



UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2019

THÈSE 2019 / TOU3 / 2014

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenue après soutenance du
Mémoire du diplôme d'étude spécialisé de pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 2019
par

LESLIE CAVALLIN

Née le 29/05/1990 à Agen (47)

La prescription de carbapénèmes : enjeu majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance

Directeurs de thèse : Docteur Véronique DUHALDE et Docteur Lydie PORTE

JURY

Président	Professeur Brigitte SALLERIN
1 ^{er} assesseur	Docteur Jean GRELLET
2 ^{ème} assesseur	Docteur Hélène GUET-REVILLET
3 ^{ème} assesseur	Docteur Maxime VILLIET
4 ^{ème} assesseur	Docteur Lydie PORTE
5 ^{ème} assesseur	Docteur Véronique DUHALDE

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. CESTAC P. (*)	Mme ARELLANO C. (*)
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Mme AUTHIER H.
M. PUISSET F.	M. BERGE M. (*)
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Mme BON C.
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	M. BOUJILA J. (*)
Mme THOMAS F. (*)	M. BROUILLET F.
	Mme CABOU C.
	Mme CAZALBOU S. (*)
	Mme CHAPUY-REGAUD S.
	Mme COLACIOS C.
	Mme COSTE A. (*)
	M. DELCOURT N.
	Mme DERA EVE C.
	Mme ECHINARD-DOUIN V.
	Mme EL GARAH F.
	Mme EL HAGE S.
	Mme FALLONE F.
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A.
	Mme HALOVA-LAJOIE B.
	Mme JOUANJUS E.
	Mme LAJOIE-MAZENC I.
	Mme LEFEVRE L.
	Mme LE LAMER A-C.
	M. LEMARIE A.
	M. MARTI G.
	Mme MIREY G. (*)
	Mme MONFERRAN S.
	M. OLICHON A.
	Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)
	M. SAINTE-MARIE Y.
	M. STIGLIANI J-L.
	M. SUDOR J. (*)
	Mme TERRISSE A-D.
	Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)
	Mme VANSTEELANDT M.
	Mme WHITE-KONING M. (*)

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Assistant Associé des Universités
Mme LARGEAUD L.	Mme MARTINI H
M. MOUMENI A.	Physiologie
M. METSU D.	
Mme PALUDETTO M.N.	
M. PAGES A.	
Mme SALABERT A.S	

Remerciements

Aux membres du jury,

A ma famille,

A mes amis,

Table des matières

Table des figures	3
Table des tableaux	4
Table des annexes	5
Table des abréviations	6
INTRODUCTION.....	8
I. Les enjeux du bon usage des antibiotiques	9
A. La consommation d'antibiotiques en France et dans le monde.....	9
1. Etat des lieux en France	9
a) En établissement de santé	9
b) En ville	13
2. Sur le plan mondial.....	14
B. L'évolution des résistances bactériennes	15
1. Les bactéries multirésistantes (BMR).....	15
2. L'émergence de Bactéries Hautement Résistantes (BHRe)	16
3. Réseau Européen de surveillance.....	17
4. Les facteurs de propagation des résistances bactériennes	18
a) L'utilisation d'antibiotiques en santé animale.....	18
b) Les voyages	18
c) Les établissements d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD) .	19
C. Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance.....	21
1. Les fondements de la lutte contre l'antibiorésistance en France	21
2. Mise en œuvre nationale d'une politique internationale	22
3. Au niveau de l'établissement.....	24
a) Surveillance en réseau : ATB-RAISIN.....	24
(1) Principe	24
(2) CONSORES	24
b) Bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales (LIN) et indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS)	25
c) Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES).....	26
D. Les actions mises en place au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse	27
1. La CAI	27

2.	Antibiotiques contrôlés.....	27
3.	Mise en place d'une équipe mobile d'infectiologie (EMI)	28
a)	Organisation.....	28
b)	Premier bilan d'activité.....	30
c)	Impact de l'activité de l'EMI	31
d)	Les projets à venir	32
II.	Les carbapénèmes.....	33
A.	Caractéristiques générales de la famille des carbapénèmes.....	33
1.	Découverte	33
2.	Mécanisme d'action et spectre d'activité	34
3.	Propriétés pharmacocinétiques.....	36
4.	Propriétés pharmacodynamiques	37
B.	Usage des carbapénèmes.....	38
1.	Indications de l'AMM	38
2.	Recommandations de la Société Française d'Infectiologie (SPILF).....	38
C.	Mécanismes de résistance aux carbapénèmes.....	40
1.	Résistance naturelle	40
2.	Résistances acquises	40
3.	Conséquences thérapeutiques	41
III.	Analyse des prescriptions de carbapénèmes au CHU de Toulouse.....	43
A.	Contexte et objectifs	43
B.	Matériel et méthode	43
1.	Présentation de l'outil.....	43
2.	Périmètre de l'étude	48
3.	Méthodologie du travail	49
C.	Résultats.....	51
1.	Résultats globaux.....	51
2.	Les non-conformités.....	53
D.	Discussion.....	59
	CONCLUSION	71
	ANNEXES	72
	BIBLIOGRAPHIES	95

Table des figures

Figure 1: Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital, mesurée en nombre de DDJ pour 1000h/j et en nombre de DDJ pour 1000 JH entre 2000 et 2016.....	10
Figure 2 : Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Répartition en pourcentage (mesurée en nombre de DDJ) par classe de la consommation 2016 d'antibiotiques à l'hôpital	10
Figure 3 : European center for disease prevention et control [Centre Européen de prévention et contrôle des maladies] (ECDC) - Evolution de la consommation de carbapénèmes en secteur hospitalier en France.....	12
Figure 4 : CDDEP - Cartographie de la consommation mondiale d'antibiotiques en 2015 en DDJ pour 1000 habitants.....	14
Figure 5 : Rapport BMR-RAISIN 2015 - Incidence de BMR cible en nb/1000 JH.....	16
Figure 6 : European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-NET) - Pourcentage d'isolats invasifs de <i>P.aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes en Europe en 2017.....	17
Figure 7 : Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, and all. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics - [Taux d'acquisition d'entérobactéries multi résistantes au cours d'un voyage en pays tropical]	19
Figure 8 : Mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance	23
Figure 9 : Formulaire Orbis® de demande d'avis équipe mobile d'infectiologie : volet demande.....	29
Figure 10 : Formulaire Orbis® de demande d'avis équipe mobile d'infectiologie : volet réponse.....	29
Figure 11 : Dalhoff A, Janjic N, Echols R (2006). Redefining penems. Biochemical Pharmacology, 71(7), 1085–1095 - Structure chimique pénicilline-carbapénèmes	33
Figure 12 : β -lactamines - pharmacologiemédicale.org - Structure de la paroi bactérienne..	34
Figure 13 : SPILF Info-antibio n°66 - Quelles indications pour les carbapénèmes ?.....	39
Figure 14 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes – Grille de recueil de données.....	44
Figure 15 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Fiche d'évaluation	45
Figure 16 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Type d'infection.....	46
Figure 17 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Phénotype de résistance des bactéries	46
Figure 18 : Outil d'analyse des prescriptions de carbapénèmes - Tableur Excel® d'analyse des prescriptions.....	47
Figure 19 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Critères de conformité	48

Table des tableaux

Tableau 1: Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016. Evolution de la consommation à l'hôpital des principales classes d'antibiotiques exprimée en nombre de DDJ/1000 h/j.....	11
Tableau 2 : Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Consommation d'antibiotiques à l'hôpital en Europe sur un panel représentatif	12
Tableau 3 : Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Consommation d'antibiotiques en ville en Europe	13
Tableau 4 : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram négatif	35
Tableau 5 : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram positif	36
Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes chez le volontaire sain	36
Tableau 7 : Indication de l'AMM des carbapénèmes.....	38
Tableau 8 : Ferry T, Richard J-C, Traitement systémique des infections à bacilles gram négatif producteurs de carbapénémases.....	42
Tableau 9: CONSORES - Consommation de carbapénèmes par pôle clinique en DDJ/1000 JH	48
Tableau 10 : Caractéristiques générales des prescriptions analysées	51
Tableau 11 : Répartition des bactéries en fonction du phénotype de résistance	52
Tableau 12 : Evaluation de la conformité des prescriptions de carbapénèmes et de la présence d'un avis EMI.....	53
Tableau 13 : Les non conformités	54

Table des annexes

Annexe 1 : ECDC - Pourcentage d'isolats invasifs d' <i>E.coli</i> résistants aux carbapénèmes en Europe en 2017	72
Annexe 2 : ECDC - Pourcentage d'isolats invasifs de <i>K.pneumoniae</i> résistants aux carbapénèmes en Europe en 2017	73
Annexe 3 : Vidal – Classification ATC	74
Annexe 4 : HAS - ICATB.2.....	75
Annexe 5 : Grille produits de santé CAQES 2018 – Indicateurs relatifs aux antibiotiques	81
Annexe 6 : Procédure de gestion des antibiotiques contrôlés au CHU de Toulouse	82
Annexe 7 : Exemple d'antibiogramme d' <i>E.coli</i> sauvage	86
Annexe 8 : Exemple d'antibiogramme de <i>K.oxytoca</i> et <i>E.coli</i> productrices de carbapénémases de type NDM	87
Annexe 9 : Exemple d'antibiogramme de <i>K.pneumoniae</i> sauvage.....	88
Annexe 10 : Exemple de <i>K.pneumoniae</i> productrice de carbapénémase de type OXA-48.....	89
Annexe 11 : Tumarello <i>et al</i> - Courbes de survie monothérapie vs thérapie combinée dans le traitement des infections <i>K.pneumoniae</i> porteuse de KPC.....	90
Annexe 12 : Daikos <i>et al</i> - Résultats de survie/mortalité en fonction du traitement reçu chez des patients présentant une infection à <i>K.pneumoniae</i> porteuse de KPC	91
Annexe 13 : CONSOIRES - Evolution de la consommation de carbapénèmes au CHU de Toulouse (en DDJ/1000 JH) comparée aux CHU de France	92
Annexe 14 : SPILF - Info-antibio : Mise à jour des infections urinaires communautaires de l'adulte.....	93
Annexe 15 : SPILF - Info-antibio : nouvelles définitions du sepsis	94

Table des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agences Régionales de Santé

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique

BGN : bacille gram négatif

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes

BL/IBL : β -lactamine/Inhibiteur de β -lactamine

BMR : Bactérie multi-résistante

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

CAI : Commission des anti-infectieux

CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

CBU : Contrat de bon usage

CDDEP : Center for Disease Dynamics, Economic and Policy

CEPIAS : Centre d'appuis pour la prévention des infections associées aux soins

CHU : Centre hospitalier universitaire

CL : Clairance rénale

CME : Commission médicale d'établissement

CMI : Concentration minimale inhibitrice

COMEDIMS : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles

CVR : Clinique des voies respiratoires

DDJ : Dose Définie Journalière

DGS : Direction générale de la santé

DHP : Déhydropeptidase

DIM : Direction de l'information médicale

DMS : durée moyenne de séjour

DPI : Dossier patient informatisé

EBLSE : Enterobactéries ayant une β -lactamase à spectre étendu

ECBU : examen cytbactériologique des urines

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique

EHPAD : Etablissements d'hébergement de personnes âgées dépendantes

EMI : Equipe mobile d'infectiologie

EOI : Equipe opérationnelle en infectiologie

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

ETP : Equivalent temps plein

EUCAST : European committee on antimicrobial susceptibility
FDR : Facteur de risque
FMC : Femme, mère, couple
GHM : Groupe homogène de malades
GHT : Groupement hospitalier de territoire
HGHS : Hors groupe homogène de séjour
I3LM : Inflammation, infection, immunologie, loco-moteur
IAS : Infection associée aux soins
IN : Infections nosocomiales
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
IQSS : Indicateurs de qualité et de sécurité des soins
IU : Infection urinaire
IUCT : Institut universitaire du cancer de Toulouse
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
OMEDIT : Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et Innovations
Thérapeutiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
OXA : Oxacillinase
PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PTZ : Pipéracilline-tazobactam
PLP : Protéines liant la pénicilline
PROPIAS : Programme national d'action et de prévention des infections associées aux soins
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RAISIN : Réseau de surveillance, d'investigation et d'alerte des infections nosocomiales
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
SARM : Staphylocoque résistant à la méticilline
SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation
SMIT : Service des maladies infectieuses et tropicales
SPILF : la Société Française d'Infectiologie
T1/2 : demi-vie plasmatique
Vd : Volume de distribution

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, la consommation d'antibiotiques en France comme au niveau mondial, ne cesse d'augmenter. Ceci entraîne une pression de sélection sur les bactéries qui deviennent de plus en plus résistantes, aboutissant à des impasses thérapeutiques de plus en plus courantes. La lutte contre l'antibiotiorésistance est aujourd'hui devenue un enjeu majeur de santé publique mondiale.

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques dérivés des β -lactamines. Ce sont des antibiotiques de dernier recours, leur utilisation croissante favorise l'émergence de bactéries productrices de carbapénémases

C'est dans ce contexte, que nous avons souhaité évaluer les pratiques de prescription au CHU de Toulouse.

Dans une première partie, nous nous intéressons aux données concernant la consommation d'antibiotiques en France et dans le monde. Nous décrivons l'émergence des résistances bactériennes et ferons un point sur l'organisation de la lutte contre l'antibiorésistance en France, en nous focalisant sur les obligations des établissements de santé.

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux carbapénèmes. Après un rappel sur leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, leur utilisation et les recommandations des sociétés savantes, nous décrivons les principaux mécanismes de résistance à cette classe d'antibiotiques.

Enfin, la troisième partie sera consacrée à l'analyse de la pertinence des prescriptions de carbapénèmes au CHU de Toulouse et nous discuterons des alternatives thérapeutiques actuellement disponibles permettant leur épargne.

I. Les enjeux du bon usage des antibiotiques

A. La consommation d'antibiotiques en France et dans le monde

1. Etat des lieux en France

En 2017 en France, 759 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine et 514 tonnes destinés à la santé animale ont été vendues. Concernant la santé humaine, 93% de la consommation concerne la médecine de ville et 7% seulement les établissements de santé¹. Cette répartition impose un premier constat : les efforts impulsés depuis plusieurs années sur le secteur hospitalier dans le but de maîtriser la consommation en antibiotiques, doivent inévitablement s'étendre au secteur de ville afin d'obtenir un réel impact.

a) En établissement de santé

En novembre 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un rapport portant sur la consommation d'antibiotiques en France en 2017.

Selon les données de ce rapport, la consommation d'antibiotiques à l'hôpital en 2017 s'élève à 2,1 DDJ/1000 h/j (Dose Définie Journalière pour 1000 habitants et par jour). Pour rappel, la DDJ représente une dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70kg. Ce chiffre prend en compte les antibiotiques utilisés lors hospitalisations complètes, d'hospitalisations de jour ou de rétrocessions.

Si la consommation globale à l'hôpital a significativement diminué jusqu'en 2006, on observe depuis une dizaine d'années une relative stabilité aux alentours de 2,2 DDJ/1000 h/j.

Il est à noter, qu'en milieu hospitalier, l'indicateur habituel consiste à rapporter le nombre de DDJ au nombre de journées d'hospitalisation, ce qui permet de pondérer la consommation à l'activité. Dans ce cas, la consommation tend à augmenter fortement passant de 377,7 DDJ/1000 JH en 2006 à 441,5 DDJ/1000 JH en 2016. Ce dernier indicateur est à interpréter avec précaution sur une longue période, du fait de l'évolution des modalités de prise en charge des patients allant vers une réduction des durées de séjour pouvant faussement augmenter la DDJ/1000 JH.

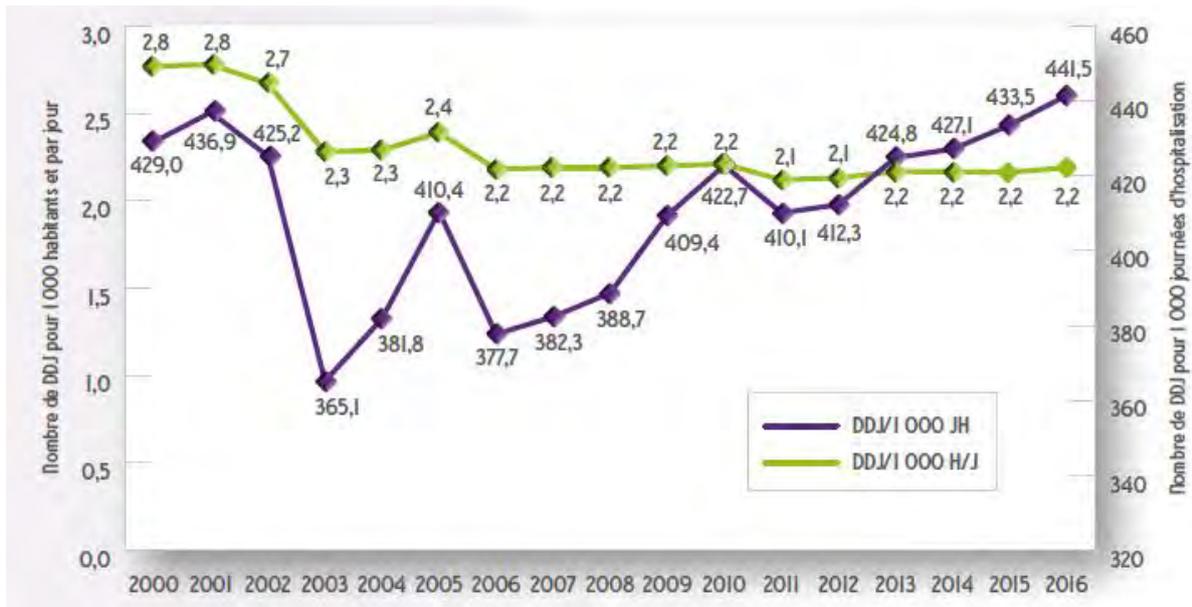


Figure 1: Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital, mesurée en nombre de DDJ pour 1000h/j et en nombre de DDJ pour 1000 JH entre 2000 et 2016

Les β -lactamines et notamment l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique représentent la part la plus importante de la consommation (soit 58%). Viennent en 2ème et 3ème positions les autres β -lactamines (dont font partie les carbapénèmes) et les Fluoroquinolones².

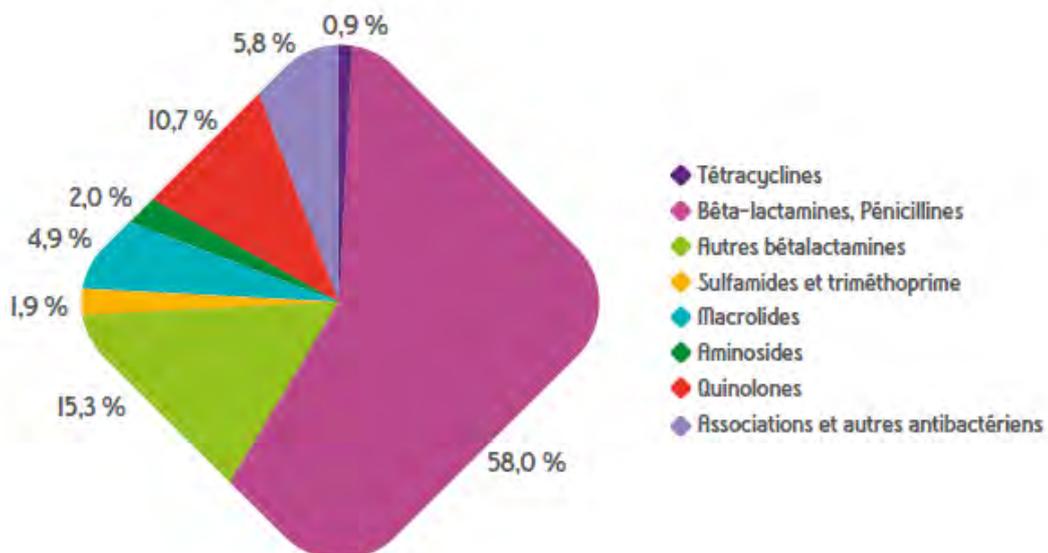


Figure 2 : Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Répartition en pourcentage (mesurée en nombre de DDJ) par classe de la consommation 2016 d'antibiotiques à l'hôpital

L'évolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1: Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016. Evolution de la consommation à l'hôpital des principales classes d'antibiotiques exprimée en nombre de DDJ/1000 h/j

Classe RTC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	2014	2015	2016	% variation globale
JOIC - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,50	1,48	1,30	1,18	1,24	1,23	1,23	1,24	1,21	1,25	1,27	-15,3%
dont JOICR - Pénicillines à large spectre	0,58	0,54	0,46	0,43	0,43	0,42	0,41	0,40	0,41	0,39	0,48	-17,7%
dont JOICR - Association de pénicillines	0,84	0,85	0,77	0,70	0,74	0,74	0,75	0,76	0,76	0,79	0,76	-9,8%
dont JOICR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,82	0,82	0,75	0,68	0,72	0,71	0,71	0,74	0,71	0,74	0,71	-13,5%
dont JOICR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	133,5%
JOID - Autres bêta-lactamines	0,39	0,28	0,23	0,25	0,23	0,30	0,29	0,31	0,32	0,32	0,34	-13,5%
dont JOIDB - Céphalosporines de 1 ^o génération	0,16	0,08	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08	-47,1%
dont JOIDC - Céphalosporines de 2 ^o génération	0,09	0,06	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	-77,4%
dont JOIDD et JOIDE - Céphalosporines de 3 ^o & 4 ^o génération	0,08	0,14	0,14	0,15	0,13	0,19	0,19	0,20	0,20	0,19	0,20	144,6%
dont JOIDH - Carbapénèmes	0,014	0,016	0,018	0,021	0,024	0,029	0,032	0,033	0,035	0,035	0,033	144,5%
JOIE - Sulfamides et triméthopime	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	-24,0%
JOIF - Macrolides	0,18	0,18	0,15	0,13	0,13	0,11	0,11	0,10	0,11	0,11	0,11	-42,0%
JOIG - Aminosides	0,13	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	-57,5%
JOIM - Quinolones	0,33	0,34	0,34	0,35	0,31	0,31	0,27	0,26	0,26	0,23	0,24	-28,7%
JOIR+JOIX - Associations et autres antibactériens	0,12	0,12	0,14	0,13	0,13	0,14	0,13	0,14	0,13	0,14	0,13	101%
Autres classes	0,07	0,13	0,11	0,07	0,03	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,02	-72,2%
Total (nombre DDJ/1000 h/jour)	2,77	2,67	2,39	2,22	2,18	2,20	2,12	2,17	2,17	2,18	2,19	-20,9%

En ce qui concerne les carbapénèmes, après avoir connu une augmentation très importante jusqu'en 2014 (+40%), la consommation semble s'être aujourd'hui stabilisée aux alentours de 0.033 DDJ/1000 h/j³.

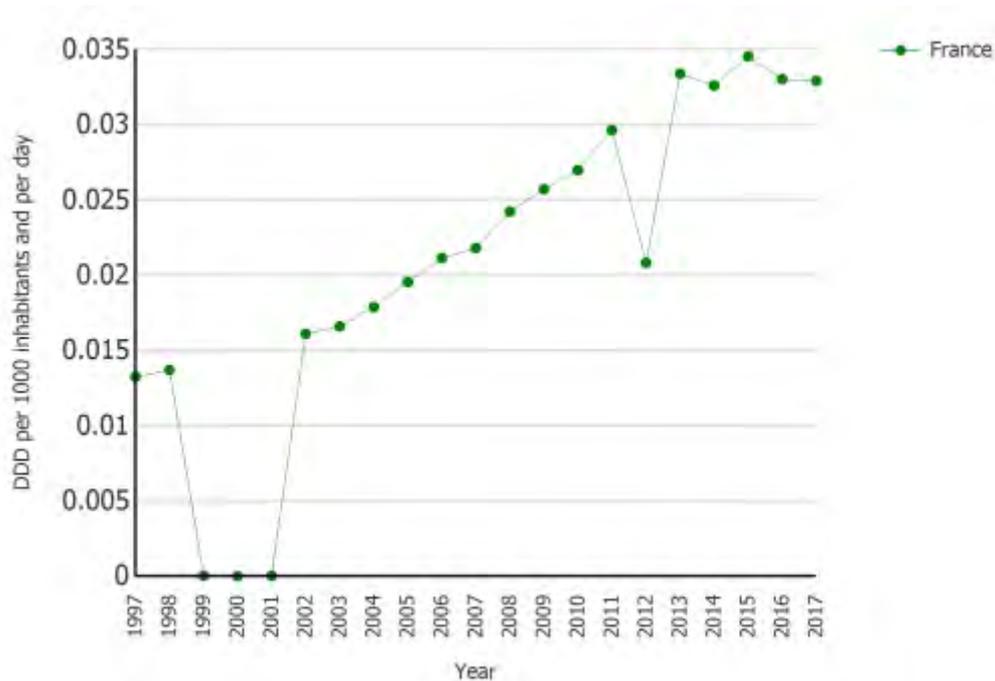


Figure 3 : European center for disease prevention et control [Centre Européen de prévention et contrôle des maladies] (ECDC) - Evolution de la consommation de carbapénèmes en secteur hospitalier en France

La consommation moyenne européenne en antibiotiques s'élève en 2016 à 2.06 DDJ/1000 h/j, ce qui situe la France au 8^{ème} rang Européen des pays les plus consommateurs, juste derrière l'Italie et la Grèce².

Tableau 2 : Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Consommation d'antibiotiques à l'hôpital en Europe sur un panel représentatif

Pays	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2015	2016
Belgique	2,2	2,2	2,1	1,9	1,7	2,0	1,7	1,6	1,7	1,6
Danemark	1,4	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	2,1	2,3	2,0
Finlande	3,8	3,9	3,4	3,5	3,3	2,8	2,8	2,6	2,5	2,5
France	2,8	2,7	2,3	2,2	2,2	2,2	2,1	2,2	2,2	2,2
Grèce	2,3	2,2					2,1	2,1	2,1	2,4
Italie					2,3	2,1	2,5	2,2	2,4	2,5
Lettonie		6,2	4,7	3,2	3,0	3,0	3,1	2,2	2,2	2,1
Luxembourg	2,2	2,4	2,0	2,1	2,2	2,1	2,0	1,8	1,8	1,7
Pays-Bas	0,6	0,7				1,1	1,0	0,9	1,0	1,0
Portugal						1,4	1,5	1,5	1,6	1,6
Suède	1,3	1,3	1,3	1,5	1,5	1,5	1,7	1,6	1,7	1,7

b) En ville

Dans le secteur de ville, la consommation en antibiotiques en 2017 s'élève à 29,2 DDJ/1000 h/j¹. Elle a donc légèrement diminué depuis le précédent rapport qui faisait état de 30.3 DDJ/1000 h/j en France en 2016.

Si dans le secteur hospitalier la France reste malgré tout assez proche des autres pays européens, le constat n'est pas le même pour la ville, puisque la consommation moyenne européenne s'élève à 21.9 DDJ/1000 h/j, ce qui classe la France au 3^{ème} rang des pays les plus consommateurs derrière la Grèce et Chypre.

Tableau 3 : Rapport ANSM sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Consommation d'antibiotiques en ville en Europe

Pays	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2015	2016
Allemagne	13,6	12,7	13,0	13,6	14,5	14,9	14,9	14,6	14,3	14,1
Belgique	25,3	23,8	22,7	24,2	27,7	28,4	29,8	28,4	29,3	27,5
Bulgarie	20,2	17,3	16,4	18,1	20,6	18,2	18,5	21,2	21,4	19,8
Chypre	n.d.	n.d.	n.d.	31,9	33,7	31	29,7	26,1	31,1	33,0
Espagne	19,0	18,0	18,5	18,7	19,7	20,3	20,9	21,6	22,2	23,0
France	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	29,0	29,9	30,3
Grèce	31,7	32,8	33,0	41,1	45,2	39,4	31,9	34,0	36,1	36,3
Italie	24,0	24,3	24,8	26,7	28,5	27,4	27,6	27,8	27,5	26,9
Pays-Bas	9,8	9,8	9,7	10,8	11,2	11,2	11,3	10,6	10,7	10,4
Pologne	22,6	21,4	19,1	n.d.	20,7	21	19,8	22,8	26,2	24,0
Royaume-Uni	14,3	14,8	15,0	15,3	17,0	18,6	20,1	20,9	20,1	19,6
Suède	15,5	15,2	14,5	15,3	14,6	14,2	14,1	13,0	12,3	12,0

Près des deux tiers de la consommation concernent la classe des β -lactamines (soit 65,2%).

L'évolution de la consommation globale en ville est donc plus défavorable puisqu'après une période de baisse elle repart à la hausse depuis 2010².

Il est donc important d'impulser une dynamique de maîtrise de la consommation en antibiotiques et de bon usage sur le secteur de ville afin d'inverser cette tendance et d'obtenir un réel impact en terme d'épargne antibiotique.

2. Sur le plan mondial

En 2015, le Center for Disease Dynamics, Economic and Policy (CDDEP), ONG américaine basée à Washington, a publié un état des lieux sous forme de cartographie de la consommation mondiale d'antibiotiques.

