



HAL
open science

Évaluation pluridisciplinaire de la conformité aux recommandations de l'usage des carbapénèmes par la mise en place d'un Antimicrobial Stewardship Program au Centre Hospitalier Universitaire de Caen

Jérémy Perron

► **To cite this version:**

Jérémy Perron. Évaluation pluridisciplinaire de la conformité aux recommandations de l'usage des carbapénèmes par la mise en place d'un Antimicrobial Stewardship Program au Centre Hospitalier Universitaire de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01907522

HAL Id: dumas-01907522

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01907522>

Submitted on 29 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.

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu devant le Jury Interrégional
Le 27 octobre 2017

par **Jérémy PERRON**

né le 7 octobre 1989 à Brest (29)

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE

**EVALUATION PLURIDISCIPLINAIRE DE LA CONFORMITE AUX
RECOMMANDATIONS DE L'USAGE DES CARBAPENEMES PAR LA
MISE EN PLACE D'UN *ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM* AU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE CAEN**

JURY

Président : M. le Professeur Jean-Christophe GIARD

Membres : M. le Docteur Guillaume SAINT-LORANT

M. le Docteur Arnaud POINCON DE LA BLANCHARDIERE

Mme le Docteur Aurélie BALDOLLI

M. le Docteur Christophe ISNARD

M. le Docteur Laurent DORTET

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur **Jean-Christophe GIARD**,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver dans ces quelques mots l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur **Guillaume SAINT-LORANT**,

Pour m'avoir proposé ce sujet, votre disponibilité, votre soutien, vos conseils et pour le temps passé à m'encadrer et à corriger encore et encore ce manuscrit. Je n'oublierai pas cette année passée à travailler avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude.

A Monsieur le Docteur **Arnaud POINCON DE LA BLANCHARDIERE**,

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury, votre énergie à l'encadrement, votre participation à cette étude ainsi que pour vos nombreux conseils. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur **Aurélie BALDOLLI**,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et sans qui cette étude n'aurait pu aboutir. Pour l'intérêt que vous y avez porté, le temps consacré et votre rigueur. Veuillez trouver ici le gage de ma gratitude et de ma profonde estime.

A Monsieur le Docteur **Christophe ISNARD**,

Pour avoir accepté de juger et de suivre ce travail ainsi que pour vos conseils avisés. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur **Laurent DORTET**, pour avoir accepté de juger mon travail et de faire les déplacements nécessaires pour siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A l'ensemble des PUI qui m'ont accueilli. A toi qui te reconnaîtras pour m'avoir fait comprendre assez tôt, en plus de la règle du BTB, que "garder la flamme" n'est pas si simple qu'il n'y paraît. Un grand merci à l'équipe de Lisieux pour vous-savez-quoi.

Aux co-internes, pharmaciens et préparateurs Caennais que j'ai eu le temps de connaître depuis mon arrivée. Parce qu'il est parfois difficile de s'extraire du "milieu", merci aux copains rôlistes pour ces bulles d'oxygène hebdomadaires.

A vous mes co-internes Ch'tis et Picôrds, d'avoir fait plus que moi pour garder contact malgré mes épisodes d'autisme à tendance bipolaire et mon éloignement.

Parce qu'une première affectation loin de chez soi et surtout loin de tout crée des liens aussi solides que le béton, à vous 4 d'avoir transformé un semestre potentiellement cauchemardesque en la période la plus nostalgique de mon internat.

A vous mes potos de fac, à vous 4, pour la même étincelle "qu'avant".

A vous mes amis de toujours (vous vous reconnaitrez), d'être toujours là malgré toutes ces années où les concours, mes postes ou mes déplacements à Clermont nous ont éloignés.

A toi mon grand-père, pour m'avoir transmis le plaisir de tenir des livres et tout ce qui en découle.

A toi ma sœur, qui a le don de me comprendre sans que je ne dise mot.

A vous mes parents, pour votre soutien et votre amour sans faille. A toi pôpa pour avoir fait germer en moi depuis tout petit l'idée que j'avais à la fois la volonté et les capacités de réussir dans ce que je voudrai entreprendre. Je n'aurais pas choisi la voie difficile sans toi. A toi môman pour toutes ces heures passées devant l'ordinateur ces dernières semaines, de jour comme de nuit. Je n'aurais pas réussi cette dernière épreuve sans toi.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I :.....	3
LES CARBAPENEMES.....	3
I-1 Présentation générale.....	4
I-2 Relation structure-activité.....	7
I-3 Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et spectre d'activité.....	12
I-3-1 Pharmacodynamie.....	12
I-3-1-1 Propriétés communes avec les autres bêta-lactamines.....	12
I-3-1-2 Particularités pharmacodynamiques des carbapénèmes.....	15
I-3-2 Eléments de pharmacocinétique.....	17
I-3-2-1 Généralités.....	17
I-3-2-2 Spécificité de l'imipénème.....	17
I-3-3 Spectre d'activité.....	18
I-4 Modalités d'utilisations.....	21
I-4-1 Indications issues de l'AMM et hors AMM.....	21
I-4-2 Modalités d'administrations.....	23
I-4-2-1 Voie sous-cutanée du carbapénème du groupe 1.....	23

I-4-2-2 Perfusion prolongée <i>versus</i> perfusion courte des carbapénèmes du groupe 2	23
I-4-2-3 Adaptation de la posologie à la fonction rénale	24
I-5 Effets indésirables	28
PARTIE II :	29
LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE AUX CARBAPENEMES	29
II-1 Antibiorésistance et carbapénèmes	30
II-1-1 Etat des lieux de l'antibiorésistance	30
II-1-1-1 L'antibiorésistance, un problème insoluble ?	30
II-1-1-2 Conséquences de l'antibiorésistance à l'échelle mondiale	32
II-1-1-2-1 Economiques	32
II-1-1-2-2 En termes de morbi-mortalité	32
II-1-1-2-3 Impasses thérapeutiques	33
II-1-1-3 Spécificité de la France dans l'antibiorésistance	33
II-1-1-3-1 Consommation d'antibiotiques	33
II-1-1-3-2 Antibiorésistance	37
II-1-1-3-3 Conséquences de l'antibiorésistance en France	38
II-1-2 Evolution de l'antibiorésistance avec l'usage des carbapénèmes	39
II-1-2-1 Apparition de résistances aux carbapénèmes	39
II-1-2-2 Résistances acquises	39
II-1-2-2-1 Carbapénèmases	39
II-1-2-2-2 Hors carbapénèmases	42

II-1-2-3 Epidémiologie des carbapénèmes en France	44
II-1-3 Perspectives d'évolution	46
II-2 Des outils de lutte innovants contre l'antibiorésistance et la place des carbapénèmes	48
II-2-1 Stratégies innovantes de lutte contre l'antibiorésistance	48
II-2-1-1 Thérapies innovantes	48
II-2-1-1-1 Thérapies innovantes en association avec les carbapénèmes	48
II-2-1-1-2 Epargneurs de carbapénèmes	50
II-2-1-1-3 Autres stratégies innovantes	52
II-2-1-2 Limites du modèle médico-économique des antibiotiques	53
II-2-1-3 Des solutions pour dynamiser le développement de nouveaux antibiotiques.	55
II-3 L'Antimicrobial Stewardship Program : la lutte contre les antibiorésistances sur le terrain	57
II-3-1 Définition et objectifs	57
II-3-2 Modalités de développement d'un Antimicrobial Stewardship Program dans un établissement de santé	59
II-3-3 Impacts de l'Antimicrobial Stewardship	61
II-3-3-1 Impacts cliniques	62
II-3-3-2 Impacts microbiologiques	62
II-3-3-3 Impacts économiques	63
II-3-4 Limites de l'Antimicrobial Stewardship	64

PARTIE III :	65
MISE EN PLACE D'UN <i>ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP</i> <i>PROGRAM</i> SUR LES CARBAPENEMES AU CHU DE CAEN	65
III-1 Introduction	66
III-2 Matériels et Méthodes	69
III-2-3 Méthodes d'évaluation utilisées	70
III-2-3-1 Modalités de recueil et de suivi	70
III-2-3-2 Analyses statistiques	73
III-3 Résultats	74
III-3-1 Caractéristiques de la population étudiée	74
III-3-2 Evaluation de pertinence par l'Equipe Transversale d'Infectiologie	80
III-3-3 Suivi des avis infectiologiques	85
III-4 Discussion	86
III-5 Conclusion de l'étude	98
CONCLUSION GENERALE	99
BIBLIOGRAPHIE	100
ANNEXES	117

Table des figures

FIGURE 1 : STRUCTURE GENERALE DES PENEMES ET DES CARBAPENEMES.	7
FIGURE 2 : MESOMERIE DE LA FONCTION AMIDE.	8
FIGURE 3 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA THIENAMYCINE ET DES CARBAPENEMES.	9
FIGURE 4 : CYCLES CARACTERISTIQUES DE CERTAINES BETA-LACTAMINES.	11
FIGURE 5 : MECANISME GENERAL DE L'HYDROLYSE D'UNE BETA-LACTAMINE PAR UNE BETA-LACTAMASE A SERINE ACTIVE	11
FIGURE 6 : STRUCTURE DU PEPTIDOGLYCANE BACTERIEN.	12
FIGURE 7 : ENVELOPPE D' <i>ESCHERICHIA COLI</i>	14
FIGURE 8 : ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DE L'IMIPENEME A LA FONCTION RENALE	25
FIGURE 9 : ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DU MEROPENEME A LA FONCTION RENALE	26
FIGURE 10 : ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DE L'ERTAPENEME A LA FONCTION RENALE.	27
FIGURE 11 : DECOUVERTES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES ASSOCIEES AU COURS DU TEMPS	30
FIGURE 12 : EVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES EN ETABLISSEMENTS DE SANTE	34
FIGURE 13 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION EN CARBAPENEMES EN FRANCE.	35
FIGURE 14 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES CHEZ LES PORCINS, LES VOLAILLES, LES ANIMAUX DOMESTIQUES ET LES BOVINS.	36
FIGURE 15 : <i>ESCHERICHIA COLI</i> , PROPORTION DES SOUCHES RESISTANTES AUX CEPHALOSPORINES DE 3 ^{EME} GENERATION EN EUROPE EN 2005 (GAUCHE) ET EN 2015 (DROITE).	37
FIGURE 16 : STATUT EPIDEMIOLOGIQUE DE 38 PAYS EUROPEENS CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES	44
FIGURE 17 MOLECULE DE CYLABDAN A.	48
FIGURE 18 : MOLECULES D'IMIPENEME ET DE MEROPENEME CONJUGUEES AUTOUR DE NANOPARTICULES D'OR.	49
FIGURE 19 : COMPARAISON DE LA CONSOMMATION DE CARBAPENEMES ENTRE 5 CHU EN JTE/1000 JH EN MCO.	67
FIGURE 20 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE CARBAPENEMES AU CHU DE CAEN EN JTE /1000 JH EN MCO	67
FIGURE 21 : NOMBRE DE TRAITEMENTS DE CARBAPENEMES INCLUS EN FONCTION DE LA DUREE DE TRAITEMENT.	78

Table des tableaux

TABLEAU 1 : ACTIVITES DE L'IMIPENEME, DU MEROPENEME ET DE L'ERTAPENEME CONTRE DES BACTERIES ANAEROBIES.	19
TABLEAU 2 : ACTIVITES DE L'IMIPENEME, DU MEROPENEME ET DE L'ERTAPENEME CONTRE DES COCCI A GRAM POSITIF	19
TABLEAU 3 : ACTIVITES DE L'IMIPENEME, DU MEROPENEME ET DE L'ERTAPENEME CONTRE DES BACILLES A GRAM NEGATIF.	20
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES PRINCIPALES CARBAPENEMASES	40
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTIONS PARTICIPANT A L'ETUDE.....	75
TABLEAU 6 : REPARTITION DES BACTERIES ISOLEES POUR LES PRESCRIPTIONS DOCUMENTEES	79
TABLEAU 7 : RATIOS ET POURCENTAGES DE NON-PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPENEMES.....	80
TABLEAU 8 : EVOLUTION DES RATIOS ET POURCENTAGES DE NON-PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPENEMES EN FONCTION DES SECTEURS DE SOINS.....	83
TABLEAU 9 : EVOLUTION DES EVALUATIONS ET RATIOS DE NON-CONFORMITE PAR LES MEDECINS INFECTIOLOGUES.	84
TABLEAU 10 : RATIOS DE SUIVI DES AVIS EMIS PAR LES INFECTIOLOGUES.	85

Annexes

ANNEXE 1 : ORDONNANCE DES ANTIBIOTIQUES SUIVIS PAR LA COMMISSION DES ANTI-INFECTIEUX DU CHU DE CAEN..... 117

ANNEXE 2 : FICHE D'EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPENEMES..... 118

Abréviations

AHIF : *Antibiotic Health Impact Fund*

ALEA : *Animal Level of Exposure to Antimicrobials*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ASC : Aire Sous la Courbe

ASP : *Antimicrobial Stewardship Program*

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : Area Under Curve

BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Elargi

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

CAI : Commission des Anti-Infectieux

CDC : *Center for Disease Control and prevention*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CTJ : Coût de Traitement Journalier

DDJ : Dose Définie Journalière

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHP-1 : Déhydropeptidase 1

E-BLSE : Entérobactérie sécrétrice de BLSE

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*

EPA : Effet Post-Antibiotique

EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénèmases

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

ERG : Entérocoque Résistant aux Glycopeptides

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

ES : Etablissement de Santé

ETI : Equipe Transversale d'Infectiologie

EuSCAPE : *European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*

FDA : *Food and Drug Administration*

IAS : Infection Associée aux Soins

ICD : Infection à *Clostridium difficile*

IDSA : *Infection Diseases Society of America*

IM : Intramusculaire

IMI : Imipénèmase

IMP : peut désigner à la fois l'Imipénème et une Imipénèmase

IV : Intraveineux

KHM : Kyorine Health science Métallo- β -lactamase

KPC : *Klebsiella pneumoniae* Carbapénèmase

LABM : Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale

NaCl : Chlorure de Sodium

NAG : N-acétyl-glucosamine

NAM : acide N-acétylmuramique

NDM : New Delhi Métallo- β -lactamase

NMC : Non Métallo-Carbapénèmase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OXA : Oxacillinase

PBP : *Penicillin Binding Proteins*

PLP : Protéines Liant les Pénicillines

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SBL : Sérine Bêta-Lactamase

SHEA : *Society for Healthcare Epidemiology of America*

SME : *Serratia marcescen* Enzyme

SRM : Staphylocoque Résistant à la Méricilline

VD : Volume de Distribution

VIM : Verona Imipénèmase

WAAAR : *World Alliance Against Antibiotic Resistance*

INTRODUCTION

Si la mortalité par maladies infectieuses était en 1940 en France la première cause de mortalité, grâce aux antibiotiques elle ne représente plus que 2% des décès en 2010 [1,2].

Cependant l'antibiorésistance, consécutive à l'utilisation des antibiotiques, ne cesse de progresser [3]. Les Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC) sont, avec les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG), définies comme des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) [4]. En effet, leur haute résistance aux antibiotiques et l'appartenance des bactéries concernées à la flore commensale digestive font prendre le risque d'une épidémie de bactéries pan-résistantes et d'impasses thérapeutiques. Cet état de fait est déjà une réalité pour des souches originaires de certaines régions du monde comme la Grèce et l'Inde [5,6].

En 2050, si aucune action n'était effectuée pour empêcher leur progression, l'étude phare d'O'Neill estime que les maladies infectieuses causeraient 10 millions de morts par an, dépassant la mortalité par cancers. Le coût cumulé pour l'économie globale serait colossal : 100 000 milliards de dollars [7].

Comme l'a indiqué Keiji Fukuda, sous-directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la sécurité sanitaire en mai 2014 dans le cadre du premier rapport de l'organisation sur les résistances aux antibiotiques :

"À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures pourraient à nouveau tuer" [8]. Face à l'urgence, des moyens de lutte sont mis en oeuvre pour lutter contre l'antibiorésistance.

En 2014, la récente association *World Alliance Against Antibiotic Resistance (WAAAR)* a proposé plusieurs actions, dont une utilisation prudente et contrôlée des antibiotiques par des *Antibimicrobial Stewardship Program (ASP)* [9,10].

L'*Antimicrobial Stewardship* est une gestion pluridisciplinaire des anti-infectieux préconisée depuis de nombreuses années par des organismes tels que la *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* et l'*Infectious Diseases Society of America (IDSA)* [11,12]. L'*Antimicrobial Stewardship* est définie comme étant "la sélection optimale de l'antibiotique, de la dose et de la durée de traitement pour traiter ou prévenir le plus efficacement des infections, tout en minimisant la toxicité pour le patient et l'impact sur la résistance bactérienne" [11].

Pour lutter contre l'antibiorésistance envers les carbapénèmes, famille d'antibiotiques majeurs parmi ceux de derniers recours définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) [13], la Commission des Anti-Infectieux (CAI) du CHU de Caen a décidé de mettre en place un *Antimicrobial Stewardship Program* relatif à l'usage des carbapénèmes.

Cette thèse a pour objectif de décrire l'évaluation des initiations de traitements par carbapénèmes dans certains services de soins définis.

Dans un premier temps, nous étudierons la famille des carbapénèmes qui ont une place particulière au sein des bêta-lactamines. La seconde partie de cette thèse sera consacrée à la résistance bactérienne aux carbapénèmes et à certains moyens de lutte contre l'antibiorésistance, notamment l'*Antibimicrobial Stewardship Program*. Enfin, nous étudierons la pertinence des initiations de traitement par carbapénèmes et le suivi des avis infectiologiques associés par la mise en place d'un *Antimicrobial Stewardship Program* au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

PARTIE I :

LES CARBAPENEMES

I-1 Présentation générale

Dans les années 70, la **thiénamycine** est découverte au cours d'un criblage des micro-organismes du sol ayant pour but de mettre en évidence un inhibiteur du peptidoglycane bactérien. Cette molécule est produite par une espèce jusqu'alors non décrite, qui sera par la suite appelée *Streptomyces cattleya* en raison du pigment de son mycelium rappelant la couleur d'une orchidée du même nom. La thiénamycine se distingue des autres molécules naturellement produites par un spectre s'étendant sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif ainsi que par une activité qui n'est pas diminuée en présence de penicillinase et céphalosporinase [14].

Malgré ces caractéristiques prometteuses, son instabilité en solution concentrée rend son utilisation impossible. Un dérivé N-formimidoyl semi-synthétique plus stable a été développé, le N-formimidoylthiénamycine ou imipénème, molécule de référence d'une nouvelle famille de bêta-lactamines : les carbapénèmes [15].

L'imipénème, associé à la cilastatine dans la proportion 1/1, a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en novembre 1986 sous le nom de spécialité Tienam®. Il est inscrit au répertoire des groupes génériques en 2009. L'imipénème est inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses et fait partie des médicaments soumis à prescription hospitalière. L'imipénème est disponible en flacons de 250/250 mg et de 500/500mg. Seule la présentation non générique est disponible en pharmacie d'officine [16]. Il n'existe plus à ce jour de présentation avec une AMM valide adaptée à la voie intramusculaire [17–19]. L'OMS a cité l'association imipénème/cilastatine dans la liste des médicaments essentiels de l'adulte et de l'enfant en alternative au méropénème, excepté lorsque l'indication est la méningite bactérienne où le méropénème est préféré [20,21].

Le méropénème a obtenu son AMM en avril 1997 sous le nom de spécialité Méronem®. Il est inscrit au répertoire des groupes génériques en 2010. Le méropénème est inscrit sur la liste 1 et fait partie des médicaments soumis à prescription hospitalière. Il est disponible en flacons de 500g et de 1g. La quasi-totalité des présentations de 1g sont disponibles en pharmacie d'officine [22]. L'OMS a inclus le méropénème dans la liste des médicaments essentiels de l'adulte et de l'enfant [20,21].

L'ertapénème a obtenu son AMM en avril 2002 sous le nom de spécialité Invanz®. L'ertapénème est inscrit sur la liste 1 et fait également partie des médicaments soumis à prescription hospitalière. Il n'est pas disponible en officine de ville mais peut être dispensé en rétrocession depuis décembre 2005, ce qui permet une administration en ambulatoire [23,24].

Le doripénème a obtenu son AMM dans les années 2000, ce carbapénème était très stable en solution, rendant l'administration en perfusion continue possible. Il a été retiré du marché par le titulaire de l'AMM dans un contexte de rationalisation de son portefeuille de produit en 2014 [25]. Maintenu en Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATU) en 2015, la spécialité a été retirée de la liste de 2016 [26].

D'autres carbapénèmes, parfois administrables par voie orale, sont commercialisés dans d'autres pays, notamment en Asie et en Inde. Ce sont par exemple le faropénème, le panipénème, le biapénème ou le tébipénème. N'ayant pas d'AMM en France, ils ne seront pas ici développés [27].

Puisque ces molécules ont des propriétés différentes, une classification en 3 groupes a été proposée [28] :

- **Le groupe 1**, caractérisé par un large spectre mais n'incluant pas les bacilles à Gram négatif non fermentatifs (notamment *Pseudomonas aeruginosa* et le genre *Acinetobacter* spp.), est particulièrement adapté aux infections communautaires. L'ertapénème est inclus dans ce groupe.
- **Le groupe 2**, caractérisé par un spectre plus large que le groupe 1 car actif contre les bacilles à Gram négatif non fermentatifs, est adapté aux infections nosocomiales. L'imipénème et le méropénème sont inclus dans ce groupe.
- **Le groupe 3**, caractérisé par des carbapénèmes actifs sur le Staphylocoque résistant à la Méricilline (SRM). Le tomopénème est un représentant potentiel de ce groupe bien qu'il n'existe pas de représentant sur le marché. L'imipénème pourrait aussi faire partie de ce groupe en association avec un potentialisateur spécifique prometteur, le cyslabdan.

Dans cette première partie consacrée aux carbapénèmes, les résistances bactériennes ne seront pas détaillées puisque ces résistances seront développées dans la partie II.

I-2 Relation structure-activité

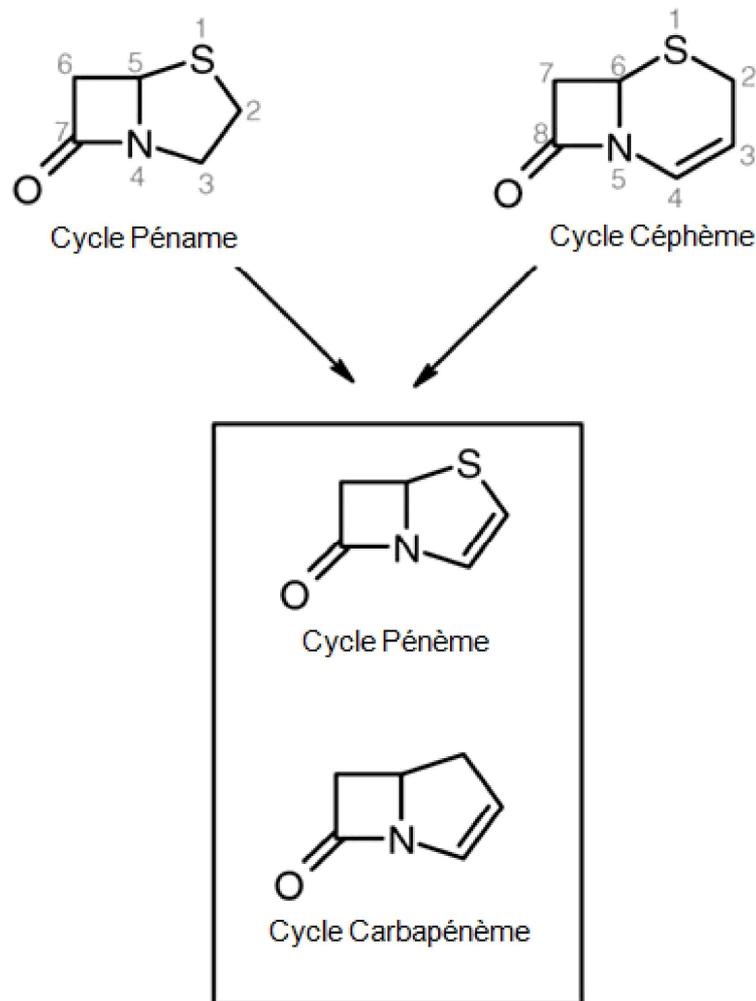


Figure 1 : Structure générale des pénèmes et des carbapénèmes [29].

La figure 1 présente la structure générale des pénèmes. Elle est constituée du noyau bêta-lactame, lactame contenant 3 atomes de carbone et un atome d'azote, caractéristique des bêta-lactamines. Celle-ci est fusionnée à un cycle de 4 atomes dont un de soufre, comme dans le cycle pénème des pénicillines. A cette structure est ajoutée une liaison insaturée au niveau C2-C3 que l'on retrouve habituellement au niveau C3-C4 du cycle céphème des céphalosporines. Les carbapénèmes se distinguent de la structure pénème par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un atome de soufre en position 1, expliquant le préfixe "carba" des carbapénèmes [29,30]. Ce carbone a un rôle important sur l'activité, le spectre et la résistance face aux bêta-lactamases [27].

La liaison insaturée au niveau C2-C3 apporte à la structure un système conjugué augmentant la réactivité du noyau bêta-lactame de deux manières. Premièrement, puisque l'effet mésomère donneur s'exerce du doublet non liant de l'atome d'azote (N) en position 4 vers la liaison insaturée en C2-C3, elle est en compétition avec la mésomérie amide du cycle bêta-lactame [29]. La forme limite cétonique est alors favorisée (Fig. 2). C'est cette forme limite qui, dans le cycle bêta-lactame, a une action pharmacologique [31].

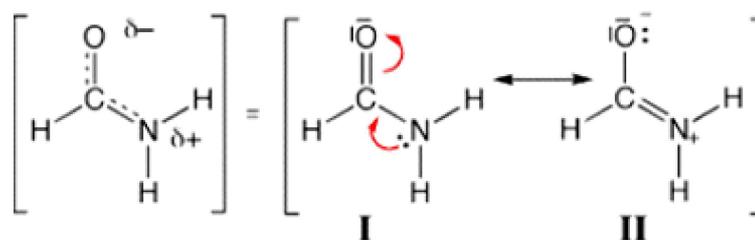


Figure 2 : Mésomérie de la fonction amide.

La forme limite I du noyau β -lactame est celle ayant une action pharmacologique [32].

Deuxièmement, cette délocalisation du doublet liant de l'atome d'azote vers la liaison insaturée diminue sa basicité et a pour conséquence de rendre la liaison entre le carbone et l'azote de la fonction amide plus faible. Ainsi, une énergie moins importante est nécessaire pour cliver le cycle bêta-lactame à ce niveau. Ces deux phénomènes permettent d'augmenter la réactivité du cycle bêta-lactamine avec divers nucléophiles, notamment les sérines catalytiques des Protéines Liant les Pénicillines (PLP), ou *Penicillin Binding Proteins* (PBP) chez les Anglo-Saxons, qui sont la cible des bêta-lactamines [29].

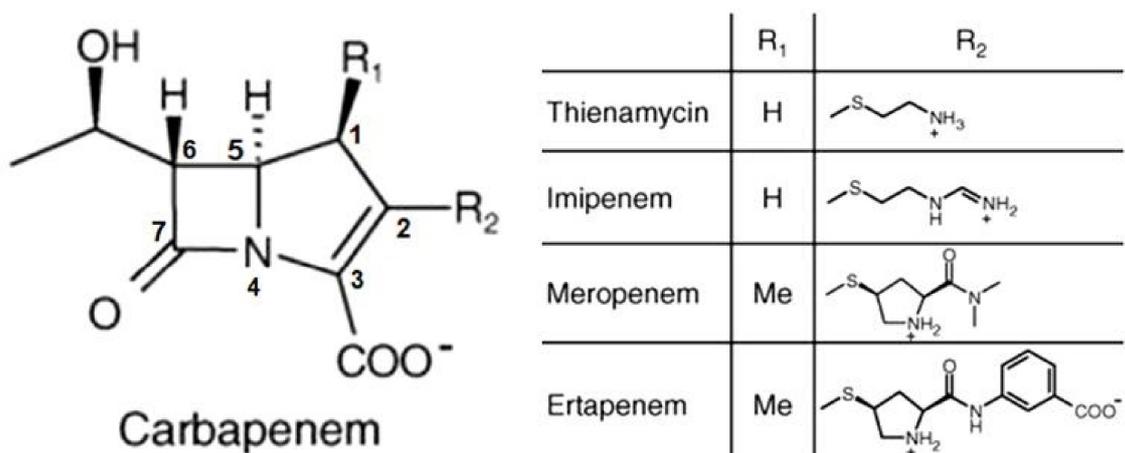


Figure 3 : Structure chimique de la thiénamycine et des carbapénèmes.

Me : groupement méthyle.

Adaptée de [29].

La figure 3 présente les spécificités structurales de la thiénamycine et des carbapénèmes ayant une AMM en France.

Les carbapénèmes les plus anciens : la thiénamycine et l'imipénème se différencient des plus récents comme le méropénème et l'ertapénème en R1. Les anciens ont un simple atome d'hydrogène (H) et les deux plus récents ont une substitution méthyle en devant du cycle. Cette substitution 1-β-méthyle est à l'origine d'une plus grande stabilité des carbapénèmes face à la déhydropeptidase 1 rénale (DHP-1) humaine, ne nécessitant pas la coadministration de l'utilisation d'un inhibiteur de cette enzyme : la cilastatine [33–37].

Les substituants R2, détaillés dans la figure 3, apportent une charge positive par protonation de la fonction amine à pH physiologique. Il a été démontré que cette chaîne a un rôle clé dans le spectre d'activité antimicrobien de la thiénamycine, incluant *Pseudomonas aeruginosa* [15]. L'imipénème est un dérivé N-formimidoyl de la thiénamycine, permettant d'améliorer les propriétés antibactériennes et sa stabilité en solution concentrée ou à l'état solide [14,36]. Par rapport à l'imipénème, le méropénème comporte un cycle pyrrolidiny, probablement responsable d'une activité augmentée sur les bacilles à Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa*, exprimée par une Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) plus basse [38,39]. Très proche du méropénème, l'ertapénème possède en plus du cycle pyrrolidiny un groupement acide benzoïque. Il en résulte

une ionisation négative à pH physiologique et une augmentation du poids moléculaire et de la lipophile de la molécule. Ces caractéristiques permettent une forte augmentation de la proportion d'ertapénème liée aux protéines plasmatiques et donc une diminution de la fraction libre de la molécule, expliquant une demi-vie d'élimination compatible avec une seule injection journalière [40]. Elles sont aussi susceptibles d'expliquer la plus faible perméabilité cellulaire de l'ertapénème aux bacilles à Gram négatif, contribuant peut-être à expliquer son spectre n'incluant pas les bacilles à Gram négatif non fermentatifs [41,42].

A l'inverse des pénicillines et des céphalosporines, les carbones en position 5 et 6 sont sous l'isomérisation de configuration *trans* au lieu de la configuration *cis* et ont un substituant trans-1-hydroxyéthyle en position 6 au lieu d'une chaîne acylamino (R-CO-NH-) (Fig. 4A et 4C). Ces différences sont à l'origine d'une plus grande stabilité face à la quasi-totalité des bêta-lactamases [15,29,43]. La figure 5 détaille le mécanisme général de l'hydrolyse d'une bêta-lactamine par une bêta-lactamase à sérine active, ou *Sérine Bêta-lactamase* (SBL) dans les pays anglo-saxons. Alors que la première étape de la réaction forme une liaison covalente rapide, l'hydrolyse qui s'ensuit sur les carbapénèmes est extrêmement ralentie par le groupement trans-1-hydroxyéthyle en position 6 [27]. La bêta-lactamase est alors maintenue inactive car liée à l'antibiotique [27]. Le carbone asymétrique de ce groupement est en configuration R chez les carbapénèmes disponibles car il rend ceux-ci plus puissants que la configuration S (Fig. 4B) [44].

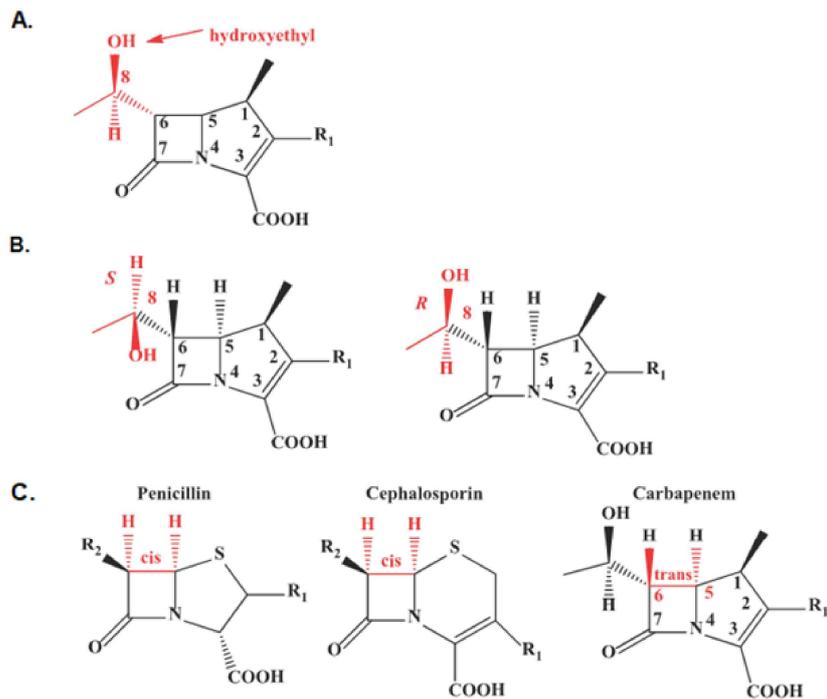


Figure 4 : Cycles caractéristiques de certaines bêta-lactamines.

(A) Le groupement trans-1-hydroxyéthyle en C-6 favorise la stabilité des carbapénèmes face à des bêta-lactamases ; (B) La configuration R de l'hydroxyéthyle augmente la puissance du carbapénème. (C) La configuration trans en C-5 et C-6 favorise également la stabilité des carbapénèmes face à certaines bêta-lactamases [44].

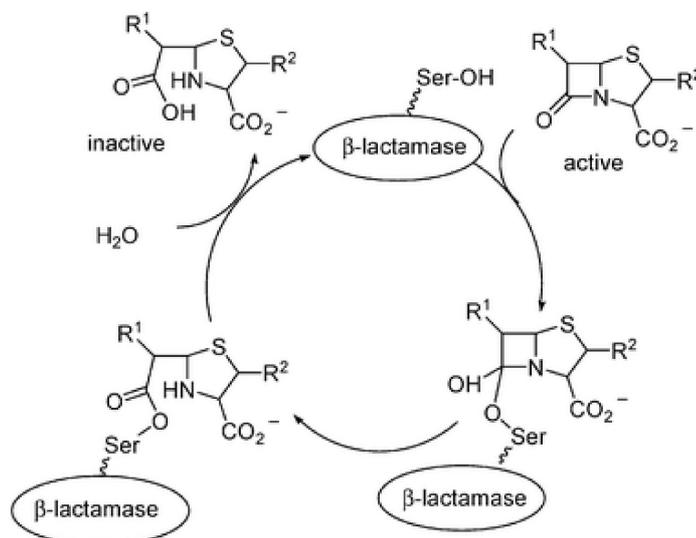


Figure 5 : Mécanisme général de l'hydrolyse d'une bêta-lactamine par une bêta-lactamase à sérine active [45].

I-3 Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et spectre d'activité

I-3-1 Pharmacodynamie

Toutes les bêta-lactamines ont un mécanisme général commun. Toutefois, les interactions entre ces antibiotiques et les bactéries ciblées comportent de nombreuses variabilités selon la sous-famille d'antibiotiques et le groupe de bactéries, mais aussi selon la molécule et l'espèce bactérienne impliquée. Dans cette partie, nous ne citerons d'autres familles d'antibiotiques qu'à titre d'exemple comparatif avec les carbapénèmes.

I-3-1-1 Propriétés communes avec les autres bêta-lactamines

Les bêta-lactamines vont bloquer la synthèse du peptidoglycane (appelé aussi mucopeptide, ou muréine), structure commune de la paroi des bactéries à Gram négatif et positif.

Celle-ci est constituée d'un polymère de chaînes linéaires de N-acétyl-glucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM) reliées entre elles par une liaison catalysée par une transglycosylase. Ces chaînes sont elles-mêmes reliées en réseau par de courtes chaînes de tétrapeptides (D-alanine, acide D-glutamique, L-lysine et D-alanine (respectivement L-Ala, D-Glu, L-Lys, D-Ala) (Fig. 6). La liaison entre ces deux tétrapeptides est un pont interpeptidique entre le L-Lys de l'un et le D-Ala terminal de l'autre.

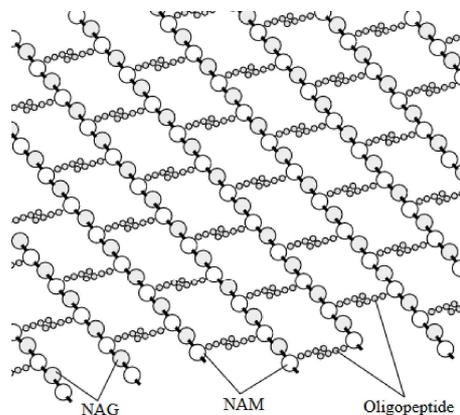


Figure 6 : Structure du peptidoglycane bactérien.

NAG : N-acétyl-glucosamine ; NAM : acide N-acétyl muranique.

Cette liaison est effectuée par une transpeptidation catalysée par une transpeptidase. Une carboxypeptidase joue un rôle de régulation en limitant le degré de réticulation du peptidoglycane, c'est-à-dire la quantité de pontages interpeptidiques que pourra former la transpeptidase.

Ces 2 dernières enzymes reconnaissent le motif D-Ala-D-Ala C-terminal de leurs substrats. C'est donc par analogie structurale avec ce motif que les bêta-lactamines se lient aux transpeptidases et aux carboxypeptidases, appelées PLP. Les sites actifs sérines des PLP interagissent avec le cycle bêta-lactame, entraînant son ouverture et la formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent suffisamment stable pour considérer les liaisons entre ces molécules comme irréversibles. En rendant le site actif du PLP indisponible de façon irréversible, les bêta-lactamines se comportent comme un substrat suicide et inhibent la synthèse du peptidoglycane et la croissance bactérienne [31].

Les PLP se situent sur la phase externe de la membrane cytoplasmique de la bactérie. Pour atteindre leurs cibles, les bêta-lactamines devront traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Cette membrane étant hydrophobe et les bêta-lactamines majoritairement hydrophiles, cette traversée se fera pour la plupart au travers des porines, protéines transmembranaires formant des portes ou canaux protéiques permettant l'entrée de petits solutés hydrophiles, comme par exemple la porine OmpF utilisée par les bêta-lactamines chez *Escherichia coli* (Fig. 7) [46]. La vitesse de diffusion au travers de ces porines est accélérée avec une taille faible et une hydrophilie relative. L'imipénème, étant une molécule d'un poids moléculaire très faible de 299 Dalton [47] et hydrophile, notamment par la présence d'un zwitterion (présence d'une charge positive et d'une charge négative), fait partie des antibiotiques diffusant le mieux chez *E.coli*. Cette étape n'existe pas chez les bactéries Gram positif puisqu'elles n'ont pas de membrane externe. Pour les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, la diffusion à travers le peptidoglycane est généralement facile. Cependant, chez certaines bactéries à Gram positif comme *Enterococcus faecalis*, lorsque la proportion de lipides intégrée à la paroi est importante, une diminution de la sensibilité des bêta-lactamines peut être mise en évidence [31].

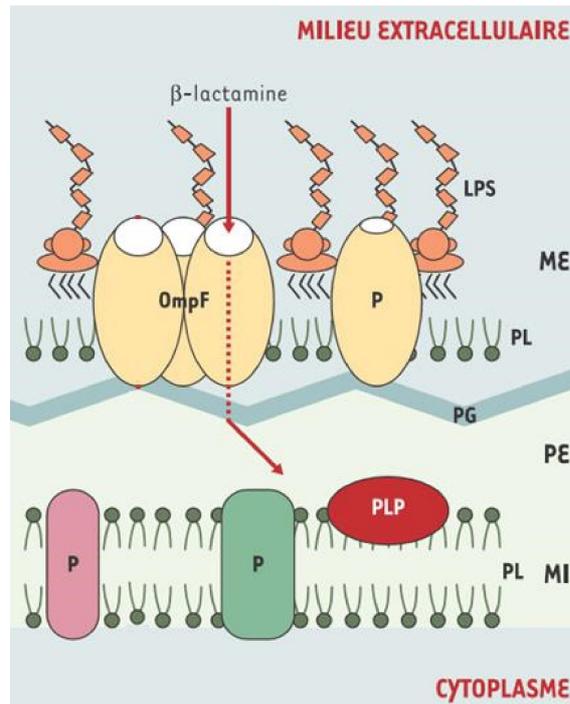


Figure 7 : Enveloppe d'*Escherichia coli*.

**LPS : lipopolysaccharide ; ME : membrane externe ; P ; protéine ; OmpF : porine OmpF ;
PI : phospholipides ; PG : peptidoglycane ; PE : paraplasme ; PLP : protéine liant les pénicillines [46].**

Toutes les bêta-lactamines ont une action bactéricide, c'est-à-dire que le rapport entre la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) et la CMI est faible. La pression osmotique sur la paroi altérée peut, en théorie, être à l'origine de la lyse bactérienne. Mais cette dernière est surtout due à l'activation d'un système autolytique faisant intervenir des muréine-hydrolases endogènes dont la fonction normale est de cliver la paroi du peptidoglycane au cours de la phase de croissance bactérienne pour y incorporer de nouveaux éléments. Cette activité phase-dépendante explique que l'action bactéricide des bêta-lactamines se déroule uniquement durant la phase de croissance bactérienne [31,48,49].

I-3-1-2 Particularités pharmacodynamiques des carbapénèmes

Il a été vu dans le paragraphe précédent que l'activité des bêta-lactamines est **phase-dépendante**. Il a néanmoins été découvert que certaines bêta-lactamines, notamment les carbapénèmes, avaient peu d'effet dépendant de la phase de croissance [50,51].

Généralement, les bêta-lactamines n'ont pas d'**Effet Post-Antibiotique (EPA)**, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de persistance d'un effet antibactérien alors que la concentration de l'antibiotique est inférieure à la CMI, à l'inverse de la famille des aminosides par exemple. Toutefois, il a été montré *in vitro* et *in vivo* que les carbapénèmes avaient cette caractéristique, bien que la pertinence clinique reste peu connue. La durée de cet EPA est dépendante de l'espèce cible et peut varier suivant les sources et le carbapénème [34,52,53].

Les antibiotiques sont caractérisés par **une activité temps-dépendante ou concentration dépendante**. Les bêta-lactamines sont classiquement considérés comme étant temps-dépendants. Les carbapénèmes ont pourtant des caractéristiques pharmacodynamiques non retrouvées chez des antibiotiques temps-dépendants. En effet, leur coefficient de corrélation efficacité/temps n'est que de 65-70%, contrairement aux autres bêta-lactamines où cette valeur dépasse les 95%. De plus, cette bactéricidie est plus rapide chez les carbapénèmes. D'autre part, l'effet est augmenté sans effet plafond jusqu'à des concentrations supérieures à 5-10 fois la CMI, contrairement aux autres bêta-lactamines où un effet plafond est constaté à partir de concentrations de 4-5 fois la CMI. Il est d'usage de définir, comme paramètre le mieux associé à l'efficacité bactériologique, le temps où la concentration est supérieure à la CMI ($T > CMI$). La valeur de ce paramètre est, pour la majorité des bêta-lactamines, supérieure à 50% du temps mais pour les carbapénèmes cette valeur est évaluée à 40% et à 20% du temps pour un effet bactériostatique. A la différence des autres bêta-lactamines, les carbapénèmes ont donc un effet mixte, c'est-à-dire temps-dépendant mais aussi concentration-dépendant [29,54–56].

Les carbapénèmes se différencient également des autres bêta-lactamines par l'**effet inoculum**. Ce dernier est défini par l'augmentation significative de la CMI lorsque l'inoculum contient une densité bactérienne importante. Concernant les bêta-lactamines, l'effet inoculum est important sur des bactéries productrices de bêta-lactamases, ceci étant entre autre expliqué par l'augmentation de la concentration de bêta-lactamases libérées par les bactéries lysées [57]. Pour les carbapénèmes, cet effet est limité [58].

Enfin, les carbapénèmes se différencient des autres bêta-lactamines par leurs **affinités pour les différents types de PLP**. Les aminopénicillines et les céphalosporines ont une affinité préférentielle sur les PLP3. Lors de la lyse cellulaire par cette PLP3, il a été observé une filamentation préalable s'accompagnant d'une augmentation de la masse cellulaire avant la lyse et d'une libération d'endotoxines. Quant aux carbapénèmes, qui ont comparativement une meilleure affinité pour les PLP 1a, 1b et 2, il en résulte une lyse cellulaire précédée de formations de petites sphères, entraînant une diminution de la libération d'endotoxines [15,41,59]. L'imipénème se lie préférentiellement sur les PLP2 puis sur les PLP1a et 1b, tandis que l'affinité pour les PLP3 est faible. Le méropénème et l'ertapénème se lient préférentiellement sur les PLP2, ensuite sur les PLP3 suivis des PLP 1a et 1b [41].

I-3-2 Eléments de pharmacocinétique

I-3-2-1 Généralités

L'ertapénème se différencie du groupe 2 par **une demi-vie d'élimination** plus longue (4h versus 1h), en lien avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (>90% versus 20% et 2% pour l'imipénème et le méropénème, respectivement). Ces différences expliquent l'injection journalière d'1g proposée par l'AMM de l'ertapénème versus les 2-4g et 3-6g en 3 à 4 prises par jour pour l'imipénème et le méropénème, respectivement [60–62].

L'élimination est rénale pour la totalité des carbapénèmes avec, pour l'ertapénème, une part biliaire minoritaire (10%) [62].

La diffusion des carbapénèmes est satisfaisante dans la plupart des tissus cibles malgré une variation interindividuelle importante [30].

I-3-2-2 Spécificité de l'imipénème

L'imipénème est métabolisé *in vivo* par une enzyme endogène située au niveau de la bordure de la brosse des tubules rénaux proximaux, la déhydropeptidase 1 (DHP-1). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse du cycle bêta-lactame de l'imipénème localisé dans l'ultrafiltrat glomérulaire et dans l'épithélium tubulaire respectivement, après filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. En l'absence de phénomènes de réabsorption tubulaire, seul l'imipénème permet de traiter des infections systémiques mais aurait des paramètres cinétiques insuffisants pour traiter des infections urinaires. En effet, un pourcentage variable allant de 6 à 40% de l'imipénème administré est retrouvé intact dans les urines, alors qu'il avait été démontré chez l'animal que le métabolisme extra-rénal était minoritaire. Cette dégradation enzymatique n'est pas ou peu détectable sur les pénicillines ou céphalosporines [35] [36] [37].

Des inhibiteurs spécifiques et réversibles de la DHP-1 ont été synthétisés, notamment la L-cysteinyl-thio-hexenoate ou la cilastatine (Fig. 8). Bien que n'ayant pas d'activité bactérienne intrinsèque, cette molécule a la propriété de bloquer de façon compétitive la sécrétion tubulaire de l'imipénème. Au niveau systémique, l'effet est peu important : la demi-vie d'élimination reste inchangée et l'Aire Sous la Courbe, ou *Area Under Curve* (respectivement ASC ou AUC), est augmentée de 20%. Au niveau rénal, les conséquences sont importantes puisque 70% de l'imipénème administré est retrouvé intact dans les urines. Cette restauration d'une concentration efficace et homogène au niveau des voies urinaires a conduit à la décision d'associer de façon systématique l'imipénème à la cilastatine dans les mêmes proportions. La cilastatine prévient ainsi une néphrotoxicité que l'on retrouve chez le lapin à de fortes doses. L'hypothèse privilégiée est l'accumulation tubulaire d'un produit de dégradation de l'imipénème par la DHP-1, provoquant une nécrose tubulaire proximale aiguë [35–37].

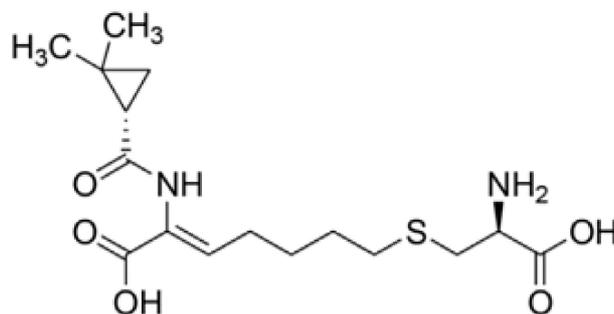


Figure 8 : La cilastatine, un inhibiteur spécifique et réversible de la déhydropeptidase 1 [27].

I-3-3 Spectre d'activité

Dans cette section, nous ne citerons pas les résistances acquises que nous traiterons dans la seconde partie.

Les bactéries intracellulaires comme les mycoplasmes, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., sont insensibles aux carbapénèmes [30].

Les tableaux 1, 2 et 3 montrent les sensibilités des 3 carbapénèmes étudiés exprimés en CMI₅₀ et en CMI₉₀. (mg/L) contre les bactéries anaérobies, les cocci à Gram positif et les bacilles à Gram négatif, respectivement [63].

Tableau 1 : Activités de l'imipénème, du méropénème et de l'ertapénème contre des bactéries anaérobies, exprimées en CMI₅₀ et CMI₉₀ (mg/L). Adapté de [63].

	Imipénème		Méropénème		Ertapénème	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i>	0,25	0,5	0,12	0,5	0,25	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0,5	1	0,25	0,5	0,5	2
<i>Prevotella</i> spp.	0,03	0,5	0,12	0,25	0,25	4
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,12	1	0,03	0,12	0,03	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,03	0,06	0,03	0,12	0,06	0,12
<i>Clostridium perfringens</i>	0,06	0,12	< 0,06	< 0,06	0,06	0,06
<i>Clostridium difficile</i>	2	4	2	4	4	4
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,12	8	0,25	> 16	2	>16

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

Tableau 2 : Activités de l'imipénème, du méropénème et de l'ertapénème contre des cocci à Gram positif, exprimées en CMI₅₀ et CMI₉₀ (mg/L). Adapté de [63].

	Imipénème		Méropénème		Ertapénème	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Staphylococcus</i> spp.						
<i>S. aureus</i> sensible à la méticilline	≤ 0,5	≤ 0,5	0,12	0,12	0,12	0,5
<i>S. epidermidis</i> sensible à la méticilline	0,016	0,016	0,12	0,12	0,03	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,016	0,016	0,03	0,06	0,016	0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>						
Sensible à la pénicilline	< 0,08	< 0,08	< 0,08	< 0,08	0,015	0,015
Sensibilité intermédiaire à la pénicilline	0,06	0,12	0,12	0,25	0,12	0,25
Résistant à la pénicilline	0,5	1	0,5	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4	8	16	8	16
<i>Enterococcus faecium</i>	> 8	> 8	> 16	> 16	> 16	> 16

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

Tableau 3 : Activités de l'imipénème, du méropénème et de l'ertapénème contre des bacilles à Gram négatif, exprimées en CMI50 et CMI90 (mg/L). Adapté de (45).

	Imipénème		Méropénème		Ertapénème	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Enterobacteriaceae						
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0,5	≤ 0,5	0,016	0,03	≤ 0,06	0,06
<i>Escherichia coli</i> BLSE	≤ 0,5	≤ 0,5	0,03	0,06	≤ 0,06	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25	1	0,03	0,03	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE	0,5	1	0,03	0,12	≤ 0,06	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,5	2	0,03	0,06	≤ 0,015	0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	< 0,015	0,003	≤ 0,015	≤ 0,015
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	0,06	0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0,06	0,03	0,03	0,12
<i>Salmonella</i> spp.	≤ 0,5	≤ 0,5	0,03	0,03	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Shigella</i> spp.	≤ 0,5	≤ 0,5	0,03	0,3	≤ 0,06	≤ 0,06
Bacilles Gram négatif non fermentant						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	> 8	0,5	16	> 8	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25	0,25	0,25	1	4	> 8
Autres						
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4	0,06	0,25	0,06	0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06	0,012	< 0,008	< 0,008	0,008	0,008

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice ; BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu.

Les **bactéries anaérobies** à Gram négatif sont toutes sensibles aux carbapénèmes. Certaines bactéries à Gram positif comme le *Clostridium difficile* et le genre *Lactobacillus* spp. y sont peu ou pas sensibles [63].

Les **cocci à Gram positif** sont pour la plupart sensibles aux carbapénèmes, y compris pour les souches de pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) de sensibilité intermédiaire ou même résistantes aux pénicillines. Les CMI de l'imipénème sont généralement plus faibles que ceux du méropénème et surtout de l'ertapénème. *Enterococcus faecium*, par ses PLP5 de faible affinité, est insensible aux carbapénèmes et seul l'imipénème possède une CMI₅₀ et une CMI₉₀ ne dépassant pas respectivement 1mg/L et 4 mg/L sur *Enterococcus faecalis*. Le Staphylocoque résistant à la méticilline (SRM) a acquis le gène *mecA* codant pour une nouvelle PLP2a sans affinité pour les carbapénèmes [63].

La sensibilité des **bacilles à Gram négatif** aux carbapénèmes est variable suivant l'espèce et le carbapénème. La différence la plus significative est l'inactivité de l'ertapénème contre *Pseudomonas aeruginosa* et le genre *Acinetobacter* spp. Le méropénème et l'ertapénème ont des CMI plus faibles que l'imipénème concernant les entérobactéries (Enterobacteriaceae). Pour le *Pseudomonas aeruginosa*, le méropénème est plus actif que l'imipénème avec une CMI₅₀ à 0,5 mg/L versus 1 mg/L. Le *Stenotrophomonas maltophilia* est exclu du spectre des carbapénèmes par l'expression d'une métallo-bêta-lactamase chromosomique [63].

I-4 Modalités d'utilisations

I-4-1 Indications issues de l'AMM et hors AMM

Les indications de l'ertapénème dans l'AMM européenne sont les suivantes [62] :

- Pneumonies communautaires,
- Infections intra-abdominales,
- Infections gynécologiques aiguës,
- Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique,
- En prophylaxie chez l'adulte des infections postopératoires en chirurgie colorectale.

En pratique, le seul usage où l'ertapénème est pertinent est hors AMM et concerne les infections urinaires à Entérobactéries sécrétrices de Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (E-BLSE), par exemple lorsqu'un traitement en relai à domicile est indiqué et en absence d'alternative. Son spectre n'autorise pas son utilisation en probabiliste dans des infections nosocomiales [54].

Les indications de l'imipénème et du méropénème sont les suivantes [60,61] :

- Neutropénies fébriles,
- 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,
- Uniquement pour le méropénème : infections méningées aiguës,
- Bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.

En pratique, ces molécules sont utiles dans les infections probablistes, notamment nosocomiales, où des facteurs de risque de bacilles à Gram négatif résistants de type BLSE sont présents, avant réévaluation dans les 48-72h pour prendre en compte une éventuelle désescalade [54].

L'utilisation des carbapénèmes après documentation microbiologique ne doit se faire qu'en absence d'alternative [54].

I-4-2 Modalités d'administrations

I-4-2-1 Voie sous-cutanée du carbapénème du groupe 1

La seule voie d'administration validée dans l'AMM de l'ertapénème est la voie intraveineuse (IV) en une perfusion de 30 minutes [62]. Néanmoins, l'administration par voie sous-cutanée en 30 minutes a été testée en comparaison à la voie intraveineuse et il n'a pas été démontré de modification de la biodisponibilité, malgré un pic de concentration diminué de moitié et retardé [64]. Etant théoriquement temps-dépendant, les auteurs n'ont pas évalué cette différence comme étant significative en clinique. Cette voie hors AMM est largement utilisée lors d'une prise en charge ambulatoire pour des infections urinaires où il n'existe pas d'alternative à un carbapénème, notamment des E-BLSE. La voie sous-cutanée permet aussi une alternative lorsque le capital veineux est limité. Afin de prévenir la nécrose cutanée locale, il a été proposé de diluer la préparation dans 50 millilitres (mL) de sérum physiologique stérile [65].

I-4-2-2 Perfusion prolongée *versus* perfusion courte des carbapénèmes du groupe 2

L'AMM du méropénème et de l'imipénème indique que la perfusion IV doit durer 30 à 60 minutes maximum, respectivement [60,61]. Pourtant, les caractéristiques physico-chimiques et des simulations sur des bêta-lactamines dont les carbapénèmes suggèrent qu'une perfusion continue ou prolongée serait plus efficace [66]. Les modalités d'administrations doivent tenir compte de la stabilité en solution des médicaments reconstitués. Elle est définie par la capacité à conserver au moins 90% de la concentration initiale en principe actif, garantissant un index thérapeutique *a priori* correct et un risque de formation de produits toxiques faibles [67].

En raison de la mauvaise stabilité de l'imipénème après reconstitution, la perfusion continue ou prolongée ne peut pas être envisagée [68].

La stabilité du méropénème en solution aqueuse, à température ambiante à forte concentration (64 mg/mL), ne dépasse pas 5h, excluant la perfusion continue et rendant la perfusion prolongée incertaine. Mais, en utilisant pour la perfusion de l'eau pour préparation injectable (EPI) ou du

chlorure de sodium à 0,9% (NaCl 0,9%), en limitant la concentration (≤ 20 mg/mL) et la température ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), la stabilité est prolongée à 8-12h. Ces données rendraient donc la perfusion prolongée envisageable [69,70]. Une étude randomisée multicentrique récente a comparé la perfusion continue *versus* la perfusion courte chez des patients en sepsis sévère dans des unités de soins intensifs, c'est-à-dire où une optimisation de l'administration est le plus susceptible d'avoir un impact clinique. Pourtant, aucune différence significative sur la survie, la guérison clinique ou la durée de la bactériémie n'a été mise en évidence [71]. Ces données et le caractère à la fois temps et concentration-dépendant des carbapénèmes suggèrent d'augmenter les posologies lorsque le Volume de Distribution (VD) et/ou la CMI sont augmentés avant d'envisager une perfusion prolongée [29,54].

I-4-2-3 Adaptation de la posologie à la fonction rénale

Les carbapénèmes ont tous une élimination urinaire et en cas d'insuffisance rénale la posologie doit être adaptée. Les figures 8, 9 et 10 sont des logigrammes proposant des adaptations posologiques par rapport à la fonction rénale en terme de Débit de Filtration Glomérulaire (DFG, en millilitre par minute (mL/min)) d'après les recommandations du site GPR et des AMM, respectivement pour l'imipénème/cilastatine, le méropénème et l'ertapénème [72]. Ces adaptations sont conformes à l'AMM pour les deux premiers mais apportent des données supplémentaires pour l'ertapénème [60–62].

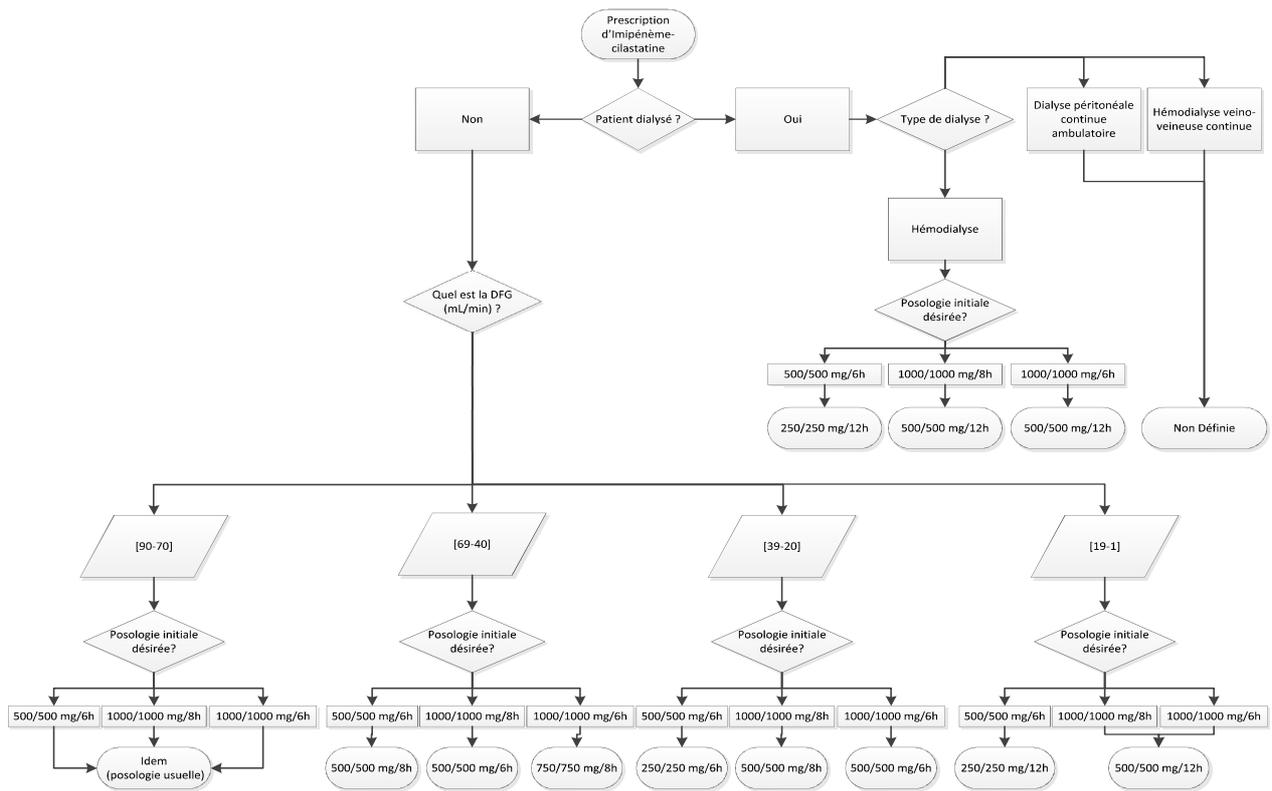
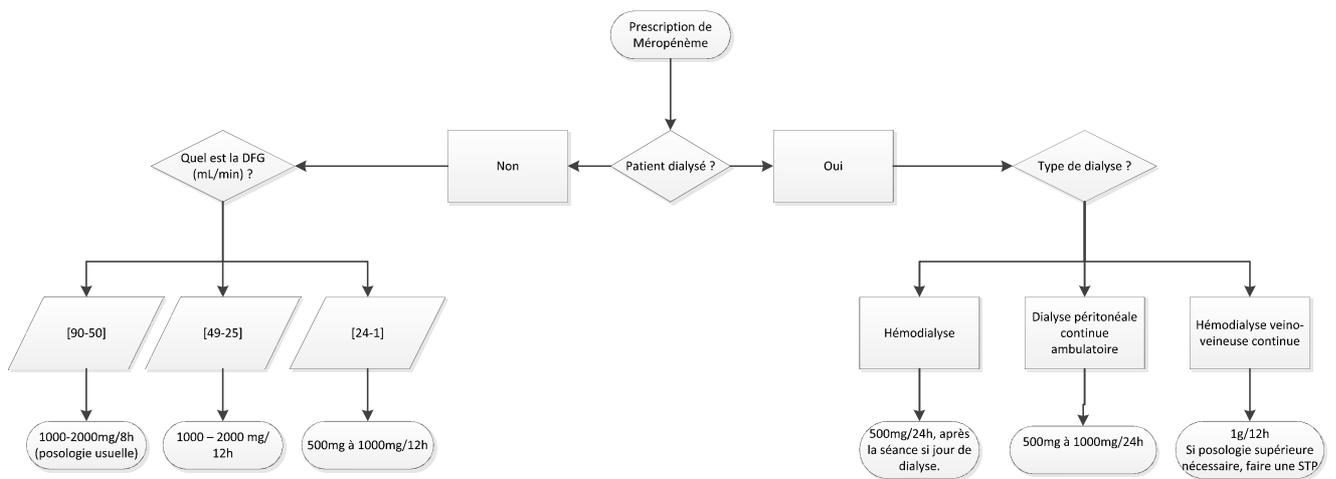


Figure 8 : Adaptation de la posologie de l'imipénème à la fonction rénale ; Adaptée de [72].
 DFG : débit de filtration glomérulaire ; mL : millilitre ; min : minute ; mg : milligramme ; g : gramme ; h : heure.



Si le contexte nécessite une posologie supérieure (gravité, CMI haute, site de l'infection difficile d'accès), un Suivi Thérapeutique Pharmacologique est recommandé

Figure 9 : Adaptation de la posologie du méropénème à la fonction rénale ; Adaptée de [72].

DFG : débit de filtration glomérulaire ; mL : millilitre ; min : minute ; mg : milligramme ; g : gramme ; h : heure. STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique.

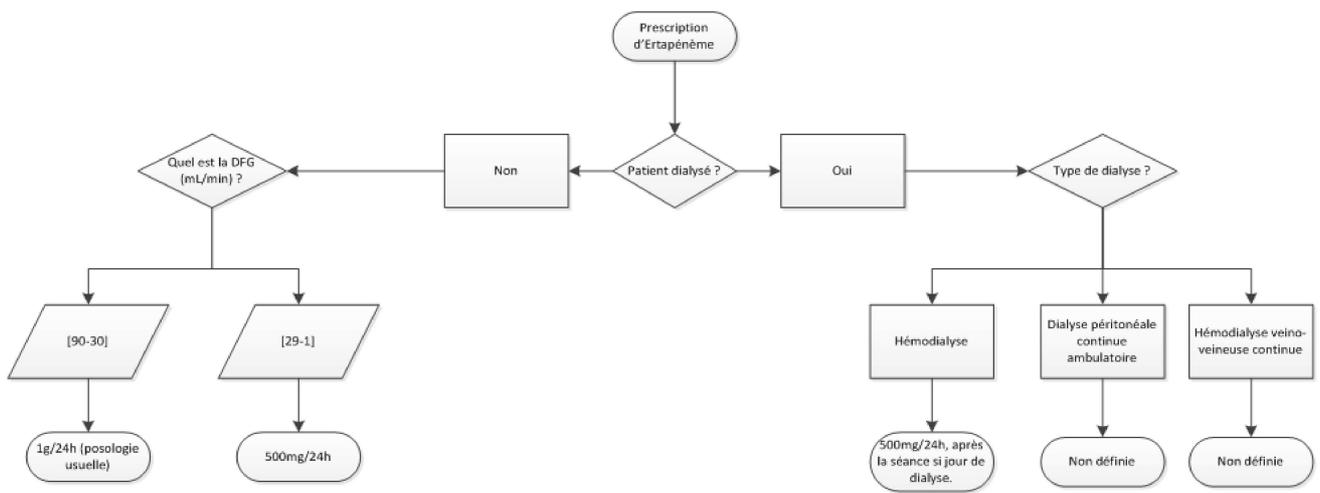


Figure 10 : Adaptation de la posologie de l'ertapénème à la fonction rénale ; Adaptée de [72].
 DFG : débit de filtration glomérulaire ; mL : millilitre ; min : minute ; mg : milligramme ; g : gramme ; h : heure.

I-5 Effets indésirables

Les carbapénèmes sont, comme les autres bêta-lactamines, bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont modérés : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipations, douleurs abdominales), rash cutanés, phlébites au point d'injection et céphalées [30,73].

Le risque de crise d'épilepsie, surtout en cas de surdosage, est connu pour tous les bêta-lactamines mais plus particulièrement concernant l'imipénème, justifiant l'utilisation du méropénème dans les indications méningées [74]. Une récente méta-analyse met en évidence que cet effet indésirable est reporté, versus un autre type d'antibiotiques, dans 0,2% des cas, tous carbapénèmes confondus, et dans 0,4% des cas pour l'imipénème, faisant penser que celui-ci est à lui seul responsable de cette différence. Cela est conforté par les Odds-Ratios du risque d'épilepsie qui sont de 3,5 pour l'imipénème, de 1,04 pour le méropénème et de 1,32 pour l'ertapénème. Néanmoins, en comparant ce risque directement entre l'imipénème et le méropénème, il n'y a pas été démontré de différence significative [75].

Une diminution importante des concentrations plasmatiques d'acide valproïque, un antiépileptique majeur, a été rapportée lors d'une coadministration avec des carbapénèmes. Des concentrations plasmatiques diminuées d'acide valproïque peuvent exposer à un risque de crises convulsives. Celles-ci ont aussi été rapportées lors de l'association entre l'imipénème/cilastatine et le ganciclovir. (48–50, 63, 64).

PARTIE II :

**LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE AUX
CARBAPENEMES**

II-1 Antibiorésistance et carbapénèmes

II-1-1 Etat des lieux de l'antibiorésistance

II-1-1-1 L'antibiorésistance, un problème insoluble ?

Un corollaire à la découverte d'une nouvelle génération d'antibiotiques est l'apparition d'un mécanisme de résistance. En effet, les antibiotiques n'agissent pas que sur la bactérie responsable d'une infection mais aussi sur un grand nombre de bactéries non pathogènes, voire utiles pour l'organisme. Ces bactéries sont propagées aussi dans l'environnement, notamment dans le milieu de l'agro-alimentaire. Une nouvelle génération de bactéries apparaissant toutes les 30 minutes, la sélection de mécanismes de résistance est alors inévitable. Chaque nouvelle génération d'antibiotiques a vu émerger des mécanismes de résistance lui correspondant (Fig. 11). Dans cette partie, nous ne détaillerons que les résistances en lien avec les carbapénèmes.



Figure 11 : Découvertes des principaux antibiotiques et résistances associées au cours du temps [2].

Une Bactérie est dite Multi-Résistante (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elle n'est sensible qu'à un nombre restreint de molécules. Le support génétique est souvent extra-chromosomique, rendant possible la transmission horizontale à une autre souche, voire même à des espèces bactériennes différentes.

De nombreuses souches peuvent être insérées dans cette définition, toutefois les principales citées et rencontrées sont :

- les *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline (SARM), résistants à la quasi-totalité des bêta-lactamines existantes,
- Les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV), problématique car souvent résistants aux principaux autres antibiotiques habituellement actifs (pénicillines du groupe A, cotrimoxazole, aminosides, cyclines...) [78],
- Les E-BLSE rendant la quasi-totalité des céphalosporines inefficaces. Ce groupe inclut de nombreuses bactéries qui ont bien souvent d'autres mécanismes de résistances naturelles ou acquises contre d'autres bêta-lactamines et les principales autres familles pertinentes en clinique (fluoroquinolones (FQ), aminosides...). Les carbapénèmes, n'étant pas hydrolysés par les BLSE, deviennent alors une "solution".

Les BHRé sont des bactéries particulièrement craintes car elles ouvrent la voie aux impasses thérapeutiques. Ce sont des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries et ne s'étant propagées à ce jour en France que sur un mode sporadique ou épidémique limité, plus précisément :

- Des ERG quel qu'en soit le mécanisme (non traité dans cet exposé),
- Des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production d'une carbapénémase : les EPC [4].

Ces EPC diffusent partout dans le monde et sont susceptibles d'ouvrir la voie à une "ère post-antibiotique", c'est-à-dire une période de notre histoire où les infections bactériennes, même celles considérées comme bénignes, seraient aussi dangereuses qu'avant la découverte des premiers antibiotiques, en 1928 [79].

II-1-1-2 Conséquences de l'antibiorésistance à l'échelle mondiale

II-1-1-2-1 Economiques

Le coût de la résistance bactérienne s'élèverait à 55 milliards de dollars par an aux Etats-Unis d'Amérique [80]. Cette valeur a été estimée pour l'année 2007 à 1,5 milliards d'euros pour les états membres de l'Union Européenne, en lien avec l'augmentation des dépenses de santé d'une part et de la perte de productivité induite d'autre part. Les dispositifs supplémentaires d'isolement des patients contaminés par des bactéries résistantes engendrent la majorité de ce surcoût, soit 900 millions d'euros. Le surcoût est aussi expliqué par les 2,5 millions de journées d'hospitalisation supplémentaires par an [81].

II-1-1-2-2 En termes de morbi-mortalité

Il a été estimé que la résistance bactérienne cause chaque année directement 23 000 décès aux Etats-Unis d'Amérique et 25 000 parmi les Etats de l'Union Européenne [81,82].

Une étude britannique a évalué l'antibiorésistance à 700 000 morts par an [7]. Selon elle, en 2050, si aucune action n'était effectuée pour empêcher leur progression, les maladies infectieuses feraient 10 millions de morts annuels, avec un coût cumulé pour l'économie globale de 100 billions de dollars [7].

Une méta-analyse a été effectuée pour tenter de définir la mortalité attribuable à une infection EPC *versus* non EPC, toutes causes confondues chez 985 patients répartis dans 9 études. La bactérie très majoritaire étudiée a été *Klebsiella pneumoniae* (8 sur 9) et l'infection était une bactériémie (5 sur 9). Le risque relatif de la mortalité était environ deux fois plus important en cas d'EPC (2,05; IC95 : 1,59-2,69). Sur 7 études, la mortalité était augmentée de 26 à 46% et était significative pour 6 d'entre elles. Elle était plus faible mais non significative de 3 et 4% dans 2 autres études où les bactériémies n'étaient pas les seules infections. Dans 5 de ces études, la présence d'une EPC était un facteur indépendant de mortalité [83].

En 2013, le *Center for Disease Control and prevention* (CDC) a estimé que les EPC étaient responsables de 9300 infections (en majorité par *Klebsiella* spp) et de 600 morts par an. Toujours selon le CDC, la mortalité d'une bactériémie à EPC était d'environ 50%.

II-1-1-2-3 Impasses thérapeutiques

Une impasse thérapeutique existe, en infectiologie, lorsqu'une bactérie responsable d'une infection est résistante à tous les antibiotiques disponibles. Au fur et à mesure de l'avancée de l'antibiorésistance, ces impasses ne sont plus théoriques, comme nous le verrons ci-après. En 2016, le CDC informe de la mort d'une septuagénaire Américaine ayant subi une infection en lien avec un voyage en Inde. La bactérie responsable était une *Klebsiella pneumoniae* produisant une carbapénémase particulièrement crainte, la New Delhi Métallo-bêta-lactamase (NDM) et résistante à toutes les alternatives testées (26 molécules au total). La médiatisation de ce cas rend plus que jamais actuelle la problématique des impasses thérapeutiques dues aux antibiorésistances, y compris dans les pays les plus performants en santé [84].

II-1-1-3 Spécificité de la France dans l'antibiorésistance

II-1-1-3-1 Consommation d'antibiotiques

Il existe une relation directe entre la consommation d'antibiotiques (toutes indications confondues) et l'émergence de résistances bactériennes [85–87], y compris concernant les carbapénèmes en Etablissement de Santé (ES) [88–91]. Il est donc nécessaire de comprendre l'utilisation des antibiotiques en France avant d'analyser la résistance.

En 2015, sur les 1300 tonnes d'antibiotiques vendus, 786 (60%) étaient destinés à la santé humaine. 93% l'ont été en ville et 7% en ES [92]. L'évolution de la consommation en ville a connu de nombreuses variations. Néanmoins, celle-ci est globalement en hausse sur 10 ans avec 28,9 doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 H/J) en 2005 et 29,9 en 2015. La consommation a diminué dans presque toutes les classes au profit des pénicillines, notamment pour l'association amoxicilline/acide clavulanique (presque un quart de la

consommation), qui fait partie des antibiotiques "critiques" selon l'ANSM car particulièrement générateurs de résistances bactériennes [13,92].

En ce qui concerne les ES, les chiffres paraissent dans un premier temps stables avec 2,4 DDJ/1000H/J en 2005 et 2,2 en 2015. Mais un autre indicateur, la dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH), est jugé plus pertinent car directement relié à l'activité hospitalière. En utilisant celui-ci, les consommations sont en forte augmentation (Fig.12). Cependant, l'évolution de ces chiffres à long terme est complexe à interpréter. En effet, les modalités de prise en charge des patients évoluent, notamment avec des durées moyennes de séjour diminuées. Les FQ et les Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), en particulier la ceftriaxone, sont les antibiotiques critiques particulièrement pourvoyeurs de résistances ayant le plus augmenté en 10 ans : 4,8% et 18,30% pour les C3G, 20,3% et 36,6% pour la ceftriaxone, respectivement en DDJ/1000 H/J et en DDJ/1000 JH. La France est un des plus gros consommateurs d'antibiotiques d'Europe : en 2015, elle était au 3^{ème} rang derrière la Grèce et la Roumanie, 4^{ème} hors ES et 7^{ème} en ES [93].

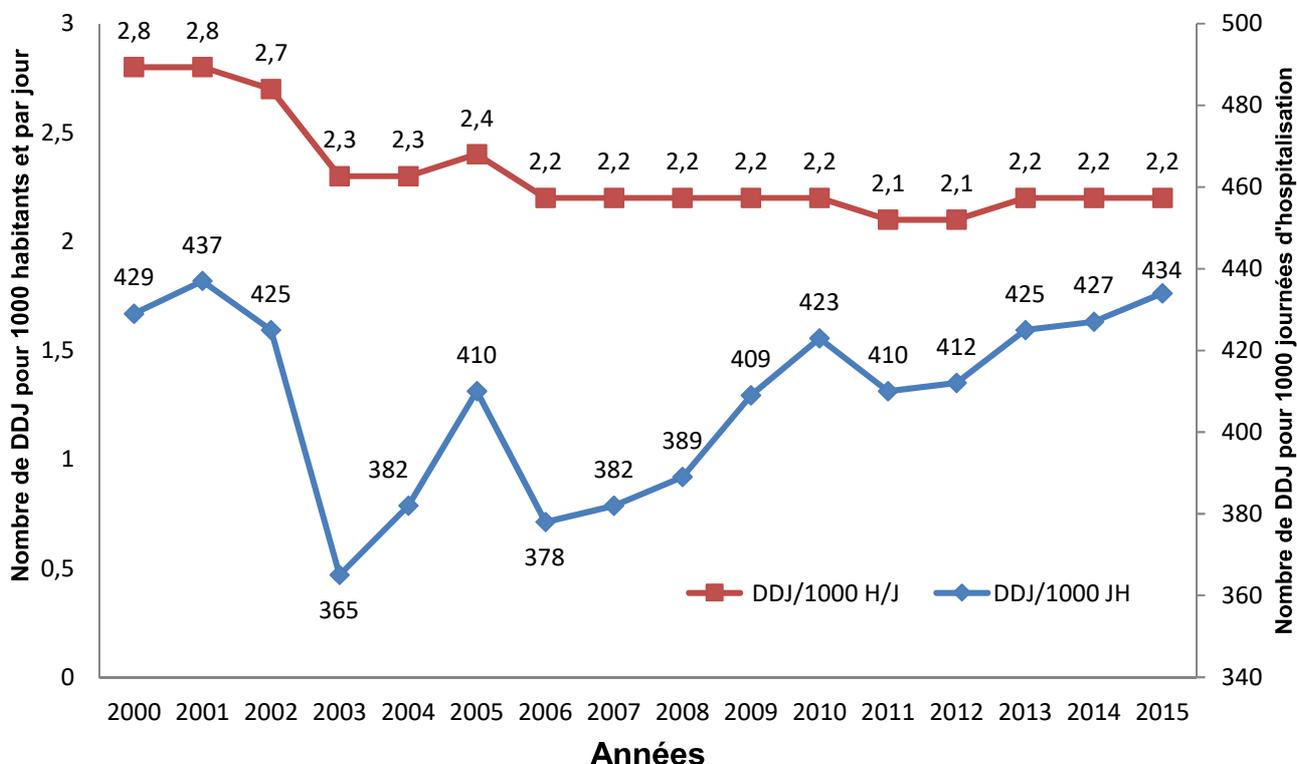


Figure 12 : Evolution des consommations d'antibiotiques en établissements de santé. Adaptée de [92].

La consommation des carbapénèmes n'est, quant à elle, pas sujette à interprétation : en 9 ans, la consommation a augmenté de 79,7% à 107,1% selon l'indicateur utilisé (Fig.13). Mais contrairement à l'ensemble des autres antibiotiques, la consommation Française de carbapénème est moins importante que dans les autres pays européens : sur 20 pays européens, la France se situe au 16^{ème} rang en termes de consommation en 2015 (DDJ/1000 H/J). Ce rang n'a que très peu varié depuis 2010 [93].

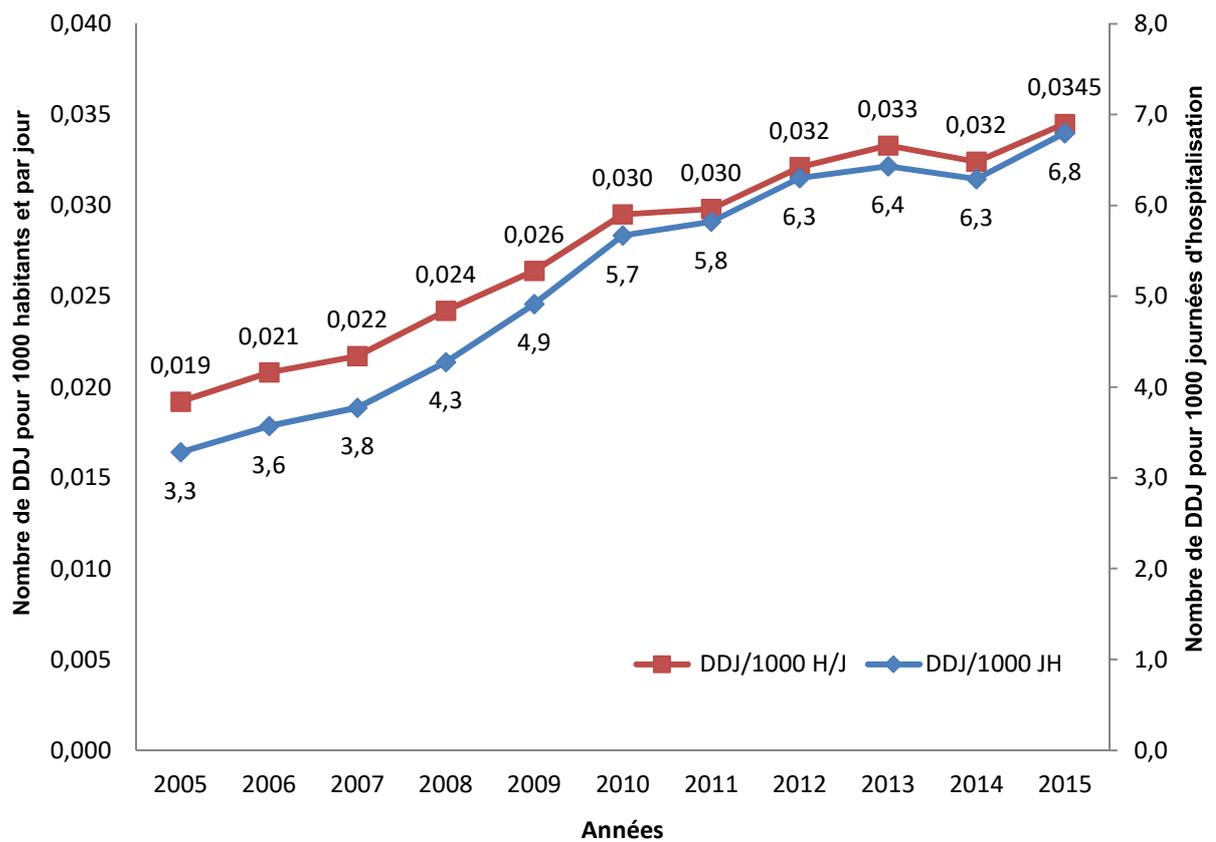


Figure 13 : Evolution de la consommation en carbapénèmes en France. Adaptée de [92].

La consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire est aussi à prendre en compte. Usités depuis les années 50 à cet effet, le risque sur la santé animale mais aussi humaine était reconnu dès la fin des années 60 [94]. Depuis, des cas concrets ont été documentés. Par exemple un lien entre l'utilisation des FQ chez les volailles aux Etats-Unis d'Amérique et la sélection d'un réservoir de *Campylobacter jejuni* résistants à cette famille d'antibiotiques a été observé. En parallèle, une association entre les sous-types moléculaires de souches de *C. jejuni* résistantes aux FQ retrouvées dans la production volaillière et celles qui ont été acquises chez les humains a été observée à l'échelle du pays [95] .

L'immense majorité de la consommation d'antibiotiques en santé animale concerne des animaux destinés à l'alimentation humaine (96%) et les 4% restants aux animaux domestiques [96]. Une diminution importante de la consommation, calculée en *Animal Level of Exposure to Antimicrobials* (ALEA), est mise en évidence sur l'ensemble des espèces concernées (Fig.14). En 2014, la France était au 10^{ème} rang sur 29 pays européens participants [97]. L'usage des carbapénèmes n'est pas autorisé en médecine vétérinaire [98].

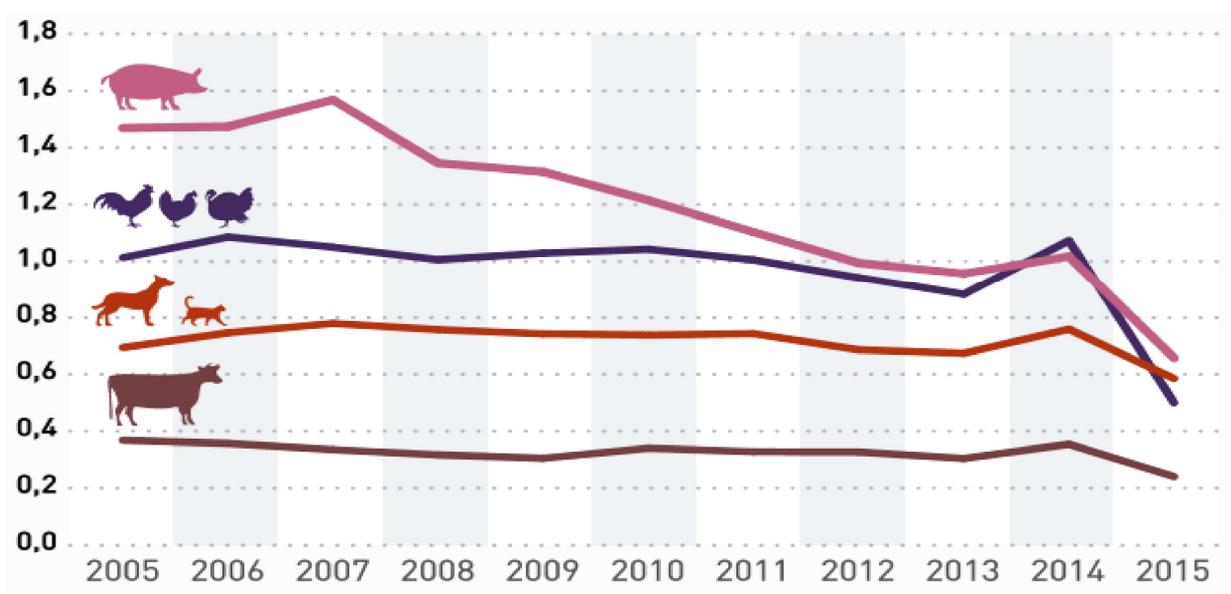


Figure 14 : Evolution de la consommation d'antibiotiques chez les porcins, les volailles, les animaux domestiques et les bovins, en ALEA [2].

ALEA : animal level of exposure to antimicrobials.

II-1-1-3-2 Antibiorésistance

La résistance aux C3G chez *E.coli* issus de souches isolées d'infections invasives est en forte augmentation dans les ES, allant de 1,4% en 2005 à 11,9% en 2015. Dans 80% des cas, le mécanisme impliqué est la production de BLSE. Il en découle une inquiétante augmentation des cas d'E-BLSE : 0,67 cas de EBLSE/1000JH en 2015, alors que ce taux était de 0,16 en 2005. Même si le taux de résistance d'*E.coli* face aux C3G est encore faible en ville malgré une augmentation importante (4% en 2013 versus 1% en 2005), cette dernière reflète une dissémination en dehors du milieu hospitalier. Cette hausse spectaculaire se retrouve dans toute l'Europe (Fig.15).

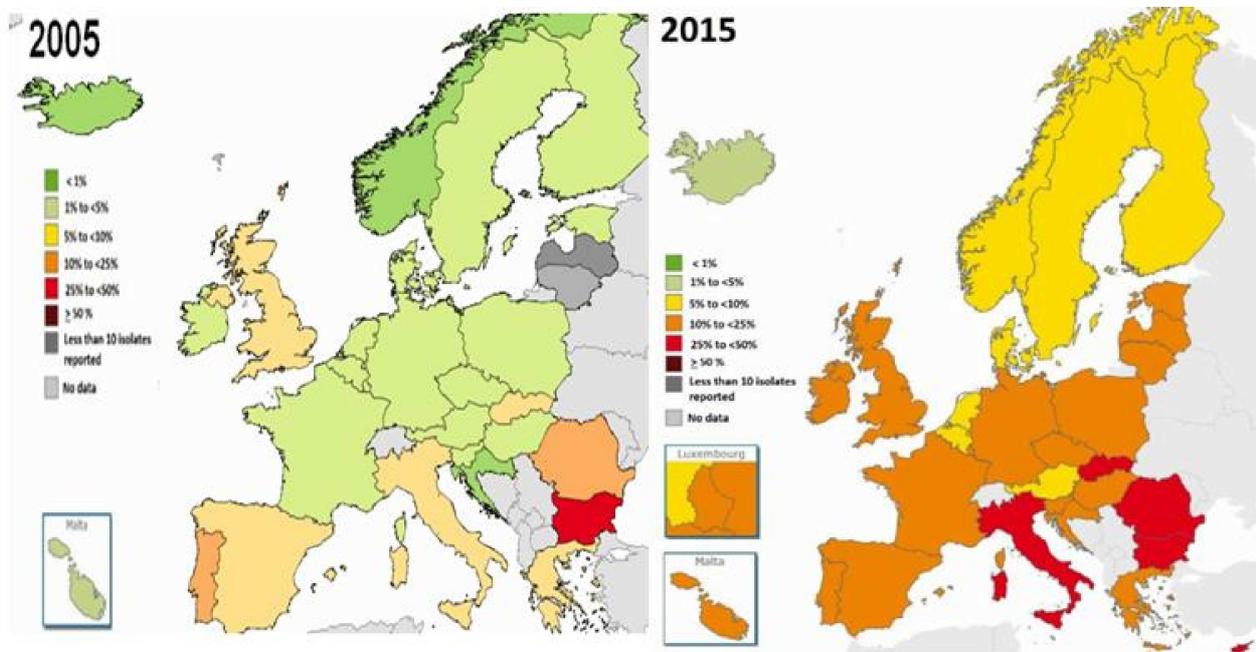


Figure 15 : *Escherichia coli*, proportion des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération en Europe en 2005 (gauche) et en 2015 (droite) [99,100].

Dans les établissements de santé, les infections à BLSE ont dépassé celles dues aux SARM depuis 2011, renversant ainsi les priorités : 0,27 versus 0,62 cas/1000 JH [2,100].

Même si les efforts en médecine vétérinaire sont récompensés, notamment par une forte diminution des résistances aux C3G chez *E. coli* [101], une souche d'*Acinetobacter baumannii* productrice de carbapénèmases (OXA-23) a été identifiée chez une vache dans une ferme française. Ceci pose la question de la dissémination chez l'animal et l'apparition de ces résistances en absence, *a priori*, de contact avec un carbapénème [102].

II-1-1-3-3 Conséquences de l'antibiorésistance en France

Pour la première fois, une estimation du poids des BMR en France a été effectuée en 2012 par Santé publique France : 158 000 infections et 12 500 décès [103]. 88% de ces décès sont dus aux infections à SARM, *E.coli* résistants aux C3G et aux *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes [104]. Au niveau économique, si nous comparons notre consommation à la moyenne européenne, la surconsommation d'antibiotiques en France s'élève à 71 millions d'euros [105].

II-1-2 Evolution de l'antibiorésistance avec l'usage des carbapénèmes

II-1-2-1 Apparition de résistances aux carbapénèmes

La découverte des carbapénèmes dans les années 80 a permis de gagner du temps dans la lutte sans fin contre les bactéries. Mais quelques années après, les premières résistances sont apparues chez *Enterobacter* spp., associant une bêta-lactamase (BLSE et céphalosporinase) à une diminution quantitative ou qualitative des porines bactériennes [106].

L'émergence de la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes par la production de carbapénémases a été l'étape suivante vers l'apparition d'une toto-résistance programmée aux antibiotiques : en 1990 la première carbapénémase de la classe B est isolée au Japon [107]. Le premier épisode d'EPC isolé en France a été signalé en 2004 à l'Institut national de Veille Sanitaire chez un patient venant de Grèce [108].

Voyons dans la suite de ce chapitre les résistances acquises contre les carbapénèmes.

II-1-2-2 Résistances acquises

II-1-2-2-1 Carbapénémases

Les carbapénémases sont des bêta-lactamases hydrolysant au moins un carbapénème. Elles sont réparties dans les classes A, B et D d'Ambller. Celles des classes A et D ont pour catalyser leurs réactions une sérine active, tandis que celles de la classe B sont des métallo-enzymes utilisant un atome de zinc [109]. Leurs supports sont essentiellement plasmidiques tandis que le support chromosomique est minoritaire. Le tableau 4 présente les principales carbapénémases.

Tableau 4 : Caractéristiques des principales carbapénémases ; Adaptée de [110].

Classe d'Ambler	Carbapénémase	Support génétique	Spectre d'hydrolyse						Inhibiteur
			Pénicillines	C1G	C2G	C3G	Monobactame	Carbapénèmes	
A	KPC	Plasmidique	++	++	-	++	+	++	Ac. clavulanique Tazobactam Sulbactam Ac. boronique
	GES	Plasmidique	++	++	+	+	-	+	Ac. clavulanique Tazobactam Sulbactam Avibactam
	SME	Chromosomique	++	++	-	+	+	+	
	NMC	Chromosomique	++	++	-	+	-	++	
	IMI	Plasmidique	++	++	-	+	-	++	
B	IMP	Plasmidique	++	++	++	++	-	++	EDTA
	VIM	Plasmidique	++	++	++	++	-	++	
	NDM	Plasmidique	++	++	++	++	-	+	
	KHM	Plasmidique	++	++	++	++	-	++	
D	OXA-48	Plasmidique	++	++	+/-	+/-	-	+	NaCl +/- Avibactam
	OXA-181	Plasmidique	++	++	+/-	+/-	-	+	

KPC : *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase ; GES : Guiana Extended Spectrum ; SME : *Serratia marcescens* Enzyme ; NMC : Non Metallo-Carbapénémase ; IMI : Imipénémase ; IMP : Imipénémase ; VIM : Verona Imipénémase ; NDM : New-Dehli Métallo-β-lactamase ; KHM : Kyorine Health science Métallo-β-lactamase ; OXA : Oxacillinase ; C1G : Céphalosporines de 1ère Génération ; C2G : Céphalosporines de 2ème Génération ; C3G : Céphalosporines de 3ème Génération ; Ac. : Acide ; EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique ; NaCl : chlorure de sodium.

Les carbapénèmases de classe A sont les Non Metallo-Carbapénèmases (NMC), les Imipénèmases (IMI) et les *Serratia marcescens* Enzymes (SME). Caractérisées par leurs supports chromosomiques, elles sont rarement mises en évidence [111]. Le premier Guina Extended Spectrum (GES) a été découvert en Guyane en 1998. Ce sont des BLSE dont certaines variantes incluent les carbapénèmes dans leurs spectres [112]. Parmi la classe A, les *Klebsiella pneumoniae* Carbapénèmases (KPC) sont les plus fréquentes [113]. Mises en évidence en 1996 aux Etats-Unis d'Amérique dans une souche de *Klebsiella pneumoniae* [114], leur diffusion mondiale et au sein de nombreuses autres espèces a été possible grâce à un support plasmidique du gène *bla_{KPC}* associé à un transposon de type Tn3,Tn4401 [115,116]. Ce support plasmidique porte souvent d'autres gènes de résistance aux principales familles d'antibiotiques comme les FQ (dont gène *qnr*), les aminosides et d'autres bêta-lactamines [117].

Les carbapénèmases de classe B sont des métallo-bêta-lactamases intégrant dans leurs sites actifs 1 ou 2 atomes de zinc, stabilisant l'interaction avec leurs cibles par des liaisons non covalentes. Elles sont particulièrement préoccupantes car, mis à part l'aztréonam, l'unique représentant des monobactames, elles hydrolysent toutes les bêta-lactamines et ne sont pas sensibles aux inhibiteurs de bêta-lactamases utilisés en clinique. Le support génétique de ces enzymes est transférable parmi les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, notamment à l'aide de l'association d'intégrons à des structures mobiles telles que des plasmides et des transposons. Ces intégrons peuvent contenir d'autres gènes de résistances à d'autres antibiotiques, conférant à ces souches un degré important de multirésistance [107,118–120]. L'imipénèmase IMP a été la première isolée de sa classe en 1990 au Japon [107]. La verona imipénèmase (VIM), découverte à Vérone en 1997, est la plus fréquente de sa classe dans le monde [118,121]. La NDM-1 est la plus récente de cette catégorie. Identifiée en Suède chez un patient hospitalisé précédemment à New Dehli, elle est particulièrement redoutée car le sous-continent Indien est un énorme réservoir où le contrôle de l'épidémie est particulièrement complexe (1,3 milliards d'habitants rien qu'en Inde en 2016, des antibiotiques souvent en vente libre et avec un manque d'hygiène de l'eau et de l'environnement) [117,122].

Les carbapénèmases de classe D sont des oxacillinases (OXA), c'est-à-dire certaines pénicillinases dont le spectre s'est élargi aux carbapénèmes. La première de cette catégorie, l'OXA-23, a été isolée en 1985 sur une souche d'*Acinetobacter baumannii* multirésistante en Ecosse [123]. Tout comme les métallobêta-lactamases, les inhibiteurs de bêta-lactamases utilisés en clinique sont sans effet. Toutefois, un nouvel inhibiteur de bêta-lactamase, l'avibactam, est efficace contre certaines d'entre elles dont l'OXA-48 [124]. Sans autres mécanismes de résistances croisées, la diminution de sensibilité que ces oxacillinases induisent n'aboutit pas nécessairement à une résistance, ce qui peut limiter leur détection. L'OXA-48, isolée pour la première fois en Turquie en 2001 [125], est la plus répandue parmi sa classe et la plus répandue des carbapénèmases isolées en France.

II-1-2-2-2 Hors carbapénèmases

Chez les bactéries à Gram positif, les principaux mécanismes de résistances sont les modifications qualitatives ou quantitatives des PLP, aboutissant à une perte d'affinité de celles-ci avec les carbapénèmes. La plus connue est la synthèse d'une nouvelle PLP2a codée par le gène *mecA* de *Staphylococcus aureus* et autres *Staphylococcus* spp., rendant ces derniers résistants *in vitro* à la méticilline qui représente l'activité des pénicillines de type M utilisées en première intention contre ces bactéries. Les SARM et autres SRM le sont aussi à la quasi-totalité des bêta-lactamines sur le marché, y compris les carbapénèmes.

Ce mécanisme n'est pas caractéristique des bactéries à Gram négatif, mais peut être par exemple observé comme dans de rares souches de *Proteus mirabilis* où une modification qualitative de la PLP2 et une diminution de la PLP1 ont rendu l'imipénème inefficace [126].

Les souches hyperproductrices de céphalosporinases et/ou de BLSE augmentent la CMI des carbapénèmes sans induire de résistance, mais peuvent y contribuer si elles sont associées à d'autres mécanismes.

Pour *Pseudomonas aeruginosa*, la production de carbapénèmases n'est pas le mécanisme de résistance majoritaire. L'imperméabilité acquise aux carbapénèmes est due à une mutation inactivante du gène OprD codant pour la porine OprD (aussi appelée D2). Cette mutation accorde une résistance de haut niveau à l'imipénème mais une diminution de sensibilité variable au méropénème. Cette porine étant un passage spécifique des carbapénèmes, la perte de celle-ci n'a pas d'impact sur la sensibilité des autres bêta-lactamines. Le risque de sélection de mutants résistants à l'imipénème par perte de la porine OprD au cours du traitement par celui-ci, est estimé entre 20 et 30% [91,127,128].

La surexpression du système d'efflux MexAB-OprM apporte une diminution de la sensibilité ou une résistance du *Pseudomonas aeruginosa* au méropénème mais pas à l'imipénème car la pompe MexB constitutive n'a pas celui-ci comme substrat [128,129]. Pourtant, l'imipénème peut voir sa CMI diminuer à la suite d'une surexpression d'un autre système d'efflux, comme MexEF-OprN, par un système complexe de co-régulation de l'expression de la porine OprD [130].

Puisque ces mécanismes ne sont pas toujours croisés entre l'imipénème et le méropénème et que la résistance est souvent due à une association de plusieurs mécanismes, il convient de vérifier au cas par cas [39].

Chez *Acinetobacter baumannii* l'essentiel de la résistance aux carbapénèmes est due aux carbapénèmases mais il existe aussi des mécanismes non enzymatiques. Il a été mis en évidence que l'imipénème se lie spécifiquement aux porines de type CarO et plus spécialement CarOb, sous-entendant une baisse de sensibilité en cas de diminution de l'expression de ces porines [131,132]. Un système d'efflux AdeABC peut aussi contribuer à la résistance de plusieurs familles d'antibiotiques dont les bêta-lactamines [133,134]. Enfin, il est suggéré que la PLP2 et la PLP6b peuvent avoir un rôle chez *Acinetobacter baumannii* [135,136].

II-1-2-3 Epidémiologie des carbapénèmases en France

Depuis 2012, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) publie le statut épidémiologique des pays européens face aux EPC dans le cadre d'un projet de surveillance européen, l'*European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae* (EuSCAPE), dont la dernière publication date de 2015 [137]. Les derniers résultats sont représentés sur la figure 16. La France avait depuis 2010 le statut "diffusion régionale" mais celui-ci a évolué en 2014-2015 en "diffusion interrégionale".

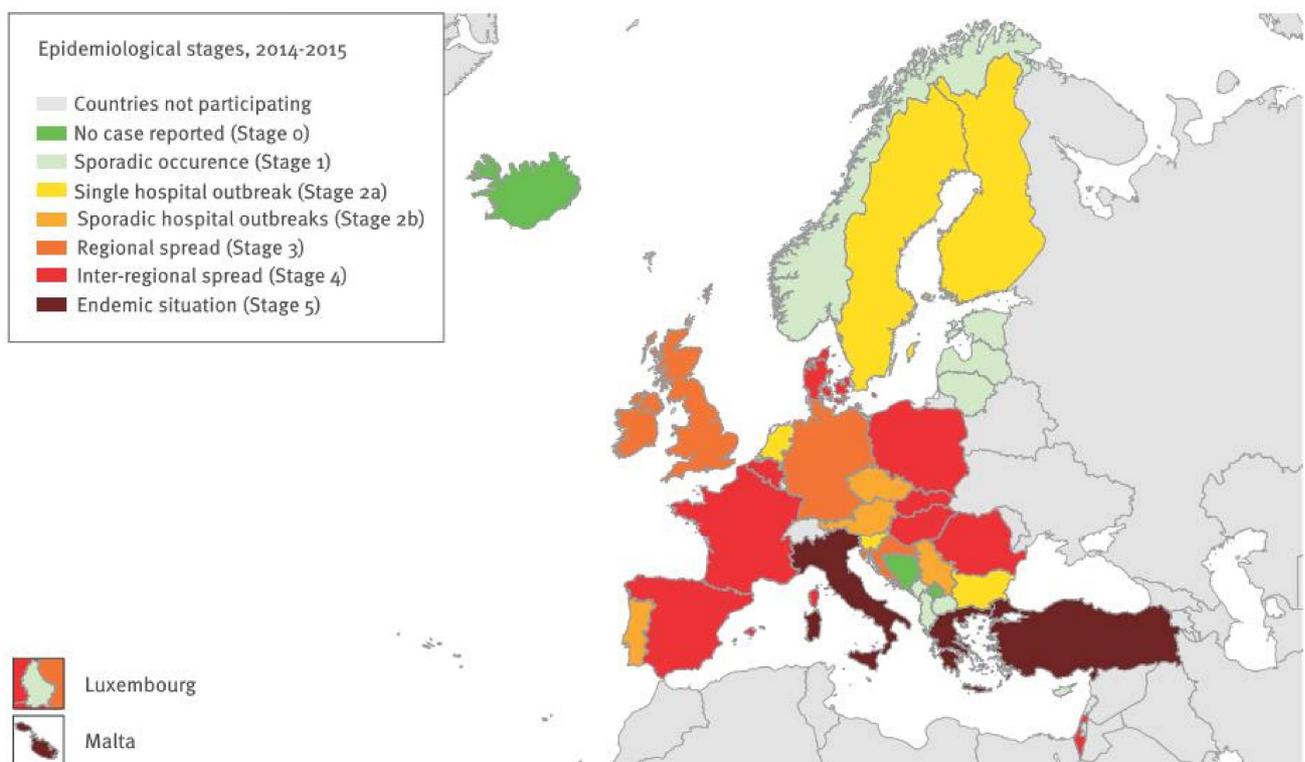


Figure 16 : Statut épidémiologique de 38 pays européens concernant les Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC) [137].

Depuis 2004, une circulaire exige que les ES et les Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale (LABM) signalent les épisodes d'EPC [138]. Santé publique France regroupe, suit et diffuse ces données depuis 2010. Les dernières publications courent de 2004 à 2015 [139]. Durant cette période, 2385 épisodes ont été déclarés. Ces chiffres sont en augmentation, avec 942 cas en 2015 *versus* 28 en 2010. 20% sont des patients infectés, 80% des colonisations.

Un lien avec l'étranger a été mis en évidence dans la moitié des cas. Au cours du temps, la proportion a régulièrement diminué : de 71% en 2010 à 42% en 2015. Parmi eux, un contexte d'hospitalisation à l'étranger concernait 40% des cas et dans 33% un rapatriement sanitaire. Les pays les plus souvent cités sont le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la Turquie, l'Inde et l'Italie. Depuis 2013, une saisonnalité a été mise en évidence avec une augmentation des épisodes en août, septembre et octobre, suggérant que cette augmentation serait due aux retours des congés d'été.

Les régions Île de France et Provence-Alpe-Côte d'Azur sont les plus touchées avec respectivement 48% et 12% des épisodes. Cependant, la répartition géographique des épisodes est de moins en moins hétérogène avec le temps. La région Normandie fait partie des moins touchées en France métropolitaine avec en 11 ans 26 épisodes au total, représentant environ 1% des signalements.

Des épisodes secondaires ont été rapportés dans 12% des cas. Cette proportion est variable mais représentait 10% en 2015, taux le plus bas. De plus, le nombre de cas secondaires par épisode a fortement chuté : d'une moyenne de 14 et d'une médiane de 3,5 en 2001, ces chiffres sont respectivement de 3,5 et de 2 en 2015.

Les bactéries majoritaires étaient *Klebsiella pneumoniae* (58%) suivies d'E.coli (36%), ces dernières étant en augmentation (42% en 2015). Ce dernier chiffre et le fait que les souches provenant des LABM de villes sont en augmentation (25% en 2015), suggèrent une diffusion communautaire de ces souches.

Dans la quasi-totalité des épisodes, une seule carbapénèmase était produite. L'OXA-48 ou des OXA-48-like sont majoritaires (78%), sauf à la Réunion où la carbapénèmase NDM est essentiellement isolée. La proportion de NDM et surtout celle d'OXA-48 sont en augmentation. Lorsqu'un épisode était en lien avec l'étranger, les carbapénèmases étaient majoritairement OXA-48 pour le Maroc, l'Algérie, la Tunisie et la Turquie, NDM pour l'Inde et KPC pour la Grèce et l'Italie [140].

II-1-3 Perspectives d'évolution

Les carbapénèmes étant des antibiotiques de dernier recours, leurs résistances peuvent être synonymes d'impasses thérapeutiques. Actuellement, une des alternatives est l'utilisation de colistine, dont le principal risque est sa toxicité rénale. La colistine est considérée comme une molécule de choix pour traiter les *Klebsiella* spp. résistant aux carbapénèmes. Toutefois, la résistance envers cette molécule est aussi en augmentation, notamment à partir d'un nouveau mécanisme de résistance transférable par plasmide chez les entérobactéries [27,141].

Dans un monde où les échanges commerciaux et touristiques se font de plus en plus facilement, l'importation de patients atteints de bactéries résistantes sera logiquement de plus en plus élevée. Aujourd'hui, le tourisme médical lié à la "*low cost medication*" est déjà une source identifiée d'importations comme, par exemple, des patients vivant en Grande-Bretagne et subissant une opération de chirurgie esthétique en Inde pour diminuer les coûts [142].

Selon un rapport britannique phare, en 2050, si aucune action n'est effectuée pour empêcher leur progression, les maladies infectieuses feront 10 millions de morts annuels, avec un coût cumulé pour l'économie globale de 100 000 milliards de dollars [7].

Enfin, dans les pires scénarios imaginés, de nombreuses avancées médicales seront annihilées. En effet, les chirurgies ont une balance bénéfice/risque favorable grâce à une antibioprofylaxie chirurgicale efficace. Le risque de développement d'une infection suite à la pose d'une prothèse de hanche est aujourd'hui inférieur à 2%. Dans les scénarios les plus pessimistes,

cette complication pourrait concerner 40 à 50% des patients opérés, dont 30% décèderaient. La balance bénéfice/risque serait donc défavorable dans de nombreux cas, au détriment d'une morbi-mortalité globalement en régression pour ces pathologies non prises en charge [104]. Pour de multiples raisons, le risque de bactériémies est supérieur chez les patients en insuffisance rénale terminale devant subir des dialyses et correspond à la deuxième cause de mortalité. Quelle sera l'évolution avec l'augmentation de l'antibiorésistance ? [7,82].

II-2 Des outils de lutte innovants contre l'antibiorésistance et la place des carbapénèmes

II-2-1 Stratégies innovantes de lutte contre l'antibiorésistance

II-2-1-1 Thérapies innovantes

II-2-1-1-1 Thérapies innovantes en association avec les carbapénèmes

Le **cyslabdan A**, un di-terpène produit par *Streptomyces* sp K04-0144 (Fig.17), n'a pas d'activité intrinsèque contre le SARM mais a la capacité de potentialiser l'activité de plusieurs bêta-lactamines contre celui-ci, en interagissant notamment avec FemA, protéine clé dans la résistance des SARM [143]. Cette action est particulièrement efficace avec les carbapénèmes. Parmi eux, c'est avec l'imipénème que l'association est la plus prometteuse, avec une activité 1000 fois plus importante (CMI réduit de 16 à 0,015 mg/L). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'activité contre les SASM par ces associations [144–146]. Bien que prometteuse, aucune association cyslabdan/carbapénème n'est disponible en 2017.

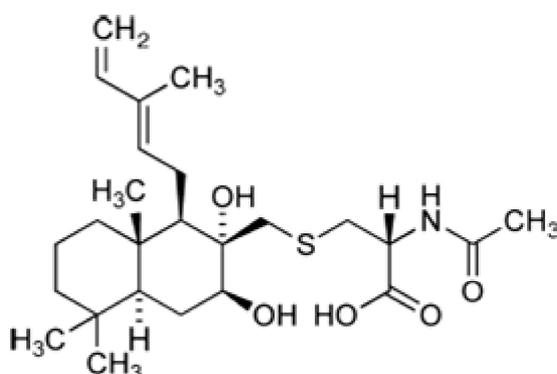


Figure 17 Molécule de Cyslabdan A [146].

Des formulations innovantes de carbapénèmes à partir de vecteurs de diffusions sont en développement. Une première méthode est la complexation du méropénème à une bêta-cyclodextrine, une "molécule-cage" qui permet une amélioration théorique du PK/PD par une libération prolongée du médicament dans l'organisme (Fig.18). Il a aussi été montré une diminution *in vitro* de la CMI face au *Pseudomonas aeruginosa*. L'hypothèse soutenue est une augmentation de la perméabilité de la membrane externe [147]. Une deuxième stratégie est la conjugaison de molécules de carbapénèmes du groupe 2 avec des nanoparticules d'or par une liaison non covalente entre le doublet liant de l'atome de soufre de l'antibiotique et la surface d'or de la nanoparticule, permettant de restaurer *in vitro* la sensibilité des 2 carbapénèmes contre des souches initialement résistantes à *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae* [148]. En 2017 Ces stratégies manquent encore de recul avant d'envisager une utilisation médicale.

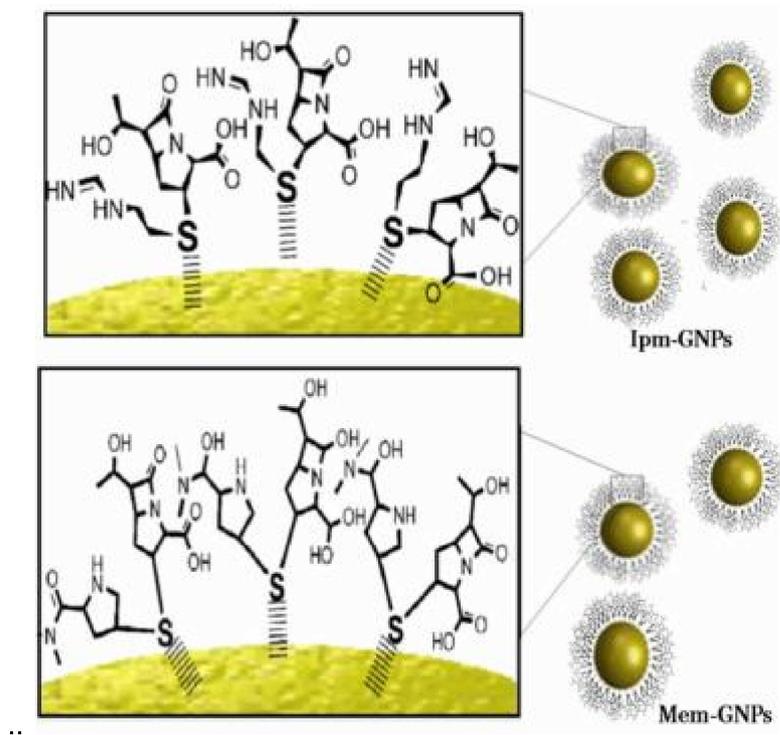


Figure 18 : Molécules d'imipénème et de méropénème conjuguées autour de nanoparticules d'or. Ipm : imipénème ; Mem : méropénème ; GNPs : Gold Nanoparticules (nanoparticules d'or) [148].

Un nouvel inhibiteur de bêta-lactamases, le varborbactam (anciennement RPX7009), a montré une efficacité contre des carbapénèmases de la classe A de Ambler notamment les KPC, mais pas contre ceux de la classe B ou D [149]. En mai 2017, la demande de "*New Drug Application*" est en cours auprès de la FDA pour une association entre le varborbactam et le méropénème en proportion 1/1[150]. Des résultats de phase III sont déjà publiés versus l'association pipéracilline-tazobactam (PTZ) dans des infections urinaires compliquées dont des pyélonéphrites aiguës [151].

L'imipénème/cilastatine/relebactam, actuellement en essai de phase III est une autre association de carbapénème/nouvel inhibiteur de bêta-lactamases, ayant un spectre semblant proche de l'association précédente [152–154].

II-2-1-1-2 Epargneurs de carbapénèmes

Afin de préserver l'efficacité des carbapénèmes, certaines molécules pouvant jouer le rôle d'épargneurs de carbapénèmes ("*carbapenem-sparing*" dans la littérature anglophone) sont récemment sur le marché ou en développement. En voici quelques exemples :

La témocilline est une bêta-lactamine dont l'AMM a été obtenue en 2014 sous la spécialité Négaban®, même si cette molécule est utilisée en Belgique et au Luxembourg depuis 1986. Son usage en France fait suite à la demande de nombreuses sociétés savantes françaises dans le but d'épargner l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, en particulier les carbapénèmes face aux EBLSE [155]. Son spectre est très limité aux bacilles à Gram négatif non anaérobies, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Cette spécialité est rétrocédable. En pratique, son utilisation peut être une alternative aux carbapénèmes dans les infections urinaires, y compris masculines, après documentation microbiologique, malgré un CTJ de 2 à 4 g/j est de 59,2 à 118,4€ dans notre ES [156].

Le ceftolozane, une céphalosporine associée au tazobactam, un inhibiteur de bêta-lactamases, est une association dont l'AMM a été obtenue en 2015 avec comme nom de la spécialité Zerbaxa®. Ses indications se restreignent chez l'adulte aux infections urinaires compliquées, aux pyélonéphrites aiguës et aux infections intra-abdominales compliquées. Cette association a l'avantage de rester active sur des E-BLSE et sur des *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes. Des essais de phase III sont en cours pour des indications pulmonaires [157–159]. La posologie usuelle de cette spécialité est de 3 g/j et son Coût de Traitement Journalier (CTJ) dans notre ES est de 274,5€/j.

Ceftazidime / avibactam est également une nouvelle association entre une céphalosporine et un inhibiteur de bêta-lactamases, sous la spécialité Zavicefta®. Elle résiste aux BLSE. Elle a l'avantage, par rapport à l'association précédente, de résister aux carbapénèmases de classes A, C et certaines de classe D dont OXA-48 et d'avoir une indication dans les pneumonies nosocomiales dont celles acquises sous ventilation mécanique [160]. La posologie usuelle de cette spécialité est de 6 g/j soit, pour notre établissement, un CTJ de 334€.

D'autres associations entre une céphalosporine et un inhibiteur de bêta-lactamases pouvant jouer le rôle d'épargneurs de carbapénèmes sont en développement, par exemple :

- l'aztréonam / avibactam en phase II [161],
- la ceftaroline / avibactam en phase II [162],
- la céfépime / zidebactam en phase I [163,164].

Une nouvelle aminoside (ou aminoglycoside), la plazomicine, a obtenu *in vitro* des CMI inférieures aux autres aminosides, au méropénème et à l'imipénème face à des Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes (ERC) [165]. De plus, il a été observé *in vitro* une synergie avec d'autres antibiotiques, notamment avec le méropénème, sur 20 % de souches d'Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC) [166]. En mai 2017, cette molécule était en phase III de développement [150].

Le céfidérocol est une céphalosporine sidérophore utilisant un nouveau mécanisme pour améliorer sa pénétration membranaire bactérienne. Il a été observé qu'en présence de *Pseudomonas aeruginosa*, la molécule se chélate avec le fer extracellulaire. Le complexe ainsi formé est transporté activement dans la bactérie via des transporteurs afin d'augmenter sa concentration intracellulaire [167]. Elle a montré une efficacité *in vitro* face à des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes, y compris ceux avec une résistance croisée à la colistine et aux aminosides, ou produisant des carbapénémases de classe A, B ou D, ainsi que face à *Stenotrophomonas maltophilia* [168–170]. En mai 2017, cette molécule était en phase III de développement [150].

Certaines nouvelles molécules peuvent jouer le rôle d'épargneurs de carbapénèmes. Néanmoins, les indications des AMM disponibles sont limitées et il est prévisible que le coût de ces nouveautés limite leur utilisation lors d'infections dues à des bactéries aux multiples résistances, carbapénèmes compris.

II-2-1-1-3 Autres stratégies innovantes

La phagothérapie est l'usage de bactériophages (ou phages), c'est-à-dire de virus qui ont la capacité de n'infecter que des bactéries. Cette technique permettrait une synergie ou une alternative aux antibiotiques contre les bactéries multi-résistantes, notamment. Ces "cocktails" de phages sont des médicaments qui sont susceptibles d'avoir une AMM. Dans le cadre de l'essai clinique Phagoburn, dont l'objet est d'évaluer des phages dans des infections chez des patients brûlés, des cocktails de phages anti-*E.coli* ou anti-*Pseudomonas aeruginosa* (PP1131) ont été utilisés. En France, le cocktail PP1131 a eu une ATU nominative, pour l'année 2015 uniquement. La remise en place d'une ATU nominative est en réflexion par l'ANSM [171]. Récemment, une association synergique entre la ciprofloxacine et des phages anti-*Pseudomonas aeruginosa* (PP1131) a été mise en évidence *in vitro* et *in vivo* dans des endocardites expérimentales sur des rats [172].

Afin de prévenir les transmissions croisées de bactéries pathogènes en ES et donc des Infections Associées aux Soins (IAS) par biocontamination de surfaces, plusieurs ES, dont 2 en France, ont **changé les poignées en inox par un alliage cuivreux**. Le cuivre ayant naturellement des propriétés biocides, le nombre de bactéries sur ces surfaces était significativement inférieur et a permis dans une des études de réduire de 58 % l'incidence des IAS dans une unité de soins intensifs. Ces mesures, couplées aux mesures d'hygiène recommandées, peuvent contribuer à limiter le transfert de diffusion de bactéries, avec un effet potentiel sur les IAS et les antibiorésistances [173,174].

II-2-1-2 Limites du modèle médico-économique des antibiotiques

Le modèle médico-économique des antibiotiques est peu attractif pour les industries pharmaceutiques, ce qui contribue au fait que les résistances bactériennes sont un poids de plus en plus lourd à porter. Peu de nouveaux antibiotiques ont été mis sur le marché ces dernières années, encore moins avec des mécanismes originaux. Plusieurs explications existent.

Les solutions les plus faciles à mettre en œuvre ont déjà été découvertes et utilisées. Le dépistage génomique initié dans les années 90 n'aurait pas permis d'avoir les résultats escomptés [7]. En effet, le séquençage complet du premier génome bactérien en 1995 avait suscité de nombreux espoirs mais, même si les technologies facilitent la détection de cibles potentielles, il reste très complexe de trouver un "candidat médicament". Une fois qu'une molécule active est découverte par criblage (appelé à ce stade un "Hit"), une des étapes les plus critiques est l'optimisation chimique des "candidats médicaments" avant les phases d'essais cliniques. Afin de minimiser le risque d'échec et le temps de cette étape, l'idéal serait de financer une équipe de chimistes pour une période ininterrompue de plusieurs années, afin de tester une gamme très large de candidats, ce qui représenterait un lourd investissement.

Pourtant, le retour de celui-ci n'est pas garanti. En effet, les antibiotiques peuvent être rendus inefficaces par résistance. A l'inverse de nombreux traitements antidiabétiques ou cardiovasculaires qui peuvent durer plusieurs années, voire à vie, les temps de traitements des

antibiotiques en curatif sont très courts. Les formations et campagnes de bon usage des antibiotiques tendent à limiter à la fois le nombre de prescriptions et leur durée [175]. Paradoxalement, un nouvel antibiotique avec un mécanisme d'action original, capable d'être actif sur des BMR, ne serait, pour des raisons écologiques aujourd'hui évidentes, prescrit qu'en derniers recours [104].

Enfin, la première pénicilline, découverte en 1928, a permis de révolutionner le pronostic des infections bactériennes, si bien qu'aujourd'hui la mortalité par infection dans un pays comme la France est pour le moment beaucoup plus faible que pour d'autres pathologies comme les maladies cancéreuses (1,9% versus 30%) [176]. La plupart des antibiotiques utilisés en routine sont libres de licence et donc relativement peu coûteux. Ainsi, un traitement qui s'élèverait à plusieurs dizaines ou centaines d'euros par jour, afin de compenser ce modèle économique peu attractif pour les firmes pharmaceutiques, serait potentiellement mal accepté par le grand public et par les professionnels de santé, y compris dans les pays les plus aisés [177].

C'est donc sans surprise que, sur l'ensemble des 38 milliards de dollars que représente l'investissement en recherche et développement des firmes pharmaceutiques entre 2003 et 2013, seulement 1,8 milliards est consacré à la recherche (<5%). Il est à noter que sur cette période, alors que la résistance bactérienne progressait, les investissements diminuaient [7].

Les molécules en développement issues des firmes pharmaceutiques sont donc plus faibles dans ce secteur que dans d'autres. En 2015, 800 molécules étaient en développement dans le domaine de l'oncologie [178] et 240 dans celui de l'immuno-oncologie en 2017 [179]. De la même source, seulement 124 l'étaient dans les infections bactériennes en 2013 [180]. En mai 2017, 41 nouvelles molécules ou associations étaient en développement sur le marché Nord-Américain. Parmi elles, seulement 3 avaient un potentiel contre les bacilles à Gram négatif, ou entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : 1 dont la firme a transmis la demande à la *Food and Drug Administration* (FDA) et 2 en phase III [150].

II-2-1-3 Des solutions pour dynamiser le développement de nouveaux antibiotiques.

Les limites de ce modèle médico-économique sont connues des instances. Ainsi, le Parlement Européen a considéré que la recherche de nouveaux moyens de lutte contre l'antibiorésistance est essentielle et a demandé officiellement à la Commission Européenne et aux Etats Membres de proposer un cadre législatif encourageant le développement de thérapies innovantes [181].

Plusieurs solutions ont été proposées pour dynamiser l'investissement et le développement dans la recherche contre l'antibiorésistance, notamment dans de nouveaux antibiotiques.

Puisque le bon usage est en contradiction avec la consommation et donc les ventes d'un nouvel antibiotique, il est par exemple proposé de créer un "business model" où le retour sur investissement serait totalement ou partiellement indépendant du prix et des quantités de médicaments vendus : cette piste porte le nom de "*delinkage*" (décalage) dans les pays anglo-saxons. Cela permettrait pour les industriels un retour sur investissement industriel concret et indépendant du marché. Ainsi, les firmes ne seraient pas en conflit d'intérêt pour informer et faire des recherches complémentaires sur le bon usage et la juste prescription/administration de leurs produits, sans encourager la surconsommation. De plus, cela permettrait un accès plus facile aux populations défavorisées, surtout si les financements prenaient en compte ce facteur [182]. Il existe des dizaines de systèmes qui s'hybrident. Certains proposent aux firmes de garder leurs licences, d'autres non. Voici plusieurs exemples [183] :

- Le fait que l'acheteur (organisme privé ou public) acquière non pas le produit mais la licence. Les produits seraient distribués sans paiement supplémentaire. Dans ce contexte, il faudrait alors contrôler le bon usage des acquéreurs car un accroissement de la consommation ne se traduirait pas par une augmentation du coût.
- Le système proposé par l'*Antibiotic Health Impact Fund* (AHIF). Le médicament serait vendu au prix marginal. En contrepartie, la somme perçue par l'entreprise serait basée sur l'impact clinique et la répercussion sur les futures résistances bactériennes. Ce système est novateur dans le sens où il fournit des incitations à l'entreprise privée pour

garantir le bon usage et atteindre des objectifs de santé publique. Cette pratique pourrait aussi être utilisée dans le cadre d'un rachat de brevet.

Dans ces hypothèses, les acquéreurs pourraient être l'Etat ainsi que les organismes d'assurance. Une solution retenue serait de créer une instance mondiale qui recevrait des fonds d'un ensemble d'états, afin de gérer au mieux l'utilisation du produit selon les besoins et l'épidémiologie mondiale [104].

II-3 L'*Antimicrobial Stewardship Program* : la lutte contre les antibiorésistances sur le terrain

Plusieurs analyses dans des ES européens ont mis en évidence que la proportion d'antibiothérapie non appropriée était très importante, atteignant parfois 30-50% dans certaines publications, dès les années 1990 mais aussi dans des publications récentes [184–186]. Dans une de ces études récentes effectuées en Roumanie, les auteurs ont observé que l'imipénème et le méropénème faisaient partie des 3 antibiotiques les plus prescrits parmi les 11 à prescriptions restreintes. Les prescriptions de ces 2 molécules étaient considérées comme inappropriées dans 47 et 44% des cas, respectivement [185]. Les mêmes proportions ont été retrouvées récemment aux Etats-Unis d'Amérique par le *Center for Disease Control and prevention* (CDC) [82].

Se basant sur cette constatation, cet organisme indique que stopper même une partie de ces prescriptions inappropriées ou inutiles contribuerait fortement à la limitation de la propagation de l'antibiorésistance. Une solution proposée est l'*Antimicrobial Stewardship* [82].

II-3-1 Définition et objectifs

Gerding définit l'*Antimicrobial Stewardship* en 2001 à partir d'un guide publié en 1997 sur la prévention de l'antibiorésistance en ES par la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) et l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [11,12]. L'*Antimicrobial Stewardship* est définie comme étant "la sélection optimale de l'antibiotique, de la dose et de la durée de traitement pour traiter ou prévenir le plus efficacement des infections, tout en minimisant la toxicité pour le patient et l'impact sur la résistance bactérienne" [11]. Le terme *Antimicrobial Stewardship* peut être traduisible en Français par "une gestion ou une intendance de l'utilisation des antimicrobiens". Dans la suite de cet exposé, nous utiliserons le terme anglophone.

Comme la définition l'indique, les objectifs sont multiples.

Premièrement, optimiser de façon pluridisciplinaire l'antibiothérapie du patient en utilisant la règle des 4 **D** : "*right Drug, right Dose, De-escalation to pathogen-directed therapy, and right Duration of therapie*" qui correspond en Français au bon médicament, à la bonne posologie, à la désescalade du spectre dirigée contre le pathogène visé, et à la bonne durée de l'antibiothérapie [187].

Deuxièmement, l'*Antimicrobial Stewardship* a pour objectif de prévenir l'usage inutile, inapproprié ou abusif d'antibiotiques. L'utilisation inutile d'un antibiotique est possible lors d'une infection virale, d'une maladie non infectieuse, d'une infection bactérienne ne nécessitant pas d'antibiotiques ou d'une colonisation bactérienne sans infection. Un exemple d'usage inapproprié est l'utilisation d'un antibiotique à spectre large incluant les bactéries multi-résistantes (comme les carbapénèmes) dans des infections communautaires ou une mauvaise adaptation à la documentation microbiologique. La définition de l'usage abusif d'un antibiotique est plus abstraite mais pourrait être utilisée pour l'usage préférentiel d'un antibiotique par rapport à un autre à cause de l'influence excessive de visiteurs médicaux, voire en raison d'un conflit d'intérêts [187].

Troisièmement, minimiser l'émergence de résistances bactériennes [187].

De façon indirecte, le fait de répondre à ces objectifs permet de diminuer le coût de la prise en charge du patient, en prévenant des complications dues aux infections et/ou aux effets indésirables médicamenteux, en diminuant les infections associées aux soins multirésistantes et/ou les Infections à *Clostridium difficile* (ICD), en raccourcissant la durée d'hospitalisation et généralement en baissant les dépenses pharmaceutiques [12,82].

II-3-2 Modalités de développement d'un *Antimicrobial Stewardship Program* dans un établissement de santé

En 2007 l'*Infectious Diseases Society of America* et la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (IDSA et SHEA) diffusent des recommandations sur la mise en place d'un ASP, basées sur une revue bibliographique [188].

Puisque l'*Antimicrobial Stewardship* a des objectifs multiples, il est nécessaire de réunir une équipe pluridisciplinaire pour les mettre en place et les gérer. Celle-ci doit être idéalement constituée :

- D'un médecin spécialiste des maladies infectieuses,
- D'un pharmacien clinicien avec une formation en maladies infectieuses,
- D'un microbiologiste,
- D'un informaticien,
- D'un hygiéniste,
- Et d'un épidémiologiste [188].

Cette équipe devrait aussi être dirigée par le premier de ces professionnels ou bien codirigée par les deux premiers. Il est notifié que ce temps nécessiterait d'être rémunéré. L'équipe multidisciplinaire doit aussi demander à la direction de l'établissement d'avoir l'autorité, les moyens financiers et l'infrastructure nécessaires pour mener à bien leurs missions.

Une coopération avec la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), les différentes instances et les comités en lien avec l'hygiène et le bon usage des anti-infectieux, est indispensable. Il est aussi souhaitable que le programme soit sous l'égide de la direction qualité de l'établissement.

Les deux principes de bases, mais non exclusifs, sont :

Premièrement, une intervention prospective de l'utilisation des anti-infectieux avec une interaction directe auprès du prescripteur peut diminuer l'usage inapproprié des anti-infectieux.

Cette intervention doit être effectuée soit par un médecin infectiologue, soit par un pharmacien clinicien ayant reçu une formation complémentaire aux maladies infectieuses [188]. Deuxièmement, l'utilisation d'un support de prescription spécifique, en lien avec une stratégie de restriction, peut avoir un effet significatif et immédiat sur les coûts et les consommations liés aux anti-infectieux [188]. L'étude systématique Cochrane nuance ce dernier point en indiquant que, bien que les mesures restrictives ont un impact sur les prescriptions et sur l'écologie locale respectivement dès 1 et 6 mois, il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec des mesures persuasives après 1 ou 2 ans d'action [189]. A long terme, les mesures persuasives sont donc aussi efficaces que les mesures restrictives.

En parallèle, il est suggéré de mettre en place d'autres actions complémentaires, dont voici une liste non exhaustive [188] :

- Les formations ont une efficacité relative si elles sont organisées seules mais peuvent avoir un impact important, particulièrement sur l'adhésion des prescripteurs, si elles accompagnent un *Antimicrobial Stewardship Program*,
- La modification de la voie parentérale à la voie orale, pour les anti-infectieux ayant d'excellentes biodisponibilités lorsque le contexte clinique le permet, facilite, par l'élaboration de guides, la diminution du séjour du patient et des coûts associés,
- L'optimisation de la posologie, individualisée en fonction du patient, de sa pathologie infectieuse et des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anti-infectieux,
- L'utilisation judicieuse des associations d'anti-infectieux, pouvant notamment être pertinentes dans les initiations empiriques pour les infections graves à risques de multirésistance,
- La désescalade des antibiothérapies, c'est-à-dire la substitution du traitement initial par un autre avec un spectre plus étroit adapté à la documentation microbiologique effectuée par le laboratoire,

- La mise en place de guides de bon usage des anti-infectieux, développés de façon multidisciplinaire, fondée sur des preuves pratiques et adaptées à l'écologie locale investiguée par le laboratoire de microbiologie.

Le CDC propose en 2013 d'autres actions complémentaires [82] :

- La réévaluation de l'antibiothérapie au bout de 48 à 72 heures,
- Le prélèvement microbiologique, lorsque le contexte le permet, pour mise en culture avant l'initiation des antibiotiques afin de confirmer le diagnostic et d'adapter l'antibiotique au spectre le plus étroit possible. Le contexte peut permettre d'attendre la documentation microbiologique avant de débiter l'antibiothérapie.

Enfin, la mesure du suivi des interventions de l'équipe pluridisciplinaire et des potentiels impacts cliniques, microbiologique et financier. L'analyse de ces données est indispensable pour pérenniser un *Antimicrobial Stewardship Program*. Les différentes sources d'informations peuvent être le laboratoire de microbiologie afin d'avoir l'évolution des colonisations ou des infections par des bactéries résistantes, ou la pharmacie à usage intérieur afin d'objectiver les consommations des antibiotiques [188].

D'un point de vue pratique, le CDC met à disposition une check-list pour faciliter la préparation d'un projet d'*Antimicrobial Stewardship* [190].

II-3-3 Impacts de l'*Antimicrobial Stewardship*

Au sein d'un ES, de nombreux biais peuvent influencer les impacts potentiels d'un *Antimicrobial Stewardship Program* et il peut être difficile de les mettre en évidence. Toutefois, une étude systématique Cochrane a eu pour objectif d'évaluer l'impact des interventions dans le cadre de l'ASP [189]. Dans la version publiée en février 2017, 89 études décrivant 95 interventions ont été analysées.

II-3-3-1 Impacts cliniques

Cette étude Cochrane a pu démontrer que les *Antimicrobial Stewardship* ayant pour objectif de diminuer les prescriptions excessives d'antibiotiques ont été associées à une diminution des ICD [189]. Ces résultats sont cohérents puisque les patients sous antibiotiques ont un risque 7 à 10 fois plus important de subir une ICD. Aux Etats-Unis d'Amérique, les ICD causent environ 500 000 infections et 15 000 morts par an [191].

De plus, une méta-analyse des résultats cliniques a identifié 4 interventions ayant pour but d'améliorer l'efficacité de la prescription dans les pneumonies où la diminution de la mortalité était significative, malgré le fait que la mortalité dans 9 autres interventions n'était pas significativement modifiée [189].

Les données montrant un impact clinique significatif de l'ASP sont limitées mais d'autres résultats mettent ceci en évidence à partir des interventions d'une Equipe Transversale d'Infectiologie (ETI). Schmitt et al. a par exemple observé parmi les données de 270 000 dossiers d'hospitalisations issues de l'assurance maladie Etats-Uniens que les patients ayant subi une infection et bénéficié de l'intervention d'un médecin infectiologue ont eu un indice de mortalité par séjour et une mortalité à 30 jours statistiquement inférieurs à ceux n'ayant pas bénéficié de cette intervention ($p < 0,001$) [192].

II-3-3-2 Impacts microbiologiques

La revue systématique Cochrane a mis en évidence que les interventions visant à réduire les prescriptions excessives ont été associées à une diminution des colonisations et infections à bactéries résistantes comme les bacilles à Gram négatif résistants aux aminosides ou aux céphalosporines, aux SARM et aux *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (ERV) [189]. De nombreuses études ont établi une forte corrélation entre la diminution de la consommation d'imipénèmes et la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes ainsi qu'aux autres bêta-lactamines [88–91]. Dans ces études, les corrélations entre la

consommation et la résistance avec les autres molécules testées (ciprofloxacine, ceftazidime, PTZ) étaient soit inférieures à l'imipénème soit non significatives (sauf pour les aminoglycosides où la corrélation était aussi forte).

II-3-3-3 Impacts économiques

Le guide élaboré en 2007 par l'IDSA et la SHEA signale que les *Antimicrobial Stewardship* peuvent, en plus d'améliorer la prise en charge du patient, s'autofinancer voire même réaliser des économies, aussi bien dans des centres universitaires que dans des centres de moins de 150 lits [193,194].

Dès 2011, de nombreuses études ont permis d'établir qu'un programme complet pouvait, à l'échelle d'un ES, aboutir à une économie de 200 000 à 900 000 dollars chaque année [187]. Dans une affiche promulguant l'intérêt de l'*Antimicrobial Stewardship*, le CDC apporte le chiffre de 17 millions de dollars économisés en 8 ans, soit plus de 2 millions d'euros par an [82]. Concernant les carbapénèmes, une étude comparative prospective sur deux périodes de 2 ans dans un ES mère-enfant a mis en exergue que la consommation a significativement diminué de moitié dans le secteur pédiatrique, ceci associé à une baisse du coût de cette classe d'antibiotiques dans le secteur pédiatrique [195].

Lorsque l'*Antimicrobial Stewardship* se concentre sur un médicament ayant un coût plus élevé, un petit nombre d'interventions peut être suffisant pour impacter de façon importante le budget de la PUI. Un ES États-Unien a montré en 1993 que la consommation de l'imipénème dans son établissement correspondait à 21,6% du budget des anti-infectieux intraveineux et était dédiée à l'imipénème avant un *Antimicrobial Stewardship*. Lorsque le contexte l'autorisait, il était proposé aux prescripteurs de faire une désescalade par la ceftriaxone ou la ceftazidime. Avec une adhérence de 59% en 18 mois, soit sur seulement 23 cas, l'imipénème représentait plus de 14,5% du budget des anti-infectieux intraveineux, correspondant à 3000 \$ soit 130 \$ par intervention acceptée [196].

II-3-4 Limites de l'*Antimicrobial Stewardship*

L'*Antimicrobial Stewardship* peut avoir des effets néfastes collatéraux car elle ne vise, le plus souvent, qu'une molécule ou qu'une famille d'anti-infectieux. Les pratiques peuvent évoluer dans une direction non prévue, par exemple être la source de mésusage sur une autre famille.

Un suivi des céphalosporines sur un ES de 500 lits avait, en 1996, abouti à une diminution de celle-ci et de la résistance de *Klebsiella* spp. à la ceftazidime. Cependant, la consommation de l'imipénème avait crû de 140,6% et il y eut une augmentation significative des résistances de *Pseudomonas aeruginosa* contre l'imipénème dans l'ensemble de l'ES (69%) [197].

Cet effet est particulièrement retrouvé dans les stratégies restrictives parce qu'elles induisent un résultat immédiat sur les prescriptions dès le premier mois [189]. Car il faut tenir compte du fait que la diversité de prescriptions est aussi un facteur de protection contre les résistances. Ainsi, limiter de façon abrupte de nombreuses molécules largement utilisées comme dans notre exemple précédent (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime...), *a fortiori* avec un accompagnement insuffisant, induit pour les prescripteurs une très forte diminution des possibilités de prescription sans restriction [198]. Cette pression déplace les pratiques vers un nouveau mésusage d'antibiotiques (l'imipénème), ayant pour conséquence la résistance associée (*P. aeruginosa* résistant à l'imipénème). Ce déplacement de résistance est appelé "*squeezing the balloon*" [199].

PARTIE III :

**MISE EN PLACE D'UN *ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP*
PROGRAM SUR LES CARBAPENEMES AU CHU DE CAEN**

III-1 Introduction

En France et en Europe, l'antibiorésistance des entérobactéries aux C3G augmente depuis les années 2000, principalement due à une résistance transmissible : les BLSE [2,100]. Plus préoccupant encore, ces souches deviennent multirésistantes envers les autres familles usuellement utilisées : en 10 ans, les proportions de souches d'*E.coli* et de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux C3G, seules ou associées aux FQ et aux aminosides, ont été multipliées entre 7 et 8 fois [99,100]. Ceci conduit à l'usage de plus en plus important des carbapénèmes.

En réponse, le gouvernement Français a instauré un certain nombre d'actions dans les établissements de santé en 2002, comme la mise en place d'une CAI, la désignation d'un médecin référent en infectiologie et la réévaluation des prescriptions d'antibiotiques à 48-72h et 7-10 jours [200]. En 2010, une autre circulaire a demandé aux CAI d'inscrire les carbapénèmes dans leur liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée [201]. En 2013, l'ANSM élabore une liste des antibiotiques critiques dans laquelle les carbapénèmes figurent [13].

Ces mesures ne sont néanmoins pas suffisantes. En effet, une étude portant sur la Surveillance des Prescriptions des Antibiotiques dédiée aux Carbapénèmes (SPA-Carb), a été menée par Gauzit et al. entre octobre et décembre 2011 dans plusieurs ES sur la base du volontariat. Elle a montré plusieurs éléments symptomatiques d'un mésusage en France, comme l'absence de prélèvement microbiologique dans 16,9% des traitements empiriques par carbapénème ou, après documentation par un bacille à Gram négatif, une désescalade par une bêta-lactamine ou une FQ pour seulement 48,5% des traitements [202].

La consommation de carbapénèmes de notre établissement a été comparée à celles aimablement communiquées par 4 autres CHU. Cette comparaison met en évidence une forte disparité (Fig. 19). La consommation moyenne de ces CHU suit une tendance similaire mais légèrement inférieure à celle provenant de la base de données de 29 CHU issues de Consores en 2016 [203].

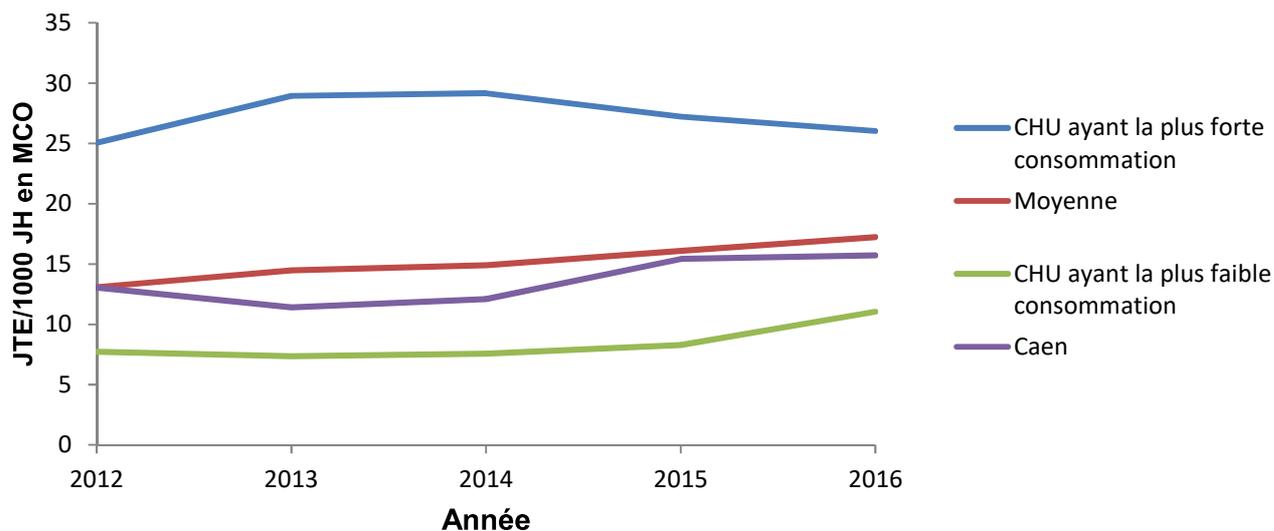


Figure 19 : Comparaison de la consommation de carbapénèmes entre 5 CHU en JTE/1000 JH en MCO.

JTE : journée de traitement évaluée ; JH : journées d'hospitalisation ; MCO : médecine chirurgie obstétrique.

La consommation en carbapénèmes du CHU de Caen est proche de la moyenne des 5 CHU et correspond à la médiane de consommation de carbapénèmes provenant de la base de données des 29 CHU issues de Consores en 2016 [203]. Toutefois, la consommation dans notre établissement a plus que doublé en 10 ans (+127%) et a augmenté de 66% en 5 ans (Fig. 20).

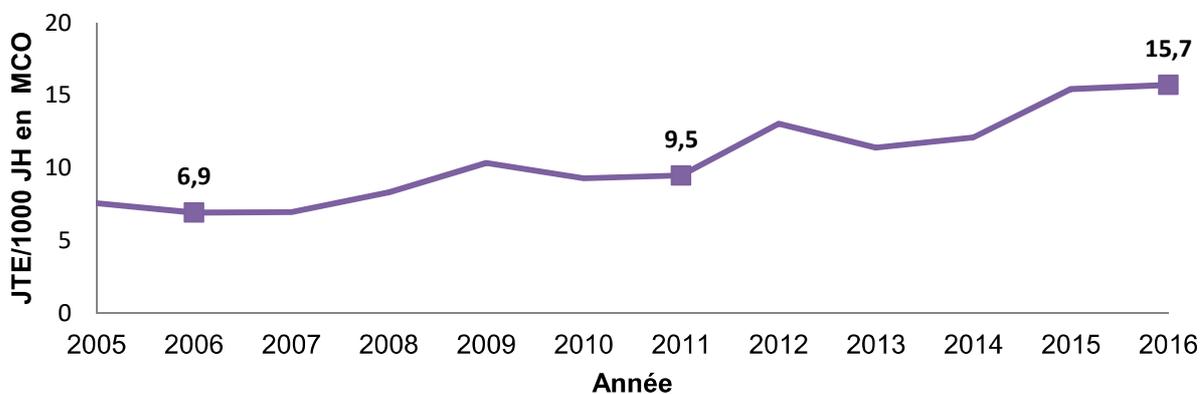


Figure 20 : Evolution de la consommation de carbapénèmes au CHU de Caen en JTE /1000 JH en MCO entre 2005 et 2016.

JTE : journée de traitement évaluée ; JH : journée d'hospitalisation ; MCO : médecine chirurgie obstétrique.

Bien que les résistances de *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime et à la ciprofloxacine soient en baisse en 2016, elles restent élevées par rapport aux autres CHU, en particulier pour la ciprofloxacine.

Concernant les entérobactéries, le CHU de Caen a mis à disposition de Consores des résistances d'*E.coli*, de *Klebsiella pneumoniae* et d'*Enterobacter cloacae*. Leurs résistances aux C3G se situent autour de la médiane par rapport aux autres CHU. Pour l'ertapénème, la proportion de souches d'*Enterobacter cloacae* non sensibles de notre CHU est une des plus élevée (16-19%), tandis qu'*E.coli* et *Klebsiella pneumoniae* ont des résistances parmi les plus basses pour l'ertapénème.

La résistance des entérobactéries à l'imipénème est du même ordre de grandeur entre les CHU. Pour *Pseudomonas aeruginosa*, les taux de résistances à l'imipénème sont plus variables. Notre ES fait partie des CHU les plus concernés par ce problème avec une résistance de ce germe à l'imipénème dans environ 1 cas sur 4. Au regard des enjeux écologiques que sont les ERG et EPC, l'usage de carbapénèmes constitue une "fausse solution" (cf. partie II).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence des initiations de traitements par carbapénèmes au sein de l'établissement, grâce à la mise en place d'un *Antimicrobial Stewardship Program* validé par la CAI. Cette revue de pertinence s'appuie sur différentes recommandations de bon usage des carbapénèmes [39,54,204,205].

III-2 Matériels et Méthodes

Une enquête prospective monocentrique a été réalisée dans un CHU de 1500 lits entre le 6 mars et le 31 juillet 2017 soit durant 5 mois. Le choix des Unités Fonctionnelles (UF) incluses dans l'étude est basé sur l'analyse des consommations et des initiations de traitement de l'année précédente par service, de la compatibilité des spécialités médicales avec les recommandations et de la charge de travail induite par le suivi des prescriptions de l'ETI.

Le recueil des initiations de carbapénèmes a été réalisé, après avoir prévenu les médecins concernés, dans les services de soins pour adultes de :

- Chirurgie urologique,
- Chirurgie digestive,
- Chirurgie neurologique,
- Chirurgie orthopédique (dont les prescriptions d'antibiotiques sont séniorisées par un médecin infectiologue),
- Réanimation chirurgicale,
- Réanimation médicale,
- Pneumologie,
- Néphrologie,
- Maladies infectieuses et tropicales.

Les patients, en dehors des UF impliqués ci-dessus, ont été exclus du recueil. Les patients atteints de mucoviscidose ont également été exclus en raison de la particularité de leurs infections bactériennes. Ces patients font l'objet d'une prise en charge et d'un suivi spécifique par des pneumologues spécialisés dans cette pathologie, en lien avec le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) du CHU de Caen [206–208].

III-2-3 Méthodes d'évaluation utilisées

III-2-3-1 Modalités de recueil et de suivi

Le recueil de données a été réalisé tous les jours ouvrés par un interne en pharmacie à partir :

- Du logiciel de gestion des produits pharmaceutiques de la PUI (PHARMA™ fourni par COMPUTER ENGINEERING),
- Du Dossier Patient Informatisé (DPI) incluant les prescriptions, les données biologiques dont les microbiologiques (M-CROSSWAY™ fourni par MAINCARE SOLUTIONS),
- Des prescriptions papier des antibiotiques suivis pour les services de l'étude ne bénéficiant pas de la prescription informatisée, c'est-à-dire les réanimations chirurgicale et médicale (annexe 1).

Une fiche d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes (annexe 2) a été rédigée à partir des recommandations de bon usage des carbapénèmes issues des différentes sociétés savantes [39,54,204,205]. Elle a été validée par le médecin référent et le pharmacien président de la CAI dans un premier temps puis par la CAI de l'établissement.

Pour chaque patient à inclure, cette fiche a été complétée en plusieurs étapes :

1) Dès réception de l'ordonnance, l'interne en pharmacie a adressé la première partie de la fiche à un infectiologue de l'ETI.

2) L'infectiologue a rempli la fiche lors de son évaluation après analyse du dossier et contact avec le primo-prescripteur. Les critères de conformité ont différé selon que la prescription était empirique ou documentée.

➤ En cas de prescription probabiliste, la prescription est considérée comme conforme si les 2 critères suivants sont réunis :

- Un critère de gravité parmi :
 - Infection urinaire grave,
 - Choc septique/sepsis grave,
 - Péritonite associée aux soins,
 - Neutropénie fébrile.
- Un facteur de risque de BLSE parmi :
 - Voyage en zone d'endémie,
 - Rapatriement sanitaire,
 - Hospitalisation inférieure à 3 mois,
 - Vie en Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ou Soins de Longue Durée (SLD) **et** sonde urinaire à demeure ou gastrostomie,
 - Colonisation ou infection à E-BLSE ou *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime (CAZ-R) inférieure à 6 mois,
 - Epidémie à E-BLSE dans l'unité,
 - Traitement par C3G ou FQ inférieur à 3 mois,
 - Echec ou récurrence précoce (inférieur à 15 jours) après traitement par C3G, FQ ou PTZ.

- En cas d'infection documentée, la prescription est considérée comme conforme si les 3 critères suivants sont réunis :
 - Un critère de gravité parmi :
 - Infection d'organe,
 - Choc septique/sepsis grave,
 - Neutropénie fébrile.
 - Isolement d'une E-BLSE, d'un *P. aeruginosa* CAZ-R ou d'un *A. baumannii*,
 - Absence de désescalade possible vers un autre antibiotique, notamment PTZ, FQ, C3G (ou cotrimoxazole pour les infections urinaires).

L'infectiologue a conclu son évaluation en indiquant si :

- Il n'y avait pas indication à une antibiothérapie,
- La prescription de carbapénème était conforme, sous réserve d'une adaptation si la prescription avait été empirique,
- Le contexte de prescription n'était pas conforme pour poursuivre le traitement par un carbapénème. L'infectiologue a précisé alors l'alternative proposée.

3) La fiche d'évaluation a ensuite été retournée à la pharmacie. L'interne en pharmacie

a contrôlé :

- L'observance des mesures proposées par l'infectiologue,
- De façon rétrospective, si la traçabilité des administrations par l'IDE a correspondu aux administrations de carbapénèmes prévues par la prescription.

4) Ces éléments ont été recueillis par l'interne en pharmacie :

- Le poids,
- Si une première administration a été effectuée dans une autre UF que celle où est hospitalisé le patient au moment du premier recueil,
- Si l'initiation a eu lieu dans un service d'urgence,
- Si l'initiation a eu lieu en garde,
- Le nombre de jours entre l'initiation du traitement par carbapénème et l'évaluation par l'infectiologue,
- Si des prélèvements microbiologiques ont été effectués avant ou au moment de l'instauration du carbapénème,
- La documentation microbiologique éventuelle,
- La durée du traitement par carbapénème,
- Si, depuis l'instauration du carbapénème, un prélèvement microbiologique a mis en évidence une infection ou une colonisation par une bactérie ayant une résistance acquise à un carbapénème.

La méthode d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) utilisée lors de cette étude a été validée par la cellule d'appui méthodologique EPP (CAMEPP) du CHU. L'indicateur principal a été le ratio de prescriptions évaluées conformes sur le nombre total de prescriptions évaluées. Sur les 5 mois de l'étude, le tour 1 a eu lieu durant le mois de mars et le tour 2 durant le mois de juillet.

La consommation de carbapénèmes en DDJ/1000 JH dans les services inclus dans l'étude a été comparée à celle de la même période de l'année précédente.

III-2-3-2 Analyses statistiques

Le test du khi-deux ou le test de Fisher a été utilisé. Lorsque les conditions d'application du test du khi-deux n'ont pas été réunies, le test de Fisher a été utilisé en alternative. Le test de Wilcoxon - Mann Whitney a été exploité pour comparer des durées médianes de traitement. L'erreur de première espèce utilisée a été de 5%.

III-3 Résultats

III-3-1 Caractéristiques de la population étudiée

94 patients ont été inclus lors de l'étude. Le sex-ratio (H/F) a été de 1,61 pour 104 initiations de carbapénèmes soit une moyenne de 21 par mois. 8 patients ont été inclus deux fois et 1 seul trois fois. L'âge moyen des patients a été de 63,9 ans [16 ; 93] pour une médiane de 66 ans. Le poids moyen a été de 73,8 kilogrammes (kg) [34,5 ; 180] pour une médiane de 70 kg.

Les principales caractéristiques des prescriptions sont présentées dans le tableau 5.

Le carbapénème le plus prescrit a été l'imipénème (n = 77 ; 74%), devant le méropénème (n = 18 ; 17%) et l'ertapénème (n = 9 ; 9%). Les infections incluses étaient principalement localisées aux niveaux pulmonaire (n = 36 ; 35%), urinaire (n = 24 ; 23%) et intra-abdominal (n = 18 ; 17%). Lorsqu'une indication était neuro-méningée seul le méropénème était prescrit. 1 des prescriptions initiées à partir d'un prélèvement distal protégé une semaine plus tôt ne correspondait à aucune infection lors de l'évaluation infectiologique. Les prescriptions étaient majoritairement empiriques (n = 67 ; 64%).

La traçabilité d'un prélèvement microbiologique avant ou au moment de l'instauration empirique d'un traitement par carbapénème a été retrouvée dans 63 dossiers (94%) soit, en incluant les traitements documentés, dans 100 dossiers (96%).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et des prescriptions participant à l'étude (n = 104).

	Nombre	Pourcentage
<i>Carbapénème prescrit</i>		
Imipénème	77	74%
Méropénème	18	17%
Ertapénème	9	9%
<i>Localisation de l'infection</i>		
Pulmonaire	36	35%
Urinaire	24	23%
Intra-Abdominale	18	17%
Bactériémie	13	13%
Ostéo-articulaire	5	5%
Neuro-méningée	4	4%
Sans point d'appel	3	3%
Aucune	1	1%
<i>Type de prescription</i>		
Empirique	67	64%
Documentée	37	36%
<i>Prélèvement microbiologique à l'instauration empirique</i>		
	63	94%
<i>Croissance bactérienne si prélèvement microbiologique (empirique)</i>		
	42	66%
<i>Réévaluation de la prescription informatique ou tracée dans le dossier</i>		
Oui	83	80%
Non	17	16%
Non applicable	4	4%
<i>Réévaluation de la prescription informatisée</i>		
Oui	9	17%
Non	42	81%
Non applicable	1	2%
<i>Indication renseignée (prescription informatisée ou primo-ordonnance papier)</i>		
Oui	68	65%
Non	34	33%
Non applicable	2	2%
<i>Initiation en garde</i>		
	43	41%
<i>Type de service de soins</i>		
Réanimation	52	50%
Chirurgie (hors orthopédique)	23	22%
Médecine	18	17%
Maladies infectieuses	7	7%
Chirurgie orthopédique	4	4%
<i>Statut du prescripteur</i>		
Interne	69	66%
Médecin sénior	29	28%
Infectiologue	3	3%
Non connu	3	3%
<i>Si interne, séniorisation tracée (prescription informatisée ou primo-ordonnance papier)</i>		
Oui	16	23%
Non	53	77%
<i>Cohérence entre les carbapénèmes prescrits et administrés</i>		
Oui	96	92%
Non	3	3%
Non connu	5	5%

La réévaluation du traitement par carbapénème est majoritairement tracée dans le dossier du patient (n = 83 ; 80%). Le statut non applicable a été attribué en cas d'administration unique dans un contexte d'antibioprophylaxie chirurgicale (n = 1) ou en cas de décès survenant dans les 72h après instauration (n = 3). Lorsque les prescriptions ont été informatisées, une minorité a été réévaluée sur le module dédié de réévaluation informatique (n = 9 ; 17%). Le statut non applicable a été attribué en cas d'administration unique dans un contexte d'antibioprophylaxie chirurgicale (n = 1).

L'indication de la prescription est précisée en commentaire sur la ligne de prescription informatisée dans 21 dossiers (40%) ou sur la primo-ordonnance papier dans 47 autres (90%) pour un total de 68 (65%). Pour 2 patients, la primo-ordonnance papier n'a pas été retrouvée. Si l'indication n'est pas précisée, elle est parfois retrouvée dans une observation médicale concomitante dans 13 dossiers, rehaussant la valeur totale à 81 (78%).

Les prescriptions sont **initiées en garde** dans 41% des cas, c'est-à-dire le soir, les *week-ends* et les jours fériés (n = 43). Lors de l'inclusion, 13 prescriptions ont été **initiées dans un autre service que celui où a eu lieu l'évaluation** : 5 dans un service d'urgence (4 dans une UF d'anesthésie ou de chirurgie d'urgence, 1 dans une Unité d'Hospitalisation des Urgences (UHU)), 3 (2,9%) dans un autre centre hospitalier de la région et 5 (5%) dans une autre UF de l'établissement (2 dans une UF de bloc opératoire, 2 dans une UF de réanimation et 1 dans une UF d'hématologie). La moitié des initiations de l'étude ont été réalisées dans un service de réanimation (n = 52 ; 50%).

Les prescriptions ont majoritairement été **initiées par un interne en médecine** (n = 69 ; 66%). Dans ce contexte, une trace de séniorisation n'a été précisée par l'interne en médecine sur la prescription informatisée (n = 8 ; 19%) ou sur la primo-ordonnance papier (n = 8 ; 30%) que dans 16 dossiers (23%). Lorsque cela n'a pas été le cas, la trace de séniorisation a été formalisée dans 25 dossiers, rehaussant la valeur totale à 41 (59%).

Sur les 77 initiations de traitement par imipénème, la posologie de 3 g/24h en 3 perfusions a été la plus prescrite (n = 46 ; 60%). La posologie maximale de 4g validée par l'AMM a été prescrite 4 fois (5%). Les autres posologies correspondent aux plus basses mentionnées dans l'AMM (2 g/24h en 4 perfusions) ou à des adaptations à la fonction rénale. **Sur les 18 initiations de traitement par méropénème**, 4 ont concerné une infection neuro-méningée (22%). Dans ce contexte la posologie de 6 g/24h en 3 perfusions indiquée par l'AMM a été suivie 3 fois. Dans le dernier cas, la posologie a été de 4 g/24h en 2 perfusions malgré une fonction rénale correcte. Pour un autre patient sous méropénème, la posologie a été insuffisante au vu du contexte de la prise en charge du patient. Celui-ci bénéficiait d'un traitement pour une infection neuro-méningée sous céphalosporine à haute dose. Le spectre a été étendu en remplaçant la céphalosporine par du méropénème à une dose de 1,5 g/24h en 3 perfusions dans le but de prendre en charge de façon empirique une infection urinaire. La posologie a été modifiée après intervention pharmaceutique à 6 g/24h en 3 perfusions afin de traiter également l'infection neuro-méningée de façon efficace. **Sur les 9 initiations d'ertapénème**, 7 ont suivi la dose usuelle indiquée par l'AMM et 2 la posologie de 500 mg/24h en une administration quotidienne car adaptée à la fonction rénale (Fig.10).

Sur les 99 traitements pour lesquels **la traçabilité des administrations** a pu être contrôlée, les administrations ont respecté la prescription dans la quasi-totalité des cas (n = 96 ; 92%). La traçabilité des administrations a été considérée incomplète 2 fois dans des prescriptions informatisées et 1 fois dans un service non informatisé car un des documents traçant les administrations quotidiennes avait disparu du dossier pour une journée.

La durée du traitement a été en moyenne de 7,3 jours pour une médiane de 5 jours [1 ; 38]. Le traitement n'a pas dépassé 3 jours dans 41% des dossiers et 7 jours dans 71% (Fig. 21). Les durées moyennes et médianes des traitements ont été respectivement de 5,7 jours et de 4 jours lors des traitements empiriques, de 10,3 jours et de 7 jours lors des traitements documentés. Les durées moyennes et médianes des traitements empiriques ont été significativement inférieures à celles des traitements documentés ($p < 0,001$ et $p = 0,007$, respectivement).

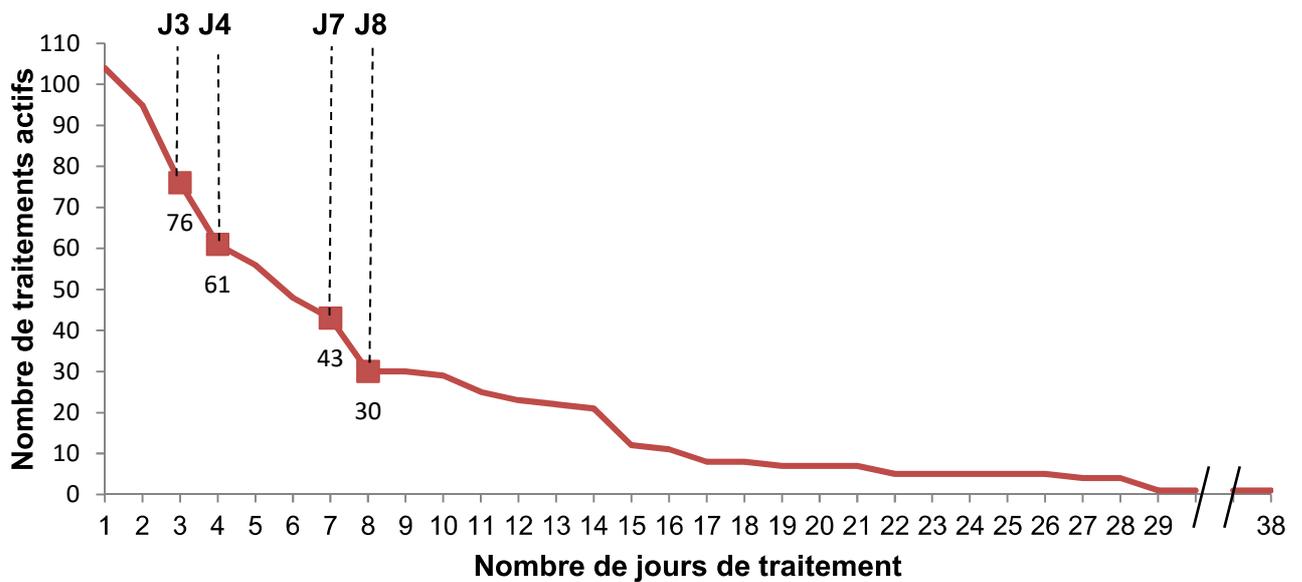


Figure 21 : Nombre de traitements de carbapénèmes inclus en fonction de la durée de traitement.

Pour 73 patients, au moins un germe est isolé (72%). 28 isolements sont polybactériens. Parmi les 37 prescriptions documentées au moment de l'initiation, 14 d'entre elles (38%) étaient basées sur des isolements polymicrobiens. Les souches les plus fréquemment retrouvées sont *Enterobacter cloacae* (n = 10 ; 27%), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 10 ; 27%) et *E. coli* (n = 8 ; 22%) (Tab.6).

Tableau 6 : Répartition des bactéries isolées pour les prescriptions documentées (n = 37).

	Nombre
<i>Enterobacter cloacae</i>	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Escherichia coli</i>	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	5
<i>Morganella morganii</i>	5
<i>Citrobacter freundii</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus epidermis</i>	1
<i>Streptococcus groupe milleri</i>	1

La somme des souches et des pourcentages est supérieure à 37 en raison des prélèvements polymicrobiens.

La consommation de carbapénèmes par les services de soins inclus a, par rapport à la même période de l'année précédente et en DDJ/1000 JH, diminué de 16,1%. Elle n'a pas été significative (p = 0,232). Cette diminution a été respectivement pour l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème de 17,6%, de 11,8% et de 55,7%. Aucune de ces diminutions n'a été significative (p = 0,247, p = 0,408 et p = 0,108, respectivement).

III-3-2 Evaluation de pertinence par l'Equipe Transversale d'Infectiologie

Le tableau 7 présente les principaux résultats concernant la non-conformité des prescriptions statuées par l'infectiologue.

Tableau 7 : Ratios et pourcentages de non-pertinence des prescriptions de carbapénèmes.

	Ratio	Pourcentage
<i>Totalité des prescriptions</i>	19/104*	18%
<i>Carbapénème prescrit</i>		
Imipénème	14/77	18%
Méropénème	3/18*	17%
Ertapénème	2/9	22%
<i>Localisation de l'infection</i>		
Pulmonaire	4/36	11%
Urinaire	7/24*	29%
Intra-Abdominale	2/18	11%
Bactériémie	3/13	23%
Ostéo-articulaire	0/5	0%
Neuro-méningée	2/4	50 %
Sans point d'appel	0/3	0%
Aucune	1/1	100%
<i>Type de prescription</i>		
Empirique	6/67	9%
Documentée	13/37*	35%
<i>Initiation en garde</i>		
oui	7/43	16%
non	12/61*	19%
<i>Initiation dans un service d'urgence</i>		
oui	0/5*	0%
non	19/99	19%
<i>Statut du prescripteur</i>		
Interne non séniorisé	13/53	25%
Interne séniorisé	0/16*	0%
Médecin sénior	6/29	21%
Infectiologue	0/3	0%
Non connu	0/3	0%

* Pour 1 évaluation il manquait certains éléments pour rendre un avis infectiologique (patient sorti de l'établissement, perte de l'antibiogramme exécuté en dehors du CHU) mais n'a pas été considérée comme non-pertinente.

Sur les 104 prescriptions de carbapénèmes incluses, 19 (18%) ont été évaluées comme non conformes. Au regard du carbapénème prescrit, 14 prescriptions d'imipénème sur 77 (18%), 3 de méropénème sur 18 (17%) et 2 d'ertapénème sur 9 (22%) n'étaient pas pertinentes.

Les principales non-conformités ont concerné des infections neuro-méningées (n = 2/4 ; 50%), urinaires (n = 7/24 ; 29%) et des bactériémies (n = 3/13 ; 17%). Le taux de pertinence n'a dépendu d'aucune indication ($p > 0,05$ pour toutes les indications). Concernant les dossiers d'infections neuro-méningées, 1 a été jugé non conforme sur le critère de gravité, 1 autre par l'absence de facteur de risque de BLSE. La non-conformité des prescriptions empiriques s'est élevée à 6/67 (9%) et celle concernant les prescriptions documentées à 13/37 (35%). **Les non-conformités ont été significativement supérieures pour les traitements documentés** ($p < 0,001$). Les prescriptions faites en garde et évaluées non pertinentes n'ont pas été significativement plus importantes que celles réalisées aux jours et heures ouvrables (n = 7 ; 16,3% *versus* n = 12 ; 19,7%) ($p = 0,659$). Toutes les prescriptions initiées dans un service d'urgence ont été évaluées comme conformes (n = 5).

Le taux de non-conformité le plus important a été observé lorsque les internes ont prescrit le carbapénème sans séniorisation retrouvée sur la prescription informatisée ou sur la première ordonnance papier (n = 13 ; 25%). **Ce taux a été significativement supérieur à celui des internes séniorisés**, où aucune prescription n'a été évaluée non-conforme selon l'avis infectiologique ($p = 0,030$). Néanmoins, le taux de non-conformité des médecins séniors non infectiologues n'a pas été significativement supérieur à celui des internes séniorisés ni inférieur à celui des internes non séniorisés ($p = 0,075$ et $p = 0,694$, respectivement).

Dans 9 dossiers la prescription n'a pas été conforme à la fiche d'évaluation des prescriptions de carbapénèmes mais a finalement été considérée comme telle car un contexte particulier a justifié son utilisation :

- Il existait une allergie aux alternatives (n = 5),
- Il s'agissait d'une antibioprophylaxie chirurgicale (n = 3),
- Les prescripteurs des services évalués ont justifié l'utilisation du carbapénème dans le contexte en apportant la recommandation à l'infectiologue (n = 1). Il s'agissait d'une prise en charge d'une péritonite avec coulées de nécroses où l'imipénème était recommandé par rapport à l'association PTZ en raison d'une diffusion insuffisante de cette dernière dans la nécrose pancréatique, contrairement à l'imipénème [209,210].

En cas de traitement empirique, les facteurs de risque de BLSE ayant été identifiés par l'infectiologue ont été :

- Une hospitalisation inférieure à 3 mois (n = 36 ; 54%),
- Un échec ou une récurrence précoce (inférieure à 15 jours) après traitement par C3G, FQ ou PTZ (n = 32 ; 48%),
- Un traitement par C3G ou FQ effectué il y a moins de 3 mois (n = 26 ; 39%),
- Une colonisation ou une infection à EBLSE ou à un *Pseudomonas aeruginosa* CAZ-R inférieure à 6 mois (n = 11 ; 16%),
- Un voyage en zone endémique il y a moins d'un an (n = 1).

Le tableau 8 détaille les taux de non-conformité selon le type de service et la période d'évaluation. Le premier tour de l'EPP effectué en mars a mis en évidence une non-conformité dans 24% des cas. Après une diminution de ce pourcentage jusqu'en mai (4%), une augmentation a été observée jusqu'à atteindre 36% au deuxième tour de l'EPP en juillet. Face à la première augmentation repérée fin juin 2017 il a été décidé, au sein de l'ETI le 03 juillet 2017 et de la CAI le 10 juillet 2017, que l'interne en pharmacie prévienne l'infectiologue en cas de non-respect des avis émis par l'infectiologue afin que ce dernier recontacte le prescripteur.

Toutes les prescriptions des services de maladies infectieuses et de chirurgie orthopédique ont été évaluées pertinentes (n = 7 et 4). **Les prescriptions des services de réanimation ont obtenu un taux de non-pertinence statistiquement inférieur à celui des services de médecine** (p = 0,037). Le taux de non-pertinence des services de chirurgie, hors chirurgie orthopédique, n'a pas été statistiquement supérieur à celui des services de médecine (p = 0,496) ni statistiquement inférieur à celui des services de réanimation (p = 0,231).

Tableau 8 : Evolution des ratios et pourcentages de non-pertinence des prescriptions de carbapénèmes en fonction des secteurs de soins.

	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Total	Pourcentage
Services de Réanimation	1/13	1/9	1/15	2/10	2/5	7/52	14%
Services de Chirurgie (hors chirurgie orthopédique)	1/3*	1/6	0/6	1/3	2/5	5/23	22%
Services de Médecine	4/6	1/1	0/1	1/8	1/2	7/18	39%
Service de Maladies Infectieuses	0/2	0/0	0/1	0/2	0/2	0/7	0%
Service de Chirurgie Orthopédique	0/1	0/0	0/2	0/1	0/0	0/4	0%
Total	6/25	3/16	1/25	4/24	5/14	19/104	18%
Pourcentage	24%	19%	4%	17%	36%		

* Pour 1 évaluation il manquait certains éléments pour rendre un avis infectiologique (patient sorti de l'établissement, perte de l'antibiogramme exécuté en dehors du CHU) mais n'a pas été considérée comme non-pertinente.

5 infectiologues ont participé aux évaluations durant l'étude. La durée entre l'initiation et l'intervention de l'infectiologue a été majoritairement inférieure ou égale à 3 jours (n = 86 ; 83%). La durée maximale a été de 6 et 7 jours (n = 2).

Les évaluations sont précisées dans le tableau 9. La quasi-totalité de celles-ci a été réalisée par 2 infectiologues (n = 96 ; 92%). L'infectiologue 1 a effectué les trois-quarts des évaluations (n = 78 ; 75%). L'infectiologue 2 est intervenu dans cette étude en juin et juillet 2017 et les prescriptions qu'il a évaluées correspondent au taux de non-conformité le plus élevé (n = 6 ; 33%). Néanmoins, le taux de non-conformité de l'infectiologue 2 n'a pas été significativement supérieur à celui de l'infectiologue numéro 1 (p = 0,097). L'analyse sur les prescriptions empiriques montre une différence de non-conformité plus importante avec un ratio de 1/50 pour l'infectiologue 1 et un ratio de 4/10 pour l'infectiologue 2. Cette différence est cette fois significative (p = 0,006).

Tableau 9 : Evolution des évaluations et ratios de non-conformité par les médecins infectiologues.

	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Total	Pourcentage
Infectiologue 1	6/25*	2/10	1/24	2/13	1/6	12/78	15%
Infectiologue 2	0/0	0/0	0/0	2/10	4/8	6/18	33%
Infectiologue 3	0/0	1/6	0/0	0/0	0/0	1/6	17%
Infectiologue 4	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0%
Infectiologue 5	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0%

* Pour 1 évaluation il manquait certains éléments pour rendre un avis infectiologique (patient sorti de l'établissement, perte de l'antibiogramme exécuté en dehors du CHU) mais n'a pas été considérée comme non-conforme.

III-3-3 Suivi des avis infectiologiques

Le tableau 10 précise les ratios d'adhérence des avis émis par les infectiologues.

Tableau 10 : Ratios de suivi des avis émis par les infectiologues.

	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Total	Pourcentage
Services de Réanimation	1/1*	1/1	1/1	1/2*	2/2*	6/7	86%
Services de Chirurgie (hors chirurgie orthopédique)	0/1	0/1	0/0	1/1	2/2	3/5	60%
Services de Médecine	1/4	1/1	0/0	1/1	1/1	4/7	57%
Service de Maladies Infectieuses	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	-
Service de Chirurgie Orthopédique	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	-
Total	2/6	2/3	1/1	3/4	5/5	13/19	68%
Pourcentage	33%	67%	100%	75%	100%		

* Correspond à un avis considéré comme suivi même si l'alternative suivie n'a pas été celle préconisée par l'infectiologue.

Le ratio de suivi des avis est, au total, de 13/19 soit 68%. La quasi-totalité des avis non suivis s'est déroulée durant les deux premiers mois de l'étude (5/6 ; 83%). 3 avis ont été suivis partiellement puisque l'alternative prescrite n'était pas celle préconisée par l'infectiologue. Mais puisque les antibiotiques prescrits en alternative aux carbapénèmes étaient jugés pertinents par l'infectiologue, ces avis ont été considérés comme suivis.

Le mois de mars correspondant au premier tour de l'EPP a été celui ayant le taux de suivi des avis infectiologiques le plus bas. Au mois de juillet correspondant au deuxième tour, tous les avis ont été suivis en cas de non-conformité. Dans 1 seul dossier, un suivi partiel a amené l'interne en pharmacie à contacter l'infectiologue qui a accepté la conduite tenue par le prescripteur du service évalué (utilisation de la pipéracilline).

III-4 Discussion

A travers l'*Antimicrobial Stewardship Program*, 104 initiations de traitement par carbapénèmes ont été évaluées. **Le taux de conformité global** a été de 82% des dossiers. D'autres études apportent des résultats où ce chiffre est inférieur. Van Hollebeke *et al.*, Remoué *et al.* et Canouï *et al.* ont récemment fait une revue de pertinence des prescriptions de carbapénèmes dans un CHU : les taux de conformité étaient respectivement de 76,3%, 60% et de 52% [211–213]. Dans un autre CHU, ce chiffre s'élevait entre 67 et 72% [214]. Dans le cadre d'un *Antimicrobial Stewardship Program* dans un ES en Asie du sud-est, le taux a été dans le meilleur des cas de 70% [195]. Ces résultats suggèrent que les recommandations sont relativement bien suivies dans l'établissement.

Cependant, l'interprétation de ces résultats doit se faire en prenant en compte **l'effet Hawthorne**, décrit dès 1939 [215]. Cet effet explique qu'un biais peut exister sur les résultats d'une expérience lorsque les sujets, ici les prescripteurs, ont conscience de participer à celle-ci, ici un *Antimicrobial Stewardship Program*. L'effet Hawthorne pourrait être significatif si les sujets étaient directement informés de ses objectifs, comme cela a été le cas dans notre étude [216]. Ce phénomène, dans le cadre de la prescription d'antibiotiques, a été spécifiquement étudié par Mangione-Smith *et al.* : bien que les prescripteurs n'aient pas été directement prévenus de l'objet de l'étude, les auteurs suggèrent qu'un effet Hawthorne a été observé et qu'une mesure et un ajustement de ce phénomène devraient être effectués [217]. Lors d'une autre étude publiée en 2009 où l'évaluation s'est déroulée dans un service d'urgence d'un CHU, la qualité de la prescription a été, en analyse univariée, significativement meilleure lorsque le prescripteur était averti de l'enquête ($p = 0,01$). En analyse multivariée, le fait que le prescripteur ait été averti de l'enquête a été le seul facteur indépendant de bonne prescription ($p = 0,04$) [218]. Il serait possible de minimiser ce biais avec des durées d'études très courtes et en ne prévenant pas les prescripteurs, même si ce dernier point peut avoir un impact négatif sur l'adhésion des équipes médicales.

Le taux de pertinence des antibiothérapies est directement en lien avec **les critères de conformité** définis dans la méthodologie et peut grandement faire varier ce taux. Un CHU Français a obtenu un taux de pertinence des initiations par carbapénème de 72% sur le seul critère de l'indication. Mais en cumulant avec d'autres critères comme l'absence d'alternative, le choix approprié d'une multi-thérapie anti-infectieuse, la durée de prescription et la dose, le taux de pertinence obtenu a été seulement de 33%. Cette analyse avait été réalisée de façon rétrospective par une équipe pluridisciplinaire sans notion d'urgence donc en dehors des conditions réelles de prescription [214]. Ces données suggèrent qu'un *Antimicrobial Stewardship Program* comme le nôtre ayant *a priori* de bons résultats peut, dans une optique d'amélioration continue, élargir ses critères de conformité lors d'une nouvelle période d'évaluation. L'élaboration de critères de plus en plus précis peut cependant rendre le recueil de données prospectif et l'analyse associée particulièrement complexes, *a fortiori* pour les carbapénèmes qui ont de nombreuses indications et où les contextes cliniques peuvent, par le fait que cette classe de molécule fait partie des antibiotiques de derniers recours, ne pas être adaptées aux critères de recueil. Dans notre étude, 9 dossiers ont été jugés conformes par le médecin infectiologue malgré une non-conformité d'après la fiche de recueil, essentiellement dans un contexte d'allergie aux alternatives (n = 5) ou d'antibioprophylaxie chirurgicale (n = 3). Dans 1 dossier, les prescripteurs ont justifié l'utilisation du carbapénème dans le contexte en apportant la recommandation à l'infectiologue. Il s'agissait d'une prise en charge d'une péritonite avec coulées de nécroses où l'imipénème était recommandé par rapport à l'association PTZ en raison d'une diffusion insuffisante de cette dernière dans la nécrose pancréatique, contrairement à l'imipénème [209,210].

De plus **tous les services de soins de notre établissement n'ont pas été inclus dans notre étude**. Les principaux services exclus, en termes d'initiations par carbapénème, ont été ceux d'hématologie. La principale cause a été la non-compatibilité des recommandations dont étaient issus les critères de conformité avec celles suivies par certaines spécialités médicales. La cause secondaire a été la volonté de limiter le nombre d'inclusions par jours ouvrés par l'équipe de l'*Antimicrobial Stewardship Program* entre 1 et 2 afin de permettre un suivi homogène et une

réactivité suffisante durant toute la durée de l'étude. D'après l'analyse des initiations de traitement par carbapénème de l'année précédente, tous les services de soins ne pouvaient être inclus. Un travail similaire incluant ceux-ci permettrait d'avoir une vision plus exhaustive à la condition d'adapter les critères d'inclusion et de conformité aux spécialités médicales et/ou aux contextes cliniques visés.

Toutes les initiations de traitement par carbapénème par **les services de maladies infectieuses et de chirurgie orthopédique** ont été évaluées comme pertinentes. Ce résultat était prévisible puisque les internes de ces deux services sont séniorisés par des médecins infectiologues, bien qu'un biais de subjectivité ne puisse être exclu.

Les services de réanimation ont eu un taux de non-conformité statistiquement inférieur aux services de médecine, hors service de maladies infectieuses ($p = 0,037$). Cette donnée peut être expliquée par la gravité plus fréquente des infections des patients hospitalisés en services de réanimation et la présence plus importante de facteurs de risque de BLSE, aboutissant à une expérience plus importante des réanimateurs à l'usage des anti-infectieux critiques comme les carbapénèmes par rapport aux prescripteurs dans les services de médecine, hors service de maladies infectieuses.

Une majorité des prescriptions a été empirique (64%), comme le montrent d'autres études effectuées à Besançon (60%), à Nantes (66%), à Grenoble (71%) et à Paris (72%), même si dans l'échantillon plus large de SPA-Carb les prescriptions empiriques et documentées étaient presque équivalentes (53%),[202,211–214]. Le taux de conformité avec ce type de prescription est variable dans la littérature, mais notre ratio est particulièrement important (61/67 soit 91 % de conformité). Le taux de non-conformité des initiations empiriques a été significativement inférieur par rapport aux initiations documentées ($p < 0,001$). Ce résultat peut sembler cohérent car il apparaît plus complexe de contester une prescription quand l'antibiogramme, élément relativement objectif, n'est pas disponible. Cette donnée peut aussi être en partie expliquée par les discussions de l'étude SPA-Carb. En effet, Gauzit *et al.* suggère que l'augmentation des colonisations à EBLSE, associée

au dépistage de plus en plus fréquent, ajoute un risque d'utilisation inappropriée des carbapénèmes tout en étant en accord avec les recommandations actuelles [219]. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les infections à EBLSE sont peu fréquentes parmi les patients colonisés [220,221]. Les auteurs suggèrent qu'une remise en cause de ce facteur de risque devrait être effectuée [202].

Toutefois, le facteur de risque "colonisation/infection à EBLSE ou *P. aeruginosa* CAZ-R inférieur à 6 mois" n'est apparu que 11 fois sur les 67 prescriptions empiriques (16%) et n'explique pas à lui seul ce ratio de conformité particulièrement important. Canouï *et al.* a récemment mis en évidence que **l'évaluation de la conformité des prescriptions des carbapénèmes peut être subjective**, en particulier sur le critère de gravité [212]. En effet, ils ont observé dans une étude réalisée en 2016 qu'un chef de clinique "junior" estimait une proportion plus importante de cas "conformes" qu'un infectiologue plus expérimenté. Un désaccord existait dans 48% des cas. Parmi ceux-ci, le sénior jugeait la prescription non conforme dans la quasi-totalité des cas (98%). La source du désaccord était, dans 75% des cas, l'évaluation du critère de gravité. Ainsi, dans 35% des évaluations, le seul critère de gravité a été évalué différemment en fonction de l'expérience de l'évaluateur, impactant directement sur la conformité estimée. Cette hypothèse est cohérente avec notre étude car des 2 infectiologues les plus actifs, celui ayant la plus longue pratique a également eu le taux de non-conformité le plus élevé lors de ses évaluations (33% *versus* 15%). Cette différence n'a pourtant pas été significative ($p = 0,097$). Pour les traitements empiriques, une différence plus importante et significative a été mise en évidence entre ces deux infectiologues ($p = 0,006$). Le critère de conformité subjectif dans ce contexte étant le critère de gravité, ce résultat est cohérent avec l'argument de Canouï *et al.* sur la différence d'évaluation de ce critère en fonction de l'expérience de l'infectiologue. Un biais existe peut-être car l'infectiologue 2 a été plus actif en fin d'étude, une fois les premiers résultats communiqués. De plus ce dernier résultat est apporté par la répartition de seulement 5 non-conformités entre 2 infectiologues. Enfin, à l'inverse de l'étude de Canouï *et al.*, un dossier a été évalué par un seul infectiologue. Afin de confirmer cette hypothèse, il faudrait sûrement obtenir plus de non-conformités, répartir les

dossiers entre un nombre d'infectiologues plus important et faire évaluer des mêmes dossiers par des infectiologues différents pour déterminer les éventuels désaccords et les causes de ceux-ci.

Les prescriptions faites en garde et évaluées comme non pertinentes ont été moins importantes, bien que non significativement inférieures, que celles réalisées aux jours et heures ouvrables ($n = 7 ; 16,3\%$ versus $n = 12 ; 19,7\%$) ($p = 0,659$). Ces résultats suggèrent que dans notre établissement, contrairement à ce qui peut être attendu, les prescriptions effectuées durant la permanence de soins ne sont pas un facteur de risque de non-conformité, ou que ce facteur de risque est compensé. Dans un service d'urgence d'un CHU, la prescription d'antibiotiques a été, en analyse univariée, significativement meilleure si la consultation était de nuit ($p = 0,04$), mais pas en analyse multivariée ($p = 0,06$) [218]. Dans une coopérative de médecins généralistes au Danemark plusieurs critères durant la permanence de soins, dont la conformité des prescriptions des antibiotiques, ont été analysés. Ce critère a eu la conformité la plus faible (69%) parmi tous ceux testés, que ce soit par sur-prescription ou par sous-prescription [222]. Cela suggère que d'autres facteurs sont en lien avec la qualité des prescriptions d'antibiotiques durant la permanence de soins.

Aucune des **prescriptions initiées dans un service d'urgence** n'a été évaluée comme non conforme ($n = 5$). Trois de ces patients avaient une allergie aux alternatives (1 allergie vraie aux pénicillines, 2 avec un antécédent d'allergie à l'association PTZ). Un dossier correspondait au cas particulier d'une antibioprophylaxie de la sphère urinaire avec un antécédent de *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant. Au moment de l'évaluation, dès le lendemain, le patient n'était plus hospitalisé et l'antibiogramme effectué en ville avait été perdu par le service de soins. Par conséquent un avis infectiologique complet n'a pas pu être rendu. 1 seul dossier n'était pas atypique. Ces résultats suggèrent, bien qu'aucune non-conformité n'ait été mise en évidence, que les initiations de traitements par un service d'urgence se font surtout lors de contextes bien particuliers. Il est possible que certaines prises en charge, justifiant une initiation par carbapénème dès l'hospitalisation aux urgences, soient retardées. Cette étude n'a pas permis de mettre en

évidence des non-conformités pour cause de non-prescription de carbapénème lorsque le contexte le nécessite. Les services d'urgence sont sûrement plus concernés par ce phénomène. En effet, il a été observé, dans un service d'urgence d'un CHU Français, une adéquation complète aux recommandations locales dans seulement 54% des prescriptions d'antibiotiques [218]. Roger P.M *et al.* a enquêté sur les motifs de prescriptions dans un autre service d'urgence d'un CHU et a observé un diagnostic erroné dans 33% des cas, avant tout dû à un manque de documentation clinique et paraclinique [223]. Une étude complémentaire prenant en compte la non-prescription de carbapénème dans un contexte qui le nécessite, en particulier dans un service d'urgence, pourrait évaluer un retard voire une non-prise en charge optimisée des infections graves multirésistantes ou à risque de multirésistance.

Durant l'*Antimicrobial Stewardship Program*, **96% des initiations sont en lien avec un prélèvement microbiologique**, dont 94% en cas de traitement empirique. Ce dernier chiffre est très supérieur avec la littérature : dans l'étude SPA-Carb il atteint seulement 83% à la surprise des auteurs. Ceci suggère une sensibilisation des soignants de notre établissement à prévoir une désescalade basée sur une documentation bactériologique lors de l'utilisation probabiliste d'antibiotiques à large spectre et de dernier recours comme les carbapénèmes. Parmi ces prélèvements issus d'une infection traitée par carbapénème de façon empirique, nous avons eu un taux de croissance bactérien de 66%. Ce chiffre, comparable à celui de la littérature de l'ordre de 69%, est tout de même biaisé par le fait que les patients des services d'hématologie en aplasie ont plus souvent une croissance bactérienne négative. Or ce type de service n'a pas été inclus dans notre étude [202,211,213] .

Parmi les 37 prescriptions documentées, les deux souches retrouvées dans plus d'un quart des cas ont été *Enterobacter cloacae* (n = 10 ; 27,0%) et *Pseudomonas aeruginosa* (n = 10 ; 27%) (Tab.6). Retrouver *Pseudomonas aeruginosa* à ce rang est en cohérence avec les résistances de ce germe aux alternatives des carbapénèmes, plus élevées que dans la plupart des autres CHU.

Le carbapénème le plus prescrit a été l'imipénème. Ceci est en accord avec nos consommations antérieures et avec la littérature française [211–214]. Néanmoins, dans de nombreux pays extra-européens, le méropénème est le principal carbapénème utilisé [195]. L'imipénème étant suspecté d'être plus épiléptogène que le méropénème, *a fortiori* à forte dose, seul le méropénème est validé par l'AMM dans les infections méningées. Lorsqu'une indication était neuro-méningée, seul le méropénème était prescrit, ce qui suggère que cette spécificité de l'AMM est connue des prescripteurs. Pourtant, dans deux cas la posologie spécifique à cette indication n'était pas correcte. Ce sont des exemples où le pharmacien peut avoir un rôle de bon usage et ce avant la première administration. En effet, lors d'une initiation de méropénème à posologie urinaire (500 mg 3 fois par jour), la patiente était initialement sous céfotaxime à forte dose (5 g 5 fois par jour) pour une indication neuro-méningée. La substitution s'est effectuée sans prise en compte de l'infection méningée en cours et donc de la nécessité de prescrire le méropénème à 6 g/24h afin de couvrir cette infection. L'intervention pharmaceutique a conduit à modifier la posologie dans l'attente de la réévaluation infectiologique.

Les adaptations à la fonction rénale du méropénème et de l'imipénème sont conditionnées tant par le DFG que par la posologie qui aurait été prescrite sans insuffisance rénale. Les posologies adaptées sont donc difficilement interprétables en absence d'incohérence (Fig.8 et 9).

La réactivité de l'interne en pharmacie et des infectiologues a été correcte si l'on se base sur les recommandations concernant la première réévaluation de la prescription de l'antibiothérapie dans les 48-72h puisque la majorité des évaluations a pu se faire dans les 3 jours (83%). 16 évaluations ont été retardées et effectuées entre 4 et 5 jours. Parmi elles, 10 étaient prescrites un jeudi ou un vendredi. Cela suggère qu'un manque de réactivité ou de temps de la part de l'interne en pharmacie et/ou de l'infectiologue aura plus de risques de décaler l'évaluation en début de semaine suivante, aboutissant à un laps de temps supérieur aux 48-72h recommandées pour réévaluer les initiations d'antibiothérapies [200]. Les 2 évaluations effectuées entre 6 et 7 jours après l'initiation du traitement peuvent s'expliquer par leur réalisation en été, une

des périodes où l'ETI peut être très sollicitée par rapport à son effectif. Ceci peut soulever la problématique du temps dédié à la réalisation de l'AMP. Le guide de l'*Infectious Diseases Society of America* et de la *Society for Healthcare Epidemiology of America* recommande de rémunérer ce temps. Son application au fonctionnement d'un hôpital public nécessiterait un pourcentage d'Emploi Temps Plein (ETP) dédié à l'AMP, garantissant ainsi le maintien de ces programmes [188]. Cette approche s'avère d'autant plus pertinente que l'étude Cochrane précise que les mesures persuasives comme celles que nous avons effectuées ne sont pas, à long terme, significativement moins efficaces que des mesures restrictives mais pourvoyeuses de l'effet "Squeezing balloon" [189,198].

Le plus haut taux de non-conformité a été observé lors de prescriptions de carbapénème par des **internes sans trace de séniorisation** sur la prescription papier ou informatisée (25%). A l'inverse, aucune prescription d'interne séniorisée n'a été évaluée non conforme selon l'infectiologue. Parmi les prescriptions incluses, le taux de séniorisation des internes au moment de la prescription s'est élevé à 23%. Ce pourcentage est beaucoup plus bas que celui du premier semestre 2013 qui était de 76% [72%- 86%]. Suite à une brusque baisse du taux entre février et mars 2013, il avait été décidé que les internes en pharmacie au poste de validation pharmaceutique devaient contacter l'interne prescripteur, dans le cas où le sénior n'était pas cité, pour demander le nom de leur médecin sénior référent. Ceci avait été efficace puisqu'entre mars et juin 2013 le pourcentage de séniorisation rattrapé par la pharmacie a doublé. Ces éléments suggèrent qu'améliorer la séniorisation des prescriptions des carbapénèmes augmenterait aussi leur justesse.

Il existe cependant d'autres facteurs. Dans notre étude, 8 des 16 prescriptions d'internes séniorisées (50%) venaient d'un service de réanimation où les prescriptions ne sont pas informatisées mais manuscrites à partir d'une ordonnance spécifique des antibiotiques suivis (annexe 1). Sur ce type d'ordonnance il est plus rapide de tracer la séniorisation. 3 autres émanaient d'un service de chirurgie orthopédique où les prescriptions informatisées d'antibiotiques

par l'interne sont systématiquement séniorisées par un infectiologue. Dans ce contexte, la saisie de l'indication et du sénior est systématiquement tracée. Les pratiques des services et les supports de traçabilité de l'identité du médecin sénior ont donc sûrement un impact sur le taux de séniorisation des prescriptions d'antibiotiques suivis, notamment des carbapénèmes.

La séniorisation des antibiotiques fait partie des recommandations pour la juste prescription du Dr Jean Carlet durant sa présidence de la *World Alliance Against Antibiotic Resistance* (WAAAR) [224]. Toutefois, une analyse de la littérature effectuée en 2003 a comparé plusieurs moyens d'améliorer la prescription des antibiotiques, dont leur séniorisation. Les auteurs ont conclu, comme il n'existait pas de faits objectifs montrant une augmentation d'efficacité selon les catégories de médecins ciblés, que cette méthode ne paraissait pas légitime [225]. L'étude ne paraît pas en désaccord avec ce point puisque le taux de non-conformité des traitements initiés par des internes non séniorisés n'a pas été significativement supérieur au taux de non-conformité des médecins séniors non infectiologues ($p = 0,694$), mettant *a priori* en cause l'exigence d'une traçabilité d'un médecin sénior en cas de prescription d'un antibiotique suivi par un interne en médecine. Des résultats contradictoires ont pourtant été publiés. En effet, Roger P.M *et al.* met en évidence, dans un premier service d'urgence d'un CHU Français, que le statut d'interne en médecine était statistiquement associé à une antibiothérapie inadaptée au diagnostic posé (OR = 2,2 ; IC 95% {0,93; 5,26}, $p < 0,05$) [223]. Dans une étude concernant un second service d'urgence d'un autre CHU Français, la pertinence des prescriptions d'antibiotiques des internes n'a pourtant pas été significativement différente de celle des médecins séniors ($p = 0,26$ en analyse univariée et $p = 0,22$ en analyse multivariée) [218]. Les auteurs justifient cette contradiction avec d'autres publications, dont le CHU précédent, par le fait que les prescriptions des internes sont toujours revues par des médecins séniors. Cette donnée est en accord avec notre étude puisque, en cas d'absence de séniorisation sur la prescription informatisée ou sur la primo-prescription papier, une trace de séniorisation a finalement été retrouvée dans les observations médicales de 25 dossiers, ramenant le pourcentage de séniorisation à 55%, même si cette traçabilité n'est pas systématiquement concomitante à l'initiation de la prescription. Ceci suggère que les prescriptions

d'antibiotiques suivis comme les carbapénèmes ont un taux de séniorisation supérieur à ce qui est tracé sur l'ordonnance ou dans certaines publications. De plus le premier service d'urgence n'avait pas de référentiel d'antibiothérapie locale, contrairement au second où la présence de l'indication dans le référentiel a eu un impact significatif ($p = 0,01$), tous prescripteurs confondus [218]. Ni le nombre d'années d'internat de ces médecins "juniors" ni leur spécialité n'ont été pris en compte dans ces études, ni dans la nôtre. Au vu de tous ces facteurs et du principe de précaution, les résultats de notre étude ne paraissent pas suffisants pour remettre en cause la séniorisation tracée des prescriptions d'antibiotiques suivis effectuées par les internes en médecine.

La traçabilité des administrations a pu être contrôlée. Les administrations ont respecté la prescription dans la quasi-totalité des cas ($n = 96$; 92%). Cette donnée n'a pas pu être retrouvée dans 5 dossiers. La traçabilité des administrations a été considérée incomplète seulement 2 fois dans des prescriptions informatisées et 1 fois dans un service non informatisé car un des documents traçant les administrations quotidiennes avait disparu du dossier concernant une journée. Pourtant, le fait que les carbapénèmes fassent partie des antibiotiques suivis et donc à dispensation contrôlée peut être source de dysfonctionnement dans le circuit des médicaments, créant ainsi un risque de non-administration. Depuis fin mars 2017, les dispensations nominatives sont systématiquement ensachées avec une étiquette identifiant le patient. L'optimisation des conditions de dispensation peut donc contribuer à prévenir un retard d'administration. Une récente étude sur un *Antimicrobial Stewardship Program* axée sur les carbapénèmes dans un centre hospitalier de 510 lits a mis en évidence une diminution de la disparité mensuelle des consommations. Ce résultat a été en partie expliqué par une dispensation nominative en temps réel, limitant les stockages dans les services de soins [226]. Le stockage d'antibiotiques dans les services de soins peut retarder la validation pharmaceutique de plusieurs jours.

Lors d'un prélèvement postérieur à l'administration de carbapénème, il a été observé chez 10 des patients inclus une colonisation ou une infection à germe ayant une résistance acquise à au moins un carbapénème. 2 de ces patients se sont vus administrer, faute d'alternative raisonnable,

un antibiotique récemment mis sur le marché : l'association ceftolozane/tazobactam. Pour 1 des patients, le coût de ce traitement a été de 5307€ et de 10 614€ pour le second. Avec une posologie journalière de 3 g/j en 3 perfusions (exprimée en ceftolozane), le CTJ est de 274,5€, largement supérieur aux CTJ des posologies maximales d'imipénème (20,1€/j), de méropénème (23,4€/j) et d'ertapénème (36€/j). L'économie pour le système de soins a donc pour origine, dans le bon usage des carbapénèmes, le non-recours à d'autres traitements plus récents et donc plus coûteux. De plus, le ceftolozane/tazobactam est en réserve hospitalière, pouvant potentiellement augmenter la durée d'hospitalisation.

Les durées de traitements par carbapénème doivent être analysées. 41% des traitements par carbapénème ont eu une durée ne dépassant pas 3 jours et près des 3/4 n'allant pas au-delà de 7 jours. Ces résultats suggèrent qu'une réelle réévaluation est effectuée d'après les recommandations en vigueur sur l'antibiothérapie et encouragée par l'évaluation infectiologique rapidement mise en œuvre dans le cadre de l'*Antimicrobial Stewardship* (Fig. 21). **La durée des traitements a été**, en moyenne, significativement plus courte pour une prescription empirique ($p < 0,001$). Ceci est en cohérence avec une pratique de réévaluation au regard des résultats clinico-biologiques. Néanmoins 5 patients du groupe « traitement documenté » ont eu une durée de traitement supérieure à 20 jours *versus* 1 pour le groupe « traitement empirique ». Il est possible qu'un biais de sélection existe sur la durée moyenne de traitement, c'est-à-dire que certains dossiers du groupe « traitement documenté » puissent avoir été non représentatifs de la population générale. Toutefois la durée médiane a aussi été significativement plus courte lors des initiations de traitements empiriques de carbapénèmes ($p = 0,007$), ce qui tend à exclure ce biais de sélection. L'étude SPA-Carb a retrouvé ce même phénomène. Elle a mis en évidence que la proportion de prescriptions empiriques d'une durée de traitement inférieure ou égale à 3 jours a été significativement plus importante que celle de prescriptions documentées. Par ailleurs, les proportions de prescriptions documentées d'une durée de traitement entre 8 et 10 jours et dépassant 10 jours ont été significativement supérieures. La plupart des autres études ont observé une durée de prescription du même ordre ou plus élevée, comme dans deux CHU Français où la

durée moyenne des traitements par carbapénème a été de 7,5 jours et de 13,3 jours [211,213]. Cependant, l'une de ces études souligne que les patients hospitalisés en hématologie voyaient leur traitement par carbapénème pour neutropénie fébrile se maintenir jusqu'à la disparition de l'aplasie, en raison d'une identification bactérienne plus rare [211]. Ne pas avoir inclus de service d'hématologie a pu contribuer à observer une durée moyenne de traitement plus courte.

La consommation de carbapénèmes par les services de soins inclus a, par rapport à la même période de l'année précédente et en DDJ/1000 JH, diminué de 16,10%. Elle n'a pourtant pas été significative ($p = 0,232$) à l'inverse d'autres études [195,196]. Ceci peut être expliqué par les courtes périodes comparées et les taux de conformité relativement corrects. A titre d'exemple, Seah *et al.* met en évidence une diminution significative des consommations de carbapénèmes dans certains secteurs de soins mais compare les consommations des 19 mois précédents l'ASP *versus* les 29 mois après son initiation. De plus, le taux de conformité était de 55,9% avant l'ASP et de 70,3% après sa mise en place [195].

La dispensation contrôlée mise en œuvre pour les antibiotiques suivis au CHU de Caen permet sûrement, lors d'une dispensation nominative d'anti-infectieux, de contribuer au bon usage de ces médicaments incluant les carbapénèmes [200]. Celle-ci ne dépasse pas 3 jours de traitement afin d'encourager la réévaluation entre 48 et 72 heures. De la même manière, la deuxième dispensation ne dépasse pas 4 jours afin qu'une nouvelle réévaluation du prescripteur se fasse à 7 jours. Cette méthode de dispensation contribue au bon usage des anti-infectieux, notamment des carbapénèmes.

III-5 Conclusion de l'étude

La conformité globale des traitements par carbapénèmes au sein de l'établissement est encourageante car plus élevée que la plupart des chiffres relevés dans la littérature. La conformité est très disparate selon que la prescription a été empirique ou documentée. L'adhésion aux avis infectiologiques s'est améliorée au fur et à mesure de l'étude. Les prélèvements microbiologiques sont réalisés dans la plupart des cas et la traçabilité des administrations est corrélée à la prescription médicale. D'autres éléments sont perfectibles comme les modalités de réévaluation à 48-72h, la traçabilité des indications et, en cas de prescription par un interne, du médecin sénior associé à celle-ci.

L'amélioration des objectifs de bon usage par l'inclusion d'autres services de soins et l'augmentation des critères de conformité, comme la posologie, pourraient être envisagées si le programme était pérennisé.

Le suivi de ces résultats prometteurs et la pérennisation de l'*Antimicrobial Stewardship Program* sur les carbapénèmes ainsi que sur les autres anti-infectieux critiques dans notre établissement sont des outils déterminants dans le bon usage et la lutte contre l'antibiorésistance.

CONCLUSION GENERALE

La découverte des antibiotiques a révolutionné le pronostic des infections bactériennes. Les carbapénèmes possèdent des caractéristiques physico-chimiques spécifiques au sein des bêta-lactamines, leur conférant un spectre utile parmi les plus larges des antibiotiques disponibles, y compris face à des souches bactériennes multi-résistantes en augmentation comme les E-BLSE.

L'usage de plus en plus banalisé de ces antibiotiques de derniers recours est une "fausse solution". L'adaptation prévisible par pression de sélection, accélérée par ce mésusage et une mobilité internationale accrue, facilite l'émergence de nouvelles résistances. Les entérobactéries productrices de carbapénémases sont particulièrement préoccupantes car elles sont à l'origine d'échecs et exposent les patients à des impasses thérapeutiques.

Aux portes de l'ère "post-antibiotique" [8], la préservation de l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient devient un réel défi. La découverte de thérapies innovantes en alternative aux carbapénèmes ne fait paradoxalement pas partie des objectifs prioritaires au sein de la recherche bio-médicale, notamment à cause du modèle médico-économique peu attractif des antibiotiques. Les quelques stratégies innovantes comme de nouveaux "épargneurs de carbapénèmes" sont rares et onéreuses, rendant problématique leur accès au niveau planétaire.

Afin de limiter cette antibiorésistance, des actions visant à évaluer et à améliorer l'usage des anti-infectieux sont préconisées par de nombreux organismes de santé publique. L'une d'elles est la mise en place d'un programme de gestion pluridisciplinaire des anti-infectieux : l'*Antimicrobial Stewardship Program*. Ce programme a pour objectifs l'utilisation la plus juste et la mieux adaptée des antibiotiques et de prendre en compte aussi bien l'intérêt individuel du patient que celui de la communauté. En 2017, les impacts cliniques, microbiologiques et économiques des *Antimicrobial Stewardship Programs* sont de plus en plus évalués. Ces programmes mis en place pour des antibiotiques critiques comme les carbapénèmes sont un outil particulièrement adapté au sein d'un établissement de santé permettant de lutter contre l'antibiorésistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rey G, Piffaretti C, Rondet C, Lamarche-Vadel A, Moreno-Betancur M. Analyse de la mortalité par cause : pondération des causes multiples [Internet]. Santé publique France; 2017 [cité le 21 sept 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/1/2017_1_2.html
2. Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable . [Internet]. Santé publique France; 2016 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/98417/1249747/version/3/file/Resistance+Antibiotiques-nov2016.pdf>
3. Levy S. Microbial resistance to antibiotics : An Evolving and Persistent Problem. *The Lancet*. 1982;320(8289):83-8.
4. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé) [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 [cité le 11 août 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
5. Bathoorn E, Tsioutis C, Voorham da S, M J, Scoulica EV, Ioannidou E, et al. Emergence of pan-resistance in KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Crete, Greece: a close call. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1207-12.
6. Jayaprada R, Chaudhury A, Venkataramana B, Shobha Rani A. Pan-resistance among gram-negative clinical isolates at a tertiary care hospital in south India. *J Clin Sci Res*. 2012;3:121–125.
7. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance; 2016.
8. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. WHO. 2014 [cité le 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
9. Carlet J. ParisDeclaration_French.pdf [Internet]. World Alliance Against Antibiotic Resistance; 2014. Disponible sur: www.ac2bmr.fr/images/ParisDeclaration_French.pdf
10. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C. WAAR (World Alliance against Antibiotic Resistance): Safeguarding antibiotics. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:25.
11. Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv*. 2001;27(8):403-4.
12. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997;25(3):584-99.

13. Liste des antibiotiques critiques- Actualisation 2015 [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).; 2016 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
14. Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, Currie SA, Jackson M, Stapley EO, et al. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot (Tokyo)*. 1979;32(1):1-12.
15. Moellering RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1989;24(suppl_A):1-7.
16. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Avis : imipénème monohydraté / cilastatine sodique - TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion. [Internet]. 2016 [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2628634
17. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - Répertoire des spécialités pharmaceutiques -TIENAM 750 mg, poudre et solution pour usage parentéral (IM) [Internet]. [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68170105>
18. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - Répertoire des spécialités pharmaceutiques -TIENAM 500 mg, poudre et solution pour usage parentéral (IM) [Internet]. [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63511136>
19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - Répertoire des spécialités pharmaceutiques - IMIPENEM CILASTATINE GERDA 500 mg/500 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM) [Internet]. [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64937441>
20. Organization WH, others. WHO model list of essential medicines: 20th list (updated) March 2017. 2017 [cité le 23 juill 2017]; Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70643/1/a95060_eng.pdf
21. Organization WH, others. WHO model list of essential medicines for children: 6th list (updated) March 2017. 2017 [cité le 23 juill 2017]; Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70643/1/a95060_eng.pdf
22. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Avis : méropénème - MERONEM 1g, poudre pour solution injectable. [Internet]. 2016 [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2610187
23. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Avis de la commission : INVANZ 1g, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Flacon B/1 et B/10. [Internet]. 2003 [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_244695/fr/avis-medicament-ct031444-pdf
24. France. Ministère de la santé et de la protection sociale. Décision du 27 octobre 2004 modifiant la décision du 15 juillet 2004 relative à la vente au public de spécialités pharmaceutiques par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et à leur prise en charge par l'assurance maladie. *JORF n°252 oct 28, 2004 p. 18174*.

25. Doribax® (doripénème) 250 mg et 500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Laboratoire Janssen-Cilag - Rappel de lots - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité le 6 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Doribax-R-doripeneme-250-mg-et-500-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion-Laboratoire-Janssen-Cilag-Rappel-de-lots>
26. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité le 6 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3#paragraph_27352](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3#paragraph_27352)
27. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem.* 2017;131:185-95.
28. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(4):538-42.
29. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(7):1085-95.
30. Grall N, Muller-Serieys C. Carbapénèmes. Datatraitescmc08-56441 [Internet]. 2013 [cité le 25 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/778904#>
31. Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. *EMC - Mal Infect.* 2004;1(3):129-202.
32. Stephane.humbel. forme moyenne et formes limites du formamide [H₂NC(H)=O] [Internet]. 2008 [cité le 29 juill 2017]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Formamide-mesomerie.png>
33. Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(7):1577-9.
34. Mouton JW, Touw DJ, Horrevorts AM, Vinks AATMM. Comparative Pharmacokinetics of the Carbapenems. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):185-201.
35. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of Thienamycin and Related Carbapenem Antibiotics by the Renal Dipeptidase, Dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;22(1):62-70.
36. Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J. Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(suppl_D):1-35.
37. Norrby SR, Alestig K, Björnegård B, Burman LA, Ferber F, Huber JL, et al. Urinary recovery of N-formimidoyl thienamycin (MK0787) as affected by coadministration of N-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23(2):300-7.
38. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(4):529-44.
39. Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Le point sur les carabapénèmes. *Réanimation.* 2008;17(3):242-50.

40. Hammond ML. Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(suppl_2):ii7-ii9.
41. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(3):331-44.
42. Nikaido H, Rosenberg EY, Foulds J. Porin channels in *Escherichia coli*: studies with beta-lactams in intact cells. *J Bacteriol.* 1983;153(1):232-40.
43. Zhanel GG, Johanson C, Embil JM, Noreddin A, Gin A, Vercaigne L, et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(1):23-39.
44. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943-60.
45. Touchet S, Carreaux F, Carboni B, Bouillon A, Boucher J-L. Aminoboronic acids and esters: from synthetic challenges to the discovery of unique classes of enzyme inhibitors. *Chem Soc Rev.* 2011;40(7):3895-914.
46. Pagès J-M. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *médecine/sciences.* 2004;20(3):346-51.
47. Pubchem. imipenem [Internet]. [cité le 5 août 2017]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104838>
48. Tomasz A, Albino A, Zanati E. Multiple antibiotic resistance in a bacterium with suppressed autolytic system. *Nature.* 1970;227:138-40.
49. Charpentier E, Novak R. Mort bactérienne et antibiotiques de la famille des β -lactamines. 2000 [cité le 3 août 2017]; Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1538/MS_2000_10_1125.pdf
50. Cozens RM, Zak O. Phenotypic tolerance: a clinical problem? *Antimicrob Newsl.* 1987;4(11):93-7.
51. Tuomanen E. Phenotypic tolerance: the search for beta-lactam antibiotics that kill nongrowing bacteria. *Rev Infect Dis.* 1986;8 Suppl 3:S279-291.
52. Renneberg J, Walder M. Postantibiotic effects of imipenem, norfloxacin, and amikacin in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(10):1714-20.
53. Odenholt I, Löwdin E, Cars O. In Vitro Pharmacodynamic Studies of L-749,345 in Comparison with Imipenem and Ceftriaxone against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(9):2365-70.
54. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques.* 2010;12(4):183-9.
55. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(suppl_2):ii23-ii28.
56. Lister PD. Carbapenems in the USA: focus on doripenem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(5):793-809.

57. Goldstein EJ, Citron DM, Cherubin CE. Comparison of the inoculum effect of cefoxitin and other cephalosporins and of beta-lactamase inhibitors and their penicillin-derived components on the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(9):1868-74.
58. Harada Y, Morinaga Y, Kaku N, Nakamura S, Uno N, Hasegawa H, et al. In vitro and in vivo activities of piperacillin-tazobactam and meropenem at different inoculum sizes of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):O831-9.
59. Jackson JJ, Kropp H. β -Lactam Antibiotic-Induced Release of Free Endotoxin: In Vitro Comparison of Penicillin-Binding Protein (PBP) 2-Specific Imipenem and PBP 3-Specific Ceftazidime. *J Infect Dis.* 1992;165(6):1033-41.
60. Résumé des caractéristiques du produit - TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2015 [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69552232&typedoc=R>
61. Résumé des caractéristiques du produit - MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2017 [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67353986&typedoc=R>
62. Résumé des caractéristiques du produit - INVANZ 1g, poudre pour solution à diluer pour perfusion- Forwarding to the Community Register of medicinal products on the web site of the European Commission. [Internet]. [cité le 11 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h_direct_anx.htm#216_fr
63. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux M-C, Boselli E. Carbapenems. *J Chemother.* 2013;25(1):1-17.
64. Frasca D, Marchand S, Petitpas F, Dahyot-Fizelier C, Couet W, Mimos O. Pharmacokinetics of Ertapenem following Intravenous and Subcutaneous Infusions in Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):924-6.
65. 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 Mal Infect.* 2012;42(9):440-3.
66. Lee LS, Kinzig-Schippers M, Nafziger AN, Ma L, Sörgel F, Jones RN, et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68(3):251-8.
67. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect.* 2016;46(5):242-68.
68. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(1):23-37.
69. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1997;54(4):412-21.

70. Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(3):627-9.
71. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1298-305.
72. Rein - adaptation posologique [Internet]. SiteGPR. [cité le 5 août 2017]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/>
73. Zhanell GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative Review of the Carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-52.
74. 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. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):301-4.
75. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2043-55.
76. Bates D, Parkins M, Duggan K. Ertapenem-Induced Reduction in Valproate Levels: Case Report and Review of the Literature. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(4):315.
77. Lee M-C, Sun Y-H, Lee C-H, Wu A-J, Wu T-W. Interaction between valproic acid and carbapenems: Case series and literature review. *Tzu Chi Med J*. 2012;24(2):80-4.
78. Robert J. Conduite à tenir devant un malade porteur d'un entérocoque résistant à la vancomycine. *Réanimation*. 2007;16(3):259-62.
79. McKenna M. What do we do when antibiotics don't work any more? [Internet]. [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: https://www.ted.com/talks/maryn_mckenna_what_do_we_do_when_antibiotics_don_t_work_any_more
80. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013;346:f1493.
81. Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten, éditeur. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: ECDC; 2009. (ECDC/ EMEA joint technical report).
82. Antibiotic resistance threats in the United States- 2013. [Internet]. 2013 [cité le 14 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
83. Al MEF et. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections - Volume 20, Number 7—July 2014 - *Emerging Infectious Disease journal* - CDC. [cité le 8 août 2017]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/12-1004_article
84. Chen L. Notes from the Field: Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 [cité le 15 août 2017];66. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6601a7.htm>

85. Monnet DL, Ferech M, Frimodt-Møller N, Goossens H. The More Antibacterial Trade Names, The More Consumption of Antibacterials: A European Study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):114-7.
86. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The Challenges of Antimicrobial Drug Resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):177-84.
87. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA J*. 2015;13(1):4006.
88. Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, Dinic M, Petrovic J, Randjelovic G, et al. Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):532-7.
89. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of Imipenem Correlates with β -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):2920-5.
90. Kallel H, Mahjoubi F, Dammak H, Bahloul M, Hamida CB, Chelly H, et al. Correlation between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a medical-surgical intensive care unit. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2008;12(1):18-23.
91. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1379-82.
92. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).; 2017 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/100401/1274505/version/1/file/ANSM-rapport-antibio_2016_bd2.pdf
93. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>
94. Swann M. Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Londres : HMSO. 1969.
95. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH, et al. Quinolone-Resistant *Campylobacter jejuni* Infections in Minnesota, 1992–1998. *N Engl J Med*. 20 mai 1999;340(20):1525-32.
96. Méheust D, Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Rapport annuel [Internet]. Anses; 2016 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01398388/>
97. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 EU/EEA countries in 2014. [Internet]. European surveillance of veterinary antimicrobial consumption (ESVAC). Data 2014.; 2016

[cité le 13 août 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500214217

98. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail-Anses- Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France [Internet]. 2017 [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>
99. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
100. Summary of the latest data on antibiotic resistance in EU: 2016 [Internet]. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net); 2016 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016_0.pdf
101. Résapath - Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales - Bilan 2015 - Edition scientifique [Internet]. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath); 2016 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2015.pdf>
102. Poirel L, Berçot B, Millemann Y, Bonnin RA, Pannaux G, Nordmann P. Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):523-5.
103. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Etude Burden BMR [Internet]. Santé publique France; 2015 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/116892/409658/version/1/file/Rapport_DMI_RATB_Burden_BAT.PDF
104. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble sauvons les antibiotiques .pdf. Groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques; 2015.
105. Carlet J, Shlemmer B. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2015 [cité le 15 août 2017]; Disponible sur: http://news.utip.fr/newsletter/2015/23_11/Bilan-surveillance_antibio_invs_anism.pdf
106. Nordmann P, Carrer A. Les carbapénèmases des entérobactéries. *Arch Pédiatrie*. 2010;17:S154–S162.
107. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(1):147-51.
108. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003–2004. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2010;15(46):10-7.
109. Lamotte-Brasseur J, Knox J, Kelly JA, Charlier P, Fonzé E, Dideberg O, et al. The Structures and Catalytic Mechanisms of Active-Site Serine β -Lactamases. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 1994;12(1):189-230.
110. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med*. 2012;18(5):263-72.

111. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):470-82.
112. Poirel L, Thomas IL, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical Sequence Analyses of GES-1, a Novel Class A Extended-Spectrum β -Lactamase, and the Class 1 Integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(3):622-32.
113. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153–163.
114. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61.
115. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional Characterization of Tn4401, a Tn3-Based Transposon Involved in blaKPC Gene Mobilization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5370-3.
116. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas M-V, Wisell KT, Carmeli Y, et al. Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produce β -Lactamase blaKPC-2 Gene. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1349-56.
117. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228-36.
118. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -Lactamases: the Quiet before the Storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):306-25.
119. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2253-4.
120. Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V, Rackov G, Begovic J, Topisirovic L, et al. Emergence of NDM-1 Metallo- β -Lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from Serbia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(8):3929-31.
121. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and Characterization of bla VIM, a New Integron-Borne Metallo- β -Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(7):1584-90.
122. Inde • Fiche pays • PopulationData.net [Internet]. PopulationData.net. [cité le 10 août 2017]. Disponible sur: <https://www.populationdata.net/pays/inde/>
123. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SGB, Miles RS, Amyes SGB. ARI 1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 1993;2(2):81-7.
124. Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):86-9.

125. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22.
126. Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36(2):335-42.
127. Juan C, Gutiérrez O, Oliver A, Ayestarán JI, Borrell N, Pérez JL. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(11):887-92.
128. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? *médecine/sciences.* 2010;26(11):960-8.
129. Köhler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere J-C. Carbapenem Activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective Contributions of OprD and Efflux Systems. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(2):424-7.
130. Köhler T, Epp SF, Curty LK, Pechère J-C. Characterization of MexT, the Regulator of the MexE-MexF-OprN Multidrug Efflux System of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 1999;181(20):6300-5.
131. Catel-Ferreira M, Coadou G, Molle V, Mugnier P, Nordmann P, Siroy A, et al. Structure–function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2053-6.
132. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of Resistance to Carbapenems in Multidrug-Resistant Clinical Strains of *Acinetobacter baumannii*: Natural Insertional Inactivation of a Gene Encoding a Member of a Novel Family of β -Barrel Outer Membrane Proteins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(4):1432-40.
133. Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, Lambert T. Expression of the RND-Type Efflux Pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* Is Regulated by the AdeRS Two-Component System. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(9):3298-304.
134. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-Nodulation-Cell Division-Type Efflux Pump Involved in Aminoglycoside Resistance in *Acinetobacter baumannii* Strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3375-80.
135. Cayô R, Rodríguez M-C, Espinal P, Fernández-Cuenca F, Ocampo-Sosa AA, Pascual Á, et al. Analysis of Genes Encoding for Penicillin-Binding Proteins in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;AAC.00459-11.
136. Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between β -lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(3):565-74.
137. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 2015 [cité le 11 août 2017];20(45). Disponible sur: <http://www.e-sciencecentral.org/articles/SC000015637>

138. France. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C n° 2004-21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé. 2004-21; 2004.
139. PONTIÈS V. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en France, de 2004 à 2015. [cité le 10 août 2017]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/135415/486698/version/1/file/Bilan_EPC_2015.pdf
140. Bilan_CNR_2012_2015.pdf. Rapp Cent Natl Réf Résistance Aux Antibiot 2015 [Internet]. [cité le 11 août 2017]; Disponible sur: http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/actualite/Bilan_CNR_2012_2015.pdf
141. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, 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 biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-8.
142. NDM-1: les très sales bactéries de New Delhi [Internet]. Slate.fr. [cité le 10 août 2017]. Disponible sur: <http://www.slate.fr/story/26417/ndm-1-les-tres-sales-bacteries-de-new-delhi>
143. Li X, Xiong Y, Fan X, Feng P, Tang H, Zhou T. The role of femA regulating gene on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Med Mal Infect*. 2012;42(5):218-25.
144. Fukumoto A, Kim Y-P, Matsumoto A, Takahashi Y, Shiomi K, Tomoda H, et al. Cyslabdan, a New Potentiator of Imipenem Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Produced by *Streptomyces* sp. K04-0144. *J Antibiot (Tokyo)*. 2008;61(1):1-6.
145. Koyama N, Tokura Y, Takahashi Y, Tomoda H. New cyslabdans B and C, potentiators of imipenem activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* produced by *Streptomyces* sp. K04-0144. *Acta Pharm Sin B*. 2011;1(4):236-9.
146. Koyama N, Tokura Y, Münch D, Sahl H-G, Schneider T, Shibagaki Y, et al. The Nonantibiotic Small Molecule Cyslabdan Enhances the Potency of β -Lactams against MRSA by Inhibiting Pentaglycine Interpeptide Bridge Synthesis. *PLOS ONE*. 2012;7(11):e48981.
147. Paczkowska M, Mizera M, Szymanowska-Powałowska D, Lewandowska K, Błaszczak W, Gościańska J, et al. β -Cyclodextrin complexation as an effective drug delivery system for meropenem. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;99:24-34.
148. Shaker MA, Shaaban MI. Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study. *Int J Pharm*. 2017;525(1):71-84.
149. Livermore DM, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1825-31.
150. Manager HCTPCT. Antibiotics Currently in Clinical Development [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <http://www.pewtrusts.org/en/multimedia/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
151. Loutit J, Fusaro K, Zhang S, Morgan E, Alexander E, Griffith D, et al. Meropenem-Vaborbactam (M-V) Compared With Piperacillin-Tazobactam (P-T) in the Treatment of

Adults With Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), Including Acute Pyelonephritis (AP) in a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial (TANGO 1). *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 [cité le 10 août 2017];3(suppl_1). Disponible sur: https://academic.oup.com/ofid/article/3/suppl_1/LB-7/2637743/Meropenem-Vaborbactam-M-V-Compared-With

152. Imipenem/Relebactam/Cilastatin Versus Piperacillin/Tazobactam for Treatment of Participants With Bacterial Pneumonia (MK-7655A-014) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493764?cond=imipenem+Relebactam&phase=2&rank=1>
153. Efficacy and Safety of Imipenem+Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Colistimethate Sodium + Imipenem+Cilastatin in Imipenem-Resistant Bacterial Infection (MK-7655A-013) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452047?cond=imipenem+Relebactam&phase=2&rank=2>
154. Haidar G, Clancy CJ, Chen L, Samanta P, Shields RK, Kreiswirth BN, et al. Identifying spectra of activity and therapeutic niches for ceftazidime-avibactam and imipenem-relebactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;AAC.00642-17.
155. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Avis : témocilline - NEGABAN 1g, poudre pour solution injectable ; NEGABAN 2g, poudre pour solution injectable et perfusion. [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2035709
156. Infections urinaires communautaires de l'adulte - Actualisation: place du triméthoprim et de la témocilline SPILF - Novembre 2015 [Internet]. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF); 2015 [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-trimethoprim-temocilline-2015.pdf>
157. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):56-66.
158. Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia - Study Results - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01853982?cond=ceftolozane&draw=1&rank=2>
159. Skalweit MJ. Profile of ceftolozane/tazobactam and its potential in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2919-25.
160. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Avis : ceftazidime/avibactam - ZAVICEFTA 2 g/0,5 g B/10 poudre pour solution à diluer pour perfusion.
161. Determine the PK and Safety and Tolerability of ATM-AVI for the Treatment of cIAIs in Hospitalized Adults - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655419?cond=avibactam&phase=1&rank=6>

162. Comparative Study of Coadministered Ceftaroline Fosamil and NXL104 vs. Intravenous Doripenem in Adult Subjects With Complicated Urinary Tract Infections - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281462?cond=avibactam&phase=1&rank=4>
163. MED Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous WCK 5222 (Zidebactam and Cefepime) in Healthy Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02707107?cond=cefepime+zidebactam&phase=0&rank=1>
164. Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1696-703.
165. Zhang Y, Kashikar A, Bush K. In vitro activity of plazomicin against β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 [cité le 8 août 2017]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/doi/10.1093/jac/dkx261/4057514/in-vitro-activity-of-plazomicin-against-lactamase>
166. Rodríguez-Avial I, Pena I, Picazo JJ, Rodríguez-Avial C, Culebras E. In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomicin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(6):616-21.
167. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(12):7396-401.
168. Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, Legakis NJ. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1704-8.
169. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, Against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem Non-Susceptible Isolates: The SIDERO-WT-2014 Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;AAC.00093-17.
170. Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):729-34.
171. Comité scientifique spécialisé temporaire - phagothérapie. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).; 2016.
172. Oechslin F, Piccardi P, Mancini S, Gabard J, Moreillon P, Entenza JM, et al. Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence. *J Infect Dis.* 2017;215(5):703-12.
173. Ruelle A, Sion M, Damiani C, Totet A, Segard C, Leke A, et al. Étude de l'effet antimicrobien du lait AB+®. [cité le 11 août 2017]; Disponible sur: <http://www.abevia.fr/wp-content/uploads/2016/01/HygieneS-2014.pdf>

174. Salgado CD, Sepkowitz KA, John JF, Cantey JR, Attaway HH, Freeman KD, et al. Copper Surfaces Reduce the Rate of Healthcare-Acquired Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(5):479-86.
175. Alfandari S. Info-antibio N°73 - Propositions de la SPILF pour des antibiothérapies plus courtes. [Internet]. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF); 2017 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2017-mars.pdf>
176. Causes de décès selon le sexe en 2014 | Insee [Internet]. [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258#tableau-Donnes>
177. Laxminarayan R. The coming crisis in antibiotics [Internet]. [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: https://www.ted.com/talks/ramanan_laxminarayan_the_coming_crisis_in_antibiotics
178. MENT O. Medicines in development for cancer [Internet]. PhRMA; 2015 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://phrma.org/sites/default/files/pdf/oncology-report-2015.pdf>
179. Medicines in development: immuno-oncology [Internet]. PhRMA; 2017 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://phrma-docs.phrma.org/download.cfm?objectId=C012B3A0-4618-11E7-AEC60050569A4B6C>
180. Medicines in development: Infectious Diseases [Internet]. PhRMA; 2013 [cité le 13 août 2017]. Disponible sur: <http://phrma-docs.phrma.org/download.cfm?objectId=C3EB10E0-3B00-11E6-918F0050569A4B6C>
181. REPORT on safer healthcare in Europe: improving patient safety and fighting antimicrobial resistance - [Internet]. Committee on the Environment, Public Health and Food Safety; 2015 [cité le 15 août 2017]. Disponible sur: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A8-2015-0142+0+DOC+XML+V0//EN>
182. America IDS of, others. Bad Bugs, No Drugs as Antibiotic Discovery Stagnates... A Public Health Crisis Brews, July 2004. *Infect Dis Soc Am IDSAonline Available Www Idsociety Org10x20 Htm Accessed April. 2011;15.*
183. Outterson K. New Business Models for Sustainable Antibiotics [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2014 [cité le 14 août 2017]. Report No.: ID 2397957. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=2397957>
184. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38(5):895-904.
185. Bizo PT, Dumitras D, Popa A. Evaluation of restricted antibiotic use in a hospital in Romania. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(3):452-6.
186. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):443-9.
187. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(11):1113-23.
188. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America

Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.

189. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cité le 21 mai 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003543.pub4/abstract>
190. Checklist for Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs | Get Smart for Healthcare | CDC [Internet]. Center for Disease Control and Prevention.; [cité le 19 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/checklist.pdf>
191. Deadly diarrhea : C. difficile causes immense suffering death. [Internet]. [cité le 19 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cdiff/CDiff-One-Page.pdf>
192. 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.* 2014;58(1):22-8.
193. LaRocco A. Concurrent Antibiotic Review Programs—A Role for Infectious Diseases Specialists at Small Community Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):742-3.
194. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-Term Antibiotic Cost Savings from a Comprehensive Intervention Program in a Medical Department of a University-Affiliated Teaching Hospital. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):348-56.
195. Seah XFV, Ong YLR, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NWH, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Use of Carbapenems in a Tertiary Women's and Children's Hospital, Singapore. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(11):1141-50.
196. Skaer TL, Sclar DA, Won JKH, Markowski DJ. Effect of academic detailing on the utilization of intravenous antimicrobial therapy. *Curr Ther Res.* 1993;53(4):349-55.
197. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class Restriction of Cephalosporin Use to Control Total Cephalosporin Resistance in Nosocomial Klebsiella. *JAMA.* 1998;280(14):1233-7.
198. LaPlante K, Cunha C, Morrill H, Rice L, Mylonakis E. *Antimicrobial Stewardship: Principles and Practice.* CABI; 2016.
199. Burke JP. Antibiotic Resistance—Squeezing the Balloon? *JAMA.* 1998;280(14):1270-1.
200. France. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux [Internet]. N°2002-272 , 2002. Disponible sur: <http://solidaritesante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
201. France. Ministère travail, de l'emploi et de la santé. Circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)

- [Internet]. 2010-284 , 2010. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf
202. 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. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):707-12.
 203. Consores [Internet]. [cité le 21 août 2017]. Disponible sur: <http://www.consores.net/>
 204. Alfandari S. Info-antibio N°46 - Evaluation de l'utilisation des carbapénèmes. [Internet]. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF); 2014 [cité le 8 août 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2014-juillet.pdf
 205. Bretonnière C, Leone M, Milési C, Paris BM. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation Adulte Pédiatrique*. 2014;23:558–82.
 206. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9.
 207. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(Supplement 1):S23-42.
 208. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Mucoviscidose [Internet]. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon; 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2792718
 209. réanimation S française d'anesthésie et de, others. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. In: *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. Elsevier Masson; 2004. p. 1020–1026.
 210. Conférence de consensus : Pancréatite aiguë. /data/revues/03998320/00250002/177/ [Internet]. 2008 [cité le 24 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98664>
 211. 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 Mal Infect*. 2017;47(4):S45.
 212. Canouï E, Gauzit R, Alviset S, Bruneau A, Hays C, Launay O, et al. Réévaluation des carbapénèmes dans la vraie vie : la conformité est-elle médecin-dépendante ? *Médecine Mal Infect*. 2017;47(4):S16.
 213. Van Hollebeke M, Chapuis C, Bernard S, Foroni L, Stahl JP, Bedouch P, et al. Compliance with carbapenem guidelines in a university hospital. *Médecine Mal Infect*. 2016;46(2):72-8.
 214. Jary F, Kaiser J-D, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, et al. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. *Médecine Mal Infect*. 2012;42(10):510-6.
 215. Roethlisberger F, Dickson W. *Management and the Worker*. Camb MA Harv Univ. 1939;

216. Campbell JP, Maxey VA, Watson WA. Hawthorne effect: implications for prehospital research. *Ann Emerg Med.* nov 1995;26(5):590-4.
217. Mangione-Smith R, Elliott MN, McDonald L, McGlynn EA. An observational study of antibiotic prescribing behavior and the Hawthorne effect., *An Observational Study of Antibiotic Prescribing Behavior and the Hawthorne Effect.* *Health Serv Res Health Serv Res.* déc 2002;37, 37(6, 6):1603, 1603-23.
218. Goulet H, Daneluzzi V, Dupont C, Heym B, Page B, Almeida K, et al. Évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Médecine Mal Infect.* 2009;39(1):48-54.
219. Prinapori R, Guinaud J, Khalil A, Lecuyer H, Gendrel D, Lortholary O, et al. Risk associated with a systematic search of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2013;41(3):259-60.
220. Rottier WC, Bamberg YRP, Dorigo-Zetsma JW, Linden VD, D P, Ammerlaan HSM, et al. Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):1622-30.
221. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1769-78.
222. Willekens M, Giesen P, Plat E, Mookink H, Burgers J, Grol R. Quality of after-hours primary care in the Netherlands: adherence to national guidelines. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(3):223-7.
223. Roger PM, Martin C, Taurel M, Fournier JP, Nicole I, Caries M, et al. Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le service des urgences du centre hospitalier universitaire de Nice : Enquête prospective. *Presse Médicale.* 2002;31(2):58-63.
224. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C. Alliance contre le développement des BMR (AC de BMR) : sauvons les antibiotiques ! *Réanimation.* 2012;21(4):375-80.
225. Beaucaire G. Améliorer la prescription d'antibiotiques à l'hôpital : comment ? Formation, organisation, évaluation : évaluation et action. *Médecine Mal Infect.* 2003;33:93-104.
226. Kallel H, Abboud P, Nkouka S, Mahamat A, Moreau B, Nkont Cho F, et al. Effectiveness of postprescription antibiotic stewardship to reduce carbapenem consumption: a quantitative study. *J Hosp Infect [Internet].* 10 août 2017 [cité le 24 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670117304516>

ANNEXES

Annexe 1 : Ordonnance des antibiotiques suivis par la Commission des Anti-Infectieux du CHU de Caen.

CHUCoer

Service Pharmacie tel : 68.05 fax : 52.19

ORDONNANCE ANTIBIOTIQUES SUIVIS

U.F. : tél :

Nom du prescripteur :

si interne, senior associé à la prescription :

Poids du patient :kg **Clairance de la créatinine :**ml/min.

Indication de la prescription (préciser site infectieux et bactérie si isolée) :
.....

prise en compte d'un risque allergique

Etiquette patient

COCHER OBLIGATOIREMENT UN DES ITEMS CI-DESSOUS :

Antibio prophylaxie : dispensation limitée à un jour

Début de traitement empirique (limité à 3 jours)

Renouvellement après réévaluation à J3 (dispensation pour 4 jours, soit 7 j de traitement au total)

Renouvellement après J7 / préciser la durée :jours (dispensation maximale de 7 jours)

Pour les renouvellements, utiliser une nouvelle fiche

DCI	Posologie quotidienne
Pipéracilline g x/ J
Pipéracilline-tazobactam g x/ J
Ticarclilline-acide clavulanique g x/ J
Aztréonam g x/ J
Ceftazidime g x/ J
Imipenem* mg x/ J
Meropenem * mg x/ J
Ertapenem* g x/ J
Ofloxacin PO mg x/ J
Ofloxacin IV mg x/ J
Levofloxacin PO mg x/ J
Levofloxacin IV mg x/ J
Ciprofloxacine PO mg x/ J
Ciprofloxacine IV mg x/ J
Vancomycine mg x/ J
Teicoplanine mg x/ J
Linézolide IV* mg x/ J
Linézolide PO* mg x/ J
Fosfomycine mg x/ J
Daptomycine* mg x/ J
Ceftaroline** mg x/ J
Fidaxomicine** mg x/ J

* ne peuvent être prescrits que par un médecin senior : infectiologue, réanimateur, référent antibiotique

** doit être validé par l'équipe transversale d'infectiologie

Date : Signature du prescripteur :

Date de dispensation :

Cadre réservé pharmacie

Numéro de dispensation : Initiales du dispensateur :

EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPÉNÈMES

PHARMACIEN :

- UF :
- Nom du patient :
- Date de naissance :
- Date de la prescription
- Nom (et qualité) du prescripteur :
- Pénème prescrit (posologie) :
- Antibiotique éventuellement associé (posologie) :

INFECTIOLOGUE :

- **Date (et durée) de l'intervention :** _____
- **Nom de l'infectiologue :** _____
- **Diagnostic infectiologique identifié :** _____
- **Documentation bactériologique éventuelle :** _____
- **Comorbidité**
 - Insuffisance rénale
 - Si oui, préciser le DFG (seuils DFG à 60, 50 et 30 ml/mn pour IPM, MEM, ETP) ml/mn
 - Risque d'épilepsie ou infection neuro-méningée (contre-indiquant IPM)
- **En cas de prescription probabiliste, prescription conforme si les 2 critères suivants sont réunis :**
 - IU grave ou choc septique/sepsis grave ou péritonite associée aux soins ou neutropénie fébrile
 - ≥ 1 FDR BLSE :
 - Voyage en zone d'endémie (Inde, Chine, Moyen Orient, Maghreb, Amérique du Sud) < 1 an
 - Rapatriement sanitaire
 - Hospitalisation < 3 mois
 - Vie en EHPAD/SLD et SUAD/gastrostomie,
 - Colonisation/infection à EBLSE ou *Pseudomonas aeruginosa* CAZ-R < 6 mois
 - Epidémie à EBLSE dans l'unité
 - Traitement par C3G/FQ < 3 mois,
 - Echec ou récurrence précoce (< 15 jours) après traitement par C3G, FQ ou PTZ
- **En cas d'infection documentée, prescription conforme 3 critères suivants sont réunis :**
 - Infection d'organe ou choc septique/sepsis grave ou neutropénie fébrile
 - Isolement d'une EBLSE, ou d'un *Pseudomonas aeruginosa* CAZ-R ou d'un *Acinetobacter baumannii*
 - Absence de désescalade possible vers un autre antibiotique, notamment PTZ, FQ, C3G (ou cotrimoxazole pour les IU)
- **Mesures proposées par l'infectiologue :**
 - Pas d'indication à une antibiothérapie
 - Prescription conforme : pénème à poursuivre (sous réserve d'une adaptation si prescription probabiliste)
Si adaptation (pénème utilisé, posologie, durée, association éventuelle) :
 - Prescription non conforme pour poursuivre un pénème
Préciser l'alternative proposée (antibiotique, posologie, durée, association éventuelle) :

PHARMACIEN :

- Date de l'intervention : _____
- Observance des mesures proposées par l'infectiologue à J2 : Oui Non
- Cohérence entre les pénèmes prescrits et administrés : Oui Non

**VU, LE PRESIDENT DU JURY
CAEN, LE**

**VU, LE DIRECTEUR DE L'U.F.R.
CAEN, LE**

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

