



**HAL**  
open science

**Implication du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des infections à bactéries multirésistantes : revue de pertinence des prescriptions de piperacilline / tazobactam et épargne des antibiotiques à large spectre au Centre Hospitalier d'Aubagne**

Olivier Legrand

► **To cite this version:**

Olivier Legrand. Implication du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des infections à bactéries multirésistantes : revue de pertinence des prescriptions de piperacilline / tazobactam et épargne des antibiotiques à large spectre au Centre Hospitalier d'Aubagne. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01609188

**HAL Id: dumas-01609188**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01609188v1>**

Submitted on 3 Oct 2017

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

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

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE OPTION  
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le jeudi 14 septembre 2017

Par Monsieur Olivier Legrand né le 27 juillet 1983 à Arpajon (91)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
INFECTIONS A BACTERIES MULTIRESISTANTES : REVUE DE PERTINENCE DES  
PRESCRIPTIONS DE PIPERACILLINE/TAZOBACTAM ET EPARGNE DES  
ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE AU CENTRE HOSPITALIER D'AUBAGNE

----oOo----

JURY

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Madame le Docteur Caroline DUMAZER CARLES

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES

Madame le Docteur Julie ALLEMAND



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET  
ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A  
L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane HONORE,

*Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse, acceptez mes plus sincères et chaleureux remerciements en acceptant de porter un jugement sur ce travail.*

A Madame le Docteur Caroline DUMAZER-CARLES,

*Je te remercie d'accepter de prendre au pied levé la direction de ce travail. Merci pour la confiance que tu as su m'accorder tout au long de mon stage, qui aura été pour moi formateur, me préparant de la meilleure manière pour mon avenir après l'internat.*

A Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES,

*Je te remercie sincèrement d'être présent pour la soutenance de ce travail. Tu as toujours fait preuve de bienveillance, et as pris le temps au cours de mon année passée à tes côtés ; de me faire partager tes connaissances et ta façon d'appréhender les choses, souvent bien perspicace.*

A Madame le Docteur Hélène PEYRIERE,

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de faire partie de ce jury. Soyez assuré de mes sincères remerciements.*

A Madame le Docteur Julie ALLEMAND,

*Pour m'avoir apporté tes conseils tout au long de mon stage au centre hospitalier d'Aubagne, et de m'avoir fait profiter d'une partie de ton expérience. Merci de m'avoir guidé, et d'avoir porté sur mon travail un regard bienveillant, qui n'aurait pu être réalisé sans ton initiative et ton aide.*

A Monsieur le Docteur Julien ROCQUAIN,

*Pour cette année passée à tes côtés à Aubagne, et me permettre de soutenir aujourd'hui ce mémoire. Merci pour ta patience, et les conseils que tu as pu me donner au cours de cette année.*

*Je remercie toutes les personnes que j'ai côtoyé au centre hospitalier d'Aubagne : Claude Bose, Anne Régli, Philippe Stolidi, Diane Morelli, Ivan Devetakov, Emmanuel Roux, Sylvie Gallet, Marianne Canale, Fabrice et Gaston Grossmith. Je remercie également toute l'équipe de la pharmacie de m'avoir supporté : Carine, Fabrice, Philippe, Isabelle, Stéphanie, Jonathan, Jacqueline, Théo, Monique et ceux que j'oublie.*

*Je remercie toutes les personnes qui m'ont accueilli pendant un an au centre hospitalier de Cannes, où l'on a su cerner toutes les futures qualités du jeune interne que j'étais, mais aussi, les exceptionnelles faiblesses. A Cyril, Mumu, Fabienne, Sylvie et Annie, et tous les préparateurs, Pierre « Habemus Papam » et « Oh ! » Ludo. Merci sincèrement à vous tous, j'ai passé de merveilleux moments à vos côtés.*

*Merci à toute l'équipe de l'Hôpital Nord, où j'ai fait la connaissance de nombreuses personnes qui me sont chères, ce qui m'a amené à être où j'en suis. En arrivant, je croyais pas que cela ce passerais comme ça, ni qu'elles soient, d'ailleurs. Mais vous savez où est PR ? oui il est remplacé par Laeti.*

*Merci à toute l'équipe de Sainte marguerite, Christine Pénot Ragon, Christophe et Valérie Amirat-Combralier, toujours bienveillante. Pierre également, notre vénérable président de confédération.*

*Merci également à toute l'équipe de l'IPC, avec qui j'ai passé un été très enrichissant et dynamique. Merci à Emmanuelle Fougereau, Fred, Ségo, Caro, Domi, Alix et Nathalie ; ainsi que toute l'équipe des ténors de la pharmacie.*

Merci,

Virginie, pour le soutien et la compréhension dont tu as su faire preuve tout au long de ce travail, et le reste du temps. Pour tout ce que tu m'apportes. Je t'aime.

Merci à mes parents, qui m'ont toujours accompagné dans mes choix, et me permettre d'être ce que je suis aujourd'hui.

A Damien, mon Frère.

A mon grand-père disparu, et ma grand-mère. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, vous avez une place très importante dans ma vie.

Tata'pluche et Marianne, mes deux tantes préférées, ainsi que Choupon, ma cousine. A Danichou et Marc, à présent entrés dans notre famille.

A Ana-Maria, Régis, Alexis, Patrice et Maxime qui m'ont chaleureusement accueilli dans leur famille. Merci aussi aux Biterrois, ou presque, Domi et Caro, Marjo et Lolo, Ben et Agathe.

Johnny et Aurore, de m'avoir permis la paraineté de la petite Lou. Il lui faudra du courage, pour être votre fille. Merci pour tous ces moments qu'on a partagés ensemble depuis toutes ces années, ces moments de joie et de tristesse. Ça tombe bien que ça tombe maintenant, parce que je savais que j'allais le faire. Au roquen role, et pour le blouse.

Hichem, qui cherche encore un reportage sur les légionnaires.

Tous mes amis de Nice, Jimmy, Cécé, Aurore, Steevedou, Lucas et les autres.

Guigui, d'être toujours de bonne humeur, d'être trop en place, et d'être tellement drôle. Merci aussi d'aimer le Rock'n Roll.

Laeti, de son infinie patience (2<sup>nd</sup> degré), et pour tous ces moments de fous rires. Par contre je ne te remercie pas d'écouter JUL (1<sup>er</sup> degré).

Anna, parce que maintenant tu te calmes !

Fifou, avec qui on a partagé de bons moments, de bonnes soirées, et des apparts. Grâce à toi, j'ai découvert de nombreuses choses que je n'aurais pas connues autrement, comme le flyball®. Merci de m'avoir prêté ton scooter, par contre il manque le feu arrière non ?

Merci à PP Maulio, le O'Maley et le Null part ailleurs.

Amandine et Guillaume, Marie et Anne d'avoir partagé des bières et la grimpe. Pour 2018, on vise l'objectif de ne perdre aucune dégainé...y'a du boulot.

A tout l'internat de Sainte Marguerite, avec qui on a partagé de supers moments et quelques barbeuc : Emile et Athénais, Dara et Laura, Samia, Aurélien, Aurélie et Basile. Finalement, on aurait dû la tenter cette piscine.

A tous mes amis de Marseille : Rémi, Antho, Omar, Elodie, Alae, Ety, Aude, Mélanie, Marie, Yoni et Sarah et tous les autres.

A toute l'équipe du CH de Béziers, qui m'ont accueilli dans leur équipe. Ça y'est les filles, je passe ma thèse.

Merci à tous,

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

# PLAN

## INTRODUCTION

### PREMIERE PARTIE : LE PHARMACIEN FACE A L'ANTIBIORESISTANCE

- I. LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES
- II. BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES
- III. IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

### DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DES PRATIQUES

- II. ETAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALIER EDMOND GARCIN
- III. REVUE DE PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE PIPERACILLINE TAZOBACTAM AU CHEG
- IV. ANALYSE DES RESULTATS
- V. LES MESURES D'AMELIORATIONS

## DISCUSSION GENERALE

## CONCLUSION

## Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES TABLEAUX.....	22
LISTES DES ABREVIATIONS.....	24
INTRODUCTION.....	27
PREMIERE PARTIE.....	29
I.    LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	29
A.    LA RESISTANCE BACTERIENNE.....	29
1.    Définition de l'antibiotique.....	29
2.    Histoire de l'antibiothérapie.....	29
3.    Classes et cibles bactériennes des antibiotiques.....	31
B.    La résistance aux antibiotiques.....	38
1.    Notion de spectre antibactérien.....	38
2.    Origines et causes de la résistance bactérienne.....	40
3.    Mécanismes de résistance.....	41
4.    Génétique de la résistance bactérienne.....	42
5.    L'impact de la médecine vétérinaire.....	46
6.    La multi résistance.....	47
C.    La résistance en France, en Europe et dans le monde : un enjeu de santé publique	47
II.    BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES.....	51
A.    Plan national d'alerte et feuille de route sur l'antibiorésistance.....	51
B.    L'engagement des établissements de santé.....	56
1.    La certification.....	56
2.    Le contrat de bon usage.....	59
C.    Acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques.....	62
1.    La Commission Médicale d'établissement :.....	62

2.	La commission des anti-infectieux (CAI) .....	63
3.	L'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) : .....	66
4.	La Commission de Lutte contre les Infections nosocomiales : .....	67
5.	La commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles .....	71
6.	Référent et correspondant local en antibiothérapie .....	72
7.	Le laboratoire de microbiologie .....	73
8.	Le clinicien.....	74
D.	Les réseaux de surveillance.....	74
E.	Les indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales .....	79
F.	Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques .....	83
III.	IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES.....	87
A.	Les missions des pharmacies à usage intérieur .....	87
B.	Mise en œuvre .....	89
1.	Une politique antibiotique.....	89
2.	Des mesures participatives .....	90
3.	Des devoirs.....	91
	DEUXIEME PARTIE .....	92
I.	Généralités sur les bêta lactamines.....	93
A.	Généralités sur les bêta lactamines .....	93
1.	Structure chimique .....	93
2.	Mécanisme d'action .....	94
3.	Principales caractéristiques pharmacologiques.....	95
4.	Mécanismes de résistance aux beta lactamines .....	96
B.	Antibiotiques et BLSE .....	100
1.	La tazocilline® : Pipéracilline/tazobactam .....	100
2.	Les carbapénèmes .....	102

3.	Les Céphalosporines .....	103
4.	Les autres alternatives .....	107
II.	Etat des lieux au Centre Hospitalier Edmond Garcin .....	108
1.	Contexte du centre hospitalier Edmond Garcin .....	108
2.	Etat des lieux de la consommation en antibiotiques .....	109
3.	Etat des lieux de l'épidémiologie bactérienne .....	115
III.	Revue de pertinence des prescriptions de pipéracilline tazobactam au CHEG .....	124
A.	Analyse des consommations : .....	126
1.	La problématique .....	126
2.	Méthodologie .....	127
3.	Résultats .....	127
4.	Discussion des premiers résultats .....	131
B.	Premier audit préliminaire .....	132
1.	Méthodologie .....	132
2.	Résultats .....	133
3.	Discussion .....	136
C.	Second audit .....	137
1.	Méthodologie .....	137
2.	Résultat .....	141
IV.	Analyse des résultats .....	154
V.	Les mesures d'améliorations .....	157
A.	Les alternatives : .....	157
1.	Le céfépime .....	160
2.	La témocilline .....	160
3.	Le pivmécillinam .....	162
4.	La pipéracilline seule .....	164
5.	La céfoxitine .....	164

6. Autres alternatives.....	165
B. Paramétrage du logiciel pharma®.....	166
C. Recommandations aux prescripteurs .....	167
D. Point de vue pharmaco-économique .....	170
DISCUSSION GENERALE .....	171
CONCLUSION .....	178
ANNEXE I : EPP Fluoroquinolones CCLINSUD OUEST .....	179
ANNEXE II : EEP Carbapénèmes CCLIN SUD OUEST .....	180
ANNEXE III : Grille de recueil .....	183
BIBLIOGRAPHIE .....	187

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 Nouvelles classes d'antibiotiques en médecine humaine de 1930 à nos jours.....	31
Figure 2 Mécanismes d'action des antibiotiques .....	32
Figure 3 Principe de la sélection de mutants résistants au sein d'une population.....	39
Figure 4 Transfert horizontal et vertical du matériel génétique bactérien .....	43
Figure 5 Transformation : absorption par la membrane.....	43
Figure 6 Conjugaison : transfert d'un plasmide.....	44
Figure 7 Intégration de matériel génétique après infection par un bactériophage vecteur.....	44
Figure 8 Evolution de la consommation d'antibiotiques française en ville .....	48
Figure 9 Nombre d'antibiotiques ayant obtenus une AMM aux USA par tranche de 5 ans ....	49
Figure 10 Estimation de la mortalité causée par la multirésistance .....	50
Figure 11 Evolution de la consommation d'antibiotiques en France .....	52
Figure 12 Consommation d'antibiotiques à usage systémique par voie dans l'union européenne (exprimé DDJ/1000 habitants/jour), secteur extra hospitalier, données ESAC 2012 .....	53
Figure 13 Actions de l'axe stratégique I du plan national antibiotiques 2011-2016.....	54
Figure 14 Actions de l'axe stratégique II du plan national antibiotiques 2011-2016 .....	54
Figure 15 Répartition des réserves de la version 2005 de la certification.....	58
Figure 16 Critère 8H V2014 page 42 du manuel .....	61
Figure 17 Organisation au niveau national de la lutte contre les infections nosocomiales.....	68
Figure 18 Relation du CLIN avec les différents acteurs .....	70
Figure 19 Lutte contre les infections nosocomiales vue par la loi HPST .....	70
Figure 20 Les acteurs de la veille sanitaire en France.....	75
Figure 21 Evolution de la consommation globale (rapport 2015 ATB RAISIN) .....	77
Figure 22 Grille ICATB 2 .....	82
Figure 23 Consommation d'antibiotiques à usage systémique par voie dans l'union européenne, secteur extra hospitalier, données ESAC 2012 .....	85
Figure 24 Proportion de <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistantes aux C3Gt.....	85
Figure 25 Les 5 familles de bêtalactamines .....	93
Figure 26 Pénicilline G et son noyau beta lactame .....	94
Figure 27 Analogie structurelle entre bêtalactamines et motif D-alanyl - D-alanine .....	95
Figure 28 Relations structure-activité des céphalosporines .....	95
Figure 29 Hydrolyse enzymatique du noyau bêtalactam .....	96

Figure 30 Mise en évidence d'une BLSE par le test de synergie .....	98
Figure 31 Pipéracilline .....	100
Figure 32 Tazobactam.....	101
Figure 33 Inhibiteurs gauche à droite : avibactam, tazobactam, acide clavulanique .....	106
Figure 34 Activité pour l'année 2015 du CHEG .....	109
Figure 35 Répartition de la consommation d'antibiotique pour l'année 2015 au CHEG .....	110
Figure 36 ATB Raisin 2015 - Distribution des différentes familles d'antibiotiques .....	110
Figure 37 Répartition de la consommation d'antibiotique au CHEG en médecine.....	111
Figure 38 Répartition de la consommation d'antibiotique au CHEG en réanimation .....	111
Figure 39 Evolution de la consommation d'antibiotique au CHEG.....	112
Figure 40 Evolution de la consommation de certaines bêta-lactamines au CHEG .....	112
Figure 41 ATB Raisin 2015 : Évolution de la consommation de certaines bêta-lactamines..	113
Figure 42 Evolution de la consommation globale d'antibiotiques au CHEG.....	113
Figure 43 Évolution de la consommation globale.....	114
Figure 44 Suivi épidémiologique de Staphylococcus aureus pour au CHEG.....	115
Figure 45 Suivi épidémiologique de Pseudomonas aeruginosa au CHEG .....	116
Figure 46 Suivi épidémiologique pour les entérobactéries au CHEG.....	116
Figure 47 Entérobactéries et résistances détectées au CHEG en 2014 et 2015 .....	117
Figure 48 Proportion des résistances parmi les entérobactéries détectées au CHEG .....	117
Figure 49 BMR-Raisin 2015 – Incidences globales des EBLSE pour 1 000 JH .....	123
Figure 50 Chronologie de l'analyse des données et des mesures prises.....	125
Figure 51 Consommation en UCD de pipéracilline/tazobactam au CHEG .....	126
Figure 52 Variation du nombre d'UCD entre 2014 et 2015 sur l'établissement.....	128
Figure 53 Part de chaque service dans l'augmentation de la pipéracilline/tazobactam.....	128
Figure 54 Consommation en PTZ DDJ/1000 JH dans les services de médecine aigue .....	129
Figure 55 Consommation en imipénème dans les services de médecine aigue .....	129
Figure 56 Consommation mensuelle en UCD de pipéracilline/tazobactam .....	130
Figure 57 Consommation en antibiotiques dans les services de médecine aigue .....	131
Figure 58 Répartition des services dans lesquels les patients ont été pris en charge .....	134
Figure 59 Nature de l'infection .....	134
Figure 60 Origine des prélèvements microbiologiques.....	135
Figure 61 Documentation bactériologique à l'initiation du traitement.....	135
Figure 62 Traitement après réévaluation à 72H ou à réception de l'antibiogramme.....	136
Figure 63 Capture d'écran du tableau de recueil de données dans le logiciel Excel (1/2).....	140

Figure 64 Tableau de recueil de données dans le logiciel Excel (2/2) .....	140
Figure 65 Répartition des services d'hospitalisation des patients .....	141
Figure 66 Répartition des services dans lesquels les 10 patients sont décédés .....	142
Figure 67 Type d'infection .....	143
Figure 68 Type d'infection chez les patients pour lesquels une bactérie a été identifiée .....	144
Figure 69 Documentation bactériologique en fonction du diagnostic .....	144
Figure 70 Documentation bactériologique en fonction de la localisation .....	145
Figure 71 Type d'infection chez les patients pour lesquels aucune documentation bactériologique n'a pu être effectuée .....	145
Figure 72 Ligne de traitement .....	146
Figure 73 Documentation microbiologique en fonction du type d'infection, détaillé .....	147
Figure 74 Type de prélèvement effectué .....	148
Figure 75 Nombre et types de prélèvements en fonction du site de l'infection .....	148
Figure 76 Type de prélèvement effectué en cas d'infection pulmonaire .....	149
Figure 77 Durée moyenne de prescription en fonction du site d'infection .....	150
Figure 78 Répartition des diagnostics les plus utilisés au CSG .....	154
Figure 79 Répartition des diagnostics les plus utilisés en Médecine interne .....	154
Figure 80 Céfépime .....	160
Figure 81 Ticarcilline Figure 82 Témocilline avec le 6- $\alpha$ methoxy .....	161
Figure 83 Algorithme de l'antibiothérapie de la pyélonéphrite documentée à BLSE .....	162
Figure 84 Algorithme de l'antibiothérapie de la cystite à risque de complication .....	163
Figure 85 Pivmécillinam .....	163
Figure 86 Céfoxitine et son groupement 7- $\alpha$ methoxy .....	165

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Spécialités antibiotiques disponibles en France .....	35
Tableau 2 Délai d'apparition entre le début d'utilisation d'un antibiotique et les premières souches résistantes.....	40
Tableau 3 Principaux mécanismes de résistance.....	45
Tableau 4 Additifs antibiotiques autorisés aux états-unis .....	46
Tableau 5 Liste des antibiotiques qui pourraient être considérés comme "critiques" .....	65
Tableau 6 Tableau d'évolution des indicateurs .....	80
Tableau 7 Derniers scores obtenus pour les indicateurs du tableau de bord au CHEG .....	82
Tableau 8 Caractéristiques des différentes bétalactamses.....	96
Tableau 9 Résistances naturelles des entérobactéries aux $\beta$ -lactamines .....	97
Tableau 10 Résistances acquises des entérobactéries aux $\beta$ -lactamines .....	97
Tableau 11 Spectre d'activité des carbapénèmes.....	102
Tableau 12 Evolution de l'interprétation de l'antibiogramme pour les entérobactéries .....	104
Tableau 13 Sensibilité de souches Escherichia coli BLSE au CHU entre 2008 et 2009 .....	104
Tableau 15 entérobactéries BLSE retrouvées, enquête BMR Raisin 2015 .....	118
Tableau 16 BMR-Raisin 2015 – Répartition des souches d'EBLSE .....	119
Tableau 17 Répartition des EBLSE par spécialité .....	119
Tableau 18 Responsabilité clinique selon le type d'activité médicale .....	119
Tableau 19 BMR-Raisin 2015 – Répartition des souches de SARM et d'EBLSE (1/2).....	120
Tableau 20 Répartition des EBLSE par type de prélèvement au CHEG .....	120
Tableau 21 BMR-Raisin 2015 – Répartition des souches de SARM et d'EBLSE (2/2).....	120
Tableau 22 Taux d'attaque pour 100 admissions et densité d'incidence au CHEG.....	121
Tableau 23 BMR-Raisin 2015 – Densités d'incidence des EBLSE.....	122
Tableau 24 BMR-Raisin 2015 - Densités d'incidence des SARM et des EBLSE par type de séjour .....	122
Tableau 25 Bactériologie.....	146
Tableau 26 Prélèvement en cas d'infection pulmonaire .....	149
Tableau 27 Durée de prescription de piperacilline/tazobactam .....	150
Tableau 28 Durée moyenne de prescription en fonction de la documentation .....	151
Tableau 29 Répartition du critère A en cas de traitement probabiliste à l'instauration .....	152
Tableau 30 Action réalisée suite à la réévaluation .....	153

Tableau 31 Lecture interprétative de l'antibiogramme.....	158
Tableau 32 Les antibiotiques testés au CHEG sur les antibiogrammes.....	159
Tableau 33 Innovations thérapeutiques en antibiothérapie .....	177

# LISTES DES ABREVIATIONS

AM : Assurance maladie

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARLIN : Agences régionales de lutte contre les infections nosocomiales

ARS : Agence régionale de santé

BMR : Bactérie multi-résistante

C3G : Céphalosporine de troisième génération

C4G : Céphalosporine de quatrième génération

CAI : Commission des anti-infectieux

CBU : Contrat de bon usage

CCLIN : Comité de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales

CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CME : Commission médicale d'établissement

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CoGR : Coordonnateur de gestion des risques

COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux

CPOM : Contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens

DDJ : Dose définie journalière

EARS : European antimicrobial resistance surveillance

EARS-Net : European antimicrobial resistance surveillance network

EBLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargi

ECDC : European centre for disease prevention and control

EEE : Espace économique européen

ETAS : Effets indésirables associés aux soins

EOHH : Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénémase

EPP : Evaluation des pratiques professionnelles

ES : Etablissement de santé

ESAC : European surveillance of antimicrobial consumption

FQ : Fluoroquinolone

HAD : Hospitalisation à domicile

HPST : Hôpital, patient, santé et territoire

ICA-BMR : Indicateur composite de maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes

ICALIN : Indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales

ICA-LISO : Indicateur composite de lutte contre les infections du site opératoire

ICATB : Indicateur composite de bon usage des antibiotiques

ICSHA : Indicateur de consommation de solutions hydro-alcooliques

IN : Infection nosocomiale

InVS : Institut national de veille sanitaire

IST : Infection sexuellement transmissible

IV : Intra-veineuse

JH : Journée d'hospitalisation

LIN : Lutte contre les infections nosocomiales

MECSS : Maison d'enfants à caractère sanitaire et social

OMEDIT : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

PLP : Protéine liant les pénicillines

PTZ : Pipéracilline/taobactam

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline

SURVISO : Surveillance des infections sur site opératoire

TOD : Test d'orientation diagnostique

UCD : Unité commune de dispensation

UE : Union européenne

URPS : Union régionale des professions de santé

# INTRODUCTION

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du XX<sup>ème</sup> siècle. Hélas, leur utilisation massive et répétée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes et conduisent à la mise en place de diverses stratégies visant à contrer ce phénomène.

Il existe manifestement une prise de conscience politique des méfaits de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le ministère de la santé a déjà annoncé plusieurs mesures importantes : la création d'un comité interministériel sur l'antibiorésistance, la mise en place d'un plan national pour la recherche et l'innovation, l'octroi d'un statut spécial pour les antibiotiques innovants, et enfin la promotion de l'antibiorésistance comme « grande cause nationale » pour l'année 2016<sup>1</sup>.

La mobilisation doit être celle de tous : « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques ! »

La grande partie des cas de résistances majeures aux antibiotiques est retrouvée en secteur hospitalier, qui concentre environ la moitié de la consommation française en antibiotiques. Mais on observe de plus en plus fréquemment la circulation de ces souches au niveau communautaire, dont la prise en charge peut parfois obliger à une hospitalisation du fait soit de la sévérité ou de la nécessité d'avoir recours à des antibiotiques réservés à l'usage hospitalier.

La propagation de ces bactéries multirésistantes au niveau mondial, associée au faible nombre de nouveaux antibiotiques, fait courir la menace de cas de plus en plus fréquents d'impasses thérapeutiques. Afin de lutter contre la multiplication de ces situations, et l'apparition d'une épidémie mondiale, il est nécessaire de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques déjà disponibles.

Pour cela, en plus des mesures d'hygiène, il faut réduire la consommation globale en antibiotiques, et essentiellement les molécules à plus large spectre, qui sont responsables d'une plus grande pression de sélection sur les bactéries. En France, grâce aux plans de rationalisation des prescriptions et aux campagnes de sensibilisation destinées au grand public, la consommation en antibiotique a chuté de 16 % entre 2000 et 2009 ; mais elle reste cependant parmi les plus gros utilisateurs, avec une nouvelle tendance à la hausse depuis 2009.

C'est dans ce contexte, qu'il a été mené au centre hospitalier Edmond Garcin à Aubagne, une analyse des pratiques en antibiothérapie, qui a permis de relever une augmentation de la consommation de l'association pipéracilline/tazobactam ou Tazocilline® sous son nom de spécialité, un antibiotique à très large spectre. Ce constat nous a conduit à réaliser un audit des prescriptions, afin d'évaluer les possibilités de préservation de l'écologie bactérienne.

# PREMIERE PARTIE

## I. LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

### A. LA RESISTANCE BACTERIENNE

#### 1. Définition de l'antibiotique

Le mot antibiotique (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est utilisé pour définir une substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections d'origine bactérienne. On peut ajouter à cette définition générale que l'antibiotique possède la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique). Certains antibiotiques peuvent, en fonction de leur concentration, être bactéricides ou bactériostatiques.

D'un point de vue médical, il est nécessaire que l'antibiotique exerce sa toxicité de façon élective envers les bactéries, au moins aux doses employées afin ne pas provoquer de trop nombreux effets indésirables.

Globalement, en moins d'un siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre médicament<sup>2</sup>.

#### 2. Histoire de l'antibiothérapie

Ce sont les travaux de Louis Pasteur<sup>3</sup> au XIXe siècle qui ont permis de mettre en évidence la multiplication bactérienne et son implication dans de nombreuses pathologies communes, alors même que les premières bactéries avaient été observées deux siècles auparavant, c'est la théorie de la génération spontanée qui prévalait alors. Louis Pasteur a également développé des moyens de luttés contre ces micro-organismes (pasteurisation et autoclave) ainsi que des milieux de culture.

Par la suite Robert Koch<sup>4</sup>, lauréat du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1905 pour ses travaux sur la tuberculose, fera faire un bond en avant à la microbiologie médicale. Il travaillera beaucoup également sur le bacille du charbon (anthrax) et le choléra, il démontre de façon claire qu'une bactérie peut être responsable d'une pathologie (postulats de Koch).

Jusqu'alors, si les bactéries sont connues, on ne connaît aucun traitement antibiotique permettant de lutter contre les infections. C'est grâce aux travaux de Paul Ehrlich sur les colorants dont les propriétés bactéricides avaient été remarquées, déjà alors prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1908<sup>5</sup>, que naît le premier médicament efficace contre la syphilis (même si des vaccins sont déjà utilisées avec succès dans des pathologies bactériennes). La mise au point du composé arsenical, l'arsphénamine (Valvarsan®) est utilisée dès 1911 dans le traitement de la syphilis. L'arsphénamine ainsi que des dérivés, malgré une importante toxicité, ne seront remplacés qu'en 1945 par la pénicilline ; ainsi, il peut être considéré comme le premier agent antibiotique.

En 1932, Gerhard Domagk qui étudie alors les propriétés colorantes des sulfamides, met au point le Prontosil®, colorant et en même temps, premier antibiotique de synthèse. Cela mène à la découverte des propriétés antibiotiques du sulfanilamide, agent actif du Prontosil®, (découverte publiée en 1935 par Jacques et Thérèse Tréfouel, Federico Nitti et Daniel Bovet) qui ouvre la voie à la sulfamidothérapie et aboutit à un nouveau prix Nobel de médecine.

René Dubos isole en 1939 la gramicidine à partir du *Bacillus brevis* dont il a observé l'activité antibactérienne. Si la gramicidine a été le premier antibiotique commercialisé, son utilisation fut limitée à l'usage externe du fait de sa toxicité. Cette découverte, sera par ailleurs une étape importante pour la promotion de la recherche de nouvelles molécules antibiotiques, et notamment dans la mise au point de la pénicilline commerciale.

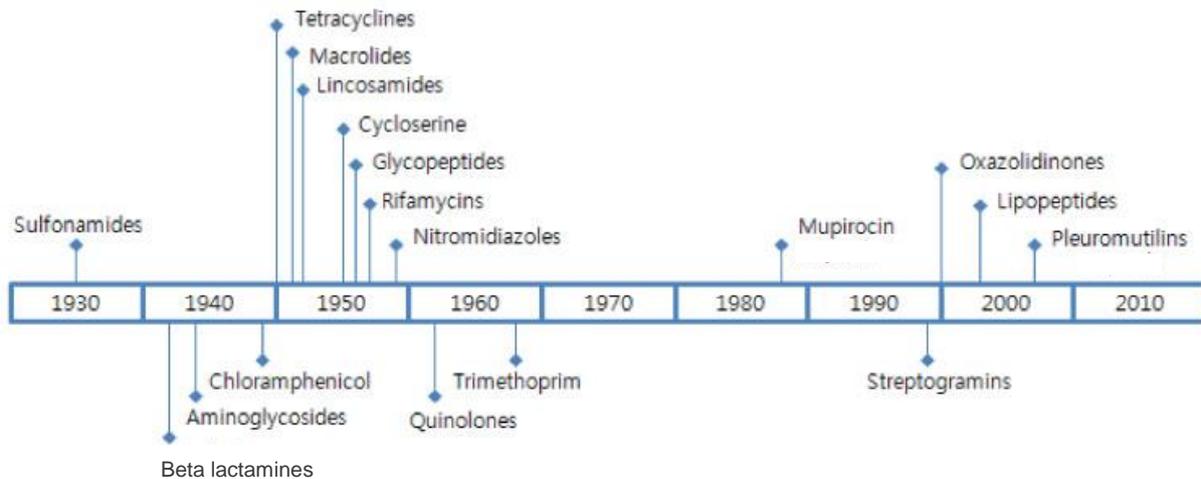
S'il est rapporté depuis l'antiquité (Grèce et Chine) l'utilisation de moisissure dans le traitement de certaines pathologies, ce ne sera qu'en 1928 que Alexander Fleming découvrira qu'une moisissure ayant contaminé une culture de *Staphylococcus aureus* sur gélose, provoque un cercle d'inhibition de la croissance bactérienne autour des colonies de champignons<sup>6</sup>. Ce champignon est *Penicillium notatum*, qui produit un antibiotique alors nommée pénicilline. Malgré son innocuité, il faudra attendre 10 ans de plus afin de pouvoir purifier et stabiliser la pénicilline G. Les premiers essais d'utilisation auront lieu en 1945.

En 1945, Fleming, Florey et Chain (auteurs de la purification de la pénicilline) se partagent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leurs travaux sur la pénicilline et son application en thérapeutique.

En 1944, S. Waksman<sup>7</sup>, découvre les aminosides avec la streptomycine produit par l'actinobactérie *Streptomyces griseus*, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose, découverte récompensée par un

prix Nobel de médecine. En 1952, le premier macrolide, l'érythromycine synthétisé par *Saccharopolyspora erythraea*, est isolé par J.M. McGuire, de la firme Eli Lilly<sup>8</sup>. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980.

Figure 1 Introduction de nouvelles classes d'antibiotiques en médecine humaine de 1930 à nos jours<sup>9</sup>



Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permettant alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. L'émergence des résistances de plus en plus nombreuses va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux. En 2000, le linézolide est mis sur le marché américain, appartenant à la nouvelle classe des oxazolidinones<sup>10</sup>. C'est la première fois depuis 20 ans qu'une nouvelle classe d'antibiotique est introduite.

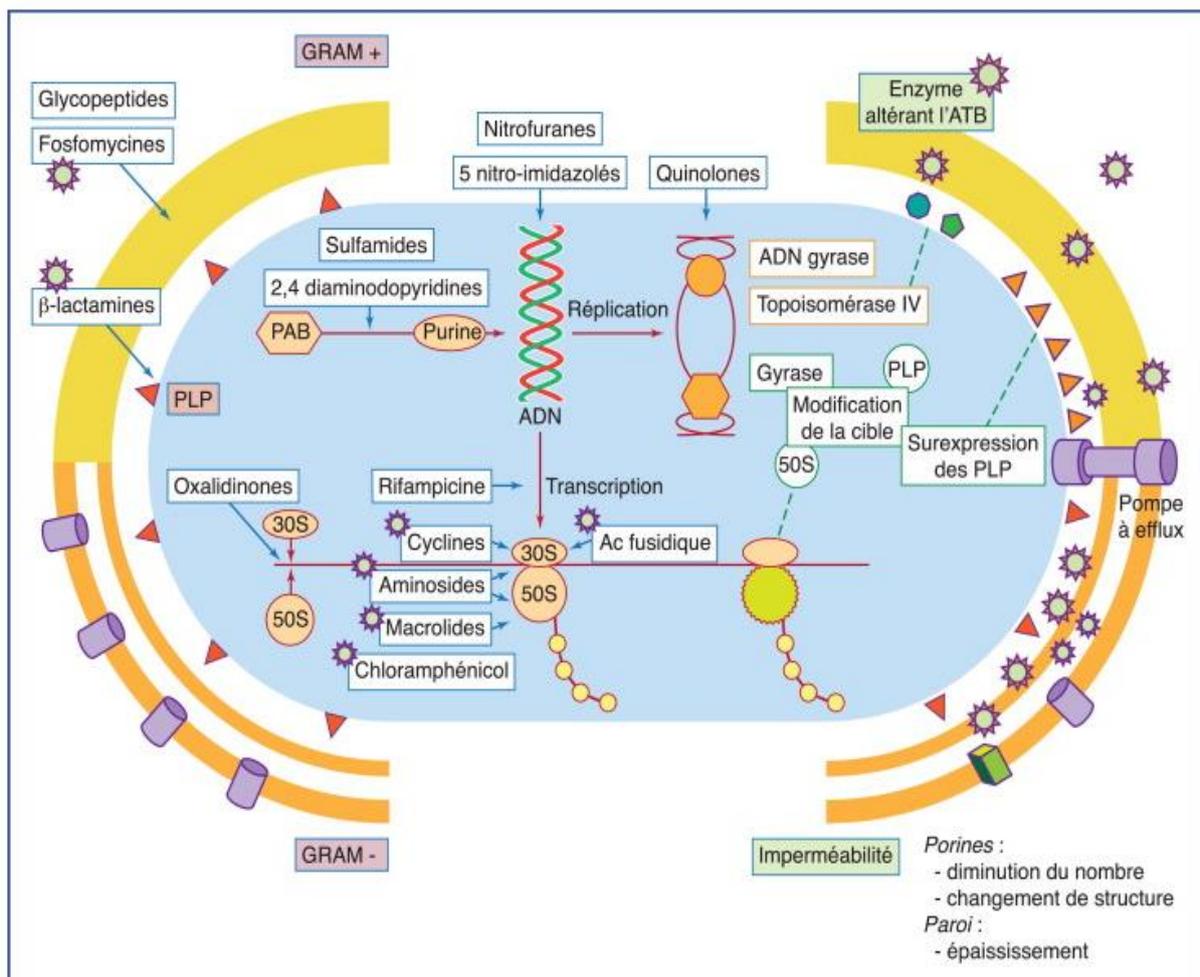
### 3. Classes et cibles bactériennes des antibiotiques

Les antibiotiques, pour pouvoir permettre une utilisation en thérapeutique, doivent utiliser des cibles bactériennes spécifiques, ce qui est facilité par leur nature procaryote. Malgré cela, les antibiotiques ne sont pas doués d'une spécificité absolue ce qui ne les privent pas d'effets indésirables, mais aussi de nombreuses interactions médicamenteuses, pouvant être spécifiques à un principe actif ou à toute la classe pharmacologique.

Chaque classe d'antibiotique agit au niveau moléculaire sur des cibles indispensables à la survie et/ou la croissance bactérienne. Ils doivent en pratique :

- Posséder une activité antibactérienne
- Diffuser au niveau du site de l'infection, et le pénétrer
- Présenter une toxicité tolérable aux concentrations nécessaires

Figure 2 Mécanismes d'action des antibiotiques, d'après « Les médicaments antibiotiques en urologie », H. Chaussade<sup>1)</sup>



Le mode d'action des antibiotiques dépend des cibles moléculaires qui peuvent se trouver dans la paroi ou le cytoplasme. Cinq modes d'action sont répertoriés :

- Perturbation de la synthèse du peptidoglycane
- Altération de la paroi
- Perturbation de la synthèse des protéines
- Perturbation de la synthèse des acides nucléiques
- Perturbation du métabolisme intermédiaire

### **Action sur la synthèse du peptidoglycane :**

- Les bêtalactamines agissent par inhibition des PLP « Protéines Liant la Pénicilline », qui sont des enzymes (transpeptidase) impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, composant indispensable de la membrane bactérienne. Cette inhibition provoque l'activation des autolysines et la rupture de l'intégrité cellulaire : ces bêtalactamines sont bactéricides.
- Les glycopeptides inhibent la synthèse du peptidoglycane en formant des complexes avec des précurseurs du peptidoglycane, ils sont également bactéricides, du fait de la lyse bactérienne qu'ils provoquent.
- La fosfomycine inhibe la pyruvate-N-acétylglucosamine-transférase, enzyme permettant de constituer les précurseurs du peptidoglycane, ce sont des antibiotiques bactéricides.

### **Altération de la paroi :**

- La colistine agit comme détergent grâce à sa structure amphiphile, et détruit par action directe la membrane, ce qui explique son effet bactéricide.

### **Action sur la synthèse des protéines :**

- Les macrolides et apparentés forment de façon réversible une liaison à la sous-unité 50S des ribosomes, inhibant la transpeptidation et la translocation. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques.
- Les aminosides se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome, ce qui inhibe l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'initiation. Les aminosides sont bactéricides.
- Le chloramphénicol se lie à la sous-unité 50S empêchant l'attachement des ARN de transfert au site A du ribosome. C'est un antibiotique bactériostatique.
- Les tétracyclines agissent par fixation réversible à la sous-unité 30S des ribosomes empêchant également l'attachement ARN de transfert au site A du ribosome. Ils sont bactériostatiques.

### **Action sur la synthèse des acides nucléiques :**

- Les quinolones et fluoroquinolones inhibent la réplication de l'ADN par fixation à la topoisomérase II bactérienne, nécessaire au déroulement de la double hélice de l'ADN. Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides.
- La rifampicine bloque la transcription par la liaison à la sous-unité  $\beta$  de l'ARN-polymérase bactérienne, elle est également bactéricide.

### **Action sur le métabolisme intermédiaire :**

- Le cotrimoxazole inactive les enzymes impliquées dans la synthèse des purines et de certains acides aminés essentiels, provoquant un effet bactéricide.

Tableau 1 Spécialités antibiotiques disponibles en France, d'après Base de données publiques des médicaments, d'après le Vidal® et ANSM

<b>Bêtalactamines</b>																							
<b>Pénicillines</b>	<b>Céphalosporines</b>																						
<p><b><u>Pénicilline G</u></b> Benzylpénicilline : Pénicilline G® Forme Retard : Extencilline®</p> <p><b><u>Pénicilline V</u></b> Oracilline®</p> <p><b><u>Pénicilline M</u></b> Oxacilline : Bristopen® Cloxacilline : Orbenine®</p> <p><b><u>Pénicilline A +/- inhibiteurs</u></b> Ampicilline : Totapen® Amoxicilline : Clamoxyl® Amoxicilline/acide Clavulanique : Augmentin®</p> <p><b><u>Amidino-pénicilline</u></b> Pivmécillinam : Sélexid®<sup>12</sup></p> <p><b><u>Carboxy-pénicilline</u></b> Témocilline : Negaban® Ticarcilline : Ticarpen®</p> <p><b><u>Uréido-pénicilline +/- inhibiteurs</u></b> Pipéracilline : Pipérelline® Pipéracilline/tazobactam : Tazocilline®</p>	<p><b><u>Céphalosporines de 1ère génération (C1G)</u></b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; border: none;"><u>Injectables</u></td> <td style="text-align: center; border: none;"><u>Orales</u></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Céfalotine : Kéflin®</td> <td style="border: none;">Céfalexine : Kéforal®</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Céfazoline : Céfacidal®</td> <td style="border: none;">Céfadroxil : Oracéfal®</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">Céfatrizine : Céfaperos®</td> </tr> </table> <p><b><u>Céphalosporines de 2ème génération (C2G)</u></b> Céfamandole : Kéfandol® Céfuroxime : Zinatt® Céfoxitine : Méfoxin® (céphamycine apparentées aux C2G)</p> <p><b><u>Céphalosporines de 3ème génération (C3G) +/- inhibiteurs</u></b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; border: none;"><u>Injectables</u></td> <td style="text-align: center; border: none;"><u>Orales</u></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Céfotaxime : Claforan®</td> <td style="border: none;">Céfixime : Oroken®</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Ceftriaxone : Rocéphine®</td> <td style="border: none;">Cefpodoxime : Orelox®</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Ceftazidime : Fortum®</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Cefsulodine : Pyocéfal®</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Ceftazidime/avibactam* : Zavicefta®</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Ceftolozane/tazobactam* : Zerbaxa®</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <p><b><u>Céphalosporine de 4ème génération (C4G)</u></b> Céfépime : Axépim®</p> <p><b><u>Céphalosporine de 4ème génération (C4G)</u></b> Ceftaroline* : Zinforo® Ceftobiprole* : Mabelio®</p>	<u>Injectables</u>	<u>Orales</u>	Céfalotine : Kéflin®	Céfalexine : Kéforal®	Céfazoline : Céfacidal®	Céfadroxil : Oracéfal®		Céfatrizine : Céfaperos®	<u>Injectables</u>	<u>Orales</u>	Céfotaxime : Claforan®	Céfixime : Oroken®	Ceftriaxone : Rocéphine®	Cefpodoxime : Orelox®	Ceftazidime : Fortum®		Cefsulodine : Pyocéfal®		Ceftazidime/avibactam* : Zavicefta®		Ceftolozane/tazobactam* : Zerbaxa®	
<u>Injectables</u>	<u>Orales</u>																						
Céfalotine : Kéflin®	Céfalexine : Kéforal®																						
Céfazoline : Céfacidal®	Céfadroxil : Oracéfal®																						
	Céfatrizine : Céfaperos®																						
<u>Injectables</u>	<u>Orales</u>																						
Céfotaxime : Claforan®	Céfixime : Oroken®																						
Ceftriaxone : Rocéphine®	Cefpodoxime : Orelox®																						
Ceftazidime : Fortum®																							
Cefsulodine : Pyocéfal®																							
Ceftazidime/avibactam* : Zavicefta®																							
Ceftolozane/tazobactam* : Zerbaxa®																							
<b>Monobactams</b>	<b>Carbapénèmes</b>																						
<p>Aztréonam : Azactam®</p>	<p>Imipènème : Tiénam® Méropènème : Méronem® Ertapènème : Invanz®</p>																						

\*Zavicefta® commercialisation le 16/01/2017<sup>3</sup>

Zerbaxa® : commercialisation le 3/08/2016

Zinforo® : commercialisation le 13/02/2013

Mabelio® : commercialisation le 26/05/2015

## Glycopeptides

Vancomycine : Vancocine®

Teicoplanine : Targocid®

## Sulfamides et 2,4 diamino-pyridines

### Sulfamides

Sulfadiazine : Adiazine®

Sulfaméthisol : Rufol®

### 2,4 diaminopyridines

Triméthoprim ( + sulfaméthoxazole ) : Bactrim®

Pyriméthamine ( + sulfadoxine ) : Fansidar®

## Quinolones

### Quinolones de 1ère génération

Acide nalidixique : Négram® ( non commercialisé, utilisé ATBgr)

Acide pipémidique : Pipram®

### Quinolones de 2ème génération ou fluoroquinolones

Norfloxacin : Noroxine®

Ofloxacin : Oflocet®

Ciprofloxacine : Ciflox®

Levofloxacine : Tavanic®

Moxifloxacine : Izilox®

## Oxazolidones

Linézolide : Zyvoxid®

Tédizolid : Sivextro®

## Rifampicine

Rifampicine : Rifadine®

Ribabutine

## Cyclines

Tétracycline : Pylera® ( en association)

Doxycycline : Vibramycine®

Minocycline : Minocine®

Lymécycline : Tetralysal®

Tigécycline : Tigacyl®

## Aminosides

Streptomycine : Streptomycine®  
 Tobramycine : Nebcine®, Tobrex®  
 Gentamicine : Gentalline®  
 Amikacine : Amiklin®

## MLS

Macrolides	Lincosamides
<p><b><u>Macrolides à 14 atomes de carbone</u></b>                      Erythromycine : Erythrocin®                      Roxithromycine : Rulid®                      Clarythromycine : Zéclar®</p> <p><b><u>Macrolides à 15 atomes de carbone</u></b>                      Azithromycine : Zithromax®</p> <p><b><u>Macrolides à 16 atomes de carbone</u></b>                      Josamycine : Josacine®                      Spiramycine : Rovamycine®                      Spiramycine + métronidazole : Rodogyl®                      Midécamycine : Mosil®</p>	<p>Lincomycine : Lincocine®                      Clindamycine : Dalacine®</p>
Synergistines	Kétolides
<p>Pristinamycine : Pyostacine®</p>	<p>Télithromycine : Ketec®</p>

## Autres

Phénicolés	Fosfomycine
<p>Thiamphénicol : Thiophénicol®</p>	<p>Fosfomycine : Fosfocine®, Uridoz®,                      Monuril®</p>
Acide fusidique	Nitrofuranes
<p>Acide fusidique : Fucidine®</p>	<p>Nitrofurantoïne : Furadantine®                      Nifuroxazide : Ercéfuryl®</p>
Polymyxines B et colistine	5 nitro-imidazolés
<p>Colistine : Colimycine®</p>	<p>Métronidazole : Flagyl®                      Ornidazole : Tiberall®                      Tinidazole : Fasigyne®</p>

## B. La résistance aux antibiotiques

### 1. Notion de spectre antibactérien

Le spectre d'activité d'un antibiotique se définit comme l'ensemble des espèces de bactéries sensibles à un antibiotique, ce spectre peut être modifié selon que la souche ait acquis ou non une résistance.

La résistance naturelle est une caractéristique ubiquitaire de l'espèce, elle peut être due à l'absence de la cible, son inaccessibilité pour l'antibiotique, ou encore à la production naturelle d'un mécanisme de défense. Ainsi certaines espèces bactériennes produisaient déjà des pénicillinases bien avant la découverte de la pénicilline.

En plus de cette résistance naturelle, certaines bactéries sont capables d'acquérir une résistance et de s'adapter à la toxicité des antibiotiques : on parle alors de résistance acquise. L'utilisation des antibiotiques va sélectionner des mutations génétiques aléatoires apportant une résistance et un avantage à la souche bactérienne en présence de l'antibiotique. Certaines bactéries échangent spontanément ces gènes de résistances avec d'autres bactéries proches. Ainsi, l'apparition actuelle de souches ayant des résistances acquises est une adaptation à l'utilisation des antibiotiques. Certaines espèces de bactéries sont capables de développer rapidement des résistances vis-à-vis des antibiotiques, c'est-à-dire qu'ils seront moins efficaces aux concentrations atteignables en thérapeutique.

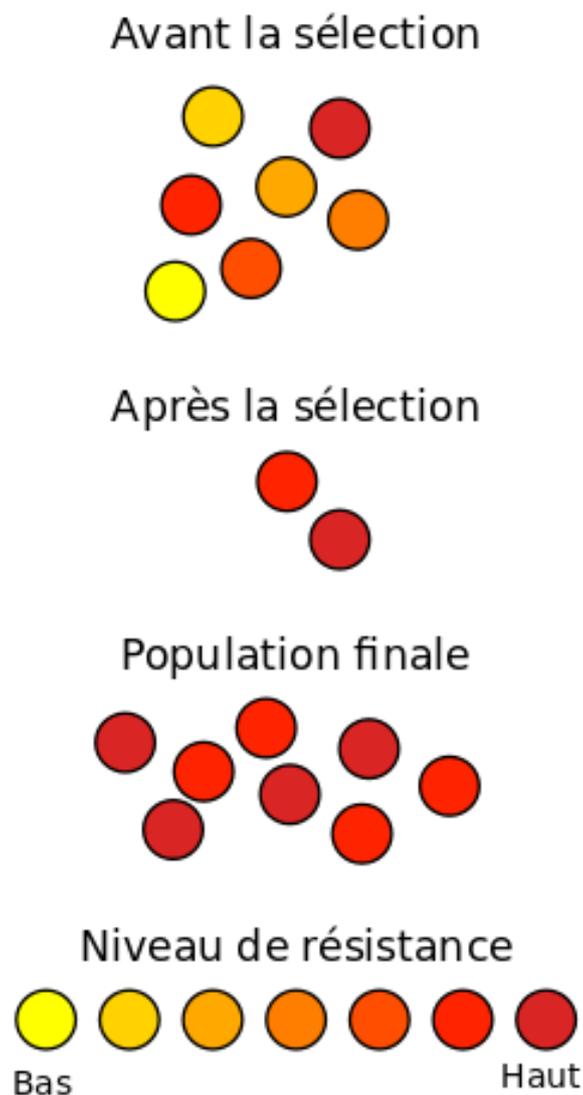
On distingue plusieurs niveaux de résistance aux antibiotiques :

- Résistance naturelle (systématique)
- Résistance courante, rencontrée désormais habituellement pour l'espèce considérée
- Multi résistance (BMR : bactéries multi résistantes aux antibiotiques) : ces souches expriment alors une résistance envers plusieurs antibiotiques simultanément
- Haute résistance (BHR : bactéries hautement résistantes) : expression de gènes de résistance de haut niveau pour un ou une famille d'antibiotique
- Pan-résistance ou toto-résistance (BPR ou BTR) : résistance à tous les antibiotiques

Un rapport de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) et du Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) publié le 11 février 2016<sup>14</sup>, annonce que l'antibiorésistance tue environ 25 000 personnes par an en Europe.

La notion de spectre antibiotique est importante en pratique clinique, il sera en effet préférable d'utiliser le principe actif efficace ayant le spectre le plus étroit possible. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre est pourvoyeur d'émergence de bactéries résistantes du fait du relargage dans l'environnement et de son impact négatif sur la flore bactérienne commensale. Les dommages induits sur la flore bactérienne par utilisation d'antibiotiques à large spectre et très large spectre peut également être à l'origine d'un déséquilibre pathologique (candidose à *Candida albicans*, diarrhées à *Clostridium difficile*). D'une façon plus indirecte, elle engendre à moyen terme la sélection de mutants résistant à l'antibiotique utilisé. Le sujet devient alors porteur de souches résistantes, qui peuvent être responsables d'une infection ou être disséminées dans l'environnement et l'entourage.

Figure 3 Principe de la sélection de mutants résistants au sein d'une population



## 2. Origines et causes de la résistance bactérienne

La résistance aux antibiotiques est aussi ancienne que les antibiotiques eux-mêmes, et pour partie antérieure à leur utilisation par l'Homme. La majorité des antibiotiques est dérivée de composés naturels produits par des micro-organismes qui sont en concurrence depuis des millions d'années avec des bactéries. Il s'ensuit que les bactéries exposées à ces antibiotiques ont alors dû développer des mécanismes de résistance, parfois contre les antibiotiques qu'elles même produisent. Ces gènes de résistances sont donc aussi vieux que les bactéries elles-mêmes, dont l'expression est maintenant favorisée par l'utilisation à grande échelle des antibiotiques. Des mutations ponctuelles peuvent se surajouter à ces gènes ancestraux, créant alors de nouveaux gènes de résistance. La biologie moléculaire a permis de retrouver sur des échantillons préhistoriques humains des gènes d'antibiorésistance. En 2016, une étude de Michel Drancourt, met en évidence des gènes de résistances aux bêtalactamines, aux macrolides, aux glycopeptides et aux tétracyclines à partir de tartre dentaire fossilisé<sup>15</sup>.

De manière générale, la résistance aux antibiotiques résulte donc d'une évolution par sélection naturelle, les bactéries résistantes transmettent alors à leur descendance leurs gènes de résistance, produisant rapidement une souche de bactéries résistantes, pouvant transmettre ces gènes de résistance de manière horizontale. Ainsi l'utilisation des antibiotiques est rapidement suivie de l'apparition des premières souches résistantes.

Tableau 2 Délai d'apparition entre le début d'utilisation d'un antibiotique et les premières souches résistantes<sup>9</sup>

Antibiotique	Année de mise sur le marché	Année de détection des premières résistances (espèce concernées)
<b>Pénicilline</b>	1943	1940 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>Streptomycine</b>	1947	1947 ( <i>Shigella spp</i> )
<b>Tétracycline</b>	1952	1953 ( <i>Shigella dysenteriae</i> )
<b>Méticilline</b>	1960	1961 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>Acide nalidixique</b>	1964	1966 ( <i>E. coli</i> , <i>Shigella spp</i> )
<b>Gentamicine</b>	1967	1969 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>Vancomycine</b>	1972	1987 ( <i>Entérocoques</i> )
<b>Céfotaxime</b>	1981	1981 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )
<b>Linézolide</b>	2000	1999 ( <i>Enterococcus faecium</i> )
<b>Daptomycine</b>	2003	1991 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )

Ces processus semblent cependant s'être accélérés depuis l'avènement de l'antibiothérapie en médecine, cela pour plusieurs raisons :

- L'utilisation massive des antibiotiques depuis les années 30, expose les bactéries pathogènes et commensales à une très forte pression de sélection. L'utilisation inappropriée ou le mésusage est un facteur aggravant.
- L'utilisation en médecine vétérinaire et dans l'industrie agroalimentaire pour une croissance accélérée des animaux d'élevage<sup>16-21</sup>, l'animal devenant alors un réservoir de bactéries antibiorésistantes.
- La mondialisation accélère les mouvements autant des hommes, que des produits issus de l'industrie agroalimentaire.