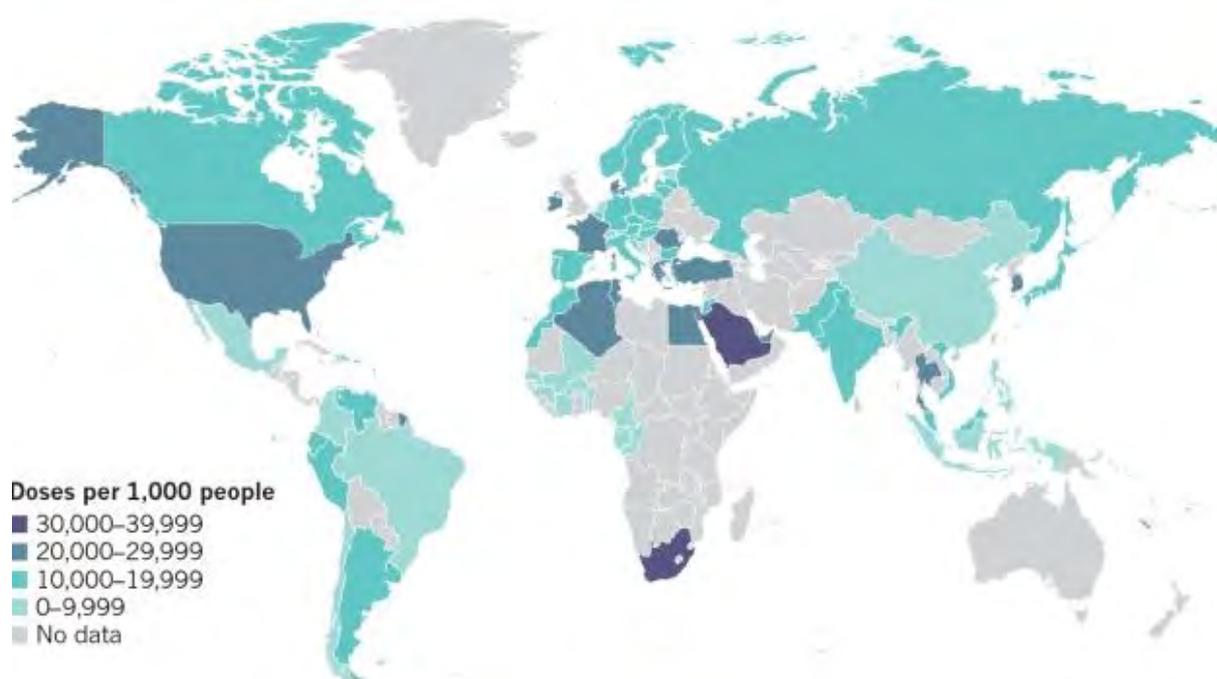


Figure 4 : CDDEP - Cartographie de la consommation mondiale d'antibiotiques en 2015 en DDJ pour 1000 habitants

A l'échelle mondiale, la consommation d'antibiotiques a augmenté de 30% entre 2000 et 2010 avec de grandes disparités d'un pays à l'autre. La France fait partie des pays les plus consommateurs au même titre que l'Afrique du Sud, les Etats-Unis ou l'Algérie⁴.

Cette surconsommation mondiale doit être mise en parallèle d'un phénomène d'ampleur croissante et inextricablement lié : l'émergence des résistances bactériennes.

B. L'évolution des résistances bactériennes

Les antibiotiques ont permis de réduire de façon considérable la mortalité par maladies infectieuses au cours du 20^{ème} siècle (celle-ci représentait la première cause de décès dans les années 1940). Cependant, leur utilisation massive en santé humaine comme en santé animale a généré au fil du temps une pression de sélection sur les populations bactériennes, entraînant le développement et la diffusion de souches résistantes, aboutissant à des impasses thérapeutiques de plus en plus courantes. Ce phénomène est considéré aujourd'hui comme l'une des menaces les plus importantes pesant sur la santé mondiale. En effet, l'antibiorésistance engendre outre une prolongation des hospitalisations et des dépenses de santé, une augmentation significative de la mortalité des populations⁵. Au rythme actuel, on estime qu'en 2050 la mortalité par maladies infectieuses sera responsable de 10 millions de morts/an dans le monde et redeviendra la première cause de décès⁶. Ce constat alarmant fait de l'antibiorésistance un enjeu majeur de santé publique.

1. Les bactéries multirésistantes (BMR)

On parle de BMR lorsque les bactéries ont acquis une résistance à plusieurs familles antibiotiques. Elles ne sont alors plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques, ce qui pose de nombreux soucis en terme thérapeutique. La lutte contre les BMR dans les établissements de santé s'intègre dans la politique globale de lutte contre les infections associées aux soins et la maîtrise de l'antibiorésistance. La surveillance des BMR dans les établissements de santé est un élément clé, et est coordonnée par les centres d'appuis pour la prévention des infections associées aux soins CPIAS (anciens CCLIN) en lien avec le réseau Santé publique France dans le cadre du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (réseau RAISIN). En raison de leur fréquence élevée et de leur potentiel pathogène, certaines BMR font l'objet d'un programme national de surveillance. Il s'agit des Staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) et des Entérobactéries possédant une β -lactamase à spectre étendu (EBLSE)⁷. Si l'incidence des SARM est en diminution dans les établissements de santé français, il n'en est pas de même pour les EBLSE dont l'incidence continue de croître dans nos établissements.

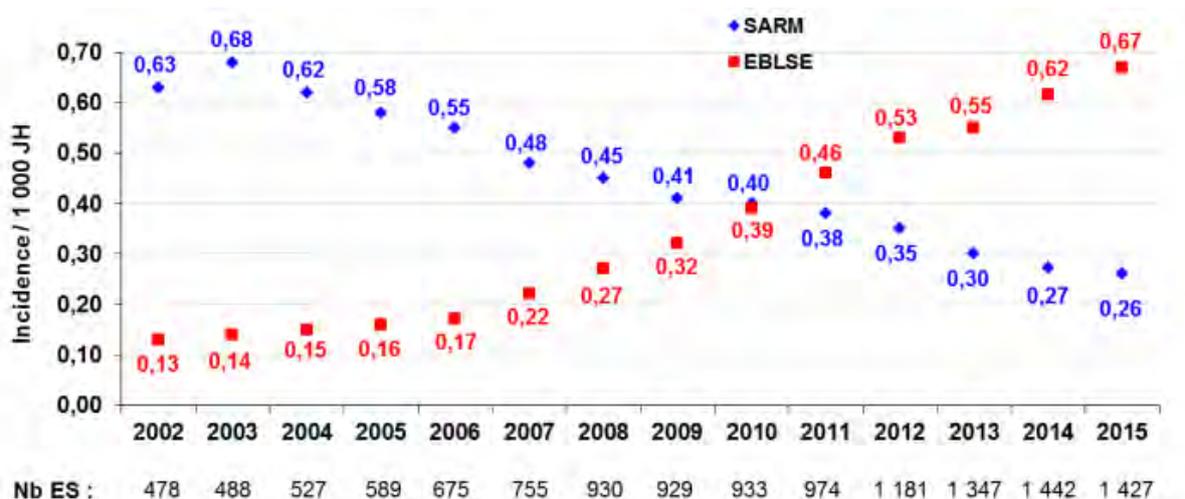


Figure 5 : Rapport BMR-RAISIN 2015 - Incidence de BMR cible en nb/1000 JH

2. L'émergence de Bactéries Hautement Résistantes (BHRé)

Certaines BMR développent de nouveaux mécanismes de résistance les rendant ainsi hautement résistantes. On parle alors de BHRé. La transmission de ces BHRé pose aujourd'hui un problème de santé publique, car les antibiotiques jusqu'à présent dits de dernier recours deviennent à leurs tours inefficaces, entraînant actuellement des impasses thérapeutiques de plus en plus nombreuses. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) donne dans son rapport de 2013 une définition précise de ces BHRé⁸, il s'agit :

- Des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : 219 signalements d'ERG ont été enregistrés en 2016 en France. La diffusion reste à ce jour limitée (1% des souches d'*Enterococcus faecium* isolées dans des infections invasives sont résistantes à la vancomycine) mais cette proportion dépasse les 25% dans certains pays européens.
- Des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) : elles regroupent à elles seules 1062 signalements en France en 2016 soit 45,5% de la totalité des signalements de 2016 ; la majorité des cas concernaient cependant une colonisation. La diffusion des EPC en France reste limitée : < 1% des *Klebsiella pneumoniae* isolées dans les infections invasives sont résistantes aux carbapénèmes, alors que dans d'autres pays européens cette proportion peut atteindre jusqu'à 30% comme en Grèce par exemple⁹.

3. Réseau Européen de surveillance

L'ECDC est le réseau européen chargé de la surveillance de la sensibilité aux antimicrobiens. Il communique chaque année un rapport sur l'évolution des résistances bactériennes, résultant de données provenant de laboratoires privés et d'établissements de santé des états membres. Le réseau surveille la sensibilité de sept pathogènes bactériens particulièrement pourvoyeurs d'infections chez l'homme : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* et *faecium*.

Dans son dernier rapport de 2017, et concernant la résistance aux carbapénèmes, on note un très faible pourcentage de résistance d'*E.coli* tant au niveau français qu'au niveau Européen (Annexe 1). Pour ce qui est de *K.pneumoniae*, si la résistance est très faible en France, elle atteint un taux élevé dans certains pays d'Europe comme en Italie par exemple (Annexe 2). Concernant *P.aeruginosa*, le taux de résistance élevé à la fois en France mais aussi dans les autres pays européens, rend la situation préoccupante¹⁰.

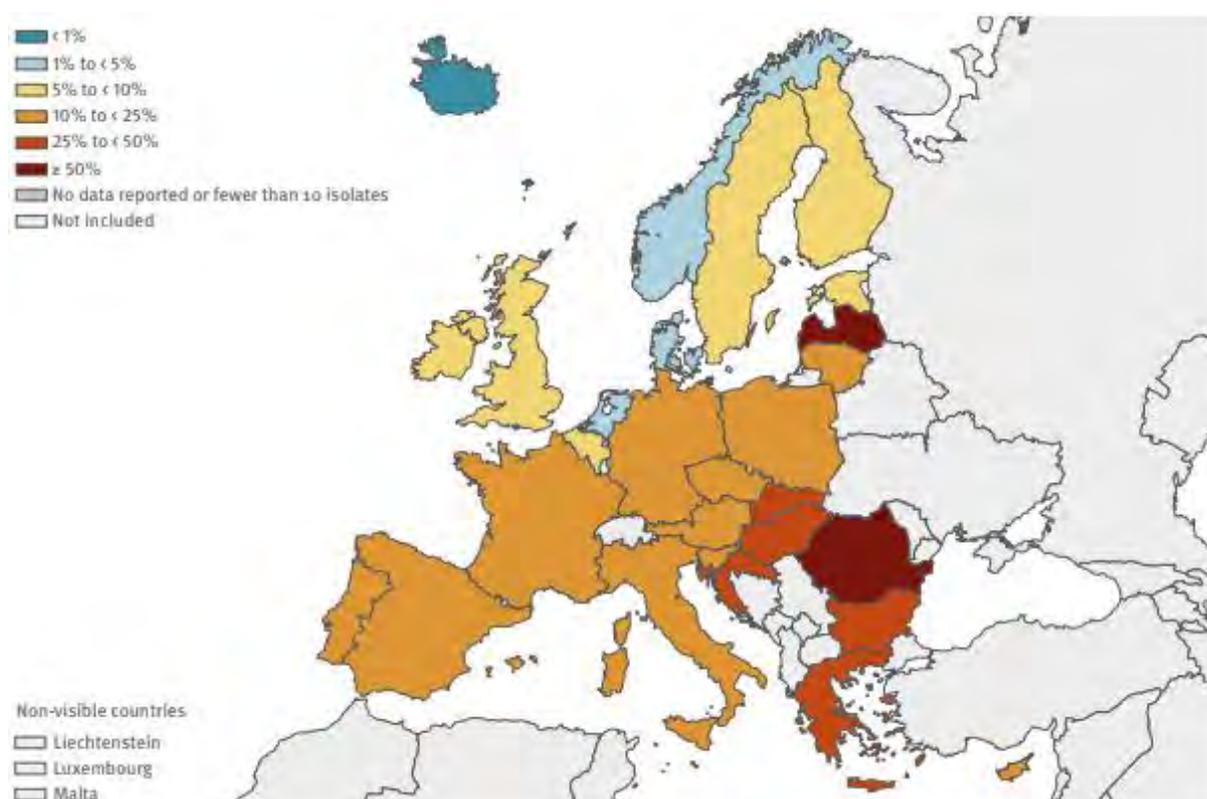


Figure 6 : European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-NET) - Pourcentage d'isolats invasifs de *P.aeruginosa* résistants aux carbapénèmes en Europe en 2017

4. Les facteurs de propagation des résistances bactériennes

Outre la consommation excessive en antibiotiques chez l'homme qui reste le facteur prépondérant de l'augmentation des résistances bactériennes, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) identifie plusieurs situations jouant un rôle dans la diffusion des résistances et sur lesquelles nous pouvons concentrer nos efforts :

a) L'utilisation d'antibiotiques en santé animale

En santé animale 95% de la consommation d'antibiotiques concerne les animaux destinés à la consommation humaine contre seulement 5% pour les animaux de compagnie¹.

Les antibiotiques utilisés dans les élevages peuvent avoir deux buts : guérir des animaux cliniquement malades ou prévenir l'expression clinique de la maladie dans un élevage. Si le lien entre l'utilisation trop importante d'antibiotiques et l'émergence de bactéries résistantes chez l'animal est clairement établi, il est plus difficile de démontrer que les bactéries résistantes se propagent de l'animal à l'homme. Cependant pour certains pathogènes de nombreux arguments convergent en ce sens, comme par exemple les *Campylobacter* ou les Salmonelles, dont certaines souches résistantes ont été impliquées dans des épidémies humaines¹¹.

C'est pourquoi l'ANSES travaille depuis plusieurs années à la diffusion de guides de bonnes pratiques et d'utilisation raisonnée des antibiotiques dans le secteur agricole et vétérinaire, ainsi qu'à la mise en œuvre de plans Ecoantibio¹². Les résultats de ces actions sont probants puisque on constate en France depuis 2007 une diminution de 48% de l'exposition des animaux aux antibiotiques¹.

b) Les voyages

Les voyageurs représentent une population fortement pourvoyeuse de bactéries multirésistantes. En effet, certaines régions du monde comme l'Asie, l'Afrique ou l'Amérique Latine, constituent un réservoir plus important de bactéries multirésistantes. Les principaux modes de transmissions sont l'eau, les aliments, les sols souillés, le manuportage. Une étude française a ainsi démontré qu'après un voyage de moins de trois mois dans l'une de ces trois zones, 51% des voyageurs étaient porteurs à leur retour d'une entérobactérie multirésistante¹³. Ces voyageurs colonisés contribuent donc à une large diffusion des bactéries résistantes.

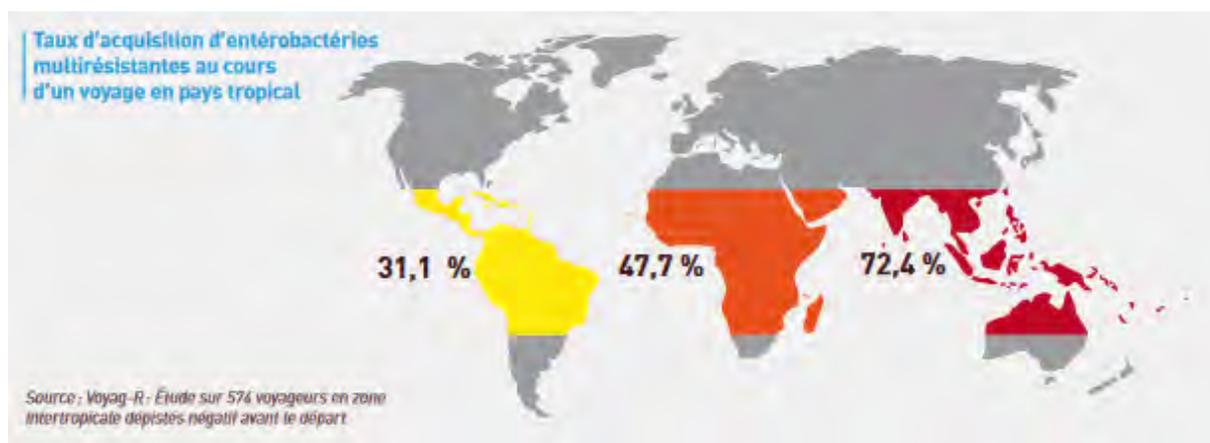


Figure 7 : Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, and all. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics - [Taux d'acquisition d'entérobactéries multi résistantes au cours d'un voyage en pays tropical]

c) Les établissements d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD)

Les résidents d'EHPAD sont une population de patients nécessitant fréquemment des soins et des traitements médicaux. Une enquête nationale de prévalence nommée PREV'EHPAD réalisée entre mai et juin 2016 sur 367 EHPAD montre que 2,9% des résidents avaient au moins une infection associée aux soins. Les infections urinaires étaient les plus fréquentes, dues à la proportion importante de patients porteurs d'un sondage à demeure. Les bactéries les plus fréquemment en cause sont *E.coli* (48%), *K.pneumoniae* (12%) et *Proteus mirabilis* (12%). Parmi elles, 26,3% étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et 13,3% étaient des BLSE¹⁴.

De ce constat, plusieurs points sont à mettre en exergue. Il est clairement établi que les facteurs de risque d'infection sont plus nombreux chez cette population (troubles de la déglutition, comorbidités...), ce qui entraîne une augmentation du risque d'infections, le plus souvent associées aux soins. D'autre part, le caractère collectif de l'établissement en fait un lieu privilégié pour les transmissions croisées. Cependant il faut bien faire la distinction entre colonisation (bactériurie asymptomatique) et infection. En effet la colonisation bactérienne n'est pas un argument à la mise en place d'un traitement antibiotique, inutile et pourvoyeur de résistances bactériennes et leur propagation.

Des actions sont donc à mener au sein des EHPAD afin de limiter leur caractère contributif dans le phénomène d'antibiorésistance telles que :

- Le recours à un correspondant en hygiène et en infectiologie
- Prévenir la transmission croisée et le risque d'infection associée aux soins
- Ne pas réaliser de prélèvements bactériologiques inutiles tels qu'un prélèvement cutané d'une plaie ou un examen cytbactériologique des urines (ECBU) sans argument pour une infection urinaire
- Promouvoir la juste prescription des antibiotiques (pertinence des traitements prophylactiques, justification des traitements de plus de 7j et réévaluation systématique à J3, choix de la molécule au spectre le plus étroit, bonne posologie).

Ces axes d'amélioration ne se restreignent bien sûr pas au seul périmètre des EHPAD, mais sont également des enjeux majeurs dans tous les établissements de soins⁹.

C. Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance

Devant ce constat de consommation croissante en antibiotiques et l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes, de nombreuses mesures ont été prises en France depuis une vingtaine d'années, permettant de mettre en place et de structurer les moyens de lutte contre l'antibiorésistance.

1. Les fondements de la lutte contre l'antibiorésistance en France

Un premier plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été lancé en 2001. La circulaire du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, a permis d'en donner les orientations. Cinq propositions piliers ont émergé¹⁵ :

- Une structure opérationnelle organisée en 3 niveaux :
 - La création d'une commission des anti-infectieux (CAI)
 - Une équipe opérationnelle en infectiologie (EOI)
 - Un correspondant pour les conseils en antibiothérapie dans chaque service

- Une aide à la prescription :
 - Création de référentiels et recommandations validés par la CAI et la Commission des médicaments et dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) de l'établissement

- Un encadrement de la prescription :
 - Liste des antibiotiques « sous contrôle »
 - Prescription nominative de ces antibiotiques
 - Réévaluation de leur prescription à J2-3 et J7

- Mise en œuvre d'une politique d'évaluation du bon usage des antibiotiques : élaboration d'indicateurs de suivi, réalisation d'audit, suivi des consommations

- Développer la formation et les échanges avec les médecins libéraux : formation sur les antibiotiques, conseils en antibiothérapie

2. Mise en œuvre nationale d'une politique internationale

En France depuis 2001, deux autres plans antibiotiques se sont succédés, le dernier en vigueur est le *Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016* qui vise non seulement à promouvoir le bon usage mais surtout à maîtriser l'antibiorésistance¹⁶.

En 2015, un nouvel élan a été donné à la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, l'OMS a adopté en mai 2015 un plan d'action global recommandant aux états membres l'élaboration d'un plan national sous le concept de « One Health » [*une seule santé*] afin de faire de la lutte contre l'antibiorésistance une priorité mondiale de santé publique¹⁷. A l'image de ce concept de « santé unique », un réseau d'échange et de coordination des politiques se met en place au sein de l'Union Européenne avec l'adoption en juin 2017 du *Plan d'action européen pour combattre la résistance aux antimicrobiens*¹⁸. Il prévoit de structurer la surveillance des résistances microbiennes au niveau européen et d'harmoniser les pratiques de bon usage des antibiotiques (jusqu'à présent très disparates d'un pays à l'autre). Il a également pour but de promouvoir la recherche, le développement et l'innovation.

Fort de cette nouvelle dynamique mondiale, la France continue d'accentuer les efforts déjà impulsés dans le cadre du 3^{ème} plan antibiotique avec :

- L'élaboration en 2015 du dernier programme de lutte contre les infections nosocomiales intitulé *Programme national d'action et de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS)* et notamment l'axe 2 qui vise à renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins¹⁹. Cette axe définit clairement des objectifs chiffrés à atteindre tels que :
 - Le pourcentage de SARM parmi les bactériémies nosocomiales à *Staphylocoque aureus* doit être $\leq 20\%$
 - Taux d'EPC parmi les bactériémies à *K.pneumoniae* $\leq 1\%$
 - Taux d'ERG parmi les bactériémies à *Enterococcus faecium* $\leq 1\%$
 - Proportion de traitements antibiotiques curatifs de plus de 7 jours non justifiés $\leq 10\%$
 - Proportion d'antibioprophylaxies de plus de 24h $\leq 10\%$
- Le programme interministériel de novembre 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance²⁰

La mise en œuvre au niveau régional quant à elle se précise grâce à la circulaire de juin 2015²¹, qui confie le rôle de structure coordinatrice aux Agences Régionales de Santé (ARS) permettant un maillage complet de notre territoire de santé. Les ARS vont s'appuyer notamment, au niveau régional, sur les structures de vigilance telles que les CPIAS, les

observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMEDIT). Elles s'appuieront également sur des réseaux coopératifs autour de l'usage raisonné des antibiotiques tels que les réseaux de surveillance ATB-RAISIN. Les ARS constituent donc un pilier central de l'organisation de la lutte contre l'antibiorésistance en région.

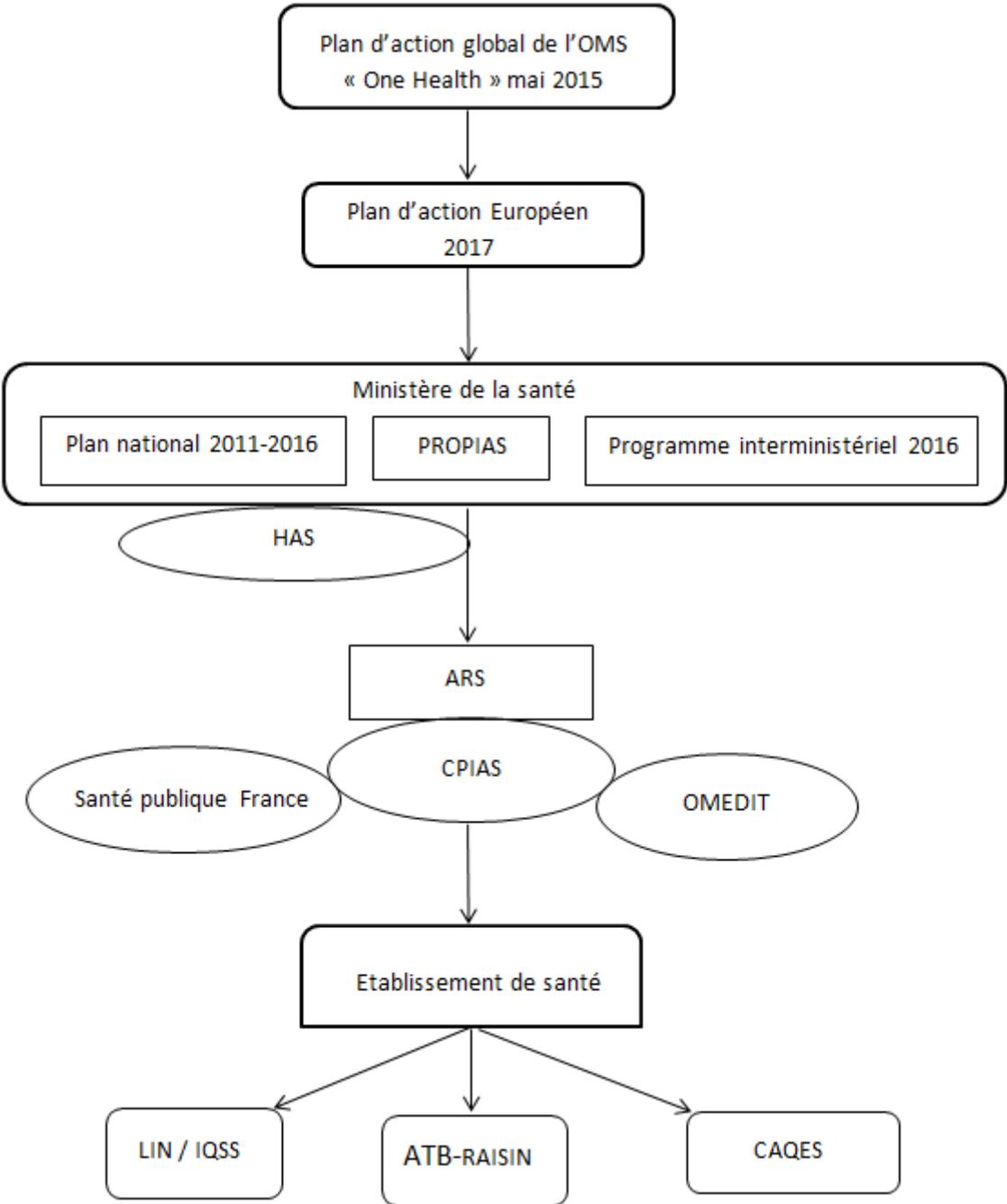


Figure 8 : Mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance

3. Au niveau de l'établissement

a) *Surveillance en réseau : ATB-RAISIN*

(1) Principe

L'objectif du réseau ATB-RAISIN est de surveiller au niveau local, la consommation d'antibiotiques et l'émergence des résistances bactériennes, permettant ainsi l'évaluation de la mise en œuvre de la politique nationale de lutte contre l'antibiorésistance.

Il s'agit d'enquêtes rétrospectives sur une période donnée, proposées aux établissements de santé. Il permet à chaque établissement de suivre, selon une méthodologie harmonisée au niveau national, sa consommation en antibiotiques dans le temps ainsi qu'en parallèle, l'évolution de l'émergence des bactéries résistantes. La dimension de réseau permet à chaque établissement de pouvoir se situer par rapport aux autres structures d'activités semblables, puisqu'il est possible d'analyser les données par type d'établissement et par type d'activité médicale. Ceci permet donc d'identifier rapidement ses pistes de travail²².

L'objectif du réseau ATB-RAISIN est clairement établi à partir des lignes directrices du plan antibiotique, du PROPIAS axe 2 et du plan interministériel. Il s'agit de faire tendre la consommation en antibiotiques vers la moyenne européenne en 5 ans, en diminuant à moins de 10% le taux de traitement antibiotique supérieur à 7j non justifié d'une part, et le taux d'antibioprophylaxie de plus de 24h d'autre part.

(2) CONSOIRES

Depuis 2018, les données de consommation en antibiotiques de chaque établissement participant sont recueillies via l'outil national CONSOIRES. Depuis mars 2019, les données de résistances bactériennes des établissements peuvent également y être importées.

Il s'agit d'un outil informatique de recueil et de traitement de données mis au point par le Cclin Est²³. Outre cette fonction d'importation des données vers les bases nationales pour le réseau ATB-RASIN, il permet à chaque établissement de comparer ses résultats à l'échelle régionale et nationale entre structures d'activité comparable. Il permet également à chaque établissement d'obtenir des données en temps réel de consommation en antibiotiques qui sont mises en parallèle des données de résistances bactériennes afin d'identifier les bactéries/antibiotiques à surveiller en priorité.

Les données de consommation recueillies dans CONSOIRES sont celles des antibiotiques systémiques de la classe J01 de la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC), la rifampicine, les imidazolés per os et la fidaxomicine, ainsi que les antifongiques à visée systémique de la classe J02 (Annexe 3). Elles sont exprimées en DDJ pour 1000 JH.

b) Bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales (LIN) et indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS)

En application de l'article R6111-8 du code de la santé publique²⁴, les établissements de santé remplissent annuellement le bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales, appelé bilan LIN, dont le contenu est défini par l'arrêté du 7 avril 2011²⁵. Les données sont collectées par la HAS depuis 2006 via la plateforme BILANLIN. Parallèlement, chaque année, un arrêté fixe la liste des IQSS du thème *infections associées aux soins* (IAS) qui seront recueillis. Les IQSS permettent d'évaluer le niveau d'engagement des établissements dans la prévention des infections nosocomiales. Les résultats sont rendus publics conformément à l'obligation de transparence et de diffusion des IQSS^{26,27}. L'évolution individuelle des résultats et le positionnement de l'établissement par rapport aux établissements de même catégorie contribuent à évaluer la qualité et la sécurité des soins dans le domaine de la prévention des infections associées aux soins.

En 2018, le recueil des IQSS s'est déroulé du 26 mars au 14 mai (sur les données 2017), deux indicateurs étaient recueillis : ICATB.2 et ICSHA.3²⁸.

- L'indicateur de bon usage des antibiotiques, autrement appelé ICATB.2, reflète le niveau d'engagement d'un établissement de santé, dans une stratégie d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques²⁹. En somme, il permet d'objectiver l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens qu'il a mobilisés et les actions qu'il a mises en œuvre. Il est calculé sous la forme d'une note sur 100 et d'une classe de performance de A à E³⁰ (Annexe 4).
- L'indicateur ICSHA.3 est un indicateur de consommation des produits hydro-alcooliques (PHA) au sein d'un établissement. Il permet d'objectiver cette consommation, qui est un marqueur indirect de la mise en œuvre effective de l'hygiène des mains³¹.

