Évaluation des pratiques professionnelles : bon usage des carbapénèmes au CHU de Grenoble

Mélanie van Hollebeke

▶ **To cite this version:**

Mélanie van Hollebeke. Évaluation des pratiques professionnelles : bon usage des carbapénèmes au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01141897

HAL Id: dumas-01141897

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01141897

Submitted on 14 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015 N°

EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES :

BON USAGE DES CARBAPENEMES AU CHU DE GRENOBLE

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le vendredi 03 avril 2015

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par **Mlle Mélanie VAN HOLLEBEKE**
Née le 02 novembre 1988
A Senlis (60)

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire CHAPUIS

Membres : Madame le Docteur Patricia PAVESE

Madame le Docteur Anne BOYER

Monsieur le Docteur Boubou CAMARA

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015 N°

EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES :

BON USAGE DES CARBAPENEMES AU CHU DE GRENOBLE

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le vendredi 03 avril 2015

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par **Mlle Mélanie VAN HOLLEBEKE**
Née le 02 novembre 1988
A Senlis (60)

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire CHAPUIS

Membres : Madame le Docteur Patricia PAVESE

Madame le Docteur Anne BOYER

Monsieur le Docteur Boubou CAMARA

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL. : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

Université Joseph Fourier
PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL. : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL. : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»

D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O8-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IFR :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maitres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

Remerciements

A Pierrick Bedouch, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider mon jury et de juger ce travail. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos nombreux conseils sur ce projet mais également en pharmacie clinique, je vous remercie sincèrement.

A Claire Chapuis, pour avoir encadré ce travail. Merci pour ta disponibilité, ta patience et pour le temps précieux que tu as consacré à ce projet. Pour tes conseils, tes encouragements et ton aide qui ont permis son aboutissement, je t'adresse mes remerciements les plus sincères.

A Patricia Pavese, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour le temps et l'énergie consacrés à travailler sur ce projet. Merci de m'avoir suivie et soutenue tout au long de ce travail.

A Anne Boyer, d'avoir accepté de lire ce travail et de participer à ce jury, bien que tu ne puisses pas être présente le jour de la soutenance. Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée et de l'expérience que tu m'as apportée.

A Boubou Camara, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci du temps que vous avez accordé à lire et juger ce travail.

A Luc Foroni, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour votre disponibilité.

A Yvan Caspar, Virginie Lomanto, Romain, Dorothée et Mylène pour votre aide précieuse, ces dernières semaines.

A l'ensemble des équipes de la Pharmacie des Centres Hospitaliers Universitaires de Grenoble et de Clermont Ferrand ainsi que du Centre Hospitalier de Chambéry pour ces quatre enrichissantes années d'internat passées à vos côtés.

A toutes les personnes qui m'ont encadrées, aidées, ou avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant l'internat, qui m'ont apportées beaucoup, tant sur le plan professionnel que personnel.

A tous les internes et anciens internes, pharmaciens et médecins, Clermontois (Anne, Aurélie, Bertrand, Emilie, Hélène, Jérôme, Karine, Lucie, Mathieu, Mathilde, Pascaline, Sarah,…) et Grenoblois (Audrey, Anne Laure, Carine, Chloé, Ingrid, Nicolas, Olivier, Pauline,…), rencontrés pendant ces 4 ans.

Aux copains grenoblois, Blaste, Myrlooz, Sandra, GLM, Paulette, Charles, B, Brune pour ces bons moments passés à l'internat. Petites dédicaces spéciales à Blaste que j'ai particulièrement sollicité lors du recueil des données, et à Myrlooz pour ta relecture très attentive. Merci pour votre aide.

A mes amis de longue date, Ly-Ly, Aline, Delphine, Amandine. Que notre amitié soit plus forte que la distance.

A mes grands-parents, pour votre soutien au quotidien.

A ma sœur Aurélie, que nos différences continuent de faire notre force.

A mes parents, de m'avoir laissé la liberté de choisir mon chemin, de m'avoir accordé votre confiance et un soutien sans faille. Un grand merci d'avoir supporté mes humeurs au quotidien. Trouvez en ce travail, le témoignage de ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX 11
LISTE DES ABREVIATIONS 12
INTRODUCTION 14
CONTEXTE DE L'ETUDE 16
1) Les carbapénèmes 16
1.1) Généralités 16
1.2) Relation structure activité 17
1.3) Données microbiologiques 18
1.3.1) Bactéries à Gram négatif 18
1.3.2) Bactéries à Gram positif 19
1.3.3) Bactéries anaérobies 19
1.3.4) Bactéries intra-cellulaires 19
1.4) Pharmacodynamie 19
1.5) Pharmacocinétique 20
1.6) Indications et modalité d'administration 22
1.6.1) Principales indications 22
1.6.2) Posologies et durée de traitement 25
1.7) Effets indésirables 26
1.8) Utilisation en pratique hospitalière 27
2) Les résistances aux carbapénèmes 29
2.1) Mécanismes de résistance acquise aux carbapénèmes 29
2.1.1) Altération de porines 29
2.1.2) Production de carbapénèmases 30
2.1.3) Autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes 33
2.2) Epidémiologie de la résistance 33
2.2.1) Les entérobactéries 34
2.2.2) Pseudomonas aeruginosa 35
2.2.3) Acinetobacter baumannii 35
3) Politique de lutte contre les bactéries résistantes aux carbapénèmes 37
3.1) Au niveau national 37
3.2) Au niveau local 39
3.2.1) Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles 39
3.2.2) Commission des anti-infectieux 40

PRESENTATION DE L'ARTICLE 42
Résumé 42
1) Introduction 43
2) Méthodes 45
2.1) Protocole d'étude 45
2.2) Population étudiée 45
2.3) Recueil des données et expertise des traitements 45
2.4) Méthodes d'analyse 46
3) Résultats 47
3.1) Caractéristiques de la population 47
3.2) Conformité de l'antibiothérapie 49
3.3) Conformité de la durée de traitement 51
4) Discussion 52
5) Conclusion 56
DISCUSSION GENERALE 57
CONCLUSION 67
BILBIOGRAPHIE 69
ANNEXES 77

INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Structure chimique de la thiénamycine ……..... 16

Figure 2 : Structure chimique des carbapénèmes ……...……..... 18

Tableau I : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes ……... 21

Figure 3 : Structure chimique de l'imipénème, de la cilastatine et des enzymes déhydropeptides …….....… 21

Tableau II : Posologies et mode d'administration des carbapénèmes ……..... 25

Figure 4 : Nombre de souches d'EBLSE recensées au CHU de Grenoble entre 2002 et 2013 ……..……..…… 28

Tableau III : Caractéristiques des patients participant à l'étude …….….... 47

Tableau IV : Répartition des sites d'infection …….….. 48

Tableau V : Répartition des anti-infectieux prescrits ……..... 49

Tableau VI : Conformité des prescriptions de carbapénèmes …….….. 50

Tableau VII : Répartition des prescriptions après réévaluation …….….. 51

LISTE DES ABREVIATIONS

ABRC	*Acinetobacter baumannii* Résistant aux Carbapénèmes
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AUC	Area Under Curve
BHRe	Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes
BLSE	Béta-Lactamase à Spectre Elargi
BMR	Bactérie Multi Résistante
CAI	Commission des Anti-Infectieux
CBP	Carbapénème
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUG	Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNR	Centre National de Référence
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DDJ	Doses Définies Journalières
DHP I	Déhydropeptidase I
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBLSE	Entérobactérie productrice de Beta-Lactamase à Spectre Elargi
EDTA	Ethylène Diamine Tétra Acétique
EPC	Entérobactérie Productrice de Carbapénèmases
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
EuSCAPE	Enquête Européenne sur les Carbapénèmases

GES	Guiana Extended Spectrum
GIM	German Imipenemase
HAS	Haute Autorité de Santé
IM	Intramusculaire
IMI	Imipenem-hydrolyzing β-lactamase
IMP	Active on Imipenem
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IV	Intraveineuse
IVL	Intraveineuse Lente
JH	Journées d'Hospitalisation
KPC	*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase
MBL	Metallo β-Lactamase
NDM	New Delhi Metallo-β-lactamase
NMC	Not Metalloenzyme Carbapenemase
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
OXA	Oxacillinase
PLP	Protéine de Liaison aux Pénicillines
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SIM	Seoul Imipenemase
SME	*Serratia Marcescens* Enzyme
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPM	SaoPaulo Metallo-β-lactamase
VIM	Verona Integron-encoded Metallo- β-lactamase

INTRODUCTION

Les carbapénèmes (CBP), appartenant à la grande famille des β-lactamines, sont de plus en plus utilisés [1]. Une des causes de cette augmentation est l'émergence au niveau mondial d'entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre élargi (EBLSE) [1]. En France, l'incidence des EBLSE a été multipliée par 6 entre 2003 et 2012 [2]. Cette situation épidémiologique très préoccupante fait craindre un recours trop large aux CBP. Une utilisation excessive de ces antibiotiques risquerait de faire émerger des bactéries productrices de carbapénèmases, nous conduisant à des impasses thérapeutiques [3,4].

Dans ce contexte, en accord avec la politique de bon usage des antibiotiques menée par le comité des anti-infectieux (CAI) du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHUG), nous avons réalisé une revue de pertinence des prescriptions de CBP dans notre établissement. Le but de ce travail est d'améliorer les prescriptions de CBP afin de limiter l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR). Cette première évaluation devrait nous permettre de mieux appréhender le contexte des prescriptions de CBP sur le CHU ainsi que les non-conformités pour pouvoir mettre en place des actions d'améliorations.

Dans la première partie de ce travail, nous situerons le contexte de l'étude. Nous y verrons les principales caractéristiques des CBP, leurs points communs, leurs différences, et la place qu'ils occupent dans l'arsenal thérapeutique actuel. Nous développerons ensuite les principaux mécanismes de résistance à ces antibiotiques ainsi que l'épidémiologie des bactéries résistantes aux CBP. Enfin, nous aborderons les mesures mises en place, au niveau national d'une part, et au niveau local d'autre part, pour limiter l'émergence de ces bactéries et pour promouvoir le bon usage des antibiotiques. Dans la seconde partie, nous présenterons sous forme d'article, la revue de pertinence sur les prescriptions de CBP que

nous avons réalisé au CHUG, entre le 1er janvier et le 30 avril 2012. La dernière partie de ce travail constituera le bilan de l'étude. Nous y discuterons les principales actions envisagées pour améliorer les prescriptions de CBP dans notre établissement, et limiter l'émergence de BMR.

CONTEXTE DE L'ETUDE

1) Les carbapénèmes

1.1) Généralités

Les CBP, antibiotiques dérivés de la thiénamycine, appartiennent à la famille des β-lactamines. Découverte en 1976 à partir de *Streptomyces cattleya*, la thiénamycine est un composé chimique hétérocyclique à noyau β-lactame (Figure 1). La chaine latérale du cycle β-lactame entraine une gêne stérique pour les β-lactamases, ce qui lui confère une résistance vis-à-vis de la très grande majorité de ces enzymes (pénicillinases, céphalosporinases de bas niveau, BLSE) [5].

A partir de cette molécule instable, quatre dérivés N-formimidoyl semi-synthétiques ont été développés : l'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème.

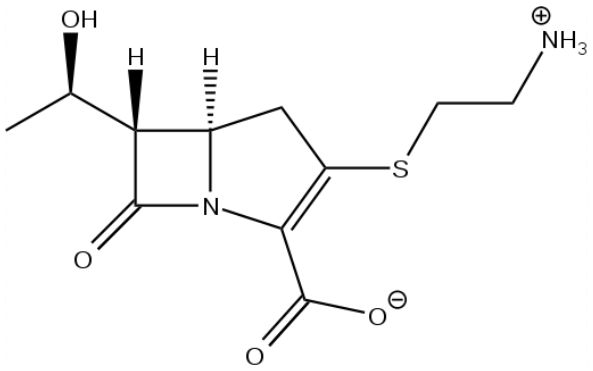


Figure 1 : Structure chimique de la thiénamycine

Le Tienam® (Imipenem/cilastatine), a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1986. Il est le principal CBP utilisé en France. Le méropénème, apparu environ 10 ans plus tard, est plus largement prescrit dans d'autres pays d'Europe et en Amérique du Nord. Les deux dernières molécules, ertapénème et

doripénème, apparues dans les années 2000, sont utilisées plus ponctuellement. Le Doribax® (doripénème) a été récemment retiré du marché [6].

Malgré une apparente homogénéité, il existe des différences entre ces antibiotiques, ce qui rend leur prescription relativement complexe.

1.2) Relation structure activité

Les CBP se distinguent des pénicillines et des céphalosporines par la présence d'un atome de carbone en position 1 au lieu d'un atome de souffre et d'une liaison insaturée en C2-C3, également présente sur les céphalosporines. La trans-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et la présence d'une chaîne hydroxyéthyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines, confèrent aux CBP leur stabilité vis-à-vis des β-lactamases [5,7].

Des modifications de substituant en position 2 sont responsables d'un gain d'activité in vitro du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif (Figure 2) [5].

Le groupement 1B-méthyl retrouvé sur les structures chimiques du méropénème et de l'ertapénème diminue l'hydrolyse rénale de ces molécules, ce qui permet leur utilisation seule (Figure 2) [5].

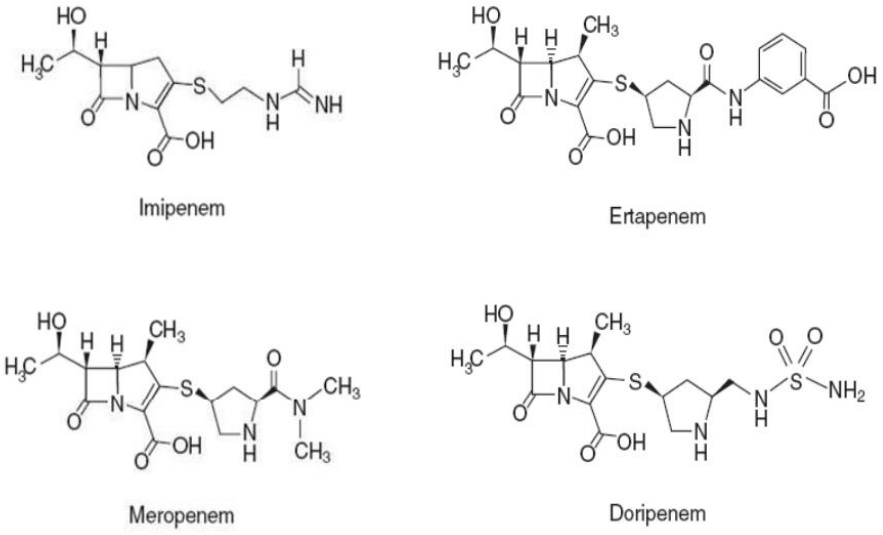


Figure 2 : Structure chimique des carbapénèmes

1.3) Données microbiologiques

L'imipénème, le méropénème et l'ertapénème ont un large spectre d'activité [8]. Ils sont actifs sur les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, incluant les bactéries aérobies et anaérobies. Malgré cette apparente homogénéité, il existe quelques différences d'activité intrinsèque entre ces antibiotiques [5].

1.3.1) Bactéries à Gram négatif

Les CBP pénètrent dans l'espace périplasmique via les porines (essentiellement la porine OprD) puis ils agissent sur les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) de haut poids moléculaire, principalement PLP1a/1b et 2 [7]. Ceci explique leur activité bactéricide sur les bacilles à Gram négatif, y compris les EBLSE et les entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau, à l'exception de *Stenotrophomonas maltophilia*. En effet, la production naturelle de metallo β-lactamase (MBL) par *S. maltophilia*, lui procure une résistance naturelle à tous les CBP [9].

L'activité intrinsèque de ces trois molécules n'est pas strictement équivalente, l'ertapénème n'est pas actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* [3;7;8].

1.3.2) Bactéries à Gram positif

Les CBP sont tous très actifs sur la plupart des bactéries à Gram positif, avec un léger avantage pour l'imipénème alors que l'ertapénème reste la molécule la moins efficace. Aucun CBP n'est actif sur les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et sur l'*Enterococcus faecium* [8;9]. L'ertapénème est inactif sur l'ensemble des Entérocoques.

1.3.3) Bactéries anaérobies

Très actifs sur les anaérobies à Gram négatif ou à Gram positif, les CBP sont peu ou pas actifs sur *Clostridium difficile*.

1.3.4) Bactéries intra-cellulaires

Les CBP ne sont pas actifs sur *Chlamydia sp, Chlamydiophila sp, Mycoplasma sp, Ureaplasma urealyticum, Rickettsia* [8;9].

1.4) Pharmacodynamie

Sur le plan pharmacodynamique, les CBP possèdent une activité bactéricide à la fois temps et concentration dépendante, les différenciant des autres β-lactamines qui ne possèdent qu'une activité temps dépendante [5]. De plus, la bactéricidie est plus rapide qu'avec toutes les autres β-lactamines [3].

Ces antibiotiques possèdent un effet post-antibiotique prolongé (six à dix heures in vivo sur *P. aeruginosa*), leur conférant une persistance de l'effet antibactérien même après que la concentration en antibiotique soit passée sous la concentration minimale inhibitrice (CMI) [5].

La dernière grande caractéristique des CBP est leur faible effet inoculum, ce qui permet leur utilisation sur de gros inoculi [5]. L'effet inoculum est responsable d'une élévation franche de la CMI lors de l'augmentation de la densité bactérienne, ce qui engendre une augmentation de la concentration des β-lactamases et un ratio antibiotique / cible en défaveur de l'antibiotique. Toutefois, l'utilisation des CBP sur de gros inoculi doit rester prudente, car elle augmente le risque d'émergence de résistances [10].

1.5) Pharmacocinétique

Des différences entre les CBP sont à noter sur le plan pharmacocinétique [5;7]. Ils peuvent être séparés en deux catégories. D'une part, l'ertapénème, fortement lié aux protéines plasmatiques (de l'ordre de 85 à 90 %), présente une demi-vie de quatre heures alors que l'imipénème et le méropénème dont les pourcentages de liaison sont respectivement de 20 % et 2 %, présentent une demi-vie de l'ordre d'une heure [8]. Leur diffusion est adéquate dans la majorité des tissus [7;8].

Tous les CBP ont une élimination essentiellement rénale. A la différence de l'ertapénème, les autres CBP sont majoritairement éliminés sous forme inchangée [7;8].