### 3. Mécanismes de résistance

La résistance aux antibiotiques peut s'exprimer au travers de différents mécanismes : production d'une enzyme capable d'inactiver l'antibiotique, modification de la cible de l'antibiotique, ou encore grâce à la diminution de la concentration intracellulaire en antibiotiques.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à certains antibiotiques, c'est ce que l'on nomme résistance naturelle ou innée. Leur patrimoine génétique les rend constamment insensibles, soit par expression naturelle d'un gène de résistance soit parce que l'antibiotique ne peut pas atteindre sa cible. C'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, qui ne peut pas pénétrer la paroi des bactéries Gram négatifs.

L'autre mode de résistance est le phénomène de résistance acquise, qui entraîne l'apparition d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était naturellement sensible. Ces résistances peuvent survenir via une mutation génétique ou par acquisition du matériel génétique d'une autre bactérie, permettant alors de contourner l'effet de l'antibiotique.

La résistance aux antibiotiques peut être la conséquence d'un ou plusieurs phénomènes :

- Mutation de la cible : une petite modification du site de fixation peut suffire à empêcher la liaison avec l'antibiotique, sans entraver sa fonction

- Modification post transcriptionnelle de la cible : une enzyme spécifique effectue une modification chimique de la cible, par exemple par une méthylation qui inhibera la fixation de l'antibiotique
- Sur expression de la cible : production d'une plus grande quantité de la molécule cible, la bactérie arrive à maintenir une activité malgré la présence de l'antibiotique
- Modification de l'antibiotique : production d'une enzyme qui modifie la molécule d'antibiotique, qui est alors inactivée
- Réduction de la perméabilité membranaire : les bactéries réduisent leur nombre de porines, porte d'entrée intracellulaire des antibiotiques
- Efflux des antibiotiques : les bactéries éliminent alors l'antibiotique par pompage actif à partir du milieu intracellulaire.

L'imperméabilisation et l'efflux sont des mécanismes de résistance qui peuvent toucher à la fois plusieurs familles d'antibiotiques.

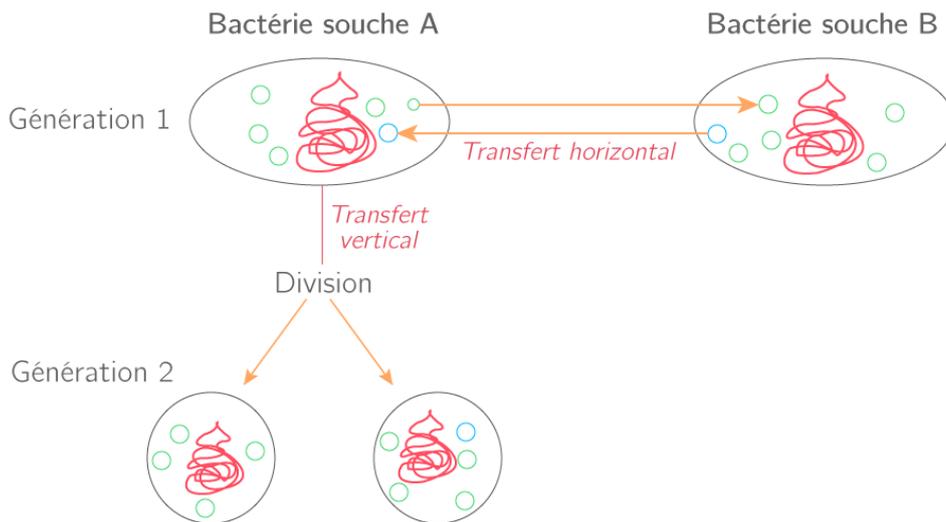
#### 4. Génétique de la résistance bactérienne

Le matériel génétique d'une bactérie est constitué d'un chromosome unique et d'un ou de plusieurs plasmides facultatifs. Les gènes de résistance sont portés par du matériel génétique qui peut être chromosomique ou plasmidique, dans ce cas on parle de gènes extra chromosomiques. Les bactéries se multiplient par scissiparité, ce qui implique que dans une lignée, le transfert est total pour les gènes chromosomiques et partiel pour les plasmides.

La résistance chromosomique résulte d'une mutation, à la fois rare et aléatoire, transmissible à toute la lignée et permanente. Elle n'est pas provoquée par la présence de l'antibiotique mais elle provoque un avantage sélectif en sa présence. La probabilité de deux mutations simultanées est très faible, cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques.

La résistance plasmidique est de loin la plus fréquente. Les gènes plasmidiques sont additionnels et leur modification impacte donc moins le fonctionnement normal de la bactérie. Les plasmides de résistances sont transférables en bloc, mais ils peuvent évoluer grâce à l'insertion de nouveaux gènes de résistance, pouvant provenir d'une espèce éloignée.

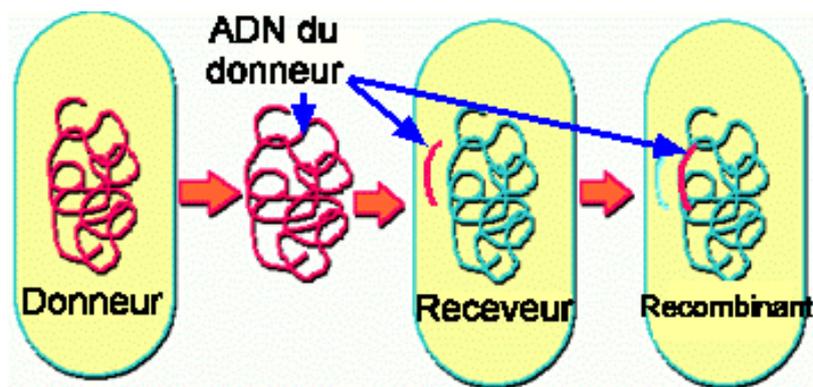
Figure 4 Transfert horizontal et vertical du matériel génétique bactérien



Si une population bactérienne peut acquérir *de novo* une résistance et la transmettre à sa descendance (transfert vertical), elle peut également l’acquérir d’une autre bactérie, appartenant à sa propre espèce ou bien d’une espèce différente. On parle alors de transfert horizontal. Il existe 4 modes principaux de transfert horizontal de matériel génétique :

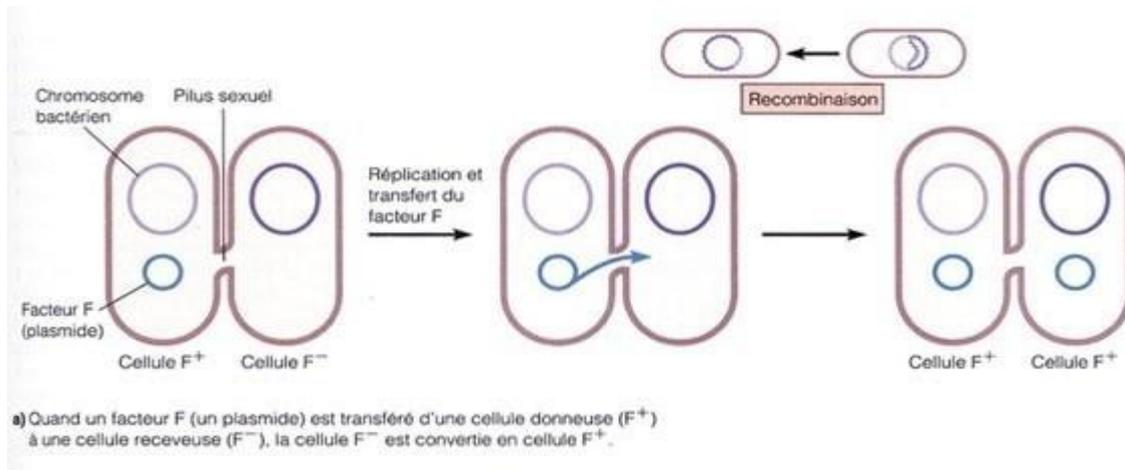
La transformation : il s’agit de l’absorption de matériel génétique émit par une bactérie donatrice vers une bactérie réceptrice. L’intégration au génome se fait après absorption à travers la paroi bactérienne. La transformation naturelle peut s’observer chez un nombre limité d’espèces bactériennes à Gram positif (*Streptococcus* et *Bacillus*) ou à Gram négatif (*Neisseria*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*). Il s’agit du mode historique de résistance à la pénicilline décrite pour le pneumocoque : le gène codant pour une pénicillinase aurait été transmis au pneumocoque à partir d’une autre espèce de streptocoque oro-pharyngé (*Streptococcus viridans*).

Figure 5 Transformation : absorption par la membrane<sup>22</sup>



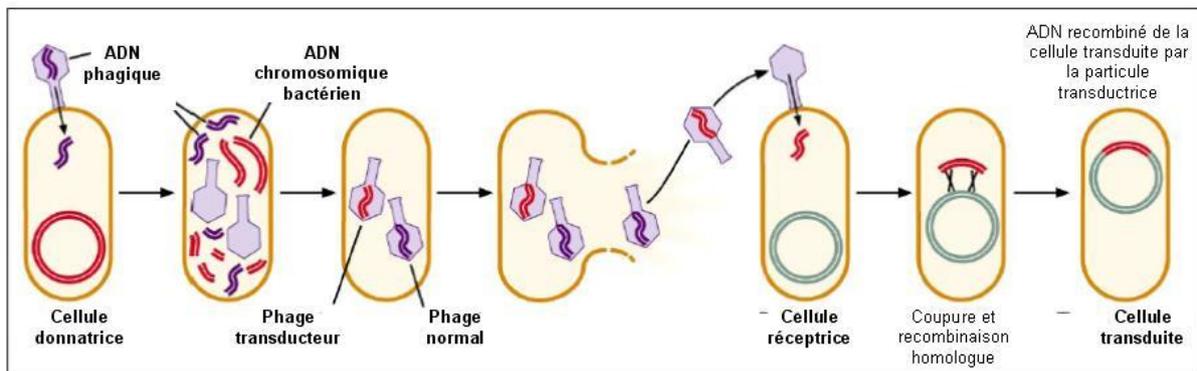
La conjugaison : il s'agit de la transmission de matériel génétique par le biais d'un « pili sexuel », permettant le contact d'une bactérie « mâle » à « femelle ». De nombreuses espèces sont capables de conjugaison, notamment les entérobactéries telles qu'*Escherichia coli*. Ce mode de transmission transfère généralement des plasmides, le transfert est total de façon que plusieurs gènes de résistances peuvent être transmis en bloc.

Figure 6 Conjugaison : transfert d'un plasmide d'une bactérie mâle vers une bactérie femelle<sup>23</sup>



La transduction : il s'agit d'un transfert de matériel génétique après infection par un bactériophage vecteur.

Figure 7 intégration de matériel génétique après infection par un bactériophage vecteur<sup>23</sup>



La transposition : elle peut permettre de transférer des gènes de résistance par l'intermédiaire de transposons, structures génétiques mobiles. Toutefois elle permet essentiellement la réplication ou la réactivation de gènes endormis. Les gènes des transposons sont répliqués et insérés dans des zones spécifiques de l'ADN, avec pour conséquence une dé-répression de gènes de résistances déjà présents mais non exprimés. Ainsi l'exposition d'une souche initialement résistante peut induire l'expression d'une résistance cachée.

Les résistances chromosomiques ne concernent en général qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques. Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Les plasmides peuvent transférer plusieurs gènes de résistances en une seule fois et l'utilisation d'un seul antibiotique peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises.

Tableau 3 Principaux mécanismes de résistance<sup>24</sup>

CLASSES	MECANISME	ESPECE	SUPPORT
Bétalactamines	Bétalactamases	Staphylocoques Bacilles Gram -	Plasmide Chromosome
	Modification des PLP	Staphylocoques Entérocoques	Plasmide Chromosome
		Pneumocoques	Transformation
	Gonocoques <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i>	Multiples	
	Imperméabilité	<i>Pseudomonas</i>	Plasmide Chromosome
Aminosides	Enzymes APH, ANT, AAC	Coques à Gram + Bacilles à Gram -	Plasmide
MLS	Modification ribosomes	Coques à Gram +	Plasmide Chromosome
	Imperméabilité	<i>Haemophilus</i>	Plasmide Chromosome
	Inactivation enzymatique		Plasmide
Quinolones	Modification de la topo II Imperméabilité	Bacilles à Gram -	Plasmide Chromosome
Tétracyclines	Elimination		Plasmide
	Imperméabilité		Plasmide Chromosome
Phénicolés	Inactivation enzymatique		Plasmide
Polypeptides	Imperméabilité	Bacilles à Gram -	Plasmide Chromosome
Rifampicine	Transcriptase modifiée		Plasmide Chromosome
Glycopeptides		Entérocoques	Plasmide

## 5. L'impact de la médecine vétérinaire

Les animaux sont aussi des gros consommateurs d'antibiotiques et leur utilisation sélectionne et dissémine dans l'environnement des bactéries résistantes. Ces antibiotiques appartenant aux mêmes classes que celles utilisées en médecine humaine, cette utilisation est responsable de résistances qui peuvent être croisées. D'après l'OMS, au moins 50 % des antibiotiques produits dans le monde sont en effet destinés aux animaux. Aux Etats-Unis, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance<sup>25</sup>, une pratique interdite en Europe depuis 2006<sup>26,27</sup>, avec notamment 5 promoteurs de croissance (zinc, bacitracine, spiramycine, tylosine, virginiamycine et olaquinox) interdits dans l'alimentation animale. L'OMS, dès 2003, a officiellement incité les éleveurs à ne plus utiliser d'antibiotiques comme facteur de croissance et à en user prudemment en thérapeutique<sup>28</sup>.

Tableau 4 Additifs antibiotiques autorisés aux états-unis<sup>27</sup>

Molécule	En usage aux Etats-Unis
Avilamycine	non
Avoparcine	non
Bacitracine	oui
Bambermycine	oui
Carbadox	oui
Erythromycine	oui
Lincomycine	oui
Monensin	oui
Olaquinox	non
Penicilline	oui
Salinomycine	non
Spiramycine	non
Tetracycline	oui
Tiamuline	oui
Tylosine	oui
Virginiamycine	oui

(Source : [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3919S2\\_03\\_Camevale/sld025.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3919S2_03_Camevale/sld025.htm))

Or, comme chez l'Homme, cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est également responsable de l'apparition de résistances : les bactéries multi résistantes issues des élevages peuvent se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire. Un grand nombre de volailles sont encore en 2015 contaminées par des antibiotiques et porteuses de bactéries résistantes (poulets et dindes étant les plus concernés)<sup>27-29</sup>.

## 6. La multi résistance

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression de sélection conduisant à l'apparition de résistances. La mauvaise utilisation des antibiotiques, passant par des traitements trop courts ou trop longs, parfois mal dosés, est très souvent accusée de générer des résistances<sup>30,31</sup>.

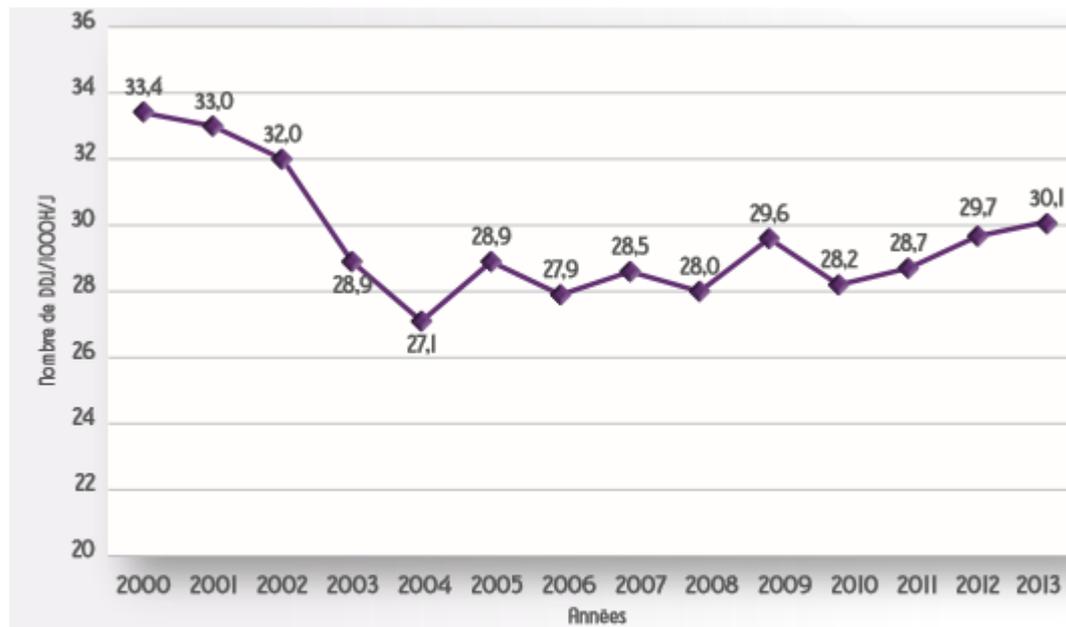
Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues fréquentes et préoccupantes, certaines souches multirésistantes font maintenant partie de l'écologie bactérienne à prendre en compte. Des patients sont actuellement porteurs à long terme d'une ou plusieurs de ces bactéries multirésistantes<sup>32</sup>. D'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est heureusement rare, mais le phénomène est en augmentation. Il place alors les cliniciens dans une impasse thérapeutique : dans ce type de situation, ils ne disposent d'aucune solution pour lutter contre l'infection<sup>33</sup>.

### C. La résistance en France, en Europe et dans le monde : un enjeu de santé publique

Selon les données du dernier rapport de l'InVS du 17 novembre 2015, 158 000 personnes contractent chaque année en France une infection à BMR et 12 500 en décèdent<sup>34</sup>.

Les dernières données de l'InVS<sup>35</sup> individualisent les données extra hospitalières et hospitalières, car si la ville est le principal consommateur d'antibiotiques, les prescriptions hospitalières et les résistances rencontrées ont une spécificité. En termes purement quantitatifs (nombre de boîtes), les antibiotiques représentaient 4% de la consommation de médicaments en 2013 avec 125 millions d'unités (boîtes) vendues (données ANSM). La consommation dans le secteur hospitalier représente quant à elle 17,9 millions d'unités vendues, bien peu au regard des consommations relevées en ville.

Figure 8 Evolution de la consommation d'antibiotiques française en ville (DDJ/1000 Habitants/jour)



Source: ANSM

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 vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

La prise en charge des infections traitées en hospitalisation diffère par la gravité, la localisation, les antibiotiques utilisés (de nombreux antibiotiques étant réservés à l'usage hospitalier), mais aussi le type de résistances rencontrées. Certaines résistances posent plus spécifiquement problème à l'hôpital :

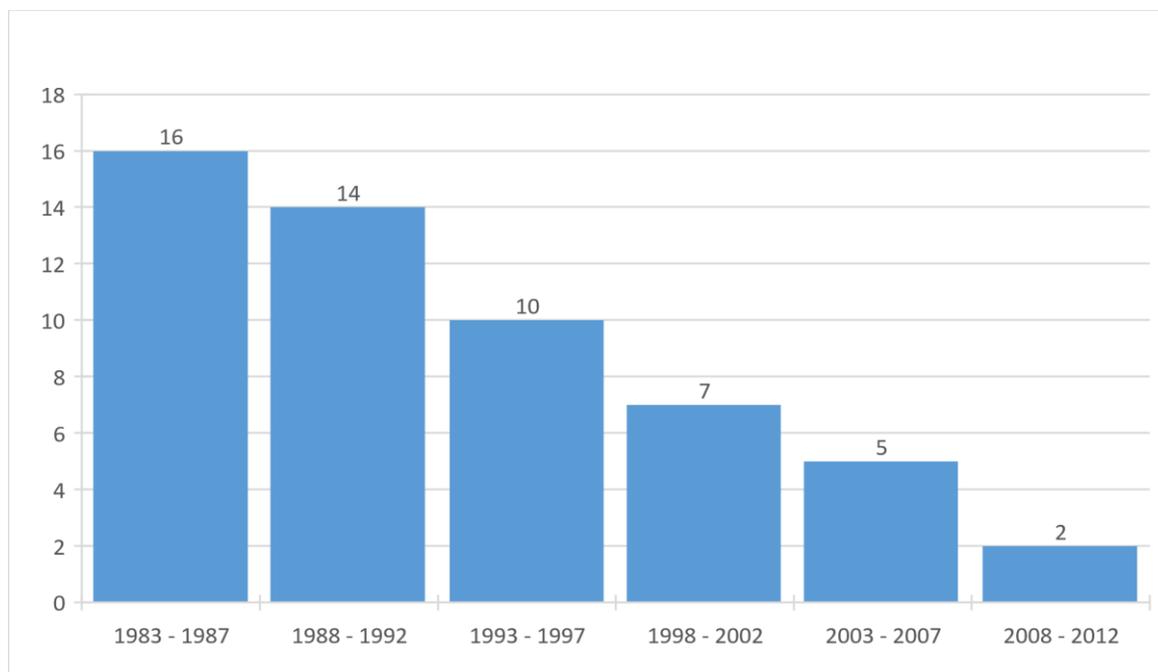
- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), responsable d'infections diverses, pulmonaires, osseuses, ainsi que de septicémies. Toutefois, des mesures spécifiques ont permis de réduire la présence de ces souches en France de façon très importante (33 % en 2001, 21 % en 2010).
- *Pseudomonas aeruginosa*, responsable de nombreuses infections nosocomiales, présente plus de 20 % de résistance aux carbapénèmes. Certaines souches toto-résistantes sont notamment retrouvées chez les patients atteints de mucoviscidose<sup>33</sup>.
- *Acinetobacter baumannii* est également redouté à l'hôpital. La part des infections nosocomiales liées à une souche résistante à l'imipénème est passée de 2 ou 3 % en 2008 à 11,1 % en 2011. Le phénomène est d'autant plus préoccupant que la persistance de cette bactérie dans l'environnement est très importante, ainsi, après un foyer épidémique dans un service, une réémergence est toujours à craindre<sup>36-38</sup>.

En dehors des hôpitaux, on rencontre d'autres problèmes comme celui du pneumocoque résistant à la pénicilline. Cette résistance, quasiment nulle il y a vingt ans, a atteint un pic à 48 % en 2002. Aujourd'hui, elle concerne 27 % des souches.

La préoccupation actuelle la plus inquiétante, concernant à la fois la ville et l'hôpital, est celle des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), qui confèrent une résistance à l'ensemble des céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> générations, et fréquemment aux céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération. Leur fréquence est en augmentation constante depuis dix ans chez certaines espèces comme *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae*. Aujourd'hui, en ville, 7 % des souches sont devenues résistantes aux C3G. Mais si cette situation est déjà préoccupante en France, en comparaison, cette proportion est bien plus élevée d'autres pays Européens tels que la Grèce (44 %) ou Chypre (17 %), impactant à moyen terme les autres pays du fait de la mondialisation des déplacements, ce qui implique une prise de conscience internationale est un effort commun dans la lutte contre l'antibiorésistance.

À la fin du XX<sup>e</sup> siècle, le consensus existait sur le fait que les impacts de l'usage excessif d'antibiotiques, aggravés par la rareté des nouveaux médicaments mis sur le marché pouvaient induire un risque de crise sanitaire mondiale à moyen ou long terme pour certaines maladies.

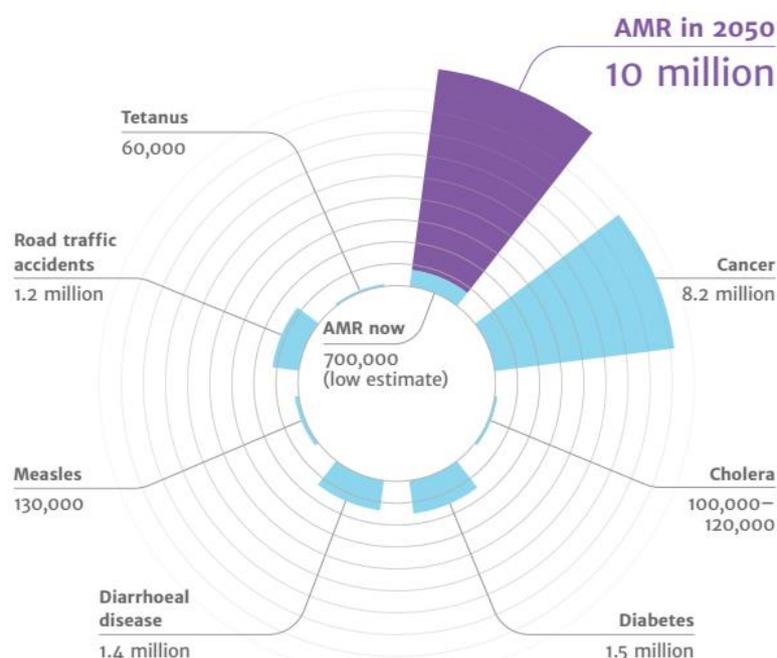
Figure 9 Nombre d'antibiotiques ayant obtenus une AMM aux USA par tranche de 5 ans<sup>9</sup>



Dans les années 2010 diverses campagnes de sensibilisation ont été faites. L'OMS a publié en 2014 un nouveau rapport<sup>30</sup> sur l'antibiorésistance dans 114 pays, montrant que le monde entier est déjà touché et que la menace est grave pour la santé publique. Le grand public comprend encore mal le phénomène et le sous-estime : en 2015, seul 1/4 des pays ont un plan en cours et les moyens de lutter contre ce phénomène manquent. Une enquête OMS de 2015 faite auprès de 10.000 personnes dans 12 pays<sup>39</sup> montre que 76% des sondés se trompent en pensant que c'est notre organisme qui devient résistant à l'antibiotique, et non le microbe ; 66% pensent que seuls ceux qui ne prennent pas correctement pas leur traitement risquent d'être infectés par un microbe antibiorésistant ; 44% pensent que seuls ceux qui prennent régulièrement des antibiotiques le risquent. Pire : 32 % estiment qu'un patient peut interrompre son traitement dès lors qu'il se sent mieux, et 64 % pensent que la recherche trouvera une solution « avant que le problème ne devienne trop grave ». L'OMS a validé en mai 2015 un « plan d'action contre la résistance aux antibiotiques et aux autres médicaments antimicrobiens » puis a lancé (novembre 2015) la première « semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques », pour Keiji Fukuda, sous-directeur général OMS pour la sécurité sanitaire, « Le monde risque de sombrer dans une ère post-antibiotiques : le moment est venu de prendre des mesures énergiques ».

Selon un rapport dirigé par l'économiste anglais Jim O'Neill<sup>40</sup>, on estime que 700 000 personnes dans le monde meurent actuellement d'agents infectieux multirésistants (notamment la tuberculose) et qu'ils pourraient être responsables en 2050 d'environ 10 millions de morts par an, soit plus que le cancer.

Figure 10 Estimation de la mortalité causée par la multirésistance, aujourd'hui (bleu) et en 2050 (violet)<sup>40</sup>



## II. BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

### A. Plan national d'alerte et feuille de route sur l'antibiorésistance

Le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016<sup>41</sup> fait suite aux deux plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005 et 2007-2010) qui visaient à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Il a pour but d'enrayer la menace de multiplication des impasses thérapeutiques du fait de l'augmentation des cas d'infections à bactéries multi résistantes constatées. Cette menace nécessite une mobilisation de tous les acteurs :

- La population, les patients et leurs proches
- Les prescripteurs et l'ensemble des acteurs de soins
- Les établissements de santé et médico-sociaux, afin qu'ils structurent leur action pour mieux utiliser la ressource et maîtriser la diffusion des bactéries multi résistantes
- Les organismes et instances pouvant contribuer à la rédaction de recommandations, ainsi qu'à la mise à disposition d'outils d'aide à la prescription
- La recherche et les laboratoires pharmaceutiques, pour assurer le développement de nouveaux antibiotiques et mieux comprendre les phénomènes de résistance
- Les agences régionales de santé
- Le ministère chargé de la santé, responsable de l'impulsion politique et de la cohérence de l'action, ainsi que les autres ministères concernés (ministères chargés de l'agriculture, de l'enseignement supérieur et de la recherche)

Ce troisième plan national est suivi par la publication le 17 novembre 2016 de la Feuille de route sur l'antibiorésistance du Comité interministériel pour la santé – CIS<sup>42</sup>. Elle propose 40 actions réparties en 13 mesures phares, visant à diminuer la consommation d'antibiotiques de 25% d'ici 2018 et à réduire les conséquences sanitaires et environnementales de l'antibiorésistance, en reposant sur quatre piliers :

- Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé
- Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire
- Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance
- Mesurer et surveiller l'antibiorésistance

C'est dans les années 2000 que de la réaction politique face à l'augmentation de l'antibiorésistance a lieu au niveau Français et Européen, avec notamment l'adoption en novembre 2001 de la Recommandation 2002/77/CE du Conseil, relative à l'utilisation des agents antimicrobiens en médecine humaine. Il s'en suit au niveau national les deux premiers plans antibiotiques, en réaction à l'importante consommation d'antibiotiques en France. Les résultats sont mitigés<sup>41,35</sup>, même si elle fait partie des pays dans lequel la mobilisation politique est la plus importante<sup>41,43</sup>. D'un côté, l'incidence de la résistance de certaines espèces a diminué, c'est le cas notamment du SARM, du Pneumocoque des Entérocoques. Mais dans le même temps, on constate une augmentation de l'incidence des infections à d'autres bactéries multi-résistantes, notamment des entérobactéries avec l'émergence des entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi (EBLSE), avec pour conséquence l'augmentation du recours aux carbapénèmes et l'apparition des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

D'un point de vue de la consommation, si entre 2000 et 2004 elle a baissé de 18 %, elle est restée stable jusqu'en 2010 pour ensuite augmenter continuellement.

Figure 11 Evolution de la consommation d'antibiotiques en France (DDJ/1000 Habitants/jour)

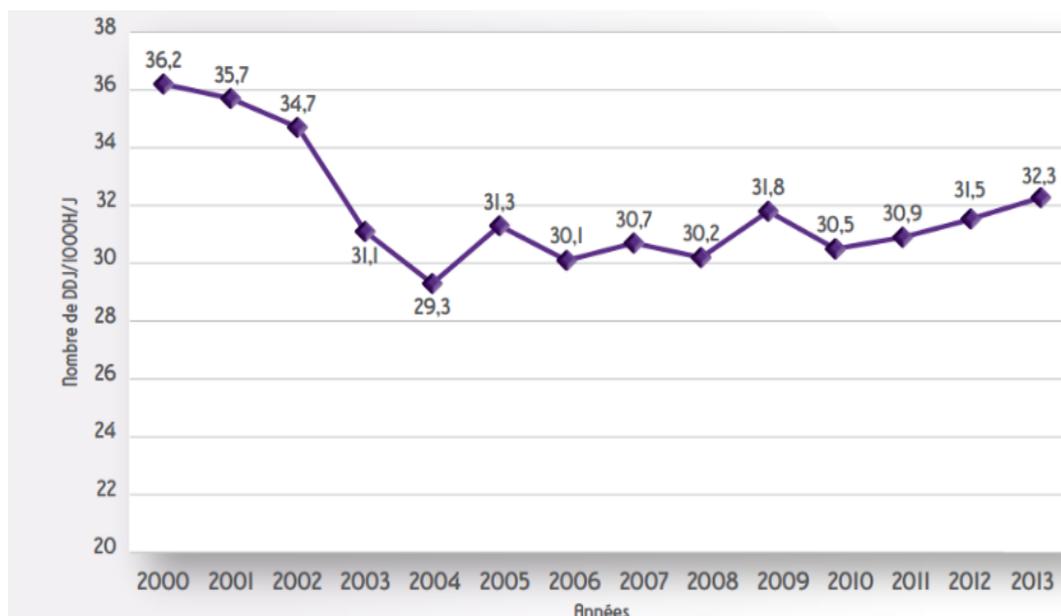
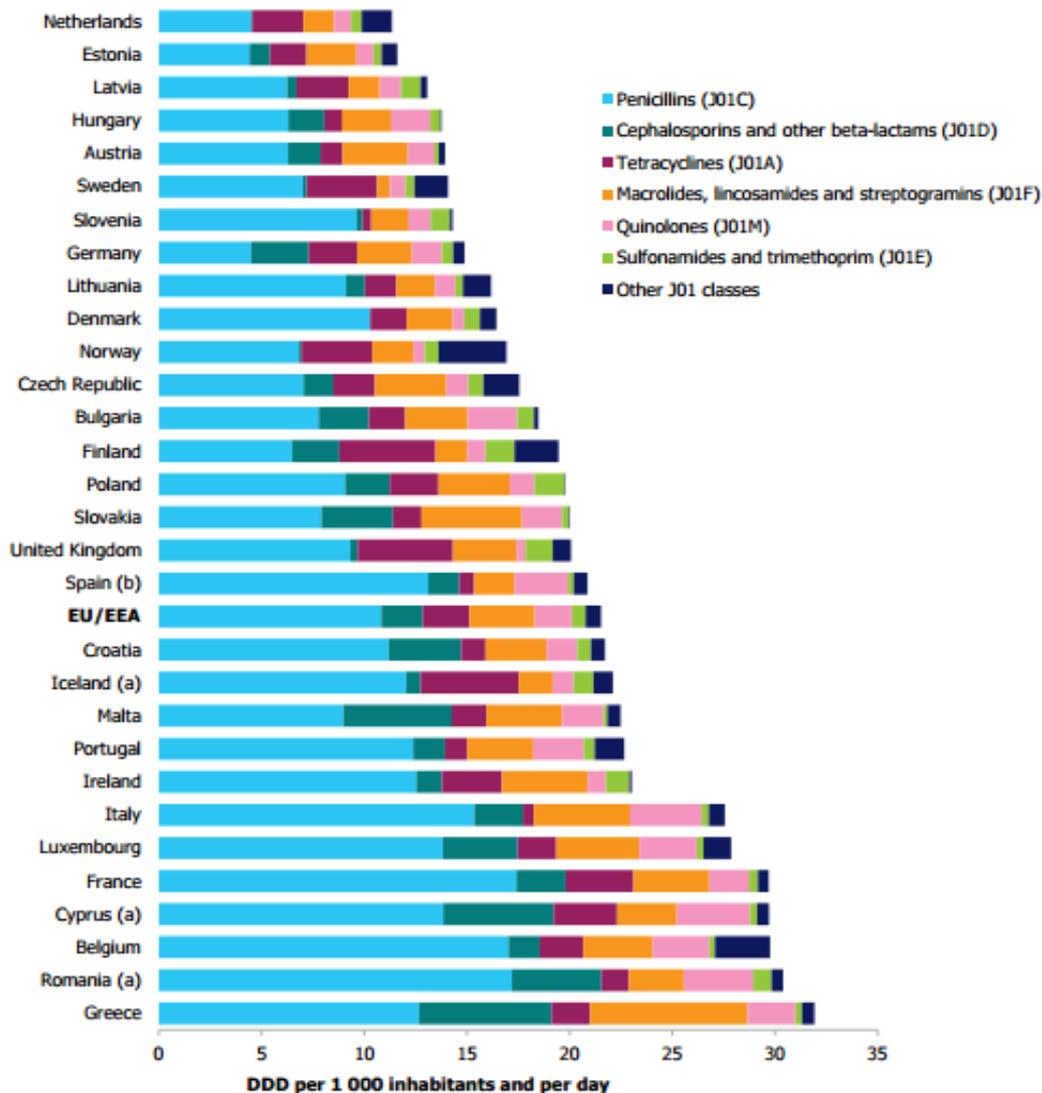


Figure 12 Consommation d'antibiotiques à usage systémique par voie dans l'union européenne (exprimé DDJ/1000 habitants/jour), secteur extra hospitalier, données ESAC 2012

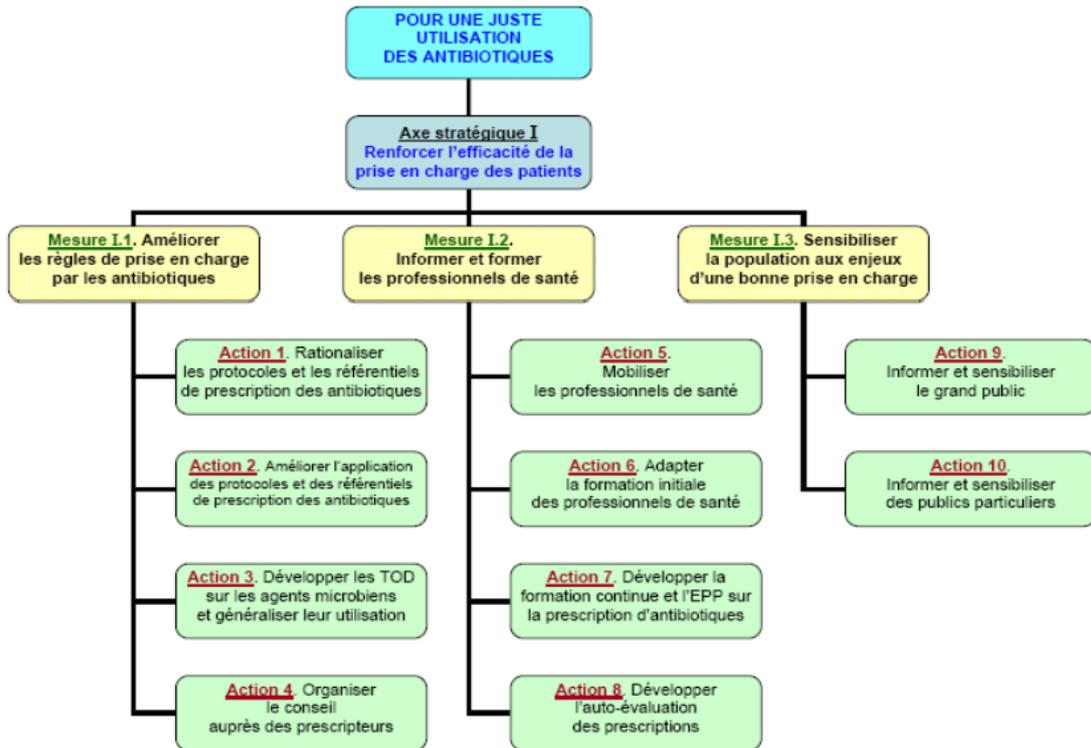


Le 3<sup>e</sup> plan d'action 2011-2016<sup>41</sup> évolue dans ce but et prend en compte l'évolution des données, avec d'une part, la mise en avant des circuits régionaux coordonnés par les ARS et d'autre part, une coopération internationale, dans le but notamment de limiter la propagation des souches résistantes. Ce nouveau plan se veut « promouvoir la juste utilisation de l'antibiotique », avec comme objectif principal une diminution globale d'environ 25% des antibiotiques sur 5 ans, afin de rejoindre la moyenne européenne. La stratégie de juste utilisation des antibiotiques s'articule autour de trois axes, qui se déclinent en huit mesures et vingt-deux actions :

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

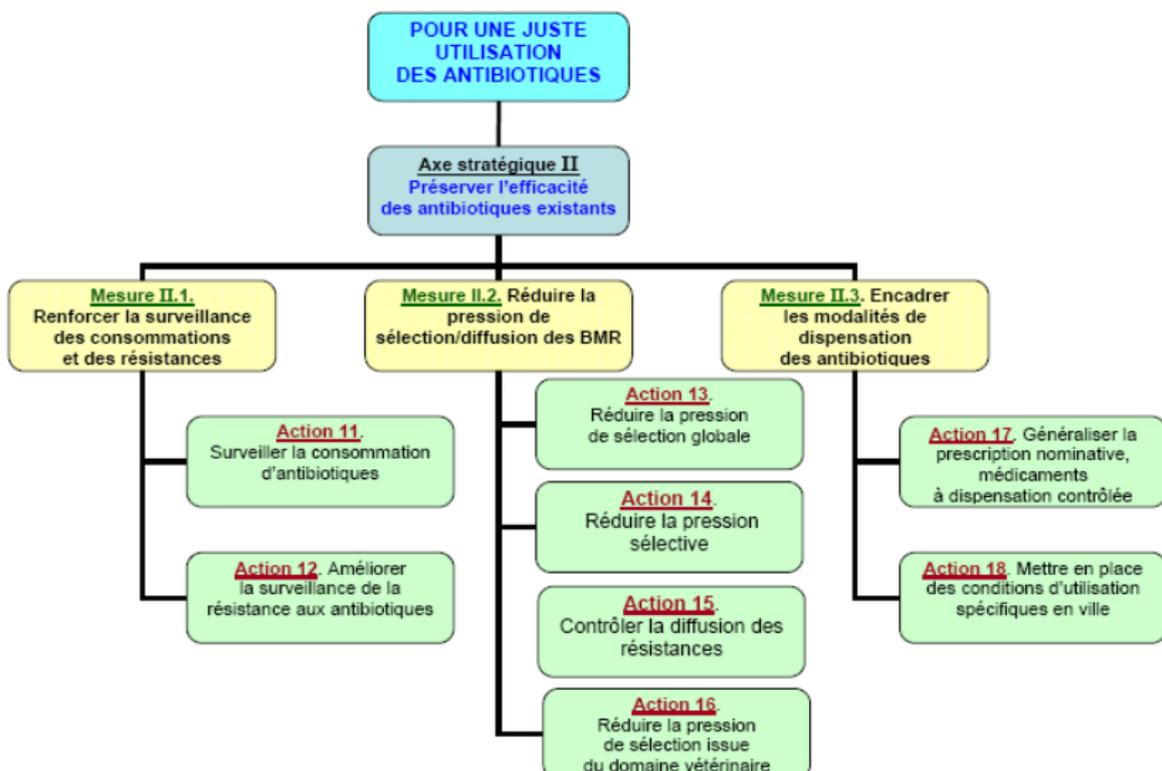
## Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients

Figure 13 Actions de l'axe stratégique I du plan national antibiotiques 2011-2016



## Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques

Figure 14 Actions de l'axe stratégique II du plan national antibiotiques 2011-2016



L'épargne des antibiotiques en France demande de créer un partenariat entre les différents acteurs, chaque action étant définie avec le ou les buts à atteindre, ainsi que les moyens à mettre en œuvre. Les pilotes (DGS/CNAMTS/DGOS) et partenaires de ces actions sont définis (ANSM, HAS, ARS, InVS, sociétés savantes...), de même que les indicateurs permettant d'évaluer le résultat. Certaines actions sont transversales, tandis que d'autres ont une action plus ciblée sur la ville ou l'hôpital. Pour les actions concernant le secteur hospitalier, il est intéressant de citer :

- Création de référentiels et de recommandations de prescription en matière d'antibiothérapie, mais également l'application et la surveillance de leurs mises en œuvre, notamment grâce à la mise en place d'aide à la prescription (outils informatiques par exemple).
- Améliorer le conseil thérapeutique avec l'amélioration des deux outils mis en place par la circulaire n° 2002-272 du 2 mai 2002<sup>44</sup> : le référent en antibiothérapie et les centres de conseil en antibiothérapie.
- Information des professionnels de santé, notamment par le biais des congrès et colloques, ainsi qu'adapter la formation continue des professionnels de santé (y compris les pharmaciens donc).
- Développer l'auto-évaluation des prescriptions avec une évolution de l'indicateur ICATB vers l'ICATB2 prenant en compte par exemple la réévaluation à 48-72H.
- Renforcer la surveillance de consommation des antibiotiques, avec des relevés de données basées sur les DDJ/1000 JH<sup>45</sup>, et participer aux projets européens (ESAC).
- Surveiller les résistances aux antibiotiques grâce aux réseaux de surveillance, et participer au réseau européen (EARS)
- Réduction de la consommation globale d'antibiotique, et plus particulièrement de classes génératrices de résistances (fluoroquinolones, C3G par exemple) avec publication par l'ANSM de cette liste dont la surveillance doit être renforcée.
- Améliorer les mesures d'isolement, et limiter les infections nosocomiales en lien avec les CLIN et le Programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013<sup>45,46</sup>.
- Généraliser la prescription nominative et inscrire certains antibiotiques sur la liste des médicaments à dispensation contrôlée dans les établissements de santé, avec une réévaluation à 48-72H et 7 à 10 jours. Ces critères de qualité sont inscrits dans l'indicateur l'ICATB2.

Toutes ces mesures, sont appliquées et évaluées par différents organismes, certaines sont plus contraignantes que d'autres en terme législatif, avec des sanctions potentielles pour les établissements de santé qui ne respectent pas les exigences demandées (certification, contrat de bon usage).

Le plan national antibiotique est à mettre en parallèle du PROPIAS 2015 de la DGS (programme national d'actions de prévention des infections liées aux soins) s'articulant autour de trois axes principaux, qui reflètent les priorités actuelles de la prévention des infections associées aux soins (IAS) :

- Axe 1 : Développer la prévention des infections associées aux soins tout au long du parcours de santé, en impliquant les patients et les résidents
- Axe 2 : Renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins
- Axe 3 : Réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs tout au long du parcours de santé

Le PROPIAS 2015 fait suite au programme de lutte contre les infections nosocomiales 2009-2013, et s'inscrit donc dans la dynamique d'une volonté politique de lutte contre les infections liées aux soins et l'antibiorésistance autant dans le secteur ambulatoire qu'hospitalier.

## B. L'engagement des établissements de santé

### 1. La certification

La certification des établissements de santé est une procédure d'évaluation externe effectuée par des professionnels de santé mandatés par la HAS. Cette procédure, qui est donc indépendante, a pour but d'évaluer la qualité et la sécurité des soins et l'ensemble des prestations réalisées par l'établissement. Elle entreprend une approche transversale, prenant en compte l'organisation de l'établissement et la satisfaction des patients et attribue une note globale à l'établissement de santé, mettant plus particulièrement en avant sa capacité à identifier, maîtriser les risques et mettre en œuvre les bonnes pratiques, dans le but d'une amélioration continue des soins et de la prise en charge des patients. Les résultats sont publiés sur le portail de la HAS : [www.scopesante.fr](http://www.scopesante.fr).

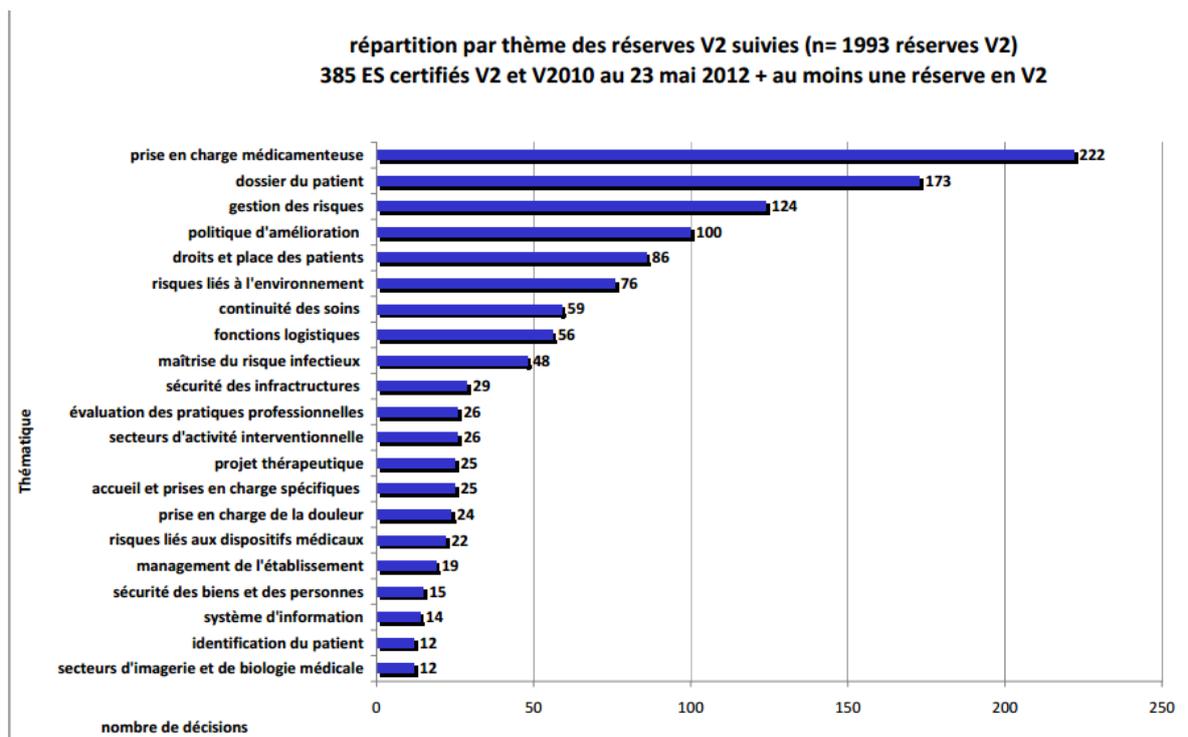
Sa mise en œuvre repose donc sur la HAS, elle est effectuée tous les 4 ans, chaque nouvelle version est définie dans le code de santé publique<sup>47</sup>, la version actuelle étant la V2014. A l'issue de chaque période de quatre ans, une visite est organisée par les experts-visiteurs mandatés par la HAS, ce sont des professionnels de santé (directeur, pharmacien, médecin, infirmier, ingénieur qualité ou encore gestionnaire des risques...). La première version de la certification est lancée en 1999, remplacée par la 2005 par une deuxième version cherchant à renforcer la qualité des soins et impliquer les soignants dans cette démarche, au travers notamment du renforcement des exigences sur l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

Puis la version V2010 lui a succédé, mettant l'accent sur 13 priorités intitulées « pratiques exigibles prioritaires » :

1. Politique et organisation de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)
2. Gestion des risques
3. Gestion des événements indésirables
4. Maîtrise du risque infectieux
5. Système de gestion des plaintes et réclamations
6. Prise en charge de la douleur
7. Prise en charge et droits des patients en fin de vie
8. Gestion du dossier du patient
9. Accès du patient à son dossier
10. Identification du patient à toutes les étapes de sa prise en charge
11. Démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient
12. Prise en charge des urgences et des soins non programmés
13. Organisation du bloc opératoire

Cette 3<sup>e</sup> version introduit l'utilisation des résultats des indicateurs afin de développer la culture de la mesure de la qualité des soins. On remarque que dès 1993, les recommandations effectuées suite à la certification V2010 des établissements de santé, de nombreuses peuvent intéresser le domaine de l'antibiorésistance, tels que : la prise en charge médicamenteuse, la gestion des risques, la politique d'amélioration ou encore la maîtrise du risque infectieux.

Figure 15 Répartition des réserves de la version 2005 de la certification : le bon usage des antibiotiques impliqué<sup>48</sup>



Les premières visites de l'actuelle version, V2014 ont débuté en 2015 (c'est le cas pour le CH d'Aubagne visité en novembre 2015). Elle apporte comme principales modifications par rapport à la version précédente la mise en place du compte qualité, qui se veut être un outil de la continuité et du pilotage de la certification. Six mois après avoir renseigné les informations du compte qualité de façon dématérialisée, les experts-visiteurs missionnés mènent la visite de certification afin d'établir si l'établissement a rempli ses engagements et a mis en place une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. A noter que cette nouvelle visite se veut être plus performante, en utilisant la méthode du « patient traceur » qui permet d'avoir une vision globale de la qualité de la prise en charge du patient.

A l'issue de la visite, la HAS émet un avis, des cinq niveaux de certification précédente, seuls trois subsistent :

- Certification, pouvant s'accompagner de recommandations d'amélioration
- Le sursis à la certification : la HAS peut émettre en cas de dysfonctionnement important des réserves ou des réserves majeures. Une nouvelle visite est alors organisée dans un délai de 6 mois, en cas d'améliorations suffisantes, l'établissement est alors certifié
- La non certification, en cas de manquements majeurs aux exigences de la HAS

Il est à noter que la décision du collège de la HAS n'a pas de conséquence directe, juridique ou financière, pour chacun des établissements concernés ; elle va seulement décider du type de suivi et de la fréquence des visites des experts-visiteurs. En cas de non certification, les ARS peuvent agir sur les financements accordés au titre des actions d'amélioration des soins et du service rendu prévus dans les CPOM<sup>49</sup> (contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens).

## 2. Le contrat de bon usage

Le contrat de bon usage (CBU) des médicaments a pour objectif d'améliorer et de sécuriser, au sein des établissements de santé, le circuit du médicament, des produits et prestations et de garantir leur bon usage. Il s'agit d'un contrat tripartite, d'une durée actuelle de 5 ans (2014-2018), passé entre le gestionnaire de l'établissement, le directeur général de l'ARS et l'assurance maladie. Ce contrat formalise un engagement de la mise en œuvre d'un programme d'actions, autour de six items principaux :

- Informatisation du circuit du médicament
- Prescription, dispensation et administration nominative, assurant une traçabilité
- Développement d'un système d'amélioration de la qualité
- Centralisation de production des chimiothérapies sous le contrôle pharmaceutique
- Développement d'actions pluridisciplinaires
- Bon usage des spécialités médicamenteuses et des dispositifs médicaux de la liste en sus (hors GHS)

Du fait de son large champ d'action, le bon usage des antibiotiques est aussi promu grâce aux engagements des établissements de santé avec à la clef l'amélioration et une réflexion autour de thèmes comme la sécurisation du circuit du médicament. En contrepartie, les établissements respectant les engagements souscrits bénéficient d'un taux de remboursement de 100% par l'assurance maladie pour les spécialités pharmaceutiques et les produits et prestations mentionnés dans l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (liste des produits et prestations en sus). Dans le cas contraire, il pourra être décidé d'abaisser ce taux de remboursement, baisse pouvant aller jusqu'à 70%, la sanction est donc financière pour l'établissement en cas de non-respect de ses engagements signés dans le CBU.

