴⁶, même si l'infectiologue doit avoir un rôle de formation des prescripteurs, notamment en rédigeant des protocoles thérapeutiques⁴⁷. Dans la littérature, peu d'études se sont aventurées à calculer ces différents délais. Alfandari et al.²⁵ avaient constaté dans leur travail sur 493 bactériémies que le délai médian d'introduction du 1^{er} antibiotique actif était de 0.61 jours, ce qui correspond globalement à nos résultats (0.4 j dans le groupe AVANT, et 0.8 j dans le groupe APRES).

L'intervention systématique des infectiologues a surtout eu un impact bénéfique sur la fréquence d'optimisation de façon significative ($p=0.034$), même si le délai de survenue n'a pas été raccourci non plus. En effet, ceci représente un intérêt écologique non négligeable à l'échelle individuelle mais aussi collective. Nous avons constaté que le moment où l'optimisation était

effectuée coïncidait avec le moment où l'avis SMIT était donné. Plusieurs travaux ont montré que l'intervention des infectiologues dans la prise en charge des bactériémies conduisait à un traitement plus adapté^{48,49,50}. Par ailleurs, il est intéressant de mentionner que 25% des antibiothérapies du groupe APRES n'ont pas été optimisées alors qu'un infectiologue avait déjà donné son avis. Soit l'avis n'avait pas été suivi par le praticien, soit l'infectiologue avait réellement omis de le donner. Le caractère systématique de l'avis demeure difficile à mettre en place comme en témoigne les 8% des dossiers restés sans avis. Diamantis et al. faisaient le même constat avec 7% des cas de bactériémies (13/190) qui n'avaient pas bénéficié de l'intervention de l'équipe mobile d'infectiologie pourtant censée être systématique²⁹.

Enfin, le retard du relais per os depuis l'instauration des avis systématiques est difficile à interpréter. Le moment le plus opportun de celui-ci est conditionné par plusieurs facteurs tels que le site infectieux impliqué, la gravité clinique initiale, la durée de la bactériémie, etc... Le rôle de l'infectiologue est finalement de parfois encourager les praticiens à prolonger le traitement par voie intraveineuse, notamment dans les bactériémies à staphylocoques plutôt qu'un relais oral trop précoce.

Toutes les constatations décrites ci-dessus doivent être interprétées en tenant compte de certaines limites. Certes aucun délai calculé n'a pu être raccourci depuis l'intervention systématique de l'EMA, mais plusieurs hypothèses peuvent être formulées.

La première est que la différence que nous avons voulu mettre en évidence avec le CJP était trop faible voire inexistante. Pour un patient donné, l'antibiothérapie probabiliste pouvait être jugée d'emblée efficace, voire optimisée, confondant ainsi les trois délais. A l'inverse, une optimisation trop tardive pouvait fortement décaler la moyenne, et allonger le délai d'optimisation à tort. Tous les délais ont été exprimés en médiane pour essayer de limiter l'impact de ces valeurs extrêmes. Ensuite, le fait de prendre pour référentiel commun l'heure d'enregistrement de l'hémoculture au laboratoire pouvait générer un biais lié à la variabilité des délais de pousse des germes. Par exemple, pour un germe à croissance lente, l'appel dans le service était logiquement plus tardif par rapport à l'enregistrement du prélèvement que pour un germe à croissance rapide. Ainsi, le délai d'introduction de l'antibiothérapie probabiliste pouvait être faussement interprété comme un retard d'initiation. Cette constatation reste tout de même anecdotique puisque dans l'immense majorité des cas, le traitement anti-infectieux est débuté rapidement après le prélèvement de l'hémoculture, sans attendre l'appel du biologiste.

Pour prendre en compte cet éventuel facteur de confusion, nous avons calculé le délai d'optimisation à partir de l'appel dans le service ainsi qu'à partir de la validation de l'antibiogramme ; Aucune différence n'a pu être mise en évidence non plus.

Enfin, l'expertise des dossiers a posteriori a été réalisée par les infectiologues du centre ; Ceci pourrait être critiquable du fait d'un potentiel biais de mesure lié à un défaut d'indépendance, avec notamment une sous-estimation des délais du groupe APRES.

Toutes les limites décrites ci-dessus n'engendraient pas de biais différentiel pour autant.

La deuxième hypothèse est un manque de puissance, puisque le critère principal de jugement n'a pu être évalué uniquement lorsque l'optimisation avait été faite d'une part, et que l'horodatage était disponible d'autre part. Le calcul du délai d'optimisation a donc reposé sur 23 patients du groupe AVANT et 35 patients du groupe APRES.

4.3.5. ANALYSES EN SOUS-GROUPES

L'analyse en sous-groupe selon l'occurrence ou non de l'avis SMIT a seulement été réalisée sur le groupe AVANT afin de pouvoir effectuer une analyse statistique à partir d'un effectif suffisant et comparable dans chaque sous-groupe (seuls 4 dossiers sans avis dans le groupe APRES). Elle a confirmé que l'optimisation était plus fréquente après le passage des infectiologues (70% vs 32% ; $p=0.018$), mais survenait plus tard que si aucun avis n'avait été demandé. L'intervention n'étant pas automatique à ce moment-là, le fait de solliciter un avis spécialisé engendrait forcément une perte de temps initiale, en fonction de la disponibilité de l'équipe mobile.

Concernant la mortalité en cours d'hospitalisation, Fluckiger constatait dans un travail équivalent sur la gestion des bactériémies, 12% de décès toutes causes confondues⁴⁸. Dans notre étude, elle était relativement élevée (16%), même si ce résultat est à pondérer avec la moyenne d'âge de l'échantillon (75 ans). Les décès étaient plus fréquents chez les patients entrant via un service de médecine plutôt que par la réanimation. L'interprétation est difficile car pour chacun d'entre eux, nous ignorions les causes du décès, mais aussi leur terrain (comorbidités, facteurs d'immunodépression non relevés lors du recueil).

