



**HAL**  
open science

# Évaluation du bon usage des carbapénèmes au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie

Camille Cheval

► **To cite this version:**

Camille Cheval. Évaluation du bon usage des carbapénèmes au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01900386

**HAL Id: dumas-01900386**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01900386>**

Submitted on 22 Oct 2018

**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.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 10 octobre 2018

Par Mme CHEVAL Camille  
Née le 17 mai 1991 à Nouméa

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

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

Évaluation du bon usage des carbapénèmes  
au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : Madame le Docteur FIJALKOWSKI Caroline (*Directeur de thèse*)

Madame le Docteur PEYRIERE Hélène

Monsieur le Docteur TEHHANI Badr Eddine



**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<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. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri Portugal
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, 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 Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

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 BIOTECHNIE

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.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## 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-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

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 Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
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	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	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

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBART Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE ET 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. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mis à jour le 22 février 2018



## Remerciements

Monsieur le Professeur Pascal Rathelot, merci infiniment d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, et de me permettre de soutenir en dehors des dates prévues.

Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Eddine, je ne sais pas comment vous remercier pour votre aide.

Je suis très honorée de vous présenter mon travail.

Merci mille fois pour votre gentillesse.

Caroline, merci d'avoir encadré ma thèse, j'ai adoré travailler sur ce sujet. Merci pour tes remarques, tes conseils, ton soutien, ta bonne humeur, et tes coups de speed ! Tu es un exemple pour moi. PS : tes capacités de mémoire sont flippantes !

À Valérie, Pierre, Claire, Delphine, Marie, Yannick et toute l'équipe de la pharmacie du CHT.

Merci pour votre accueil chaleureux et votre bienveillance.

Je suis heureuse de faire partie de cette belle et grande équipe.

À Laurence et Valérie (« mes pharmaciennes préférées »), Cathy et toute l'équipe de la Casamance. J'ai vécu mon plus beau semestre à vos côtés. Merci pour votre accueil, votre bonne humeur, et votre gentillesse. Sans oublier les blagues et les imitations de Cathy et Lolo !

Je ne vous oublierai jamais.

À Julien Colot, Benoit Marot, Cécile Cazorla et Blandine Placet. Merci pour votre aide.

À tous les enseignants, les pharmaciens et leurs équipes qui m'ont enseigné ce beau métier.

Papa et maman, mes plus grands remerciements sont pour vous.  
Vous m'avez toujours encouragée à faire des études supérieures et vous m'avez permis de les mener en France sans jamais manquer de rien. Vous m'avez soutenu dans les moments difficiles, vous avez respecté mes choix, et vous avez toujours fait en sorte que les 22000 kilomètres qui nous séparent soient insignifiants.  
Ma réussite c'est la vôtre, je vous dois tout.  
Merci mille fois, je vous aime.

Teiki, mon ami, mon amour, mon coéquipier. Tu m'as suivie, tu m'as soutenue, tu m'as attendue. Fini les études, à nous la vie d'adulte !  
Je t'aime.

À mes sœurs. Les études nous ont éloignées, mais malgré la distance je vous ai toujours gardé au plus près de mon cœur.  
Anne-Cécile, je te souhaite tout le bonheur du monde dans ta nouvelle vie de maman.  
Marion, vivement ton retour sur le caillou (et ramène-nous un poken) !

À Martin, mon « bof », puis « M'sieur Douce », et désormais « papa Douce ».  
Un big up pour toi aussi.

À ma « mamie créole », qui est un symbole de force, d'amour, et de gentillesse.  
Puisses-tu être éternelle...

À Lucie, Caro, Thibault, Sofia (la Team Pharmaco !) et Amélie.  
Sans vous les années d'internat n'auraient pas été aussi chaleureuses et mémorables ! Je  
n'oublierai jamais nos premiers pas d'internes, nos craintes, nos moments de stress et la  
fatigue, mais surtout nos joies, nos fous rires, nos apéros, et les week-ends ski !!!!! Mes amis  
vous me manquez terriblement à l'autre bout de la Terre !  
Vivement ce voyage en Nouvelle-Calédonie dont on parle depuis 4 ans déjà...

A Mathy, Claire, Hanna, et Mylène, mes premières copines de fac. Je repense à notre  
première année de pharmacie, il y a neuf ans...nostalgie...

À Oli et Meumeuh, mes amies d'enfance.  
Je n'imagine pas la vie sans vous.

À Méli, Dee, Tom, Thib, Lolo, Gogo, Xav, Juliette, Ondrej, et tous les autres calédoniens. En  
souvenir de nos folles années étudiantes à Montpellier.

À Cyril, Marie, Stéph, Delphine, Yves, Virginie, et toutes ces merveilleuses personnes que  
j'ai eu la chance de rencontrer en France.

À la France, terre d'accueil et de partage pour tous les étudiants calédoniens.

**« 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. »**

# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b> .....	18
<b>Liste des figures</b> .....	19
<b>Liste des annexes</b> .....	21
<b>Liste des abréviations</b> .....	22
<b>Introduction</b> .....	25
<b>PARTIE I : Contexte de l'étude</b> .....	27
I. Les antibiotiques et la résistance bactérienne : un peu d'histoire .....	28
1) Chronologie de la découverte des antibiotiques et du développement des résistances bactériennes .....	28
2) Utilisation d'antibiotiques et « fabrication » de bactéries résistantes .....	30
a) Mécanisme.....	30
b) Évolution de la consommation mondiale en antibiotiques.....	31
3) L'antibiorésistance : un problème majeur de santé publique .....	33
a) Impact en santé humaine.....	33
b) Impact sur l'agriculture et la sécurité alimentaire .....	35
4) Préoccupations actuelles en santé humaine : augmentation de la résistance chez les entérobactéries .....	36
a) Les entérobactéries.....	36
b) Les entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre étendu .....	38
c) Les entérobactéries productrices de carbapénèmases .....	40
d) Les entérobactéries résistantes à la Colistine .....	43
5) Les moyens de lutte contre l'antibiorésistance .....	44
a) Une priorité politique.....	44
b) Les réseaux de surveillance .....	46

c) En cours d'étude .....	47
II. La situation en Nouvelle-Calédonie .....	49
1) Généralités sur la Nouvelle-Calédonie.....	49
a) Géographie .....	49
b) Histoire.....	52
c) Économie.....	54
d) Démographie .....	56
2) La santé en Nouvelle-Calédonie .....	58
a) Organisation .....	58
b) Infrastructures.....	59
c) État de santé.....	61
3) Le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret.....	63
a) Généralités.....	63
b) La pharmacie à usage intérieur.....	64
c) Le laboratoire de microbiologie.....	65
4) La résistance bactérienne aux antibiotiques en Nouvelle-Calédonie .....	66
a) <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline.....	66
b) Entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre étendu .....	68
c) Entérobactéries productrices de carbapénèmases.....	69
d) <i>Enterococcus faecium</i> résistant à la Vancomycine.....	70
5) Consommation d'antibiotiques .....	71
6) Les moyens de lutte contre l'antibiorésistance au CHTGB .....	73
<b>PARTIE II : Les carbapénèmes .....</b>	<b>76</b>
I. Présentation.....	77
1) Découverte et représentants de classe .....	77
2) Relation structure – activité.....	78
3) Pharmacodynamie.....	79



4)	Pharmacocinétique .....	82
5)	Spectre d'activité.....	84
6)	Indications et posologies .....	85
	a) Place dans l'antibiothérapie.....	85
	b) Ertapénème .....	88
	c) Imipénème .....	90
	d) Méropénème .....	92
7)	Effets indésirables .....	94
8)	Contre-indications .....	96
II.	La résistance aux carbapénèmes.....	97
	1) Les mécanismes.....	97
	2) Les carbapénèmases .....	99
	a) Les carbapénèmases de classe A .....	99
	b) Les carbapénèmases de classe B .....	100
	c) Les carbapénèmases de classe D .....	101
III.	Évolution des consommations.....	102
	a) Au niveau mondial.....	102
	b) En France.....	103
	c) Au Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret.....	104
IV.	Surveillance et prévention des EPC.....	106
<b>PARTIE III : Évaluation du bon usage des carbapénèmes au Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret.....</b>		<b>109</b>
I.	Objectifs.....	110
II.	Matériels et méthodes .....	112
III.	Résultats .....	115
	1) Données démographiques.....	115

2)	Conformité des prescriptions.....	117
a)	Conformité de l'ensemble de la prescription .....	117
b)	Critère A : indication.....	118
c)	Critère B : réévaluation.....	119
d)	Répartition de la conformité par service .....	120
3)	Analyse des facteurs motivant la prescription de carbapénèmes.....	121
a)	Prescriptions initiales probabilistes .....	121
b)	Prescriptions initiales documentées .....	123
c)	Maintien de la prescription de carbapénème au moment de la réévaluation .....	124
4)	Analyse des non-conformités.....	125
5)	Données sur l'antibiothérapie .....	127
a)	Choix de la molécule.....	127
b)	Posologies.....	130
c)	Durées de traitement .....	131
d)	Avis infectieux.....	136
IV.	Discussion .....	137
1)	Données démographiques .....	137
2)	Conformité .....	140
3)	Données sur l'antibiothérapie .....	142
V.	Axes d'amélioration .....	144
	<b>Conclusion</b> .....	146
	<b>Bibliographie</b> .....	148
	<b>Annexes</b> .....	158

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Extraits des résultats de l’OMS sur la question de l’existence d’une issue clinique différente si les patients sont traités pour une infection à bactérie résistante.....	33
Tableau 2 : Évolution de la consommation totale en antibiotiques dans les hôpitaux en France (moyenne des établissements participants) et au CHTGB en DDJ/1000 JH .....	71
Tableau 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des CBP après administration IV .....	82
Tableau 4 : Concentrations tissulaires en carbapénèmes (mg/L ou mg/g) après injection d’un gramme de produit.....	83
Tableau 5 : Recommandations pour le traitement des infections urinaires masculines documentées à EBLSE .....	89
Tableau 6 : Adaptation des doses chez l’adulte présentant une insuffisance rénale et de poids supérieur ou égal à 70 kg.....	91
Tableau 7 : Critères permettant d’évaluer la conformité de l’indication des prescriptions probabilistes.....	113
Tableau 8 : Types de prescription (probabiliste ou documentée) par service .....	116
Tableau 9 : Types d’infections traitées par carbapénèmes.....	116
Tableau 10 : Répartition des prescriptions en fonction de la molécule et de l’indication .....	128
Tableau 11 : Posologies des prescriptions d’Imipénème .....	130
Tableau 12 : Détail des antibiothérapies d’une durée de plus de 15 jours.....	134
Tableau 13 : Comparaison des ratios probabiliste/documenté au CHTGB et en métropole..	138
Tableau 14 : Comparaison des indications des prescriptions de CBP en France et au CHTGB .....	139

## Liste des figures

Figure 1 : Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement des résistances bactériennes.....	29
Figure 2 : Consommation globale d'antibiotiques par pays.....	31
Figure 3 : Évolution du taux de consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2015 en fonction du pays.....	32
Figure 4 : Évolution de la résistance bactérienne en Europe entre 2002 et 2015.....	37
Figure 5 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation en France entre 2002 et 2016.....	38
Figure 6 : Évolution de la résistance aux C3G et de la production de BLSE en France chez les souches d' <i>Escherichia coli</i> et de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées d'hémocultures et de liquides céphalorachidiens.....	39
Figure 7 : Évolution du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (n = 3595).....	40
Figure 8 : Occurrence des EPC ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> et <i>Escherichia coli</i> ) dans 38 pays européens en 2015.....	41
Figure 9 : Pays ayant décrit des souches humaines mcr-1 au 2 juin 2016.....	43
Figure 10 : Situation de la Nouvelle-Calédonie dans le Pacifique Sud.....	49
Figure 11 : Carte géographique de la Nouvelle-Calédonie.....	50
Figure 12 : Répartition de la population par communauté d'appartenance en Nouvelle-Calédonie selon le recensement de 2014.....	57
Figure 13 : Intervenants en matière d'action sanitaire et sociale en Nouvelle-Calédonie.....	58
Figure 14 : Les infrastructures de santé en Nouvelle-Calédonie en 2016.....	60
Figure 15 : Évolution du pourcentage de SARM au CHTGB entre 2011 et 2017.....	66
Figure 16 : Densité d'incidence des SARM au CHTGB entre 2011 et 2017.....	67
Figure 17 : Évolution des cas de BLSE diagnostiqués au CHTGB entre 2011 et 2017.....	68

Figure 18 : Densité d'incidence des EBLSE au CHTGB entre 2011 et 2017.....	68
Figure 19 : Évolution du nombre de patients porteurs et/ou infectés par des EPC .....	69
Figure 20 : Évolution du nombre de patients porteurs et/ou infectés par des ERV.....	70
Figure 21 : Structure chimique des représentants de la classe des carbapénèmes.....	77
Figure 22 : Structure chimique commune aux carbapénèmes.....	78
Figure 23 : Relation entre le pourcentage de temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI et l'effet de l'Imipénème sur un modèle d'infection de la cuisse chez des souris .....	79
Figure 24 : Relation entre la concentration sanguine en antibiotique et l'activité antibactérienne .....	80
Figure 25 : Distribution géographique des bactéries productrices de KPC en 2004 .....	99
Figure 26 : Distribution géographique des carbapénèmases NMD en 2014.....	100
Figure 27 : Distribution géographique des carbapénèmases OXA-48 en 2014 .....	101
Figure 28 : Évolution de la consommation mondiale en CBP entre 2000 et 2015.....	102
Figure 29 : Évolution de la consommation de carbapénèmes en France .....	103
Figure 30 : Évolution de la consommation de CBP au CHTGB entre 2008 et 2017 .....	104
Figure 31 : Évolution de la consommation de carbapénèmes au CHTGB par rapport aux établissements français (CHU et CH > 33%).....	105
Figure 32 : Répartition des prescriptions de carbapénèmes par service .....	115
Figure 33 : Pourcentage de conformité des prescriptions .....	117
Figure 34 : Pourcentage de conformité du critère A (indication) .....	118
Figure 35 : Pourcentage de conformité du critère B (réévaluation) .....	119
Figure 36 : Répartition de la conformité des critères A (indication) et B (réévaluation) par service .....	120
Figure 37 : Répartition des prescriptions par molécule .....	127
Figure 38 : Répartition des prescriptions par molécule et par service.....	129
Figure 39 : Distribution des durées de traitement en fonction du type d'infection .....	133

## Liste des annexes

Annexe 1 : Guide méthodologique d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes. CCLIN sud-ouest, SPILF, ONERBA. Version 1 – Juin 2014 .....	158
Annexe 2 : Groupes d'antibiotiques selon la Commission des Anti-Infectieux.....	180
Annexe 3 : Mail du comité d'éthique du CHTGB validant l'évaluation des prescriptions de carbapénèmes.....	181

## Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ASC : aire sous la courbe des concentrations

ASS-NC : Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie

ATB : antibiotique

BHRe : bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente

BLSE :  $\beta$ -lactamases à spectre étendu

BMR : bactérie multi-résistante

C3G : céphalosporine de troisième génération

CAFAT : caisse de compensation des prestations familiales et des arrêts de travail

CAI : Commission des Anti-Infectieux

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CBP : carbapénème

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CDC : Center for Disease Control and prevention

CDDEP : Center for Disease Dynamics, Economics & Policy

CH > 33% : centre hospitalier de plus de 33% de lits de court séjour

CHTGB : Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret

CHU : centre hospitalier universitaire

Clcr : clairance de la créatinine

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

Cmax : concentration sanguine maximale

CMI : concentration minimale inhibitrice

CNR : Centres Nationaux de Référence

COM : collectivité d'outre-mer

CPM : concentration de prévention des mutants

DASSNC : Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie

DDJ : dose définie journalière

DPASS : Direction Provinciale des Affaires Sanitaires et Sociales  
EARS-Net : European Antimicrobial Surveillance Network  
EBLSE : entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu  
ECDC : European Center for Disease Prevention and Control  
*E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*  
*E. coli* : *Escherichia coli*  
*E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*  
EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
EMI : équipe mobile d'infectiologie  
EOH : équipe opérationnelle d'hygiène  
EPC : entérobactéries productrices de carbapénémases  
ERG : *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides  
ERV : *Enterococcus faecium* résistant à la Vancomycine  
EuSCAPE : European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*  
FQ : fluoroquinolone  
GLASS : Global Antimicrobial Resistance Surveillance System  
HAD : hospitalisation à domicile  
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique  
HGE : hépto-gastro-entérologie  
ICA-BMR : indicateur composite de la maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes  
ICATB2 : indicateur composite de bon usage des antibiotiques version 2  
ICSHA : indicateur de consommation des solutions hydroalcooliques  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
IPNC : Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie  
ISEE : Institut de la Statistique et des Études Économiques  
IV : intraveineux(se)  
JH : journée d'hospitalisation  
*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*  
MARS : message d'alerte rapide sanitaire  
MCO : médecine, chirurgie et obstétrique  
MINT : médecine interne  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONERBA : Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques



ORL : oto-rhino-laryngologie  
PARC : *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Ceftazidime  
*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*  
PIB : produit intérieur brut  
PLP : protéine liant la pénicilline  
P-T : Pipéracilline-Tazobactam  
PVL : leucotoxine de Panton Valentine  
Raisin : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*  
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline  
SC : sous-cutané  
SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière  
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation  
SFM : Société Française de Microbiologie  
SLD : soins de longue durée  
SMPU : soins de médecine polyvalente d'urgence  
SPF : Santé Publique France  
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française  
SRLF : Société de Réanimation de Langue Française  
SSR : soins de suite et de réadaptation  
T1/2 : demi-vie d'élimination sanguine  
TMF : transplantation de microbiote fécal  
TOM : territoire d'outre-mer  
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture  
USIC : unité de soins intensifs cardiologiques  
Vd : volume de distribution  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

# Introduction

La découverte des antibiotiques a révolutionné le traitement des maladies infectieuses, leur utilisation permettant de sauver de nombreuses vies. Or, en parallèle, un phénomène de sélection des bactéries résistantes s'est développé, en particulier dans les pays de haute consommation en antibiotiques. Ce phénomène remet en question la capacité à soigner les infections, même les plus courantes. Ainsi, chaque année en France, près de 12500 décès sont associés à une infection à bactérie résistante aux antibiotiques [1].

Depuis le début des années 2000, la lutte contre le développement des résistances aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique au niveau mondial. En Europe, les états membres ont adopté en novembre 2001 la Recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine [2]. En France, cette démarche s'est traduite notamment par l'élaboration d'une série de plans d'action pluriannuels (plans « Antibiotiques » 2001-2005 / 2007-2010 / 2011-2016) visant à maîtriser l'antibiorésistance.

Malgré des avancées positives (réduction de 62% des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) recueillies à l'hôpital entre 2002 et 2016 en France [3]), on remarque une évolution préoccupante vers plus de résistance chez les bactéries à gram négatif et surtout les entérobactéries. Ces dernières peuvent être responsables d'infection mais aussi de colonisation (caractère commensal), ce qui laisse craindre une diffusion à bas bruit. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié en 2013 des recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Ce guide cible les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG) [4] et, depuis 2016, les entérobactéries résistantes à la Colistine [5].

En Nouvelle-Calédonie, la première entérobactérie productrice de carbapénémases a été détectée en 2013. Depuis, le laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret (CHTGB) a mis en place une surveillance renforcée avec un dépistage en

routine de ces souches. Les résultats montrent que le nombre de patients porteurs ou infectés par des EPC a explosé ces deux dernières années : 28 en 2017, 14 cas en 2016, versus 5 en 2015, 2 en 2014 [6]. De façon symétrique, la consommation de carbapénèmes au CHTGB a presque doublé : environ 10 DDJ/1000 JH<sup>1</sup> en 2013 et 2014, 13.09 en 2015, et jusqu'à 19.57 en 2016 et 15.17 en 2017.

Les carbapénèmes sont inscrits sur la liste des antibiotiques critiques publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2013 [7] et actualisée en 2015 [8]. Ils sont considérés comme des antibiotiques de derniers recours vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, et leur utilisation devrait être limitée aux seuls cas d'infections cliniques documentées à entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE).

La résistance bactérienne aux antibiotiques étant fortement corrélée au mauvais usage et à la surconsommation d'antibiotiques, nous avons décidé de réaliser une évaluation des prescriptions de carbapénèmes au CHTGB sur une période de six mois, à partir du 2 janvier 2018. Cet audit est basé sur un guide méthodologique réalisé par le CCLIN (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) sud-ouest, la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et l'ONERBA (Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) (annexe 1), et a pour but d'identifier des axes de travail pour réduire ou améliorer les prescriptions.

---

<sup>1</sup> DDJ/1000 JH : dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation. La DDJ représente la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg. C'est une unité de mesure internationale reconnue pour estimer et comparer les consommations de divers antibiotiques.

**PARTIE I :**  
**CONTEXTE DE L'ÉTUDE**

## **I. Les antibiotiques et la résistance bactérienne : un peu d'histoire**

### **1) Chronologie de la découverte des antibiotiques et du développement des résistances bactériennes**

À partir des années 1900, les scientifiques s'intéressent au problème majeur des maladies infectieuses. À cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces. Alexandre Fleming, biologiste écossais, découvre le premier antibiotique, la pénicilline, de manière fortuite en 1923. À son retour de vacances, il remarque qu'une moisissure de *Penicillium notatum* qui a contaminé ses boîtes de Pétri exerce un effet inhibiteur sur des colonies de *Staphylococcus aureus*. Cependant, il fallut attendre les années 1940 avant que la pénicilline soit utilisée en médecine humaine, en raison de difficultés de production. Ainsi, les premiers antibiotiques utilisés en médecine humaine sont les sulfamides, dont la découverte est attribuée à Gerhard Domagk, un bactériologiste allemand qui démontra en 1935 l'effet antibactérien du Prontosil, un colorant utilisé en teinturerie.

Pendant la deuxième guerre mondiale, les énormes besoins de la médecine militaire donnent un essor décisif à l'industrie pharmaceutique, en particulier dans le domaine des antibiotiques. Les laboratoires américains produisent la pénicilline de manière industrielle, et les grandes découvertes se succèdent, avec notamment la Streptomycine en 1944, qui est active sur le bacille de Koch, bactérie responsable de la tuberculose.

Avec l'arrivée des antibiotiques, la lutte contre les maladies infectieuses, première cause de mortalité en 1940, prend un nouveau tournant. On commence même à croire qu'on peut les éradiquer. Aujourd'hui, on estime que les antibiotiques ont accru la durée de vie dans les pays occidentaux de plus de dix ans [9]. Fleming, Florey et Chain ont par ailleurs reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1945 pour récompenser leurs travaux sur la pénicilline.

Cependant, dès 1940, les premières résistances bactériennes sont observées. Fleming, lors de son discours de remise de prix Nobel [10], met en garde sur le risque d'apparition et de diffusion de bactéries résistantes à la pénicilline si on l'utilise à des concentrations insuffisantes.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel. Chaque bactérie est susceptible de muter ou d'acquérir des gènes de résistance, mais l'utilisation de ces médicaments accélère le processus. Comme le montre la figure 1, chaque nouvelle génération d'antibiotiques a vu apparaître des mécanismes de résistance lui correspondant.

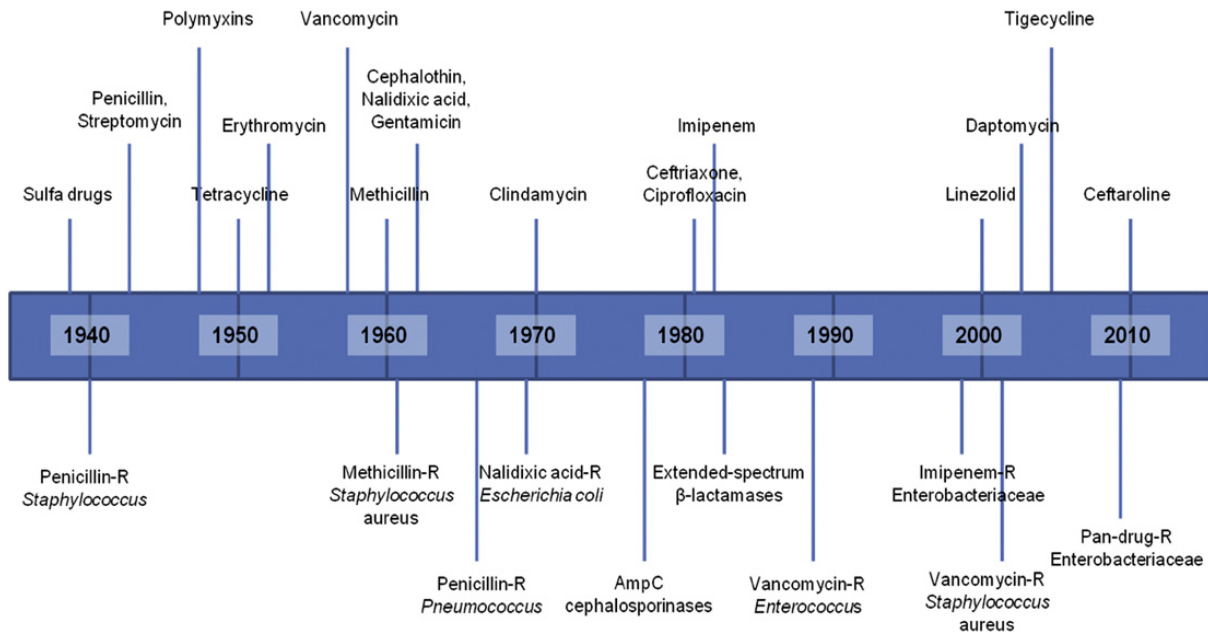


Figure 1 : Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement des résistances bactériennes [11]

Initialement, l'émergence de bactéries résistantes n'inquiétait pas particulièrement puisqu'elle était contrebalancée par les découvertes successives de nouveaux traitements. Mais depuis les années 1990, le développement de nouvelles molécules antibiotiques se fait de plus en plus rare, alors qu'en parallèle l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance s'intensifie. Certaines bactéries accumulent différents mécanismes et deviennent résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques. L'émergence de ces bactéries multirésistantes (BMR) fait craindre des situations d'impasse thérapeutique.

L'utilisation massive et inadaptée des antibiotiques en médecine humaine, animale, et dans l'agro-alimentaire, durant de nombreuses années, a favorisé la sélection et la diffusion des souches résistantes. Aujourd'hui, l'antibiorésistance est reconnue comme un problème majeur de santé publique au niveau mondial, car elle compromet notre capacité à soigner des maladies infectieuses courantes. Elle représente un défi pour la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle.

## 2) Utilisation d'antibiotiques et « fabrication » de bactéries résistantes

### a) Mécanisme

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un phénomène naturel, cependant il est amplifié par l'utilisation des antibiotiques. Chaque fois qu'on consomme un antibiotique, il agit non seulement au niveau du foyer infectieux sur les bactéries responsables de l'infection, mais aussi sur toutes les bactéries du corps, et notamment celles qui constituent la flore commensale du tube digestif. Les bactéries sensibles vont être tuées et laisser libre champ aux bactéries résistantes pour se multiplier. Deux mécanismes de « fabrication » de bactéries résistantes coexistent :

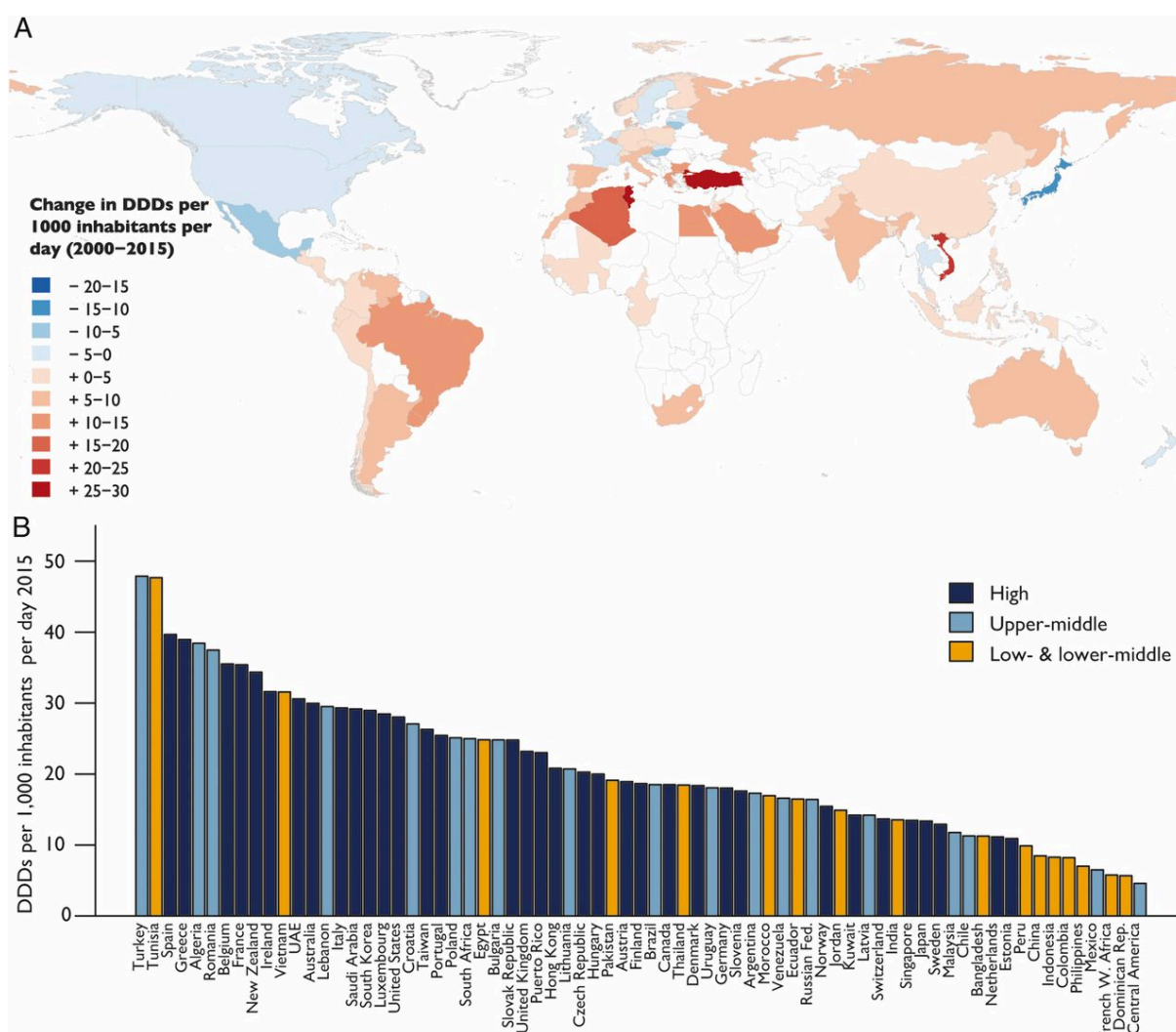
- Un mécanisme direct avec sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux : une seule espèce bactérienne est concernée soit  $10^8$ - $10^{10}$  bactéries, un seul mécanisme de résistance est impliqué (mutation), et seuls le ou les patients infectés sont à considérer.
- Un mécanisme indirect par sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales : plusieurs centaines d'espèces bactériennes sont impliquées ( $10^{14}$  bactéries), les mécanismes de résistances sont multiples, et toutes les personnes traitées par un antibiotique sont concernées.

Les antibiotiques à action topique ou locale ne sont pas impliqués dans la sélection indirecte de résistance puisqu'ils n'affectent pas la flore intestinale. En revanche, tous les antibiotiques utilisés par voie systémique (voie orale ou injectable) sont concernés. Outre l'utilisation de doses infra-thérapeutiques, d'autres caractéristiques accentuent le caractère sélectionnant des antibiotiques : le fait d'avoir un large spectre d'activité, d'être actif sur les anaérobies, la diffusion biliaire, et l'administration par voie orale.

En prenant en compte ces données et les observations de plusieurs études sur les facteurs de risque de sélection de résistance, l'ANSM a établi la liste des antibiotiques particulièrement générateurs de résistance. Parmi eux, on retrouve : l'association Amoxicilline-Acide clavulanique, les céphalosporines (principalement les formes *per os* et la Ceftriaxone), et les fluoroquinolones [7,8].

## b) Évolution de la consommation mondiale en antibiotiques

D'après une estimation réalisée à partir des ventes dans 76 pays [12], la consommation mondiale d'antibiotiques en santé humaine a augmenté de 65% entre 2000 et 2015, passant de 21,1 à 34,8 milliards de doses définies journalières (DDJ) (figure 2). Ramené à la population, le taux est passé de 11,3 à 15,7 DDJ/1000 habitants/jour, soit une hausse de 39%.



DDD : dose définie journalière ; High (income) : pays à revenu élevé ; Upper-middle (income) : revenu intermédiaire, moyenne supérieure ; Low- & lower-middle (income) : revenu faible ou intermédiaire, moyenne inférieure.

**Figure 2 : Consommation globale d'antibiotiques par pays [12]**

(A) Évolution nationale du taux de consommation (DDJ/1000 habitants/jour) : 2000-2015.

(B) Taux de consommation antibiotique (DDJ/1000 habitants/jour) par pays en 2015.



En 2015, les dix pays les plus consommateurs étaient la Turquie, la Tunisie, l'Espagne, la Grèce, l'Algérie, la Roumanie, la Belgique, la France (8<sup>e</sup>), la Nouvelle-Zélande, et l'Irlande.

La hausse globale observée est principalement liée à l'évolution de la consommation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire : augmentation de 114% de la consommation (en DDJ) et de 77% du taux de consommation (DDJ/1000 habitants/jour) ; versus + 6% (DDJ) et - 4% (DDJ/1000 habitants/jour) dans les pays à revenu élevé (figure 3).

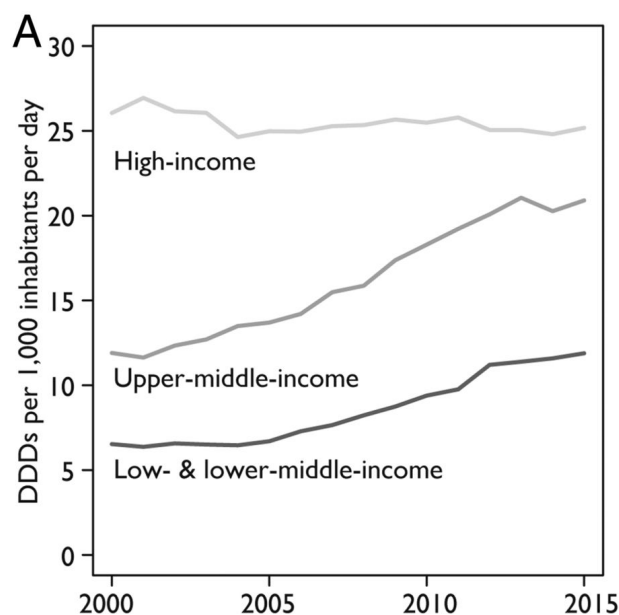


Figure 3 : Évolution du taux de consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2015 en fonction du revenu [12]

La consommation d'antibiotiques n'est pas vouée à diminuer dans les prochaines années, au contraire. Trois scénarios sont envisagés [12] :

- Les taux de consommation restent stables dans chaque pays : la consommation (DDJ) augmenterait tout de même d'environ 15% d'ici 2030 (en lien avec l'accroissement de la population mondiale).
- Les taux de consommation poursuivent leur évolution actuelle : la consommation pourrait augmenter de 202% d'ici 2030 et atteindre 128 milliards de DDJ.
- Les taux de consommation dans chaque pays rejoignent la médiane de 2015 (17,9 DDJ/1000 habitants/j) : la hausse globale de consommation serait de l'ordre de 32%.

### 3) L'antibiorésistance : un problème majeur de santé publique

#### a) Impact en santé humaine

Plusieurs études ont cherché à estimer le poids des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques. Dans son rapport global de surveillance de 2014 [13], l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) effectue une importante revue de la bibliographie scientifique afin de déterminer s'il existe une différence d'issue clinique et de coût chez les patients traités pour une infection à bactérie résistante par rapport aux patients traités pour une infection à bactérie sensible. Il en ressort, pour les patients infectés par des bactéries résistantes, un risque plus élevé de complications, de passage en unité de soins intensifs, de décès, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus longue (tableau 1).

Paramètres étudiés	Infection à <i>E. coli</i> résistant aux C3G	Infection à <i>E. coli</i> résistant aux fluoro-quinolones	Infection à <i>K. pneumoniae</i> résistant aux C3G	Infection à <i>K. pneumoniae</i> résistant aux carbapénèmes	Infection à <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline
<b>Mortalité toutes causes confondues</b>	Supérieure RR = 2.18 IC : 1.58-3.02 p < 0.00001 16 études	Supérieure RR = 2.11 IC : 1.64-3.71 p < 0.00001 8 études	Supérieure RR = 1.35 IC : 1.14-1.61 p = 0.0007 14 études	Supérieure RR = 1.71 IC : 1.35-2.18 p < 0.0001 11 études	Supérieure RR = 1.61 IC : 1.43-1.82 p < 0.00001 107 études
<b>Mortalité attribuable à l'infection</b>	Supérieure RR = 2.02 IC : 1.41-2.90 p = 0.0001 4 études	NS	Supérieure RR = 1.93 IC : 1.13-3.31 p = 0.02 4 études	NS	Supérieure RR = 1.64 IC : 1.43-1.87 p < 0.00001 46 études
<b>Mortalité à 30 jours</b>	Supérieure RR = 2.19 IC : 1.78-2.68 p < 0.00001 11 études	Supérieure RR = 2.16 IC : 1.09-4.27 p = 0.03 5 études	Supérieure RR = 1.45 IC : 1.07-1.95 p = 0.02 7 études	Supérieure RR = 1.51 IC : 1.19-1.91 p < 0.0006 3 études	Supérieure RR = 1.59 IC : 1.33-1.91 p < 0.000001 16 études
<b>Durée de séjour</b>	NS	NS	9 études, NS mais augmentée à chaque fois	NS	Supérieure DM = 4.65 jours IC : 2.96-6.33 p < 0.00001 50 études
<b>Admission en unité de soins intensifs</b>	NS	Supérieure RR = 2.40 IC : 1.08-5.35 p = 0.03 1 étude	Supérieure RR = 1.39 IC : 1.08-1.80 p = 0.01 3 études	Pas de données	NS
<b>Passage en choc septique</b>	Pas de données	Supérieur RR = 10 IC : 1.19-84.36 p = 0.03 1 étude	NS	Pas de données	Supérieur RR = 1.52 IC : 1.24-1.88 p < 0.0001 21 études

C3G : céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération ; DM : différence moyenne ; *E. coli* : *Escherichia coli* ; IC : intervalle de confiance à 95% ; *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae* ; NS : non significatif ; RR : risque relatif ; p : probabilité (p-value) ; *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*

Tableau 1 : Extrait des résultats de l'OMS sur la question de l'existence d'une issue clinique différente si les patients sont traités pour une infection à bactérie résistante [13]

L'OMS constate également un surcoût de prise en charge (variable selon les pays) lié à la mise en place de précautions complémentaires pour éviter la dissémination de ces souches, à l'augmentation de la durée de séjour et aux traitements nécessaires.

Lors de la 7<sup>e</sup> réunion du groupe de coordination inter-institutions sur la résistance aux antimicrobiens le 30 mai 2018, le Docteur Tedros Adhanom Ghebreyesus, président de l'OMS, dresse un constat alarmant sur la situation mondiale [14] : « On estime que la résistance aux antimicrobiens est responsable de 700 000 décès par an et d'ici 2030 elle pourrait coûter à l'économie mondiale une perte de PIB (produit intérieur brut) équivalant à 3 400 milliards de dollars US. »

Aux États-Unis, un rapport du CDC (Center for Disease Control and Prevention) de 2013 comptabilise environ 2 000 000 d'infections à bactéries résistantes, et 23 000 décès leur sont directement attribuables [15].

En Europe, un rapport de l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) publié en 2009 estime à environ 386 000 le nombre annuel d'infections causées par des bactéries multi-résistantes (BMR), et à plus de 25 000 le nombre de décès attribuables à ces infections [16].

En France, les maladies infectieuses ne sont aujourd'hui responsables que de 2% des décès [17]. Cependant, comme ailleurs, on redoute leur recrudescence et les situations d'impasse thérapeutique, d'autant plus que la France se classe parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques (8<sup>e</sup> rang mondial en 2015 [12], 3<sup>e</sup> rang européen en 2016 [18]). Selon le rapport de l'étude Burden BMR menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2012 [1], le nombre annuel d'infections à BMR en France s'élève à environ 158 000. Le nombre annuel de décès attribués directement à ces infections est estimé à 12 500.