Le CBU a pour but d'améliorer l'efficacité et la qualité de prise en charge du patient, par le biais d'une liste d'objectifs étayés chacun par des actions de mises en œuvre. Ainsi un certain nombre d'items font entrer le bon usage des antibiotiques dans leur champs d'action, on pourra citer :

- Le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse
- Actualiser et rendre disponible le système documentaire
- Réalisation de réunions pluridisciplinaires

L'item concernant le « management de la qualité et de la sécurité des soins », possède un critère spécifiquement dédié aux antibiotiques : critère 8H « bon usage des antibiotiques ». Il intègre des actions spécifiques en matière d'antibiotiques, avec des recommandations spécifiques :

- Liste d'antibiotiques ciblés, avec une dispensation contrôlée
- Recommandations pour la réévaluation à 72H
- Surveillance de certains antibiotiques, notamment les carbapénèmes
- Participer à une enquête sur les bactéries multi résistantes (CCLIN)
- Une organisation générale pluri professionnelle de la prescription antibiotique
- Évaluation du bon usage des antibiotiques (ICATB 2)
- Mise en œuvre d'actions d'amélioration
- Un guide et des protocoles de bon usage de prescription sont diffusés aux professionnels

**R Critère 8.h Bon usage des antibiotiques**



Le bon usage des antibiotiques fait partie des priorités nationales de santé publique. La forte consommation d'antibiotiques, la prévalence des résistances bactériennes et les surcoûts engendrés imposent aux établissements de santé de s'engager dans une démarche d'amélioration de leurs pratiques.

Le bon usage des antibiotiques doit permettre d'apporter le meilleur traitement possible au patient et de limiter l'émergence de bactéries résistantes. Il repose sur un effort collectif de l'ensemble des professionnels de santé, y compris des gestionnaires.

Pour faire suite au premier plan national en 2001, un indicateur a été mis en place en 2006 par le Ministère de la Santé : l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB), issu du tableau de bord des infections nosocomiales.

Le suivi de cet indicateur s'intègre dans une démarche globale d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ; il objective l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre.

En outre, la réévaluation entre la 24<sup>e</sup> heure et la 72<sup>e</sup> heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probablistes.

L'objectif de ce critère est de promouvoir la poursuite de l'engagement des établissements dans le bon usage des antibiotiques.

**E1 | Prévoir**

Une organisation générale pluriprofessionnelle de la prescription antibiotique est en place.

**E2 | Mettre en œuvre**

Un système de dispensation contrôlée est utilisé.

Un programme de formation continue des professionnels de santé est en place dans l'établissement.

Un guide et des protocoles de bon usage de prescription sont diffusés aux professionnels.

La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24<sup>e</sup> heure et la 72<sup>e</sup> heure est inscrite dans le dossier du patient.

Un dispositif de surveillance épidémiologique et de surveillance de la résistance aux antibiotiques est en place.

**E3 | Évaluer et améliorer**

Le bon usage des antibiotiques est évalué notamment par le suivi d'indicateurs.

Des actions d'amélioration sont mises en œuvre.

**↳ Champ d'application :**

Ce critère est applicable uniquement aux établissements concernés par l'indicateur ICATB. Les établissements non concernés par cet indicateur sont les établissements d'hospitalisation à domicile, d'hémodialyse, ambulatoires, les centres de posture alcoolique exclusifs et les maisons d'enfants à caractère sanitaire spécialisé (MECSS).

Figure 16 Critère 8H V2014 page 42 du manuel

## C. Acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques

Comme le souligne le plan d'alerte aux antibiotiques, leur bon usage est l'affaire de tout acteur et professionnel de santé, que ce soit en ambulatoire ou dans les établissements de santé. Dans les établissements de santé, les dernières évolutions de l'application de la loi HPST (loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire) de 2009, insistent sur une gestion globale des risques visant à lutter contre les infections associées aux soins (IAS) et à prévenir et traiter l'iatrogénie et les autres événements indésirables (EI), devenant par la même une des prérogatives de la CME (commission médicale d'établissement).

### 1. La Commission Médicale d'établissement :

La loi HPST n° 2009-879 du 21 juillet 2009 (Art. L. 6144-1 et 6161-2) annonce que dans chaque établissement de santé, la Commission Médicale d'Etablissement (CME) contribue à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que des conditions d'accueil et de prise en charge des usagers. Cette politique d'amélioration continue concerne notamment :

- La gestion globale et coordonnée des risques visant à lutter contre les infections associées aux soins (IAS) et à prévenir et traiter l'iatrogénie et les autres événements indésirables (EI) liés aux activités de l'établissement
- Les dispositifs de vigilance destinés à garantir la sécurité sanitaire
- La politique du médicament et des DM stériles
- La prise en charge de la douleur
- Le plan de développement professionnel continu (DPC) pour le personnel médical, maïeutique, odontologique et pharmaceutique.

La CME : selon le Décret n° 2010-439 du 30 avril 2010 relatif à la commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé<sup>50</sup>, elle a en charge de contribuer à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins (Art R. 6144-2.-L). On citera en particulier dans ses missions la gestion de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles ; la gestion globale et coordonnée des risques visant à lutter contre les infections associées aux soins et à prévenir et traiter l'iatrogénie et les

autres événements indésirables liés aux activités de l'établissement ainsi que la tenue des dispositifs de vigilance destinés à garantir la sécurité sanitaire. Le président de la CME nomme également le référent en antibiothérapie de l'établissement.

Comme l'explique la circulaire DGOS/PF2 no 2011-416 du 18 novembre 2011 en application de cette loi<sup>51</sup>, « le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse constitue l'un des axes majeurs de la démarche globale de qualité et de sécurité ». En application de la loi HPST, le président de la CME devient le garant de cette vision globale de la gestion du risque, il s'appuie et nomme pour cette mission le coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins, qui possède un rôle d'interface entre les différents gestionnaires et acteurs du risque. Ce remaniement modifie en partie l'organisation de certaines commissions : si l'équipe opérationnelle d'hygiène conserve son rôle dans la mise en place de la lutte contre les infections nosocomiales, les commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) et les comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) pourront être maintenus, ou transformés, selon les organisations arrêtées localement.

## 2. La commission des anti-infectieux (CAI)

En matière d'anti-infectieux, les missions spécifiques de la CME et/ou du COMEDIMS sont déléguées à une sous-commission : la commission des anti-infectieux. Elle est créée dans la circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé<sup>44</sup>, qui définit ses missions et ses représentants :

- Le(s) référent(s) en infectiologie (désigné par la CME)
- Pharmacien
- Microbiologiste
- Equipe opérationnelle d'hygiène (EOH)
- Représentant CLIN et COMEDIMS
- Spécialités concernées : anesthésie-réanimation, infectiologie, oncohématologie, pédiatrie, médecine interne etc...

Cette création des CAI a été étoffée en 2015 par l'instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS n° 2015-212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des ARS<sup>52</sup>, « dans un objectif de décloisonnement, et mettre en lumière

le rôle de pilotage des ARS par la mise en place d'une politique régionale autour du bon usage des antibiotiques [...] compte tenu de la menace de santé publique avérée ». Cette instruction donne notamment un rôle de pilotage des ARS, et détaille le rôle des référents en infectiologie.

Les missions identifiées du CAI sont la coordination des actions en matière du bon usage des antibiotiques ainsi que le suivi et évaluation des consommations des antibiotiques, en regard du contexte local. Ainsi, se détache des actions prioritaires :

- Protocoles des antibiothérapies de première ligne curative et antibioprophylaxie adaptée à l'épidémiologie locale, selon les recommandations nationales et mises à jour tous les 3 ans
- Liste des antibiotiques disponibles au livret thérapeutique (réévalué tous les ans)
- Information aux médecins et formation des nouveaux arrivants
- Réévaluation à 48-72h et à 7-10 jours de toute antibiothérapie ainsi que sa traçabilité
- Informatisation des prescriptions
- Interface informatique entre prescripteur, laboratoire et pharmacie
- Organisation, en accords avec les services de soin, d'audits de conformités avec les protocoles validés et les données microbiologiques
- Création d'une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée, qui se réfère a minima à la liste des antibiotiques classés « critiques » par l'ANSM<sup>53</sup>

Il mène un programme d'actions, qui est à la fois adapté aux objectifs du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, de la certification HAS et du CBU, mais aussi des indicateurs de mesure de lutte contre les infections nosocomiales (ICATB 2, ICA-BMR, ICSHA 2). Les actions de la CAI feront l'objet d'un rapport annuel présenté à la CME.

L'ANSM souligne que la détermination de ces listes d'antibiotiques ne peut constituer qu'une base de réflexion à un ensemble d'actions. En effet, ce travail ne peut se concevoir que couplé à des mesures d'encadrement pour l'utilisation de ces médicaments. A ce titre, plusieurs réflexions sur l'encadrement de ces antibiotiques sont en cours, impliquant l'ensemble des partenaires du "Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques" coordonné par la DGS.

Tableau 5 Liste des antibiotiques qui pourraient être considérés comme "critiques" sur la base de considérations scientifiques et de santé publique, liste publiée par l'ANSM

<p><b>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</b></p>	<p>L'association amoxicilline-acide clavulanique</p> <p>Les céphalosporines (en particulier les spécialités administrées par voie orale plutôt que par voie injectable ; les céphalosporines de troisièmes et quatrièmes générations, la ceftriaxone)</p> <p>Les fluoroquinolones</p>
<p><b>Antibiotiques dits "de dernier recours"</b></p>	<p><u>Vis à vis des Cocci à Gram positif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La daptomycine</li> <li>• Le linézolide</li> </ul> <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La colistine injectable</li> <li>• La tigécycline</li> <li>• Les pénèmes</li> <li>• La fosfomycine injectable</li> <li>• Les phénicolés</li> <li>• La témocilline (AMM en 2015)</li> </ul>
<p><b>Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlées par des mesures spécifiques : Cette liste globalise les deux précédentes</b></p>	<p>L'association amoxicilline-acide clavulanique</p> <p>Les céphalosporines (telles que pré citées)</p> <p>Les fluoroquinolones</p> <p>La daptomycine</p> <p>Le linézolide</p> <p>La colistine injectable</p> <p>La tigécycline</p> <p>Les pénèmes</p> <p>La fosfomycine injectable</p> <p>Les phénicolés</p> <p>La témocilline (AMM en 2015)</p>

### 3. L'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) :

L'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH), initialement créée comme composante effective des CLIN, est experte dans la gestion du risque infectieux, en lien avec le coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins. Elle assiste la CME dans ses missions de lutte des infections nosocomiales (LIN), depuis la mise en application de la loi HPST, et se voit renforcée dans ses missions qui consistent à impulser et coordonner la prévention et la surveillance du risque infectieux (signalement, investigation, analyse et interventions lors d'infections, suivi et analyse d'indicateur, les surveillances épidémiologiques), ainsi que la formation des professionnels de santé (mise en place de protocoles en collaboration avec les services cliniques et médicotechniques) et l'évaluation des pratiques professionnelles (programme d'audits, visites de risques, etc.). L'EOH veille à la mise en œuvre du programme d'actions de lutte contre les infections nosocomiales et à son évaluation. Elle participe aux actions de maîtrise de l'acquisition de résistances aux anti-infectieux des micro-organismes et en limiter leur diffusion, en collaboration avec les différents experts dans le domaine (réfèrent anti-infectieux, pharmacien, laboratoire de biologie, etc.).

#### **Composition de l'équipe opérationnelle d'hygiène<sup>51</sup> :**

Chaque établissement de santé doit se doter de ressources humaines dédiées à la prévention des infections nosocomiales, en regard de son activité<sup>51</sup>. Cette équipe opérationnelle d'hygiène est constituée sur une base pluri professionnelle, et associe a minima médecin ou pharmacien et infirmier<sup>54</sup>, qui doivent bénéficier d'une formation diplômante adaptée et posséder des connaissances en management des risques. Afin de tenir compte de ses objectifs dans la lutte contre les infections nosocomiales, cette équipe peut être complétée : secrétaire, technicien en hygiène, technicien d'études cliniques, ingénieur par exemple. Une annexe est consacrée à cette équipe opérationnelle d'hygiène définissant ses activités, ses missions, sa formation (formation diplômante en hygiène et connaissances en management des risques) avec comme référence en termes de moyens humains fixés les objectifs ciblés dans la circulaire de 29 décembre 2000 qui sont au minimum de :

- 1 ETP de personnel infirmier / 400 lits
- 1 ETP de personnel médical ou pharmaceutique / 800 lits

Dans les établissements publics, le praticien de l'EOH assiste à la CME avec voix consultative (Décret CME n° 2010-439 du 30 avril 2010).

#### 4. La Commission de Lutte contre les Infections nosocomiales :

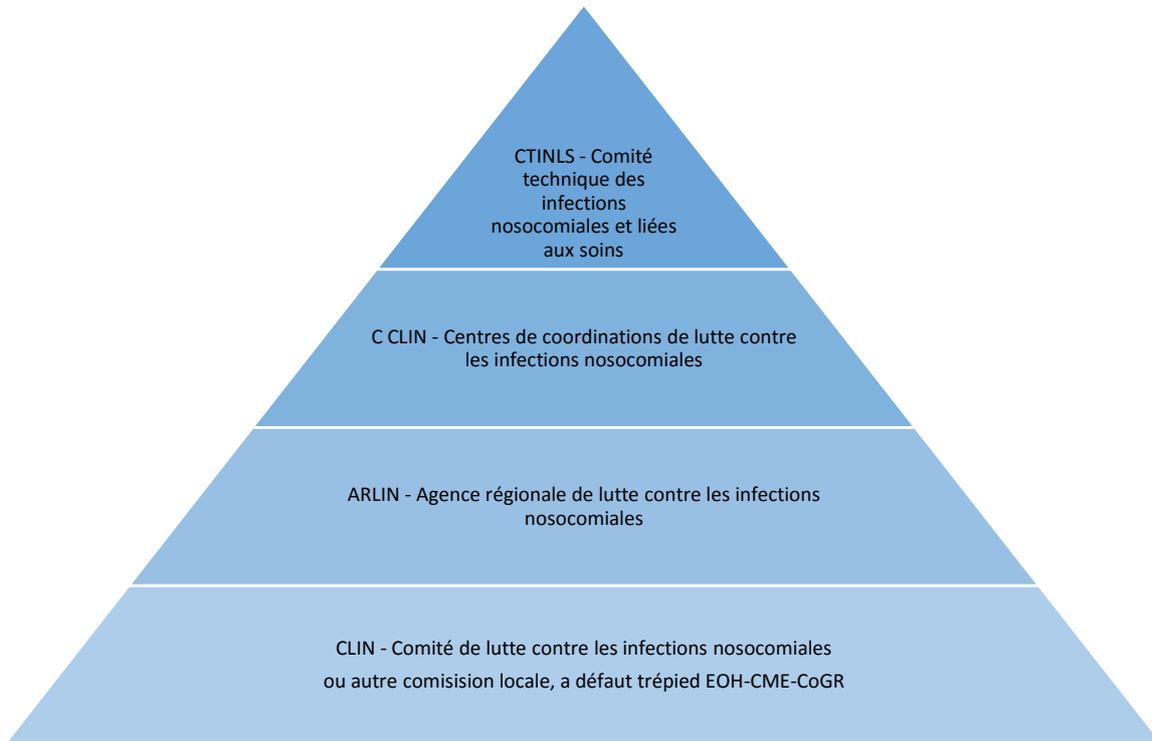
Le CLIN (Commission de Lutte des Infections Nosocomiales) même s'il a perdu son caractère obligatoire depuis 2005 suite à la loi HPST et la coordination des risques par la CME disparaissant ainsi de certains établissements de santé, est dans la pratique une commission active dans de nombreux établissements de santé. Il a été une instance obligatoire depuis 1989<sup>55,56</sup>, dont la composition évolue et les missions sont renforcées en 1998<sup>55</sup>, ce qui correspondait alors à la réforme hospitalière, notamment à la procédure d'accréditation des établissements de santé et renforçait la nécessité d'une prise en charge institutionnelle de la prévention des infections nosocomiales.

Le CLIN s'appuie sur l'expertise technique et la collaboration de professionnels de l'hygiène hospitalière : tels que médecins, pharmaciens, infirmiers ou bio-hygiénistes. Ces professionnels constituent une Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) qui peut être commune à plusieurs établissements dans le cadre de la coopération inter-établissements. L'action du CLIN s'appuie également sur des référents ou correspondants médicaux et paramédicaux exerçant dans un service de soins. Dans ses missions, il définit, anime et coordonne le programme de lutte contre les infections nosocomiales de l'établissement, mis en œuvre notamment par l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière. Le programme d'action du CLIN prend en compte les priorités nationales (DGS, plan d'alerte des antibiotiques) et régionales (ARS, CCLIN, ARLIN) et les spécificités de l'établissement. Sa mise en œuvre s'appuie sur une méthodologie comparable à celle d'une démarche qualité :

- Analyse précise de la situation de l'établissement, en matière d'infections nosocomiales (données de surveillance), d'équipements et de conditions architecturales, de pratiques et de formations (état des lieux ou audits).
- Définition et mise en œuvre d'actions correctives et de prévention, avec une priorisation des mesures les plus urgentes, en fonction des possibilités de l'établissement.
- Évaluation des actions en mesurant leur impact sur la qualité des pratiques, l'incidence des infections nosocomiales ainsi que les coûts.

Le CLIN dans sa constitution de 1996, possède une double fonction, à la fois de veille sanitaire grâce aux rapports d'activités des CLIN des différents établissements de santé d'activité (ICALIN, Score agrégé) que doivent fournir les établissements de santé, et une fonction de prévention par sa mission de formation des professionnels de santé et d'évaluation des pratiques

professionnelles. Le CLIN peut faire appel en cas de nécessité au centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CLCC) de son inter région.



*Figure 17 Organisation au niveau national de la lutte contre les infections nosocomiales*

Ainsi, tout établissement de santé avait obligation de créer un comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et de se doter d'une équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) avant le 31 décembre 2001.

Le décret du 15 mai 2006 avait repris l'obligation pour les établissements de santé publique d'organiser en leur sein la lutte contre les infections nosocomiales (LIN), puis la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) n° 2009-879 du 21 juillet 2009 (Art. L. 6144-1 et 6161-2) a étendu cette évolution à tous les établissements de santé, incluant la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Parmi les nombreux textes d'application de la loi HPST, le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à l'organisation de la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé annonce une "organisation de la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins (EIAS)". Elle est directement placée sous la responsabilité du

président de la CME, incluant la lutte contre les infections nosocomiales (LIN). Afin de l'aider dans cette mission, un coordonnateur de la gestion des risques (CoGR) désigné par le responsable de l'établissement en concertation avec la CME veille à l'accomplissement de ces missions. Sa catégorie professionnelle est libre : administratif, responsable qualité, ingénieur, praticien, paramédical, ou encore le praticien de l'EOH, responsable historique dans ce domaine. Les nouvelles dispositions renforcent donc le rôle de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) : c'est désormais sur elle que repose l'expertise en matière de prévention du risque infectieux nosocomial : (en lien avec le CoGR), elle "assiste la CME dans la proposition des actions de LIN et dans l'élaboration des indicateurs de suivi de la mise en œuvre de ces mesures, établit un bilan des activités de LIN selon un modèle défini par arrêté du ministre chargé de la santé".

La notion de CLIN évolue, c'est désormais à la Commission Médicale d'établissement (CME) que revient la lutte contre les infections nosocomiales et ainsi veiller la qualité et à la sécurité des soins. Les missions sont cependant identiques : prévention, surveillance et signalement des infections nosocomiales ; information, formation et évaluation des pratiques professionnelles, ainsi que le bon usage des antibiotiques.

Le CLIN n'est donc plus obligatoire, dans le but de respecter le principe de libre organisation et de coordination de la gestion globale des risques par CME. Pour les actions de lutte contre les infections nosocomiales, l'établissement pourra s'organiser comme il l'entend : soit de n'utiliser que le cadre obligatoire avec le trépied CME/EOH/CoGR ou bien créer une sous-commission spécifique de la CME, appelée par exemple CLIN.

Figure 18 Relation du CLIN avec les différents acteurs en matière d'infections nosocomiales, avant 2010

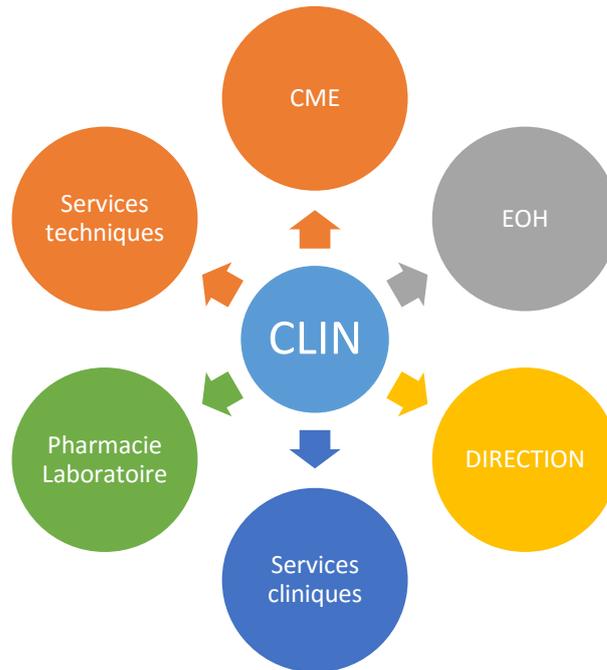
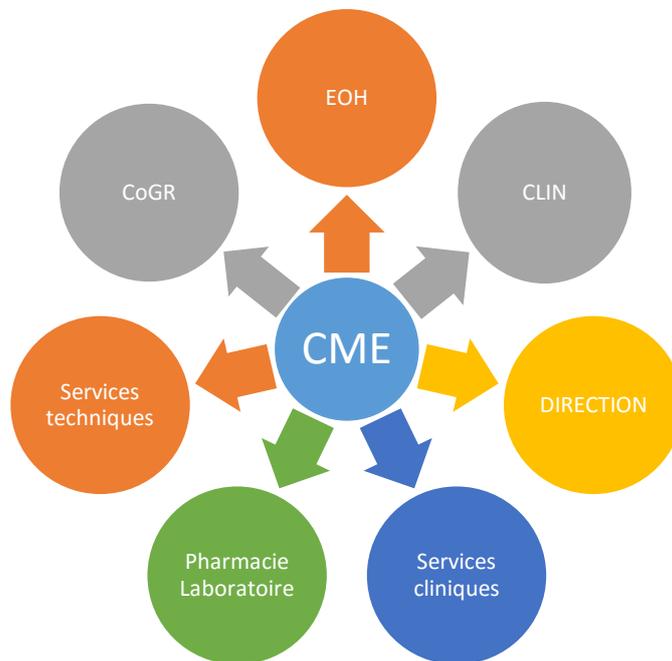


Figure 19 Centralisation en matière de lutte contre les infections nosocomiales vue par la loi HPST



## 5. La commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles

Pour mémoire, la composition du COMEDIMS était fixée par le législateur dans l'article R.50104-55 du code de la santé publique et devant se réunir au moins trois fois par an. La liste de ses membres était fixée par la commission médicale d'établissement :

- Médecins et pharmaciens membres de la CME
- Le président du CLIN ou son représentant
- Un représentant du soin infirmier
- Le correspondant de matériovigilance
- Un préparateur en pharmacie
- Le directeur de l'établissement (ou son représentant) avec une voix consultative, accompagné des collaborateurs de son choix
- Toute personne qualifiée appartenant ou non à l'établissement peut participer à une session sur une question portée à l'ordre du jour (membre du Centre Régional de Pharmacovigilance par exemple)

Le décret n°2010-1029 du 30 août 2010 faisant suite à la loi HPST relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles fixe les nouvelles attributions de la CME dans le domaine du médicament qui se voit confier les missions du COMEDIMS qui disparaît des textes de lois, mais qui peut dans les faits continuer à exercer ses fonctions, suivant la volonté de la CME<sup>51</sup>.

Conformément aux Articles R5126-48 et suivants du Code de la Santé Publique, la commission participe à de nombreuses missions, notamment parmi lesquelles le pharmacien possède un rôle important, la commission :

- Prend une part active à l'élaboration de la liste des médicaments et des dispositifs médicaux stériles inscrite au livret thérapeutique.
- Emet des recommandations en matière de prescription, de bon usage des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.
- Définit en concertation avec les professionnels de santé les priorités thérapeutiques afin d'élaborer au sein de l'établissement une politique cohérente du médicament.
- Est partie prenante dans la mise en œuvre du contrat du bon usage du médicament.

Conformément aux recommandations de l'HAS, elle peut être chargée de mettre en place des enquêtes d'utilisation, un suivi des consommations des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.

Le COMEDIMS ou maintenant la « sous-commission médicale en charge de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles » possède une double fonction dans les domaines de la qualité des soins mais aussi de l'efficacité économique, dans un souci d'optimisation des ressources disponibles, selon les décisions du directeur de l'établissement de santé, en accord avec le président la CME, aidé par le coordonnateur des risques.

## 6. Référent et correspondant local en antibiothérapie

L'article 6 du décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement prévoit la désignation d'un référent antibiothérapie au sein des établissements de santé, désigné par le directeur de l'établissement en concertation avec le président de la CME. Afin de pouvoir apporter son expertise, ce praticien devra être titulaire d'un DESC de maladie infectieuse et tropicale ou d'un diplôme universitaire en antibiothérapie avec une mise à jour continue de ses compétences (critères ICATB 2), à défaut il pourra justifier d'une expérience clinique en antibiothérapie.

Il participe ainsi à l'application et la diffusion des bonnes pratiques en antibiothérapie et à la politique décidée par l'établissement en la matière jusqu'au lit du malade, dans les conseils et avis qu'il apporte au prescripteur. Il peut également intervenir après alerte des différents acteurs de ce bon usage (laboratoire, pharmacien, EOH...). Il possède également une mission de formation, en concertation avec le CAI, commission dont il est membre de droit, notamment des nouveaux arrivants et des internes.

Le temps dédié à l'exercice de sa fonction est indiqué dans le texte de loi, fonction de la taille de l'établissement ; ainsi dans la logique de mutualisation des compétences un référent peut exercer son activité dans le regroupement de plusieurs établissements.

Son interlocuteur privilégié au sein de chaque pôle sera le correspondant local en antibiothérapie, qui peut également être le référent en hygiène, permettant ainsi d'articuler et de faciliter la communication entre service clinique, EOH, CAI et référent en antibiothérapie.

## 7. Le laboratoire de microbiologie

Le laboratoire de microbiologie est un élément clé dans la prise en charge des patients notamment sur le plan infectieux. De par son activité charnière, à la fois sur les données de microbiologie, de biochimie et de dosage pharmacologique, mais aussi par les compétences propres du biologiste, il s'agit d'un acteur clé. Notons que l'établissement doit être doté d'un système d'information médicale qui permettra d'informer en temps réel le clinicien des résultats bactériologiques, mais aussi aux autres acteurs du bon usage des antibiotiques (pharmacien, référent).

Tout d'abord, le biologiste apporte son aide diagnostic au clinicien grâce à ses compétences : il permet non seulement une prise en charge technique adéquate et assure la meilleure qualité des prélèvements possible, mais permet aussi le traitement adapté au germe prélevé, une désescalade ou adaptation d'un traitement antibiotique empirique lorsque celui-ci a été nécessaire. Il permet aussi une orientation diagnostic grâce à l'examen direct du prélèvement.

En concertation avec le CAI et les recommandations en vigueur, les antibiogrammes peuvent comporter un nombre plus ou moins important d'antibiotiques testés, toujours adaptés à l'espèce bactérienne. Le microbiologiste informe le clinicien en cas de souche porteuse d'un profil de résistance particulier, ce qui permet d'adapter au mieux le traitement et de prendre les mesures d'isolement qui peuvent s'avérer nécessaires. Il peut également participer à des staffs cliniques pluridisciplinaires.

Le laboratoire possède également une mission de surveillance épidémiologique, et permet de réaliser une cartographie de l'écologie locale de l'établissement en général et par service, ce qui permettra par ailleurs d'adapter au mieux les traitements empiriques et d'alerter les différents acteurs en cas d'émergence de souches résistantes ou d'épidémie locale, ces notions de surveillance étant valorisées par les indicateurs concernés, et ces données seront interprétées par le CAI et EOH. Il participe également à la veille sanitaire, grâce aux données qu'il fournit aux différents réseaux de surveillance régionaux et nationaux.

## 8. Le clinicien

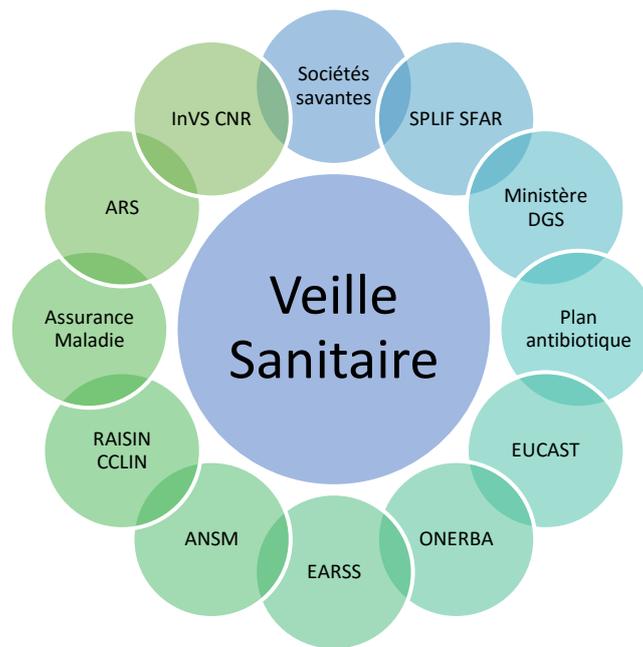
Le clinicien possède un rôle central dans le bon usage des antibiotiques, d'une part parce qu'il prend en charge le patient mais aussi car c'est de son orientation diagnostic que va dépendre un éventuel traitement antibiotique ; tout en prenant en compte les recommandations nationales mais aussi, celles propres à l'établissement. Il pourra évidemment demander l'expertise d'un acteur disponible, en fonction du degré d'urgence, en premier lieu le référent en antibiotique, le microbiologiste ou le pharmacien.

La prescription initiale, sa réévaluation à 48-72H et à 7-10 jours devra être portée et motivée dans le dossier du patient (critères ICATB 2 notamment). Parfois le clinicien peut être aidé dans son expertise par l'organisation de staffs pluridisciplinaires, pouvant associer infectiologue, biologiste, médecin de différentes spécialités, infirmière et pharmacien.

### D. Les réseaux de surveillance

Il existe en France plusieurs réseaux de surveillance de consommation des antibiotiques ainsi que de surveillance de la résistance bactérienne, ce qui permet d'avoir les outils de comparaison notamment avec nos voisins Européens mais aussi l'évolution dans le temps et géographique des résistances. Les données de résistances bactériennes Françaises proviennent de plusieurs réseaux dont la coordination est placée sous l'égide de l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire). En 1992, le Réseau National de Santé Publique (RNSP) a été créé pour renforcer la sécurité sanitaire dans notre pays, l'investigation d'épidémies, la gestion et l'analyse des maladies transmissibles. Pour cette raison, les CNR (Centre National de Résistance) sont venus compléter le dispositif de surveillance du RNSP.

Figure 20 Les acteurs de la veille sanitaire en France



### **CClin et Arlin :**

En France, il existe plusieurs centres inter-régionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et associées aux soins (CClin), qui sont implantés à Paris, Rennes, Nancy, Lyon et Bordeaux. Le centre hospitalier de AUBAGNE dépend du CClin SUD, situé à Lyon. Les CCLIN ont été renforcés en 2006 par 26 antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) afin d'optimiser les interventions de proximité et renforcer l'animation régionale<sup>57</sup>.

Le réseau CClin-Arlin représente un ensemble de structures publiques hébergées dans des centres hospitaliers universitaires, chargées par le Ministère de la santé de mettre en œuvre la politique nationale de prévention des infections nosocomiales (IN) et associées aux soins (IAS) et de contribuer à la maîtrise de l'antibiorésistance bactérienne. Il apporte son expertise et son appui auprès des professionnels de santé dans les 3 secteurs de soins : établissements sanitaires, établissements médico-sociaux (EHPAD, FAM, MAS ...) et secteur libéral en ville. En étroite relation avec les hygiénistes et autres acteurs de la prévention du risque infectieux, le réseau CClin-Arlin met en œuvre différentes actions : la surveillance des IAS, l'alerte et l'investigation des épisodes épidémiques (signalement des IAS), l'évaluation des pratiques de soins, l'information et la prévention, la formation, la documentation, l'assistance et le conseil, l'animation.

Le réseau CCLin-Arlin développe des collaborations étroites au niveau régional avec les autorités sanitaires (ARS) et les structures régionales de vigilance et d'appui (OMEDIT, CRPV, Hémovigilance...), les instituts de formation, les URPS, les associations d'usagers..., de même qu'au niveau national avec le Ministère chargé de la Santé (DGS/DGOS/ DGCS), l'agence nationale de santé publique, les agences françaises et européennes (HAS, ANSM, ECDC...), les sociétés savantes (SF2H, SPILF, SFAR, SRLF...).

En 2017, du fait de la réforme territoriale et de la réorganisation des vigilances, les 31 structures CCLin et Arlin se réorganiseront pour devenir 17 centres régionaux de prévention des infections associées aux soins, formant un dispositif plus homogène et plus adapté aux besoins d'accompagnement dans ces « grandes » régions. Elles intégreront les réseaux régionaux de vigilance et d'appui (RREVA) sous la coordination des ARS, organisations récemment créées afin de mettre en synergie, par des actions de coopération efficace et une mutualisation de l'expertise, l'ensemble des structures régionales du territoire.

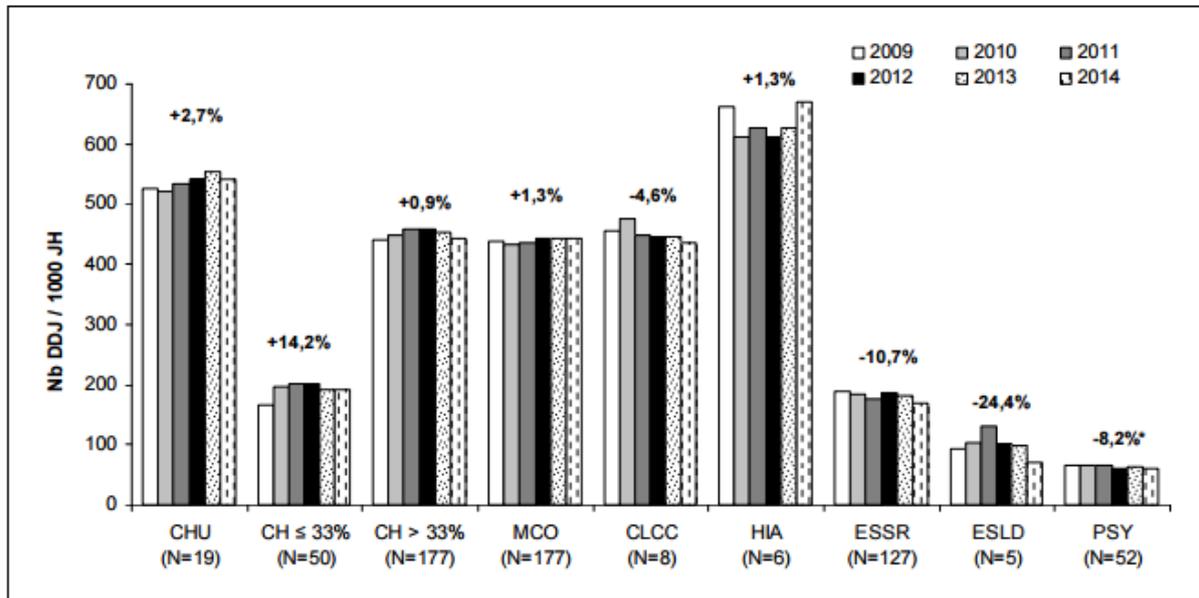
### **Les réseaux RAISIN : ATB RAISIN ET BMR RAISIN**<sup>58</sup>

Les RAISIN (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) sont des réseaux dépendant de l'InVS, résultat d'un partenariat entre l'InVS et les cinq CCLIN dans le but de coordonner les actions au niveau national. L'InVS et le Raisin assurent depuis 2010 une surveillance renforcée des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) grâce au signalement des infections nosocomiales mis en œuvre en France depuis 2001 et des souches d'EPC identifiées par le Centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques.

Le réseau ATB RAISIN<sup>59</sup> permet la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé en France. Les objectifs sont de permettre à chaque établissement de santé de décrire et d'analyser ses consommations et de les confronter aux données de résistance bactérienne. Tous les ans, une liste d'anti-infectieux à visée systémique (réévaluée annuellement) exprimés en nombre de doses définies journalières (DDJ) et rapportés à l'activité selon les recommandations nationales et de l'Organisation mondiale de la santé (DDJ/1000 JH). Des données de résistance ont été également collectées pour sept couples bactérie/antibiotique. Notons que la participation est volontaire (même si encouragée par le contrat de bon usage), avec toutefois une participation importante : les 1 484 établissements de santé participants en 2014 représentaient 70 % des journées d'hospitalisation, avec une moyenne globale de 375

DDJ/1000 JH, ce qui démontre l'importante consommation française, avec une tendance à l'évolution positive depuis 2009.

Figure 21 Evolution de la consommation globale en nombre de DDJ/1 000 JH et par type d'ES (rapport 2015 ATB RAISIN)



\* tendance d'évolution statistique significative (régression linéaire)

Le réseau BMR-Raisin, réseau de surveillance des BMR dans les établissements de santé volontaires est piloté à la fois par le CCLin Paris Nord et l'InVS. Il rassemblait 1441 établissements de santé en 2014, représentant environ 73 % des journées d'hospitalisation en France. Ce réseau conduit une surveillance prospective trois mois par an ciblée sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de BLSE isolés de prélèvements à visée diagnostique.

### Le réseau EARS-Net

Le réseau EARS-Net France (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) rassemble les données produites par les observatoires nationaux. En France les données sont fournies par trois réseaux de laboratoires hospitaliers fédérés au sein de l'Observatoire national de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA, Cf. ci-dessous). Les données recueillies sont issues de prélèvements d'infections invasives (isolées d'hémoculture ou de liquide cérébro-spinal).

## Les centres nationaux de Référence

Il existe également au niveau national des centres de référence (CNR) créés en 1972 et désignant des laboratoires experts pour la lutte contre les maladies bactériennes et virales avec notamment pour missions : l'identification, la collection de souches, la préparation d'immun-sérums de référence et l'alerte. Ces CNR sont basés sur un réseau de laboratoires autant hospitaliers que de ville et coordonnés au moyen d'observatoires régionaux. Ils coopèrent également au niveau européen. Il existe à présent 47 CNR<sup>60</sup>, dont on peut citer :

- Le réseau du CNR des pneumocoques (CNRP)<sup>61</sup>
- Le CNR des *Campylobacter* et *Helicobacter*<sup>62</sup>
- CNR des staphylocoques
- CNR des streptocoques
- CNR résistance aux antibiotiques
- CNR *Escherichia coli*, shigelles, salmonelles

Le CNR résistance aux antibiotiques a pour mission<sup>63</sup> particulière de surveiller, détecter et caractériser des mécanismes émergents de résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, les Entérobactéries et les Entérocoques. Pour cela il émet des recommandations des souches suspectes à envoyer, et les moyens d'identifications des principaux mécanismes de résistances émergents.

## L'ONERBA

L'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance aux Antibiotiques) est une association à but non lucratif créée en 1997, pour la fédération de réseaux de surveillance préexistants de laboratoires d'analyses médicales, cela dans le but d'harmoniser la méthodologie et de promouvoir les résultats communs avec un partage d'expérience.

La participation est volontaire, elle regroupe :

- Les Réseaux de laboratoires de villes : EPIVILLE, MEDQUAL, AFORCOPI-BIO
- Les Réseaux de laboratoires hospitaliers : Réussir, COL-BHV, Microbiologistes d'Iles de France...
- Les Réseaux de laboratoires vétérinaires : RESAPATH
- 2 CNR : pneumocoques et mycobactéries

Son financement provient de fonds uniquement publics (ANSM, InVS). Elle a pour but de rassembler, analyser, informer et comparer les informations avec les autres pays. Elle met également en place des études, et fourni des informations aux autorités sanitaires, sociétés savantes ainsi qu'aux professionnels de santé. L'ONERBA participe aux recommandations avec les sociétés savantes (SPLIF, EUCAST).

#### E. Les indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales

Parmi les indicateurs retenus en 2016 par le cahier des charges des indicateurs des infections associés aux soins (IAS) publié chaque année par la HAS<sup>64</sup>, certain sont à publication obligatoire depuis la loi HPST conformément au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales que fournissent les établissements de santé, consultables sur le site <http://www.scopesante.fr/>. La publication annuelle ainsi que la mise à disposition du public de certains indicateurs sont des obligations, si elles ne sont pas remplies, le directeur de l'ARS pourra alors prononcer des sanctions financières envers l'établissement (article L.161-22-13). Cette diffusion est sous la responsabilité de la CME dans le cadre de la coordination des moyens mis en œuvre dans l'amélioration de la qualité des soins. Elle a un rôle essentiel afin de proposer les actions qui amélioreront les résultats des indicateurs notamment ceux qui seront publiés.

Tableau 6 Tableau d'évolution des indicateurs

Année	Indicateurs	Mise à disposition pour les établissements de santé	Obligation de diffusion publique
Activités 2010	ICALIN.2 (simulation) ICA-LISO (simulation) ICA-BMR (simulation)	Oui	Non
	ICALIN ICSHA.2 ICATB SURVISO Indice SARM Score agrégé	Oui	Oui
Activités 2011	ICALIN.2 ICA-LISO ICA-BMR ICSHA.2 ICATB Indice SARM Score agrégé	Oui	Oui
Activités 2012	ICALIN.2 ICA-LISO ICA-BMR ICSHA.2 ICATB Indice SARM Score agrégé	Oui	Oui
	ICATB.2 (simulation)	Oui	Non
Activités 2013	ICSHA.2 ICATB.2 ICA-BMR	Oui	Oui
	ICALIN.2 (optionnel) BN SARM (simulation)	Oui	Non
Activités 2014	ICSHA.2 ICALIN.2 ICA-LISO	Oui	Oui
	BN SARM (simulation)	Oui	Non
Activités 2015	ICSHA.2 ICA-BMR ICATB. 2 BN-SARM	Oui	Oui
	ICALIN 2 facultatif ICSHA.3 (simulation)	Oui	Non

En 2016, 5 indicateurs sont obligatoires, dont 4 qui sont à publication obligatoire, un 6<sup>e</sup> indicateur est facultatif (cette liste est modulée en fonction du type d'activité, certains établissements de santé ne fournissant qu'une partie de ces données). La note obtenue permet de classer l'établissement dans une classe de performance allant de A à E. Un indicateur idéal devrait être à la fois :

- Pertinent
- Fiable
- Reproductible
- Facile à obtenir
- Pouvant aussi servir d'EPP

ICSHA 2 (indicateur de consommation des solutions hydro alcooliques) : il s'agit d'un indicateur qui mesure l'utilisation des solutions hydro alcooliques par rapport à un nombre théorique de frictions par jour et par patient. Cette valeur est exprimée en pourcentage et pondérée en fonction de l'activité médicale. Le nombre de frictions a augmenté de façon progressive sur 4 ans pour certaines activités puis est restée stable<sup>64</sup>.

ICA-BMR<sup>65</sup> (indicateur composite de maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes): de publication biennale, il a pour but de mesurer le niveau d'engagement de l'établissement de santé dans maîtrise de la diffusion des bactéries multi résistantes aux antibiotiques.

ICATB 2<sup>66</sup> (indicateur Composite de bon usage des antibiotiques): de publication biennale, il indicateur reflète le niveau d'engagement dans une démarche visant à optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques. Ce bon usage associe des objectifs de bénéfice individuel pour le patient (meilleur traitement possible) et de bénéfice collectif (limitation de l'émergence de bactéries résistantes et maîtrise des coûts). Le centre hospitalier d'Aubagne obtient la note de 98/100 à l'ICATB 2, ce qui démontre d'une volonté d'amélioration constante, notamment en matière d'antibiothérapie.

BN SARM<sup>67</sup> (Bactériémies Nosocomiales à Staphylocoque Résistant à la Méricilline BN-SARM): il incite à la réalisation d'analyses des causes de toute bactériémie nosocomiale à SARM conduisant l'établissement à s'améliorer pour tendre vers un nombre de bactériémies nosocomiales évitables à SARM nul.

ICALIN 2<sup>68</sup> : Cet indicateur permet d'inciter tous les établissements de santé à finaliser la mise en place d'un dispositif efficace de prévention des infections nosocomiales. Il permet aussi un suivi dans le temps et des comparaisons entre établissements de même catégorie, facteurs d'amélioration de la qualité et de sécurité.

ICSHA 3<sup>69</sup> : il s'agit d'un indicateur crée en 2016 qui est une évolution de l'ISCHA 2. Il concerne les produits hydroalcooliques délivrés, (et non plus commandés). La définition des secteurs d'activité et leurs objectifs quantifiés ont été révisés.

Figure 22 Grille 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	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	16	12	6
		ATBM2	La prescription des antibiotiques est informatisée				6	4
	Humains	ATBM3	Il existe un (des) référent(s) en antibiothérapie				4	2
		ATBM4a	Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions				2	2
		ATBM4b	Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement				2	8
		ATBM5	Nombre d'ETP spécifiquement affectés au(x) référent(s) antibiotique intervenant dans l'établissement				8	10
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	4
		ATBA2	Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1 <sup>ère</sup> intention des principaux sites d'infection actualisé				4	5
		ATBA3	Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient	5			3	
		ATBA4	Les modalités de contrôle/réévaluation sont déterminées par l'établissement	3			2	
		ATBA5	Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence	2			2	
	Surveillance	ATBA6	Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en doses définies journalières DDJ rapportée à l'activité	10		2	2	
		ATBA7	Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau			2	2	
		ATBA8	Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celles de la résistance aux antibiotiques			2	2	
		ATBA9	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes			2	2	
		ATBA 10	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME			2	3	
	Evaluation-audit	ATBA11a	Evaluation du respect de la molécule recommandée	18		2	2	
		ATBA11b	Evaluation de la posologie de l'antibiotique			2	2	
		ATBA11c	Evaluation de la durée de l'antibiothérapie			2	3	
ATBA11d		Evaluation de la réévaluation, réadaptation de traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste etc)	3		5			
ATBA12		Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes	5		4			
ATBA13		Les résultats des évaluations sont restitués à la CME	4					

Tableau 7 Derniers scores obtenus pour les indicateurs du tableau de bord au CHEG

Indicateur	Score au CHEG	Résultat
ICSHA 2	78,6/100	B
ICA-BMR	92/100	A
ICATB 2	95/100	A
ICALIN 2	98/100	A

## F. Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques

Afin de guider et coordonner les efforts nationaux faits en matière de lutte contre l'antibiorésistance, le 15 novembre 2011, il est présenté à la commission au parlement européen et au Conseil le « Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens »<sup>70</sup>. Celui-ci se décline en sept objectifs :

### **Utiliser les antimicrobiens de manière appropriée**

L'utilisation raisonnée des antibiotiques utilisés tant en médecine humaine que vétérinaire est essentielle pour réduire et prévenir la résistance aux antimicrobiens, notamment les antibiotiques. « La résistance aux antimicrobiens est directement liée à la façon dont les patients et les prescripteurs utilisent les agents antimicrobiens », et l'utilisation non rationnelle va sélectionner des souches résistantes.

La recommandation du Conseil de 2002 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine prévoit des mesures spécifiques que les États membres et l'Union Européenne doivent appliquer pour endiguer la résistance aux antimicrobiens (par exemple, par la mise en place de systèmes de surveillance, l'application de mesures de lutte telles que la délivrance d'antibiotiques sur ordonnance uniquement, le développement de programmes d'éducation et de formation, etc...). Il est également nécessaire de continuer les mesures d'épargne des antibiotiques en médecine vétérinaire et d'encourager la coopération entre industrie de la santé animale, vétérinaires et éleveurs.

### **Prévenir les infections antimicrobiennes et leur propagation**

Les infections associées aux soins de santé sont étroitement liées à la résistance aux antibiotiques et la majorité des nouveaux facteurs de résistance apparaissent en premier lieu dans les établissements de santé. La Commission insiste sur la nécessité du renforcement des mesures de préventions, notamment dans les établissements de santé dans lesquels entre 20 % et 30 % de ces infections pourraient être évitées. Des mesures spécifiques en matière d'élevage pourront également limiter la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques.

### **Créer de nouveaux antimicrobiens**

Un rapport publié en 2009 et intitulé « The bacterial challenge: time to react » insiste sur le décalage entre l'épidémie de bactéries multirésistantes et l'absence de nouvelles classes thérapeutiques en matière d'antibiotique, qui pourraient apporter une solution dans la lutte contre ces multirésistances. La Commission précise l'intention de lancer des travaux de recherche et de développement dans cette voie et d'analyser l'intérêt de disposer de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire.

### **Collaborer à l'échelle internationale**

La Commission souhaite développer notamment des coopérations multilatérales avec la région Europe de l'OMS afin d'établir des stratégies de lutte centralisées.

### **Veille sanitaire**

L'union européenne a mis en place des systèmes de surveillance pour assurer le suivi de la résistance aux antibiotiques (Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, EARSS) et de leur consommation (Réseau européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens, ESAC). Ces systèmes fournissent des informations et des données essentielles qui contribuent à la prévention et au contrôle de la résistance aux antimicrobiens.

Ainsi il est prévu le renforcement de ces systèmes de surveillance l'aide de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), à tous les niveaux (régional, local et hospitalier) ; ainsi que d'assurer le transfert efficace du projet de l'ESAC vers l'ECDC. Un nouveau projet de surveillance est financé par l'Union européenne : ARPEC (Résistance aux antibiotiques et prescription d'antibiotiques chez les enfants en Europe).

On constate d'après les données de consommation de l'ESAC que la France est un des principaux pays consommateurs d'antibiotiques en Europe, ce qui peut être mis en parallèle avec les niveaux de résistances retrouvées en Europe, ce que suggère en partie la relation qui existe entre utilisation des antibiotiques et l'incidence de souches résistantes.

Figure 23 Consommation d'antibiotiques à usage systémique par voie dans l'union européenne (exprimé boitage/1000 habitants/jour), secteur extra hospitalier, données ESAC 2012

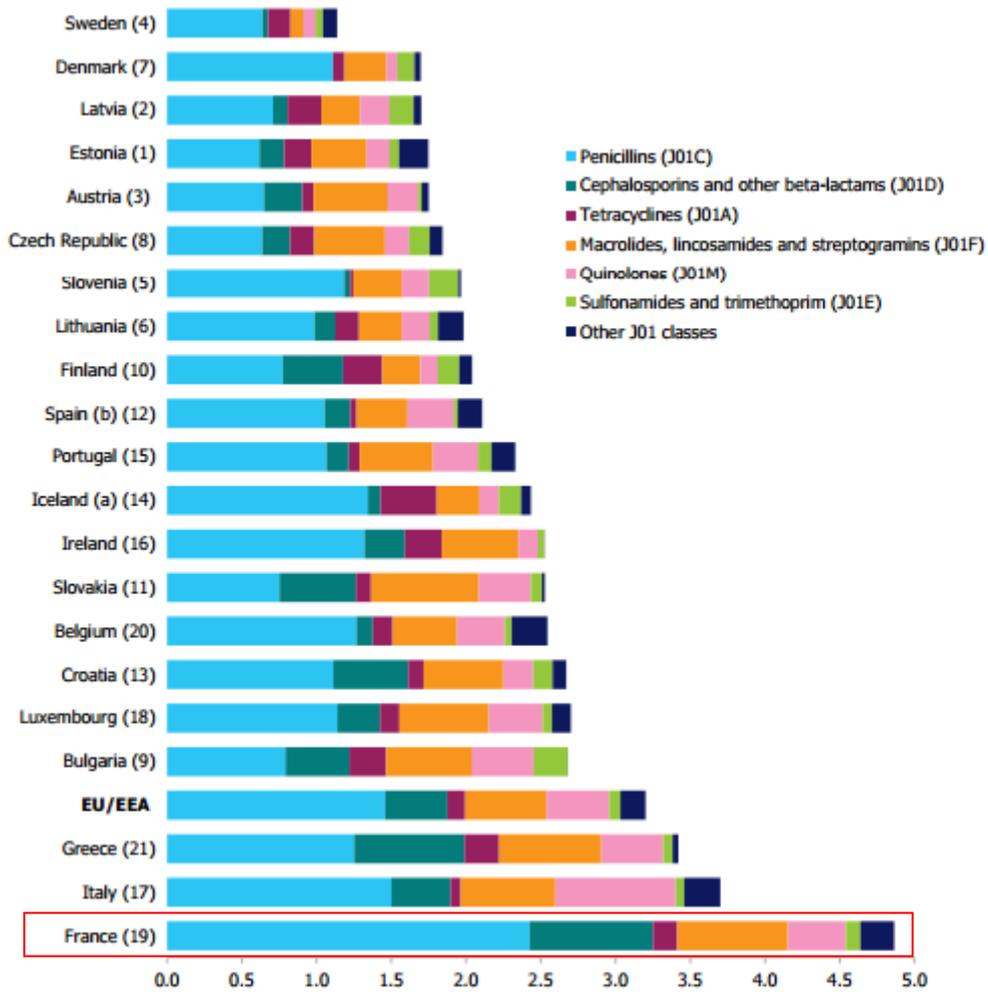
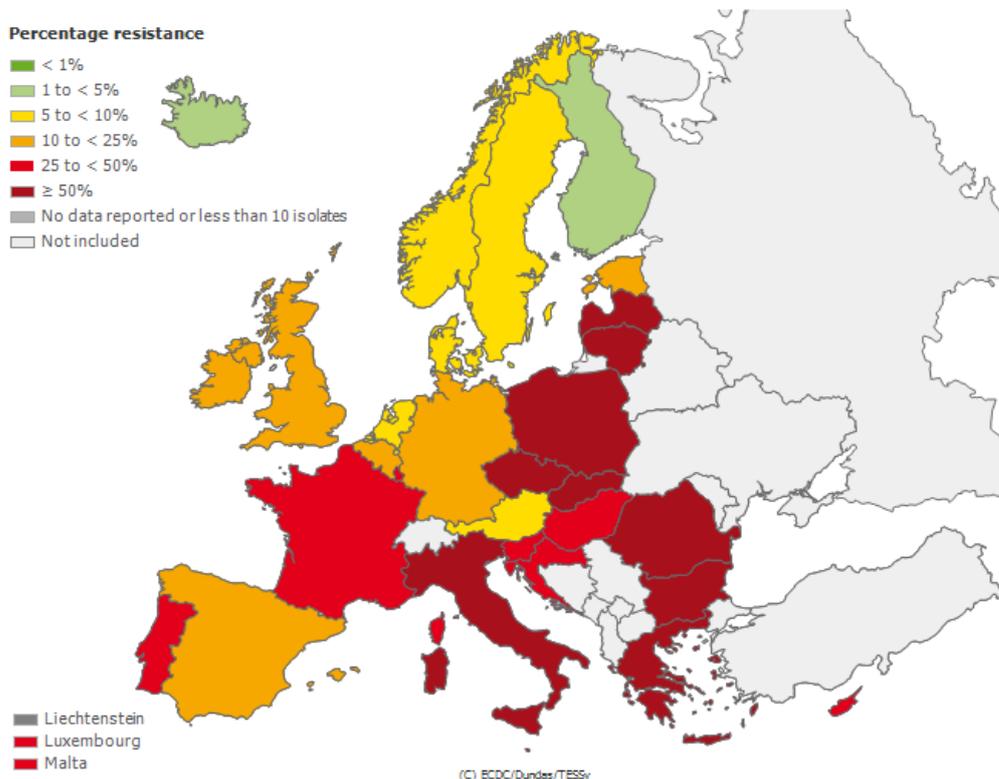


Figure 24 Proportion de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux C3G, donnée 2014 EARS-net



Le 30 octobre 2012, l'OMS/Europe a signé un accord tripartite avec l'Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement (RIVM) et l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) en vue d'élargir la surveillance de la résistance aux antibiotiques à l'ensemble des pays de la Région européenne de l'OMS. L'établissement de ce nouveau réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe et en Asie centrale<sup>71</sup> (réseau CAESAR) constitue une composante clé du Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques de 2011.