D'autre part, il est décrit que le site infectieux en cause, ainsi que la nature du germe (notamment en cas de BMR) influencent le pronostic des bactériémies^{5,30}. Dans notre analyse en sous-groupe selon la survenue ou non du décès, nous nous sommes davantage intéressés à la concordance des sites infectieux a priori/a posteriori plutôt qu'aux sites eux-mêmes. Un retard voire une absence de diagnostic était plus fréquent pour les patients décédés. Ne pas connaître le site infectieux est associé à une surmortalité en cas de bactériémies³⁰. Selon Trémolières⁴⁶, il est nécessaire d'améliorer la qualité du diagnostic et d'évaluation du terrain pour améliorer la rigueur de prescription des antibiotiques. En effet, une étude réalisée au CHU de Nice montrait que l'antibiothérapie était jugée inutile à cause de diagnostics erronés dans 34% des cas. Les compétences diagnostiques sont en effet tout aussi importante que la politique antibiotique⁵¹.

Enfin, même si les délais d'introduction de l'antibiothérapie probabiliste, puis de l'optimisation étaient similaires dans nos deux sous-groupes, il est décrit qu'un retard de mise en route du traitement entraîne une surmortalité⁵². Les modalités de préparation et d'administration de ces antibiotiques doivent également être optimisées pour être plus efficaces^{53,54}.

4.4.PERSPECTIVES

C'est la première fois qu'une étude de ce type était réalisée au CH de RODEZ. Elle a participé à la surveillance du respect des actions de bon usage dictées par les différents plans nationaux.

A l'avenir, il serait intéressant d'envisager la mise en place d'un questionnaire systématique formalisé de réponse aux avis via DxCare® permettant une extraction plus aisée des données et le renouvellement régulier de cette évaluation des pratiques.

Le CHU de Grenoble expérimente actuellement un outil de saisie en ligne des avis téléphoniques et des consultations implantables sur les ordinateurs hospitaliers. Il s'agit du logiciel Voozanoo® accessible via internet, indépendant du système informatique hospitalier, et habilité à héberger les données médicales. Toutes ces données sont ensuite rapidement exportables vers un logiciel d'exploitation pour assurer la traçabilité d'une part (responsabilité médicale), mais aussi quantifier puis valoriser l'activité d'autre part^{55, 56}.

La mise en place de la surveillance du bon usage dans un établissement de santé est finalement aussi « lourde » que la mise en place des actions de bon usage elle-même. Le succès de ces mesures dépend de l'engagement du responsable/directeur et de l'implication des professionnels médicaux, paramédicaux². En effet, les ressources humaines nécessaires pour mener à bien toutes les missions des équipes mobiles d'infectiologie équivalent à près de 2000 postes équivalents temps pleins pour tous les établissements de soins français, soit un coût annuel d'environ 200 millions d'euros⁵⁷.

5. CONCLUSION

Le développement des résistances bactériennes a conduit la France comme d'autres pays européens à mettre en œuvre des actions favorisant un meilleur usage des antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité.

En ce sens, les infectiologues du CH de Rodez œuvrent depuis plusieurs années pour l'amélioration des pratiques à l'échelle de l'Aveyron. L'instauration d'avis systématiques sur les hémocultures positives en est un des exemples. Depuis la mise en place en novembre 2011, seuls le nombre d'avis de l'équipe mobile et les consommations antibiotiques par services étaient suivis. Notre étude est donc la première analyse comparative poussée des pratiques après une action volontariste d'avis systématique sur toutes les hémocultures d'un établissement de taille moyenne.

Quatre-vingt-seize cas de bactériémies réparties en deux groupes AVANT/APRES ont été analysés. Des progrès ont été constatés depuis que cette intervention est devenue systématique, à savoir :

- Diminution significative du nombre de bi/trithérapies prescrites en probabiliste ($p=0.004$)
- Recul du recours en 1^{ère} intention des fluoroquinolones et des C3G au profit de l'amoxicilline-acide clavulanique
- Optimisation plus fréquente de l'antibiothérapie ($p=0.034$)
- Diminution par deux du nombre d'infections liées aux cathéters ($p=0.06$)
- Diminution de la durée de séjour de 4 jours ($p=0.02$)

L'évolution des pratiques est incontestable, même s'il est difficile de mesurer la relation directe de cause à effet avec l'intervention systématique de l'EMA.

Néanmoins, certains points sont davantage discutables. Bien qu'ils soient censés être systématiques, ces avis n'ont finalement été donnés que dans 92% des cas, et ont conduit à une optimisation dans seulement 75% des cas. Lorsque celle-ci était effectuée, elle survenait dans un délai équivalent dans les deux groupes, sans aucune différence. Soit parce qu'elle était trop faible pour être perçue avec notre effectif, soit parce qu'elle n'existait réellement pas. De plus, contrairement à nos attentes, ils n'ont pas permis non plus la diminution des délais de prescription des antibiothérapies probabiliste/efficace mais plutôt un allongement faisant

craindre un désinvestissement des prescripteurs. Certains biais ont été identifiés, sans être différentiels le plus souvent.

L'intérêt des Equipes Mobiles en Antibiothérapie est largement démontré dans la littérature. Au-delà des classiques interventions sur demande des cliniciens, les avis systématiques sont probablement un outil intéressant pour mieux encadrer les pratiques. Les avis sur les molécules ciblées permettent d'épargner des antibiotiques à fort impact écologique ou économique. Les avis sur les hémocultures doivent permettre d'optimiser la prise en charge de patients sévères, il ne s'agit alors que d'un mode de sélection de patients plus graves. Par ailleurs, les comités anti infectieux doivent générer des protocoles locaux de bonnes pratiques. Toutes ces actions vertueuses ne doivent pas désinvestir intellectuellement les praticiens non infectiologues de la pratique de l'antibiothérapie au risque de voir baisser leur qualité de prescription. Une telle situation imposerait un retour en arrière ou à l'inverse une tutelle plus exhaustive encore de l'antibiothérapie. Le métier d'avis infectiologique du futur tient en partie dans ce dilemme.

