UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015 Thèse n° 72

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement
le 22 juin 2015 à Bordeaux
par

Fanny LE QUELLEC
née le 29 novembre 1987 à Montivilliers (76)

Bon usage des carbapénèmes : mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles comparant deux années de prescriptions

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Fabrice CAMOU

Jury

Mme V.DUBOIS	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Présidente
Mr P.MORLAT	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Membre
Mr F.SAINT-MARCOUX	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Membre
Mr F.XUEREB	MCU-Praticien Hospitalier	Membre
Mr S.PEDEBOSCQ	Praticien Hospitalier	Membre
Mr F.CAMOU	Praticien Hospitalier	Membre

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de jury,

Mme le Professeur Véronique DUBOIS

Professeur des Universités, Université de Bordeaux, Faculté de pharmacie, Bordeaux.

Praticien Hospitalier, Laboratoire de Bactériologie, CHU de Bordeaux.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse.

Je vous fais part de mes plus profonds remerciements.

A mon Directeur de thèse,

Mr le Docteur Fabrice CAMOU

Praticien Hospitalier, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et m'a permis de mener ce travail jusqu'à son terme. Un immense merci et pour ta disponibilité, ton soutien, tes conseils avisés et tes coupes franches lors de la rédaction.

Trouve ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A mes juges,

Mr le Professeur Philippe MORLAT

Professeur des Universités, Université de Bordeaux, Faculté de médecine, Bordeaux.

Praticien Hospitalier, Services de médecine interne et maladies infectieuses, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous avez accepté, avec grand intérêt, de juger ce travail et de siéger dans ce jury.

Veuillez trouver dans ces quelques mots l'expression de mon profond respect.

Mr le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Professeur des Universités, Université de Limoges, Faculté de pharmacie, Limoges.

Praticien Hospitalier, Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Veuillez trouver dans ces quelques mots, l'expression de mes sincères remerciements.

Mr le Docteur Stéphane PEDEBOSCQ

Praticien hospitalier, Service de Pharmacie, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

Vos conseils, votre soutien, et le temps que vous m'avez si souvent accordé m'ont été précieux. Je n'oublierai pas les deux années passés à travailler avec vous.

Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude.

Mr le Docteur Fabien XUEREB

Maître de Conférences des Universités, Université de Bordeaux, Faculté de Pharmacie, Bordeaux.

Praticien Hospitalier, Service Pharmacie, Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux.

Un grand merci pour tes conseils avisés, ton soutien lors des différents projets que nous avons menés lors de mon passage au South Hospital Complex et pour avoir accepté de juger ce travail. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi.

Trouve ici l'expression de ma grande considération.

A Florence Saillour et Aurélie Petit-Moneger,

Un grand merci pour leur aide méthodologique et la réalisation des statistiques.

A Nahema, Gaëlle, Olivier et toute l'équipe du service de Réanimation Médicale de l'hôpital Saint André,

Je tenais à vous remercier chaleureusement pour l'accueil que vous m'avez tous réservé .Je me suis toujours sentie à ma place au sein de votre service et je suis très heureuse d'avoir partagé 3 semestres avec vous. J'ai tellement appris à vos côtés. Veuillez recevoir le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Au service de Pharmacie de l'hôpital Saint-André,

Merci à tous les pharmaciens et préparateurs pour votre accueil, vos conseils et votre aide tout au long de ma formation. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

Au service de Pharmacie du Groupe Hospitalier Sud,

Merci à tous les pharmaciens, et spécialement Fabien, Aude, Sarah et Mr S, et a tous les préparateurs qui pour certains sont devenus des amis. J'ai débuté mon internat à vos côtés et vous m'avez appris à aimer ce métier. Que de bons moments passés avec vous.

A Monsieur Vincent Marque et à toute l'équipe de la stérilisation du Groupe Sud,

Je n'oublierai pas votre gentillesse et l'accueil que vous m'avez réservé. La découverte de votre monde un peu «à part» fut particulièrement enrichissante.

A tous mes cointernes pharmaciens et médecins,

Mathilde, PPP, Claire, Julie, Gildas, Simon, Florie, Cécile P, Caroline S., Kévin, Carole, Pariscoat, Thomas G, Emilie G, Delphine, Mallo, Alan et tous les autres.

A Lucie,

Merci pour toutes ces années d'amitié, pour tes conseils avisés en toutes circonstances, pour ces heures de discussion et tous les bons moments partagés. Je suis heureuse de vivre tous les grands moments présents et à venir avec toi.

A mes bichettes : Cécile, Aurélie, Anna et Charlène,

Nous avons découvert la pharmacie ensemble et nous occupons désormais toutes les branches de la filière…Bravo les filles ! Que ferais-je sans vous pour m'aider à franchir toutes les grandes étapes de la vie ? Un grand merci pour ce que vous êtes !

A la Dream Team bordelaise,

- A Anne et Bubu, on a franchi le cap de l'internat ensemble et ensuite choisi de quitter notre Normandie natale pour la douceur girondine…ça a été beaucoup plus facile avec vous !!!
- A Pauline et Caro, mes petites bulles de savon : merci pour tous ces fous-rires partagés dès notre 1er jour d'internat. A Marine, Lucie, Sophie, Clément, Camille, Pierre, Louis, Adrien, Mr S, Rachel, Vincent, Sami, Marion, Oliv, Vivi…et tous les autres ! Merci de rendre la vie bordelaise si sympathique.

A mes parents, à ma maminette Odile et à toute ma famille,

Quoi vous dire, sinon un gigantesque merci pour tout votre amour, pour votre soutien en toutes circonstances, particulièrement durant toutes ces longues années d'études, pour toutes les belles valeurs que vous nous avez transmises…Je vous aime.

A Thom et Ninoush,

Merci d'être vous, de me soutenir, de me donner toujours un avis objectif sur les choses, de m'aimer avec tous mes défauts et de me faire autant rire…je vous kiffe !

A Maxime,

Tu es ma moitié…Merci de me faire rire tous les jours, de me comprendre aussi bien et de me supporter au quotidien. Que la vie s'annonce belle à tes côtés…

A la mémoire de Georges, mon grand-père,

Comme j'aimerai te voir présent aujourd'hui…J'espère te rendre fier…et te remercie pour tout l'amour et la bonne humeur que tu nous a toujours offert.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS **2**

SOMMAIRE **5**

LISTE DES FIGURES **9**

LISTE DES GRAPHIQUES **11**

LISTE DES TABLEAUX **12**

LISTE DES ANNEXES **13**

LISTE DES ABREVIATIONS **14**

1ERE PARTIE : L'EMERGENCE DE RESISTANCES BACTERIENNES AUX BETA-LACTAMINES, UN PROBLEME MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE. **15**

I. HISTORIQUE ET GENERALITES 16

II. MECANISMES DE RESISTANCE BACTERIENS AUX BETA-LACTAMINES 18

A. Généralités sur les béta-lactamines *18*

B. Les types de résistance bactérienne aux antibiotiques *20*

1. Résistance naturelle aux antibiotiques 20

2. Résistance acquise aux antibiotiques 21

C. Les grands mécanismes de résistance *22*

1. Les résistances par défaut d'accumulation 23

a) Imperméabilité de la membrane externe 23

b) Surexpression des systèmes d'efflux 23

2. Les mécanismes de résistance affectant la cible 24

a) Résistance acquise par modification de la cible 24

b) Résistance par acquisition d'une nouvelle cible 24

3. Les mécanismes enzymatiques de résistance : les β-lactamases 25

a) Classification des β-lactamases 26

b) Les β-lactamases à spectre étendu 27

(1) Les BLSE de type TEM et SHV 28

(2) Les BLSE de type CTX-M (« Cefotaximase-Munich ») 29

(3) Epidémiologies des EBLSE 29

c) Les carbapénèmases 33

(1) Les carbapénèmases de classe A. 33
(2) Les carbapénèmases de classe B 35
(3) Les carbapénèmases de classe D 36
(4) Représentants de la classe C d'Ambler 37
III. LES CARBAPENEMES, DES MOLECULES ACTIVES SUR LES BACTERIES MULTI-RESISTANTES 39
A. Relation Structure/Activité 40
B. Données microbiologiques 42
1. Mécanisme d'action 42
2. Spectre d'activité 42
C. Données pharmacologiques 43
1. Pharmacocinétique 43
2. Pharmacodynamie 45
D. Indications et posologies maximales 46
1. L'imipénème 46
2. Le méropénème 47
3. L'ertapénème 47
E. Effets secondaires 48
F. Mécanismes de résistances acquises aux carbapénèmes 49
1. Combinaison de plusieurs mécanismes de résistances chez les bactéries à Gram négatif. 49
2. Résistance par production de carbapénèmases 50
IV. NECESSITE D'UNE POLITIQUE DE MAITRISE DES ANTIBIOTIQUES 51
A. Mise en place de la politique de bon usage des antibiotiques au niveau national 54
1. Historique et Contexte 54
2. Mise en place d'un plan national d'alerte sur les antibiotiques 56
a) Historique 56
b) Résultats 58
c) Plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 61
B. Indicateur composite de bon usage des antibiotiques 61
a) Score chiffré 62
b) Classe de performance et tendance évolutive 62
C. L'outil CONSORES 63

SECONDE PARTIE : MISE EN PLACE D'UNE EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLE AU SEIN DE L'HOPITAL SAINT-ANDRE. 64

I. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE 65

II. PATIENTS ET METHODES 66

A. Type de l'étude *66*

B. Lieu de l'étude *66*

C. Critères d'inclusion *66*

D. Modalités de recueil des données *67*

1. Extraction des patients à inclure 67

2. Modalités de recueil des données 68

E. Analyse des données *69*

1. Critère de jugement principal 70

a) Détermination de la pertinence des prescriptions 70

(1) Critères d'évaluation de la pertinence 70

(2) Suivi du nombre de prescriptions jugées pertinentes au cours du temps 71

2. Critères de jugement secondaires 71

F. Résultats *72*

1. Caractéristiques des patients et des prescriptions 72

a) Caractéristiques des patients 72

b) Caractéristiques des prescriptions 72

2. Evolution des prescriptions au cours de l'étude et analyse statistique 73

a) Critère de Jugement Principal 73

b) Critères de jugement secondaires 74

(1) Nombre de prescriptions rapporté au nombre d'admissions 74

(2) Nombre de prescriptions jugées pertinentes après documentation 75

(3) Nombre de prescription en 1ère intention 76

(4) Nombre de présentations en RCP d'infectiologie et/ou demande d'un avis à l'un des référents infectiologues 77

c) Autres critères 78

(1) Evolution du nombre de prescriptions selon la DCI 78

(2) Pourcentage de traitement probabiliste 78

(3) Pourcentage de documentation des infections traitées par carbapénèmes 79

(4) Pourcentage de prescriptions pour lesquelles une désescalade est observée 79

III. DISCUSSION 80

IV. CONCLUSION 82

ANNEXES 83

BIBLIOGRAPHIE 86

SERMENT DE GALIEN 95

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement des résistances bactériennes [1] 16
Figure 2: Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (densité d'incidence globale par année) [5] 17
Figure 3: Principaux cycles de la famille des béta-lactamines [6] 19
Figure 4: Représentation schématique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif [2]. 20
Figure 5: Différents mécanismes d'acquisition des résistances bactériennes 22
Figure 6: Apparition des différentes béta-lactamases au cours du temps 25
Figure 7: Différentes classes de béta-lactamases selon la classification d'Ambler. 26
Figure 8: Antibiogramme représentant la production d'une beta-lactamase à spectre étendu. 27
Figure 9: Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans le monde en 2013 [4]. 30
Figure 10: Prévalence de *K. pneumoniae* résistantes aux C3G en Europe en 2005 [26]. 31
Figure 11: Prévalence des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux C3G en Europe en 2013 [27]. 31
Figure 12: Prévalence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en Europe en 2002 [28]. 32
Figure 13: Prévalence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en Europe en 2013 [27]. 32
Figure 14: La configuration trans en C5-C6 des carbapénèmes [31] 40
Figure 15: le cycle pyrrolidine permettant d'augmenter le spectre antibactérien [31] 40
Figure 16: relation structure-activité de l'ertapénème [32] 41
Figure 17: Relation structure/activité des carbapénèmes: imipénème, méropénème, ertapénème [2]. 41
Figure 18: Spectre d'activité des carbapénémases des entérobactéries[46] 33
Figure 19: Répartition géographique des souches productrices des KPC par pays d'origine [47]. 34
Figure 20: Répartition mondiale des cas identifiés de bactéries produisant l'enzyme NDM1 au 01 octobre 2011 [49]. 36
Figure 21: Diffusion des souches OXA-48 dans le monde [46]. 37
Figure 22: Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013 selon la mise en évidence ou non d'un lien avec l'étranger (n=627) [53]. 38
Figure 23: Illustration de la pression de sélection exercée par les antibiotiques 51

Figure 24: Utilisation des fluoroquinolones et taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et des bacilles Gram négatif [59]..... 52
Figure 25: Corrélation entre l'utilisation de la pénicilline et la prévalence des streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline [60]..... 53
Figure 26: Consommation d'antibiotiques chez les patients ambulatoires dans 26 pays européens en 2002..... 54
Figure 27: corrélation entre la consommation d'antibiotiques et le nombre de bacille Gram négatif résistants entre les 2 périodes d'études [64]..... 55
Figure 28: Campagne de l'Assurance Maladie, année 2002..... 57
Figure 29: Résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque, France, 2003-2013, données EARS-Net France-InVS [53]..... 58
Figure 30: Evolution de la consommation d'antibiotiques en France [68]..... 59
Figure 31: Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital [68]..... 60

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1: Evolution mensuelle de la pertinence des prescriptions..... 73
Graphique 2: Evolution mensuelle du nombre de prescriptions rapporté au nombre d'admissions 74
Graphique 3: Evolution mensuelle du pourcentage de pertinence après documentation des prescriptions 75
Graphique 4: Evolution mensuelle du nombre de prescriptions de carbapénème en première intention..... 76
Graphique 5: Pourcentage de validation des prescriptions par un référent..... 77
Graphique 6: Evolution mensuelle du pourcentage de prescriptions pour chaque molécule étudiée 78
Graphique 7: Evolution mensuelle du nombre de prescriptions probabilistes..... 78
Graphique 8: Pourcentage de documentation..... 79
Graphique 9 : Pourcentage de désescalade observé 79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes [38] 44
Tableau II: Indications et posologies des carbapénèmes [42] 48

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Cahier des Charges et répartition des points attribués pour le calcul de l'indicateur ICATB.2 83
Annexe 2: Caractéristiques des 515 prescriptions (248 patients) de carbapénèmes 84
Annexe 3: Analyse réalisée sur les 515 prescriptions de carbapénèmes 85

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

BLSE : Béta-Lactamase à Spectre Etendu

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

CCLIN : Comité Central de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMI $_{50}$: Concentration Minimale Inhibant 50% des souches

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Référence

COMAI : Commissions des Anti-Infectieux

DDJ : Dose Définie Journalière

EBLSE : Entérobactéries producrices de Béta-Lactamase à Spectre Etendu

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ICATB : Indicateur Composite de bon usage des antibiotiques

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MBL : Métallo-Bêta-Lactamases

ONERBA : Observatoire Nationale de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

PLP : Protéines Liant les Pénicillines

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Réunion de Concertation Puridisciplinaire

SARM : Staphylocoque Résistant à la Méticilline

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

1ère Partie : L'émergence de résistances bactériennes aux bêta-lactamines, un problème majeur de santé publique.

I. Historique et généralités

La découverte des antibiotiques est considérée comme l'une des plus grandes avancées médicales. En 1928, Alexander Fleming découvre la pénicilline grâce à l'observation de l'effet inhibiteur exercé par une moisissure de *Penicillium* sur des colonies de *Staphylococcus aureus* mais il faudra attendre 1940 pour qu'elle puisse être isolée et purifiée afin d'être utilisée en thérapeutique humaine. Cependant, Fleming démontra très rapidement que l'utilisation d'une dose de pénicilline insuffisante pour tuer les micro-organismes, engendre rapidement l'apparition de bactéries résistantes à cet antibiotique. Ainsi, dès 1941 sont apparus les premiers staphylocoques résistants à la pénicilline grâce à l'acquisition d'une pénicillinase [1].

En 1959, le noyau de base, l'acide 6-amino-pénicillanique, est isolé permettant ainsi la synthèse d'autres molécules hémi-synthétiques.

La méticilline est apparue en 1960, immédiatement suivie de l'émergence des staphylocoques résistants à la méticilline ou SARM, puis l'ampicilline en 1963 et la pipéracilline en 1981. La commercialisation d'associations avec des inhibiteurs de béta-lactamases a ensuite été lancée : amoxicilline-acide clavulanique en 1984 puis la pipéracilline-tazobactam en 1993 [2].

Le développement de nouvelles molécules dans le domaine de l'antibiothérapie se fait de plus en plus rare avec peu de nouveaux traitements à la disposition des cliniciens depuis les années 1990, en particulier contre les bactéries à Gram négatif.

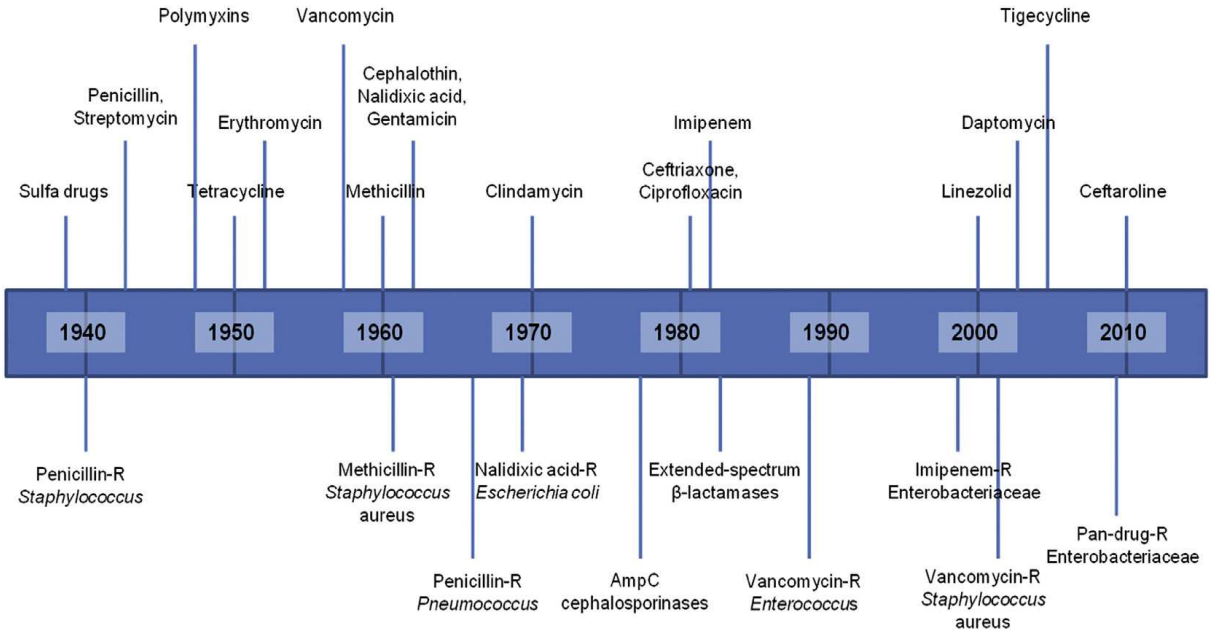


Figure 1: Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement des résistances bactériennes [1]

Au contraire, comme le montre la figure 1, l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance s'intensifie au fil des années et représente un défi majeur pour la médecine du 21ème siècle, justifiant la mise en place de politiques de bon usage des antibiotiques afin de préserver l'efficacité des molécules existantes.

Ainsi, le SARM était, dans les années 1980, la bactérie multi-résistante (BMR) la plus souvent isolée. Aujourd'hui la situation a évolué. Dans les années 1990, l'application de mesures simples d'hygiène a permis une nette diminution de l'incidence du portage et des infections à SARM dans les hôpitaux. A l'inverse, on observe une augmentation croissante de l'incidence d'entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu (BLSE), à l'origine d'infections graves et responsables d'une augmentation de la mortalité, de la morbidité et du coût de traitement ainsi que d'une prescription accrue d'antibiotiques à large spectre bactérien [3, 4].

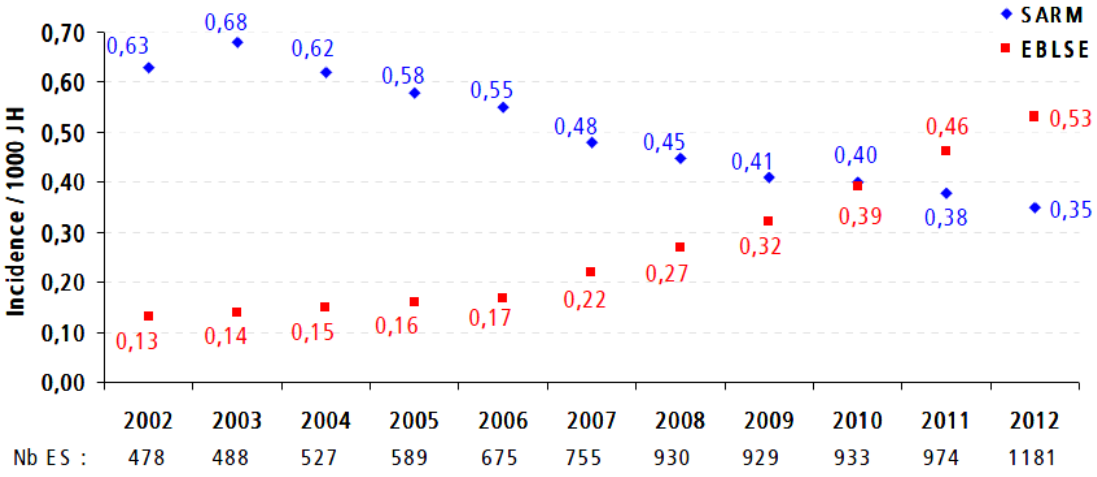


Figure 2: Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (densité d'incidence globale par année) [5]

II. Mécanismes de résistance bactériens aux béta-lactamines

A. Généralités sur les béta-lactamines

La famille des béta-lactamines représente la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans le monde et comprend le plus grand nombre de représentants. Leur activité principale repose sur une structure commune, le cycle β-lactame mais on distingue plusieurs sous-familles au sein de la classe en fonction de la nature du cycle accolé au cycle commun :

- les pénicillines : ce sont les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique comprenant les pénicillines du groupe G, les pénicillines du groupe M, les aminopénicillines (du groupe A), les carboxypénicillines, les uréidopénicilline et les carbapénèmes. Elles se différencient entre elles selon les différents substituants fixés au cycle péname.

- les céphalosporines, dérivées de l'acide 7-amino-céphalosporanique, classées par génération et en fonction de leur spectre bactérien.

- les monobactames, caractérisés par la présence d'un noyau monocyclique dont le seul représentant est l'aztreonam.

A ces quatre sous-familles s'ajoutent les inhibiteurs de β-lactamases, qui n'ont pas d'activité anti-bactérienne intrinsèque, mais sont utilisés en association avec certaines béta-lactamines afin de prévenir la dégradation des pénicillines [2].

La figure 3 représente les différentes structures chimiques rencontrées au sein de la famille des β-lactamines, dérivant toutes du noyau β-lactame.