### **Améliorer la sensibilisation, la sécurité des patients et les partenariats**

L'endigement de la résistance aux antibiotiques dépend de l'amélioration des connaissances et de la responsabilité des professionnels de santé, ainsi que de l'observance par les patients. C'est dans ce but que les initiatives nationales d'information et de sensibilisation visant le changement des comportements sont promues afin que toutes les parties prenantes et le public participent de manière proactive à l'endigement de la résistance aux antibiotiques. La collaboration entre l'OMS, les centres nationaux de référence, les centres collaborateurs de l'OMS et la Commission européenne, ainsi que ses institutions spécialisées comme l'ECDC, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), est également essentielle.

### III. IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

#### A. Les missions des pharmacies à usage intérieur

Les missions des pharmacies à usage intérieur sont définies dans la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée.

#### **Gestion, approvisionnement, préparation et contrôle :**

La pharmacie achète et détient un stock en antibiotiques qu'il a été décidé de mettre à disposition des prescripteurs conformément aux décisions de la commission des anti-infectieux en concertation avec le CCLIN. Le stock est suffisant pour recourir aux besoins urgents et assurer la continuité des soins. Elle pourra dans des cas ponctuels et urgents, s'approvisionner également auprès d'autres établissements de santé. En cas de besoin, des préparations antibiotiques pourront être réalisées (pédiatrie, allergologie).

#### **Dispensation :**

Les antibiotiques sont pour leur quasi-totalité sauf à de rares exceptions près, inscrits sur la liste des substances vénéneuses, et pour leur totalité inscrits au livret thérapeutique. A ce titre, ils sont dispensés nominativement, sur prescription médicale et après analyse pharmaceutique, qui permettra de vérifier l'adéquation avec les recommandations officielles et du CAI. En cas de non-conformité le prescripteur est contacté, un avis du référent peut être demandé si besoin.

#### **Information :**

En rapport avec les décisions prises au COMEDIMS, la pharmacie fournit une liste actualisée des antibiotiques disponibles au livret thérapeutique, leurs posologies, leur coût ainsi que leurs modalités d'administrations. Au CHEG, ces informations sont directement accessibles au prescripteur ainsi qu'au personnel paramédical sur la fiche produit du logiciel de prescription Pharma®. Sur ces mêmes fiches, un lien permet d'accéder aux dernières procédures du CAI et du CCLIN. Les pharmaciens informent également les prescripteurs en cas de tensions d'approvisionnement (rupture, contingentement) et proposent des alternatives au cas par cas en accord avec les recommandations officielles.

## **Evaluation :**

La PUI possède des missions d'évaluations (pharmaco-épidémiologiques, économiques) et d'aide à la prescription. Elle constitue également un relai du circuit de pharmacovigilance. L'évaluation des pratiques et l'aide en matière de prescription des antibiotiques fait partie de ses missions. Elle fournit donc également des outils d'optimisation de la prescription, ainsi que les dernières données aux différentes commissions : COMEDIMS, CLIN, CAI, CME :

- Ces évaluations d'utilisation s'expriment en coût direct mais aussi en doses définies journalières (DDJ/1000 journées d'hospitalisation)<sup>72</sup>.
- On distingue aussi les différents types d'activité, notamment en fonction des services, par comparaison notamment aux chiffres des établissements de santé environnants ou du même type, accessibles sur le site de l'InVS.

L'établissement de santé dispose donc dans ce but d'un logiciel permettant de répondre à ces exigences :

- Approvisionnement afin de pouvoir répondre à une demande de tout service
- Analyse pharmaceutique de toute prescription, y compris d'antibiotiques, au plus près de la prescription et en « temps réel » dès que cela est possible, c'est-à-dire au moins quotidiennement. Cette analyse est effectuée dans le cas des antibiotiques afin d'être pertinentes avec les données nécessaires : âge, sexe, taille et poids des patients, données cliniques à minima et accès aux données biologiques et microbiologiques.
- Une communication entre pharmacien et prescripteur, avec notamment propositions d'optimisations du pharmacien le cas échéant. Le pharmacien possède également une mission de conseil en cas de demande spontanée du prescripteur.
- Une aide à la prescription disponible et facilitant le bon usage des antibiotiques
- Une aide au bon usage et conditions d'administration disponibles pour les IDE (soluté, concentration, mode d'administration)
- La dispensation nominative des UCD et la traçabilité des unités administrées

Toutes ces missions de gestion, d'approvisionnement, d'analyse, d'aide à la prescription et de dispensation doivent être supportées par des moyens humains et matériels appropriés, mais également informatiques, car sans logiciels intégrant toutes ces fonctions, il serait impossible de répondre à toutes ces exigences.

## B. Mise en œuvre

La rationalisation de la prescription d'antibiotiques devient de plus en plus une préoccupation nationale et nécessite un accompagnement de la prescription, auquel le pharmacien par ses missions propres et sa formation peut apporter une aide, notamment en amont de la prescription<sup>73</sup>. Des mesures uniquement informatives ne donnent que des résultats modestes et décevants au regard de l'urgence<sup>73</sup>. Ces mesures informatives doivent donc être associées à des mesures contraignantes.

Certaines de ces actions correspondent aux critères de l'ICATB 2.

### 1. Une politique antibiotique

Il est nécessaire de mettre en place des mesures afin de développer le bon usage des antibiotiques :

Analyse et suivi des consommations : du fait de sa position pivot dans le circuit du médicament dans les établissements de santé, l'accès et la maîtrise des outils informatiques, le pharmacien hospitalier est le mieux placé pour suivre et analyser les consommations des produits de santé et des antibiotiques de son établissement. L'ICATB 2 indique (A6 à A8) que ce suivi doit se faire par l'intermédiaire d'un réseau de surveillance, et que ces données sont à analyser en regard de l'épidémiologie locale. Les commissions médicales pluridisciplinaires (CME et sous-commissions) sont un moment pour le pharmacien d'informer sur l'état des lieux des consommations d'antibiotiques de façon globale sur l'établissement ou indépendamment par unités de soins (critères A9 et 10).

Définition du livret thérapeutique : de façon concertée, l'établissement aura établi la liste des antibiotiques disponibles au livret thérapeutique. Cette liste tient compte des recommandations, de l'écologie locale et si besoin de spécificités de l'établissement. Pour autant, en concertation avec le pharmacien, le prescripteur peut en cas de besoin spécifique et/ou ponctuel prescrire des antibiotiques qui ne sont pas dans le livret.

Sensibilisation et information des prescripteurs : L'adhésion à une politique d'encadrement de la prescription ne peut être obtenue que si elle rencontre l'adhésion des prescripteurs. Les pharmaciens hospitaliers peuvent participer à leur information et à la transmission des recommandations.

Suivie d'antibiotiques dit « sensibles » : le critère A1 de l'ICATB 2 incite à établir une liste d'antibiotiques à « surveillance renforcée », du fait de la particularité d'utilisation ou de l'impact qu'ils peuvent avoir à moyen terme sur l'écologie bactérienne. Cette liste peut se baser sur celle de l'ANSM, et être adaptée à chaque établissement, en concertation notamment avec le référent en antibiothérapie, en fonction des actions ciblées de chaque établissement.

## 2. Des mesures participatives

Différentes mesures informatives peuvent être déployées au niveau institutionnel, à destination de tous les professionnels de santé. Ces notions sont présentes dans les critères ICATB 2.

### **Réunions pluridisciplinaires**

La participation des professionnels de santé et notamment des prescripteurs à des réunions pluridisciplinaires telles que les CAI permet d'échanger et d'informer sur les nouvelles recommandations. Ces échanges ont une influence significative sur l'appropriation et l'adhésion aux propositions faites, et finalement sur les attitudes de prescriptions.

### **Evaluation des pratiques professionnelles (EPP)**

La démarche de gestion du risque et d'amélioration de la qualité justifie et nécessite d'avoir pour l'établissement un état détaillé des EPP qu'il aura choisi de mener, adapté à ses besoins. Depuis la procédure d'accréditation V2010 des établissements de santé, cela constitue désormais une obligation réglementaire. Les résultats de ces évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes et en CME (critères A12 et 13 de l'ICATB). Le critère ATBA11 de l'ICATB 2 définit 4 domaines d'évaluation : le respect du choix de spécialité, la posologie, la durée et la réévaluation de l'antibiothérapie.

### **Référentiel en antibiothérapie et outils informatiques d'aide à la prescription**

La mise en place de l'informatisation est un atout pour le circuit du médicament et pour l'accès du prescripteur à la politique de bon usage des antibiotiques de l'établissement. La mise à disposition d'un outil informatique le comme le Vidal® permet l'analyse des prescriptions (interactions médicamenteuses, posologies, paramètres pharmacocinétiques), l'accès aux recommandations, aux référentiels de l'établissement et aux données du laboratoire de microbiologie notamment.

### 3. Des devoirs

L'aide au prescripteur, ainsi que la mise à jour régulière des connaissances est indispensable, toutefois elles nécessitent pour être efficace une adhésion et une motivation de tous les participants. A côté de ces mesures où chacun est acteur, il est nécessaire pour répondre aux dispositions prévues par la loi, d'avoir des exigences en matière de bon usage des antibiotiques :

- La réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72H, argumentée dans le dossier du patient. Elle permet d'adapter le traitement à l'état clinique du patient et aux résultats bactériologiques.
- Une analyse de toutes les prescriptions, en apportant au besoin un conseil pharmaceutique, notamment en cas de divergence à la politique de l'établissement ou aux recommandations en matière d'antibiothérapie.
- La dispensation nominative, permettant une analyse plus fine des pratiques des cliniciens vis-à-vis des antibiotiques
- La saisie d'une indication pour tout antibiotique « à dispensation contrôlée ». Une liste d'indication est définie par le pharmacien en collaboration avec le référent en antibiothérapie et les prescripteurs. Cela peut être rendu obligatoire grâce au paramétrage du logiciel de prescription, permettant en même temps au prescripteur d'analyser sa prescription en regard du référentiel de l'établissement.

## DEUXIEME PARTIE

La France se trouve dans un contexte d'augmentation de l'incidence des infections par des souches de bactéries multirésistantes. D'abord localisée essentiellement dans les pays du sud-est asiatique, cette situation se propage maintenant au reste de la planète. Si la problématique des impasses thérapeutiques reste marginale en France, l'épidémie provoquée par entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre élargie, comme en témoignent les enquêtes épidémiologiques nationales et Européennes, impose de prendre des mesures avant que la situation ne devienne incontrôlable. Alors que la consommation en antibiothérapies est suivie et comparée au CHEG avec les autres établissements de santé, les résultats des enquêtes nationales, montrent que la tendance au CHEG est favorable. Avec une diminution de la consommation en antibiotiques comme les fluoroquinolones ou le linézolide, on constate une augmentation du recours à l'association pipéracilline/tazobactam, une bêtalactamine à large spectre. Un audit interne a donc été mené, sous forme d'évaluation des pratiques professionnelles, dans le but de déterminer la ou les causes de cette augmentation, d'en faire l'analyse et d'en tirer les conséquences adéquates.

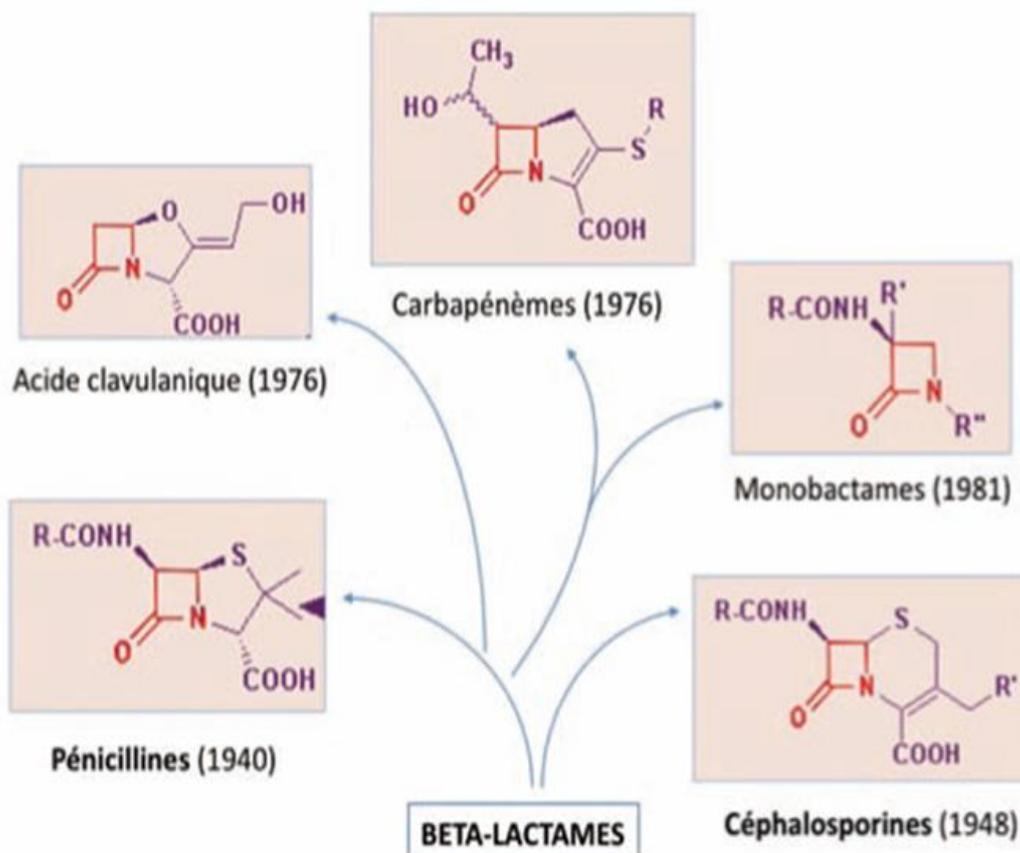
# I. Généralités sur les bêta lactamines

## A. Généralités sur les bêta lactamines

### 1. Structure chimique

Antibiotiques majeurs, parmi les premiers utilisés et permettant alors pour la première fois de traiter des infections bactériennes, les bêta lactamines constituent une famille de molécules naturelles et de molécules hémi synthétiques ou synthétiques, toutes caractérisées par le noyau beta-lactame. Il s'agit de la plus vaste famille d'antibiotiques avec une cinquantaine de principes actifs, et reste encore à l'heure actuelle la plus utilisée, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Figure 25 Les 5 familles de bêta lactamines

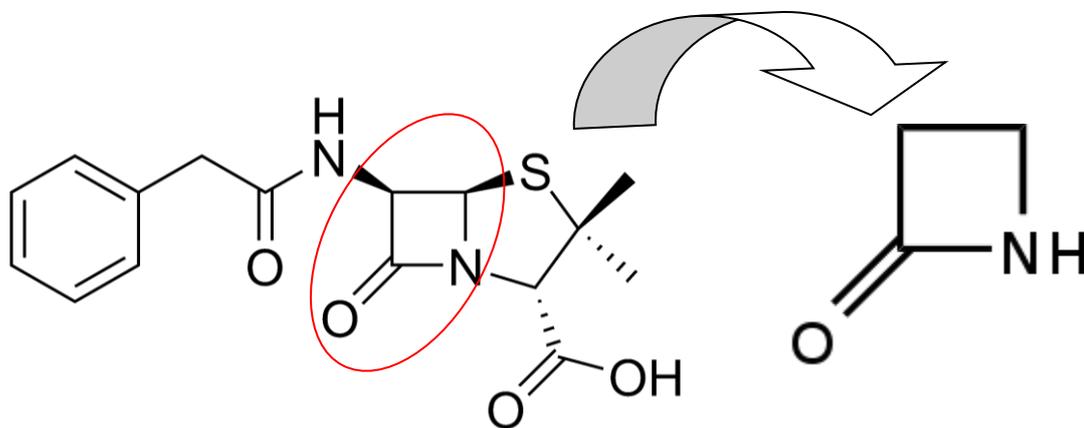


Cette famille qui comprend 5 groupes majeurs, tous caractérisés par une structure chimique commune, le noyau beta lactame :

- Pénicillines, elles-mêmes subdivisées : pénicillines G et V, pénicillines M, pénicillines A, amidino-pénicilline, ureido et carboxy-pénicillines
- Céphèmes : céphalosporines et céphamycines
- Carbapénèmes
- Monobactames
- Inhibiteurs (sulbactam, tazobactam, avibactam et acide clavulanique)

Les inhibiteurs n'ont pas d'activité propre, ils sont utilisés comme substrat suicide aux pénicillinases, enzymes bactériennes produites dans le but de dégrader les bétalactamines.

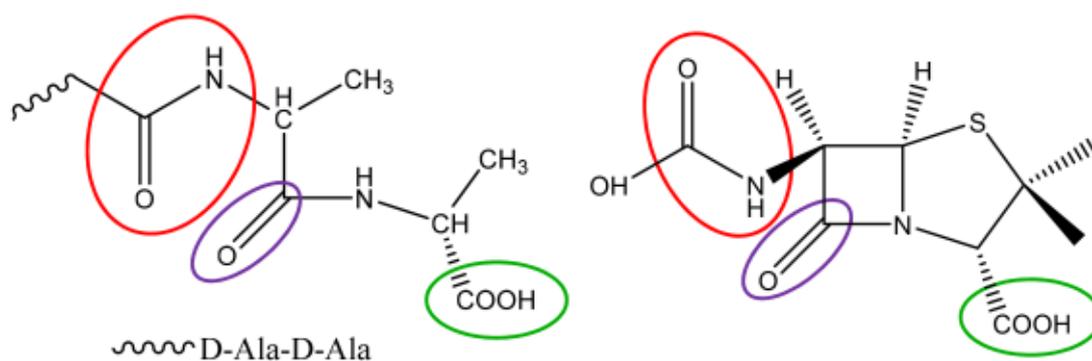
Figure 26 Pénicilline G et son noyau beta lactame



## 2. Mécanisme d'action

L'activité antibactérienne des bétalactamines provient du blocage des PLP (protéines liant les pénicillines), nécessaires à la synthèse du peptidoglycane, composant majeur de la paroi bactérienne. Les PLP sont des transpeptidases qui ont pour substrat le motif D-alanyl-D-alanine portés par des structures pentasaccharidiques élémentaires, et permettant leur polymérisation. Par analogie de structure avec le motif D-alanyl-alanine, les bétalactamines sont des substrats suicides qui bloquent l'activité enzymatique des PLP. Les anomalies engendrées dans la production de la paroi bactérienne aboutissent à la lyse bactérienne.

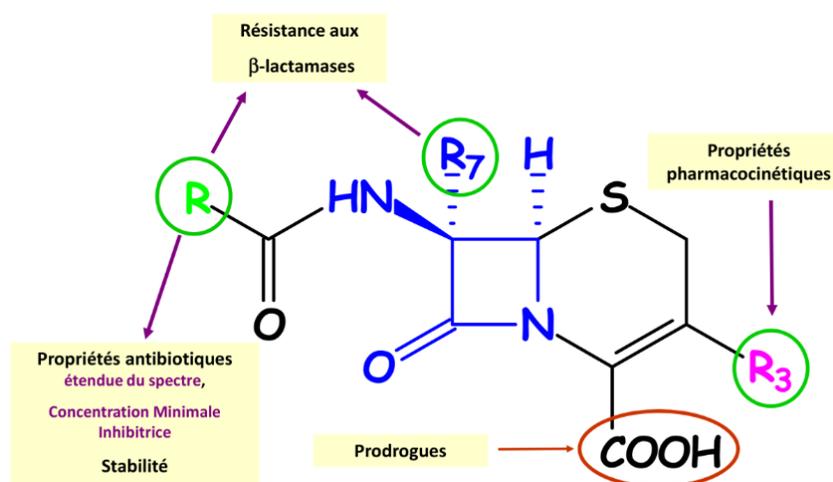
Figure 27 Analogie structurelle entre bétalactamines et motif D-alanyl - D-alanine <sup>74</sup>



### 3. Principales caractéristiques pharmacologiques

Le spectre d'activité des bétalactamines varie en fonction de la famille chimique à laquelle elles appartiennent ; mais aussi à certaines spécificités de certaines molécules. Ces spécificités dépendent des relations structures-activités qui s'expliquent par les différences intéressant le noyau central (différentes classes) ou encore les chaînes latérales, qui impliquent des variations pharmacologiques (variation de spectre d'activité, résistances aux bétalactamases) ou pharmacocinétique (modification de la biodisponibilité, de la demie vie). Ces optimisations pharmacologiques sont possibles grâce à l'hémi-synthèse. Les bétalactamines sont des antibiotiques « temps-dépendant », c'est-à-dire que leur efficacité nécessite une concentration au-delà du seuil d'inhibition de la croissance bactérienne pour être actifs, par opposition aux antibiotiques « concentration-dépendant » dont l'activité dépend de la concentration maximale.

Figure 28 Relations structure-activité des céphalosporines <sup>74</sup>

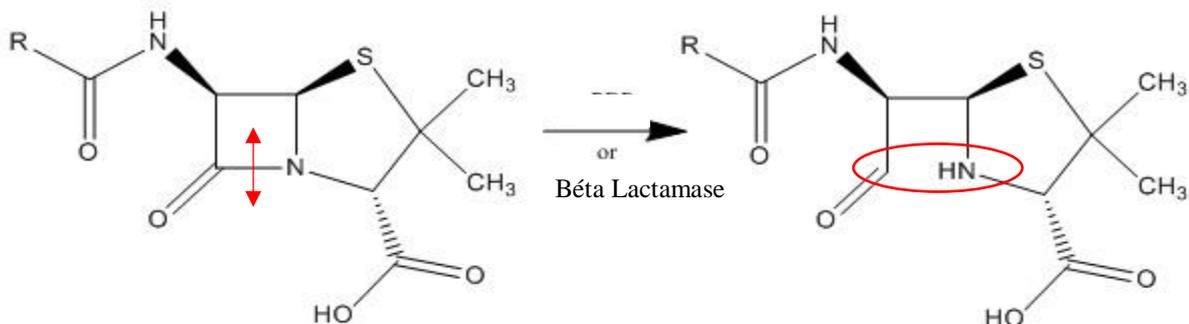


Les bêta-lactamines sont des antibiotiques qui sont globalement bien tolérés, en dehors des réactions allergiques, qui ne sont pas toujours croisés entre les classes<sup>75,76</sup>. Elles peuvent également être responsables de troubles neurologiques, de cholestases et d'effets liés à leur large spectre susceptible de déséquilibrer la flore bactérienne, en favorisant notamment la croissance de levures telles que *Candida albicans* ou de bactéries anaérobies comme *Clostridium difficile*<sup>77</sup>.

#### 4. Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines

Les mécanismes de résistances aux bêta-lactamines regroupe essentiellement trois mécanismes de résistance aux antibiotiques<sup>78</sup> : inhibition enzymatique, modification de la cible, et imperméabilité.

Figure 29 Hydrolyse enzymatique du noyau bêta-lactam



La sécrétion d'une bêta-lactamase est de loin le mécanisme de résistance le plus fréquemment rencontré, il s'agit de la production par les bactéries, d'enzymes capables d'hydrolyser le noyau bêta-lactam, indispensable à l'activité antibactérienne. Il existe plusieurs classes de bêta-lactamases, qui regroupent de nombreux sous-types, génétiquement plus ou moins proches.

Tableau 8 Caractéristiques des différentes bêta-lactamases

Pénicillinase	Pénicillinase de <i>S. aureus</i>	Pénicillinases des Gram -	Céphalosporinases	B.L.S.E
Extracellulaire	+	-	-	-
Périplasmique	-	+	+	+
Chromosomique	-	-	+	-
Plasmidique	+	+	-	+
Inductible	+	-	+	-
Constitutive	-	+	+	+
Inhibée par Clavulanate	+	+	-	+

Les entérobactéries produisent naturellement une grande variété de bêta-lactamases, mais cette famille de bactéries, pour partie commensales, et couramment rencontrée en pathologie humaine s'est rapidement adaptée à la pression de sélection créée par l'utilisation des antibiotiques, par l'acquisition de gènes de résistances supplémentaires. Elles sont alors capables de produire plusieurs bêta-lactamases.

Tableau 9 Résistances naturelles des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines

Groupe de $\beta$ -lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux genres d'entérobactéries	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter Serratia</i> <i>Morganella Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Urédopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de $\beta$ -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase

R=résistant, I=intermédiaire, S=sensible

Les pénicillinases ont pour substrat préférentiel les pénicillines G, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les urédopénicillines. Certaines pénicillinases peuvent être inactivées par les inhibiteurs tels que l'acide clavulanique, et ainsi permettre de récupérer une sensibilité à l'antibiotique. La puissance de l'inhibition dépend également du niveau de sécrétion.

Les céphalosporinases hydrolysent principalement les céphalosporines de première ou deuxième génération, mais aussi les pénicillines G et les aminopénicillines. Certaines céphalosporinases sont inductibles, produites en présence d'antibiotiques qui jouent alors le rôle d'inducteurs (imipénème, céfoxitine). Il existe un grand nombre de céphalosporinases différentes, certaines étant d'origine chromosomiques et d'autres plasmidiques.

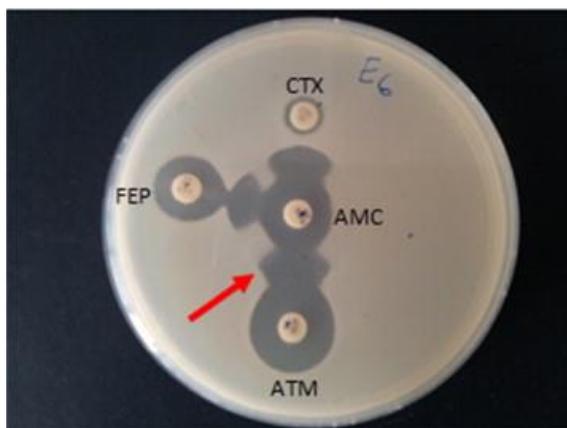
Tableau 10 Résistances acquises des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines

Antibiotiques marqueurs	Pénicillinase bas niveau	Pénicillinase haut niveau	Pénicillinase résistante aux I $\beta$ L*	Céphalosporinase bas niveau	Céphalosporinase haut niveau	BLSE
Amoxicilline	R	R	R	R	R	R
Amoxicilline + Ac.clavulanique	S	I/R	R	R	R	S/I/R
Ticarcilline	R	R	R	S	R	R
Méccillinam	S	R	R	S	S	R
Céfalotine	S	R	S	R	R	R
Ceftazidime	S	S	S	S	R	S/I/R

\*I $\beta$ L : inhibiteur de bêta-lactamase

Les bêta-lactamases à spectre étendu (B.L.S.E.) sont une variante apparue aux cours des années 1990 à la suite de modifications de pénicillinases. Elles sont capables d'hydrolyser la majorité des bêta-lactamines, y compris les céphalosporines mais respectent les céphamycines (au moins *in vitro*) et les carbapénèmes. Il est à noter que les BLSE sont sensibles, *in vitro* et partiellement *in vivo*, à la présence d'inhibiteur des pénicillinases. Le niveau de résistance dépend à la fois autant du gène de résistance que du niveau de sécrétion. Les gènes portant les BLSE sont plasmidiques, ils sont donc transférables. On les trouve surtout chez *Klebsiella pneumoniae* et plus rarement chez *Enterobacter*, *Citrobacter* ou *Escherichia coli*.

Figure 30 Mise en évidence d'une BLSE par le test de synergie<sup>79</sup>



FEP : Céfépime  
 AMC : Amoxicilline + acide clavulanique  
 ATM : Aztréonam  
 CTX : Céfotaxime.

La détection des souches productrices de BLSE est importante, à la fois d'un point de vue épidémiologique et clinique. Elle s'effectue grâce à un test spécifique *in vitro*, qui est effectué en parallèle de la réalisation de l'antibiogramme. La mise en évidence d'une BLSE utilise l'activité inhibitrice qu'ont les substrats suicides sur ces enzymes : il s'agit de mettre en évidence la synergie d'activité entre une C3G (sensible aux BLSE) et une association contenant de l'acide clavulanique. On obtient une image caractéristique de synergie d'action en "bouchon de champagne". Il importe de pratiquer cette recherche car les souches qui produisent ces enzymes, multirésistantes, peuvent, sur l'antibiogramme standard, être déclarées sensibles car les diamètres d'inhibition mesurés autour des disques des C3G ne sont pas toujours diminués, et peuvent avoir malgré tout avoir un impact réel sur l'efficacité *in vivo*. Ainsi le clinicien doit être informé en cas de détection de BLSE, afin de pouvoir prendre les mesures d'isollements adéquates, et adapter l'antibiothérapie en fonction du contexte clinique, et cela permet à minima également de réaliser un suivi épidémiologique de ces BMR.

Outre le problème thérapeutique que pose les bactéries sécrétrices de BLSE, elles posent également un problème épidémiologique, en regard du caractère épidémique des souches porteuses. Des facteurs de risque de portage de BLSE ont été identifiés<sup>80</sup> :

Risques liés à l'hôte :

- Sévérité de la pathologie sous-jacente (néoplasie, diabète, dénutrition...)
- Présence de matériel invasif : cathéter veineux, sonde urinaire, sonde gastrique, trachéotomie, jéjunostomie, colostomie...)
- Antibiothérapie à large spectre antérieure
- Age élevé.

Risques liés à une probabilité accrue de contacts contaminants et de gestes invasifs :

- Patients dépendants et/ou grabataires, incontinence urinaire et ou fécale
- Durée du séjour élevée
- Risques liés au contexte épidémique
- Patient venant d'un service endémique pour une BMR (réanimation, service de brûlés, chirurgie, maison de retraite ou autre service selon l'épidémiologie locale)
- Patient antérieurement porteur d'une BMR
- Voisin de chambre d'un patient infecté, colonisé ou porteur, sujet contact voire tous les patients du service si situation endémique dans le service.

En 2012, lors d'une enquête ONERBA dans 70 laboratoires de ville répartis sur 18 régions françaises, la prévalence des *E. coli* producteurs de BLSE dans les infection urinaires (IU) communautaires à *E. coli* était de 3,5%<sup>81</sup> La résistance de *E. coli* aux C3G progresse, dans les IU communautaires elle est actuellement proche de 5%. La production d'une BLSE est le mécanisme de résistance largement prédominant<sup>80</sup>.

D'autres mécanismes de résistances sont décrits pour la famille des bêtalactamines, sachant que plusieurs mécanismes peuvent associés, aboutissant à un haut degré de résistance :

- Résistance par diminution de la perméabilité (*Pseudomonas*)
- Résistance par modification de la cible, par modification des PLP responsable d'une diminution d'affinité de ces PLP, soit par augmentation de leur production, soit par synthèse de nouvelles PLP de très faible affinité (SARM, pneumocoques).

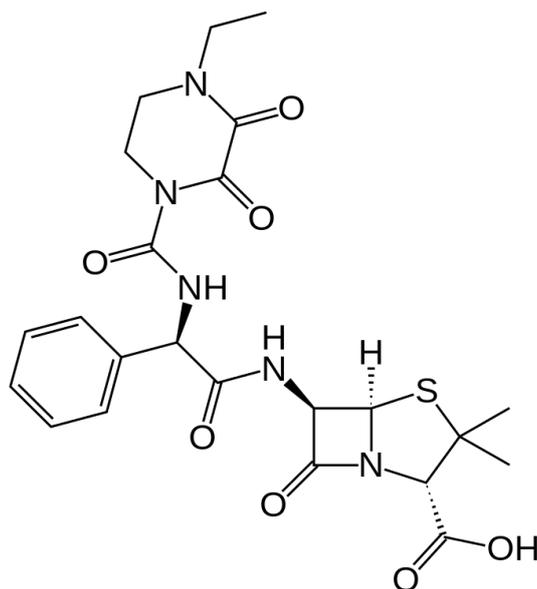
La synthèse de PLP2a est notable parce qu'elle est à l'origine de la résistance à la méticilline des staphylocoques, devenant alors résistant à l'ensemble des pénicillines et notamment à l'oxacilline. L'oxacilline, est un dérivé de la méticilline, pénicilline de référence qui n'est pas inactivée par la pénicillinase acquise produite par plus de 90% des souches de staphylocoques. Cette pénicillinase est responsable de la résistance rapidement acquise de *Staphylococcus aureus* qui a suivi l'utilisation de la pénicilline<sup>82</sup>.

## B. Antibiotiques et BLSE

### 1. La tazocilline® : Pipéracilline/tazobactam

La pipéracilline/tazobactam qui fait l'objet principal de ce travail, est un antibiotique à très large spectre et utilisable uniquement par voie intraveineuse, car elle n'est pas absorbée par voie orale.

Figure 31 Pipéracilline

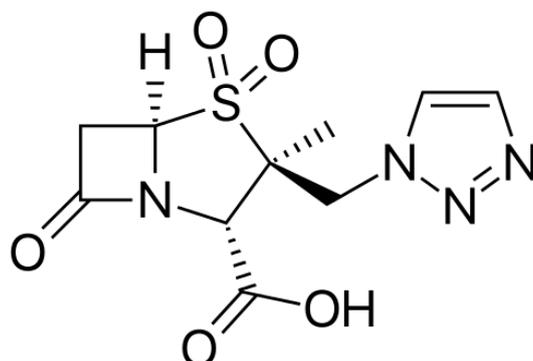


La pipéracilline est une uréidopénicilline active contre de nombreux bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*) et certains germes anaérobies tels *Bacteroides fragilis*

Associée au tazobactam, inhibiteur des bêta-lactamases, le mélange a un spectre très large, incluant entièrement celui de l'association amoxicilline + acide clavulanique, entre autres contre

*Haemophilus influenzae* et *Moraxella*, et dans une certaine mesure les entérocoques. Ce spectre très large, permet une utilisation probabiliste.

Figure 32 Tazobactam



L'association est présentée dans une association fixe pipéracilline/tazobactam de 8/1.

Les indications recommandées sont majoritairement les infections sévères et/ou impliquant un germe multirésistant, il s'agit donc d'un antibiotique devant être utilisé dans cas où son utilisation est guidée par le spectre ou la sévérité de l'infection, on peut citer par exemple :

- Pneumonie nosocomiale
- Fièvre chez le neutropénique résistant à une première ligne
- Cellulites abdomino-périnéales
- Sepsis sévère nosocomial

Pour mémoire, les études cliniques qui ont donnée l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ont permis à la Tazocilline® d'avoir des indications dans les infections bactériémiques compliquées et chez le sujet neutropénique en cas de suspicion d'infection bactérienne.

La mise à disposition en ville en 2005 a eu pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament.<sup>83,84</sup>

L'avis de la commission de transparence<sup>83</sup> précise que « En milieu hospitalier, la pipéracilline-tazobactam est utilisée dans le traitement des infections sévères, monomicrobiennes et plurimicrobiennes à germes à Gram positif et négatif producteurs d'une bêta-lactamase sensible à cet inhibiteur, à l'exception des méningites. Elle est parfois utilisée dans certains protocoles de traitement probabiliste des épisodes fébriles au cours des neutropénies chimio-induites ».

Le large spectre de la tazocilline est associé à une bonne diffusion tissulaire, notamment abdominale, à l'exception du système nerveux central. Son élimination est mixte, à prédominance biliaire.

La posologie type est de 200 mg/kg/j en 3 à 4 injections, voire en perfusion continue, qui est plus performante pour maintenir des concentrations cibles optimales, au-dessus des concentrations minimales inhibitrices, associée un meilleur taux de guérison<sup>85</sup>. Les principaux effets indésirables sont la sensibilisation, les troubles neurologiques (notamment des convulsions), une cholestase, une thrombopénie et diarrhée, potentiellement associée à une infection par *clostridium difficile*.

## 2. Les carbapénèmes

Il y a 3 carbapénèmes commercialisées en France : imipénème, méropénème et ertapénème. Il s'agit de molécules précieuses, dont l'utilisation est réfléchiée car elle entraîne un risque écologique favorisant l'émergence de BMR : *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (notamment aux carbapénèmes) et des entérobactéries.

Ces trois molécules ont des propriétés proches, dont l'imipénème est le chef de fil de cette classe.

Tableau 11 Spectre d'activité des carbapénèmes

Espèces habituellement sensibles	Espèces de sensibilité variable	Espèces résistantes
Bacilles à Gram (-) Anaérobies Cocci Gram (+) Dont pneumocoque peni-R	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Clostridium difficile</i>	Staphylocoques méti-R Germe intracellulaires <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Il s'agit d'un traitement de première intention dans les infections documentées à :

- Entérobactérie sécrétrice de BLSE
- Traitement probabiliste des infections sévères et/ou neutropénique
- Sepsis sévère
- Choc septique
- Situation épidémique ou si ATCD de portage de BLSE

Dans le traitement empirique des infections sévères, des données suggèrent que les carbapénèmes présentent une activité supérieure, notamment dans les service de réanimation<sup>86</sup>, ce qui peut justifier son utilisation dans des infections non documentées, avec toutefois un réel impact écologique. Dans le but d'éviter la sélection de mutants résistants, l'association initiale à une autre molécule (aminoside) est souvent recommandée.

L'imipénème est associé à la cilastatine avec ratio de 1/1, sans propriétés antibiotiques intrinsèque, il s'agit un inhibiteur de la dihydropeptidase rénale, qui non inhibée, métabolise rapidement l'imipénème en un métabolite inactif. L'ertapénème peut être utilisé comme épargne de l'imipénème, notamment dans le cadre d'infections documentées, le spectre de l'ertapénème étant réduit puisqu'il ne couvre ni les *Pseudomonas* ni les entérocoques. Il présente également l'avantage d'être rétrocédable et utilisable par voie SC/IM Le méropénème peut présenter un avantage par rapport à l'imipénème, notamment du fait qu'il serait responsable de moins effets indésirables à forte posologie.

### 3. Les Céphalosporines

Jusqu'en 2011, le principe de précaution imposait la lecture interprétative de l'antibiogramme. Cela conduisait lors de la détection d'une BLSE, à rendre l'ensemble des céphalosporines (excepté les céphamycines) et l'aztréonam "résistants" quel que soit le profil de résistance observé. Afin de diminuer le recours aux carbapénèmes, le CA-SFM (comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie) et son homologue européen, l'EUCAST<sup>87</sup> ; recommandent alors de ne plus faire de lecture interprétative globale pour la catégorisation des souches d'EBLSE vis-à-vis des C3G et de l'aztréonam<sup>88</sup>. Cette décision fait suite à la diminution des concentrations critiques des C3G, permettant d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD) pour des souches sensibles : « Les

concentrations critiques désormais retenues pour les C3G permettent la catégorisation clinique des souches productrices de  $\beta$ -lactamases hydrolysant ces molécules comme, par exemple, les BLSE et dispensent donc d'interpréter les résultats pour des raisons thérapeutiques »<sup>88</sup>. Par ailleurs, il a été également recommandé de tester de manière systématique l'ertapénème et la céfoxitine sur ces bactéries.

Tableau 12 Evolution de l'interprétation de l'antibiogramme pour les entérobactéries (concentration critique mg/l)<sup>89</sup>

	CA-SFM 2010		CA-SFM 2012	
	S	R	S	R
ceftriaxone	≤ 1	> 2	≤ 1	> 2
céfotaxime	≤ 1	> 2	≤ 1	> 2
ceftazidime	≤ 1	> 8	≤ 1	> 4
céfépime	≤ 1	> 8	≤ 1	> 4
aztréonam	≤ 1	> 8	≤ 1	> 8

Ainsi une EBLSE peut être considérée sensible à une des C3G parentérales en fonction de la lecture directe de la CMI (CMI < 1 mg/l). Il est préconisé de déterminer la CMI de cette C3G par une méthode suffisamment sensible et appropriée. En appliquant cette règle, jusqu'à 31 % des souches de *E. coli* productrices de BLSE peuvent être rendues sensibles à au moins une C3G ou à l'aztréonam<sup>80</sup>.

Dans une étude française portant sur 215 *E. coli* non redondants producteurs de BLSE, et après confirmation de la sensibilité par détermination de la CMI par méthode de gradient de diffusion par bandelette, les taux de sensibilité suivants sont rapportés : 3 % pour le céfotaxime, 10% pour l'aztréonam, 17% pour le céfépime et 22% pour la ceftazidime<sup>90</sup>. Une autre étude française portant sur 100 *E. coli* producteurs de BLSE retrouvait après détermination de la CMI par dilution en gélose des taux de sensibilité de 23% pour le céfépime et 27% pour la ceftazidime<sup>91</sup>.

Tableau 13 Sensibilité de souches *Escherichia coli* BLSE au CHU entre 2008 et 2009 (n=100)<sup>89</sup>

	Critères CA-SFM 2012		Distribution des souches (%)		
	S	R	S	I	R
amox-clav	≤ 4/2	> 8/2	8 %	32 %	60 %
<b>pipéra-tazo</b>	≤ 8	> 16	<b>80 %</b>	14 %	6 %
céfotaxime	≤ 1	> 2	8 %	2 %	90 %
ceftazidime	≤ 1	> 2	27 %	17 %	56 %
aztréonam	≤ 1	> 8	11 %	36 %	53 %
<b>céfoxitine</b>	≤ 8	> 32	<b>90 %</b>	7 %	3 %
<b>ertapénème</b>	≤ 0,5	> 1	<b>100 %</b>	0 %	0 %
<b>imipénème</b>	≤ 2	> 8	<b>100 %</b>	0 %	0 %

Malgré cela, l'utilisation d'une C3G sur une souche rendue « sensible », ne pourra se faire qu'en regard du contexte clinique dans lequel se trouve le patient, et des CMI : le risque d'échec clinique ne peut être écarté. Cela nécessitera alors une adaptation par le prescripteur à chaque situation, et une interprétation de l'antibiogramme, et non plus une simple lecture brute. La sensibilité des BLSE *in vitro* reste modeste, autour de 3 à 10 % selon les études et le lieu, avec toutefois de meilleurs résultats pour le ceftazidime<sup>92-94</sup>.

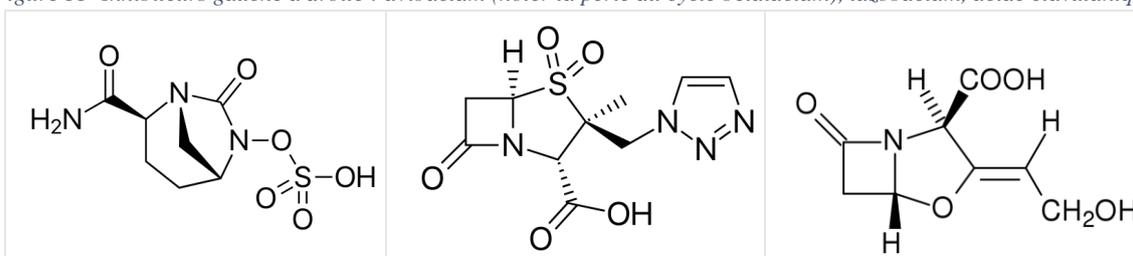
Récemment, à partir des données montrant qu'une céphalosporine peut avoir une efficacité clinique sur une EBLSE et que l'association à un inhibiteur de bêtalactamases peut restaurer au moins partiellement l'activité des bêtalactamines (notamment des C3G) *in vitro* ; des associations fixes de céphalosporines et d'un inhibiteur de bêtalactamase ont été développées. Ces données *in vitro* ont été corroborées *in vivo* par des succès cliniques dans le cas d'infection de l'utilisation dans les infections urinaires de l'association de l'amoxicilline et l'acide clavulanique, et de la PTZ dans des infections plus sévères, notamment pulmonaires, pyélonéphrites et intra-abdominales. Il n'en demeure pas moins qu'il existe une limitation à l'utilisation de ces alternatives, du point de vue de la localisation et de la sévérité des infections suspectées ou avérées par une BLSE ; imposée par des limites pharmacocinétiques et pharmacodynamiques incluant la modeste activité sur les bêtalactamases à spectre élargie de ces inhibiteurs. Cela est attesté par la supériorité en termes de morbi-mortalité des carbapénèmes en cas d'infection sévère avérées ou probables, notamment en secteur de réanimation, sur la PTZ, et des carbapénèmes qui restent le traitement de référence en cas de EBLSE<sup>80,91,95</sup>.

Deux nouvelles spécialités associant céphalosporine + inhibiteur ont été récemment mises sur le marché Français : Zavicefta<sup>®</sup> et Zerbaxa<sup>®</sup>.

Zavicefta<sup>®</sup> (Ceftazidime/avibactam) est commercialisé en France depuis janvier 2017, la commission de transparence a accordé un SMR important à cette spécialité, accompagné d'un ASMR mineur (niveau IV)<sup>96</sup>. L'avibactam est un nouvel inhibiteur de  $\beta$ -lactamases non- $\beta$ -lactamine, de la classe des diazabicyclooctanones, qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable à l'hydrolyse. Il présente une activité supérieure par rapport aux inhibiteurs déjà existants, et inhibe de nombreuses classes de bêtalactamases dont les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- $\beta$ -lactamases). Il possède une pharmacocinétique

proche de la ceftazidime. Zavicefta<sup>®</sup> possède une AMM dans le « traitement des infections intra-abdominales compliquées, des infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aiguës, des pneumonies nosocomiales y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées ». La commission de transparence précise que cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections à EBLSE ou *Pseudomonas aeruginosa* documentées sensibles et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée, en alternative à l'usage des carbapénèmes, ce qui représente une population cible au maximum de 28 000 patients en France. Elle conclut à un « progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des infections causées par les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou par *P. aeruginosa* en alternative à un traitement par carbapénème ». Le principal point noir est l'insuffisance de la documentation de son efficacité clinique dans les infections sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes au cours des études pivots de mise sur le marché.

Figure 33 Inhibiteurs gauche à droite : avibactam (noter la perte du cycle bêtalactam), tazobactam, acide clavulanique



Zerbaxa<sup>®</sup> (ceftolozane/tazobactam) est commercialisé en France depuis août 2016. Il s'agit de l'association fixe d'une nouvelle céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, le ceftolozane, et d'un inhibiteur de bêta-lactamases, le tazobactam, possédant ainsi une activité bactéricide élargie à certaines entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE). Le SMR est jugé important mais l'ASMR est jugée insuffisante (niveau V) par la commission de transparence<sup>97</sup>, qui a estimé la documentation de l'efficacité clinique insuffisante dans, les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites), les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes, et ce malgré une activité *in vitro*. Elle conclut à une absence d'avantage clinique démontré dans les indications des AMM accordées, c'est à dans la prise en charge des infections intra-abdominales, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées. Les échantillons de populations des études

pivots sont en effet plus faibles que pour la commercialisation du Zavicefta®, sans compter que le ceftazolanone est une nouvelle molécule, le recul sur son utilisation en thérapeutique est moindre. Son intérêt potentiel réside par son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Il manque des données concernant les infections sévères, et le niveau de preuve de son efficacité clinique dans la prise en charge des infections par BLSE est plus faible que celui du Zavicefta®.

Au final, ces nouvelles spécialités uniquement disponibles à l'hôpital, peuvent représenter une alternative en cas d'infections non sévères et documentées à BLSE, en tenant compte que la principale problématique est l'accessibilité à ces nouveaux traitements, leur coût et la nécessité du rendu du résultat dans l'antibiogramme des EBLSE les réserve à certains centres hospitaliers compétant en infectiologie.

Les nouvelles céphalosporines dites de cinquième génération, commercialisés en 2013 et 2015, la cefaroline (Zinforo®) et le ceftobiprole (Mabelio®)<sup>98</sup> ont une activité élargie sur les bactéries Cocci gram positif, notamment les SARM et Pneumocoques résistants à la pénicilline. Leur activité est similaire aux C3G vis à vis des bactéries Gram négatif, et sont inefficaces contre les BLSE. Ces nouveaux antibiotiques ne représentent donc pas une évolution dans la prise en charge des infections à bactéries Gram négatif multirésistantes.

#### 4. Les autres alternatives

D'autres alternatives existent dans la prise en charge des bactéries hautement multirésistantes telles que les BLSE, faisant réutiliser parfois de vieux antibiotiques, sur documentation et au cas par cas, en fonction du contexte clinique, citons notamment :

- Les fluoroquinolones, qui peuvent conserver une certaine efficacité
- La colistine
- Les tétracyclines, notamment la tigécycline
- La Céfoxitine
- Le Co-trimoxazole
- Les aminosides, notamment en association
- La fosfomycine

## II. Etat des lieux au Centre Hospitalier Edmond Garcin

### 1. Contexte du centre hospitalier Edmond Garcin

Le CH Edmond Garcin de Aubagne est un hôpital général qui se positionne dans une offre médicale diversifiée autant de courts séjours que de longs séjours, touchant un bassin de population comptant 230 000 habitants, allant de l'Est des bouches du Rhône à l'Ouest du Var. Il participe ainsi à l'offre médicale pluridisciplinaire de la région, notamment avec les autres établissements de la région (Hôpital privé la Casamance à Aubagne, Hôpital de la Ciotat).

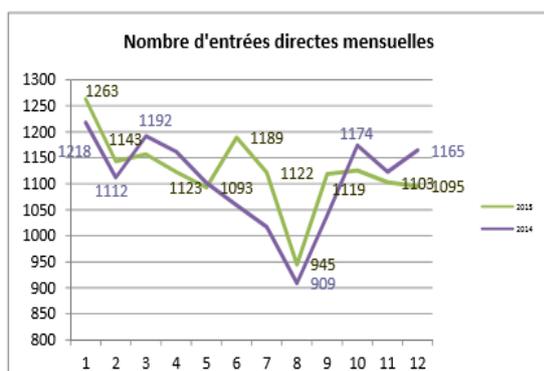
Il est composé de 387 lits, dont 147 lits dans le secteur MCO (médecine, Chirurgie, Obstétrique) et 77 lits en médecine (hors hôpital de jour et HAD), répartis en trois services :

- Service de médecine interne
- Service de court séjour gériatrique
- Service de cardiologie/pneumologie

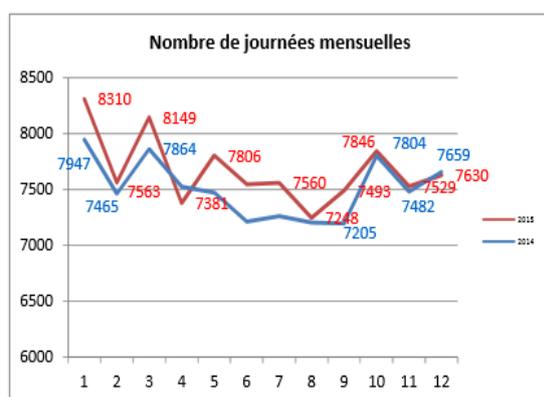
Il comporte également un service de réanimation (8 lits) avec une unité de surveillance continue (4 lits), de chirurgie mixte viscérale, orthopédique et urologique (30 lits), un service de pédiatrie (16 lits), un service de soins de longue durée (30 lits) et de soins de suite et de réadaptation (19 lits), de gynécologie/maternité (16 lits) et de service d'urgences avec 35 882 passages en 2015 (dont 3625 patients seront hospitalisés en service). On note que le recrutement des patients dans les services de courts séjours est principalement lié aux patients passés par les urgences, on retrouve pour l'année 2015 :

- Cardiologie/pneumologie : 1191 entrées
- Court séjour gériatrique : 979 entrées
- Médecine interne : 1294 entrées
- Réanimation : 350 entrées
- USC : 174 entrées
- Chirurgie : 1365 entrées

Figure 34 Activité pour l'année 2015 du CHEG



De JANVIER à DECEMBRE				
Entrées directes	2014	2015	Variation	%
<b>Nombre d'entrées</b>	13 272	13 478	206	1,6%
Dont MCO	13 006	13 220	214	1,6%
Dont SSR	230	224	-6	-2,6%
Dont EHPAD / USLD	36	34	-2	-5,6%



De JANVIER à DECEMBRE				
Nbre de journées	2014	2015	Variation	%
	90 103	92 064	1 961	2,2%

## 2. Etat des lieux de la consommation en antibiotiques

### Données de consommation : étude ATB Raisin

D'un point de vue de la consommation en antibiotique, on constate qu'elle est majoritairement constituée de bêta-lactamines, avec une très importante prédominance de l'association amoxicilline/acide clavulanique et de pénicilline A (amoxicilline), qui représentent à eux deux 48% de la consommation totale en antibiotique, suivant la tendance nationale. La troisième famille d'antibiotique la plus consommée sont les Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (13 %), ce qui montre une très forte prédominance des bêta-lactamines dans la prescription d'antibiotiques. Les macrolides sont également fortement utilisés (8,5 %) On notera la part modeste des fluoroquinolones qui ne représentent que 5 % des antibiotiques utilisés alors qu'ils représentaient 10 % au niveau national. Cette diminution a été rendue possible grâce notamment à une d'action ciblée à partir de cette même année, visant à réduire la prescription des fluoroquinolones au CHEG.