A ce jour, les ressources humaines nécessaires à la mise œuvre d'un grand nombre d'avis restent problématiques. L'interaction avec les pharmaciens et les biologistes doit s'affiner lorsqu'ils ne sont pas directement intégrés dans les équipes mobiles. Les ressources financières mobilisées par l'établissement doivent être justifiées par une valorisation de cette activité par une traçabilité exhaustive mais aussi qualitative.

La mise en place d'une fiche de recueil standardisée dans le DPI doit permettre des extractions ultérieures facilitées permettant de croiser plus facilement des informations aujourd'hui parcellaires. Ainsi, à l'issue des conclusions de ce travail, un questionnaire standardisé est mis en place dans le DPI du CH Rodez (Cf. Annexes).

Sur le plan qualitatif, dans la perspective des accréditations et autres audits, les activités d'avis infectiologiques doivent pouvoir démontrer une amélioration des pratiques à travers des indices dont le suivi fiable ne peut reposer que sur des analyses automatisées ou semi-automatisées à travers les DPI.

Vu, le Président du jury
le 25 Août 2016

Professeur B. MARCHOU
Médecin de l'Université de Montpellier
CHU MONTPELLIER, 34295 MONTPELLIER
TRAVAIL - SÉRIE TECHNIQUE 2016

Toulon, le 25/07/16
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D. CARRIE


TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Proportion d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération en 2004 en Europe.....	17
Figure 2 : Proportion d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération en 2014 en Europe.....	17
Figure 3 : Destinations des voyageurs indemnes d'EBLSE avant le voyage, en fonction de leur taux de colonisation intestinale à <i>E.coli/K.pneumoniae</i> BLSE à leur retour...	19
Figure 4 : Les 33 bassins de santé de Midi-Pyrénées.....	20
Tableau 1 : Données recueillies et délais calculés sur tableur Excel.....	28
Figure 5 : Frise chronologique des différents délais en fonction des interventions.....	29
Figure 6 : Diagramme de flux.....	32
Tableau 2.a : Description générale des populations avant et après le changement de pratiques).....	33
Figure 7 : Sites infectieux a posteriori.....	34
Tableau 2.b : Description microbiologique des populations avant et après le changement de pratiques.....	35
Figure 8 : Volume de prescription des antibiotiques les plus fréquents.....	36
Figure 9 : Nombre de molécules prescrites dans l'antibiothérapie probabiliste.....	36
Tableau 2.c : Description thérapeutique des populations avant et après le changement de pratiques	37
Tableau 3 : Description des différents délais pour les 2 populations, avant et après le changement de pratiques.....	38
Tableau 4 : Brève analyse du groupe « AVANT », sous-groupes créés selon l'occurrence ou non d'un avis.....	40
Tableau 5 : Description de la population selon la survenue ou non du décès.....	40

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM & InVS. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. (2015).
2. Ministère des affaires sociales et de la santé. Propias : programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins. (2015).
3. OMS - Importance de la résistance aux antimicrobiens en santé publique. *WHO*
4. OMS - Résistance aux antimicrobiens. *WHO*
5. InVS. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Etude Burden BMR. (2015).
6. ECDC. Base de données interactive des résistances anti-microbienne. Cartes.
7. EARS-Net France. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (2002-2014). (2014).
8. Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. (2011).
9. Ministère des affaires sociales et de la santé. Instruction complétant la circulaire relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2011 et modifiant son annexe 4. (2012).
10. RAISIN, R. A. Protocole national 2015. (2015).
11. Lübbert, C. *et al.* Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* **305**, 148–156 (2015).
12. Parlement Européen. European Parliament resolution of 19 May 2015 on safer healthcare in Europe : improving patient safety and fighting antimicrobial resistance. (2015).
13. OMS - Résistance aux antibiotiques.
14. OMS - Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d'ampleur mondiale. *WHO*
15. Déclaration WAAAR. Available at : <http://ac2bmr.fr/index.php/fr/declaration-waaar>. (Accessed : 1st July 2016)
16. Insee. Population. Available at : <http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2>. (Accessed : 19th July 2016)
17. Centre Hospitalier - Rodez : Les chiffres clés 2013. (2012). Available at : <http://www.ch-rodez.com/article.php?id=7&srub=13&idarticle=26>. (Accessed : 19th July 2016)
18. Ministère des affaires sociales et de la santé. Marisol TOURAINE officialise la création des 135 groupements hospitaliers de territoire. (2016).
19. Ministère des affaires sociales et de la santé. Les GHT par région - Groupements hospitaliers de territoire - Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Available at : <http://social-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/groupements-hospitaliers-de-territoire/article/les-ght-par-region>. (Accessed : 17th August 2016)
20. Dubourdieu, B. Activité du Laboratoire de Bactériologie du CH de Rodez. (2016).
21. Grare, M. Activité du Laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse. (2016).