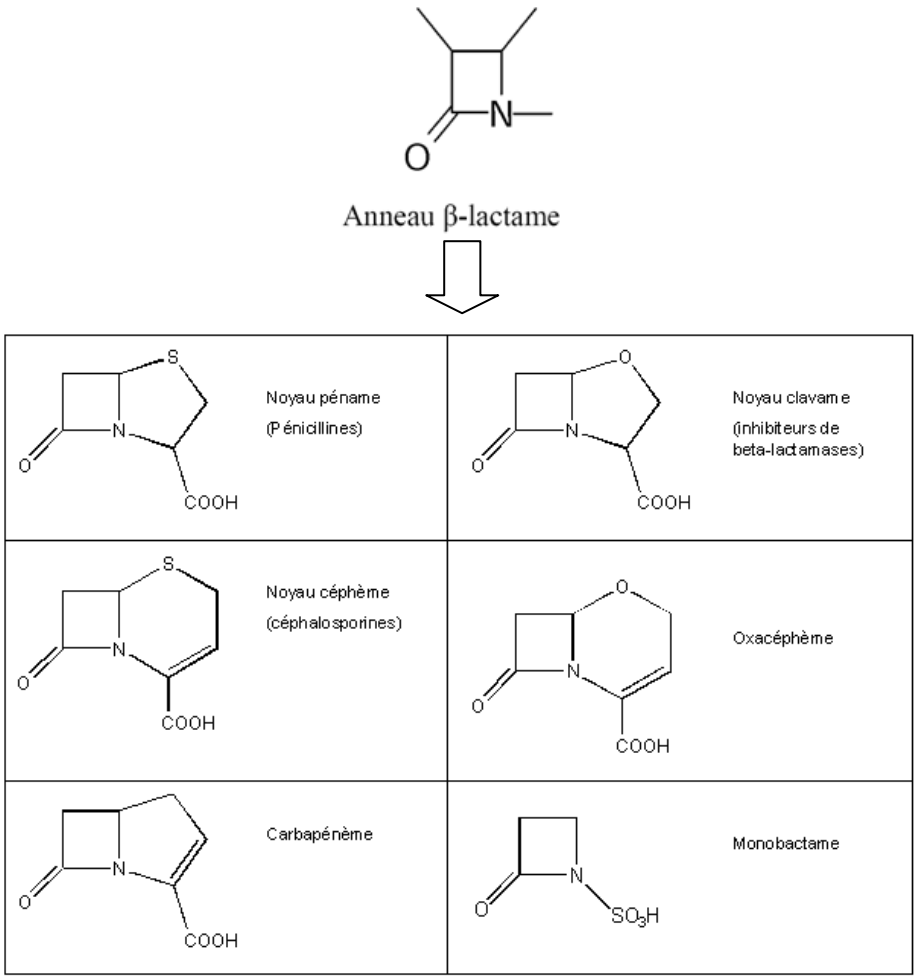


Figure 3: Principaux cycles de la famille des béta-lactamines [6]

Le noyau β-lactame permet à toutes les molécules de cette classe d'agir au niveau d'une cible unique, le peptidoglycane, polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries, qu'elles soient à Gram positif ou négatif.

Ainsi, grâce à l'homologie structurale du cycle β-lactame avec le dipeptide terminal D-Ala D-Ala du pentapeptide constituant le maillon élémentaire du peptidoglycane, les β-lactamines inhibent sa synthèse. En effet, elles se lient de façon irréversible au niveau des protéines liant les pénicillines (PLP) qui sont des enzymes de type transpeptidase et carboxypeptidase. Ainsi elles se comportent comme des « substrats suicide ». Ces enzymes sont insérées dans la partie externe de la membrane cytoplasmique bactérienne.

Pour être actives, les β-lactamines atteignent leur cible en pénétrant la paroi bactérienne et se fixent sur les PLP à concentration suffisante pour les inhiber.

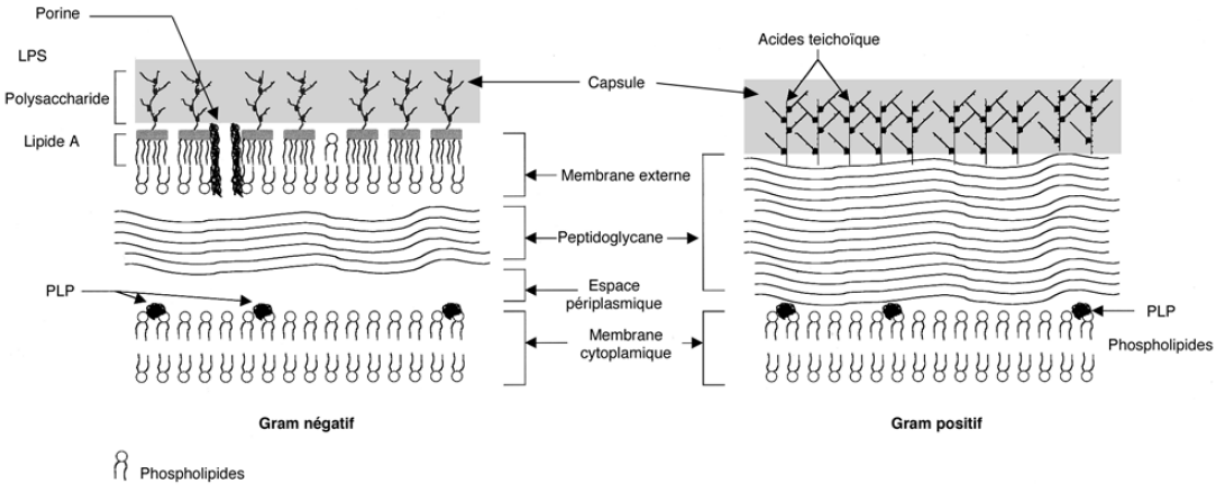


Figure 4: Représentation schématique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif [2].

La connaissance de la structure de la paroi bactérienne permet de mieux comprendre le mécanisme d'action des membres de cette classe thérapeutique et par la suite les mécanismes de résistance des bactéries à ces antibiotiques [7].

B. Les types de résistance bactérienne aux antibiotiques

1. Résistance naturelle aux antibiotiques

Elle est également appelée résistance intrinsèque ou insensibilité. Cette résistance caractérise toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'activité des antibiotiques et définit le phénotype sauvage des espèces bactériennes. Par exemple, la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc...). Elle correspond à un patrimoine génétique commun, il s'agit d'une résistance chromosomique qui se transmet verticalement à la descendance.

2. Résistance acquise aux antibiotiques

L'origine des gènes de résistance est attribuée aux micro-organismes producteurs de substances antibiotiques. Ceux-ci synthétisent, pour se protéger, des enzymes inactivant l'antibiotique ou modifiant sa cible.
A la différence de la résistance naturelle, la résistance dite « acquise » n'est présente que chez certaines souches d'une espèce donnée.
L'acquisition de résistance par les bactéries se fait *via* des supports génétiques différents. Elle peut se faire de façon :

- **chromosomique** : mutation ou incorporation d'un gène sur le chromosome bactérien. Ces mutations sont stables, héréditaires (la transmission est verticale), spontanées : elles sont révélées lors de l'utilisation de l'antibiotique mais pas induite par ce dernier. Il s'agit de phénomènes rares mais inexorables. Leur fréquence d'apparition varie entre 10^{-6} et 10^{-10} selon l'antibiotique et l'espèce bactérienne concernés. Ces mutations sont spécifiques d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques et il n'y a généralement pas de transmission inter-espèce. Ces mutations sont indépendantes : une mutation ne modifie pas la probabilité de mutation d'un autre caractère génétique.

- **extra-chromosomique** : acquisition d'éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, les transposons ou les cassettes des intégrons. Elle est responsable de 80% des mécanismes de résistance. C'est un type de résistance instable en l'absence de facteurs de sélection mais sa transmission peut se faire de façon verticale ou se transférer de façon horizontale d'une bactérie à une autre, appartenant parfois à des espèces différentes, grâce à des processus de conjugaison, transformation ou transduction. Ces résistances acquises concernent souvent plusieurs familles d'antibiotiques.

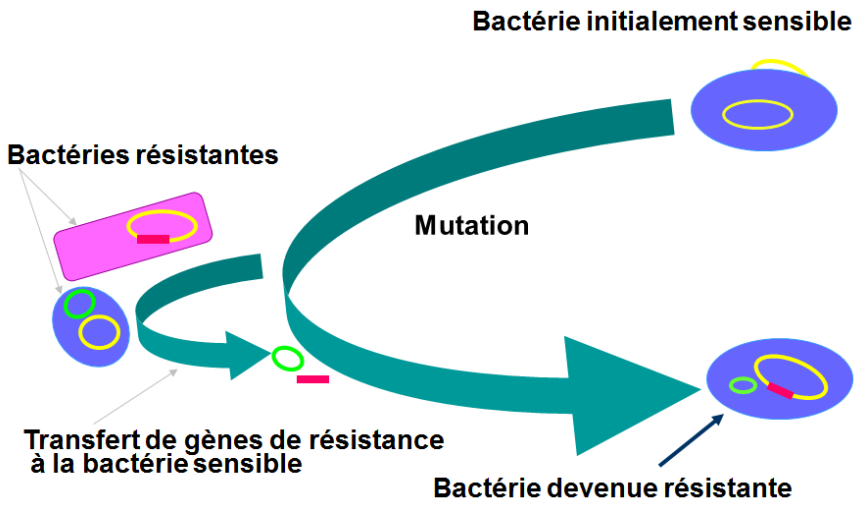


Figure 5: Différents mécanismes d'acquisition des résistances bactériennes

C. Les grands mécanismes de résistance

La compréhension du mécanisme d'action des β-lactamines nous permet d'identifier les grands dispositifs mis en jeu par les bactéries pour empêcher l'action de ces antibiotiques. On retrouve 3 axes principaux :

- La diminution de l'accumulation de l'antibiotique au niveau de l'espace périplasmique, soit par des phénomènes d'imperméabilité de la membrane externe empêchant la pénétration de la molécule, soit par la mise en place de système d'efflux actif entraînant l'excrétion de la molécule en dehors de son site d'action.

- La diminution de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible grâce à la modification du ou des récepteurs et/ou l'utilisation de nouvelles voies de synthèse.

- L'inactivation de l'antibiotique grâce à des systèmes enzymatiques.

-

1. Les résistances par défaut d'accumulation

a) Imperméabilité de la membrane externe

Ce mécanisme concerne uniquement les bactéries à Gram négatif du fait de l'absence de membrane externe chez les bactéries à Gram positif. En effet, la pénétration des β-lactamines, molécules hydrophiles, à travers la membrane externe constituée de phospholipides (à caractère hydrophobe) s'effectue à travers des porines, canaux protéiques remplis d'eau. La sensibilité aux β-lactamines dépend donc du nombre de porines fonctionnelles. Les résistances observées peuvent mettre en cause soit une modification structurale d'une des porines essentielles, ce qui a été décrit chez *E. coli*, soit une diminution quantitative des porines qui est la situation la plus fréquente [7].

Par exemple, chez *P. aeruginosa*, le mécanisme prédominant de la résistance spécifique aux carbapénèmes est la perte de la porine OprD qui agit de façon synergique avec la β-lactamase constitutive de cette espèce qui permet l'hydrolyse de la molécule.

b) Surexpression des systèmes d'efflux

L'hyper-expression des pompes à efflux représente un mécanisme de résistance aux antibiotiques très répandu, décrit chez de nombreuses espèces bactériennes à Gram positif ou à Gram négatif. Cependant, les résistances acquises aux β-lactamines liées à ce mécanisme n'ont été décrites que chez des bactéries à Gram négatif comme *E. coli, P. aeruginosa* ou *N. gonorrhoeae*.

Ces systèmes d'efflux sont surtout actifs envers les molécules les plus hydrophobes qui ne passent pas la barrière de la membrane cytoplasmique et s'accumulent dans l'espace périplasmique et agissent ainsi en synergie avec les autres mécanismes de résistance qui peuvent être développés. Cela peut conférer à ces espèces bactériennes des résistances croisées à plusieurs familles d'antibiotiques [8–10].

2. Les mécanismes de résistance affectant la cible

Il s'agit de modifications des protéines liant la pénicilline ou PLP. C'est un mécanisme de résistance acquis très largement répandu chez les bactéries à Gram positif, en particulier chez les staphylocoques et les streptocoques. Ces résistances peuvent être dues à deux types de mécanismes d'acquisition : la survenue d'une mutation dans les gènes codant pour les PLP déjà existantes chez la bactérie ou l'acquisition de gènes étrangers codant pour une PLP de faible affinité pour les β-lactamines [11, 12].

a) Résistance acquise par modification de la cible

La modification des PLP existantes est la seule cause de résistance aux β-lactamines chez *S. pneumoniae* et les streptocoques commensaux de la cavité buccale. En effet, cette résistance est associée à l'acquisition de gènes mosaïques, par recombinaison génétique avec d'autres espèces de streptocoques présents au niveau de l'oropharynx, qui codent des variants de PLP qui présentent alors une plus faible affinité [13].

b) Résistance par acquisition d'une nouvelle cible

L'exemple le plus connu de ce type de résistance est l'acquisition du gène *mec A* par *S. aureus*, lui conférant la résistance à la méticilline. En effet, la transcription du gène *mec A* permet la production d'une nouvelle PLP appelée PLP2a qui présente une affinité très faible pour les β-lactamines et assure son activité en présence d'une concentration d'antibiotique qui inhibe les autres PLP normalement produite par *S. aureus* [14]. Le même type de mécanisme est impliqué pour expliquer la résistance des entérocoques aux β-lactamines grâce à l'hyperproduction de la PLP5, PLP de faible affinité déjà présente naturellement dans l'espèce [15, 16].

3. Les mécanismes enzymatiques de résistance : les β-lactamases

Les β-lactamases constituent un groupe hétérogène d'enzymes capable d'inactiver les β-lactamines par ouverture du cycle β-lactame. Elles sont en particulier retrouvées chez les bacilles à Gram négatif et notamment chez les entérobactéries. Elles représentent de loin le mécanisme de résistance aux β-lactamines le plus répandu et ont été à l'origine des premières résistances acquises.

En effet, la première résistance à la pénicilline G par pénicillinase plasmidique est décrite dès 1944. Par la suite, au cours des années 1960, ont été mises en évidence de nouvelles pénicillinases nommées TEM et SHV capables d'hydrolyser les pénicillines et certaines céphalosporines (céfalotine et céfazoline) [17]. La commercialisation dans les années 1980 des céphalosporines de 3ème génération (C3G) a permis de lutter contre ces nouvelles résistances [18]. Néanmoins, peu après leur commercialisation a été décrit un nouveau type de β-lactamase capable d'hydrolyser les pénicillines ainsi que les C1G, C2G mais également les C3G. Celles-ci furent baptisées β-lactamases à spectre étendu ou BLSE en 1989 [19].

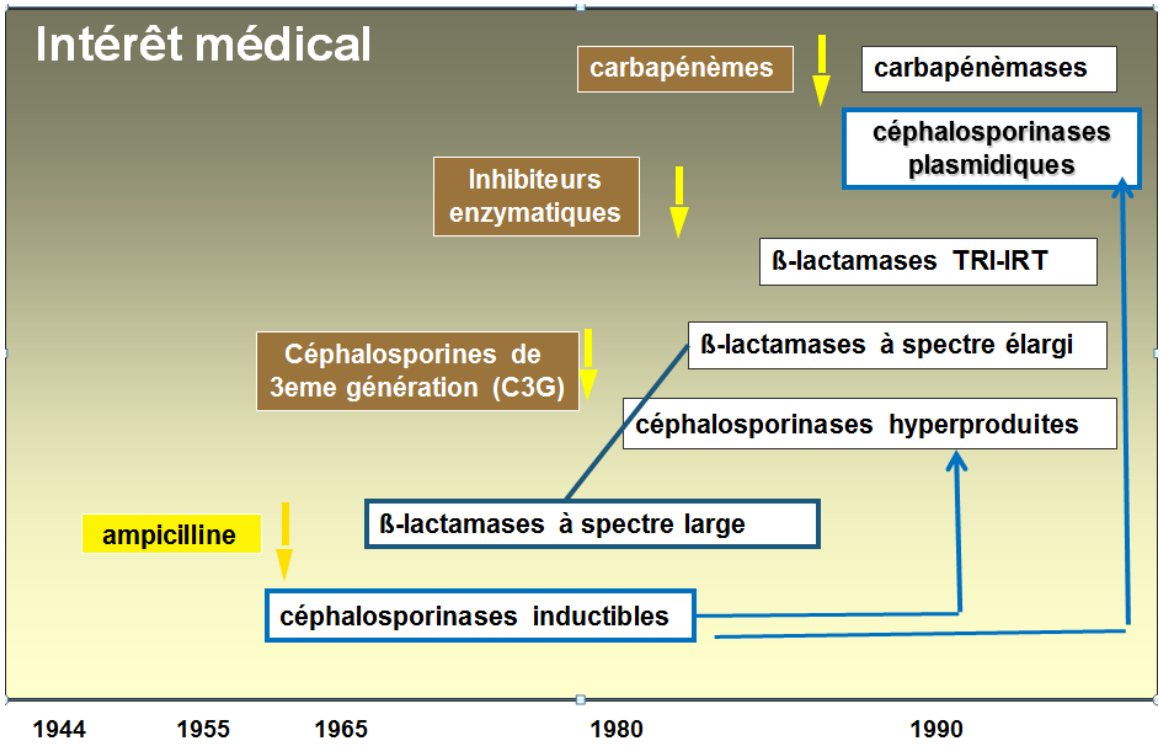


Figure 6: Apparition des différentes béta-lactamases au cours du temps

a) Classification des β-lactamases

Parmi les nombreuses classifications proposées, la classification d'Ambler est la plus utilisée. Elle offre un reflet de la structure fondamentale de l'enzyme et se base sur la séquence peptidique du site enzymatique définissant ainsi 4 classes [20] :

- La classe A correspondant aux « pénicillinases » inhibées par l'acide clavulanique.
- la classe B correspondant aux métallo-β-lactamases inhibées par l'EDTA et comprenant principalement des carbapénèmases que nous détaillerons ultérieurement
- la classe C regroupe les « céphalosporinases », non inhibées par l'acide clavulanique
- la classe D comprend les « oxacillinases », de sensibilité variable aux inhibiteurs.

Les classes A, C et D sont des sérines-enzymes. En revanche, la classe B nécessite un atome de zinc au niveau du site catalytique de l'enzyme.

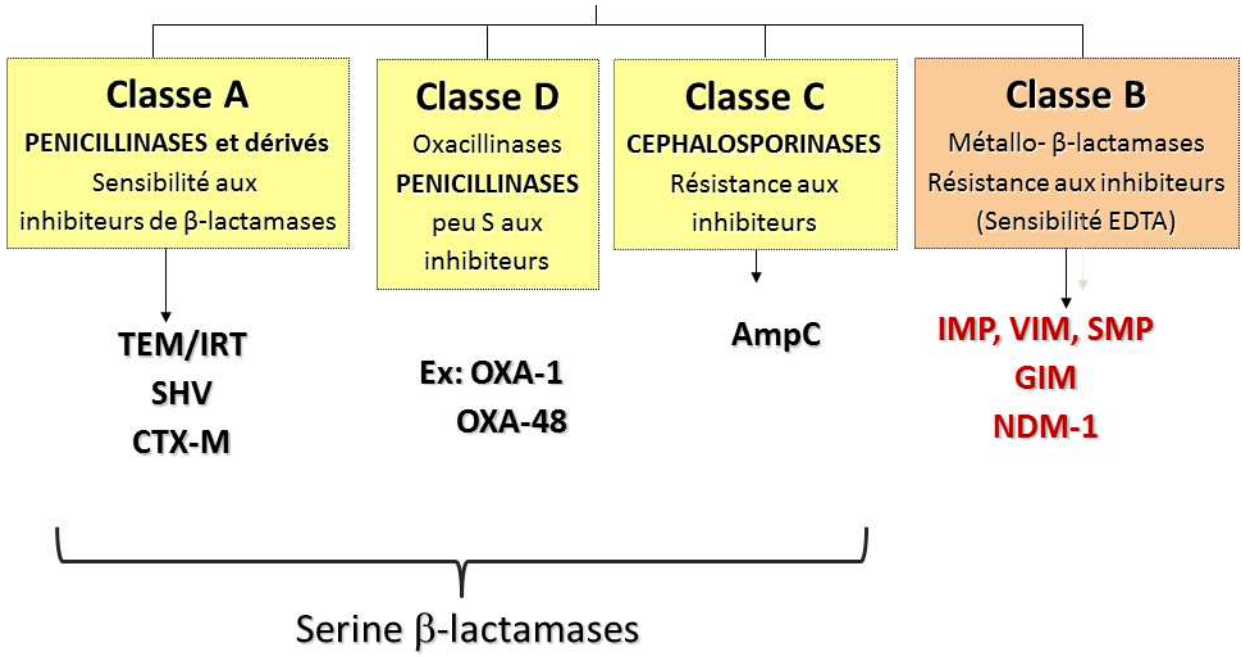


Figure 7: Différentes classes de béta-lactamases selon la classification d'Ambler.

En 1995, Bush, Jacoby et Medieros proposent une autre classification, plus complète mais plus complexe.[21] Elle reflète le spectre d'activité de l'enzyme et répartit les différentes enzymes en quatre groupes en fonction de leur profil de substrat et d'inhibition. Cependant, nous utiliserons uniquement celle d'Ambler dans la suite de cet exposé qui détaillera principalement les différentes BLSE retrouvées ainsi que les différentes carbapénèmases dans un second temps.

b) Les β-lactamases à spectre étendu

Les BLSE sont des enzymes qui appartiennent dans leur grande majorité à la classe A de la classification d'Ambler. Certains auteurs considèrent également les β-lactamases des classes D (de type OXA) comme des BLSE [22].

Ces enzymes confèrent habituellement aux bactéries un phénotype de résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de première, deuxième et troisième générations ainsi qu'au céfépime et à l'aztréonam mais ne confèrent pas de résistance aux céphamycines (céfoxitine) et aux carbapénèmes. D'autre part, elles sont inhibées par l'acide clavulanique ce qui permet de réaliser un test de détection grâce à la synergie observée entre l'acide clavulanique et les C3G. En effet cette synergie peut être observée par la recherche d'image dite en « bouchon de champagne ».

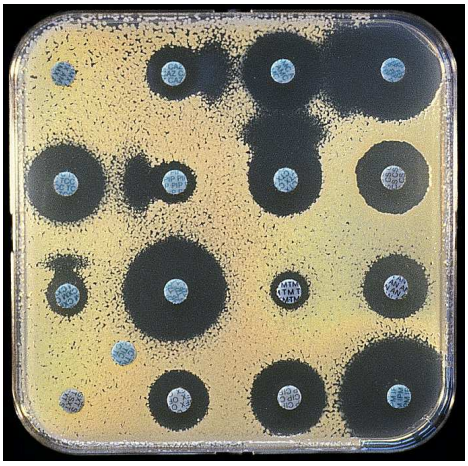


Figure 8: Antibiogramme représentant la production d'une bêta-lactamase à spectre étendu.

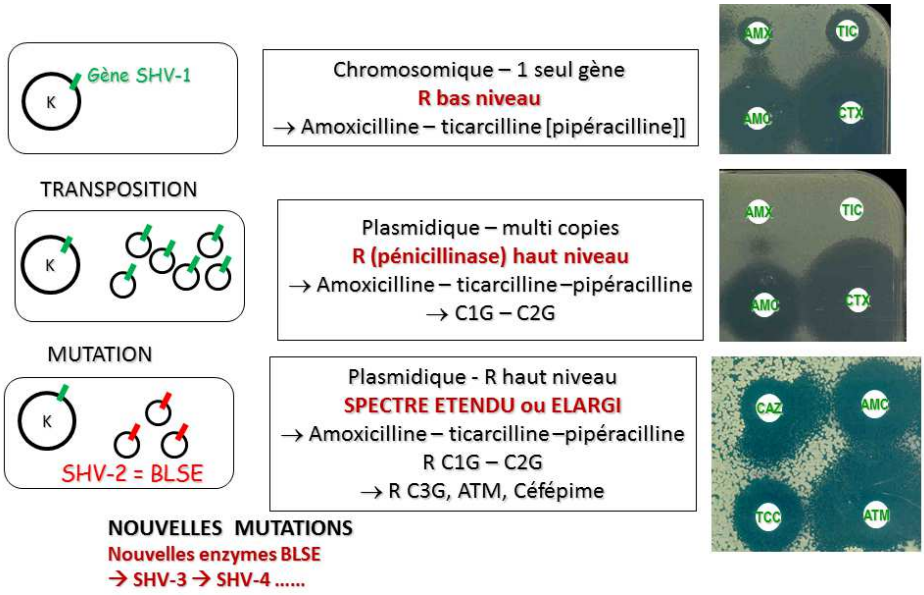
Trois types de BLSE sont prépondérants : il s'agit de TEM, SHV et CTX-M.

Jusqu'à la fin des années 1990, la majorité des BLSE détectées étaient de type TEM ou SHV. La prévalence des BLSE était plus forte chez *K. pneumoniae* que chez *E. coli* [23].
A partir de 1995, de «nouvelles» BLSE (notamment CTX-M) ont émergé de façon explosive chez les entérobactéries et la situation épidémiologique a complètement changé au niveau mondial. En effet, la plupart des souches productrices de BLSE sont maintenant des souches d'*E. coli* exprimant des BLSE de type CTX-M responsables d'infections communautaires, notamment urinaires [24].

Enfin, contrairement aux BLSE de type TEM/SHV, les mécanismes de diffusion de CTX-M semblent plus complexes, mettant plutôt en jeu la diffusion de plasmides (épidémies de plasmides) et/ou d'autres éléments génétiques mobiles que la diffusion unique d'un clone bactérien [25]. Les autres BLSE (ex. PER, VEB) restent plus rares et sont principalement détectées chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp.