Les principales données pharmacocinétiques des trois CBP actuellement commercialisés sont résumées dans le tableau I.

	Imipénème Tienam®	Méropénème Meronem®	Ertapénème Invanz®
Voie d'administration	IV/IM	IV	IV / SC
Liaison protéique	20%	20-30%	95%
Demi-vie	1h	1h	4,5h
Excrétion	Rénale	Rénale	Rénale
Diffusion	(500mg)	(1000mg)	(1000mg)
Os	2,5 mg/l	3 mg/l	/
LCR	6 mg/l	8 mg/l	/
Bronche	4 mg/l	5 mg/l	10 mg/l

Tableau I : principales caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes

L'imipénème subit un métabolisme rénal au niveau des cellules de l'épithélium du tubule proximal, par la déhydropeptidase I (DHP I), avec comme principales conséquences, une variabilité interindividuelle de l'élimination urinaire et la production d'un métabolite néphrotoxique [5].

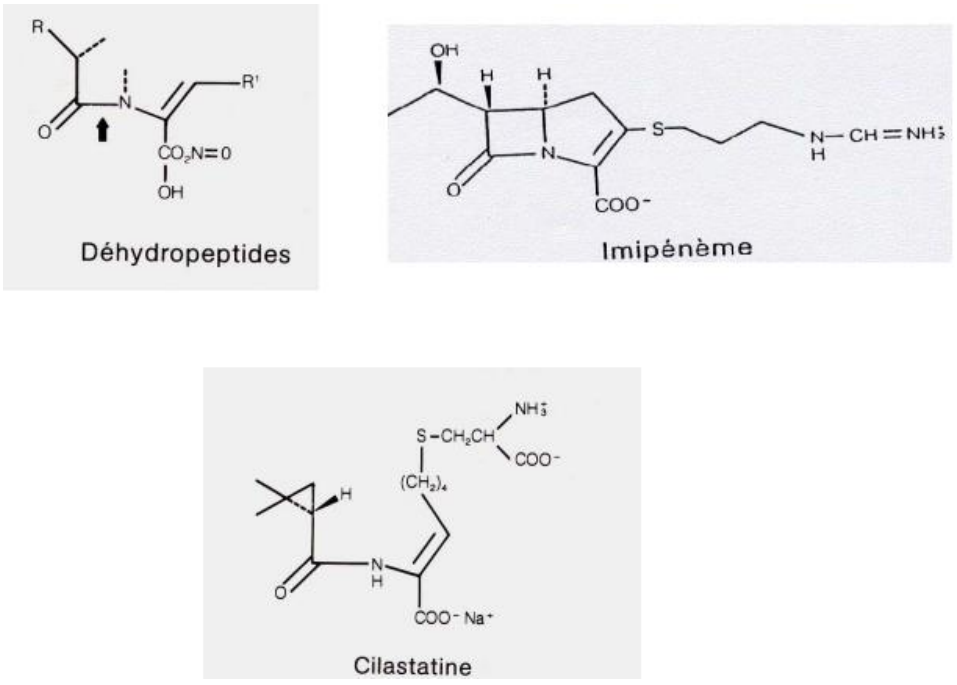


Figure 3 : Structure chimique de l'imipénème, de la cilastatine et des enzymes déhydropeptides

La cilastatine sodique, dont la structure chimique est très proche de celle de la DHP I (Figure 3) est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de cet enzyme [8]. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas l'activité antibactérienne de l'imipénème. L'adjonction de cilastatine a permis d'avoir un antibiotique moins néphrotoxique, avec une moindre variabilité interindividuelle et une amélioration de l'AUC de 15-20% [7;8].

Les autres CBP, plus récents, ne présentent pas de métabolisme rénal, grâce au groupement 1B-méthyl qui diminue leur hydrolyse rénale [7]. Ils n'ont donc pas été complexés avec la cilastatine.

1.6) Indications et modalité d'administration

Les CBP sont des antibiotiques à fort risque écologique. Leur utilisation en traitement probabiliste ne se conçoit qu'en présence de facteurs de risque de bacilles à Gram négatif multi-résistants et doit impérativement être réévaluée sur les résultats microbiologiques entre 48 et 72 heures [3;10].

1.6.1) Principales indications

Tous les CBP n'ont pas les mêmes indications. Là encore, nous pouvons les distinguer.

- ***Ertapénème***

En pratique clinique, l'ertapénème est potentiellement intéressante dans le traitement des infections urinaires (hors AMM), dans les infections intra-abdominales et pelviennes, dans les pneumonies communautaires ainsi que dans les infections de la peau et des tissus mous chez le sujet diabétique [3;8].

Au vu de son spectre, l'ertapénème ne doit être utilisé dans les infections nosocomiales à haut risque de germes multi-résistants qu'après documentation microbiologique [3].

Recommandations locales :

Au CHUG, l'ertapénème est réservé aux infections urinaires compliquées à BLSE, sur documentation microbiologique. L'utilisation de l'ertapénème dans les infections du pied diabétique ne doit être envisagée qu'après un avis infectieux.

- ***Imipénème et méropénème***

L'imipénème et le méropénème sont utilisés essentiellement pour le traitement des infections nosocomiales suspectées ou prouvées à bacilles à Gram négatif résistants, notamment dans les manifestations abdominales, broncho-pulmonaires, gynécologiques, septicémiques, génito-urinaires, ostéo-articulaires, cutanées et des parties molles, endocarditiques et méningées [3;8].

Le choix d'une molécule par rapport à l'autre dépendra du germe à traiter, du site infectieux, de la clairance de la créatinine et de la tolérance [3].

Recommandations locales :

Au CHUG, l'imipénème et le méropénème sont utilisés dans le traitement des infections sévères nosocomiales prouvées. Seul le méropénème doit être envisagé en cas de localisation méningée.

En accord avec les recommandations de la Société de réanimation de langue française et de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), un traitement par CBP pourra être envisagé dans le traitement des infections bactériennes sévères nosocomiales ou communautaires suspectées, si le patient présente au moins deux des facteurs suivants [11] :

- Le traitement antérieur par céphalosporines de troisième génération, fluoroquinolones (dont monodose) ou pipéracilline-tazobactam dans les 3 mois.
- Le portage d'une EBLSE, ou d'un *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de trois mois, quel que soit le site.
- Une hospitalisation à l'étranger dans les douze mois (en fonction de l'épidémiologie locale).
- Le fait pour un patient de vivre en établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendants ou dans un service de soins de longue durée, et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie.
- Une épidémie en cours dans le secteur de soins à BMR pour laquelle l'unique option thérapeutique est un CBP.

Ils ne doivent pas être prescrits de manière systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un prélèvement de colonisation [11].

1.6.2) Posologies et durée de traitement

Les posologies des CBP sont résumées dans le tableau suivant [8;12;13].

Carbapénème	Mode d'administration	Adultes		Enfants
		Posologie usuelle	Posologie maximale	
Imipenem/ Cilastatine Tienam®	**IVL** 30 min (500mg) à 60min (1g) dans NaCl 0,9% / **IM**	IV : 50mg/kg/j en 3-4 prises IM : 0.5g x 2/j	4g/j	< 7 jours : 25mg/kg/12h 7-14 jours : 25mg/kg/8h 8-15 jours : 25mg/kg/6h 15-30jours : 25 mg/kg/8h 1-3 mois : 25 mg/kg/6h > 3 mois et <40kg : 15 mg/kg/6h (max 4g/jour)
Méropénème Meronem®	**IVL** 30 min dans NaCl 0,9% ou G5%	0,5 à 2g x3/j*	6g/j	< 3 mois : 20 mg/kg/8h 3 mois-11ans et < 50 kg : 20 mg/kg/8h à 40 mg/kg/8h (méningite/ mucoviscidose) > 11 ans et/ou > 50 kg : posologie adulte
Ertapénème Invanz®	**IVL** 30 min dans NaCl 0,9% / **SC**	1g/j en 1 prise	1g/j	3 mois-12 ans : 15 mg/kg/12h > 12 ans : posologie adulte

* **Harmonisation du RCP :** 2g x 3/j en cas de sepsis sévère, choc septique, suspicion d'infection à *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii,* inoculum important.

Tableau II : Posologies et mode d'administration des carbapénèmes

De fortes posologies doivent être utilisées en début de traitement, moment où l'inoculum est le plus important, en cas de sepsis sévère, ainsi que dans toutes les situations où le volume de distribution est augmenté (patients de réanimation, d'hématologie, brûlés, mucoviscidoses, etc.) [14]. Malgré un niveau global de preuve faible, une association d'antibiotiques est également préconisée pour le traitement probabiliste des patients les plus sévères ou les plus fragiles, notamment quand ils sont à risque d'infection à BMR [11].

La durée de traitement doit être la plus courte possible, d'autant que les indications justifiant un traitement prolongé de plus de sept à dix jours sont rares et qu'une relation existe entre la durée de traitement par les CBP et le risque d'émergence des souches résistantes [3;15;16].

Bien que l'administration des CBP soit possible en perfusions courtes et répétées ou en perfusions prolongées, plusieurs études ont montré que les perfusions continues ou allongées de méropénème (sur 3 heures) étaient le meilleur mode d'administration [17;18]. Les CBP, comme l'ensemble des β-lactamines, ont une activité bactéricide temps-dépendante. Leur efficacité est donc conditionnée par le temps de concentration de la forme libre au-dessus de la CMI [5]. Lors de l'utilisation de ces antibiotiques sur des bactéries peu sensibles (CMI $\geq$ 1 mg/l), les perfusions de durée allongée ou continue confèrent une augmentation du temps passé au-dessus de la CMI et donc diminue le risque d'échec potentiel. Toutefois, ce mode d'administration ne peut s'envisager que pour le méropénème qui, une fois reconstitué, est stable pendant 4 à 6 heures ; La durée de stabilité de l'imipénème n'étant que de 3 à 4 heures [19].

En conséquence, des perfusions prolongées de méropénème pourraient être proposées lors du traitement probabiliste initial des infections sévères, ou en cas d'infections documentées à bactéries moins sensibles, d'autant qu'un bénéfice sur la mortalité a été retrouvé dans plusieurs études [11;17;18].

1.7) Effets indésirables

Molécules généralement bien tolérées, les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés, chez environ 1,5% des patients, sont des troubles digestifs, des phlébites au point d'injection et des rashs cutanés. L'imipénème est également responsable de convulsions chez 1,5 à 2% des patients [8].

1.8) Utilisation en pratique hospitalière

Depuis quelques années, les CBP sont de plus en plus prescrits au sein des structures hospitalières [20]. A l'échelle nationale, la consommation moyenne de CBP dans les CHU a été estimée à 18DDJ/1000JH en 2014. Dans les services de réanimation de CHU, elle était de 102DDJ/1000JH. Cette même année, la consommation moyenne de CBP au CHUG a été estimée à une valeur légèrement supérieure à la moyenne nationale (21DDJ/1000JH). Les principaux services consommateurs étaient les services de réanimation médicale, réanimation polyvalente et chirurgicale ainsi que la réanimation pédiatrique, affichant respectivement une consommation moyenne de 290DDJ/1000JH, 130DDJ/1000JH et 78DDJ/1000JH.

Cette augmentation de la consommation des CBP peut s'expliquer par la croissance des EBLSE (Annexes 1 et 2) [1;3;21]. En France, l'incidence de ces bactéries a été multipliée par six entre 2003 et 2012 [2]. Au sein de notre établissement, 489 souches d'EBLSE ont été identifiées en 2013, nombre ne faisant que croitre ces dernières années (Figure 4) ; L'incidence des EBLSE a augmenté d'un facteur 27 entre 2002 et 2013 (18 souches identifiées en 2002 et 489 souches en 2013). La proportion des *Escherichia coli* est devenue majoritaire parmi les EBLSE (71% des EBLSE en 2013), témoignant de la large diffusion de ces mécanismes de résistance dans la flore digestive.

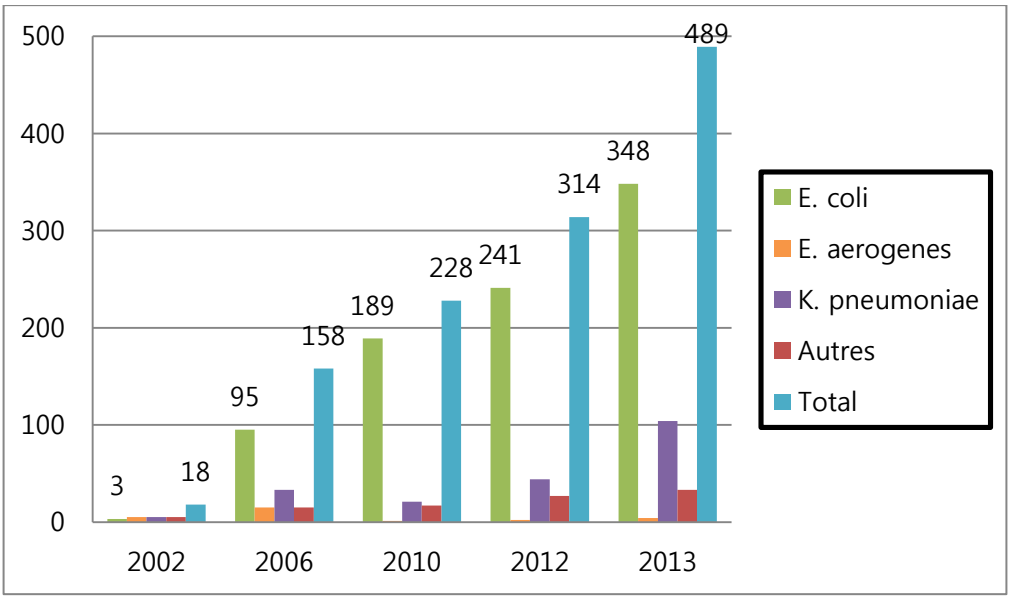


Figure 4 : Nombre de souches d'EBLSE recensées au CHU de Grenoble entre 2002 et 2013

La large diffusion de ce type d'enzyme (plus de 200 BLSE décrites à ce jour) est responsable d'une augmentation de la consommation des CBP et secondairement, de l'émergence de souches résistantes au sein des foyers infectieux et dans la flore commensale intestinale [22]. La prise d'imipénème semble multiplier par 6,3 à 7,8 le risque d'acquisition d'une souche de *P. aeruginosa* résistante à cet antibiotique dans la flore intestinale [9]. Une brève exposition à l'imipénème est un facteur de risque majeur de colonisation ; le risque étant multiplié par 5,9 après seulement 1 à 3 jours de traitement [10].

Comme présenté ci-dessus, les différences de spectre d'activité et d'indications des CBP, les modalités d'administration encore mal connues et le fort poids écologique de ces antibiotiques rendent, en pratique hospitalière, leur prescription relativement complexe.

L'augmentation de la consommation des CBP et la mauvaise utilisation de ces antibiotiques, notamment en traitement probabiliste malgré l'absence de facteurs de risque

de bacilles à Gram négatif multi-résistants, constituent une menace majeure en termes de santé publique, avec l'émergence de bactéries multi-résistantes [3].

2) Les résistances aux carbapénèmes

La résistance aux CBP peut être naturelle ou acquise. La faible affinité pour la PLP5 d'*Enterococcus faecium* et pour la PLP2a des staphylocoques résistants à la méticilline rend compte de la résistance naturelle de ces bactéries [9]. Les CBP sont également inefficaces sur *S. maltophilia*, producteur naturel d'une MBL, qui hydrolyse l'ensemble des β-lactamines [9].

2.1) Mécanismes de résistance acquise aux carbapénèmes

Il existe deux grands mécanismes de résistance acquise à ces molécules :

- Non enzymatique : diminution de la perméabilité des bactéries par altération de porines, lieux de passage spécifiques des CBP.
- Enzymatique : production de carbapénèmases.

La résistance aux CBP chez les souches d'*A. baumannii* s'explique principalement par la production de carbapénèmases. Au contraire, des associations de mécanismes de résistance sont responsables de l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) et des *P. aeruginosa* multi-résistants [9].

2.1.1) Altération de porines

La porine oprD est la voie préférentielle de pénétration des acides aminés basiques, des polyamines et des CBP [5].

En France, ce mécanisme de résistance est présent chez 15 à 20% des souches de *P. aeruginosa* ; La perte de la porine OprD est responsable d'une augmentation de la CMI mais doit s'accompagner de la production de céphalosporinase pour produire une véritable résistance [9]. En outre, la résistance au méropénème requiert la surexpression des mécanismes d'efflux. La fréquence de ce type de mutation est de 10^{-7} à 10^{-8} [5].

Chez *A. baumannii*, l'absence ou de la modification de porines semble liée à l'inactivation d'un gène codant pour une porine dénommée CarO [23]. Toutefois ce mécanisme de résistance n'est pas le plus répandu chez ces souches, l'acquisition de carbapénèmases restant le mécanisme le plus fréquemment rencontré [9].

2.1.2) Production de carbapénèmases

Mécanisme de résistance prédominant, la production de carbapénèmases inactive tous les CBP. La classification d'Ambler répartit les carbapénèmases en trois classes (A, B et D), selon un spectre enzymatique [24].

La diffusion des carbapénèmases peut se faire soit directement par les souches, soit par les gènes eux-mêmes. Les gènes codant pour ces enzymes ont été isolés, pour la plupart, sur des structures génétiques mobiles (transposons, plasmides) et/ou de type intégrons, leur conférant un important pouvoir de dissémination. De plus, ces plasmides portent le plus souvent d'autres gènes de résistance, notamment aux aminosides, aux fluoroquinolones et/ou à d'autres β-lactamines [9].

- ***Carbapénèmases de classe A :***

Les carbapénèmases de classe A, pénicillinases de type sérine protéases, ont été identifiées pour la première fois, au milieu des années 1980, sur des souches d'*Enterobacter cloacae* et *Serratia spp* (SME, NMC et IMI) [9].

Identifiées dès 1996 sur une souche de *K. pneumoniae*, les KPC sont les carbapénèmases de classe A, les plus fréquentes et les plus menaçantes, du fait de leur pouvoir de dissémination important [25]. Ces enzymes ont déjà diffusé dans de nombreuses espèces d'entérobactéries (*K. pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter spp, Salmonella spp.*), mais également chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii* [9]. Les gènes bla_{KPC}, de localisation plasmidique, sont toujours associés à un transposon, qui est probablement associé à la dissémination de cette enzyme à travers le monde [26].