22. Centre Hospitalier Jacques Puel Rodez. *Scope Santé* Available at : <http://www.scopesante.fr/#/etablissements>. (Accessed : 27th July 2016)
23. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. *Scope Santé* Available at : <http://www.scopesante.fr/#/etablissements>. (Accessed : 27th July 2016)
24. Dubourdieu, B. BMR de 2002 à 2015 CH Rodez. Données du Laboratoire de Microbiologie. (2015).
25. Alfandari, S. *et al.* Evaluating the management of 493 patients presenting with bacteremia in 23 northern French hospitals. *Médecine Mal. Infect.* (2016).
26. Sogaard, M., *et al.* Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006 : A population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 61–69 (2011).
27. Chen, H.-C. *et al.* Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 947–953 (2013).
28. Gudiol, C. *et al.* Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**, 474–479 (2013).
29. Diamantis, S. *et al.* Évaluation de l'antibiothérapie des bactériémies et place d'une équipe mobile pour l'amélioration de la prescription antibiotique. *Médecine Mal. Infect.* **40**, 637–643 (2010).
30. Larsen, I. K., Pedersen, G. & Schønheyder, H. C. Bacteraemia with an unknown focus : is the focus de facto absent or merely unreported ? A one-year hospital-based cohort study. *APMIS* **119**, 275–279 (2011).
31. Goto, M. & Al-Hasan, M. N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**, 501–509 (2013).
32. Weinstein, M. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteriemia and fungemia in adults. *Clin. Infect. Dis.* **4**, 584–602 (1997).
33. da Silva, A. R. A., Simões, M. L. C. de L., Werneck, L. dos S. & Teixeira, C. H. Healthcare associated infections caused by coagulase-negative Staphylococci in a neonatal intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **25**, 239–244 (2013).
34. Santarpia, L. *et al.* Central venous catheter related bloodstream infections in adult patients on home parenteral nutrition : Prevalence, predictive factors, therapeutic outcome. *Clin. Nutr.* (2016).
35. Hall, K. K. & Lyman, J. A. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 788–802 (2006).
36. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. (2014).
37. ANSM. Liste des antibiotiques critiques. (2016).
38. Fowler, V. G. *et al.* Outcome of Staphylococcus aureus bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists : experience with 244 patients. *Clin. Infect. Dis.* **27**, 478–486 (1998).
39. Honda, H., *et al.* The Value of Infectious Diseases Consultation in Staphylococcus

- aureus Bacteremia. *Am. J. Med.* **123**, 631–637 (2010).
40. Pragman, A. A., *et al.* Infectious Disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia improves patient management and outcomes: *Infect. Dis. Clin. Pract.* **20**, 261–267 (2012).
 41. Dumartin, C. *et al.* Antibiotic usage in south-western French hospitals : trends and association with antibiotic stewardship measures. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1631–1637 (2011).
 42. Lesprit, P. *et al.* Postprescription review improves in-hospital antibiotic use : A multicenter randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* **21**, 180.e1-180.e7 (2015).
 43. Marvillet, C. Evolution des consommations en antibiotiques de 2010 à 2014, exprimées en DDJ/1000 JH au CH de Rodez (lits MCO). (2016).
 44. Carlet, J. & Le Coz, P. 'Tous ensemble, sauvons les antibiotiques' ; Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. (2015).
 45. Wang, S., Pulcini, C., Rabaud, C., *et al.* Inventory of antibiotic stewardship programs in general practice in France and abroad. *Médecine Mal. Infect.* **45**, 111–123 (2015).
 46. Trémolières, F. Quels sont les déterminants des comportements des prescripteurs d'antibiotiques ? *Médecine Mal. Infect.* **33**, 73s–85s (2003).
 47. Beaucaire, G. Améliorer la prescription d'antibiotiques à l'hôpital : comment ? Formation, organisation, évaluation : évaluation et action. *Médecine Mal. Infect.* **33**, 93s–104s (2003).
 48. Fluckiger, U., Zimmerli, W., Sax, H., Frei, R. & Widmer, A. F. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **19**, 493–500 (2000).
 49. Byl, B. *et al.* Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **29**, 60–66 (1999).
 50. Pulcini, C., Botelho-Nevers, E., Dyar, O. J. & Harbarth, S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.* **20**, 963–972 (2014).
 51. Pulcini, C. *et al.* Antibiotic misuse : a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **26**, 277–280 (2007).
 52. Kollef, M. H., Sherman, G., Ward, S. & Fraser, V. J. Inadequate antimicrobial treatment of infections : a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **115**, 462–474 (1999).
 53. Stahl, J.-P. Le bon usage des antibiotiques, tous les détails comptent. *Médecine Mal. Infect.* **46**, (2016).
 54. Longuet, P. *et al.* Preparing and administering injectable antibiotics : How to avoid playing God. *Médecine Mal. Infect.* **46**, 242–268 (2016).
 55. Voozanoo | Epiconcept. Available at: <http://www.epiconcept.fr/fr/produit/voozanoo>. (Accessed : 2nd August 2016)
 56. Pavese, P. Principaux axes de surveillance du bon usage dans un établissement de santé et mise en place pratique. JNI 2016. (2016).
 57. Le Coz, P., Carlet, J., Roblot, F. & Pulcini, C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Médecine Mal. Infect.* (2016).

ANNEXES

A. Indicateur Composite de bon usage des Antibiotiques⁹ :

Indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB.2)-Cahier des charges et Répartition des points attribués pour le calcul de l'indicateur							
Répartition des points							
Fonctions	Items	ICATB.2		Total	N1	N2	N3
Organisation	Politique	ATB01	Le programme d'action relatif au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux comprend un volet sur les antibiotiques	100	16	4	4
	Accès à conseil	ATB02	Chaque prescripteur a accès à un conseil diagnostique et thérapeutique en antibiothérapie			8	4
		ATB03	Les modalités de collaboration entre le référent en antibiothérapie, le pharmacien, le microbiologiste et l'infectiologue le cas échéant, sont définies				4
	Alerte	ATB04	Il existe une procédure d'alerte validée par la CME pour une réévaluation de l'antibiothérapie			4	4
Moyens	Informatique	ATBM1	Il existe une connexion informatique entre les secteurs d'activités des prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie		38	12	6
		ATBM2	La prescription des antibiotiques est informatisée				6
	Humains	ATBM3	Il existe un (des) référent(s) en antibiothérapie			16	4
		ATBM4a	Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions				2
		ATBM4b	Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement				2
		ATBM5	Nombre d'ETP spécifiquement affectés au(x) référent(s) antibiotique intervenant dans l'établissement				8
	Formation	ATBM6	Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques			10	10
Actions	Prévention	ATBA1	Il existe une liste d'antibiotiques « ciblés » dans l'établissement	100	18	4	4
		ATBA2	Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1 ^{ère} intention des principaux sites d'infection actualisé				4
		ATBA3	Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient				5
		ATBA4	Les modalités de contrôle/réévaluation sont déterminées par l'établissement				3
		ATBA5	Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence				2
	Surveillance	ATBA6	Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en doses définies journalières DDJ rapportée à l'activité		46	10	2
		ATBA7	Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau				2
		ATBA8	Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celles de la résistance aux antibiotiques				2
		ATBA9	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes				2
		ATBA 10	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME				2
	Evaluation-audit	ATBA11a	Evaluation du respect de la molécule recommandée		18	3	2
		ATBA11b	Evaluation de la posologie de l'antibiotique				2
		ATBA11c	Evaluation de la durée de l'antibiothérapie				2
		ATBA11d	Evaluation de la réévaluation, réadaptation de traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste etc)				3
		ATBA12	Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes				5
		ATBA13	Les résultats des évaluations sont restitués à la CME				4