(1) Les BLSE de type TEM et SHV

Les BLSE de type TEM comme « Temoneira », nom du patient chez qui la souche a été isolée pour la 1ère fois, et celles de types SHV (« Sulfhydryl variable ») dérivent toutes de TEM-1 et de SHV-1, qui sont des gènes chromosomiques codant pour une pénicillinase conférant une résistance de bas niveau. En effet, la mutation d'un acide aminé au niveau du site actif de ces enzymes (remplacement d'une glycine en sérine à la position 238) est suffisante pour induire un profond changement de leur activité enzymatique et les transformer en BLSE.



Ces enzymes mutées sont majoritairement plasmidiques et elles hydrolysent la grande majorité des β-lactamines mais restent sensibles aux céphamycines, à l'aztréonam ainsi qu'aux carbapénèmes. En plus de la résistance conférée par la BLSE, on observe habituellement des co-résistances aux aminosides, aux fluoroquinolones ainsi qu'au cotrimoxazole.

Plus de cent BLSE de type TEM ont été décrites, en particulier chez *K. pneumoniae* et *E. coli* mais aussi chez d'autres entérobactéries et chez *P. aeruginosa*. Les enzymes dérivées de SHV sont moins fréquentes puisqu'environ soixante-dix BLSE de type SHV ont été décrites.

(2) Les BLSE de type CTX-M (« Cefotaximase-Munich »)

La désignation « CTX » reflète l'activité d'hydrolyse de ces enzymes vis-à-vis du céfotaxime. En effet, les enzymes CTX confèrent aux bactéries un niveau de résistance supérieur au céfotaxime, au céfépime et à l'aztréonam par rapport à la ceftazidime. Depuis, certaines d'entre elles ont évolué et génèrent un haut niveau de résistance à la ceftazidime.
A l'origine, le déterminant génétique de cette enzyme était localisé sur le chromosome d'un type de bactéries de l'environnement, *Kluyvera* spp, qui est une bactérie retrouvée en eaux douces. Aujourd'hui CTX-M est la BLSE la plus souvent isolée dans le monde et notamment CTX-M-15 mais plus de cinquante variants de CTX-M ont été décrits.

Il convient de préciser que certaines bactéries peuvent avoir dans leur profil de résistance plusieurs types de BLSE ou plus largement de β-lactamases.

(3) Epidémiologies des EBLSE

Comme nous l'avons vu précédemment, ces enzymes sont le plus fréquemment rencontrées chez *K. pneumoniae, K. oxytoca* et *E. coli* mais on les rencontre également chez *Citrobacter spp, Enterobacter spp, Proteus spp, Salmonella spp, Serratia spp* ou encore d'autres genres d'entérobactéries et également chez des bacilles Gram négatif non-fermentants tels *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*. La diffusion de ces enzymes est donc très large au sein des différentes espèces bactériennes [23].

La première BLSE fut identifié en 1983 en République Fédérale d'Allemagne. Il s'agissait d'une souche de genre *Klebsiella* possédant une β-lactamase proche de SHV-1. Moins d'un an plus tard, une autre souche de *Klebsiella* est isolée, en France cette fois, produisant une enzyme conférant notamment une résistance au céfotaxime et dérivant de TEM (CTX-1)…
En 1989, on découvre une souche de *Salmonella* non *typhimurium* synthétisant l'enzyme CTX-M et responsable d'une large diffusion au sein des unités de néonatalité en Argentine et plus généralement chez les nouveau-nés d'Amérique du Sud. Ces découvertes signent le début de l'expansion de ces BLSE au niveau mondial [26].

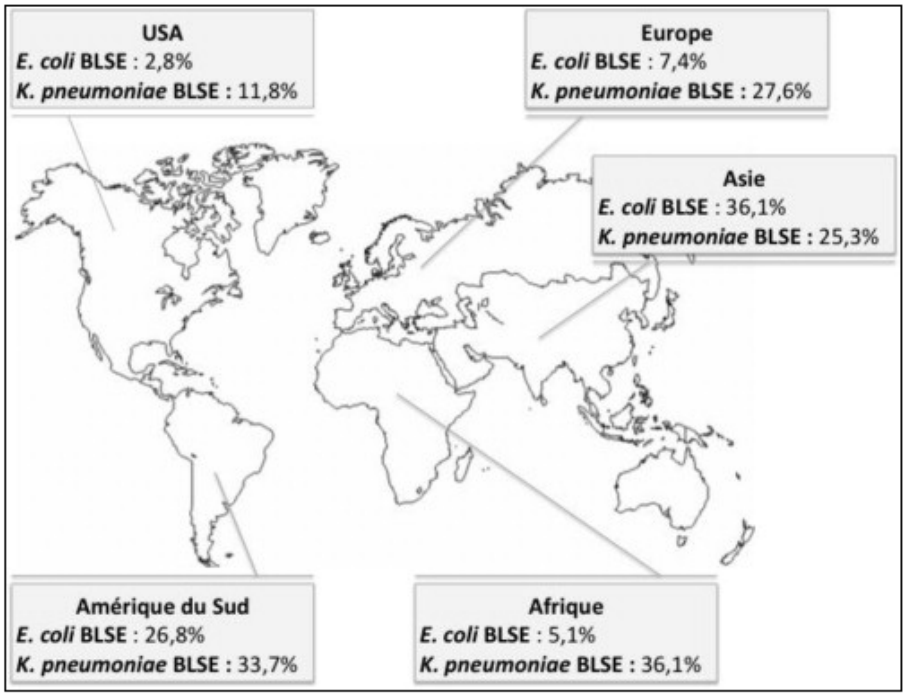


Figure 9: Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans le monde en 2013 [4].

Les données présentées sur la figure 9 sont issues des réseaux internationaux de surveillance : le réseau SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*), MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection program*), le réseau SENTRY (sentinelle en anglais) et le réseau EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*). Ces différents réseaux collectent des souches de bactéries provenant de prélèvements à visée diagnostique et bien que ne pouvant pas donner une cartographie exacte de la prévalence dans les différentes régions du monde, ils permettent néanmoins d'en donner un aperçu à grande échelle.

On observe ainsi que la répartition de ces EBLSE est loin d'être uniforme dans le monde, avec en tête l'Amérique du Sud, suivie de près par l'Asie puis l'Europe et enfin les Etats-Unis. Il n'existe que peu de données concernant le continent Africain même si certaines études régionales laissent à penser que l'on y trouve une forte prévalence de ces EBLSE [4].
Ainsi comme on peut le visualiser sur les figures 10 et 11 représentant le nombre de souches de *K. pneumoniae* présentant une résistance aux céphalosporines de troisième génération, on observe en Europe un gradient croissant Nord-Sud avec de façon claire une plus forte prévalence des EBLSE dans les pays du Sud et en particulier dans les pays du pourtour méditerranéen.

Les figures 10, 11, 12 et 13 montrent la rapide diffusion des EBLSE en Europe et plus particulièrement en France au cours du temps. Ainsi, en 2005, la prévalence des souches de *K. pneumoniae* dans notre pays était comprise entre 1 et 5% alors que moins de 10 ans après, la prévalence se situe entre 25 et 50%.

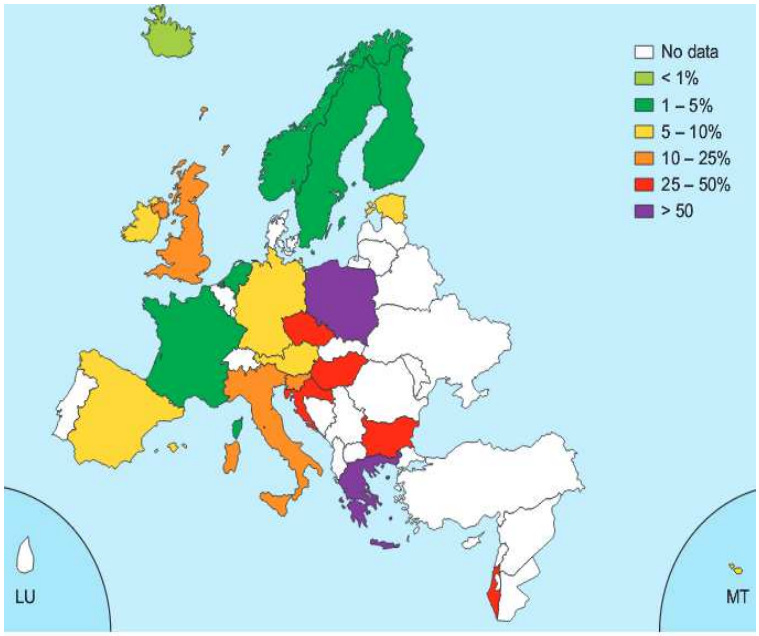


Figure 10: Prévalence de *K. pneumoniae* résistantes aux C3G en Europe en 2005 [27].

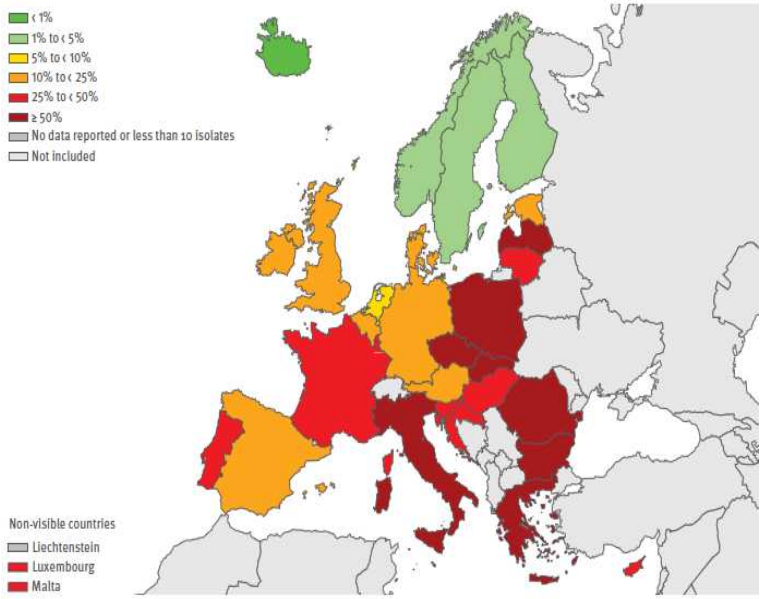


Figure 11: Prévalence des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux C3G en Europe en 2013 [28].

.

Cette situation ne reste pas cantonnée aux bactéries de type *Klebsiella* retrouvée majoritairement en milieu hospitalier. Elle concerne également *E. coli*, retrouvée à grande échelle en milieu communautaire

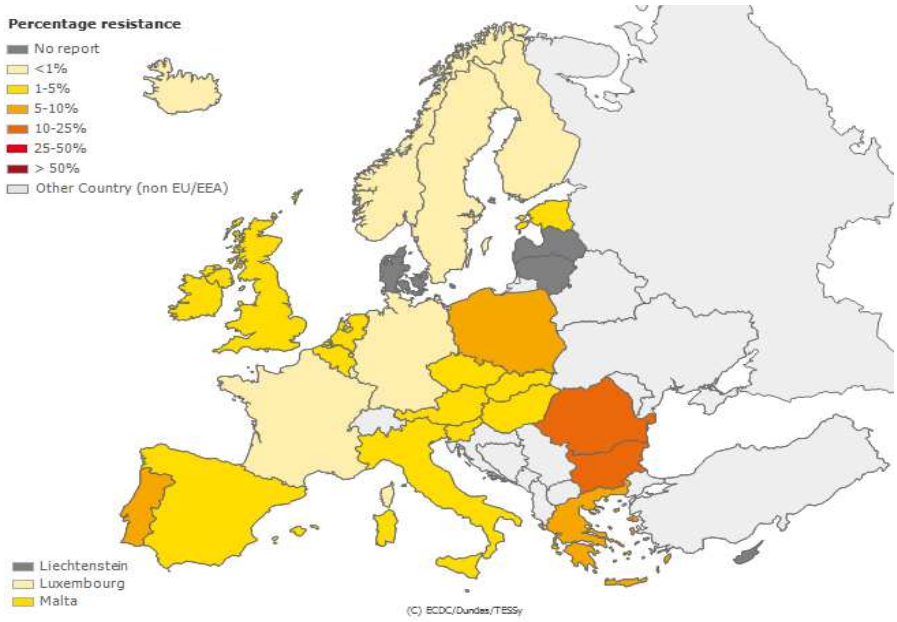


Figure 12: Prévalence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en Europe en 2002 [29].

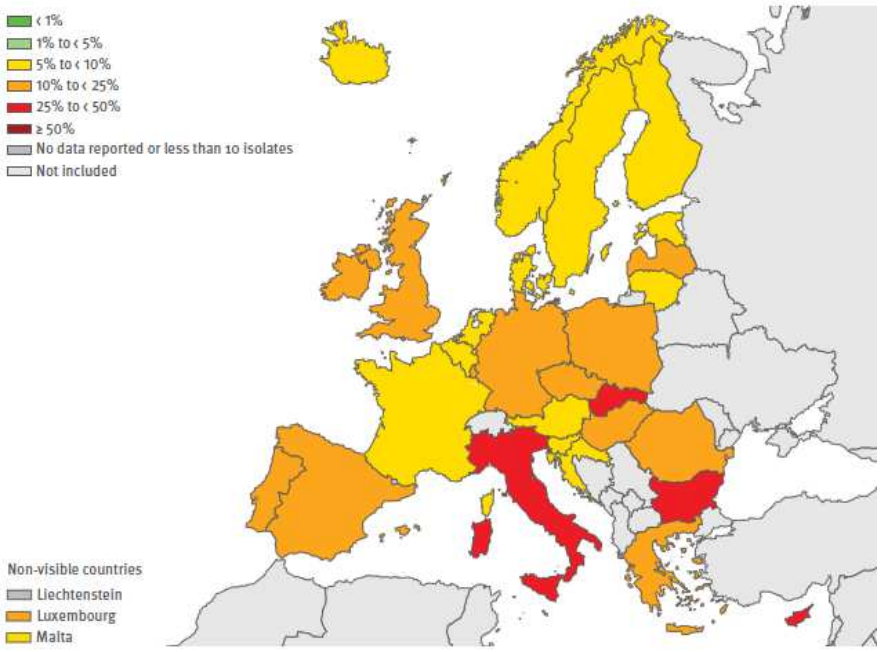


Figure 13: Prévalence des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G en Europe en 2013 [28].

c) Les carbapénèmases

Il s'agit de la production d'une β-lactamase à forte activité hydrolytique nommée carbapénèmase. Ce mécanisme est stable et survient le plus souvent chez des souches déjà multi-résistantes à d'autres familles d'antibiotiques.
Ces carbapénèmases peuvent appartenir aux quatre classes de la classification d'Ambler mais les trois plus importantes actuellement sont regroupées dans les classes A (enzymes de type KPC), B (type IMP/VIM et NDM-1) et D (type OXA).

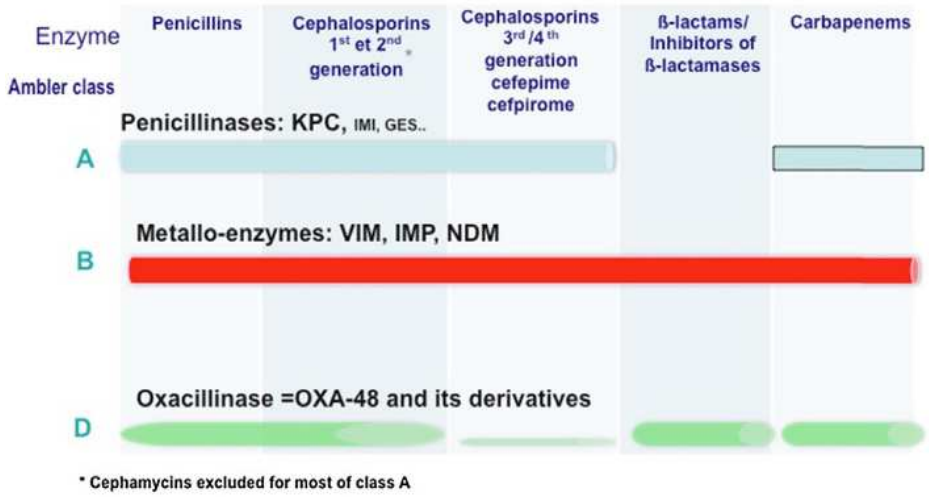


Figure 14: Spectre d'activité des carbapénémases des entérobactéries[30]

(1) <u>Les carbapénèmases de classe A.</u>

Ces enzymes ont la particularité d'être au moins partiellement inhibées in vitro par les inhibiteurs tels que l'acide clavulanique ou le tazobactam.

Sa représentante la plus fréquemment rencontrée et la plus menaçante est le type KPC (de KPC-2 à KPC-8) signifiant « *Klebsiella Pneumoniae* carbapenemase ». Cependant cette enzyme n'est pas uniquement retrouvée chez *K. pneumoniae* car elle possède une grande facilité de diffusion entre toutes les espèces d'entérobactéries. Cette enzyme hydrolyse toutes les β-lactamines bien que les céphamycines et la ceftazidime soient moins touchées.

Le plus souvent, les souches productrices de KPC expriment également d'autres β-lactamases et en particulier de nombreuses BLSE.

Des souches produisant KPC ont été identifiées de façon sporadique depuis 1980 mais ces enzymes étaient d'origine chromosomique.

La première souche exprimant KPC de façon plasmidique fut identifiée dans une souche de *K. pneumoniae* en 1996 en Caroline du Nord, aux Etats-Unis. Ces gènes de type KPC sont localisés sur une importante diversité de plasmides et situés sur des transposons. De plus, ces gènes sont le plus souvent associés sur les mêmes structures génétiques à d'autres gènes de résistance aux antibiotiques expliquant ainsi en grande partie la multi-résistance de ces souches.

Leur diffusion est depuis lors mondiale : elles se sont répandues dans la plupart des pays européens (en particulier en Grèce et en Italie où elles sont désormais endémiques), en Israël, au Canada, en Amérique du Sud, dans les Caraïbes et en Chine notamment. En France, elle est isolée pour la 1ère fois en 2005 chez un patient ayant été hospitalisé à New York, cependant les épidémies restent peu nombreuses dans notre pays et leur diffusion reste limitée [30, 31].

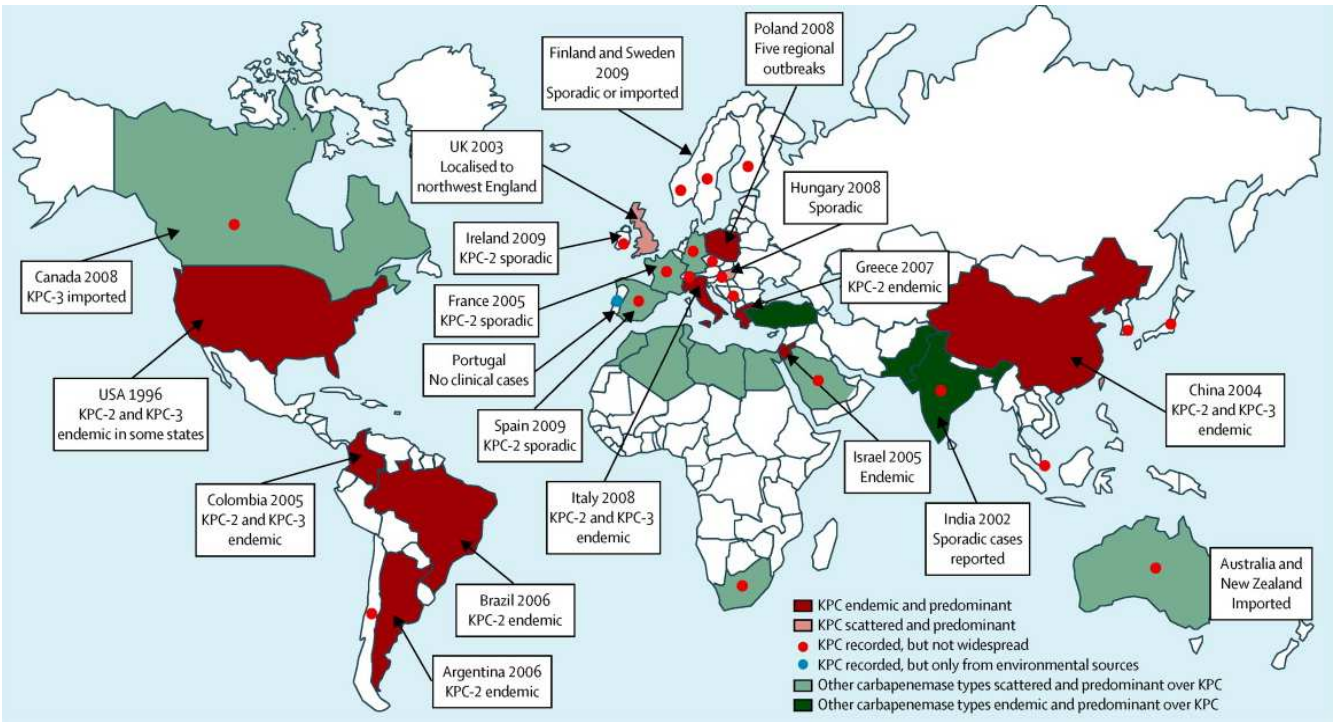


Figure 15: Répartition géographique des souches productrices des KPC par pays d'origine [32].

(2) Les carbapénèmases de classe B

Les carbapénèmases appartenant à la classe B de la classification d'Ambler sont des métallo-β-lactamases (MBL).
Ce sont des métallo-enzymes contenant des ions zinc au sein de leur site actif ce qui leur confère la capacité de maintenir leur activité en présence d'inhibiteur que ce soit le clavulanate ou le tazobactam. Elles sont néanmoins inhibées par des chélateurs d'ions métalliques tels que l'EDTA. Ces enzymes hydrolysent fortement toutes les β-lactamines à l'exception de l'aztreonam. Les premières MBL identifiées sont des enzymes chromosomiques présentes chez des bactéries pathogènes opportunistes telles que *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Mais désormais, les gènes de ces enzymes sont le plus souvent plasmidiques et associées au sein d'integrons et de transposons ce qui facilite ainsi leur diffusion et la multi-résistance des souches.

L'enzyme IMP a été identifiée la première chez différentes espèces d'entérobactéries typiquement hospitalières (*Serratia*, *Citrobacter* et *Enterobacter*) ainsi que chez *P. aeruginosa*, au Japon. Puis d'autres MBL ont été isolées dans le monde entier, telles que VIM, GIM-1, KHM-1 et plus récemment NDM-1.

NDM-1 (pour New Delhi metallo-β-lactamase) a été décrite pour la première fois en Suède en 2009 chez un patient d'origine indienne transféré la veille d'un hôpital de New-Delhi [33]. Ces souches sont particulièrement inquiétantes car elles présentent le plus souvent une résistance à la quasi-totalité des antibiotiques hormis la tigécycline et la colimycine et sont présentes non seulement chez *K. pneumoniae* mais également chez d'autres entérobactéries et notamment chez *E. coli*, bactérie ubiquitaire, responsable d'infections urinaires ou de diarrhées bactériennes en milieu communautaire, faisant craindre une diffusion incontrôlable de ces souches dans la population.

Plusieurs épidémies de souches d'entérobactéries MBL ont été observées, notamment au Japon, en Italie, en Espagne et en Grèce. D'ailleurs, l'Europe du Sud contribue fortement à la diffusion de ces marqueurs de résistance (VIM-1 en particulier). En Grèce par exemple, des souches VIM ont été observées dans 3 hôpitaux en 2002 contre 40 en 2006 avec, de plus, l'observation d'une transmission communautaire de ce déterminant de résistance.

Concernant NDM-1, elle a déjà une diffusion internationale importante en milieu hospitalier mais également en milieu communautaire en particulier en Inde et au Pakistan mais également en Grande Bretagne, du fait des relations privilégiées qu'elle entretient avec ces derniers [30, 33].



Figure 16: Répartition mondiale des cas identifiés de bactéries produisant l'enzyme NDM1 au 01/10/2011 [34].

(3) Les carbapénèmases de classe D

La carbapénèmase la plus menaçante de cette classe est OXA-48, décrite tout d'abord chez *K. pneumoniae*. Cette enzyme hydrolyse très fortement les carbapénèmes, contrairement aux autres enzymes de cette classe, mais elle ne présente qu'une activité limitée sur les céphalosporines de 3ème génération. Ces β-lactamases ne sont que très faiblement inhibée par l'acide clavulanique.

OXA-48 est le plus souvent associée à d'autre β-lactamases et en particulier avec des BLSE (CTX-M en particulier) et c'est cela qui contribue réellement à la multi-résistance des souches car les bactéries qui produisent uniquement OXA-48 peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes.

Le gène de cette enzyme est localisé au sein d'un transposon comportant deux séquences d'insertion identiques assurant sa diffusion et son expression [31].