Actuellement ces indicateurs font l'objet d'une révision par la HAS. Le recueil 2019 concernera des indicateurs déjà en place tels que : ICASHA.3, ISO ORTHO (indicateur de résultat, permettant la mesure des infections de site opératoire après une pose de prothèse totale de hanche ou de genou) et le BILANLIN. A cela, vont s'ajouter trois indicateurs de processus actuellement en cours de développement³² :

- ATBIR : indicateur de bonne pratique d'antibiothérapie. Il mesure sur audit de dossiers patients, le taux de patients traités par antibiotiques 7j maximum pour une infection respiratoire basse.

- PCC : indicateur de bonne pratique de précautions complémentaires contact. Il mesure sur audit de dossiers patients, le taux de patients infectés ou porteurs de BLSE, SARM, BHRé, *Clostridium difficile*, gale pour lesquels la mise en place des précautions complémentaires a été réalisée selon les recommandations nationales.
- VAG : indicateur d'évaluation de la vaccination antigrippale des professionnels de santé.

c) Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES)

En 2018 a été créé le CAQES, remplaçant le contrat de bon usage (CBU)³³. Ce contrat tripartite signé entre l'établissement de santé, l'assurance maladie et l'ARS a pour but de fusionner l'ensemble des dispositifs contractuels préalablement existants. Il se compose :

- D'un contrat socle obligatoire pour tous les établissements de santé, comprenant le volet relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations
- De volets additionnels facultatifs portant sur la pertinence des soins, les transports et la qualité et la sécurité des soins.

Au sein du volet médicament, un des indicateurs nationaux du CAQES concerne « *la vigilance et le bon usage des antibiotiques* » et plus précisément la réévaluation des traitements antibiotiques, conformément aux recommandations en vigueur. En effet, chaque établissement de santé doit fournir son taux de prescriptions d'antibiotiques de plus de 7 jours non justifiés. L'évaluation se fait au moyen d'un audit sur un minimum de 30 dossiers patients.

Des indicateurs régionaux relatifs à la maîtrise de la consommation et des résistances bactériennes viennent compléter ce critère national. Pour la région Occitanie, ils sont au nombre de deux (Annexe 5) :

- Taux de réévaluation d'un traitement antibiotiques après 48-72h
- Un indicateur de consommation d'antibiotiques exprimé en nombre de DDJ d'antibiotiques consommés / 1000 JH comparé à celui de l'année précédente

Chaque volet du contrat fait l'objet d'une évaluation. L'année 2018 est une phase de transition et se veut donc non soumise à sanction. Cependant, à terme, celle-ci sera envisagée lorsque l'établissement n'atteindra pas les objectifs fixés et si aucune dynamique n'est en cours pour y remédier. La réglementation du CAQES prévoit une sanction financière correspondant à un montant exprimé en pourcentage, des produits reçus des régimes obligatoires d'assurance maladie, par l'établissement de santé au titre du dernier exercice clos, dans la limite de 1% par volet (soit 5% maximum pour l'ensemble des volets obligatoires et additionnel).

D. Les actions mises en place au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse

Fort de l'impulsion donnée au niveau national et des orientations présentées par la circulaire du 2 mai 2002¹⁴, le CHU de Toulouse a dû créer les outils nécessaires à la maîtrise de sa consommation en antibiotiques et de ses résistances bactériennes.

1. La CAI

Co-présidée par un infectiologue, un pharmacien, un microbiologiste et un pharmacologue, elle a pour objectif de coordonner toute la politique de prescription des anti-infectieux au sein de l'établissement. Elle a notamment pour rôle la promotion du bon usage des anti-infectieux au sein de l'établissement, la validation de protocoles internes, le suivi des consommations et des résistances bactériennes.

2. Antibiotiques contrôlés

En réponse à la saisine de la Direction générale de la santé (DGS), l'ANSM a élaboré en 2013 une liste des antibiotiques critiques. Elle identifie trois catégories :

- Catégorie 1 : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes
- Catégorie 2 : les antibiotiques de derniers recours
- Catégorie 3 : antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques.

Une première actualisation de cette liste a eu lieu en 2015³⁴ en tenant compte des nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM), des évolutions d'ordre épidémiologiques et des données relatives de ventes/consommations d'antibiotiques. La catégorie 3 est ainsi supprimée car elle regroupait les antibiotiques de la catégorie 1 et 2.

Au CHU de Toulouse, plusieurs actions ont été menées dans le cadre de la surveillance des ATB dits « critiques », ou onéreux. Tout d'abord la liste des anti-infectieux contrôlés a été établie selon un choix local par la CAI (Annexe 6). De plus, il a été décidé que ces anti-infectieux ne soient pas disponibles en dotation (hormis en réanimation ou dans certains services possédant une RCP hebdomadaire). Leur prescription doit être argumentée et concertée entre le prescripteur, l'infectiologue, le microbiologiste et le pharmacien. En effet, la décision thérapeutique doit être issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou d'un avis infectiologique, et doit être formalisée dans le dossier patient.

Au niveau pharmaceutique, ils font l'objet d'une surveillance des prescriptions par requête Orbis® trois fois par jour et d'une analyse pharmaceutique avant délivrance. Le pharmacien clinicien ou l'interne en pharmacie analyse la pertinence de la prescription en fonction des données clinico-biologiques du patient. La délivrance est ensuite effectuée nominativement.

De plus, le pharmacien présente une fois par an le bilan des consommations des anti-infectieux ciblés en CAI.

3. Mise en place d'une équipe mobile d'infectiologie (EMI)

La création de l'EMI était indispensable afin de répondre aux exigences réglementaires d'une part et de lutter contre l'antibiorésistance d'autre part. Son action doit permettre de promouvoir le bon usage des anti-infectieux au sein de l'établissement : le bon antibiotique au bon patient, à la bonne dose, au bon moment, pour une durée adaptée et avec la bonne voie d'administration.

a) Organisation

L'équipe mobile d'infectiologie est opérationnelle depuis le 2 novembre 2017 au sein de l'établissement. Elle se compose de 3 médecins infectiologues représentant 1.6 équivalents temps plein (ETP), d'un interne du service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT), d'un interne de bactériologie et d'une secrétaire à 0.5 ETP. Elle est présente quotidiennement sur les sites de Raugeil/Larrey et Purpan.

Au sein du CHU l'EMI a plusieurs missions :

- Assurer les avis infectiologiques en réponse aux demandes médicales via un formulaire présent sur le dossier patient informatisé (DPI) Orbis®.
Chaque médecin ou interne a la possibilité de demander un avis. Pour cela il remplit le formulaire intitulé « *Avis équipe mobile d'infectiologie* ».

AVIS EQUIPE MEDICALE D'INFECTIOLOGIE TEST ORBIS CMED (Date de naissance : 01/01/1960)			
Date/Heure Demande	15/10/2018	15:28	Date/Heure Intervention
Avis donné infectiologue <input type="checkbox"/>			
Demande Avis Infectiologue			
Demande de consultation infectiologique			
Date/Heure Demande	15/10/2018	15:28	
Demander	Leslie CAVALLIN		Téléphone
Unité d'hospitalisation : ORTHOPEDIE TRAUMATO PPR			
UA 2391 HC ORTHO TRAUMATO A4			
Site	PURPAN		
Premier Avis	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non		
Poids du patient	kg	Clairance Créatinine	ml/mn
Question(s) Posée(s)			
Infectiologue déjà consulté			

Figure 9 : Formulaire Orbis® de demande d'avis équipe mobile d'infectiologie : volet demande

Si l'infectiologue est sur site et s'il le juge nécessaire, il effectue une consultation au lit du malade. Le cas échéant, l'avis est donné par téléphone. Dans tous les cas, il consulte les résultats de laboratoire via le serveur du CHU et formule un avis concernant un diagnostic et/ou une proposition de traitement. Cet avis sera donné et tracé, dans un délai de moins de 3h, par le demandeur et s'enregistrera automatiquement dans le dossier informatique du patient, ce qui permet la traçabilité de ces avis intra-CHU.

AVIS EQUIPE MEDICALE D'INFECTIOLOGIE TEST ORBIS CMED (Date de naissance : 01/01/1960)			
Date/Heure Demande	15/10/2018	12:32	Date/Heure Intervention
Avis donné infectiologue <input type="checkbox"/>			
Demande Avis Infectiologue			
Avis de l'infectiologue			
Date/Heure Avis Infectiologue			Téléphone
<input type="radio"/> Avis téléphonique <input type="radio"/> Avis au lit patient			
Nature de l'avis			
<input type="checkbox"/> Diagnostic ou thérapeutique	<input type="checkbox"/> Hémocultures positives		
<input type="checkbox"/> Antibiotique contrôlé	<input type="checkbox"/> RCP	<input type="checkbox"/> Germe hautement résistant	
Préconisations			
<input type="checkbox"/> Avis diagnostique			
<input type="checkbox"/> Pas de changement thérapeutique			
<input type="checkbox"/> Modification des antibiotiques utilisés			
<input type="checkbox"/> Modification de la posologie			
<input type="checkbox"/> Arrêt du traitement			
<input type="checkbox"/> Initialisation d'un traitement			
<input type="checkbox"/> Relais oral			
<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou consultation au SMIT			
Conclusion			

Figure 10 : Formulaire Orbis® de demande d'avis équipe mobile d'infectiologie : volet réponse

- Aider au bon usage des anti-infectieux au moyen de RCP. Actuellement, 8 RCP d'infectiologie auxquelles participent l'EMI ou un infectiologue, sont en place au sein du CHU : chirurgie digestive, endocardites, réanimation polyvalente, réanimation de chirurgie cardio-vasculaire ou de neurochirurgie, néphrologie et grands brûlés, ortho-traumatologie.

- La surveillance de la prescription des anti-infectieux dits contrôlés via une requête journalière des prescriptions sur le logiciel Orbis®.
- La surveillance des hémocultures (HC) positives : extraction automatique quotidienne pour les services de gériatrie et chirurgie.
- Formations à destination des médecins et des internes.

L'EMI donne également des avis pour des établissements publics et privés de la région ainsi que pour des médecins généralistes sur demande. Les avis sont alors demandés par téléphone ou via l'adresse mail de l'EMI. Pour les établissements avec lesquels une convention a été signée, les avis sont ensuite envoyés par écrit au médecin demandeur, via une adresse mail sécurisée.

En effets, des conventions ont également été passées avec des établissements publics de santé de la région (CH Muret, CH saint Gaudens, CHIVA). Ces conventions prévoient :

- Une structuration et une rémunération des conseils en antibiothérapie
- La révision des protocoles d'antibiothérapie
- La participation à la CAI et au CLIN
- La formation annuelle des médecins
- Travail sur le référencement des antibiotiques en lien avec la pharmacie de l'établissement

b) Premier bilan d'activité

Un bilan de la première année d'activité de l'EMI a été établi et présenté à la commission médicale d'établissement (CME) du mois de novembre 2018.

Sur la période du 02/11/2017 au 31/10/2018 on dénombre un total de 8640 avis donnés :

- 6324 avis intra-CHU donnés par l'EMI soit l'équivalent d'environ 25 avis / jour ouvrable, dont :
 - o 567 (10%) provenant de RCP
 - o 206 (3.5%) concernant les antibiotiques contrôlés
 - o 152 (2.6%) concernant la surveillance des HC positives
- 1464 avis donnés aux médecins généralistes soit environ 6 avis / jour ouvrable
- 458 avis pour des structures publiques extérieures soit 2 avis / jour ouvrable
- 228 avis concernaient des structures privées soit 1 / jour ouvrable
- 166 avis donnés pour l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT). Ces avis sont donnés lorsque le référent en infectiologie de l'établissement est absent.

L'EMI estime cependant que ces chiffres sont sous-estimés par un défaut de traçabilité de certaines demandes d'avis (1/3 des demandes environ). Ceci est notamment le cas pour les avis donnés hors CHU. En effet, pour ces derniers les avis sont comptés et n'a été exhaustif qu'à partir de fin juin 2018. Ce point constitue un axe d'amélioration identifié et sur lequel l'équipe va axer ses efforts.

Concernant l'activité de formation des prescripteurs :

- Formation dispensée chaque semestre aux nouveaux internes des services du SMIT, de neurochirurgie, de chirurgie cardiaque et digestive, gastro-entérologie
- Formations des praticiens en urologie et médecine vasculaire
- Formations extra-CHU : médecins généralistes, médecins régulateurs, médecins d'autres structures (hôpital Muret par exemple)
- Formation continue des internes du SMIT et de bactériologie présents à l'EMI

c) Impact de l'activité de l'EMI

La mesure de l'impact de l'activité de l'EMI peut se faire sous deux angles : écologique et économique.

D'un point de vue écologique : la consommation de carbapénèmes dans les 8 pôles cliniques du CHU (à l'exception des services des urgences, de réanimation, du SMIT, de gynécologie-obstétrique et pédiatrie et des services de l'IUCT) de février à mai 2018 comparée à celle de 2017, présente une diminution de 20%. Sur la même période, la consommation en quinolones dans les pôles de gériatrie et d'urologie-néphrologie a diminué de 38% et 16% respectivement.

D'un point de vue économique l'impact reste difficile à quantifier, car outre la juste prescription qui modifie les dépenses, il faudrait pouvoir évaluer l'impact sur coûts indirects comme : les durées moyennes de séjour (DMS), le nombre potentiel de réhospitalisations évitées.

La direction de l'information médicale du CHU (DIM) a valorisé les avis EMI sur 804 séjours du 02/05/2018 au 31/07/2018 par calcul différentiel : l'intervention de l'EMI a permis chez 40% des patients un changement de groupe homogène de malade (GHM) avec un gain de 1 444 480 euros (soit 5 580 000 euros si on extrapole sur une année). Une étude pharmaco-économique serait nécessaire afin d'affiner ces résultats.

d) Les projets à venir

Ce premier bilan de l'EMI a permis de montrer l'intérêt écologique et économique mais surtout l'adhésion des différentes équipes médicales tant au CHU que dans les structures extérieures. Les demandes d'avis sont amenées à se développer et l'activité croissante souffre pour le moment d'un problème de moyens humains. Le but premier est la structuration de l'équipe et l'exhaustivité sur la traçabilité des demandes

Les autres buts à moyen terme sont :

- Le contrôle des quinolones dans l'ensemble du CHU (effectif depuis mars 2019)
- Le contrôle des antibiotiques prescrits au-delà de 7 jours
- L'extension du contrôle des hémocultures à d'autres secteurs
- Le développement de l'EMI à l'extérieur du CHU (Groupement hospitalier de territoire GHT et autres), avec une présence physique hebdomadaire dans les structures signataires de convention de collaboration
- Formations annuelles aux prescripteurs sur le bon usage des ATB

Afin de développer ces projets, l'EMI a besoin de moyens demandés d'une part à l'ARS dans le cadre du GHT et d'autre part à l'hôpital par le biais de la rémunération rapportée par les conventions avec les autres établissements de santé.

II. Les carbapénèmes

A. Caractéristiques générales de la famille des carbapénèmes

1. Découverte

Les Carbapénèmes sont des antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines possédant un très large spectre d'activité, leur permettant d'avoir une action sur les bactéries multirésistantes telles que les EBLSE. Structuralement, ils se distinguent des pénicillines par la présence d'un atome de carbone en position 1 au lieu d'un atome de soufre³⁵.

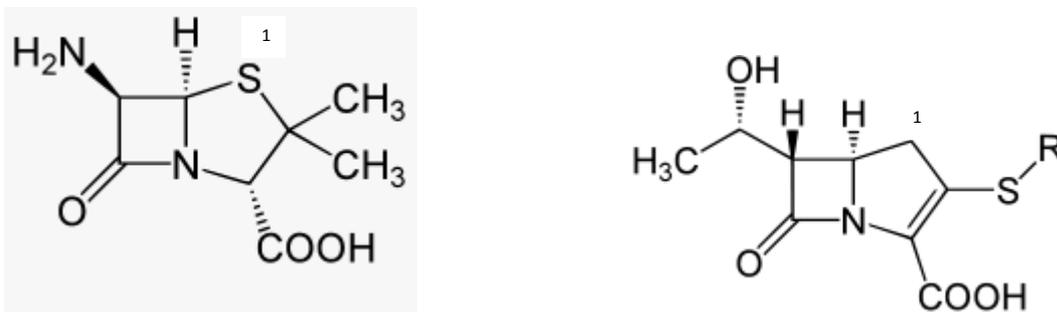


Figure 11 : Dalhoff A, Janjic N, Echols R (2006). Redefining penems. *Biochemical Pharmacology*, 71(7), 1085–1095 - Structure chimique pénicilline-carbapénèmes

Nous devons leur découverte à la recherche sur les inhibiteurs de β -lactamases. En effet, dans les années 1960, une forte augmentation du nombre de résistances aux β -lactamines a poussé les laboratoires pharmaceutiques à se pencher sur cette question. La production de β -lactamases étant le mécanisme de résistance aux β -lactamines le plus fréquemment rencontré pour les bactéries à gram négatif (BGN). C'est ainsi qu'a été découverte en 1976 la thiénamycine, extraite de *Streptomyces cattleya*, dont dérivent les carbapénèmes^{36,37}.

La thiénamycine, molécule instable, a conduit au développement de dérivés de stabilité augmentée. L'imipénème fut le premier dérivé semi-synthétique de la thiénamycine à voir le jour en 1984. Puis vinrent le méropénème en 1989, l'ertapénème en 2001 et le doripénème en 2007 (retiré du marché Européen en août 2014, suite à son arrêt de commercialisation par le laboratoire titulaire de l'AMM dans un souci de rationalisation de son portefeuille de produits)^{36,37,38}.

Les carbapénèmes présentent plusieurs avantages comme leur très bonne pénétration bactérienne, une grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases et une forte affinité pour les protéines liant la pénicilline (PLP) des bactéries à gram négatif^{35,36}. Les PLP sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane qui est un composant essentiel de la paroi bactérienne. Les carbapénèmes (et les β -lactamines de façon plus globale) se lient

facilement aux PLP car ils possèdent une analogie structurale avec un constituant du peptidoglycane. Leur liaison inhibe alors la synthèse du peptidoglycane, entraînant la lyse bactérienne³⁹.

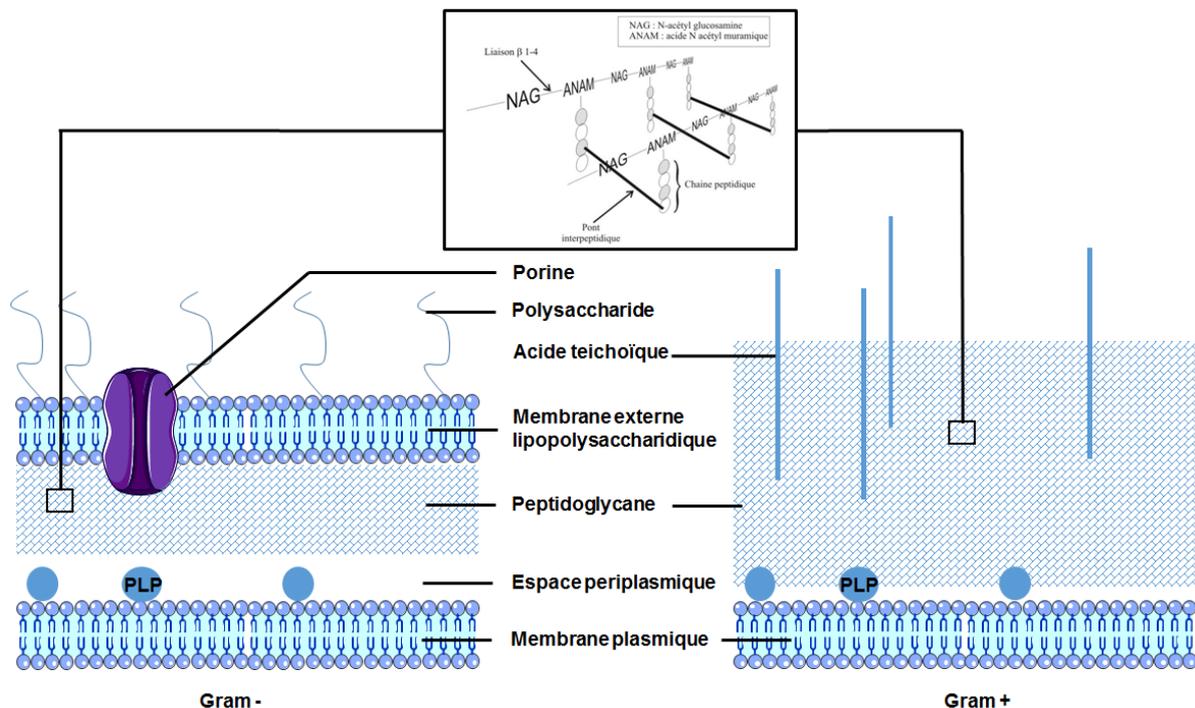


Figure 12 : β-lactamines - pharmacologiemédicale.org - Structure de la paroi bactérienne

2. Mécanisme d'action et spectre d'activité

Les carbapénèmes agissent par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire en se liant aux PLP de haut poids moléculaire, PLP1a/1b PLP2 majoritairement, ce qui leur confère leur activité bactéricide.

Leur spectre est très vaste. Les carbapénèmes sont actifs sur les bactéries gram négatifs (y compris les EBLSE), la plupart des espèces à gram positif (excepté *Staphylococcus* résistant à la méticilline et *Enterococcus faecium*). Ils sont également très actifs sur les anaérobies à l'exception de *Clostridium difficile*. Ils sont inactifs sur les bactéries intra-cellulaires^{35,37}.

Malgré leur apparente homogénéité, il existe quelques différences en termes d'activité entre les 3 molécules de cette classe^{35,37} :

L'imipénème présente un large spectre d'activité. C'est un puissant inhibiteur de la plupart des espèces d'Entérobactéries (dont *Pseudomonas aeruginosa*) ainsi que les Entérocoques. Il est rapidement dégradé in vivo par la déhydropeptidase (DHP-1). Il s'agit d'une enzyme

présente dans les tubules rénaux et qui dégrade prématurément la molécule. C'est la raison pour laquelle, il doit être co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme : la cilastatine, qui ne possède pas d'activité antibactérienne mais qui a pour effet de prolonger la demi-vie de l'imipénème afin d'assurer son efficacité.

Le méropénème possède lui aussi un très large spectre, avec une forte activité sur *Pseudomonas spp* et *Acinetobacter spp* ainsi que les bactéries anaérobies. Il possède également une très bonne activité sur les cocci gram positifs.

Le spectre de l'ertapénème est similaire à celui du méropénème, à ceci près qu'il n'est pas actif sur les *Enterocoques spp* ainsi que sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Le tableau ci-dessous représente l'activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram négatif et positif³⁵ :

Tableau 4 : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram négatif

Bactéries	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
<i>E. coli</i>	0,12/0,25	0,016/0,03	≤ 0,015/≤ 0,015
<i>E. coli</i> BLSE	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,25
<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0,06/1	0,03/0,12	≤ 0,015/0,12
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	0,25/1	0,03/0,12	0,06/0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5/2	0,06/0,06	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>Morganella morganii</i>	2/8	0,12/0,25	≤ 0,015/0,03
<i>E. cloacae</i>	0,5/2	0,03/0,06	≤ 0,015/0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	0,03/0,06	≤ 0,015/0,06
<i>Serratia marcescens</i>	1/2	0,06/0,12	0,03/0,12
<i>H. influenzae</i>	0,5/1	0,12/1	0,06/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06/0,12	≤ 0,015/≤ 0,015	0,06/0,25
<i>Salmonella sp</i>	≤ 0,5/≤ 0,5	0,03/0,03	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>P. aeruginosa</i>	1/32	0,5/32	>8/>8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,25/0,25	0,25/1	4/>8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	> 8/>8	> 16/>16	> 8/>8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25/1	0,12/1	0,25/1
<i>Prevotella spp</i>	0,03/0,5	0,12/0,25	0,25–1
<i>Fusobacterium spp</i>	0,12/1	0,12/0,25	0,25/4

*les données représentent la CMI50/CMI90 en mg/L

Tableau 5 : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram positif

Bactéries	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS) ^a	0,06/0,06	0,12/0,12	0,12/0,25
<i>S. aureus</i> (MR) ^b	R	R	R
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,008/ ≤ 0,008	≤ 0,008/ ≤ 0,008	≤ 0,008/ ≤ 0,008
<i>S. agalactiae</i>	0,016/0,016	0,03/0,06	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PéniS)	≤ 0,06/ ≤ 0,06	≤ 0,015/ ≤ 0,015	≤ 0,015/ ≤ 0,015
<i>S. pneumoniae</i> (PéniR)	0,5/1	0,5/1	1/2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/4	4/8	8/32
<i>E. faecium</i>	> 8/> 8	> 16/> 16	> 16/> 16
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,03/0,12	0,12/0,12	0,25/0,5
<i>Peptostreptococcus spp</i>	0,03/0,06	0,12/0,25	0,25/4

*les données représentent la CMI50/CMI90 en mg/L

MS = méticilline sensible

MR = méticilline résistant

3. Propriétés pharmacocinétiques

Le méropénème et l'imipénème possèdent des caractéristiques pharmacocinétiques semblables : une demi-vie d'action courte (d'où la nécessité de multiplier les prises au cours d'une journée), un faible volume de distribution (cela signifie que la molécule est peu absorbée par les tissus, elle reste dans le sang), une faible liaison aux protéines plasmatiques (seule la forme libre du médicament est active), ainsi qu'une importante élimination rénale sous forme inchangée.

A l'inverse, l'ertapénème possède une demi-vie plasmatique 4 fois plus importante (une seule administration par jour est donc suffisante), un volume de distribution important, une forte liaison aux protéines plasmatiques et une plus faible excrétion rénale.

Les principales propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes chez le volontaire sain

Propriétés	imipénème	méropénème	ertapénème
Demi-vie plasmatique (t1/2 en h)	1h	1h	4h
Volume de distribution (Vd en L/kg)	0.23-0.31	0.23-0.35	8.2
% d'excrétion rénale inchangée	60-70%	70%	44%
% de liaison aux protéines plasmatiques	20%	2%	92%
Posologie habituelle/24h	2-3g	3g	1g

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $CL < 30\text{ml/min}$), ces paramètres sont susceptibles d'être modifiés. C'est le cas notamment de la demi-vie qui atteint alors 4h pour l'imipénème, 7h pour le méropénème et 14h pour l'ertapénème³⁵.

4. Propriétés pharmacodynamiques

Les carbapénèmes sont des antibiotiques ayant une activité bactéricide temps-dépendante. Ce qui signifie que le paramètre important à prendre en compte est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de la forme libre est au-dessus de la concentration minimale inhibitrice CMI ($T > \text{CMI}$). Pour les pénèmes l'objectif à atteindre est plus de 40% du temps supérieur à la CMI³⁵.

D'autre part, on constate que la bactéricidie des carbapénèmes est plus rapide que celle des autres β -lactamines. Leur efficacité est majorée lorsqu'on augmente leur concentration (au-delà de dix fois la CMI) alors que pour les autres β -lactamines il existe un effet plafond pour des concentrations de quatre à cinq fois la CMI. De plus, leur coefficient de corrélation efficacité/temps est de 65 à 70% (> 95% pour les autres β -lactamines). Ces propriétés sont caractéristiques des antibiotiques concentration-dépendants. On peut donc dire que les carbapénèmes se distinguent des β -lactamines par un effet mixte à la fois temps et concentration-dépendant⁴⁰.

Les carbapénèmes ont également un effet post-antibiotique ; ce qui signifie l'absence de recroissance des bactéries malgré une concentration en antibiotique inférieure à la CMI. Cet effet s'exerce sur les bacilles gram négatifs et peut atteindre 2 à 3h pour *E.coli* et 4 à 6h pour *P.aeruginosa*. Ce qui autorise l'espacement des doses^{35,40}.

A la différence des autres β -lactamines, les pénèmes ne possèdent pas d'effet inoculum, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de diminution de leur activité lorsque l'inoculum bactérien est important. Ils sont donc utilisables même en présence d'une forte concentration bactérienne. De plus, ils sont utilisables même si les bactéries poussent peu^{35,40}.

B. Usage des carbapénèmes

Du fait de leur large spectre d'activité et de leur grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases, les carbapénèmes sont très largement utilisés en traitement probabiliste en milieu hospitalier mais également dans le traitement documenté de certaines infections à germes résistants.

1. Indications de l'AMM

Le tableau suivant synthétise les principales indications de l'imipénème⁴¹, du méropénème⁴² et de l'ertapénème⁴³ :

Tableau 7 : Indication de l'AMM des carbapénèmes

Indications	imipénème	méropénème	ertapénème
Infections intra-abdominales compliquées	X	X	X
Pneumopathies sévères incluant les PAVM*	X	X	X
Infection intra-partum et post-partum	X	X	X
Infections urinaires compliquées	X	X	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	X	X	X
Neutropénie fébrile	X	X	
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose		X	
Méningites bactériennes aiguës		X	
Prophylaxie des infections post-opératoire en chirurgie colorectale**			X

*PAVM : pneumopathie acquise par ventilation mécanique

**non repris dans les recommandations 2018 de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) sur l'antibioprophylaxie en chirurgie⁴⁴

2. Recommandations de la Société Française d'Infectiologie (SPILF)

La SPILF met à disposition bon nombre de recommandations concernant les pathologies infectieuses et diffuse également des messages concernant le bon usage des anti-infectieux. Depuis 2009, elle a mis en place une lettre d'information mensuelle disponible directement sur le site ou par abonnement, qui vise à présenter de manière synthétique les principales actualités concernant les antibiotiques. La dernière en date, concernant le bon usage des carbapénèmes, a été publiée en avril 2016⁴⁵. La SPILF rappelle que les carbapénèmes sont des molécules de recours à prescrire avec précaution afin de préserver leur efficacité. Les

recommandations visent donc à rationaliser leur consommation. Ce document préconise de réserver leur utilisation en premier lieu aux infections documentées à germes sensibles en l'absence d'autres alternatives. En traitement probabiliste, ils sont à réserver à certaines situations cliniques graves associées à des facteurs de risque clairement définis.