B. PROPIAS Axe 2 : programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins²

Répartition des cibles quantitatives de l'Axe 2 en ES :

Etablissements de santé		Niveau	Echéance Périodicité	Source
PHA	% de conformité de l'hygiène des mains $\geq 80\%$ La consommation atteint au moins 80% de la cible en fonction du secteur d'activité	Local Régional National	2015 Annuel	Grephe BilanLin
BMR	% SARM parmi les BN à <i>S. aureus</i> $\leq 20\%$ Diminution de la densité d'incidence des BN à SARM de 20%	National	2017 2018	Raisin
	100% des BN à SARM potentiellement évitables font l'objet d'une analyse des causes	Local	2016	BilanLin
	Stabilisation de la densité d'incidence des BN à <i>K.pneumoniae</i> ou <i>E.cloacae</i> BLSE Diminution de la densité d'incidence des BN à <i>K.pneumoniae</i> ou <i>E.cloacae</i> BLSE de 20%.	National Local	2018 2020	Raisin
BHRe	Taux d'EPC parmi les bactériémies à <i>Klebsiella pneumoniae</i> $\leq 1\%$	National	2015 Annuel	EARS-net
	Taux d'ERV parmi les bactériémies à <i>Enterococcus faecium</i> $\leq 1\%$	National	2015 Annuel	EARS-net
	Proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas de BHRe $\leq 20\%$ Proportion d'épisodes avec cas secondaires $\leq 10\%$	Local Régional National	2015 Annuel	CClin/Arlin ARS InVS
	Mise à disposition d'un système informatique de repérage des patients BHRe et des contacts en cas de réadmission pour 100% des ES Lettre de liaison inclut l'information en cas de transfert entre ES-EMS-Ville dans 100% des ES	Local	2015	BilanLin
ATB	Réduction de la consommation d'antibiotiques pour rejoindre la moyenne européenne en 5 ans Proportion de traitements antibiotiques curatifs de plus de 7 jours non justifiés $\leq 10\%$	Local Régional National	2020 2016	Raisin BilanLin
	Proportion d'ATB prophylaxies de plus de 24h $\leq 10\%$	Local	2015	BilanLin
Vaccins	100% des responsables d'ES connaissent l'immunisation contre l'hépatite B de leur personnel exposé 100% des soignants connaissent leur couverture vaccinale/immunisation contre la rougeole, la coqueluche et la varicelle 100% des ES organisent une campagne annuelle de vaccination des professionnels de santé contre la grippe et retro-informent sur la couverture vaccinale obtenue	Local National Local	2015 Annuel 2016	BilanLin InVS/INPES

C. Conduite à tenir en cas d'identification d'une bactérie susceptible d'être un contaminant : SCN, Corynebactéries, strepto alpha hémolytiques, *Bacillus*, *Propionibacterium*, *microcoque* (Extrait MOP 096 « Traitement d'une hémoculture positive » toujours en vigueur le 28-06-2016)

	Nb d'hémoc positives/ Nb de flacons positifs	Nb total d'hémoc réalisées (ou nb de flacons prélevés)	Renseignements cliniques	Conduite à tenir et commentaire
Prélèvement multiple	1 hémoc (1 ou 2 flacons)	Indifférent (1 ou >=2)	Pas d'orientation clinique	Identification sans ATB Contamination ? CMCO 1 à 6 et 8
			ONCO, REA ou CATHETER CENTRAL	Identification sur les 2 flacons + ATB sur 1 des flacons si même identification + CMCO7
	2 hémoc positives au même germe	Indifférent (>=2)	Quel que soit le contexte	Identification de toutes les bactéries et +ATB (1 par hémoc)
Prélèvement unique	1 flacon positif	(4-6)	Pas d'orientation clinique	Identification sans ATB Contamination ? CMCO 1 à 6 et 8
			ONCO, REA ou CATHETER CENTRAL	Identification + ATB + CMCO7
	2-3 flacons positifs au même germe	(4-6)	Quel que soit le contexte	Identification sur tous les flacons et +ATB (1 par hémoc) + CMCO7
	>3 flacons positifs au même germe	(4-6)	Quel que soit le contexte	Identification sur tous les flacons et ATB sur 1 flacon (2 flacons si SCN)