OXA-48 est l'enzyme responsable du plus grand nombre de souches multi-résistantes observées en France. En effet, le réservoir de ces souches est, cette fois, beaucoup plus proche de la France. En effet, les souches OXA-48 concerne principalement l'Afrique du Nord, la Lybie, l'Egypte, le Moyen-Orient et la Turquie. Les liens historiques et politiques entretenues par la France avec ces pays expliquent leur importante diffusion sur notre territoire [30].

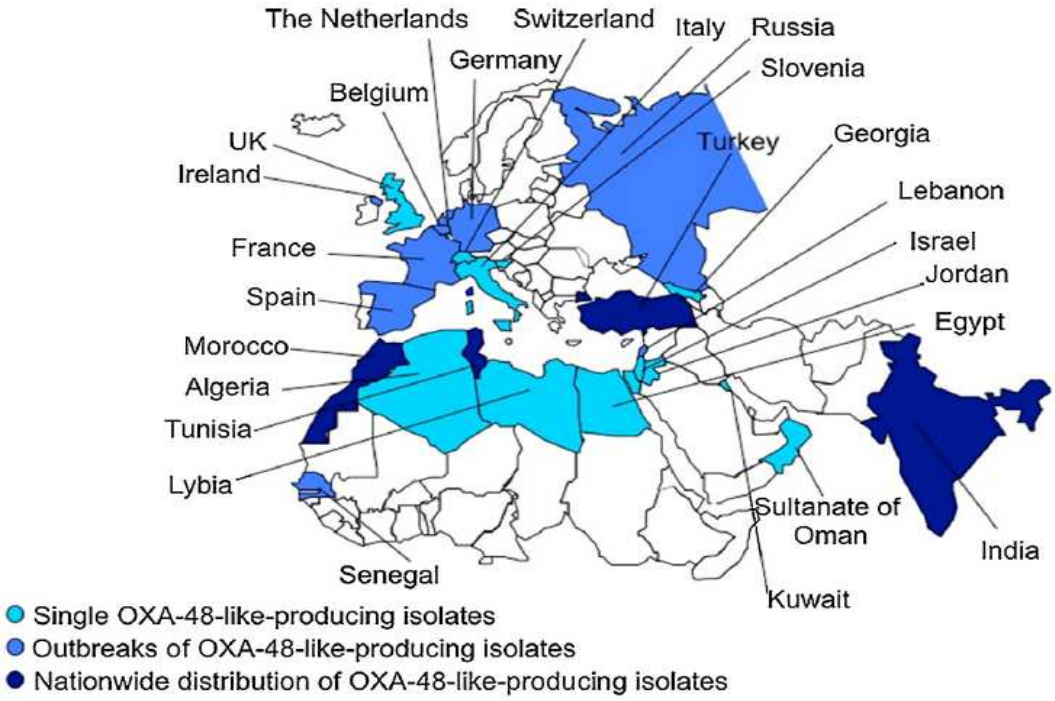


Figure 17: Diffusion des souches OXA-48 dans le monde [30].

(4) Représentants de la classe C d'Ambler

Les représentants de la classe C d'Ambler sont des céphalosporinases mais certaines d'entre elles peuvent présenter une très faible activité carbapénèmase capable d'engendrer un certain degré de résistance en association à d'autres mécanismes.

En résumé, les carbapénèmases ont largement diffusé sur l'ensemble des continents. En Europe, selon le réseau EARSS, il existe un gradient Nord-Sud marqué. La situation est particulièrement préoccupante en Grèce où la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) atteint 49% du fait de la diffusion principalement de VIM et de KPC [35, 36].

En France, bien que l'incidence de ces EPC reste encore marginale et le plus souvent liée à une importation des souches, on observe une nette accélération de l'incidence depuis 2011 [37].

A ce jour, 627 épisodes de ce type ont été signalés en France et ces épisodes sont en très nette augmentation ces dernières années. On compte 10 épisodes signalés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 236 en 2012 et 231 sur les 8 premiers mois de 2013 !!

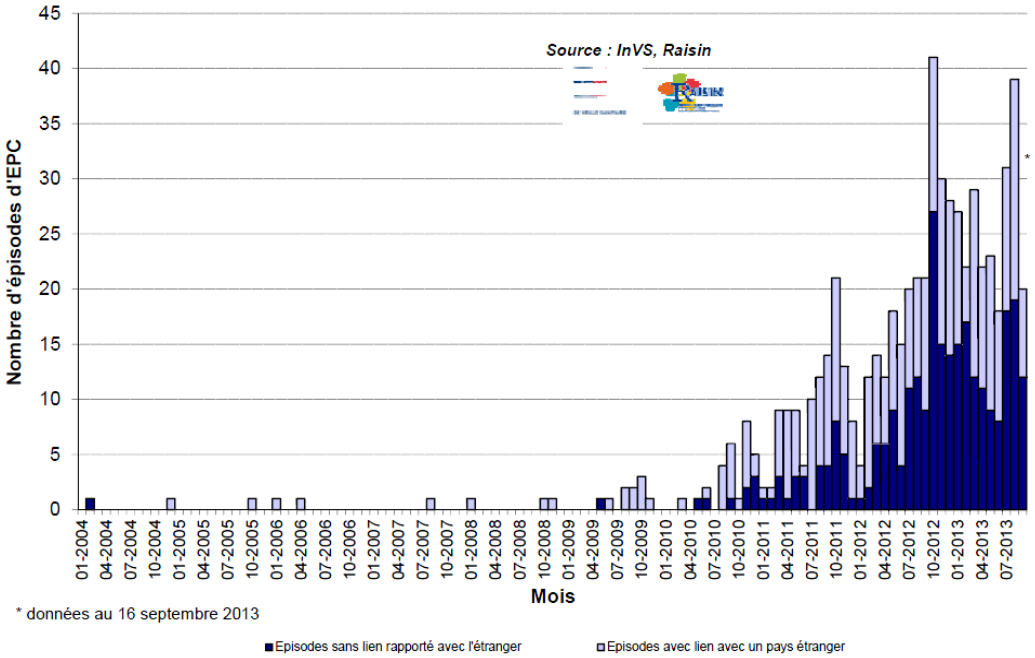


Figure 18: Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013 selon la mise en évidence ou non d'un lien avec l'étranger (n=627) [38].

III. Les carbapénèmes, des molécules actives sur les bactéries multi-résistantes

Les carbapénèmes sont des β-lactamines possédant un très large spectre anti-bactérien ainsi qu'une très grande stabilité envers la quasi-totalité des β-lactamases. Pour cette raison, ils sont indiqués en 1ère ligne dans le traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères et en particulier des infections à bactéries multi-résistantes. Trois molécules sont actuellement commercialisées en France : l'imipénème, le méropénème ainsi que l'ertapénème.

Les représentants de cette classe dérivent tous de la thiénamycine, découverte en 1976 et produite par *Streptomyces cattleya*, un micro-organisme du sol. Cette molécule n'a pas été développée en thérapeutique en raison de son instabilité physico-chimique, en particulier en milieu aqueux. Cette instabilité a conduit au développement, au milieu des années 1980, d'un dérivé semi-synthétique nommé imipénème. Cependant, en raison d'une dégradation *in vivo* par une enzyme, la déhydropeptidase (DHP-1), située au niveau des tubules rénaux proximaux, l'imipénème est co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine, permettant également de prévenir la néphrotoxicité naturelle de l'antibiotique. Ainsi le TIENAM® obtient son AMM le 25/11/1986 et possède depuis un quasi-monopole en France.

D'autres représentants ont ensuite vu le jour : le méropénème, permettant de se libérer de la cilastatine, est développé 10 ans plus tard et obtient son AMM en 1997 et l'ertapénème, molécule possèdant des caractéristiques particulières au sein de cette classe d'antibiotiques, qui obtient son AMM en 2002 [39, 40]. Le doripénème, dernier né de cette famille, a obtenu son AMM en juillet 2008 et a été retiré du marché européen par son fabricant depuis le 5 août 2014 pour des raisons commerciales. Nous ne détaillerons donc pas cette molécule par la suite.

A. Relation Structure/Activité

Ces antibiotiques sont caractérisés par un noyau pénème, se distinguant du noyau péname par le remplacement de l'atome de souffre du pentacycle par un atome de carbone.
La stabilité des carbapénèmes aux β-lactamases est due à la présence en C6 d'un groupement hydroxyéthyle en position trans remplaçant les groupes amino-acyl en cis portés par les autres β-lactamines.

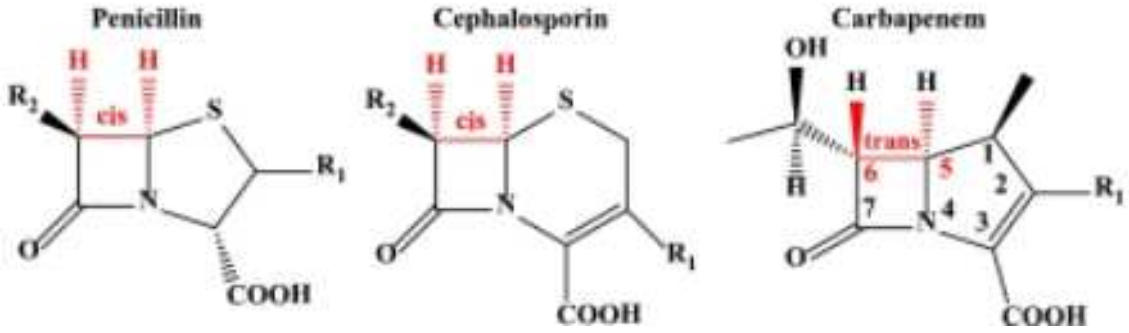


Figure 19: La configuration trans en C5-C6 des carbapénèmes [41]

Des modifications de substituant en position 2, notamment la présence d'un cycle pyrrolidine, sont responsables d'un gain d'activité *in vitro* du méropénème sur les bacilles Gram négatif et en particulier sur *P. aeruginosa* [2].

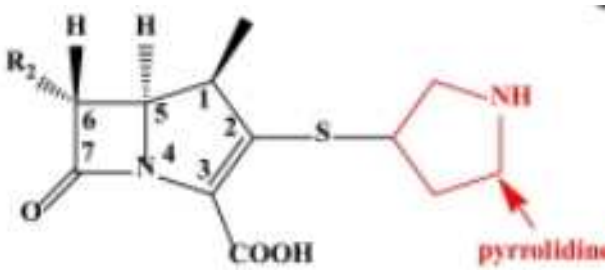


Figure 20: le cycle pyrrolidine permettant d'augmenter le spectre antibactérien [41]

La présence d'un groupe 1-β-méthyl en C1 permet d'obtenir une protection vis-à-vis de la déhydropeptidase rénale responsable de l'hydrolyse de l'imipénème au niveau des tubules rénaux.

Pour l'ertapénème, la présence du groupement benzoate modifie la charge et permet d'augmenter le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, allongeant ainsi la demi-vie plasmatique de cette molécule.

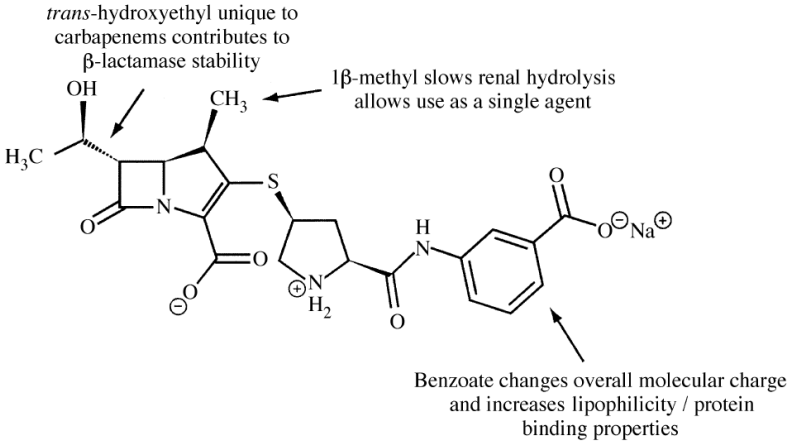


Figure 21: relation structure-activité de l'ertapénème [42]

Les caractéristiques des 3 molécules actuellement disponible sur le marché sont résumées sur la figure 17.

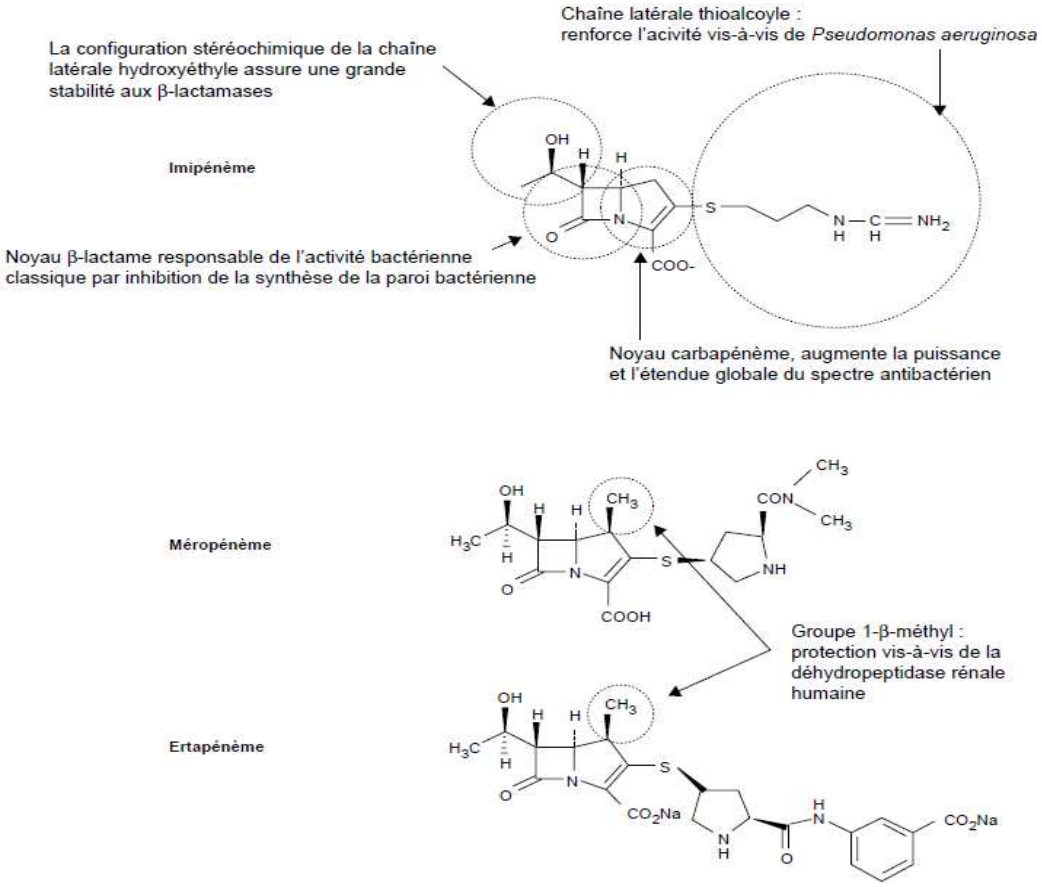


Figure 22: Relation structure/activité des carbapénèmes: imipénème, méropénème, ertapénème [2].

B. Données microbiologiques

1. Mécanisme d'action

Les carbapénèmes ont en commun d'être actifs sur les bactéries à Gram négatif ainsi que sur les bactéries à Gram positif, qu'elles soient de métabolisme aérobie ou anaérobie. A l'instar des autres β-lactamines, ils exercent leur activité bactéricide par fixation aux PLP. Contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP 3, les carbapénèmes ont pour cibles privilégiées les PLP 1a, 1b et 2, avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxine par les bacilles à Gram négatifs. Ils n'ont peu ou pas d'activité sur les PLP de faible affinité rencontrées principalement chez les bactéries à Gram positif telles que la PLP2a des SARM et la PLP5 retrouvée chez les entérocoques, ce qui explique les lacunes du spectre de ces antibiotiques. Les différences d'affinité pour certaines PLP pourront expliquer les quelques disparités retrouvées dans les spectres des membres de cette famille [39, 43, 44] .

2. Spectre d'activité

Les différentes molécules de la classe des carbapénèmes présentent un spectre très voisin, à l'exception notable de l'ertapénème qui n'inclut pas dans son spectre les souches de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii* [40]. De plus, il présente une moindre activité vis-à-vis de *K. pneumoniae* et semble présenter une diminution de stabilité vis-à-vis des BLSE en comparaison aux autres molécules.

Malgré l'apparente homogénéité entre l'imipénème et le méropénème, il existe néanmoins quelques différences d'activité intrinsèque concernant :

- les entérobactéries : les carbapénèmes sont, en France, actifs sur la quasi-totalité des souches bien que le méropénème et l'ertapénème présentent des CMI inférieures la plupart du temps.
- *P. aeruginosa* : le méropénème possède une CMI_{50} deux fois plus faible sur cette bactérie que l'imipénème. Ceci peut s'expliquer par une plus grande affinité du méropénème pour les PLP2 et PLP3 de cette espèce par rapport à l'imipénème.

- les bactéries à Gram positif : toutes les molécules sont actives sur ces bactéries hormis les SARM et les entérocoques. Seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis* mais aucun carbapénème n'a démontré d'efficacité clinique sur *E. faecium*.

En résumé, on observe que l'imipénème possède le plus souvent des CMI plus basses vis-à-vis des bactéries à Gram positif contrairement au méropénème qui présente généralement des CMI inférieures vis-à-vis des bactéries à Gram négatif. D'autre part, comme toutes les β-lactamines, à l'exception de l'association ticarcilline/acide clavulanique, les carbapénèmes n'échappent pas à l'hydrolyse induite par les metallo-β-lactamases de *Stenotrophomonas maltophilia* [39, 40, 43]

C. Données pharmacologiques

1. Pharmacocinétique

Les carbapénèmes sont tous présents uniquement sous forme intraveineuse, car aucun de ces représentants ne peut être absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Néanmoins, il faut de nouveau séparer cette famille en deux catégories sur le plan pharmacocinétique [2].

On retrouve d'une part l'ertapénème, qui présente une demi-vie de 4 heures permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution élevé, une forte liaison aux protéines plasmatiques (90 à 95%), et une élimination réalisée à la fois par la production d'un dérivé ayant subi une hydrolyse du cycle beta-lactame et une excrétion urinaire par filtration glomérulaire sous forme inchangée. L'élimination urinaire totale est de l'ordre de 80% dont environ 40% sous forme inchangée.

D'autre part, l'imipénème et le méropénème présentent des propriétés pharmacocinétiques proches caractérisées par une demi-vie de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une faible liaison aux protéines plasmatiques (d'environ 20% pour l'imipénème et de 2% pour le méropénème) et une excrétion urinaire sous forme inchangée de l'ordre de 70% [44].

Ils présentent tous une diffusion adéquate dans la plupart des tissus, hormis méningée (à l'exception du méropénème) mais il existe des variations inter individuelles très importantes et les concentrations tissulaires rapportées dans la littérature sont variables d'une étude à l'autre. De plus, tous ces paramètres pharmacocinétiques sont étudiés chez le volontaire sain mais sont susceptibles d'être modifiés chez les patients atteints d'infections sévères et en particulier chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation. En effet, on peut observer des augmentations modérées des demi-vies d'élimination en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance < 30 ml/min) avec, en parallèle une nette élévation du volume de distribution entraînant des concentrations plasmatiques plus faibles que chez le volontaire sain. Cette situation peut être à l'origine d'échecs cliniques ou de phénomènes de sélection de mutants résistants, surtout si l'infection est due à un micro-organisme présentant une CMI élevée tout en restant interprétée comme sensible lors de la lecture de l'antibiogramme [39].

L'épuration extra-rénale contribue de manière significative à augmenter la clairance des carbapénèmes.

La stabilité en solution aqueuse est globalement médiocre, moins de 3 heures pour l'imipénème et 8 heures pour le méropénème à une concentration de 20 mg/ml.

Le tableau I présente le résumé des principales propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes [43].

Tableau I: Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes [39]

Paramètres	Imipénème		Méropénème		Doripénème	Ertapénème
Dose IV (g)	0,5	1	0,5	1	0,5	1
Cmax (mg/l)	30-35	60-70	26	50-60	20	155
ASC (mg.h/l)	42	186	27-32	67-77	44	572
T1/2 (h)	1		1		1	3,8
Vd (l/kg)	0,23-0,31		0,23-0,35		0,24	8,2
En réanimation	0,25-0,57		0,3-0,38		ND	
% liaison protéique	20		2		9	92-05
% excrétion inchangée	60-70		70		75	44

2. Pharmacodynamie

Comme toutes les autres β-lactamines, le paramètre le plus important pour prédire l'efficacité clinique et bactériologique de ces antibiotiques est le temps durant lequel la concentration plasmatique se maintient au-dessus de la CMI. Cela caractérise les antibiotiques « temps dépendants ».
Les modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* montrent que l'activité est bactéricide si la concentration plasmatique est supérieure à la CMI pendant, en moyenne, 40% du temps. Cette bactéricidie est plus rapide que pour toutes les autres β-lactamines [45].

De plus, leur efficacité est majorée par une augmentation des concentrations (bien au-delà de 5 à 10 fois la CMI), alors même qu'il existe un effet plafond pour des concentrations de 4 à 5 fois la CMI pour les autres familles.
On remarque qu'il existe un effet post-antibiotique prolongé, c'est-à-dire une absence de « recroissance » bactérienne malgré des concentrations plasmatiques inférieures à la CMI. Cet effet post-antibiotique est d'environ 8 à 10 heures *in vivo* sur *P. aeruginosa* et de 2 à 4 heures pour *E. Coli* [46].
Enfin, leur corrélation temps/efficacité n'est que de l'ordre de 65 à 70% contre plus de 95% pour les autres β-lactamines.

En résumé, les carbapénèmes sont des antibiotiques à effet mixte, principalement temps-dépendant mais présentant certaines caractéristiques des médicaments « concentration-dépendant » ce qui explique que l'optimisation de l'administration de ces antibiotiques se fera selon deux axes : d'une part, une augmentation des posologies et d'autre part l'administration en perfusion continue, ou tout du moins en perfusion prolongée [39]. En effet, des études utilisant des simulations de type Monte-Carlo indiquent que l'administration de doses plus élevées en perfusion prolongée de 3 ou 4 heures permet d'obtenir une bonne corrélation efficacité/temps vis-à-vis de *P. aeruginosa* [47].
Néanmoins, la limite à l'augmentation des doses reste évidemment liée à la tolérance, les doses maximales étant de 4g/j pour l'imipénème et de 6g/j pour le méropénème.

D. Indications et posologies maximales

Les carbapénèmes sont des antibiotiques réservés à la prescription hospitalière. Du fait de leur très large spectre et de leur très grande stabilité vis-à-vis de la plupart des β-lactamases, ces antibiotiques sont réservés à des situations cliniques particulières que sont les infections à bacilles Gram négatif multi-résistants sans autre alternative thérapeutique. Leur usage probabiliste doit être réservé aux infections sévères, en particulier nosocomiales et une réévaluation de la pertinence de la prescription doit être réalisée en fonction des résultats microbiologiques entre la 48ème et la 72ème heure [47].

Les autorisations de mises sur le marché des différents représentants de cette classe ont été obtenues dans des indications précises en fonction des études cliniques qui ont été menées durant les phases de développement.

1. L'imipénème

Comme cela a déjà été spécifié, il s'agit de la première molécule de cette classe à obtenir son AMM ce qui explique qu'il possède à ce jour le plus grand nombre d'indications. Ainsi, l'AMM autorise sa prescription «dans le cadre d'infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème et notamment dans les manifestations suivantes:

- infections intra-abdominales compliquées,
- pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- infections *intra-partum* et *post-partum,*
- infections urinaires compliquées,
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus. » [48].

La posologie maximale à ne pas dépasser est de 4 g/j en 3 à 4 perfusions quotidiennes mais la posologie la plus couramment employée est de 1,5 à 2 g/j en 3 à 4 perfusions. Ce médicament est disponible en ville sur prescription émanant d'un praticien hospitalier.

2. Le méropénème

Le méropénème est indiqué :

« Dans le traitement des infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans les indications suivantes :

Chez l'adulte :

- infections respiratoires basses
- infections abdominales
- épisodes fébriles chez le patient neutropénique
- traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose

Chez l'enfant :

- épisodes fébriles chez le patient neutropénique
- traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.

Pour le traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia*, une bithérapie est nécessaire; le méropénème devra donc être associé à un autre antibiotique [49]. »

La posologie maximale à ne pas dépasser chez l'adulte est de 6 g/24h en 3 administrations espacées de 8 heures. La posologie habituelle, hors infection du patient mucoviscidosique, est de 3 g/24h en 3 perfusions. Ce médicament est désormais disponible en ville sur prescription hospitalière.