Les enzymes de type GES sont initialement des BLSE dont seuls quelques variants touchent les CBP. Identifiés dans le monde entier de manière sporadique ou lors de petites épidémies, GES-2, GES-4, GES-5 et GES-6 ont été retrouvés chez *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae* [9].

- ***Carbapénèmases de classe B :***

Les carbapénèmases de classe B sont des MBL dont les gènes sont situés sur des plasmides et des intégrons. Elles ont été identifiées chez *P. aeruginosa* et plus récemment chez *E. cloacae* et *K. pneumoniae* [9]. Toutes les β-lactamines sont touchées par ce type de résistance, en dehors de l'aztreonam. L'activité de ces enzymes n'est inhibée que par l'EDTA, qui chélate les ions zinc présents au niveau du site actif [9].

Initialement identifiées comme des enzymes chromosomiques (BCII, CcrA, CphA et L1) chez des bactéries pathogènes opportunistes ou des bactéries de l'environnement, les MBL de type B plasmidiques sont de plus en plus fréquentes (VIM, IMP, GIM, SIM, SPM ou NDM) [9].

Isolée pour la première fois en 1997, la famille VIM est actuellement constituée de 27 membres. Les gènes codant pour ces enzymes peuvent présenter des localisations plasmidiques ou chromosomiques. Habituellement décrits sous forme de gènes cassettes au

sein d'intégrons de classe 1 ou de classe 3, l'association de ces intégrons à des structures mobiles de type plasmide ou transposon permet la mobilité de ces gènes de résistance [9].

SPM, GIM et SIM ont également été décrites de façon sporadique, mais ne semblent pas avoir diffusé au-delà de leur pays d'origine [27].

NDM-1 est une nouvelle carbapénèmase transférable qui a été décrite chez les entérobactéries (principalement *E. coli* et *K. pneumoniae*) en Asie, dans de nombreux pays européens (Suède, Royaume-Uni, France, Pays-Bas, Allemagne), aux États-Unis, au Canada, en Australie et au Kenya [9]. Le gène bla_{NDM-1} a été retrouvé sur un plasmide transférable et enclin aux réarrangements, faisant craindre un fort potentiel de transmission et d'adaptation.

En Inde, NDM-1 a été récemment identifiée chez *A. baumannii* [28].

- ***Carbapénèmases de classe D :***

Décrites pour la première fois en 1993, les carbapénèmases de classe D (ou oxacillinases) sont des pénicillinases plasmidiques dont le spectre s'est entendu aux CBP. Retrouvées principalement chez *Acinetobacter spp*, il existe neuf sous-groupes d'oxacillinases, basés sur l'homologie des séquences protéiques (OXA-23, OXA-51, OXA-24, OXA-58, OXA-48, OXA-55, OXA-50, OXA- 62 et OXA-60) [9]. Ces enzymes hydrolysent les aminopénicillines, les carboxypénicillines, et partiellement l'imipénème malgré une grande affinité de l'enzyme pour ce substrat. En l'absence d'autres mécanismes de résistance, elles n'entraînent qu'une légère diminution de la sensibilité aux CBP [9].

Parmi les gènes codant pour les carbapénèmases de type OXA, seuls les gènes bla_{OXA-23}, bla_{OXA-40}, bla_{OXA-48} et bla_{OXA-58} sont de support plasmidique et présentent un important potentiel de dissémination [29].

L'OXA-48, décrite pour la première fois en Turquie chez *K. pneumoniae*, est la seule oxacillinase retrouvée seulement chez les entérobactéries [30].

2.1.3) Autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes

Outre les mécanismes de résistance décrits ci-dessus, des mécanismes associant la production de β-lactamases à un déficit ou une altération des porines, ont été retrouvés [9], notamment chez les entérobactéries et *P. aeruginosa*. Des modifications des PLP ont également été décrites [31;32].

2.2) Epidémiologie de la résistance

Mis sur le marché dès les années 1980, des souches résistantes aux CBP sont rapidement apparues. *Enterobacter spp* ont été les premières bactéries à devenir résistantes. Le mécanisme de résistance associe la surexpression d'une céphalosporinase et l'acquisition d'une imperméabilité aux CBP ; Mécanisme de résistance non transmissible, ce phénomène restait assez marginal et peu inquiétant [9].

Jusqu'à la fin des années 1990, les carbapénèmases décrites étaient de déterminisme chromosomique et spécifiques d'espèce [9]. La prévalence des souches productrices de carbapénèmases, responsables d'infections sporadiques et de quelques petites épidémies, restait limitée.

De façon plus préoccupante, des carbapénèmases de support plasmidique ont ensuite été décrites: KPC-1 chez *K. pneumoniae*, IMP-1 chez *P. aeruginosa*, ou OXA- 23 chez *A. baumannii* [9].

2.2.1) Les entérobactéries

A l'échelle internationale, l'enquête EuSCAPE a montré que la situation ne cesse de se détériorer depuis 2010, avec une augmentation de la diffusion des EPC en Europe (Annexe 3) [33].

En France, neuf ans après le signalement du premier épisode impliquant des EPC, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a recensé 913 épisodes de ce type en 2014. Le dernier bilan de l'InVS a montré que le nombre d'EPC ne cesse de croître : 10 épisodes signalés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 233 en 2012, 405 en 2013 et 412 sur les huit premiers mois de 2014 [34]. Un lien avec un séjour du cas index en pays étranger a été rapporté pour 51% des cas. Les pays les plus fréquemment rapportés sont le Maroc, l'Algérie, la Tunisie et l'Inde. L'Italie, qui présente une frontière commune avec la France, est de plus en plus souvent citée (26 épisodes rapportés) [34].

L'incidence des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux CBP ne cesse d'augmenter en Europe, avec une augmentation de 5,1% entre 2009 et 2013 [28;35]. Cette forte progression des taux de résistance chez cette espèce bactérienne constitue un très bel exemple de la rapidité de dissémination des souches productrices de carbapénèmases. Une dizaine de souches productrices de KPC (*K. pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae*) ont été décrites en France ; toutes étaient d'origine importée et isolées chez des patients précédemment hospitalisés à New York, en Grèce ou en Israël [9;36].

L'enzyme VIM est la seconde carbapénèmase en fréquence rencontrée chez les entérobactéries. C'est en Grèce que l'on retrouve principalement des souches de *K. pneumoniae* productrices de VIM-1, avec plus de 40% de souches résistantes aux CBP (Annexe 4) [21;37]. Récemment, la dissémination épidémique d'une souche produisant simultanément KPC- 2 et VIM-1 a été rapportée [9].

Une carbapénèmase de classe D est également de plus en plus fréquemment observée chez les entérobactéries, l'enzyme OXA-48. Sa prévalence semble élevée dans les pays du pourtour méditerranéen (Turquie, Liban, Tunisie, Maroc). Des cas ont été rapportés en France et en Belgique (Annexe 4) [9;21].

Récemment, des entérobactéries productrices de NDM-1, principalement *K. pneumoniae* et *E. coli*, ont été isolées en Inde et au Pakistan [38]. De telles souches ont également été isolées en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Moyen-Orient, en Asie et en Afrique, chez des patients ayant été hospitalisés, pour la plupart dans le sous-continent indien (Annexe 4) [9;21;38].

2.2.2) Pseudomonas aeruginosa

Au niveau mondial, des épidémies de *P. aeruginosa* multi-résistants producteurs de VIM ont été retrouvées au Canada, en Grèce, en Italie [9].

Selon le réseau EARS-Net, 17,6% des souches isolées en 2013 présentaient une résistance aux CBP, avec une importante disparité entre certains pays : 60,5% de souches résistantes en Roumanie, 49,3% en Grèce contre 2,9% seulement au Danemark [21].

En France, la résistance aux CBP chez ces souches est relativement stable (12,2 % en 2006 et 17,2% en 2013), et elle reste sporadique [21]. Deux études multicentriques françaises ont observé que seulement 0,2 à 0,5% des souches isolées étaient productrices d'une carbapénèmase. Il s'agissait pour la quasi-totalité d'entre elles de souches productrices de VIM et IMP (Annexe 5) [39-41].

2.2.3) Acinetobacter baumannii

Une augmentation brutale de souches d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes (ABRC) a été observée au cours des quinze dernières années dans le monde entier, faisant

suite à la diffusion de souches productrices de carbapénèmases de classe D [9]. De nombreuses épidémies ont été rapportées dans des hôpitaux du monde entier [42].

Des taux de résistance à l'imipénème de près de 40% sont rapportés en Europe, et pouvant atteindre plus de 80% dans certains pays, tels que la Roumanie, la Croatie et la Grèce (Annexe 6) [21;34]. Cette augmentation de la résistance à l'imipénème chez *A. baumannii* est due à la diffusion de souches productrices d'enzymes chromosomiques (OXA-51), ou ayant acquis des oxacillinases (OXA-23, OXA-24, OXA-40 ou OXA-58) [9]. Les clones sécréteurs d'OXA-58 sont les plus fréquemment retrouvés en Europe.

Au CHUG, 10 patients ont été colonisés ou infectés par des souches productrices de carbapénèmases en 2013. Les souches isolées étaient principalement des entérobactéries (*E. coli* NDM-1, *E. cloacae* NDM-1, *C. sedlakii* NDM-1, *K. pneumoniae* NDM-1, *E. coli* OXA-48, *K. pneumoniae* OXA-48, *K. oxytoca* OXA-48 et *E. aerogenes* OXA-48). Des souches d'*A. baumannii* OXA-23, et de *P. aeruginosa* VIM-2 ont également été retrouvées.

Le recours trop large aux CBP, bien au-delà des seuls cas d'infections cliniques documentées à EBLSE, favorise l'émergence de bactéries multi-résistantes. Il convient donc de limiter au maximum la pression de sélection exercée par ces antibiotiques et de maîtriser la prescription des CBP [43]. Une politique de lutte contre les bactéries résistantes à ces antibiotiques a été mise en place par les autorités nationales ainsi qu'au niveau local.

3) Politique de lutte contre les bactéries résistantes aux carbapénèmes

Les clés du succès dans la prévention de bactéries résistantes aux CBP sont la détection précoce des cas grâce à de bonnes pratiques de diagnostic, le confinement de la propagation à travers le dépistage des patients et des contacts, ainsi que la prévention de l'infection et les mesures de contrôle.

Pour les EPC, les autorités nationales de santé ont progressivement compris la nécessité de la prévention et du contrôle de ces bactéries. Un nombre croissant de pays a réagi et pris des mesures, comme cela est montré par la mise à disposition de plus en plus fréquente de recommandations sur les mesures de contrôle des infections pour prévenir la propagation des EPC [33].

3.1) Au niveau national

En France, bien que la prévalence de la résistance aux CBP chez les bacilles à Gram négatif soit encore faible, il convient de tout mettre en œuvre pour que cette situation reste la plus immuable possible.

Des recommandations nationales ont été diffusées dès décembre 2010 sous l'égide du ministère de la santé et du Haut Conseil de la Santé Publique [44]. Ces recommandations concernaient particulièrement les EPC, du fait de leur caractère émergent en France, de leur pouvoir de diffusion épidémique et de leur pathogénicité. Elles avaient pour objectif de diminuer le risque potentiel d'émergence et de diffusion de bactéries hautement résistantes importées de l'étranger, n'ayant diffusé en France que sous la forme de cas sporadiques ou de petites épidémies [44].

En décembre 2010, les « recommandations de bon usage des carbapénèmes », ont été publiées par la CAI de l'assistance publique des Hôpitaux de Paris, afin d'encourager leur usage raisonné et aussi limité que possible [3].

Parallèlement à ces recommandations, de nombreux partenaires et réseaux de surveillance se sont développés, dont la coordination a été placée sous l'égide de l'InVS [34]. Depuis 2010, on remarque que la diffusion de bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) est très nette et constante.

La rationalisation de l'utilisation des CBP est donc nécessaire et totalement dépendante du bon usage de l'ensemble des antibiotiques à notre disposition.

C'est pourquoi, en 2011, le « Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) » a affiché un objectif quantifié de réduction de 25% des consommations d'antibiotique en médecine humaine d'ici à son terme [45].

Parallèlement, l'étude nationale SPA-Carb a été mise en place. Coordonnée par la SPILF et l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), elle correspondait à la troisième enquête multicentrique sur la surveillance de la prescription des antibiotiques en France [46]. Cette enquête s'était intéressée à la prescription des CBP sur une période de trois mois (1er octobre au 31 décembre 2011) et consistait à recueillir, dans chaque établissement participant, des informations sur au moins 10 malades consécutifs qui avaient reçu des CBP durant cette période [46]. Deux mille deux cent dix-neuf patients ont été inclus, répartis dans 251 établissements. Les CBP étaient trop souvent utilisés pour le traitement d'infections communautaires (34%). Près d'un cinquième des prescriptions n'avaient pas fait l'objet d'un prélèvement microbiologique. Parmi les prescriptions de CBP qui avaient fait suite à l'identification de bactéries productrices de BLSE, une alternative aurait pu être envisagée dans deux-tiers des cas. La durée de traitement était supérieure à 7 jours dans 50 % des cas, et supérieure à 10 jours dans 30 % des cas [46].

Suite à cette enquête, un groupe de travail composé du Centre de coordination de lutte contre les infections associées aux soins du Sud-Ouest, de la SPILF et de l'ONERBA,

a développé un outil d'autoévaluation des prescriptions de CBP. Disponible depuis juin 2014, cet outil d'évaluation devrait permettre d'améliorer les pratiques de prescription de ces molécules [47].

En janvier 2014, une nouvelle instruction a été publiée [48]. L'application des recommandations préconisées dans cette instruction devrait permettre de maitriser la dissémination des BMR et des BHRe tout en garantissant aux patients la qualité et la sécurité des soins [48].

3.2) Au niveau local

Dans les établissements de santé, les acteurs institutionnels ont un rôle majeur dans le bon usage des CBP [49].

3.2.1) Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

Conformément à la réglementation, la COMEDIMS participe à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de l'établissement et est partie prenante dans la mise en place du contrat de bon usage [50;51]. Ses principales missions en matière de bon usage des antibiotiques sont :

- D'établir la liste des antibiotiques admis dans l'hôpital et la réactualiser ;
- D'établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et de proposer les modalités de ce contrôle ;
- De veiller à la diffusion régulière des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés
- D'examiner la consommation antibiotique au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale ;

- De rédiger des recommandations de bonnes pratiques faisant l'objet d'un consensus des utilisateurs ;
- De participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.

Cette commission travaille en étroite collaboration avec la CAI.

3.2.2) Commission des anti-infectieux

En accord avec la circulaire de 2002 et dans un objectif d'amélioration de l'usage des antibiotiques, une CAI a été mise en place au CHUG [52]. Composée d'infectiologues, de cliniciens, de pharmaciens, de bactériologistes et d'hygiénistes, cette commission est chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage.

Ses principales missions sont :

- L'élaboration et la diffusion aux services cliniques des recommandations locales de prise en charge des problèmes infectieux et du suivi de la consommation des antibiotiques
- L'élaboration de la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée et le développement de la prescription nominative [53]
- Les conseils aux prescripteurs sur le bon usage des antibiotiques
- La formation du personnel médical et paramédical [54]
- L'évaluation des pratiques et de l'impact des différentes actions mises en place (par exemple : évaluation de la prescription des glycopeptides et du suivi thérapeutique [55], prise en charge des pneumopathies [56;57], pertinence des prescriptions de fluoroquinolones ou d'antifongiques [58;59])
- La présentation de son activité à la commission médicale d'établissement, dans le cadre du rapport annuel de la commission des antibiotiques.

Dans ce contexte et sur le modèle des évaluations de pratiques professionnelles (EPP) proposées par la SPILF, cette commission a décidé de réaliser une revue de pertinence de la prescription des CBP.

Dans le but d'améliorer les prescriptions de CBP et de limiter l'émergence de BMR, cette première évaluation, dont les résultats sont présentés dans l'article ci-dessous, nous a permis de mieux appréhender le contexte et les situations des prescriptions de CBP sur le CHUG, ainsi que les non-conformités pour lesquelles nous proposerons des actions d'améliorations.

PRESENTATION DE L'ARTICLE

Résumé

Objectif. – Évaluer la conformité des prescriptions d'antibiotiques de la classe des carbapénèmes vis-à-vis des référentiels de prise en charge des infections nosocomiales et communautaires, en milieu hospitalier.

Patients et méthodes. – Cette enquête prospective concernait tous les patients, adultes et enfants, hospitalisés dans notre établissement hospitalier et recevant au moins une dose de carbapénème au cours de leur séjour, sur une période de quatre mois. Le recueil des données était réalisé à partir des dossiers patients sous format papier et informatisé (logiciel CristalLink, Centre Régional d' Informatique Hospitalière des Alpes, Grenoble, France). La conformité des prescriptions par rapport aux référentiels était évaluée par deux médecins infectiologues sur la base des critères suivants : indication, choix et modalités du traitement antibiotique (posologie et durée du traitement).

Résultats. – Cent cinquante-deux patients ont été inclus, dont 65,4% d'hommes. La décision d'instaurer une antibiothérapie par carbapénème était justifiée dans 76,3% des cas. Le traitement par carbapénème a été jugée conforme pour 73,9% des prescriptions empiriques, et pour 77,8% des prescriptions documentées, après réception de l'antibiogramme. La non-conformité de la prise en charge des infections par carbapénème était principalement liée à des prescriptions réalisées pour des infections communautaires. Une désescalade n'était pas envisageable chez 40,3% des patients. Parmi les prescriptions pour lesquelles une désescalade pouvait être envisagée, elle n'a été réalisée que chez 51,7% des patients. Malgré une durée moyenne de prescription de 7,5 jours, 23,7% des patients ont reçu plus de dix jours de traitement.

Conclusions. – Ces résultats imposent de renforcer le contrôle et améliorer la conformité des prescriptions de carbapénèmes.

1) Introduction

Les carbapénèmes (CBP), antibiotiques dérivés de la thiénamycine, appartiennent à la famille des bêta-lactamines. Mis sur le marché dès les années 1980, les trois CBP actuellement commercialisés sont réservés aux infections sévères. L'imipénème, premier commercialisé, est le principal CBP utilisé en France. Le méropénème, apparu environ 10 ans plus tard, est plus largement prescrit dans d'autres pays d'Europe et en Amérique du Nord. L'ertapénème et le doripénème, apparus dans les années 2000, sont utilisés plus ponctuellement. La commercialisation du doripénème a été arrêtée en août 2014. Gauzit et al et Wolff et al se sont intéressés aux principales caractéristiques des CBP en soulignant leurs points communs, leurs différences et en précisant les recommandations de bon usage de ces antibiotiques [3;5].