Pour les [infections urinaires communautaires](#) (SPILF) ou [associées aux soins](#) (SPILF/AFU/SF2H) : prostatites ou pyélonéphrite:

- En probabiliste, un carbapénème n'est recommandé que:
 - o En cas de choc septique et FdR de BLSE (portage urinaire dans les 6 mois, tt/ péni/inhib C2G C3G FQ dans les 6 mois, hospitalisation dans les 3 mois, voyage récent en zone d'endémie BLSE, long séjour)
 - o En cas de sepsis grave si ATCD de BLSE urinaire dans les 6 mois

Pour les sepsis graves ou choc septiques (dont ceux d'origine urinaire), les [recommandations](#) (SFAR /SRLF) indiquent:

- Infections communautaires, un carbapénème peut être considéré (sans être recommandé) si ATCD connu (infection ou colonisation) de BLSE, ou de *P. aeruginosa* CAZ-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site.
- Infections associées aux soins, un carbapénème peut être considéré s'il y a au moins 2 FdR suivants : ① TT dans les 3 mois par C3G, fluoroquinolone ou pipéracilline-tazobactam ② Isolement d'un BLSE ou *P. aeruginosa* CAZ-R dans les 3 mois ③ Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois ④ Vie en EHPAD/SLD ET sonde à demeure ou gastrostomie ⑤ Epidémie en cours dans le secteur pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème.

Pour les [péritonites associées aux soins](#) nécessitant la réanimation, la SFAR propose un carbapénème en probabiliste:

En cas de sepsis grave : s'il y a 2 des FdR ci-dessous.

En cas de choc septique : S'il y a un seul des FdR ci-dessous

Facteurs de risque de BMR : ① TT dans les 3 mois par C3G ou FQ ② Isolement BLSE ou PARC dans les 3 mois ③ Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois ④ Vie en EHPAD/SLD ET sonde à demeure ou gastrostomie. ⑤ Echec de TT par C3G, FQ ou TZP. ⑥ Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par TZP pendant au moins 3 jours).

La SPILF, l'ONERBA et le CCLIN sud-ouest dans un [guide méthodologique sur la prescription des carbapénèmes](#) proposaient pour le traitement probabiliste les critères repris par la SFAR et la SRLF, avec de plus une possibilité en cas de :

- Endophtalmies
- Neutropénies fébriles avec au moins un des FdR suivants : ① Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par TZP pendant au moins 3 jours), ② Echec de TT par C3G, FQ ou TZP, ③ ATCD de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinase (I ou R au céfépime), ou *P. aeruginosa* CAZ-R, sur un prélèvement quel que soit le site, ④ choc septique et/ou pneumonie, ⑤ Epidémie de BLSE en cours dans le secteur

Figure 13 : SPILF Info-antibio n°66 - Quelles indications pour les carbapénèmes ?

La SPILF rappelle également qu'une réévaluation à 48-72h prenant en compte l'état clinique du patient ainsi que les résultats microbiologiques, est indispensable afin de permettre soit la poursuite du traitement en cas d'absence d'alternative soit la désescalade thérapeutique par une molécule à spectre plus étroit.

C. Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

1. Résistance naturelle

La faible affinité des carbapénèmes pour la PLP5 d'*Enterococcus faecium* et pour la PLP2a des *staphylocoques* résistants à la méticilline explique la résistance naturelle de ces bactéries³⁵.

2. Résistances acquises

Les résistances acquises aux carbapénèmes diffèrent selon les bactéries. Plusieurs mécanismes sont ainsi décrits et regroupés en deux catégories : enzymatiques ou non enzymatiques.

Chez les BGN, la production d'enzymes hydrolytiques (β -lactamases) est le principal mécanisme de résistance vis-à-vis des β -lactamines dans leur ensemble. Elles sont ainsi classées en 4 catégories selon la classification d'Ambler⁴⁶ :

- Classe A : pénicillinases de type sérine-protéase inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam
- Classe B : métallo-enzymes dont le site actif comprend un ion zinc, résistantes à l'acide clavulanique mais inhibées par l'EDTA (Ethylène Diamine Tétra-Acétique)
- Classe C : céphalosporinases insensibles à l'acide clavulanique mais inhibées par la cloxacilline
- Classe D : oxacillinases hydrolysant la cloxacilline et peu inhibées par l'acide clavulanique

Les carbapénémases des BGN sont ainsi retrouvées au sein des classes A, B et D de la classification d'Ambler^{46,47} :

- o Les carbapénémases de classe A :

Elles peuvent être de déterminisme chromosomique (mis en évidence chez des souches d'*Enterobacter cloacae* et *Serratia spp*) ou de déterminisme plasmidique (chez *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* et *Salmonella spp*). Elles hydrolysent à des degrés divers toutes les β -lactamines. Les plus fréquentes et les plus menaçantes de ce groupe sont les KPC, initialement découvertes sur une souche de *Klebsiella pneumoniae* aux Etats-Unis, dont la transmission plasmidique permet une dissémination à de nombreuses espèces bactériennes. En France une dizaine de souches de *Klebsiella pneumoniae* de type KPC ont été identifiées. Les KPC ont la particularité de n'être que partiellement inhibées par l'acide clavulanique. De plus, dans la plupart des cas, une modification de la perméabilité de la membrane externe est associée, ce qui confère aux KPC un haut niveau de résistance. Ces souches sont associées à une mortalité importante du fait de leur multirésistance.

- Les carbapénémases de classe B :

Ces β -métaallo-lactamases ont tout d'abord été identifiées sur des espèces d'Entérobactéries hospitalières (*Serratia*, *Citrobacter* et *Enterobacter*) au Japon. Il s'agit des β -lactamases de type VIM, NDM-1 et GIM. Ces enzymes ont été par la suite, très largement identifiées en Italie, en Espagne et en Grèce. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont relativement variables mais restent élevés (Annexes 7 et 8).

- Les carbapénémases de classe D :

La première oxacillinase (OXA-48) a été décrite sur une souche d'*Acinetobacter baumannii* en Ecosse. Elles hydrolysent de façon relativement faible (plus faiblement que les KPC) les carbapénèmes et n'hydrolysent pas les C3G. Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. Elles sont très fréquemment associées à des BLSE. Cependant, en l'absence d'autres mécanismes de résistance associés, les OXA n'entraînent qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes (Annexes 9 et 10).

Les mécanismes non enzymatiques regroupent d'une part, l'altération ou la perte de la porine OprD (correspondant à la voie préférentielle de pénétration des carbapénèmes) entraînant une imperméabilité de la membrane bactérienne ; et d'autre part, une surexpression de protéines d'efflux. C'est le cas par exemple de *Pseudomonas aeruginosa*, dont la résistance aux carbapénèmes résulte généralement de l'association de ces mécanismes non enzymatiques avec l'expression de β -lactamases^{46,47}.

3. Conséquences thérapeutiques

Les EPC sont responsables principalement de bactériémies, de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ou d'infections urinaires (IU) et post-opératoires. Ces souches sont associées non seulement à une augmentation du coût d'hospitalisation mais également à des échecs thérapeutiques plus importants et une surmortalité (on estime que la mortalité attribuable est de l'ordre de 30 à 50%)⁴⁸.

Les options thérapeutiques sont limitées. Certains antibiotiques prescrits en association tels que les β -lactamines (type carbapénèmes, aztréonam et ceftazidime), les polymyxines (colistine et polymyxine B), la tigécycline, les aminosides et la fosfomycine pourraient être utilisés. L'association ceftazidime-avibactam possède également une activité sur les bactéries productrices de carbapénémases de type KPC et OXA-48⁴⁹. Cependant les seules études disponibles sont rétrospectives, sur un petit nombre de patients et concernent des infections à *Klebsiella pneumoniae* type KPC.

L'étude rétrospective observationnelle de Tumbarello *et al*⁵⁰ effectuée dans 3 CHU Italiens sur 125 patients qui présentaient une bactériémie à *K.pneumonie* porteuse de KPC, démontrait l'intérêt d'une combinaison de plusieurs antibiotiques dans le traitement des

infections par une bactérie productrice de carbapénémase (Annexe 11). En effet, la survie à 30 jours chez les patients qui recevaient une monothérapie (par colistine ou tigécycline) s'élevait à 45,7% alors qu'elle était de 69,7% pour les patients qui recevaient une bithérapie (tigécycline + colistine, tigécycline + gentamycine) et 87,5% chez ceux qui recevaient une trithérapie par ajout de méropénème (tigécycline + colistine + méropénème) à forte dose (2g toutes les 8h).

De même, l'étude rétrospective observationnelle de Daikos *et al*⁵¹ démontrait chez des patients avec une bactériémie à *K.pneumoniae* porteuse de KPC que la mortalité était significativement plus élevée dans le groupe qui avait reçu une monothérapie que dans le groupe qui avait reçu une bi- voire une trithérapie (44,4% vs 27,2%, p=0.018) (Annexe 12).

Dans la pratique, le traitement des EPC se base sur ces études ainsi que sur l'efficacité in vitro des antibiotiques testés. Différents schémas thérapeutiques peuvent être utilisés, la règle étant de toujours recourir à une association d'antibiotiques^{48,52}.

Le tableau 8 résume les principales associations synergiques actives in vitro sur les EPC :

Tableau 8 : Ferry T, Richard J-C, Traitement systémique des infections à bacilles gram négatif producteurs de carbapénémases

	Amino-glycosides	Colistine	Fosfomycine	Tigécycline	Carbapénème efficace in vitro
Aminoglycosides		Non	Oui	ND	Oui
Colistine	Non		Oui	Oui	Oui
Fosfomycine	Oui	Oui		Oui	Oui
Tigécycline	ND	Oui	Oui		Non
Carbapénème efficace in vitro	Oui	Oui	Oui	Non	

ND : données non disponibles.

En complément de ce tableau, l'étude de Oliva *et al*⁵³ démontrait l'efficacité ainsi que l'effet synergique in vitro de l'association de deux carbapénèmes (ertapénème 1g/j et méropénème forte dose 2g toutes les 8h) dans le traitement des infections à KPC chez les patients où la colistine ne pouvait pas être utilisée de par sa néphrotoxicité ou une résistance sur l'antibiogramme. Le mécanisme exact de l'efficacité de cette association n'est pas encore bien élucidé mais une hypothèse serait que les carbapénémases ont une plus grande affinité pour l'ertapénème que pour le méropénème. Ainsi l'interaction de la carbapénémase avec l'ertapénème permettrait au méropénème d'exercer son activité bactéricide.

III. Analyse des prescriptions de carbapénèmes au CHU de Toulouse

A. Contexte et objectifs

Les carbapénèmes ont vu leur utilisation s'accroître ces dernières années, en grande partie du fait de l'émergence d'entérobactéries sécrétrices de BLSE. Il est clairement établi que leur utilisation entraîne l'apparition de carbapénémases rendant les bactéries encore plus résistantes⁴⁰. Dans ce cadre, des actions ont été menées au sein du CHU de Toulouse, conjointement avec les équipes médicales, afin de maîtriser la consommation des anti-infectieux (notamment des carbapénèmes) pour lutter contre l'antibiorésistance.

Malgré les efforts engagés, la consommation de carbapénèmes au CHU de Toulouse reste supérieure à celle d'autres établissements de santé de taille et d'activité comparables en France : en 2017 la consommation de carbapénèmes au CHU de Toulouse s'élève à 24,8 DDD/1000 JH alors qu'elle est de 14,1 DDD/1000 JH pour l'ensemble des CHU (Annexe 13). La consommation au CHU de Toulouse, extraite de CONSOIRES®, englobe certains services du CHU, qui dépendent de l'IUCT, qui possède une pharmacie à usage intérieur (PUI) et une CAI différentes et qui sont non couverts par l'EMI du CHU.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions de carbapénèmes au CHU de Toulouse. Le but est d'établir un état des lieux des prescriptions sur lequel s'appuyer, pour permettre par la suite, d'améliorer la qualité des prescriptions et de réduire celles qui sont inappropriées.

Au cours de ce travail d'analyse nous avons également voulu évaluer l'impact de la politique institutionnelle sur les antibiotiques contrôlés via la mise en place de l'EMI. Nous avons donc regardé le taux de prescriptions de carbapénèmes pour lesquelles un avis EMI avait été donné.

B. Matériel et méthode

1. Présentation de l'outil

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé l'outil d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes élaboré par le CCLIN Sud-Ouest (CPIAS Nouvelle Aquitaine), la SPILF et l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA). Il s'agit d'un outil permettant la réalisation d'un audit des prescriptions de carbapénèmes. Cet outil mesure deux indicateurs de qualité de la prescription de carbapénèmes :

- La conformité de l'indication
- La réévaluation de la prescription à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme.

Une prescription sera considérée conforme si ces deux critères sont respectés. L'objectif est d'obtenir 100% des prescriptions avec les 2 critères conformes.

L'outil se compose :

- D'une fiche de recueil de données comportant : des données générales sur le patient, l'infection, le type de bactérie et le phénotype de résistance ainsi que des données concernant l'antibiothérapie

GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES : Prescriptions de carbapénèmes		
Données administratives		
1- N° de grille (attribué par l'enquêteur et à reporter sur la fiche d'évaluation) : _ _ _ 2- Nom de l'établissement : _____ 3- Service : _____	Etiquette patient	
Données générales sur le patient		
4- Date d'hospitalisation : -- / -- / -- Motif d'hospitalisation : _____ 5- Patient vivant en EHPAD : Oui / Non 6- Patient porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie (alimentation) Oui / Non 7- Antécédents d'identification d'une Entérobactérie BLSE, ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> caz-R, sur un prélèvement quel que soit le site : Oui / Non / inconnu 8- Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois : Oui / Non/ inconnu 9- Traitement antibiotique dans les 3 mois par C3G ou FQ (dont monodose) : Oui / Non / inconnu 10- Allergie antibiotiques : Oui / Non Si oui, le(s)quelle(s) : _____		
Données sur l'infection		
11- Date du diagnostic : -- / -- / -- 12- Type d'infection (Thésaurus au verso): ____ (attention : neutropénie fébrile à renseigner en priorité, code =11) Si neutropénie fébrile : 12a : Choc septique* ou sepsis grave* oui / non 12b : Epidémie à EBLSE en cours dans le service oui / non 13- Prélèvement microbiologique réalisé avant le début du carbapénème : oui / non Si oui : date : -- / -- / -- Si documentation (initiale ou après 48-72h), bactérie : _____		
14- Données de l'antibiogramme :		
		Si Entérobactérie
		Si <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i>
	BLSE	Oui / Non
	Hyperproductrice de céphalosporinase	Oui / Non
	Céfépime	S / I / R / NT
	Ceftazidime	S / I / R / NT
	Piperacilline-Tazobactam (PIP-TAZ)	S / I / R / NT
	Fluoroquinolone (FQ)	S / I / R / NT
	C3G (cefotaxime ou ceftazoxime)	S / I / R / NT
	Détermination des CMI	Oui / Non
	Impénème	S / I / R / NT
	Céfoxitine (infections urinaires bactériémiques comprises)	S / I / R / NT
	Cotrimoxazole (infections parenchymateuses comprises)	S / I / R / NT
	Aminoside (uniquement si pyélonéphrites non compliquées)	S / I / R / NT
	Pivmécillinam (pour les cystites)	S / I / R / NT
	Amoxicilline-acide clavulanique (pour les cystites)	S / I / R / NT
	Fosfomycine (pour les cystites)	S / I / R / NT
	Furadantine (pour les cystites)	S / I / R / NT
Infection urinaire		
Données sur l'antibiothérapie		
15- Prescription initiale : <input type="checkbox"/> Probabiliste <input type="checkbox"/> Documentée 16- Molécule : <input type="checkbox"/> Impénème <input type="checkbox"/> Doripénème <input type="checkbox"/> Ertapénème <input type="checkbox"/> Méropénème 17- Posologie : _____ 18- Durée : date début : -- / -- / -- date fin : -- / -- / -- 19- Echec de traitement par ATB à large spectre (C3G, FQ, Pip-Taz) : Oui / Non 20- Récidive précoce (< 15 j) d'une infection traitée par Pip-Taz pendant au moins 3 j : Oui / Non 21- Réévaluation à 48-72h (ou au moment de la réception de l'antibiogramme) : Oui / Non si non : décès ou transfert du patient dans les 48/72 premières heures du traitement par CBP : Oui / Non 22- Amélioration clinique au moment de la réévaluation notifiée dans le dossier : Oui / Non / Non disponible 23- Au vu de l'antibiogramme à 48-72 h, désescalade : <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> impossible <input type="checkbox"/> non évaluable 24- Arrêt des CBP : Oui / Non 25- Avis référent demandé : Oui / Non 26- Evolution clinique à la fin du traitement <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Stationnaire <input type="checkbox"/> Dégradation <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Transfert CCLIN SO/SPILF/Onerba 11		

Figure 14 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes – Grille de recueil de données

- D'une fiche standardisée d'évaluation de la prescription définissant les critères majeurs et mineurs de prescription de carbapénèmes aussi bien en traitement probabiliste qu'en traitement documenté

FICHE D'EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DES CARBAPENEMES		
N° de la grille de recueil de données :		
Nom de l'établissement (en clair) :		
Numéro fiche (attribué sur l'outil informatique, correspondant au n° de la colonne) : ____		
Date de l'enquête : __ / __ / ____		
Service (en clair) :		
Circonstances de prescription		
1	Prescription documentée à l'initiation du traitement : 1 = oui, 2 = non	<input type="checkbox"/>
2	Molécule utilisée : 1 = imipénème 2 = doripénème 3 = méropénème 4 = ertapénème Date de début de traitement Date de fin de traitement	<input type="checkbox"/> -- / -- / -- -- / -- / --
3	Durée de traitement en jours (automatique)	
4	Type d'infection : (voir liste) Si autre (en clair) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5	Bactérie (connue à l'initiation du traitement (item 1 ci-dessus=oui) ou lors des résultats du prélèvement) Si entérobactéries ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> , résistance aux antibiotiques ? (thésaurus en annexe 4)	-- / -- / -- <input type="checkbox"/>
6	Prélèvement microbiologique réalisé avant le début du carbapénème 1 = oui, 2 = non	<input type="checkbox"/>
CRITERES (Codes : 1 = oui, 2 = non, NA= non applicable)		
Critère A : Conformité de l'indication de prescription des CBP		
Traitement probabiliste au moment de l'initiation du traitement par carbapénème		
Critères majeurs : tableaux cliniques (réponses A1, A2, A3 ou NA)		
A1	Choc septique* ou Sepsis grave*	
A2	Neutropénie* fébrile	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A3	Endophtalmie	
Critères mineurs : facteurs associés au tableau clinique		
A4	Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois	<input type="checkbox"/>
A5	Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois	<input type="checkbox"/>
A6	Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD ET porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie	<input type="checkbox"/>
A7	Récidive précoce d'une infection traitée par Pip-Taz pendant au moins 3 jours	<input type="checkbox"/>
A8	Echec de traitement par ATB à large spectre	<input type="checkbox"/>
A9	Antécédents d'identification d'une Entérobactérie BLSE, ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> CAZ-R, sur un prélèvement quel que soit le site	<input type="checkbox"/>
A10	Choc septique et/ou pneumopathie	<input type="checkbox"/>
A11	Epidémie d'infection à EBLSE en cours dans le service	<input type="checkbox"/>
Traitement documenté au moment de l'initiation du traitement par carbapénème		
A12 ₁	Infection à Entérobactérie BLSE, ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime, ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> CAZ-R	<input type="checkbox"/>
A12 ₂	Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules et dans les indications listées dans l'aide au remplissage	<input type="checkbox"/>
A12 ₃	Contre-indication à l'alternative	<input type="checkbox"/>
A12	Combinaison des critères (A12 ₁ à A12 ₃) (automatique)	-
Conformité du critère A ? (automatique)		-
Critère B : Conformité de la ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme		
B1	Réévaluation à 48-72 h ou à réception de l'antibiogramme réalisée	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
B2	Arrêt de l'antibiothérapie ou du carbapénème possible et réalisé	<input type="checkbox"/>
B3	Infection non documentée et motif de prescription initiale conforme et ne correspondant pas à [A2 et A9] ou [A2 et A11]	<input type="checkbox"/>
B4 ₁	Infection documentée : Entérobactérie BLSE ou Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> CAZ-R	<input type="checkbox"/>
B4 ₂	Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules et dans les indications listées dans l'aide au remplissage	<input type="checkbox"/>
B4 ₃	Contre-indication à l'alternative	<input type="checkbox"/>
B4	Combinaison des critères B4 ₁ à B4 ₃ (automatique)	-
Conformité du critère B ? (automatique)		-
Conformité de l'ensemble de la prescription ? (critères A et B, automatique)		-

Figure 15 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Fiche d'évaluation

- D'un guide méthodologique avec une aide à la cotation des infections et du phénotype de résistance des bactéries

4. Type d'infection (menu déroulant)

1. Choc septique ou sepsis grave*
2. Infection pulmonaire
3. Prostatite ou pyélonéphrite
4. Autre infection urinaire (cystite, infection sur sonde)
5. Infection intra-abdominale
6. Endocardite
7. Autre infection cardio-vasculaire
8. Infection cutanée/des tissus mous (dont pied diabétique avec ou sans ostéite ou arthrite)
9. Infection neuro-méningé
10. Infection ostéo-articulaire (hors pied diabétique)
11. Neutropénie fébrile
12. Infection sur cathéter
13. Bactériémie isolée
14. Endophtalmie
15. Infection génitale (autre que IST)
16. Infection d'origine inconnue
17. Autres : à préciser (texte libre)

*Les termes suivis d'un astérisque sont définis dans le thésaurus en annexe 1.

Figure 16 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Type d'infection

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES pour les micro-organismes concernés				
Codage du phénotype de résistance aux antibiotiques : attention ! Une souche intermédiaire est assimilée résistante (I = R)				
	1	2	3	4
Entérobactéries	CTX-R non BLSE et Cefepime -S IMP-S	CTX-R Case et Cefepime – R IMP-S	CTX-R BSLE+ et IMP-S	IMP-R
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CAZ-R et IMP-S	IMP-R		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i>	CAZ-R et IMP-S	IMP-R		

R = intermédiaire ou résistant
S = sensible
 CTX = céfotaxime (ou ceftriaxone)
 CAZ = ceftazidime
 IMP = imipénème
 BLSE = beta-lactamase à spectre étendu
 non BLSE = BLSE négative ou non recherchée
 Case = hyperproduction de céphalosporinase

Figure 17 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Phénotype de résistance des bactéries

Les données sont ensuite retranscrites dans un tableur Excel®.

N° Fiche	1	2	3	4	5
Date de l'enquête (format jj/mm/aaaa)	04/04/2018	04/04/2018	04/04/2018	04/04/2018	06/04/2018
Service	DIGESTIF	URO-NEPHR	URO-NEPHR	URO-NEPHR	URO-NEPHR
Circonstances de prescription					
1 Prescription documentée à l'initiation du traitement 1-Oui 2-Non	1	2	2	2	1
2 Molécule utilisée 1-Imipénème 2-Doripénème 3-Méropénème 4-Etrapanème	3	3	3	3	3
Date de début de traitement (format jj/mm/aaaa)	04/04/2018	04/04/2018	03/04/2018	04/04/2018	11/03/2018
Date de fin de traitement (format jj/mm/aaaa)	09/04/2018	09/04/2018	05/04/2018	07/04/2018	16/04/2018
3 Durée de traitement en jours (automatique)	6	6	3	4	37
4 Type d'infection (cf onglet "Codage des variables") Si autre, précisez en clair	4	17	1	5	3
5 Bactérie (cf onglet "Codage des variables") (connue à l'initiation du traitement ou lors des résultats du prélèvement)	KLE_PNE	Récidive de collection autour du greffon			KLE_PNE
Résistance aux antibiotiques si entérobactéries ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i>	3		NA		3
6 Prélèvement microbiologique réalisé avant le début du carbapénème 1-Oui 2-Non		1	1	1	
<i>Codage: 1-Oui 2-Non NA-Non Applicable</i>					
N° Fiche	1	2	3	4	5
Traitement probabiliste au moment de l'initiation du traitement par carbapénème					
<i>Critères majeurs : tableaux cliniques</i>					
A1-Choc septique ou sepsis grave A2-Neutropénie fébrile A3-Endophtalmie NA-Aucun de ces cas		NA	A1	A1	
<i>Critères mineurs : facteurs associés aux tableaux cliniques</i>					
A4 Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois			2	2	
A5 Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois			2	2	
A6 Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD ET porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie			2	2	
A7 Récidive précoce d'une infection traitée par pip-taz pendant au moins 3 jours			1	2	
A8 Eoeco de traitement par ATB à large spectre			2	1	
A9 Antécédents d'identification d'une entérobactérie BLSE, ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> caz-R, sur un prélèvement quelque soit le site			2	2	
A10 Choc septique et/ou pneumopathie					
A11 Epidémie d'infection à BLSE en cours dans le service					
N° Fiche	1	2	3	4	5
Traitement documenté au moment de l'initiation du traitement par carbapénème					
A12.1 Infection à entérobactérie BLSE, ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> caz-R	1				1
A12.2 Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules et dans les indications listées dans l'aide au remplissage	2				2
A12.3 Contre-indication à l'alternative					
A12 Combinaison des 3 critères A12.1 à A12.3 (automatique)	1				1
Conformité du critère A ?					
	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Critère B - Conformité de la réévaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme					
B1 Réévaluation réalisée à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme	1	2	NA	1	1
B2 Arrêt de l'antibiothérapie ou du carbapénème possible et réalisé	1			1	1
B3 Infection non documentée et motif de prescription initial ne correspondant pas à [A2 et A9] ou [A2 et A11]					
B4.1 Infection documentée : entérobactérie BLSE ou entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> caz-R					
B4.2 Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules et dans les indications listées dans l'aide au remplissage					
B4.3 Contre-indication à l'alternative					
B4 Combinaison des 3 critères B4.1 à B4.3 (automatique)					
Conformité du critère B ?					
	Oui	Non	NA	Oui	Oui
Conformité de l'ensemble de la prescription ? (A et B)					
	Oui	Non	NA	Oui	Oui

Figure 18 : Outil d'analyse des prescriptions de carbapénèmes - Tableur Excel® d'analyse des prescriptions

La conformité de l'indication et de la réévaluation est définie par la combinaison des différents critères et se génère automatiquement en fonction de la réponse donnée à chacun.

<p>Le critère A est conforme si</p> <ul style="list-style-type: none"> * A1 = oui <u>et</u> au moins 1 des critères A4 à A9 = oui * A2 = oui <u>et</u> au moins 1 des critères A7 à A11 = oui * A3 ou A12 = oui <p>Le critère A est non conforme dans tous les autres cas</p>
--

<p>Le critère B est conforme si (B1 = oui) et (B2 = oui ou B3 ou B4 = oui)</p> <p>Le critère B est non conforme si (B1 = non) ou (B2 et B3 et B4) = non</p> <p>Le critère B est non applicable si B1 = NA</p>
--

Figure 19 : Guide d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes - Critères de conformité

Une fois toutes les données saisies dans le tableur, celui-ci permet d'éditer un rapport automatique contenant des tableaux et graphiques pouvant être diffusés facilement aux prescripteurs.

2. Périmètre de l'étude

Pour définir le périmètre de notre étude nous avons extrait via CONSOIRES®, la consommation de carbapénèmes (en DDJ/1000 JH) par pôle clinique, sur l'année 2016 et l'année 2017 ainsi que le pourcentage d'évolution de leurs prescriptions de carbapénèmes.

Tableau 9: CONSOIRES - Consommation de carbapénèmes par pôle clinique en DDJ/1000 JH

Pôles	Conso 2016 (DDJ/1000 JH)	Conso 2017 (DDJ/1000 JH)	% d'évolution
Anesthésie-réanimation	99,7	81,67	-18,08
Céphalique	43,18	36,84	-14,68
Cardio vasculaire et métabolique (CVM)	7,96	5,77	-27,97
Clinique des voies respiratoires (CVR)	30,96	27,57	-10,95
Digestif	19,07	20,81	9,12
Enfants/Femme, mère, couple (FMC)	2,86	4,21	47,2
Gériatrie	12,24	16,36	33,66
Inflammation, infection, immunologie et loco-moteur (I3LM)	23,6	17	-27,97
Neurosciences	10,49	10,82	3,15
Urologie-néphrologie	27,55	28,6	3,81

Nous avons ciblé les pôles cliniques à inclure dans notre étude selon deux critères :

- Les pôles les plus consommateurs
- Les pôles dont la consommation en carbapénèmes a augmenté par rapport à l'année précédente.

Les pôles les plus consommateurs en 2017 ont donc été identifiés : la réanimation, le pôle céphalique, le pôle urologie-néphrologie, le pôle clinique des voies respiratoires (CVR) et le pôle digestif.

Nous avons également identifié les pôles dont la consommation en carbapénèmes exprimée en DDJ/1000 JH en 2017 est supérieure à celle de 2016 : le pôle enfants/FMC (+47,2%), le pôle gériatrie (+33,7%), le pôle digestif (+9,12%) et pôle urologie-néphrologie (+3.81%).

La réanimation, pôle le plus consommateur a été exclue de l'étude pour plusieurs raisons : il s'agit d'une part, d'une population particulière de patients de par leur état grave et instable, on parle d'état critique. D'autre part, une étude similaire avait déjà été menée dans ce service. Enfin, des actions sont déjà en cours sur ce pôle afin de diminuer leur consommation. La consommation de carbapénèmes, bien qu'étant logiquement la plus importante du CHU, est en baisse par rapport à l'année précédente (-18,08%). D'autre part, le pôle céphalique, bien que gros consommateur, a diminué de façon importante sa consommation en carbapénèmes entre 2016 et 2017 (-14,7%). De plus, les carbapénèmes sont surtout utilisés dans le cadre d'un protocole de prise en charge des endophtalmies, c'est pourquoi, nous avons décidé de ne pas l'inclure dans notre étude. Le pôle enfants/FMC ayant une très faible consommation de carbapénèmes, nous avons choisi de ne pas inclure ce pôle dans notre étude.