3. L'ertapénème

L'ertapénème est indiqué :

« Chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire :

- Infections intra-abdominales
- Pneumonies communautaires
- Infections gynécologiques aiguës

- Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique

L'ertapénème est également indiqué chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale [50]. »

La posologie utilisée chez l'adulte est de 1 g/j en une administration intraveineuse unique. Il s'agit d'un médicament disponible en rétrocession hospitalière.

Le tableau II résume les indications de chaque molécule et les posologies habituellement recommandées:

Tableau II: Indications et posologies des carbapénèmes [43]

	Ertapénème	Imipénème + cilastine	Méropénème
Spécialités (laboratoires)	Invanz® (MSD-Chibret) 1 g	Tienam® (MSD-Chibret) et génériques i.v. : 500/500 mg i.m. : non disponible à l'AP–HP	Méronem® (AstraZeneca) 1 g
Indications (AMM)	Pneumonies communautaires Infections gynécologiques aiguës Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique En prophylaxie chez l'adulte des infections postopératoires en chirurgie colorectale	i.v. : infections sévères dues aux germes sensibles notamment dans les manifestations abdominales, bronchopulmonaires, gynécologiques, septicémiques, génito-urinaires, ostéo-articulaires, cutanées et des parties molles, endocarditiques, à l'exclusion des méningites i.m. : infections urinaires peu graves documentées à germes multirésistants	Infections respiratoires basses (adulte), Infections abdominales (adulte), Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques (enfant et adulte) Traitement des infections bronchopulmonaires dues à *Pseudomonas aerugina* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose (en association) (enfant et adulte).
Posologie usuelle adulte	1 g/j par voie i.v.	i.v. : 1 à 2 g, répartis en 3–4 perfusions/j. i.m. : 500 mg/12 h (i.m. absence de donnée chez les insuffisants rénaux, et en pédiatrie).	Infections respiratoires basses : 500 mg × 3/j i.v. Autres : 1 g × 3/j i.v. Mucoviscidose : 2 g × 3/j ne pas dépasser 6 g/j.

E. Effets secondaires

A l'instar des autres β-lactamines, les carbapénèmes présentent une très bonne tolérance. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés lors de l'administration sont similaires pour tous les représentants de cette classe. Il s'agit le plus souvent d'une douleur au point d'injection, de troubles digestifs, de rashs cutanés. Ils concernent environ 1,5% des patients.

Des perturbations du bilan biologique ont également été rapportées, en particulier une élévation des transaminases ou plus généralement des perturbations du bilan hépatique.

L’imipénème et le méropénème peuvent induire une perturbation de la formule sanguine avec l’observation d’une hyperéosinophilie, de thrombopénies ou de thrombocytoses [40].

L’apparition de crises convulsives est l’un des effets indésirables majeurs que l’on puisse observer, en particulier lors de l’administration de l’imipénème. Son incidence est de 1,5 à 2%. Les facteurs de risques principaux sont l’existence d’une insuffisance rénale, des antécédents de troubles neurologiques et l’administration de l’imipénème aux doses maximales de 4g/j [39].

Ses propriétés pro-convulsivantes sont liées à son effet sur les récepteurs du GABA et à la basicité de la chaîne en C2 [46]. Les autres carbapénèmes présentent un potentiel pro-convulsivant beaucoup plus faible. Ainsi, sur 3911 patients traités par méropénème, l’incidence des convulsions était de 0,38% [51].

D’autre part, comme toutes les β-lactamines, des manifestations immuno-allergiques sont à craindre. Ces réactions sont habituellement croisées entre les différents carbapénèmes mais des cas d’absence d’allergie croisée ont pu être observés entre l’imipénème et le méropénème [52].

F. Mécanismes de résistances acquises aux carbapénèmes

Deux mécanismes principaux sont décrits comme étant responsables d’une résistance aux carbapénèmes et implique tous deux des β-lactamases.

1. Combinaison de plusieurs mécanismes de résistances chez les bactéries à Gram négatif.

Chez *P. aeruginosa*, plusieurs mécanismes sont responsables de la résistance. La perte de la porine OprD est responsable d’une augmentation de la CMI (de l’ordre d’un facteur 8 à 32) de l’imipénème et dans une moindre mesure de celle du méropénème, mais cette perte de porine doit s’accompagner de la production d’une céphalosporinase de type AmpC pour produire une

véritable résistance. En ce qui concerne le méropénème, l'obtention d'une résistance requiert de plus la surexpression de mécanismes d'efflux [53].

Ce mécanisme a également été décrit chez les entérobactéries. En effet, il a été observé, il y a plus de vingt ans, tout d'abord chez *Enterobacter* spp puis chez d'autres espèces d'entérobactéries qui produisent naturellement une céphalosporinase (*Serratia sp, Citrobacter freundii, Morganella morganii*…). Plus récemment, des mécanismes de résistances similaires ont été décrits dans des espèces d'entérobactéries qui n'expriment pas naturellement de céphalosporinase (*Klebsiella pneumoniae, E.coli, P.mirabilis*…). Néanmoins, plusieurs études suggèrent que ces résistances sont réversibles du fait de l'instabilité de la modification des porines [31, 54].

2. Résistance par production de carbapénèmases

C'est le principal mécanisme de résistance aux carbapénèmes, en particulier chez les entérobactéries et le plus important d'un point de vue clinique car il compromet le plus souvent l'activité de toutes les β-lactamines. Ces enzymes ont été détaillées dans la première partie de ce travail.

IV. Nécessité d'une politique de maîtrise des antibiotiques

L'émergence et la diffusion de bactéries, qu'elles soient multi-résistantes ou hautement résistantes, sont des phénomènes complexes, évolutifs et inquiétants. Ceux-ci entrainent de grandes difficultés de prise en charge des patients, avec désormais des situations d'impasse thérapeutique. En effet, le contrôle de ces phénomènes est un enjeu majeur pour la sécurité des patients car les infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques entrainent une augmentation de la morbidité, de la mortalité, et de la durée de séjour, en particulier chez les patients les plus fragiles comme ceux d'onco-hématologie [55, 56].

De plus, il est désormais bien établi que la consommation abusive et répétée d'antibiotiques favorise l'émergence de ces résistances bactériennes à travers la pression de sélection qu'elle exerce aussi bien au niveau des flores commensales [57, 58] qu'au sein de l'inoculum bactérien responsable d'infections.

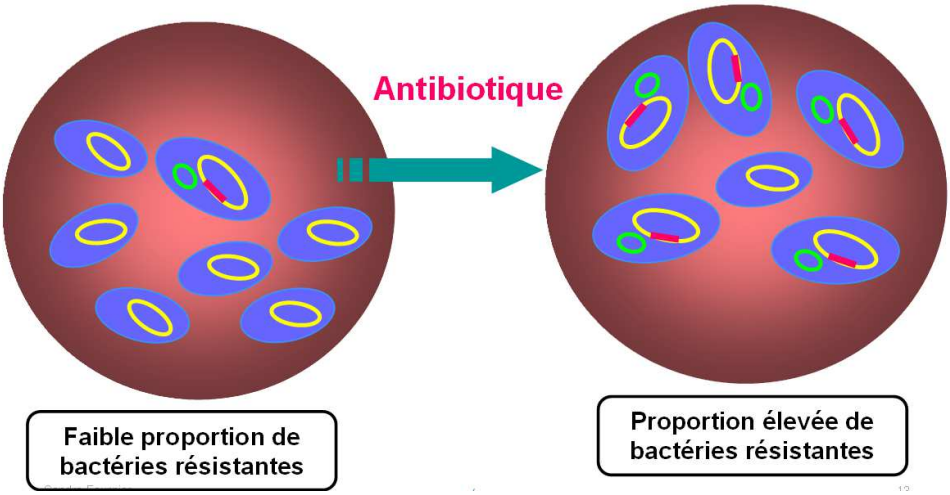


Figure 23: Illustration de la pression de sélection exercée par les antibiotiques

L'émergence de ces résistances va se faire, soit par sélection d'une espèce naturellement résistante, soit par la sélection de mutants résistants qui pourra être favorisée par différents critères tels que le taux de mutants résistants au sein d'une population sensible pour la bactérie considérée, la taille de la population bactérienne, l'antibiotique utilisé, le lieu de l'infection, des facteurs liés à l'hôte telle qu'une immunodépression par exemple et la durée du traitement antibiotique [59].

A l'échelle de la collectivité, l'augmentation des résistances bactériennes est à mettre directement en relation avec l'augmentation de la consommation en antibiotiques.

Ainsi en 2003, l'équipe de Newhauser démontre que le pourcentage de souches de *P .aeruginosa* et de bacilles à Gram négatif résistants aux fluoroquinolones est directement corrélé à l'utilisation de ces antibiotiques au sein de 77 services de réanimations aux Etats Unis.[60]

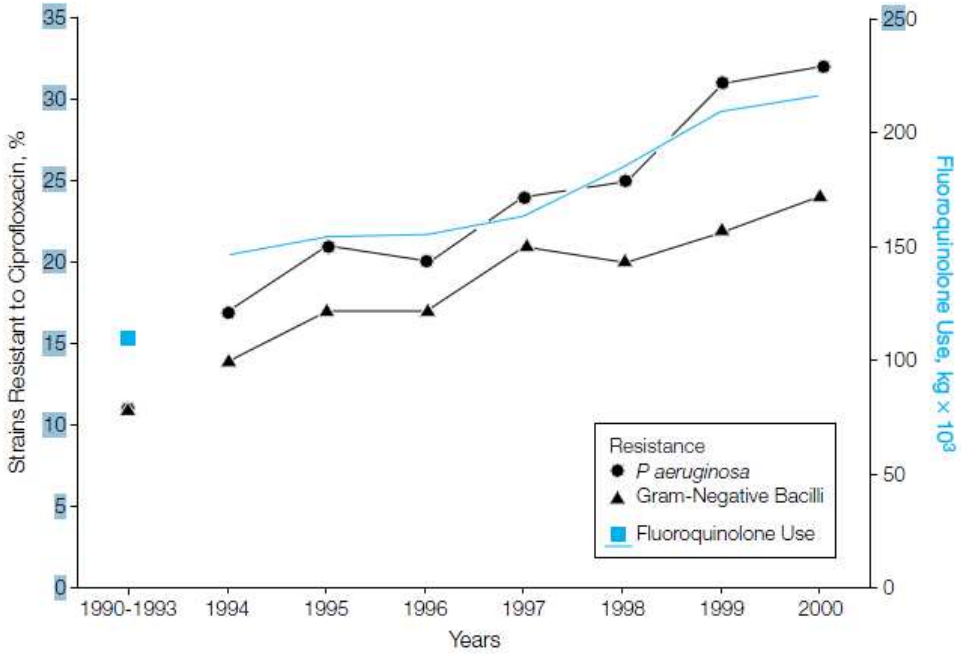


Figure 24: Utilisation des fluoroquinolones et taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et des bacilles Gram négatif [60]

On observe également ce phénomène en Europe pour les cocci à Gram positif comme le pneumocoque par exemple. L'équipe de Goosens, grâce aux données du réseau ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), démontre que le taux de résistance du pneumocoque est directement corrélé à l'utilisation des pénicillines [61]. On observe alors en 2000 que la France est principalement concernée.

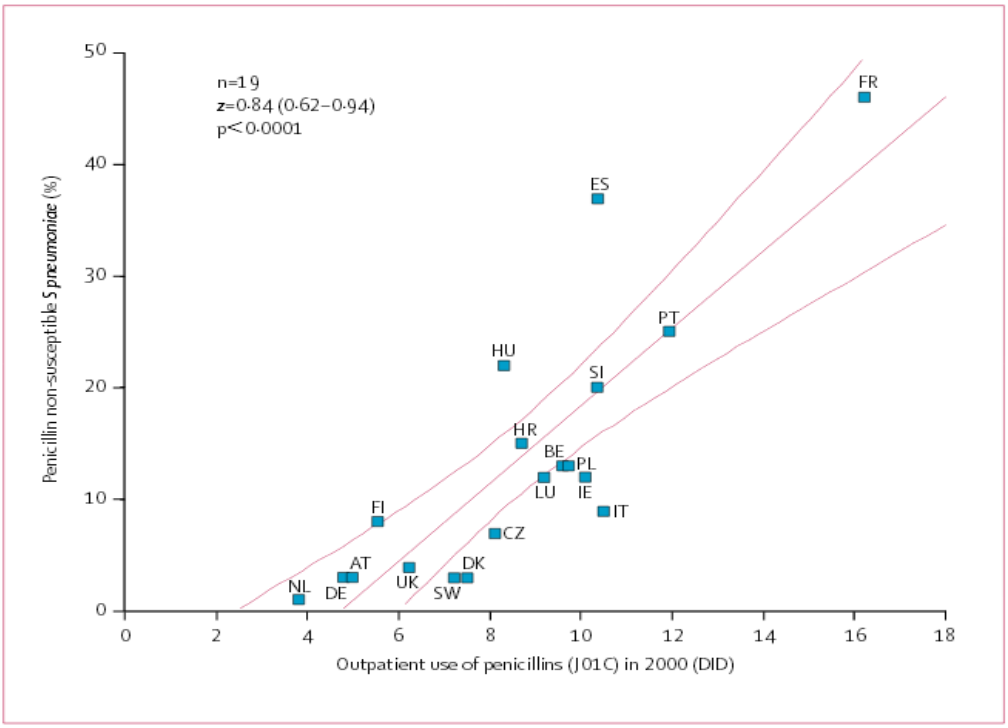


Figure 25: Corrélation entre l'utilisation de la pénicilline et la prévalence des streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline [61]

Dans ce contexte, deux types d'action ont été entreprises : la mise en place d'une politique de maîtrise de l'utilisation des antibiotiques et la réalisation d'une campagne de sensibilisation afin de prévenir la diffusion de ces bactéries présentant des caractères de résistance.

A. Mise en place de la politique de bon usage des antibiotiques au niveau national

1. Historique et Contexte

Parmi les pays européens, la France était celui qui consommait le plus d'antibiotiques : au début des années 2000, elle comptait environ 100 millions de prescriptions par an, dont 80% émanaient de la médecine de ville. On constatait alors une augmentation continue de la consommation d'antibiotiques sur les dix dernières années (de l'ordre de 2 à 3% par an), la prescription très fréquente d'antibiotiques pour des infections d'origine virale et une importante augmentation des résistances de certaines bactéries telles que le pneumocoque ou des épidémies d'EBLSE [62].

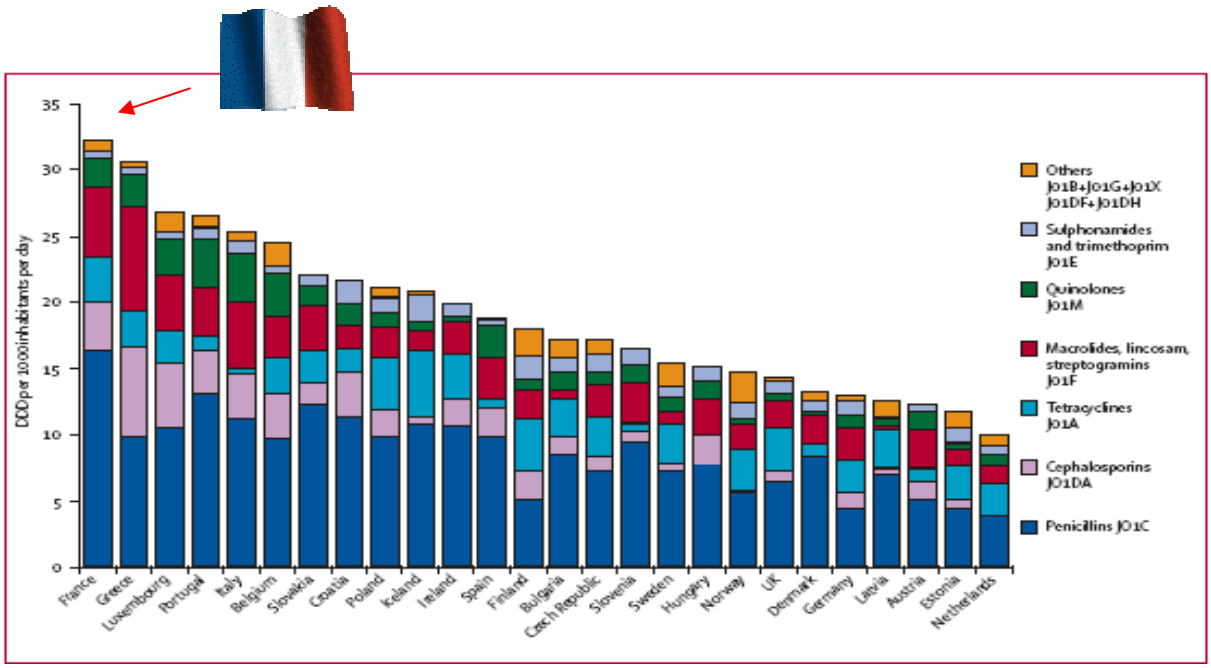


Figure 26: Consommation d'antibiotiques chez les patients ambulatoires dans 26 pays européens en 2002

A cette même période, certains pays européens ayant mis en place des politiques de réduction de la consommation d'antibiotiques dès le début des années 1990, telles que la Finlande ou l'Islande, ont pu constater les résultats bénéfiques de ces politiques sur la prévalence des souches présentant un caractère de résistance comme par exemple les souches de pneumocoques, qu'elles soient résistantes à l'érythromycine ou de sensibilité diminuée aux pénicillines [63, 64].

Dans le même temps, en milieu hospitalier, l'équipe bordelaise de D. Gruson démontre que la mise en place d'un contrôle étroit de la prescription des antibiotiques et en particulier des C3G et des fluoroquinolones permet de diminuer le nombre de bactéries multi-résistantes dans le cadre des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. D'autres équipes obtiennent également des résultats encourageants [65–67].

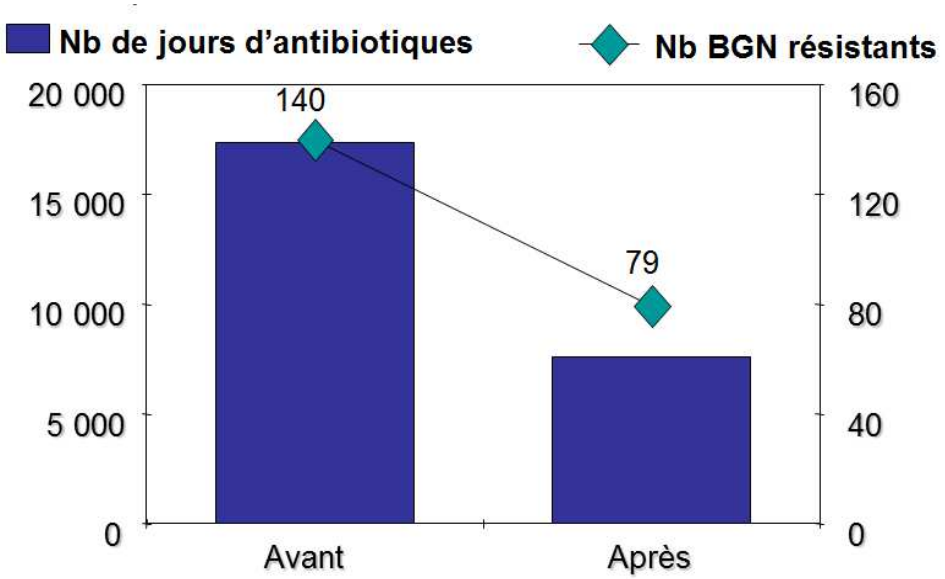


Figure 27: corrélation entre la consommation d'antibiotiques et le nombre de bacille Gram négatif résistants entre les 2 périodes d'études [65]

C'est dans ce contexte que le conseil Européen adopte en novembre 2001 la recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Elle invite les états membres à mettre en place une stratégie et des organismes durables de surveillance, une prescription obligatoire de tous les antibiotiques ainsi que des bonnes pratiques en matière d'hygiène hospitalière et de vaccination.

En France, cette démarche s'est traduite notamment par l'élaboration d'un plan d'action pluriannuel.

2. Mise en place d'un plan national d'alerte sur les antibiotiques

a) Historique

En 2001, la France met en place le premier plan quinquennal 2001-2005 permettant d'initier un certain nombre d'actions afin d'améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne, d'informer les professionnels de santé et les usagers, de diffuser des outils d'aide à la prescription, d'améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, de faciliter les échanges ville/hôpital et de renforcer la formation et la coordination nationales des actions [68].

Ainsi, au niveau hospitalier, la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 incite à la création d'une commission des antibiotiques (COMAI) au sein des établissements de santé et à la désignation d'un médecin référent en antibiothérapie. La mission de ce médecin est de promouvoir sur le terrain les actions de bon usage des antibiotiques en étroite collaboration avec le pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques et le microbiologiste.

Cette circulaire va entrainer la mise en place de différentes actions :

- élaboration et diffusion de recommandations locales et consensuelles pour l'antibiothérapie.
- élaboration d'une liste des antibiotiques « critiques » et mise en place d'un système de dispensation contrôlée.
- réévaluation des prescriptions de ces antibiotiques après 48 à 72 heures de traitement et après 7 à 10 jours.

Cette circulaire propose également la mise en place à titre expérimental, des centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux [69].

D'autre part, on observe au cours de ce plan une amélioration des circuits d'alertes et de surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé par l'intermédiaire du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillances des Infections Nososcomiales (BMR-Raisin) *via* les Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nososcomiales (CCLIN) et l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS).

Ce réseau s'ajoute à la mise en place des Centres Nationaux de Référence (CNR) pour la lutte contre les maladies transmissibles et la création de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne (ONERBA).

De plus, des contrats de bon usage des antibiotiques et un accord cadre national ont été déployés au niveau local avec pour objectif une réduction de 10% de la consommation d'antibiotiques en trois ans. Ainsi, un nouvel indicateur composite, dit de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé (ICATB), noté sur 20, et attribuant un score aux mesures préconisées dans la circulaire de 2002, a été inclus aux indicateurs de prévention des infections nosocomiales.

Parallèlement, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a mis en place des campagnes d'information média telles que « Les antibiotiques, c'est pas automatique », des supports d'édition pédagogiques ainsi que des actions d'accompagnement des professionnels de santé [68].



Figure 28: Campagne de l'Assurance Maladie, année 2002

Néanmoins, constatant que certaines actions n'avaient pas été réalisées, ce premier plan a été suivi d'un deuxième (2007-2010) puis d'un troisième actuellement en cours (2011-2016).

b) Résultats

Le bilan des actions menées lors des deux plans quinquennaux successifs est contrasté, montrant certains succès mais également des limites, en ville comme dans les établissements de santé.

En termes de résistance, des résultats encourageants sont enregistrés chez certaines espèces bactériennes.
Tout d'abord, le pneumocoque ne présente plus que 27% de sensibilité diminuée à la pénicilline et 27% de résistance aux macrolides en 2009, contre respectivement 48% et 53% en 2002. On observe depuis une certaine stabilité de ces résistances.

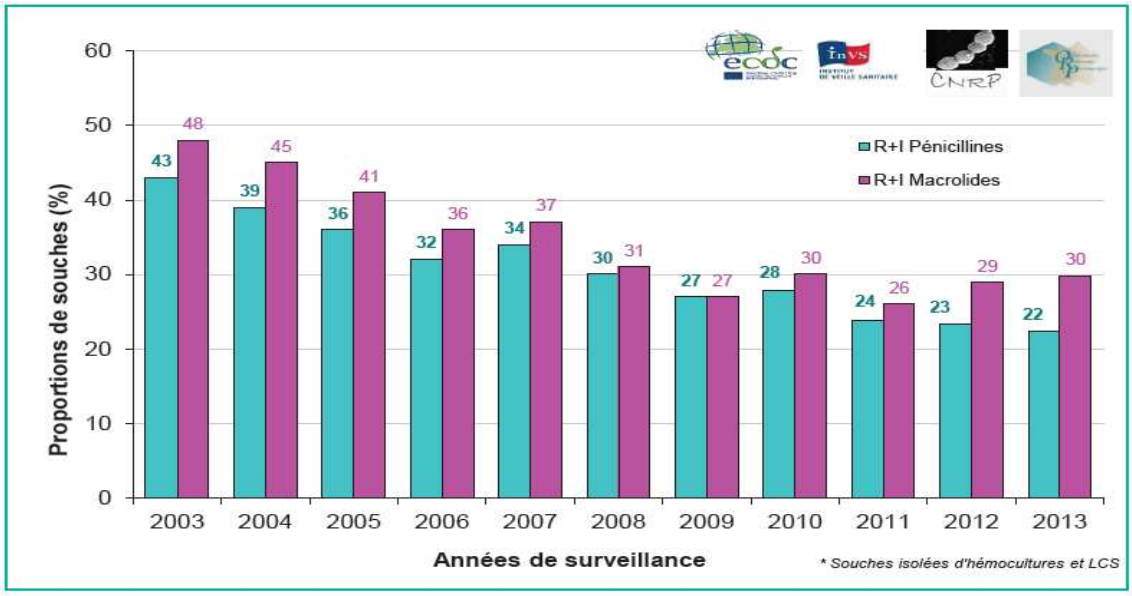


Figure 29: Résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque, France, 2003-2013, données EARS-Net France-InVS [38]

Ensuite, la résistance du SARM est ramenée à 23% en 2009 contre 33% en 2001. Et enfin, la proportion de résistance aux glycopeptides dans l'espèce *Enterococcus faecium* est maintenant inférieure à 1% depuis 2007 et concernant l'espèce *Enterococcus faecalis*, malgré un pic à 5% en 2004, cette résistance reste inférieure à 1% depuis 2002.