D. Tableau des BMR recensées de 2002 à 2015 au CH de Rodez²⁴

BMR de 2002 à 2015¹

	2002	2003*	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
SARM	130 (32,5%)	104 (28%)	118 (29%)	131 (35,5%)	160 36,4%	122 26,3%	138 26,6%	146 29,9%	128 26,5%	144 29,4%	97 21,7%	120 23,5%	91 19,2%	80 (20,7%)
Nb total <i>S. aureus</i>	399	372	407	369	441	465	519	493	483	490	447	511	473	386
Pyo piper R+I bruts	38 (20%) 18R+20I	37 (20%) 23R+14I	39 (24%) 19R+20I	30 (18%) 13R+17I	52 (23%) 28R+24I	25 (11%) 15R+20I	32(16,5%) 15R+17I	45(23,3%) 38R+7I	38 (19,5%)	43 (18,7%)	45 (20%)	61 (23,3%)	58 26,2%	26 (16,9%)
Nb total Pyo	188	189	168	165	222	226	195	193	195	230	225	262	221	154
EB-BLSE	14	20	21	26	19	27 (14 <i>E. coli</i>)	29 (22 <i>E. coli</i>)	38 (27 <i>E. coli</i>)	53 (42 <i>E. coli</i>)	80 (69 <i>E. coli</i>)	95 (86 <i>E. coli</i>)	109 (90 <i>E. coli</i>)	95 (78 <i>E. coli</i>)	93 (69 <i>E. coli</i>)
Nb total Entérobact	1267	1311	1248	1346	1518	1541	1597	1661	1551	1520	1398	1787	1887	1803
<i>S. malto- philia</i>	20	17	15	16	14	19	17	13	18	7	24	30	15	13
<i>Acineto. baumanii</i>	25	26	26	24	28	15	14	15	12	13	15	13	14	12
Germes isolés* non redondants	2885	2940	2918	3043	3329	3416	3522	3476	3256	3199	3502	3888	3764	3435
Nb total prélèv. à visée diagnostic	18 065	18380	18073	17810	19266	18876	20309	20 551	20 887	21 384	23 252	26 886	23 807	24912

1) Une seule souche identique retenue par patient et par an (tous services y compris consultations externes). Souche identique : même identification et même antibiogramme à cinq différences mineures près

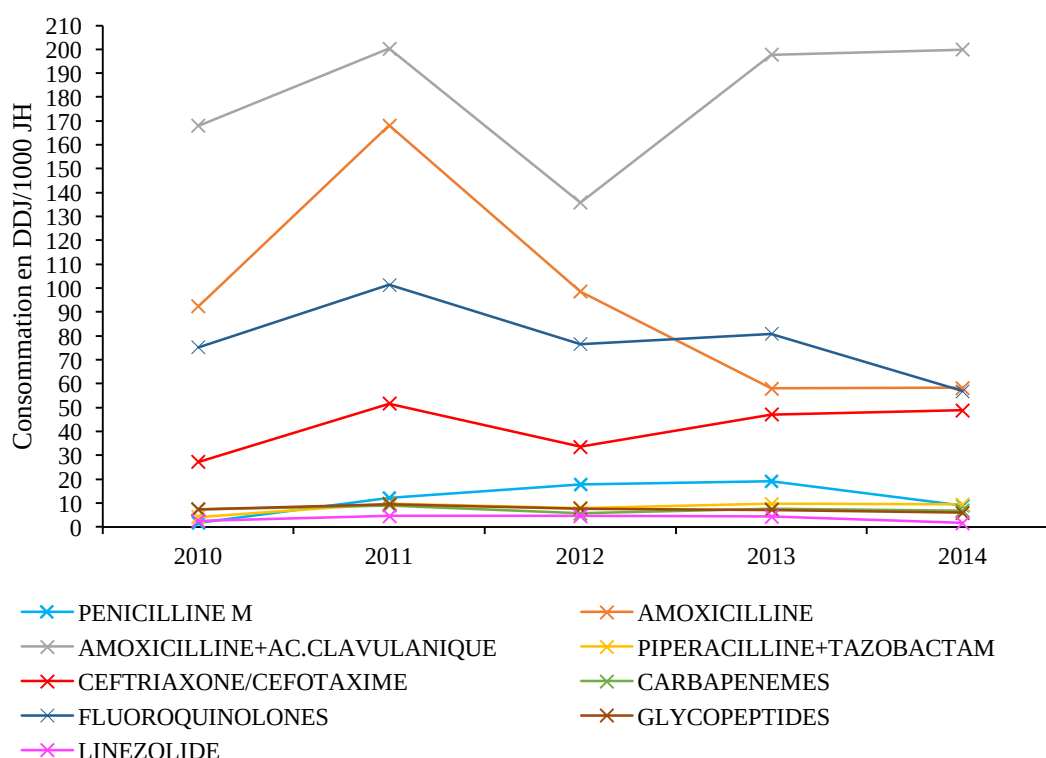
* ayant fait l'objet d'un antibiogramme

Liste des abréviations — BMR : Bactéries multi-résistantes ; Nb : nombre ; SARM : *Staphylococcus aureus* méti-R ; EB-BLSE : Entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu ; Pyo : *Pseudomonas Sp.* ; Piper : pipéracilline.

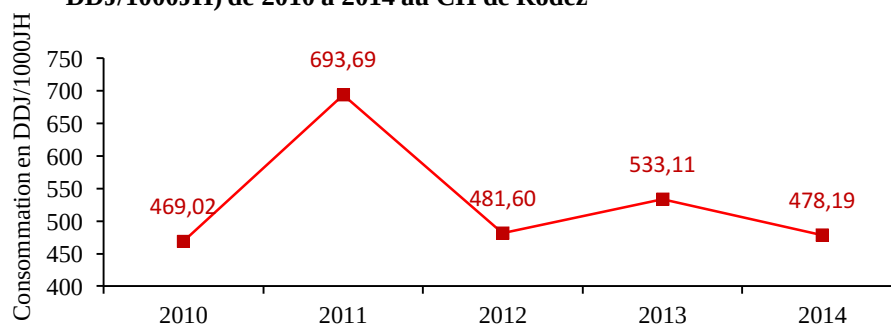
E. Evolution de la consommation d'antibiotiques de 2010 à 2014, exprimées en DDJ/1000 JH au CH de Rodez, secteurs de Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO)⁴³

	2010	2011	2012	2013	2014
PENICILLINE M	1,73	12,33	17,88	19,18	9,04
AMOXICILLINE	92,48	168,19	98,64	58,02	58,32
AMOXICILLINE+AC.CLAVULANIQUE	168,03	200,25	135,90	197,77	199,95
PIPERACILLINE+TAZOBACTAM	4,29	9,96	8,00	9,70	9,52
CEFTRIAXONE/CEFOTAXIME	27,37	51,67	33,56	47,12	48,89
CARBAPENEMES	7,40	9,05	5,75	7,60	7,00
FLUOROQUINOLONES	75,29	101,47	76,64	80,94	56,96
GLYCOPEPTIDES	7,53	9,62	7,72	7,18	6,03
LINEZOLIDE	2,72	4,64	4,63	4,36	1,76
CONSOMMATION TOTALE	469,02	693,69	481,60	533,11	478,19