Figure 35 Répartition de la consommation d'antibiotique pour l'année 2015 au CHEG

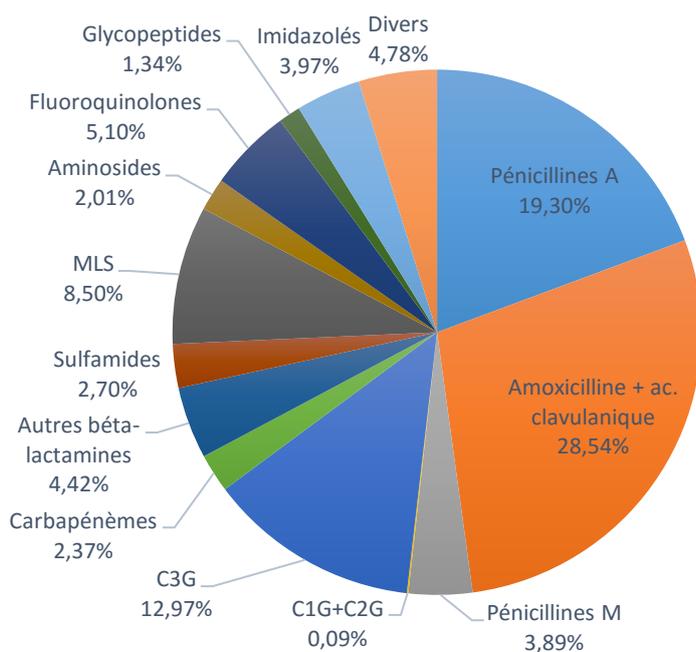
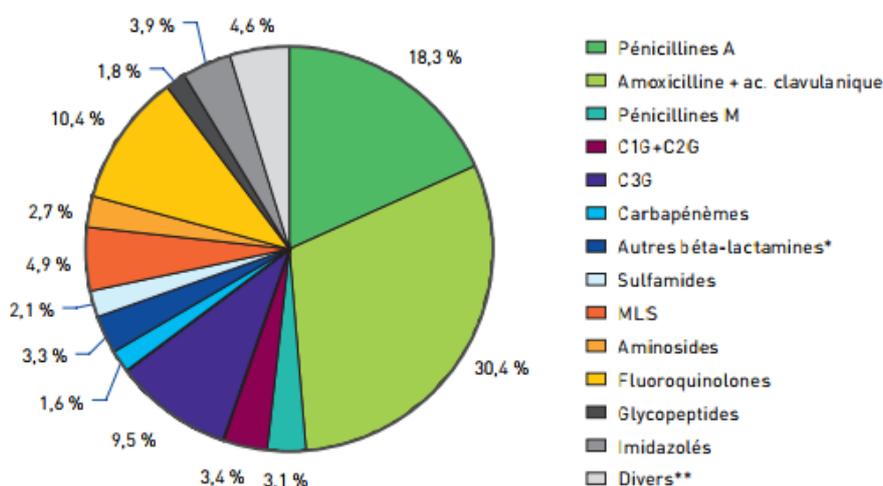


Figure 36 ATB Raisin 2015 - Distribution des différentes familles d'antibiotiques, tous établissements confondus (n = 1447)



\* Autres bêta-lactamines : Pénicillines G, V, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, ceftaroline, ceftobiprole, pipéracilline, pipéracilline tazobactam, ticarcilline, témocilline, ticarcilline ac clavulanique et aztréonam.

\*\* Divers : cyclines, phénicolés, quinolones 1<sup>re</sup> génération, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, spectinomycine, daptomycine, rifampicine, fidaxomicine.

La distribution au CHEG est comparable à celle observée au niveau national, notamment pour la classe des bêtalactamines. La classe « autres bêtalactamines », qui comprend notamment la pipéracilline/tazobactam, compte pour une part légèrement supérieure au CHEG (4,4 %), par rapport au niveau national (3,3 %). Cette classe comprenant des antibiotiques éventuellement adaptés aux bactéries multi-résistantes, cela pourrait indiquer une sur-utilisation au CHEG, tout comme celle des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (9,5 % contre 13 % au CHEG), à mettre également en parallèle de l'épargne en quinolones.

Figure 37 Répartition de la consommation d'antibiotique pour l'année 2015 au CHEG en médecine

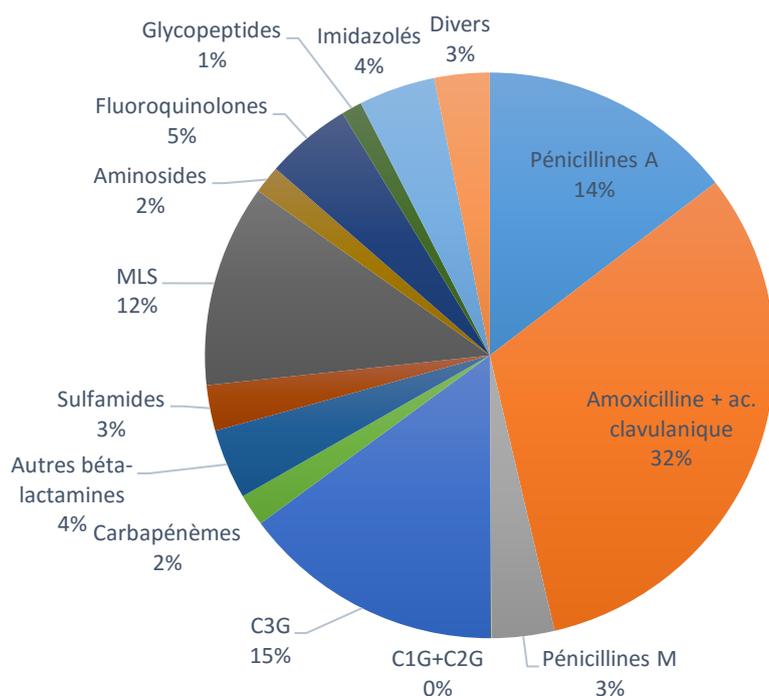
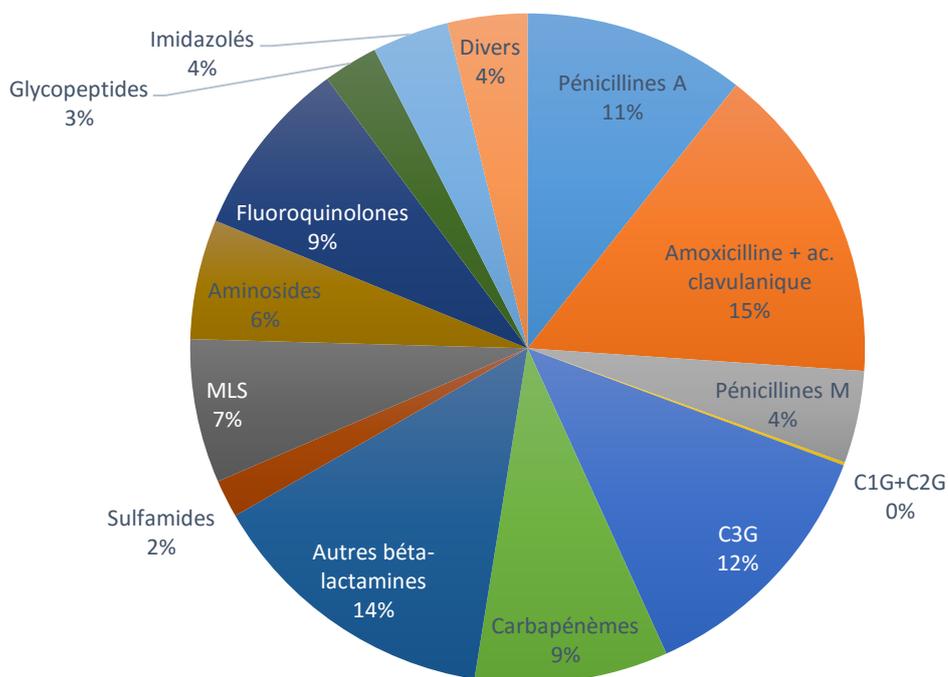


Figure 38 Répartition de la consommation d'antibiotique pour l'année 2015 au CHEG en réanimation



La distribution n'est pas significativement différente dans les services de médecine par rapport à l'ensemble de l'établissement. En revanche on constate une plus grande diversité de l'arsenal thérapeutique utilisé en service de réanimation, ce qui peut être la conséquence d'une plus grande variété ou sévérités de infections traitées, mais aussi peut être une meilleure adaptation à la microbiologie.

D'un point de vue de la consommation globale, en analysant les chiffres de consommation par classe, on observe au niveau du CHEG une tendance à la hausse de la consommation de bêtalactamines à spectre élargie, notamment des C3G, de la pipéracilline/tazobactam et des carbapénèmes, avec en même temps une diminution des consommations de fluoroquinolones et de l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Figure 39 Evolution de la consommation d'antibiotique au CHEG (en DDJ/1000 JH)

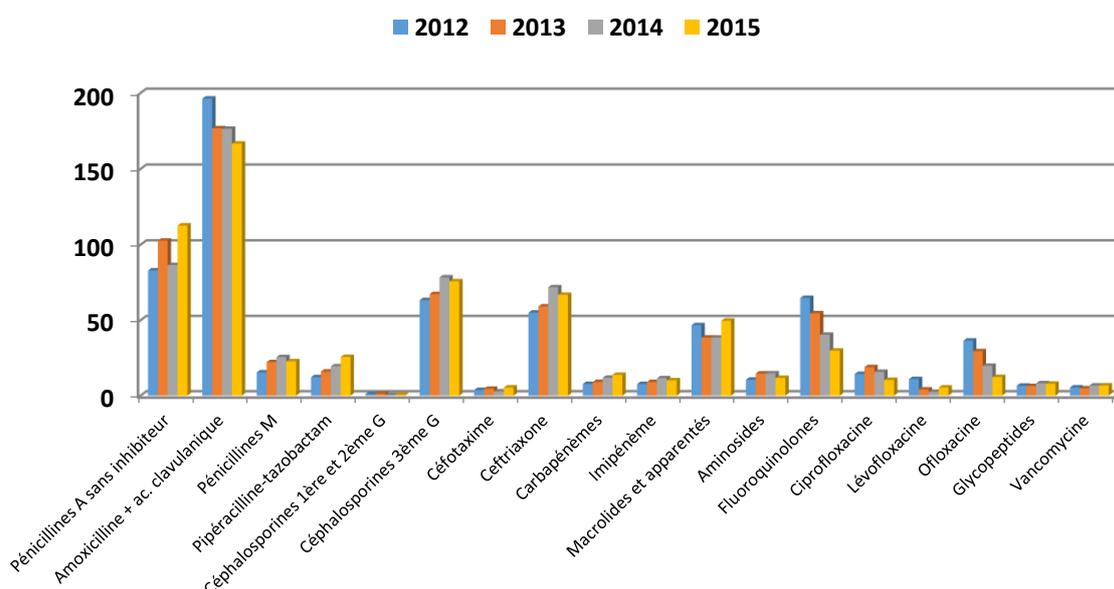
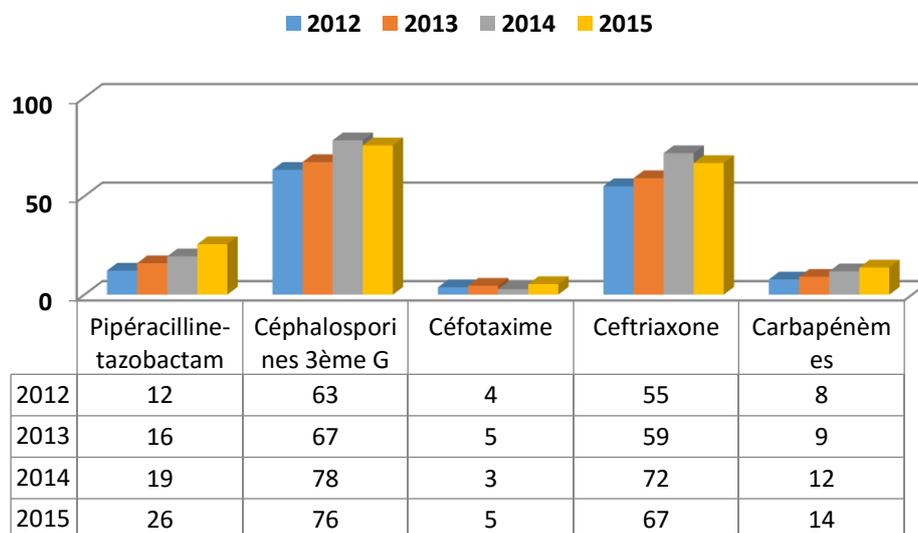


Figure 40 Evolution de la consommation de certaines bêtalactamines au CHEG de 2012 à 2015 (DDJ/100JH)



L'augmentation de la consommation en PTZ entre 2012 et 2015 est importante car elle correspond à une augmentation de + 116 %, plus rapide que l'augmentation au niveau national, qui a augmenté de + 108 % entre 2009 et 2015, et seulement + 52 % sur la période 2012-2015. On note également que le niveau de consommation est plus élevé également 26,0 DDJ/100JH au CHEG contre 9,87 au niveau national. On constate également le niveau élevé de recours aux carbapénèmes et C3G, ainsi que leur augmentation.

Figure 41 ATB Raison 2015 : Évolution de la consommation de certaines bêta-lactamines dans les 542 établissements de santé ayant participé de 2009 à 2015

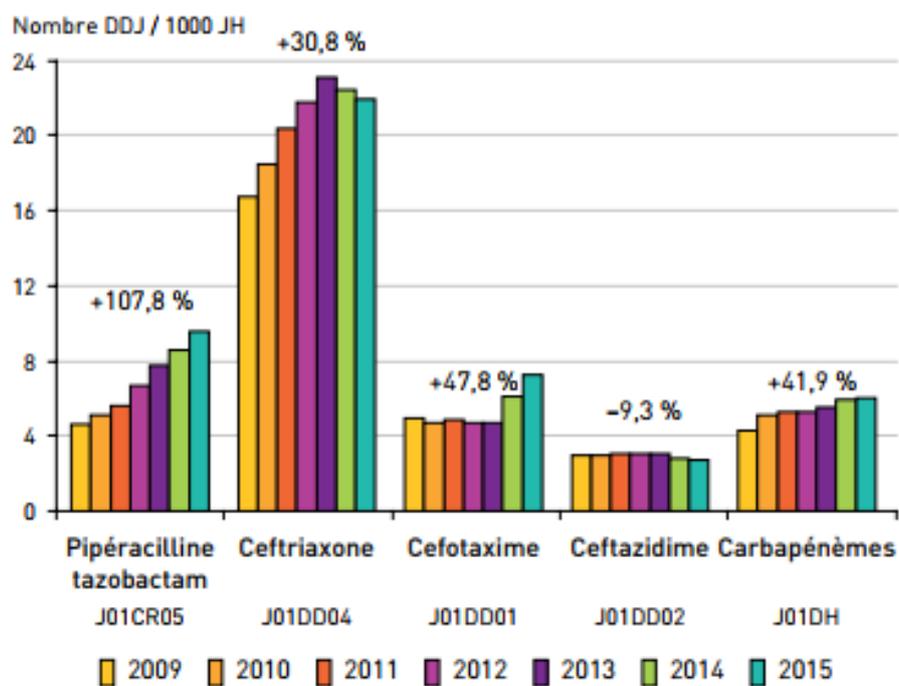
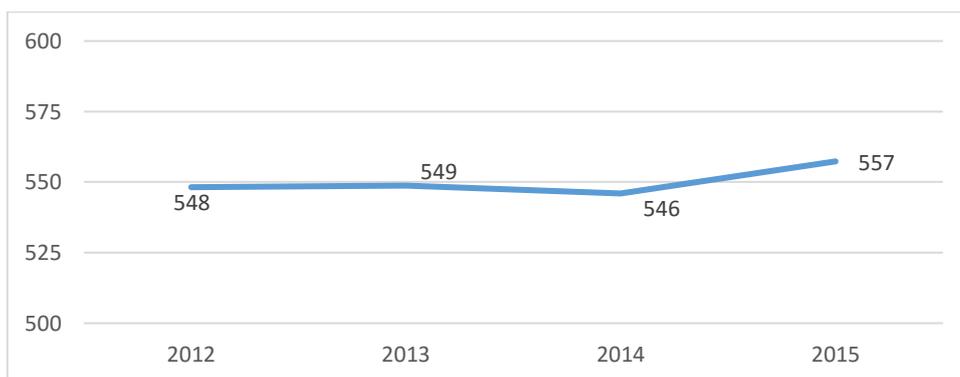


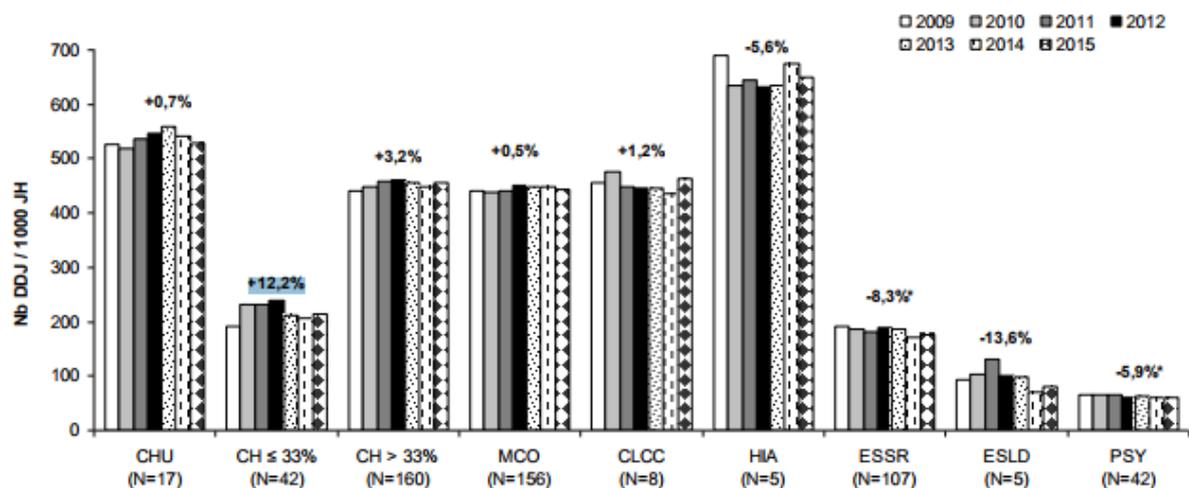
Figure 42 Evolution de la consommation globale d'antibiotiques au CHEG



Au niveau national, l'étude ATB Raisin 2015 montre une stabilité de la consommation en antibiotiques dans les établissements de santé<sup>35,99</sup>. Malgré cela, il faut remarquer la consommation en antibiotiques reste supérieure au niveau national (370 DDJ/1000JH en 2015, soit + 51 %).

Toutefois, il est nécessaire d'analyser ces données en regard du type d'activité de l'établissement, ainsi la consommation globale concernant les CH comportant plus de 33% de leurs en court séjours, on retrouve une moyenne 455,6 DDJ/1000JH, ce qui est plus proche de la consommation du CHEG mais reste cependant tout inférieur.

Figure 43 Évolution de la consommation globale en nombre de DDJ/1 000 JH par type d'établissement dans la cohorte (n=542) de 2009 à 2015



\* tendance d'évolution statistique significative (régression linéaire)

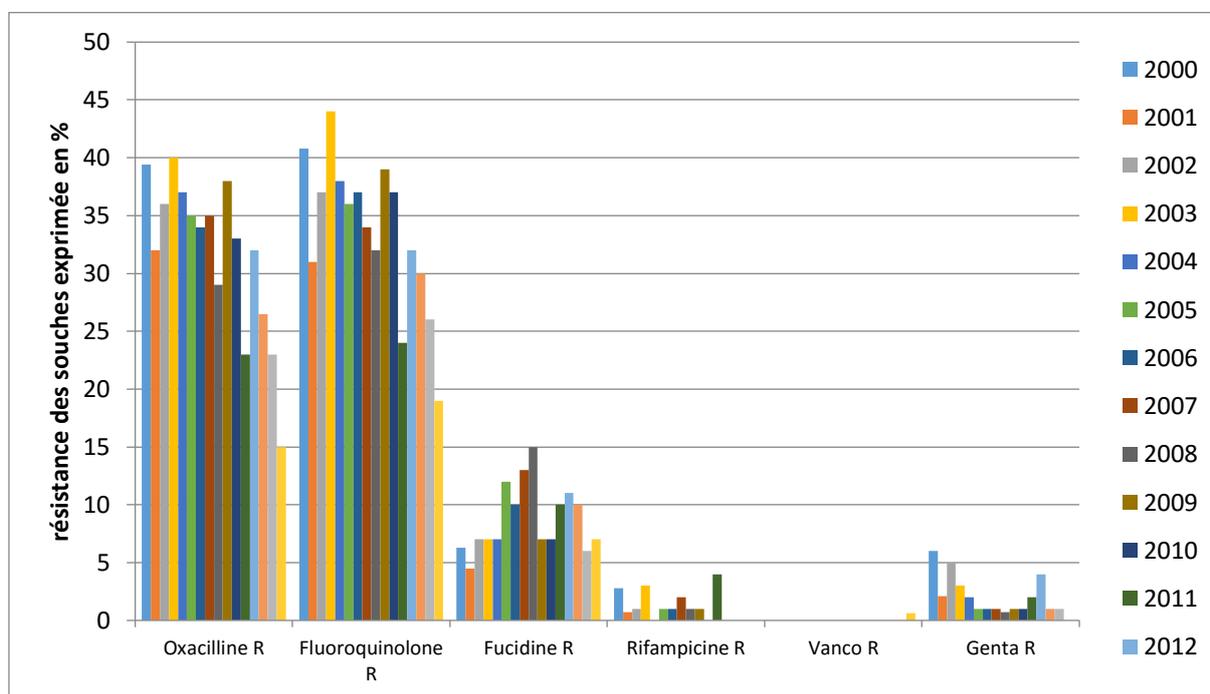
Au final, on observe au CHEG une augmentation du recours aux bêtalactamines de large spectre, associé à une stabilité de la consommation globale en antibiotique, supérieure à la moyenne des ES de même taille. Cela traduit probablement une modification des pratiques en lien possiblement avec une modification de l'écologie bactérienne. Il reste à noter que cette augmentation se fait plus rapidement au CHEG qu'au niveau national, alors que le niveau de consommation est par ailleurs élevé. Toutefois, la taille de l'établissement n'est pas le reflet exact de son type d'activité, qui n'est que partiellement pris en compte dans les enquêtes nationales : les services de médecine qui représente le principal effectif des lits de courts séjours au CHEG ont des orientations très variables selon les établissements.

### 3. Etat des lieux de l'épidémiologie bactérienne

Les données d'épidémiologie sont importantes pour analyser l'évolution des consommations d'antibiotiques d'un établissement de santé. Elles sont suivies notamment par le CLIN, grâce aux données fournies par le laboratoire et l'équipe opérationnelle d'hygiène. Trois BMR sont plus particulièrement suivis, pour leur importance clinique, leur caractère épidémique, mais aussi pour se comparer aux établissements de la région et à la moyenne nationale, grâce aux réseaux de surveillances. Ces trois BMR indicateurs sont :

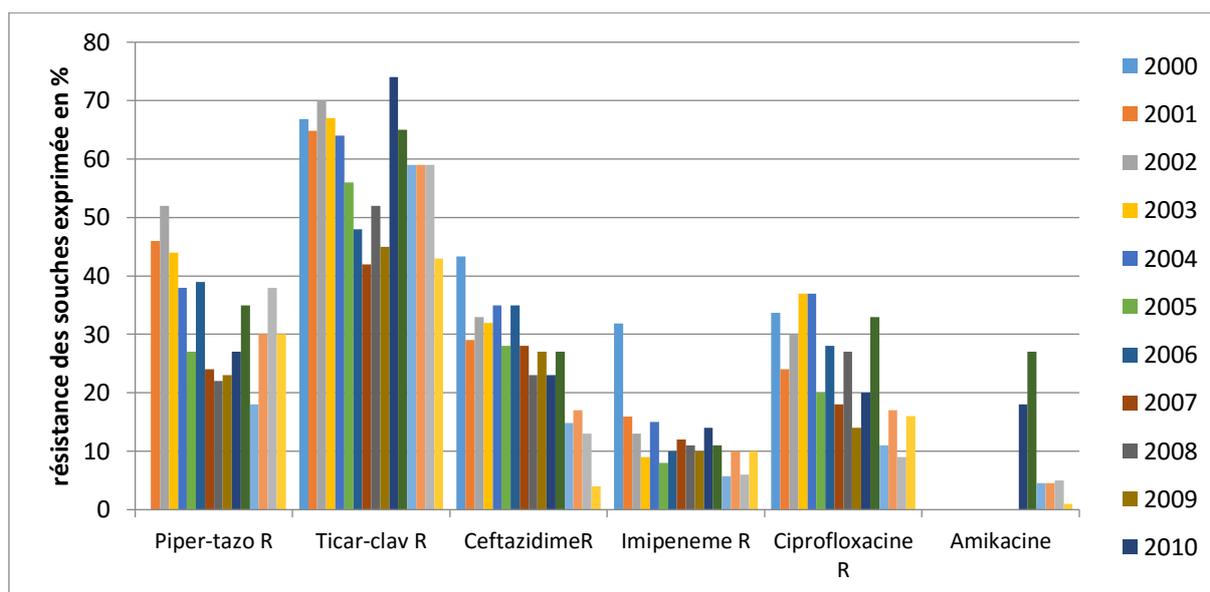
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Les entérobactéries

Figure 44 Suivi épidémiologique de *Staphylococcus aureus* pour au CHEG (résistance des souches exprimée en %)



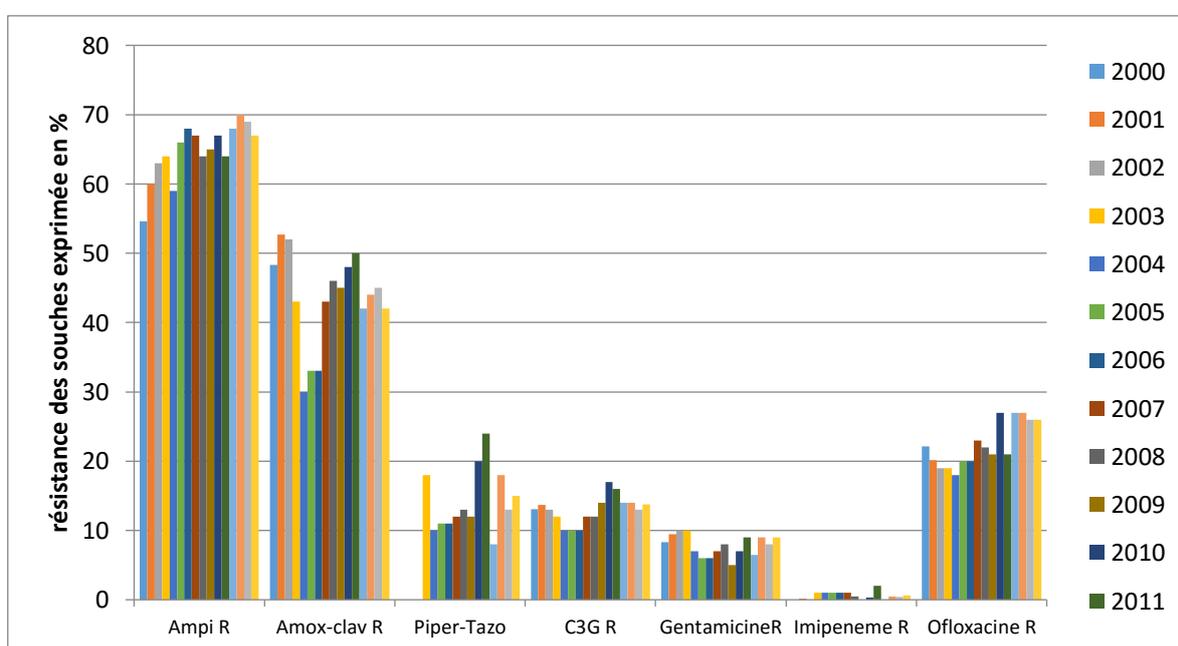
On constate que pour *Staphylococcus aureus* le phénotype de résistance des souches aux antibiotiques ne cesse de s'améliorer. Concernant l'oxacilline et donc la proportion de SARM, elle est passée en dessous de la barre des 15%, donc sous le chiffre régional de 16.7%. La résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides a bien diminué également, ceci est le résultat de la baisse de la circulation de souches de SARM multirésistantes, mais elle peut être aussi liée à la baisse de consommation de fluoroquinolones depuis 2013 sur le CHEG.

Figure 45 Suivi épidémiologique de *Pseudomonas aeruginosa* au CHEG (résistance des souches exprimée en %)



Dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa* on constate une amélioration du phénotype de résistance aux bêta-lactamines qui ne cesse de décroître, avec une baisse significative cette année de la résistance aux C3G, qui n'est plus que de 4 %. La résistance à l'amikacine est quasi nulle et celle aux fluoroquinolones se maintient toujours basse. Là encore l'effort fait sur les fluoroquinolones au CHEG à eu un impact sur le phénotype de *P. aeruginosa* qui est le premier à réagir aux prescriptions de cette famille.

Figure 46 Suivi épidémiologique pour les entérobactéries au CHEG (résistance des souches exprimée en %)



Lorsque l'on regarde l'évolution des résistances des entérobactéries au CHEG, on peut toutefois s'inquiéter car si le nombre de prélèvement avec une entérobactérie détectée a bien diminuée, la proportion de résistance aux C3G a elle augmentée :

- En 2014 : 1611 entérobactéries, 208 avec une résistance aux C3G (12,9%) dont : 37 intermédiaires et 65 résistantes pour la piper-tazocilline, 27 intermédiaires et 64 résistantes pour la céfoxitine.
- En 2015 : 1293 entérobactéries dont 255 avec une résistance aux C3G (19,7%) dont : 15 intermédiaires et 34 résistantes pour la piper-tazocilline, 49 à la céfoxitine (25 intermédiaires et 24 résistantes).

Figure 47 Entérobactéries et résistances détectée au CHEG en 2014 et 2015

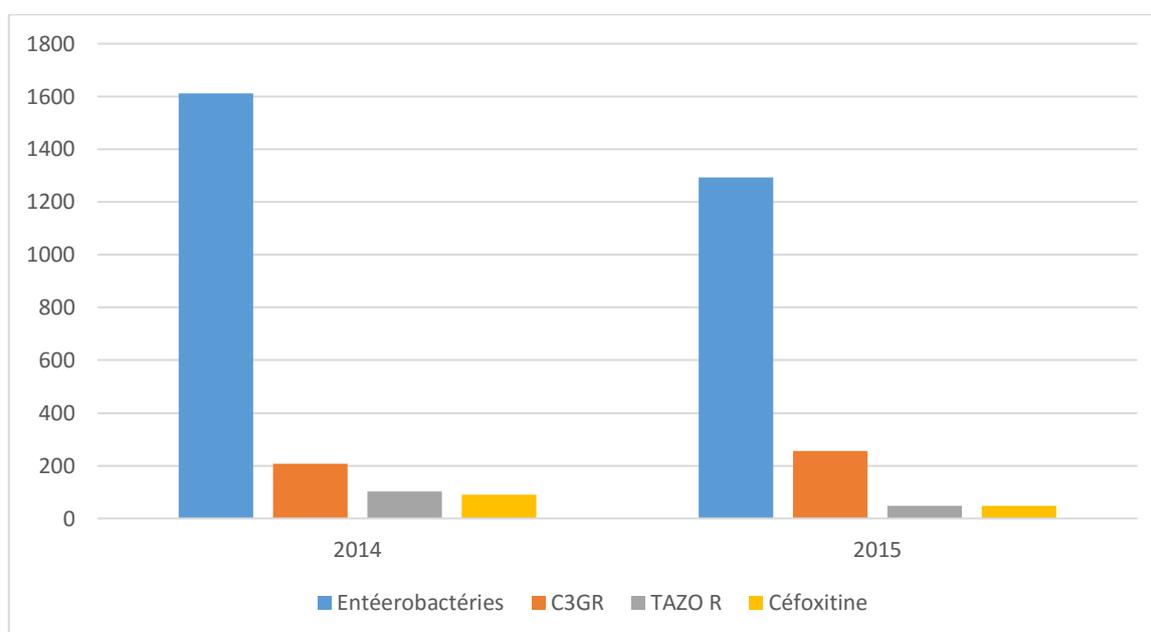
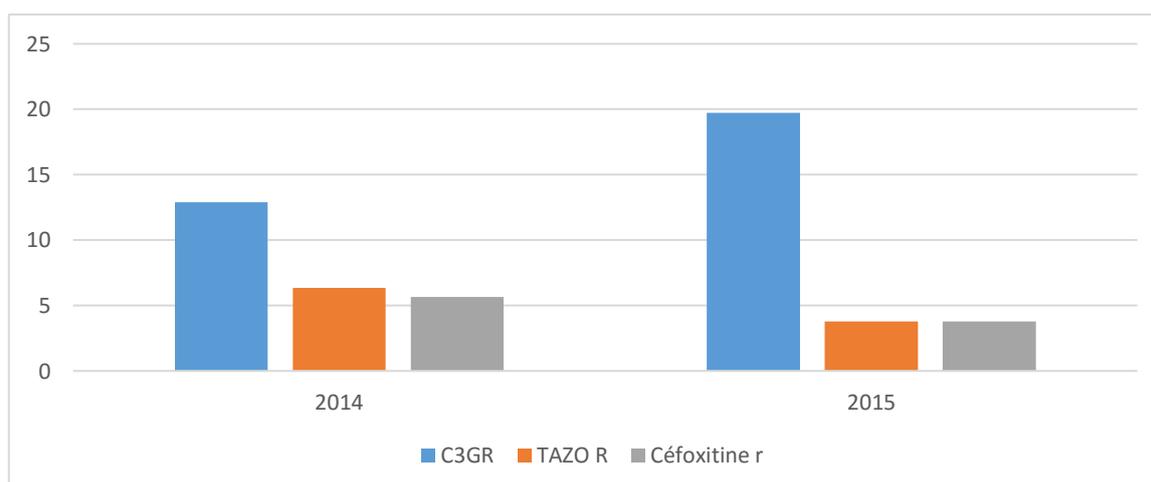


Figure 48 Proportion des résistances parmi les entérobactéries détectées au CHEG, en 2014 et 2015 (en %)



### Données issues de l'étude nationale BMR Raisin :

La situation des entérobactéries BLSE est la plus préoccupante au niveau national. Les données du réseau BMR Raisin 2015 (publication juin 2017), collectées sur la période d'avril à juin, donnent également des précisions sur l'écologie locale. Sont exclues de l'étude les souches d'EBLSE isolées de prélèvements à visée écologique (ex : nez, selles...), c'est-à-dire dans lesquels on cherche exclusivement des bactéries multirésistantes au moyen de milieux sélectifs. 36 entérobactérie BLSE ont été incluses pour la période avril-mai-juin ; dont 4 étaient acquises dans l'établissement :

- 1 seule souche est résistante à l'ertapénème (carbapénème le plus sensible aux céphalosporinases, n'étant pas obligatoirement la traduction de la production d'une carbapénèmase) soit 2,8%, et aucune à l'imipénème. La détection de carbapénèmases doit être réalisée au moyen de tests spécifiques<sup>100</sup>.
- On retrouve 22 hommes et 14 femmes soit un sexe ratio hommes/femmes de 1,6.
- L'âge moyen des patients est de 80,4 ans

Tableau 14 entérobactéries BLSE retrouvées, enquête BMR Raisin 2015

Entérobactéries BLSE	N	%
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	8,3
<i>Escherichia coli</i>	22	61,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	27,8
Entérobactéries autres	1	2,8
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Au CHEG, *Escherichia coli* représentent 61,1 % des isollements, étant de loin la première espèce isolée parmi les entérobactéries BLSE. Cette valeur est comparable aux valeurs nationales (56,5 %) et régionales (58,2%). *Klebsiella pneumoniae* est la deuxième espèce la plus fréquemment isolée (26,0 % au niveau national contre 27,8 % au CHEG). On peut donc conclure que la répartition des EBLSE isolées au CHEG est similaire à celle observée au niveau national.

Tableau 15 BMR-Raisin 2015 – Répartition des souches d'EBLSE selon l'espèce d'entérobactérie (en %)

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>Citrobacter spp.*</i>	<i>P. mirabilis</i>	Autres**	Total
Nombre de souches	8 524	3 917	1 600	151	306	112	480	15 090
%	56,5	26,0	10,6	1,0	2,0	0,7	3,2	100,0

\**C. koseri* et *C. freundii* regroupés dans *Citrobacter spp.* - \*\**Serratia* et *K. oxytoca* regroupés dans Autres

La répartition de l'incidence des EBLSE au niveau national en 2015 (n=15 090) est de 36 % en médecine, 18 % en chirurgie, 2 % en gynécologie-obstétrique, 1 % en pédiatrie, 11 % en réanimation et 19 % en SSR/SLD. Ces chiffres diffèrent des valeurs observées au CHEG, notamment du fait de la concentration des cas de EBLSE dans le secteur de médecine qui représente à lui seul 61,1% des cas, et de réanimation avec 16,7 % des cas.

Le CCLIN sud-est recueille également les données concernant le contexte clinique du patient, permettant de distinguer les colonisations des infections. Malheureusement ces données ne peuvent être comparées au niveau national, chaque CCLIN pouvant proposer des items facultatifs. Ces items supplémentaires ont pour but de pouvoir analyser plus finement certaines données au niveau régional, afin d'émettre des recommandations au cas par cas. Mais le réseau BMR Raisin ne diffuse alors les données que sur les critères obligatoires nationaux. Au CHEG, 58,3 % des prélèvements correspondaient à une infection, et 36,1% à une colonisation.

Tableau 16 Répartition des EBLSE par spécialité

BMR	MED	CHIR	PED	OBS	PSY	URG	REA	SSR	SLD	EHPAD
Total Nb	22	5	0	0	0	0	6	1	0	2
Total %	61,1	13,9	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	2,8	0,0	5,6

Tableau 17 Responsabilité clinique selon le type d'activité médicale

Type d'activité	N colonisation (% colonisation)	N infection (% infection)	Indéterminé (% indéterminé)	Total
MCO (réanimation comprise)	12 (36,4%)	19 (57,6%)	2 (6%)	33 (91,7%)
Court séjour	11 (40,7%)	14 (51,9%)	2 (7,4%)	27 (75%)
Réanimation	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0	6 (16,7%)
Psychiatrie	0	0	0	0
USLD	0	0	0	0
SSR	1 (100%)	0	0	1 (2,8%)
EHPAD	0	2 (100%)	0	2 (5,5%)
<b>Total</b>	<b>13 (36,1%)</b>	<b>21 (58,3%)</b>	<b>2 (5,6%)</b>	<b>36 (100%)</b>

Tableau 18 BMR-Raisin 2015 – Répartition des souches de SARM et d'EBLSE par type de spécialité (nombre et %)

Spécialité	Nombre SARM		Nombre EBLSE	
	Nb	%	Nb	%
Gynéco-Obstétrique	83	1	286	1,9
Pédiatrie	66	1,1	199	1,3
Médecine	2 301	39,2	5 523	36,6
Chirurgie	1 332	22,7	2 744	18,2
Réanimation	547	9,3	1 605	10,6
SSR-SLD	1 073	18,3	2 848	18,9
Psy et Autres	464	7,9	1 885	12,5
<b>Total</b>	<b>5 866</b>	<b>100,0</b>	<b>15 090</b>	<b>100,0</b>

En revanche, la proportion des EBLSE provenant des urines était plus élevée (86,1 contre 70,8 %), de façon comparable 8 % des EBLSE provenaient des hémocultures et 2,8 % pour les prélèvements respiratoires protégés. L'isolement à partir de prélèvements respiratoires non protégés est inférieur à la moyenne nationale : 2,8 % contre 4,2 %, mais l'effectif est faible (n=1), donc difficilement interprétable.

Tableau 19 Répartition des EBLSE par type de prélèvement au CHEG

BMR	Hémoculture	Prélèvement profond	Prélèvement respiratoire protégé	Prélèvement respiratoire non protégé	Urines	Autres
<b>EBLSE</b>	3	0	1	1	31	0
<b>% Total</b>	<b>8,3</b>	<b>0,0</b>	<b>2,8</b>	<b>2,8</b>	<b>86,1</b>	<b>0,0</b>

Tableau 20 BMR-Raisin 2015 – Répartition des souches de SARM et d'EBLSE par type de prélèvements (nombre et %)

Type de prélèvements	Nombre SARM		Nombre EBLSE	
	Nb	%	Nb	%
Hémocultures*	719	12	1 251	8,3
Séreuses Pus profonds	992	16,9	836	5,5
Prélèvements Respiratoires protégés	258	4,4	374	2,5
Prélèvements Respiratoires non protégés	718	12,2	639	4,2
DIV	105	1,8	230	1,5
Urines	1 212	20,7	10 688	70,8
<b>Total**</b>	<b>5 866</b>	<b>100,0</b>	<b>15 090</b>	<b>100,0</b>

DIV : dispositif intravasculaire. \* hémoculture identifiée en premier prélèvement - \*\*le total contient aussi les prélèvements « autres »

Grâce au recueil des données administratives (type d'établissement, nombre de lits, nombre d'entrées directes et journées d'hospitalisation), le réseau BMR Raisin produit des données en fonction de l'activité des établissements de santé. Cela permet de mieux comparer les données recueillies :

- Le taux d'attaque (TA) : nombre EBLSE isolées pour 100 entrées directes
- La densité d'incidence (DI) : nombre EBLSE isolées pour 1000 journées d'hospitalisation

Tableau 21 Taux d'attaque pour 100 admissions et densité d'incidence pour 1000 JH au CHEG

	N	T.A.	T.I.
Court séjour	<b>33</b>	<b>1,4</b>	<b>2,72</b>
REA	<b>6</b>	-	<b>9,06</b>
SSR	<b>1</b>	-	<b>0,64</b>
SLD	<b>0</b>	-	<b>0,00</b>
EHPAD	<b>2</b>	-	<b>0,73</b>
<b>Total</b>	<b>34</b>	-	<b>2,07</b>
<b>Total service avec EHPAD</b>	<b>36</b>	-	<b>1,88</b>

L'incidence des bactériémies à EBLSE / 1000 jours d'hospitalisation pour la période est de 0,37 au niveau de l'établissement et de 0,41 en court séjour. Etant donné la faible taille de l'échantillon (n=3), l'analyse de l'incidence des bactériémies à BLSE au niveau de l'établissement n'est pas possible (0,063 au niveau national).

La figure 50 et tableau 23 montrent la répartition des valeurs globales des densités d'incidence des EBLSE pour 1 000 JH par région et par type d'ES. Elles sont inférieures au niveau retrouvé au CHEG : 0,67 tous ES confondus et 0,68 pour ce qui concerne les CH de plus de 300 lits. La distribution de ces données au niveau national suggère donc que les densités d'incidences sont fortement liées au type d'activités (tableau 24). Par ailleurs, il est à noter que dans le rapport BMR Raisin que pourcentage des souches acquises dans les établissements est de 44,2 % pour les EBLSE, alors qu'il n'est que de 11,1% au CHEG, ce qui est notablement inférieur.

Tableau 22 BMR-Raisin 2015 – Densités d'incidence pour 1 000 JH des EBLSE par type d'établissement

Type	EBLSE	JH	DI
<b>Public</b>	11 328	16 006 071	0,71
<b>CHU</b>	4 660	5 070 455	0,92
<b>CH</b>	6 456	10 103 387	0,64
<b>CH &lt; 300 lits</b>	1 639	2 982 968	0,55
<b>CH &gt;= 300 lits</b>	4 817	7 120 419	0,68
<b>Hôpital militaire</b>	127	99 412	1,28
<b>Autres</b>	37	732 817	0,05
<b>Espic</b>	1 260	2 115 583	0,60
<b>Centre anti-cancéreux</b>	145	148 833	0,97
<b>MCO</b>	666	744 344	0,89
<b>SSR</b>	359	943 839	0,38
<b>SLD</b>	6	39 565	0,15
<b>Autres</b>	449	278 567	1,61
<b>Privé</b>	2 502	4 519 039	0,55
<b>MCO</b>	1 918	2 868 804	0,67
<b>SSR</b>	560	1 344 219	0,42
<b>SLD</b>	7	20 800	0,34
<b>Autres</b>	17	285 216	0,06
<b>Total</b>	<b>15 090</b>	<b>22 640 693</b>	<b>0,67</b>

JH : journée d'hospitalisation. DI : densité d'incidence.

Tableau 23 BMR-Raisin 2015 - Densités d'incidence pour 1000 JH des SARM et des EBLSE par type de séjour

		SARM	EBLSE
<b>Court séjour</b>	Nb souches isolés	4 748	12 116
	Nb JH	13 017 565	13 017 565
	DI	0,36	0,93
	Nb admissions	2 453 060	2 453 060
	ATQ	0,19	0,49
<b>Réanimation</b>	Nb souches isolés	547	1 605
	Nb JH	591 014	591 014
	DI	0,93	2,72
<b>Court séjour hors réanimation*</b>	Nb souches isolés	4 201	10 511
	Nb JH	12 426 551	12 426 551
	DI	0,34	0,85
<b>Psychiatrie</b>	Nb souches isolés	12	62
	Nb JH	2 008 966	2 008 966
	DI	0,01	0,03
<b>SSR</b>	Nb souches isolés	830	2 331
	Nb JH	5 342 501	5 342 501
	DI	0,16	0,44
<b>SLD</b>	Nb souches isolés	243	517
	Nb JH	2 271 661	2 271 661
	DI	0,11	0,23
<b>Total**</b>	Nb souches isolés	5 866	15 090
	Nb JH	22 640 693	22 640 693
	DI	0,26	0,67

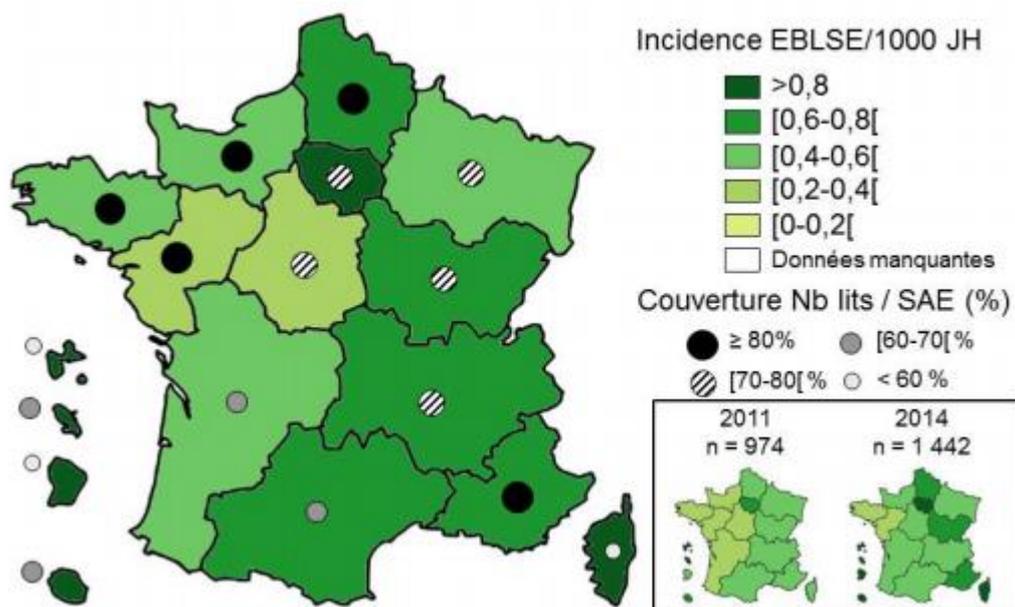
DI : densité d'incidence

ATQ : taux d'attaque pour 100 admissions (ou densité d'incidence)

JH : journées d'hospitalisation

\*Court séjour hors psychiatrie - \*\*le total contient aussi les prélèvements « autres »

Figure 49 BMR-Raisin 2015 – Incidences globales des EBLSE pour 1 000 JH (tous ES, n=1 427) par région



En comparant les densités d'incidence du CHEG, à leur répartition dans les établissements de la même taille ( $CH \geq 300$  lits), pour lesquels il est retrouvé une densité d'incidence médiane de 0,62, un P90 à 1,23 et un maximum à 1,91. Ces valeurs indiquent que le CHEG se situe dans la tranche des 10% de cette catégorie d'établissements isolants le plus EBLSE.

En conclusion, l'analyse locale de l'enquête BMR Raisin 2015 tend à indiquer que l'épidémiologie du CHEG reflète un taux élevé d'infection à EBLSE qui sont majoritairement importées, c'est-à-dire que les patients en sont porteurs au moment de leur admission.

### III. Revue de pertinence des prescriptions de pipéracilline tazobactam au CHEG

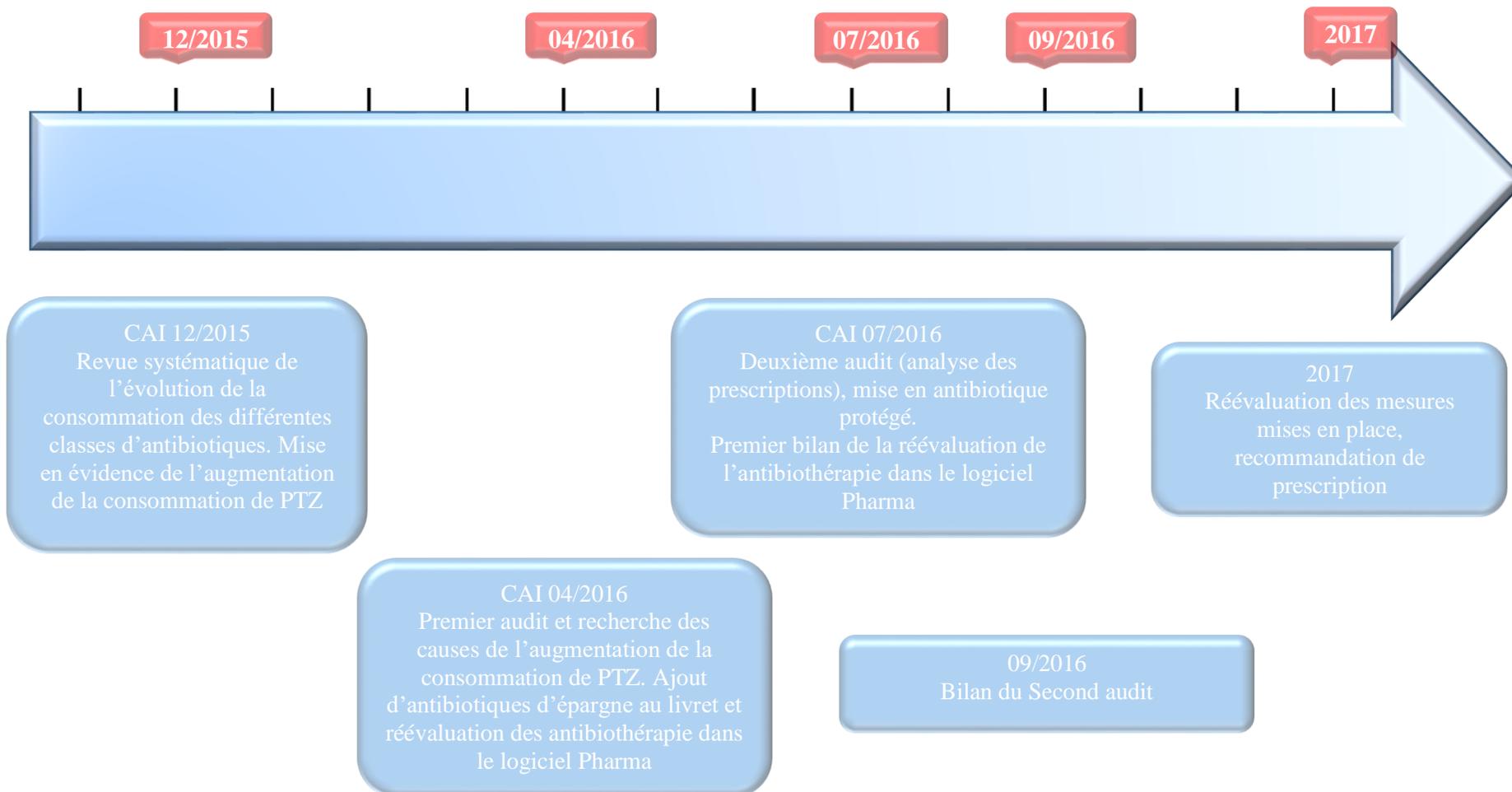
La revue de pertinence des prescriptions médicamenteuses, est une méthode d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) en plein essor, dans un contexte où il existe un besoin simultané de maîtrise des dépenses et d'amélioration du bon usage des médicaments. Une enquête de prévalence peut sensibiliser par ailleurs les prescripteurs et permettre de dégager des pistes vers des zones d'intervention prioritaires<sup>101</sup>.

Le CHEG se trouve donc dans un contexte d'incidence élevée à bactéries multi-résistantes, notamment des EBLSE, et plus largement aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération. Cette écologie locale est par ailleurs associée à un niveau élevé de consommation de bêtalactamines à large spectre : céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, pipéracilline/tazobactam et carbapénèmes, avec toutefois une faible proportion d'utilisation des fluoroquinolones. Cela suggère que la forte utilisation en antibiotiques à large spectre est la conséquence, et en adéquation avec l'épidémiologie locale.

Après une analyse brute des données de consommation, un premier audit rétrospectif des pratiques, a permis de mener une étude sur les modalités de prescription de pipéracilline/tazobactam afin de cibler les paramètres qu'il sera nécessaire d'analyser plus finement dans un second temps.