Au vu de ces données, il a donc été décidé de réaliser l'étude au sein de 4 pôles cliniques : urologie-néphrologie, digestif, CVR et gériatrie.

Ce travail ayant été présenté en CAI, celle-ci a demandé à inclure le service du SMIT dans l'étude. En effets, les médecins du service souhaitent également connaître leur pratique vis à vis de cette classe d'antibiotiques.

3. Méthodologie du travail

Nous avons réalisé une étude prospective sur un mois, du 01 au 30 avril 2018. A l'aide d'une requête des prescriptions effectuée quotidiennement sur notre DPI Orbis®, nous avons extrait, chaque jour, les initiations de traitement par carbapénèmes. Nous avons conservé uniquement les prescriptions concernant un patient hospitalisé dans un des pôles/services de notre étude. Pour chacune de ces prescriptions, nous avons collecté les informations relatives au patient, à son infection et à l'antibiothérapie à l'aide des informations contenues

sur Orbis® mais également en contactant les prescripteurs, afin de bien comprendre le dossier clinique, et éviter un biais d'interprétation. Ces données ont ensuite été transcrites sur la grille de recueil de données présente dans le guide méthodologique et l'évaluation de la prescription a été réalisée grâce à la fiche d'évaluation, avant d'être retranscrite dans le tableur Excel®.

Pour chaque prescription, nous avons également regardé si un avis de l'EMI avait été donné.

Nous avons ensuite suivi chaque jour l'évolution des patients afin de nous tenir informés de toute nouvelle donnée clinique et des résultats bactériologiques. Les patients ont donc été suivis jusqu'à la fin du traitement par carbapénèmes ou jusqu'à leur sortie d'hospitalisation (certains patients finissant leur traitement à domicile).

Dans un cas, le patient a été transféré avant la réévaluation de la prescription de carbapénème, dans un service non inclus dans notre étude. Conformément à ce qui est prévu par l'outil, le patient sort du périmètre de notre étude et l'analyse de la conformité de la prescription ne peut faire partie de nos résultats. C'est pourquoi, l'analyse de la conformité des prescriptions a été effectuée sur 44 dossiers.

A la fin de la période de l'étude tous les dossiers des patients inclus ont été revus par l'interne en pharmacie et le pharmacien de la CAI, afin de vérifier la cotation des critères. Nous avons également sollicité l'aide de certains médecins pour répondre à nos dernières interrogations sur certains dossiers : un médecin infectiologue de l'EMI, un bactériologiste et des médecins des services concernés. Certains cas ont été discutés et leur cotation a alors été revue. Nous avons donc décidé de présenter les résultats obtenus avec l'outil méthodologique d'une part, puis les résultats finaux, obtenus une fois tous les dossiers retravaillés en fonction des recommandations des sociétés savantes et des données de la littérature.

C. Résultats

1. Résultats globaux

Les résultats sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Caractéristiques générales des prescriptions analysées

Caractéristiques des prescriptions analysées n = 45	
Caractéristiques démographiques, n (%)	
Age médian	65 (22-94)
Femme	9 (20)
Homme	36 (80)
Répartition des prescriptions par pôle, n (%)	
Urologie-néphrologie	18 (40)
CVR	13 (29)
Digestif	7 (16)
Gériatrie	5 (11)
SMIT	2 (4)
Répartition des types d'infection, n (%)	
Choc septique ou sepsis grave	3 (6,7)
Infection pulmonaire	14 (31,1)
Prostatite ou pyélonéphrite	9 (20)
Autre infection urinaire (cystite, infection sur sonde)	3 (6,7)
Infection intra-abdominale	7 (15,6)
Endocardite	1 (2,2)
Infection cutanée/des tissus mous	1 (2,2)
Neutropénie fébrile	2 (4,4)
Autre	5 (11,1)
Médicament utilisé, n (%)	
Méropénème	40 (88,9)
Imipénème	3 (6,7)
Ertapénème	2 (4,4)
Durée de prescription, n (%)	
≤ 7 jours	23 (51,1)
8 à 15 jours	17 (37,8)
≥ 16 jours	5 (11,1)
Documentation de l'infection à l'initiation du traitement, n (%)	
Documentée	22 (48,9)
Probabiliste	23 (51,1)

Le tableau 10 regroupe les données générales concernant la population étudiée, les types d'infections et l'antibiothérapie.

La population étudiée est majoritairement composée d'hommes. Les infections pulmonaires sont les plus retrouvées, suivies des prostatites et pyélonéphrites. Le méropénème est le carbapénème le plus utilisé. Parmi les prescriptions, nous retrouvons autant de prescriptions documentées que probabilistes. D'autre part, 5 prescriptions excèdent 15 jours.

Tableau 11 : Répartition des bactéries en fonction du phénotype de résistance

Espèce	Résistance aux antibiotiques					Total
	0	1	2	3	4	
BACILLES GRAM - :	5	5	2	16	0	28
<i>Citrobacter spp.</i>	0	0	0	1	0	1
<i>Enterobacter spp.</i>	1	2	0	1	0	4
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	5	0	6
<i>Klebsiella spp.</i>	1	0	1	9	0	11
<i>Proteus spp.</i>	0	0	0	0	0	0
Autres entérobactéries	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0			0
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0			0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3	1			6
Autres BG - non entérobactéries						0
COCCI GRAM + :						3
<i>Staphylococcus aureus</i>						1
Streptocoques						0
Entérocoques						2
Autres cocci Gram +						0
COCCI GRAM -						0
BACILLES GRAM +						0
ANAEROBIES						0
AUTRES BACTERIES						1
Total	5	5	2	16	0	32

Le tableau 11 synthétise l'ensemble des bactéries identifiées. Le nombre de bactéries retrouvées pour chaque espèce bactérienne et chaque phénotype de résistance y est rapporté.

Une bactérie est identifiée chez 32 patients (71,1%). Il s'agit dans 87,5% des cas d'un BGN, majoritairement BLSE (57,1%, n=16).

Les résultats de la conformité des prescriptions de carbapénèmes et de la présence d'un avis EMI sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Evaluation de la conformité des prescriptions de carbapénèmes et de la présence d'un avis EMI

Conformité des prescriptions de carbapénèmes et présence d'un avis EMI				
	Conforme	Non conforme	NC	Avis EMI
Conformité obtenue avec l'outil, n (%)	22 (50,0)	22 (50,0)		
Urologie-néphrologie	6 (33,3)	11 (61,1)	1 (5,6)	5 (27,8)
CVR	9 (69,2)	4 (30,8)		2 (15,4)
Digestif	3 (42,9)	4 (57,1)		5 (71,4)
Gériatrie	3 (60,0)	2 (40,0%)		3 (60,0)
SMIT	1 (50,0)	1 (50,0)		NA
Conformité finale, n (%)	35 (79,5)	9 (20,5)		
Urologie-néphrologie	12 (66,7)	5 (27,7)	1 (5,6)	5 (27,8)
A non-conforme et B conforme		4 (80,0)		
A conforme et B non-conforme		1 (20,0)		
CVR	12 (92,3)	1 (7,7)		2 (15,4)
A et B non-conformes		1 (100)		
Digestif	4 (57,1)	3 (42,9)		5 (71,4)
A et B non-conformes		1 (33,3)		
A non-conforme et B conforme		1 (33,3)		
A conforme et B non-conforme		1 (33,3)		
Gériatrie	5 (100)	0		3 (60,0)
SMIT	2 (100)	0		NA
Présence d'un avis EMI dans le DPI, n (%)				15 (35,7)

NA : non applicable

NC : patient sorti du périmètre de l'étude avant la réévaluation

Critère A : indication du carbapénème

Critère B : réévaluation de la prescription à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme

Le taux de conformité obtenu avec l'outil d'évaluation des prescriptions est de 50%.

La conformité finale après analyse des dossiers en fonction des données de la littérature et des recommandations des sociétés savantes s'élève à 79,5%. Pour la majorité des non conformités (n=5, 55,6%), l'indication du carbapénème n'est pas conforme mais la réévaluation a été effectuée conformément aux recommandations.

Concernant le 2^{ème} critère de l'étude : un avis EMI est présent dans 37,5% des cas.

2. Les non-conformités

Le tableau 13 détaille les cas non-conformes identifiés par l'outil d'analyse.

Tableau 13 : Les non conformités

Cas	Contexte	Bactéries identifiées	Motif de la non-conformité
N°1	<p>Patiente transplantée rein-pancréas en février 2018, qui a présenté plusieurs hématomes péri-rénaux dans les suites opératoires traités par pipéracilline-tazobactam (PTZ) + vancomycine avec drainage chirurgical.</p> <p>Le 03 avril 2018, récurrence de l'hématome péri-rénal.</p> <p>Traitement instauré dans le service : méropénème et demande d'un avis EMI.</p> <p>Avis EMI : « <i>Devant l'absence de bactérie : désescalade par PTZ</i> »</p>	Aucune	<p>Pas d'indication</p> <p>Avis EMI non suivi</p> <p>Méropénème maintenu pendant 6 jours</p>
N°2	<p>Patient hospitalisé le 6 avril 2018 pour une infection du site opératoire suite à une lipoaspiration dans le cadre d'un dégraissage de lambeau pour couverture du scarpa.</p> <p>Avis EMI pour l'instauration du traitement probabiliste : « <i>daptomycine + pipéracilline-tazobactam à réévaluer en fonction des résultats bactériologiques</i> »</p> <p>Traitement probabiliste instauré dans le service : méropénème + daptomycine</p>	Prélèvement cutané : <i>Staphylocoque aureus</i> méticilline sensible	<p>Pas d'indication</p> <p>Avis EMI non suivi pour le traitement probabiliste.</p> <p>Puis lors de l'identification de la bactérie : « <i>désescalade par amoxicilline-acide clavulanique</i> »</p>
N°3	<p>Patient pris en charge le 9 avril 2018 dans le cadre d'une perforation colique.</p> <p>Devant les résultats du prélèvement du liquide péritonéal, instauration d'un traitement par méropénème pendant 7 jours</p>	Liquide péritonéal : <i>Enterobacter cloacae</i> et une <i>K.pneumoniae</i> céfépime sensibles	Alternative thérapeutique : céfépime
N°4	<p>Patient pris en charge en avril 2018 pour une dyspnée lentement progressive s'aggravant depuis 1 mois. Au scanner suspicion de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante. Devant les résultats de la fibro-aspiration le patient est mis sous tobramycine + ceftazidime.</p> <p>Une récurrence fébrile 8 jours plus tard associée à une majoration de l'oxygéno-référence entraîne la mise sous imipénème + amikacine.</p>	Fibro-aspiration : <i>Enterobacter cloacae</i> céfépime sensible	Alternative thérapeutique : céfépime
N°5	<p>Patient pris en charge le 22 avril 2018 pour une bactériémie sur angiocholite communautaire dans un contexte de cholangiocarcinome. Le patient est traité en probabiliste par PTZ.</p> <p>Devant les résultats des hémocultures, instauration de méropénème dans l'attente du drainage biliaire.</p>	Hémocultures : <i>Enterobacter aerogenes</i> céfépime sensible	Alternative thérapeutique : céfépime

N°6	<p>Patient pris en charge le 17 avril 2018 pour un sepsis associé à une insuffisance rénale aigue.</p> <p><i>Antécédents : patient porteur d'une sonde JJ pour néoplasie de la prostate. Prostatite en mars 2018, suite au changement de sonde JJ à E.coli BLSE ceftazidime et PTZ sensible traitée par ceftazidime.</i></p> <p>Devant l'antécédent de BLSE urinaire le patient est alors traité en probabiliste par méropénème. Désescalade à 48h à réception des résultats bactériologiques.</p>	Aucune	Alternative thérapeutique : PTZ
N°7	<p>Patient transplanté hépatique en mars 2018, pris en charge le 23 avril 2018 pour un fébricule avec syndrome inflammatoire biologique. Le scanner abdominal objective un abcès sus-hépatique qui sera drainé chirurgicalement. Devant l'aspect potentiellement infecté de l'abcès au bloc, instauration d'un traitement probabiliste par : méropénème + vancomycine + caspofungine</p> <p>Devant les résultats du prélèvement de l'abcès : désescalade thérapeutique après avis EMI par vancomycine + PTZ</p>	Prélèvement de l'abcès : <i>Enterococcus faecium</i> vancomycine et PTZ sensible	Alternative thérapeutique : PTZ
N°8	<p>Patient pris en charge pris en charge depuis mars 2018 pour une hépatectomie gauche dans le cadre d'un pseudomyxome péritonéal. Plusieurs épisodes septiques à point d'appel digestif dans les suites du geste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le 10/04/18 à <i>Klebsiella oxytoca</i> sauvage, justifiant la mise sous ceftriaxone -le 13/04/18 avec l'identification d'une bactériémie à <i>Acinetobacter baumannii</i> justifiant l'escalade thérapeutique par PTZ -le 30/04/18 avec identification d'une <i>Klebsiella oxytoca</i> avec pénicillinase hyperproduite. Nouvelle escalade thérapeutique par méropénème. 	Hémocultures : <i>Klebsiella oxytoca</i> avec pénicillinase hyperproduite ceftazidime sensible	Alternative thérapeutique : ceftazidime
N°9	<p>Patient pris en charge depuis le 24 mars 2018 dans le cadre d'une gangrène de Fournier, traité par PTZ. Dégradation progressive sur le plan respiratoire (majoration de l'oxygène-dépendance sans hyperthermie associée). Il est alors traité en probabiliste à partir du 7 avril par méropénème sans qu'aucun nouveau prélèvement bactériologique ne soit effectué et qu'aucun avis infectiologique ne soit demandé.</p> <p>Un avis EMI a été demandé par l'interne pharmacie lors de la dispensation : méropénème arrêté, patient traité en probabiliste par sulfaméthoxazole-triméthoprime et transféré en service de pneumologie pour une suspicion de pneumocystose devant les arguments cliniques et les résultats du scanner.</p>	Pas de prélèvement bactériologique	Absence d'indication

N°10	<p>Patiente prise en charge le 7 avril 2018 pour l'ablation d'une sonde de néphrostomie droite.</p> <p><i>Antécédents : E.coli BLSE au niveau urinaire en décembre 2017 et allergie avérée à la PTZ (urticaire des membres inférieurs).</i></p> <p>Devant l'altération de la fonction rénale, décision de replacer une sonde. Dès le lendemain, la patiente présente un sepsis et est alors traitée en probabiliste par méropénème pendant 14 jours.</p>	ECBU : 10 ⁷ <i>E.coli</i> BLSE PTZ sensible	Pas de sepsis grave ou choc septique
N°11	<p>Patient pris en charge le 16 avril 2018 pour une 5^{ème} récurrence de collection de la loge de transplantectomie.</p> <p><i>Antécédents : Patient greffé rénal décembre 2017.</i></p> <p>07/02 : 1^{ère} collection autour du greffon à <i>P.aeruginosa</i> : ceftazidime + tobramycine</p> <p>02/03 : 2^{ème} collection à <i>P.aeruginosa</i> : ceftazidime puis reprise chirurgicale (transplantectomie)</p> <p>11/03 : 3^{ème} récurrence : reprise chirurgicale et traitement par ceftazidime + tobramycine + vancomycine</p> <p>4^{ème} récurrence le 25/03 : drainage chirurgical</p> <p>Un lavage chirurgical est programmé et devant les antécédents, et les collections profondes et difficiles à drainer au bloc, une antibiothérapie par méropénème + vancomycine est instaurée pour 14 jours.</p>	Aucune	Pas de sepsis grave ou choc septique
N°12	<p>Patient pris en charge le 16 avril 2018 pour récurrence d'une pneumopathie infectieuse.</p> <p><i>Antécédents : patient transplanté rénal en 2011.</i></p> <p>-Pneumopathie le 18/03 résistante à l'amoxicilline-acide clavulanique et la ceftriaxone. Traitement par PTZ.</p> <p>-Récurrence le 01/04 : identification d'un <i>Enterobacter cloacae</i> BLSE dans le LBA : traitement par PTZ.</p> <p>Devant la nouvelle récurrence chez un patient transplanté et l'antécédent de BLSE au niveau pulmonaire, le patient est traité par ertapénème pendant 14 jours.</p> <p>Mai 2018 : récurrence, identification dans le LBA d'un mycobacterium tuberculosis.</p>	Aucune	Pas de sepsis grave ou choc septique

N°13	<p>Patient pris en charge le 17 avril 2018 pour un sepsis à point de départ biliaire.</p> <p><u>Antécédents</u> : Patient transplanté hépatique en 2005.</p> <p>-angiocholite à <i>E.coli</i> BLSE et entérocoques résistants aux pénicillines dans les suites de la transplantation.</p> <p>-janvier 2018 : pneumopathie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>-ostéoarthrite à SARM en cours de discussion chirurgicale.</p> <p>Dans le contexte d'immunodépression et d'antécédents de germes résistants, le patient est traité en probabiliste par méropénème + tobramycine + vancomycine.</p> <p>Devant les résultats bactériologiques, adaptation du traitement : méropénème + vancomycine pendant 18 jours au total.</p>	<p>Liquide péritonéal : <i>E.coli</i> BLSE PTZ sensible</p> <p>Fistule pied droit : <i>staphylocoque aureus</i> méticilline résistant</p>	<p>Pas de sepsis grave ou choc septique</p>
N°14	<p>Patient atteint de mucoviscidose, hospitalisé en février 2018 pour une sténose bronchique avec infection du lobe moyen à <i>P.aeruginosa</i> ceftazidime sensible traitée par méropénème + dilatation par endoscopie.</p> <p>Le 9 avril 2018, hospitalisation pour une endoscopique de contrôle</p> <p>Encadrement du geste par méropénème.</p> <p><u>Contexte</u> : Patient ayant de nombreuses allergies aux antibiotiques (ceftazidime, PTZ, aztréonam), ne tolérant que le méropénème.</p>	<p>Fibro-aspiration : <i>P.aeruginosa</i> ceftazidime et PTZ sensible</p> <p>Fluoroquinolone résistant</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : ceftazidime</p>
N°15	<p>Patient atteint de mucoviscidose, hospitalisé le 10 avril 2018 pour une exacerbation (hémoptysie et pneumopathie à <i>P.aeruginosa</i>). Le patient est traité par méropénème + ciprofloxacine pendant 14 jours.</p> <p><u>Contexte</u> : Patient ayant 1 à 2 cures antibiotiques par an. Les cures de ceftazidime sont devenues cliniquement inefficaces, ce qui justifie l'escalade thérapeutique par méropénème.</p>	<p>Expectorations : <i>P.aeruginosa</i> ceftazidime sensible</p> <p>PTZ et fluoroquinolone résistant</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : ceftazidime</p>
N°16	<p>Patient pris en charge le 21 avril 2018 aux soins intensifs du SMIT pour un accès palustre grave à <i>Plasmodium falciparum</i>, 9 jours après son retour du Cameroun.</p> <p>Dans l'attente des résultats biologiques, ce patient est traité en probabiliste par méropénème. Désescalade thérapeutique à 48h dès réception des résultats bactériologiques.</p>	<p>Aucune</p>	<p>Pas d'indication</p>
N°17	<p>Patient pris en charge le 13 avril 2018 pour une insuffisance respiratoire aigüe sur encombrement bronchique secondaire à une broncho-pneumopathie hypoxémiante. Devant les résultats de la fibro-aspiration, le patient est traité par méropénème pendant 7 jours.</p>	<p>Fibro-aspiration : <i>K. pneumoniae</i> BLSE et un <i>Enterobacter cloacae</i></p> <p>PTZ sensibles (CMI respectives à 8 mg/L et ≤ 4 mg/L)</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : PTZ</p>

N°18	<p>Patient pris en charge depuis le 8 mars 2018 pour une hémorragie digestive. Porteur d'une sonde JJ sur carcinose uréthéliale. La sonde se bouche plusieurs fois durant l'hospitalisation. Le 30 mars devant un écoulement purulent, un ECBU est réalisé et un changement de sonde programmé le 6 avril. Devant les résultats de l'ECBU : encadrement du geste par méropénème.</p>	<p>ECBU : 10⁷ <i>K.pneumoniae</i> BLSE céfoxitine sensible</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : céfoxitine</p>
N°19	<p>Patient hospitalisé le 13 avril 2018 dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë sur pyélonéphrite du greffon. Le patient est traité en probabiliste par ceftriaxone et un ECBU est réalisé. Le 17 avril, devant l'absence d'amélioration clinique et les résultats de l'ECBU switch vers ertapénème pendant 14 jours.</p>	<p>ECBU : 10⁷ <i>K.pneumoniae</i> BLSE céfoxitine sensible</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : céfoxitine</p>
N°20	<p>Patient hospitalisé le 6 avril 2018 pour une insuffisance rénale rapidement progressive avec syndrome néphrotique. <i>Antécédent : globes urinaires à répétition ayant entraînés la mise en place d'une sonde à demeure. Notion de colonisation à K.oxytoca.</i> Le diagnostic de prostatite est posé et le changement de sonde est programmé le 13 avril, après 48h d'apyrexie. Traitement par méropénème pour 3 semaines</p>	<p>ECBU : 10⁷ <i>K.oxytoca</i> BLSE Fluoroquinolones résistant Sulfaméthoxazole-trimétoprime résistant Céfoxitine sensible</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : céfoxitine</p>
N°21	<p>Patiente de 88 ans prise en charge le 9 avril 2018 pour agitation et refus d'alimentation. <i>Antécédents : hospitalisation en janvier 2018 pour une bactériémie urinaire à K.pneumoniae BLSE traitée par méropénème pendant 10 jours.</i> Le diagnostic de pyélonéphrite aiguë récidivante est posé. Traitement par ertapénème (traitement interrompu au bout de 3j par le décès de la patiente non lié à l'épisode infectieux)</p>	<p>ECBU : 10⁷ <i>K.pneumoniae</i> BLSE céfoxitine sensibles et 10⁶ <i>Enterococcus faecalis</i></p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : céfoxitine</p>
N°22	<p>Patiente de 75 ans prise en charge le 12 avril 2018 pour une décompensation cardio-respiratoire suite à une fracture. Devant une hyperthermie, un syndrome inflammatoire biologique et des signes urinaires un ECBU est réalisé permettant de poser le diagnostic de pyélonéphrite. Traitement par méropénème pendant 10 jours.</p>	<p>ECBU : 10⁷ <i>K.pneumoniae</i> BLSE céfoxitine sensible</p>	<p>Alternative thérapeutique identifiée par l'outil : céfoxitine</p>

D. Discussion

L'objectif de notre travail était d'évaluer la pertinence de prescription des carbapénèmes au sein du CHU de Toulouse.

Cette étude a permis de démontrer un taux initial de conformité des prescriptions de 50% au sein des pôles/services concernés. L'analyse approfondie des dossiers que nous avons confrontés aux données de la littérature et aux recommandations en vigueur des sociétés savantes nous a permis d'écarter 13 non-conformités. Notre taux final de prescriptions conformes s'élève donc à 79.5%.

Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet et retrouvent un taux de conformité variant entre 30%^{54,55} et 84%⁵⁶. Plusieurs éléments expliquent cette grande variabilité entre les établissements : ceux-ci ne sont pas comparables en termes d'activité, de population de patients et d'écologie bactérienne. De plus, le périmètre de l'étude était différent^{57,58} ; certaines études ont inclus les services de réanimation. L'outil utilisé ainsi que les critères de jugement n'étaient pas les mêmes.

Notre étude a également montré la présence d'un avis d'infectiologie pour 37,5% des prescriptions. Cependant, cette étude a été réalisée alors que l'EMI n'était pas encore présente sur tous les pôles du CHU (elle n'était par exemple pas présente sur le pôle CVR) et son activité n'était pas encore tout à fait opérationnelle. Nous avons retrouvé une étude menée en 2015 au Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc de Lyon qui s'est intéressée au taux d'avis infectiologiques lors de la prescription d'un carbapénème. Un avis était retrouvé dans 1/3 des cas⁵⁹.

Nous allons maintenant nous intéresser aux non-conformités retrouvées. Vingt-deux prescriptions non conformes ont été identifiées par l'outil d'analyse. La confrontation des dossiers aux recommandations des sociétés savantes et aux données de la littérature, nous a permis d'identifier 9 cas réellement non conformes (identifiés en rouge dans le tableau 13) et 13 cas discutables, que nous allons détailler par la suite (en vert dans le tableau 13).

Parmi les 9 non-conformités retrouvées, il n'y avait pas d'indication au traitement par carbapénèmes dans 3 cas (*tableau 13, cas n°1, 2 et 9*).

Nous retrouvons 6 prescriptions non conformes car une alternative thérapeutique a été identifiée.

Parmi ces 6 prescriptions, 3 d'entre-elles concernaient des infections documentées à Entérobactéries du groupe 3, pour lesquelles le céfépime aurait pu être utilisé (*tableau 13 cas n°3,4 et 5*). En effet, les Entérobactéries du groupe 3 expriment de façon naturelle une céphalosporinase nommée ampC inducible. Chez certaines souches mutées, cette céphalosporinase peut s'exprimer à un haut niveau, on parle de céphalosporinase

déréprimée, rendant ainsi les bactéries résistantes à toutes les pénicillines et aux C3G. Ces souches restent cependant sensibles aux céphalosporines de 4^{ème} génération telles que le céfépime, qui constitue alors une alternative aux carbapénèmes^{60,61}.

Au CHU de Toulouse, le céfépime n'est pas directement testé sur l'antibiogramme. En effet, si la bactérie identifiée est sensible aux C3G elle sera considérée sensible au céfépime ; en revanche, si la bactérie est résistante aux C3G, le laboratoire de bactériologie caractérise alors la résistance bactérienne (céphalosporinase ou BLSE) et teste alors la sensibilité au céfépime. Ceci engendre un délai supplémentaire de 24h.

La PTZ a été identifiée comme alternative thérapeutique dans 2 cas (*tableau 13 cas n°6 et 7*). Le cas n°6 n'est pas conforme aux recommandations des infections urinaires associées aux soins⁶². En effet, l'utilisation du carbapénème est justifiée dans le cas d'une prostatite avec choc septique ou sepsis grave et antécédent d'infection à EBLSE dans les 6 mois. Dans notre cas, le patient présentait une prostatite mais sans sepsis grave ou choc septique. Il serait donc, selon les recommandations de la SPILF, redevable d'un traitement probabiliste par PTZ associé à l'amikacine du fait de l'antécédent de prostatite à EBLSE, à adapter ensuite en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Le patient n°7 ne présentait aucun critère de gravité (choc septique ou sepsis sévère) l'association PTZ, de par son large spectre, aurait pu permettre l'épargne des carbapénèmes en traitement probabiliste.

La ceftazidime s'est révélée être une alternative thérapeutique pour un des cas (*tableau 13, cas n°8*). En effet, *Klebsiella oxytoca* a la particularité de posséder une BLSE naturelle non transmissible (car intégrée dans son chromosome). Celle-ci habituellement faiblement exprimée, peut se retrouver surexprimée, on observe alors le phénotype d'une BLSE classique (plasmidique) à ceci près qu'elle reste sensible à la ceftazidime, qui est donc considéré comme l'antibiotique de choix⁶³.

Lors de notre analyse des non conformités, il nous a semblé que certains cas considérés comme non conformes par l'outil, pouvaient être discutés.

A la lecture du dossier de certains patients l'utilisation du carbapénème nous a paru justifié, non pas par la présence d'un critère de gravité (sepsis sévère ou choc septique), mais plutôt en raison des comorbidités des patients comme par exemple une immunodépression ou une infection multi-récurrente (*tableau 13, cas n°10,11,12 et 13*).

Un autre cas peut également être discuté (*tableau 13 cas n°16*), si on se réfère aux recommandations des sociétés savantes sur la prise en charge et la prévention du paludisme d'importation⁶⁴. En effet, les recommandations de la SPILF prévoient qu'une co-infection bactérienne soit systématiquement évoquée et qu'une antibiothérapie probabiliste large spectre soit alors instaurée dans l'heure. Le choix des antibiotiques doit tenir compte du risque élevé de colonisation à BLSE de retour de zones endémiques (céfépime, PTZ, carbapénèmes ; bithérapie initiale avec amikacine). Au CHU de Toulouse le protocole interne prévoit l'utilisation du mérépénème.

Nous avons constaté que la grille d'évaluation s'est révélée inadaptée chez les patients atteints de mucoviscidose (*tableau 13, cas n°14 et 15*).

En effet, ces patients sont colonisés par des bactéries à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*) souvent résistantes appelées souches mucoides. Ils vont présenter de multiples exacerbations pulmonaires dues à cette même souche ou à l'acquisition de nouvelles souches, nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse. Chez ces patients, plusieurs études tendent à démontrer l'absence de corrélation entre la sensibilité de la souche à l'antibiotique utilisé et la réponse clinique.

L'audit de pratiques de Hurley *et al*⁶⁵, réalisé dans une unité pédiatrique anglaise de mucoviscidose, sur une période de 5 ans évaluait deux critères principaux : d'une part, la conformité aux recommandations c'est-à-dire, la réalisation d'un prélèvement bactériologique avec antibiogramme pour tout patient colonisé par *P.aeruginosa* présentant une exacerbation, et d'autre part, la concordance entre la sensibilité de l'antibiotique utilisé et la réponse clinique. Cette dernière était objectivée par l'augmentation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et l'intervalle libre entre deux exacerbations. Vingt-trois patients au total ont été inclus, ce qui représentait un total de 103 traitements antibiotiques (soit en moyenne 4 cures/patient).

Les résultats obtenus montraient l'absence d'association significative entre l'amélioration du VEMS, ou de la durée libre sans exacerbation, et la sensibilité du germe à l'antibiotique utilisé (respectivement $p=0,5353$ et $p=0,6603$). Devant ce constat, l'hypothèse avancée était celle de la difficulté à prédire le mode de croissance in vivo du micro-organisme.