Depuis quelques années, les CBP sont de plus en plus prescrits au sein des structures hospitalières, faisant suite à une forte augmentation de l'incidence des BLSE (plus de 200 BLSE décrites à ce jour) [3] et au terrain des patients présentant de nombreuses comorbidités. Une sur-prescription est à l'origine d'une pression de sélection, favorisant l'émergence de bactéries résistantes aux CBP et peut conduire à la colonisation ou à l'infection des patients par ces bactéries. En France, bien que la prévalence de la résistance enzymatique des entérobactéries aux CBP soit faible, une augmentation significative du nombre d'épisodes signalés ces dernières années a été retrouvée [9;34;44]. Neuf ans après le signalement du premier épisode impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) recense 913 épisodes de ce type en 2014, ainsi qu'une propagation régionale de cas d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes (ABRC) [33;34]. Cette augmentation de la résistance aux CBP dans les établissements de santé nous place en position d'impasse thérapeutique pour des patients

en état critique, limitant ainsi fortement leurs chances de survie, étant donnée l'absence de nouveaux antibiotiques [3;4;48].

En accord avec la circulaire de 2002 et dans un objectif d'amélioration du bon usage des antibiotiques, une commission des anti-infectieux est bien identifiée dans notre établissement universitaire [52]. Elle est chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage. Dans ce contexte et sur le modèle des Evaluations de Pratiques Professionnelles (EPP) proposées par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), cette commission a décidé de réaliser une EPP de la prescription des CBP.

L'objectif de cette étude était d'évaluer au sein de notre établissement la conformité des prescriptions des CBP par rapport aux référentiels en vigueur.

2) Méthodes

2.1) Protocole d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective sur l'ensemble des secteurs pédiatriques et adultes d'un centre hospitalier universitaire de 2200 lits. L'enquête a eu lieu sur une période de quatre mois, entre le 1er janvier et le 30 avril 2012.

2.2) Population étudiée

Les patients étaient identifiés à l'aide du logiciel de prescription de l'établissement ou de la base de données en lien avec les armoires à pharmacie informatisées pour les secteurs de réanimation. Tous les patients, adultes et enfants, hospitalisés, ayant reçu au moins une dose de CBP au cours de leur séjour, étaient inclus.

2.3) Recueil des données et expertise des traitements

Les données étaient collectées par un enquêteur de formation médicale à l'aide d'une fiche d'enquête utilisée lors de l'enquête SPA-Carb, correspondant à la troisième enquête multicentrique sur la surveillance de la prescription des antibiotiques en France [46]. Coordonnée par la SPILF et l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), l'enquête SPA-Carb s'était intéressée à la prescription des CBP sur une période de trois mois (1er octobre au 31 décembre 2011) et consistait à recueillir, dans chaque établissement participant, des informations sur au moins 10 malades consécutifs qui avaient reçu des CBP durant cette période [46].

Selon la même méthodologie, les données cliniques, collectées dans les dossiers médicaux papiers et informatisés (logiciel CristalLink, Centre Régional d' Informatique Hospitalière des Alpes, Grenoble, France) et par l'interrogatoire des prescripteurs, comprenaient des

données démographiques, le secteur d'hospitalisation, les antécédents des trois mois (hospitalisation, antibiotiques), les antibiotiques administrés entre l'admission et la première dose de CBP. Concernant le traitement par CBP, les principales informations recueillies étaient la molécule prescrite, le site infectieux, le type d'infection, le type de prescription (probabiliste ou documentée), la date de première prise et la date de fin, les motifs de choix et d'arrêt, la posologie, le rythme d'administration, la voie d'administration ainsi que la traçabilité écrite : motif de la prescription, réévaluation à 48-72 heures, réévaluation à 7-10 jours et traçabilité de la durée prévue de traitement (Annexe 7).

Les fiches de recueil des données des patients étaient expertisées par deux médecins infectiologues. Ces experts ont apprécié la conformité des prescriptions des CBP par rapport aux référentiels. La conformité des prescriptions reposait sur les critères suivants :

- l'indication d'une antibiothérapie par CBP, justifiée ou non justifiée
- le choix du CBP avant réception de l'antibiogramme (prescription empirique).
- le choix du CBP après le résultat de l'antibiogramme (prescription adaptée).
- Si une désescalade était envisageable, avait-t-elle été effectuée ?
- les modalités du traitement : voie d'administration, posologie et durée

2.4) Méthodes d'analyse

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview 6.0. Une analyse descriptive de l'ensemble de la population a porté sur les variables sociodémographiques et cliniques. La conformité des pratiques a été estimée par un pourcentage encadré d'un intervalle de confiance exact à 95%.

3) Résultats

3.1) Caractéristiques de la population

Pendant la période d'étude, 152 patients ont été inclus (soit en moyenne 38 par mois). Un patient pouvait recevoir plusieurs prescriptions. L'analyse a porté sur 156 prescriptions réparties sur 10 secteurs d'hospitalisation**.** Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (65,4%). L'âge moyen était de 60,7 ans (Tableau III). Les services de médecine, de réanimation et d'hématologie étaient les principaux prescripteurs (Tableau III).

	Nombre	Pourcentage
Sexe: masculin	102	65,4
Origine de l'infection		
Infection nosocomiale	119	76,3
Infection communautaire	37	23,7
Type de prescription		
Empirique	111	71,2
Infection documentée	45	28,8
Prélèvements bactériologiques réalisés	117	75
Services d'hospitalisation		
Médecine	57	36,5
Chirurgie	27	17,3
Réanimation	22	14,1
Maladies infectieuses	16	10,2
Hématologie	16	10,2
Hémodialyse	6	3,9
Pédiatrie	5	3,2
Cancérologie	4	2,6
Gériatrie aiguë	2	1,3
Obstétrique	1	0,7

Tableau III : Caractéristiques des patients participant à l'étude (nombre = 156)

Les CBP étaient le plus souvent prescrits pour le traitement d'infections pulmonaires (n=29-18,6%), abdominales (n=22-14,1%), urologiques (n=22–14,1%) et dans les neutropénies fébriles (n=13- 8,3%) (Tableau IV).

Type d'infection	Nombre de prescription	Pourcentage
Infection pulmonaire	29	18,6
Infection abdominale	22	14,1
Agranulocytose fébrile	13	8,3
Pyélonéphrite	12	7,7
Infection SNC	10	6,4
Infection sur cathéter +/- bactériémie	9	5,8
Infection d'origine inconnue	7	4,5
Infection peau et tissus mous	7	4,5
Infection os et articulation	7	4,5
Bactériémie isolée	6	3,8
Pied diabétique	5	3,2
Cystite	5	3,2
Prostatite	5	3,2
Infection intra-oculaire	5	3,2
Antibioprophylaxie chirurgicale	4	2,5
Bronchite	2	1,3
Endocardite infectieuse	2	1,2
Appareil génital	1	0,7
Infection à CD associée	1	0,7
Indication non retrouvée	1	0,7
Autre	3	1,9

SNC : *Système nerveux central* CD : *Clostridium difficile*

Tableau IV : Répartition des sites d'infection (nombre =156)

Dans 119 cas (76,3%) les CBP ont été utilisés pour traiter une infection nosocomiale et dans 111 cas (71,1%) en empirique. L'imipénème (n = 88, 56,4 %) et l'ertapénème (n = 42, 26,9%) étaient les deux antibiotiques les plus prescrits (Tableau V).

	Nombre de prescriptions	Pourcentage de l'ensemble des prescriptions
Imipénème	88	56,4
Ertapénème	42	26,9
Meropénème	25	16,0
Doripénème	1	0,7

Tableau V : Répartition des anti-infectieux prescrits (nombre = 156)

3.2) Conformité de l'antibiothérapie

Parmi les 156 prescriptions, la décision thérapeutique était adéquate dans 119 cas, soit 76,3 %. Chez les 111 patients ayant bénéficié d'une prescription empirique, 82 étaient conformes aux référentiels (73,9%). Trente-cinq des 45 prescriptions basées sur un résultat de microbiologie étaient conformes aux référentiels (77,8%). Si l'on s'intéresse à la conformité des prescriptions en fonction des molécules utilisées, une non-conformité des prescriptions était retrouvée pour 19 prescriptions d'imipénème (21,6%) et 11 prescriptions d'ertapénème (26,1%) (Tableau VI).

La non-conformité la plus fréquente consistait à prescrire une antibiothérapie par CBP pour une infection communautaire. On a également observé l'utilisation d'antibiotiques non recommandés en première ligne compte tenu d'une mauvaise évaluation de la gravité pour l'ertapénème (infection du pied diabétique dans le service d'endocrinologie, pneumopathie d'inhalation communautaire en service de médecine).

	Conformité		Non-conformité	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Totalité des prescriptions	119	76,3	37	23,7
Type de prescription				
Prescription empirique	82	73,9	29	26,1
Prescription documentée	35	77,8	10	22,2
Molécules prescrites				
Imipénème	69	78,4	19	21,6
Ertapénème	31	73,9	11	26,1
Méropénème	23	93	2	7
Doripénème	0	0	1	100
Services				
Gériatrie	0	0	2	100
Médecine vasculaire	0	0	1	100
Endocrinologie	2	50	2	50
Médecine interne	19	63,4	11	36,6
Gastro-entérologie	10	77	3	23
Infectiologie	14	87,5	2	12,5
Pneumologie	7	87,5	1	12,5
Hématologie	14	87,5	2	12,5
Pédiatrie	5	100	0	0
Néphrologie	6	100	0	0
Gynécologie	1	100	0	0
Neurologie	1	100	0	0
Oncologie	4	100	0	0
Orthopédie	0	0	1	100
Chirurgie thoracique et vasculaire	1	50	1	50
Chirurgie digestive	5	55,6	4	44,4
Ophtalmologie	3	60	2	40
Chirurgie urologique	3	75	1	25
ORL	1	100	0	0
Chirurgie main et maxillo-faciale	5	100	0	0
Neurochirurgie	1	100	0	0
Réanimation polyvalente chirurgicale	1	50	1	50
Réanimation médicale	15	83,3	3	16,7
Réa neurochirurgicale	1	100	0	0

ORL : *Oto-rhino-laryngologie*

Tableau VI : Conformité des prescriptions de carbapénèmes (nombre = 156)

Parmi les 152 patients ayant reçu une antibiothérapie par CBP, une désescalade n'était pas envisageable chez 63 patients (40,3%). Parmi les 87 prescriptions pour lesquelles une désescalade pouvait être envisagée, elle n'a été réalisée que chez 45 patients (51,7%), dont 36 ont bénéficié d'un antibiotique autre qu'un CBP et neuf patients ont reçu de l'ertapénème (Tableau VII).

	Nombre	Pourcentage
Possible et non faite	42	26,9
Faite sans carbapénème	36	23
Faite pour ertapénème	9	5,7
Pas faisable	63	40,3

Tableau VII : Répartition des prescriptions après réévaluation

3.3) Conformité de la durée de traitement

La durée moyenne de prescription était de 7,5 jours (médiane de 5 jours et étendue de 1 à 52 jours). Pour 52,6% des patients, la durée de traitement était comprise entre un et cinq jours. Les autres patients, répartis en deux groupes homogènes de 23,7%, ont été traités soit de cinq à dix jours, soit plus de dix jours. La durée de prescription était définie d'emblée chez 43,5% des patients.

4) Discussion

Ce travail montre que les recommandations locales et nationales concernant les CBP n'étaient pas suivies pour près d'un quart des prescriptions de notre établissement. Principalement prescrits dans le traitement des infections pulmonaires, abdominales et urologiques, les CBP ont majoritairement été utilisés en empirique et pour le traitement d'infections nosocomiales. Toutefois on retrouve 23.7% de prescriptions pour des infections communautaires. Une non-conformité aux référentiels a été retrouvée dans 26,1% des prescriptions empiriques et dans 22,2% des prescriptions basées sur un résultat de microbiologie. Les prescriptions d'imipénème et d'ertapénème, les deux antibiotiques les plus prescrits, étaient respectivement non conformes dans 21,6% et 26,1% des cas. Parmi les 87 prescriptions qui auraient pu faire l'objet d'une désescalade, elle n'a été réalisée que pour 45 prescriptions. Malgré une durée moyenne de prescription de 7,5 jours et une médiane de 5 jours, 23,7% des prescriptions ont été poursuivies plus de 10 jours.

Dans notre étude 76,3% des prescriptions de CBP sont effectuées pour des infections nosocomiales et elles sont à 28,8% documentées au moment de leur réalisation. L'étude de Navas et al à Nantes rapporte des résultats équivalents (respectivement 76% et 25%) [60]. A Nancy, Talansier rapporte un taux de prescription des CBP à 60% documentées au moment de leur réalisation [61].

La non-conformité du choix du traitement, évaluée à 23,7% par nos experts, est légèrement inférieure aux taux retrouvés dans trois études, dont les taux sont respectivement de 30% [62], 36,2% [60] et 37,8% [63]. La non-conformité la plus fréquente était la prescription « abusive » de CBP dans des situations d'infections communautaires, pouvant s'expliquer par la nette augmentation d'incidence des EBLSE notamment pour *E. coli.* Dans l'enquête trans-réseaux menée en 2006, dont le but était de décrire l'épidémiologie des EBLSE en

milieu communautaire, une prévalence des EBLSE de 1,1% a été retrouvée. Parmi ces souches, 67% étaient des *E. coli*. Soixante-deux pour cent des patients porteurs d'une EBLSE avaient des antécédents d'hospitalisation. La prévalence des BLSE chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'hospitalisation était seulement de 0,5% [64]. La revue de pertinence de Talansier révèle que 19,4% des infections communautaires traitées par CBP étaient documentées à EBLSE [61]. Avec l'enquête SPA-Carb, incluant la participation de 251 établissements et 2219 patients, Gauzit montre un risque de banalisation de l'usage des CBP avec 34% d'utilisation pour des infections communautaires et près de 20% sans réalisation du moindre prélèvement microbiologique [46].

La durée moyenne de traitement dans notre étude est de 7,5 jours avec une médiane de cinq jours, ce qui correspond aux recommandations de bon usage des CBP qui préconisent une durée de traitement la plus courte possible n'excédant pas sept à dix jours [3]. Plusieurs études ont montré qu'une relation existe entre la durée de traitement par les CBP et le risque d'émergence des souches résistantes [16;65]. 23,7% des patients ont reçu plus de dix jours de CBP au cours de leur séjour. L'étude SPA-carb a présenté des résultats proches des nôtres, avec une médiane de sept jours et une durée de traitement supérieure à dix jours chez 30% des patients [46].

Ce niveau de conformité aux recommandations de bon usage des CBP, bien que comparable aux taux retrouvés dans la plupart des autres établissements de taille équivalente [15;61], est encore trop faible au vu du contexte actuel. Ces résultats posent la question de l'impact des référentiels médicaux et des plans d'alertes nationaux sur les antibiotiques. Les derniers bilans de l'InVS ont en effet montré qu'en France, malgré une consommation d'antibiotiques en baisse (diminution de 16% entre 2000 et 2010), on observe une stabilité voire une légère augmentation de la consommation des CBP depuis

2008. Ceci s'explique par une pandémie mondiale des EBLSE. Ce mésusage participe à l'émergence de bactéries hautement résistantes, dont la dissémination s'est récemment accélérée au niveau mondial, avec l'apparition des EPC et des ABRC, et laissant craindre à court terme d'aboutir à des impasses thérapeutiques [66;67]. Malgré les campagnes menées dans notre pays depuis 2002, la prise de conscience n'est pas totalement partagée [68]. En 2011, le nombre de cas incidents d'EBLSE dans les établissements de santé était de 8475 dont 36% en médecine, 20% en chirurgie, 13% en réanimation [69].

C'est pourquoi, en 2011, un nouveau plan a vu le jour. Il s'agit du « Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) » qui affiche un objectif quantifié de réduction de 25% des consommations d'antibiotiques en médecine humaine d'ici à son terme. Dans une stratégie de juste utilisation des antibiotiques, ce plan s'articule autour de trois axes stratégiques, huit mesures et vingt-deux actions. Ces actions passent notamment par l'information et la formation des professionnels de santé, la mise en place d'outils d'aide à la prescription, une surveillance renforcée des consommations d'antibiotiques et un meilleur encadrement de la dispensation des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances ou de dernier recours, tels que les CBP. Ce plan prévoit également la sensibilisation de la population aux enjeux d'une bonne prise en charge et la promotion de la recherche [45]. Deux ans après la mise en place de ce plan, le dernier bilan de l'InVS montre que le nombre d'EPC ne cesse de croître : 10 épisodes signalés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 233 en 2012, 405 en 2013 et 412 sur les huit premiers mois de 2014 [34]. Cette même année, l'enquête européenne sur les EPC montre que la situation ne cesse de se détériorer depuis 2010, avec une augmentation de la diffusion des EPC et des ABRC en Europe [33].

Dans le but de limiter la pression de sélection exercée par les CBP, une double stratégie doit être mise en place. Premièrement, il faut prévenir la transmission croisée des bactéries

multi et hautement résistantes aux antibiotiques émergentes. Pour ceci, la Direction Générale de la Santé a récemment diffusé des recommandations afin de garantir aux patients la qualité et la sécurité des soins, tout en maitrisant la dissémination de ces bactéries hautement résistantes [48]. Deuxièmement, la maitrise de cette diffusion repose sur la réduction et la juste prescription des CBP. La rationalisation de l'utilisation de ces antibiotiques est donc nécessaire et totalement dépendante du bon usage de l'ensemble des antibiotiques à notre disposition. Les CBP sont inscrits sur la liste des antibiotiques à « prescription contrôlée » [49]. Lors de la délivrance nominative de ces antibiotiques, le pharmacien a un rôle essentiel à jouer, notamment par l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la vérification de sa conformité aux référentiels, et, s'il y a lieu, avec la documentation microbiologique. Des alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à EBLSE sont disponibles dans la plupart des situations [70] et doivent être utilisées dès lors que cela est possible. La consultation d'un référent infectiologue lors de chaque instauration de traitement par CBP suivie d'une dispensation par la pharmacie effective après cet avis, permettrait de contrôler et garantir le bon usage de ces antibiotiques.