Un second audit a été réalisé par la suite, un mois plus tard pour évaluer quelles mesures d'améliorations peuvent être mises en place sur les pratiques professionnelles.

Figure 50 Chronologie de l'analyse des données et des mesures prises

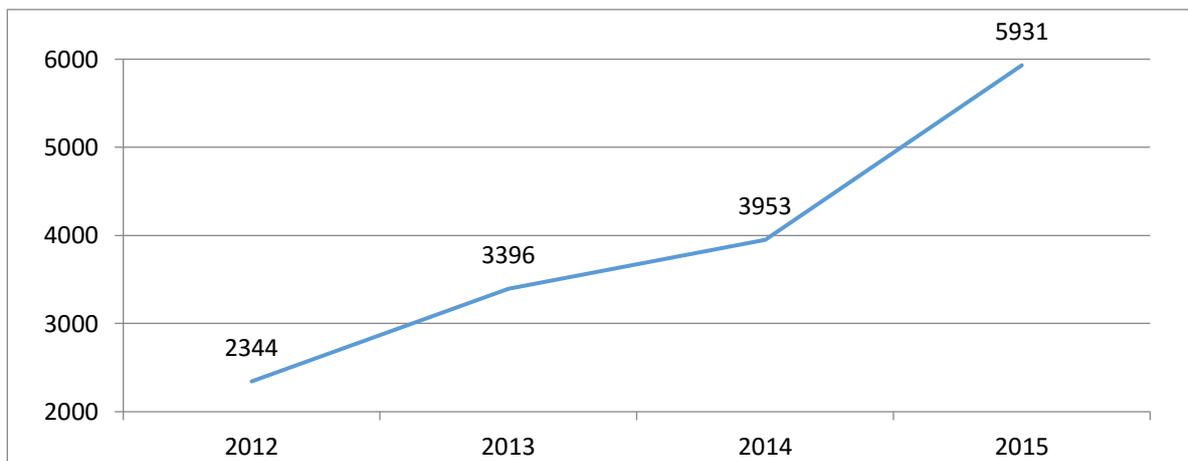


## A. Analyse des consommations :

### 1. La problématique

Au cours du CAI d'avril 2015, grâce à l'extraction des données de consommation depuis le logiciel Pharma<sup>®</sup>, couplée aux données d'activités en journées d'hospitalisation, fournies par le département de l'information médicale (DIM), il a été possible de constater une augmentation de la consommation de la pipéracilline/tazobactam. Une analyse brute en unité commune de dispensation (UCD) a dans un premier temps été réalisée, permettant de constater d'une part une augmentation de plus de 150 % depuis 2012 (2344 UCD), mais également une accélération en 2015 en passant entre 2014 et 2015 de 3953 à 5931 UCD dispensée en un an, soit une augmentation pour cette seule année de 50%. Elle se retrouve dans une tendance à la majoration de la consommation en antibiotique à large spectre.

Figure 51 Consommation en UCD de pipéracilline/tazobactam au CHEG



Le rapport 2015 de l'étude ATB Raisin de l'InVS<sup>35</sup> montre également une consommation de la Pipéracilline/tazobactam en augmentation (+ 89% entre 2009 et 2014) dans les établissements de santé. Il s'agit d'une tendance nationale, mais qui pour autant mérite d'être analysée au niveau de l'établissement. *A minima*, il faudrait en déterminer les causes, dans le but de pouvoir engager une réflexion sur les modalités d'épargne des antibiotiques à large spectre, en continuité des efforts faits sur les prescriptions de fluoroquinolones et de carbapénèmes, dans un contexte d'émergence nationale de EBLSE communautaires.

## 2. Méthodologie

Dans un premier temps, avant l'analyse des dossiers des patients, il a été nécessaire d'évaluer avec plus de précision la problématique afin d'en dégager des hypothèses et les possibles biais pouvant jouer un rôle dans l'augmentation de consommation de pipéracilline/tazobactam. Les données de consommation ont donc été extraites grâce au logiciel de prescription Pharma<sup>®</sup>. Il permet de connaître les volumes de consommation globale, mais aussi l'identification et le nombre patient, grâce la traçabilité que permet la dispensation nominative journalière (DJIN), réalisée à 100% pour la pipéracilline tazobactam, et d'analyser de manière rétrospective les prescriptions des patients à qui l'on prescrit de la pipéracilline/tazobactam au cours de leur séjour. Les données de prescriptions sont recueillies grâce au logiciel Pharma<sup>®</sup> (89% des lits sont en prescriptions informatisées), et en prescriptions manuscrites pour les lits de réanimation, ce qui permet d'obtenir la chronologie des prescriptions d'antibiotiques (classement ATC).

## 3. Résultats

L'analyse des consommations en antibiotiques a été réalisée dans les services d'hospitalisation de médecine aiguë, rapportée à l'activité, c'est-à-dire chirurgie, réanimation, unité de soins continus, court séjour gériatrique, médecine interne et cardiologie/pneumologie.

Ces services de médecine aiguë, ont été choisis car ce sont les principaux utilisateurs d'antibiothérapie, pour lesquels une analyse stable peut être réalisée. En effet, lorsque l'on s'intéresse aux consommations globales sur l'établissement, on constate que certains services peuvent être responsables de variations importantes d'une année sur l'autre, notamment les services de longs séjours, qui sont impactés par un « effet patient » important. Par exemple dans le service d'hospitalisation à domicile (HAD), un patient unique pris en charge pour une infection ostéo-articulaire nécessitant un à quatre mois d'antibiothérapie par voie parentérale impacte la consommation globale de l'établissement : ainsi entre 2014 et 2015 une augmentation de 571 UCD (unité commune de dispensation) de pipéracilline/tazobactam a été constatée, comptant pour plus de 28% des 1978 UCD dispensées de plus par rapport à l'année 2014 sur l'établissement. Ces services ne peuvent donc pas être choisis comme déterminants

pour une analyse de la consommation en antibiotiques, car trop fluctuante d'une année à l'autre. Par ailleurs, les traitements de longue durée, notamment des infections ostéo-articulaires, sont des traitements documentés, ou *a minima*, prescrits en fonction du spectre le plus étroit possible, toujours en concertation avec l'infectiologue du centre hospitalier d'Aubagne.

Figure 52 Variation du nombre d'UCD entre 2014 et 2015 sur l'établissement

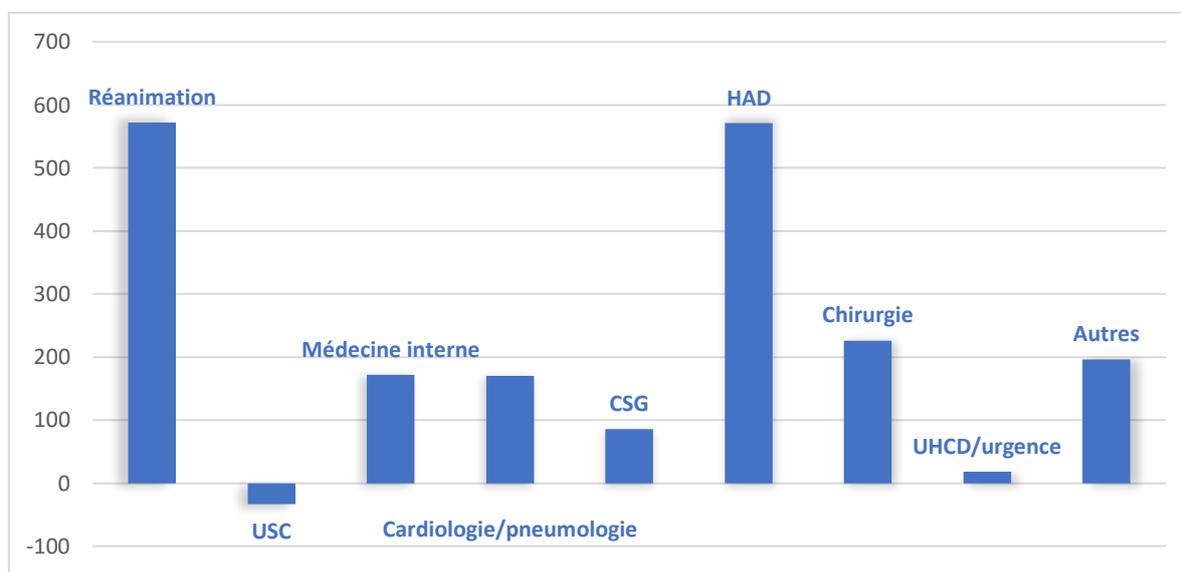
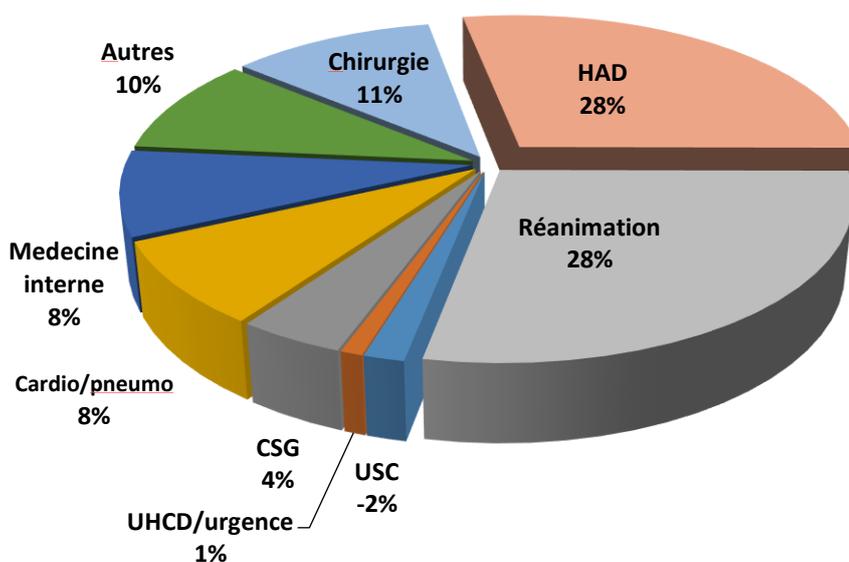
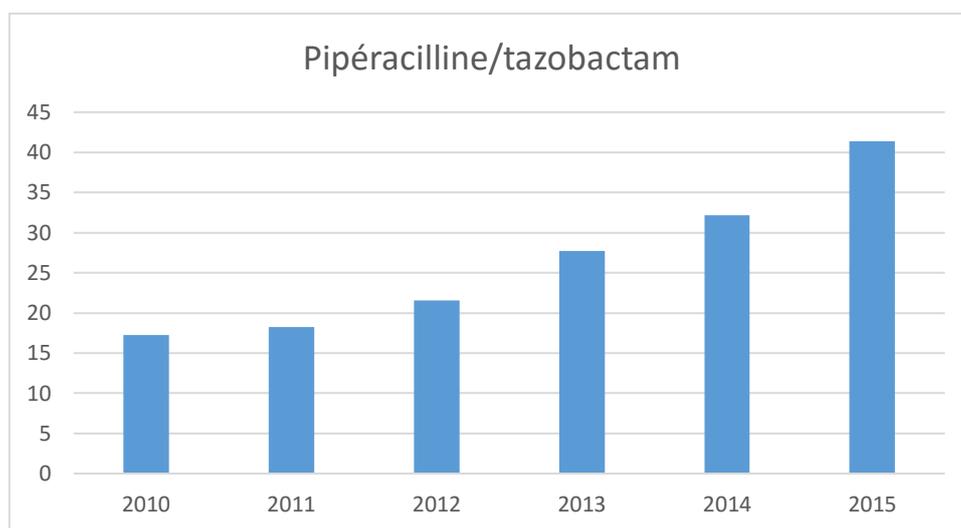


Figure 53 Part de chaque service dans l'augmentation de la pipéracilline/tazobactam en 2014 et 2015 (en UCD) au CHEG



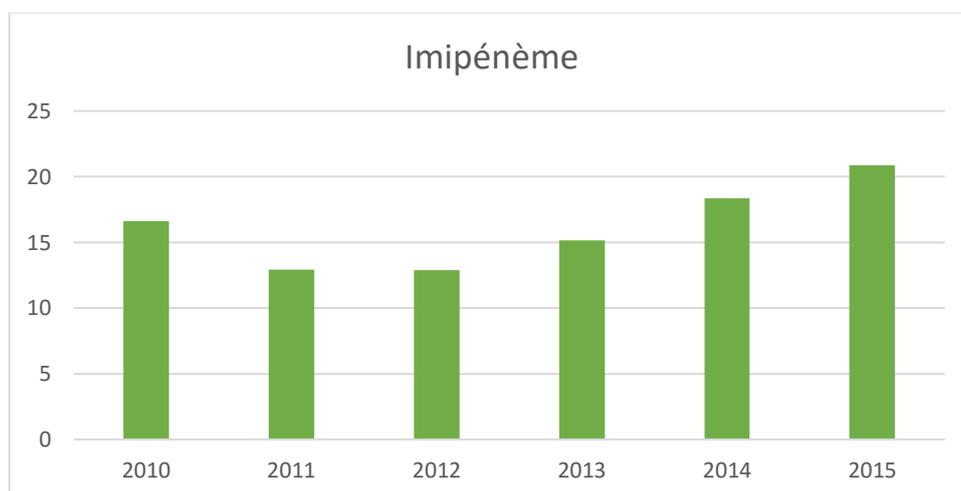
Les niveaux de consommation de la PTZ ont augmenté entre 2010 et 2015, dans un contexte où les C3G augmentent depuis 2010 (66,4 DDJ/ 1000 JH) avec un pic de consommation en 2014 (101,5 DDJ/ 1000 JH). On note toutefois une chute de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'établissement, ce qui confirme les efforts fournis depuis 2013 par le suivi des prescriptions, en passant de 97,8 en 2013 à 43,5 DDJ/ 1000 JH soit une baisse de 55 % dans les services qui sont les plus consommateurs d'antibiotiques.

Figure 54 Consommation en PTZ DDJ/1000 JH dans les services de médecine aigue



Une analyse détaillée des consommations de PTZ montre également une augmentation en passant de 17,3 en 2010 à 41,3 DDJ/ 1000 JH en 2015, soit une augmentation de 138 %.

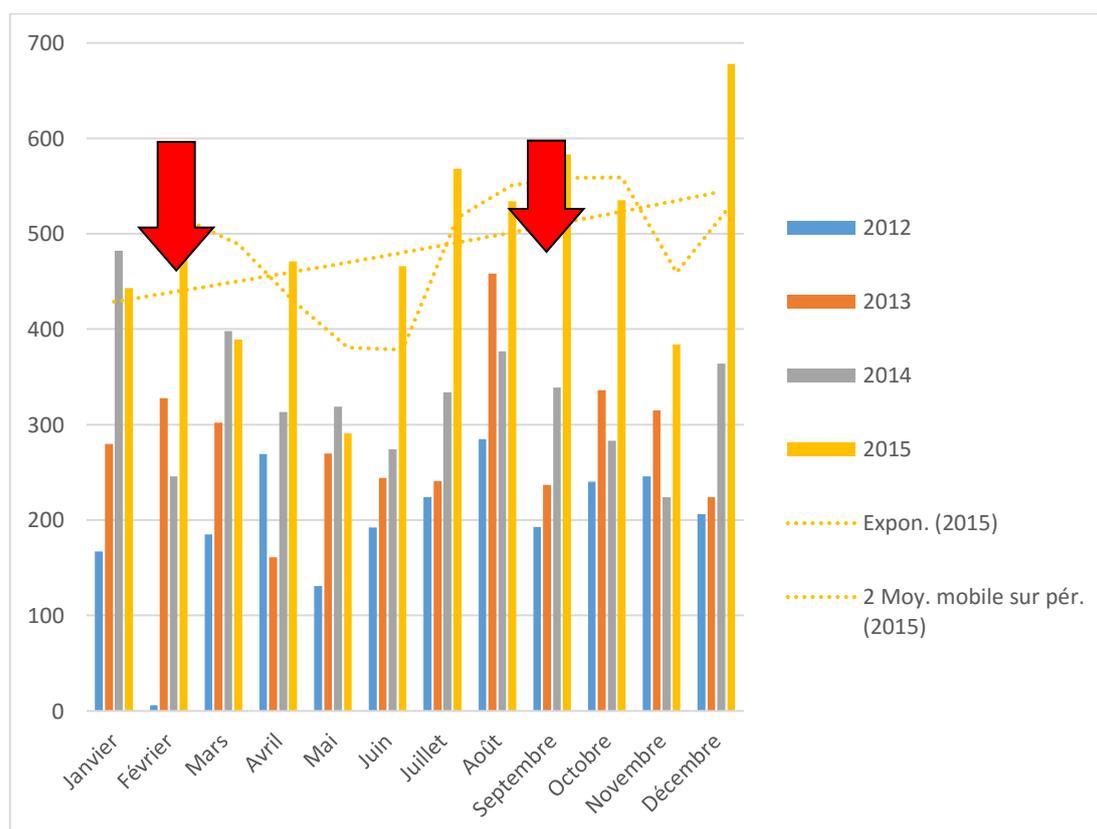
Figure 55 Consommation en imipénème en DDJ/1000 JH dans les services de médecine aigue



Il est nécessaire d'analyser ces chiffres en regard du volume de consommation d'imipénème, la PTZ représente l'alternative majeure aux carbapénèmes (le seul autre carbapénème présent au livret pharmaceutique est l'ertapénème, qui n'impact pas le volume global en carbapénème, seuls 3 UCD ayant été dispensés en hospitalisation pour l'année 2015). Les résultats de l'analyse des consommations en imipénème montrent également une tendance à la hausse des consommations avec le niveau le plus bas atteint en 2012 à 12,8 DDJ/ 1000 JH pour atteindre 20,9 DDJ en 2015, soit une augmentation de 63 %. Cette augmentation est probablement liée à l'ouverture de 4 nouveaux lits de réanimation cette même année, au moins pour partie, mais étant progressive depuis, il est possible qu'elle soit distribuée sur l'ensemble des services de l'hôpital.

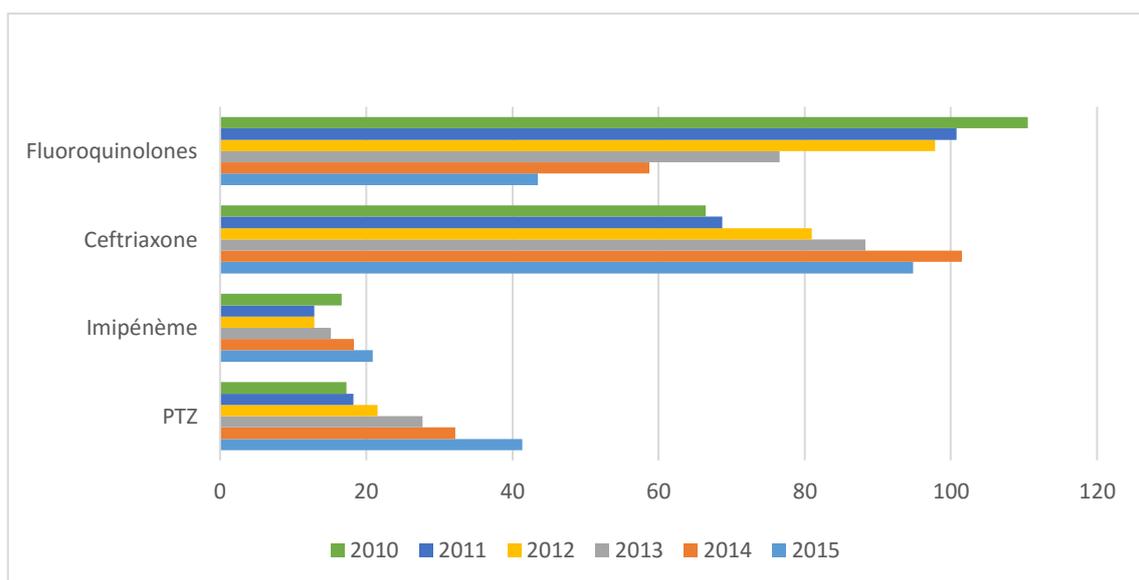
Lors de l'analyse de la consommation mensuelle de la PTZ, on constate une augmentation constante des volumes consommés, mais également une saisonnalité des prescriptions, qui se retrouve d'une année sur l'autre, en hiver (entre décembre et février) et en été (entre juillet et août). On constate que pour l'année 2015, les pics de consommation se situent en septembre (583 UCD) et décembre (678 UCD).

Figure 56 Visualisation des pics annuels de consommation : Consommation mensuelle en UCD de pipéracilline/tazobactam



L'analyse des données par DCI, ciblée sur les antibiotiques majeurs à large spectre, les fluoroquinolones, la ceftriaxone, l'imipénème, l'association pipéracilline/tazobactam, qui sont des antibiotiques de deuxième ligne ou des infections sévères, montrent une tendance à l'augmentation. Elle suit la tendance à l'augmentation des consommations au niveau national. Rapportée à l'activité, l'utilisation de la ceftriaxone passe de 66,4 en 2010 à 101 DDJ/1000JH en 2014, soit une augmentation de 52% (contre 34 % au niveau national, pour une période plus longue entre 2009 et 2014). On note toutefois une légère baisse à 94,8 DDJ/1000 JH en 2015.

Figure 57 Consommation en antibiotiques dans les services de médecine aigue (en DDJ/1000 JH)



#### 4. Discussion des premiers résultats

L'augmentation du recours à PTZ ne se fait donc pas dans un contexte global d'épargne en antibiotiques à large spectre sur l'hôpital. Si l'on constate bien une diminution de l'utilisation des fluoroquinolones, en revanche toutes les consommations en bêtalactamines à larges spectre, elles, ont augmenté dans le même temps. Il est possible de considérer que l'augmentation des prescriptions de C3G peut être un report de la prescription en fluoroquinolones, associée par ailleurs à une augmentation des prescriptions de macrolides sur la même période, ce qui correspond aux recommandations concernant le traitement de 1ere intention dans les pneumonies communautaires sévères résistantes à une première ligne de traitement. En revanche, il ne semble pas que ce report puisse, sauf cas particuliers, se faire sur des

antibiotiques à plus larges spectres, comme l'imipénème ou la PTZ, qui devrait à priori être considéré comme un mésusage. Sur cette même période, on constate une augmentation de l'incidence des documentations à entérobactéries résistantes aux C3G, on peut craindre l'obligation des cliniciens à se reporter sur des thérapeutiques à plus large spectre, du fait de la modification de l'écologie bactérienne.

L'hypothèse avancée au cours du CAI d'avril 2015, en concertation avec les cliniciens et l'infectiologue du CHEG, est que cette augmentation de prescriptions de pipéracilline/tazobactam provient au moins pour partie de la difficulté d'obtenir une documentation bactériologique, générant alors parfois une escalade de l'antibiothérapie non documentée, devant par exemple l'absence d'amélioration de l'état clinique du patient. Cette escalade dite « à l'aveugle », dans un contexte de l'augmentation de l'incidence des BMR, peut contraindre le clinicien à maintenir le patient sous antibiothérapie à large spectre, comme la pipéracilline/tazobactam, faute de documentation bactériologique apportant un diagnostic de certitude. C'est dans cette optique qu'un premier audit des prescriptions de pipéracilline/tazobactam est décidé afin de mieux appréhender la problématique, et cibler les actions à mettre en œuvre.

## B. Premier audit préliminaire

### 1. Méthodologie

Afin de palier à la saisonnalité des pathologies infectieuses et des prescriptions d'antibiothérapies qui en découle, les données ont été extraites du mois de juillet 2014 à juillet 2015, ce qui a permis d'identifier 257 patients ayant eu des prescriptions de pipéracilline/tazobactam sur cette période de 1 an. Les données de prescriptions sont extraites dans le tableur Excel® dans un premier temps, et analysées en triant les patients grâce à leurs IPP (numéro d'identification patient) et IEP (numéro de séjour), chaque dispensation étant datée et rattachée à numéro de séjour, ainsi qu'à un nombre d'UCD dispensée. Le tableur permet ainsi d'associer un numéro de séjour, c'est-à-dire une hospitalisation, avec une durée de traitement et nombre d'UCD dispensés par jour. Il n'est conservé que la première hospitalisation en cas de prescriptions multiples au cours de la période. Grâce au logiciel Excel®, 30 patients sont tirés au sort avec la fonction aléatoire. Un nombre aléatoire est associé à chaque patient, puis après un tri par ordre croissant de ces nombres associés, on relève les IEP des 30 premiers patients.

A partir de cette liste, et au regard des prescriptions, du logiciel du laboratoire Visual Patient<sup>®</sup>, ainsi du compte rendu du service des urgences et d'hospitalisation consultable dans le logiciel DOMIRE<sup>®</sup>, les dossiers sont analysés.

L'audit des prescriptions de pipéracilline/tazobactam est basé sur des outils d'évaluation des prescriptions antibiotiques, proposées par le CCLIN Sud-Ouest. Ces outils d'évaluation des pratiques professionnelles sont sous la forme de grilles d'audit, disponibles pour les fluoroquinolones (Annexe 1) et les carbapénèmes (Annexe 2). Il n'existe pas d'outils spécifiques d'évaluation des prescriptions de pipéracilline/tazobactam, les problématiques étant multiples et en l'absence de référentiel officiel d'utilisation, il sera nécessaire de réaliser une grille d'évaluation adaptée à la problématique de l'établissement. C'est pourquoi, dans le but de réaliser cette grille, il a été réalisé une première grille, afin de déterminer quelles étaient les services utilisateurs, les caractéristiques des patients et les indications dans lesquelles la pipéracilline/tazobactam est la plus fréquemment utilisée, ainsi que le contexte clinique associé.

Une première grille d'audit est formalisée, relevant 10 critères pour chaque patient inclus :

- Prescription documentée ou non à l'initiation
- Durée du traitement
- Durée d'hospitalisation
- Type d'infection
- Bactérie (espèce)
- Résistance aux antibiotiques : présence d'une BLSE
- Type de prélèvement microbiologique réalisé
- Ligne de traitement
- Traitement à 72H ou après réévaluation
- Diagnostique microbiologique à partir du prélèvement

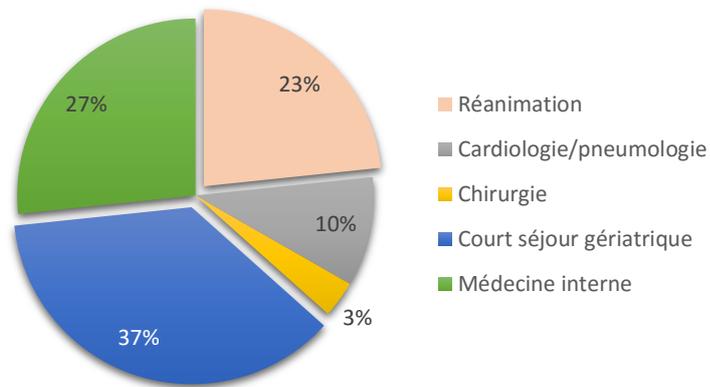
Les données sont recueillies au moyen d'une grille de recueil dans le tableur Excel<sup>®</sup>.

## 2. Résultats

La moyenne d'âge des patients inclus est de 77 ans, avec un sexe ratio Homme/Femme de 0,76. Toutefois, sur les 30 patients, 17 ont plus de 80 ans, 8 ont entre 60 et 80 ans et seulement 4 ont moins de 60 ans, 12 patients (40%) décéderont au cours de leur hospitalisation.

Les prélèvements identifieront 4 patients avec une infection ou un portage d'une BLSE, soit 13 %. La prise en charge des patients est répartie de façon majoritaire entre court séjours gériatrique (n=11), médecine interne (n=8) et réanimation (n=7), puis en service de cardiologie (n=3) et chirurgie. Aucun patient n'est retrouvé en secteur d'hospitalisation de long séjour ou d'hospitalisation à domicile.

Figure 58 Répartition des services dans lesquels les patients ont été pris en charge



Les résultats montrent une part majoritaire des infections pulmonaires dans les indications de PTZ, avec 46 % des prescriptions (n=14), suivie par les infections urinaires qui représente 20 % des indications (n=6), puis les infections intra-abdominales (n= 3), les prostatites ou pyélonéphrites (n=2), les infections cutanées (n=2), les sepsis graves (n=1), Les autres indications regroupent 2 patients, dont 1 patient pour lequel le foyer infectieux est resté indéterminé, le doute subsistant entre un foyer pulmonaire et une prostatite, ou les deux.

Figure 59 Nature de d'infection

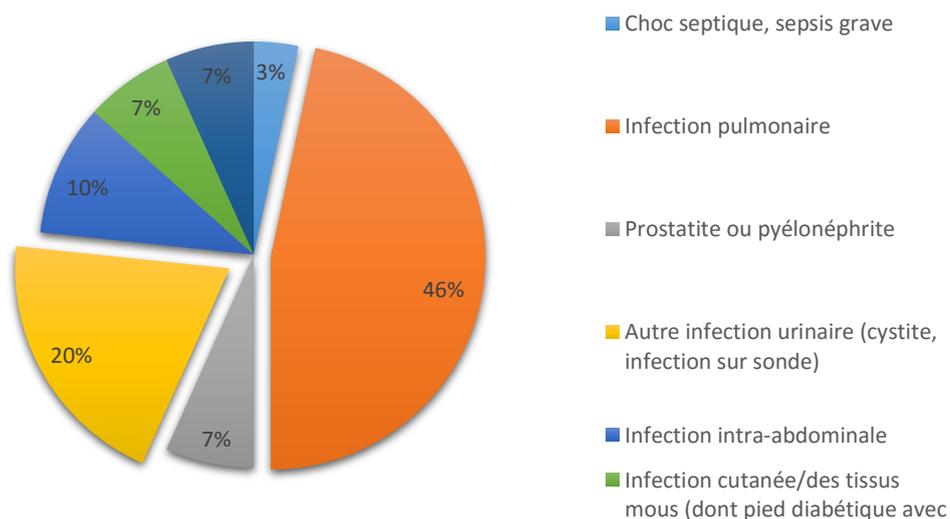
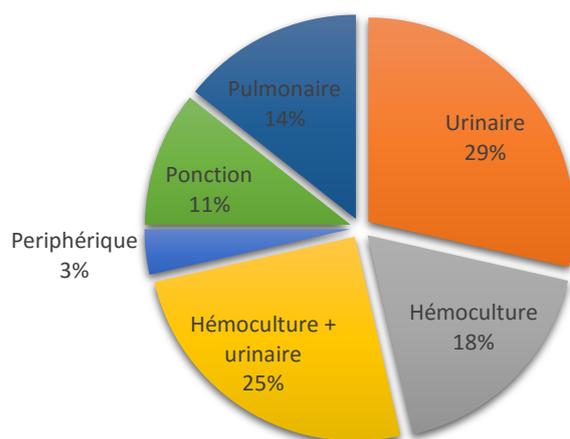


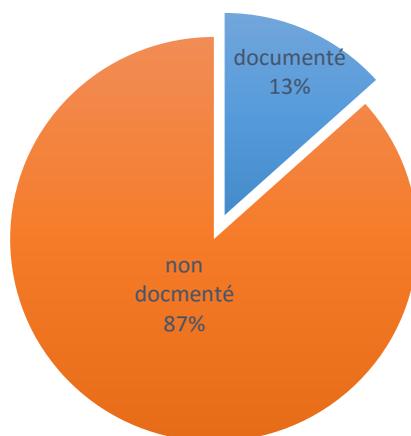
Figure 60 Origine des prélèvements microbiologiques



Il a été réalisé chez tous les patients (n=30) un prélèvement bactériologique, à visée de diagnostic étiologique. Les prélèvements les plus fréquemment relevés sont les ECBU (n=8) (Examen Cytobactériologique des Urines), l'hémoculture (n=5), et l'association des deux (n=7).

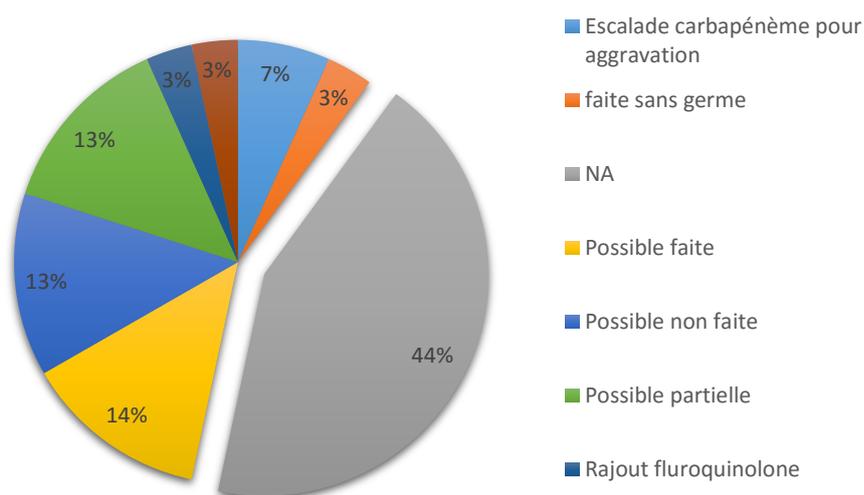
Bien que tous les patients aient bénéficié de prélèvements microbiologiques, seulement 4 prescriptions étaient documentées à l'initiation du traitement.

Figure 61 Documentation bactériologique à l'initiation du traitement



On relève que 44% des prescriptions (n= 13) ne sont pas modifiées, sans faire de distinction entre les prescriptions qui sont documentées et non documentées moment de la réévaluation.

Figure 62 Modification du traitement après réévaluation à 72H ou à réception de l'antibiogramme



Les prescriptions sont pour 67 % (n=20) de courte durée, moins de 7 jours ; 9 prescriptions ont duré entre 8 et 15 jours, et une seule plus de 15 jours, chez un patient ayant développé une infection dont le foyer est resté indéterminé, l'hypothèse diagnostique est une infection pulmonaire avec un possible prostatite associée, ce qui a justifié un traitement plus long.

Enfin le résultat bactériologique a permis d'établir le diagnostic microbiologique avec certitude dans 43 % des cas (n=13).

### 3. Discussion

Ce premier audit permet de révéler des informations : la moitié des infections est pulmonaire et deux tiers des traitements durent moins de sept jours. La majorité des traitements n'est pas documentée à l'initiation, le traitement est donc instauré de façon probabiliste le plus souvent.

Par ailleurs, les prélèvements sont nombreux mais, l'analyse des données pose le problème de l'adéquation entre prélèvement et site de l'infection, qui ne sont pas toujours liés, car si la moitié des patients présentent un foyer infectieux pulmonaire, seulement 4 (14 %) ont bénéficié d'un prélèvement pulmonaire. 4 patients se sont révélés porteurs de BLSE, une indication potentielle de la PTZ qui reste beaucoup plus élevée que l'épidémiologie nationale, ce qui s'explique puisqu'on analyse des patients ayant reçu de la PTZ, ce qui induit un biais important de

sélection. Par conséquent on peut penser que la PTZ a pu être utilisé chez des patients en situation échec par rapport à une première ligne de traitement.

Nous voyons à travers ces premiers résultats que les patients traités par pipéracilline/tazobactam, le sont pour la plupart dans le cadre d'infections sévères de façon probabiliste, dont un nombre non négligeable de patients décéderont. Ces infections sont majoritairement pulmonaires, touchant des hommes de plus de 80 ans. Ces patients sont pris en charge dans des services de médecine aigue. La durée d'hospitalisation est également supérieure à la moyenne des services correspondants, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'infections plus sévères ou nécessitant l'administration d'un antibiotique hospitalier.

Ces premières données nous ont permis de travailler à l'élaboration d'une grille d'évaluation des prescriptions plus précise, permettant d'approfondir les problématiques posées :

- L'épidémiologie bactérienne
- Le contexte clinique du patient
- Les lignes de traitement, afin d'évaluer les stratégies d'escalade thérapeutique
- La conformité des prescriptions, qui n'a pas été abordée dans ce premier volet
- La conformité des réévaluations

## C. Second audit

### 1. Méthodologie

A partir de ces informations préliminaires, deux options se dégagent :

- Il est possible, de tirer au sort des patients sur une période glissante de 1 an, et d'analyser les dossiers. Le nombre de dossiers à analyser prédéfini, devra alors être significatif devant le nombre de patient total.
- Une alternative, est de prédéterminer une période inférieure à 1 an, pour laquelle, les patients qui ont reçu de la pipéracilline/tazobactam, sont inclus dans l'étude. En fonction de la taille de période, la totalité peut être analysée, ou seulement une partie de l'échantillon après tirage au sort.

Afin de palier à la saisonnalité des pathologies et des prescriptions d'antibiothérapies infectieuses qui en découlent, à l'effet que pourrait représenter l'arrivée des nouveaux internes

sur les prescriptions, et d'être le plus représentatif de la situation actuelle, il est décidé en juillet 2016, en concertation avec l'infectiologue, d'utiliser comme référence la période de 3 mois du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2016.

Sur cette période, on retrouve 58 patients sur l'établissement, dont 55 ont été pris en charge en service de médecine aigue soit 95 %. Il est donc décidé d'inclure dans l'étude la totalité des patients de médecine aigue, pour cette période.

Les numéros IEP permettent au DIM de nous mettre à disposition les dossiers médicaux, qui sont sous format d'un dossier papier archivé. Les dossiers sont analysés au vu de certains critères, en prenant comme base de travail la méthode développée par le CCLIN Sud-ouest<sup>102</sup>. A partir de l'outil servant à évaluer dans son établissement les prescriptions de carbapénèmes, et grâce aux problématiques soulevées par le premier audit, il est proposé une grille d'audit des prescriptions, permettant d'analyser à la fois la conformité de l'indication des carbapénèmes mais aussi de la réévaluation, tout en relevant des paramètres concernant le patient. Sur cette base de travail, cet outil est retravaillé afin de pouvoir s'adapter au mieux aux pratiques de l'établissement, et au critère de prescriptions de la piperacilline/tazobactam qui restent plus larges que les carbapénèmes.

Sur les 55 patients inclus initialement, 50 dossiers ont pu être étudiés, car 1 patient avait eu une dispensation nominative dans le logiciel Pharma<sup>®</sup> en service de réanimation, mais la prescription avait été par la suite annulée, et ce patient n'a pas reçu de PTZ. Quatre autres dossiers n'étaient pas accessibles au moment de l'audit, car un rayonnage des archives médicales était en maintenance, et les dossiers correspondants indisponibles.

Une grille d'audit est formalisée (annexe III).

Dans une première partie, il est relevé 12 critères pour chaque patient inclus :

- Le service d'hospitalisation (initiation du traitement en cas de séjours comportant plusieurs services d'hospitalisation)
- Age du patient
- Sexe du patient
- Date de début de traitement et date de fin de traitement (durée de traitement)
- Espèce de bactérie ou NA si sans documentation
- Si la bactérie est identifiée : BLSE ou Non BLSE
- Niveau de résistance de la bactérie

- Type d'infection
- Ligne d'antibiothérapie, au moment de l'instauration de la pipéracilline/tazobactam
- Prescription documentée à l'initiation du traitement par pipéracilline/tazobactam
- Prélèvement microbiologique réalisé avant toute antibiothérapie
- Type de prélèvement microbiologique réalisé avant le début du traitement par pipéracilline/tazobactam

Dans une seconde partie, des critères de prescription sont relevés, qui permettent de déterminer dans quelles circonstances cliniques la prescription est effectuée :

- Indication en cas de traitement probabiliste
- Indication cas de traitement documenté
- Réévaluation de l'antibiothérapie

Tous ces critères, ont été établis en concertation avec l'infectiologue du CHEG, dans le but de pouvoir analyser les prescriptions, leur contexte clinique et de pouvoir analyser les pratiques professionnelles.

A partir de ces données, on obtient d'une part des données épidémiologiques concernant les patients ayant reçu de la pipéracilline/tazobactam, et d'autres part des données médicales permettant d'évaluer la conformité de deux critères est déterminée :

- Le critère A détermine la conformité de l'indication de la prescription de l'association pipéracilline/tazobactam.
- Le critère B détermine la conformité de l'indication de la réévaluation de l'antibiothérapie qui doit être effectuée et tracée dans le dossier médical du patient.

Les données sont traitées dans le tableur Excel<sup>®</sup>. L'utilisation du tableur Excel<sup>®</sup>, avec l'utilisation de formules dynamiques, permet à la fois un traitement statistique des données et la production simplifiée des résultats sous forme de graphiques. La conformité des critères A et B est calculée de façon automatisée, en fonction des paramètres qui sont entrés dans la grille de saisie pour chaque patient inclus, elle est prédéterminée et annotée dans la grille de saisie.

La grille a dû être totalement repensée, afin de correspondre aux besoins de l'audit, et des réponses que l'on pouvait en attendre.

Figure 63 Capture d'écran du tableau de recueil de données dans le logiciel Excel (1/2)

Figure 64 Tableau de recueil de données dans le logiciel Excel (2/2)

Niveau de résistance de la bactérie		1		1	3	1	
BLSE	N/A	Non			Oui	Non	
Comorbidité sévère	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
Type d'infection	Infection pulmonaire	ostate ou pyélonéphr	Infection pulmonaire	Infection pulmonaire	Infection pulmonaire	urinaire (cystite, infect	Infection intra-abdominal
Ligne d'antibiothérapie	2	2	2	2	1	2	2
Prescription documentée à l'initiation du traitement par pipéracilline/tazobactam	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Prélèvement microbiologique réalisé avant toute antibiothérapie	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Type de prélèvement microbiologique réalisé avant le début du traitement par pipéracilline/tazobactam	Sérologie	ECBU	ECBU	ECBU	ECBU	Sérologie	ECBU
Prélèvement 2	Aucun				Périphérique	ECBU	
Prélèvement 3					PDP	Hémoculture	
Prélèvement 4							
<b>Evaluation de la conformité de l'indication de la pipéracilline/tazobactam</b>							
<b>Le traitement est probabiliste :</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>critere majeur</b>							
A1. Sepsis sévère		Oui				Oui	
A2. Infection sévère					Oui		
A2. Fièvre		Oui					Oui
A3. Encombrement bronchique/dépendance O2	Oui	Oui	Oui	Oui			
A4. Dysurie							
A5. Inhalation probable/confirmée		Oui	Oui				
A6. Aggravation de l'état général	Oui	Oui	Oui	Oui			
<b>critere mineur</b>							
A7. Echeec de traitement par ATB à large spectre C3G, FQ au deb de 48 heures	Oui	Oui	Oui	Oui			Oui
A8. Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois							
A9. Antécédents d'identification de BMR					Oui	Oui	
A10. Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD		Oui			Oui	Oui	
A11. Immunodépression							
<b>Le traitement est documenté à l'initiation du traitement :</b>							
A12. Infection sans alternative ou contre indication à l'alternative (allergie, toxité, sévère)							
A13. Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées							
<b>CONFORMITE DU CRITERE A</b>	VRAI	VRAI	VRAI	VRAI	VRAI	VRAI	VRAI
<b>Evaluation de la réévaluation à 48-72h (critère B) :</b>							
B1. Réévaluation à 48-72h, ou à réception de l'antibiogramme	N/A	Oui	Oui	N/A	Oui	Oui	Oui
B2. Traitement par pipéracilline/tazobactam documenté		2				1	
B3. Traitement par pipéracilline/tazobactam non documenté			1		2		5
<b>CONFORMITE DU CRITERE B</b>	FAUX	VRAI	VRAI	FAUX	VRAI	VRAI	VRAI
<b>CONFORMITE DE L'ORDONNANCE (A + B)</b>	FAUX	VRAI	VRAI	FAUX	VRAI	VRAI	VRAI

## 2. Résultat

Cet audit nous a permis d'analyser 50 dossiers de patients.

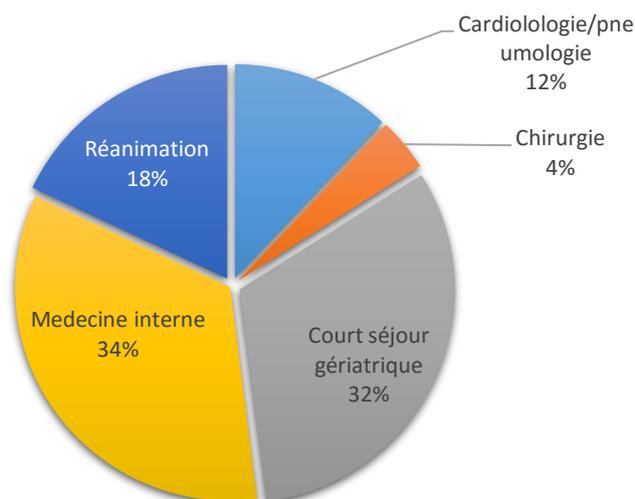
### Données épidémiologiques

Sur les 50 patients, 29 sont des hommes soit 58 % ; et 21 femmes soit 42%. La moyenne d'âge est de 75,7 ans, pour une médiane de 80 ans. Le patient le plus jeune a 41 ans, tandis que le plus âgé à 92 ans. La moyenne d'âge des hommes est de 72,2 ans, celui des femmes de 80,5 ans.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 15,7 jours.

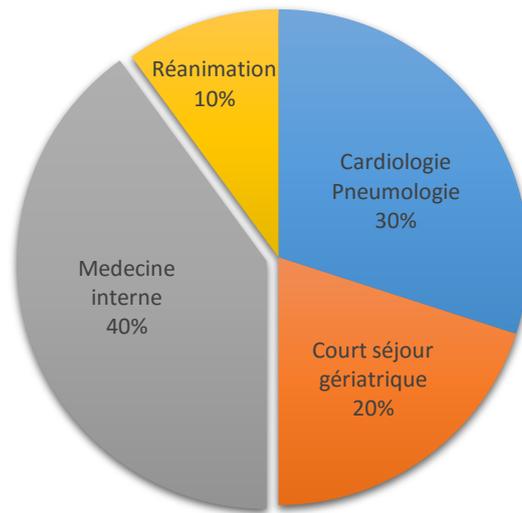
Les patients ont majoritairement été pris en charge en service de médecine interne (n=17), court séjour gériatrique (n=16), puis en réanimation/USC (n=9), cardiologie/pneumologie (n=9) et en chirurgie (n=2). Lorsque le patient est muté en cours d'hospitalisation, il est pris en considération le service qui a instauré le traitement par PTZ.

Figure 65 Répartition des services d'hospitalisation des patients



Sur les 50 patients, 10 décèderont au décours de leur hospitalisation, parmi lesquels 7 patients sont des hommes et 3 sont des femmes. Leur moyenne d'âge est de 77,1 ans, légèrement plus élevée que la moyenne de la cohorte, tandis que la médiane est identique, égale à 80 ans. La répartition des services dans lesquels ces patients ont été hospitalisés se superpose à la répartition générale.

Figure 66 Répartition des services dans lesquels les 10 patients sont décédés



### Données cliniques

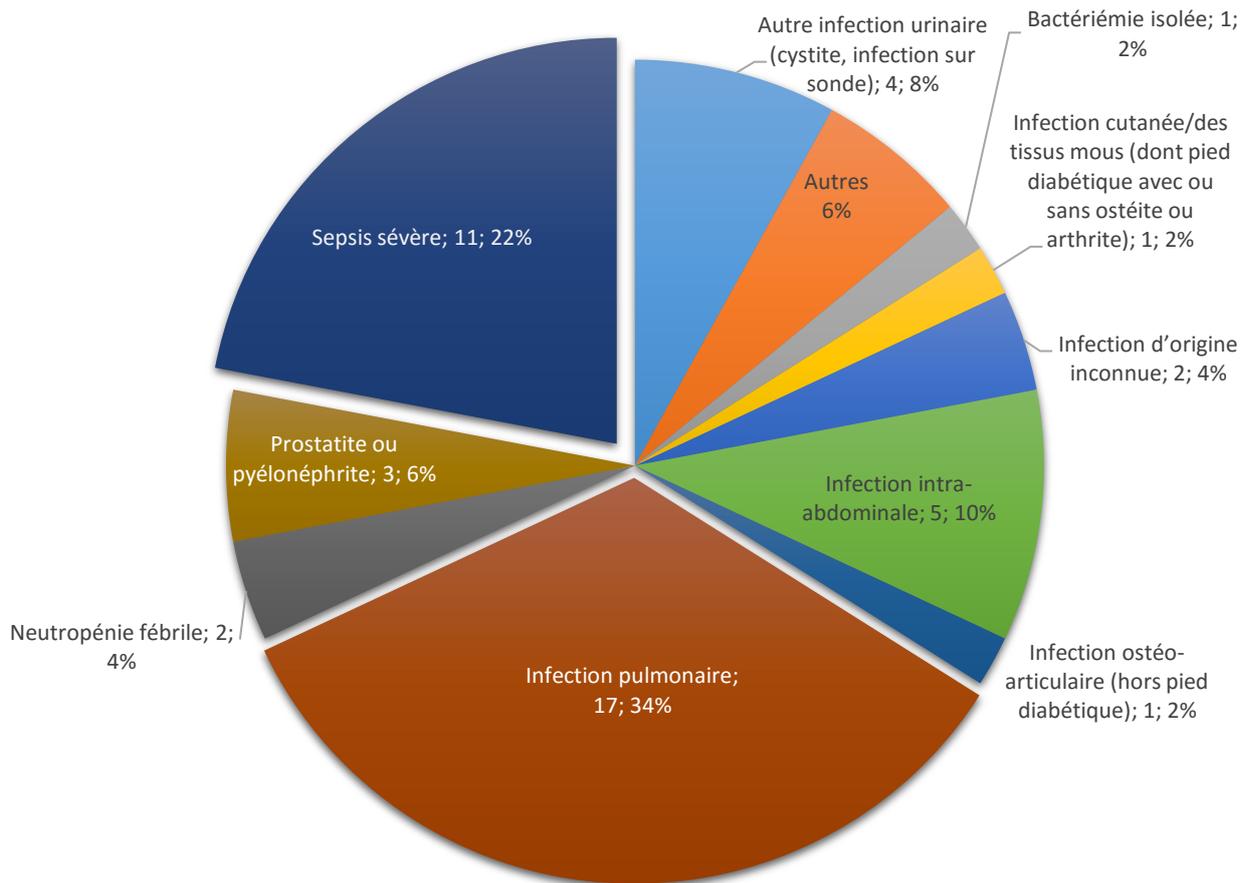
La durée moyenne de prescription est de 5,86 jours pour une durée médiane de 6 jours, 11 prescriptions au total ont duré 6 jours ; 23 prescriptions ont une durée inférieure ou égale à 5 jours ; 22 entre 6 et 9 jours, et 5 auront duré 10 jours et plus.

Les indications sont majoritairement pulmonaires (n=17) et le sepsis sévère (n=11). Les patients catégorisés en sepsis sévère sont des patients dont le point de départ infectieux est resté incertain au moment de la prescription. Sur les 11 diagnostics de sepsis sévères, 4 prescriptions sont documentées à l'initiation (hémoculture positive), 2 correspondent à des infections à BLSE sans alternative et 2 ont été justifiées par la sévérité de l'infection.

Au total ce sont 20 patients pris en charge en état de sepsis sévère, dont 9 sont d'étiologie connue :

- 3 infections pulmonaires
- 1 prostatite ou pyélonéphrite
- 2 autres infections urinaire (cystite, infection sur sonde)
- 1 infection intra-abdominale
- 1 infection ostéo-articulaire
- 1 autre

Figure 67 Type d'infection

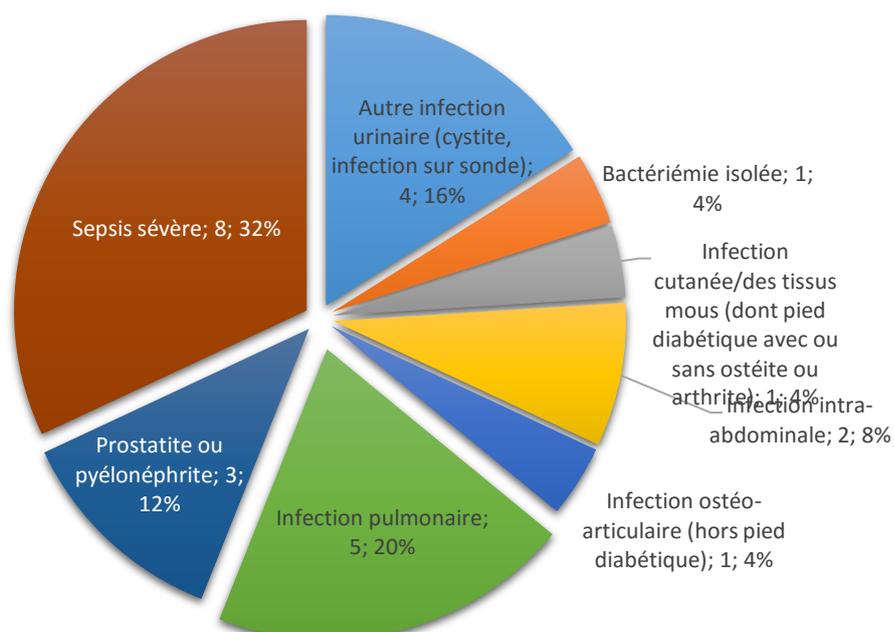


Les traitements par PTZ sont très largement instaurés de façon probabiliste, ce qui est le cas pour 45 patients, soit 94 %. Seuls 5 traitements (10 %) étaient documentés au moment de l'instauration de la prescription :

- 4 étaient des sepsis sévères d'origine incertaine, dont 2 EBLSE
- 1 prostatite/pyélonéphrite, due à une EBLSE

Au bout de 48/72H, ce sera 50 % des prescriptions (n=25) qui seront documentées : 5 avant et 20 après la prescription. Les infections qui sont le plus fréquemment documentées sont, le sepsis sévère (n=8), les infections pulmonaires (n=5) et les infections urinaires (n=4).

Figure 68 Type d'infection chez les patients pour lesquels une bactérie a été identifiée



Lorsque l'on s'intéresse au taux de documentation bactériologique, en fonction de la localisation de l'infection, on retrouve des niveaux de documentation variables : la totalité des infections de localisation autres (3/3), neutropénie fébrile (2/2) et d'infections d'origines indéterminées (2/2) ne seront pas documentées. Les infections d'origines pulmonaires (12/17) et intra-abdominales (3/5) resteront majoritairement non documentés, comme une part minoritaire des sepsis sévères (3/11). Les autres localisations seront toutes documentées de façon exhaustive, notamment les infections urinaires, prostatites et pyélonéphrites (7/7).