Cependant, cette étude était observationnelle et rétrospective. De plus malgré la durée de l'étude (5 ans), le nombre de patients recrutés était faible (23 patients) et la population était uniquement pédiatrique. De plus, quels que soient les résultats de l'antibiogramme, le traitement antibiotique n'avait jamais été modifié, ce qui ne permet pas de comparer les résultats avec un traitement qui aurait été adapté aux résultats bactériologiques.

Smith *et al*⁶⁶, ont mené une étude rétrospective à partir du bras témoin d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle qui étudiait la tobramycine inhalée vs une autre thérapeutique chez 520 patients colonisés à *P.aeruginosa*. Sur les 262 patients du bras témoin, qui recevaient une autre thérapeutique, 77 avaient reçu l'association IV de tobramycine et ceftazidime. C'est cette dernière population qui a servi de population de base à l'étude de Smith *et al*. Le critère de jugement principal, était l'amélioration clinique, objectivée par une augmentation de plus de 5% du VEMS. Si le VEMS variait de moins de 5% on considérait qu'il n'y avait pas de changement et une diminution de plus de 5% objectivait une aggravation clinique. La sensibilité de la souche à l'antibiotique utilisé a ensuite été analysée au sein de chaque groupe.

Sur les 54 patients pour lesquels une amélioration clinique a été objectivée, on retrouvait chez 24 d'entre eux, un *P.aeruginosa* résistant à la tobramycine et à la ceftazidime. De même pour les 9 patients qui présentaient une aggravation du VEMS : aucune des souches identifiées n'était résistante à la tobramycine et seulement une était

résistant à la ceftazidime. Cette étude tendait donc à démontrer l'absence de corrélation entre la sensibilité de la souche à l'antibiotique utilisé et la réponse clinique.

Cependant, ce travail n'étudiait qu'une seule variable (le VEMS) alors que la réponse clinique ne dépend pas uniquement de ce paramètre. La diminution de la toux et des expectorations sont également des données indicatrices d'une bonne évolution clinique, mais ces paramètres sont plus difficilement objectivables et moins factuels. D'autre part, le faible échantillon analysé diminuait la portée des résultats de l'étude. De plus, l'une des limites de cette étude est le manque de données in vitro sur la synergie des antibiotiques. En effet, les auteurs ont considéré qu'une souche résistante à la tobramycine et la ceftazidime était résistante à l'association des deux. Cependant, les résultats ci-dessus montrent une amélioration clinique pour des patients dont les souches de *P.aeruginosa* étaient résistantes à ces deux antibiotiques. Ce qui pourrait s'expliquer par une synergie in vivo qui reste actuellement, difficile à prédire. D'autre part, les auteurs s'interrogeaient sur la détermination des seuils de sensibilité aux antibiotiques chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, ces seuils sont établis chez des sujets non atteints de mucoviscidose, or les auteurs émettaient l'hypothèse que chez cette population de patients, colonisés de façon chronique, les seuils puissent être différents, ce qui pouvait expliquer cette absence de corrélation entre l'efficacité clinique et la sensibilité du micro-organisme à l'antibiotique utilisé.

Après discussion avec les pneumologues, nous avons pu établir les critères de prescription de méropénème (seul carbapénème ayant l'AMM dans cette indication) chez les patients atteints de mucoviscidose présentant une infection broncho-pulmonaire :

- En cas d'échec thérapeutique après 8 jours de traitement en hospitalisation par PTZ, ceftazidime ou aztréonam
- En cas d'allergie aux antibiotiques utilisés (le nombre d'allergie étant corrélé au nombre d'antibiothérapies reçues par le patient), si les manifestations persistent malgré le test de réintroduction
- En cas de cure antérieure efficace par méropénème

Le rôle de la PTZ dans l'épargne des carbapénèmes peut également être discuté par le biais d'un cas rencontré dans notre étude (tableau 13 cas n°17).

Ces dernières années, plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation l'association β -lactamine/inhibiteur de β -lactamase (BL/IBL) en alternative aux carbapénèmes.

L'étude de Harris *et al*⁶⁷ publiée en 2015 s'attachait à comparer l'efficacité de BL/IBL vs carbapénèmes dans les bactériémies à *E.coli* ou *K.pneumoniae* résistantes au céfotaxime. Cette étude rétrospective et observationnelle, effectuée dans un hôpital de Singapour, incluait 47 patients : 24 recevaient l'association BL/IBL et 23 patients étaient traités par un

carbapénème. L'étude évaluait 2 critères : la mortalité à 30 jours et le temps de résolution du syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Aucune différence significative n'était observée dans les 2 groupes en termes de mortalité à 30 jours (OR = 0,91 IC [0,13-6,28]), de temps de résolution du syndrome de réponse inflammatoire (OR = 0,91 IC [0,32-2,59]) ou de durée de séjour (OR = 0,62 IC [0,27-1,42]).

Cette étude présentait néanmoins plusieurs biais : la taille de la cohorte était insuffisante pour la détection d'évènements peu fréquents comme la mortalité, le caractère rétrospectif et le manque de comparabilité des 2 groupes (gravité, type d'infection). En effet, les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients traités par carbapénèmes étaient plus graves, rendant l'interprétation de non infériorité des BL/IBL difficile. Enfin, des souches avec des CMI pour la PTZ à 8 mg/L étaient considérées comme sensibles, alors que la plupart des études menées considèrent une souche sensible à la PTZ lorsque la CMI \leq 4 mg/L.

En 2016, l'étude de cohorte de B.Gutierrez-Gutierrez *et al*⁶⁸ rétrospective multicentrique (37 hôpitaux, 12 pays, 966 patients), a comparé le traitement par BL/IBL vs carbapénèmes chez des patients qui présentaient une bactériémie à EBLSE.

Elle constitue à ce jour l'étude la plus robuste en termes d'effectifs. Elle évaluait 2 critères : la réponse clinique et la mortalité. Trois cohortes étaient suivies :

- Une qui évaluait l'impact du traitement empirique BL/IBL vs carbapénèmes
- Une deuxième qui évaluait l'impact BL/IBL vs carbapénèmes pour un traitement documenté
- Une cohorte globale qui regroupait tout patient ayant reçu un traitement empirique ou documenté par BL/IBL vs carbapénèmes et qui permettait de mesurer l'impact d'un changement ou d'un maintien de thérapeutique.

Ce design en 3 cohortes permettait d'obtenir des populations comparables en termes de stratégie thérapeutique.

A sein des 3 populations, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 traitements. Ce qui supportait l'hypothèse que les BL/IBL étaient aussi efficaces que les carbapénèmes dans le traitement des bactériémies à EBLSE sensibles.

De plus, compte tenu de la diversité des souches et des points de départ des bactériémies, cette étude suggérait que l'association BL/IBL pouvait être utilisée comme alternative aux carbapénèmes, si la souche était sensible in vitro, quel que soit l'espèce bactérienne et le point de départ de l'infection.

Néanmoins, cette étude présentait des limites en ce qui concerne les infections graves à EBLSE. En effet, la mortalité des patients qui présentaient un choc septique ou un sepsis sévère était plus élevée dans le groupe PTZ que dans le groupe carbapénèmes, quel que soit la cohorte : OR=6,76, IC 95% [3,11-15,55], $p < 0,0001$, OR=2,99, IC 95% [1,62-5,61], $p = 0,0005$ et OR=3,45, IC 95% [1,82-6,70], $p = 0,0002$ respectivement dans les 3 cohortes. Ceci pouvant s'expliquer par le fait que la PTZ possède un important effet inoculum qui la rend peu efficace dans les infections graves⁶⁹. De plus les auteurs rappelaient que les CMI des

carbapénèmes sont généralement plusieurs dilutions en dessous du point de résistance alors que pour les BL/IBL elles sont souvent plus proches du point de résistance.

La méta-analyse récente de Sfeir *et al*⁷⁰, publiée en 2018, effectuée sur 25 études observationnelles a comparé la mortalité à 30 jours associée à un traitement par l'association BL/IBL vs carbapénèmes dans la prise en charge d'une bactériémie EBLSE. Les études étaient classées en 3 catégories :

- 8 évaluaient un traitement documenté
- 11 évaluaient un traitement probabiliste
- 6 évaluaient simultanément traitements probabiliste et documenté

Les auteurs avaient également créé un sous-groupe qui analysait spécifiquement la mortalité des patients qui recevaient la PTZ vs carbapénèmes.

Les résultats de la mortalité à 30 jours, toute catégorie confondue, avec un traitement par BL/IBL vs carbapénèmes montraient que la mortalité plus élevée dans le groupe BL/IBL n'était pas significative (OR = 1,07, IC [0,81-1,41]). L'analyse du sous-groupe PTZ vs carbapénème révélait également l'absence de différence significative en termes de mortalité.

Cependant, cette étude restait observationnelle, il était donc difficile a posteriori d'établir un lien clair et certain entre le traitement antibiotique et le décès du patient. D'autre part, les 25 cohortes analysées regroupaient des populations très hétérogènes de patients en termes de comorbidités associées, de sévérité de l'infection, du site d'infection, de bactérie responsable (*E.coli* BLSE dans 54% des cas). Les méthodes de détermination des CMI et de caractérisation des BLSE étaient également différentes. De plus, il est admis que plus l'inoculum bactérien est élevé plus la CMI de la PTZ augmente (jusqu'à 8 fois la CMI). Il est donc raisonnable de penser qu'en cas de fort inoculum bactérien, l'association BL/IBL n'est pas l'antibiotique de premier choix. Cette affirmation est d'autant plus vraie avec les EBLSE de type phénotype SHV⁶². Or dans cette méta-analyse nous n'avons aucune idée de la proportion de ce sous-groupe de BLSE. Enfin, les différences en termes de posologie et de durées de traitement étaient d'autres biais.

Ainsi l'étude concluait que l'utilisation des BL/IBL et notamment de la PTZ devait être considérée comme une alternative aux carbapénèmes pour les bactériémies à EBLSE dans le cas où la CMI est basse (CMI ≤ 4 mg/L) et/ou pour des infections génito-urinaires ou abdominales. L'usage des carbapénèmes était à réserver aux infections profondes types : méningites, arthrite septique, infections ostéo-articulaires avec de forts inoculum bactériens et ce d'autant plus si la BLSE était de phénotype SHV.

L'étude MERINO⁷¹ prospective multicentrique (27 hôpitaux dans 9 pays) publiée en 2018, était très attendue, car c'était la première randomisée sur ce sujet. Elle devait permettre d'apporter définitivement une réponse à la question de la non-infériorité de la PTZ vs méropénème dans les bactériémies à *E.coli* ou *Klesiellea spp*. L'étude a été menée chez des

patients qui présentaient une bactériémie à *E.coli* ou *K.pneumoniae* résistantes aux C3G mais sensible à la PTZ. Le critère de jugement principal était la mortalité globale à 30 jours. Sur 378 patients inclus, 191 étaient traités par méropénème et 187 par PTZ. La mortalité à 30 jours s'élevait à 12,3% dans le bras PTZ contre 8,6% dans le bras méropénème (différence de risque de 8,6%, IC 97,5% (- ∞ à 14,5%), p=0.90 pour la non infériorité). L'étude n'a donc pas permis de démontrer la non-infériorité de la PTZ par rapport au méropénème et ne recommande donc pas son utilisation dans cette situation. Néanmoins, cette étude souffre de nombreux biais⁷². Elle n'a pas été conduite en aveugle, ce qui entraîne un possible biais de sélection lors de l'inclusion des patients. De plus, les groupes n'étaient pas tout à fait comparables en termes de population : il y avait significativement plus d'infections urinaires dans le groupe méropénème et il y avait plus de patients graves ou immunodéprimés dans le groupe PTZ (bien que cela fût non significatif). D'autre part, nous n'avons que peu d'informations sur le traitement probabiliste. Il n'était par exemple, pas mentionné la proportion de traitement probabiliste actif sur le pathogène. Les souches ayant des CMI entre 6 et 8 étaient considérées comme sensibles à la PTZ, alors que la plupart des études montraient une efficacité pour des CMI ≤ 4mg/L. De plus, les CMI ont été réalisées par E-test alors que l'European committee on antimicrobial susceptibility (EUCAST) ne le recommande pas en raison du peu de fiabilité. La PTZ était administrée en perfusion de 30 minutes alors qu'une perfusion de 4h ou continue est recommandée notamment dans les cas graves. Enfin aucun des décès observés dans le groupe PTZ n'était dû à la bactériémie initiale (décès liés à une néoplasie, comorbidité non cancéreuse, surinfection).

D'autres études sont nécessaires et permettront peut-être, d'apporter une réponse claire à cette question. Une étude australienne MERINO II est actuellement en cours. Cette étude randomisée a pour but d'étudier l'efficacité de la PTZ vs méropénème dans le traitement des bactériémies à EBLSE.

Notre étude nous a également permis de discuter de la place de la céfoxitine dans l'épargne des carbapénèmes. La céfoxitine est actuellement indiquée dans le traitement des infections à germes sensibles, à l'exclusion des méningites, et en prophylaxie des infections post-opératoires lors de chirurgie digestive, gynécologique, stomatologique et cervico-faciale et ORL.

L'étude de l'activité de la céfoxitine sur des modèles murins, suggère que celle-ci aurait une efficacité comparable à celle de l'imipénème et de l'ertapénème dans les infections urinaires à *E.coli* BLSE, en termes d'activité bactéricide mais également, que l'utilisation de la céfoxitine n'entraînerait pas plus de sélection de bactéries résistantes⁷³.

Bien que l'outil méthodologique que nous avons utilisé place la céfoxitine en alternative aux carbapénèmes pour toutes les infections urinaires (même bactériémiques), plusieurs éléments nous amènent à plus de prudence.

En se basant sur les différentes recommandations des sociétés savantes et sur la synthèse des données de la littérature, la SPILF a publié en 2017 une actualisation des

recommandations sur les infections urinaires^{74,75}, qui visent à épargner au maximum les carbapénèmes. Dans ce contexte, la céfoxitine est recommandée (Annexe 14) :

- En 3^{ème} intention dans les pyélonéphrites documentées à EBLSE sensibles, sans signe de gravité mais avec facteur de risque de complications
- En 3^{ème} intention dans prostatites documentées à EBLSE sensibles

Fort de ces nouvelles recommandations plus récentes que notre outil datant de 2014, nous avons pu exclure 2 non-conformités liées à l'outil. En effet, ces cas concernaient des pyélonéphrites graves car il s'agissait respectivement d'une pyélonéphrite nécessitant un geste sur les voies urinaires et d'une pyélonéphrite sur greffon (tableau 13 cas 18 et 19).

De plus, 3 cas considérés comme non conformes (tableau 13 cas n°20,21 et 22) peuvent être discutés compte tenu des données de la littérature et notamment de la prudence à l'égard de *Klebsiella spp.*

L'étude rétrospective et observationnelle de *Kernéis et al*⁷⁶ publiée en 2015, évaluait l'efficacité clinique et biologique de la céfoxitine, dans les infections à EBLSE, sur une période de 24 mois. Les dossiers patients de l'EMI de l'hôpital G.Pompidou ont été analysés afin de sélectionner les patients traités par céfoxitine entre janvier 2012 et décembre 2013 pour une infection à EBLSE.

Sur les 2500 dossiers analysés, seulement 33 (1,32%) concernaient des patients traités par céfoxitine pour une infection à EBLSE. Les infections étaient majoritairement urinaires (16 prostatites, 6 pyélonéphrites, 1 cystite) mais on retrouvait également : 4 infections sur cathéter, 4 infections pulmonaires et 2 infections intra-abdominales. Dans 58% des cas, l'infection était due à *E.coli* BLSE et dans 42% des cas à *K.pneumoniae* BLSE. Toutes les souches étaient sensibles à la céfoxitine (selon les directives de la société française de microbiologie : souche sensible si le diamètre de la zone d'inhibition était ≥ 19 mm ce qui correspond à une CMI de 8mg/L). Les patients recevaient en moyenne 9 jours de céfoxitine à la dose de 6g/j.

Au total 24 patients ont été suivis jusqu'à 14 jours après le traitement par céfoxitine. Sur ces 24 patients, 20 (83,3%) ont eu une guérison clinique et biologique et 4 (16,7%) ont rechuté. Deux rechutes concernaient des *K.pneumoniae* qui avaient développé une résistance à la céfoxitine. Les 2 autres rechutes étaient dues à des souches d'*E.coli* sensibles à la céfoxitine. Le design observationnel et rétrospectif de l'étude, ainsi que le faible échantillon analysé (24 patients) et l'absence de bras contrôle traité par carbapénèmes, nous amènent à une interprétation prudente des résultats. De plus, le traitement probabiliste était adéquat chez 21 patients et avait déjà permis une amélioration clinique avant le passage au traitement définitif par céfoxitine (en moyenne au bout de 48h). Il était donc difficile d'apprécier le rôle exact de la céfoxitine. D'autre part, bien que les souches fussent sensibles à la céfoxitine, les CMI n'ont pas été mesurées. Il est probable que le risque d'échec thérapeutique augmentait avec la CMI. Enfin, la période de suivi était relativement restreinte, il était possible que des rechutes tardives n'aient pu être identifiées.

L'étude concluait à l'efficacité de la céfoxitine dans le traitement des infections urinaires à *E.coli* BLSE sous certaines réserves. En effet, même si la diffusion de la céfoxitine est excellente au niveau urinaire, du liquide péritonéal et du tissu pelvien, elle est inconnue dans le tissu prostatique, ce qui peut limiter son usage. En ce qui concerne les infections dues à *Klebsiella pneumoniae* l'étude appelait à plus de prudence, puisqu'elle rapportait l'émergence de résistance par perte de porine de la membrane externe pouvant être combinée à l'acquisition de céphalosporinase, mécanisme déjà décrit^{77,78}. C'est pourquoi, selon les auteurs, une attention particulière devait être portée à la sélection de mutants résistants à la céfoxitine chez les *Klebsielles*.

L'étude de *Guet-Revillet et al*⁷⁹ s'est intéressée à la probabilité d'atteinte des cibles plasmatiques de la céfoxitine dans le traitement des pyélonéphrites à *E.coli* BLSE.

Un modèle informatique permettait de simuler le profil pharmacocinétique de 10 000 sujets. L'étude regroupait 145 souches d'*E.coli* BLSE isolées au niveau urinaire chez des patients qui présentaient une pyélonéphrite, dont 121 souches (83,4%) étaient sensibles à la céfoxitine (sensibilité considérée si le diamètre d'inhibition était ≥ 19 mm soit CMI ≤ 8 mg/L). Le critère de jugement principal était la probabilité de maintenir les concentrations plasmatiques libres de céfoxitine au-dessus de la CMI. Pour cela, 4 cibles pharmacologiques étaient définies : concentration libre en céfoxitine supérieure à la CMI pendant 50% et 100% de l'intervalle d'administration et des concentrations libres en céfoxitine supérieures à 4 fois la CMI pendant 50% et 100% de l'intervalle d'administration. Différents schémas posologiques ont été étudiés (2g x 4/j en perfusion de 1h, 4h ou continue).

Grâce à la modélisation informatique, l'étude montrait que la perfusion continue de céfoxitine à la posologie de 8g/j était le seul schéma qui permettait d'atteindre les cibles plasmatiques avec une probabilité proche de 100%. La stabilité de la céfoxitine vis-à-vis de l'hydrolyse des BLSE, son effet bactéricide rapide et sa faible susceptibilité à l'inoculum bactérien étaient autant de propriétés qui paraissaient être intéressantes. Selon les auteurs, la perfusion de 1h est à éviter et celle de 4h est à réserver aux infections peu sévères.

Bien que cette étude ne soit pas randomisée, mais effectuée par modélisation informatique, elle apporte des précisions sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la céfoxitine, jusqu'à présent peu connues.

Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer si le bénéfice en termes d'épargne des carbapénèmes ne s'accompagne pas d'un échappement thérapeutique notamment dans les infections urinaires graves.

Le rôle des nouvelles associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam peut également être discuté. Ces associations ont une efficacité dans les infections urinaires et intra-abdominales compliquées à EBLSE. Leur valeur ajoutée réside cependant, dans l'activité sur *P.aeruginosa* pour ceftolozane-tazobactam et sur les entérobactéries productrices de carbapénèmases KPC et OXA-48 pour ceftazidime-avibactam. C'est pourquoi ces antibiotiques sont à réserver à ces situations particulières⁸⁰.

La témocilline quant à elle, est active contre les entérobactéries et est stable contre l'hydrolyse des BLSE. L'étude rétrospective et multicentrique de Balakrishnan *et al*⁸¹ avait pour but d'étudier l'efficacité clinique et microbiologique de la témocilline dans les infections à EBLSE. L'étude incluait 92 patients : 92% des patients avaient une infection urinaire ou une bactériémie de sources diverses et 8% avaient une pneumopathie associée aux soins. L'efficacité clinique et microbiologique était observée dans 86% et 84% des cas respectivement, ce qui tendait à montrer l'intérêt thérapeutique de la témocilline. Cependant, à ce jour, aucune étude clinique n'a comparé la témocilline aux carbapénèmes dans le traitement des EBLSE. De ce fait aucune recommandation ne peut être faite actuellement concernant son utilisation en alternative aux carbapénèmes, des études complémentaires sont nécessaires⁸⁰. Une étude clinique, TEMO-CARB, est actuellement en phase de recrutement. Cette étude randomisée, contrôlée et multicentrique a pour objectif de tester la non-infériorité de la témocilline vs carbapénèmes dans le traitement des infections urinaires à EBLSE.

A ce manque de données cliniques, s'ajoutent le coût du traitement par témocilline. Bien que l'efficacité clinique et l'écologie bactérienne soient les principales considérations guidant le choix de la thérapeutique, le coût du traitement est également un critère rentrant en ligne de compte.

Bien que réalisée sur un faible nombre de prescriptions, notre étude est conforme à la méthodologie d'un audit qui requiert un minimum de 30 dossiers patients. De plus le caractère prospectif de l'étude permet de limiter les biais d'interprétation inhérents à un travail rétrospectif. Néanmoins, certaines limites liées à l'outil méthodologique ont été identifiées.

L'actualisation des recommandations des sociétés savantes nécessiterait une mise à jour de l'outil. Nous avons vu précédemment le cas des recommandations sur les infections urinaires, mais aussi sur la définition du sepsis grave, qui est un critère majeur de l'étude justifiant la mise sous carbapénème lorsqu'il est associé à un critère mineur (Figure 19). En 2016, la SPILF a actualisé les définitions de sepsis, sepsis grave et choc septique qui dataient de 2001⁸². Il n'y a maintenant plus de différence entre sepsis et sepsis grave. On parle de sepsis qui se définit comme une dysfonction d'organes menaçant le pronostic vital. Des critères très précis de diagnostic du sepsis, utilisables hors réanimation, sont ainsi décrits. Il s'agit d'une pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg, d'une fréquence respiratoire ≥ 22 battements/min et de la présence d'une confusion. La présence de deux de ces critères permet d'identifier les patients à risque accru de mauvais pronostic (Annexe 15). Cette

nouvelle définition du sepsis nécessite une révision de la grille d'évaluation de l'outil puisque l'un des trois critères principaux s'en trouve modifié.

Enfin, les situations pour lesquelles l'antibiogramme ne permet pas la prescription d'une alternative thérapeutique sont clairement explicitées dans l'outil en ce qui concerne les EBLSE. Mais il semblerait important de définir également, pour d'autres types de bactéries, les alternatives thérapeutiques en fonction de l'antibiogramme comme pour les entérobactéries du groupe 3 ou pour les *Klebsielles* avec pénicillinase hyperproduite.

Au terme de cette étude, nous avons souhaité organiser une restitution personnalisée des résultats en néphrologie et au pôle CVR. Cette étude, nous a permis d'identifier les axes d'amélioration propres à chaque équipe médicale. Il n'y a pas eu de restitution au sein du pôle gériatrie ni dans le service du SMIT car nous avons recueilli trop peu de prescriptions pour en dégager une tendance ou des axes d'amélioration (5 prescriptions en gériatrie, toutes conformes et 2 prescriptions au SMIT également conformes). Concernant le pôle digestif, celui-ci a la particularité d'être réparti sur 2 sites (Purpan et Ranguel) avec des services de médecine et de chirurgie et des équipes médicales bien distinctes. Nous avons 7 prescriptions sur le pôle digestif tous sites confondus. Une restitution commune était impossible du fait des équipes médicales différentes et une restitution séparée nous semblait avoir peu d'intérêt compte tenu du faible nombre de prescriptions concernant chaque équipe médicale.

Plusieurs axes de travail ont émané de nos discussions avec les différentes équipes médicales.

L'équipe de néphrologie a identifié la durée de prescription d'un carbapénème en traitement probabiliste comme un point pouvant être amélioré. En effet, les équipes médicales ont émis l'hypothèse que pour certaines prescriptions probabilistes justifiées, la désescalade vers une alternative thérapeutique pourrait se faire plus précocement si les résultats de l'examen bactériologique direct étaient disponibles de façon plus rapide. Les résultats de l'examen direct peuvent orienter le prescripteur sur le choix thérapeutique. Cet examen direct est réalisé en routine pour les expectorations et les prélèvements profonds de type abcès, mais rendu tardivement pour plusieurs raisons. La première, est qu'il doit être validé par un biologiste sénior et la deuxième vient du fait d'un problème d'interface entre le logiciel de biologie Molis® et notre DPI Orbis® qui oblige le biologiste à revalider les résultats dès qu'une modification ou un complément est apporté au compte rendu. En effet, les tests bactériologiques sont effectués en 3 temps : l'examen direct, l'identification bactérienne et l'antibiogramme. Lorsque chacune de ces étapes est réalisée, les résultats doivent entièrement être revalidés par le biologiste senior. De fait, tant que cette revalidation n'est pas effectuée, les résultats partiels ne sont plus disponibles sur Orbis® et ne sont donc pas visibles par les équipes médicales. Une piste de réflexion évoquée est de confier la validation des examens directs aux internes de biologie médicale afin de permettre une disponibilité des résultats plus précoce.

Sur le pôle digestif, il n'y a pas eu de restitution aux équipes médicales. La principale cause de non-conformité concernait surtout l'absence de switch vers des alternatives thérapeutiques lors de l'identification de la bactérie entraînant une désescalade thérapeutique trop tardive voire non effectuée. Un travail a donc été mené par le pharmacien responsable et les internes en pharmacie de ce pôle. Ils ont suivi étroitement les résultats bactériologiques, pour permettre une désescalade thérapeutique plus rapide lorsque celle-ci était possible. Les internes en pharmacie de Purpan et Rangueil ont suivi sur 1 mois les prescriptions de carbapénèmes en utilisant le même outil. Pendant ce mois d'étude ils ont recueilli 11 prescriptions. Sur ces 11 prescriptions, 6 étaient conformes. Parmi les 5 cas non-conformes, on retrouve 2 cas pour lesquels l'utilisation du carbapénème peut se justifier. Au total, 8 prescriptions conformes soit un taux de 72,7% pour ce 2^{ème} audit (contre 57,1% lors de la première étude).

CONCLUSION

Notre analyse avait pour but d'évaluer la pertinence de prescription des carbapénèmes au CHU de Toulouse. Nous avons retrouvé un taux de conformité des prescriptions de 79,5%, ce qui démontre une sensibilisation de l'ensemble des prescripteurs au bon usage des carbapénèmes. Les principales non-conformités retrouvées étaient dues à un défaut d'utilisation des alternatives thérapeutiques permettant l'épargne des carbapénèmes. La place de ces alternatives reste tout de même encore à étudier.

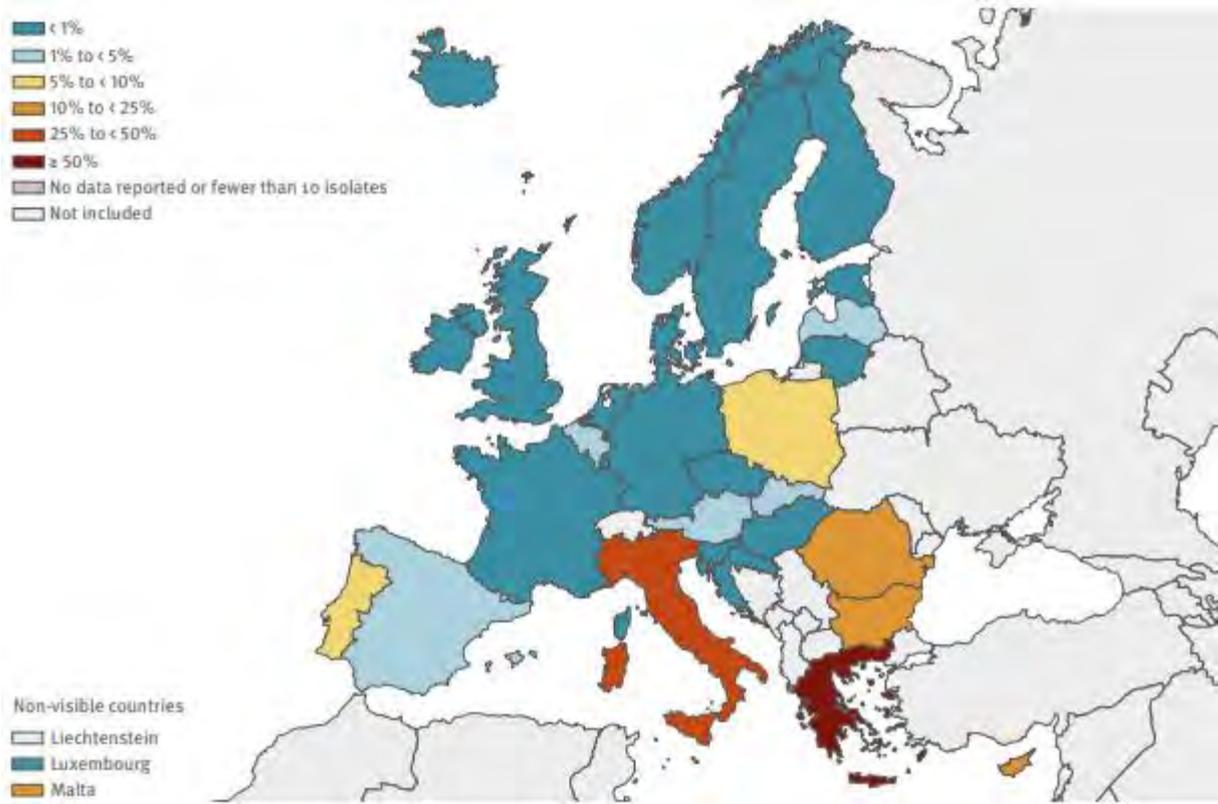
La montée en charge de l'équipe mobile d'infectiologie sera une force pour continuer à optimiser la prise en charge anti-infectieuse des patients par le biais de ses avis, des formations en antibiothérapie à destination des différents prescripteurs et par la surveillance des prescriptions d'antibiotiques dits contrôlés.