5) Conclusion

La conformité des prescriptions de CBP n'est pas encore totalement satisfaisante. Devant ces résultats, la commission des anti-infectieux de notre établissement envisage une intervention multifacettes, avec rendu des résultats aux prescripteurs par service, rappel du bon usage de ces antibiotiques et des recommandations actuelles, mise en place de contrôles réguliers des prescriptions et réévaluation des traitements à longue durée. Ces résultats seront également présentés aux pharmaciens de l'établissement afin de renforcer le dispositif de dispensation contrôlée de ces antibiotiques « réservés ». L'impact de cette intervention sur les pratiques médicales devra être évalué.

DISCUSSION GENERALE

Ce premier état des lieux des pratiques de prescriptions des CBP dans notre établissement, a montré que les recommandations locales et nationales concernant les CBP n'étaient pas suivies pour près d'un quart des prescriptions. Les prescriptions d'imipénème et d'ertapénème, les deux antibiotiques les plus prescrits, étaient respectivement non conformes dans 21,6% et 26,1% des cas. La non-conformité la plus fréquente consistait à prescrire une antibiothérapie par CBP pour une infection communautaire. Nous avons également observé l'utilisation d'antibiotiques non recommandés en première ligne compte tenu d'une mauvaise évaluation de la gravité pour l'ertapénème (infection du pied diabétique, pneumopathie d'inhalation communautaire). Quant à la réévaluation du traitement, une désescalade n'a été réalisée que chez 45 patients parmi les 87 prescriptions pour lesquelles une telle démarche aurait pu être réalisée. La durée moyenne de traitement était de 7,5 jours avec une médiane de cinq jours ; 23,7% des patients ont reçu plus de dix jours de CBP au cours de leur séjour.

Suite à ces résultats, nous devons envisager de renforcer notre dispositif de surveillance de l'utilisation des CBP et de mettre en place des outils d'aide à la prescription de ces antibiotiques.

La surveillance des prescriptions de carbapénèmes

Les infectiologues de notre établissement émettent des avis quant aux prescriptions de CBP, sur sollicitation des prescripteurs. Seul le service de réanimation médicale bénéficie d'une réévaluation hebdomadaire systématique de toutes les prescriptions. Réalisée par le référent infectiologue de notre établissement, chaque prescription est rediscutée avec les médecins.

Les données de la littérature montrent qu'un avis infectieux précoce, en début de traitement permet une réduction de la consommation des CBP [71;72]. Au CH d'Angoulême, 294 prescriptions d'antibiotiques ont été contrôlées par le référent anti-infectieux en 2013 (Céphalosporines de 3ème génération, CBP, fluoroquinolones). Les principaux impacts de ce contrôle ont été l'arrêt de 70% des antibiothérapies inadaptées (29/42) ainsi que la diminution de la consommation des CBP de près de 15% entre 2012 et 2013 [71]. Malgré l'absence d'exhaustivité du contrôle des prescriptions et la mauvaise adhésion initiale des prescripteurs, cette démarche a permis de stopper plus de deux-tiers des prescriptions inadaptées et de sensibiliser les prescripteurs séniors au bon usage des antibiotiques [71]. Au CH du Francilien, Gilbert K et al montre qu'un avis infectieux systématique des prescriptions de CBP aboutit à 50 % de désescalade ou arrêt des antibiotiques, sans pour autant nuire au pronostic des patients [72]. Le délai médian entre l'introduction du traitement et l'avis infectieux était de 1,5 jour (0–5) [72].

Dans notre établissement, une telle démarche semble assez compliquée à mettre en œuvre, au vu du nombre important de prescriptions de CBP (21DDJ/1000JH). Afin de limiter le mésusage de ces antibiotiques sans surcharger les demandes d'avis, la CAI de notre établissement a renforcé son dispositif de surveillance des prescriptions de CBP avec une surveillance systématique de toutes les prescriptions dont la durée de traitement est supérieure à 7 jours. En effet, plusieurs études ont montré qu'il convient de limiter le traitement à la durée la plus courte possible, sachant que les indications justifiant un traitement prolongé de plus de 7 à 10 jours sont rares et qu'une relation existe entre la durée de traitement par les CBP et le risque d'émergence des souches résistantes [3;16;65].

Depuis décembre 2014, les patients recevant des CBP dans notre établissement sont identifiés à l'aide du logiciel de prescription (logiciel CristalLink, Centre Régional d' Informatique Hospitalière des Alpes, Grenoble, France). Lorsque la durée de traitement

excède 7 jours, le référent intervient pour rediscuter des prescriptions avec le prescripteur. La raison de la prescription est également précisée dans le dossier médical.

Toutefois, cette surveillance présente des limites. D'une part, elle ne s'applique pas aux services non informatisés ou ayant un logiciel de prescription différent de CristalLink. D'autre part, cette surveillance est réalisée à partir d'une extraction hebdomadaire des données, ce qui est susceptible d'entrainer un retard de prise en charge, notamment pour les prescriptions dont le septième jour est atteint le lendemain de la date d'extraction. De même, le temps de latence entre l'extraction et l'analyse du fichier par le référent rend certaines informations erronées.

Outre la surveillance des prescriptions, la surveillance de la consommation globale des CBP sur le CHUG est également possible grâce à l'outil ConsoRes.

L'outil CONSORES

Disponible depuis janvier 2012, ConsoRes est un e-outil de surveillance et d'analyse des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. Il permet de visualiser les données à l'échelon de l'établissement mais également au niveau des services, et d'établir des comparaisons avec les autres établissements de même type ou de même dimension [73].

Outil de surveillance alimenté par les pharmaciens et les microbiologistes, tous les acteurs de l'établissement peuvent accéder aux données, qu'ils aient une activité transversale (pharmacien, bactériologiste, hygiénistes …) ou sectorisée. Outil pédagogique, il permet également aux prescripteurs de mesurer l'impact écologique de leurs prescriptions [73].

Une enquête nationale, réalisée entre le 28 janvier et le 11 février 2014, a montré que cet outil permettait de faire suivre des informations ciblées aux cliniciens. Parmi les

établissements inscrits en 2012 et en 2013, 70% (21/30) et 57% (53/93) ont respectivement pu identifier et mettre en œuvre des actions pour améliorer l'usage des antibiotiques [73].

Disponible depuis quelques mois au CHUG, cet outil est également présent dans plus de vingt établissements de l'inter-région Rhône-Alpes. Des internes en pharmacie travaillent à sa mise en place et alimentent trimestriellement la base de données relative aux consommations d'antibiotiques. Très prochainement, des données de résistances bactériennes devraient être renseignées, ce qui permettra, par la suite, de rapprocher l'évolution des consommations et des résistances.

Bien qu'encore peu déployé sur le CHU, cet outil de pilotage est une véritable aide pour la commission médicale d'infectiologie, lui permettant de définir les services les plus gros consommateurs de CBP, et ainsi mener des campagnes de sensibilisation ciblées dans ces services.

Les campagnes de sensibilisation

Comme mentionné dans le plan antibiotique 2011-2016, la sensibilisation des prescripteurs est l'une des actions visant à réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances. Elle passe notamment par la diffusion d'informations sur les consommations et les résistances [45].

La sensibilisation des équipes médicales a déjà démontré son efficacité dans plusieurs établissements. A Nancy, après une première évaluation retrouvant un taux de non-conformité de 16%, l'ensemble des prescripteurs des établissements audités a été sensibilisés sur les pratiques de prescriptions des CBP. Des éléments d'amélioration de leurs pratiques ont également été proposés. Bien que le délai entre la diffusion des recommandations et la mise en place du deuxième tour d'évaluation ait été court, il a été

constaté une diminution de moitié du taux de prescriptions non conformes (de 13,9 à 7,4%) [61].

Au CHUG, une campagne de sensibilisation des prescripteurs a été débutée, avec un rendu des résultats par service et un rappel du bon usage de ces antibiotiques ainsi que des recommandations actuelles. Les services prioritairement sensibilisés ont été choisis en fonction de leur état de consommation (réanimations, infectiologie) et/ou du taux de non-conformités retrouvé dans notre EPP (médecine interne). En lien avec les microbiologistes et les hygiénistes de notre établissement, l'épidémiologie locale des bactéries productrices de BLSE et des bactéries résistantes aux CBP est également présentée.

Les équipes médicales les plus exposées à ces antibiotiques, tels que les services de réanimation, font l'objet d'une sensibilisation régulière, sous forme de « flash info » avec présentation de leur état de consommation de CBP et des dernières recommandations en vigueur [11]. Dans le service d'infectiologie, une séance bibliographique des EPP réalisées sur les prescriptions de CBP a été organisée.

Ces résultats devront être présentés aux pharmaciens et internes en pharmacie de l'établissement afin de renforcer le dispositif de surveillance et de distribution de ces antibiotiques « réservés ».

La procédure de bon usage des carbapénèmes

Selon les recommandations de la HAS 2008, l'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre est nécessaire [49]. Ces recommandations, formulées sous forme de protocoles écrits, sont indispensables au minimum dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques et/ou à risque élevé de résistance bactérienne [74].

Nous avons donc rédigé une procédure de bon usage des CBP sur le même modèle que les procédures déjà disponibles dans notre établissement pour d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, fluoroquinolones, glycopeptides, …). Elaborée par un ensemble d'experts cliniciens et de pharmaciens hospitaliers, en s'appuyant sur les recommandations nationales, cette procédure reprend les grands principes de traitement par les CBP, le spectre d'action de ces molécules, les principales indications et posologies des CBP, leurs effets indésirables et les précautions d'emploi de ces antibiotiques (Annexe 8).

En cours de validation par les membres de la CAI, cette procédure sera diffusée à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement. Elle sera également disponible, en version informatique, sur l'intranet du CHUG, dans la rubrique « Procédures et Qualité (V-Doc) », « Bon usage des anti-infectieux », « Référentiels Commission Anti-Infectieux ».

La dispensation nominative des carbapénèmes

Actuellement, les CBP sont en délivrance globale sur le CHUG. Comme pour d'autres médicaments, les unités de soins réalisent donc une commande en fonction des prescriptions pour l'ensemble des patients. Dans ce cas, aucun document de prescription n'est transmis à la pharmacie et aucune analyse pharmaceutique des ordonnances n'est effectuée. Ces antibiotiques sont préparés et distribués par les infirmiers, à partir de la dotation globale des services. Seuls dans les services bénéficiant d'un interne en pharmacie, les prescriptions de CBP sont analysées avant la première administration, puis quotidiennement. Toutefois, une administration avant l'analyse pharmaceutique est réalisée lorsque la demande est faite en journée de manière nominative ou que la prescription est réalisée la nuit ou le week-end.

D'après les résultats de notre EPP, les principaux services prescripteurs de CBP sont la médecine interne (n=30), la réanimation médicale (n=18), l'infectiologie (n=16),

l'hématologie (n=16) et la gastro-entérologie (n=13). Les services de chirurgie digestive (n=9) et d'ophtalmologie (n=5) prescrivent régulièrement des CBP. Parmi ces services, un taux de non-conformité élevé a été retrouvé en médecine interne (n=11-36,6%), en chirurgie digestive (n=4-44,4%) ou encore en ophtalmologie (n=2-40%). En réanimation médicale, en hématologie et en infectiologie, les taux de non-conformité sont plus faibles, avec 16,7% pour la réanimation médicale et 12,5% pour les deux autres services.

Devant ces résultats, un maintien des dotations pour les services de réanimation, d'hématologie et d'infectiologie peut être envisagé, d'autant que ces services sont amenés à prendre régulièrement en charge des patients présentant des tableaux cliniques de gravité particulière (choc septique, sepsis grave, neutropénie fébrile). Un traitement anti-infectieux empirique précoce et approprié est primordial dans la prise en charge optimale d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. L'administration de ce traitement dans les 3 heures suivant le diagnostic est recommandée [75].

Pour les autres services de médecine et de chirurgie, nous envisageons de modifier nos modalités actuelles de distribution des CBP et de les inclure sur la liste des médicaments à dispensation nominative. Démarche pilote dans notre établissement, sa mise en place s'effectuera en plusieurs étapes :

- **1ère étape** : Recensement des services possédant des dotations de CBP et suppression de ces dotations après avoir communiqué avec les équipes médicales et soignantes.

- **2ème étape** : Dispensation nominative des CBP. A cette étape, le pharmacien a un rôle essentiel à jouer, notamment par l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance. Les principaux points à vérifier sont les suivants :

- ***Le choix de l'antibiotique :*** le pharmacien analyse la prescription et la démarche thérapeutique qui est à l'origine du choix de l'antibiotique prescrit.
- ***La posologie de l'antibiotique :*** la posologie devra être adaptée à la molécule utilisée, à l'indication et au profil du patient. A cette étape, les paramètres biologiques explorant la fonction rénale (créatininémie, urée plasmatique, clairance de la créatinine) devront être vérifiés ; une adaptation de la posologie devra être envisagée devant toute altération de la fonction rénale, selon les recommandations du dictionnaire VIDAL® [8].
- ***La cohérence entre la documentation microbiologique et le choix de l'antibiotique :*** une fois le germe responsable de l'infection isolé et les résultats de l'antibiogramme obtenus, une réadaptation de l'antibiothérapie en faveur d'un antibiotique à spectre plus étroit doit être envisagée, même si l'antibiotique à large spectre initialement prescrit est efficace. Nommée la désescalade des antibiotiques, cette stratégie thérapeutique est importante pour limiter l'émergence de souches résistantes.

  A cette étape, le pharmacien vérifie que le clinicien a réévalué son antibiothérapie probabiliste à la réception des résultats de l'antibiogramme.

Pour mener à bien cette analyse, des outils d'aide à la dispensation devront être mis à disposition des pharmaciens (liste des indications et des non-indications, référentiels locaux et nationaux en vigueur, accès au site GPR®,…). En cas de doute, ils pourront être amenés à consulter le référent infectiologue de l'établissement.

Réalisée dans le service clinique ou à la PUI, cette étape d'analyse pharmaceutique sera directement suivie par une étape de délivrance. Le traitement préparé sera individualisé et attribué à un seul patient puis envoyé dans le service clinique, selon nos

modalités actuelles de distribution des médicaments. Concernant la quantité de flacons à délivrer, nous pouvons envisager deux situations :

- Lors de l'initiation du traitement, une réévaluation étant prévue à 48-72 heures, la quantité délivrée permettra de couvrir une durée de 72 heures [3;49;76].
- Après réévaluation à 48-72h, la quantité délivrée permettra de couvrir une durée de 3 à 4 jours [49;76].

Une fois parvenu dans l'unité de soins, le traitement devra être rangé et stocké dans le casier nominatif du patient. Ces flacons ne devront pas être utilisés pour le traitement d'un autre patient du service. De même, aucun dépannage inter-unités ne devra être réalisé.

- **3ème étape** : Gestion des reliquats en fin de traitement. Comme pour tout médicament hors dotation, délivré pour un patient nominativement, ces antibiotiques devront être systématiquement retournés à la pharmacie s'ils ne sont pas utilisés à la fin du traitement.

  Afin d'éviter la formation de dotations dites « sauvages » dans les unités de soins, une surveillance régulière des prescriptions en cours sera nécessaire. Un appel au service permettra de confirmer l'arrêt du traitement et, le cas échéant, d'organiser le retour des reliquats.

Les enjeux de la mise en place de la dispensation nominative des CBP au sein de notre établissement sont de limiter le mésusage de ces antibiotiques et d'évaluer la faisabilité d'une telle démarche ; Le cas échéant, son déploiement à d'autres antibiotiques et/ou à d'autres anti-infectieux, tels que les antifongiques, pourra être envisagé.

Les perspectives thérapeutiques

A une époque où règne un réel déséquilibre causé par l'émergence constante de BMR et l'absence de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, un nouvel espoir est très récemment apparu avec la découverte de la teixobactine. Cet antibiotique, issu d'*Eleftheria terrae,* cible les bactéries à Gram positif. Malgré son absence d'activité sur les bactéries à Gram négatif, la technique utilisée de culture in vitro semble prometteuse, laissant espérer que de nombreux antibiotiques feront suite rapidement [77].

A plus courte échéance, la mise à disposition de la témocilline dans notre pays, antibiotique déjà commercialisé dans de nombreux pays frontaliers (Belgique, Luxembourg, Royaume Unis) est une piste de réflexion, comme épargne des CBP. En effet, cet antibiotique, dont le spectre est réduit aux bactéries aérobies à Gram négatif (dont *Burkholderia cepacia*, mais à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter spp*), présente une stabilité à l'hydrolyse par la plupart des β-lactamases, y compris les BLSE et les céphalosporinases de type Amp C. L'intérêt de cet antibiotique réside donc dans le traitement des infections à EBLSE et *Burkholderia cepacia complex*, comme molécule de recours aux CBP [78;79].

Malgré ces perspectives, l'usage prudent des antibiotiques doit être maintenu. Deux raisons à cette prudence, la longue échéance de mise à disposition de ces antibiotiques, notamment pour la teixobactine, et le risque d'émergence de bactéries résistantes à ces antibiotiques.

Les souches d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* productrices de carbapémènases sont à ce jour encore sporadiques en France, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays. Pour que cette situation perdure, une mobilisation durable et déterminée de tous les acteurs, prescripteurs, pharmaciens, patients et pouvoirs publics est indispensable.

CONCLUSION

Les carbapénèmes (CBP) sont réservés aux infections sévères échappant aux autres antibiotiques. Depuis quelques années, nous observons une augmentation des souches productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. Cette situation épidémiologique, très préoccupante, est responsable d'une augmentation de la consommation des CBP et secondairement, de l'émergence de bactéries productrices de carbapénèmases, dont la dissémination s'est récemment accélérée au niveau mondial. Cette situation nous place en position d'impasses thérapeutiques.

Afin de limiter le développement des résistances au niveau local et pour répondre aux directives nationales, nous avons mis en place une revue de pertinence des prescriptions de CBP au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Cette étude prospective nous a permis de faire un premier état des lieux des pratiques de prescriptions de ces antibiotiques. Elle concernait tous les patients, adultes et enfants, hospitalisés dans notre établissement et recevant au moins une dose de CBP au cours de leur séjour, sur une période de quatre mois.