Mais ces points positifs ne doivent pas faire oublier les deux principales évolutions préoccupantes ayant été mises en lumière, que sont l'augmentation des résistances chez

certaines espèces, en particulier les entérobactéries ainsi que l'émergence de nouveaux mécanismes de résistances.

En effet, l'incidence de la résistance des entérobactéries aux β-lactamines s'accroit, principalement due aux BLSE que nous avons détaillées précédemment mais également avec l'émergence des EPC. Ainsi la résistance aux C3G chez *E. coli* était de 17,6% en 2012 dont 11% de souches productrice de BLSE. Pour ce qui est de *K. pneumoniae*, la résistance aux C3G était de 37,7% dont 31,6% d'EBLSE. Ces chiffres révèlent la nette augmentation de cette résistance puisqu'elle est de +81% chez *E. coli* et de +113% concernant *K. pneumoniae*. L'augmentation de ces résistances est à mettre en parallèle avec l'augmentation des consommations de ceftriaxone et de carbapénèmes (+83% et +54% respectivement) constatée entre 2006 et 2012 [70].

En termes d'utilisation, la consommation globale d'antibiotiques en France a diminué entre 2000 et 2008 de 15 à 20% en ville et de 10 à 15% à l'hôpital. Toutefois, en pratique, trois phases se sont succédées : une diminution importante entre 2001 et 2004, un plateau de 2004 à 2008 puis une nouvelle tendance à l'augmentation.

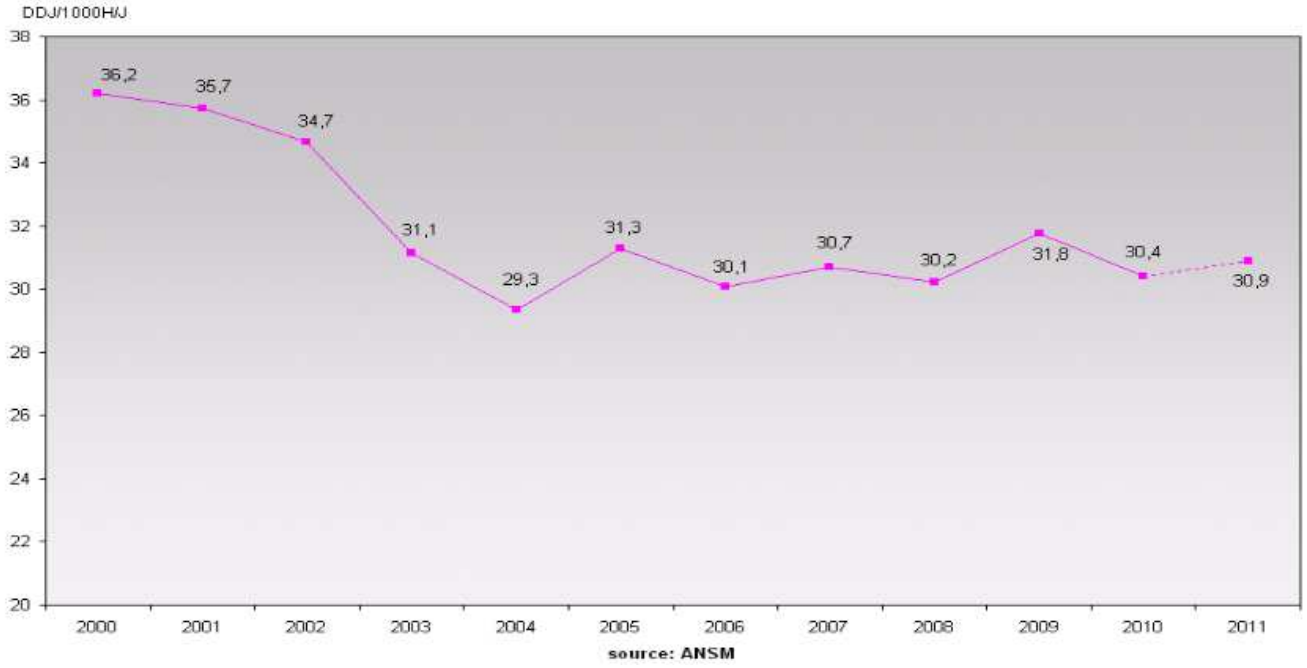


Figure 30: Evolution de la consommation d'antibiotiques en France [71]

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « *collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités dispensées, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

Dans les établissements de santé, si en valeur absolue, la consommation d'antibiotiques est moins élevée qu'en ville, en valeur relative, le rapport s'inverse.
Ainsi, plus de 4 patients hospitalisés sur 10 ont reçu en 2010, un jour donné, une dose d'antibiotique. L'exposition aux antibiotiques est donc majeure à l'hôpital.

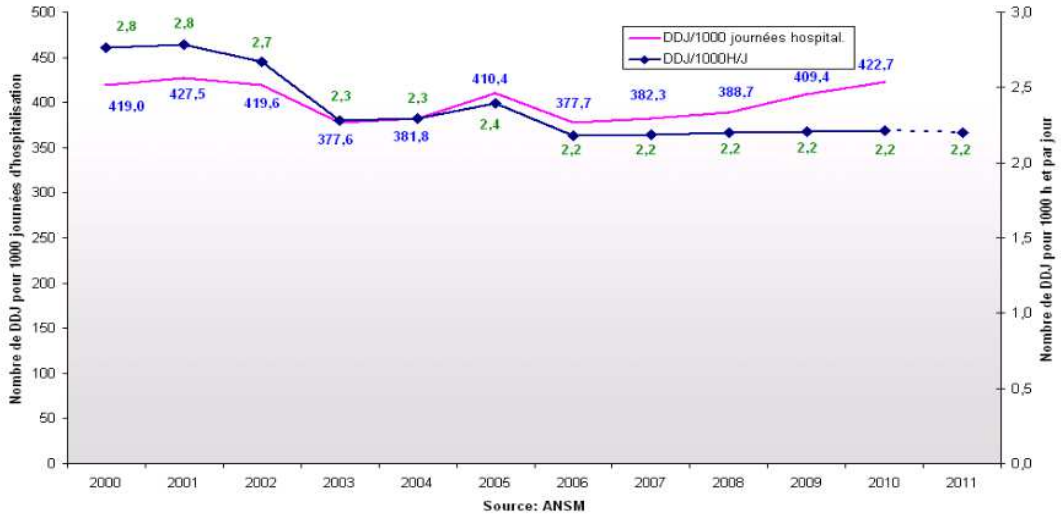


Figure 31: Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital [71]

Une baisse significative a été enregistrée en début de période, mais l'évolution de la consommation au cours de ces dernières années peut, selon l'indicateur retenu, donner lieu à des interprétations différentes. En effet, le nombre de journées d'hospitalisation décroît d'une année sur l'autre, alors que la population française augmente. Il en résulte que la consommation paraît stable quand on la rapporte à toute la population (DDJ /1000 habitants/Jour), mais elle s'inscrit dans une tendance à la hausse lorsqu'on la rapporte au nombre de journées d'hospitalisation (DDJ/1000 journées d'hospitalisation). Ce deuxième indicateur, directement relié à l'activité hospitalière, peut être jugé plus pertinent que le premier qui retient comme dénominateur toute la population et est, de ce fait, peu sensible aux variations de faible ampleur [71].

c) Plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016

Ce troisième plan s'inscrit dans un cadre d'action rénové puisque deux évolutions majeures se sont produites : la dimension européenne et même mondiale est désormais incontournable et la mise en œuvre du plan est désormais territorialisé, coordonnée par les Agences Régionales de Santé (ARS).

Ce plan mise sur une stratégie de juste utilisation des antibiotiques qui s'articule autour de trois axes, qui se déclinent en huit mesures et vingt-deux actions.

Le premier axe a pour objectif l'amélioration de l'efficacité de la prise en charge des patients, le deuxième celui de préserver l'efficacité des antibiotiques et enfin le troisième vise à promouvoir la recherche.

A ces fins, il est notamment recommandé de renforcer la surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances, de réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens, de prévenir la diffusion des bactéries multi-résistantes et enfin d'encadrer la dispensation des antibiotiques et en particulier des antibiotiques caractérisés comme « critiques » dans le rapport d'expertise de l'ANSM diffusé en novembre 2013 soit pour leur facilité à générer des résistances bactériennes ou pour leur caractère d'antibiotiques dits « de dernier recours » [62, 72].

B. Indicateur composite de bon usage des antibiotiques

Comme nous l'avons vu précédemment, la mise en place de cet indicateur a été faite lors du premier plan antibiotique. Il vise à améliorer la prise en charge des patients et à prévenir les résistances bactériennes aux antibiotiques. Actuellement, nous utilisons la version 2 de cet indicateur composite (dit ICATB2), correspondant à une évolution de la première version et développée en lien avec les priorités du plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.

Cet indicateur est calculé sous la forme d'une note sur 100 et d'une classe de performance (A à E).

a) Score chiffré

ICATB2 est composé de trois chapitres : Organisation (16 pts), Moyens (38 pts) et Actions (46 pts) pondérés pour un total de 100 points à partir de 11 critères relatifs :

- à l'organisation :
- politique et programme d'actions sur les antibiotiques
- accès à un conseil en antibiothérapie
- collaboration entre le référent antibiotique et les autres acteurs
- aux moyens :
- informatiques (connexion des différents secteurs d'activité, prescription informatisée)
- humains (référent antibiotique)
- de formation des nouveaux prescripteurs
- aux actions :
- de prévention (liste antibiotiques ciblés, protocoles antibiothérapie…)
- de surveillance de la consommation d'antibiotiques
- d'évaluation de la prescription des antibiotiques

b) Classe de performance et tendance évolutive

Les résultats sont rendus par catégories d'établissement de santé (CHU, centres hospitaliers, clinique de médecine et de chirurgie de plus ou moins de 100 lits, CLC…) sous forme de classe de performance de A à E.

La classe A comprend les établissements les plus en avance et ayant le niveau d'engagement le plus élevé pour optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques. La classe E, elle, comprend les structures les plus en retard pour la prise en compte par l'établissement de l'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques [73].

En Annexe 1 figure le tableau indiquant le cahier des charges et la répartition des points attribués pour le calcul de l'indicateur [74].

C. L’outil CONSORES

L’outil CONSORES est un outil web développé par le CHU de Nancy par l’intermédiaire du CCLIN Est permettant de suivre en simultané les consommations d’antibiotiques et les résistances bactériennes dans chaque unité médicale d’un établissement de santé. Cet outil est en accès libre et gratuit. Son utilisation est largement encouragée par le Plan National 2011-2016 et permet de répondre à plusieurs items de l’indicateur ICATB2 se rapportant aux actions mises en place pour la surveillance de la consommation d’antibiotiques au sein de l’établissement [75, 76].

Cet outil fonctionne grâce au croisement de trois sources d’informations différentes :

- le nombre de journées d’hospitalisations par Unités Fonctionnelles (UF) fournies par l’administration de l’établissement
- les consommations d’antibiotiques par UF et par code UCD (Unité Commune de Dispensation) fournies par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)
- le profil de résistance des principales bactéries isolées dans les prélèvements à but diagnostique par le laboratoire de microbiologie

L’outil permet ainsi d’obtenir les consommations d’antibiotiques en DDJ/1000 jours d’hospitalisation, qui est l’unité privilégiée de mesure de la consommation des antibiotiques offrant ainsi la possibilité d’effectuer différentes comparaisons des données, qu’elles soient intra-hospitalières, inter-hospitalières mais également nationales ou internationales.

Les données de résistances sont, elles, présentées en pourcentage de bactéries résistantes par rapport au nombre de bactéries isolées. Les bactéries concernées par ce suivi sont toutes les entérobactéries ainsi que *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *S. aureus* et *Enterococcus spp*.

Le croisement des données de résistance et de consommation est possible au niveau de chaque UF et Pôle.

De plus, cet outil offre la possibilité d’exporter directement les données de CONSORES vers ATB-RAISIN, l’organisme de surveillance national.

En septembre 2014, près de 450 établissements de santé étaient inscrits à CONSORES.

<u>Seconde partie</u> : Mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelle au sein de l'hôpital Saint-André.

I. Contexte et objectifs de l'étude

Comme nous l'avons détaillée précédemment, la réglementation impose désormais à chaque établissement la mise en place d'une politique de bon usage des antibiotiques avec, en particulier, la désignation d'un référent en infectiologie dont le rôle a été précisé lors de la conférence de consensus organisée par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) en 2002 [77]. D'autre part, il semble qu'une approche multidisciplinaire, nécessitant une étroite collaboration entre cliniciens, pharmaciens, microbiologistes et hygiénistes, permet d'améliorer plus efficacement la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements et de maitriser les consommations d'antibiotiques et notamment des antibiotiques définis comme « critiques » [78, 79].

C'est dans ce contexte que nous avons mis en place au sein de notre établissement, à partir du début de l'année 2011, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) hebdomadaire d'infectiologie regroupant cliniciens, pharmaciens et microbiologistes. Ces RCP permettent d'obtenir des conseils en infectiologie et assurent la formation continue des internes et professionnels de santé qui y assistent. Elles permettent également d'assurer une surveillance afin de garantir le bon usage des différents anti-infectieux inscrits sur la liste dite de niveau 3 des « anti-infectieux à dispensation contrôlée » par le comité des anti-infectieux (COMAI) du CHU de Bordeaux.

Afin de lutter contre l'émergence des bactéries productrices de BLSE et de carbapénèmases, une surveillance particulière de la prescription des carbapénèmes a été mise en place et différentes mesures de sensibilisation ont été prises au cours des années 2013 et 2014.

En effet, la liste des référents en infectiologie de notre établissement a été largement diffusée et, chaque semaine, la liste exhaustive des anti-infectieux de niveau 3 délivrés par la PUI est envoyée par mail aux différents prescripteurs les incitant à venir discuter des cas et ainsi de pouvoir faire valider par la RCP, *a posteriori*, ces prescriptions. D'autre part, 3 sessions de formation à destination des professionnels de santé (internes, assistants et praticiens hospitaliers) ont été réalisées lors des RCP par les différents infectiologues de l'établissement, au cours desquelles ont été abordées l'épidémiologie des BLSE et les indications de prescription des carbapénèmes conformément aux fiches élaborées par la COMAI.

Enfin, dans le service de réanimation médicale, les protocoles locaux ont été modifiés dans un objectif de bon usage et une interne en pharmacie a intégré le service permettant une optimisation de l'utilisation de ces antibiotiques.
Nous avons ensuite mis en place cette étude afin de mesurer l'impact des mesures prises sur le bon usage des carbapénèmes, tant au niveau quantitatif que qualitatif.

II. Patients et Méthodes

A. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude ambispective utilisant une méthodologie d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) se déroulant sur deux années, du 01 janvier 2013 au 31 décembre 2014 ayant pour objectif l'amélioration qualitative de la prescription des carbapénèmes.

B. Lieu de l'étude

L'étude a été réalisée à l'hôpital Saint-André qui constitue une des trois entités du CHU de Bordeaux. Cet établissement comptait 388 lits d'hospitalisation en 2013 dont 316 lits de médecine court séjour (médecine interne et maladies infectieuses, gériatrie, gastro-entérologie, dermatologie et oncologie), 50 lits de chirurgie digestive et 22 lits de réanimation (14 lits de réanimation médicale et 8 lits de réanimation chirurgicale digestive) contre 375 lits d'hospitalisation en 2014 dont 303 lits de médecine et le même nombre de lits qu'en 2013 concernant la chirurgie digestive et les réanimations.
Au cours de l'année 2013, 23 278 admissions ont été réalisées dans notre établissement contre 20 608 au cours de l'année 2014.

C. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés pour lesquels une délivrance de carbapénèmes a été enregistrée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) du site entre le 01 janvier 2013 et le 31 décembre 2014.

D. Modalités de recueil des données

1. Extraction des patients à inclure

La dispensation des carbapénèmes est soumise au sein de notre établissement à une dispensation nominative. La dispensation nécessite la prescription du médicament par un médecin sénior selon 2 modalités possibles :

- soit la prescription est informatisée grâce au logiciel DxCare™ que nous utilisons sur l'ensemble du CHU de Bordeaux.
- soit la prescription est manuscrite sur une ordonnance spécialisée dite « ordonnance pour la prescription des anti-infectieux de niveau 3 ». Cela concerne principalement les 2 services de réanimation qui ne bénéficient pas encore à l'heure actuelle d'une prescription informatisée.

Quel que soit le mode de prescription, certaines informations doivent apparaitre telle que le nom du médicament prescrit, la posologie, la durée de traitement prévue mais également l'indication pour laquelle est utilisée l'antibiotique, le micro-organisme retrouvé s'il s'agit d'une infection documentée et également la présence ou non d'un avis référent ainsi que le nom du référent infectiologue contacté le cas échéant.

Après validation pharmaceutique de la prescription à la PUI, une dispensation nominative est effectuée via le logiciel de gestion pharmaceutique Pharma™. Parallèlement, les internes créent une fiche de suivi de dispensation pour le patient sur laquelle figurent les dates de dispensation et la quantité dispensée.

L'extraction des données de Pharma™ (dispensation) et de DxCare™ (prescription) a été réalisée au moyen de requêtes paramétrées dans une application Business Object™.

2. Modalités de recueil des données

Les données recueillies ont été compilées au sein d'un fichier anonymisé Excel™. Les ressources utilisées afin de remplir ce fichier ont été le dossier informatique DxCare™ du patient, comportant les observations médicales et paramédicales, les différents comptes rendus d'hospitalisation, les résultats bactériologiques et biologiques du patient ainsi que les prescriptions médicales informatisées. Pour les patients de réanimation (absence de dossier informatisé), les données cliniques ont été colligées à l'aide du dossier papier.
Chaque traitement par carbapénème instauré a été comptabilisé comme une ligne de prescription. Ainsi chaque désescalade ou adaptation de traitement d'un carbapénème par un autre carbapénème était considérée comme une nouvelle ligne de prescription.

Les données recueillies ont été :

- Données démographiques : âge, sexe, décès hospitalier, services
- Données spécifiques du patient : certaines comorbidités (patient d'oncologie ou d'hématologie), et la présence ou non de certains critères de gravité (présence d'une aplasie ou d'une neutropénie fébrile)
- Données temporelles : date des prescriptions.
- Types d'infections : foyer primaire (urinaires, broncho-pulmonaires…), mode d'acquisition (communautaire, liée aux soins ou nosocomiale) et types d'infections traitées.
- Type de prescriptions : documentée ou probabiliste, la molécule prescrite, la posologie, la durée du traitement intra-hospitalier, la ligne de traitement, la prescription en association ou non.
- Présence ou non d'une désescalade.
- Données microbiologiques : micro-organisme(s) retrouvé(s), sites infectieux, types de résistance éventuelles.
- La présence d'un avis référent et/ou d'une présentation en RCP
- Les motifs d'instauration ou d'arrêt du traitement.

Les motifs d'instauration du traitement ont été choisis à partir de la grille d'auto-évaluation de la prescription des carbapénèmes proposée conjointement par la SPILF, l'ONERBA et le CCLIN Sud-Ouest :

- Risque de bactérie résistante à une C3G dans le cadre d'une prescription probabiliste si le patient présente un portage connu de BLSE, revient d'un pays à risque de BMR ou a bénéficié d'un traitement antibiotique antérieur et prolongé.
- Présence de critère de gravité : sepsis sévère ou choc septique.
- Présence de plus de deux sites d'infections
- Présence d'une infection polymicrobienne documentée
- Présence d'un besoin d'escalade thérapeutique : aggravation ou non amélioration sous un traitement antibiotique bien conduit
- Présence d'une bactérie présentant une résistance aux C3G : céphalosporinase hyperproduite, EBLSE ou autre bacille Gram négatif multi-résistant.

Etait considéré comme une désescalade, tout changement d'antibiothérapie pour une molécule présentant un spectre restreint par rapport à l'antibiotique utilisé.

E. Analyse des données

Tout d'abord une analyse descriptive de notre cohorte a été réalisée puis une analyse statistique a pu être faite afin de comparer l'année 2013 à l'année 2014 pour le critère de jugement principal et les différents critères de jugement secondaires. L'analyse statistique a été réalisée grâce à un test du chi-deux permettant de comparer les pourcentages obtenus. Chaque prescription a été considérée comme indépendante, bien que plusieurs prescriptions aient pu être faites pour un patient donné.

Afin d'apprécier l'amélioration progressive du bon usage des carbapénèmes, l'analyse des critères a été mensuelle au cours de la période d'étude. Les mois ont été numérotés de 1 à 24, le numéro 1 correspondant au mois de janvier 2013 et le numéro 24 au mois de décembre 2014.

1. Critère de jugement principal

Un critère qualitatif a été retenu comme critère d'évaluation principal. Il s'agit de la proportion de prescriptions pertinentes. L'analyse de la pertinence des prescriptions a été faite sur l'ensemble des données recueillies.

a) Détermination de la pertinence des prescriptions

(1) Critères d'évaluation de la pertinence

Ces critères ont été déterminés après concertation des membres de la RCP.
Nous avons différencié dans notre analyse les prescriptions probabilistes des prescriptions faites après documentation microbiologique.
Concernant les prescriptions probabilistes, elles sont définies comme pertinentes lorsque l'on retrouve au moins l'un de ces 5 critères :

un portage connu de bactérie(s) productrice(s) de BLSE ou de céphalosporinase hyperproduite.

un critère de gravité : sepsis sévère ou choc septique

la présence d'une plaie nécrotique dans le cas des ostéites et des infections de la peau et des tissus mous avec une amputation du membre programmée.

prise en charge d'une neutropénie fébrile

escalade thérapeutique : au minimum en seconde intention après échec d'un traitement par l'association pipéracilline-tazobactam ou par du céfépime/ceftazidime

Les prescriptions faites après documentation sont définies comme pertinentes lorsque la bactérie isolée est une entérobactérie productrice d'une BLSE ou d'une céphalosporinase hyperproduite ou encore s'il s'agit d'un bacille à Gram négatif présentant une multi-résistance mais restant sensible aux carbapénèmes.

(2) Suivi du nombre de prescriptions jugées pertinentes au cours du temps

Nous avons ensuite observé l'évolution du nombre de prescriptions jugées pertinentes au cours du temps. L'analyse statistique permet de comparer le nombre de prescriptions jugées pertinentes entre l'année 2013 et l'année 2014.

2. Critères de jugement secondaires

L'amélioration de la pertinence des prescriptions devrait secondairement permettre d'avoir un impact sur différents critères de jugement secondaires :

- Nombre de prescriptions de carbapénèmes rapporté au nombre de d'admissions enregistrées dans l'établissement.
- Nombre de prescriptions jugées pertinentes après documentation
- Nombre de prescriptions en première intention : en effet, il s'agit d'antibiotiques de « dernier recours ». En l'absence de facteurs de risque particuliers, ces antibiotiques ne doivent pas être utilisés en 1ère intention et l'objectif est d'observer une diminution de ce nombre entre les deux années.
- Nombre de présentations en RCP d'infectiologie et /ou obtention d'un avis référent.

F. Résultats

1. Caractéristiques des patients et des prescriptions

a) Caractéristiques des patients

Durant les deux années de l'étude, 428 patients ont reçu 515 prescriptions de carbapénèmes : 59 et 12 patients ayant reçu, respectivement, deux et trois ou plus, prescriptions distinctes de carbapénèmes.

Le ratio homme/femme est de 1,54.

Parmi ces patients, 208 sont des patients d'oncologie ou d'onco-hématologie soit 48,6% de nos patients.

58 des patients présentaient une aplasie lors de l'instauration d'une ligne de traitement par carbapénèmes, soit dans 11% des cas.