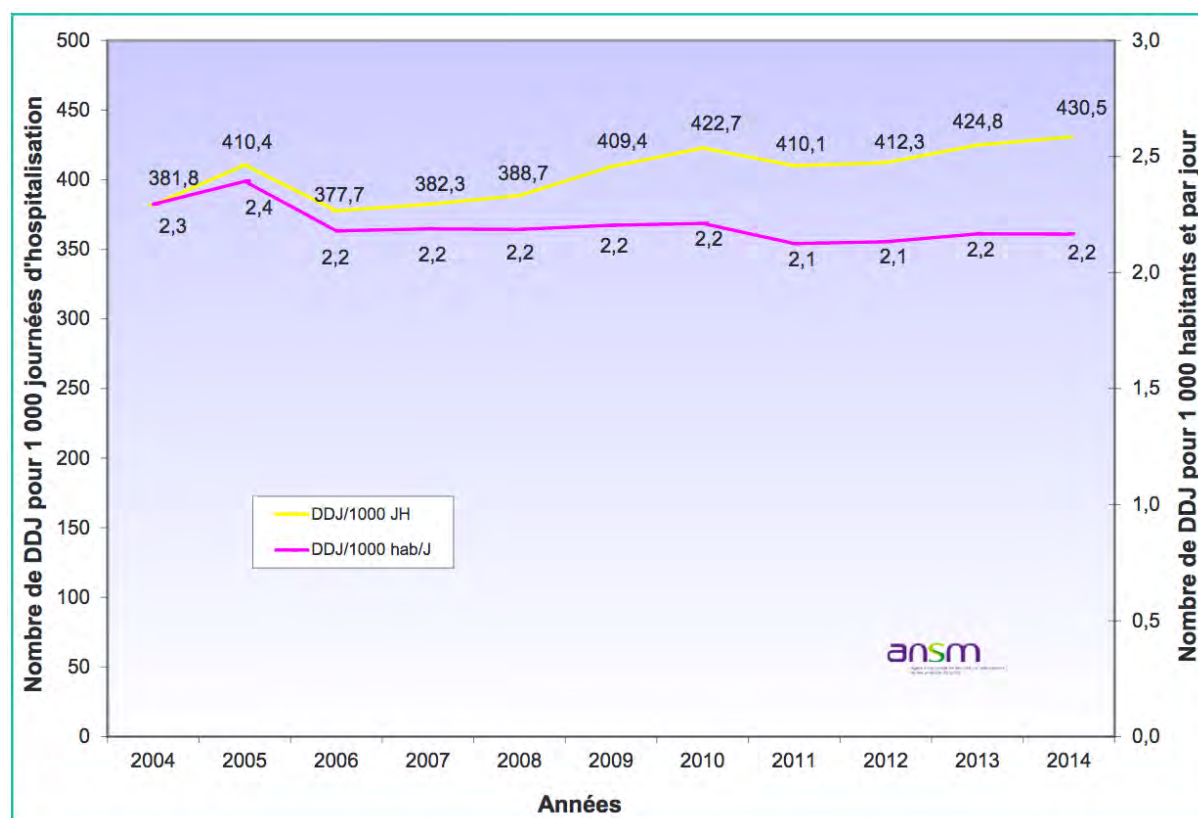
Evolution de la consommation en antibiotiques (en DDJ/1000 journées d'hospitalisation) de 2010 à 2014 au CH de Rodez



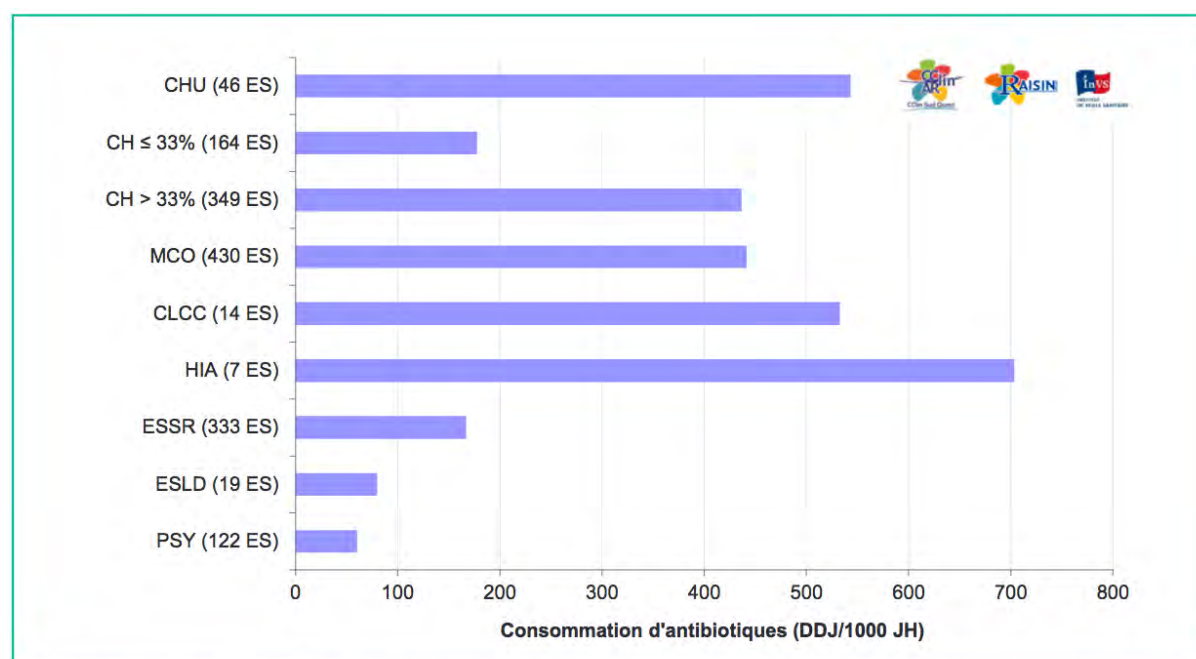
Evolution de la consommation totale en antibiotiques (en DDJ/1000JH) de 2010 à 2014 au CH de Rodez



F. Evolution de la consommation globale d'antibiotiques dans les établissements de santé, 2004-2014, données ANSM¹



G. Consommation d'antibiotiques par type d'établissements de santé, France, 2014, données ATB-Raisin



JH = Journée d'hospitalisation.