Cent cinquante-deux patients ont été inclus. Les principaux services prescripteurs de CBP étaient la médecine interne, la réanimation médicale, l'infectiologie, l'hématologie, la gastro-entérologie et le service de chirurgie digestive. Plus d'un-quart des prescriptions n'étaient pas conformes aux référentiels, notamment dans les services de

médecine interne et de chirurgie digestive. La non-conformité la plus fréquente consistait à prescrire une antibiothérapie par CBP pour une infection communautaire. Une désescalade thérapeutique n'a été réalisée que pour la moitié des prescriptions pour lesquelles une telle démarche aurait pu être envisagée. 23,7% des prescriptions ont été poursuivies plus de 10 jours.

Ce niveau de non-conformité, bien que comparable aux taux retrouvés dans la plupart des autres établissements de taille équivalente est encore trop élevé au vu du contexte actuel. C'est pourquoi, suite à cette étude, une campagne de sensibilisation des prescripteurs a été débutée. Nous proposons également des outils d'amélioration de leurs pratiques, passant notamment par la mise à disposition d'un protocole de bon usage des CBP, la dispensation nominative du traitement, ainsi qu'une surveillance systématique de toutes les prescriptions dont la durée de traitement est supérieure à 7 jours.

Une étude similaire à celle-ci, devra être envisagée afin de voir si une dynamique d'amélioration des pratiques se met en place. En attendant ce second tour d'évaluation, les données quant à l'évolution des taux d'infection à bactéries multi-résistantes devront être régulièrement présentées aux équipes médicales et pharmaceutiques.

VU ET PERMIS D 'IMPRIMER

Grenoble, le 5/3/2015

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER * GRENOBLE 1 * U.F.R PHARMACIE

LE DOYEN

C. RIBUOT

LE PRESIDENT DE THESE

Docteur Pierrick BEDOUCH

Dr Pierrick BEDOUCH
Pharmacien MCU-PH
CHU GRENOBLE
Pôle pharmacie
N° ordre section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

BILBIOGRAPHIE

[1] Giamarellou H, Poulakou G. Multidrurg-resistant Gram negative infections: what are the treatment option? Drugs 2009;69:1879-901.

[2] Institut de veille sanitaire. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé français. Données 2012. 2014. Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-francais. Consulté le 17 janvier 2015.

[3] Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques 2010;12:183–9.

[4] Haut conseil de la santé publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010. Disponible à partir de l'URL : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162. Consulté le 15 décembre 2014.

[5] Wolff M, Joly-Guillou ML, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation 2009;18 Suppl 2:199–208.

[6] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Doribax 250 et 500 mg, poudre pour solution pour perfusion. Arrêt de commercialisation. 2014. Disponible à partir de l'URL : http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/DORIBAX-250-et-500-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion-Arret-de-commercialisation. Consulté le 16 août 2014.

[7] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007;67:1027–52.

[8] E-Vidal [Internet]. Paris : Vidal ; c2013-2015. Disponible à partir de l'URL : http://use.evidal.net/recherche/recherche_produit?_application=evidal&content=html&_dataClass=recherche&_name=recherche_produit. Consulté le 04 janvier 2015.

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

[10] Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. Antimicrob Agents Chemother. Mar 2013; 57(3): 1488–95.

[11] Société de Réanimation de Langue Française & Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique), Recommandations formalisées d'experts. 2014.

Disponible à partir de l'URL : http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-RFE-ATB-Rea.pdf. Consulté le 25 janvier 2015.

[12] Phelps SJ, Hagemann TM, Lee KR, Thompson AJ. Pediatric Injectable Drugs, 10th Edition (The Teddy Bear Book). Tenth Edition; 2013

[13] Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatrc & Neonatal Dosage Handbook 21st Edition. Lexicomp; 2014

[14] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issue for antibiotics in the critically ill patients. Crit Care Med 2009;37:840-51.

[15] Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, et al. Acquisition of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. Clin Infect Dis 2004;38:670–7.

[16] Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, Kraniotaki H, Zervakis D, Koutsoukou A, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposed to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Intensive Care Med 2007;33:1524–32.

[17] Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar J, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients : a randomized open-label controlled trial. Critical Care 2012;16(3):R113

[18] Wang Z, Shan T, Liu Y, Ding S, Li C, Zhai Q, et al. Comparison of 3-hour and 30-minute infusion regimens for meropenem in patients with hospital acquired pneumonia in intensive care unit: a randomized controlled clinical trial. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014 Sep;26(9):644-9.

[19] Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenemcilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3304–10.

[20] Institut de veille sanitaire. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin. Résultats 2009. 2011. Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/publications/2011/surveillance_conso_antibiotiques/index.html. Consulté le 08 décembre 2014. .

[21] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2013. 2014. Disponible à partir de l'URL : http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx. Consulté le 10 janvier 2015.

[22] Andremont A. Commensal flora may play a key role in spreading antibiotic resistance. ASM News2003;69:601-7.

[23] Poirel L, Nordmann P. Résistance aux beta-lactamines chez Acinetobacter baumannii: évolution et émergence de nouveaux mécanismes. Antibiotiques 2006;8:100-7.

[24] Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos TransR Soc Lond BBiol Sci 1980;289:321-31.

[25] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151-61.

[26] Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, et al. World wide diversity of Klebsiella pneumoniae that produce beta-lactamase bla KPC- 2 gene. Emerg Infect Dis 2010;16:1349-56.

[27] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta- lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20:440-58

[28] Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from India. J Antimicrob Chemother 2010;65:2253-4.

[29] Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2006;57:373-83.

[30] Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:15-22.

[31] Neuwirth C, Siebor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of Proteus mirabilis associated with alterations in penicillin-binding proteins. J Antimicrob Chemother 1995;36:335-42.

[32] Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother 2003;51:565-74.

[33] European Centre for Disease Prevention and Control. Résumé d'une enquête sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes en Europe, 2013. 2013. Disponible à partir de l'URL : http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/EuSCAPEresume-v15-11.pdf. Consulté le 15 octobre 2014.

[34] Institut de veille sanitaire. Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan au 04 septembre 2014. 2014. Disponible à partir de l'URL :http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-4-septembre-2014. Consulté le 11 janvier 2015.

[35] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in Europe [Internet]. European antibiotic awareness day 2014 : Infographics. Disponible à partir de l'URL: http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/EAAD 2013-multimedia-news-release-infographic.aspx. Consulté le 20 décembre 2014.

[36] Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, and Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains in an Israel hospital. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3026-9.

[37] Psichogiou M, Tassios PT, Avlamis A, Stefanou I, Kosmidis C, Platsouka E, et al. Ongoing epidemic of blaVIM-1-positive Klebsiella pneumoniae in Athens,Greece: a prospective survey. J Antimicrob Chemother 2008;61:59-63.

[38] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India. Pakistan and the UK a molecular biological and epidemiological study Lancet Infect Dis2010;10:597-602.

[39] Centre Nationale de de Référence de la résistance aux antibiotiques. Les carbapénèmases chez P. aeruginosa : situation en 2011[Internet]. 2011. Disponible à partir de l'URL : http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/actualite/carte_ carbapenemases 2011.pdf. Consulté le 15 décembre 2014.

[40] Hocquet D, Plesiat P, Dehecq B, Mariotte P, Talon D, Bertrand X, et al. Nation wide investigation of extended-spectrum beta-lactamases, metallo-beta-lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant Pseudomonas aeruginosa strains in France. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3512-5.

[41] Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre1 R, Roussel-Delvallez M. Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to antimicrobials: a 2004 French multicentre hospital study. J Antimicrob Chemother 2007;59:1021-4.

[42] Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. J Infect Dev Ctries 2009;3:335-41.

[43] Lesprit P, Duong T, Girou E, Hemery F, Brun-Buisson C. Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. J Antimicrob Chemother 2009;63: 1058-63.

[44] France. Direction générale de la Santé. Circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC). 2010. Disponible à partir de l'URL : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf. Consulté le 20 mai 2013.

[45] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011. Disponible à partir de l'URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf. Consulté le 20 mai 2013.

[46] Gauzit R, Péan Y, Alfandari S, Bru JP, Bedos JP, Rabaud C, et al. Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011[Internet]. SPILF & Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques; 2012. Disponible à partir de l'URL: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Reseaux/ATB-BMR/Journees/2012/ALFANDARI_SpaCarb_5.pdf. Consulté le 23 juillet 2013.

[47] Alfandari S. Evaluation de l'utilisation des carbapénèmes. Info-antibio n°46 : juillet 2014. Med Mal Inf & SPILF ; 2014. Disponible à partir de l'URL : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2014-juillet.pdf. Consulté le 25 février 2015.

[48] France. Ministère des affaires sociales et de la santé. Circulaire N°DGOS/PF2/DGS/RI1/2014/08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes. 2014. Disponible à partir de l'URL : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=37839. Consulté le 08 décembre 2014.

[49] Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Recommandations professionnelles ; 2008. Disponible à partir de l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante. Consulté le 20 décembre 2014.

[50] France. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. JORF n°198 du 26 août 2005, p. 13526. Disponible à partir de l'URL : http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2005/8/24/SANS0522239D/jo/texte. Consulté le 09 janvier 2015.

[51] France. Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2006. Disponible à partir de l'URL : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_17671.pdf. Consulté le 09 janvier 2015.

[52] France. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. 2002. Disponible à partir de l'URL : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm. Consulté le 20 mai 2013.

[53] Labarère J, Martin S, Fourny M, Mallaret MR, Pavese P, Allenet B, et al. Evaluation de l'impact d'une prescription nominative sur les consommations d'antibiotiques. Therapie 2002;57:39-47.

[54] Pavese P, Bonadona A, Vittoz J, Labarère J, Foroni L, Barnoud D, et al. Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation. Réanimation 2005;14:281-7.

[55] Roustit M, François P, Sellier E, Roch N, Vittoz JP, Foroni L, et al. Evaluation of glycopeptide prescription and therapeutic drug monitoring at a university hospital. Scand J Infect Dis 2010;42:177–84.

[56] Labarère J, Fourny M, Pavese P, Bedouch P, Brambilla C, Francois P. Concordance des recommandations de prise en charge des pneumonies aiguës communautaires. Rev Mal Respir 2003;20:858–70.

[57] Labarère J, Fourny M, Arnould J, Bedouch P, Olive F, Pavese P, et al. Prise en charge des pneumonies aiguës communautaires en établissement de santé: évaluation de 101 cas par la méthode d'audit clinique rétrospectif. Presse Med 2003;32:1841–8.

[58] Méan M, Pavese P, Vittoz JP, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, et al. Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:757–63.

[59] Pavese P, Ouachi Z, Vittoz JP, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, et al. Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital. Med Mal Infect 2007;37 Suppl 3:223–8.

[60] Navas D, Paille C et al. Revue de pertinence de la prescription d'imipénème : utilisation de l'index d'adéquation thérapeutique. Poster RICAI; 2010.

[61] Talansier Jean Louis. Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy [Thèse en ligne]. 112f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Nancy : 2011. Disponible à partir de l'URL : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_TALANSIER_JEAN-LOUIS.pdf. Consulté le 17 janvier 2015.

[62] Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals : the importance of empirical therapy an assisted re-evaluation. J Antimicrob Chemother 2000;46:501–8.

[63] Liew YX, Lee W, Kwa AL, Lye DC, Yeo CL, Hsu LY. Inappropriate carbapenem use in Singapore public hospitals:opportunities for antimicrobial stewardship. Int J Antimicrob Agents 2011;37:87–8.

[64] Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Rapport d'activité 2007. 2010. Disponible à partir de l'URL : http://www.onerba.org/IMG/pdf/onerba_rapport2007.pdf. Consulté le 10 janvier 2015.

[65] Boyer Alexandre. Maîtrise de la résistance bactérienne: réflexions sur la phase empirique de l'antibiothérapie en réanimation [Thèse en ligne]. 244f. Thèse de doctorat: Pharmacologie: Bordeaux:2012. Disponible à partir de l'URL: http://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=%22Antibioth%C3%A9rapie%20empirique%22&spec_expand=&sort_define=score&sort_order=1&rows=10&start=4. Consulté le 07 janvier 2015.

[66] Institut de veille sanitaire. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques 2012. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°42-43 du 13 novembre 2012. Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-42-43-2012. Consulté le 04 janvier 2015.

[67] Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, et al. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. Med Mal Infect 2012;42:510–6.

[68] Direction Générale de la Santé. Bilan du plan pour préserver l'efficacite des antibiotiques 2007-2010. 2010. Disponible à partir de l'URL: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_du_plan_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques_2007-2010.pdf. Consulté le 04 janvier 2015.

[69] Institut de veille sanitaire. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2011. 2013. Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France. Consulté le 04 janvier 2015.

[70] Fournier D, Chirouze C, Leroy L, Cholley P, Talon D, Plésiat P et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing Escherichia coli infections. Med Mal Infect 2013;43:62–6.

[71] Males S, Mayan R, Nowak C, Riche A. S-10 : Contrôle de 294 prescriptions d'antibiotiques par le référent antiinfectieux au Centre Hospitalier d'Angoulême en 2013. Med Mal Infect 2014;44(6) :95.

[72] Gilbert K, Lachaise-Machet M, Cormier P, Chabrol A. Réduction de la consommation de carbapénèmes : impact d'un avis infectieux précoce. Rev. Med. Interne 2014;35(2):131-132.

[73] Boussat S, Clement S, Henard S, Rabaud S, Rabaud C. COL04-05 Retour sur l'utilisation pratique de l'outil ConsoRes – un plébiscite à 3 ans du début d'un déploiement progressif. Med Mal Infect 2014;44(6):8

[74] Institut de veille sanitaire & ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2014. 2014. Disponible à partir de l'URL : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable-Communique. Consulté le 20 novembre 2014.

[75] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34(6):1589-96.

[76] Lieutier F. Expérience d'une commission Antibiotique ? Journée Réseau BMR Sud Est; Lyon 26 mai 2005. Disponible à partir de l'URL : http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Reseaux/BMR/Journees/2005/CR_2005.html. Consulté le 10 janvier 2015.

[77] Catala I. Teixobactine, un candidat antibiotique sans résistacne issu des bactéries du sol. Medscape 2015.

[78] Soubirou JF. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? j.antinf 2013;15(2): 60-70.

[79] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Caractérisation des antibiotiques considérés comme «critiques». Rapport d'expertise. 2013. Disponible à partir de l'URL : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information. Consulté le 09 février 2015.

ANNEXES

Annexe 1 : Proportion des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en 2002 ……...… 78

Annexe 2 : Proportion des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en 2013 ……...… 79

Annexe 3 : Survenue de cas d'EPC – tous types d'isolats, basé sur la déclaration des experts nationaux, projet EuSCAPE, 38 pays européens, Mars 2013 ……... 80

Annexe 4 : Survenue de cas d'EPC – par type d'enzyme produite, basé sur la déclaration des experts nationaux, projet EuSCAPE, 38 pays européens, Mars 2013 ……..….... 81

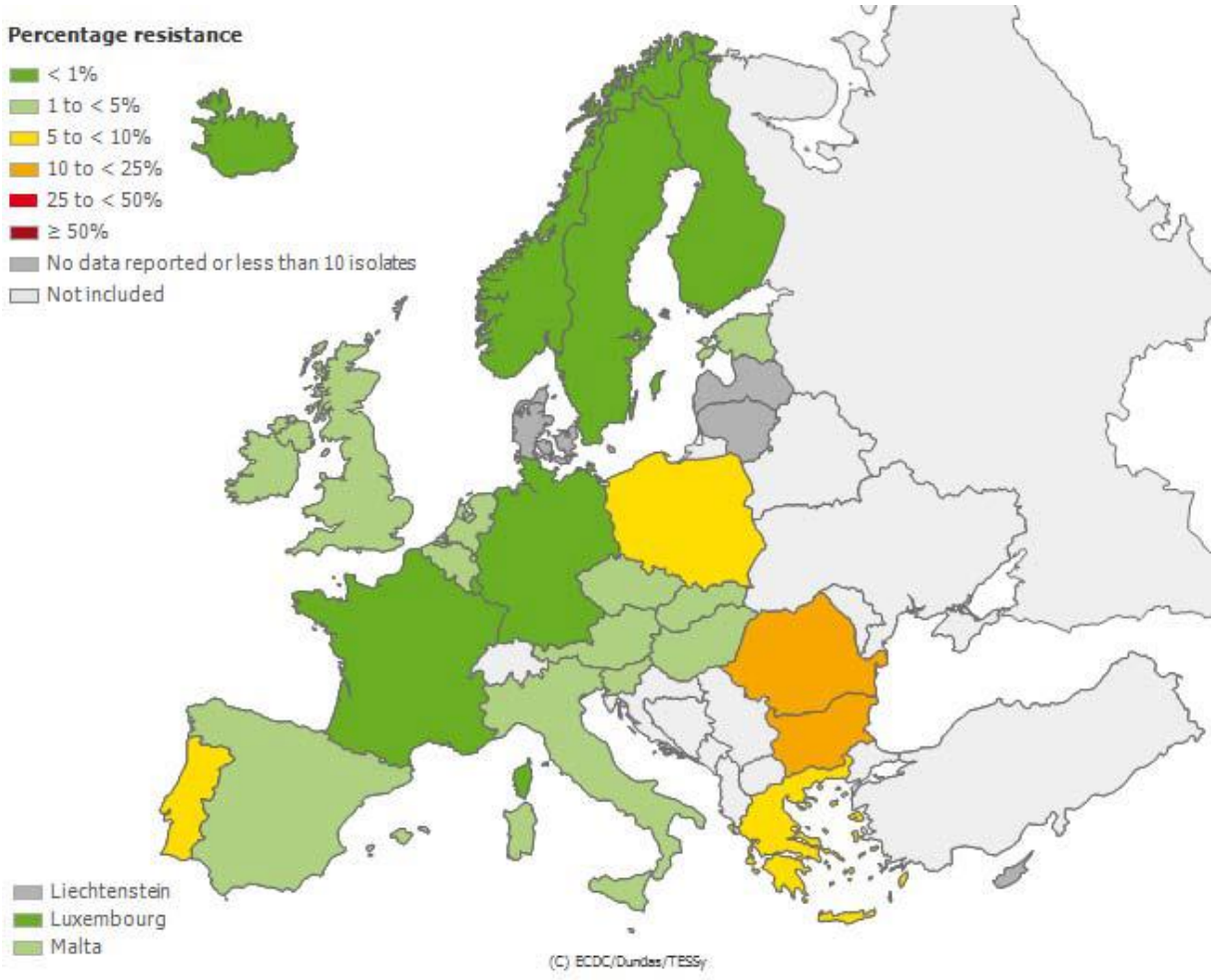
Annexe 5 : Souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénèmases reçues par le CNR résistance aux antibiotiques entre janvier et octobre 2011……...……..…. 82