La durée moyenne de traitement intra-hospitalier par carbapénèmes observée est de 8,56 jours (± 7,31 jours) au sein de notre établissement. La durée médiane est de 7 jours [1;180].

Sur les 331 infections documentées recensées, 97 infections sont documentées avec 2 bactéries (29,3%) et 32 d'entre elles ont retrouvé 3 bactéries (9,7%).

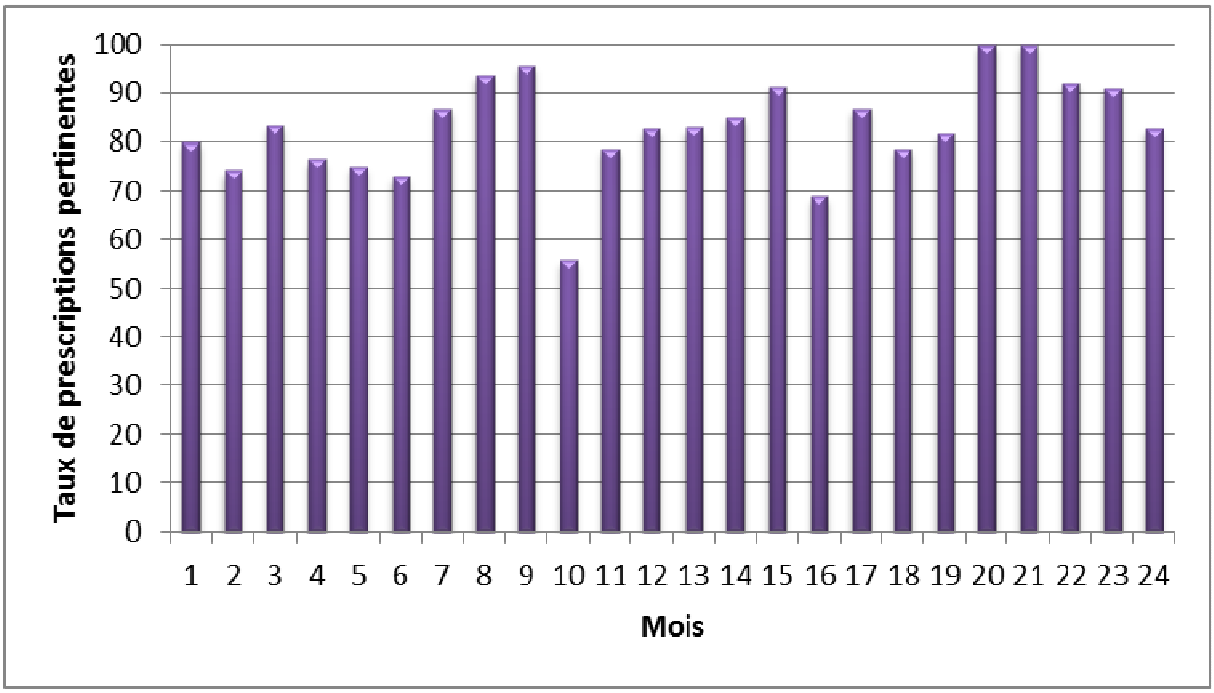
b) Caractéristiques des prescriptions

Le tableau situé en Annexe 2 regroupe les caractéristiques des 515 prescriptions recueillies au cours de l'étude.

Le tableau situé en Annexe 3 présente lui les différents motifs d'instauration et d'arrêts du traitement par carbapénèmes ainsi que le nombre de prescriptions jugées pertinentes au cours des 2 années de recueil.

2. Evolution des prescriptions au cours de l'étude et analyse statistique

a) Critère de Jugement Principal

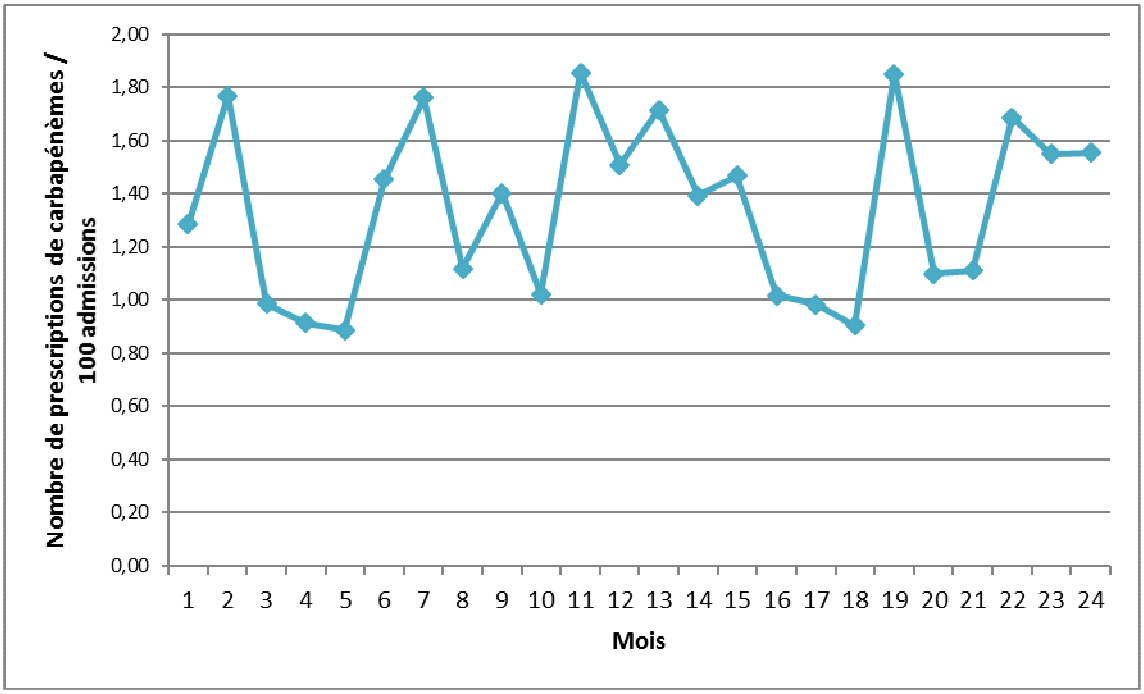


Graphique 1: Evolution mensuelle de la pertinence des prescriptions

Durant l'année 2013, 79,7% des prescriptions ont été jugées pertinentes contre 86,5% durant l'année 2014. L'application du test du chi-deux permet d'obtenir un $p = 0,0415$.

b) Critères de jugement secondaires

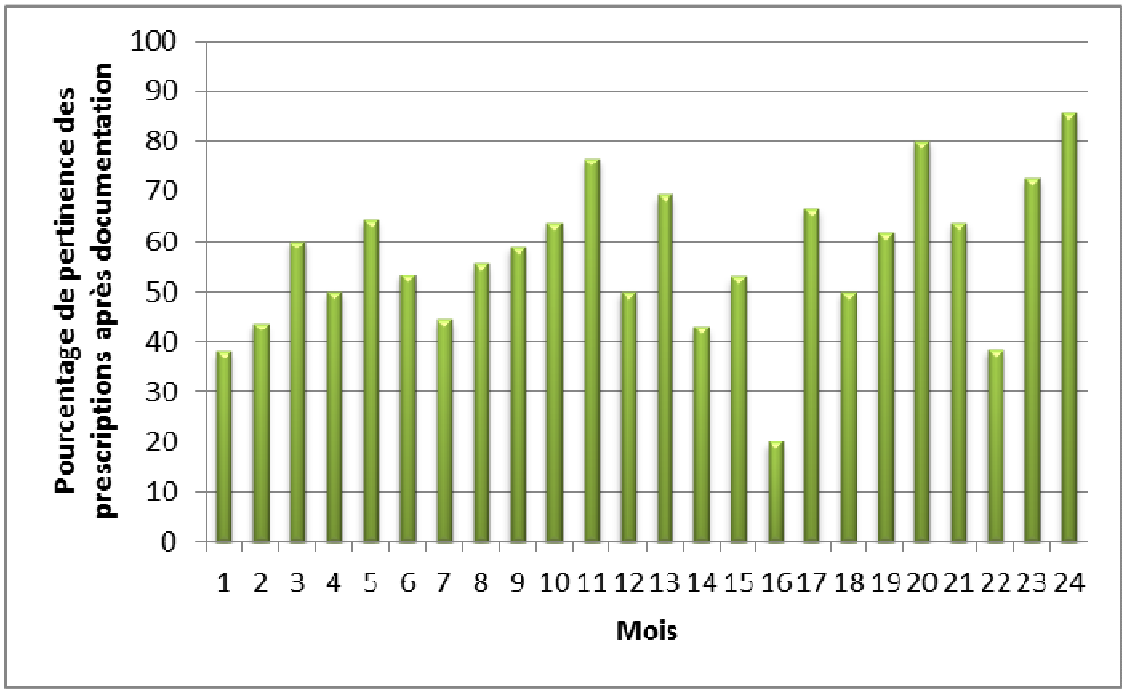
(1) Nombre de prescriptions rapporté au nombre d'admissions



Graphique 2: Evolution mensuelle du nombre de prescriptions rapporté au nombre d'admissions

Le nombre de prescription est en moyenne de 1,32 prescriptions/100 admissions en 2013 et de 1,36 prescriptions/100 admissions en 2014. Le *p* obtenu par le test du chi-deux est de 0,7035.

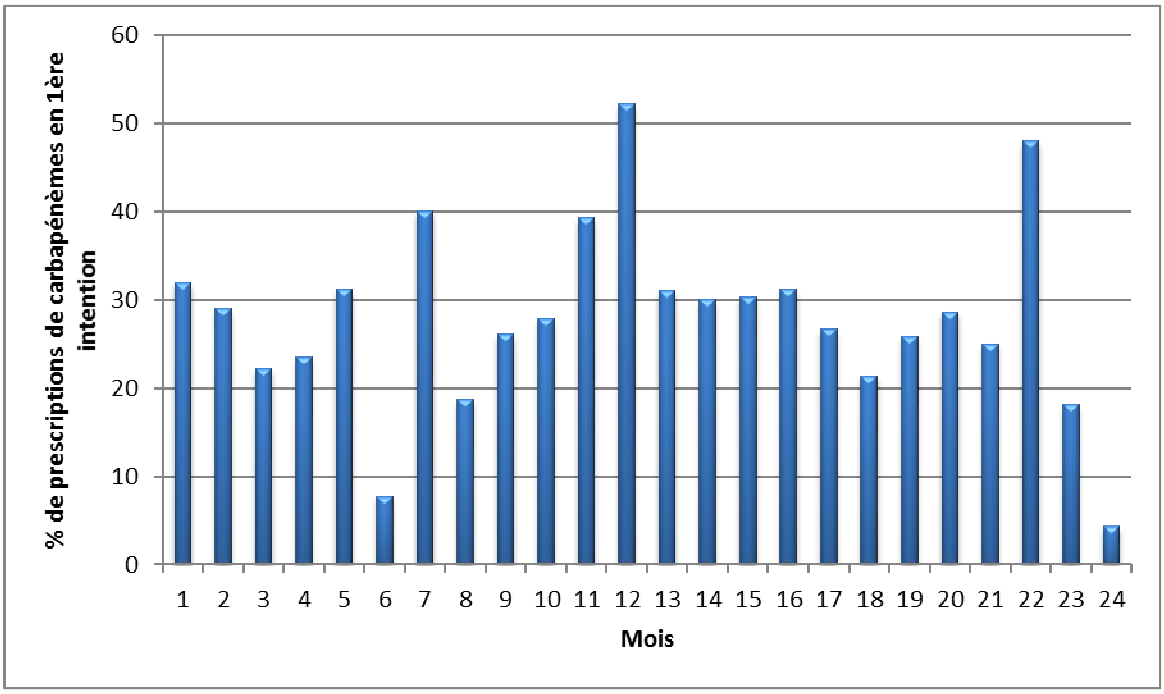
(2) Nombre de prescriptions jugées pertinentes après documentation



Graphique 3: Evolution mensuelle du pourcentage de pertinence après documentation des prescriptions

Le taux de pertinence après documentation observé au cours de l'année 2013 est de 53,6% contre 60,4% en 2014. (p = 0,2175)

(3) *Nombre de prescription en 1ère intention*

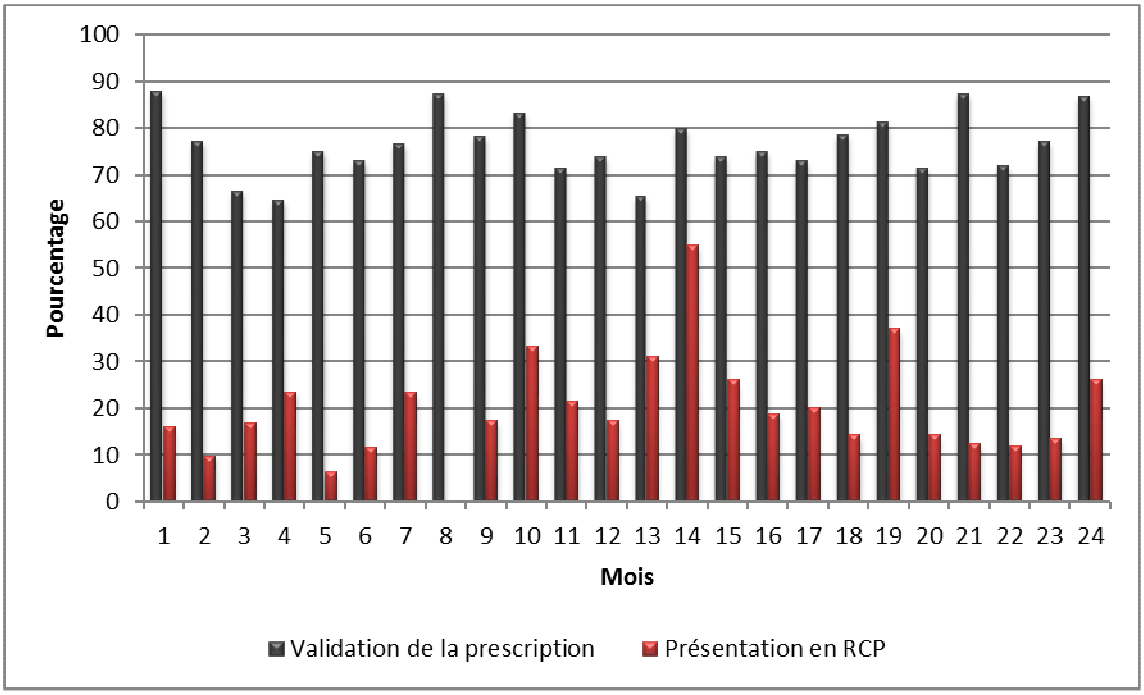


Graphique 4: Evolution mensuelle du nombre de prescriptions de carbapénème en première intention

Le recours à un carbapénème en 1ère intention a été observé dans 29,9% des cas en 2013 contre 27% en 2014 (p = 0,4761)

(4) Nombre de présentations en RCP d'infectiologie et/ou demande d'un avis à l'un des référents infectiologues

Le graphique 5 illustre l'évolution du taux de validation des prescriptions par un référent infectiologue (qu'ils s'agissent d'une présentation en RCP d'infectiologie ou d'un avis téléphonique) et l'évolution du pourcentage de prescriptions ayant été validées après présentation en RCP d'infectiologie.



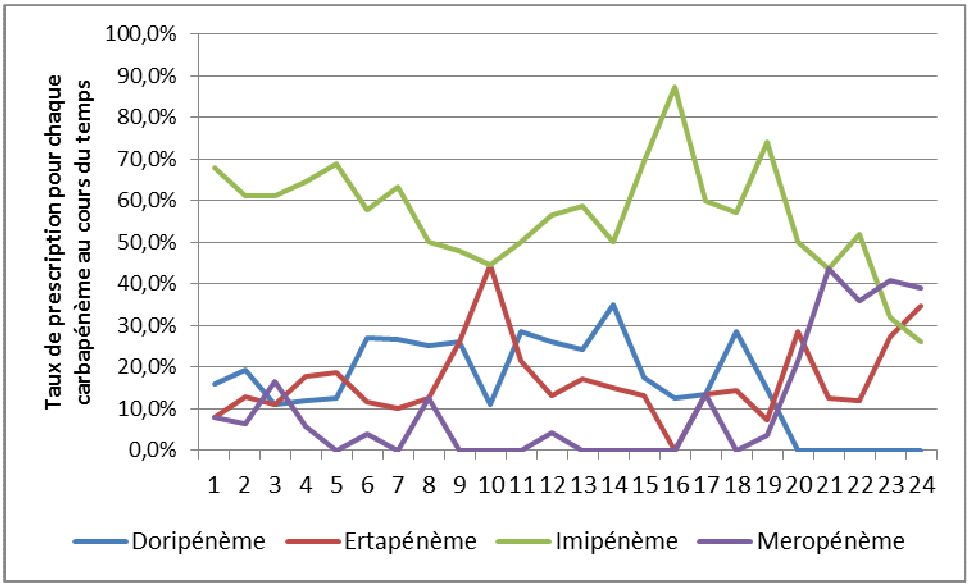
Graphique 5: Pourcentage de validation des prescriptions par un référent

Le pourcentage de validation générale observé est de 76,4% en 2013 et de 76,6% en 2014 (p =0,9455).

Une présentation en RCP d'infectiologie est faite pour 16,6% des prescriptions en 2013 contre 24,6% en 2014 (p = 0,0247).

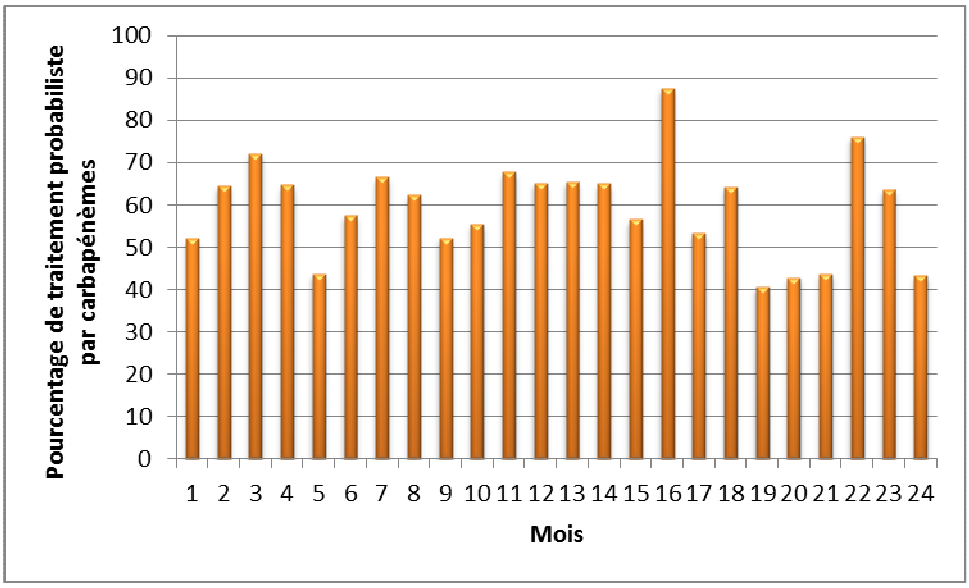
c) Autres critères

(1) Evolution du nombre de prescriptions selon la DCI



Graphique 6: Evolution mensuelle du pourcentage de prescriptions pour chaque molécule étudiée

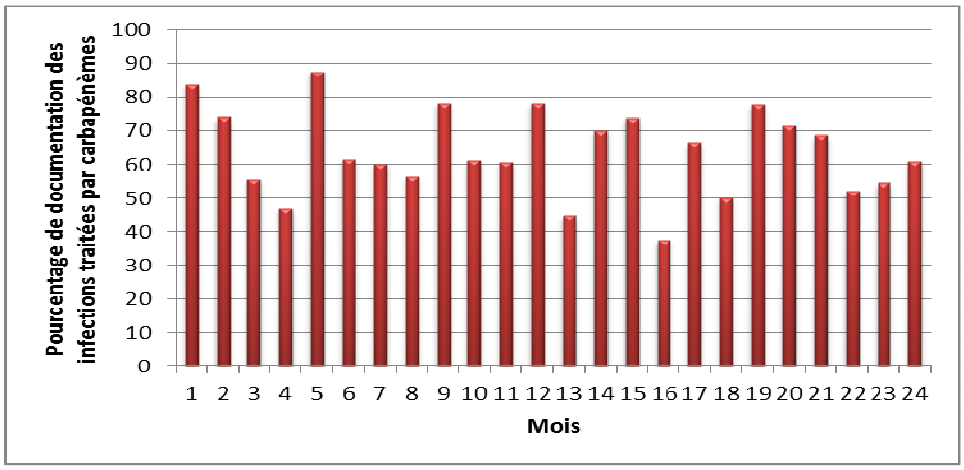
(2) Pourcentage de traitement probabiliste



Graphique 7: Evolution mensuelle du nombre de prescriptions probabilistes

Le pourcentage de recours aux carbapénèmes lors d'un traitement probabiliste est de 60,9% en 2013 *versus* 58,6% en 2014 (NS).

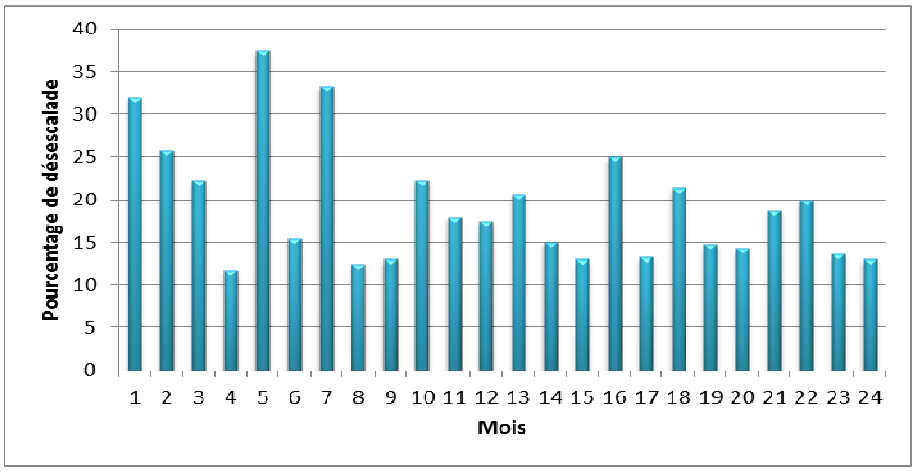
(3) Pourcentage de documentation des infections traitées par carbapénèmes



Graphique 8: Pourcentage de documentation

Le pourcentage de documentation observée en 2013 est de 67,5% contre 60,5% en 2014 (NS).

(4) Pourcentage de prescriptions pour lesquelles une désescalade est observée



Graphique 9 : Pourcentage de désescalade observé

Une désescalade est observée pour 22,1% des prescriptions en 2013 contre 16,8% en 2014 (NS).

Lorsque la prescription est jugée comme non pertinente après documentation, une désescalade est entreprise dans 39% en 2013 *versus* 35% en 2014 (NS).

III. Discussion

Comme le démontre notre étude, la mise en place conjointe d'une RCP dédiée à l'infectiologie et de sessions pédagogiques contribue à l'amélioration significative de la pertinence des prescriptions de carbapénèmes

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec la stabilité du nombre de prescriptions au sein de notre établissement: 13,31 prescriptions/1000 admissions en moyenne en 2013 contre 13,62 prescriptions/1000 admissions en 2014, ce qui suggère une maîtrise de la consommation de ces antibiotiques étant donné l'augmentation du nombre de prescriptions motivées par la présence d'une bactérie multi-résistante au cours du temps (28,8% des cas en 2013 contre 34% en 2014).

L'amélioration de la pertinence de prescription, statistiquement significative entre 2013 et 2014 est probablement le fruit d'un processus continu et durable insufflé par les RCP hebdomadaires qu'il conviendrait d'analyser plus finement.

A notre connaissance, aucune étude concernant la pertinence de prescription des carbapénèmes n'a été publiée. Seul un audit clinique, mené au CHU de Besançon, portant sur 99 prescriptions a été réalisé. L'indication était jugée conforme dans 71% des cas contre 82,9% sur l'ensemble de notre étude [80].

Néanmoins, les critères de choix pour la définition de la pertinence peuvent être discutés. En effet, ces critères ont été établis après concertation pluridisciplinaire car aucune recommandation officielle ne permet à ce jour de définir clairement des critères d'utilisation des carbapénèmes lors de l'instauration d'un traitement probabiliste. D'autre part, les critères retenus peuvent aboutir à une surestimation du nombre de prescriptions pertinentes. En effet, aucune analyse n'a été faite afin d'évaluer la présence ou non d'une alternative thérapeutique lors de la présence d'une bactérie productrice de BLSE ou de céphalosporinase hyperproduite. Et toutes les prescriptions émanant des deux services de réanimations ont été jugées pertinentes du fait de la présence du critère de gravité. Enfin, le jugement de la pertinence des prescriptions n'a malheureusement pas pu être réalisé par un comité d'expert indépendant.