CH ≤33 % : centres hospitaliers avec au plus 33 % de lits de court séjour.

CH >33 % : centres hospitaliers avec plus de 33 % de lits de court séjour.

H. Questionnaire type de traçabilité des avis au CH de Rodez

DEMANDE

☐ 1 ^{er} Avis ☐ Réévaluation Connu par un médecin :	☐ Avis urgent : appeler un médecin directement ☐ Avis non urgent (sous 24h)
--	--

Motif :	
☐ Avis diagnostic ☐ Avis thérapeutique	☐ Hémocultures réalisées ☐ ECBU réalisé ☐ Imagerie réalisée

Détails :

REPONSE

Motif d'intervention

Demande du service : ☐ Avis diagnostic ☐ Avis thérapeutique Détail :	Intervention systématique : ☐ Avis systématique sur hémoculture positive (après validation de l'antibiogramme) ☐ Isolement de BMR ☐ Avis sur molécules à prescription réservée ☐ Avis sur molécules à réévaluation obligatoire
---	--

Description :

Synthèse :

Diagnostic : o Réaliser des prélèvements ☐ Hémocultures ☐ ECBU ☐ Autre Détails : o Réaliser de l'imagerie : ☐ RT ☐ Scanner ☐ Autre Détails : Avis complémentaire :	Thérapeutique antinfectieuse: ~ Abstention ~ Arrêt ~ Mise en route ~ Poursuite sans modification ~ Poursuite avec modification de dose ~ Poursuite avec modification de molécule (escalade) ~ Poursuite avec modification de molécule (desescalade) ~ Poursuite avec modification de molécule (autre) ~ Poursuite avec modification de voie (per os → parentéral) ~ Poursuite avec modification de voie (parentéral → per os) Détails :	Hygiène : Mise en évidence BMR : ~ SAMR ~ EBLSE/ CARBAPENEMASE ~ ERV ~ AUTRE Isolement ~ Contact ~ Respiratoire ~ Protecteur ☐ Appel équipe hygiène
--	---	---

Poursuite de PEC :

- ☐ Proposition de réévaluation si besoin par avis interservice
- ☐ Proposition de transfert au SMIT
- ☐ Proposition de consultation externe Maladies infectieuses et Tropicales (secrétariat 2280)
- ☐ Proposition de consultation externe Vaccination (secrétariat 2280)
- ☐ Proposition de consultation externe Plaies et Cicatrisation (secrétariat 2260)

IMPACT DES AVIS SYSTEMATIQUES SUR LES HEMOCULTURES POSITIVES DANS LA PRISE EN CHARGE DES BACTERIEMIES AU CENTRE HOSPITALIER DE RODEZ

Toulouse, le 16 septembre 2016

Introduction : Le mauvais usage de l'antibiothérapie génère une antibiorésistance. Depuis le 01/11/11, l'Equipe Mobile d'Antibiothérapie de l'hôpital de Rodez (EMA) donne un avis systématique (AS) sur les hémocultures positives. **Objectif :** Evaluer l'amélioration de la prise en charge des bactériémies par nos confrères non infectiologues. **Matériels et méthodes :** Etude Avant vs Après l'instauration des AS sur 96 patients, mesurant les délais de prescription et le type d'antibiothérapie probabiliste (AP)/efficace/optimisée. **Résultats :** L'AP était introduite 43 minutes plus tard ($p=0.21$) depuis les AS, mais comprenait moins de molécules ($p=0.004$). L'optimisation était plus fréquente (75% vs 52%, $p=0.034$), mais pas plus rapide (2.2j ; IIQ, 1.1–3.7 ; $p=0.62$). **Conclusion :** Les AS par l'EMA ont permis une amélioration des pratiques et une diminution de consommation d'antibiotiques mais expose à un désinvestissement des prescripteurs non infectiologues.

Mots-Clés : bon usage, antibiothérapie, bactériémie, avis systématique

IMPACT OF SYSTEMATICS REVIEW ON POSITIVES BLOOD CULTURE IN THE MANAGEMENT OF BACTERIEMIA IN RODEZ HOSPITAL

Introduction: The misuse of antibiotics generates antibiotics resistance. Since 01/11/11, the mobile team of antibiotics (MTA) of the Rodez Hospital gives a systematic advice on positive blood cultures. **Objective:** To evaluate the improvement of the management of bacteremia by physicians without training in infectious diseases. **Materials and methods:** Study Before/ Next the introduction of systematics advices on 96 patients, measuring the limitation periods and the type of empiric antibiotic therapy (ET) / efficient / optimized. **Results:** The ET was introduced 43 minutes later ($p = 0.21$) from systematics advices, but included fewer molecules ($p = 0.004$). The optimization was more frequent (75% vs 52%, $p = 0.034$), but not faster (2.2j ; IIQ, 1.1–3.7 ; $p=0.62$). **Conclusion:** Systematics advices provided by the MTA have improved practices and a decrease antibiotic consumption but exposed to a divestment of non-infectious disease specialists.

Key's word : antibacterial agents/therapeutic use, bacteremia, systematic advice

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Directeur de thèse : Docteur Simon RAY

Faculté de Médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France