Figure 69 Documentation bactériologique en fonction du diagnostic

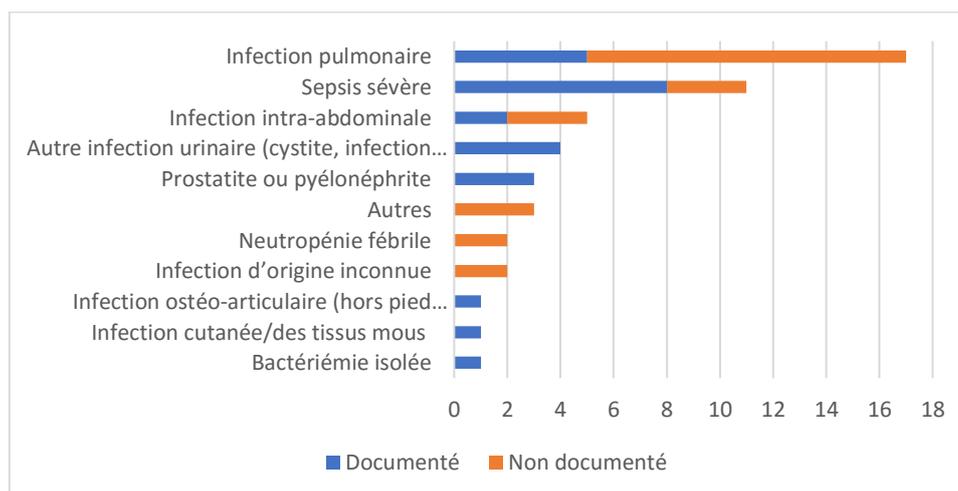


Figure 70 Documentation bactériologique en fonction de la localisation

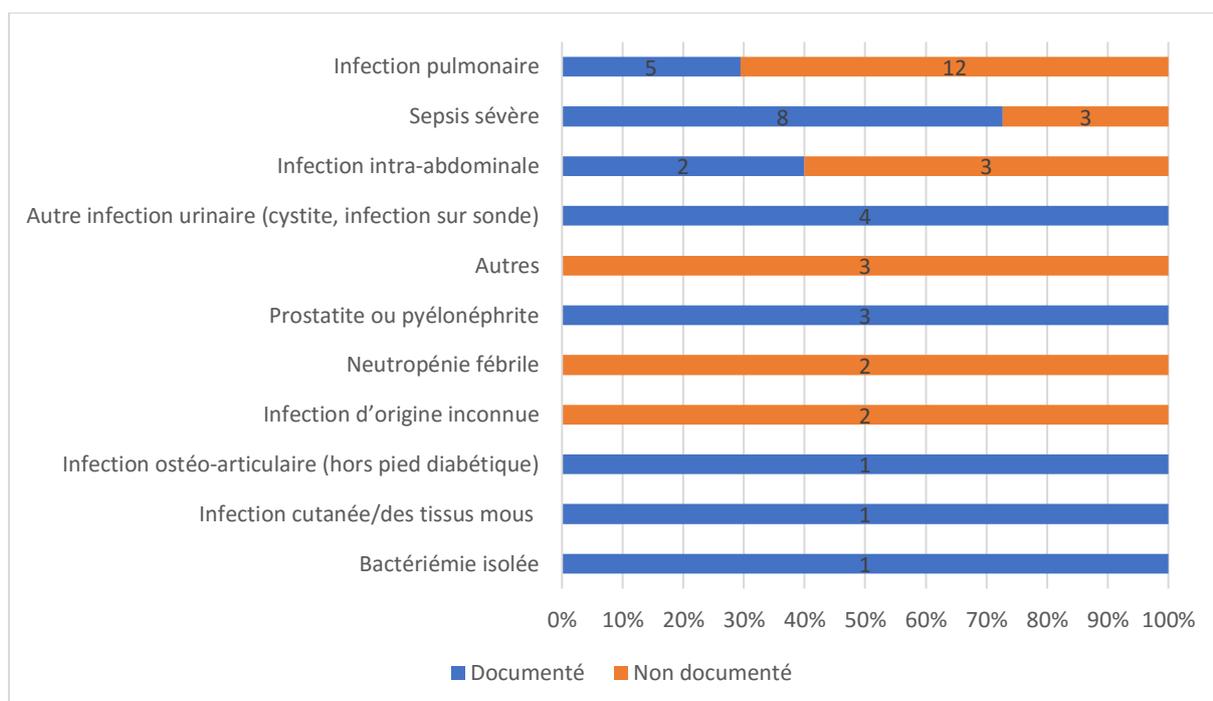
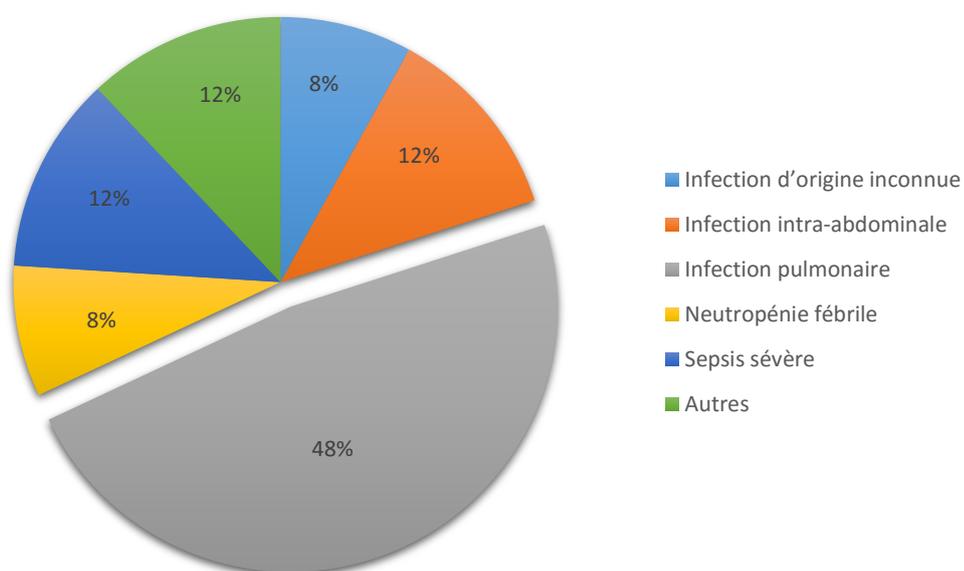
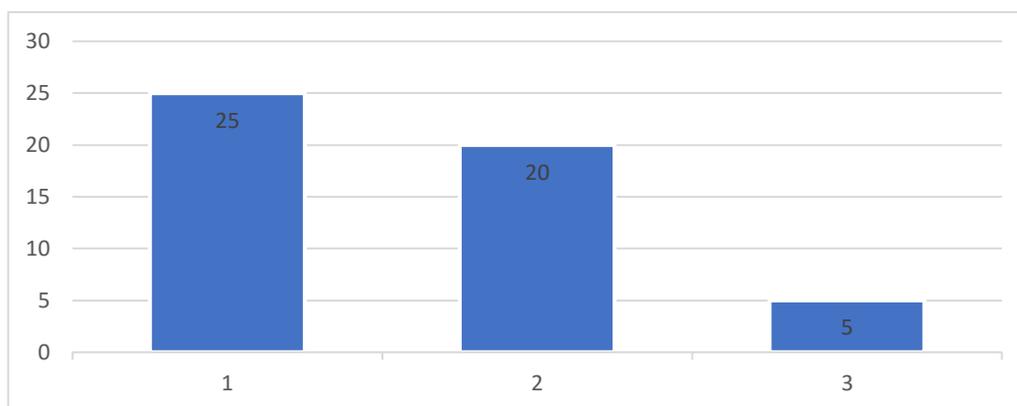


Figure 71 Type d'infection chez les patients pour lesquels aucune documentation bactériologique n'a pu être effectuée



Lorsque le traitement a débuté, il s'agissait pour 50 % des patients (n=25) d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, pour 40 % (n=20) d'une 2<sup>e</sup> ligne et 10 % (n=5) en 3<sup>e</sup> ligne.

Figure 72 Ligne de traitement



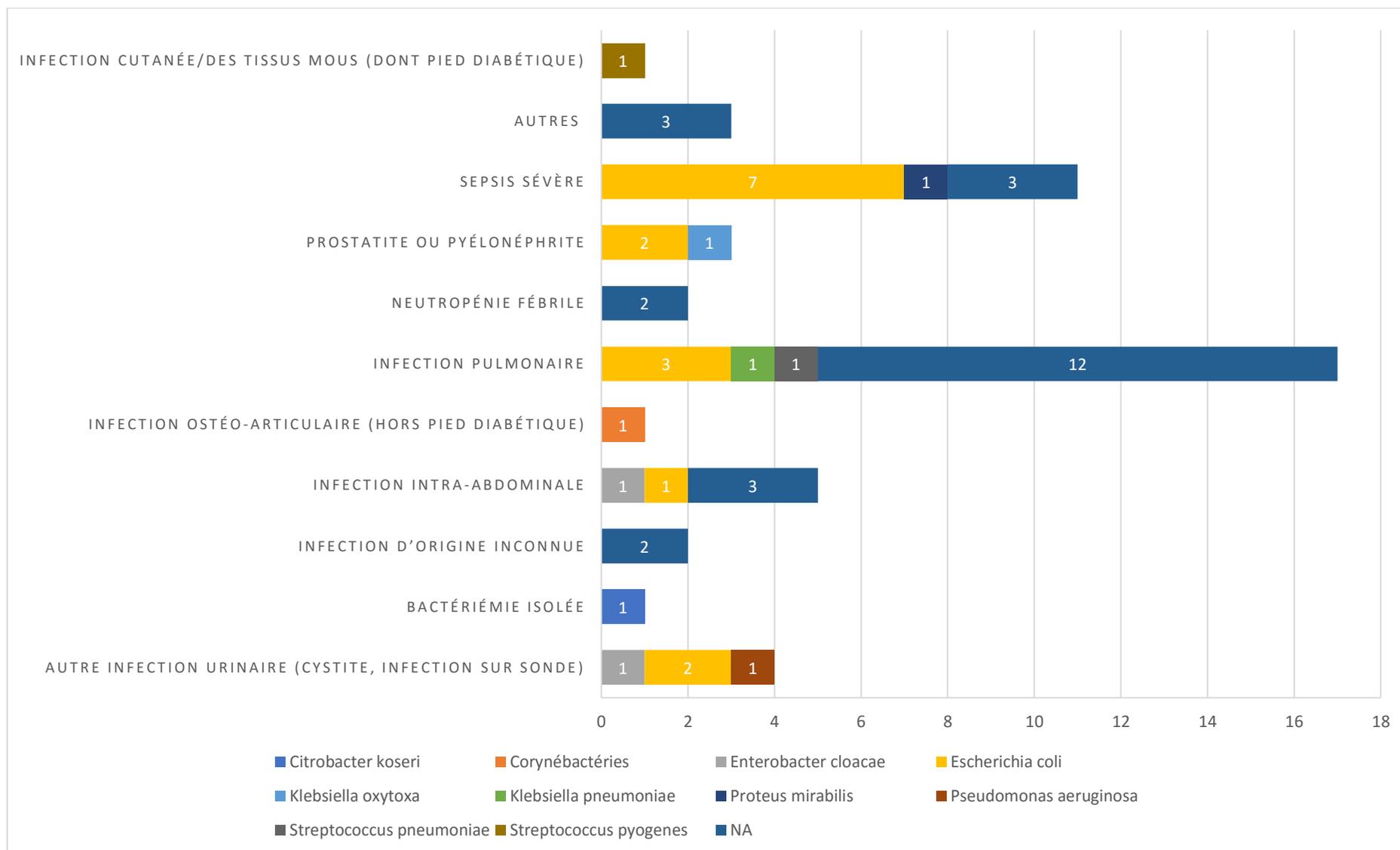
### Bactériologie

25 bactéries sont identifiées à partir des prélèvements, rattachés à 25 patients différents ; dont 15 *Escherichia coli*. Parmi ces 25 bactéries, 4 étaient des BLSE. La majorité sont des entérobactéries (n=21) et une seule (corynebactérie) ne correspond pas au spectre de PTZ.

Tableau 24 Bactériologie

Bactérie isolée	Nombre de Patients	BLSE
<i>Citrobacter koseri</i>	1	
<i>Corynébactéries</i>	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	
<i>Escherichia coli</i>	15	2
<i>Klebsiella oxytoxa</i>	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	
NA	25	
Total général	<b>50</b>	<b>4</b>

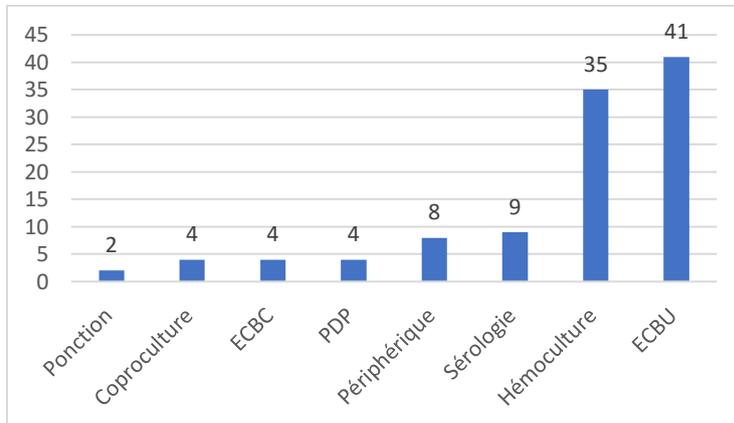
Figure 73 Documentation microbiologique en fonction du type d'infection, détaillé



## Les données sur les prélèvements à visée microbiologique :

32 patients, soit 64 %, ont bénéficié d'un prélèvement à visée diagnostique bactériologique, avant toute antibiothérapie. Chez 15% des patients, un antibiotique a été administré avant le prélèvement et 3 n'ont eu aucun prélèvement avant l'instauration du traitement par pipéracilline/tazocilline. 107 prélèvements ont été effectués pour 47 patients :

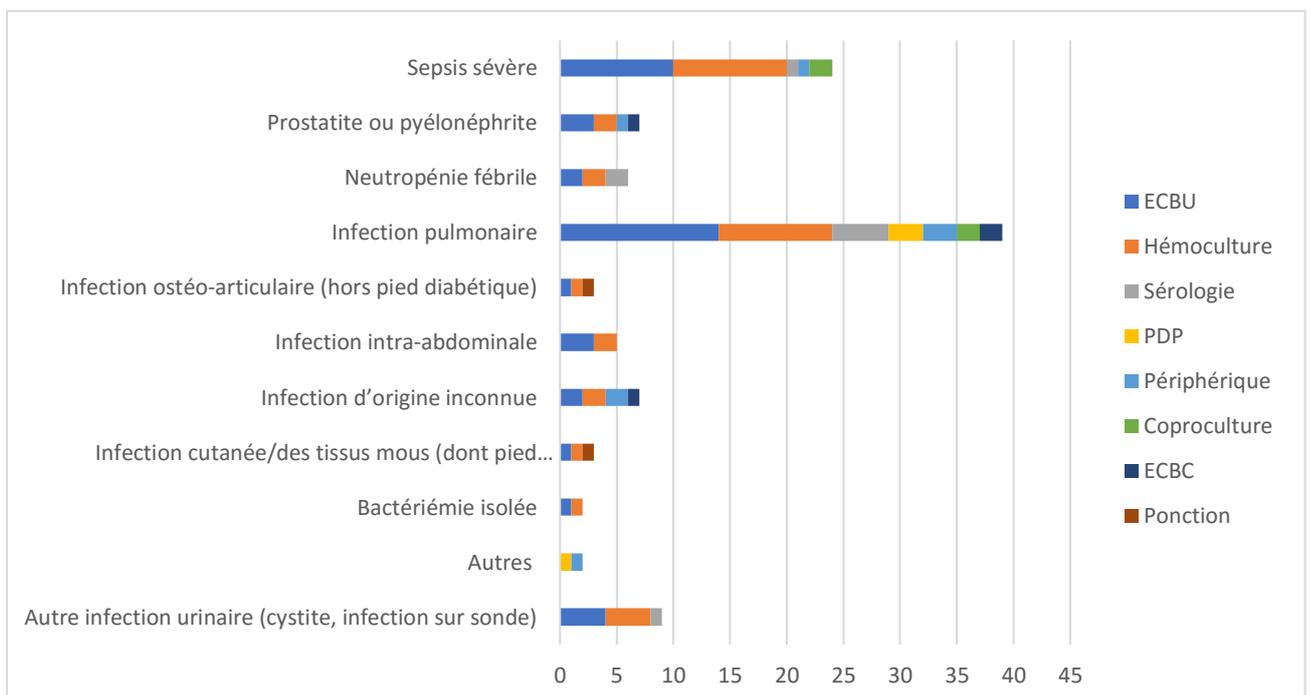
Figure 74 Type de prélèvement effectué



Type de prélèvement	Nombre
Coproculture	4
ECBC	4
ECBU	41
Hémoculture	35
PDP	4
Périphérique	8
Ponction	2
Sérologie	9
Total général	107

Le type de prélèvement auquel il a été le plus fait recours ont été l'ECBU (n=41) et l'hémoculture (n=35). Les infections pulmonaires sont les infections pour lesquelles le plus grand nombre de prélèvements a été effectués : sur les 17 patients pour qui il a été diagnostiqué une infection pulmonaire, 39 prélèvements sont réalisés.

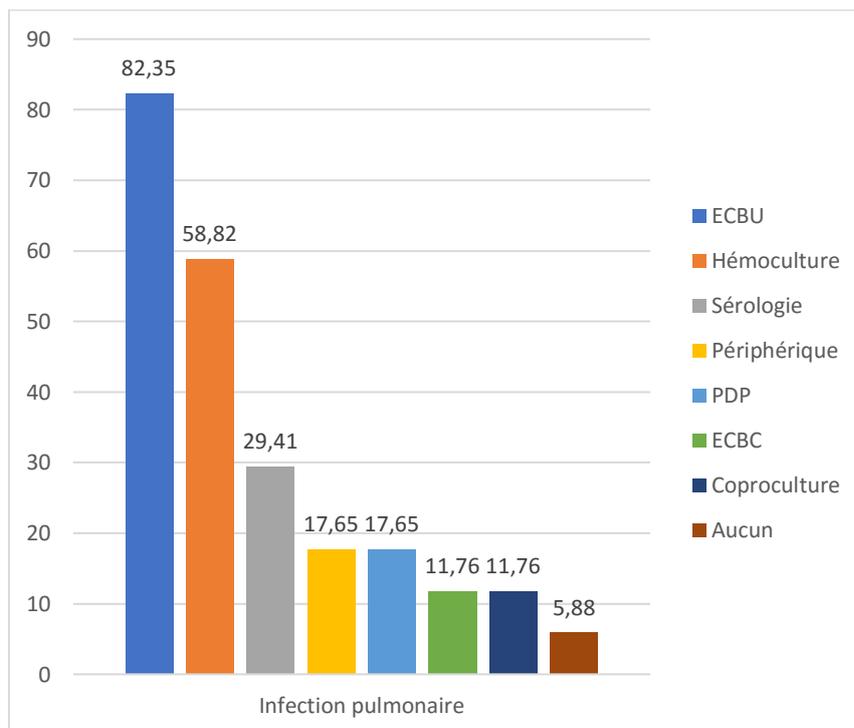
Figure 75 Nombre et types de prélèvements en fonction du site de l'infection



L'observation des types de prélèvement qui ont été effectués chez les patients chez lesquels une infection pulmonaire a été diagnostiquée, montre que seul 2 patients sur les 17 ont pu bénéficier d'un ECBC (examen cyto-bactériologique des crachats) et 3 d'un PDP (prélèvement distal protégé). Ces patients étant distincts, au total 5 patients sur les 17 (soit 29 %) ont eu un prélèvement direct à visée diagnostique pulmonaire, alors que 82 % ont bénéficié d'un ECU.

Figure 76 Type de prélèvement effectué en cas d'infection pulmonaire (exprimé en pourcentage de patient)

Tableau 25 Nombre de patient pour lequel il a été effectué un prélèvement en cas d'infection pulmonaire (n=17)



Prélèvement	Nombre
<b>ECU</b>	14
<b>Hémoculture</b>	10
<b>Sérologie</b>	5
<b>Périphérique</b>	3
<b>PDP</b>	3
<b>Coproculture</b>	2
<b>ECBC</b>	2
<b>Aucun</b>	1
<b>Ponction</b>	0

Les 5 patients qui ont eu des sérologies, ont tous eu au moins une antigenurie pneumococcique, permettant d'orienter le diagnostic vers une pneumonie à pneumocoque.

Lorsque l'on ne regarde sur l'effectif global, uniquement chez les patients ayant eu un prélèvement à visée étiologique pulmonaire, 10 patients ont eu un prélèvement à visée pulmonaire, et seulement 6, soit 35%, ont bénéficiés d'un prélèvement local :

- 3 patients ont eu un PDP
- 2 patients ont eu un ECBC
- 4 patients ont eu une sérologie antipneumococcique
- 1 patient a eu un PDP + ECBC + Sérologie

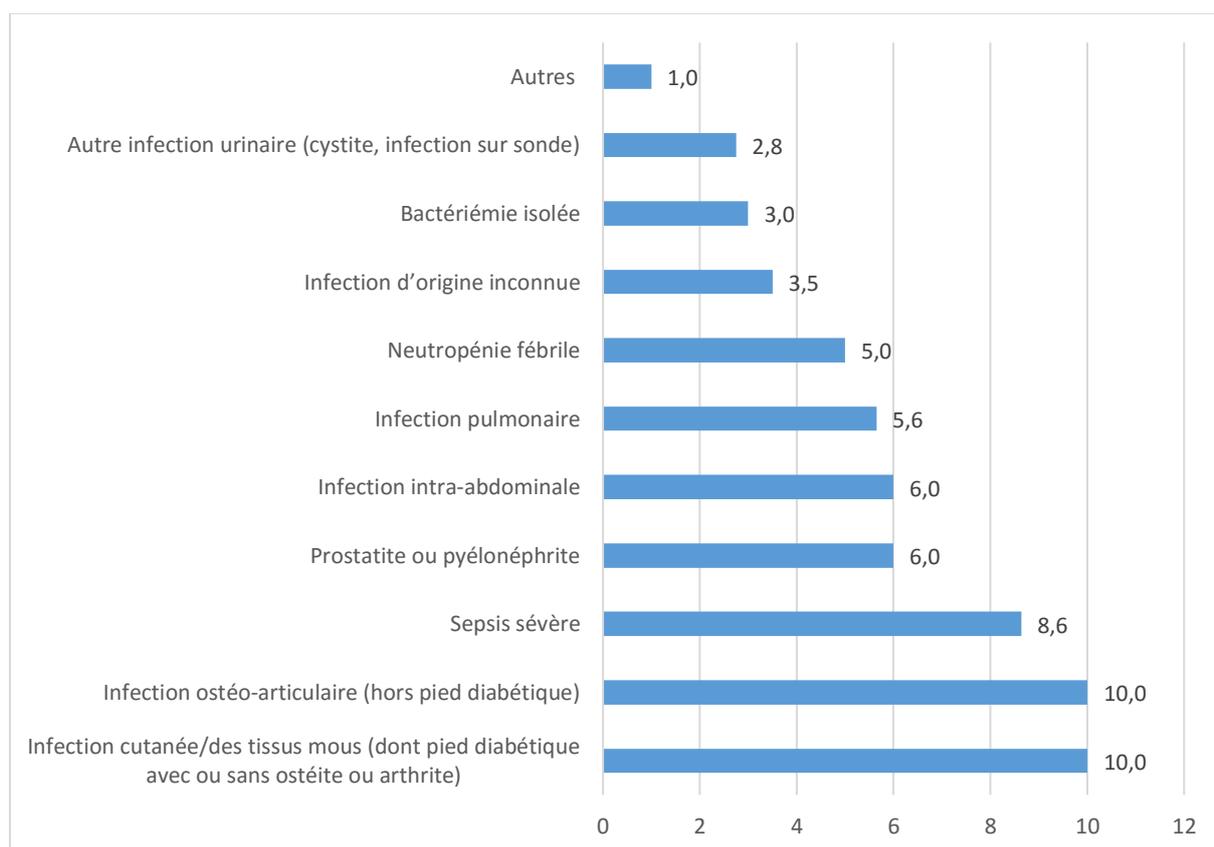
### Durée de prescription de pipéracilline/tazobactam :

La durée de la prescription est comme il était attendu, sensiblement différente en fonction du type d'infection traitée, les infections sévères telles que les infections des tissus mous, ostéoarticulaires et les sepsis sont générateurs des prescriptions les plus longues.

Tableau 26 Durée de prescription de pipéracilline/tazobactam en fonction de la localisation

Type d'infection	Nombre	Durée moyenne de traitement
Autre infection urinaire (cystite, infection sur sonde)	4	2,75
Bactériémie isolée	1	3
Infection cutanée/des tissus mous	1	10
Infection d'origine inconnue	2	3,5
Infection intra-abdominale	5	6
Infection ostéo-articulaire (hors pied diabétique)	1	10
Infection pulmonaire	17	5,65
Neutropénie fébrile	2	5
Prostatite ou pyélonéphrite	3	6
Sepsis sévère	11	8,64
Autres	3	1
<b>Total général</b>	<b>50</b>	<b>5,86</b>

Figure 77 Durée moyenne de prescription en fonction du site d'infection



La documentation bactériologique, n'a en revanche que peu d'impact sur la durée des prescriptions, les traitements documentés à l'initiation ou qui l'ont été ont duré en moyenne 6,56 jours, contre 5,16 en cas d'absence de documentation. L'échantillon est probablement trop petit pour pouvoir tirer des conclusions.

Tableau 27 Durée moyenne de prescription en fonction de la documentation

Étiquettes de lignes	Documenté	Non documenté	Total
<b>Autre infection urinaire (cystite, infection sur sonde)</b>	2,8		2,8
<b>Bactériémie isolée</b>	3		3
<b>Infection cutanée/des tissus mous</b>	10		10
<b>Infection d'origine inconnue</b>		3,5	3,5
<b>Infection intra-abdominale</b>	4	7, 3	6
<b>Infection ostéo-articulaire</b>	10		10
<b>Infection pulmonaire</b>	5,6	5, 7	5,6
<b>Neutropénie fébrile</b>		5	5
<b>Prostatite ou pyélonéphrite</b>	6		6
<b>Sepsis sévère</b>	9,5	6,3	8,6
<b>Autres</b>		1	1
<b>Total général</b>	<b>6,56</b>	<b>5,16</b>	<b>5,86</b>

### **Evaluation de la conformité de l'indication de la pipéracilline/tazobactam (critère A) :**

Le critère A nous permet au cours de cet audit d'évaluer la conformité de l'indication :

*Si le traitement est probabiliste :*

<u>Critères majeurs</u> Tableaux cliniques	<u>Critères mineurs</u> Facteurs associés au tableau clinique
A1. Sepsis sévère A2. Infection sévère A2. Fièvre A3. Encombrement bronchique A4. Dysurie A5. Inhalation probable/confirmée A6. Aggravation de l'état général	A7. Echec de traitement par ATB à large spectre C3G, FQ au-delà de 48 heures A8. Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont mono dose) dans les 3 mois A9. Antécédents d'identification de BMR A10. Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD A11. Immunodépression

*Si le traitement est documenté à l'initiation du traitement :*

A12. Infection sans alternative ou contre-indication à l'alternative (allergie, toxicité, sévérité)

A13. Alternative à l'antibiogramme

*Le critère A est alors conforme, si*

- A1, A2 ou A12 est vrai
- Il est retrouvé un critère majeur et au moins un critère mineur

Sur les 50 prescriptions évaluées, 46 prescriptions (92 %) sont conformes et 4 indications sont non conformes (8%), toutes probabilistes :

- Une suspicion d'inhalation chez un patient jeune ayant réalisé une intoxication médicamenteuse volontaire. Le prélèvement périphérique et le PDP étant négatif a eu pour conséquence un arrêt thérapeutique après 24 H.
- Une mise en place d'un traitement antibiotique chez un patient de réanimation pour surveillance de plaie vésicale. En l'absence de prélèvement, et sans critères cliniques ou radiographiques d'infection, le traitement a été arrêté au bout de 24 H.
- Un patient présentant un hématome post-opératoire, et une potentielle infection pulmonaire avec une notion d'encombrement bronchique dans le dossier, a été hospitalisé 24 jours avec une mise en place de 9 jours de PTZ.
- Un patient présentant une infection pulmonaire dans un contexte de sigmoïdite avec diarrhée a reçu 9 jours de traitement par PTZ sur une hospitalisation de 19 jours, malgré l'absence de clinique dans le dossier, ainsi qu'un ECBU, des hémocultures et une coproculture négative.

Pour 41 patients (82 %), la prescription de PTZ a été instaurée de façon probabiliste, et 5 prescriptions documentées, conformes car sans alternative ou CI (Critère A12).

Tableau 28 Répartition du critère A en cas de traitement probabiliste à l'instauration

Critère A	Total
A1. Sepsis sévère	16
A2. Fièvre	20
A2. Infection sévère	12
A3. Encombrement bronchique/dépendance O2	17
A4. Dysurie	6
A5. Inhalation probable/confirmée	6
A6. Aggravation de l'état général	15
A7. Echec de traitement par ATB à large spectre C3G, FQ au-delà de 48 heures	16
A8. Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois	5
A9. Antécédents d'identification de BMR	6
A10. Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD	8
A11. Immunodépression	7

### **Evaluation de la conformité de la réévaluation de la prescription (critère B) :**

La réévaluation de la prescription est retenue comme conforme lorsqu'elle a été à la fois tracée dans le dossier, et qu'elle a menée à l'action qui est attendue, notamment l'adaptation de l'antibiothérapie au regard des résultats bactériologiques lorsque ceux-ci sont disponibles. La réévaluation a été jugée conforme pour 38 patients (76 %) et non conformes pour 12 patients (24 %). Parmi les 12 réévaluations non conformes, seulement 7 (14 %) ont pu être analysées car 5 prescriptions avaient été arrêtées avant 48 H, ou le patient était décédé. Les prescriptions n'étaient pas conformes car :

- 4 n'ont pas été réévaluées à 48-72 h, ou à réception de l'antibiogramme
- 2 ont été poursuivies malgré une indication non conforme
- 1 désescalade possible n'a été réalisée que partiellement

38 réévaluations de prescription ont été évaluées conformes :

- Après réévaluation, en cas de documentation bactériologique ; plus de la moitié des traitements sont désescaladés (n=11), tandis que les autres sont ou poursuivis (n=9), ou escaladés (n=1).
- Lorsque aucune documentation bactériologique n'a pu être réalisée, environ un tiers des traitements sont stoppés (n=5), un tiers poursuivis (n=5) et un tiers associés à un antibiotique supplémentaire (n=6).

Tableau 29 Action réalisée suite à la réévaluation (38 réévaluations conformes)

Traitement documenté (N=21)		Traitement non documenté (N=17)	
Désescalade de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam possible et réalisée	11	Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam	5
Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam sans alternative ou contre-indication (allergie, toxicité, sévérité)	9	Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam et ajout d'un autre antibiotique	6
Escalade documentée de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam pour un carbapénème	1	Escalade de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam pour un carbapénème	1
		Arrêt antibiothérapie	5

## IV. Analyse des résultats

La consommation en antibiotique, supérieure à la moyenne nationale, est à mettre en relation probablement à la typologie des patients hospitalisés au CHEG. Comme le montre la synthèse des résumés d'hospitalisation (RUM) de l'année 2015, une proportion non négligeable de patients hospitalisés en service de médecine, orientés depuis les urgences, pour une pathologie infectieuse, notamment des pneumopathies, ce qui corrobore le nombre important de localisation pulmonaire dans l'étude.

Figure 78 Répartition des diagnostics les plus utilisés au CSG

Chapitre de la CIM10		Nb de DP	Nb de DR	Total
J18	Pneumopathie à micro-organisme non précisé			
S06	Lésion traumatique intracrânienne			
K56	Iléus paralytique et occlusion intestinale sans hernie			
I50	Insuffisance cardiaque			
J44	Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques			
I63	Infarctus cérébral			
S32	Fracture du rachis lombaire et du bassin			
N39	Autres affections de l'appareil urinaire			
E87	Autres déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques			
N10	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (Pyélonéphrite aiguë)			
J69	Pneumopathie due à des substances solides et liquides			
R41	Autres symptômes et signes relatifs aux fonctions cognitives et à la conscience			
A41	Autres septicémies			
D50	Anémie par carence en fer			
E11	Diabète sucré non insulino-dépendant			
R29	Autres symptômes et signes relatifs aux systèmes nerveux et ostéo-musculaire			
K80	Cholélithiase			
I95	Hypotension			
A09	Diarrhée et gastro-entérite d'origine présumée infectieuse			
S42	Fracture de l'épaule et du bras			
G45	Accidents ischémiques cérébraux transitoires et syndromes apparentés			
G41	État de mal épileptique			
N30	Cystite			

Figure 79 Répartition des diagnostics les plus utilisés en Médecine interne

Chapitre de la CIM10		Nb de DP	Nb de DR	Total
F10	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool			
N10	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (Pyélonéphrite aiguë)			
E11	Diabète sucré non insulino-dépendant			
K56	Iléus paralytique et occlusion intestinale sans hernie			
J18	Pneumopathie à micro-organisme non précisé			
C18	Tumeur maligne du côlon			
I50	Insuffisance cardiaque			
D50	Anémie par carence en fer			
J44	Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques			
K85	Pancréatite aiguë			
J69	Pneumopathie due à des substances solides et liquides			
R52	Douleur, non classée ailleurs			
K80	Cholélithiase			

La provenance des patients est diversifiée, mais il n'a pas été retenu dans l'audit de la tracer. Cela aurait pu permettre d'analyser la provenance des patients qui reçoivent une antibiothérapie à large spectre pendant leur hospitalisation, à comparer à la population globale des patients hospitalisés.

Par ailleurs, on observe que beaucoup de patients bénéficieront de prélèvements. De façon paradoxale, alors qu'une grande partie est hospitalisée avec un diagnostic d'infection pulmonaire, peu bénéficieront finalement d'un prélèvement local pulmonaire : ECBC ou PDP. Cette constatation peut être la conséquence de plusieurs obstacles à effectuer un prélèvement pulmonaire :

- Des moyens techniques : les PDP doivent être réalisés au bloc opératoire, ou bien en réanimation lorsque le patient est intubé. Cela impose des contraintes en personnel et logistique, qui ne sont que très faiblement disponibles au CHEG, en dehors du service de réanimation. Du fait de la disponibilité des praticiens spécialistes et de l'organisation du bloc opératoire, il est en effet possible de réaliser des prélèvements à visée pulmonaire qu'une demi-journée par semaine.
- Des pratiques professionnelles, notamment concernant les ECBC, qui ne sont que faiblement pratiqués. L'ECBC est un geste infirmier, sur prescription médicale qui demande à être maîtrisé afin d'effectuer un prélèvement de qualité, non contaminé de façon importante par la flore oropharyngée. L'aide d'un kinésithérapeute pourrait améliorer la qualité du prélèvement.
- L'âge moyen des patients, qui est élevé dans notre audit, peut être un frein à la réalisation d'un prélèvement pulmonaire. Il peut difficile de réaliser chez ces patients âgés, en état de sepsis ou d'infection pulmonaire, avec éventuellement des comorbidités cardiovasculaires et/pulmonaires des prélèvements bactériologiques.
- La nécessité de réaliser un prélèvement rapide, avant toute antibiothérapie.

Il pourrait être intéressant de réaliser un audit auprès des professionnels de santé, vis-à-vis des prélèvements à visée pulmonaires et leur accessibilité au CHEG.

De nombreux traitements sont instaurés de façon probabiliste, dont une partie ne sera pas documenté au moment de la réévaluation. Par ailleurs, nombreux le sont également après une première ligne de traitement, voire plus. Cela laisse supposer que devant la difficulté pour les cliniciens d'obtenir une documentation bactériologique, dans des situations infectieuses graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment dans les infections pulmonaires,

il en résulte soit d'une escalade thérapeutique « à l'aveugle » après un échec thérapeutique, soit des traitements sans documentation et impossibilité d'adapter le traitement a posteriori.

Au final, l'importance du nombre prescription de pipéracilline/tazobactam au CHEG ne semble pas provenir d'un réel mésusage, mais plutôt du type de recrutement des patients, qui sont pour une part importante des patients âgés, adressés par les urgences pour des motifs infectieux, dans un contexte d'augmentation de l'incidence des EBLSE, particulièrement visibles au CHEG. Le taux d'infection nosocomiales à EBLSE par ailleurs très faible, montre une efficacité des mesures contre les transmissions croisées au CHEG, les patients étant potentiellement à risque d'être porteurs de EBLSE.

Une partie des prescriptions pourrait en revanche être probablement épargnée, en améliorant la documentation bactériologique et la réévaluation du traitement, car lorsqu'elles ont pu être documentés, l'antibiothérapie initiée n'était adaptée que dans la moitié des cas. Un axe de réflexion serait de pouvoir émettre des recommandations institutionnelles spécifiques adaptées à l'écologie bactérienne locale, et le risque de portage une EBLSE de chaque patient, qui peut nécessiter d'emblée, l'association de 2 molécules dans les infections sévères notamment probablistes pulmonaires qui sont le plus faiblement documentées. La deuxième molécule en plus d'une bêtalactamine peut être un macrolide, voire une fluoroquinolone, notamment en cas d'allergie, ou bien encore un aminoside, mais d'utilisation délicate chez la personne âgée, qui représente la majorité des patients de la cohorte.

En cas de situation clinique complexe, le clinicien peut solliciter un avis spécialisé, particulièrement dans les initiations probablistes ou les échecs à une première ligne de traitement.

## V. Les mesures d'améliorations

Cette analyse mène à avoir une réflexion ayant pour objectif de réduire les consommations de pipéracilline-tazocilline et de carbapénèmes, avec dans ce but des actions mises en œuvre :

- Positionnement de nouveaux antibiotiques permettant d'épargner ces molécules dans le traitement des infections à EBLSE, diagnostiquées essentiellement ou suspectées.
- Amélioration de la réévaluation systématique à 48h-72h : mise en place d'une EPP
- Amélioration du nombre et de la qualité des prélèvements, notamment des prélèvements d'origine pulmonaire.
- Amélioration du délai de rendu des antibiogrammes dans les infections sévères pour réduire les antibiothérapies probabilistes larges spectres (système d'alerte clinicien)

### A. Les alternatives :

Considérant l'augmentation des volumes de consommation globale et en DDJ/1000JH au CHEG de la pipéracilline/tazobactam diagnostiquée au cours d'une revue systématique du suivi de consommation en antibiotiques présentée au comité des anti-infectieux du fin 2015, il a été décidé en un accord collégial, de procéder à une réflexion et une mise en place de mesures d'épargne de l'association pipéracilline/tazobactam. Ceci grâce à l'introduction dans le livret thérapeutique de l'établissement de nouveaux antibiotiques à spectre plus étroit mais restants actifs sur au moins une partie des souches des BMR et d'entérobactéries multi résistantes, notamment celles exprimant une BLSE. Les principes actifs utilisés qui sont retrouvés dans la littérature, en accord l'infectiologue, le laboratoire, l'équipe de réanimateur ainsi les cliniciens de l'établissement, sont :

- Le céfépime
- La témocilline
- La tigécycline
- Le pivmécillinam
- La céfoxitine
- La pipéracilline seule

L'introduction au livret s'est accompagnée d'une évolution du rendu des résultats de l'antibiogramme au clinicien en ajoutant le rendu de sensibilité de ces antibiotiques d'épargne, qui ne pourront être utilisés qu'après documentation microbiologique. Depuis 2011 les recommandations du CA-SFM<sup>103</sup> (comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) concernant la lecture interprétative des résultats des antibiogrammes par le biologiste ainsi que les concentrations critiques des C3G vis-à-vis des entérobactéries notamment productrices de BLSE, laisse au clinicien une plus grande amplitude de désescalade en regard du contexte clinique du patient.

Tableau 30 Lecture interprétative de l'antibiogramme selon les recommandations du CA-SFM

	Avant 2009	Après 2009
<b>BLSE</b>	Interprété R	Sensible si CMI < 1 mg/ml
<b>Non BLSE</b>	Sensible si CMI < 4 mg/ml	Sensible si CMI < 1 mg/ml

Dans cette même optique, les CMI de l'association amoxicilline/acide clavulanique dans les prélèvements urinaires ont été réévalués à 32 mg/ml (contre 4 mg/ml auparavant), afin de permettre au clinicien une désescalade sur l'association dans le cadre de la cystite.

Dans cette même optique, les antibiotiques testés sur les antibiogrammes de routine ont évolué au fil des années, permettant de rendre le plus rapidement et dans le plus de situations possibles une palette thérapeutique la plus large possible. Cela permet au clinicien d'adapter au mieux le traitement instauré de façon probabiliste, tout en réalisant une épargne, dans la mesure du possible, des antibiotiques à large spectre.

Ainsi, le laboratoire pourra rendre notamment certains antibiotiques, lorsque le prélèvement est positif à BLSE :

- La témocilline
- La céfoxitine
- Le mécillinam, conformément aux recommandations
- Le céfépime, qui peut rester efficace sur une certaine proportion des bactéries sécrétrices de céphalosporinases, mais aussi de BLSE.

Tableau 31 Les antibiotiques testés au CHEG sur les antibiogrammes

Sur les entérobactéries	Ampicilline
	Amoxicilline + Acide Clavulanique
	Ticarcilline
	Pipéracilline + Tazobactam
	Céfalotine, Céfoxitine
	Céfixime, Ceftazidime, Ceftriaxone
	Ertapénème, Imipénème
	Amikacine, Gentamicine
	Acide nalidixique, Ofloxacine, Ciprofloxacine
	Nitrofurantoine
Triméthoprim + Sulfaméthoxazole	
Sur les entérobactéries urinaires	Mécillinam, Fosfomycine
Sur les entérobactéries non urinaires	Céfalotine
En deuxième intention	Céfépime, Témocilline, Tigécycline

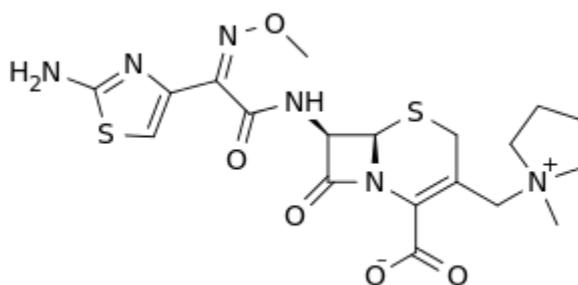
On notera que l'acide nalidixique est testé en routine sur les antibiogrammes des entérobactéries, alors que ce dernier n'est plus utilisé en clinique, n'étant plus commercialisé. Le but est de renseigner le clinicien de l'état d'avancement de l'acquisition de résistance vis-à-vis de la classe des fluoroquinolones. En effet, l'acquisition vis-à-vis de cette famille est dite cumulative, ce qui signifie que la résistance s'effectue de façon graduelle, d'abord pour l'acide nalidixique, puis l'ofloxacine, puis la ciprofloxacine, ce qui peut justifier d'utiliser de façon préférentielle la ciprofloxacine lors du traitement des infections par une entérobactérie.

Les dernières recommandations de la SPILF concernant les infections urinaires abordent la problématique de l'émergence des BMR et de l'augmentation de la proportion des EBLSE dans les infections urinaires, y compris communautaires<sup>104</sup>. Cette émergence, impose une modification de la prise en charge thérapeutique probabiliste, et d'adapter systématiquement le traitement secondairement, cela afin de préserver autant que possible l'écologie bactérienne. Dans ce but, ces recommandations citent des antibiotiques qui peuvent représenter une alternative aux carbapénèmes en cas d'infection urinaire à EBLSE.

## 1. Le céfépime

Le céfépime est une céphalosporine de 4<sup>e</sup> génération injectable, qui possède un spectre élargi par rapport aux C3G<sup>105</sup>, notamment une activité identique sur les entérobactéries mais avec toutefois une moindre sensibilité aux céphalosporinases inductibles ou dé-réprimées. Le céfépime permet également de façon inconstante de conserver une activité sur certaines souches BLSE (pour les CMI les plus faibles)<sup>106</sup>. Le positionnement du céfépime au CHEG est de ne le prescrire que sur documentation, le laboratoire testant depuis juillet 1997 sa sensibilité en 2<sup>e</sup> intention sur les entérobactéries en cas de surexpression d'une céphalosporinase, d'une BSLE ou à la demande du prescripteur. Dans cette optique le céfépime est rajoutée au livret thérapeutique, prescriptible en informant le pharmacien et sur documentation avec obtention d'une CMI faible. Il a été fait mention que le céfépime semble présenter un risque accru de convulsions lorsqu'il est utilisé aux posologies maximales, par rapport aux autres beta lactamines. L'analyse de la fonction rénale est donc indispensable pour permettre une adaptation posologique.

Figure 80 Céfépime



## 2. La témocilline

La témocilline est une carboxy-pénicilline, dérivée 6- $\alpha$  méthoxylé de la ticarcilline, ce qui lui confère une stabilité accrue, mais pas totale, vis-à-vis des bêta-lactamases, incluant les BLSE<sup>107-109</sup>. De réserve hospitalière et uniquement disponible par voie parentérale, initialement commercialisée dans les années 80, la témocilline a obtenu une AMM en France par reconnaissance mutuelle avec la Belgique le 23 décembre 2014, sous le nom de spécialité

NEGABAN<sup>®</sup>, dans le traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), des voies respiratoires, des bactériémies et des infections des plaies. La commission de transparence a évalué l'ASMR (amélioration du service médical rendu) à V (inexistant), indiquant que le Negaban « n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés », mais précise toutefois que « l'intérêt du Negaban<sup>®</sup> réside dans le fait qu'il pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisé comme alternative aux antibiotiques à large spectre »<sup>12,110</sup>.

En effet, la témocilline possède un spectre encore réduit par rapport à la ticarcilline, qui n'est active principalement que sur les entérobactéries (inactive notamment sur les anaérobies, *Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia*), limitant ainsi la pression de sélection et son impact sur la flore bactérienne et qui se présente comme une alternative aux carbapénèmes<sup>111</sup>. Sa commercialisation fait singulièrement suite à la mise à jour des recommandations de la SPLIF<sup>104</sup> sur les infections urinaires systémiques, comme alternative aux antibiotiques à large spectre dans les infections documentées à entérobactéries sécrétrices de BLSE.

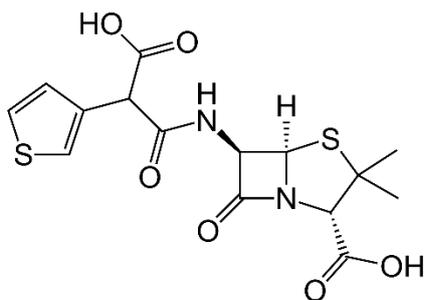


Figure 81 Ticarcilline

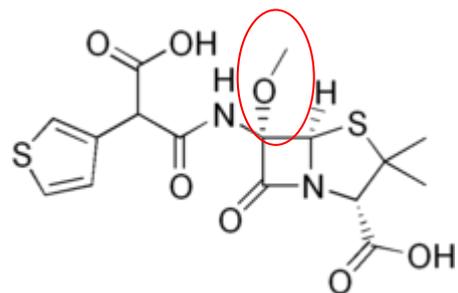


Figure 82 Témocilline avec le 6-a methoxy

La témocilline n'est pas référencée au livret thérapeutique. Toutefois la question est abordée à chaque CAI, la principale problématique étant son prix, qui est évalué entre 120 et 180 euros par jour, représente un surcoût majeur par rapport aux alternatives à plus large spectre. La témocilline et la tigécycline sont testées en 2<sup>e</sup> intention ou sur demande au laboratoire de microbiologie du CHEG, sur les entérobactéries depuis le 26 mars 2016.

Figure 83 Algorithme de l'antibiothérapie de la pyélonéphrite aigue simple documentée à BLSE (SPILF 2015)

<b>Antibiogramme</b>		
	<b>1<sup>er</sup> choix</b>	
<b>Fluoroquinolones-S</b>	Fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	
<b>Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-S</b>	TMP-SMX	
<b>Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-R</b>	Amoxicilline+acide clavulanique	Si CMI ≤ 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam	Si CMI ≤ 8 mg/l
	Céfotaxime	Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftriaxone	Si CMI ≤ 1 mg/l
	Ceftazidime	Si CMI ≤ 1 mg/l
	Céfépime	Si CMI ≤ 1 mg/l
	<b>2<sup>ème</sup> choix</b>	
	Témocilline	Si souche sensible
	Céfoxitine*	Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)	
	<b>3<sup>ème</sup> choix (en l'absence d'alternative)</b>	
	Carbapénème	
	Traitement d'attaque	Imipénème, mérépénème
	Traitement de relais	Ertapénème <sup>3</sup>

\* risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E. coli*.

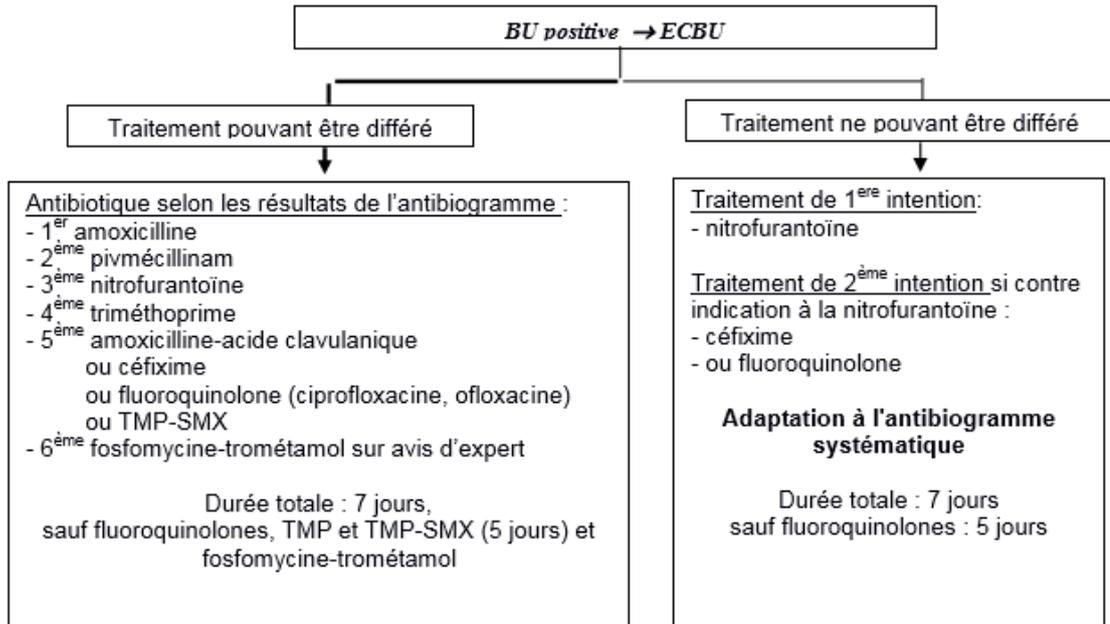
### 3. Le pivmécillinam

Le pivmécillinam (Selexid<sup>®</sup>, disponible en France depuis mars 2013), prodrogue du mécillinam qui en augmente la biodisponibilité grâce à sa plus grande lipophilie, est une bêtalactamine proche des amino-pénicillines qui présente une affinité sélective pour la PLP2, et conserve une efficacité sur une partie des EBLSE. Disponible uniquement par voie orale, elle est indiquée uniquement dans la cystite aigue de la femme, du fait de sa pharmacocinétique et son élimination urinaire rapide, qui lui permet d'obtenir rapidement des concentrations bactéricides<sup>112</sup>. L'avis de la commission de transparence a évalué l'ASMR du pivmécillinam à V (inexistant). Toutefois les recommandations de la SPILF de 2015 concernant<sup>104</sup> les infections urinaires, précise le positionnement du pivmécillinam :

- 2<sup>o</sup> intention en traitement probabiliste de la cystite aigue simple (après la fosfomycine monodose), en traitement de 5 jours.
- 2<sup>o</sup> intention en traitement documenté des cystites aigues simples ou à risque de complications chez la femme.

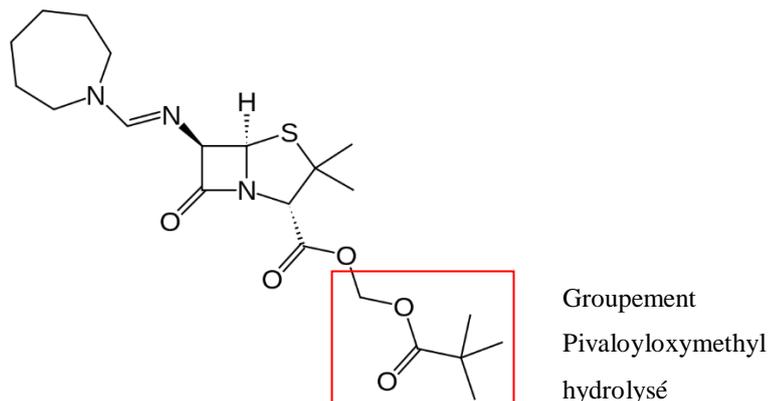
Le positionnement en traitement probabiliste est dû à sa bonne efficacité vis à des entérobactéries, malgré l'augmentation actuelle de l'incidence des BLSE en France, avec une sensibilité de 70 à 90 % sur *E. coli* producteur de BLSE, et jusqu'à 97% de sensibilité dans les cystites aiguës simples<sup>104</sup>.

Figure 84 Algorithme de l'antibiothérapie de la cystite à risque de complication (SPILF 2015)



Le pivmécillinam est disponible au livret thérapeutique du CHEG, toutefois depuis juillet 2014, il n'y a eu aucune prescription dispensation ; ce qui peut s'expliquer par le positionnement du pivmécillinam qui concerne des patients habituellement non hospitalisés.