La résistance aux antibiotiques met en péril notre capacité à soigner les maladies infectieuses, mais elle menace aussi d'autres domaines de la médecine moderne comme la transplantation d'organe, la chimiothérapie anticancéreuse, ou la chirurgie qui reposent en partie sur l'utilisation d'antibiotiques.

## b) Impact sur l'agriculture et la sécurité alimentaire

Dès leur commercialisation, les antibiotiques ont été utilisés chez les animaux pour traiter les infections. Puis, on a découvert leur surprenante capacité à accélérer la croissance chez les animaux. Aujourd'hui, on utilise plus d'antibiotiques pour prévenir les infections et promouvoir la croissance chez les volailles, les porcs, et le bétail, qu'en santé humaine [19].

La demande en protéine alimentaire est en pleine expansion, en raison de l'accroissement de la population mondiale et de la hausse des revenus dans les pays à revenus faible et intermédiaire, qui leur permet d'augmenter leurs apports alimentaires et d'accéder à une nourriture de meilleure qualité. Cette hausse de la demande alimente l'augmentation de la consommation d'antibiotiques.

La plupart des antibiotiques utilisés chez les animaux sont également utilisés chez l'homme. Les plus grosses ventes en 2015, par classe, sont les macrolides (600 millions de dollars américains), les pénicillines (600 millions \$) et les tétracyclines (500 millions \$) [19].

L'utilisation comme facteur de croissance représente la plus grosse part de la consommation animale, elle consiste en l'ajout de très faibles doses d'antibiotiques à la nourriture, sur de très longues périodes.

Une bonne partie des antibiotiques utilisés chez l'homme et l'animal finissent dans l'environnement (eau de surface, eau souterraine, sol).

Tous ces facteurs favorisent l'émergence et la diffusion de bactéries résistantes chez l'animal et dans l'environnement. Ces bactéries résistantes posent un problème en termes de santé animale, et peuvent nuire à l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation. Mais elles peuvent également impacter la santé humaine : les bactéries résistantes d'origine animale peuvent contaminer l'homme, par simple contact avec l'animal ou l'environnement, ou via la nourriture. Les gènes de résistance des bactéries animales peuvent également être transférés aux bactéries humaines [13].

L'agroalimentaire constitue donc un réservoir de « fabrication » de pathogènes résistants susceptibles de diffuser dans l'environnement et d'affecter l'homme.

#### **4) Préoccupations actuelles en santé humaine : augmentation de la résistance chez les entérobactéries**

##### a) Les entérobactéries

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif retrouvés dans le sol, l'eau, et en très grande quantité dans la flore intestinale normale de l'homme. Outre leur caractère commensal, elles peuvent également être responsables d'un large panel d'infections communautaires ou nosocomiales, potentiellement graves. Les deux principaux représentants de la famille sont *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

Ces bactéries sont particulièrement enclines à l'acquisition de gènes de résistance. Le mécanisme le plus fréquent est la production de  $\beta$ -lactamases, des enzymes responsables de l'hydrolyse et de l'inactivation des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines. Les gènes de résistance sont fréquemment localisés sur du matériel génétique mobile (plasmide, intégron) qui peut être échangé avec d'autres entérobactéries ou d'autres bactéries à Gram négatif (transmission horizontale inter-espèces).

De plus, les entérobactéries sont dotées d'une grande capacité de dissémination dans l'environnement via les excréta, et de transmission interhumaine par voie oro-fécale (via l'eau, la nourriture, les mains, le matériel médical, etc.).

Les individus dont le tube digestif est colonisé par des entérobactéries résistantes aux antibiotiques sont à risque de développer une infection ultérieure due à ce germe [20,21]. L'éradication du portage intestinal est difficile et lente, certains patients sont toujours colonisés douze mois après leur dépistage [22]. La clairance des bactéries résistantes dépend de nombreux facteurs et est imprévisible.

Toutes ces caractéristiques classent les entérobactéries au premier rang en termes de risque d'émergence et de diffusion de résistances. Malgré les mesures politiques visant à maîtriser l'antibiorésistance, la résistance chez les entérobactéries ne cesse de croître depuis le

début des années 2000 alors qu'elle diminue chez *Staphylococcus aureus* (réduction de 62% des souches de SARM recueillies à l'hôpital entre 2002 et 2016 en France [3]) (figure 4).

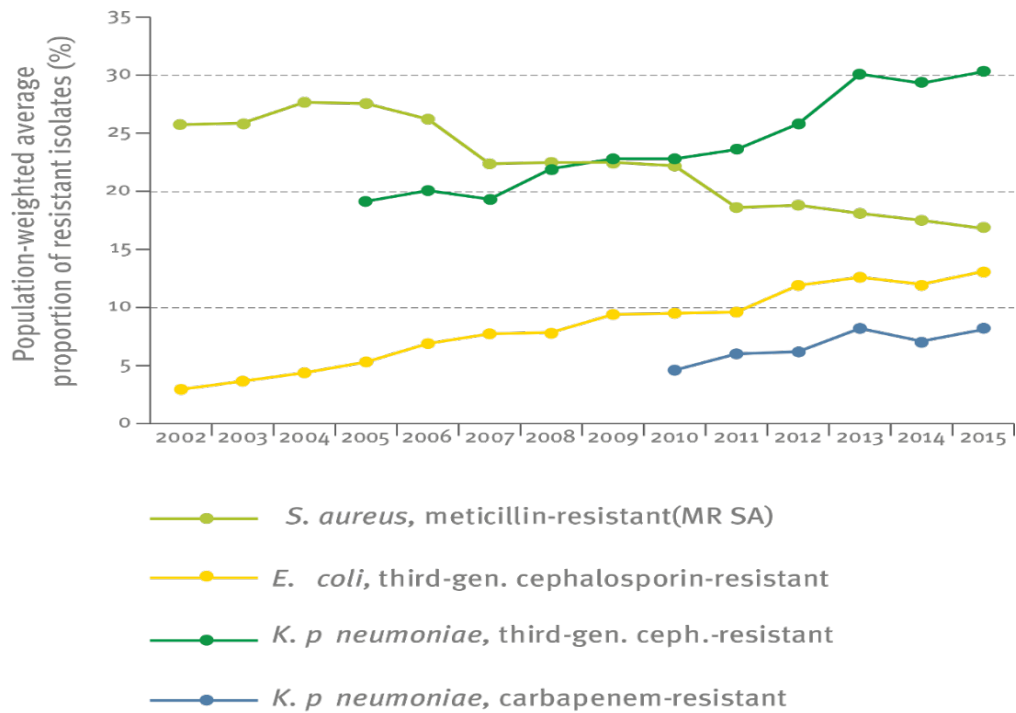


Figure 4 : Évolution de la résistance bactérienne en Europe entre 2002 et 2015 [23]

## b) Les entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre étendu

La résistance par production de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) est apparue dans les années 1980 chez les entérobactéries. Ces enzymes hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Depuis 2011, les infections à entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) sont devenues plus fréquentes que les infections à SARM en France (figure 5) [3].

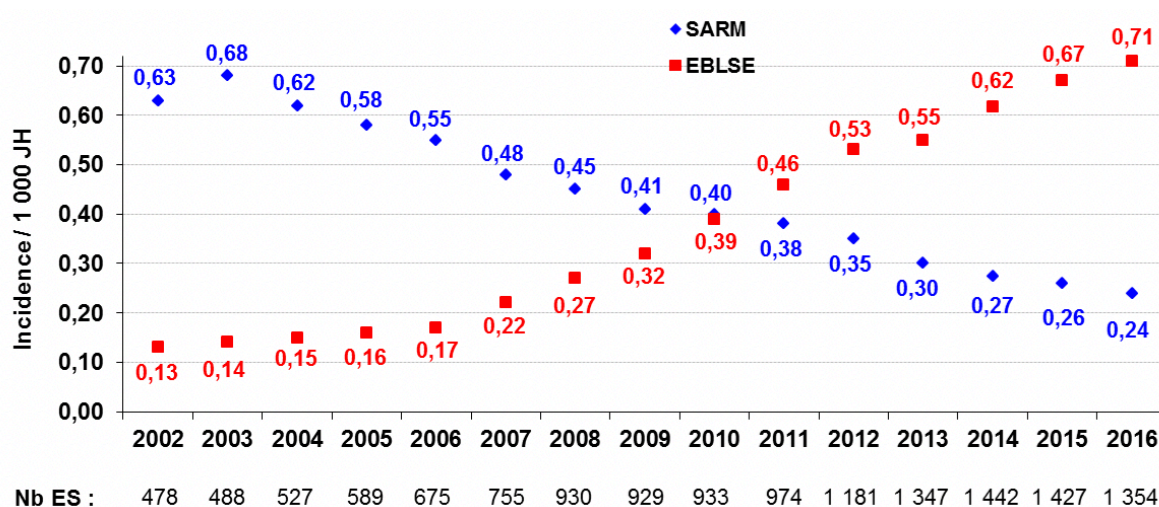


Figure 5 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation en France entre 2002 et 2016 [3]

En raison de leur émergence, le Raisin (réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) coordonne depuis 2002 une surveillance des EBLSE isolées dans les établissements de santé français. Le rapport de 2016 [3] montre que la densité d'incidence des EBLSE a été multipliée par 5,4 (+ 446%) depuis 2002. Le nombre annuel d'infections nosocomiales à EBLSE est estimé entre 58 000 et 109 000, dont entre 7 000 et 11 500 bactériémies. En 2016, *Escherichia coli* représentait 58% des EBLSE (versus 19% en 2002), et *Klebsiella pneumoniae* 25% (versus 14% en 2002). La proportion de résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G), par production de BLSE dans plus de 80% des cas, ne cesse de croître au sein de ces deux espèces (figure 6) et se situe proche des moyennes européennes : 28,9% des souches françaises de *K. pneumoniae* versus 25,7% en moyenne en Europe ; 11,2% des souches françaises d'*E. coli* versus 12,4% en moyenne en Europe [23].

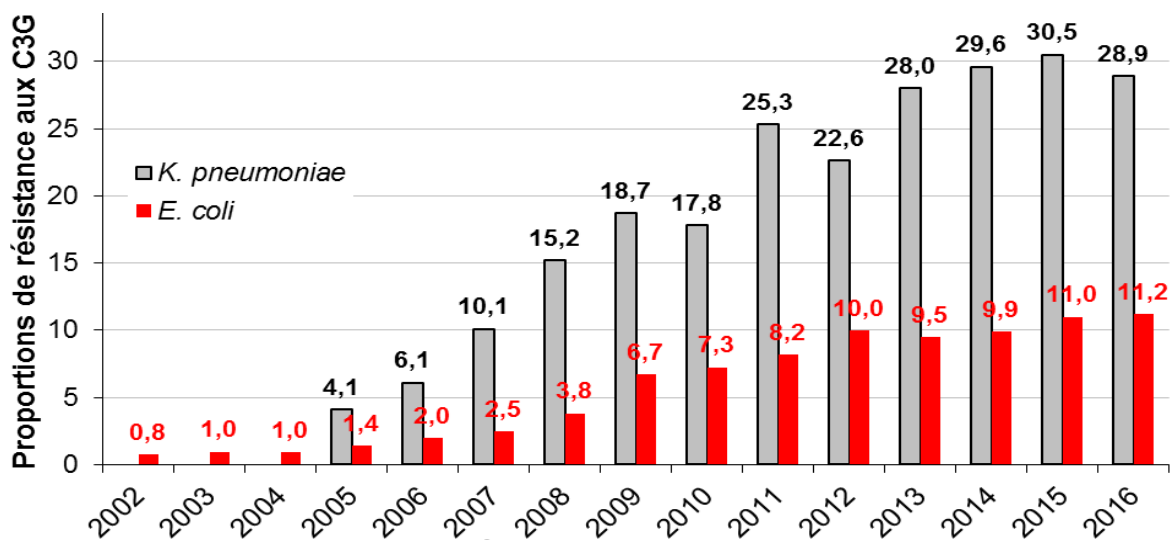


Figure 6 : Évolution de la résistance aux C3G et de la production de BLSE en France chez les souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* isolées d'hémocultures et de liquides céphalorachidiens [24]

Les EBLSE étaient initialement endémiques au milieu hospitalier, cependant le caractère commensal ubiquitaire de la plupart des entérobactéries et principalement d'*Escherichia coli* a favorisé leur diffusion dans la population générale et on les retrouve désormais impliquées dans des infections communautaires [25]. Les EBLSE acquièrent souvent des mécanismes de résistance à d'autres classes d'antibiotiques comme les fluoroquinolones et les aminosides. Le traitement des infections à EBLSE repose donc la plupart du temps sur l'utilisation des carbapénèmes (CBP). Ainsi, l'augmentation de l'incidence des EBLSE sert de réservoir pour l'émergence de souches résistantes aux CBP.



### c) Les entérobactéries productrices de carbapénèmases

La première entérobactérie productrice de carbapénèmases (EPC) a été isolée en France en 1993 [26] : *Enterobacter cloacae* NOR-1 produisant une  $\beta$ -lactamase Nmca. En 2012, devant l'émergence des EPC, l'ECDC lance le projet EuSCAPE (European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*) afin d'engager une prise de conscience de la situation, de recueillir des données épidémiologiques, et de renforcer la capacité des laboratoires à détecter et surveiller les EPC.

Les EPC sont des bactéries dites hautement résistantes et émergentes (BHRe). Les carbapénèmases conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des CBP, qui sont des médicaments de derniers recours vis-à-vis des bactéries à Gram négatif. Les infections sévères à entérobactéries résistantes aux CBP sont associées à des taux de mortalité allant de 30 à 75% [27], principalement en raison du manque de traitements appropriés.

Le premier épisode impliquant des EPC en France a été signalé en 2004. Au 31 décembre 2016, 3 604 épisodes ont été signalés en France, ce qui représente 5 541 cas dont 82% sont des colonisations et 18% des infections [28]. Depuis 2013, le nombre d'épisodes d'EPC augmente de plus de 130% chaque année (figure 7). Les espèces les plus fréquemment en cause sont *K. pneumoniae* (54% des épisodes) et *E. coli* (34%).

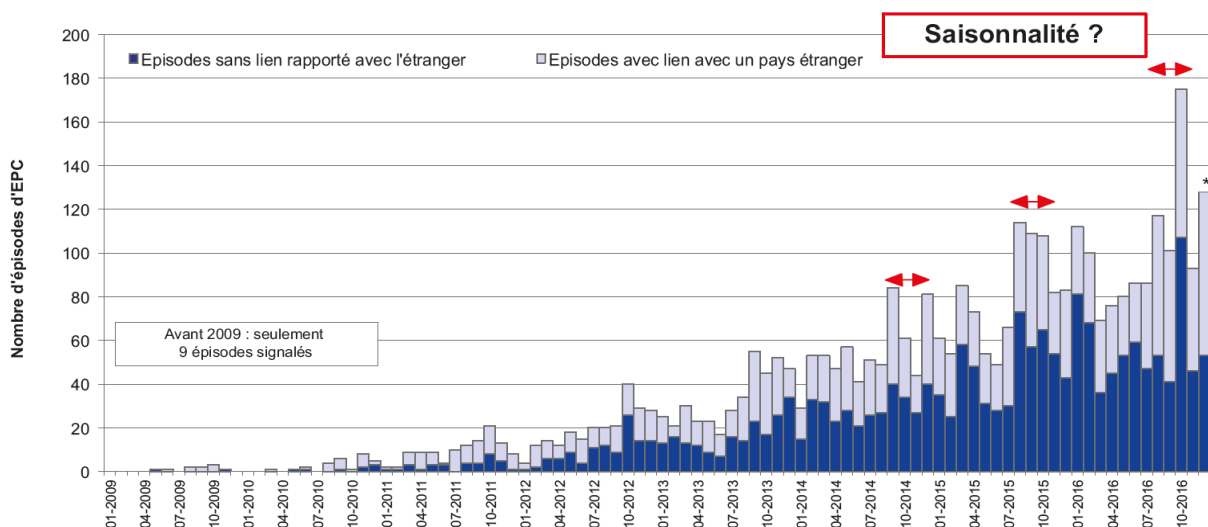


Figure 7 : Évolution du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (n = 3 595) [28]

En 2015, quatre pays européens signalent une situation endémique d'EPC : la Grèce, l'Italie, la Turquie, et Malte (figure 8). Neuf autres pays, dont la France, rapportent une dissémination inter-régionale des souches productrices de carbapénèmes.

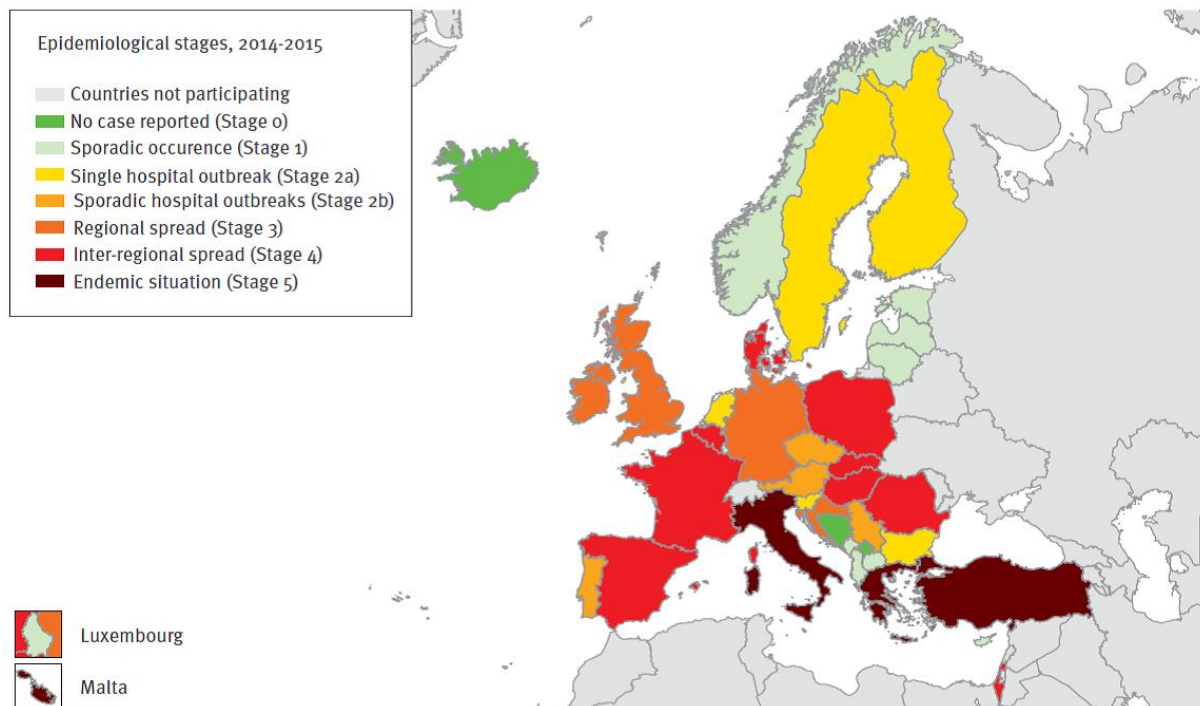


Figure 8 : Occurrence des EPC (*Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*) dans 38 pays européens en 2015 [29]

Parmi les 3 604 épisodes d'EPC signalés en France depuis 2004, un lien avec l'étranger a été décrit pour 46% d'entre eux [28]. L'étude européenne EuSCAPE3 montre que la France est passée entre 2013 et 2015 du stade 3 de dissémination régionale au stade 4 de dissémination interrégionale, dernier stade avant l'endémie [29].

Les EPC pourraient suivre le même modèle de diffusion rapide que les EBLSE au cours des dix dernières années étant donné que les mêmes espèces sont impliquées (*E. coli* et *K. pneumoniae*) et que les gènes de résistance sont portés par des plasmides dans les deux cas (transmission inter-espèces) [30].

Les options pour traiter une infection à EPC sont limitées. Les antibiotiques qui montrent le plus souvent une activité *in vitro* sont la Colistine, la Tigécycline et la Fosfomycine. Cependant, leur utilisation suscite des inquiétudes car on dispose de peu de données sur leur efficacité *in vivo*, on manque d'expérience clinique, et on recense plus d'effets secondaires au cours des traitements et le développement rapide de résistance. Le risque de décès est augmenté en cas de monothérapie et seules les associations de deux voire trois antibiotiques (dont un carbapénème) ont démontré un bénéfice en termes de survie [31]. Il est donc indispensable de poursuivre la lutte contre la diffusion des EPC afin de contenir leur émergence, et de préserver les rares antibiotiques encore actifs sur ces souches.

#### d) Les entérobactéries résistantes à la Colistine

Ces dix dernières années, les entérobactéries ont été victimes d'un cercle vicieux d'augmentation de résistance [32]. La diffusion d'EBLSE a augmenté la consommation de CBP, qui a engendré une pression de sélection plus forte et favoriser la diffusion d'EPC. En 2015, une nouvelle étape a été franchie avec l'isolement en Chine des premières souches d'entérobactéries présentant une résistance plasmidique à la Colistine (gène *mcr-1*) [33]. Moins de six mois plus tard, des souches résistantes à la Colistine ont été isolées par plusieurs pays dans l'environnement, la nourriture, chez les animaux et chez l'homme (figure 9) [34].

Ces premiers cas ont fait l'objet en France d'un Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) en septembre 2016, demandant aux établissements de santé de tester la résistance à la Colistine dans certains contextes. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a également publié un avis en octobre 2016 [5] pour la prise en compte de cette nouvelle émergence dans le cadre des recommandations pour la prévention de la diffusion des BHRé diffusées en 2013. La première souche française a été isolée en Nouvelle-Calédonie. Entre janvier 2016 et mai 2017, 16 souches porteuses du gène *mcr-1* ont été isolées en France chez 14 patients hospitalisés, dont 7 infections [35]. Parmi elles, on retrouvait 3 EPC, 10 EBLSE, et 3 *Salmonella typhimurium*.

Maîtriser la diffusion de cette nouvelle émergence est un enjeu majeur pour limiter le risque de voir apparaître des souches totalement résistantes aux antibiotiques, responsables d'infections qui ne pourraient plus être traitées.

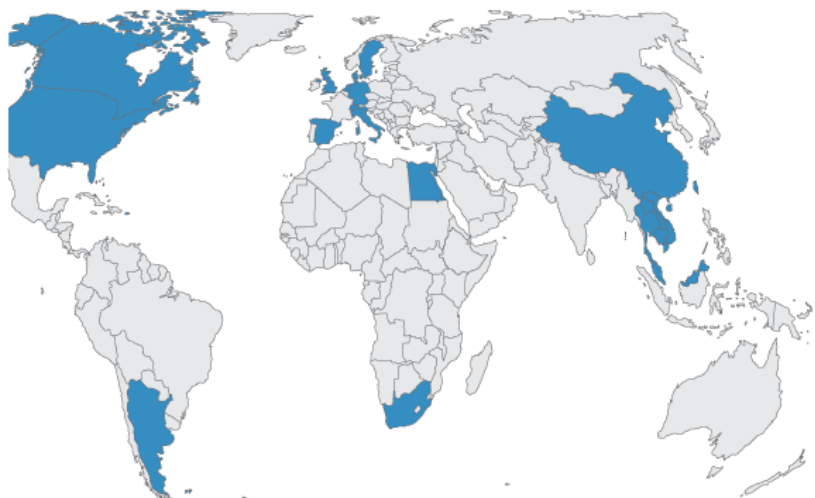


Figure 9 : Pays ayant décrit des souches humaines *mcr-1* au 2 juin 2016 [34]

## 5) Les moyens de lutte contre l'antibiorésistance

### a) Une priorité politique

Dès la fin du XX<sup>e</sup> siècle, l'OMS reconnaît la résistance aux antimicrobiens comme un problème majeur de santé publique et exhorte les États membres à prendre en urgence des mesures pour en contrôler le développement. En mai 2015, l'investissement de l'OMS prend une nouvelle dimension avec l'adoption par la Soixante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé d'un Plan d'action mondial pour combattre la résistance, qui définit cinq objectifs [36] :

- Mieux connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces.
- Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche.
- Réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.
- Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale.
- Dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins, et autres interventions.

Ce Plan d'action s'inscrit dans le concept « un monde, une santé » (« One Health ») et implique une coordination de nombreux secteurs et acteurs internationaux tels que la médecine humaine et vétérinaire, l'agriculture, les finances, l'environnement, l'industrie pharmaceutique et les consommateurs. Les États membres sont invités à se doter, dans les deux ans suivants l'approbation du Plan d'action mondial, d'un plan d'action national aligné sur celui de l'OMS.

L'Union Européenne a adopté le 17 juin 2016 une résolution visant à renforcer la lutte contre l'antibiorésistance [37]. À l'image du plan de l'OMS, celle-ci invite les États membres à disposer d'un plan national intersectoriel à l'horizon mi-2017. La résolution inclue également des objectifs quantifiés. De plus, elle met un place un réseau Européen intersectoriel - « One Health Network » - d'échanges et de coordination des politiques de santé humaine et animale

appliquées dans les États membres. Elle encourage aussi les discussions avec l'industrie afin de préserver l'accès aux antibiotiques existants. Elle appelle à accroître l'usage des mesures de prévention vaccinale chez l'animal comme chez l'homme, ainsi que le développement et l'accès aux outils diagnostiques. Enfin, cette résolution renforce la recherche, notamment via le programme international d'initiative européenne « Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance » (JPI-AMR). Le 29 juin 2017, la Commission européenne publie son plan d'action, qui comporte trois axes : faire de l'Union Européenne une région de pratiques d'excellence ; encourager la recherche, le développement et l'innovation en matière de résistance aux antimicrobiens ; et donner corps aux objectifs mondiaux [38].

En France, la maîtrise de l'antibiorésistance est au cœur de la politique depuis les années 2000. Entre 2001 et 2016, une série de plans d'action pluriannuels (plans « Antibiotiques » 2001-2005 / 2007-2010 / 2011-2016) a permis d'atteindre de bons premiers résultats avec une baisse globale de la consommation d'antibiotiques de 11,5% entre 2000 et 2015 [39]. En santé animale, le premier plan ÉcoAntibio a donné d'excellents résultats : l'exposition des animaux aux antibiotiques a baissé de 37% sur la période 2012-2016 pour un objectif initial de -25% [40]. La baisse est encore plus marquée pour les antibiotiques critiques qui font l'objet depuis 2016 de fortes restrictions réglementaires pour leur prescription avec -75% pour les fluoroquinolones et -81% pour les céphalosporines de dernières générations. En suivant les préconisations de l'OMS et de la Commission européenne, la France publie le 17 novembre 2016 une feuille de route interministérielle composée de 40 actions réparties en 13 mesures phares, visant à réduire la consommation d'antibiotiques de 25% d'ici 2018 et à réduire les conséquences sanitaires et environnementales de l'antibiorésistance [41]. La mise en œuvre de la lutte contre la résistance aux antibiotiques est sous la responsabilité des Agences Régionales de Santé (ARS).

## b) Les réseaux de surveillance

Le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) a été lancé en 2015 par l’OMS pour répondre aux exigences du Plan d’action mondial (standardisation de la collecte, de l’analyse et de la communication des données sur la résistance aux antimicrobiens au niveau mondial). Le CDDEP (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) met à disposition du public une carte interactive sur la résistance bactérienne et la consommation d’ATB dans le monde [42].

En Europe, l’EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) collecte les données de résistance bactérienne et les transmet à l’ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) qui publie régulièrement des alertes et des rapports [23,24,32,34].

En France, la surveillance de la résistance ATB repose sur de nombreux partenaires et réseaux dont la coordination est placée sous l’égide de Santé Publique France. La surveillance est ciblée sur des pathogènes spécifiques et est basée sur le volontariat des laboratoires. Les données proviennent des Centres Nationaux de Référence (CNR), de réseaux de surveillance hospitaliers ou de ville (par exemple le réseau BMR-Raisin, dédié aux SARM et aux EBLSE), et des systèmes d’alerte tels que le signalement des infections nosocomiales. En ce qui concerne la santé animale et l’agriculture, l’Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’Environnement et du Travail (ANSES) assure les missions de veille, d’alerte, de surveillance et de vigilance. Elle travaille en collaboration avec l’OMS, la Commission européenne, l’Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) et l’Organisation des Nations Unies pour l’alimentation et l’agriculture (FAO). L’Observatoire National de l’Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) rassemble l’ensemble des informations disponibles concernant l’évolution de la résistance en France (chez l’homme et l’animal), les analyse et les compare aux autres pays. Le réseau ATB-Raisin coordonne la surveillance de la consommation d’ATB dans les établissements de santé en France, tandis que la consommation en ville est établie par l’ANSM sur la base des ventes de médicaments. L’ANSM publie régulièrement des rapports sur l’évolution de la consommation, et des brochures pour sensibiliser le grand public à la réduction de la consommation des ATB [17,18,40].

c) En cours d'étude

Le portage intestinal de bactéries résistantes n'est pas immuable. Ces bactéries peuvent disparaître spontanément au profit de bactéries commensales non mutées. Mais cette clairance naturelle est lente et variable, et certains patients sont toujours colonisés douze mois après leur dépistage [22,43]. Les patients porteurs de résistance présentent un risque plus élevé d'infection, et leur infection risque d'être plus difficile à soigner. En parallèle, la résistance peut diffuser à d'autres patients ou dans l'environnement. Ainsi, la recherche s'est concentrée sur la décolonisation des patients porteurs de résistance.

L'administration orale d'antibiotiques non absorbés par le tube digestif (céphalosporines, aminosides, Colistine, etc.) a montré un avantage à court terme car elle permet de réduire le portage au temps t chez des patients à fort risque d'infection, notamment en réanimation ou en cancérologie face à un patient immunodéprimé. Cependant, cette décolonisation ne présente pas de bénéfices à long terme car une partie des patients est de nouveau colonisée en quelques mois [44,45]. De plus, des cas de développement de résistances secondaires ont été publiés [46].

Une autre méthode de décolonisation suscite de plus en plus d'intérêt : la transplantation de microbiote fécale (TMF). Cette méthode a fait ses preuves et est aujourd'hui reconnue dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* [47]. La transplantation s'effectue à partir des selles de donneurs exempts de pathologies transmissibles et de portage de résistance [48], par ingestion de gélules de microbiote congelé ou par greffe de selles diluées (voie nasogastrique ou rectale, après lavement colique). Plusieurs études semblent montrer des résultats probants et peu d'effets secondaires (nausées principalement). La TMF s'est avérée efficace sur la décolonisation d'EBLSE, d'EPC, de SARM et d'entérocoques résistants à la Vancomycine [49,50]. Cependant, les observations sont basées sur un faible nombre de patients, et de plus amples investigations sont nécessaires avant de généraliser cette technique.



L'utilisation de virus bactériophages (« mangeurs de bactéries ») pour lutter contre les bactéries multi-résistantes est également une piste à explorer. Les bactériophages se multiplient à l'intérieur des bactéries, et finissent par les détruire. On les retrouve à l'état naturel dans le même environnement que leurs hôtes. Une équipe de recherche allemande a démontré la capacité de phages prélevés dans l'environnement à tuer des souches hospitalières de bactéries multi-résistantes, dont des SARM, des entérocoques résistants à la Vancomycine, et des bactéries productrices de BLSE et de carbapénèmases (dont *P. aeruginosa*) [51]. Ces résultats prometteurs suggèrent une efficacité encore meilleure en utilisant des phages isolés dans l'environnement hospitalier. Cependant, à la différence des antibiotiques à large spectre, les phages sont très spécifiques de certaines souches bactériennes. Ainsi, la phagothérapie pourrait être limitée par la difficulté d'obtenir le bon phage, ou des « cocktails » de phage à large spectre [52].

## II. La situation en Nouvelle-Calédonie

### 1) Généralités sur la Nouvelle-Calédonie

#### a) Géographie

La Nouvelle-Calédonie est une île française, située dans l’Océan Pacifique, à environ 18 000 km de la métropole, 1 500 km à l’est de l’Australie, et 2 000 km au nord de la Nouvelle-Zélande, à quelques degrés au nord du tropique du Capricorne (figure 10). Elle représente la troisième île du Pacifique Sud en termes de superficie, après la Papouasie-Nouvelle-Guinée et les îles Salomon, couvrant 18 576 km<sup>2</sup> [53]. La zone économique exclusive couvre 1,4 millions de km<sup>2</sup>, soit la moitié de la superficie de la mer Méditerranée [54].



Figure 10 : Situation de la Nouvelle-Calédonie dans le Pacifique Sud [53]

La Nouvelle-Calédonie est centrée autour d'une île principale, la Grande Terre (figure 11). De forme allongée d'environ 400 km de long sur 50 km de large, et couvrant une superficie de 16 374 km<sup>2</sup> (90% du territoire), elle est l'île la plus étendue et la plus peuplée de l'archipel néo-calédonien.

La Nouvelle-Calédonie comprend également plusieurs ensembles d'îles plus petites : les îles Belep au nord de la Grande Terre, l'île des Pins au sud, les îles Loyautés à l'est (Ouvéa, Lifou, Tiga et Maré), et plus loin à l'ouest l'archipel des îles Chesterfield et les récifs de Bellone. La capitale, Nouméa, est localisée dans le sud de la Grande Terre, sur la côte ouest.

Trois provinces administratives ont été créées par les accords de Matignon en 1988 : la province Nord, la province Sud, et la province des Iles Loyauté. Elles sont administrées par des Assemblées élues pour cinq ans au suffrage universel.

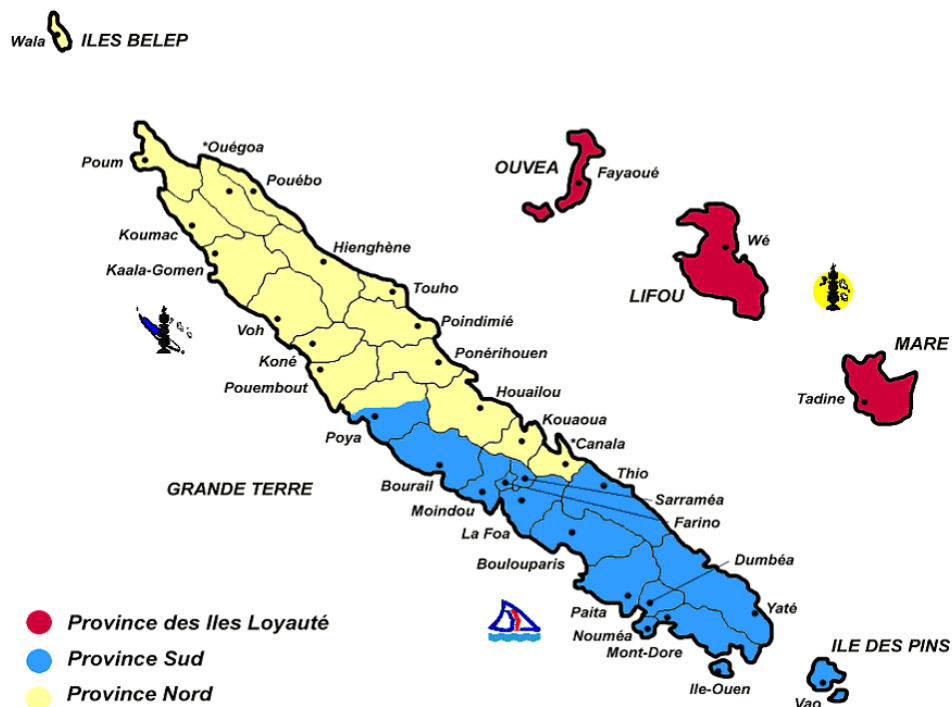


Figure 11 : Carte géographique de la Nouvelle-Calédonie [55]

Le territoire bénéficie d'un climat tropical océanique, avec une température annuelle moyenne de 23°C. L'année est partagée en deux saisons : de mi-novembre à mi-avril, c'est la saison chaude et humide (saison cyclonique), et de mi-mai à mi-septembre, c'est la saison fraîche, plus sèche.

Le lagon calédonien représente une surface totale de 24 000 km<sup>2</sup>, ce qui en fait un des plus grands lagons du monde. Il est ceinturé par une barrière de corail d'une longueur de 1 600 km, située entre 10 et 50 km des terres. Le 7 juillet 2008, une grande partie du lagon calédonien, soit six sites formant une totalité de 15 000 km<sup>2</sup>, a été inscrite au patrimoine mondial de l'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture).

## b) Histoire

Les premières traces de peuplement humain sont attestées sur les littoraux calédoniens aux environs de 1100 avant Jésus Christ. Ces sociétés, arrivées par l'est de l'Asie au cours d'une lente progression, appartiennent à la civilisation dite Lapita, qui s'étend sur toute une partie du Pacifique Sud. Les principaux aspects de la tradition kanak, comme le respect de la coutume, sont nés à cette époque lointaine [54].

La découverte de la Nouvelle-Calédonie, le 5 septembre 1774, est attribuée au capitaine James Cook. Il lui donna ce nom car les reliefs lui rappelaient son Écosse natale, baptisée Calédonie par les Romains. Le 24 septembre 1853, avec la prise de possession par l'Amiral Febvrier-Despointes, sous Napoléon III, la Nouvelle-Calédonie devient une colonie française. Un an plus tard, Port-de-France, fondée pour servir de chef-lieu à la colonie, prend le nom de Nouméa.

Entre 1864 et 1897, le territoire sert de lieu de déportation pour de très nombreux anciens communards condamnés par les conseils de guerre et détenus dans des bagnes. Cette époque est marquée par de nombreux conflits entre les européens et la population autochtone mélanésienne (les kanaks), qui se disputent notamment les délimitations des réserves tribales et des concessions accordées aux colons. En 1887, la mise en place du code de l'Indigénat prive les kanaks de tous leurs droits civiques et les astreint à des travaux forcés.

À la fin du XIXe siècle, le sous-sol de la Nouvelle-Calédonie révèle de grandes richesses minières et les premiers immigrants asiatiques viennent travailler à leur exploitation. Sous l'impulsion du gouverneur Feillet, plus de 500 familles européennes s'installent sur la Grande-Terre à partir des années 1895. C'est le début de la colonisation civile.

Au cours de la seconde guerre mondiale, la Nouvelle-Calédonie assume un rôle stratégique dans la guerre du Pacifique. À la fois base arrière américaine et centre du commandement interallié de la région, le territoire accueillera plus d'un million d'américains en 4 ans. La présence américaine a fortement participé au développement et à la modernisation du territoire, avec notamment la construction de routes, d'aérodromes, et de centres hospitaliers. Les américains ont également importé certains symboles de leur mode de vie, tels que le Coca-Cola® ou les chewing-gums. La tension monte chez les kanaks qui découvrent que les soldats

américains noirs sont traités sur un même pied d'égalité que les soldats blancs, et que certains ont même le grade d'officier.

En 1946, le code de l'Indigénat est aboli, et la loi du 7 mai confère à tous les habitants de l'île la citoyenneté française et le droit de vote. La Nouvelle-Calédonie devient un territoire d'outre-mer (TOM). La loi Defferre, appliquée en 1957, sépare les services du territoire de ceux de l'État et institue un exécutif local (l'Assemblée Territoriale).

Le « boom du nickel », de 1968 à 1971, favorise la venue massive de mains-d'œuvre wallisienne et vanuataise. Le territoire connaît une croissance économique rapide et importante, en devenant le troisième producteur mondial.

Entre 1984 et 1988, c'est la période des « Évènements » : partisans et opposants à l'indépendance de la Nouvelle-Calédonie s'affrontent, parfois très violemment, comme lors de la prise d'otages à Ouvéa en avril-mai 1988 où 4 gendarmes, 2 militaires, et 19 kanaks sont tués. Cet épisode aboutit à la signature des Accords de Matignon, le 26 juin 1988, par le Premier ministre Michel Rocard et les présidents des principales formations politiques calédoniennes, Jacques Lafleur et Jean-Marie Tjibaou. Ces accords instaurent une politique de rééquilibrage, avec la création de trois provinces (Nord, Sud, Iles Loyauté) et une reconnaissance officielle du peuple kanak. Ils prévoient également la mise en place d'un statut transitoire de dix ans devant se solder par un référendum d'autodétermination où les calédoniens devront se prononcer sur la question de l'indépendance.

Dix ans plus tard, les forces politiques calédoniennes négocient un nouvel accord, signé le 5 mai 1998 à Nouméa, qui renvoie le scrutin d'autodétermination à 2014 au plus tôt, en échange du transfert progressif des compétences de l'État au profit de la Nouvelle-Calédonie. La loi organique n°99-209 du 19 mars 1999 fixe le cadre dans lequel s'inscrit l'évolution institutionnelle de la Nouvelle-Calédonie pour vingt ans [55]. Les nouvelles institutions calédoniennes incluent le congrès, le gouvernement, le conseil économique et social, le sénat coutumier et les conseils coutumiers. La Nouvelle-Calédonie est désormais une collectivité d'outre-mer (COM) avec un statut particulier de large autonomie.

Le 4 novembre 2018, le scrutin prévu par la loi de 1988 aura enfin lieu. Les calédoniens devront finalement répondre à la question suivante : « Voulez-vous que la Nouvelle-Calédonie accède à la pleine souveraineté et devienne indépendante ? »

### c) Économie

La Nouvelle-Calédonie dispose de richesses naturelles importantes et de fortes potentialités dans le domaine économique. En 2016, le produit intérieur brut (PIB) par habitant s'élevait à 3,53 millions de francs pacifiques (FCFP), soit environ 29 500 € [56]. Ce résultat classe l'économie calédonienne au quatrième rang dans la zone Pacifique et les collectivités d'Outre-Mer, après l'Australie, la Nouvelle-Zélande et Guam [53], et équivaut au niveau moyen observé dans les pays européens [54]. En valeur, le PIB atteint 983 milliards de FCFP en 2016, soit plus de 8,23 milliards d'euros. De 2002 à 2012, la croissance économique était particulièrement forte avec une moyenne annuelle de progression du PIB de 3,7%. Depuis 2012, la croissance est ralentie. La progression du PIB n'était plus que de 0,6% en 2016 contre encore 1,6% en 2015 [56].

Pour autant, 17% des ménages calédoniens (53 000 personnes) vivaient en dessous du seuil de pauvreté relatif en 2008, estimé à 72 000 FCFP par mois et par unité de consommation (600€) [53]. Depuis 1991, le niveau de vie s'est beaucoup accru mais le taux de pauvreté n'a pas reculé, et les inégalités spatiales sont assez marquées : la part des ménages vivant sous le seuil de pauvreté est 4 à 6 fois supérieure dans le Nord et aux îles Loyauté qu'en province Sud. Néanmoins, c'est en zone urbaine que la pauvreté s'est le plus développée.

La Nouvelle-Calédonie détient 25% des réserves mondiales de nickel connues et assure environ 9% de la production mondiale [54]. Le nickel constitue un potentiel majeur pour le développement du territoire. En contrepartie, l'économie est extrêmement dépendante de son exploitation qui est, elle-même, fortement tributaire des fluctuations du marché mondial. Ainsi, la production du nickel en Nouvelle-Calédonie a connu plusieurs crises graves et quatre « booms » importants, avec un marché au plus haut en 2007 et retombé depuis. Si le nickel représente moins de 5% du PIB en 2016, il compte toujours pour plus de 90% des exportations [53,56].

Le reste de l'économie calédonienne est introvertie et abritée, dans le sens qu'elle est peu soumise à la contrainte extérieure : en 2015, 13% seulement du secteur productif était potentiellement exposé à la concurrence internationale [56]. Le recours important aux protections douanières sous forme de contingentements et de taxes accentue cette protection.

Peu soumis aux variations conjoncturelles en raison du statut de large autonomie, le secteur public constitue un élément stabilisateur de l'économie calédonienne.

Face à la faiblesse du tissu industriel, une grande partie des besoins du territoire proviennent de l'importation de produits finis ou semi-finis. Grace à la consommation des ménages, le secteur des services et du commerce est dynamique et représente les trois quarts du PIB calédonien [53,56].

Le secteur de l'agriculture, qui englobe les productions agricoles ainsi que la pêche, l'aquaculture et l'élevage, représente 2% du PIB en 2016 [53,56]. La principale exportation concerne la crevette de mer.

Le tourisme représente une activité au potentiel élevé, en raison de sa richesse pluriculturelle et des nombreux atouts naturels de l'archipel calédonien. Ce secteur reste cependant encore largement embryonnaire, même si la barre des 120 000 touristes a été franchie pour la première fois en 2017 [53].

Le taux de chômage était de 14,6% lors du dernier recensement en 2014, contre 9,9% en France métropolitaine. Le taux est plus important dans la province des Iles Loyauté et la province Nord, avec des taux de 34,6% et 24,1% respectivement [53]. Il est de 10,9% en province Sud.



#### d) Démographie

Le recensement de la population est effectué tous les 5 ans par l'Institut de la Statistique et des Études Économiques (ISEE) de Nouvelle-Calédonie. Le dernier en date remonte à 2014, et compte 268 767 habitants, soit 23 200 habitants de plus qu'en 2009 (+ 1,8% par an) [53]. L'accroissement démographique est majoritairement le fait de l'excédent naturel (65%) et dans une moindre mesure du solde migratoire (35%).

La population calédonienne est jeune : les moins de 30 ans représentent 48% de la population en 2017. Depuis 1980, les Calédoniens gagnent en moyenne chaque année trois mois d'espérance de vie. En 2016, l'espérance de vie à la naissance atteint 76,9 ans [53].

La densité moyenne de la population est de 14 habitants par km<sup>2</sup>, cependant la population est très inégalement répartie sur le territoire. En 2014, la province Sud concentre 74% de la population calédonienne, la province Nord 19% et la province des îles Loyauté 7% [53]. Nouméa et le Grand Nouméa regroupent les deux tiers de la population totale.

La Nouvelle-Calédonie est peuplée de différents groupes ethniques, provenant de différentes vagues d'immigration (figure 12). En 2014, 39,1% de la population déclare appartenir à la communauté mélanésienne, 27,1% à la communauté européenne, et 8,2% à la communauté wallisienne et futunienne [53]. 8,6% des déclarants se disent métis, et 2,5% n'ont pas donné de réponse.

Les kanaks sont largement majoritaires dans la province des Îles (94% des habitants) et du Nord (70%), et représentent 26% de la population de la province Sud. Leur mode de vie a conservé une grande partie de son authenticité et reste très marqué par la « coutume ». La société mélanésienne s'organise autour d'une cellule de base, appelée clan. Une tribu est formée de plusieurs clans, issus du même ancêtre. Elle est dirigée par un grand chef et un petit chef et obéit à un principe communautaire : le collectif prime sur l'individuel.

Les européens sont divisés en deux groupes : les français récemment arrivés de métropole (couramment appelés les « métropolitains » ou « zoreilles »), et les descendants des colons européens et des bagnards (appelés les « caldoches »). Ils représentent 33% des habitants dans

la province Sud (les métropolitains), 12% dans la province Nord (les caldoches, surtout sur la côte Ouest), et seulement 2% dans les îles.

Les wallisiens et futuniens sont aujourd'hui plus nombreux en Nouvelle-Calédonie que sur leur archipel d'origine. Ils représentent 11% de la population de la province Sud et constituent une classe sociale défavorisée.

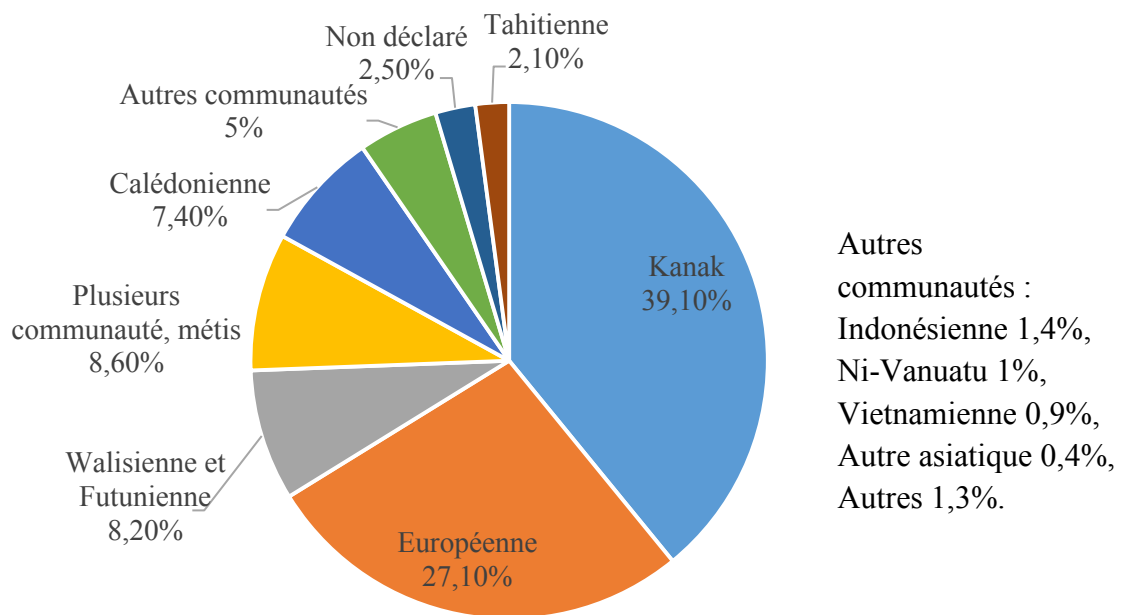
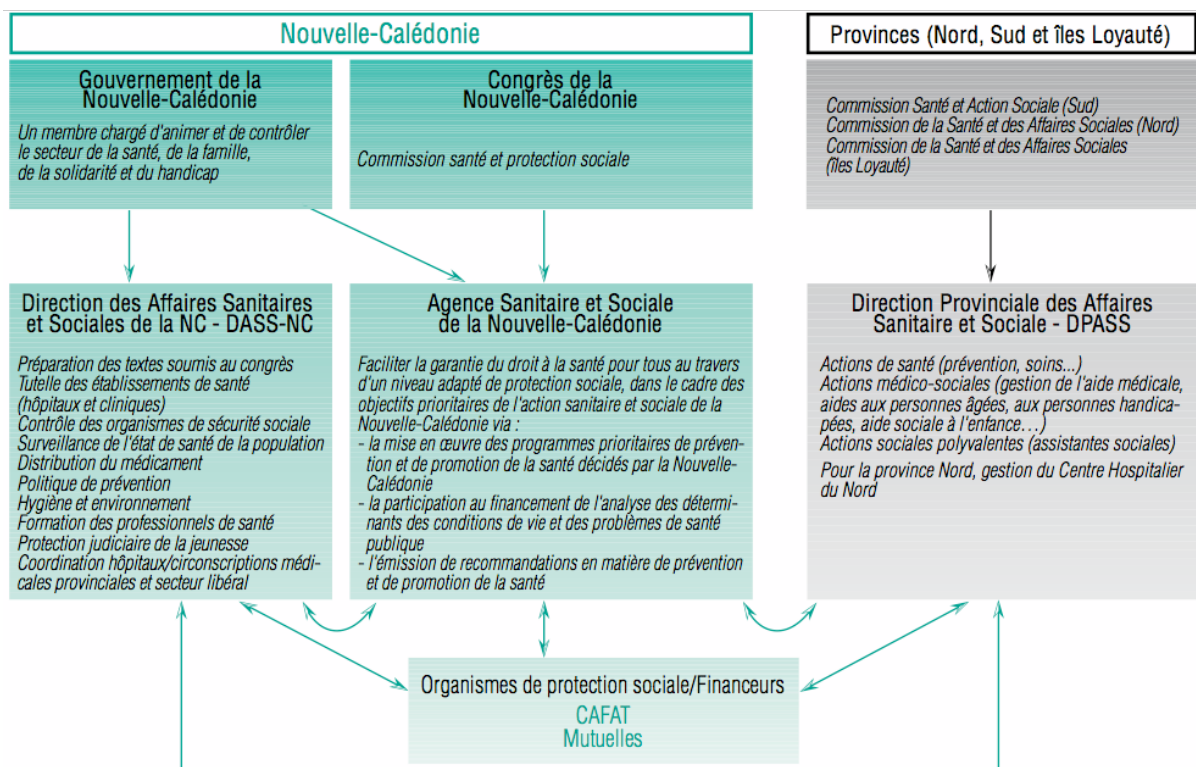


Figure 12 : Répartition de la population par communauté d'appartenance en Nouvelle-Calédonie selon le recensement de 2014 [53]

## 2) La santé en Nouvelle-Calédonie

### a) Organisation

La Nouvelle-Calédonie est compétente en matière de santé et d'hygiène publiques. La Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie (DASS) met en œuvre les différentes politiques du secteur de la santé, tandis que l'Agence Sanitaire et Sociale (ASS) intervient dans le financement des structures hospitalières et en matière de prévention et de promotion de la santé [57,58,59] (figure 13). Les trois provinces disposent d'une Direction Provinciale des Affaires Sanitaires et Sociales (DPASS) qui est chargée d'adapter et d'appliquer la réglementation à leur territoire.



CAFAT : caisse de compensation des prestations familiales et des arrêts de travail.

Figure 13 : Intervenants en matière d'action sanitaire et sociale en Nouvelle-Calédonie [53]

## b) Infrastructures

Le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret (CHTGB) est la plus grosse infrastructure hospitalière du territoire avec une capacité de plus de 500 lits depuis son déménagement en 2016 au Médipôle de Koutio. La province Sud possède également un Centre Hospitalier Spécialisé (CHS) de psychiatrie et gériatrie ainsi que trois cliniques privées. Ces dernières comptabilisent un peu plus de 200 lits d'hospitalisations de court séjour de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO). Elles emménagent le 25 septembre 2018 dans une structure neuve, qui prévoit également 50 lits de soins de suite et de réadaptation (SSR).

La province Nord compte actuellement deux hôpitaux publics. L'hôpital de Koumac assure une activité d'hospitalisation de proximité pour les disciplines de MCO (42 lits), l'hôpital de Poindimié dispose de 32 lits de médecine et de SSR. Un troisième hôpital, situé à Koné, va bientôt ouvrir. Avec 50 lits de MCO, il récupèrera l'activité de l'hôpital de Koumac qui accueillera à la place un service de soins de suite et postcure psychiatrique.

Les centres médicaux-sociaux (CMS) et le secteur libéral assurent les soins de santé primaire et les programmes en matière de protection maternelle et infantile, de surveillance des grossesses, de suivi et vaccination des enfants [59]. La même organisation existe sur les trois provinces, avec des spécificités : le secteur libéral est très développé sur les communes du Grand Nouméa, alors qu'en provinces Nord et Iles Loyauté, ces soins sont essentiellement assurés par les CMS. Certains CMS disposent de lits d'observation, étiquetés lits de médecine et d'obstétrique ; les particularités géographiques du territoire ont contraint les collectivités provinciales à équiper leurs structures de soins de lits physiques à vocation multiple.

Malgré la mise en œuvre (effective ou imminente) des projets de modernisation de l'offre hospitalière (déménagement du CHT, regroupement des cliniques, réorganisation de l'offre hospitalière en province Nord avec construction d'un nouvel hôpital), la DASS constate que les indices d'équipements installés en Nouvelle-Calédonie sont inférieurs aux indices métropolitains [59]. Il existe de plus un retard au développement de l'hospitalisation partielle, en particulier dans les disciplines chirurgicales. L'absence de structure d'hospitalisation à domicile (HAD), comme de service de soins infirmiers à domicile, limite le développement de la prise en charge ambulatoire, et maintient une pression artificielle sur les capacités d'hospitalisation. Les patients relevant de structures alternatives occupent indûment un lit.

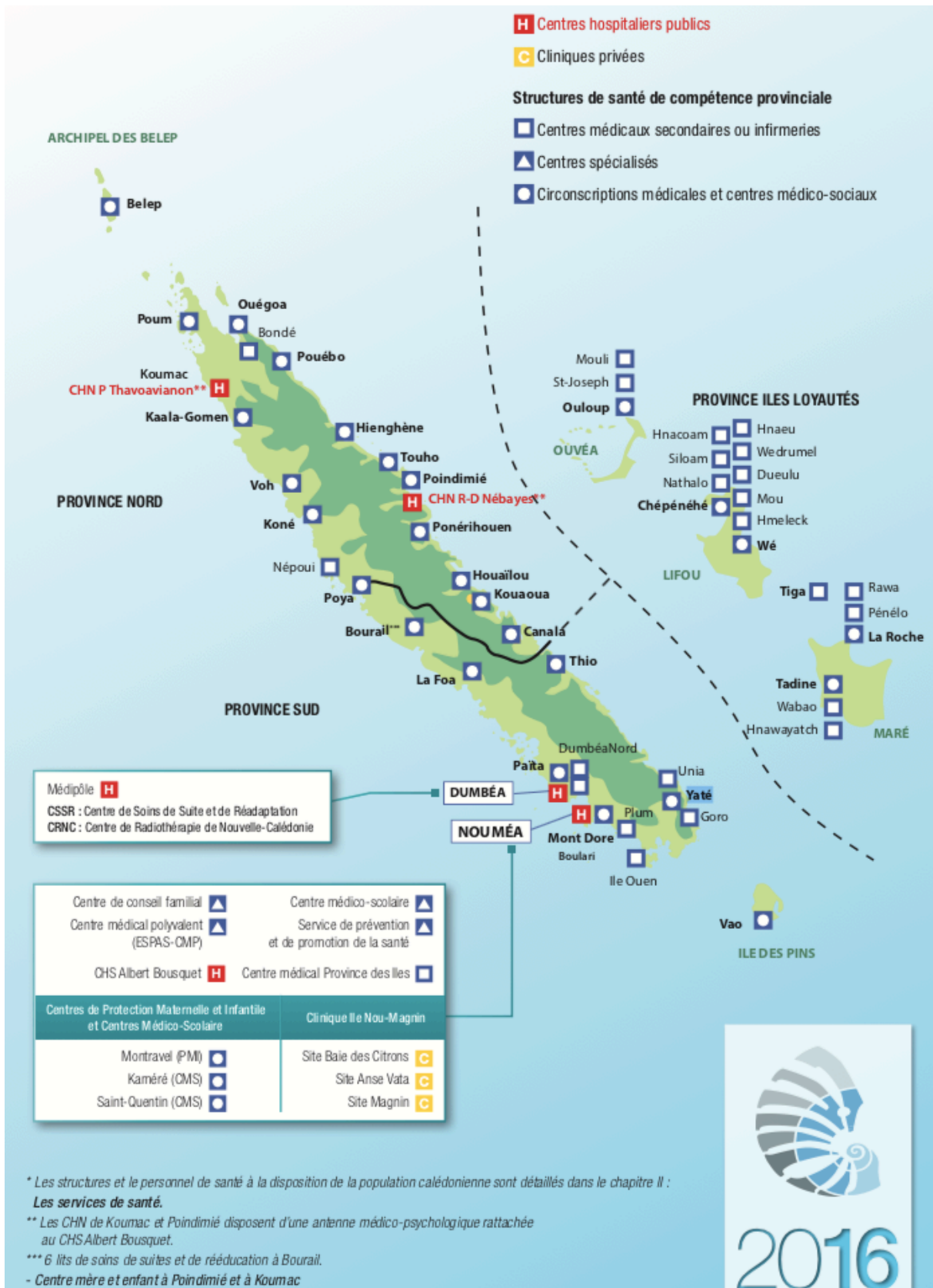


Figure 14 : Les infrastructures de santé en Nouvelle-Calédonie en 2016 [59]

### c) État de santé

Le taux brut de mortalité en Nouvelle-Calédonie est inférieur à la France (5,7‰ en 2016, contre 8,8‰ en métropole) [59]. Cette faible mortalité est due à plusieurs facteurs : la jeunesse de la population, la douceur du climat, l'absence de catastrophes naturelles majeures et de grandes épidémies tropicales, la qualité des soins, le niveau de vie assez élevé, etc.

Le taux brut de mortalité infantile diminue chaque année [59]. En 2016, il est de 4‰ soit un taux très proche de la France (3,7‰). Ce taux est considéré comme un indicateur de développement socio-économique et sanitaire d'un pays.

Les trois principales causes de décès en 2016, tous âges et tous sexes confondus, étaient les tumeurs (31,5%), les maladies de l'appareil circulatoires (21,4%) et les causes externes de morbidité et mortalité (13%) [59].

Au 31 décembre 2016, 48 724 assurés étaient pris en charge en Longue Maladie, soit environ un calédonien sur six [53]. Leur nombre a augmenté de plus de 90% en dix ans. 37,2% des cas correspondent à des maladies cardiovasculaires, suivies par le diabète (18%), les tumeurs malignes (11%) et l'insuffisance respiratoire (11%).

Plus de deux tiers des adultes de 18 à 60 ans sont en excès de poids : 30% sont en surpoids, et 38% sont obèses [60]. Les enfants sont également concernés : une étude réalisée par l'Agence Sanitaire et Sociale en 2012 retrouve 22,2% de surpoids et 20,5% d'obésité parmi un groupe de 1201 enfants de 12 ans, de différentes ethnies, et scolarisés dans des établissements publics dans les trois provinces [61]. Le surpoids est un problème majeur en Nouvelle-Calédonie, qui explique en partie les taux importants de diabète et de maladies cardio-vasculaires.

En 2016, environ 23 millions de litres de boissons alcoolisées ont été consommés [59]. Cela équivaut à 9,2 litres d'alcool pur par habitant de quinze ans et plus. D'après l'Agence Sanitaire et Sociale, la prévalence de la consommation d'alcool chez les 18-60 ans était de 59% en 2015 [60]. Plus d'un jeune sur deux déclare avoir été ivre au cours de sa vie, et 4% des jeunes de 10-18 ans se disent consommateurs réguliers [62]. L'alcool représente également un problème majeur de santé publique en Nouvelle-Calédonie, avec des conséquences sanitaires (pathologies et traumatologies) et sociales (accidents, violence).

En 2016, la consommation quotidienne de tabac, tous produits confondus, par adulte de 15 ans et plus, est évaluée à 4,58 grammes/adulte/jour. La moyenne sur la période des 10 dernières années était de 5,40 grammes/adulte/jour [59].

Les accidents de la route ont fait 51 morts en 2016 et comptent pour 3,25% des décès [59]. Si le nombre de décès diminue depuis 2007, l'indice de gravité<sup>2</sup> augmente. Il était de 17,5 en 2016, soit trois fois supérieur à la France. L'alcool et les stupéfiants sont impliqués dans 93,5% des cas, et la vitesse dans 37,8% des cas.

Le cannabis est omniprésent sur le territoire. En 2016, les gendarmes en ont saisi 600 kg.

La Nouvelle-Calédonie est exempte de paludisme, l'eau du robinet est potable et la principale différence sanitaire avec les pays européens concerne les affections suivantes [59] :

- La circulation de trois principales arboviroses, dont la transmission est assurée uniquement par l'intermédiaire du moustique *Aedes aegypti*. En 2016, 693 cas de dengue ont été déclarés, 23 infections par le virus Zika, et 3 cas de Chikungunya.
- Une plus grande fréquence des leptospiroses : en 2016, 69 cas ont été recensés.
- La « gratte », ou ciguatera, liée à la consommation de poissons coralliens ayant ingéré une microalgue toxique.
- Quelques cas de méningites à éosinophiles, liés à l'ingestion de crabes, escargots et mollusques d'eau douce, consommés crus et infectés par un nématode (*Angiostrongylus cantonensis*).
- La lèpre est toujours présente, 4 nouveaux cas ont été déclarés en 2016.

Certaines pathologies touchent particulièrement la population mélanésienne, comme les maladies sexuellement transmissibles, le rhumatisme articulaire aigu et la lèpre. L'incidence de la tuberculose, bien qu'en baisse depuis plusieurs années, reste élevée avec 39 nouveaux cas en 2016 et touche plus particulièrement les mélanésiens, wallisiens et vietnamiens [59].

La prévalence du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est relativement faible [59]. 16 nouveaux cas ont été détectés en 2016, portant à 472 le nombre de cas cumulés depuis 1986. Le VIH touche surtout les personnes ayant des pratiques à risque et ayant voyagé en dehors du territoire.

---

<sup>2</sup> Indice de gravité : nombre de personnes tuées ou mortellement blessées pour 100 habitants.

### 3) Le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret

#### a) Généralités

Le CHTGB est la plus grosse infrastructure hospitalière de Nouvelle-Calédonie, c'est l'établissement public de référence. Il est également le deuxième employeur du pays : plus de 2 000 agents (personnel médical, paramédical et administratif) y travaillent. Il dispose d'un bâtiment et d'équipements neufs, et c'est le seul établissement calédonien à pratiquer une activité de soins intensifs, et de réanimation adulte et néonatale. L'offre de soin s'organise autour de trois pôles et du plateau technique [63] :

- Le pôle médecine qui regroupe les services de pneumologie, médecine interne, hépato-gastro-entérologie, neurologie, oncologie, soins palliatifs, néphrologie et dialyse, diabétologie et endocrinologie, médecine polyvalente d'urgence ; ainsi qu'une équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, une unité d'évaluation et de traitement de la douleur, et une unité médicale ambulatoire.
- Le pôle chirurgie constitué du service d'ophtalmologie, d'oto-rhino-laryngologie, de chirurgie cervico-faciale, viscérale, vasculaire, thoracique, orthopédique et traumatologique.
- Le pôle mère-enfant qui héberge les services de gynécologie-obstétrique, la néonatalogie, la pédiatrie, le centre d'aide médicale à la procréation et le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal de Nouvelle-Calédonie.
- Le plateau technique abrite les urgences pédiatriques et adultes, le service d'anesthésie-réanimation, la radiologie et l'imagerie médicale, le service de transfusion sanguine et les laboratoires d'analyse médicale (biochimie, bactériologie, anatomie et cytologie pathologique).

Le CHTGB dispose d'une capacité maximale à terme de 645 lits [63]. Par an, il peut accueillir 40 000 hospitalisations, 58 000 consultations médicales, et 60 000 passages aux urgences.

Selon le Département de l'Information Médicale, le CHTGB a enregistré 44 536 entrées en 2017, et 151 450 journées d'hospitalisation. Il comptait 470 lits d'hospitalisation complète.



## b) La pharmacie à usage intérieur

La pharmacie à usage intérieur est constituée d'une équipe de 67 personnes dont :

- 6 pharmaciens (3 praticiens hospitaliers et 3 assistants spécialistes),
- 2 cadres de santé (pharmacie et stérilisation centrale),
- 1 cadre comptable logistique,
- 19 préparateurs,
- 2 employés en pharmacie,
- 6 magasiniers,
- 4 responsables achats,
- 7 secrétaires,
- 16 agents de stérilisation,
- 1 infirmier de bloc opératoire diplômé d'état,
- 3 agents des services hospitaliers qualifiés.

Elle accueille également régulièrement des étudiants (internes, externes et préparateurs en pharmacie, agents de stérilisation).

En plus de la stérilisation et de la gestion du circuit du médicament et des dispositifs médicaux, la pharmacie exerce des activités de rétrocession et de pharmacotechnie : reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses (environ 6000 préparations par an), préparation de poches de nutrition parentérale pour la pédiatrie et la néonatalogie (environ 3000 préparations par an), préparation de médicaments stériles et non stériles (environ 1200 préparations par an). Étant donné l'éloignement géographique du territoire avec la métropole, la gestion des stocks de médicaments et de matériels est particulièrement complexe. La continuité des soins la nuit, le week-end, et les jours fériés est assurée par un système d'astreinte.

Le renouvellement des dotations des services fonctionne sur un système de plein/vide. Les médicaments hors dotation sont quant à eux délivrés après validation pharmaceutique.

c) Le laboratoire de microbiologie

Le laboratoire de microbiologie du CHTGB (ancien Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie) tient lieu de centre de référence du territoire en matière de microbiologie. Il concourt à l'alerte des autorités sanitaires devant toute émergence de pathogènes nouveaux ou ayant un nouveau profil de résistance. À ce titre, il centralise toutes les souches résistantes isolées en Nouvelle-Calédonie. En coordination avec les autorités sanitaires, il contribue à l'identification de phénomènes cliniques ou épidémiques inhabituels, et participe à la mise en œuvre de protocoles adaptés. Il bénéficie de plus de l'expertise du réseau international pour l'identification de nouveaux pathogènes.

#### 4) La résistance bactérienne aux antibiotiques en Nouvelle-Calédonie

##### a) *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

Alors que depuis de nombreuses années, le pourcentage de SARM en Nouvelle-Calédonie était relativement faible par rapport aux références métropolitaines, il est en augmentation depuis 2014 et a explosé en 2016 et 2017 pour atteindre 33,2% (figure 15). Les taux d'incidence (nombre de cas pour 1000 journées d'hospitalisation) sont désormais 7 à 8 fois plus élevé qu'en France.

Cette situation s'explique essentiellement par un nombre très important de *Staphylococcus aureus* retrouvés dans les infections cutanées, probablement dû au climat tropical du territoire. L'augmentation de la part des souches SARM pose donc un problème de prise en charge. De plus, ce germe est très fréquemment producteur de la leucotoxine de Panton Valentine (PVL) (76% de souches positives à la PVL en 2017) ce qui engendre des infections très sévères.

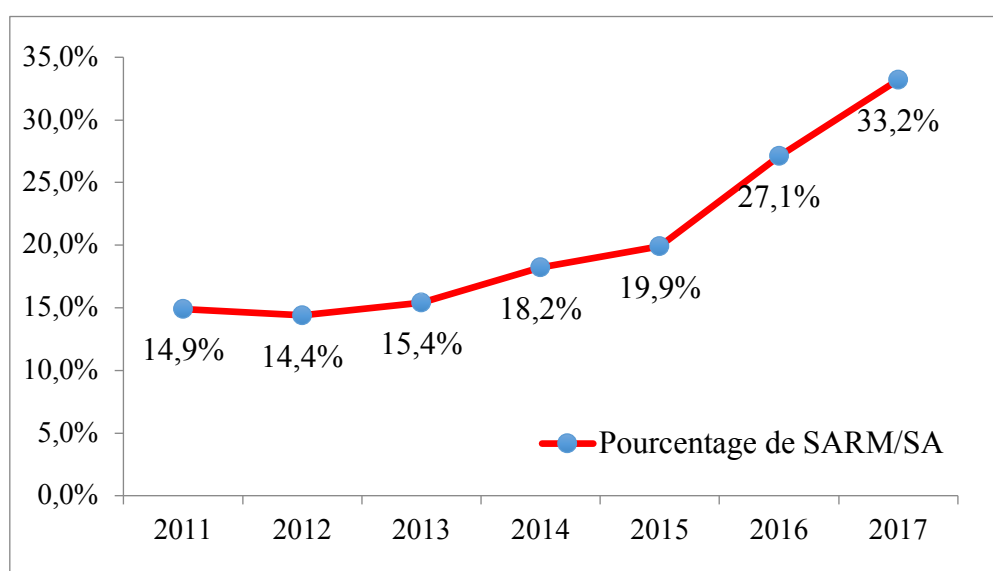


Figure 15 : Évolution du pourcentage de SARM au CHTGB entre 2011 et 2017 [6]

En 2017, la prévalence des infections nosocomiales au CHTGB était de 8,2% [64]. 16% des microorganismes isolés étaient des staphylocoques dorés, donc 37,5% résistants à la Méricilline. Autrement dit, les SARM étaient responsables de 8,8% des infections nosocomiales en 2017.

85% des SARM isolés au CHTGB en 2017 étaient communautaires, contre 15% acquis à l'hôpital (figure 16).

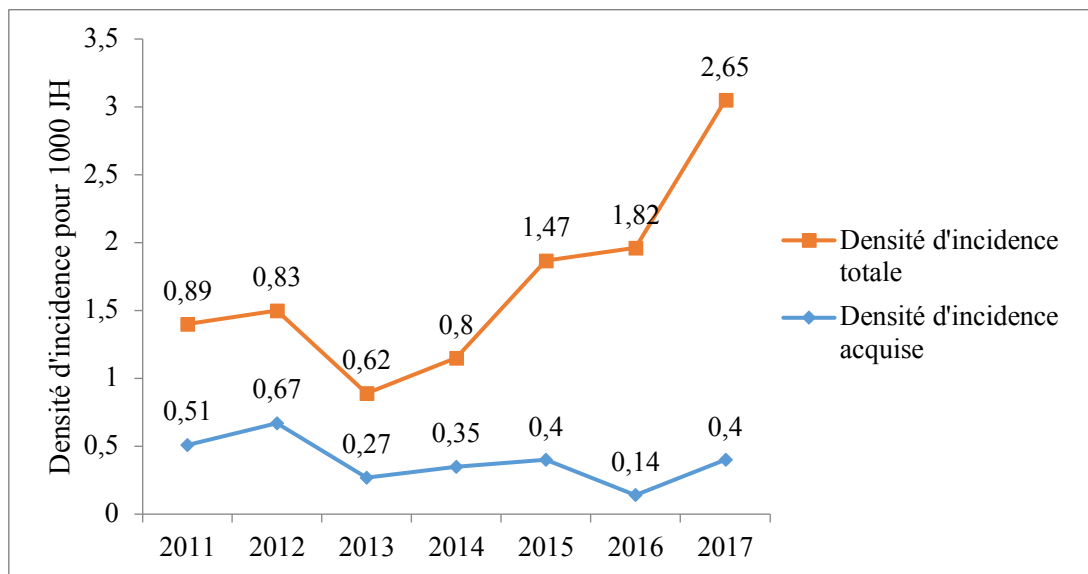


Figure 16 : Densité d'incidence des SARM au CHTGB entre 2011 et 2017 [65]

b) Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu

En 2017, 135 patients ont été infectés par une EBLSE. Les principaux germes en cause étaient *Escherichia coli* (86 cas), *Klebsiella pneumoniae* (22 cas) et *Enterobacter cloacae* (11 cas). On note une relative stabilité depuis 2014 (figure 17).

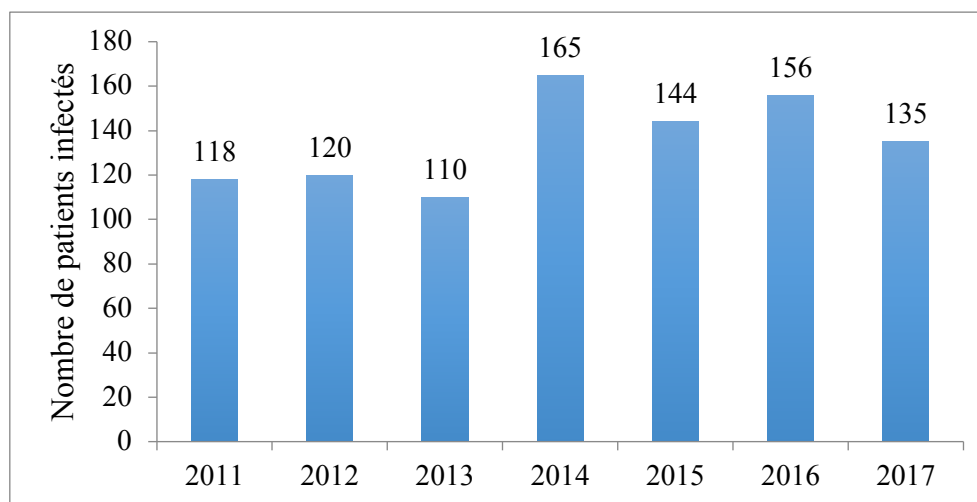


Figure 17 : Évolution des cas de BLSE diagnostiqués au CHTGB entre 2011 et 2017 [6]

Les EBLSE sont principalement acquises à l'hôpital (70%), mais des souches communautaires circulent (fig. 18). En 2017, 11,8% des infections nosocomiales étaient dues à des EBLSE [64].

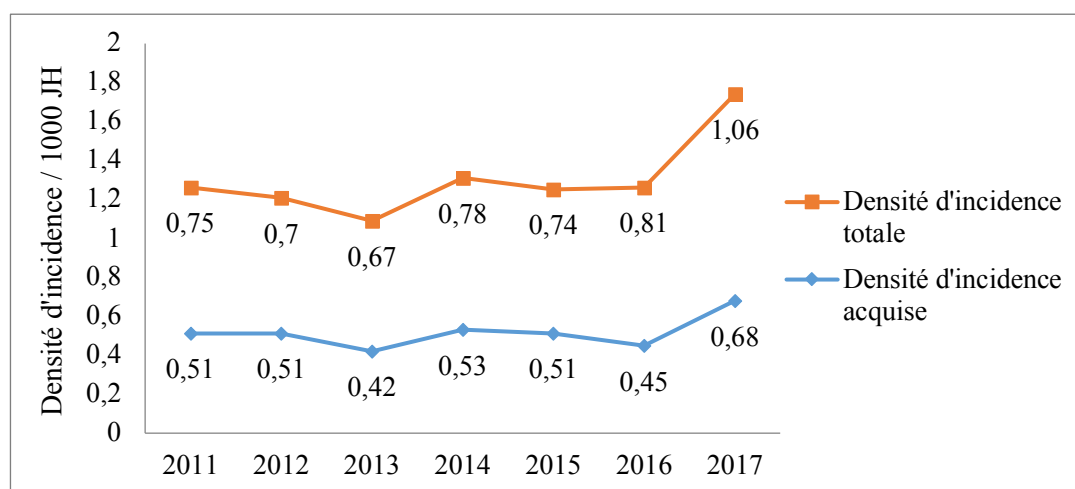


Figure 18 : Densité d'incidence des EBLSE au CHTGB entre 2011 et 2017 [65]

### c) Entérobactéries productrices de carbapénèmases

La première détection d'EPC en Nouvelle-Calédonie remonte à 2013. Au 31 décembre 2017, 51 souches ont été mises en évidence (figure 19). Ces EPC sont responsables d'infection mais aussi de colonisation ce qui interroge sur le risque de diffusion à bas bruit. *E. cloacae* est devenue en 2017 la principale EPC retrouvée en Nouvelle-Calédonie avec 16 souches (versus 5 en 2016), devant *K. pneumoniae* avec 13 souches (versus 8 en 2016), et *E. coli* avec 7 souches (versus 5 en 2016) [6]. 48 souches sur les 51 sont porteuses du même plasmide IMP, plasmide majoritairement retrouvé dans la zone Océanie. Pour la première fois en 2017 des cas d'infections secondaires ont été mis en évidence avec une épidémie majeure en réanimation (17 cas incriminés). L'explosion du nombre de cas d'EPC ces dernières années est particulièrement inquiétante.

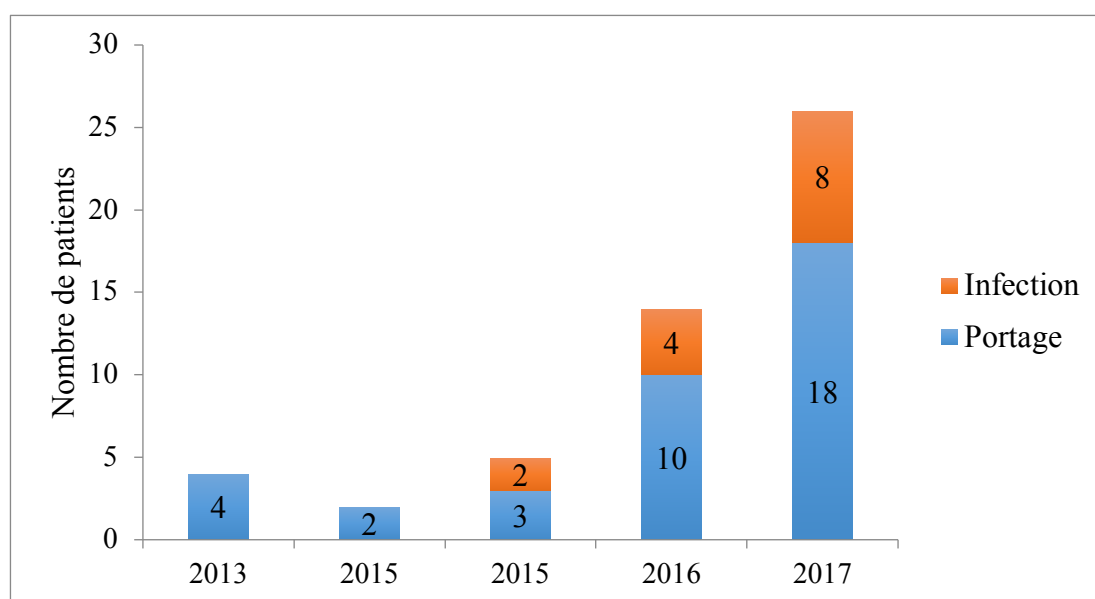


Figure 19 : Évolution du nombre de patients porteurs et/ou infectés par des EPC [6]

L'année 2018 est marquée par la détection de 25 nouvelles souches d'EPC (IMP), dont une communautaire. Deux épidémies ont touché le CHTGB : une en néonatalogie affectant 15 bébés, et une en réanimation qui a touché 5 patients.

d) *Enterococcus faecium* résistant à la Vancomycine

Depuis 2014, on observe une augmentation du nombre de patients porteurs ou infectés par des *Enterococcus faecium* résistants à la Vancomycine (ERV), avec un pic en 2015 (figure 20). Certains cas ont été détectés dans des laboratoires de ville ce qui témoigne de la dissémination des germes en milieu communautaire [6].

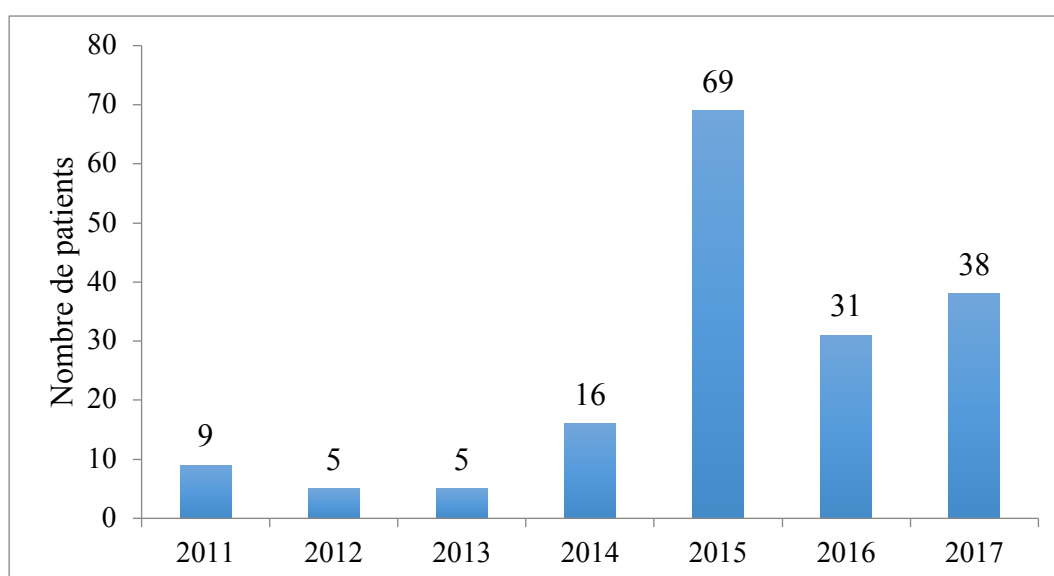


Figure 20 : Évolution du nombre de patients porteurs et/ou infectés par des ERV [6]

La circulation d'ERV en Nouvelle-Calédonie inquiète particulièrement en raison de la forte prévalence des SARM. En effet, la Vancomycine est le traitement de référence des staphylocoques dorés résistants à la Méricilline, or les ERV sont susceptibles de transmettre leur gène de résistance au SARM [66].

## 5) Consommation d'antibiotiques

La pression de colonisation en Nouvelle-Calédonie est importante. Cette situation résulte de plusieurs facteurs. Tout d'abord, il faut prendre en compte le climat tropical chaud et humide, favorable au développement bactérien. Ensuite, il faut s'intéresser aux pays avoisinants, et en particulier à l'Australie en raison des évacuations sanitaires fréquentes vers ce pays. L'Australie connaît une forte prévalence de résistances bactériennes, notamment concernant *Staphylococcus aureus* (11,8-15% de SARM), *Escherichia coli* (11,5% de souches BLSE et 23,7% multi-résistantes), *Klebsiella pneumoniae* (7,7% de souches BLSE et 10,2% multi-résistantes), et *Enterococcus faecium* (48,7-56,8% d'ERV) [67]. Les premières résistances observées en Nouvelle-Calédonie étaient principalement importées, mais de plus en plus de cas mettent en avant des souches « locales », en rapport avec une pression de sélection par mésusage des antibiotiques.

Le CHTGB, par le biais de la pharmacie à usage intérieur, participe tous les ans au réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne dans les établissements de santé coordonné par le Raisin<sup>3</sup> (ATB-Raisin). Les consommations annuelles depuis 2008 sont comparées aux données des établissements métropolitains participants également au réseau dans le tableau 2.

	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009
CHTGB	1061,9	1018,81	919,50	908,77	919,93	974,18	890,16	1017,58
France*	383,3	391,4	388,9	398	397,5	393,4	386,1	382,3

\* Données issues du rapport 2016 du réseau ATB-Raisin [68].

Tableau 2 : Évolution de la consommation totale en antibiotiques dans les hôpitaux en France (moyenne des établissements participants) et au CHTGB en DDJ/1000 JH

---

<sup>3</sup> Raisin : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales.



Rapportée aux journées d'hospitalisation, la consommation au CHTGB est systématiquement près de trois fois supérieure à la moyenne des établissements métropolitains. Cependant, les données du réseau ATB-Raisin n'incluent pas l'ensemble des établissements. Par exemple en 2016, les 1471 établissements participants représentent 69% des journées d'hospitalisation en France. On peut supposer que les établissements non participants soient de gros consommateurs d'antibiotiques, mais il est difficile d'imaginer que les consommations associées à 30% des journées d'hospitalisation totales suffisent à remonter la moyenne métropolitaine au niveau du CHTGB.

Les données du rapport 2016 sont issues de différents types d'établissements, privés et publics : centres hospitaliers universitaires (CHU), établissements spécialisés en psychiatrie, soins de longue durée, soins de suite et de réadaptation, centre de lutte contre le cancer, etc., dont l'activité et les besoins en antibiotiques sont très variables. L'activité et les besoins théoriques du CHTGB sont intermédiaires entre ceux d'un CHU et d'un CH de plus de 33% de lits de court séjour (CH > 33%). En 2016, la consommation moyenne des 49 CHU participants à la surveillance ATB-Raisin était de 530 DDJ/1000 JH, et de 435 DDJ/1000 JH pour les CH > 33% [68], soit environ deux fois moins que le CHTGB.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer les énormes différences de consommation entre le CHTGB et les hôpitaux métropolitains :

- Des taux d'infections bactériennes beaucoup plus élevés en Nouvelle-Calédonie qu'en France, en lien avec une population, un climat, et des conditions socio-économiques particulières.
- L'organisation de l'offre de soin en Nouvelle-Calédonie, avec un manque de structures d'accueil en sortie d'hospitalisation (HAD, EHPAD, etc.) qui encombre les services de MCO de l'hôpital.
- Un mauvais usage des antibiotiques : prescriptions inutiles, posologies trop élevées, durées de traitement trop longues.

Il est probable que toutes ces hypothèses soient associées.

## **6) Les moyens de lutte contre l'antibiorésistance au CHTGB**

Devant l'émergence de la résistance bactérienne et en particulier devant l'augmentation de l'incidence des bactéries à haut niveau de résistance émergentes (BHRe), le CHTGB s'est mis à l'ouvrage pour renforcer ses moyens de lutte en termes d'hygiène et de contrôle de l'antibiothérapie.

Depuis l'année 2015, l'hôpital a mis en place une unité de cohorting afin de regrouper les patients porteurs de BHRe. Cette unité est constituée de cinq chambres simples avec sanitaires indépendants, et d'une équipe soignante dédiée, pour palier au risque de contamination croisée des autres patients.

La DASS, le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), le laboratoire de microbiologie et le service d'hygiène ont élaboré une série de protocoles et de procédures afin d'uniformiser la prise en charge des patients porteurs de BHRe (disponibles sur l'intranet du CHTGB) :

- Conduite à tenir en cas de découverte fortuite d'un patient porteur de BHRe.
- Conduite à tenir en cas d'admission d'un patient hospitalisé à l'étranger dans les 12 mois ou d'admission d'un patient porteur de BHR dans les 12 derniers mois.
- Prise en charge des patients BHRe aux urgences.
- Protocole de dépistage des BHRe pour les patients avec antécédent d'hospitalisation à l'étranger.
- Fiche de liaison en cas de transfert de patient porteur de BMR ou BHRe.

En cas de dépistage d'un nouveau cas, le laboratoire de microbiologie est chargé de donner l'alerte. Il prévient le médecin responsable du patient, le cadre du service d'hospitalisation, ainsi que le service d'hygiène, le CLIN, la Commission Médicale d'Établissement (CME), et le Directeur de l'établissement. Les premières actions sont mises en place dès la suspicion d'un cas : isolement du patient, signalétique devant la porte de la chambre, mise en place des précautions complémentaires contact. Si le cas est avéré, le service procède au dépistage des patients contacts et arrête les transferts de patients. La découverte d'une BHRe doit être signalée

dans le dossier médical informatisé (DxCare®), ainsi que dans le carnet de santé du patient. Elle fait également l'objet d'une déclaration obligatoire à la DASS. Le logiciel DxCare® garde en mémoire le statut BMR/BHRe du patient, et le signale automatiquement lors des hospitalisations ultérieures, ce qui constitue un système de veille.

En novembre 2015, le laboratoire de microbiologie du CHTGB a fait l'acquisition d'une technique de dépistage par PCR (PCR GenExpert®) des BMR permettant de rendre les résultats en moins de 24 heures, et d'optimiser le délai de prise en charge des patients positifs.

Le service d'hygiène propose au personnel médical des formations sur les précautions d'hygiène et le bionettoyage. Il effectue régulièrement des audits internes, des enquêtes de prévalence, et renseigne les indicateurs de qualité et de sécurité des soins du CHTGB.

Suite à la mise en place de l'ensemble des mesures d'hygiène et du cohorting en 2015, la DASS a demandé l'expertise de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) qui a approuvé la démarche du CHTGB. En parallèle, l'indicateur ICSHA<sup>4</sup> classe l'établissement dans la catégorie A : établissements ayant le niveau d'engagement le plus élevé dans l'utilisation des produits hydro-alcooliques. Il en est de même pour l'indicateur ICA-BMR<sup>5</sup> qui classe le CHTGB en catégorie A : établissements ayant le niveau d'engagement le plus élevé pour la maîtrise de la diffusion des BMR.

*A contrario*, l'indicateur ICATB2<sup>6</sup> classe le CHTGB dans la catégorie E qui comprend les établissements obtenant les moins bons scores chiffrés, c'est-à-dire les plus en retard pour la prise en compte de l'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques.

---

<sup>4</sup> ICSHA (indicateur de consommation des solutions hydro-alcooliques) est un indicateur indirect de la mise en œuvre effective de l'hygiène des mains.

<sup>5</sup> ICA-BMR (indice composite de maîtrise de la diffusion des BMR) objective l'organisation pour la maîtrise de la diffusion des BMR, les moyens mobilisés et les actions mis en œuvre par l'établissement.

<sup>6</sup> ICATB2 (indicateur composite de bon usage des antibiotiques version 2) mesure l'organisation, les moyens et les actions mis en place pour promouvoir et instaurer le bon usage des antibiotiques et pour lutter contre les résistances bactériennes aux antibiotiques.

En 2016, la Commission des Anti-Infectieux (CAI) a élaboré une série de mesures visant à mieux contrôler l'utilisation des antibiotiques dans l'établissement, en séparant les antibiotiques en trois groupes (annexe 2) :

- Les ATB du groupe I : présents dans les dotations des services sans surveillance particulière.
- Les ATB du groupe II : prescription nominative, questionnaire à remplir sur DxCare® lors de la prescription, contrôle en temps réel de la prescription par la pharmacie et/ou le service de bactériologie (infection documentée), nécessité d'un avis infectieux pour les renouvellements non documentés à 72h ou pour les traitements de plus de 7 jours.
- Les ATB du groupe III : prescription nominative, questionnaire à remplir via DxCare®, nécessité d'un avis d'un référent en maladies infectieuses, retrait des dotations des services, sauf l'Imipénème et le Linézolide pour lesquels un stock tampon est maintenu (48 heures de traitement).

Le questionnaire de prescription sur DxCare® comprend l'antibiotique prescrit, le site de l'infection, le caractère documenté ou probabiliste en précisant initiation ou renouvellement à 72 heures, et le nom de l'infectiologue contacté le cas échéant. Ces mesures requièrent l'extraction quotidienne par la pharmacie des prescriptions des ATB des groupes II et III. Cependant, les problèmes d'interfaçage des logiciels Pharma® et DxCare® ne permettent pas de réaliser une telle extraction, ce qui a mis en pause le projet de la CAI.

Malgré l'absence d'un contrôle pharmaceutique efficient, des outils ont été développés en parallèle pour promouvoir le bon usage des antibiotiques. Le CHTGB, la DASS, l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie et le Centre Hospitalier du Nord ont élaboré un guide des anti-infectieux de Nouvelle-Calédonie [69], adapté aux spécificités du territoire et ciblant l'antibiothérapie probabiliste. D'autre part, les prescripteurs du CHTGB peuvent s'appuyer, à leur demande, sur un conseil en infectiologie lors de la prise en charge d'un patient infecté. Des réunions hebdomadaires d'infectiologie sont également organisées dans le service de réanimation.

**PARTIE II :**  
**LES CARBAPÉNÈMES**

## I. Présentation

### 1) Découverte et représentants de la classe

L'ancêtre des carbapénèmes, la Thiénamycine, a été découverte en 1976. Elle est produite par *Streptomyces cattleya*, un micro-organisme du sol. Cette molécule est instable, ce qui a conduit au développement au milieu des années 1980 d'un dérivé N-formimidoyl semi-synthétique, l'Imipénème. En raison d'une dégradation rapide *in vivo* par la déhydropeptidase-1 des tubules rénaux proximaux, l'Imipénème doit être co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme, la Cilastatine. Ensemble ils constituent le Tienam<sup>®</sup>. Une dizaine d'années plus tard, le Méropénème (Méronem<sup>®</sup>) est commercialisé, puis l'Ertapénème (Invanz<sup>®</sup>) et le Doripénème (Doribaz<sup>®</sup>) au cours des années 2000. Ce dernier a été retiré du marché en 2014 à la demande du laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), nous l'aborderons peu dans ce chapitre.

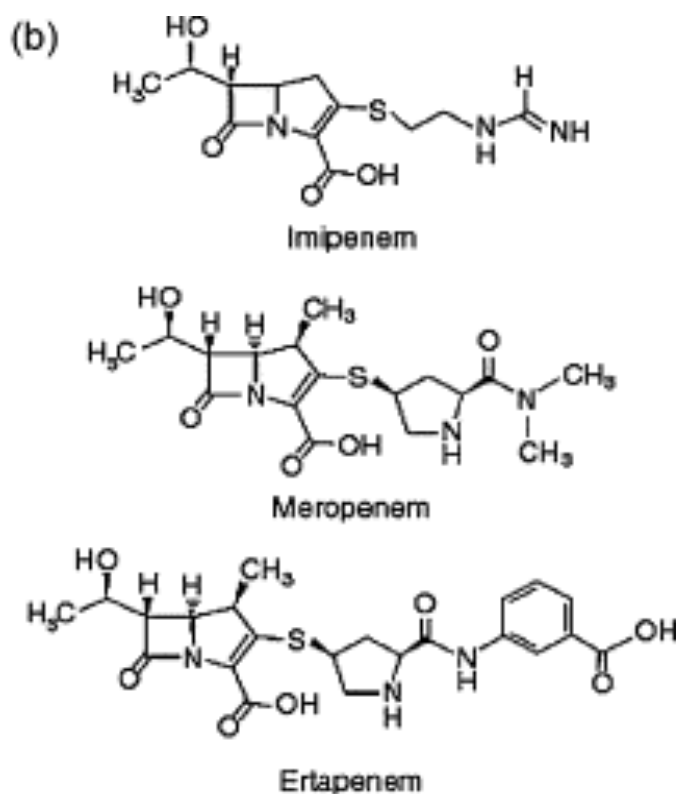


Figure 21 : Structure chimique des représentants de la classe des carbapénèmes

## 2) Relation structure – activité

Les carbapénèmes (CBP) appartiennent à la famille des  $\beta$ -lactamines. Ils se distinguent des pénicillines (pénams) par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3, également présente sur les céphalosporines [70,71].

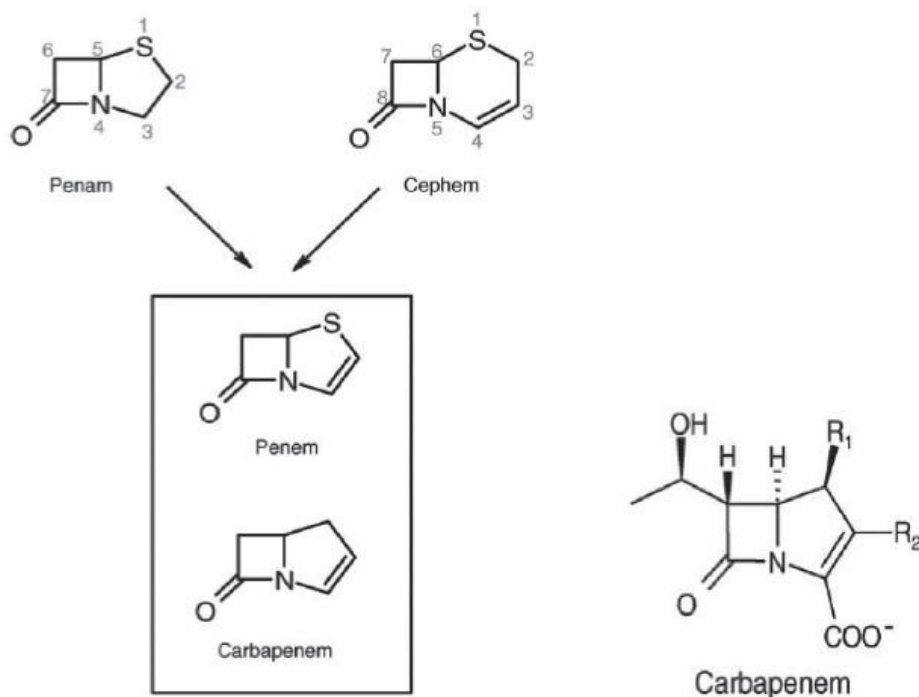


Figure 22 : Structure chimique commune aux carbapénèmes [70]

Ils sont caractérisés par un très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des  $\beta$ -lactamases. Cette stabilité est due à la trans-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et à la présence d'une chaîne hydroxyéthyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines.

La présence d'un groupement 1- $\beta$ -méthyl chez le Méropénème et l'Ertapénème empêche leur hydrolyse par la déhydropeptidase-1 et permet de les administrer seuls [71].

La modification du substituant en position 2 est responsable d'un gain d'activité *in vitro* du Méropénème sur les bacilles à Gram négatif [70].

### 3) Pharmacodynamie

À l'instar des autres  $\beta$ -lactamines, les carbapénèmes exercent leur activité en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) et en inhibant la synthèse et le remodelage du peptidoglycane, un des constituants de la paroi bactérienne (effet bactériostatique). L'activité bactéricide résulte de la rupture de la paroi sous l'effet de la pression osmotique et d'interactions avec le système de régulation de l'activité des auto-lysines. Contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP3, les carbapénèmes ont pour cibles privilégiées les PLP1a, 1b et 2, avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxine par les bacilles à Gram négatif [70,72].

Comme pour toutes les  $\beta$ -lactamines, l'activité bactéricide est temps-dépendante. Pour être efficace, le temps de concentration de la forme libre au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ( $T > CMI$ ) semble devoir être supérieur ou égale à 40 % pour les carbapénèmes [73]. Cette valeur de  $T > CMI$  réduit également le risque d'émergence d'une souche résistante.

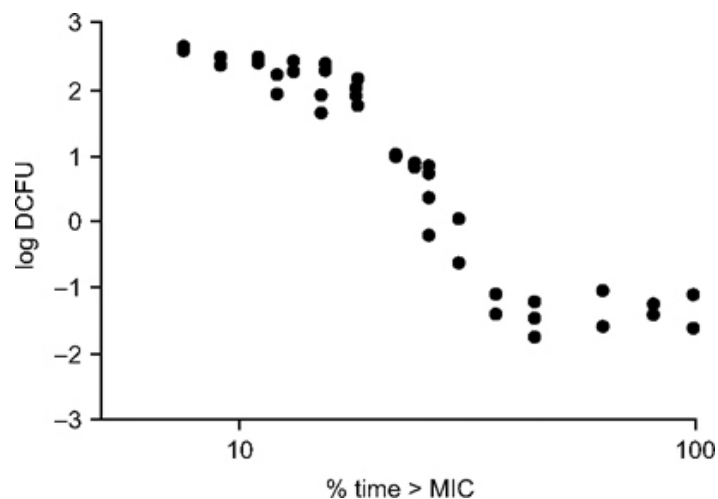


Figure 23 : Relation entre le pourcentage de temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI et l'effet de l'Imipénème dans un modèle d'infection de la cuisse chez des souris [73]

*Explications* : après inoculation, des souris ont reçu de l'Imipénème selon différents schémas posologiques (dose et intervalle de dose variables), avec pour résultat des pourcentages de temps supérieurs à la CMI différents selon le schéma posologique. DCFU : différence entre le nombre d'unités faisant colonies au temps 0 et 24 heures de l'antibiothérapie.



L'activité bactéricide des CBP est plus rapide que celle de toutes les autres  $\beta$ -lactamines. De plus, leur efficacité est majorée par une augmentation de la concentration en antibiotique (bien au-delà de cinq à dix fois la CMI), alors que pour les autres  $\beta$ -lactamines, il existe un effet plafond pour de telles concentrations [72]. Les CBP exercent également un effet post-antibiotique, qui se traduit par l'absence de recroissance bactérienne malgré des concentrations sanguines en antibiotique inférieures à la CMI. Cet effet s'observe en particulier sur les bacilles à Gram négatif et peut atteindre 4 à 6 heures chez *Pseudomonas aeruginosa* et 2 à 4 heures chez *Escherichia coli* [73]. Il conditionne le rythme d'administration et permet d'espacer les doses. Enfin, le coefficient de corrélation efficacité/temps n'est que de l'ordre de 65 à 70 % chez les CBP, alors que pour toutes les autres  $\beta$ -lactamines il est supérieur à 95 % [72]. Les CBP possèdent donc également les caractéristiques des antibiotiques « concentration-dépendants ».

La concentration sanguine en antibiotique intervient dans un processus de sélection des premières souches résistantes. La concentration de prévention des mutants (CPM) représente un seuil au-dessus duquel l'antibiotique est capable d'éradiquer les premiers mutants. Si la concentration est comprise entre la CPM et la CMI, les souches sensibles sont tuées mais les sous-populations résistantes sont susceptibles d'être épargnées et de proliférer : c'est la fenêtre de sélection de mutants résistants (figure 24).

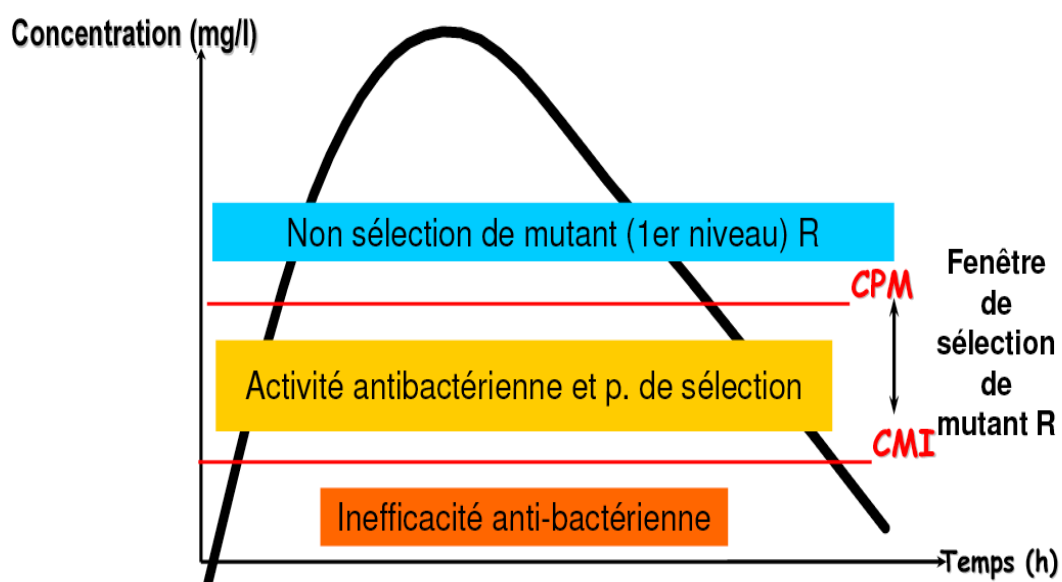


Figure 24 : Relation entre la concentration sanguine en antibiotique et l'activité antibactérienne

La CPM varie en fonction de l'espèce bactérienne et du carbapénème, elle est globalement plus faible pour le Doripénème que pour les autres molécules [73,74]. Elle est plus élevée pour *Pseudomonas aeruginosa* et pour les bactéries qui produisent des  $\beta$ -lactamases [74].

La CMI du germe joue également un rôle important : les CMI très basses assurent un succès bactériologique tandis que les CMI supérieures à 1 mg/L comportent un risque d'échec, et ce risque croît avec la CMI [71].

On ne note pas d'effet inoculum ni d'effet de phase de croissance ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés en présence d'un fort inoculum bactérien ou si les bactéries poussent peu.

En résumé, à la différence des autres  $\beta$ -lactamines, les carbapénèmes sont des antibiotiques à effet mixte, à la fois temps et concentration-dépendants. Tout gain d'activité passe davantage par une augmentation des posologies que par une prolongation des durées de perfusion, notamment dans les situations où le volume de distribution augmente.

#### 4) Pharmacocinétique

L'absorption gastro-intestinale des carbapénèmes est quasi-nulle, leur administration se fait donc systématiquement par voie parentérale. La voie intraveineuse (IV) est la plus courante et est possible pour les trois molécules commercialisées. L'Ertapénème peut aussi être injecté en sous-cutané (SC) [75,76,77,78]. La Cilastatine co-administrée avec l'Imipénème n'a pas d'activité antibactérienne intrinsèque mais elle empêche la dégradation par la déshydropeptidase-1 des tubules rénaux proximaux et prévient la néphrotoxicité naturelle de l'antibiotique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques après administration IV sont présentées dans le tableau 3. On remarque que l'Imipénème et le Méropénème ont des propriétés similaires : une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 1 heure, un volume de distribution moyen, une faible liaison aux protéines plasmatiques et une élimination rénale sous forme inchangée d'environ 70%. L'Ertapénème se distingue par une demi-vie près de 4 fois plus longue, un volume de distribution élevé, une forte liaison aux protéines plasmatiques et une élimination rénale sous forme inchangée à hauteur de 44% [70,71,72,73,75].

Paramètre	Imipénème		Méropénème		Ertapénème
	0,5	1	0,5	1	
Dose IV (gramme)	0,5	1	0,5	1	1
Cmax (mg/L)	30-35	60-70	26	50-60	155
ASC (mg.h/L)	42	186	27-32	67-77	572
T1/2 (heures)	1		1		3,8
Si Clcr < 30 mL/min	4		7		14
Vd (L/kg)	0,23-0,31		0,23-0,35		8,2
En réanimation	0,25-0,57		0,3-0,38		
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	20		2		92
Excrétion sous forme inchangée (%)	60-70		70		44

ASC : aire sous la courbe des concentrations sanguines en antibiotique ; Clcr : clairance de la créatinine ; Cmax : concentration sanguine maximale ; Vd : volume de distribution ; T1/2 : demi-vie d'élimination plasmatique.

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des CBP après administration IV [70]

Ces paramètres sont susceptibles d'être modifiés en cas de sepsis sévère, notamment en raison de l'augmentation du volume de distribution (lié au syndrome inflammatoire) ou en cas d'insuffisance rénale. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la demi-vie d'élimination augmente jusqu'à 4 heures pour l'Imipénème, 7 heures pour le Méropénème, et 14 heures pour l'Ertapénème. Chez les malades les plus instables ou en cas d'échec thérapeutique, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques. L'épuration extra-rénale peut contribuer de façon significative à la clairance totale des carbapénèmes.

La diffusion tissulaire est soumise à une grande variabilité interindividuelle. Elle est globalement correcte dans tous les tissus (tableau 4) mais peut être insuffisante en cas d'infection profonde ou difficile d'accès en particulier lorsque le germe présente une CMI supérieure ou égale à 1 mg/L.

<b>Tissus</b>	<b>Imipénème</b>	<b>Méropénème</b>	<b>Ertapénème</b>
Voies respiratoires	5-9	1,43-8,23 7	9,4 (liquide épithéliale)
Abdomen	8 (colon)	0,65-4,52	4,53-16 selon organe
Pancréas	3,35	6,56 (chez le rat)	3,42
Liquide céphalo-rachidien	0,5-11	0,3-6,5	Non déterminé

Tableau 4 : Concentrations tissulaires en carbapénèmes (mg/L ou mg/g) après injection d'un gramme de produit [70]

La stabilité des carbapénèmes en solution aqueuse et à température ambiante n'est pas bonne. Après reconstitution et dilution conformément aux instructions des résumés des caractéristiques des produits (RCP), l'Imipénème est stable 4 heures, le Méropénème 3 heures et l'Ertapénème 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C [75].

## 5) Spectre d'activité

La classe des carbapénèmes est reconnue et appréciée pour son spectre antibactérien très large, même si l'Ertapénème a un spectre plus étroit que les deux autres molécules. Ils ont en commun d'être actifs sur les bactéries à Gram négatif et à Gram positif incluant les bactéries aérobies et anaérobies [70,71,72,73,75].

Ils sont tous très actifs sur la plupart des bactéries à Gram positif, avec un léger avantage pour l'Imipénème alors que l'Ertapénème reste la molécule la moins efficace. Ils ont peu ou pas d'affinité pour la PLP2a des staphylocoques et pour la PLP5 des entérocoques, ce qui explique leur absence d'activité sur les staphylocoques résistants à l'Oxacilline (SARM) et leur faible activité sur les entérocoques. Seul l'Imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*.

En association avec l'Amikacine (aminoside), les carbapénèmes sont actifs sur *Nocardia spp.*

Concernant les bactéries à Gram négatif, l'Imipénème et le Méropénème ont un spectre voisin tandis que l'Ertapénème n'inclue pas dans son spectre les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Le Méropénème est la molécule la plus active sur le bacille pyocyanique, cependant la résistance de cette espèce est variable en fonction de la pathologie et de l'épidémiologie locale.

Les entérobactéries sont très sensibles, y compris les souches productrices de BLSE et les bactéries du groupe III productrices de céphalosporinases de haut niveau. Le Méropénème et l'Ertapénème sont 4 à 8 fois plus actifs que l'Imipénème sur les entérobactéries.

Finalement, seuls *Legionella spp.* (intracellulaire) et *Stenotrophomonas maltophilia* (production d'une métallo- $\beta$ -lactamase) sont naturellement résistants.

Aucun carbapénème n'est actif sur les bactéries intracellulaires, les mycobactéries et *Corynebacterium urealyticum* et *jeikeium*.

*Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia* et *Enterococcus faecium* sont modérément sensibles.

Les carbapénèmes ont donc un spectre semblable aux autres  $\beta$ -lactamines sur les bactéries à Gram positif, en revanche ils présentent un intérêt majeur sur les bactéries à Gram négatif.

## 6) Indications et posologies

### a) Place dans l'antibiothérapie

Les carbapénèmes sont bactéricides, ils diffusent bien dans les tissus et ont un spectre très large. En théorie, leurs indications pourraient donc être très nombreuses. Cependant, en raison de la recrudescence des résistances, leur utilisation est soumise à une politique d'épargne et de rationalisation qui les place au rang d'antibiotiques critiques et de dernier recours vis-à-vis des bactéries à Gram négatif [7,8]. En pratique, ils doivent être réservés :

- Aux infections cliniques documentées à germe sensible en l'absence d'alternative à l'antibiogramme,
- En probabiliste en cas d'infection sévère suspectée à bactérie à Gram négatif résistant, avec réévaluation et désescalade antibiotique le plus précocement possible.

En juin 2014, la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ont publié des stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation. Un chapitre consacré aux carbapénèmes propose les recommandations suivantes [76] :

➤ En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne communautaire suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème (*Accord fort*).

Toutefois, un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association :

- D'un antécédent connu de colonisation/infection à EBLSE, ou à *P. aeruginosa* résistant à la Ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site,
- Et d'un sepsis sévère ou choc septique (*Accord faible*).

➤ En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne sévère associée aux soins/nosocomiale suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème uniquement sur le caractère nosocomial de l'infection mais plutôt considérer la présence d'au moins 2 des différents facteurs comme :

- Le traitement antérieur par céphalosporine de troisième génération (C3G), fluoroquinolones (FQ) (dont monodose) ou association pipéracilline-tazobactam (P-T) dans les 3 mois,
  - Le portage d'une entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un *P. aeruginosa* résistant à la Ceftazidime sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site,
  - Une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois,
  - Le fait pour un patient de vivre en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou dans un service de soins de longue durée (SLD) et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie,
  - Une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème (*Accord fort*).
- Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens (*Accord fort*).

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) et le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) sud-ouest, dans leur guide méthodologique sur la prescription des carbapénèmes (annexe 1), proposent les mêmes critères en probabiliste, avec en plus les indications suivantes :

- Endophtalmie,
- Neutropénie fébrile avec au moins un facteur associé :
  - Récidive précoce (inférieure à 15 jours) d'une infection traitée par P-T pendant au moins 3 jours,
  - Échec d'une antibiothérapie à large spectre (C3G, FQ, P-T),
  - Antécédent d'identification d'une entérobactérie BLSE ou hyperproductrice de céphalosporinase et intermédiaire ou résistante à la Céfépime ou *P. aeruginosa* résistant à la Ceftazidime, sur un prélèvement quel que soit le site,
  - Choc septique et/ou pneumonie,
  - Épidémie de BLSE en cours dans le secteur.

A 48-72 heures de l'initiation de l'antibiothérapie, il convient de réévaluer le traitement. Si l'infection est documentée à germe sensible et qu'il n'y a pas d'alternative à l'antibiogramme (pas d'autre sensibilité ou contre-indication à l'alternative), il faut poursuivre avec un carbapénème. S'il y a des alternatives, il est recommandé de désescalader avec une molécule sensible. Enfin, si les prélèvements microbiologiques ne permettent pas d'identifier le germe en cause et que le patient est stabilisé sous carbapénème, il est justifié de poursuivre le traitement [77].



## b) Ertapénème

Selon les données de l'AMM [75], l'Ertapénème est indiqué chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 3 mois, dans le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à cet antibiotique :

- Infection intra-abdominale,
- Pneumonie communautaire,
- Infection gynécologique dans les formes aiguës,
- Infection de la peau et des tissus mous du pied chez le patient diabétique.

Il est également indiqué en prophylaxie des infections post-opératoire en cas de chirurgie colorectale chez l'adulte et le sujet âgé.

Cependant, l'Ertapénème ne couvre pas *Pseudomonas spp.* et *Acinetobacter spp.* A ce titre, il ne doit pas être utilisé dans les infections nosocomiales [72], sauf en cas de documentation microbiologique et en l'absence d'alternative. De plus, son efficacité dans les pneumonies communautaires à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline n'a pas été établie [75], ce qui n'en fait pas un antibiotique de choix.

L'intérêt essentiel de l'Ertapénème repose sur son efficacité sur les entérobactéries productrices d'une BLSE, dont l'incidence est croissante. Dans ce cadre, les indications potentiellement intéressantes sont les infections intra-abdominales et pelviennes, et les infections urinaires (hors AMM) [72,78].

Parmi les facteurs de risque d'infection à EBLSE, on retrouve [78,79] :

- Antécédent de traitement par  $\beta$ -lactamines (en particulier C3G et Amoxicilline-Acide clavulanique) ou fluoroquinolones,
- Antécédent d'hospitalisation,
- Voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE,
- Contexte d'infection nosocomiale, d'infection récidivante, âge élevé, sondage urinaire, co-morbidités, vie en institution médicalisée,
- Antécédent d'identification d'une EBLSE (colonisation ou infection),
- Infection nosocomiale et épidémie d'EBLSE en cours dans le service.

L'Ertapénème est suspecté d'exposer à un risque d'augmentation de la résistance à l'ensemble des carbapénèmes [80,81,82,83], tandis que d'autres études affirment le contraire [84,85,86]. En l'absence de réponse formelle, son utilisation est finalement limitée aux infections urinaires documentées à EBLSE, en dernier choix et en l'absence d'alternative [72,78].

<b>1<sup>er</sup> choix</b>	Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Ofloxacine
<b>2<sup>e</sup> choix</b>	Cotrimoxazole
<b>3<sup>e</sup> choix</b>	Céfoxitine ou Pipéracilline-Tazobactam ou Témocilline
<b>4<sup>e</sup> choix</b>	Imipénème, Méropénème ou Ertapénème

Tableau 5 : Recommandations pour le traitement des infections urinaires masculines documentées à EBLSE [78]

Dans cette indication, la posologie recommandée est de 1 gramme par jour chez l'adulte et 15 mg/kg deux fois par jour (sans dépasser 1 gramme par jour) chez le nourrisson à partir de 3 mois et l'enfant jusqu'à 13 ans. La posologie peut être augmentée à 1 gramme deux fois par jour en cas d'infection urinaire grave chez l'homme de plus de 80 kg [78]. La durée du traitement est de 7 à 14 jours en fonction de la gravité et du terrain.

L'AMM de l'Ertapénème ne recommande pas son utilisation en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou d'hémodialyse, tandis que le site du GPR propose une adaptation de posologie à 500 mg toutes les 24 heures [87].

L'injection se fait par perfusion intraveineuse sur 30 minutes après reconstitution de la poudre avec 10 mL d'eau stérile pour préparation injectable et dilution avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9%. La solution finale doit avoir une concentration inférieure ou égale à 20 mg/mL [75]. La voie sous-cutanée (hors AMM) est également possible [88,89] et permet de simplifier l'administration du traitement (notamment à domicile) ou d'épargner le capital veineux (notamment chez les sujets âgés).

### c) Imipénème

Les indications du libellé d'AMM de l'Imipénème/Cilastatine sont les suivantes, chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus [75] :

- Infections intra-abdominales compliquées,
- Pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- Infections intra-partum et post-partum,
- Infections urinaires compliquées,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Traitement des patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée,
- Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.

A la différence de l'Ertapénème, l'Imipénème peut être utilisé dans une grande variété d'infections en raison de son spectre plus large. En pratique, il doit être réservé au traitement des infections graves suspectées ou prouvées à bacilles à Gram négatif résistants, selon les recommandations des sociétés savantes mentionnées dans le chapitre a).

Chez l'enfant de plus d'un an, la posologie varie de 15/15 mg/kg/dose à 25/25 mg/kg/dose toutes les 6 heures. Chez l'adulte et l'adolescent, les doses sont de 500 mg/500 mg toutes les 6 heures ou 1000 mg/1000 mg toutes les 8 heures ou toutes les 6 heures (maximum 4000 mg/4000 mg par jour). Il est recommandé d'utiliser la posologie la plus forte (25 mg/kg/dose toutes les 6 heures chez l'enfant ou 1000 mg/1000 mg toutes les 6 heures chez l'adulte) si une bactérie moyennement sensible est suspectée (telle que *Pseudomonas aeruginosa*) ou en cas d'infection très sévère (par exemple chez le patient neutropénique fébrile).

La littérature scientifique suggère qu'il est possible d'utiliser l'Imipénème/Cilastatine chez le nouveau-né [90,91] à hauteur de 20 à 30 mg/kg/prise toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures chez le nourrisson de moins de 7 jours ou de poids inférieur à 2 kg.

Chez l'adulte, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (tableau 6). Pour les patients dont le poids est inférieur à 70 kg, une diminution de dose supplémentaire est nécessaire. La dose à administrer est calculée comme suit : poids réel (kg) multiplié par la dose théorique recommandée dans le tableau 6 (mg) divisé par 70 (kg).

<b>Dose quotidienne totale pour les patients ayant une fonction rénale normale (mg/jour)</b>	<b>Clairance de la créatinine en mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>		
	41-70	21-40	6-20
	<b>Dose en mg (intervalle en heures)</b>		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)

Tableau 6 : Adaptation des doses chez l'adulte présentant une insuffisance rénale et de poids supérieur ou égal à 70 kg [75]

Chez les patients dont la clairance est comprise entre 6 et 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, l'administration de la dose de 500 mg/500 mg toutes les 12 heures peut être associée à un risque accru de convulsions. L'Impénème/Cilastatine ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance est inférieure ou égale à 5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures. En cas d'hémodialyse, le rapport bénéfice/risque doit être évalué en raison du risque potentiel de convulsions, et les patients doivent être surveillés étroitement (surtout en cas d'antécédent de troubles du système nerveux central). Les recommandations posologiques correspondent à celles des patients dont la clairance de la créatinine est de 6 à 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le médicament doit être administré après l'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures à compter de la fin de la séance d'hémodialyse [75].

L'injection se fait par perfusion intraveineuse sur 20 à 30 minutes pour les doses inférieures ou égales à 500 mg, et sur 40 à 60 minutes pour les doses supérieures. La poudre est reconstituée puis diluée à l'aide d'une solution pour perfusion de NaCl 0,9% ou de glucose 5% de façon à obtenir une concentration de 5 mg/mL [75].

#### d) Méropénème

Le Méropénème possède des propriétés pharmacocinétiques et un spectre d'activité très proche de l'Imipénème, c'est pourquoi ils partagent les mêmes indications : traitement des pneumonies sévères (y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique), des infections des voies urinaires compliquées, des infections intra-abdominales compliquées, des infections intra- et post-partum, des infections compliquées de la peau et des tissus mous, traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée et des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus [75].

Il possède en plus l'AMM pour le traitement des méningites bactériennes aiguës. Il peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant de 3 mois ou plus.

A l'instar des autres carbapénèmes, il doit être réservé au traitement des infections graves suspectées ou prouvées à bacilles à Gram négatif résistants. Peu d'arguments permettent de choisir le Méropénème plutôt que l'Imipénème. On peut tout de même citer :

- Le cas des infections neuro-méningées où il semble être aussi efficace que l'Imipénème avec moins d'effets indésirables [92],
- Les infections connues ou supposées à *Pseudomonas aeruginosa* qui est généralement plus sensible au Méropénème,
- Le fait de pouvoir utiliser des doses maximales plus élevées (mieux toléré que l'Imipénème),
- Les antécédents de convulsions,
- La détermination d'une CMI plus favorable à cette molécule.

La posologie habituelle est de 500 mg à 2000 mg toutes les 8 heures chez l'adulte et de 20 à 40 mg/kg toutes les 8 heures chez l'enfant. Les fortes doses sont particulièrement adaptées aux infections très sévères (méningites, infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose) et aux bactéries moins sensibles comme *Pseudomonas aeruginosa*. La dose maximale journalière ne doit pas dépasser 6 g.

Il convient d'adapter la posologie si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> :

- Une dose unitaire (500 mg, 1 g ou 2 g) toutes les 12 heures si la clairance est comprise entre 26 et 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Une demie dose unitaire (500 mg ou 1 g) toutes les 12 heures si la clairance est comprise entre 10 et 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Une demie dose unitaire (500 mg ou 1g) toutes les 24 heures si la clairance est inférieure à 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le Méropénème est éliminé par hémodialyse et hémofiltration. La posologie recommandée est d'une demie dose unitaire toutes les 24 heures, soit 500 mg ou 1 g toutes les 24 heures [87]. La dose requise doit être administrée après la fin de la séance d'hémodialyse.

La poudre est reconstituée à l'aide d'une solution stérile de NaCl 0,9% ou de glucose 5% de façon à obtenir une concentration finale comprise entre 1 et 20 mg/mL. Cette solution est administrée par perfusion intraveineuse de 15 à 30 minutes. Il est également possible d'injecter un bolus initial de 20 mg/kg sur 5 minutes d'une solution concentrée à 50 mg/mL dans de l'eau pour préparation injectable [75].

## 7) Effets indésirables

Comme les autres  $\beta$ -lactamines, les carbapénèmes sont globalement bien tolérés [75].

Des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissement ou diarrhées sont fréquents (environ 2% des patients) et peuvent conduire à l'arrêt du traitement.

Une éruption cutanée, une phlébite, de la fièvre ou des douleurs au point d'injection peuvent également apparaître.

Des réactions allergiques graves sont possibles. A ce titre, il faut impérativement interroger le patient sur un éventuel antécédent de réaction anaphylactique à une  $\beta$ -lactamine ou à un autre allergène avant d'initier le traitement (réaction croisée possible avec les pénicillines ou les céphalosporines).

Des augmentations des transaminases et des phosphatases alcalines sont souvent rapportées. La fonction hépatique doit être surveillée au cours du traitement, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique en raison du risque de toxicité.

Le test de Coombs direct ou indirect peut devenir positif au cours du traitement.

Comme avec tous les antibiotiques, des cas de colite associée aux antibiotiques et de colite pseudomembraneuse peuvent survenir.

L'imipénème peut engendrer des troubles du système nerveux central : activité myoclonique, état confusionnel, convulsions. L'incidence des convulsions est de 1,5-2% [70]. Ses propriétés pro-convulsivantes sont liées à son effet sur les récepteurs  $\gamma$ -aminobutyrique et à la basicité de la chaîne en position C2 [93]. Les effets indésirables neurologiques sont à craindre en particulier en cas d'administration de fortes doses ou de doses supérieures aux recommandations, également chez les patients qui possèdent des antécédents de troubles du système nerveux central, et en cas d'altération de la fonction rénale par accumulation du médicament. Une attention particulière doit être portée chez l'enfant ayant des facteurs de risque connus de crises convulsives ou sous traitement concomitant par des médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène. En cas d'apparition de tremblements localisés, de myoclonies ou de convulsions, une évaluation neurologique doit être réalisée et un traitement antiépileptique doit être mis en

place. Si les symptômes persistent, il convient de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement. Les autres carbapénèmes ont un potentiel pro-convulsivant beaucoup plus faible (incidence < 0,5%) [70].

Rarement, l'Imipénème peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et une coloration anodine des urines qui ne doit pas être confondue avec une hématurie [75].

Des cas de thrombocytose sous Ertapénème et sous Méropénème ont été reportés, ainsi que des céphalées sous Ertapénème [75].



## 8) Contre-indications, associations déconseillées

Les situations suivantes contre-indiquent l'utilisation d'un carbapénème [75] :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à un carbapénème.
- Hypersensibilité sévère (réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des  $\beta$ -lactamines.

L'utilisation d'Ertapénème est déconseillée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min/m<sup>2</sup>.

Le Ganciclovir associé à l'Imipénème est déconseillé en raison de l'augmentation du risque de convulsions.

L'administration concomitante d'un carbapénème avec l'Acide valproïque ou le Valproate de sodium est déconseillée car elle entraîne une diminution des concentrations d'antiépileptique en dessous du seuil thérapeutique et augmente le risque de convulsions. Il convient donc d'utiliser une alternative à l'antiépileptique ou à l'antibiotique.

L'ensemble des carbapénèmes augmente l'activité des anti-vitamines K, il faut donc assurer un suivi rapproché de l'INR en cas de traitement concomitant.

L'Ertapénème ne doit pas être reconstitué avec des solutions contenant du dextrose.

Il existe une incompatibilité chimique entre l'Imipénème et les lactates.

## II. La résistance aux carbapénèmes

### 1) Les mécanismes

La résistance aux CBP implique différents mécanismes selon les bactéries [70,71].

*Enterococcus faecium* et *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline présentent une résistance naturelle en raison de la faible affinité de leurs PLP (PLP5 et PLP2a respectivement). Les gènes de résistance sont portés par les chromosomes et transmis verticalement au sein de l'espèce. Toutes les souches sont résistantes.

Chez les bactéries à Gram négatif, on parle de résistance acquise puisqu'elle survient chez des souches naturellement sensibles. Elle résulte d'une mutation chromosomique *in situ* ou de l'acquisition de matériel génétique mobile provenant d'une souche résistante (plasmide, intégron). Le gène responsable de la résistance peut être transmis verticalement au sein d'une colonie bactérienne lorsqu'il est localisé sur un chromosome, ou diffuser horizontalement à d'autres espèces s'il est porté par un plasmide par exemple. Plusieurs mécanismes de résistance ont été identifiés :

- L'altération de la perméabilité de la membrane bactérienne (modification des porines),
- La surexpression des protéines d'efflux (expulsion de l'antibiotique),
- La diminution de l'affinité des pénèmes pour les PLP (rare),
- La production d'enzymes plasmidiques inactivant l'antibiotique (carbapénèmases et  $\beta$ -lactamases plasmidiques).

L'acquisition d'une enzyme de type carbapénémase suffit à elle-seule à rendre la bactérie résistante à l'ensemble des carbapénèmes. En revanche, la production d'une enzyme de type non carbapénémase (BLSE ou céphalosporinase) doit être associée à une imperméabilité de la bactérie pour rendre les carbapénèmes inactifs. Par exemple, la perte de la porine OprD chez *Pseudomonas aeruginosa* (voie préférentielle de pénétration de l'antibiotique dans la bactérie) entraîne l'augmentation de la CMI d'un facteur 8 à 32 [70]. L'Imipénème est alors rendu intermédiaire ou résistant à l'antibiogramme, tandis que le Méropénème peut rester sensible,

ou devenir intermédiaire ou résistant. L'acquisition, en plus, d'une céphalosporinase rend *Pseudomonas aeruginosa* véritablement résistant. En outre, la résistance au Méropénème requiert une surexpression des mécanismes d'efflux. La résistance est habituellement croisée entre les pénèmes, cependant certaines molécules peuvent conserver une activité et il convient donc de les tester au cas par cas. Par contre, si *Pseudomonas aeruginosa* acquiert une carbapénémase, il devient immédiatement insensible à tous les carbapénèmes.

Les carbapénémases appartiennent à trois classes (A, B et D) selon la classification d'Ambler qui est basée sur les homologies moléculaires des enzymes (acides aminés) [94].

## 2) Les carbapénèmases

### a) Les carbapénèmases de classe A

Ces enzymes de type sérine-protéase ont été identifiées il y a plus de 20 ans sur des souches d'*Enterobacter cloacae* et de *Serratia spp* et étaient portées par les chromosomes [95,96]. Aujourd'hui, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase) est le type le plus fréquent et le plus menaçant. Il a profité d'un déterminisme plasmidique pour disséminer dans le monde entier (figure 25). Les carbapénèmases de classe A sont également retrouvées chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* et *Salmonella spp.* Ces enzymes hydrolysent toutes les  $\beta$ -lactamines sauf la Céfoxitine (C2G). Leur activité peut être partiellement ou totalement inhibée par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases.

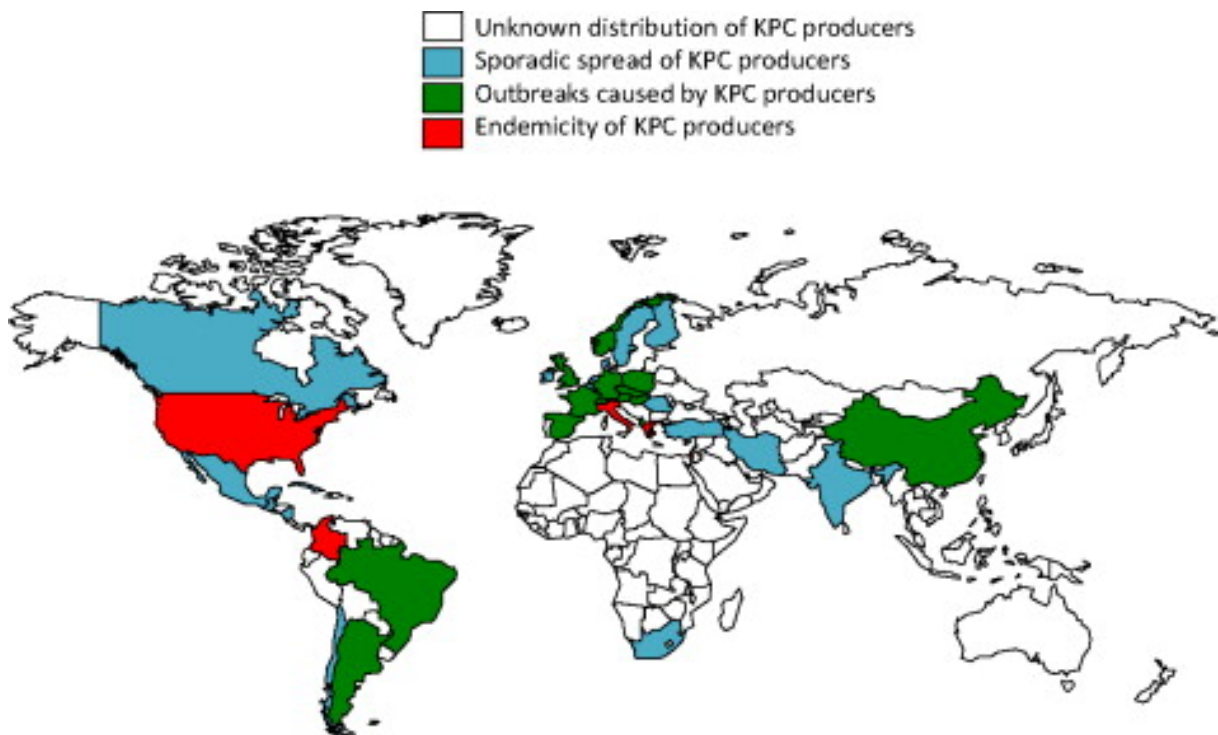


Figure 25 : Distribution géographique des bactéries productrices de KPC en 2014 [95]

## b) Les carbapénèmases de classe B

Ce sont des enzymes de type métallo-protéases qui contiennent un atome de zinc [95,96]. Elles sont principalement retrouvées chez *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter cloacae*. Les plus répandues sont VIM (Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase), IMP (Imipenemase metallo- $\beta$ -lactamase), et plus récemment NDM (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase). Des cas sont rapportés dans le monde entier mais le type VIM prédomine dans le sud de l'Europe et près de la Méditerranée, tandis que IMP est principalement localisé en Asie. La diffusion mondiale des carbapénèmases NDM est présentée dans la figure 26. Ces enzymes hydrolysent l'ensemble des  $\beta$ -lactamines à l'exception de l'Aztréonam (monobactam). Les gènes sont portés par des plasmides ou des intégrons.

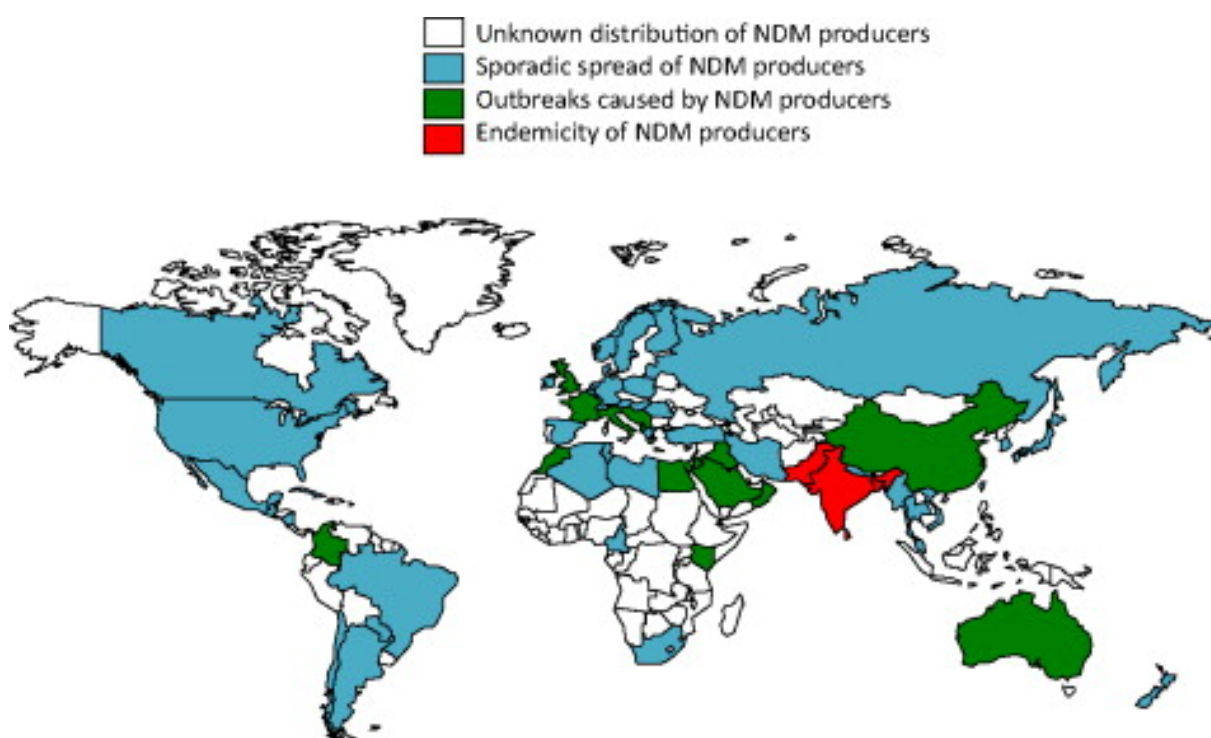


Figure 26 : Distribution géographique des carbapénèmases NDM en 2014 [95]

c) Les carbapénèmases de classe D

Il s'agit, comme la classe A, de sérine-protéases [95,96]. Elles sont souvent rencontrées chez *Acinetobacter baumannii*. OXA-48 est l'enzyme la plus répandue (OXA pour oxacillinasés). Ces carbapénèmases hydrolysent les carbapénèmes mais pas les C3G, cependant en pratique elles sont souvent associées à une BLSE rendant impossible l'utilisation de C3G. En l'absence d'autre mécanisme associé, elles confèrent un bas niveau de résistance aux carbapénèmes. Leur activité n'est pas inhibée par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* sont les bactéries productrices les plus souvent rencontrées.

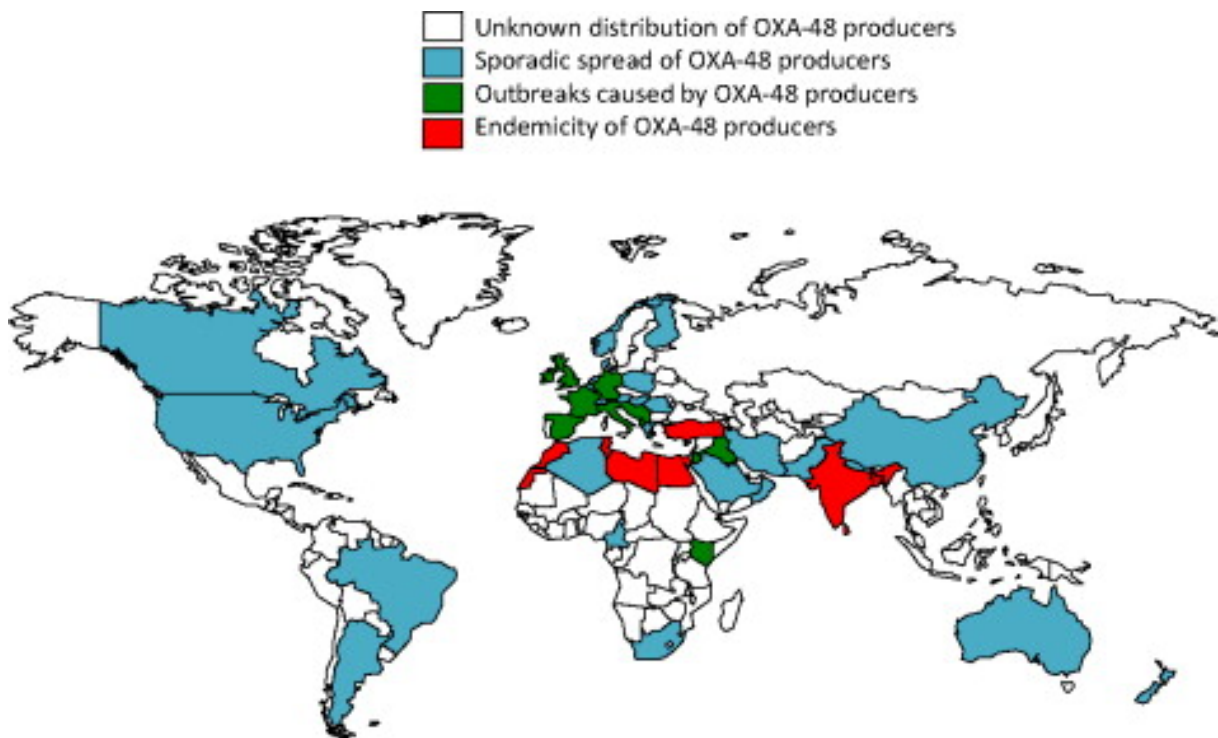


Figure 27 : Distribution géographique des carbapénèmases OXA-48 en 2014 [95]

### III. Évolution des consommations

#### 1) Au niveau mondial

L'augmentation alarmante de l'incidence des bactéries résistantes aux CBP et leur diffusion au niveau mondial résulte en partie de la pression de sélection exercée par les antibiotiques. La consommation mondiale des CBP suit la même tendance que la consommation globale d'antibiotiques : elle a presque doublé depuis 2000 (figure 28). Elle est près de trois fois supérieure dans les pays à revenu élevé par rapport aux autres pays.

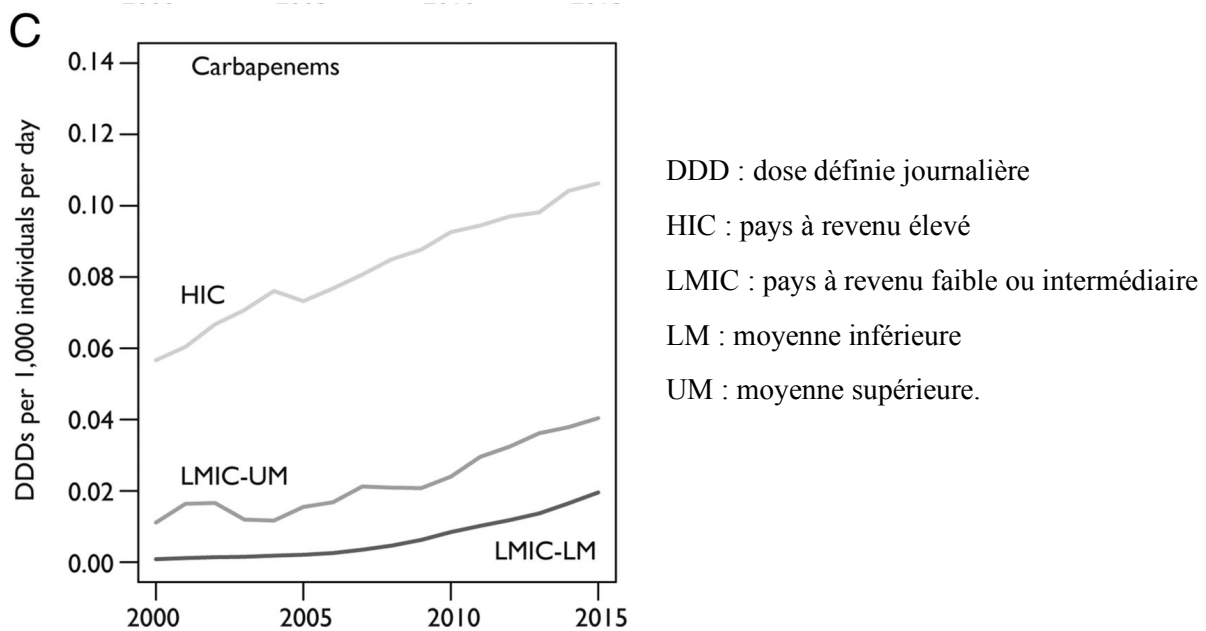


Figure 28 : Évolution de la consommation mondiale en CBP entre 2000 et 2015 [12]

L'augmentation de la consommation des CBP est liée à l'augmentation de l'incidence des EBLSE, elle-même liée à l'augmentation de la consommation des FQ (Ciprofloxacine et Ofloxacine en particulier) et des C3G (Ceftriaxone en particulier) [97,98,99], qui sont des antibiotiques fortement pourvoyeurs de résistances bactériennes [7,8]. Cependant, l'usage des CBP est également associé à un risque plus élevé de développer une résistance aux CBP, en particulier lorsque le traitement excède 22 jours [100,101].

On note que l'utilisation des CBP est interdite dans l'agroalimentaire.

## 2) En France

En France, les CBP sont disponibles à l'hôpital, mais également dans les officines de ville, depuis 2006. Leur consommation entre 2000 et 2015 en DDJ pour 1000 habitants par jour est présentée dans la figure 29. Elle a presque triplé en 15 ans [39].

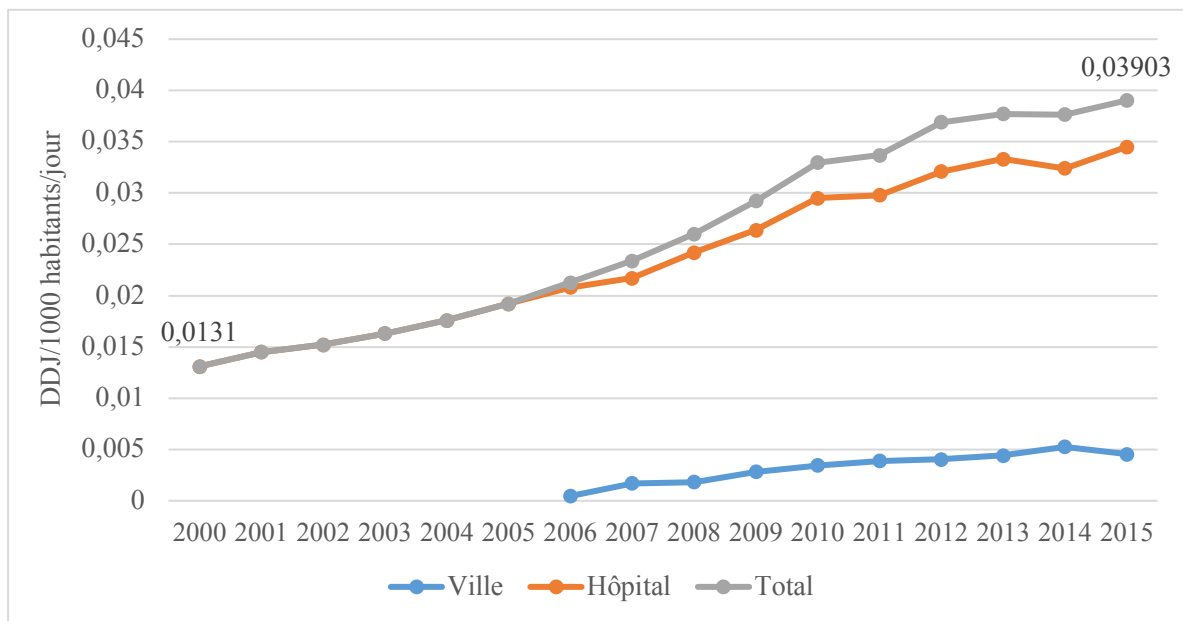


Figure 29 : Évolution de la consommation de carbapénèmes en France [39]

D'après le rapport du réseau ATB-Raisin, l'Imipénème est la molécule la plus utilisée en France en 2016, avec 3,94 DDJ/1000 journées d'hospitalisation [68]. Le Méropénème se classe en deuxième position avec 1,70 DDJ/1000 JH, et l'Ertapénème arrive en dernier avec 0,57 DDJ/1000 JH.



### 3) Au Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret

En Nouvelle-Calédonie, les CBP sont essentiellement utilisés en milieu hospitalier, les grossistes répartiteurs ne détiennent pas de stock.

Le référencement du premier CBP, l'Imipénème, au CHTGB remonte au moins à 1998 selon l'historique de la pharmacie. L'Ertapénème a été référencé en 2012, puis le Méropénème en 2013. L'Imipénème est le plus utilisé. En 2017, la consommation de chaque CBP au CHTGB correspond à :

- Imipénème/Cilastatine : 7,07 DDJ/1000 JH, 4 461 flacons à 500/500 mg, 1 743 399 F CFP, soit 14 610 €.
- Méropénème : 6,73 DDJ/1000 JH, 2 257 flacons à 1g, 1 544 387 F CFP ou 12 943 €.
- Ertapénème : 0,5 DDJ/1000 JH, 62 flacons à 1g, 266 349 F CFP ou 2 232 €.

On constate que la consommation des carbapénèmes a doublé entre 2008 et 2017, avec un pic en 2016 (figure 30).

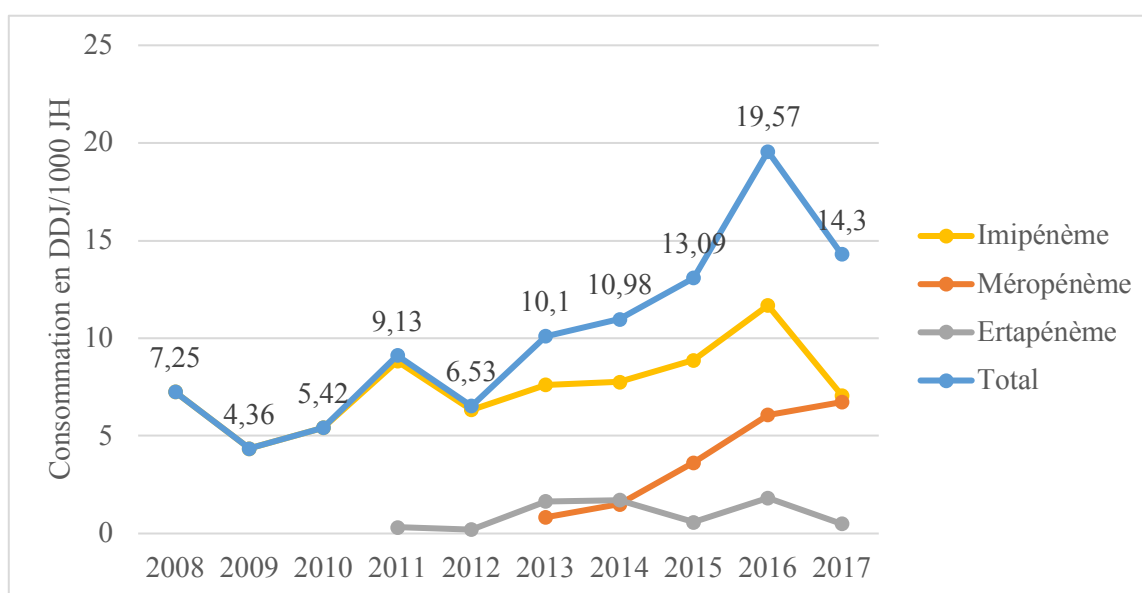
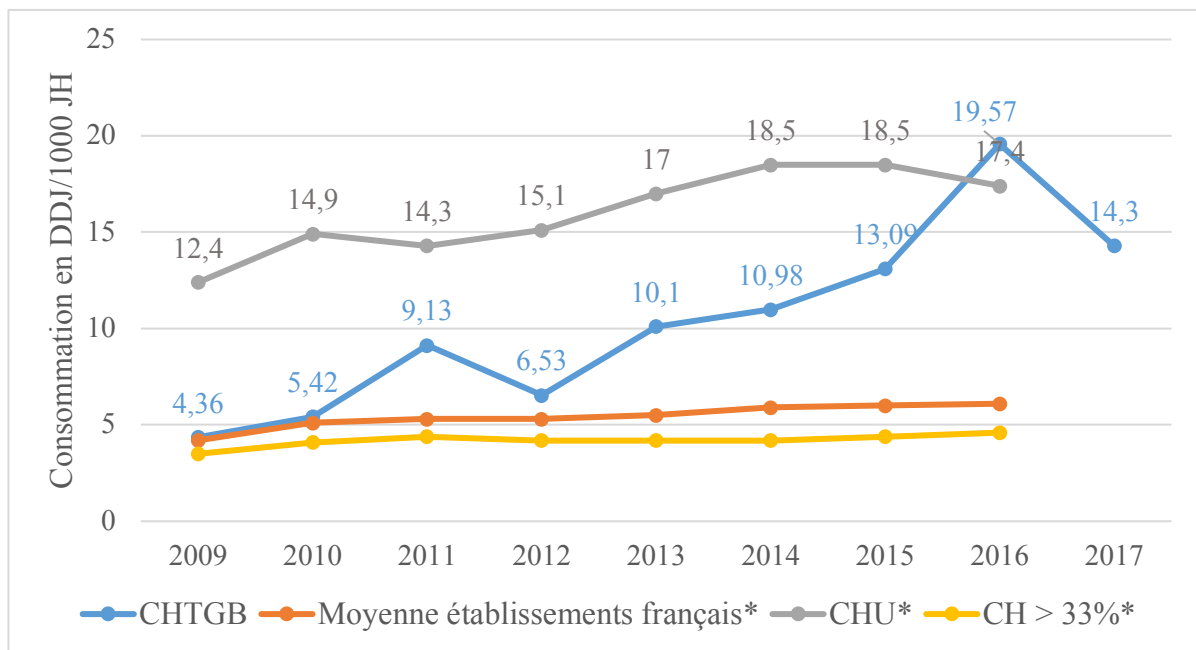


Figure 30 : Évolution de la consommation de CBP au CHTGB entre 2008 et 2017

Si on compare avec la métropole, on constate que jusqu'en 2012, la consommation au CHTGB était relativement proche de la moyenne des établissements de France (figure 31). En revanche, elle augmente considérablement depuis 2012, et a même dépassé la consommation des CHU en 2016.



\* Données du rapport ATB-Raisin 2016 [68].

Figure 31 : Évolution de la consommation de carbapénèmes au CHTGB par rapport aux établissements français (CHU et CH > 33%)

L'augmentation de la consommation de carbapénèmes au CHTGB et l'augmentation en parallèle de l'incidence des EPC sont particulièrement inquiétantes, et méritent qu'on s'y intéresse davantage.

#### IV. Surveillance et prévention des EPC

Les EPC font l'objet d'une surveillance particulière au niveau mondial. En Europe, l'ECDC a lancé en 2012 une série d'enquêtes européennes (EuSCAPE) afin de recueillir des données épidémiologiques sur les EPC et sur la capacité des laboratoires à les détecter. En 2018, elle publie un protocole d'étude pour la mise en œuvre d'une surveillance génomique des EPC au niveau européen [102].

En France, la faible incidence de la résistance aux carbapénèmes (<0,1% pour *E. coli* et 0,4% pour *K. pneumoniae* [23]) explique que les EPC ne bénéficient d'aucun réseau de surveillance dédié, à l'image des SARM ou des EBLSE qui sont surveillés par le réseau BMR-Raisin. Leur déclaration par les laboratoires reste cependant obligatoire, selon la procédure réglementaire de signalement des infections nosocomiales.

Devant l'incidence élevée de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes dans plusieurs pays du sud-est de l'Europe, et notamment l'Italie, le Haut Conseil de la Santé Publique [4] et la circulaire n° DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 [103] ont défini des mesures de contrôle à mettre en œuvre afin de limiter leur importation et leur diffusion en France. Une partie des mesures concerne le repérage des patients, le dépistage et l'alerte :

- Chaque établissement doit mettre en place un plan de gestion des épidémies avec un volet relatif à la prise en charge des patients « cas » (porteurs d'EPC) ou « contacts » (patients pris en charge par la même équipe soignante qu'un cas).
- Ils doivent organiser un système de repérage des patients à haut risque d'être porteurs d'EPC (antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 derniers mois, antécédent de portage d'EPC, patient contact d'un cas avéré), en utilisant idéalement le système d'information hospitalier.
- Les laboratoires d'analyses et de biologie médicale doivent être en mesure de détecter les entérobactéries résistantes aux C3G et d'identifier une non sensibilité à au moins un des carbapénèmes (Ertapénème ou Imipénème) et déterminer la CMI de l'Ertapénème. Leurs méthodes doivent être en conformité avec les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Ils doivent

travailler en collaboration avec un Centre National de Référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques pour obtenir en 4 jours maximum l'identification du mécanisme de résistance des souches suspectées d'être EPC.

- Les laboratoires doivent systématiquement alerter l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) devant la suspicion d'une EPC et déclarer les cas confirmés.

Concernant la prise en charge des patients porteurs ou suspectés, les recommandations préconisent :

- L'isolement des patients en chambre simple avec des toilettes indépendants.
- La mise en place des précautions complémentaires contact : blouse à usage unique à manches longues, gants.
- Le renforcement des précautions standards vis-à-vis des autres patients du service : hygiène des mains, désinfection des surfaces, gestion des excréta.
- La maîtrise de l'environnement des patients : bionettoyage des locaux et du matériel par des professionnels formés et selon des protocoles validés.
- En cas de portage avéré, il convient d'avertir le patient et sa famille, de stopper les transferts de patients dans le service, et de rechercher des éventuels cas secondaires (dépistage des cas contacts).
- L'EOH doit évaluer le risque de transmission aux autres patients et adapter la suite de la prise en charge en fonction.
- Avoir systématiquement recourt au référent antibiotique en cas d'infection chez un patient porteur d'EPC.

La lutte contre les EPC passe également par la surveillance et la maîtrise de la consommation en antibiotiques. Ainsi, en 2012, la France a mené une enquête nationale sur les modalités d'utilisation des CBP [104]. En parallèle, l'ANSM et les sociétés savantes (SPILF, SFAR, SRLF, etc) publient régulièrement des recommandations pour limiter l'utilisation des antibiotiques et en particulier des CBP, FQ, et C3G, qui sont fortement impliqués dans la « fabrication » d'EPC [7,8,76]. Elles suggèrent de mettre en place dans les établissements des supports de bon usage et un contrôle renforcé des prescriptions des antibiotiques critiques. Les programmes de bon usage des CBP ont déjà fait leurs preuves dans plusieurs établissements français [105,106]. La SPILF, l'ONERBA et le CCLIN sud-ouest ont par ailleurs développé en

2014 un guide méthodologique pour l'évaluation des prescriptions de CBP, que nous avons mis en pratique au CHTGB (partie III).

À l'heure actuelle, la maîtrise de la diffusion des EPC repose sur une double stratégie de réduction de la consommation des ATB, et de prévention de la diffusion à partir des patients porteurs. Mais de nouvelles armes sont en cours d'étude : l'association de carbapénèmes et d'inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases qui seraient actifs sur les EPC : Imipenem-Relebactam et Meropenem-Vaborbactam [107].

**PARTIE III :**

**ÉVALUATION DU BON USAGE DES  
CARBAPÉNÈMES AU CENTRE HOSPITALIER  
TERRITORIAL GASTON BOURRET**

## **I. Objectifs**

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur qui menace la santé humaine. L'émergence au niveau mondial de la résistance aux carbapénèmes, antibiotiques de derniers recours face aux bactéries à Gram négatif ayant déjà acquis un certain niveau de résistance aux autres  $\beta$ -lactamines, est l'une des plus grandes préoccupations actuelles. Cette résistance est principalement due à l'acquisition de carbapénèmases, des enzymes médiées par un support génétique mobile et susceptibles de diffuser à d'autres bactéries par simple contact.

La première entérobactérie productrice de carbapénèmases a été isolée en 2013 en Nouvelle-Calédonie. Au 31 décembre 2017, 51 souches ont été mises en évidence, dont 14 responsables d'infections [6]. En 2017, pour la première fois, une épidémie d'EPC s'est déclarée dans le service de réanimation, impliquant 16 cas de contamination secondaire. Les deux premiers trimestres de l'année 2018 ont été marqués par la découverte de 25 souches d'EPC supplémentaires, et par deux épidémies au CHTGB. La première a eu lieu dans le service de néonatalogie où 15 bébés ont été concernés ; la seconde a touché 5 patients de l'unité de surveillance continue.

La consommation globale d'antibiotiques au CHTGB est plus de deux fois supérieure à la moyenne des établissements français [68]. Si cette tendance globale est stable, ce n'est pas le cas pour les CBP, dont la consommation a doublé depuis 2008. En 2016, pour la première fois, elle dépasse la consommation moyenne des centres hospitaliers universitaires métropolitains.

Face à ces observations inquiétantes, et dans le cadre de la lutte pour le bon usage des antibiotiques et contre le développement de la résistance bactérienne, nous avons décidé de réaliser une évaluation des prescriptions de carbapénèmes dans tous les services du CHTGB, sur une durée de six mois. Mené par les pharmaciens, sous l'égide de la Commission des Anti-Infectieux (CAI), cet audit a pour but d'apporter un élément de réponse à la question d'une éventuelle surconsommation d'antibiotiques, et de recueillir des informations sur les circonstances de prescription des carbapénèmes et les durées de traitement.

L'évaluation est basée sur un guide méthodologique réalisé par le CCLIN sud-ouest, la SPILF, et l'ONERBA (annexe 1).

L'objectif principal est d'évaluer la conformité de deux critères :

- L'indication des prescriptions (critère A) ;
- La réévaluation à 48-72 heures ou à réception de l'antibiogramme (critère B).

Les objectifs secondaires sont :

- D'acquérir des connaissances sur les modalités de prescriptions des carbapénèmes dans l'établissement, et d'identifier d'éventuels axes d'amélioration afin de resensibiliser les professionnels de santé au bon usage des carbapénèmes, et plus largement des antibiotiques.
- De faire un point sur les moyens de lutte pour le bon usage des antibiotiques mis en place au CHTGB et d'identifier des axes d'amélioration.



## II. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective incluant tous les patients du CHTGB avec une nouvelle prescription de carbapénème (Imipénème, Méropénème ou Ertapénème) entre le 2 janvier et le 30 juin 2018, sans critère d'exclusion. Durant cette période, une recherche des prescriptions de carbapénèmes en cours était lancée quotidiennement (sauf week-end et jours fériés) via l'onglet validation pharmaceutique du logiciel d'aide à la prescription informatisé DxCare<sup>®</sup>. Pour les services dont la prescription ne dépend pas de ce logiciel (réanimation, néonatalogie), les ordonnances étaient directement faxées à la pharmacie par les services. A chaque inclusion, une grille de recueil des données (annexe 1 page 10) était remplie par un pharmacien à l'aide des informations contenues dans le dossier médical informatisé (DxCare<sup>®</sup>), complété si besoin par un entretien téléphonique avec le prescripteur. En cas de doute ou de difficulté d'interprétation, un spécialiste en infectiologie, membre de la CAI, était contacté pour trancher le dossier. Les informations étaient ensuite saisies de manière anonyme dans un outil informatique mis à disposition avec le guide méthodologique et permettant l'analyse automatisée de la conformité des critères. Aucun prélèvement biologique et aucun examen complémentaire n'étaient nécessaires. Le recueil de données s'étendait de l'inclusion du patient jusqu'à quelques jours après la fin de l'antibiothérapie. Les informations recueillies comprenaient :

- Des données administratives : numéro de grille pour l'anonymisation, service d'hospitalisation.
- Des données sur le patient : âge, sexe, taille, poids, date et motif d'hospitalisation, allergie aux antibiotiques, antécédents de traitement antibiotique au cours des trois derniers mois, antécédents d'hospitalisation à l'étranger, antécédents d'identification de bactéries résistantes aux antibiotiques, comorbidités.
- Des données sur l'infection en cours : date du diagnostic, type d'infection, germe(s) en cause, antibiogramme.
- Des données sur l'antibiothérapie : prescription probabiliste ou documentée, molécule utilisée, posologie, durée de traitement, traitement antibiotique initial (si 2<sup>e</sup> ligne), réévaluation du traitement, évolution clinique à l'issue du traitement.

L'étude a été soumise et acceptée par le comité d'éthique de l'établissement le 19 juillet 2018, dès la création dudit comité (annexe 3).

La conformité des prescriptions est évaluée comme suit :

➤ Pour les initiations de traitements probabilistes, la conformité de l'indication (critère A) est déterminée par la combinaison de critères « majeurs » et « mineurs », sauf pour A3 (tableau 7). La prescription est considérée conforme si :

- A1 = oui et au moins 1 des critères A4 à A9 = oui.
- A2 = oui et au moins 1 des critères A7 à A11 = oui.
- A3 = oui.

Le critère A est non conforme dans tous les autres cas.

<b>Critères majeurs : tableaux cliniques</b>		
A1	Choc septique ou sepsis grave	A3 Endophtalmie
A2	Neutropénie fébrile	
<b>Critères mineurs : facteurs associés au tableau clinique</b>		
A4	Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois	A9
		Antécédent d'identification d'une entérobactérie BLSE ou hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R à la Céfépime, ou <i>P. aeruginosa</i> CAZ-R, sur un prélèvement quel que soit le site.
A5	Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois	<b>Si neutropénie fébrile (A2) :</b>
A6	Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD et porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie	A10
		Choc septique et/ou pneumopathie
A7	Récidive précoce (<15 jours) d'une infection traitée par Pipéracilline-Tazobactam pendant au moins 3 jours	A11
		Épidémie d'infection à EBLSE en cours dans le service.
A8	Échec de traitement par un antibiotique à large spectre : C3G, FQ, Pipéracilline-Tazobactam	

CAZ-R : résistant à la Ceftazidime ; I : intermédiaire ; R : résistant.

Tableau 7 : Critères permettant d'évaluer la conformité de l'indication des prescriptions probabilistes

➤ Pour les infections documentées à l'initiation du traitement, l'indication est conforme si le critère A12 est rempli : infection documentée à entérobactérie BLSE ou à entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et intermédiaire ou résistante à la Céfépime, ou *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia* ou *Acinetobacter baumannii* résistant au Ceftazidime, et pas d'alternative antibiotique possible.

➤ La conformité de la réévaluation des prescriptions (B) dépend des critères suivants :

- B1 : Réévaluation à 48-72 heures, ou à réception de l'antibiogramme, réalisée.
- B2 : Arrêt de l'antibiothérapie ou du carbapénème possible et réalisé.
- B3 : Infection non documentée et motif de prescription probabiliste conforme.
- B4 : Infection documentée et désescalade impossible.

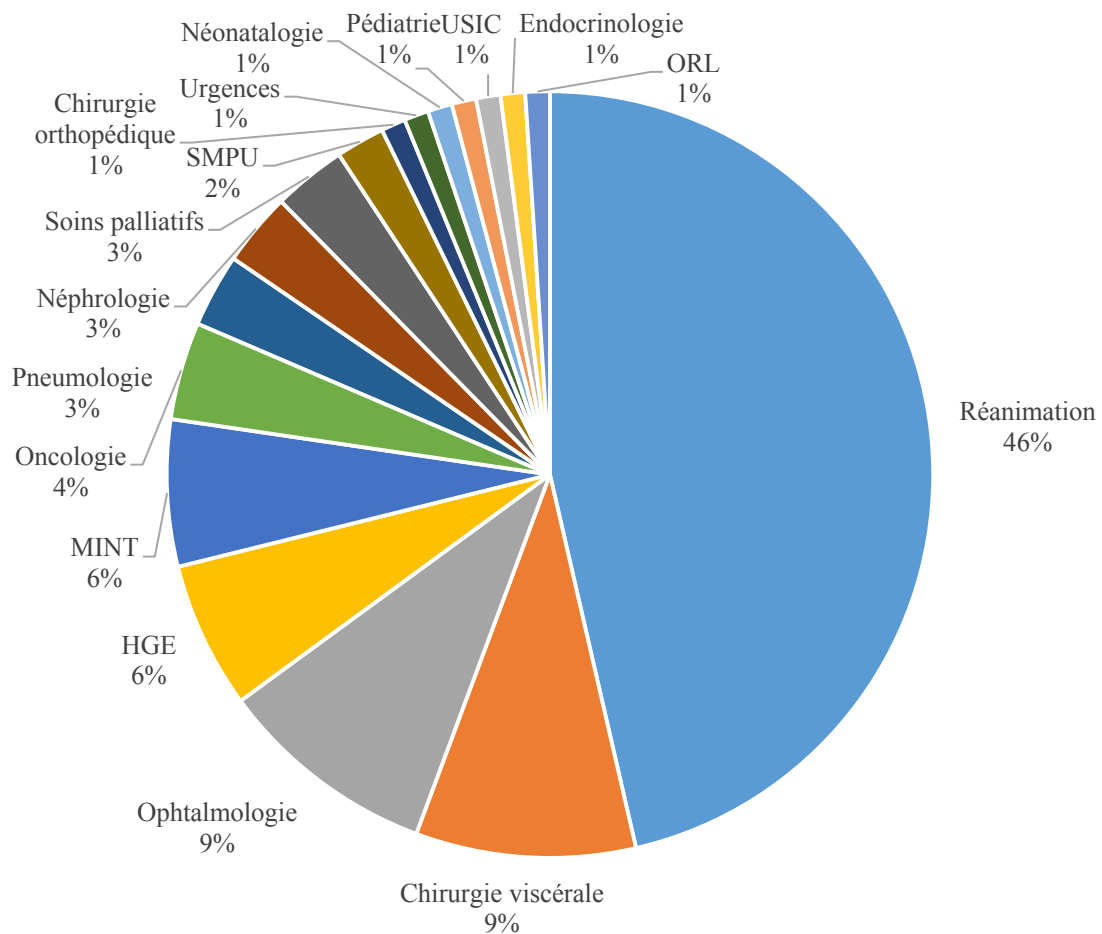
La réévaluation est conforme si B1 = oui et B2 ou B3 ou B4 = oui ; elle est non conforme si B1 = non ou B2 et B3 et B4 = non. Le critère B est non applicable si le patient décède, est transféré ou si l'antibiothérapie est arrêtée dans les 48 heures suivant l'initiation du carbapénème.

### III. Résultats

#### 1) Données démographiques

Entre le 2 janvier et le 30 juin 2018, 97 antibiothérapies par carbapénèmes ont été initiées au CHT. 69 hommes et 28 femmes sont concernés (sex-ratio = 2,46). L'âge moyen est de 57 ans, le plus jeune patient est un bébé de 22 jours à l'inclusion, et le patient le plus âgé avait 98 ans. L'âge médian est de 60 ans.

La répartition des prescriptions par service est présentée dans la figure 32. Le service de réanimation est de loin le plus grand consommateur avec 46% des prescriptions.



HGE : hépato-gastro-entérologie ; ORL : oto-rhino-laryngologie ; MINT : médecine interne ; SMPU : service de médecine polyvalente d'urgence ; USIC : unité de soins intensifs cardiologiques.

Figure 32 : Répartition des prescriptions de carbapénèmes par service

Parmi les 97 dossiers inclus, on dénombre 67 prescriptions initiales probabilistes (69,07%), et 30 prescriptions initiales documentées (30,93%). On remarque que le service d'ophtalmologie et la réanimation prescrivent principalement de façon empirique (tableau 8).

Service	Probabiliste	Documentée	Service	Probabiliste	Documentée
Réanimation	36	9	SMPU	0	2
Chir. viscérale	5	4	Chir. ortho.	1	0
Ophtalmo.	8	1	Urgences	1	0
HGE	1	5	Néonat.	1	0
MINT	4	2	Pédiatrie	0	1
Oncologie	3	1	USIC	0	1
Pneumologie	3	0	Endocrino.	0	1
Néphrologie	2	1	ORL	0	1
Soins palliatifs	2	1	<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>30</b>

Tableau 8 : Types de prescription (probabiliste ou documentée) par service

Les infections respiratoires et les sepsis sévères ou choc septique comptent pour la moitié des prescriptions de carbapénèmes au sein de notre cohorte (tableau 9).

Type d'infection	Nombre de cas	Pourcentage
Infection respiratoire	26	26,80%
Sepsis sévère / choc septique	24	24,74%
Infection intra-abdominale	12	12,37%
Infection ophtalmologique	8	8,25%
Infection urinaire	7	7,22%
Infection cutanée / tissus mous	6	6,19%
Infection neuro-méningée	5	5,15%
Infection ostéo-articulaire	3	3,09%
Bactériémie isolée	3	3,09%
Infection ORL	2	2,06%
Neutropénie fébrile	1	1,03%
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100,00%</b>

Tableau 9 : Types d'infections traitées par carbapénèmes

## 2) Conformité des prescriptions

### a) Conformité de l'ensemble de la prescription

L'ensemble de la prescription (critère A et B) est conforme dans 76 cas, soit 78,35% (figure 33). 25 cas correspondent à une prescription initiale documentée et 51 cas correspondent à une prescription probabiliste. A cela s'ajoutent 5 prescriptions empiriques pour lesquelles l'indication est conforme et le critère B non applicable, on pourrait donc considérer que le taux de conformité atteint 83,51%.

En tout, on dénombre 16 dossiers non conformes et 23 non conformités :

- 7 dossiers non conformes pour les deux critères à la fois.
- 8 dossiers avec le critère A non conforme et le critère B conforme (5 cas) ou non applicable (3 cas).
- 1 dossier conforme pour le critère A et non conforme pour le critère B.

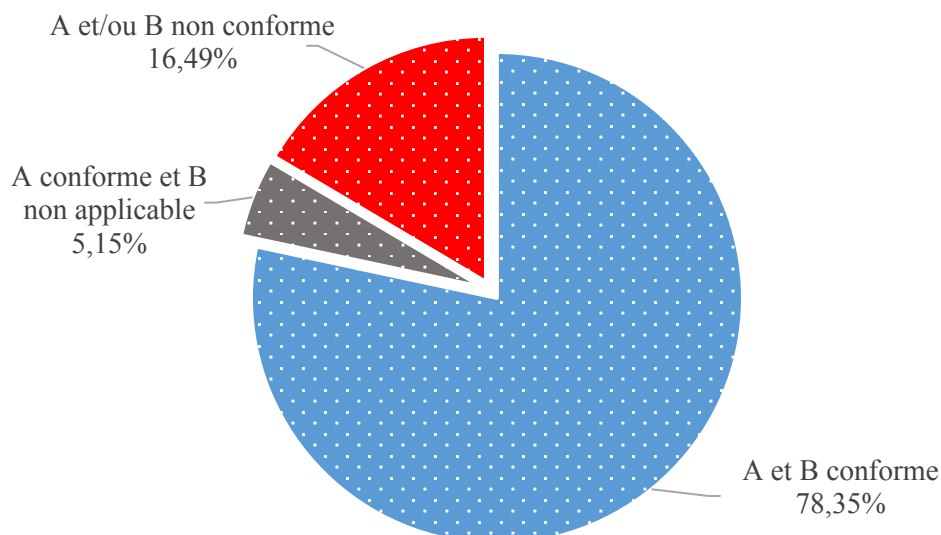


Figure 33 : Pourcentage de conformité des prescriptions

b) Critère A : indication

Si on considère uniquement le critère A : toutes prescriptions confondues, l'indication du traitement est conforme dans 84,54% des cas, soit 82 prescriptions conformes et 15 prescriptions non conformes (figure 34).

Parmi les prescriptions initiales probabilistes (n=67), l'indication est conforme dans 57 cas, soit 85,07% de conformité.

Parmi les prescriptions initiales documentées (n=30), l'indication est conforme dans 25 cas, soit 83,33% de conformité.

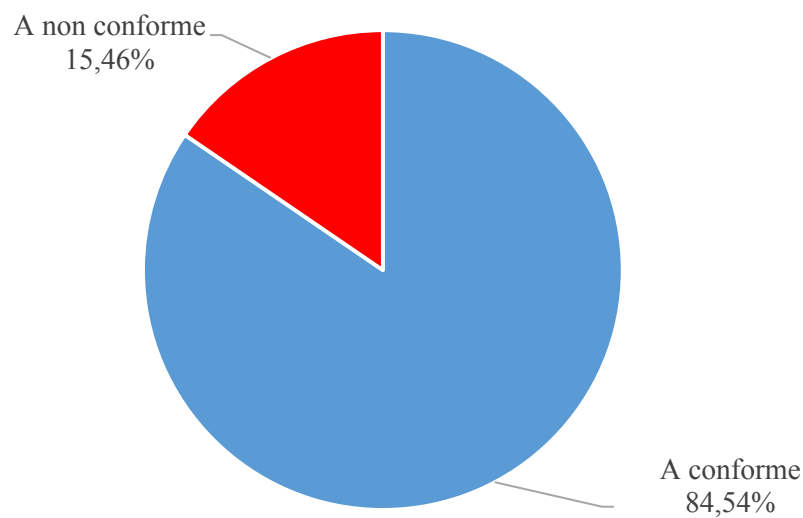


Figure 34 : Pourcentage de conformité du critère A (indication)

### c) Critère B : réévaluation

Le taux global de réévaluation des prescriptions est de 95,88% (4 prescriptions non réévaluées dont 3 probabilistes). Toutes prescriptions confondues (n = 97), la réévaluation est conforme dans 84,54% des cas, soit :

- 82 cas conformes,
- 8 cas non conformes : absence de réévaluation (n=4) ou mauvaise réévaluation (n=4),
- 7 cas où le critère B n'est pas applicable (3 décès, un patient évacué en Australie et 3 antibioprophylaxies de 48 heures).

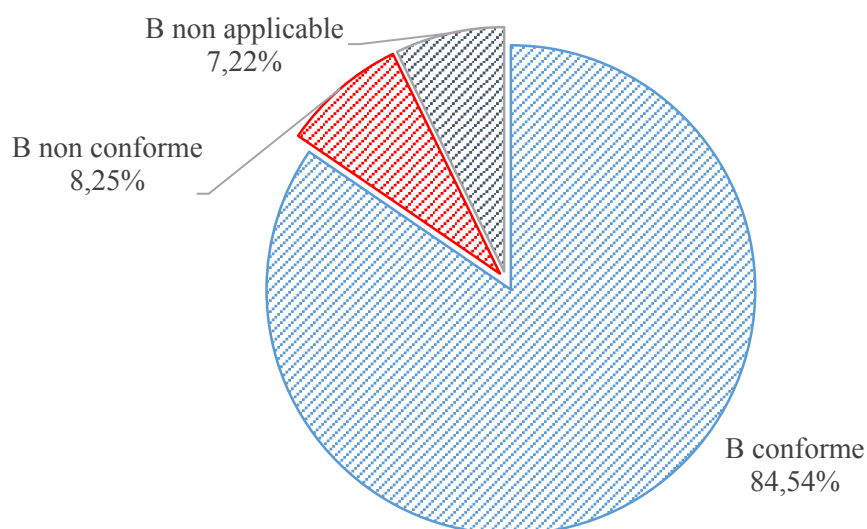


Figure 35 : Pourcentage de conformité du critère B (réévaluation)

Dans le groupe probabiliste (n = 67), la réévaluation est effectuée chez 64 patients (95,52%). 28 désescalades sont possibles (41,79%), et 24 ont été effectuées (85,71%). Le germe responsable de l'infection a pu être identifié chez 30 patients (44,78%), les prélèvements sont restés stériles chez 30 patients (44,78%). Dans les autres cas, B est non applicable.

Dans le groupe documenté (n = 30), la réévaluation est effectuée chez 29 patients (96,67%). 4 désescalades sont possibles (13,33%) et une seule a été effectuée (25%).



d) Répartition de la conformité par service

La répartition de la conformité des prescriptions par service est présentée dans la figure 36. On remarque que les services compétents en infectiologie (réanimation et médecine interne) s'illustrent par leurs bonnes pratiques. En effet, à eux seuls ces services représentent près de 53% des prescriptions (n = 51) et comptabilisent une seule non-conformité, soit 98,04% de conformité. De surcroît, cette non-conformité a été rectifiée en moins de 24 heures. *A contrario*, les services d'ophtalmologie et de chirurgie viscérale semblent avoir recours aux carbapénèmes en dehors des recommandations (respectivement 7 prescriptions sur 9 et 4 prescriptions sur 9 avec au moins une non-conformité).

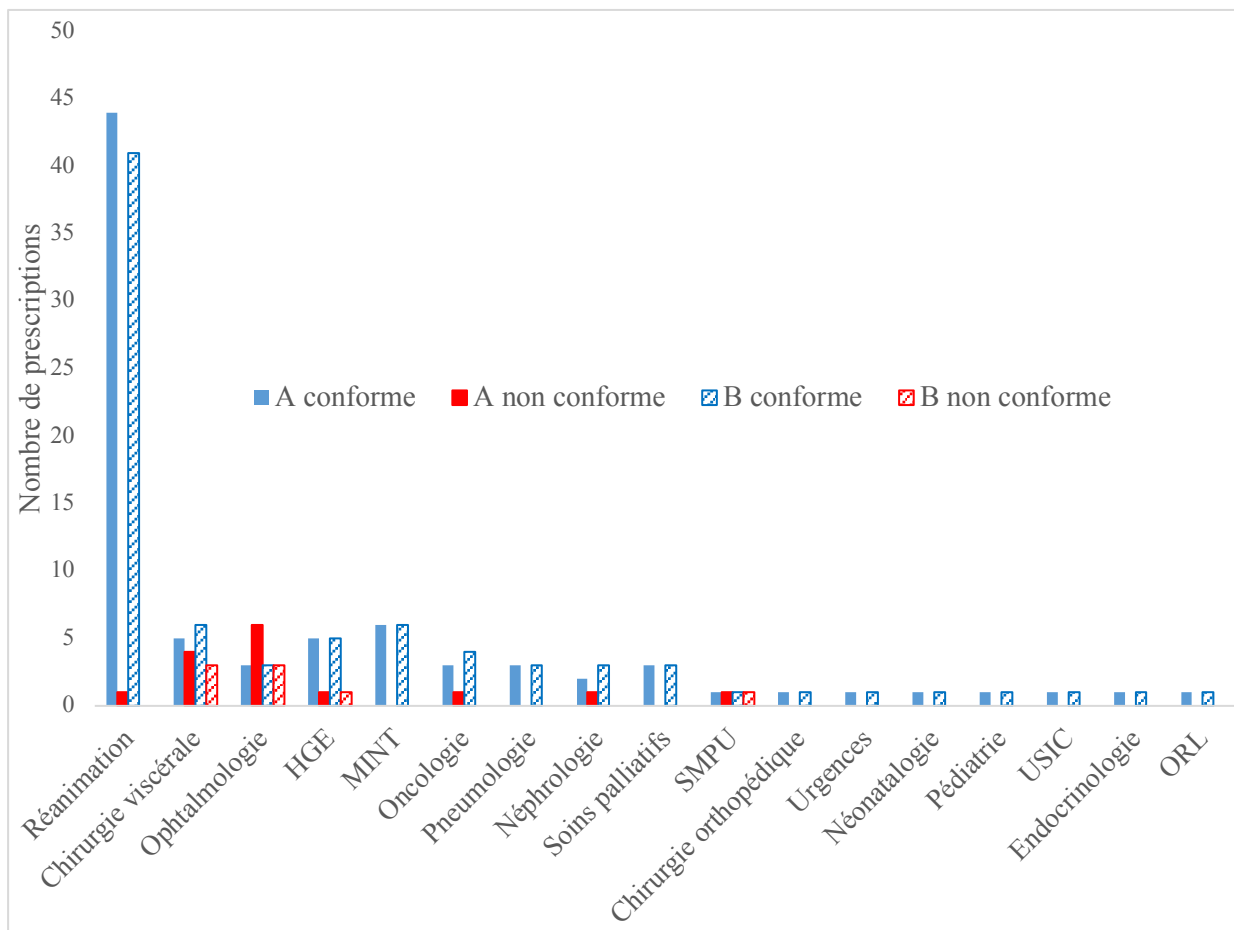


Figure 36 : Répartition de la conformité des critères A (indication) et B (réévaluation) par service

### 3) Analyse des facteurs motivant la prescription de carbapénèmes

#### a) Prescriptions initiales probabilistes

Au sein des 57 prescriptions probabilistes conformes pour l'indication, les facteurs motivant la prescription de carbapénèmes suivants ont été retrouvés, associés à un tableau de sepsis sévère / choc septique (critère A1) ou de neutropénie fébrile (A2) :

- 36 patients avec un antécédent de traitement par C3G et/ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois précédents leur inclusion (A4) ;
- 3 patients avec un antécédent d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents l'étude (A5) : 2 en Australie et 1 en France ;
- 3 patients présentaient une récurrence précoce (inférieure à 15 jours) d'une infection traitée par P-T pendant au moins 3 jours (A7) ;
- 22 patients étaient en échec de traitement par antibiotique à large spectre (A8) : C3G, FQ, P-T ;
- 23 patients avec un antécédent d'identification d'une EBLSE, d'une entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et intermédiaire ou résistante à la Céfépime à l'antibiogramme, ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Ceftazidime (A9) ;
- *Nota bene* : certains patients cumulaient plusieurs de ces facteurs de risque d'infection à EBLSE.

On dénombre également 3 cas d'endophtalmie (critère A3) qui justifient sans autres critères l'initiation d'un traitement probabiliste par Imipénème.

Trois suspicions de nocardiose méningée (+/- disséminée) ont abouti à une prescription de carbapénème en probabiliste.

L'Imipénème a été prescrit en probabiliste en deuxième intention chez un patient présentant une péritonite post-opératoire dans un contexte de tension d'approvisionnement de P-T au

niveau national. Ce changement est conforme aux recommandations du Guide des anti-infectieux du CHTGB [69].

Enfin, un patient en réanimation a été mis sous Méropénème malgré un dépistage récent d'EPC (*Citrobacter koseri*). Ce patient présentait une nouvelle dégradation respiratoire non documentée sous traitement large spectre associant Ciprofloxacine (FQ), Vancomycine (glycopeptide), et Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (sulfamide antibactérien en association). L'ajout de Méropénème en probabiliste permettait de couvrir un spectre antibactérien encore plus large. L'infection n'a pas pu être documentée, l'évolution du patient a été favorable après 10 jours d'antibiothérapie.

b) Prescriptions initiales documentées

Au sein des 25 prescriptions initiales documentées conformes, les situations suivantes ont motivé la prescription d'un carbapénème :

- 13 cas d'infection à EBLSE (hors infection urinaire) : dont 7 *Escherichia coli* et 6 *Klebsiella pneumoniae*,
- 8 cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Ceftazidime (PARC),
- 1 cas d'infection à *Enterobacter cloacae* hyperproducteur de céphalosporinase et résistant à la Céfépime,
- 1 cas d'infection à *Acinetobacter baumannii* résistant à la Ceftazidime,
- 2 cas de co-infection par une ou plusieurs entérobactéries sensibles aux C3G et par *Enterococcus faecium* (naturellement résistant aux C3G) : choix des carbapénèmes car ils sont actifs sur l'ensemble des germes en cause.

c) Maintien de la prescription de carbapénème au moment de la réévaluation

Parmi les infections traitées de manière empirique par un carbapénème, 24 ont été documentées par la suite. La prescription de carbapénème a été maintenue à juste titre dans 4 cas après identification :

- De deux *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la Ceftazidime (PARC),
- D'un *Enterobacter cloacae* hyperproducteur de céphalosporinase et résistant à la Céfépime,
- D'un *Escherichia coli* BLSE responsable d'une infection intraabdominale.

Dans les autres cas, l'antibiogramme indiquait qu'il était possible de changer d'antibiotique : le carbapénème a été arrêté dans 19 cas et maintenu dans 1 cas.

28 infections sont restées non documentées malgré la réalisation de prélèvements microbiologiques adéquates. Les prescriptions de CBP ont été maintenues en l'absence de données sur la possibilité d'une désescalade antibiotique (B conforme).

#### 4) Analyse des non conformités

Parmi les 16 dossiers non-conformes, on retrouve 23 non-conformités dont 15 impliquant le critère A et 8 impliquant le critère B. Les indications non conformes (critère A) concernent 10 prescriptions probabilistes et 5 prescriptions documentées. Les réévaluations de traitement non-conformes (critère B) correspondent soit à l'absence de réévaluation (n=4), soit à une mauvaise réévaluation : désescalade antibiotique possible mais non réalisée (n=4).

Sept prescriptions non conformes émanent du service d'ophtalmologie :

- Dans 3 cas, l'Imipénème est prescrit pour une durée de 48 heures comme antibioprofylaxie péri-opératoire d'une plaie ouverte du globe oculaire. Les recommandations de l'ANSM de 2011 concernant l'antibioprofylaxie en chirurgie oculaire préconisent l'utilisation de Levofloxacin en monothérapie à la dose de 500 mg par jour pendant 48 heures [108]. L'Imipénème n'est pas évoqué. → A non conforme, B non applicable.
- 2 prescriptions d'Imipénème en probabiliste concernent des abcès de cornée, sans facteurs de risques d'infection à EBLSE. → A non conforme.  
L'analyse microbiologique a permis d'identifier dans les deux cas des germes multi-sensibles (*Streptococcus pneumoniae* / *Streptococcus pneumoniae* et *Citrobacter koseri*). La désescalade antibiotique n'est effectuée que dans 1 cas (B conforme). Dans l'autre cas, aucune réévaluation n'est mentionnée dans le dossier. → B non conforme.
- 1 prescription d'Imipénème pour une cellulite de la face sur dacryocystite documentée à *Streptococcus pyogenes* du groupe A, bactérie habituellement sensible aux pénicillines. L'Amoxicilline seule permet de couvrir ce germe. La réévaluation n'a pas abouti à une désescalade. → A et B non conformes.
- 1 prescription probabiliste d'Imipénème pour une endophtalmie (A conforme), un *Pseudomonas aeruginosa* multi-sensible est identifié, l'antibiothérapie n'est pas réévaluée. → B non conforme.

Quatre prescriptions non conformes émanent du service de chirurgie viscérale :

- 1 prescription d'Imipénème pour une infection intra-abdominale documentée à *Escherichia coli* sensible aux C3G et à la P-T, la réévaluation n'a pas abouti à une désescalade. → A et B non conformes.
- 3 prescriptions probabilistes (Imipénème deux fois, Méropénème une fois) pour des infections respiratoires sans tableau clinique grave (pas de sepsis sévère (critère A1) ou de neutropénie fébrile (A2)) → A non conforme dans les 3 cas.  
Dans un cas, *Klebsiella pneumoniae* a été identifié et l'antibiothérapie a été modifiée pour de la Ceftazidime devant la sensibilité du germe. Dans les deux autres cas, aucun germe n'a été isolé et les prescriptions non conformes ont été maintenues. Un seul des deux dossiers mentionne une réévaluation. → B non conforme dans 2 cas sur 3.

Les autres non-conformités sont réparties dans plusieurs services :

- SMPU : Imipénème pour un abcès dentaire documenté à *Enterobacter aerogenes* sensible à la Céfépime, il n'y a pas de réévaluation. → A et B non conformes.
- HGE : Imipénème dans un contexte de choc septique sur infection du liquide biliaire à *Pseudomonas aeruginosa* sensible à la Ceftazidime, il n'y a pas de désescalade antibiotique au moment de la réévaluation. → A et B non conformes.
- Réanimation : infection respiratoire à *Enterobacter aerogenes* sensible à la Céfépime, traitée par Méropénème. → A non conforme mais la prescription a été modifiée dans les 24 heures pour de la Céfépime (B conforme).
- Néphrologie : infection abdominale sans signe de gravité, chez un patient avec antécédent d'identification de *Klebsiella pneumoniae* BLSE. → A non conforme.  
La recherche microbiologique retrouve *Streptococcus mitis*, l'Imipénème est arrêté (B conforme).
- Oncologie : infection respiratoire sans signe de gravité mise sous Imipénème. → A non conforme. Une désescalade est réalisée au bout de 72 heures (B conforme).

## 5) Données sur l'antibiothérapie

### a) Choix de la molécule

En tout, 64 patients ont reçu de l'Imipénème ce qui en fait la molécule la plus prescrite. 33 patients ont reçu du Méropénème et 5 ont reçu de l'Ertapénème (figure 37). Certains patients ont été traités successivement par plusieurs carbapénèmes :

- Trois patients sont passés de l'Imipénème au Méropénème. Dans deux cas, le changement s'explique par une CMI plus favorable au Méropénème. Le 3<sup>e</sup> cas correspond à une suspicion de nocardiose disséminée avec manifestations méningées. Le Méropénème a finalement été préféré à l'Imipénème car il entraîne moins d'effets indésirables neurologiques, en particulier dans le cadre de traitements longs.
- Un patient souffrant d'une infection urinaire bactériémique est passé de l'Imipénème à l'Ertapénème au 8<sup>e</sup> jour de traitement afin de simplifier le schéma d'administration (une injection sous-cutanée quotidienne) et de permettre son retour à domicile.
- Un patient a reçu de l'Ertapénème pendant 5 jours dans le cadre d'une infection urinaire puis a été mis sous Imipénème en raison d'une insuffisance rénale.

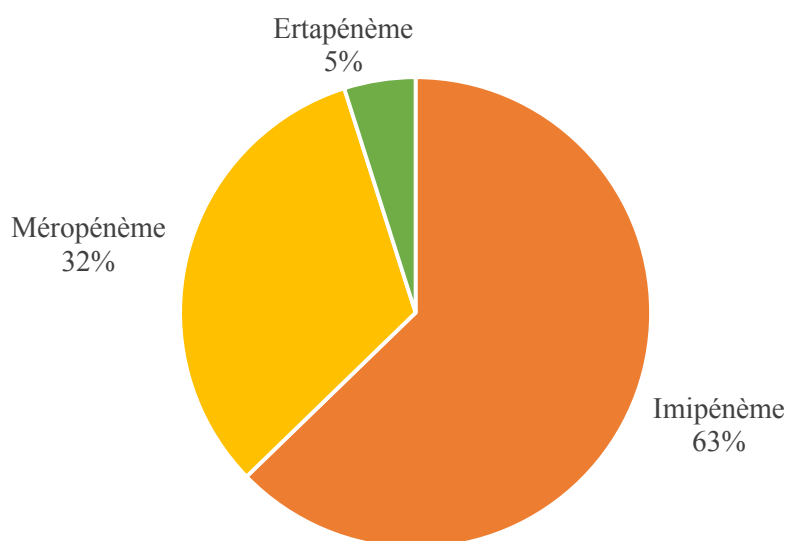


Figure 37 : Répartition des prescriptions par molécule



Le tableau 10 répertorie le nombre de prescriptions documentées et probabilistes de chaque carbapénème en fonction du type d'infection.

On remarque que l'Imipénème et le Méropénème ont été prescrits de manière probabiliste ou documentée dans différents types d'infections. Ceci s'explique par leurs propriétés pharmacodynamiques très proches : un large spectre d'activité et une diffusion correcte dans tous les tissus. Le Méropénème a cependant été préféré dans les situations d'infection neuro-méningée car il entraîne moins de troubles du système nerveux central.

L'Ertapénème n'a été prescrit que dans le cadre d'infections urinaires documentées à germe sensible à l'antibiogramme, en raison de son spectre antibactérien plus étroit et de sa bonne diffusion urinaire.

Les indications spécifiques de chaque molécule semblent donc respectées.

Nombre de prescriptions	Imipénème		Méropénème		Ertapénème
	Probabiliste	Documenté	Probabiliste	Documenté	Documenté
Type d'infection					
Respiratoire	12	4	8	3	-
Sepsis sévère, choc septique	10	3	10	2	-
Intra-abdominale	4	5	3	-	-
Ophthalmologique	8	-	-	-	-
Urinaire +/- bactériémie	-	4	1	-	5
Cutanée, tissus mous	2	2	2	-	-
Neuro-méningée	1	-	5	-	-
Ostéo-articulaire	2	1	-	-	-
Bactériémie isolée	-	3	-	-	-
ORL	-	2	-	-	-
Neutropénie fébrile	1	-	-	-	-
Total	64		33		5

Tableau 10 : Répartition des prescriptions en fonction de la molécule et de l'indication

Si on s'intéresse aux services prescripteurs (figure 38), on remarque que l'Ertapénème et le Méropénème sont principalement utilisés par la réanimation et la médecine interne, c'est-à-dire par des services compétents en infectiologie.

Dans les autres services, ces deux molécules ont toujours été initiées sur avis infectieux. On note par ailleurs que 100% des prescriptions d'Ertapénème et 94% des prescriptions de Méropénème sont conformes pour les critères A et B (2 ordonnances de Méropénème non-conformes sur 33).

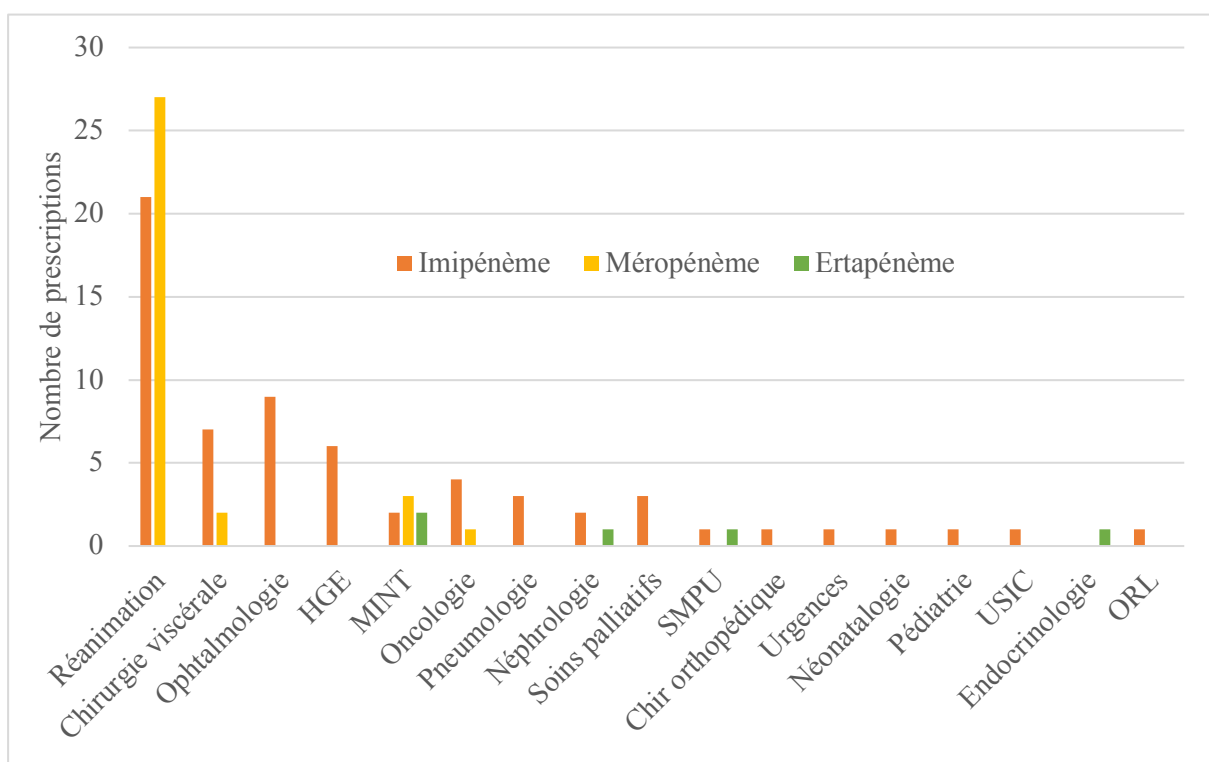


Figure 38 : Répartition des prescriptions par molécule et par service

Parmi les prescriptions d'Imipénème (n = 64), on comptabilise 14 dossiers non conformes soit 78,13% de conformité. 23 ordonnances émanent des services compétents en infectiologie, et 100% d'entre elles sont conformes pour les deux critères. Dans les autres services, un avis infectieux a été demandé pour seulement 29,27% des prescriptions d'Imipénème (12 avis infectieux sur 41 prescriptions, 14 prescriptions non conformes).

L'Imipénème semble donc être prescrit plus et moins bien que les autres carbapénèmes.

## b) Posologies

### ➤ Ertapénème

L'Ertapénème a été prescrit chez 5 patients. La posologie était d'une injection quotidienne de 1000 mg pour 4 patients (posologie standard), et d'une injection quotidienne de 500 mg pour une patiente du service de néphrologie. Cette patiente présentait une insuffisance rénale dialysée, l'adaptation de posologie est conforme aux recommandations du SiteGPR<sup>7</sup> [87].

### ➤ Imipénème

64 dossiers comportent une prescription d'Imipénème/Cilastatine (*nota bene* : pour simplifier la lecture, les posologies sont mentionnées en dose d'Imipénème). Dans 4 cas, la posologie maximale journalière était prescrite ; dans 47 cas, la posologie était comprise entre 2000 et 3000 mg/jour ; et enfin, dans 13 cas elle était inférieure à 2000 mg/jour (tableau 11).

<b>Dose journalière</b>	<b>4000 mg</b>	<b>3000 mg</b>	<b>2000 mg</b>	<b>1500 mg</b>	<b>1000 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>66 mg</b>
<b>Dose par prise</b>	1000 mg	1000 mg	500 mg	500 mg	500 mg	250 mg	33 mg
<b>Nb de prises / jour</b>	4	3	4	3	2	2	2
<b>Nb de prescriptions</b>	4	31	16	9	2	1	1
<b>Remarque</b>	Posologie max	Posologies standards		Adaptation de posologie ?			Néonatalogie

Tableau 11 : Posologies des prescriptions d'Imipénème

<sup>7</sup> SiteGPR propose des outils digitaux pour le bon usage clinique du médicament, axés autour du rein, des interactions médicamenteuses et de la grossesse et l'allaitement.

4 patients ont reçu la dose maximale journalière recommandée, soit 4000 mg par jour. Trois cas concernent des infections à *Pseudomonas aeruginosa* : deux infections documentées à PARC, et une suspectée. Le dernier cas correspond à une suspicion de nocardiose disséminée (méninges, poumons, cœur).

Dans 31 cas, la posologie journalière était de 3000 mg, et dans 16 cas, elle était de 2000 mg, soit des posologies standards.

7 patients ont bénéficié d'une adaptation de posologie dont 5 en raison d'une insuffisance rénale, 1 en raison de son faible poids corporel, et un patient pour les deux motifs à la fois :

- Trois patients avaient une clairance de la créatinine comprise entre 41 et 70 mL/min (selon la formule de Cockcroft et Gault). La posologie pour ces patients était de 3 doses quotidiennes de 500 mg d'Imipénème/Cilastatine.
- Un patient hémodialysé, et un patient non dialysé dont la clairance de la créatinine était calculée avant le traitement à 8,6 mL/min (selon Cockcroft et Gault), ont été traités avec des doses de 500 mg toutes les 12 heures.
- Un patient de 50 kg avait une posologie de 1500 mg/jour, selon le calcul préconisé dans l'AMM du médicament.
- Enfin, un patient de 37 kg et dont la clairance de créatinine était de 39 mL/min (selon Cockcroft et Gault, ramené au poids) a été traité, à juste titre, avec une posologie à 250 mg deux fois par jour.

L'ensemble de ces adaptations de posologie étaient conformes au RCP de l'Imipénème/Cilastatine [75].

En revanche, 5 prescriptions du service d'ophtalmologie mentionnaient une posologie de 500 mg 3 fois par jour, soit 1500 mg/jour, chez des patients normo-rénaux et de poids corporel supérieur à 70 kg. Ces posologies basses ne sont pas recommandées car elles entraînent un risque de sélection des premières souches résistantes à l'antibiotique.

Enfin, l'Imipénème/Cilastatine a été prescrit à la posologie de 30 mg/kg toutes les 12 heures chez un bébé de 22 jours, et de poids égal à 1,1 kg. Il s'agit d'une prescription hors AMM, mais conforme avec la littérature : Up To Date [90], BNF for children [91].

➤ Méropénème

Notre audit a recensé 33 prescriptions de Méropénème.

Parmi elles, 19 indiquent la posologie maximale recommandée de 6000 mg par jour. Ces ordonnances émanent principalement du service de réanimation. L'utilisation de fortes doses est associée à un contexte de choc septique dans 10 cas, d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (documentée ou suspectée) dans 5 cas, et d'infection neuro-méningée dans 4 cas.

Pour 11 patients, la posologie est de 1000 mg trois fois par jour, soit 3000 mg/jour. Il s'agit d'une posologie standard.

2 patients dialysés ont reçu du Méropénème à raison d'une injection quotidienne de 1000 mg. Cette adaptation de posologie est conforme aux recommandations [75,87].

Enfin, le Méropénème a été prescrit à la dose de 20 mg/kg toutes les 8 heures chez un enfant de 2 ans pesant 10 kg, soit 200 mg trois fois par jour, conformément à l'AMM [75].

### c) Durées de traitement

La durée moyenne de traitement au sein de notre cohorte est de 10,4 jours, la médiane est de 8 jours. Les antibiothérapies les plus courtes ont duré moins de 24 heures, en raison du décès du patient ou d'une désescalade antibiotique. L'antibiothérapie la plus longue a duré 60 jours, dans le service de réanimation. Si on classe les traitements selon 4 groupes en fonction de leur durée, on retrouve :

- 20 traitements d'une durée de moins de 3 jours (20,6%),
- 42 traitements d'une durée de 3 à 8 jours (43,3%),
- 22 traitements d'une durée de 8-15 jours (22,7%),
- 13 traitements de plus de 15 jours (13,4%).

On remarque que les traitements les plus longs concernent des infections neuro-méningées, ostéo-articulaires et parfois respiratoires (figure 39). À l'inverse, les infections ophtalmologiques et les bactériémies sont associées à des durées de traitement plus courtes.

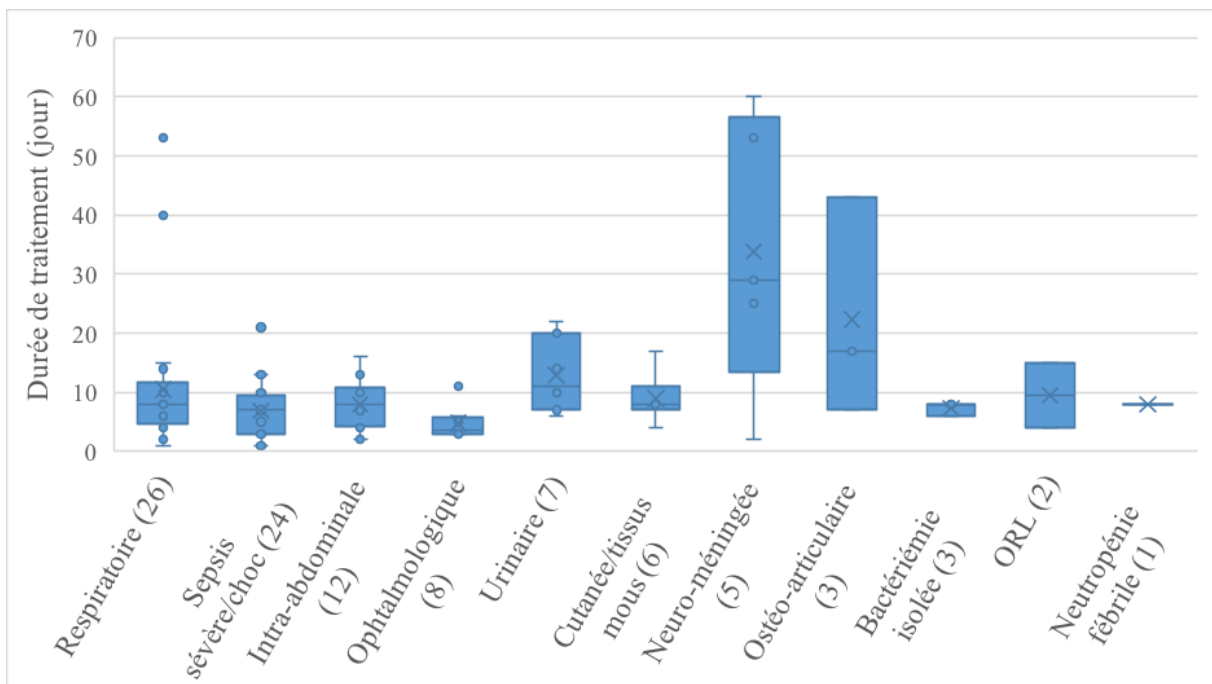


Figure 39 : Distribution des durées de traitement en fonction du type d'infection

Les 13 antibiothérapies d'une durée de plus de 15 jours, sont détaillées dans le tableau 12.

Près de la moitié d'entre elles émanent des services compétents en infectiologie : 3 en réanimation, et 3 en médecine interne. Parmi les 7 autres, 5 ont recueilli un avis infectieux.

8 infections ont été documentées, initialement ou *a posteriori* du début du traitement. Dans les autres cas, la recherche microbiologique n'a pas permis d'identifier le germe en cause.

Service	Molécule	Indication	Durée (jours)	Germe identifié*	Évolution
MINT	MéroP	Empyème cérébral (probabiliste)	25	Aucun	Favorable
MINT	MéroP	Suspicion de nocardiose méningée	53	Aucun	Décès
MINT	ErtaP	Pyélonéphrite compliquée	22	<i>E. coli</i> BLSE et <i>E. faecalis</i>	Favorable
Réa	ImiP	Ostéite d'ischion	43	<i>E. coli</i> BLSE	Favorable
Réa	MéroP	Empyème cérébral (probabiliste)	60	<i>E. cloacae</i> CAZ-R	Favorable
Réa	MéroP	Dermohypodermite (probabiliste)	17	Aucun	Favorable
Oncologie	ImiP	Choc septique	21	<i>P. aeruginosa</i> CAZ-R	Favorable
Oncologie	ImiP, MéroP	Suspicion nocardiose disséminée	29 (18,11)	Aucun	Favorable
Soins palliatifs	ImiP	Inf. respiratoire	40	<i>K. pneumoniae</i> BLSE hypermucoïde	Favorable
SMPU	ErtaP, ImiP	Inf. urinaire compliquée	20 (6,14)	<i>K. pneumoniae</i> BLSE	Favorable
Chirurgie orthopédique	ImiP	Inf. ostéo-articulaire (probabiliste)	17	<i>S. aureus</i>	Favorable
Pneumologie	ImiP	Abcès pulmonaires (probabiliste)	53	Aucun	Favorable
Chirurgie viscérale	ImiP	Inf. intraabdominale	16	<i>E. coli</i> CAZ-S	Favorable

CAR-R : résistant à la Ceftazidime ; CAZ-S : sensible à la Ceftazidime ; ErtaP : Ertapénème ; ImiP : Imipénème ; MéroP : Méropénème.

Tableau 12 : Détail des antibiothérapies d'une durée de plus de 15 jours

5 antibiothérapies ont duré plus de 30 jours, dont 2 infections méningées, 2 infections respiratoires, et une infection ostéo-articulaire. Le germe responsable de l'infection était identifié dans 3 cas.

On remarque qu'une des longues prescriptions est non conforme : dans le service de chirurgie viscérale, l'Imipénème a été prescrit pendant 16 jours alors que le germe était sensible à la Ceftriaxone.

En chirurgie orthopédique, l'Imipénème a été utilisé en probabiliste durant 17 jours en attendant les résultats de la recherche d'ARN 16S par PCR. L'antibiothérapie a été adaptée dès l'identification d'un *Staphylococcus aureus*.

Globalement, les longues durées de prescription sont guidées par le type d'infection (infection profonde, disséminée, ou méningée), la bactérie en cause (souche naturellement moins sensible, caractère hypermucoïde, CMI), mais également par l'état clinique du patient et son évolution. Par exemple, la durée initiale de la prescription d'Ertapénème pour le patient atteint d'une pyélonéphrite à *E. coli* BLSE et *E. faecalis* était de 7 jours. En raison de l'amélioration clinique lente, le traitement a été poursuivi pour une durée totale de 22 jours.



d) Avis infectieux

Notre audit révèle que 51 prescriptions de carbapénèmes sur 97 émanent de services compétents en infectiologie (réanimation et médecine interne), soit environ 53%. Parmi elles, le taux de conformité atteint 98%, avec une seule non-conformité observée et rectifiée en moins de 24 heures.

Les autres services comptent pour 47% des prescriptions. Seules 18 prescriptions sur 46 sont associées à l'avis d'un référent en infectiologie (39%), contre 28 sans avis.

Le taux de conformité des prescriptions avec avis infectieux est de 83% (15 ordonnances conformes sur 18). Parmi les prescriptions avec avis, on compte 12 prescriptions d'Imipénème, 3 de Méropénème, et 3 d'Ertapénème.

Le taux de conformité n'est que de 57% pour les prescriptions sans avis infectieux (16 ordonnances conformes sur 28). 100% de ces prescriptions concernent l'Imipénème.

## **IV. Discussion**

Les résultats de l'évaluation du bon usage des CBP au CHTGB ont été comparés avec les données de l'enquête nationale française Spa-Carb [104], et de quatre audits effectués dans des centres hospitaliers en France (CHU de Nantes, Hospices Civils de Lyon, hôpital d'Argenteuil, CHU de Grenoble) [109,110,111,112]. L'enquête Spa-Carb a été réalisée en 2011 en collaboration avec la SPILF et l'ONERBA et avait pour but de décrire les modalités d'utilisation des carbapénèmes en France, sans jugement de conformité. Elle inclue 251 établissements de santé, dont 41 CHU, 175 CH et établissements privés, et 35 centres de rééducation ou de longs séjours. La participation représente 13,2% de l'ensemble des établissements français (dont 50,7% des CHU), et 23% des lits d'hospitalisation. Les audits effectués à Nantes, Lyon, Paris et Grenoble incluent un plus petit nombre de prescriptions (52 à 270 ordonnances) mais ciblent une patientèle strictement hospitalière et comportent une évaluation de la conformité des prescriptions.

### **1) Données démographiques**

97 antibiothérapies par carbapénèmes ont été initiées au CHTGB entre le 2 janvier et le 30 juin 2018. En termes de consommation, 1330 DDJ d'Imipénème, 704 DDJ de Méropénème, et 54 DDJ d'Ertapénème ont été utilisées. Près de la moitié des prescriptions émanent du service de réanimation (n = 45 ; 46%), ce qui est en adéquation avec une utilisation réservée aux infections graves. De plus, le CHTGB est le seul établissement calédonien à disposer d'un service de réanimation, l'activité y est dense.

Deux tiers des prescriptions au CHTGB sont probabilistes (n = 67 ; 69%), alors qu'environ une prescription sur deux est documentée à l'initiation du traitement dans l'enquête Spa-Carb [104]. Si on compare les résultats par groupe de spécialités, la différence semble provenir des services de réanimation et de chirurgie (tableau 13).

<b>Groupe de service</b>	<b>Ratio probabiliste/documenté CHTGB 2018</b>	<b>Ratio probabiliste/documenté France 2011*</b>
Réanimation	4	1,95
Médecine	1	0,72
Chirurgie	2,33	0,93
Oncologie	3	2,34
Pédiatrie	1	0,93

\* Données issues de l'enquête nationale Spa-Carb sur la prescription des carbapénèmes en France [104]. Médecine : MINT, HGE, pneumologie, néphrologie, soins palliatifs, SMPU, urgences, endocrinologie, USIC. Chirurgie : viscérale, orthopédie, ophtalmologie, ORL. Pédiatrie : néonatalogie et pédiatrie.

Tableau 13 : Comparaison des ratios probabiliste/documenté au CHTGB et en métropole

Dans le groupe chirurgie, 92% des prescriptions probabilistes émanent de deux services :

- 8 du service d'ophtalmologie, dont 5 sont non conformes pour l'indication,
- 5 du service de viscérale, dont 3 sont non conformes pour l'indication.

Ces deux services semblent avoir recours trop rapidement aux carbapénèmes.

Cependant, d'autres études réalisées en France rapportent des taux de prescriptions probabilistes proches de ceux du CHTGB : 65,9% de prescriptions empiriques au CHU de Nantes en 2017 [109], 71% à l'hôpital Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon) en 2012 [110], et 77% de prescriptions probabilistes pour le service de réanimation de l'hôpital d'Argenteuil entre 2011 et 2015 [111].

Au CHTGB comme dans les établissements métropolitains, les facteurs motivant la prescription probabiliste de carbapénèmes sont la sévérité de l'infection et le risque d'infection par des bactéries résistantes aux céphalosporines à large spectre. Plus de deux patients sur trois présentent un antécédent d'hospitalisation ou de traitement antibiotique, de type  $\beta$ -lactamine principalement.

En ce qui concerne les indications de traitement, on remarque que les infections urinaires et les neutropénies fébriles sont moins représentées qu'en métropole (tableau 14). À l'inverse, les infections ophtalmologiques occupent une place plus importante au CHTGB, ce qui conforte l'idée d'une surprescription dans ce service.

Type d'infection	CHTGB 2018	France 2011*	Ratio CHTGB/France
Infection respiratoire	26,80%	26,9%	0,99
Sepsis sévère / choc septique	24,74%	24%**	1,03
Infection intra-abdominale	12,37%	13,2%	0,94
Infection ophtalmologique	8,25%	2,0%	4,125
Infection urinaire	7,22%	26,2%	0,28
Infection cutanée / tissus mous	6,19%	5,6%	1,10
Infection neuro-méningée	5,15%	ND	-
Infection ostéo-articulaire	3,09%	7,2%	0,43
Bactériémie isolée	3,09%	3,3%	0,94
Infection ORL	2,06%	ND	-
Neutropénie fébrile	1,03%	5,8%	0,18
Autres	ND	13,3%	-

\* Données issues de l'enquête nationale Spa-Carb sur la prescription des carbapénèmes en France [104].

\*\* Dans Spa-Carb, le sepsis n'est pas considéré comme une indication mais comme un facteur motivant la prescription. 24% des patients présentaient un sepsis.

ND : pas de données.

Tableau 14 : Comparaison des indications des prescriptions de CBP en France et au CHTGB

Dans le groupe probabiliste (n = 67) au CHTGB, 3 patients (4,47%) n'ont pas eu de prélèvements microbiologiques. Ces 3 cas correspondent à des antibioprophylaxies de 48 heures pour une chirurgie ophtalmologique (indication non conforme). En France, 16,9% des patients traités de façon empirique n'ont pas eu de prélèvements [104]. La recherche microbiologique des germes responsables de l'infection est essentielle pour limiter l'utilisation des CBP aux seuls cas d'infections à bactéries multi-résistantes, et le CHTGB fait bonne figure sur ce point.

Toujours dans le groupe probabiliste (n = 67), 30 infections (45%) ont été documentées, et 30 (45%) sont restées non documentées (prélèvements stériles), dont 14 (46,66%) en réanimation. Pour les 10% restants, le critère B (réévaluation) n'était pas applicable (décès, transfert, ou arrêt de l'antibiothérapie dans les 48 heures). Dans l'enquête Spa-Carb, parmi les 1021 prélèvements bactériologiques effectués, 636 ont permis d'identifier le germe (62%), et 385 sont restés stériles (38%) [104]. Dans les autres cas (n = 4), le critère de réévaluation n'était pas applicable (décès ou transfert dans les 48 heures).

## 2) Conformité

Le taux global de conformité des prescriptions au CHTGB (critère A et B) est de 78,35%. Plusieurs évaluations réalisées selon la méthodologie SPILF dans des hôpitaux en métropole retrouvent des résultats similaires : en 2017, le CHU de Nantes totalise 61% de conformité sur 84 prescriptions lors d'une étude prospective de six semaines sur l'ensemble de ses services de soin [109] ; en 2012, l'hôpital Edouard Herriot obtient 71% de conformité sur un mois d'audit en médecine, chirurgie et réanimation (52 prescriptions) [110] ; l'hôpital d'Argenteuil évalue à 85% le taux de conformité des prescriptions de carbapénèmes dans le service de réanimation, entre 2011 et 2015 (étude rétrospective sur 270 prescriptions) [111]. Au CHU de Grenoble en 2012, 152 prescriptions de carbapénèmes réparties sur 10 secteurs d'hospitalisation ont été évaluées par un médecin infectiologue [112]. Le taux de conformité (indication et réévaluation) est de 73,9% pour les prescriptions empiriques (83,58% au CHTGB), et 77,8% pour les prescriptions basées sur un résultat de bactériologie (83,33% au CHTGB).

Le taux global de réévaluation des prescriptions de carbapénèmes au CHTGB est de 95,88%. La réévaluation des prescriptions probabilistes est conforme dans 85,7% des cas, contre 79,3% au CHU de Nantes [109].

L'évaluation des prescriptions de CBP au CHTGB donne donc des résultats plutôt rassurants, et cohérents par rapport aux hôpitaux de France.

Notre audit a dénombré 23 non conformités réparties dans 16 dossiers. Les services de chirurgie viscérale et d'ophtalmologie comptent pour 68,75% (n = 11) des dossiers non conformes et 69,57% des non conformités (n = 16). Il apparaît donc impératif de cibler ces deux services au cours des prochaines actions de lutte pour le bon usage des antibiotiques. Il serait de plus intéressant de réaliser un audit général sur la prescription des antibiotiques dans ces services afin de vérifier si le mésusage concerne d'autres familles d'antibiotiques.

Ramenées aux posologies et aux durées de traitement, les consommations non conformes correspondent à 97 DDJ d'Imipénème, soit 7,3% des DDJ totales d'Imipénème consommées sur la période de l'étude ; et 14 DDJ de Méropénème, soit 2% des DDJ de Méropénème consommées au cours de l'étude. Ces doses de CBP auraient pu être épargnées au profit d'autres antibiotiques. Les prescriptions non conformes n'ont jamais compromis de manière directe l'issue clinique du patient dans le sens où les carbapénèmes étaient à chaque fois actifs sur l'infection.

Sachant que l'utilisation des CBP expose indirectement à un risque de sélection et de diffusion de bactéries résistantes, on remarque qu'un patient de notre cohorte, a été détecté porteur d'une entérobactérie productrice de carbapénémases *a posteriori* de son traitement par CBP, et en l'absence d'épidémie d'EPC dans son service d'hospitalisation.

### 3) Données sur l'antibiothérapie

L'Imipénème est la molécule la plus utilisée au cours de notre évaluation (63%), suivi du Méropénème (32%) et de l'Ertapénème (6%). En France, l'Imipénème est également le plus prescrit (87,7%) selon l'enquête Spa-Carb [104].

Globalement, on observe que les indications respectives de chacune des trois spécialités ont été respectées. Les posologies et leurs adaptations au poids ou à une pathologie rénale sous-jacente ont également été respectées, avec un bémol cependant pour le service d'ophtalmologie qui utilise de faibles doses d'Imipénème, sachant le risque de sélection des souches résistantes que cela représente.

En France, la durée moyenne des traitements par CBP est de 8 jours [104], et 31,4% excèdent 10 jours. Au CHU de Nantes [109], les traitements ont duré en moyenne 13,3 jours. Au CHU de Grenoble, la médiane des durées de traitement est de 5 jours avec 23,7% de prescriptions de plus de 10 jours [112]. Les durées de traitement au CHTGB ne semblent donc pas aberrantes (moyenne 10,4 jours, médiane 8 jours, 28,87% de traitements de plus de 10 jours).

Notre étude met en avant une moins bonne utilisation de l'Imipénème par rapport aux autres CBP. Il est associé à 87,5% des dossiers non conformes (n = 14) et 86,96% des non conformités observées (n = 20). C'est également la molécule utilisée par le plus grand nombre de services, et la moins corrélée à un avis infectieux : en dehors des services compétents en infectiologie (réanimation et médecine interne), seules 29,27% des prescriptions d'Imipénème ont reçu l'avis d'un spécialiste en infectiologie, contre 100% des prescriptions de Méropénème et d'Ertapénème. L'Imipénème semble donc plus « populaire » que les autres CBP, et il est moins bien prescrit.

Toutes molécules confondues, et hors services compétents en infectiologie, le taux d'avis infectieux est de 39,13% (n = 18) au CHTGB, pour 46 ordonnances. L'enquête Spa-Carb recueille un taux de 36,8% [104] et le CHU de Nantes 30,6% [109]. Les prescriptions associées à un avis infectieux sont conformes dans 83% des cas au CHTGB, versus 57% de conformité en l'absence d'avis.

Ces chiffres reflètent l'importance de la présence et de la disponibilité de spécialistes en infectiologie pour épauler les prescripteurs lors de la prise en charge de patients infectés. Ils indiquent aussi que les efforts de lutte pour le bon usage des carbapénèmes doivent être concentrés sur les ordonnances d'Imipénème.

Malgré la taille limitée de notre cohorte, la difficulté parfois d'entrer en contact avec les prescripteurs, et le risque de subjectivité d'interprétation de l'information contenue dans les dossiers des patients, cet audit apporte des résultats rassurants sur la prescription des CBP au CHTGB. Il nous a également permis de recueillir une quantité importante de données sur les modalités de prescription et nous permet de dégager plusieurs pistes d'amélioration.



#### 4) Axes d'amélioration

Dans un premier temps, les résultats de notre audit sur les carbapénèmes vont être présentés à la prochaine réunion de la Commission des Anti-Infectieux (CAI), puis diffusés à l'ensemble des médecins du CHTGB. Ils seront accompagnés de rappels sur les CBP, leurs modalités de prescriptions et leur place dans l'antibiothérapie. Les services ayant obtenu des non-conformités seront invités à consulter les dossiers concernés afin de discuter des alternatives possibles.

Dans un deuxième temps, la pharmacie va renforcer ses mesures de contrôle des prescriptions d'antibiotiques. Grâce à une nouvelle fonctionnalité du logiciel DxCare®, il est désormais possible d'extraire la liste des patients du CHTGB avec une prescription d'antibiotique en cours. Le projet de la CAI de validation pharmaceutique quotidienne des ordonnances d'antibiotiques des groupes II et III (annexe 2) va pouvoir être mis en application. La pharmacie effectue actuellement une phase test afin de réorganiser son activité pour permettre la réussite de ce projet. La mise en route effective du projet sera actée lors de la prochaine réunion de la CAI, qui se chargera d'en informer les prescripteurs et les équipes soignantes du CHTGB.

Toujours dans un but de diminution et d'amélioration de la qualité des prescriptions d'ATB, la CAI propose individuellement aux services, depuis le début de l'année 2018, des réunions pour définir les schémas de prise en charge des infections les plus récurrentes dans leur spécialité médicale. Ces schémas incluent les anti-infectieux mais également les soins d'hygiène et les prélèvements microbiologiques. Par exemple, en mars, les ophtalmologistes et la CAI ont travaillé sur l'élaboration des schémas de prise en charge des infections ophtalmologiques, à partir des recommandations des sociétés savantes, et en les adaptant aux spécificités locales. A l'issue de cette réunion, les besoins du service en anti-infectieux ont été réévalués, et le livret thérapeutique a été réajusté à la baisse, notamment pour les collyres d'antibiotiques. Cette réunion a par ailleurs été l'occasion de soulever la non-conformité des prescriptions d'Imipénème en antibioprofylaxie dans la chirurgie de plaies ouvertes du globe oculaire, qui est abolie depuis.

En parallèle, la CAI travaille actuellement sur l'élaboration d'une équipe mobile d'infectiologie (EMI), qui irait à la rencontre des prescripteurs dans les services pour effectuer des interventions de conseil, et des formations sur le bon usage des antibiotiques. L'impact positif des EMI sur la consommation des antibiotiques et leur meilleure utilisation, aboutissant parfois à des améliorations de la résistance bactérienne, a fait l'objet de nombreuses publications [113,114,115]. Des effets sur le devenir des patients sont également démontrés. Composée de médecins infectiologues, d'un microbiologiste, d'un médecin réanimateur (président du CLIN), et d'un pharmacien, cette équipe mobile se veut pluridisciplinaire. La collaboration avec la pharmacie permettrait d'orienter l'EMI dans des services cibles, mais également de renforcer les liens entre les équipes médicales et la pharmacie, et d'améliorer la qualité des prescriptions et les modalités d'administration des antiinfectieux [116].

En plus de ces actions, il est indispensable de continuer à réaliser des audits sur les prescriptions d'antibiotiques, en ciblant d'autres molécules comme par exemple l'association Amoxicilline-acide clavulanique, antibiotique critique car fortement pourvoyeur de résistance, et massivement prescrit au CHTGB en raison de son large spectre d'activité et de sa bonne tolérance (308 DDJ/1000 JH en 2016 versus en France 127,7 dans les CHU et 148,5 dans les CH > 33% [68]). Il faudra aussi prévoir d'évaluer l'impact des mesures mises en place dans la lutte pour le bon usage des ATB. Enfin, il est important de rédiger davantage de supports de prescriptions sur les antibiotiques, comme par exemple un guide d'antibioprophylaxie en chirurgie et en pédiatrie.

## Conclusion

La résistance des bactéries aux antibiotiques est un problème majeur au niveau mondial, qui affecte la santé humaine et animale, ainsi que l'agriculture et l'alimentation. À l'aube de l'ère post-antibiotique, la lutte contre l'antibiorésistance doit être au centre de toutes les attentions et chacun individuellement peut y apporter sa contribution. C'est dans cette optique que l'OMS a élaboré en 2015 un Plan d'action mondial pour guider les pays dans le combat contre la résistance bactérienne.

La Nouvelle-Calédonie n'est pas épargnée par la résistance bactérienne. À l'heure actuelle, les SARM sont largement implantés sur le territoire, et sont responsables d'une multitude d'infections communautaires et nosocomiales, potentiellement graves en raison de la circulation de souches productrices de la leucotoxine de Panton Valentine, et des conditions socio-économiques et d'hygiène déplorables dans certains quartiers comme les squats. Si cette situation épidémique est avérée, une autre menace pèse fortement sur le territoire : l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénèmases. Les EPC sont caractérisées par une grande capacité de diffusion tant au milieu hospitalier que communautaire, et un très haut niveau de résistance qui expose à des situations d'impasses thérapeutiques.

La maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes repose sur une double stratégie de réduction de la consommation des ATB, et de prévention de la diffusion à partir des patients porteurs. Si le niveau d'engagement du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret pour la diffusion des BMR est optimal (ICA-BMR catégorie A), *a contrario*, il persiste de nombreuses lacunes dans la lutte pour le bon usage des antibiotiques (ICATB2 catégorie E). Globalement, la consommation d'ATB au CHTGB est plus de deux fois supérieure aux établissements métropolitains, et cette surconsommation exerce une importante pression de sélection de résistance sur l'écologie bactérienne locale. Les épidémies d'EPC sont de plus en plus fréquentes, elles exposent les patients à un sur-risque et mettent à l'épreuve, à chaque nouvel épisode, les capacités de maîtrise de leur diffusion. Parallèlement à l'augmentation de l'incidence des EPC, la pharmacie du CHTGB a remarqué une forte hausse de la consommation des carbapénèmes, qui sont des antibiotiques de derniers recours vis-à-vis des bactéries à Gram

négalif ayant déjà acquis un certain niveau de résistance aux autres  $\beta$ -lactamines. Dans le but d'identifier une éventuelle surutilisation de ces antibiotiques critiques, une évaluation des prescriptions a été effectuée sur une période de six mois. Les résultats se veulent globalement rassurants (78% de conformité), mais ils mettent également en avant des situations de mésusage et conforte la nécessité d'un contrôle systématique des prescriptions des antibiotiques au sens large.

Avec la mise en place de la validation pharmaceutique quotidienne des prescriptions d'antibiotiques des groupes II et III, le CHTGB va tenter de rattraper son retard sur la maîtrise de la consommation de ces médicaments, et de limiter son impact sur l'écologie bactérienne locale. Mais au-delà du CHTGB, la lutte contre l'émergence des résistances en Nouvelle-Calédonie doit s'inscrire dans une démarche plus globale, portée par les agences sanitaires locales et incluant tous les acteurs de santé, en milieu hospitalier comme en ville. Il est impératif et urgent de réduire drastiquement la consommation d'antibiotiques sur le territoire et d'améliorer les conditions d'hygiène des populations.

## Bibliographie

- [1] Institut de Veille Sanitaire. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015.
- [2] Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Journal officiel n° L 034 du 05/02/2002 p. 13-16.
- [3] Santé Publique France. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2016.
- [4] Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Rapport. Juillet 2013.
- [5] Haut Conseil de la Santé Publique. Mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries. Avis. Septembre 2016.
- [6] Rapport d'activité 2017. Laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.
- [7] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques. ANSM. 2013.
- [8] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. ANSM. 2015.
- [9] McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J.* déc 1982;151(6):302-12.
- [10] A. Fleming. Nobel Lecture, 11 décembre 1945 : Penicillin.
- [11] Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of  $\beta$ -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 30 nov 2014;78:3-13.
- [12] Klein EY, Boeckel TPV, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 10 avr 2018;115(15):E3463-70.
- [13] World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO. Geneva, Switzerland. 2014.

- [14] Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé. 7<sup>e</sup> réunion du groupe de coordination interinstitutions sur la résistance aux antimicrobiens. Discours, Divonne-les-Bains, France, 30 mai 2018.
- [15] Center for Disease Prevention and Control. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. CDPC, 2013.
- [16] European Center for Disease Prevention and Control / Europe Middle East & Africa. Technical report – The bacterial challenge : time to react. ECDC, 2009.
- [17] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail, Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Editorial. ANSES, ANSM. Novembre 2016.
- [18] Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. Rapport. ANSM. Décembre 2017.
- [19] Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP. 2015: Washington, D.C.
- [20] Tseng WP, Chen YC, Chen SY, Chen SY, Chang SC. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multi-drug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2018 Jul 31;7:93.
- [21] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review. *American Journal of Infection Control*. 2016 May 1;44(5):539-43.
- [22] Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Oct;71(10):2729-39.
- [23] European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2016.
- [24] European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – France. Surveillance report, 2016. Synthèse 2002-2016. EARS-Net France. 2016.
- [25] Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005 Jul;56(1):52-9.

- [26] Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolysing class A  $\beta$ -lactamases from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994;91:7693-7.
- [27] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. American Journal of Infection Control. 1 mai 2016;44(5):539-43.
- [28] Santé Publique France. Surveillance des EPC en France : bilan 2004 - 2016. 37<sup>e</sup> réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) 2017. Paris, décembre 2017.
- [29] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, Group the ES of C-PE (EuSCAPE) working. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Eurosurveillance. 2015;20(45):30062.
- [30] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerging Infectious Disease journal. 2011;17(10):1791-8.
- [31] Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(9):862-72.
- [32] European Center for Disease prevention and Control. Rapid risk assesment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – 8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
- [33] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular study. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(2):161-8.
- [34] European Center for Disease prevention and Control. Rapid risk assesment: plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae – 13 June 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
- [35] V. Pontiès, R. Bonnet, C. Bernet, H. Blanchard et al. Émergence en France d'une nouvelle résistance plasmidique à la colistine (gène mcr-1) chez les entérobactéries. Bilan épidémiologique au 10 mai 2017. Santé Publique France, 2017.
- [36] Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. OMS. Mai 2015.
- [37] Conseil de l'Union européenne. Conclusions du Conseil sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre du concept "Une seule santé". Communiqué de presse. Conseil de l'Union européenne. 17 juin 2016.

- [38] European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). European Commission. June 2017.
- [39] Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Rapport. ANSM. Janvier 2017.
- [40] Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail, Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! Éditorial. ANSES, ANSM. Novembre 2017.
- [41] Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. Comité interministériel pour la santé. 17 novembre 2016.
- [42] <https://resistancemap.cddep.org>
- [43] Davido B, Moussiegt A, Dinh A, Bouchard F, et al. Germs of thrones – spontaneous decolonization of carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Western Europe: is this myth or reality? *Antimicrobial Resistance & Infection*. 2018;7:100.
- [44] Rieg S, Küpper MF, De KW, Serr A, Bohnert JA, Kern WV. Intestinal decolonization of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL): a retrospective observational study in patients at risk for infection and a brief review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2015;15, 15:475-475.
- [45] Buehlmann M, Bruderer T, Frei R, Widmer AF. Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Hospital Infection*. 1 févr 2011;77(2):113-7.
- [46] Lübbert C, Faucheux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents*. Décembre 2013;42(6):565-70.
- [47] Madaoui C, Jobard M, Galpérine T, Brandely-Piat M, Chast F, Batista R. Transplantation de microbiote fécal dans les infections à *Clostridium difficile*. Évaluation thérapeutique. Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Février 2016 ;XXXVII,1.
- [48] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques, juin 2015, actualisation de la version de mars 2014. Paris : ANSM, 2015.



- [49] Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect Dis (Lond)*. août 2016;48(8):587-92.
- [50] Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect*. avr 2017;95(4):433-7.
- [51] Latz S, Wahida A, Arif A, Häfner H, Hoß M, Ritter K, et al. Preliminary survey of local bacteriophages with lytic activity against multi-drug resistant bacteria. *J Basic Microbiol*. oct 2016;56(10):1117-23.
- [52] Mattila S, Ruotsalainen P, Jalasvuori M. On-Demand Isolation of Bacteriophages Against Drug-Resistant Bacteria for Personalized Phage Therapy. *Front Microbiol*. 2015;6:1271.
- [53] [www.isee.nc](http://www.isee.nc) Consulté le 03/09/2018.
- [54] [www.outre-mer.gouv.fr/nouvelle-caledonie](http://www.outre-mer.gouv.fr/nouvelle-caledonie) Consulté le 03/09/2018.
- [55] République Française. Projet de loi organique portant actualisation de la loi n° 99-209 du 19 mars 1999 relative à la Nouvelle-Calédonie. Projet de loi portant diverses propositions relatives aux Outre-Mer. Étude d'impact. République Française. 2 juillet 2013.
- [56] [www.cerom-outremer.fr/nouvelle-caledonie](http://www.cerom-outremer.fr/nouvelle-caledonie) Consulté le 03/09/2018.
- [57] Loi organique n° 99-209 du 19 mars 1999 relative à la Nouvelle-Calédonie.
- [58] Arrêté n° 2006-435/GNC du 16 février 2006 fixant les attributions et l'organisation de la direction des affaires sanitaires et sociales de la Nouvelle-Calédonie.
- [59] Direction de l'Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie. Situation sanitaire en Nouvelle-Calédonie – 2016. DASSNC. 2016.
- [60] Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie. Baromètre santé adulte 2015. Enquête sur la santé des Calédoniens de 18 à 60 ans. Résultats préliminaires. ASSNC. 2015.
- [61] Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie. Surpoids et obésité chez l'enfant en Nouvelle-Calédonie. Rapport de synthèse. ASSNC. 2012.
- [62] Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie. Baromètre santé jeune 2014. Résultats généraux. ASSNC. Avril 2016.
- [63] [www.cht.nc](http://www.cht.nc) Consulté le 04/09/2018.
- [64] Laboratoire d'hygiène du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2017. CHTGB. 2017.

- [65] Laboratoire d'hygiène du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret. Étude d'incidence des bactéries multi-résistantes au Centre Hospitalier Territorial de Nouméa de 2011 à 2017. CHTGB. 2017.
- [66] Icgem B. VanA-Type MRSA (VRSA) Emerged in Surface Waters. *Bull Environ Contam Toxicol.* sept 2016;97(3):359-66.
- [67] Second Australian report on antimicrobial use and resistance in human health. AURA 2017. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. 2017.
- [68] Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Études et enquêtes. Réseau ATB-Raisin, résultats 2016. SPF. Mars 2018.
- [69] Cazorla C, Descloux E, Merlet A, et al. Guide des anti-infectieux de Nouvelle-Calédonie. Anti-infectieux de 1<sup>ère</sup> intention – 2016. Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Centre Hospitalier du Nord, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales. 2016.
- [70] Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation.* Sept 2009;18:S199-208.
- [71] El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem.* 5 mai 2017;131:185-95.
- [72] Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques.* 1 déc 2010;12(4):183-9.
- [73] Mouton JW, Touw DJ, Horrevorts AM, Vinks AATMM. Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems. *Clin Pharmacokinet.* 1 sept 2000;39(3):185-201.
- [74] Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC. Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2010;54(6):2692-5.
- [75] <http://agence-prd.ansm.sante.fr> Site de l'agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 19/08/2018.
- [76] Société de Réanimation de Langue Française, Société Française d'Anesthésie Réanimation. Stratégie de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Recommandations d'experts. Juin 2014.

- [77] S. Alfandari. Quelles indications pour les carbapénèmes ? Médecine et Maladies Infectieuses, Société Française d'Infectiologie de Langue Française. Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques. Info-antibio n°66 : avril 2016.
- [78] Caron F, Galperine T, Fleteau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 août 2018;48(5):327-58.
- [79] Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur transmission. Rapport. Février 2010.
- [80] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. J Antimicrob Chemother. 1 mars 2005;55(3):306-11.
- [81] Yoon YK, Yang KS, Lee SE, Kim HJ, Sohn JW, Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 Carbapenems on the Susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to Carbapenems: A Before and After Intervention Study of Carbapenem-Use Stewardship. PLOS ONE. 9 juin 2014;9(6):e99101.
- [82] Cohen MJ, Block CS, Moses AE, Nir-Paz R. Exposure to ertapenem is possibly associated with *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance. Clinical Microbiology and Infection. 1 mars 2014;20(3):O188-96.
- [83] Vainio S, van Doorn-Schepens M, Wilhelm A, Vandenbroucke-Grauls C, Murk J-L, Debets-Ossenkopp Y. Rapid selection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* by clinical concentrations of ertapenem. International Journal of Antimicrobial Agents. 1 mai 2013;41(5):492-4.
- [84] Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima ALL, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. International Journal of Antimicrobial Agents. 1 janv 2012;39(1):11-5.
- [85] Carmeli Y, Lidji SK, Shabtai E, Navon-Venezia S, Schwaber MJ. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 1 juill 2011;70(3):367-72.
- [86] Goldstein EJ, Citron DM, Peraino V, Elgourt T, Meibohm AR, Lu S. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*., Introduction of Ertapenem into a Hospital

Formulary: Effect on Antimicrobial Usage and Improved In Vitro Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2009;53, 53(12, 12):5122, 5122-6.

[87] [sitegpr.com](http://sitegpr.com) Consulté le 06/09/2018

[88] Frasca D, Marchand S, Petitpas F, Dahyot-Fizelier C, Couet W, Mimos O. Pharmacokinetics of Ertapenem following Intravenous and Subcutaneous Infusions in Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 févr 2010;54(2):924-6.

[89] Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C, et al. Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 sept 2012;42(9):440-3.

[90] [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Consulté le 06/09/2018.

[91] [bnf.vidalhoptimal.fr/BNF](http://bnf.vidalhoptimal.fr/BNF) Consulté le 06/09/2018

[92] Martin-Canal G, Saavedra A, Asensi JM, Suarez-Zarracina T, Rodriguez-Guardado A, Bustillo E, et al. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1 mars 2010;35(3):301-4.

[93] Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Biochemical Pharmacology.* 2006;71:1085–95.

[94] Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2005;55(6):1050-1.

[95] Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 sept 2014;20(9):821-30.

[96] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases., Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* juill 2007;20, 20(3, 3):440, 440-58.

[97] Gbaquidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2013 Feb;68(2):461-70.

[98] Aldeyad MA, Harbarth S, Vernaz N, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2012 Jul;74(1):171-9.

[99] Muller A, Bertrand X, Roques AM, et al. Higher third-generation cephalosporin prescription proportion is associated with lower probability of reducing carbapenem use: a

nationwide retrospective study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2018 Jan 22;7:11.

[100] McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 oct 2013;57(10):5131-3.

[101] Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Is There a Role for Antibiotic Diversity? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 avr 2013;57(4):1709-13.

[102] European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC study protocol for genomic-based surveillance of carbapenem-resistant and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae at the EU level. Version 2.0 Stockholm: ECDC; 2018.

[103] Circulaire DGS/RI/DGOS/PF n° 2010-413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Décembre 2010.

[104] Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru J-P, Bedos J-P, Rabaud C, et al. Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 déc 2015;46(6):707-12.

[105] Poline J, Postaire M, Parize P, Pilmis B, Zahar J, Frange P, et al. Impact d'un programme de bon usage des carbapénèmes dans un hôpital universitaire français. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2018;48(4, Supplement):S54-5.

[106] Issa N, Pedeboscq S, Le Quellec F, Bessède E, Vandenhende M, Bonnet F, et al. Proper use of carbapenems: Role of the infectious disease specialist. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 févr 2016;46(1):10-3.

[107] Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. janv 2018;78(1):65-98.

[108] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire. Recommandations. AFSSAPS. Mai 2011.

[109] Remoué A, Flavien B, Dessomme B, Caillon J, Boutoille D, Rouiller I, et al. Revue de pertinence des prescriptions de carbapénèmes au sein d'un centre hospitalo-universitaire. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplement):S45.

- [110] Dhelens C, El Ouarzaz A, Bosch A, Paillet C, Chidiac C, Boibieux A, et al. BU-12 - Évaluation des pratiques cliniques. bon ou mauvais usage des carbapénèmes ? Médecine et Maladies Infectieuses. 1 juin 2016;46(4, Supplement 1):34.
- [111] Jeannin B. Évaluation de la prescription des carbapénèmes dans un service de réanimation polyvalente. Mémoire pour l'obtention du DES d'Anesthésie Réanimation. Université Paris Descartes. 14 sept 2017.
- [112] Hollebeke MV. Évaluation des pratiques professionnelles : bon usage des carbapénèmes au CHU de Grenoble. 3 avr 2015;93.
- [113] Lesprit P. Équipe mobile d'antibiothérapie : quel impact ? Journal des Anti-infectieux. 1 mars 2015;17(1):12-4.
- [114] Sellier E, Pavese P, Gennai S, Stahl J-P, Labarère J, François P. Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients. J Antimicrob Chemother. 1 janv 2010;65(1):156-62.
- [115] Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, et al. Infectious Diseases Specialty Intervention Is Associated With Decreased Mortality and Lower Healthcare Costs. Clin Infect Dis. 1 janv 2014;58(1):22-8.
- [116] Dhelens C, Adelaide L, Saison J, Guerpillon B, Leloire M, Pirot F, et al. BU-03 - Impact de la collaboration entre un pharmacien hospitalier et une équipe mobile en infectiologie. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 juin 2016;46(4, Supplement 1):31.

## Annexes

Annexe 1 : Guide méthodologique d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes. CClin sud-ouest, SPILF, ONERBA. Version 1 – Juin 2014.



# EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPENEMES GUIDE METHODOLOGIQUE

VERSION 1 – JUIN 2014

## **ELABORATION DE LA METHODE ET DE L'OUTIL D'EVALUATION**

### **GROUPE DE TRAVAIL**

S. Alfandari (Maladies infectieuses et Hygiène, Tourcoing), C. Bervas (CCLIN Sud-Ouest), C. Calas (CCLIN Sud-Ouest), B. Castan (Maladies infectieuses, CH d'Ajaccio), C. Dumartin (CCLIN Sud-Ouest), R. Gauzit (Réanimation, GH Cochin, Paris), A. Lepape (Réanimation, Hospices Civils de Lyon), Ph. Lesprit (Infectiologie, Hôpital Foch, Suresnes), Y. Péan (Onerba, Paris), M. Péfau (CCLIN Sud-Ouest), A. Riché (Médecine Interne, CH St Michel, Angoulême), J. Robert (Bactériologie-Hygiène, GH Pitié-Salpêtrière, Paris), E. Varon (Microbiologie, HEGP, Paris).

### **GROUPE DE LECTURE**

C. Brun-Buisson (Réanimation, CHU H. Mondor, Créteil), C. Cordonnier (Hématologie clinique et Thérapie cellulaire, CHU H. Mondor, Créteil), E. Lengliné (Hématologie Adulte CHU Saint-Louis, Paris), PF. Perrigault (Anesthésie-Réanimation, CHU Montpellier).

### **Pour toute question concernant la réalisation de l'évaluation**

**Appui technique** (outil Excel de saisie et d'analyse)

M. Péfau, CCLIN Sud-Ouest, [muriel.pefau@chu-bordeaux.fr](mailto:muriel.pefau@chu-bordeaux.fr)

### **Appui méthodologique**

C. Bervas (CCLIN Sud-Ouest) [caroline.bervas@chu-bordeaux.fr](mailto:caroline.bervas@chu-bordeaux.fr)

S. Alfandari, R. Gauzit, Ph. Lesprit (SPILF)

### **Pour télécharger la méthodologie et l'outil de saisie et d'analyse**

**Site CCLIN-ARLIN :** [www.cclin-arlin.fr](http://www.cclin-arlin.fr)

**Site SPILF :** [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)

**Site Onerba :** [www.onerba.org](http://www.onerba.org)



## SOMMAIRE

<b>Introduction</b>	3
1 – Objectifs	3
2 – Préalables	4
3 – Type d'enquête	4
4 – Indicateurs mesurés	4
5 – Résultats théoriques à atteindre	4
6 – Patients concernés	4
7 – Modalités de déroulement de l'enquête	5
7.1 – Recueil des données	5
7.2 – Modalités d'évaluation de la conformité	5
8 – Saisie et analyse des données	5
8.1 – Recueil des données : grille de recueil des données	5
8.2 – Modalités d'évaluation de la conformité : fiche d'évaluation des prescriptions	5
9 – Diffusion des résultats et plan d'amélioration	9
Références	9
<b>Annexes</b>	
Annexe 1 : Grille de recueil de données et thésaurus	11
Annexe 2 : Fiche d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes	14
Annexe 3 : Aide au remplissage de la fiche d'évaluation	16
Annexe 4 : Liste des codes des microorganismes et résistance aux antibiotiques	20

## INTRODUCTION

Ces dernières années, l'usage des carbapénèmes (CBP), antibiotiques à large spectre, actifs en particulier sur les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), est croissant<sup>1</sup>. Une des hypothèses de cette augmentation est la hausse de l'incidence des EBLSE<sup>2</sup>. Cette situation épidémiologique très préoccupante fait craindre un recours trop large aux CBP, bien au-delà des seuls cas d'infections cliniques documentées à EBLSE, ayant pour conséquence l'émergence de nouvelles résistances et l'apparition d'entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC). Ces résistances sont à l'origine d'échec thérapeutique exposant à des impasses thérapeutiques<sup>3,4</sup>.

Des mesures ont été préconisées pour améliorer la prescription des carbapénèmes dans les établissements de santé, notamment : existence d'un référentiel actualisé pour la prescription des CBP, dispensation contrôlée, avis du référent antibiotique lors de la prescription de CBP, réévaluation des traitements<sup>5-7</sup>.

Plusieurs études ont démontré qu'une évaluation des prescriptions de CBP permet d'améliorer la qualité de celles-ci mais aussi de réduire les prescriptions inappropriées de ces antibiotiques<sup>8,9</sup>. C'est dans ce contexte qu'a été développé un outil d'évaluation des prescriptions de CBP, sur la base des études réalisées par la SPILF (SPA-Carb<sup>10</sup>) et le CHU de Nancy<sup>8</sup>. La finalité de cet outil d'évaluation est de permettre une amélioration des pratiques de prescription de ces molécules.

Pour aider les professionnels dans la conduite de l'évaluation, un groupe de travail de la SPILF a défini des situations permettant d'évaluer la conformité des prescriptions de carbapénèmes en ciblant l'indication et la réévaluation à 48-72h (ou à réception des résultats de l'antibiogramme). Il appartiendra aux professionnels de compléter l'évaluation proposée par d'autres critères, comme la molécule utilisée, la posologie, la durée de traitement selon les besoins identifiés localement.

Cet outil d'évaluation est destiné à évoluer, notamment en fonction de la parution de recommandations nationales en matière de prescription et de l'évolution des données épidémiologiques. Les versions actualisées seront mises à disposition au fur et à mesure de ces évolutions. Assurez-vous d'être en possession de la dernière version !

## 1 - OBJECTIFS

Cette évaluation a pour objectif d'analyser la conformité de 2 critères :

- l'indication des prescriptions CBP
- la ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme

Les informations recueillies concernant les circonstances d'utilisation dans le service ou l'établissement (durée de traitement, indication) lors de prescriptions non conformes permettront d'identifier les axes de travail pour réduire ou améliorer la prescription de carbapénèmes.

Cette étude doit permettre de :

- sensibiliser les professionnels de santé au bon usage des CBP,
- suivre l'effet des mesures d'amélioration mises en place.

## 2- PREALABLES

Un groupe de travail associant au minimum le référent antibiotiques, un pharmacien, un microbiologiste, un infectiologue et/ou un médecin particulièrement impliqué dans la politique de bon usage des antibiotiques sera constitué pour organiser, conduire, analyser, présenter les résultats de l'évaluation et définir, avec les prescripteurs concernés les actions d'amélioration éventuelles, en lien avec la CME.

## 3 – TYPE D'ENQUETE

Il s'agit d'un audit des prescriptions de CBP : l'imipénème, le doripénème, le méropénème et l'ertapénème.

Le recueil des prescriptions se fait de façon prospective à partir des prescriptions transmises à la pharmacie à usage intérieur (PUI).

Le recueil des données « patient » nécessaires à l'évaluation des conformités s'effectue de façon retrospective par l'enquêteur au niveau du dossier du patient.

## 4 – INDICATEURS MESURES

- Proportion de prescriptions de CBP avec le critère indication et le critère réévaluation à 48-72h (ou à réception de l'antibiogramme) conformes
- Proportion de prescriptions de CBP avec les 2 critères non conformes
- Proportion de prescriptions de CBP avec une conformité partielle (1 critère sur les 2 conforme) :
  - Proportion de prescriptions de CBP avec le critère indication conforme et le critère réévaluation à 48-72h (ou à réception de l'antibiogramme) non conforme
  - Proportion de prescriptions de CBP avec le critère indication non conforme et le critère réévaluation à 48-72h (ou à réception de l'antibiogramme) conforme

Des informations descriptives sont recueillies

- sur les indications de traitement
  - nombre de chacune des indications (types d'infection)
  - la documentation microbiologique (à l'initiation du traitement (J0) ou secondairement, après 48-72h) = nombre de chacun des microorganismes en cause
- sur la durée de prescription :
  - nombre de traitements de durée  $\leq 7$  jours,
  - nombre de traitements de durée  $8 \leq$  et  $\leq 15$  jours,
  - nombre de traitements de durée  $\geq 16$  jours.

## 5 – RESULTATS THEORIQUES A ATTEINDRE

- 100% de prescriptions de CBP avec les 2 critères conformes

## 6 – PATIENTS CONCERNES

**Inclusion** des patients avec toute nouvelle prescription de CBP : imipénème, doripénème, méropénème et ertapénème.

## 7 – MODALITES DE DEROULEMENT DE L'ENQUETE

Cette enquête peut être réalisée dans un ou plusieurs services de l'établissement. Il est recommandé de recueillir suffisamment d'observations sur l'établissement pour disposer d'un échantillon représentatif (au moins 10 prescriptions).

L'enquête comporte des étapes successives, réalisées par l'enquêteur, en lien avec le référent de la PUI pour l'enquête, le médecin prescripteur, le référent antibiotique de l'établissement et le référent de l'enquête :

- recueil, via le référent de la PUI, des prescriptions de CBP,
- consultation des dossiers médical et infirmier des patients par l'enquêteur pour recueillir des informations sur les circonstances de traitement ainsi que les données nécessaires à l'évaluation des conformités,  
**Remarques :**
  - pour recueillir la durée de traitement, il est nécessaire de consulter le dossier après la fin du traitement.
  - un entretien avec le médecin en charge du patient peut être nécessaire pour le recueil de certaines informations.
- évaluation de la conformité de la prescription,
- saisie et analyse des données,
- interprétation des résultats, présentation aux prescripteurs et autres professionnels concernés et définition des actions à conduire

## 8 – RECUEIL DES DONNEES ET ANALYSE DE LA CONFORMITE

### 8.1 – Recueil des données : grille de recueil des données

Le recueil de données s'effectue à l'aide de la grille figurant en annexe 1, à partir des données des dossiers médical et infirmier, complétées par un entretien avec le médecin en charge du patient si besoin. Ces données servent à évaluer la conformité de la prescription de CBP. La grille de recueil, qui comporte des données nominatives, est à détruire une fois l'enquête terminée.

### 8.2 – Modalités d'évaluation de la conformité : fiche d'évaluation des prescriptions

L'analyse des données recueillies permet de remplir la fiche d'évaluation des prescriptions de CBP (annexe 2). **Cette fiche sera saisie dans l'outil informatique qui permettra l'analyse automatisée des différents critères.** Une aide au remplissage de la fiche d'évaluation des prescriptions de CBP se trouve en annexe 3. La fiche d'évaluation comporte trois parties :

- Circonstances de prescription : prescription initiale documentée ou non, molécule, durée de traitement, type d'infection, documentation microbiologique à l'initiation du traitement ou obtenue après l'initiation d'un traitement probabiliste, réalisation d'un prélèvement avant initiation du traitement.
- Critère A : évaluation de la conformité de l'indication des CBP
- Critère B : évaluation de la conformité de la ré-évaluation à 48-72h (ou à réception de l'antibiogramme)

Les résultats de la conformité aux critères A et B permettront l'analyse de la conformité de l'ensemble de la prescription par l'outil informatique.

### 8.2.1. Circonstances de prescription

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

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

5. Bactérie (menu déroulant)
6. Prélèvement microbiologique réalisé avant le début du traitement par carbapénème (à renseigner en cas de prescription non documentée à l'initiation du traitement)

La description des circonstances et durées des traitements permet d'identifier d'éventuelles actions d'améliorations, par rapport aux recommandations nationales et aux référentiels locaux.

### 8.2.2. Critère A : Evaluation de la conformité de l'indication des CBP

**Traitement probabiliste** : combinaison de critères « majeurs » et « mineurs » (sauf A3) pour une infection non documentée à l'initiation du traitement.

#### Critères majeurs : tableaux cliniques

- A1. Choc septique\* **ou** Sepsis grave\* selon les définitions en annexe 1
- A2. Neutropénie \* fébrile
- A3. Endophtalmie

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

#### Critères mineurs : facteurs associés au tableau clinique

- A4. Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois
- A5. Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois

**A6.** Patient vivant en EHPAD médicalisé ou SLD **ET** porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie

**A7.** Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par Piperacilline-Tazobactam pendant au moins 3 jours

**A8.** Echec de traitement par ATB à large spectre C3G, FQ, Piperacilline-Tazobactam

**A9.** 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

**A10.** Choc septique et/ou pneumopathie (ECIL-4, 2011<sup>11</sup>) [si Neutropénie \* fébrile]

**A11.** Epidémie d'infection à EBLSE en cours dans le service (ECIL-4, 2011<sup>11</sup>) [si Neutropénie \* fébrile]

**Traitement documenté** à l'initiation du traitement

**A12.** Combinaison de critères pour une infection documentée à l'initiation du traitement

**A12<sub>1</sub>)** Infection à Entérobactérie BLSE ou à Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime, ou *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* ou *A. baumannii* CAZ-R

**A12<sub>2</sub>)** Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées :

1. Piperacilline-Tazobactam
2. Fluoroquinolone
3. Une C3G, avec détermination des CMI
4. La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques
5. Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)
6. Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées
7. Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites

**A12<sub>3</sub>)** Contre indication à l'alternative (allergie\*, toxicité)

**A12 = 1 (oui) si (A12<sub>1</sub>=oui et A12<sub>2</sub>=non) ou (A12<sub>1</sub>=oui et A12<sub>2</sub>=oui et A12<sub>3</sub>=oui]**

**Le critère A est conforme si**

- \* **A1 = oui et au moins 1 des critères A4 à A9 = oui**
- \* **A2 = oui et au moins 1 des critères A7 à A11 = oui**
- \* **A3 ou A12 = oui**

**Le critère A est non conforme dans tous les autres cas**

**8.2.3. Critère B : Evaluation de la ré-évaluation à 48-72h**

**B1.** Réévaluation à 48-72 h, ou à réception de l'antibiogramme, réalisée (voir aide au remplissage)

## Arrêt du traitement par carbapénème

**B2. Arrêt** de l'antibiothérapie ou du carbapénème possible et réalisé (voir aide au remplissage)

## Poursuite d'un traitement par carbapénème

**B3.** Infection **non** documentée **ET** motif de prescription **probabiliste conforme sauf** dans le cas d'une prescription initiale pour neutropénie fébrile

- et antécédent de portage des BMR listées (A2+A9)
- +/- et épidémie à EBLSE en cours dans le service (A2+A11)

**B4:** Infection documentée **et** désescalade impossible : combinaison de critères

B4<sub>1</sub>. Infection documentée (initialement (J0) ou secondairement, après 48h-72h) **et** Entérobactérie BLSE ou Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* ou *A. baumannii* CAZ-R

B4<sub>2</sub>. Antibiogramme montrant une alternative : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées

1. Piperacilline-Tazobactam
2. Fluoroquinolone
3. Une C3G, avec détermination des CMI
4. La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques
5. Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)
6. Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées
7. Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites

B4<sub>3</sub>. Contre-indication à l'alternative

**B4= 1 (oui) si (B4<sub>1</sub>=oui+B4<sub>2</sub>=non) ou (B4<sub>1</sub>=oui+ B4<sub>2</sub>=oui + B4<sub>3</sub>=oui) (automatique)**

**Le critère B est conforme si (B1 = oui) et (B2 = oui ou B3 ou B4 = oui)**

**Le critère B est non conforme si (B1 = non) ou (B2 et B3 et B4) = non**

**Le critère B est non applicable si B1 = NA**

### 8.2.4. Evaluation de la conformité de l'ensemble de la prescription

L'ensemble de la prescription est **conforme** si les critères A **et** B sont conformes.

L'ensemble de la prescription est **non conforme** si le critère A **et** B sont non conformes.

La prescription est **conforme partiellement** si l'un des 2 critères est conforme.

L'évaluation de la conformité de la prescription est **non applicable** si le critère A est non conforme et le critère B non applicable

### 8. 3 – Saisie et analyse des données

Les données de la fiche d'évaluation des prescriptions de CBP sont saisies dans l'outil informatique : il s'agit d'un outil Excel téléchargeable en ligne sur les sites internet du réseau CCLIN/ARLIN et de la SPILF.

Cet outil permet l'impression d'un rapport automatisé pour l'établissement comportant une analyse descriptive des données recueillies, la conformité des différents critères et celle de l'ensemble de la prescription.

## 9 – DIFFUSION DES RESULTATS ET PLAN D'AMELIORATION

L'outil Excel de saisie génère des graphiques et tableaux utiles à la présentation des résultats aux prescripteurs, par les membres du groupe de travail (cf point 2.). Les graphiques sont modifiables.

La présentation des résultats a pour objectif de susciter des débats et de définir les axes d'amélioration à mettre en œuvre. L'impact des mesures décidées pourra être évalué lors d'une enquête ultérieure.

### POUR ALLER PLUS LOIN

D'autres outils d'évaluation, issus de la SPILF, de la HAS, d'Omédit ou du réseau CCLIN/ARLIN, sont également accessibles à partir du site internet CCLIN-ARLIN, sur la page « Bon usage des antibiotiques », onglet « outils d'évaluation » : <http://www.cclin-arlin.fr/>

### Références

- <sup>1</sup> Institut de veille sanitaire. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin. Résultats 2012.
- <sup>2</sup> Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram négative infections : what are the treatment option ? *Drugs* 2009;69 :1879-901.
- <sup>3</sup> Schwaber MJ, Klarfeld Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect on mortality. *Antimicrob Agent Chemother* 2008;52 :1028-33.
- <sup>4</sup> Rodríguez-Martínez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 2009;53 :4783-8.
- <sup>5</sup> Instruction n° DGOS/PF2/DGS/RI1/2014/08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes. Disponible à : <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2014/Instruction/14012014.pdf> [Consulté le 28/01/2014].
- <sup>6</sup> Haut conseil de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé). 2013. 79 pages. Disponible à : [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2013\\_bhre.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2013_bhre.pdf) [Consulté le 28/01/2014].
- <sup>7</sup> Instruction n° 103 du 15 mars 2013 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2012 (ICATB2).
- <sup>8</sup> Talansier JL. Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy. Thèse de doctorat en pharmacie, 2011, Université Nancy 1.
- <sup>9</sup> Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, Limat S. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. *Médecine et maladies infectieuses* 2012 ; 42 : 510–6.
- <sup>10</sup> Gauzit R, Péan Y, Alfandari S, Bru JP, Bedos JP, Rabaud C, Robert J, SPILF et ONERBA. Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011. Journées Nationales d'Infectiologie, Tours 2012.
- <sup>11</sup> Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826-35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.



## **ANNEXES**

**Annexe 1 : Grille de recueil de données et thésaurus**

**Annexe 2 : Fiche d'évaluation des prescriptions de CBP**

**Annexe 3 : Aide au remplissage de la fiche d'évaluation**

**Annexe 4 : Liste des codes des microorganismes et résistance aux antibiotiques**

**Annexe 1**

**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) Détermination des CMI	S / I / R / NT Oui / Non	
	Imipénème	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 :  Imipénème  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  
 CCLIN SO/SPILF/Onerba 11

## THESAURUS

- **Choc septique**

Le choc septique est défini par la persistance de l'hypotension (PAs <90 ou PAm < 65 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion (lactatémie > ou = 4 mmol/l, oligurie) malgré les manoeuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection.

[d'après : Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation 16 (2007) S1–S21. Disponible à : [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2007-sepsis.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-sepsis.pdf).]

- **Sepsis grave**

Un sepsis grave est l'association d'un sepsis à une\* ou plusieurs dysfonctions d'organes.

Les organes ou fonctions vitales les plus rapidement symptomatiques sont :

- la fonction circulatoire :
  - hypotension systolique inférieure à 90 mmHg (ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base) ou moyenne inférieure à 65 mmHg (ou PA diastolique <40 mm Hg) ;
  - hyperlactatémie artérielle supérieure à 2 mmol/l (ou > 1,5 fois la normale) ;
  - chez le malade sous surveillance hémodynamique, apparition d'un état hyperdynamique (i.e., augmentation de l'index cardiaque >3,5 l/min.m2) ;
- la fonction respiratoire :
  - PaO2 inférieure à 60 mmHg ou SpO2 inférieure à 90 % à l'air (a fortiori sous O2) ;
  - ou PaO2/FiO2 inférieure à 300, ou baisse de ce rapport de plus de 20 % chez le malade sous assistance ventilatoire ;
- les fonctions supérieures : présence d'une encéphalopathie ou syndrome confusionnel, qui pourrait être traduit par la mesure du score de Glasgow inférieure à 14 ;
- la fonction rénale :
  - oligurie inférieure à 0,5 ml/kg par heure, persistante pendant trois heures malgré le remplissage ;
  - créatinine supérieure à 177 micromol/l (20 mg/l), ou élévation de plus de 50 % par rapport au chiffre de base ;
- la coagulation :
  - thrombopénie inférieure à 100 000/mm3 ou TP inférieur à 50 %, ou chute de plus de 30 % de la concentration des plaquettes ou du TP lors de deux prélèvements successifs ;
  - ou score de CIVD (ISTH) supérieur à 4 [20,21] ;
- la fonction hépatique :
  - hyperbilirubinémie supérieure à 34 micromol/l.

**\* Attention :**

il est nécessaire qu'une dysfonction autre que celle directement en rapport avec le foyer infectieux existe pour porter le diagnostic (ex. : une PaO2 basse ne suffit pas en cas d'infection pulmonaire).

[d'après : Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation 16 (2007) S1–S21. Disponible à : [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2007-sepsis.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-sepsis.pdf).]

- **Neutropénie :**

La neutropénie est définie par un compte de neutrophiles < 0,5 G/L pour une durée attendue supérieure à 7 jours.

- **Allergie aux antibiotiques :**

L'allergie à considérer ici est celle se manifestant par : choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire généralisé, bronchospasme ou rash urticarien, angio-œdème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie.

[d'après : « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes, 2011 » (annexe 9). Disponible à : <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf> ]

- **Type d'infection**

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



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"/>
<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"/>
B4 <sub>1</sub>	Infection documentée : Entérobactérie BLSE ou Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime ou <i>P. aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i> ou <i>A. baumannii</i> CAZ-R	<input type="checkbox"/>
B4 <sub>2</sub>	Alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules et dans les indications listées dans l'aide au remplissage	<input type="checkbox"/>
B4 <sub>3</sub>	Contre-indication à l'alternative	<input type="checkbox"/>
<b>B4</b>	<b>Combinaison des critères B4<sub>1</sub> à B4<sub>3</sub> (automatique)</b>	-
<b>Conformité du critère B ? (automatique)</b>		-
<b>Conformité de l'ensemble de la prescription ? (critères A et B, automatique)</b>		-

### Annexe 3

## Aide au remplissage de la fiche d'évaluation

- **N° de la grille de recueil de données** (attribué par l'enquêteur et à reporter sur la fiche d'évaluation)
- **Nom de l'établissement** à inscrire en clair
- **N° de fiche** = numéro attribué par l'outil informatique (exemple : fiche saisie dans la 1<sup>ère</sup> colonne = fiche N°1).
- **Date de l'enquête** (permet de conserver dans le classeur excel la date de l'enquête et de pouvoir ainsi comparer avec des enquêtes ultérieures)
- **Service** à inscrire en clair
- **Prescription documentée à l'initiation du traitement** : A renseigner impérativement ; par défaut de réponse, l'outil informatique considère que la prescription est documentée
  - 1 = oui si il y a un antibiogramme disponible à l'initiation du traitement
  - 2 = non si la prescription est probabiliste
- **Molécule utilisée** : inscrire le code correspondant à la molécule prescrite
- **Durée de traitement**

\* date de début de traitement : JJ/MM et date de fin de traitement : JJ/MM

Inscrire la date de fin de traitement par un carbapénème, même en cas de changement de molécule en cours de traitement

Par exemple, si l'imipénème, débuté le 5 novembre, est remplacé par de l'ertapénème du 8 au 14 novembre, la date de début est le 5/11 et la date de fin le 14/11, soit 10 jours de traitement.

- **Type d'infection** : inscrire le code correspondant au site infectieux tel qu'indiqué sur la grille de recueil. Si autre site (code 17), le préciser en clair.  
**Attention, en cas de neutropénie fébrile associée à un type d'infection (pneumopathie ou autre), saisir neutropénie fébrile à ce niveau. S'il y a lieu, l'association à un choc septique ou une pneumopathie sera renseignée au niveau du critère A10.**
- Préciser la **bactérie** identifiée (soit à l'initiation du traitement si la prescription initiale était documentée, soit lors de la réalisation des prélèvements microbiologiques pratiqués avant l'initiation du traitement par carbapénèmes).

- Pour les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *B. cepacia*, préciser la **résistance aux antibiotiques**
- Si plusieurs bactéries sont identifiées, préciser celle ciblée par le traitement par carbapénème. Si plusieurs bactéries sont ciblées, préciser préférentiellement celle justifiant le traitement par carbapénème en codant, par ordre décroissant :

Entérobactérie BLSE

Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime, *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* CAZ-R

*A. baumannii* CAZ-R

*N.B : pour les germes et les marqueurs de résistance aux antibiotiques, un thésaurus est disponible en annexe 4 de ce document*

- Prélèvement microbiologique réalisé avant le début du carbapénème
  - 1 = oui si il y a un prélèvement microbiologique disponible réalisé avant le début du traitement
  - 2 = non si le traitement a débuté sans prélèvement microbiologique (prélèvement non réalisé ou réalisé après le début du traitement)

### **Codage des réponses aux critères d'évaluation**

Les réponses aux sous items des critères sont précisées par l'enquêteur grâce aux données recueillies sur la grille de recueil.

Coder selon les indications ci-après. A défaut de réponse, l'outil considère que la réponse est non.

Se rapporter au thésaurus pour la définition des termes utilisés

### **Critère A : Conformité de la prescription des carbapénèmes**

**En cas de traitement probabiliste, les critères A1 à A11 sont à compléter.**

**En cas de traitement documenté, seuls les critères A12x sont à compléter.**

#### **Réponses Tableaux cliniques (critères majeurs)**

- = **A1, A2 ou A3** s'il s'agit du tableau clinique correspondant (cf définition du thésaurus). **Attention** : Le tableau clinique A2 = neutropénie fébrile est à prioriser si le patient présente un choc septique ou un sepsis grave (tableau clinique A1) associé à une neutropénie fébrile (tableau clinique A2)
- **NA** dans les autres cas

**Réponses A4, A5, A6** (Accessible dans le cas d'un patient en choc septique ou sepsis grave : tableau clinique = A1) =

- **1** si les antécédents du patient correspondent à ceux listés :
  - Traitement antérieur par C3G ou FQ (dont monodose) dans les 3 mois
  - Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois
  - Patient vivant en EHPAD ou SLD **ET** porteur d'une sonde urinaire à demeure et/ou d'une gastrostomie d'alimentation
- **2** si le patient n'a pas les antécédents listés ou si la donnée est inconnue

**Réponse A7 =** (Accessible dans le cas d'un patient avec un choc septique ou sepsis grave, ou une neutropénie fébrile : tableau clinique = A1 ou A2)

- **1** s'il s'agit d'une récurrence précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par Piperacilline-Tazobactam pendant au moins 3 jours
- **2** dans les autres cas

**Réponse A8 =** (Accessible dans le cas d'un patient avec un choc septique ou sepsis grave, ou une neutropénie fébrile : tableau clinique = A1 ou A2)

- **1** si le traitement par carbapénèmes est instauré en raison d'un échec de traitement par ATB à large spectre C3G, FQ, Piperacilline-Tazobactam
- **2** dans les autres cas



**Réponse A9 =** (Accessible dans le cas d'un patient avec un choc septique ou sepsis grave, ou une neutropénie fébrile : tableau clinique = A1 ou A2)

- 1 s'il y a eu identification antérieure connue d'Entérobactérie BLSE, ou d'Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime, ou *P. aeruginosa* CAZ-R, sur un prélèvement quel que soit le site. (NB : pas de délai dans le temps retenu car pas d'argument dans la littérature pour déterminer un seuil au-delà duquel un antécédent de portage ne serait plus considéré comme un facteur de risque)
- 2 dans les autres cas

**Réponse A10 =** (Accessible dans le cas d'une neutropénie fébrile : tableau clinique = A2)

- 1 s'il s'agit d'un patient avec choc septique et/ou pneumopathie [situation décrite dans : 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 4) cf référence 11]
- 2 dans les autres cas

**Réponse A11 =** (Accessible dans le cas d'une neutropénie fébrile : tableau clinique = A2)

- 1 si une épidémie d'infection à EBLSE est en cours dans le service [situation décrite dans : 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 4) cf référence 11]
- 2 dans les autres cas

**Réponse A12 = codage automatique selon la valeur des items suivants**

- **A12<sub>1</sub>=**

- =1 si les résultats microbiologiques et de l'antibiogramme ont identifié :
  - Entérobactérie BLSE
  - ou Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime
  - ou *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* ou *A. baumannii* résistant à la ceftazidime (CAZ-R)
- =2 dans les autres cas

- **A12<sub>2</sub> =** (Accessible si A12<sub>1</sub>=1 seulement)

- 1 s'il y a une alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées :
  1. Piperacilline-Tazobactam
  2. Fluoroquinolone
  3. Une C3G, avec détermination des CMI
  4. La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques
  5. Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)
  6. Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées
  7. Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites
- 2 dans les autres cas

- **A12<sub>3</sub> =** (Accessible si A12<sub>2</sub>=1 seulement)

- 1 s'il y a contre indication à l'alternative (allergie\*, toxicité) (voir la définition de l'allergie dans l'annexe 1)
- 2 dans les autres cas

### **Critère B : Conformité de la ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme**

**Réponse B1**

- 1 si la réévaluation a été réalisée dans les 48-72h après le début du traitement par carbapénèmes ou à la réception de l'antibiogramme
- 2 si la réévaluation **n'a PAS** été réalisée dans les 48-72h après le début du traitement par carbapénèmes ou à la réception de l'antibiogramme

- **NA = si la réévaluation n'a pu être effectuée car** le patient est décédé ou a été transféré dans un autre établissement dans les 48-72 premières heures de traitement par carbapénèmes

**Si B1 = 2 ou NA, fin de l'évaluation**

**En cas d'arrêt du carbapénème**

**Réponse B2 =**

- **1** si le carbapénème (ou l'ensemble du traitement antibiotique) a été **arrêté**, sur la base des résultats microbiologiques (antibiogramme notamment) **et/ou** de l'évolution clinique du patient.
- **2** si le carbapénème n'a pas été arrêté

**En cas de poursuite du carbapénème**

**Réponse B3 =**

- **1** si l'infection n'est pas documentée : pas de résultat microbiologique contributif ou pas de prélèvement réalisé avant l'initiation du traitement **ET le motif initial de prescription probabiliste est conforme sauf dans les situations = A2 et (A9 ou A11)**
- **2** dans les autres cas

**Réponse B4 =** codage automatique selon la valeur des items suivants

- **B4<sub>1</sub> : infection documentée =**

- **1** si les résultats microbiologiques et de l'antibiogramme ont identifié :
  - Entérobactérie BLSE
  - ou Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et I ou R au céfépime
  - ou *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* ou *A. baumannii* résistants à la ceftazidime (CAZ-R)
- **2** dans les autres cas

- **B4<sub>2</sub> : alternative** à l'antibiogramme (Accessible si B4<sub>1</sub>=1 seulement)=

- **1** **s'il y a une** alternative à l'antibiogramme : sensibilité aux molécules suivantes dans les indications listées :
  1. Piperacilline-Tazobactam
  2. Fluoroquinolone
  3. Une C3G, avec détermination des CMI
  4. La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques
  5. Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)
  6. Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées
  7. Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites
- **2** dans les autres cas

- **B4<sub>3</sub> :** (Accessible si B4<sub>2</sub>=1 seulement)

- **1** s'il y a contre indication à l'alternative (allergie\*, toxicité) (voir la définition de l'allergie dans l'annexe 1)
- **2** dans les autres cas

**Fin de l'évaluation**

Annexe 4

Liste des micro-organismes et marqueurs de résistance bactérienne aux antibiotiques

	Microorganisme	Codes
<b>Entérobactéries</b>	<i>Citrobacter freundii</i>	CIT FRE *
	<i>Citrobacter koseri</i> (ex. diversus)	CIT KOS *
	<i>Citrobacter</i> autres	CIT AUT *
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ENT AER *
	<i>Enterobacter cloacae</i>	ENT CLO *
	<i>Enterobacter</i> autres	ENT AUT *
	<i>Escherichia coli</i>	ESC COL *
	<i>Hafnia</i>	HAF SPP *
	<i>Klebsiella oxytoxa</i>	KLE OXY *
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KLE PNE *
	<i>Klebsiella</i> autres	KLE AUT *
	<i>Morganella</i>	MOG SPP *
	<i>Proteus mirabilis</i>	PRT MIR *
	<i>Proteus</i> autres	PRT AUT *
	<i>Providencia</i>	PRV SPP *
	<i>Salmonella</i> Typhi ou Paratyphi	SAL TYP *
	<i>Salmonella</i> autre	SAL AUT *
	<i>Serratia</i>	SER SPP *
<i>Shigella</i>	SHI SPP *	
	<b>Entérobactéries : autres</b>	<b>ETB AUT *</b>
<b>Bacilles Gram - non entérobactéries</b>	<i>Achromobacter</i>	ACH SPP
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	ACI BAU *
	<i>Acinetobacter</i> autres	ACI AUT
	<i>Aeromonas</i>	AEM SPP
	<i>Agrobacterium</i>	AGR SPP
	<i>Alcaligenes</i>	ALC SPP
	<i>Burkholderia cepacia</i>	BUR CEP*
	<i>Campylobacter</i>	CAM SPP
	<i>Flavobacterium</i>	FLA SPP
	<i>Gardnerella</i>	GAR SPP
	<i>Haemophilus</i>	HAE SPP
	<i>Helicobacter pylori</i>	HEL PYL
	<i>Legionella</i>	LEG SPP
	<i>Pasteurella</i>	PAS SPP
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PSE AER *
	<i>Pseudomonas</i> autres et apparentés	PSE AUT
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	STE MAL
		<b>Bacille Gram- non entérobactérie : autres</b>

Microorganisme		Codes
<b>Cocci Gram +</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	STA AUR
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	STA EPI
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	STA HAE
	Staph. coag nég. : autre espèce identifiée	STA AUT
	Staph. coag. nég. non spécifié	STA NSP
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumocoque)	STR PNE
	<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	STR AGA
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	STR PYO
	Streptocoques hémolytiques : autres (C, G)	STR HCG
	Streptocoques (viridans) non groupables	STR NGR
Streptocoques autres	STR AUT	
<i>Enterococcus faecalis</i>		ENC FAE
	<i>Enterococcus faecium</i>	ENC FAC
	Enterococcus autres	ENC AUT
	Enterococcus non spécifié	ENC NSP
<b>Cocci Gram + : autres</b>	<b>CGP AUT</b>	
<b>Cocci Gram -</b>	<i>Moraxella</i>	MOR SPP
	<i>Neisseria meningitidis</i>	NEI MEN
	<i>Neisseria</i> autres	NEI AUT
	<b>Cocci Gram - : autres</b>	<b>CGN AUT</b>
<b>Bacilles Gram +</b>	Corynébactéries	COR SPP
	<i>Bacillus</i>	BAC SPP
	<i>Lactobacillus</i>	LAC SPP
	<i>Listeria monocytogenes</i>	LIS MON
	<b>Bacilles Gram + : autres</b>	<b>BGP AUT</b>
<b>Anaérobies stricts</b>	<i>Bacteroides fragilis</i>	BAT FRA
	<i>Bacteroides</i> autres	BAT AUT
	<i>Clostridium difficile</i>	CLO DIF
	<i>Clostridium</i> autres	CLO AUT
	<i>Prevotella</i>	PRE SPP
	<i>Propionibacterium</i>	PRO SPP
<b>Anaérobies : autres</b>	<b>ANA AUT</b>	
<b>Autres bactéries</b>		AUTAUT

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES pour les micro-organismes concernés

**Codage du phénotype de résistance aux antibiotiques : attention ! Une souche intermédiaire est assimilée résistante (I = R)**

	1	2	3	4
<b>Entérobactéries</b>	CTX-R non BLSE et Cefepime -S IMP-S	CTX-R Case et Cefepime – R IMP-S	CTX-R BSLE+ et IMP-S	IMP-R
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CAZ-R et IMP-S	IMP-R		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou <i>B. cepacia</i>	CAZ-R et IMP-S	IMP-R		

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

Annexe 2 : Groupes d'antibiotiques selon la Commission des Anti-Infectieux.

➤ Antibiotiques de niveau 1 :

- Bétalactamines : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, cefotaxime, ceftriaxone, pénicilline V, pénicilline G, pénicilline M, cefazoline, benzathine benzylpénicilline.
- Classe MLS : azithromycine, clindamycine, pristinamycine, spiramycine, clarithromycine.
- Autres : cotrimoxazole, rifampicine, pyrazinamide, isoniazide, métronidazole, gentamicine, doxycycline, fosfomycine-trométamol.

➤ Antibiotiques de niveau 2 :

- Pipéracilline, aztreonam, céphalosporines de deuxième génération, ceftazidime, céfépime, amikacine, tobramycine, fluoroquinolones, acide fusidique, glycopeptides.

➤ Antibiotiques de niveau 3 :

- Daptomycine, linezolide, colistine, tigecycline, carbapénèmes, fosfomycine, fidaxomicine, thiamphénicol.

Annexe 3 : Mail du comité d'éthique du CHTGB validant l'audit sur les prescriptions de carbapénèmes.

**De** : Erica MANCEL

**Envoyé** : jeudi 19 juillet 2018 16:20

**À** : Camille CHEVAL <[camille.cheval@cht.nc](mailto:camille.cheval@cht.nc)>; Valérie GUILLEMIN <[valerie.guillemine@cht.nc](mailto:valerie.guillemine@cht.nc)>; Caroline FIJALKOWSKI <[caroline.fijalkowski@cht.nc](mailto:caroline.fijalkowski@cht.nc)>

**Cc** : Dominique CHEVEAU <[Dominique.Cheveau@cht.nc](mailto:Dominique.Cheveau@cht.nc)>; Véronique BRUNNER <[veronique.brunner@cht.nc](mailto:veronique.brunner@cht.nc)>; Documentaliste <[Documentaliste@cht.nc](mailto:Documentaliste@cht.nc)>; Olivier AXLER <[olivier.axler@cht.nc](mailto:olivier.axler@cht.nc)>; Nicolas MOLKO <[nicolas.molko@cht.nc](mailto:nicolas.molko@cht.nc)>

**Objet** : RE: Commission de recherche

Bonjour,

Le comité d'éthique du CHT, lors de sa réunion ce jour, a donné un avis favorable à l'étude "prescription des carbapénèmes au CHT".

Bien cordialement

***Dr Erica MANCEL***

Chef de service - Praticien hospitalier

Service Ophtalmologie

Tél : 208203 - Poste : 9849

BP J5 98849 NOUMEA Cedex – Nouvelle-Calédonie (GMT+11)

## 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 respect 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.*