ANNEXES

Annexe 1 : ECDC - Pourcentage d'isolats invasifs d'*E.coli* résistants aux carbapénèmes en Europe en 2017



Annexe 2 : ECDC - Pourcentage d'isolats invasifs de *K.pneumoniae* résistants aux carbapénèmes en Europe en 2017



Annexe 3 : Vidal – Classification ATC

+	A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
+	B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
+	C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
+	D : MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES
+	G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
+	H : HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES
-	J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
+	J01 : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
+	J02 : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
+	J04 : ANTIMYCOBACTERIENS
+	J05 : ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE
+	J06 : IMMUNSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES
+	J07 : VACCINS
+	L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
+	M : MUSCLE ET SQUELETTE
+	N : SYSTEME NERVEUX
+	P : ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES
+	R : SYSTEME RESPIRATOIRE
+	S : ORGANES SENSORIELS
+	V : DIVERS



Fiche descriptive 2018

Thème
Infections Associées aux Soins
(IAS)

ICATB.2

Février 2018

Fiche descriptive

	Indicateur composite de bon usage des antibiotiques version 2 (ICATB.2)
Définition	<p>L'indicateur ICATB.2 est présenté sous la forme d'un score chiffré sur 100 et d'une classe de performance (A à E) qui témoigne de l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre.</p> <p>Il ne s'agit pas du taux de résistance des bactéries aux antibiotiques.</p>
Justification	<p>ICATB.2 mesure l'organisation, les moyens et les actions mis en place pour promouvoir et instaurer le bon usage des antibiotiques et pour lutter contre les résistances bactériennes aux antibiotiques. C'est un outil de pilotage interne des établissements de santé, l'évolution des résultats dans le temps, de cet indicateur, montrent une implication croissante des professionnels dans l'amélioration de leurs pratiques.</p> <p>Le bon usage des antibiotiques associe des objectifs de bénéfice individuel pour le patient (meilleur traitement possible) et de bénéfice collectif (limitation de l'émergence de bactéries résistantes, maîtrise des coûts).</p> <p>ICATB.2 est la seconde version de l'indicateur ICATB. Il a été développé en lien avec les priorités du plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. La juste prescription est un pan majeur de la lutte contre l'antibiorésistance qui est un axe prioritaire du programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS 2015) et de la nouvelle feuille de route interministérielle contre l'antibiorésistance qui fait suite au plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.</p>
Diffusion publique	<p>Le recueil de cet indicateur est obligatoire en 2018 (données 2017) et est diffusé publiquement sur le site scopesante.fr ainsi que dans l'établissement dans les deux mois suivant la mise à disposition des résultats définitifs sur www.scopesante.fr.</p> <p>Cet indicateur en version 2 a été diffusé publiquement pour la première fois en 2014.</p>
Type d'indicateur	<p>Indicateur de structure</p> <p>Indicateur composite</p> <p>Ajustement sur le type d'activité</p>
Score chiffré	<p>Le score chiffré de l'indicateur ICATB.2 est calculé sur un total de 100 points répartis sur 27 critères pondérés regroupés en trois volets :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organisation (16 points) : <ul style="list-style-type: none"> ▶ politique et programme d'actions sur les antibiotiques, ▶ accès à un conseil en antibiothérapie,

	<ul style="list-style-type: none"> ▶ collaboration entre le référent antibiotique et les autres acteurs ; ▪ Moyens (38 points) : <ul style="list-style-type: none"> ▶ informatiques (connexion des différents secteurs d'activité, prescription informatisée) ; ▶ Humains (réfèrent antibiotique) ; ▶ de formation des nouveaux prescripteurs ; ▪ Actions (46 points) : <ul style="list-style-type: none"> ▶ de prévention (liste d'antibiotiques ciblés, protocoles antibiothérapie...), ▶ de surveillance de la consommation d'antibiotiques, ▶ d'évaluation de la prescription des antibiotiques. 							
Répartition des points	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Volet</th> <th style="width: 15%;">Rubrique</th> <th style="width: 10%;">Critère</th> <th style="width: 50%;">Points</th> </tr> </thead> </table>				Volet	Rubrique	Critère	Points
	Volet	Rubrique	Critère	Points				
	Organisation	Politique	O1	Le programme d'action relatif au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux comprend un volet sur les antibiotiques	4			
		Accès à conseil	O2	Chaque prescripteur a accès à un conseil diagnostique et thérapeutique en antibiothérapie	4			
			O3	Les modalités de collaboration entre le référent en antibiothérapie, le pharmacien, le microbiologiste et l'infectiologue le cas échéant, sont définies	4			
		Alerte	O4	Il existe une procédure d'alerte validée par la CME pour une réévaluation de l'antibiothérapie	4			
	Moyens	Informatique	M1	Il existe une connexion informatique entre les secteurs d'activités des prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie	6			
			M2	La prescription des antibiotiques est informatisée ¹	6			
		Humains	M3	Il existe un (des) référent(s) en antibiothérapie	4			
			M4a	Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions	2			
			M4b	Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement	2			
		Formation	M5	Atteinte de l'objectif cible en termes de nombre d'ETP ² spécifiquement dédié à l'activité de référent antibiotique intervenant dans l'établissement	8			
				M6	Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques	10		
Actions	Prévention	A1	Il existe une liste d'antibiotiques « ciblés » dans l'établissement	4				
		A2	Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1ère intention des principaux sites d'infection actualisé	4				

		A3	Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient	5
		A4	Les modalités de contrôle/réévaluation des prescriptions de tous les antibiotiques sont déterminées par l'établissement	3
		A5	Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence	2 ou 0 ³
	Surveillance	A6	Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en doses définies journalières DDJ rapportée à l'activité	2
		A7	Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau	2
		A8	Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celles de la résistance aux antibiotiques	2
		A9	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes	2
		A10	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME	2
		Évaluation-audit	A11a	Évaluation du respect de la molécule recommandée
	A11b		Évaluation de la posologie de l'antibiotique	2 ou 3 ³
	A11c		Évaluation de la durée de l'antibiothérapie	2 ou 3 ³
	A11d		Évaluation de la réévaluation, réadaptation de traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste etc.)	3
	A12		Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes	5
A13	Les résultats des évaluations sont restitués à la CME		4	
<p>¹ : Sont accordés 6 points aux établissements de santé ayant répondu « oui », 3 points aux établissements de santé ayant répondu « partiellement ».</p> <p>² : Le nombre d'ETP cible (équivalent temps plein) est de 0,1 ETP pour 400 lits de SSR, SLD ou psychiatrie et 0,3 ETP pour 400 lits de MCO.</p> <p>³ : Les établissements sans SAU sont « non concernés » par le critère A5, les 2 points sont redistribués en A11b (1 point) et A11c (1 point).</p>				
Classe de performance	Les résultats sont rendus sous forme de classe de performance de A à E :			

	<table border="1"> <tr> <td>Définition des classes lors de l'année de référence</td> <td colspan="5">E <1^{er} quintile ≤ D <2^{ème} quintile ≤ C <3^{ème} quintile ≤ B <4^{ème} quintile ≤ A</td> </tr> </table>						Définition des classes lors de l'année de référence	E <1 ^{er} quintile ≤ D <2 ^{ème} quintile ≤ C <3 ^{ème} quintile ≤ B <4 ^{ème} quintile ≤ A				
	Définition des classes lors de l'année de référence	E <1 ^{er} quintile ≤ D <2 ^{ème} quintile ≤ C <3 ^{ème} quintile ≤ B <4 ^{ème} quintile ≤ A										
<p>Les bornes des classes A à E ont été établies selon les quintiles de distribution de chaque catégorie d'établissements de santé (20^{ème}, 40^{ème}, 60^{ème} et 80^{ème} centile) à partir des données des bilans 2012 (réalisé sur 2 456 établissements). Ces bornes de classes ne changent pas au fil des années, afin que les changements de classe des établissements d'une année sur l'autre mettent en évidence leur évolution, qu'il s'agisse d'une progression ou d'une dégradation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La classe A comprend les établissements obtenant les meilleurs scores chiffrés, c'est-à-dire ayant le niveau d'engagement le plus élevé pour optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques. • La classe E comprend les établissements obtenant les moins bons scores chiffrés, c'est-à-dire les plus en retard pour la prise en compte par l'établissement l'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques. • Les établissements de santé notés « NC » sont les établissements non concernés pour cet indicateur. • Les établissements n'envoyant pas leur bilan sont classés comme non-répondants. 												
Bornes des classes	Catégorie d'établissement de santé	E	D	C	B	A						
	CHR-CHU	<58	de 58 à <67	de 67 à <75	de 75 à <83	≥83						
	CH publics ou ex-PSPH sous DG < à 300 lits et places	<47	de 47 à <59	de 59 à <70	de 70 à <80	≥80						
	CH publics ou ex-PSPH sous DG ≥ à 300 lits et places	<57	de 57 à <64	de 64 à <73	de 73 à <81	≥81						
	CH ex-hôpitaux locaux	<32	de 32 à <42	de 42 à <55	de 55 à <69	≥69						
	Cliniques MCO privées ou ex-PSPH sous OQN < à 100 lits et places	<46,5	de 46,5 à <62	de 62 à <74	de 74 à <86	≥86						
	Cliniques MCO privées ou ex-PSPH sous OQN ≥ à 100 lits et places	<52	de 52 à <66	de 66 à <75	de 75 à <86	≥86						
	SSR	<44	de 44 à <57	de 57 à <70	de 70 à <81	≥81						
	SLD	<44	de 44 à <57	de 57 à <70	de 70 à <81	≥81						
	CLCC	<65	de 65 à <73	de 73 à <81	de 81 à <90	≥90						
	Couleur d'affichage sur scopesante.fr											
Exemple : un CH de moins de 300 lits avec un score ICATB.2 à 70 sera classé en C												

Mode d'évaluation	<p>L'indicateur ICATB.2 est calculé à partir du bilan standardisé annuel de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements de santé (Bilan LIN) diffusé par voie réglementaire.</p> <p>Une grille de recueil et des consignes d'aide au remplissage définissant les attentes pour chacun des critères constitutifs de l'indicateur sont mises à disposition des établissements de santé sur le site de la HAS.</p> <p>Annuellement, 10% des établissements de santé au niveau régional font l'objet d'un contrôle qualité de leurs indicateurs issus du bilan standardisé de la prévention des infections nosocomiales par les ARS dans le cadre de l'Orientation Nationale Inspection-Contrôle avec validation des éléments de preuve.</p>
Critères d'inclusion	<p>Établissements ayant des prescriptions à usage interne et dont la prescription d'antibiotiques est fréquente.</p>
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Établissements de psychiatrie n'ayant que de la psychiatrie +/- des soins de suite et de réadaptation (SSR) liés à la psychiatrie. • Hospitalisation à domicile : exclusive ou très prédominante (> 80 % de leurs activités en lits et places). • Centres de dialyse ou établissement dont l'hémodialyse représente strictement plus de 80 % du nombre de lits et places, centres d'auto-dialyse exclusif (100 % de l'activité). • Maisons d'enfants à caractère sanitaire spécialisé, pouponnières et autres établissements sanitaires pour enfants (hors court séjour). • Centres de basse vision (> 80 % de leurs activités en lits et places). • Centres de postcure alcoolique (> 80 % de leurs activités en lits et places). • Établissements ambulatoires : dont le nombre de places représente strictement plus de 80 % du nombre de lits et places.

Annexe 5 : Grille produits de santé CAQES 2018 – Indicateurs relatifs aux antibiotiques

Indicateur regional/national	N° item	Objectifs	Indicateur	Source des données	Cible 2018*
	II	Art. 10-2 Développement des pratiques pluridisciplinaires et en réseau			
Indicateur national	II.1	Mise en œuvre d'une stratégie de déploiement de la pharmacie clinique intégrée à la politique de management de la PECM et de la conciliation médicamenteuse	Déploiement de la conciliation médicamenteuse chez les patients priorités sur la base d'une analyse des risques : - Nombre de patients priorités et bénéficiant d'une conciliation médicamenteuse d'entrée et/ou de sortie / Nombre de patients priorités hospitalisés	ES	Etat des lieux: Fournir le taux initial et les critères de priorisation Proposition de cibles pluriannuelles (N/D)
Indicateur national	II.2	Vigilance et bon usage des antibiotiques (ATB) (Art. 10.2)	Taux de traitements de plus de 7 jours non justifiés : - Nb de traitements par ATB prescrits pour une durée de plus de 7 jours non justifiés /nombre total de traitements par ATB prescrits pour une durée de plus de 7 jours	ES	Etat des lieux: Fournir le taux initial Proposition de cibles pluriannuelles
Indicateur régional	II.3	Maîtriser les consommations d'antibiotiques et les résistances bactériennes	La prescription d'antibiotiques est systématiquement réévaluée à 48-72h Taux de traitements antibiotiques réévalués à 48-72h : - Nb de traitements ATB réévalués à 48-72h /nombre total de traitements par ATB prescrits de plus de 48h	ES	Etat des lieux: Fournir le taux initial Proposition de cibles pluriannuelles
Indicateur régional	II.4	Suivi des indicateurs du PROPIAS – Stabilisation ou réduction de la consommation d'antibiotiques (Consores ou équivalent)	Suivi des indicateurs du PROPIAS (Nb DDJ/1000JH année N) / (Nb DDJ/1000JH année N-1)	ES	Etat des lieux: Fournir le taux initial (Nb DDJ/ 1000 JH 2017)

Annexe 6 : Procédure de gestion des antibiotiques contrôlés au CHU de Toulouse



Procédure	Page n°1 sur 4
Gestion des anti-infectieux ciblés au CHU	Version : 007 Date d'application : 23/01/2019 Indexation : QUA-PR-111

I - OBJET DU DOCUMENT

Cette procédure définit les modalités de gestion des anti-infectieux : antibiotiques et antifongiques « contrôlés » ou « ciblés ».

II - DOMAINE D'APPLICATION ET DESTINATAIRES

Les médicaments précisés ci-dessous.

Les destinataires de cette procédure sont l'ensemble des prescripteurs du CHU, les référents infectiologues, les référents microbiologistes, les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie des équipes de pôle.

III - DOCUMENT(S) DE REFERENCE

Indicateur de bon usage des antibiotiques (DGOS-mars2013)

Liste des antibiotiques critiques (Actualisation 2015)

IV - DOCUMENTS ASSOCIES

« Demandes d'avis infectiologique pour un patient hospitalisé au CHU » (accessible sur intranet)

Ordonnance de consultation infectiologique (accessible sur intranet)

Référentiel Hors-GHS ANSM

V - DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

DDJ : dose définie journalière

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

Seule la version informatique fait foi

Procédure	Page n°2 sur 4
Gestion des anti-infectieux ciblés au CHU	Version : 007 Date d'application : 23/01/2019 Indexation : QUA-PR-111

VI – DESCRIPTIF

1. Les médicaments

Sont concernés à ce jour les antibiotiques et antifongiques suivants :

Carbapénèmes :

- Meropenem (Méronem®)
- Ertapenem (Invanz®)
- Imipenem (Tienam®)

Céphalosporines :

- Ceftaroline (Zinforo®)
- Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa®)
- Ceftazidime/avibactam (Zavicefta®)

Fluoroquinolones :

- Moxifloxacine (Tzilox®)

Pénicillines :

- Témocilline (Negaban®)

Autres familles :

- Tigécycline (Tygacil®)
- Daptomycine (Cubicin®)
- Linézolide (Zyvoxid®)
- Fidaxomicine (Dificlir®)

Antifongiques :

- Isavuconazole (Cresemba®)
- Posaconazole iv (Noxafil®)
- Antifongiques en association : Amphotéricine B (Ambisome®), caspofungine (Cancidas®), Mycamine®, VFend® injectable) car il s'agit d'une prescription hors AMM avec absence de données dans le référentiel de bon usage de l'ANSM.

2. La prescription

La prescription de ces médicaments doit être argumentée et concertée entre le prescripteur, l'infectiologue, le microbiologiste et le pharmacien du pôle concerné.

Il n'existe pas d'ordonnance spécifique pour les antibiotiques.

Procédure	Page n°3 sur 4
Gestion des anti-infectieux ciblés au CHU	Version : 007 Date d'application : 23/01/2019 Indexation : QUA-PR-111

Trois situations peuvent se présenter :

1. Avis infectiologique donné dans le service où le patient est hospitalisé : l'avis est écrit dans le dossier-patient et l'avis de prescription transmis au pharmacien afin de permettre la dispensation du médicament.
2. Présentation du cas en RCP en présence d'infectiologue et microbiologiste : l'information par courrier électronique n'est pas nécessaire si l'avis a été recueilli par le pharmacien lors de la RCP. L'existence d'une discussion en RCP doit être mentionnée dans le dossier du patient.
3. Autres situations : Prescriptions d'antibiotiques ciblés en nuit et we qui ne relèvent ni d'un avis d'un infectiologue senior, ni d'un avis RCP :

- 1- Analyse de la prescription par l'interne de garde (IDG) de la pharmacie.
- 2- Si la prescription lui paraît justifiée, l'IDG délivre les médicaments jusqu'à la fin du prochain jour ouvrable (lundi en WE, lendemain en semaine) en précisant au prescripteur qu'une validation par l'infectiologue est impérative pour poursuivre le traitement.
- 3- Au-delà, à la charge du prescripteur de faxer une demande d'avis infectiologique le lendemain (ou lundi matin).
- 4- l'IDG contacte par mail l'équipe pharmaceutique de pôle concernée pour lui communiquer les informations recueillies.

NB: si l'IDG de pharmacie détecte un problème sur la prescription qui l'ennuie pour dispenser les anti-infectieux (indication, spectre, posologie...), il peut appeler l'interne de garde du SMIT pour avis au 46395.

➤ En cas de prescription hors-référentiel, doit figurer dans le dossier patient en complément de l'avis de la RCP, un argumentaire scientifique et clinique sur lequel s'appuie la décision de mise en œuvre du traitement. Cet argumentaire doit être intégré dans le dossier médical informatisé (ORBIS, ICCA, MEDAR).

3. Réévaluation de la prescription (ICATB2)

La prescription d'anti-infectieux même argumentée doit être réévaluée au moins de façon hebdomadaire, même en l'absence de RCP (ICATB2A3). Cette réévaluation doit être enregistrée (datée et signée) dans le dossier patient.

La prescription d'anti-infectieux non argumentée ou non validée doit être réévaluée dans les 72h (ICATB2).

Procédure	Page n°4 sur 4
Gestion des anti-infectieux ciblés au CHU	Version : 007 Date d'application : 23/01/2019 Indexation : OUA-PR-111

4. Délivrance

Lorsque la prescription est argumentée et concertée, la délivrance est assurée par période de 3 à 4j (jusqu'au mardi inclus et jusqu'au vendredi inclus).

Sans argumentation ou dans l'attente d'un avis de l'infectiologue, le pharmacien délivre pour 48h (ou 72h pour le week-end).

5. Bilan

Le pharmacien de la commission présente une fois par an au CAI le bilan des consommations de ces médicaments en quantité et en DDJ/1000 journées d'hospitalisation.

Les responsables des pôles cliniques sont également informés des consommations à l'échelle de leur pôle.

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
Version 2	Mai 2015	Modification de la liste des Antibiotiques
Version 3	Décembre 2015	Modification de la liste des Antibiotiques
Version 4	Avril 2016	Modification du point 2.3
Version 5	Septembre 2017	Modification de la liste des Anti-infectieux
Version 6	Décembre 2017	Ajout de l'Ertapénem (Invanz®)
Version 7	Décembre 2018	Ajout de l'imipenem (Tienam® et Ceftazidime/avibactam (Zavicefta®)

Rédacteur	Véronique DUHALDE	07/01/2019
Valideur	Comedims BUREAU	14/01/2019
Approbateur	Comedims COPRESIDENTS	14/01/2019

Annexe 7 : Exemple d'antibiogramme d'E.coli sauvage

	Code RSI	Diam.	CMI	CMB	Idem	P
Ampicilline	am	S	<=2			
Amoxi+Ac.clavulanique	aamc	S	<=2			
Amoxi+Ac.clavulanique (c)	camc	S	<=2			
Méccillinam	mec	S	<=1			
Ticarcilline	tic	S	<=8			
Témocilline	tem	S	<=4			
Pipér.+Tazobactam	tzp	S	<=4			
Céfoxitine	fox	S	<=4			
Ceftriaxone	cro	S	<=1			
Ceftazidime	caz	S	<=1			
Céfixime	cfm	S	<=0,2			
Ertapénème	ert	S	<=0,1			
Gentamicine	gm	S	<=1			
Amikacine	an	S	<=2			
Acide Nalidixique	na	S	<=2			
Ofloxacine	ofx	S	<=0,2			
Fosfomycine	fos	S	<=16			
Triméthoprim-sulfamétho	sxt	S	<=20			
Nitrofurantoïne	ft	S	<=16			

Annexe 8 : Exemple d'antibiogramme de *K.oxytoca* et *E.coli* productrices de carbapénèmes de type NDM

Antibiogramme:

1. *Klebsiella oxytoca* productrice de carbapénémase de type NDM

Présence de bactérie(s) hautement résistante(s)(BHRe) nécessitant l'instauration de précautions complémentaires contact 1bis et une information lors du transfert du patient. Contacter l'équipé opérationnelle d'Hygiène Hospitalière.

2. *Escherichia coli* producteur de carbapénémase de type NDM

Présence de bactérie(s) hautement résistante(s)(BHRe) nécessitant l'instauration de précautions complémentaires contact 1bis et une information lors du transfert du patient. Contacter l'équipé opérationnelle d'Hygiène Hospitalière.

	1	2
PENICILLINES		
Ampicilline	R >16	R >16
Amoxi+Ac.clavulanique	R >16	R >16
Amoxi+Ac.clavulanique (cystites)	R >16	R >16
Ticarcilline	R >64	R >64
Ticar.+Ac.clavulanique	R >64	R >64
Pipéracilline	R >64	R >64
Pipér.+Tazobactam	R >64	R >64
CEPHALOSPORINES		
Céfuroxime	R >32	R >32
Céfoxitine	R >32	R >32
Céfuroxime Axetil	R >32	R >32
Céfotaxime	R >32	R >32
Ceftriaxone	R >32	R >32
Ceftazidime	R >32	R >32
Céfépime	R 32	R >32
Céfixime	R >2	R >2
CARBAPENEMES		
Imipénème	R >8	R >8
Ertapénème	R >4	R >4
Méropénème	R >8	R >8
MONOBACTAMES		
Aztréonam	R 16	R 16
AMINOSIDES		
Gentamicine	R 4	R 8
Tobramycine	R >8	R >8
Amikacine	S <=2	I 16
QUINOLONES		
Acide Nalidixique	R 16	R 16
Lévofloxacine	I 1	I 1
Ofloxacine	R 2	R 2
Ciprofloxacine	R >2	R 2
TETRACYCLINES		
Tigécycline	I 2	S <=0,5
SULFAMIDES-TRIMETHOPRIME		
Triméthoprimé	R >8	R >8
Triméthoprimé-sulfaméthoxazole	R >160	R >160
NITROFURANES		
Nitrofurantoïne	S 64	S <=16
PHENICOLES		
Chloramphénicol	R >32	R >32

Annexe 9 : Exemple d'antibiogramme de *K.pneumoniae* sauvage

	Code	RSI	Diam.	CMI	CMB	Idem	P
Ampicilline	am	R		>16			
Amoxi+Ac.clavulanique	aamc	S		<=2			
Amoxi+Ac.clavulanique (c)	camc	S		<=2			
Ticarcilline	tic	R		>64			
Témocilline	tem	S		<=4			
Pipér.+Tazobactam	tzp	S		<=4			
Céfoxitine	fox	S		<=4			
Ceftriaxone	cro	S		<=1			
Ceftazidime	caz	S		<=1			
Céfixime	cfm	S		<=0,2			
Ertapénème	ert	S		<=0,1			
Gentamicine	gm	S		<=1			
Amikacine	an	S		<=2			
Acide Nalidixique	na	S		4			
Ofloxacine	ofx	S		<=0,2			
Triméthoprim-sulfamétho	sxt	S		<=20			
Nitrofurantoin	ft	R		128			

Annexe 10 : Exemple de *K.pneumoniae* productrice de carbapénémase de type OXA-48

Antibiogramme:

1. Klebsiella pneumoniae productrice de carbapénémase

Présence de bactérie(s) hautement résistante(s) (BHRe) nécessitant l'instauration de précautions complémentaires contact 1 bis et une information lors du transfert du patient. Contacter l'équipe opérationnelle d'Hygiène Hospitalière.

	1
PENICILLINES	
Ampicilline	R >16
Amoxi+Ac.clavulanique	R >16
Amoxi+Ac.clavulanique (cystites)	R >16
Ticarcilline	R >64
Ticar.+Ac.clavulanique	R >64
Pipéracilline	R >64
Pipér.+Tazobactam	R >64
CEPHALOSPORINES	
Céfuroxime	R >32
Céfoxitine	R <=4
Céfuroxime Axetil	R >32
Céfotaxime	R >32
Ceftriaxone	R >32
Ceftazidime	R >32
Céfépime	R >32
Ceftolozane-tazobactam ("E-test")	R 24
Ceftazidime-avibactam ("E-test")	S 0.75
Céfixime	R >2
CARBAPENEMES	
Imipénème	R >8
Ertapénème	R 4
Méropénème	I 4
MONOBACTAMES	
Aztréonam	R >32
AMINOSIDES	
Gentamicine	R >8
Tobramycine	R >8
Amikacine	S <=2
QUINOLONES	
Acide Nalidixique	R >16
Lévofoxacine	R 4
Ofloxacine	R >4
Ciprofloxacine	R >2
TETRACYCLINES	
Tigécycline	I 2
SULFAMIDES-TRIMETHOPRIME	
Triméthoprim	R >8
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	S 40
POLYPEPTIDIQUES	
Colistine (CMI UMIC)	S 0.5
NITROFURANES	
Nitrofurantoïne	S 64
PHENICOLES	
Chloramphénicol	S 4



Annexe 11 : Tumarello *et al* - Courbes de survie monothérapie vs thérapie combinée dans le traitement des infections *K.pneumoniae* porteuse de KPC

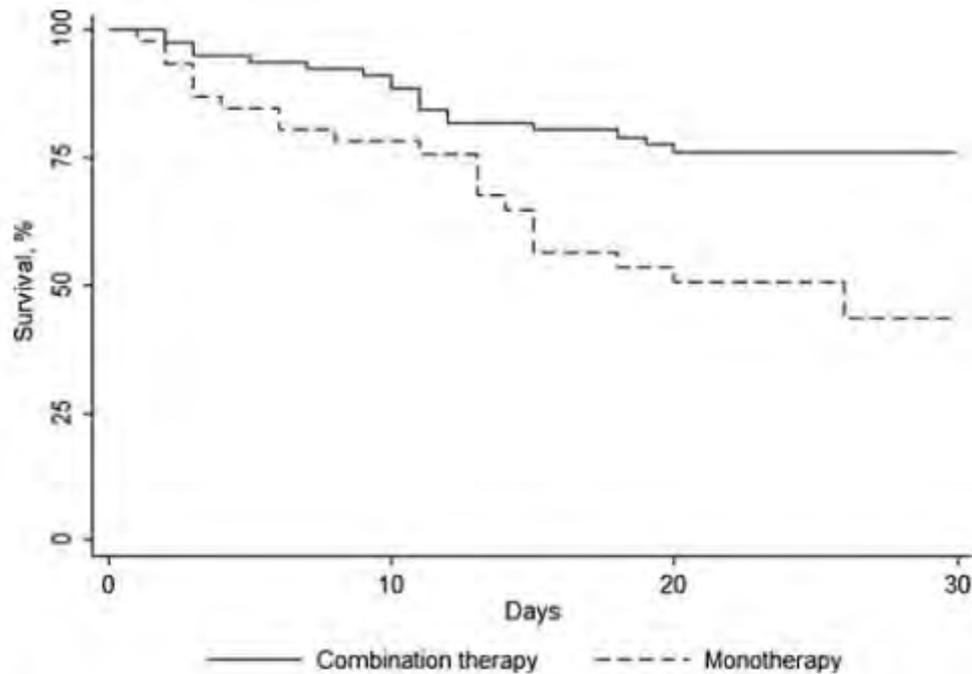


Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the impact of combination therapy (solid line) versus monotherapy (dotted line) on 30-day mortality of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolate bloodstream infections ($P = .002$).