Probablement par manque de puissance statistique, notre étude ne démontre pas d'impact significatif sur les critères secondaires de jugement malgré l'observation d'une tendance générale à l'amélioration. En effet, le nombre de prescriptions, comme nous l'avons évoqué plus haut, est stable, tout comme le nombre de prescriptions probabilistes (60% en 2013 *vs* 58,6% en 2014). Le nombre de prescriptions pertinentes après documentation est en progression même si ce résultat n'est pas significatif et l'utilisation en 1ère intention semble s'infléchir (30% vs 27%) ce qu'il faudra encourager lors des mois et années à venir. Seul bémol, la désescalade lorsqu'elle apparaît comme nécessaire ne progresse pas au cours des deux années (39% *vs* 35%) ce qui est donc un point crucial à approfondir dans les années à venir pour poursuivre l'action entreprise sur le bon usage des carbapénèmes.

La validation des prescriptions par un référent infectiologue, que ce soit par l'intermédiaire d'un avis téléphonique ou d'une présentation en RCP reste stable au cours du temps (76,3% *vs* 76,6%) car cette pratique de validation à la demande du pharmacien par un référent existait déjà au début de l'année 2013 au sein de notre établissement. Néanmoins, la RCP prend une place significativement plus importante dans le conseil donnée en infectiologie puisque le nombre de cas présentés était de 45 en 2013 (16,6% des prescriptions) et de 60 en 2014 (24,6%) et joue certainement un rôle clé dans l'amélioration de la pertinence observée.

Concernant les molécules prescrites, l'imipénème reste la molécule phare, bien que la tendance soit à la diminution de sa consommation sur les derniers mois de 2014, suivie du doripénème qui était, jusqu'au retrait de son AMM, la molécule préférentiellement prescrite en réanimation du fait, entre autres, de sa plus grande facilité d'utilisation chez les patients nécessitant une épuration extra-rénale et de sa stabilité permettant une utilisation en perfusion continue. Il est suivi de près par l'ertapénème, utilisé majoritairement chez les personnes âgées du fait de ses modalités d'administration mais également pour le relais de certains traitements à domicile du fait de son caractère rétrocédable et de son unique administration journalière. Ceci est la cause d'un pourcentage plus faible de prescriptions pertinentes pour cette molécule et il sera indispensable de surveiller de plus près ces prescriptions afin de préserver la classe des carbapénèmes et éviter l'émergence de BMR au sein de la population communautaire.
Le méropénème est en pleine essor sur les derniers mois de la période étudiée puisqu'il remplace désormais le doripénème dans son utilisation en réanimation et de plus est parfois préféré à l'imipénème pour sa plus faible toxicité neurologique dans les services de médecine.

Concernant le taux de documentation, il reste globalement stable et le taux de désescalade globale est en diminution ce qui s'explique par l'augmentation significative de la pertinence des prescriptions observées. En effet, puisque l'usage du carbapénème est pertinent, la désescalade n'est pas nécessaire.

La mise en place d'une EPP appliquée à la prescription des antibiotiques est une des actions préconisées dans le plan antibiotique 2011-2016. Son efficacité a été évaluée dans le traitement des pneumopathies aiguës communautaires (diminution de la prescription des céphalosporines de troisième générations et des fluoroquinolones) ainsi que pour la conformité de la prescription des aminosides (respect des recommandations de posologie et de dosages) [81, 82]. L'impact d'une RCP, mesurée grâce à la mise en place d'une EPP, visant à améliorer la prescription des antibiotiques a été démontré au cours de la prise en charge des infections ostéo-articulaires : meilleure adéquation de l'antibiothérapie et diminution de la durée de traitement [83] et notre étude démontre encore cette efficacité dans l'amélioration du bon usage des carbapénèmes.

IV. Conclusion

Bien que le nombre de prescriptions reste stable au cours du temps, notre étude révèle que la mise en place de mesures spécifiques, associée à une surveillance accrue des prescriptions de carbapénèmes par l'intermédiaire d'une RCP d'infectiologie permet une amélioration significative du taux de prescriptions pertinentes.

ANNEXES

Annexe 1 : Cahier des Charges et répartition des points attribués pour le calcul de l'indicateur ICATB.2

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

Annexe 2: Caractéristiques des 515 prescriptions (248 patients) de carbapénèmes

	n (%)
Prescriptions selon DCI	
Imipénème	291 (56,5)
Doripénème	87 (16,9)
Ertapénème	85 (16,5)
Meropénème	52 (10,1)
Prescriptions selon le type d'infection	
Infections bronchopulmonaires	140 (27,2)
Infections urinaires	115 (22,3)
Infections digestives	111 (21,5)
Neutropénie fébrile	45 (8,7)
Bactériémies	44 (8,5)
Peau et tissus mous	22 (4,3)
Infections de cathéters	20 (3,9)
Infections ostéo-articulaires	17 (3,3)
Autres	3 (0,3)
Prescriptions selon mode d'acquisition de l'infection	
Communautaires	114 (22,1)
Nosocomiales	227 (44,1)
Liées aux soins	174 (33,8)
Prescriptions selon la modalité de recours	
Probabiliste	308 (59,8)
Documentée	207 (40,2)
1ère ligne	147 (28,5)
2ème ligne	236 (45,8)
3ème ligne ou plus	132 (25,6)
Prescriptions en association à un aminoside ou une fluoroquinolone	199 (38,6)

Caractéristiques bactériologiques	**n = 460**
Bacilles Gram négatif	363 (78,9)
E. coli	*150 (32,6)*
Enterobacter spp.	*48 (10,4)*
Autres entérobactéries	*73 (15,9)*
P. aeruginosa	*66 (14,3)*
Autres	*26 (5,6)*
Cocci Gram Positif	64 (13,9)
Autres	33 (7,2)
BLSE	107 (23,3)
Céphalosporinase hyperproduite (CAH)	58 (12,6)
BLSE+CAH	5 (1,1)
Autres BMR	63 (13,7)

Annexe 3: Analyse réalisée sur les 515 prescriptions de carbapénèmes

	n (%)
Prescriptions pertinentes	427 (82,9)
Prescriptions pertinentes par DCI	
Meropénème	51 (98,1)
Doripénème	85 (97,7)
Imipénème	231 (79,4)
Ertapénème	60 (70,6)
Prescriptions pertinentes après documentation	184 (56,6)
Motifs d'instauration du traitement	
Présence de BMR	161 (31,3)
Escalade thérapeutique	127 (24,7)
Risque de bactérie R à une C3G	89 (17,3)
Choc septique /Sepsis Sévère	69 (13,4)
Absence de motif	27 (5,4)
Recommandations locales	24 (4,7)
Autres	18 (3,5)
Motifs d'arrêt du traitement	
Fin de traitement	194 (37,7)
Sortie du patient	108 (21)
Désescalade	79 (15,3)
Décès	70 (13,6)
Absence de documentation	23 (4,5)
Non adapté	17 (3,3)
Autres	24 (4,6)

Bibliographie

[1] S. S. Tang, A. Apisarnthanarak, et L. Y. Hsu, « Mechanisms of β-lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, août 2014.

[2] J.-D. Cavallo, R. Fabre, F. Jehl, C. Rapp, et E. Garrabé, « Bêtalactamines », *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC)*, vol. 8-004-C-10. 2004.

[3] V. Jarlier, D. Trystram, C. Brun-Buisson, S. Fournier, A. Carbonne, L. Marty, A. Andremont, G. Arlet, A. Buu-Hoi, J. Carlet, D. Decré, S. Gottot, L. Gutmann, M.-L. Joly-Guillou, P. Legrand, M.-H. Nicolas-Chanoine, C.-J. Soussy, M. Wolf, J.-C. Lucet, M. Aggoune, G. Brücker, B. Régnier, et Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène des Hôpitaux Universitaires de l'Ile de France, « Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program », *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, n° 6, p. 552-559, mars 2010.

[4] D. Vodovar, G. Marcadé, L. Raskine, I. Malissin, et B. Mégarbane, « Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention », *Rev. Médecine Interne*, vol. 34, n° 11, p. 687-693, nov. 2013.

[5] InVS.Réseau d'alerte,d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), « Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé français, Réseau BMR-Raisin, Résultats 2012 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/content/download/89269/326905/version/2/file/rapport_surveillance_bacteries_multiresistantes_etablissements_sante_francais_2012.pdf. [Consulté le: 06-janv-2015].

[6] « Antibiotiques ».[En ligne]. Disponible sur: http://www.scritub.com/limba/franceza/ANTIBIOTIQES-ANTIBACTERIENNES23541257.php. [Consulté le: 22-mai-2015].

[7] Livermore, D. M. & Williams, J. D. (1996). _ -Lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In Antibiotics in Lab- oratory Medicine , (Lorian, V., Ed.), pp. 502–78. Williams & Wilkins, Baltimore, MD. .

[8] N. Masuda, E. Sakagawa, S. Ohya, N. Gotoh, H. Tsujimoto, et T. Nishino, « Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in Pseudomonas aeruginosa », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, n° 12, p. 3322-3327, déc. 2000.

[9] H. Nikaido, « Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 27 Suppl 1, p. S32-41, août 1998.

[10] W. L. Veal, R. A. Nicholas, et W. M. Shafer, « Overexpression of the MtrC-MtrD-MtrE efflux pump due to an mtrR mutation is required for chromosomally mediated penicillin resistance in Neisseria gonorrhoeae », *J. Bacteriol.*, vol. 184, n° 20, p. 5619-5624, oct. 2002.

[11] F. Malouin et L. E. Bryan, « Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 30, n° 1, p. 1-5, juill. 1986.

[12] J. P. Quinn, C. A. DiVincenzo, D. A. Lucks, R. L. Luskin, K. L. Shatzer, et S. A. Lerner, « Serious infections due to penicillin-resistant strains of viridans streptococci with altered penicillin-binding proteins », *J. Infect. Dis.*, vol. 157, n° 4, p. 764-769, avr. 1988.

[13] H. F. Chambers, « Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci », *J. Infect. Dis.*, vol. 179 Suppl 2, p. S353-359, mars 1999.

[14] K. Hiramatsu, Y. Katayama, H. Yuzawa, et T. Ito, « Molecular genetics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus », *Int. J. Med. Microbiol. IJMM*, vol. 292, n° 2, p. 67-74, juill. 2002.

[15] R. Fontana, M. Aldegheri, M. Ligozzi, H. Lopez, A. Sucari, et G. Satta, « Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in Enterococcus faecium », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 38, n° 9, p. 1980-1983, sept. 1994.

[16] T. Rybkine, J. L. Mainardi, W. Sougakoff, E. Collatz, et L. Gutmann, « Penicillin-binding protein 5 sequence alterations in clinical isolates of Enterococcus faecium with different levels of beta-lactam resistance », *J. Infect. Dis.*, vol. 178, n° 1, p. 159-163, juill. 1998.

[17] N. Datta et P. Kontomichalou, « Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae », *Nature*, vol. 208, n° 5007, p. 239-241, oct. 1965.

[18] E. Ruppé, « Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi: l'avènement des CTX-M », *Antibiotiques*, vol. 12, n° 1, p. 3-16, mars 2010.

[19] J. D. D. Pitout et K. B. Laupland, « Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 8, n° 3, p. 159-166, mars 2008.

[20] R. P. Ambler, « The structure of beta-lactamases », *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 289, n° 1036, p. 321-331, mai 1980.

[21] K. Bush, G. A. Jacoby, et A. A. Medeiros, « A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, n° 6, p. 1211-1233, juin 1995.

[22] D. L. Paterson et R. A. Bonomo, « Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 18, n° 4, p. 657-686, oct. 2005.

[23] G. A. Jacoby et L. S. Munoz-Price, « The new beta-lactamases », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 4, p. 380-391, janv. 2005.

[24] J. D. D. Pitout, P. Nordmann, K. B. Laupland, et L. Poirel, « Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 56, n° 1, p. 52-59, juill. 2005.

[25] L. Poirel, T. Naas, et P. Nordmann, « Genetic support of extended-spectrum beta-lactamases », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 14 Suppl 1, p. 75-81, janv. 2008.

[26] A. Philippon, R. Labia, et G. Jacoby, « Extended-spectrum beta-lactamases », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 33, n° 8, p. 1131-1136, août 1989.

[27] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), « Rapport annuel de l' European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC).Année 2005 ». [En ligne]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2005_EARSS_Annual_Report.pdf. [Consulté le: 28-mars-2015].

[28] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), « SURVEILLANCE REPORT. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 - antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf. [Consulté le: 12-avr-2015].

[29] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), « EARSS Annual Report 2002 ». [En ligne]. Disponible sur:http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2002_EARSS_Annual_Report.pdf. [Consulté le: 12-avr-2015].

[30] P. Nordmann, « Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, n° 2, p. 51-56, févr. 2014.

[31] P. Nordmann et A. Carrer, « Les carbapénèmases des entérobactéries », *Arch. Pédiatrie*, vol. 17, p. S154-S162, sept. 2010.

[32] L. S. Munoz-Price, L. Poirel, R. A. Bonomo, M. J. Schwaber, G. L. Daikos, M. Cormican, G. Cornaglia, J. Garau, M. Gniadkowski, M. K. Hayden, K. Kumarasamy, D. M. Livermore, J. J. Maya, P. Nordmann, J. B. Patel, D. L. Paterson, J. Pitout, M. V. Villegas, H. Wang, N. Woodford, et J. P. Quinn, « Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, n° 9, p. 785-796, sept. 2013.

[33] K. K. Kumarasamy, M. A. Toleman, T. R. Walsh, J. Bagaria, F. Butt, R. Balakrishnan, U. Chaudhary, M. Doumith, C. G. Giske, S. Irfan, P. Krishnan, A. V. Kumar, S. Maharjan, S. Mushtaq, T. Noorie, D. L. Paterson, A. Pearson, C. Perry, R. Pike, B. Rao, U. Ray, J. B. Sarma, M. Sharma, E. Sheridan, M. A. Thirunarayan, J. Turton, S. Upadhyay, M. Warner, W. Welfare, D. M. Livermore, et N. Woodford, « Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 9, p. 597-602, sept. 2010.

[34] P. Nordmann, L. Poirel, T. R. Walsh, et D. M. Livermore, « The emerging NDM carbapenemases », *Trends Microbiol.*, vol. 19, n° 12, p. 588-595, déc. 2011.

[35] M. Psichogiou, P. T. Tassios, A. Avlamis, I. Stefanou, C. Kosmidis, E. Platsouka, O. Paniara, A. Xanthaki, M. Toutouza, G. L. Daikos, et L. S. Tzouvelekis, « Ongoing epidemic of blaVIM-1-positive Klebsiella pneumoniae in Athens, Greece: a prospective survey », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 61, n° 1, p. 59-63, janv. 2008.

[36] G. Cornaglia et G. M. Rossolini, « The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 16, n° 2, p. 99-101, févr. 2010.

[37] InVS.Réseau d'alerte,d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), « Entérobactéries productrices de carbapénèmases, EPC, bilan de la situation nationale ». .

[38] Institut de Veille Sanitaire et Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé, « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable / 2014 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable. [Consulté le: 07-mars-2015].

[39] M. Wolff, M.-L. Joly-Guillou, et O. Pajot, « Les carbapénèmes », *Réanimation*, vol. 18, p. S199-S208, sept. 2009.

[40] G. G. Zhanel, R. Wiebe, L. Dilay, K. Thomson, E. Rubinstein, D. J. Hoban, A. M. Noreddin, et J. A. Karlowsky, « Comparative review of the carbapenems », *Drugs*, vol. 67, n° 7, p. 1027-1052, 2007.

[41] K. M. Papp-Wallace, A. Endimiani, M. A. Taracila, et R. A. Bonomo, « Carbapenems: past, present, and future », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, n° 11, p. 4943-4960, nov. 2011.

[42] M. L. Hammond, « Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 53 Suppl 2, p. ii7-9, juin 2004.

[43] R. Gauzit, L. Gutmann, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, et B. Fantin, « Recommandations de bon usage des carbapénèmes », *Antibiotiques*, vol. 12, n° 4, p. 183-189, déc. 2010.

[44] D. Breilh, J. Texier-Maugein, B. Allaouchiche, M.-C. Saux, et E. Boselli, « Carbapenems », *J. Chemother. Florence Italy*, vol. 25, n° 1, p. 1-17, févr. 2013.

[45] D. J. W. Mouton, D. J. Touw, A. M. Horrevorts, et A. A. T. M. M. Vinks, « Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 39, n° 3, p. 185-201, sept. 2012.

[46] A. Dalhoff, N. Janjic, et R. Echols, « Redefining penems », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 71, n° 7, p. 1085-1095, mars 2006.

[47] N. Grall et C. Muller-Serieys, « Carbapénèmes », *EMC - Mal. Infect.*, vol. 10, n° 1, p. 1-10, févr. 2013.

[48] Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé, « Résumé des Caractéristiques du Produit-Tienam 500mg/500mg, poudre pour solution pour perfusion ». [En ligne]. Disponible sur:http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0211304.htm. [Consulté le: 14-févr-2015].

[49] Haute Autorité de Santé, « Avis de commission de la transparence du 15/10/2008 du MERONEM 1g, poudre pour solution injectable IV ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/meronem_-_ct-5762.pdf. [Consulté le: 14-févr-2015].

[50] « Résumé des caractéristiques produit-INVANZ 1g, poudre pour solution à diluer pour perfusion ». [En ligne]. Disponible sur:http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141027130061/anx_130061_fr.pdf. [Consulté le: 14-févr-2015].

[51] S. R. Norrby, P. A. Newell, K. L. Faulkner, et W. Lesky, « Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 36 Suppl A, p. 207-223, juill. 1995.

[52] K. Lakhal, B. Lortat-Jacob, C. Neukirch, O. Pajot, et M. Wolff, « Safe use of meropenem in a patient with a possible nonimmediate allergy to imipenem », *Pharmacotherapy*, vol. 27, n° 9, p. 1334-1338, sept. 2007.

[53] D. Hocquet, P. Berthelot, M. Roussel-Delvallez, R. Favre, K. Jeannot, O. Bajolet, N. Marty, F. Grattard, P. Mariani-Kurkdjian, E. Bingen, M.-O. Husson, G. Couetdic, et P. Plésiat, « Pseudomonas aeruginosa may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, n° 10, p. 3531-3536, oct. 2007.

[54] L. Martínez-Martínez, « Extended-spectrum β-lactamases and the permeability barrier », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 14, p. 82-89, janv. 2008.

[55] S. E. Cosgrove, « The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 42, n° Supplement 2, p. S82-S89, janv. 2006.

[56] M. Marín, C. Gudiol, C. Ardanuy, C. Garcia-Vidal, L. Jimenez, E. Domingo-Domenech, F. J. Pérez, et J. Carratalà, « Factors influencing mortality In neutropenic patients with haematological malignancies or solid tumours with bloodstream infection », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, févr. 2015.

[57] B. E. Murray, E. R. Rensimer, et H. L. DuPont, « Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal Escherichia coli during oral administration of trimethoprim or trimethoprim--sulfamethoxazole », *N. Engl. J. Med.*, vol. 306, n° 3, p. 130-135, janv. 1982.

[58] M. H. Prevot, A. Andremont, H. Sancho-Garnier, et C. Tancrede, « Epidemiology of intestinal colonization by members of the family Enterobacteriaceae resistant to cefotaxime in a hematology-oncology unit », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 30, n° 6, p. 945-947, déc. 1986.

[59] D. Guillemot, C. Carbon, B. Balkau, P. Geslin, H. Lecoeur, F. Vauzelle-Kervroëdan, G. Bouvenot, et E. Eschwége, « Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae », *JAMA*, vol. 279, n° 5, p. 365-370, févr. 1998.

[60] M. M. Neuhauser, R. A. Weinstein, R. Rydman, L. H. Danziger, G. Karam, et J. P. Quinn, « Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use », *JAMA*, vol. 289, n° 7, p. 885-888, févr. 2003.

[61] H. Goossens, M. Ferech, R. Vander Stichele, et M. Elseviers, « Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study », *The Lancet*, vol. 365, n° 9459, p. 579-587, févr. 2005.

[62] Ministère chargé de la Santé, « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf. [Consulté le: 07-mars-2015].

[63] H. Seppälä, T. Klaukka, J. Vuopio-Varkila, A. Muotiala, H. Helenius, K. Lager, et P. Huovinen, « The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance », *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, n° 7, p. 441-446, août 1997.

[64] D. M. Livermore, « Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, n° Supplement 1, p. S11-S23, janv. 2003.

[65] D. Gruson, G. Hilbert, F. Vargas, R. Valentino, C. Bebear, A. Allery, C. Bebear, G. Gbikpi-Benissan, et J. P. Cardinaud, « Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 162, n° 3 Pt 1, p. 837-843, sept. 2000.

[66] P. M. Lepper, E. Grusa, H. Reichl, J. Högel, et M. Trautmann, « Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 46, n° 9, p. 2920-2925, sept. 2002.

[67] P. de Man, B. A. Verhoeven, H. A. Verbrugh, M. C. Vos, et J. N. van den Anker, « An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli », *Lancet*, vol. 355, n° 9208, p. 973-978, mars 2000.

[68] Haut Conseil de la Santé Publique, « Rapport d'évaluation du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=294. [Consulté le: 22-mars-2015].

[69] Ministère chargé de la santé, « Bulletin Officiel n°2002-21: Circulaire DHOS/E 2-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 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm. [Consulté le: 22-mars-2015].

[70] InVS. Réseau d'alerte,d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), « Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 / 2013 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012. [Consulté le: 22-mars-2015].

[71] Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé, « Dix ans d'evolution des consommations d'antibiotiques en France.Rapport thématique. Edition Juillet 2012 ». [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf. [Consulté le: 22-mars-2015].

[72] Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé, « Caracterisation des antibiotiques consideres comme critiques - Rapport d'expertise-Novembre 2013 ». [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f26feefbd544911eb24fe45324c361b5.pdf. [Consulté le: 22-mars-2015].

[73] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, « Fiche descriptive de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB2) ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/icatb-indice-composite-de-bon-usage-des-antibiotiques.html. [Consulté le: 22-mars-2015].

[74] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, « Instruction n° DGOS/PF2/2012/286 du 16 juillet 2012 complétant la circulaire n°DGOS/PF2/2012/134 du 27 mars 2012 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissement de santé pour l'année 2011 et modifiant son annexe 4 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/12_286t0.pdf. [Consulté le: 22-mars-2015].

[75] S. Boussat, S. Clement, S. Henard, S. Rabaud, et C. Rabaud, « COL04-05 Retour sur l'utilisation pratique de l'outil ConsoRes – un plébiscite à 3 ans du début d'un déploiement progressif », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, n° 6, Supplement, p. 8, juin 2014.

[76] S. Boussat, B. Demoré, A. Lozniewski, N. Aissa, et C. Rabaud, « How to improve the collection and analysis of hospital antibiotic consumption: Preliminary results of the ConsoRes software experimental implementation », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 42, n° 4, p. 154-160, avr. 2012.

[77] Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), « 14ème conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie infectieuse de langue française. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. » [En ligne]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/atb-02.pdf. [Consulté le: 12-avr-2015].

[78] P. Pavese, A. Bonadona, J. P. Vittoz, J. Labarère, L. Foroni, D. Barnoud, J. P. Stahl, et P. François, « Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation », *Réanimation*, vol. 14, n° 4, p. 281-287, juin 2005.

[79] G. Beaucaire, « Améliorer la prescription d'antibiotiques à l'hôpital : comment ? Formation, organisation, évaluation : évaluation et action », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 33, Supplement 1, p. 93-104, janv. 2003.

[80] F. Jary, J.-D. Kaiser, T. Henon, J. Leroy, I. Patry, G. Blasco, et S. Limat, « Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 42, n° 10, p. 510-516, oct. 2012.

[81] P.-M. Roger, F. De Salvador, M.-H. Schiano, E. Cua, S. Rancurel, R. Farhad, C. Pulcini, et E. Bernard, « [Evaluation of clinical practice, medical computerized database and improvement of antibiotic therapy for acute community-acquired pneumonia] », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 40, n° 7, p. 412-417, juill. 2010.

[82] C. Adam, M. Boyer, S. Lépine, P. Roué, V. Lelong-Boulouard, R. Verdon, et E. Haustraete, « [In Process Citation] », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, n° 6 Suppl, p. 100, juin 2014.

[83] S. Bauer, M.-A. Bouldouyre, A. Oufella, P. Palmari, R. Bakir, A. Fabreguettes, et H. Gros, « Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 42, n° 12, p. 603-607, déc. 2012.

SERMENT DE GALIEN

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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.