Annexe 6 : Survenue de cas d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes (tous types d'isolats), basé sur la déclaration des experts nationaux, projet EuSCAPE, 38 pays européens, Mars 2013 ……....… 83

Annexe 7 : Questionnaire patient Spa- Carb ……..…… 84

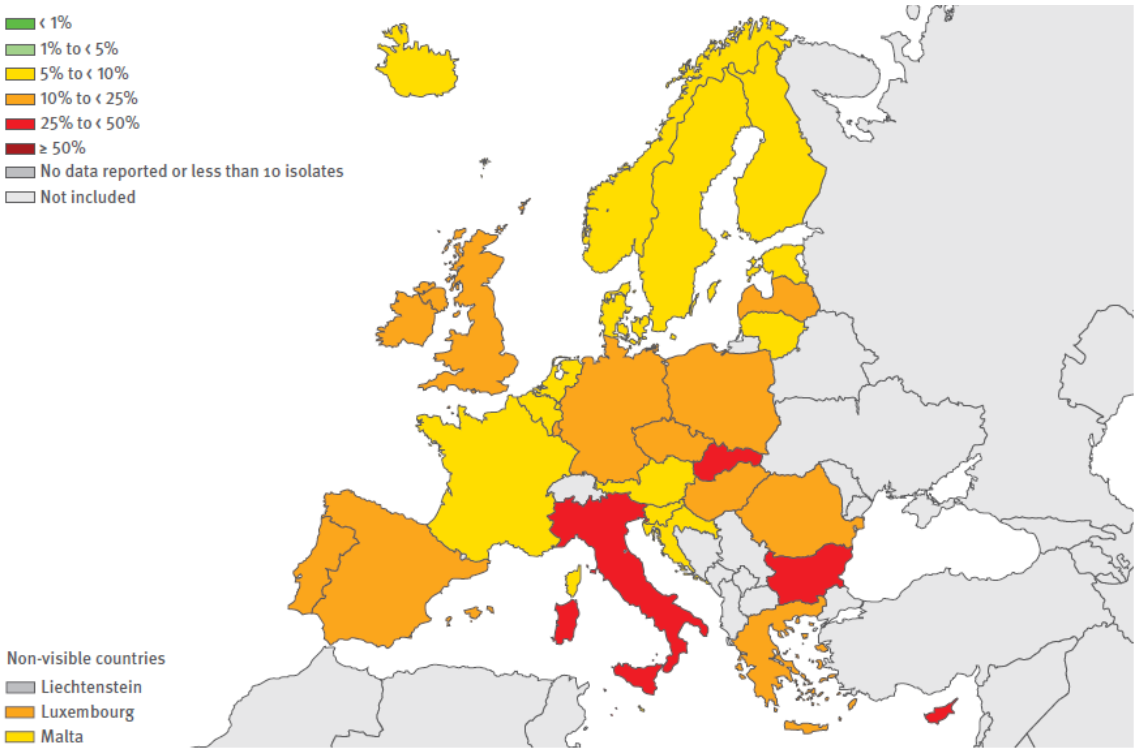
Annexe 8 : Procédure de bon usage des carbapénèmes ……..……...…..… 85

Annexe 1 : Proportion des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en 2002 [21].



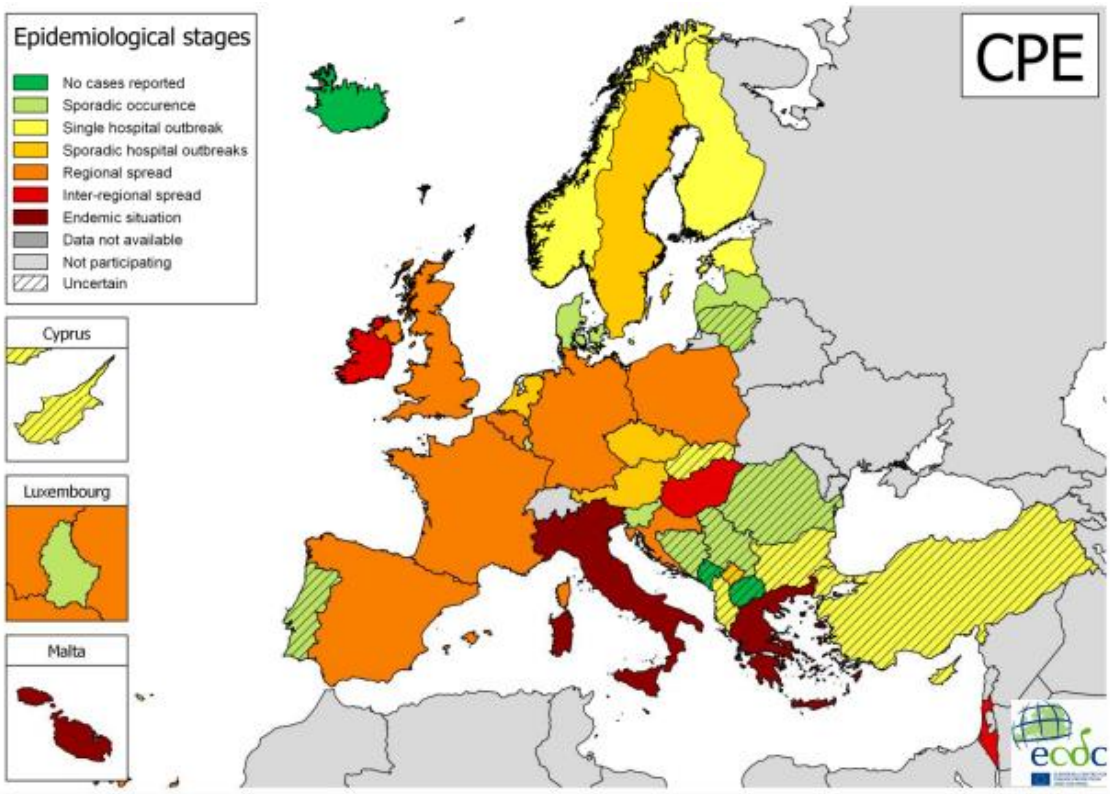
D'après le réseau EARS-Net, avec la très aimable autorisation du Pr Diaz Högberg [21]

Annexe 2 : Proportion des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en 2013 [21].



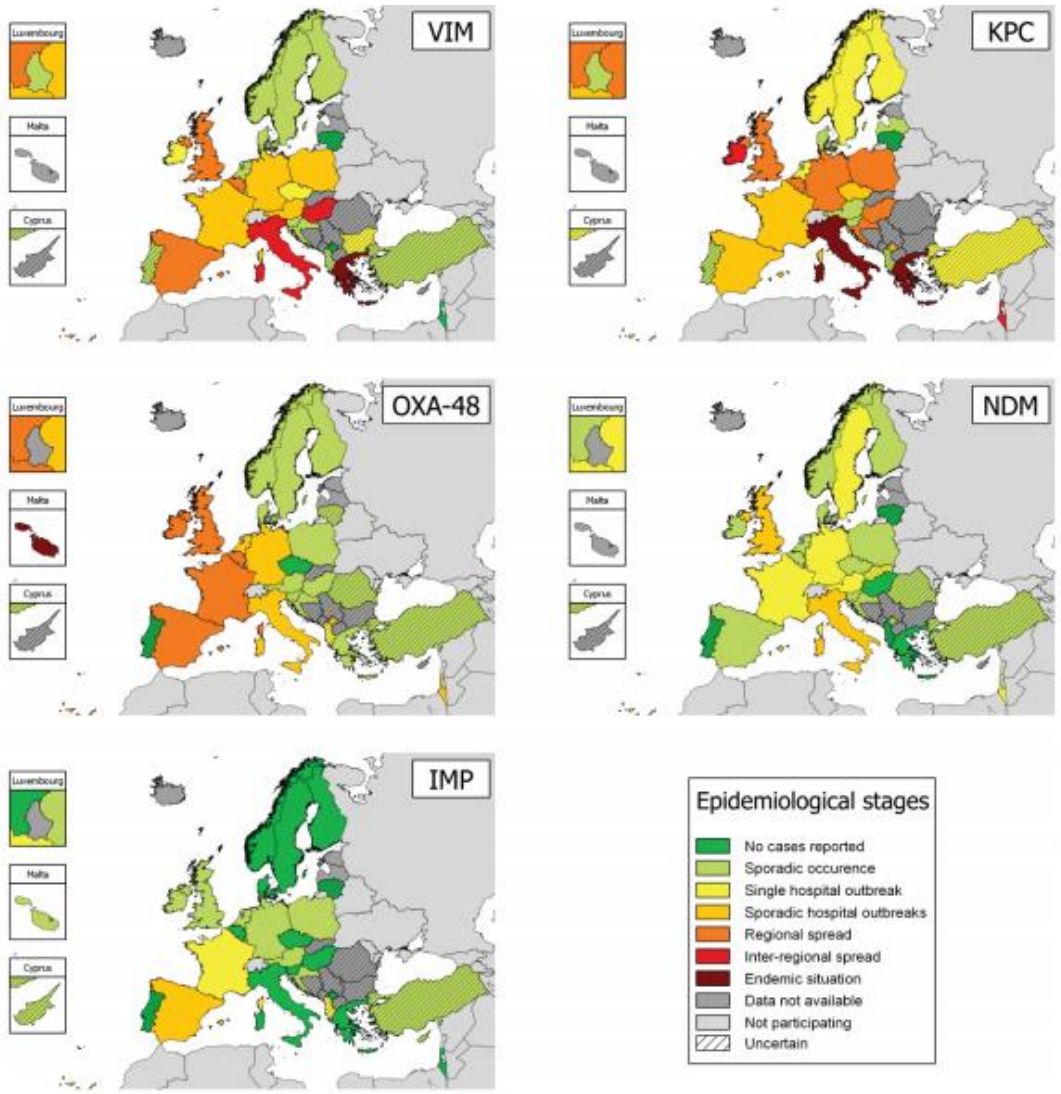
D'après le réseau EARS-Net, avec la très aimable autorisation du Pr Diaz Högberg [21]

Annexe 3 : Survenue de cas d'EPC – tous types d'isolats, basé sur la déclaration des experts nationaux, projet EuSCAPE, 38 pays européens, Mars 2013 [33].



D'après le réseau EARS-Net, avec la très aimable autorisation du Pr Diaz Högberg [33]

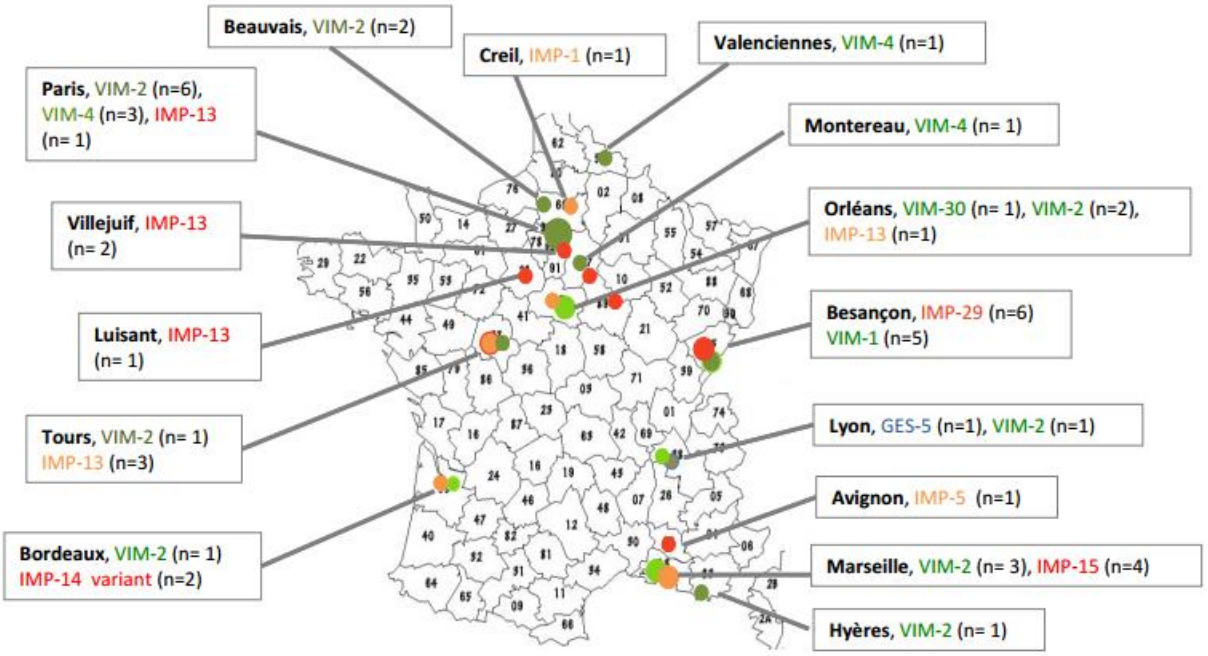
Annexe 4 : Survenue de cas d'EPC – par type d'enzyme produite, basé sur la déclaration des experts nationaux, projet EuSCAPE, 38 pays européens, Mars 2013 [21].



KPC: Klebsiella pneumoniae *carbapenemase-producing* Enterobacteriaceae*; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase; OXA-48: carbapenem-hydrolysing oxacillinase-48; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase. In some countries, the epidemiological stage might not represent the exact extent of the spread of CPE as it is a subjective judgment by national experts.. Results presented here reflect the uncertainty at the time of the survey.*

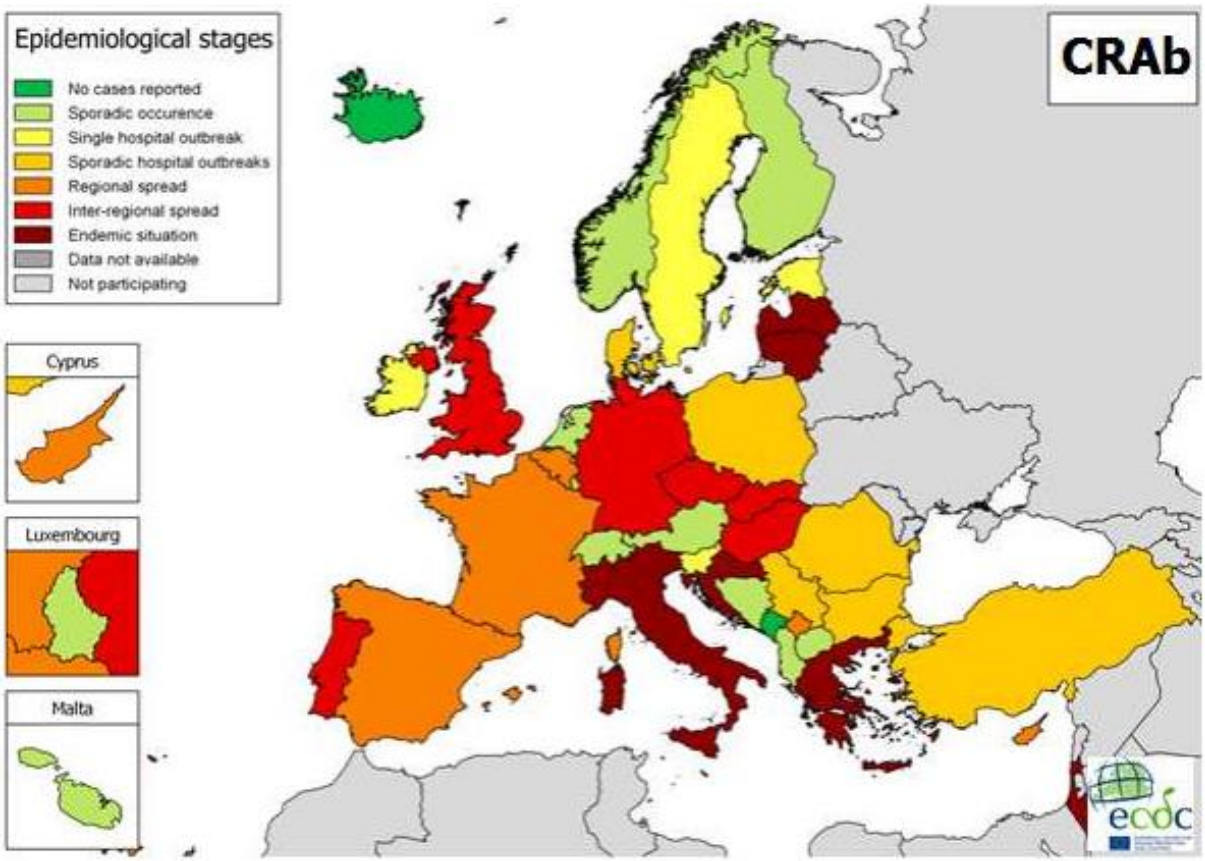
D'après le réseau EARS-Net, avec la très aimable autorisation du Pr Diaz Högberg [21]

Annexe 5 : Répartition géographique des souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénèmases reçues par le CNR résistance aux antibiotiques entre janvier et octobre 2011 [39].



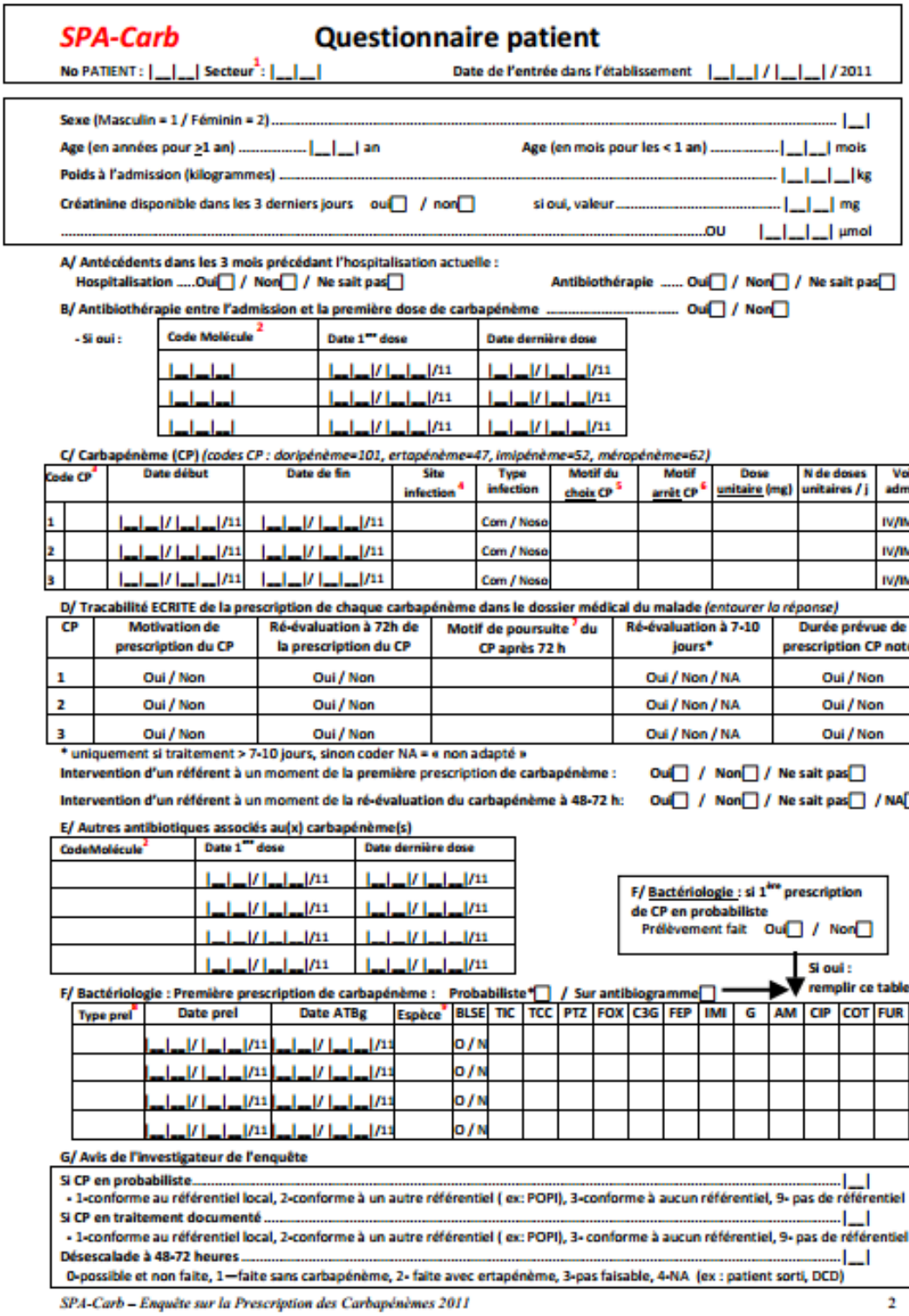
D'après le CNR de Besançon, avec la très aimable autorisation du Pr Plésiat [39]

Annexe 6 : Survenue de cas d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes (tous types d'isolats), basé sur la déclaration des experts nationaux, projet EuSCAPE, 38 pays européens, Mars 2013 [33].



D'après le réseau EARS-Net, avec la très aimable autorisation du Pr Diaz Högberg [33]

Annexe 7 : Questionnaire patient Spa- Carb [46].



SPA-Carb **Questionnaire patient**

No PATIENT : |__|__| Secteur[1] : |__|__| Date de l'entrée dans l'établissement |__|__| / |__|__| / 2011

Sexe (Masculin = 1 / Féminin = 2) ..... |__|

Age (en années pour ≥1 an) ..... |__|__| an Age (en mois pour les < 1 an) ..... |__|__| mois

Poids à l'admission (kilogrammes) ..... |__|__|__|kg

Créatinine disponible dans les 3 derniers jours oui☐ / non☐ si oui, valeur ..... |__|__| mg

..... OU |__|__|__| µmol

A/ Antécédents dans les 3 mois précédant l'hospitalisation actuelle :

Hospitalisation .....Oui☐ / Non☐ / Ne sait pas☐ Antibiothérapie ..... Oui☐ / Non☐ / Ne sait pas☐

B/ Antibiothérapie entre l'admission et la première dose de carbapénème ..... Oui☐ / Non☐

- Si oui :

Code Molécule[2]	Date 1ère dose	Date dernière dose
|__|__|__|	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11
|__|__|__|	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11
|__|__|__|	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11

C/ Carbapénème (CP) *(codes CP : doripénème=101, ertapénème=47, imipénème=52, méropénème=62)*

Code CP[3]		Date début	Date de fin	Site infection[4]	Type infection	Motif du choix CP[5]	Motif arrêt CP[6]	Dose unitaire (mg)	N de doses unitaires / j	Voie admin.
1		|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		Com / Noso					IV/IM/SC
2		|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		Com / Noso					IV/IM/SC
3		|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		Com / Noso					IV/IM/SC

D/ Tracabilité ECRITE de la prescription de chaque carbapénème dans le dossier médical du malade *(entourer la réponse)*

CP	Motivation de prescription du CP	Ré-évaluation à 72h de la prescription du CP	Motif de poursuite[7] du CP après 72 h	Ré-évaluation à 7-10 jours*	Durée prévue de prescription CP notée
1	Oui / Non	Oui / Non		Oui / Non / NA	Oui / Non
2	Oui / Non	Oui / Non		Oui / Non / NA	Oui / Non
3	Oui / Non	Oui / Non		Oui / Non / NA	Oui / Non

* uniquement si traitement > 7-10 jours, sinon coder NA = « non adapté »

Intervention d'un référent à un moment de la première prescription de carbapénème : Oui☐ / Non☐ / Ne sait pas☐

Intervention d'un référent à un moment de la ré-évaluation du carbapénème à 48-72 h: Oui☐ / Non☐ / Ne sait pas☐ / NA☐

E/ Autres antibiotiques associés au(x) carbapénème(s)

CodeMolécule[2]	Date 1ère dose	Date dernière dose
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11

F/ Bactériologie : si 1ère prescription de CP en probabiliste

Prélèvement fait Oui☐ / Non☐

Si oui : remplir ce tableau

F/ Bactériologie : Première prescription de carbapénème : Probabiliste*☐ / Sur antibiogramme☐

Type prel*	Date prel	Date ATBg	Espèce*	BLSE	TIC	TCC	PTZ	FOX	C3G	FEP	IMI	G	AM	CIP	COT	FUR
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		O / N												
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		O / N												
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		O / N												
	|__|__|/|__|__|/11	|__|__|/|__|__|/11		O / N												

G/ Avis de l'investigateur de l'enquête

Si CP en probabiliste ..... |__|

- 1-conforme au référentiel local, 2-conforme à un autre référentiel (ex: POPI), 3-conforme à aucun référentiel, 9- pas de référentiel

Si CP en traitement documenté ..... |__|

- 1-conforme au référentiel local, 2-conforme à un autre référentiel (ex: POPI), 3- conforme à aucun référentiel, 9- pas de référentiel

Désescalade à 48-72 heures ..... |__|

0-possible et non faite, 1—faite sans carbapénème, 2- faite avec ertapénème, 3-pas faisable, 4-NA (ex : patient sorti, DCD)

SPA-Carb – Enquête sur la Prescription des Carbapénèmes 2011 2

Annexe 8 : Procédure de bon usage des carbapénèmes (en cours de validation par la CAI)

CHU	**Commission des Anti-Infectieux**	**ATB-PRO-XXX**
	BON USAGE DES CARBAPENEMES	
Date de diffusion : Version : Nombre de pages : 6	Rédigé par : M. VAN HOLLEBEKE, C. CHAPUIS Vérifié par : P. PAVESE Approuvé par :	

GRANDS PRINCIPES DE TRAITEMENT

- Famille des Bêta-lactamines
- Bactéricidie puissante et rapide
- Bonne diffusion tissulaire
- Activité mixte, à la fois concentration et temps-dépendante
- Pas d'effet inoculum
- Effet post-antibiotique prolongé (6 à 10h sur *P. aeruginosa*)
- Demi-vie :
  - Ertapénème : 4 heures
  - Imipénème et méropénème: 1 heure
- Elimination rénale, hémodialysable
- Administration **parentérale** uniquement

- **Bithérapie initiale** en cas d'infection à germes résistants
- **Réévaluation à 48-72h** et désescalade si possible
- **Durée de traitement courte**, inférieure à 7 jours. Si la durée de prescription est supérieure à 7 jours :
  - préciser la raison dans le **dossier médical**,
  - confirmer l'indication avec un **médecin infectiologue** (CMI, …)
- Surveillance des prescriptions dont la durée de traitement est supérieure à 7 jours

SPECTRE D'ACTION

1) Imipénème et Méropénème

- **Espèces habituellement sensibles :**
  - ***Aérobies à Gram +*** : Staphylocoque méti-S, Streptocoques, *Enterococcus faecalis*
  - ***Aérobies à Gram -*** : Entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, Bacilles à Gram négatifs sécréteurs de bêta-lactamases à spectre élargi

- ***Anaérobies*** : *Peptostreptococcus sp, Clostridium perfringens, Veillonella sp, Fusobacterium sp, Bacteroides fragilis, Prevotella sp, Porphyromonas asaccharolytica*

- **Espèces inconstamment sensibles** :
  - ***Aérobies à Gram -*** : *Acinetobacter sp, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* (préférer le méropénème)

- **Espèces résistantes** :
  - ***Aérobies à Gram +*** : Staphylocoques résistants à la méticilline, *Enterococcus faecium*
  - ***Aérobies à Gram -*** : *Stenotrophomonas maltophilia, Burkhoderia cepacia* (imipénème), *Legionella sp, Coxiella burnetii*
  - **Autres** : *Chlamydia sp, Chlamydiophila sp, Mycoplasma sp, Ureaplasma urealyticum, Rickettsia*

2) Ertapénème

Même spectre d'action que l'imipénème et le méropénème, sauf :

- Absence d'activité sur *Acinetobacter sp, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* et les entérocoques.

Les souches d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* **productrices de carbapémènases** sont à ce jour encore sporadiques en France, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays.

- Elles imposent des mesures d'hygiène particulières
- Tout patient colonisé ou infecté doit être pris en charge dans le service de maladies infectieuses – 4ème C (secteur dédié).

INDICATIONS

Les carbapénèmes sont des antibiotiques à **fort risque écologique.**
Chaque prescription doit être réfléchie. En cas de doute, **demander un avis à la CMI.**

1) En empirique :

- En communautaire, ne pas prescrire de carbapénèmes sauf si présence d'**au moins 2 facteurs, comme** :
  - Le traitement antérieur par C3G, fluoroquinolones (dont monodose) ou pipéracilline-tazobactam dans les 3 mois
  - Le portage d'une entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
  - Une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois (en fonction de l'épidémiologie locale) (Accord fort)

- Ne pas prescrire un traitement antibiotique systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un prélèvement de colonisation ; ceci quel qu'en soit le type, en particulier en cas d'aspiration trachéo-bronchique, de prélèvements urinaires ou de prélèvements sur lames (Accord fort)

- En cas d'infection bactérienne sévère nosocomiale suspectée, ne pas prescrire de carbapénème uniquement sur le caractère nosocomial de l'infection mais plutôt considérer la présence d'**au moins 2 des différents facteurs comme** :
    - Le traitement antérieur par C3G, fluoroquinolones (dont monodose) ou pipéracilline-tazobactam dans les 3 mois
    - Le portage d'une entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un P. aeruginosa caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
    - Une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois (en fonction de l'épidémiologie locale)
    - Le fait pour un patient de vivre en EHPAD médicalisé ou SLD et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie, une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème (Accord fort).

2) Sur documentation :

- Imipénème : infections sévères nosocomiales **sauf** si localisation méningée

- Méropénème : infections sévères nosocomiales, y compris si localisation méningée ou si Clcr < 30ml/min

- Ertapénème : infections urinaires compliquées à BLSE.

L'utilisation de l'ertapénème dans les infections du pied diabétique ne devra être envisagée qu'après **avis infectieux**.

POSOLOGIES – ADMINISTRATION

CARBAPENEME	Mode d'administration	Adulte		Enfant
		Posologies usuelles	Poso max	
IMIPENEM/ CILASTATINE TIENAM®	**IVL** 30 min (500mg) à 60 min (1g) dans NaCl 0,9%	50mg/kg/j en 3-4 prises	4g/j	< 7 jours : 25mg/kg/12h 7-14 jours : 25mg/kg/8h 8-15 jours : 25mg/kg/6h 15-30jours : 25 mg/kg/8h 1 à 3 mois : 25 mg/kg/6h > 3 mois et <40kg : 15 mg/kg/6h (max 4g/jour)
MEROPENEME MERONEM®	**IVL** 30 min dans NaCl 0,9% ou G5%	0,5 à 2g x3/j ***** IRB : 0.5g x3/j Muco : 2gx3/j Autres : 1gx3/j	6g/j	< 3 mois : 20 mg/kg/8h 3 mois-11ans et < 50 kg : 20 mg/kg/8h à 40 mg/kg/8h (méningite/ mucoviscidose) > 11 ans et/ou > 50 kg : posologie adulte
ERTAPENEME INVANZ®	**IVL** 30 min dans NaCl 0,9% / **SC**	1g/j en 1 prise	1g/j	3 mois-12 ans : 15 mg/kg/12h > 12 ans : posologie adulte

* Méropénème :

- **Harmonisation du RCP :** 2g x 3/j en cas de sepsis sévère, choc septique, suspicion d'infection à *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter baumanii*, inoculum important.
- Préférer des **perfusions prolongées de 3 heures** (augmentation T > CMI)

NB : l'imipénème per os n'a pas d'indication.

EFFETS INDESIRABLES

- Réactions allergiques (rash, prurit, purpura, fièvre, choc anaphylactique)
- Allergie croisée possible (< 5%) avec les autres Bêta-lactamines
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
- Colite à *C. dificile*
- Troubles neurologiques : convulsions (surtout imipénème) pour des doses trop élevées, chez les insuffisants rénaux ou lors d'association avec le ganciclovir
- Manifestations hépatiques : élévation des transaminases, de la bilirubine et/ou des phosphatases alcalines. Rares hépatites
- Manifestations hématologiques : neutropénie, thrombopénie, thrombocytose, …
- Céphalées, manifestations rénales : oligurie/anurie, polyurie, rarement insuffisance rénale aigue, élévation de la créatinine plasmatique et de l'urée sanguine

NB : meilleure tolérance neurologique du méropénème.

PRECAUTION D'EMPLOI

- **Adaptation des doses** chez l'insuffisant rénal :
  - ❖ IMIPENEM
    - Clcr <70ml/min : 0.5g x 3-4/j (max 30mg/kg/j)
    - Clcr <30ml/min : 0.5g x 2-3/j (max 20mg/kg/j)
    - Clcr <10ml/min : 0.25 à 0.5g x 2/j (max 12.5mg/kg/j)

  - ❖ MEROPENEM :
    - Clcr <50ml/min : 0.5g à 2g x 2/j
    - Clcr <25ml/min : 0.25g à 1g x 2/j
    - Clcr <10ml/min : 0.25 à 1g/j

- **Interactions médicamenteuses** : Associations à utiliser avec précaution :
  - ❖ GANCICLOVIR car risque de convulsion.

  - ❖ ACIDE VALPROÏQUE, VALPROMIDE, DIVALPROATE : diminution de leur concentration plasmatique.

- **Incompatibilité physico-chimique :**
  - ❖ Imipénème : solvants contenant du lactate, amiodarone CORDARONE® IV, amphotéricine B liposomale AMBISOME®, amoxicilline CLAMOXYL® IV.

  - ❖ Méropénème : aciclovir, diazépam VALIUM® IV, chlorure de calcium.

  - ❖ Ertapénème : caspofungine CANCIDAS®.

REFERENCES

Vidal 2014

Fiches de transparence

Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques 2010;12(4):183-9.

SRLF & SFAR. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Recommandations formalisées d'experts. Juin 2014. 44p

Phelps SJ, Hagemann TM, Lee KR, Thompson AJ. Pediatric Injectable Drugs, 10th Edition (The Teddy Bear Book). Tenth Edition;2013

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 21st Edition. Lexicomp; 2014

Diffusion		

Rédaction	M. VAN HOLLEBEKE, C. CHAPUIS	
Vérification	P. PAVESE	
Vérification qualité		
Approbation		

Historique	Version 1	

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES :
BON USAGE DES CARBAPENEMES AU CHU DE GRENOBLE

Soutenue le 03 avril 2015 par Mélanie Van Hollebeke

Résumé : Les carbapénèmes (CBP) sont réservés aux infections sévères échappant aux autres antibiotiques. Depuis quelques années, l'émergence de bactéries productrices de carbapénèmases nous place en position d'impasse thérapeutique. Au vu de l'augmentation de la consommation des CBP dans notre établissement et des résultats de l'enquête SPA-Carb, les infectiologues ont souhaité auditer leur établissement. L'objectif de cette étude était d'évaluer la conformité des prescriptions des CBP vis-à-vis des référentiels en vigueur.

Cette enquête prospective concernait tous les patients, adultes et enfants, hospitalisés dans notre établissement et recevant au moins une dose de CBP au cours de leur séjour, sur une période de quatre mois. La conformité des prescriptions était évaluée par un médecin infectiologue sur la base des critères suivants : indication, choix et modalités du traitement antibiotique.

Cent cinquante-deux patients ont été inclus. La décision d'instaurer une antibiothérapie par CBP était justifiée dans 76,3% des cas. La prise en charge par CBP a été jugée conforme pour 73,9% des prescriptions empiriques, et pour 77,8% des prescriptions documentées. La non-conformité la plus fréquente consistait à prescrire une antibiothérapie par CBP pour une infection communautaire. Parmi les prescriptions pour lesquelles une désescalade pouvait être envisagée, elle n'a été réalisée que chez 51,7% des patients. Malgré une durée médiane de prescription de 5 jours, 23,7% des patients ont reçu plus de dix jours de traitement.

Ces résultats imposent de mettre en place des outils d'aide à la prescription de ces antibiotiques et un contrôle régulier des prescriptions.

Mots-clés : Carbapénèmes ; Carbapénèmases ; Évaluation des pratiques professionnelles ; Référentiels de pratiques ; Entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre élargi

Jury : Mr le Docteur Pierrick BEDOUCH
Mme le Docteur Claire CHAPUIS
Mme le Docteur Patricia PAVESE
Mme le Docteur Anne BOYER
Mr le Docteur Boubou CAMARA

Adresse mail : m.v.h@hotmail.fr