Annexe 12 : Daikos *et al* - Résultats de survie/mortalité en fonction du traitement reçu chez des patients présentant une infection à *K.pneumoniae* porteuse de KPC

TABLE 2

Outcome of patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections according to treatment regimen

Antimicrobial regimen	No. of patients			Mortality, %
	Total	Survived	Died	
Combination therapy	103	75	28	27.2
Carbapenem-containing regimen	31	25	6	19.3
Carbapenem + tigecycline + aminoglycoside or colistin		11	0	
Carbapenem + tigecycline		2	2	
Carbapenem + aminoglycoside		8	1	
Carbapenem + colistin		4	3	
Carbapenem-sparing regimen	72	50	22	30.6
Tigecycline + aminoglycoside + colistin		8	3	
Tigecycline + aminoglycoside		11	9	
Tigecycline + colistin		16	5	
Aminoglycoside + colistin		12	5	
Other		3	0	
Monotherapy	72	40	32	44.4
Tigecycline		16	11	
Colistin		10	12	
Aminoglycoside		7	2	
Carbapenem		5	7	
Other		2	0	
No active agent	12 ^a	8	4	33.3

^aEight patients were infected with panresistant *Klebsiella pneumoniae*.

Annexe 13 : CONSORES - Evolution de la consommation de carbapénèmes au CHU de Toulouse (en DDJ/1000 JH) comparée aux CHU de France

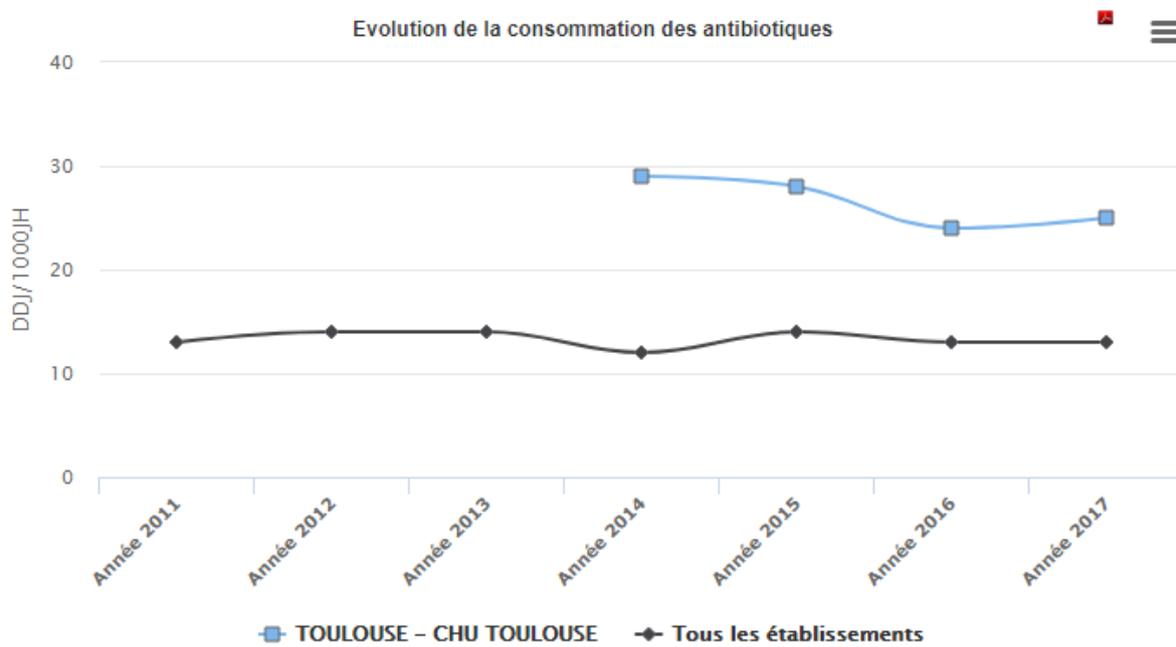
Type de graphique
evolution

Unité de consommation
Famille(s) : Carbapénèmes

Lieu de consommation
Etablissement(s) : TOULOUSE - CHU TOULOUSE
Consommation comparée à celle de tous les établissements de type CHU

Période de consommation
Année 2011- Année 2012- Année 2013- Année 2014- Année 2015- Année 2016- Année 2017

Résultats exprimés sans les EPHAD



Annexe 14 : SPILF - Info-antibio : Mise à jour des infections urinaires communautaires de l'adulte

Info-antibio N°81.v1 : Mai 2018

Lettre d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#).

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Infections urinaires communautaires de l'adulte 2017

Les épreuves sont dans MMI, sur [EM consulte](#) et [science-direct](#), avec accès réservé aux abonnés. La version définitive sera disponible en accès libre. Les liens dans cet info-antibio seront alors modifiés. Voir aussi le [diaporama de synthèse du groupe recommandations de la SPILF](#)

Cystite aiguë simple :

1^{er} choix : fosfomycine trométamol, dose unique de 3g - 2^{ème} choix : pivmécillinam 5j

S'il y a besoin d'un 3^{ème} choix, il faut faire un ECBU et suivre les choix proposés pour les cystites à risque de complication.

Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans cette indication

Cystite aiguë à risque de complication : ECBU systématique, et traitement selon l'antibiogramme, par ordre de préférence :

1^{er} choix amoxicilline 7j, 2^{ème} choix pivmécillinam 7j, 3^{ème} choix nitrofurantoïne 7j, 4^{ème} choix fosfomycine/trométamol (3 doses J1-J3-J5), 5^{ème} choix triméthoprimé 5j

Si un traitement différé n'est pas possible (patiente très symptomatique) :

Nitrofurantoïne (excepté DFG<40ml/mn) ou fosfomycine/trométamol (3 doses J1-J3-J5)

Les fluoroquinolones et le céfixime ne sont plus recommandés dans cette indication

Adaptation à l'antibiogramme pour avoir le spectre le plus étroit possible dans l'ordre ci-dessus.

Cystite aiguë récidivante sans FdR de complications (les autres relèvent d'une concertation multidisciplinaire)

Traitement de chaque épisode comme une cystite simple (si cystite post coitale, TT avant/ou après rapport)

Une antibioprofylaxie au long cours est à éviter au maximum (risque de résistance, toxicité, récurrence à l'arrêt)

Ne se discute que si au moins un épisode par mois, en cas d'échec des autres mesures

La nitrofurantoïne est contre-indiquée au long cours et non recommandée en administrations répétées

Bêta lactamines et fluoroquinolones ne sont pas recommandées

Triméthoprimé 150mg/j / cotrimoxazole 400-80mg/j / fosfomycine trométamol (3g tous les 7j)

Pyélonéphrite simple, sans signe de gravité: Traitement de 7j si β-lactamine IV ou quinolone d'emblée ou en relais, 10j sinon.

Traitement probabiliste : fluoroquinolone (cipro/levoflo) sauf prise dans les 6 mois précédents

C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) si prise de quinolone dans les 6 mois précédents. Pas de C3G orale.

Si allergie : aminoside (amik, genta, tobra en monothérapie 5 j) ou azthréonam

Pyélonéphrite à risque de complication, sans signe de gravité : Traitement de 10j si tout va bien (plus long au cas par cas)

Premier choix en probabiliste: C3G IV.

Adaptation à l'antibiogramme pour les pyélonéphrites

Si possible amoxicilline, à défaut : coamoxiclav ou fluoroquinolone (cipro/leva/offlo) ou céfixime ou TMP-SMX

Cas particulier du relais en cas de BLSE (choix à moduler selon terrain/tolérance/modalités d'administration)

1^{er} choix Fluoroquinolone ou TMP-SMX, 2^{ème} choix coamoxiclav, 3^{ème} choix céfotaxime ou pipéracilline-tazobactam, ou témocilline, 4^{ème} choix aminoside monothérapie, 5^{ème} choix imipénème ou mérépénème en attaque, ertapénème en relais.

Pyélonéphrite grave (choc septique, sepsis grave (quick SOFA ≥2), besoin d'un geste urologique sauf simple sondage vésical):

Traitement de 10j

Traitement probabiliste : C3G parentérale + amikacine

Si portage urinaire BLSE dans les 6 mois :

Tenir compte des données bactériologiques : par exemple, utiliser pipéracilline/tazobactam s'il était S.

Si pas de sensibilité antérieure : carbapénème (imipénème ou mérépénème) + amikacine puis adaptation

Si choc septique et FdR BLSE (portage urinaire dans les 6 mois, tt/ pén/ inhib C2G C3G FQ dans les 6 mois, hospitalisation dans les 3 mois, voyage récent en zone d'endémie BLSE, long séjour) : imipénème ou mérépénème + amikacine

Relais par adaptation à l'antibiogramme comme pour une PNA simple.

Si allergie aux carbapénèmes : azthréonam + aminosides

Colonisation gravidique: par ordre de choix : amoxicilline, pivmécillinam, fosfomycine trométamol, TMP (sauf 2 1^{er} mois),

nitrofurantoïne, TMP-SMX (sauf 2 1^{er} mois), coamoxiclav, céfixime. Traitement de 7 j (sauf fosfo 1 dose)

Cystite gravidique: en probabiliste : fosfomycine trométamol ou pivmécillinam. Si échec ou R, par ordre : amoxicilline, fosfomycine

trométamol pivmécillinam, TMP (sauf 2 1^{er} mois), nitrofurantoïne, TMP-SMX (sauf 2 1^{er} mois), coamoxiclav, céfixime. 7j (fosfo 1j)

Infection urinaire masculine : traitement probabiliste comme les pyélonéphrites. En relais privilégier fluoroquinolones et TMP-SMX.

Traitement de 14j (FQ, TMP-SMX, β-lactamine parentérale) ou 21j (autres cas)

Médecine et
maladies infectieuses



Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Recommandations sur les ATB, EPP: [infectiologie.com](#), ATB rationnelle en soins primaires: [antibioinfo.com](#), AMM,

pénuries, effets indésirables [ANSM](#), Avis et évaluations: [HAS](#) - [HCSP](#), Outils de communication: [CPlus](#)

Sites régionaux d'information sur les ATB : [Lorraine](#) - [Nord Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

Un service du journal Médecine et Maladies Infectieuses & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie. Rédigé par le Dr S. Alfandari.

Info-antibio N°68: Juin 2016

Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#).

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Nouvelles définitions du sepsis

Plusieurs articles publiés dans le [numéro du 23 février 2016 du JAMA](#)

[Consensus sepsis et choc septique \(gratuit\)](#) – [évaluation des critères clinique du sepsis](#) – [définition et critères du choc septique](#)

Ces nouvelles définitions sont issues d'un groupe de travail de la « Society of Critical Care Medicine » et de la « European Society of Intensive Care Medicine ». Le processus a comporté une analyse de la littérature, la rédaction de critères sur la base d'une méthode delphi, une analyse « big data » de bases de données hospitalières. Le draft a ensuite été diffusé à de multiples sociétés savantes pour commentaires et approbation.

Les définitions précédentes dataient de [2001](#), et maintenaient les concepts de sepsis, sepsis grave et choc septique proposés depuis [Bone en 1991](#), reposant largement sur le niveau d'inflammation et une hypothèse de continuum entre les 3 concepts. Les nouvelles définitions du sepsis sont basées sur la dysfonction d'organe et le niveau de mortalité observé.

Sepsis : il est maintenant défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinguo sepsis/sepsis grave.

Il est aussi proposé une définition opérationnelle, pratique.

Augmentation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins 2 points lié à l'infection

La mortalité hospitalière est estimée autour de 10%, justifiant d'une prise en charge adaptée rapide.

Le SOFA basal est supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe, aigue ou chronique, préexistante.

Des **critères simplifiés, utilisables hors réanimation**, sont proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis:

- **Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg**
- **Fréquence respiratoire ≥ 22 /mn**
- **Confusion**

La présence de **2 critères** quick SOFA (qSOFA) identifie des patients risquant d'avoir un mauvais pronostic et justifiant d'un monitoring accru, et/ou d'un traitement spécifique et/ou de prendre un avis en réanimation.

Choc septique : sous groupe du sepsis avec anomalies importantes circulatoires et métabolique et une mortalité d'environ 40%.

Il est défini par l'association de :

- **Sepsis**
- **Besoin de drogues vasopresseives pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg**
- **Lactates > 2 mmol/l (18mg/dl) malgré un remplissage adéquat**

Ces nouvelles définitions ont l'avantage supplémentaire de la simplicité. Un autre avantage est de supprimer la confusion, fréquente en pratique courante, entre sepsis et sepsis grave. Le SOFA est utilisé en routine en réanimation, et pour les services informatisés, facilement calculé automatiquement. Il devient par contre plus difficile, hors réanimation, de diagnostiquer un choc septique. Le quick SOFA est immédiatement accessible et très intuitif. A l'échelon individuel, il doit probablement être tempéré par l'état basal du patient (TA habituelle et confusion préexistante).

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes $\times 10^3$ /mm ³	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM ≥ 70 mmHG	PAM < 70mmHG	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline $\leq 0,1$ ou noradré $\leq 0,1$	Dopamine > 15 ou adré > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μmol/L) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou <200mL/j

VA : ventilation assistée. PAM : pression artérielle moyenne (estimée par (PAS + 2 x PAD) / 3). Amines : dose en μ g/kg/mn

Médecine et
maladies infectieuses



Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Recommandations sur les ATB: [infectiologie.com](#), ATB rationnelle en soins primaires : [antibiocliv.com](#)

ANSM : AMM des ATB, surveillance des effets indésirables. [Site sur les ATB](#) du Ministère de la Santé. Évaluation des pratiques : [HAS - SPILF](#). Page [ATB du site CCLIN-ARLUN](#). Sites régionaux d'information sur les ATB : [Lorraine](#) - [Nord Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

Un service du journal *Médecine et Maladies Infectieuses* & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie. Rédigé par le Dr S. Alfandari.

BIBLIOGRAPHIES

¹ « Bien utiliser les antibiotiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », consulté le 18 novembre 2018, [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0).

² « L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », consulté le 27 février 2018, <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>.

³ « Antimicrobial Consumption Database (ESAC-Net) », European Centre for Disease Prevention and Control, consulté le 18 mars 2018, <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>.

⁴ « ResistanceMap - Antibiotic Use », consulté le 18 mars 2018, <https://resistancemap.cddep.org/>.

⁵ « Résistance aux antibiotiques », World Health Organization, consulté le 30 septembre 2018, <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antibiotiques>.

⁶ « Home | AMR Review », consulté le 25 novembre 2018, <https://amr-review.org/>.

⁷ « Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil », consulté le 13 janvier 2019, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>.

⁸ HCSP, « Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé) » (Paris: Haut Conseil de la Santé Publique, 10 juillet 2013), <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>.

⁹ « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! », s. d., 11.

¹⁰ « SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016 », s. d., 108.

¹¹ « SANT-Sy-ABR.pdf », consulté le 30 septembre 2018, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-Sy-ABR.pdf>.

¹² « Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance | Alim'agri », consulté le 25 novembre 2018, <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>.

¹³ Etienne Ruppé et al., « High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics », *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 61, n° 4 (15 août 2015): 593-600, <https://doi.org/10.1093/cid/civ333>.

¹⁴ « Enquête nationale de prévalence des infections associées aux soins et des traitements antibiotiques en Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil », consulté le 23 février 2019, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-associees-aux-soins-et-des-traitements-antibiotiques-en-Etablissements-d-hebergement-pour-personnes-agees-dependantes>.

-
- ¹⁵ « Bulletin Officiel n°2002-21 », consulté le 7 octobre 2018, <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>.
- ¹⁶ « Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf », consulté le 30 septembre 2018, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf.
- ¹⁷ « 9789242509762-fre.pdf », consulté le 30 septembre 2018, <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf?sequence=1>.
- ¹⁸ DGS_Céline.M, « La mobilisation européenne et internationale dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques », Ministère des Solidarités et de la Santé, 14 juin 2018, <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/la-mobilisation-europeenne-et-internationale-dans-la-lutte-contre-la-resistance>.
- ¹⁹ « propiasjuin2015.pdf », consulté le 7 octobre 2018, <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/propiasjuin2015.pdf>.
- ²⁰ DICOM_Jocelyne.M, « Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement d'un programme interministériel », Ministère des Solidarités et de la Santé, 17 novembre 2016, <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/maitrise-de-l-antibioresistance-lancement-d-un-programme-interministeriel>.
- ²¹ « cir_39807.pdf », consulté le 7 octobre 2018, http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/07/cir_39807.pdf.
- ²² « ATB / Surveillance en incidence / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil », consulté le 7 octobre 2018, <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence/ATB>.
- ²³ « ConsoRes », OMEDIT-MiP, consulté le 7 octobre 2018, <http://omedit-mip.jimdo.com/bon-usage/medicaments/antibiotiques/>.
- ²⁴ « Code de la santé publique - Article R6111-8 », R6111-8 Code de la santé publique § (s. d.), consulté le 15 décembre 2018.
- ²⁵ « Arrêté du 7 avril 2011 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé » (s. d.), consulté le 15 décembre 2018.
- ²⁶ « Code de la santé publique - Article L6144-1 », L6144-1 Code de la santé publique § (s. d.), consulté le 14 octobre 2018.
- ²⁷ « Code de la santé publique - Article L6161-2 », L6161-2 Code de la santé publique § (s. d.), consulté le 14 octobre 2018.
- ²⁸ « Haute Autorité de Santé - IQSS 2018 - IAS : Indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) du thème « Infections Associées aux Soins » », consulté le 14 octobre 2018, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2022303/fr/iqss-2018-ias-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss-du-theme-infections-associees-aux-soins.
- ²⁹ DGOS, « Indicateur de bon usage des antibiotiques (ICATB.2) », Ministère des Solidarités et de la Santé, 16 août 2016, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/les-indicateurs/indicateurs-in/article/indicateur-de-bon-usage-des-antibiotiques-icatb-2>.

-
- ³⁰ « 2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf », consulté le 13 octobre 2018, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf.
- ³¹ « 2016_has_fiche_descriptive_icsha_3.pdf », consulté le 13 octobre 2018, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icsha_3.pdf.
- ³² « Haute Autorité de Santé - IQSS 2019 - IAS : Indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) du thème « Infections Associées aux Soins », consulté le 23 février 2019, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2022303/fr/iqss-2019-ias-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss-du-theme-infections-associees-aux-soins.
- ³³ « cir_42461.pdf », consulté le 15 décembre 2018, http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/07/cir_42461.pdf.
- ³⁴ « Les antibiotiques considérés comme “critiques” : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d’information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », consulté le 15 décembre 2018, <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>.
- ³⁵ « 0805-Reanimation-Vol17-N3-p242_250.pdf », consulté le 27 février 2018, https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0805-Reanimation-Vol17-N3-p242_250.pdf.
- ³⁶ Axel Dalhoff, Nebojsa Janjic, et Roger Echols, « Redefining Penems », *Biochemical Pharmacology* 71, n° 7 (30 mars 2006): 1085–95, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.003>.
- ³⁷ Lorenzo Zaffiri, Jared Gardner, et Luis H. Toledo-Pereyra, « History of Antibiotics: From Fluoroquinolones to Daptomycin (Part 2) », *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research* 26, n° 4 (août 2013): 167–79, <https://doi.org/10.3109/08941939.2013.808461>.
- ³⁸ « Doribax® (doripénème) 250 mg et 500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Laboratoire Janssen-Cilag - Rappel de lots - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », consulté le 17 octobre 2018, <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Doribax-R-doripeneme-250-mg-et-500-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion-Laboratoire-Janssen-Cilag-Rappel-de-lots>.
- ³⁹ « Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) », consulté le 16 décembre 2018, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>.
- ⁴⁰ R. Gauzit et al., « Recommandations de bon usage des carbapénèmes », */data/revues/12945501/v12i4/S1294550110000853/*, 27 décembre 2010, <http://www.em-consulte.com/en/article/277393>.
- ⁴¹ « Résumé des caractéristiques du produit - IMIPENEM CILASTATINE MYLAN 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments », consulté le 27 février 2018, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69426034&typedoc=R>.
- ⁴² « Résumé des caractéristiques du produit - MEROPENEM ARROW 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments », consulté le 27 février 2018, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63857992&typedoc=R>.
- ⁴³ « Fiche info - INVANZ 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments », consulté le 18 mars 2018, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65077051#>.

⁴⁴ « Mise à jour de la RFE Antibioprophylaxie 2017 - La SFAR », Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, 5 juillet 2018, <https://sfar.org/mise-a-jour-de-la-rfe-antibioprophylaxie-2017/>.

⁴⁵ « info-antibio-2016-04.pdf », consulté le 27 février 2018, <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-04.pdf>.

⁴⁶ N. Grall, A. Andremont, et L. Armand-Lefèvre, « Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? », *Journal des Anti-infectieux* 13, n° 2 (1 juin 2011): 87-102, <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2011.03.005>.

⁴⁷ Patrice Nordmann, « Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif », *médecine/sciences* 26, n° 11 (novembre 2010): 950-59, <https://doi.org/10.1051/medsci/20102611950>.

⁴⁸ Elsevier Masson, « Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénémases », EM-Consulte, consulté le 20 octobre 2018, <http://www.em-consulte.com/article/927230/traitement-des-infections-dues-a-enterobacteries-p>.

⁴⁹ Adam Stewart et al., « Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 62, n° 11 (novembre 2018), <https://doi.org/10.1128/AAC.01195-18>.

⁵⁰ Mario Tumbarello et al., « Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase-Producing K. Pneumoniae: Importance of Combination Therapy », *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 55, n° 7 (octobre 2012): 943-50, <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>.

⁵¹ George L. Daikos et al., « Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 58, n° 4 (avril 2014): 2322-28, <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>.

⁵² T Ferry et J C Richard, « Traitement systémique des infections à bacilles Gram négatif producteurs de carbapénémases », s. d., 8.

⁵³ A. Oliva et al., « Bactericidal and Synergistic Activity of Double-Carbapenem Regimen for Infections Caused by Carbapenemase-Producing Klebsiella Pneumoniae », *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22, n° 2 (février 2016): 147-53, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.014>.

⁵⁴ A. Remoué et al., « Revue de pertinence des prescriptions de carbapénèmes au sein d'un centre hospitalo-universitaire », *Médecine et Maladies Infectieuses* 47, n° 4 (juin 2017): S45, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.03.111>.

⁵⁵ F. Jary et al., « Appropriate Use of Carbapenems in the Besançon University Hospital », *Medecine Et Maladies Infectieuses* 42, n° 10 (octobre 2012): 510-16, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.07.004>.

⁵⁶ Jean-louis Talansier, « Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes », 2011, 112.

⁵⁷ Murielle Galas et al., « Mise en place d'un contrôle des prescriptions de carbapénèmes : expérience d'une équipe pluridisciplinaire au CHU de Fort-de-France, Martinique », s. d., 4.

⁵⁸ A. Faudel et al., « M-08: Évaluation des pratiques de prescription de carbapénèmes hors réanimation dans un hôpital universitaire de 1 000 lits. », *Médecine et Maladies Infectieuses*, Hors Série 1: : 15es Journées Nationales d'Infectiologie - Palais des Congrès, Bordeaux Lac - 11, 12 et 13 juin 2014, 44, n° 6, Supplement (1 juin 2014): 68, [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(14\)70245-8](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(14)70245-8).

⁵⁹ « EPARGNER LES CARBAPENEMES. AUDIT DES PRATIQUES SUR LE CENTRE HOSPITALIER », n° 10 (2017): 108.

⁶⁰ Frédéric Robin, Lucie Gibold, et Richard Bonnet, « Résistances Naturelles et Acquises Aux β -Lactamines Chez Les Entérobactéries : Comment Les Identifier En Pratique Quotidienne ? », *Revue Francophone Des Laboratoires* 2012, n° 445 (septembre 2012): 47-58, [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71676-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71676-3).*

⁶¹ Lacie McKamey et al., « Assessing Antimicrobial Stewardship Initiatives: Clinical Evaluation of Cefepime or Piperacillin/Tazobactam in Patients with Bloodstream Infections Secondary to AmpC-Producing Organisms », *International Journal of Antimicrobial Agents* 52, n° 5 (novembre 2018): 719-23, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.08.007>.

⁶² « 2015-RPC-infections_urinaires_associees_aux_soins.pdf », consulté le 22 février 2019, http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-RPC-infections_urinaires_associees_aux_soins.pdf.

⁶³ Takahiro Yamaguchi et al., « Mechanism of Resistance and Antibacterial Susceptibility in Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype *Klebsiella Pneumoniae* and *Klebsiella Oxytoca* Isolated between 2000 and 2010 in Japan », *Journal of Medical Microbiology* 64, n° 5 (1 mai 2015): 538-43, <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000057>.

⁶⁴ C Strady, « Groupe de travail n°1 : Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales (coordination : B. Pradines) », s. d., 71.

⁶⁵ M. N. Hurley et al., « Results of Antibiotic Susceptibility Testing Do Not Influence Clinical Outcome in Children with Cystic Fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 11, n° 4 (juillet 2012): 288-92, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.02.006>.

⁶⁶ Arnold L. Smith et al., « Susceptibility Testing of *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates and Clinical Response to Parenteral Antibiotic Administration: Lack of Association in Cystic Fibrosis », *Chest* 123, n° 5 (mai 2003): 1495-1502.

⁶⁷ Patrick N A Harris et al., « Comparable outcomes for β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* », *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 4 (1 mai 2015), <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0055-6>.

⁶⁸ Belén Gutiérrez-Gutiérrez et al., « A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60, n° 7 (20 juin 2016): 4159-69, <https://doi.org/10.1128/AAC.00365-16>.

⁶⁹ Kenneth S. Thomson et Ellen Smith Moland, « Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum Effect in Tests with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, n° 12 (décembre 2001): 3548-54, <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3548-3554.2001>.

⁷⁰ Maroun M. Sfeir, Gulce Askin, et Paul Christos, « Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitors versus Carbapenem for Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Systematic Review and Meta-Analysis », *International Journal of Antimicrobial Agents* 52, n° 5 (novembre 2018): 554-70, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021>.

⁷¹ Patrick N. A. Harris et al., « Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E Coli* or *Klebsiella Pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial », *JAMA* 320, n° 10 (11 septembre 2018): 984, <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12163>.

⁷² « info-antibio-2018-11-merino.pdf », consulté le 13 janvier 2019, <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2018-11-merino.pdf>.

⁷³ Raphaël Lepeule et al., « Cefoxitin as an Alternative to Carbapenems in a Murine Model of Urinary Tract Infection Due to *Escherichia coli* Harboring CTX-M-15-Type Extended-Spectrum β -Lactamase », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56, n° 3 (mars 2012): 1376-81, <https://doi.org/10.1128/AAC.06233-11>.

⁷⁴ « Infections urinaires recos 2017 - », consulté le 3 février 2019, http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-recos-2017_-n.html.

⁷⁵ F. Caron et al., « Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections », *Médecine et Maladies Infectieuses* 48, n° 5 (1 août 2018): 327-58, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.005>.

⁷⁶ Solen Kernéis et al., « Cefoxitin as a Carbapenem-Sparing Antibiotic for Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae* », *Infectious Diseases* 47, n° 11 (2 novembre 2015): 789-95, <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1062133>.

⁷⁷ B. Pangon et al., « In Vivo Selection of a Cephamycin-Resistant, Porin-Deficient Mutant of *Klebsiella Pneumoniae* Producing a TEM-3 Beta-Lactamase », *The Journal of Infectious Diseases* 159, n° 5 (mai 1989): 1005-6.

⁷⁸ Selvi Palasubramaniam, Sekaran Muniandy, et Parasakthi Navaratnam, « Resistance to Extended-Spectrum Beta-Lactams by the Emergence of SHV-12 and the Loss of OmpK35 in *Klebsiella Pneumoniae* and *Escherichia Coli* in Malaysia », *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi* 42, n° 2 (avril 2009): 129-33.

⁷⁹ H. Guet-Revillet et al., « Pharmacological Study of Cefoxitin as an Alternative Antibiotic Therapy to Carbapenems in Treatment of Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia Coli* », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 58, n° 8 (août 2014): 4899-4901, <https://doi.org/10.1128/AAC.02509-14>.

⁸⁰ Jesús Rodríguez-Baño et al., « Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae », *Clinical Microbiology Reviews* 31, n° 2 (14 février 2018), <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>.

⁸¹ Indran Balakrishnan et al., « Temocillin Use in England: Clinical and Microbiological Efficacies in Infections Caused by Extended-Spectrum and/or Derepressed AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae », *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66, n° 11 (novembre 2011): 2628-31, <https://doi.org/10.1093/jac/dkr317>.

⁸² « info-antibio-2016-06.pdf », consulté le 3 février 2019, <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-06.pdf>.

TITRE ET RESUME EN FRANÇAIS

La prescription de carbapénèmes : enjeu majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance

Les carbapénèmes sont des antibiotiques de derniers recours. Cependant leur utilisation croissante ces dernières années du fait de l'émergence des EBLSE a entraîné l'émergence de carbapénémases. Ces dernières sont associées à des impasses thérapeutiques de plus en plus nombreuses. C'est dans ce contexte que nous avons souhaité évaluer la pertinence des prescriptions de carbapénèmes au CHU de Toulouse. Notre étude a démontré un taux de conformité des prescriptions de 79,5%, ce qui prouve une sensibilisation des prescripteurs au bon usage de cette classe d'antibiotiques. La place des alternatives thérapeutiques reste encore à étudier. La mise en place de l'EMI dans notre établissement devrait permettre de faire progresser ce taux par le biais de ses conseils en antibiothérapie, par le contrôle systématiques des prescriptions de carbapénèmes et par son action de formation continue des différents prescripteurs.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS

Carbapenem prescriptions: an important challenge in antimicrobial resistance fighting

Carbapenems are considered as the treatment of choice in serious infections. However, the increasing worldwide incidence of EBLSE infections is leading to an overuse of carbapenems and the development of resistance by producing carbapenemases. These last are associated to an increase of therapeutics failure. We investigated the appropriate use of carbapenems in Toulouse university hospital. Finally, 79.5% of prescriptions are appropriate, which proves that prescribers are aware of the good use of this antibiotics class. The place of therapeutic alternatives remains to be studied. The development dedicated team of infectious diseases specialists in our hospital should help advance this rate through its advice in antibiotic therapy, the systematic control of carbapenem prescriptions and its ongoing training of prescribers.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE HOSPITALIERE

MOTS-CLES : carbapénèmes, antibiorésistance, bon usage

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex

DIRECTEURS DE THESE : Dr Véronique Duhalde et Dr Lydie Porte