Figure 85 Pivmécillinam



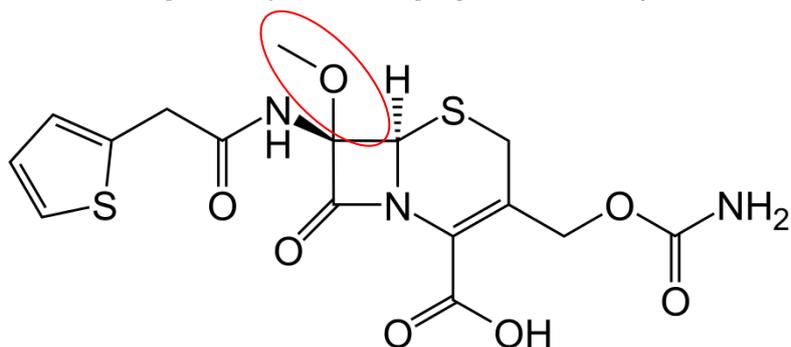
#### 4. La pipéracilline seule

La pipéracilline présente un avantage sur la pression de sélection qu'elle exerce sur le microbiote ; son spectre étant étroit et centré principalement sur *Pseudomonas aeruginosa*, même si de nombreuses souches ont développé une résistance. Dans la continuité de la politique d'épargne, et au regard de l'épidémiologie locale, il a été décidé au cours du CAI du 26 avril 2016 de référencer la pipéracilline, pour le traitement des infections à *Pseudomonas* sensibles, après documentation. Afin d'éviter toute erreur de prescription, la pipéracilline est paramétrée dans le logiciel de prescription Pharma pour que le prescripteur ne puisse la prescrire qu'après demande au pharmacien, ce qui se justifie par le risque de confusion avec la pipéracilline/tazobactam et la prescription uniquement sur documentation. La pipéracilline n'est pas stockée à proximité de la pipéracilline/tazobactam également de façon à éviter tout risque de confusion.

#### 5. La céfoxitine

La céfoxitine est la seule céphalosporine céphamycine (apparentés aux C2G) disponible en France, depuis les années 80. Cet antibiotique est utilisé en antibioprofylaxie opératoire, mais elle présente un regain d'intérêt depuis une quinzaine d'année dans les infections par EBLSE dû à sa résistance *in vitro* grâce à la stabilité que lui procure l'encombrement stérique du groupement 7- $\alpha$  methoxy vis-à-vis des BLSE<sup>113</sup>. Toutefois cette activité *in vitro* peut s'accompagner d'échec *in vivo*, notamment dans les infections extra-urinaires, que les CMI soient élevées ou l'infection très sévère, l'activité de la céfoxitine est amoindrie en cas d'*inoculum* important. Ainsi la céfoxitine est réservée aux infections urinaires, y compris les pyélonéphrites sévères, sur documentation<sup>104,114</sup>, comme alternative aux carbapénème<sup>115,116</sup> et préférentiellement en concertation avec l'infectiologue.

Figure 86 Céfoxitine et son groupement 7-*a*. methoxy



## 6. Autres alternatives

D'autres antibiotiques peuvent être utilisés en alternative lorsque cela est possible, ce sont principalement :

- Les fluoroquinolones
- Les macrolides
- La Ceftazidime
- L'association Sulfaméthoxazole/Triméthoprime ou Cotrimoxazole (Bactrim ®)
- L'association amoxicilline/acide clavulanique si les CMI et la situation clinique le permet
- Les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération si les CMI et la situation clinique le permet

Ces alternatives sont classiques, avec un spectre moins large que la PTZ, en fonction des sites de l'infection l'indication peut être probabiliste ou sur documentation bactériologique en fonction des recommandations, et déjà présentes au livret thérapeutique.

On notera que la Rovamycine® injectable (spiramycine) avait déjà été introduite au livret thérapeutique afin que les prescripteurs puissent accéder à un macrolide injectable, moins onéreux et présentant d'un profil pharmacologique plus favorable que l'érythromycine, qui présente plus d'effets indésirables et d'interaction pharmacologique. Son indication principale se trouve majoritairement en seconde ligne, dans les infections pulmonaires.

## B. Paramétrage du logiciel pharma®

L'aide au prescripteur, ainsi que la mise à jour régulière des connaissances est indispensable, toutefois elles nécessitent pour être efficace une adhésion et une motivation de tous les participants. A côté de ces mesures où chacun est acteur, il reste indispensable a minima, dans le but de répondre aux dispositions prévues, d'avoir des exigences en matière de bon usage des antibiotiques. Les prescriptions de l'association pipéracilline/tazobactam doivent ainsi répondre à différents critères :

- La réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72H, qui permet d'adapter le traitement à l'état clinique du patient et aux résultats bactériologiques. Le 26 avril 2016, au cours du comité des anti-infectieux, avec pour ordre du jour « antibiotiques critiques », et la décision d'activer dans le logiciel de prescription la fonction de réévaluation des prescriptions d'antibiotiques à 72H. Cette réévaluation est effectuée par le prescripteur au moyen d'une icône spécifique. Une alerte prévient le prescripteur et le pharmacien lorsqu'une antibiothérapie doit être réévaluée. Cette réévaluation satisfait aux recommandations en vigueur et au critère correspondant de l'ICATB2.
- Une analyse de toutes les prescriptions, avec si besoin un conseil pharmaceutique, par le biais d'une opinion pharmaceutique dans le logiciel de prescription ou d'un appel téléphonique en cas de nécessité, notamment en cas d'écart à la politique de l'établissement ou aux recommandations en matière d'antibiothérapie.
- La dispensation nominative, qui permet une analyse plus fine des pratiques des cliniciens vis-à-vis des antibiotiques.
- La catégorisation éventuelle de la pipéracilline/tazocilline en antibiotique « à dispensation contrôlée » qui rend la saisie obligatoire d'une indication pour toute initiation de traitement est discutée au cours du CAI d'avril 2016. Cette liste d'indications est définie par le pharmacien en collaboration avec le référent en antibiothérapie et les prescripteurs. Elle permet en même temps au prescripteur d'analyser sa prescription en regard du référentiel de l'établissement. Il en sera de nouveau discuté au cours d'un prochain CAI.

## C. Recommandations aux prescripteurs

L'actualisation et l'amélioration des pratiques professionnelles en matière d'antibiothérapie passe également par un accompagnement des prescripteurs. Cet accompagnement peut se faire de différentes manières.

Premièrement, les COMEDIMS sont un moment de rencontre et d'échange entre les différents praticiens du centre hospitaliers, médecins de différents secteurs, infectiologues, pharmaciens, biologistes, hygiénistes, internes et parfois d'intervenants extérieurs (médecin du Centre Régional de Pharmacovigilance par exemple). Ils peuvent permettre de faire le point sur les actualités et dernières recommandations en matière de traitements antibiotiques. Chacun des participants peut intervenir. Une politique d'établissement en termes de stratégie thérapeutique peut y être décidée de façon collégiale. Il s'agit également d'un partage et de retours des différentes pratiques professionnelles. Les COMEDIMS peuvent également être dédiés à l'infectiologie, devenant alors un Comité des Anti-Infectieux, moment le plus adéquate pour échanger sur les antibiotiques et leur stratégie d'utilisation :

- Référencement de nouvelles spécialités au livret pharmaceutique
- Recommandations des sociétés savantes, notamment de la SPILF (Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française)
- Récapitulatif des dernières données de consommation
- Bilan annuel des enquêtes nationales de prévalence de l'antibiorésistance
- Bilan et résultats des enquêtes de prévalence nationale
- Actualité sur les antibiotiques : nouvelles spécialités sur le marché, rupture d'approvisionnement et alternatives thérapeutiques
- Orientation stratégique
- Démarrage et résultats d'EPP portant aux traitements antibiotiques
- Orientations stratégiques pour l'établissement
- Paramétrage du logiciel pharma®

Au CHEG, il est réalisé en fonction des disponibilités, afin d'assurer la présence du grand nombre de praticiens, 4 comités des anti-infectieux par an. Cela permet également la rédaction de référentiels et présentation aux cours des CAI de ces référentiels de prescription des antibiothérapies.

Deuxièmement, un autre moment d'échange et de partage des pratiques professionnelles sont les réunions pluridisciplinaires, comme la réunion hebdomadaire pour les patients de réanimation qui se déroule au laboratoire de microbiologie, qui réunit pharmacien, infectiologue, réanimateur et biologiste. S'il s'agit avant tout de choisir de façon concertée la meilleure prise en charge à adopter pour les patients de réanimation sur le plan infectieux, il s'agit également d'un moment d'écoute et de partages entre les différents praticiens présents. Des RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) peuvent également avoir lieu dans certains centres hospitaliers, ayant pour sujet l'infectiologie, c'est par exemple le cas de « staff » de prise en charge des infections complexes comme par exemple les infections ostéo-articulaires qui nécessitent une concertation entre microbiologiste, infectiologue, chirurgien et pharmacien, qui peut apporter son expertise en matière de pharmacocinétique, de tolérance et d'interactions pharmacologiques.

Troisièmement, la première semaine de chaque nouveau semestre, le CHEG organise une journée d'accueil aux nouveaux internes, à laquelle participe notamment l'infectiologue du CHEG et ainsi que des pharmaciens. A ce moment, un rappel des recommandations est fait aux nouveaux prescripteurs qui arrivent dans les services de soins, un « guide antibiotique » leur est aussi remis, qui fait la synthèse des différentes conduites à tenir en matière d'antibiothérapie en fonction des principales situations cliniques. Il s'agit également d'une occasion afin que chacun puisse se connaître.

Enfin, les praticiens sont tenus de participer au Développement Professionnel Continu (DPC), qui est un dispositif de formation réglementé, initié par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) en 2009 et adapté par la loi de Modernisation du système de Santé en 2016. Il est effectif depuis le 1er janvier 2013, pour les professionnels de santé. Chaque professionnel de santé doit suivre un parcours de DPC pour remplir son obligation triennale.

Le DPC est une démarche active tout au long de l'exercice professionnel. Il permet au professionnel de santé d'être acteur de sa formation et de favoriser les coopérations interprofessionnelles et le décloisonnement entre les différents modes d'exercices (ville, hôpital).

Le Développement Professionnel Continu (DPC) a pour objectifs :

- L'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles et de gestion des risques
- Le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences
- La prise en compte des priorités de santé publique

Ces objectifs correspondent donc aux besoins en matière de traitement antibiotiques et de nombreux programmes DPC proposent des programmes de formation permettant la validation du Développement Professionnel Continu dans la prise en charge des pathologies infectieuses<sup>117-119</sup>.

L'étude a mis en évidence un nombre insuffisant de prélèvements pulmonaires, que ce soit des ECBC ou des PDP, notamment en dehors du secteur de la réanimation. La difficulté d'obtenir des PDP est à la fois dû à des problèmes techniques et logistiques, qui ne pourraient être résolus que par la mise en place de nouveaux moyens.

Selon le HCSP, face à une infection documentée à BLSE ou fortement suspectée de l'être, il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes, leur utilisation étant réservée à la prise en charge des infections sévères. Il convient de garder à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution. Bien qu'efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, leur utilisation va favoriser le développement de carbapénémases, ce qui est à haut risque (risque valant à l'échelon individuel et collectif). En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, l'émergence d'infections graves à bactéries résistantes aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) est préoccupante. Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance améliorée.

Le clinicien doit donc s'adapter à chaque situation clinico- biologiques qui sont toutes différentes, et prendre la meilleure décision possible avec les informations dont il dispose à chaque instant. Pour cela il devra être aidé dans ses choix, et réévaluer sa prescription au regard au regard de l'évolution informations disponibles.

## D. Point de vue pharmaco-économique

Actuellement la contrainte de rationalisation des prescriptions est double. D'une part avoir la prescription la plus juste possible, c'est-à-dire la plus adaptée au patient et à sa situation clinique. Dans le cadre de l'infectiologie c'est le contexte clinique, la bactériologie, l'épargne des molécules à large spectre en utilisant les principes actifs ayant le spectre le plus étroit possible et la tolérance ; qui doivent guider le prescripteur dans son choix. D'autre part, le point de vue économique ne peut être écarté, le prix des antibiotiques étant très variables d'une spécialité à l'autre, et pouvant multiplier le coût journalier d'un facteur 10 pour les antibiotiques les plus récents, en comparaison avec des spécialités plus anciennes qui sont actuellement génériquées ; mais dont le spectre est beaucoup plus large, avec les conséquences sur l'écologie bactérienne. De plus aucun de ses nouveaux antibiotiques ne figurent sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A (tarification à l'activité), le coût des traitements les plus innovants sont donc supportés dans leur intégralité par l'établissement hospitalier.

Mieux prescrire coûte donc plus cher. C'est un problème majeur pour les pays qui ont des difficultés à s'approvisionner en traitements onéreux, comme dans le sud-est asiatique et l'Inde, où l'on voit apparaître de nouvelles souches multi ou hautement résistantes aux antibiotiques, avec une dissémination secondaire possible.

Par ailleurs une autre problématique se pose pour les antibiotiques, qui sont fréquemment l'objet de ruptures ou de tensions d'approvisionnement, ce qui peut obliger à un report de prescription, avec parfois un impact sur le coût journalier du traitement ou l'écologie bactérienne.

# DISCUSSION GENERALE

La réalisation de cette revue de pertinence rétrospective sur l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam vient compléter la mise en place des politiques antibiotiques précédentes. Le but de ce travail est de pouvoir apporter aux prescripteurs des outils rationnels afin de permettre en même temps la meilleure prise en charge des patients et une épargne des antibiotiques à large spectre.

Dans la recherche de ce but, nous sommes confrontés à la difficulté de concilier cinq paramètres :

- La documentation bactériologique
- L'infection
- Le patient
- Le clinicien
- L'arsenal thérapeutique

Ces paramètres rendent complexes la mise en place d'une politique de bon usage des antibiotiques à très large spectre, qui sont utilisés majoritairement de façon probabiliste, dans le but de ne pas faire perdre de chances au patient en cas de suspicion d'une résistance de la bactérie impliquée, où lorsque la sévérité de l'état du patient nécessite l'utilisation d'une association d'antibiotiques à larges spectres.

La mise en place d'une politique antibiotique comporte ainsi de nombreux obstacles et l'appropriation de l'antibiothérapie par les cliniciens est rendue difficile par la multiplicité des situations cliniques, des micro-organismes et du nombre restreint d'alternatives thérapeutiques, que cela soit dans la classe des bêta-lactamines ou les autres classes thérapeutiques. Il faut également prendre en compte l'évolution des connaissances en matière d'antibiothérapies et de résistances, des nouvelles données épidémiologiques, plus nombreuses qu'au cours des dernières décennies ; depuis la prise de conscience de la nécessité de l'épargne des antibiotiques à large spectre et de l'importance de l'impact que toute prescription peut avoir sur l'écologie bactérienne et donc la collectivité. Cela nécessite donc une implication grandissante des

professionnels de santé compétents en infectiologie, notamment les médecins spécialisés en infectiologie, mais également une mise à jour permanente des connaissances de l'ensemble des professionnels de santé, au moyen des formations continues.

Dans ce contexte, le pharmacien hospitalier possède à présent un rôle de plus en plus essentiel dans la politique de bon usage des antibiotiques, grâce à ses compétences propres sur le médicament, et des compétences individuelles acquises en matière d'antibiothérapie (formation universitaire, expérience), ceci est de plus en plus pris en compte dans les missions pharmaceutiques afin de mettre en place des actions et les inscrire dans la continuité.

### Les difficultés spécifiques à la pipéracilline/tazobactam

L'association pipéracilline/tazobactam est une bêtalactamine, qui est souvent utilisée de façon probabiliste, du fait de leur bonne diffusion, ce qui permet de l'utiliser dans la quasi-totalité des situations infectieuses d'origine microbiennes, de leur bonne tolérance, leur très large spectre notamment sur les bactéries à gram négatif, leur bactéricidie rapide, le faible impact de l'*inoculum*, une synergie d'activité d'autres classes (notamment les aminosides) et surtout la faible incidence de souches résistantes chez les bactéries naturellement sensibles.

La pipéracilline/tazobactam est donc une alternative difficilement remplaçable dans la palette thérapeutique actuelle, à la fois comme épargne des carbapénèmes dans le traitement des infections documentées à bactéries multirésistantes, et dans le traitement probabiliste des infections, notamment en cas d'infection sévère ou de suspicion de germes résistants, voire en cas d'échec thérapeutique. La décision d'utiliser la pipéracilline/tazobactam doit donc prendre en compte l'équilibre entre le risque écologique encouru et la situation du patient.

### Apport du pharmacien hospitalier dans la politique de bon usage des antibiotiques

Du fait de son implication transversale dans le circuit du médicament et ses missions réglementaires, le pharmacien hospitalier exerce un rôle d'analyse en amont et en aval de la prescription et fait le lien entre politique de bon usage des antibiotiques et clinicien.

En amont de la prescription, le pharmacien participe au choix des antibiotiques disponibles au livret thérapeutique, de l'information du prescripteur des tensions d'approvisionnement en antibiotiques, à l'élaboration des référentiels et de la liste d'antibiotiques à surveillance

renforcée, l'information des prescripteurs lors des commissions pluridisciplinaires, ainsi que la mise à disposition du prescripteur d'une aide à la prescription notamment grâce au logiciel de prescription.

En aval de la prescription, le pharmacien analyse la prescription (niveau 1 à 4 de la SFPC) et informe le prescripteur en cas de non-conformité. A posteriori, le suivi des consommations d'antibiotiques, en parallèle avec les données épidémiologiques qui permettent d'analyser les pratiques, comme cela a été fait dans ce travail.

De par sa formation spécifique, le pharmacien hospitalier peut aussi apporter un regard au niveau des balances bénéfice-risque et coût-efficacité de l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam.

La tolérance est bonne mais certaines situations peuvent nécessiter d'adapter le traitement :

- Allergie aux bêtalactamines
- Situations dans lesquels les paramètres pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques ne sont pas favorables
- Mode d'administration, stabilité
- Associations
- Interaction
- Adaptation de posologie
- Effets indésirables

D'un point de vue coût-efficacité, domaine dans lequel le pharmacien hospitalier peut avoir un impact non négligeable, il est difficile d'envisager une alternative en antibiothérapie qui permettrait de réaliser des économies. En effet, les molécules qui sont envisageables en termes de spectre ont des prix très variables, mais toutes les alternatives classiques ont des prix du même ordre de grandeur. Toute chose étant égales par ailleurs, le critère écologique passe avant le critère économique.

## Réflexion et axes d'améliorations autour de la politique de bon usage des antibiotiques

Au centre hospitalier Emond Garcin :

- Présence d'un infectiologue à temps plein, le Dr Allemand Julie n'est en effet présente que 5 demi-journées par semaine, ce qui ne permet pas d'obtenir un avis spécialisé de façon quotidienne, ce qui est plus particulièrement préjudiciables durant les congés.
- Encourager et développer la formation des professionnels de santé à la juste utilisation des antibiotiques. Cela peut s'effectuer grâce au moyen de formations, par l'évaluation des pratiques professionnelles et le développement de l'auto-évaluation. Impliquer d'avantage les cliniciens dans les COMEDIMS, CAI.
- Limiter l'antibiothérapie probabiliste au strict nécessaire en encourageant et en mettant à la disposition des cliniciens des moyens nécessaires à la réalisation de prélèvements à visée bactériologiques (ECBU, hémocultures...), avant l'introduction d'une antibiothérapie, ainsi que l'obtention d'un résultat rapide, idéalement en 48 H. Ainsi cela nécessite la mise en place de moyens supplémentaires, notamment dans le cadre de la réalisation de prélèvements pulmonaires, qui étaient dans le cadre de notre étude, réalisés de façon insuffisante, avec a minima l'obtention d'un ECBC de qualité, éventuellement avec l'intervention de kinésithérapeutes, voire le recrutement d'un pneumologue avec la libération de plage horaires au bloc opératoire, permettant la réalisation de prélèvements distaux protégés, en dehors du cadre de la réanimation, et cela dans des délais rapide. Cela nécessite également une coordination entre laboratoire, service de soins et cliniciens, dans la technique et l'acheminements de prélèvements complexes, comme peuvent l'être des prélèvements ostéoarticulaires par exemple et nécessiter la rédaction de procédures institutionnelles.
- Réalisations de recommandations internes aux prescripteurs, qui permettent au clinicien d'avoir l'attitude la plus adaptée à l'écologie locale et aux patients hospitalisés au CHEG, et de pouvoir identifier plus facilement les patients à haut et faible risque d'être porteur d'une BLSE.
- Améliorer la réévaluation de l'antibiothérapie (à 48h et à 7 jours), ce qui permet une désescalade lorsque cela est possible, ou une adaptation de l'antibiothérapie lorsque cela est nécessaire.

- Améliorer la lutte contre les infections nosocomiales, avec identification et isolement précoces des patients porteurs de bactéries multirésistantes avec mise en place de mesures d'hygiène complémentaires, en plus des mesures standard. Cela nécessite également d'avoir un nombre plus important de chambres simples.
- Impliquer le pharmacien, qui peut donner un avis sur le bon usage des antibiotiques, mais aussi sur les modes d'administrations et les posologies ; certains pays anglo-saxons ont été plus loin dans cette démarche, laissant cette tâche au pharmacien hospitalier. Le pharmacien hospitalier peut éventuellement faire le lien avec le médecin infectiologue, il peut éventuellement être sollicité en amont de la prescription comme conseil à la prescription, ce qui implique de la disponibilité d'un pharmacien sénior dans le conseil en antibiothérapie. Développer et poursuivre les réunions pluridisciplinaires ayant pour sujet l'infectiologie.

Au niveau régional et national :

- La structuration à l'échelle régionale, en premier lieu à l'échelle du GHT avec la mutualisation des moyens et compétences des différents éléments. A un second niveau, des centres de compétences interrégionaux donnant accès à un conseil en antibiothérapie en associant référents des établissements de santé et des centres de conseils en antibiothérapie. Le développement dans la région sud-est d'un réseau comme Medqual en Pays de Loire permettrait d'uniformiser et d'améliorer les pratiques dans le domaine de l'antibiothérapie.
- Préserver l'action des antibiotiques déjà disponibles, en améliorant les pratiques professionnelles mais aussi en sensibilisant la population aux enjeux à la limitation de l'usage des antibiotiques. L'objectif est à la fois d'informer les citoyens sur les niveaux de risque sanitaires liés aux résistances et au mésusage des antibiotiques, et d'obtenir leur adhésion à la stratégie de juste utilisation des antibiotiques et de diminution de la pression de sélection.
- Promouvoir les intérêts de la santé humaine auprès des acteurs de la santé animale et de l'environnement, en limitant l'usage des antibiotiques dans la filière agro-alimentaire, notamment ceux appartenant une classe thérapeutique ayant un intérêt en médecine humaine.

- Diminuer l'utilisation des antibiotiques pour les infections non bactériennes.
- Prévenir les infections bactériennes, améliorant la lutte contre les infections nosocomiales dans les différents établissements de santé mais aussi par l'éducation de la population aux mesures d'hygiène élémentaires. Le développement de nouveaux vaccins peut être une alternative pour agir sur l'écologie bactérienne, en permettant de diminuer le recours aux antibiotiques.
- Améliorer le lien entre ville et hôpital.

Au niveau international :

- Promouvoir la recherche en antibiothérapie, avec la mise à dispositions de nouvelles classes thérapeutiques, efficaces notamment sur les bactéries gram négatif, émergentes ces dernières années. Développement de nouveaux inhibiteurs capables d'inhiber efficacement plus large gamme de bêta-lactamases à spectre élargie, avec un succès clinique documenté.
- Commercialisation d'anciennes molécules retirées du marché, qui peuvent pour certaines représenter une nouvelle place dans l'arsenal thérapeutique du fait de l'évolution de l'écologie bactérienne mondiale.
- Maintien de la disponibilité en antibiotiques, et limitation au maximum des ruptures et tensions d'approvisionnement.
- Veille sanitaire au niveau international, qui permet a minima d'identifier des régions de provenance à risque de portage de bactérie multirésistantes, qui nécessitera à terme l'amélioration des systèmes de santé et des réformes dans le domaine de la politiques en antibiothérapies de ces pays.
- Mise à disposition d'alternatives thérapeutiques aux antibiotiques, avec le développement de thérapies innovantes, comme avec l'utilisation par exemple de bactériophages. La phagothérapie est une voie intéressante, mais dans laquelle tout reste à faire. Les phages sont des virus qui infectent spécifiquement certaines bactéries, puis les détruisent en libérant les nouveaux phages produits. Cette spécificité permet d'éliminer les bactéries pathogènes sans affecter les autres, contrairement aux antibiotiques à spectre large. Le développement industriel de cocktails de phages,

préparés à l'avance ou « sur-mesure » pour lutter contre une bactérie spécifique, paraît complexe. Néanmoins, un essai visant à évaluer cette stratégie dans le traitement des infections cutanées provoquées par les bactéries *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients brûlés a été lancée en juin 2013. Une autre alternative est le développement de thérapies « antivirulence ». L'objectif est de bloquer les systèmes qui rendent les bactéries pathogènes pour l'Homme. Des antitoxines dirigées contre certaines toxines bactériennes sont à l'étude, ainsi qu'une molécule permettant de bloquer la cible du mécanisme de virulence du méningocoque. Toutefois, l'utilisation de ces produits est encore en phase expérimentale.

Tableau 32 Innovations thérapeutiques en antibiothérapie (D'après D. Boutoille DESC MIT 2015)

	Gram +			Gram -
≤ 2015	Ceftaroline	Ceftobiprole		Témocilline
2016	Tedizolide		Ceftolozane/tazobactam	
2017			Ceftazidime/avibactam	
A venir		Meropenem/RPX7009		
		Eravacycline		
		Plazamycine		
		Imipenem + MK-7655		

Les nouvelles molécules ont malgré tout une place limitée, et le positionnement de chaque molécule doit être décidé par le CAI, coordonnée éventuellement par une politique régionale. Le respect du bon usage peut passer par une prescription restreinte à un médecin référent et une dispensation contrôlée, en prenant en compte les coûts écologiques et économiques de ses nouveaux traitements d'antibiotiques. Aucun de ces nouveaux traitements ne sont disponibles au niveau du CHEG.

# CONCLUSION

Les antibiotiques ont permis de réduire la mortalité due aux maladies infectieuses mais un usage non maîtrisé, a largement contribué à la sélection et la diffusion de bactéries résistantes à un spectre de plus en plus large d'antibiotiques. L'antibiorésistance ne connaît ni frontières, ni barrière d'espèces, et elle est la conséquence de multiples facteurs et implique de façon plus ou moins directe de nombreux acteurs ; ce qui contribue à en faire une problématique d'une extrême complexité. Ce phénomène est un défi majeur de santé publique : il est actuellement porté par l'émergence des BLSE, mécanisme de résistance apparues dans les années 1980, et qui connaît chez les entérobactéries un succès inquiétant. Elles sont devenues en santé humaine comme animale endémiques, et sont désormais responsables d'une part non négligeable des infections communautaires et nosocomiales chez l'Homme. L'étape suivante de cette spirale de la résistance est la diffusion des carbapénèmases, rendant inutilisables les carbapénèmes, des antibiotiques de dernier recours. Ce mécanisme de résistance connaît actuellement une évolution explosive dans de nombreux pays du sud-est asiatique et cette situation fait craindre une ère « post antibiotique » avec une recrudescence des situations d'impasse thérapeutique.

Face à ce défi mondial, la prise de conscience a ouvert le champ à la mobilisation de tous les acteurs de l'antibiorésistance. L'OMS a lancé en 2015 un « plan global » de lutte contre la résistance, incitant à mener une réflexion au niveau international : « un seul monde, une seule santé ». De nombreuses voies sont explorées, notamment le renforcement de l'arsenal thérapeutique, et l'amélioration de l'hygiène qui permet de limiter la diffusion de bactéries qui sont pour partie commensales. Un des axes de réflexion pour la diminution de l'ampleur du phénomène consiste à réduire la pression de sélection exercées sur les flores bactériennes, grâce à l'adoption d'une indispensable politique pour un usage plus prudent et responsable des antibiotiques, afin de préserver l'avenir de cette classe thérapeutique. Pour cela une collaboration multidisciplinaire est indispensable : de très nombreux acteurs ont un rôle à jouer, parmi lesquels le pharmacien hospitalier et clinicien, du fait de son rôle transversal, est tout particulièrement impliqué.



## ANNEXE II : EEP Carbapénèmes CCLIN SUD OUEST

### GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES : Prescriptions de carbapénèmes

#### Données administratives

- 1- N° de grille (attribué par l'enquêteur et à reporter sur la fiche d'évaluation) : \_\_\_  
 2- Nom de l'établissement : \_\_\_\_\_  
 3- Service : \_\_\_\_\_

Etiquette patient

#### Données générales sur le patient

- 4- Date d'hospitalisation : --/--/-- Motif d'hospitalisation : \_\_\_\_\_  
 5- Patient vivant en EHPAD : Oui / Non  
 6- Patient porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie (alimentation) Oui / Non  
 7- Antécédents d'identification d'une Entérobactérie BLSE, ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement quel que soit le site Oui / Non / inconnu  
 8- Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois : Oui / Non/ inconnu  
 9- Traitement antibiotique dans les 3 mois par C3G ou FQ (dont monodose) : Oui / Non / inconnu  
 10- Allergie antibiotiques : Oui / Non Si oui, le(s)quelle(s) : \_\_\_\_\_

#### Données sur l'infection

- 11- Date du diagnostic : --/--/--  
 12- Type d'infection (Thésaurus au verso): \_\_\_ (attention : neutropénie fébrile à renseigner en priorité, code =11)  
 Si neutropénie fébrile : 12a : Choc septique\* ou sepsis grave\*oui / non  
 12b : Epidémie à EBLSE en cours dans le service oui / non  
 13- Prélèvement microbiologique réalisé avant le début du carbapénème : oui / non Si oui : date : --/--/--  
 Si documentation (initiale ou après 48-72h), bactérie : \_\_\_\_\_  
 14- Données de l'antibiogramme :

		Si Entérobactérie	Si <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i>
	BLSE	Oui / Non	
	Hyperproductrice de céphalosporinase	Oui / Non	
	Céfépime	S / I / R / NT	
	Ceftazidime		S / I / R / NT
	Piperacilline-Tazobactam (PIP-TAZ)	S / I / R / NT	S / I / R / NT
	Fluoroquinolone (FQ)	S / I / R / NT	S / I / R / NT
	C3G (cefotaxime ou ceftriaxone)	S / I / R / NT	
	Détermination des CMI Impénème	Oui / Non S / I / R / NT	S / I / R / NT
Si infection urinaire	Céfoxitine (infections urinaires bactériémiques comprises)	S / I / R / NT	
	Cotrimoxazole (infections parenchymateuses comprises)	S / I / R / NT	S / I / R / NT
	Aminoside (uniquement si pyélonéphrites non compliquées)	S / I / R / NT	S / I / R / NT
	Pivmécillinam (pour les cystites)	S / I / R / NT	
	Amoxicilline-acide clavulanique (pour les cystites)	S / I / R / NT	
	Fosfomycine (pour les cystites)	S / I / R / NT	S / I / R / NT
	Furadantine (pour les cystites)	S / I / R / NT	

#### Données sur l'antibiothérapie

- 15- Prescription initiale :  Probabiliste  Documentée  
 16- Molécule :  Impénème  Doripénème  Ertapénème  Méropénème  
 17- Posologie :  
 18- Durée : date début : --/--/-- date fin : --/--/--  
 19- Echec de traitement par ATB à large spectre (C3G, FQ, Pip-Taz) : Oui / Non  
 20- Récidive précoce (< 15 j) d'une infection traitée par Pip-Taz pendant au moins 3 j : Oui / Non  
 21- Réévaluation à 48-72h (ou au moment de la réception de l'antibiogramme) : Oui / Non  
 si non : décès ou transfert du patient dans les 48/72 premières heures du traitement par CBP : Oui / Non  
 22- Amélioration clinique au moment de la réévaluation notifiée dans le dossier : Oui / Non / Non disponible  
 23- Au vu de l'antibiogramme à 48-72 h, désescalade :  possible  impossible  non évaluable  
 24- Arrêt des CBP : Oui / Non 25- Avis référent demandé : Oui / Non  
 26- Evolution clinique à la fin du traitement  Amélioration  Stationnaire  Dégradation  Décès  Transfert



N° de la grille de recueil de données : \_\_

<b>Critère B : Conformité de la ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme</b>		
<b>B1</b>	Réévaluation à 48-72 h ou à réception de l'antibiogramme réalisée	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>B2</b>	Arrêt de l'antibiothérapie ou du carbapénème possible et réalisé	<input type="checkbox"/>
<b>B3</b>	Infection non documentée et motif de prescription initiale conforme et ne correspondant pas à [A2 et A9] ou [A2 et A11]	<input type="checkbox"/>
<b>B4<sub>1</sub></b>	Infection documentée : Entérobactérie BLSE ou Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> CAZ-R	<input type="checkbox"/>
<b>B4<sub>2</sub></b>	Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules et dans les indications listées dans l'aide au remplissage	<input type="checkbox"/>
<b>B4<sub>3</sub></b>	Contre-indication à l'alternative	<input type="checkbox"/>
<b>B4</b>	Combinaison des critères B4 <sub>1</sub> à B4 <sub>3</sub> ( <i>automatique</i> )	-
<b>Conformité du critère B ? (automatique)</b>		-
<b>Conformité de l'ensemble de la prescription ? (critères A et B, automatique)</b>		-

# ANNEXE III : Grille de recueil

## **EVALUATION DES PRESCRIPTION DE PIPERACILINE - TAZOBACTAM**

### **Circonstances de prescription**

1. Service
  
2. Age
  
3. Sexe
  
4. Date de début de traitement et date de fin de traitement (durée de traitement)
  
5. Espèce de bactérie ou NA si sans documentation
  
6. BLSE ou Non BLSE
  
7. Niveau de résistance de la bactérie
  - 1) Amoxicilline et/ou C3G et/ou FQ sensible
  - 2) Catégorie 1 R + céfépime et/ou témocilline et/ou céfoxitine sensible
  - 3) C3G + céfépime + témocilline + céfoxitine résistant et pipéracilline/tazobactam sensible
  - 4) C3G + céfépime + témocilline + céfoxitine + pipéracilline/tazobactam résistant
  - 5) Autres

8. Type d'infection

- Sepsis sévère
- Infection pulmonaire
- Prostatite ou pyélonéphrite
- Autre infection urinaire (cystite, infection sur sonde)
- Infection intra-abdominale
- Endocardite
- Autre infection cardio-vasculaire
- Infection cutanée/des tissus mous (dont pied diabétique avec ou sans ostéite ou arthrite)
- Infection neuro-méningé
- Infection ostéo-articulaire (hors pied diabétique)
- Neutropénie fébrile
- Infection sur cathéter
- Bactériémie isolée
- Endophtalmie
- Infection génitale (autre qu'une IST)
- Infection d'origine inconnue
- Autres : à préciser (texte libre)

9. Ligne d'antibiothérapie

10. Prescription documentée à l'initiation du traitement par pipéracilline/tazobactam

11. Prélèvement microbiologique réalisé avant toute antibiothérapie

12. Type de prélèvement microbiologique réalisé avant le début du traitement par pipéracilline/tazobactam :

- Hémoculture
- ECBU
- Ponction
- PDP
- ECBC
- Périphérique
- Aucun

**Evaluation de la conformité de l'indication de la piperacilline/tazobactam (critère A) :**

**Le traitement est probabiliste :**

<u>Critères majeurs :</u> tableaux cliniques	<u>Critères mineurs :</u> facteurs associés au tableau clinique
A1. Sepsis sévère A2. Infection sévère A2. Fièvre A3. Encombrement bronchique A4. Dysurie A5. Inhalation probable/confirmée A6. Aggravation de l'état général	A7. Echec de traitement par ATB à large spectre C3G, FQ au-delà de 48 heures A8. Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont mono dose) dans les 3 mois A9. Antécédents d'identification de BMR A10. Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD A11. Immunodépression

**Le traitement est documenté à l'initiation du traitement :**

A12. Infection sans alternative ou contre-indication à l'alternative (allergie, toxicité, sévérité)

A13. Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées :

- Fluoroquinolones, amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique
- Une C3G, avec détermination des CMI
- La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques
- Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)
- Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées
- Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites de la femme

*Le critère A est conforme, si*

- A1, A2, A12 = Oui
- 1 critère majeur + au moins un critère mineur = Oui

## **Evaluation de la réévaluation à 48-72h (critère B) :**

B1. Réévaluation à 48-72 h, ou à réception de l'antibiogramme, réalisée et tracée dans le dossier

### **B2. Traitement par pipéracilline/tazobactam documenté :**

1. Désescalade de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam possible et réalisée : antibiogramme montrant une alternative : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées,
  - Fluoroquinolone, amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique
  - Une C3G, avec détermination des CMI
  - La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques
  - Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)
  - Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées
  - Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites de la femme
2. Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam sans alternative ou contre-indication (allergie, toxicité, sévérité)
3. Escalade documentée de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam pour un carbapénème
4. Désescalade de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam possible et réalisée partiellement
5. Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam malgré une alternative

### **B3. Traitement par pipéracilline/tazobactam non documenté :**

1. Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam
2. Poursuite de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam et ajout d'un autre antibiotique
3. Escalade de l'antibiothérapie par de la pipéracilline/tazobactam pour un carbapénème
4. Changement d'antibiothérapie
5. Arrêt antibiothérapie

*Le critère B est conforme, si B1 = Oui et :*

- *B2 = 1, 2 ou 3*
- *Le critère A est conforme + 1 critère B3*

# BIBLIOGRAPHIE

1. Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 16 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
2. McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J* 1982;151(6):302–12.
3. Biographie de Louis Pasteur [En ligne]. Inst. Pasteur. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/l-histoire/louis-pasteur/biographie-louis-pasteur>
4. Encyclopédie Universalis. ROBERT KOCH [En ligne]. *Encycl. Universalis*. [Consulté le 2016 Sep 25]  
Disponible à partir de l'URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/robert-koch/>
5. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25] ; Disponible à partir de l'URL : [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1908/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/)
6. Sir Alexander Fleming - Facts [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html)
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1952/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/)
8. Livingood CS, Head ES, Johnson EA, Nilasena S. Erythromycin in local treatment of cutaneous bacterial infections. *J Am Med Assoc* 1953;153(14):1266–70.
9. Song YG. The History of Antimicrobial Drug Development and the Current Situation. *Infect Chemother* 2012;44(4):263.
10. US Foods And Drugs Administration (FDA). Approved Drug Products. Linezolid [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory>
11. Chaussade H, Sunder S, Bernard L, et al. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Prog En Urol* 2013;23(15):1327–41.
12. Haute Autorité de Santé (HAS). Negaban [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 4]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2035710](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035710)

13. European Medicines Agency (EMA). Human medicines - Zavicefta [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 4]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/smops/Positive/human\\_smop\\_000965.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/smops/Positive/human_smop_000965.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)
14. Résistance aux antibiotiques [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 4]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques>
15. Drancourt M. Antiquité de la résistance aux antibiotiques. *J Anti-Infect* 2016;18(2):40–4.
16. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (ANSES) : Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 6]; Disponible à partir de l'URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2011.pdf>
17. Antibiotic Resistance from Food. *N Engl J Med* 1988;318(18):1206–7.
18. National Research Council (US NRC) - Committee to Study the Human Health. The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animal feeds, Appendix K, Antibiotics In Animal Feeds [En ligne]. National Academies Press; 1980 [Consulté le 2016 Sep 6] ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216502/>
19. Prescott JF. Antibiotics: miracle drugs or pig food? *Can Vet J* 1997;38(12):763–6.
20. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(4):507–14.
21. White DG, Zhao S, Sudler R, et al. The Isolation of Antibiotic-Resistant Salmonella from Retail Ground Meats. *N Engl J Med* 2001;345(16):1147–54.
22. Dr. R. E. Hurlbert. Microbiology - 101 Science (Traduction). Chapitre IX: Echanges microbiens et génétique [En ligne]. 1997 [Consulté le 2016 Sep 26]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.gch.ulaval.ca/agarnier/bcm20329/hur\\_c09.htm](http://www.gch.ulaval.ca/agarnier/bcm20329/hur_c09.htm)
23. Transformation conjugaison et transduction. BIO-WEB. JP.Boseret [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.jpboeret.eu/biologie/index.php/microbiologie/transformation-conjugaison-et-transduction>
24. Cours de Microbiologie. Résistance aux antibiotiques. A. Decoster [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 25]; Disponible à partir de l'URL : <http://anne.decoster.free.fr/atb/resab.htm>
25. The Failure of the FDA: Why We're Still Using Antibiotics on Livestock. F.Beinecke. *The Atlantic* [En ligne] 2012 [Consulté le 2016 Sep 6]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.theatlantic.com/health/archive/2012/01/the-failure-of-the-fda-why-were-still-using-antibiotics-on-livestock/251442/>

26. RÈGLEMENT (CE) No 1831/2003 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:268:0029:0043:FR:PDF>
27. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments ( Afssa). Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-Ra-ABR.pdf>
28. Kapp C. WHO urges farmers to cut use of antibiotic growth agents. *The Lancet* 2003;362(9384):626.
29. La résistance aux antimicrobiens augmente dans l'Union européenne, avertissent l'EFSA et l'ECDC. | Autorité européenne de sécurité des aliments [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/160211>
30. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [En ligne]. WHO. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
31. Nathan C, Cars O. Antibiotic Resistance Problems, Progress, and Prospects. *N Engl J Med* 2014;371(19):1761–3.
32. Cattoen C. Persistance du portage de bactéries multirésistantes après la réanimation. *Réanimation* 2015;24(3):249–55.
33. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo J-D, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Rev Francoph Lab* 2011;2011(435):49–62.
34. Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p; Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012>
35. Institut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 17 novembre 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 16 p [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable>
36. Garlantézec R, Bourigault C, Boles J-M, et al. Investigation and management of an imipenem-resistant oxa-23 *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *Médecine Mal Infect* 2011;41(8):430–6.

37. Masson E. COL 09-03 - Épidémie d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) oxa-23 en CHU : étude prospective et économique [En ligne]. EM-Consulte. [Consulté le 2016 Sep 14];  
Disponible à partir de l'URL : <http://www.em-consulte.com/article/826637/col-09h03-epidemie-d-acinetobacter-baumannii-resis>
38. Alfandari S, Gois J, Delannoy P-Y, et al. Management and control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *Médecine Mal Infect* 2014;44(5):229–31.
39. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Une enquête multipays de l'OMS révèle une large incompréhension de l'opinion publique à l'égard de la résistance aux antibiotiques [En ligne]. WHO. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/fr/>
40. The Review On Antimicrobial Resistance (AMR). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. J.O'Neill . Mai 2016 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
41. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)
42. Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement d'un programme interministériel [En ligne]. Ministère Solidar. Santé. 2016 [Consulté le 2017 Sep 1]; Disponible à partir de l'URL : <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/maitrise-de-l-antibioresistance-lancement-d-un-programme-interministeriel>
43. Kirby T. Australian scientists lobby for antimicrobial oversight body. *The Lancet* 2011;377(9780):1823–4.
44. 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]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a021206\\_0.htm](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a021206_0.htm)
45. Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2 no 2006-139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10];  
Disponible à partir de l'URL : <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040020.htm>
46. Circulaire DHOS/E 2/DGS/SD5C n° 2004-21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-06/a0060429.html>

47. Procédure de certification des établissements de santé et des structures visées aux articles L.6133-7, L.6321-1, L. 6147-7 et L.6322-1 du Code de la santé publique [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/parutionjo\\_procv2014.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/parutionjo_procv2014.pdf)
48. Haute Autorité de Santé (HAS). Historique de la certification [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_978601/fr/historique-de-la-certification](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_978601/fr/historique-de-la-certification)
49. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2012 : certification des établissements de santé par la Haute autorité de santé. Cours Des Comptes. [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [https://www.ccomptes.fr/content/download/48308/1346495/version/1/file/rapport\\_securite\\_sociale\\_2012\\_certification\\_etablissements\\_sante\\_haute\\_autorite\\_de\\_sante.pdf](https://www.ccomptes.fr/content/download/48308/1346495/version/1/file/rapport_securite_sociale_2012_certification_etablissements_sante_haute_autorite_de_sante.pdf)
50. Décret n° 2010-439 du 30 avril 2010 relatif à la commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé. 2010.
51. Circulaire DGOS/PF2 no 2011-416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret no 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-12/ste\\_20110012\\_0100\\_0075.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-12/ste_20110012_0100_0075.pdf)
52. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS no 2015-212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-08/ste\\_20150008\\_0000\\_0124.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-08/ste_20150008_0000_0124.pdf)
53. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : <http://ansm.sante.fr/content/.../85395/.../ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
54. INSTRUCTION N°DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/ 202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/06/cir\\_39781.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/06/cir_39781.pdf)
55. Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. 1998.
56. Décret n°88-657 du 6 mai 1988 relatif à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier. 1988.
57. Cclin-Arlin Soins de ville [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 3]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.cclin-arlin.fr/quisommesnous.html>

58. Institut de veille sanitaire (InVS). Surveillance des infections associées aux soins (IAS) [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 28]; Disponible à partir de l'URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence>
59. Institut de veille sanitaire (InVS). Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin – Résultats 2014. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 116 p. [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 12]; Disponible à partir de l'URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr//fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin>
60. Liste et coordonnées des CNR (Centres nationaux de référence) [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 3]; Disponible à partir de l'URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Liste-et-coordonnees-des-CNR>
61. Centre National de Référence des Pneumocoques [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 3]; Disponible à partir de l'URL : <http://cnr-pneumo.com/>
62. Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 3]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/>
63. CNR résistance aux antibiotiques - Missions [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 3]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/missions.html>
64. Haute Autorité de Santé (HAS). Cahier des charges 2016 des indicateurs du thème Infections Associées aux Soins IAS. HAS [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016\\_cahier\\_de\\_charges.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_cahier_de_charges.pdf)
65. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche descriptive de l'indicateur composite de maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes ICA-BMR [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016\\_has\\_fiche\\_descriptive\\_ica-bmr.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_ica-bmr.pdf)
66. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche descriptive de l'indicateur Composite de bon usage des antibiotiques (2) ICATB 2 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016\\_has\\_fiche\\_descriptive\\_icatb\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf)
67. Haute Autorité de Santé (HAS). Bactériémies Nosocomiales à Staphylocoque Résistant à la Métilcilline BN-SARM [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016\\_has\\_fiche\\_descriptive\\_bn-sarm.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_bn-sarm.pdf)
68. Haute Autorité de Santé (HAS). Indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales 2 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016\\_has\\_fiche\\_descriptive\\_icalin\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icalin_2.pdf)

69. Haute Autorité de Santé (HAS). Indicateur de consommation de solutions hydro-alcooliques [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 11]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016\\_has\\_fiche\\_descriptive\\_icsha\\_3.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icsha_3.pdf)
70. Communication De La Commission Au Parlement Européen Et Au Conseil. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:52011DC0748>
71. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Élargissement du réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques à l'ensemble de la Région européenne [En ligne]. 2012 [Consulté le 2016 Sep 27]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2012/11/antibiotic-resistance-surveillance-network-extended-throughout-european-region>
72. Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2 no 2006-139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040020.htm>
73. Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie : rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale [En ligne]. EM-Consulte. Masson E. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.em-consulte.com/es/article/14861/amelioration-de-la-qualite-de-l-antibiotherapie-ro>
74. Cours de Pharmacologie. Les  $\beta$ -lactames [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 28]; Disponible à partir de l'URL : [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014\\_Besancon\\_Girard-Thernier\\_Beta-lactame/co/lactame\\_.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/lactame_.html)
75. Just N, Lamblin C, Perez T, Wallaert B. Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42(5):454–63.
76. Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. *Médecine Mal Infect* 2009;39(5):278–87.
77. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(1):1–10.
78. E. PILLY Maladies Infectieuses et Tropicales Edition 2016. 5.3 Beta-lactamines, P36-44. [En ligne]. ALINEAPLUS. CMIT. [Consulté le 2017 Mar 19]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.livres-medicaux.com/e-pilly-maladies-infectieuses-et-tropicales-2016-25-edition.html>
79. El bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, et al. Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli uropathogènes et conséquences thérapeutiques. *Prog En Urol* 2014;24(16):1058–62.

80. Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF). Mise au point diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [Consulté le 2017 Mar 19]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.infectiologie.com/>
81. Caillon J, Gueudet T, Mérens A, Enquête Transville 2012 ONERBA, Communication orale, RICAI 2013.
82. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111(9):1265–73.
83. Haute Autorité de Santé (HAS). Tazocilline [En ligne]. [Consulté le 2017 Sep 1]; Disponible à partir de l'URL : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2617886](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2617886)
84. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de transparence : Tazocilline Avis2\_CT14903 [En ligne]. [Consulté le 2017 Sep 1]; Disponible à partir de l'URL : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14903\\_TAZOCILLINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14903.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14903_TAZOCILLINE_PIS_RI_Avis2_CT14903.pdf)
85. Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al. Randomized, Open-Label, Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(11):3556–61.
86. Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;60(9):1319–25.
87. European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
88. Recommandations 2012 du comité de l'antibiogramme de la SFM (CA-SFM). [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
89. D.Fournier et al, Communication orale, RICAI 2013.
90. PRIME PubMed | Frequency and epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam [En ligne]. [Consulté le 2017 Sep 2]; Disponible à partir de l'URL : [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/24525113/Frequency\\_and\\_epidemiology\\_of\\_extended\\_spectrum\\_%ce%b2\\_lactamase\\_producing\\_Enterobacteriaceae\\_isolates\\_susceptible\\_to\\_third\\_generation\\_cephalosporins\\_or\\_to\\_aztreonam](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/24525113/Frequency_and_epidemiology_of_extended_spectrum_%ce%b2_lactamase_producing_Enterobacteriaceae_isolates_susceptible_to_third_generation_cephalosporins_or_to_aztreonam)
91. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Med Mal Infect* 2013;43(2):62–6.
92. Hamouche E, Sarkis DK. Évolution de la sensibilité aux antibiotiques de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dans un CHU de Beyrouth entre 2005 et 2009. [En ligne] 2012 [Consulté le 2017 Sep 2]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.em-consulte.com/en/article/723765>

93. El bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, et al. Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli uropathogènes et conséquences thérapeutiques. Prog En Urol 2014;24(16):1058–62.
94. Hassane Baka K. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'Escherichia coli isolées en 2013. Prog En Urol 2014;24(13):838–9.
95. Lim CL-L, Lee W, Lee AL-C, et al. Evaluation of Ertapenem use with Impact Assessment on Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) Production and Gram-Negative resistance in Singapore General Hospital (SGH). BMC Infect Dis 2013;13:523.
96. Haute Autorité de Santé (HAS). Zavicefta, (ceftazidime/avibactam), céphalosporine et inhibiteur de  $\beta$ lactamase [En ligne]. [Consulté le 2017 Jun 5]; Disponible à partir de l'URL : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2730818](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2730818)
97. Haute Autorité de Santé (HAS). Zerbaxa, (ceftolozane/tazobactam), céphalosporine et inhibiteur de  $\beta$ -lactamase [En ligne]. [Consulté le 2017 Jun 5]; Disponible à partir de l'URL : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2658642](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2658642)
98. Base de données publique des médicaments [En ligne]. [Consulté le 2017 Jun 3]; Disponible à partir de l'URL : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
99. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 10]; Disponible à partir de l'URL : [http://ansm.sante.fr/content/download/69355/884959/version/1/file/ANSM\\_rapport\\_consommation\\_antibio+2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/69355/884959/version/1/file/ANSM_rapport_consommation_antibio+2013.pdf)
100. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA). Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. Edimark ed. 2000. 72p. [consulté le 10/01/2012] Disponible sur : <http://www.onerba.org/>
101. Alfandari S, Baudlot I, Caillaux M, et al. Évaluation du respect des choix de molécules recommandées par le guide d'antibiothérapie de l'adulte du centre hospitalier de Tourcoing. Pathol Biol 2007;55(10):486–9.
102. Les EPP du CCLin Sud-Ouest [En ligne]. CCLIN Sud Ouest. [Consulté le 2016 Sep 24]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.cclin-sudouest.com/outils/epp/>
103. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : recommandation 2015 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 23]; Disponible à partir de l'URL : [http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page\\_id/90.html](http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page_id/90.html)
104. Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF) : Recommandations, Infections urinaires, mise à jour décembre 2015 [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 23]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
105. Fiches techniques antibiotiques 2016 : Centre Hospitalier de Tourcoing [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 23]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.infectio-lille.com/index.php/component/content/article/38-fichesatb.html?showall=1>

106. Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Clinical implications of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* species and *Escherichia coli* on cefepime effectiveness. *J Infect* 2005;51(3):211–7.
107. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):1012–4.
108. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Ngugro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008;14 Suppl 1:104–10.
109. Andrews JM, Jevons G, Walker R, Ashby J, Fraise AP. Temocillin susceptibility by BSAC methodology. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):185–7.
110. Fiche info - NEGABAN 1 g, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [Consulté le 2016 Sep 23]; Disponible à partir de l'URL : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62424059>
111. Soubirou J-F. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? *J Anti-Infect* 2013;15(2):60–70.
112. Neu HC. Amdinocillin: a novel penicillin. Antibacterial activity, pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy* 1985;5(1):1–10.
113. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(8):a025247.
114. Ghosh B, Mukherjee M. Emergence of co-production of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase and ESBL in cefoxitin-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2016;35(9):1449–54.
115. Mambie A, Vuotto F, Poitrenaud D, et al. Cefoxitin: An alternative to carbapenems in urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Médecine Mal Infect* 2016;46(4):215–9.
116. Kernéis S, Valade S, Geri G, et al. Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Dis Lond Engl* 2015;47(11):789–95.
117. DPC infectiologie : infections urinaires de l'adulte [En ligne]. [Consulté le 2017 May 31]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.e-dpc.fr/programmes/infections-urinaires-adulte.php>
118. “Infectiologie.com ” : Organisme de DPC: Infectio-DPC [En ligne]. [Consulté le 2017 May 31]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.infectiologie.com/fr/epp-fmc-dpc.html>
119. Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française (SPILF). Informations générales - JNI 2017 - SPILF - Infectiologie [En ligne]. [Consulté le 2017 May 31]; Disponible à partir de l'URL : <http://www.infectiologie.com/fr/informations-generales-1.html>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*

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

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque*