HAL
open science

Epidémie à Acinetobacter baumannii multi-résistant dans un service de réanimation polyvalente : évaluation par cas-témoins de l'impact de l'antibiothérapie

Camille Boscher

To cite this version:

Camille Boscher. Epidémie à Acinetobacter baumannii multi-résistant dans un service de réanimation polyvalente : évaluation par cas-témoins de l'impact de l'antibiothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01734251

HAL Id: hal-01734251

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734251

Submitted on 14 Mar 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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de Pharmacie

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 6 Octobre 2014

Par Camille BOSCHER
née le 7 Septembre 1986

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

EPIDEMIE A *ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTI-RESISTANT DANS UN SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE : EVALUATION PAR CAS-TEMOINS DE L'IMPACT DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Membres du Jury

Président et co-directeur:
M. C. GANTZER, Professeur – Laboratoire microbiologie environnementale Nancy
Directeur de thèse :
M. G. RONDELOT, Pharmacien praticien hospitalier – Hôpital Mercy Metz
Juges :
M. S. GETTE, Médecin praticien hospitalier– Hôpital Mercy Metz
M. C. GOETZ Médecin praticien hospitalier– Hôpital Mercy Metz
M. F. JEHL, Pharmacien MCU-PH, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
M. M. LLORENS Pharmacien praticien hospitalier – Hôpital Mercy Metz

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL

Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie **Présentation**

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*

Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

 En attente de nomination

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président et mon co-directeur de thèse, Monsieur le Professeur Christophe Gantzer,
Professeur de microbiologie environnemental à la faculté de pharmacie de Nancy,
Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur le Docteur Grégory Rondelot,
Pharmacien Praticien Hospitalier au CHR Metz-Thionville,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour la confiance que tu m'as témoignée, tes précieux conseils, ta bonne humeur,
Pour tout ce que tu m'as apporté professionnellement,
Reçois ici tous mes remerciements.

A Monsieur le Docteur Sébastien Gette,
Médecin Praticien hospitalier au CHR Metz-Thionville
Pour avoir accepté sans hésiter de juger ce travail,
Pour votre disponibilité et votre sympathie,
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur Christophe Goetz
Médecin Praticien hospitalier au CHR Metz-Thionville
Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur François JEHL,
MCU-PH à la faculté et au CHU de Strasbourg,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Matthieu LLorrens
Pharmacien Praticien hospitalier au CHR Metz-Thionville
Tu me fais l'honneur de juger ce travail.
Reçois ici mes remerciements les plus sincères

A Sylvie Vangrevelinge, Dominique Joly et Claire Lacour,
Pour la confiance que vous me témoignez en m'accueillant dans votre équipe, pour tout ce que j'apprends chaque jour à vos côtés,
Un grand merci.

A l'équipe du CH de Saverne,
Merci pour votre gentillesse.

Aux équipes du CHR Metz-Thionville,
Pour tout ce que nous avons partagé,
Pour les belles amitiés qui sont nées,
Un grand merci.

A l'équipe du service de Réanimation de l'hôpital Mercy,
Pour tout ce que j'ai appris à vos côtés, pour votre accueil,
Un grand merci.

A tous les pharmaciens que j'ai pu croiser pendant mon internat,
Pour m'avoir fait partager votre expérience,
Pour m'avoir fait découvrir les différentes facettes de notre métier,
Merci pour tout.

A tous mes co-internes (avec une pensée toute particulière pour la team des essais cliniques) :
Aurélie, Marie, Delphine, Amélie, Alix, Ludovic, Jeanny, Arnaud, Alexia, Pauline … Merci

A tous mes amis de la faculté de Lyon : Fanny, Déborah, Cyrielle, Mathilde, Vanessa, François, Marylaure, Eléni, Julie, Elodie… Pour tous les bons moments passés, merci !

A Hélène, pour ton dynamisme et ta bonne humeur permanente, Merci

A mes parents, pour votre soutien, pour la confiance sans faille que vous me témoignez, mais surtout pour tout votre amour. Merci de vous occuper aussi bien de mon petit garçon. Merci du fond du cœur.

A mes frères, mes belles sœurs et mes nièces, Merci pour vos encouragements tout au long de mon parcours et votre présence malgré la distance.

A mamie Simone, disparue bien trop tôt, j'espère que tu es fière de moi.

A Flora, Pour tes conseils, ton amitié et ton soutien depuis plus de 15 ans. Sois assurée de mon éternelle amitié.

A Vincent, Merci d'être à mes côtés au quotidien et de m'épauler comme tu le fais. Merci de prendre autant soin de notre petit chameau. Sois assuré de mon amour.

A mon petit Thomas, merci d'avoir rendu ma vie tellement plus belle.

Milles excuses à ceux que je n'ai pas cités,
La place manque sur cette page mais pas dans mon cœur.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS **1**

INTRODUCTION **2**

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE **3**

1 BACTERIE MULTIRESISTANTE **3**

1.1 DEFINITIONS GENERALES 3

1.2 MECANISMES DE RESISTANCE 3

1.3 RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE 4

2 EMERGENCE DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES **5**

2.1 PROBLEMES LIES A L'EMERGENCE DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES 5

2.2 LIEN ENTRE MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES ET BACTERIES MULTI-RESISTANTES 5

3 ACINETOBACTER BAUMANNII **7**

3.1 MICROBIOLOGIE 7

3.2 HABITAT 7

3.3 POUVOIR PATHOGENE 8

3.4 RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES 8

3.5 TRAITEMENTS DES INFECTIONS A ACINETOBACTER BAUMANNII 9

3.6 EPIDEMIOLOGIE 11

3.6.1 Epidémies d'infections nosocomiales à AbMR *11*

3.6.2 Facteurs de risque d'acquisition d'un Acinetobacter baumannii multi-résistant (AbMR) *11*

3.6.3 Signalements d'Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème en France *12*

PARTIE 2 : ETUDE **13**

1 CONTEXTE LOCAL **13**

2 OBJECTIF **14**

3 MATERIELS ET METHODES **15**

3.1 MATERIEL 15

3.1.1 Lieu d'étude *15*

3.1.2 Groupe de travail *15*

3.1.3 Référentiel thérapeutique *15*

3.2 METHODE 15

3.2.1 Design de l'étude *15*

3.2.2 Période d'étude *15*

3.2.3 Déroulement de l'étude *16*

3.2.3.1 Préparation de l'étude 17

3.2.3.2 Sélection des témoins 17

a. Critères d'inclusion et d'exclusion 17

b. Critères d'appariement 18

3.2.3.3 Elaboration de la fiche de recueil de données (Cf. Annexe IV) 19

a. Test de la fiche de recueil 23

3.2.3.4 Recueil des données 23

3.2.3.5 Analyse de l'antibiothérapie 23

3.2.3.6 Analyse des résultats 23

a. Analyse multivariée 23

- Vérification des critères d'appariement 23
- Choix du modèle statistique [55] 23
  - Choix des variables indépendantes 24
  - Sélection du modèle final 24
  - Interprétation de l'odds-ratio 24

b. Logiciel utilisé 25

3.2.3.7 Rendu des conclusions de l'étude 25

4 RESULTATS 26

4.1 RESULTATS GENERAUX 26

4.1.1 Données de population *26*

4.1.2 Données spécifiques aux cas *27*

4.1.3 Données cliniques *27*

4.1.3.1 Comorbidités 27

4.1.3.2 Provenance 27

4.1.3.3 Immunodépression 28

4.1.3.4 IGS II 28

4.1.3.5 Décès dans le service 28

4.1.4 Données exposition à AbMR *29*

4.1.5 Données exposition aux dispositifs invasifs *29*

4.1.6 Données consommation antibiotiques *29*

4.1.6.1 Antibiotiques à l'admission et pendant la durée d'exposition à AbMR 29

4.1.6.2 Durée totale d'antibiothérapie 30

4.1.6.3 Nombre de classes antibiotiques différentes prescrites 30

4.1.6.4 Molécules antibiotiques 31

4.1.6.5 Classes antibiotiques 32

4.1.6.6 Consommation antibiotiques 33

4.1.7 Evaluation de l'antibiothérapie *34*

4.1.7.1 Nombre d'infections 34

4.1.7.2 Conformité initiale de l'antibiotique 34

4.1.7.3 Réévaluation à 48-72h 34

4.1.7.4 Adaptation secondaire à l'antibiogramme 35

4.1.7.5 Durée de l'antibiothérapie 35

4.1.7.6 Pertinence globale de l'antibiothérapie 35

4.2 ANALYSE STATISTIQUE MULTIVARIEE 36

4.2.1 Vérification des critères d'appariement *36*

4.2.2 Analyse univariée *37*

4.2.3 Analyse multivariée *38*

4.2.3.1 Premier modèle 38

4.2.3.2 Modèle final 39

5 DISCUSSION 40

5.1 METHODOLOGIE 40

5.1.1 Conception de l'étude *40*

5.1.1.1 Design de l'étude 40

5.1.1.2 Choix des critères d'appariement 41

5.1.2 Groupe de travail et données disponibles *42*

5.1.3 Biais de sélection des témoins *43*

5.1.4 Evaluation de l'antibiothérapie *43*

5.2 RESULTATS 45

5.2.1 Résultats généraux *45*

5.2.1.1 Données de population 45

5.2.1.2 Données spécifiques aux cas 45

5.2.1.3 Données cliniques 46

a. Comorbidités 46

b. Taux de mortalité 46

5.2.1.4 Données de consommation antibiotiques 46

a. Antibiotiques en réanimation 46

b. Molécules, classes et consommation antibiotiques 47

5.2.1.5 Evaluation de l'antibiothérapie 47

a. Nombre d'infections 47

b. Pertience globale de l'antibiothérapie 47

5.2.2 Analyse univariée *48*

5.2.2.1 Variables sans différence significative au risque alpha de 5% 48

a. Pression de colonisation 48

b. Antibiothérapie à l'admission 48

c. Durée de l'antibiothérapie 48

d. Intubation 49

e. Durées de ventilation mécanique et d'intubation 49

f. Immunodépression 49

5.2.2.2 Variables avec différence significative au risque alpha de 5% : 50

a. Antibiothérapie globale non pertinente, consommation totale d'antibiotique et nombre de classes antibiotiques ≥ 3 50

b. Présence d'un cathéter de dialyse 50

c. Provenance du domicile VS hôpital 50

5.2.3 Analyse multivariée *51*

CONCLUSION 53

BIBLIOGRAPHIE 54

LISTE DES FIGURES 63

LISTE DES TABLEAUX 64

LISTE DES ANNEXES 65

RESUME 92

Liste des abréviations

AbMR : *Acinetobacter baumannii* multi-resistant
ABRI : *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATB : antibiotiques
ATBT : antibiothérapie
CVC : cathéter veineux central
C3G : céphalosporines de 3ème génération
DDJ : dose définie journalière
DIM : département d'information médicale
ID : immunodéprimé
IGS II : indice de gravité simplifié II
InVS : Institut de veille sanitaire
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
UFC : unité formant colonie

Introduction

Acinetobacter baumannii est un coccobacille à gram négatif. Il est essentiellement à l'origine de pneumopathies ou de bactériémies et touche principalement les patients présentant un terrain fragilisé, ayant des dispositifs invasifs et ayant reçu une antibiothérapie [1, 2]. Il est fréquemment responsable d'épidémies en milieu hospitalier, et notamment dans les services de réanimation, en raison de sa capacité de survie prolongée sur des surfaces inertes [3] et de sa capacité à acquérir des mécanismes de résistance aux antibiotiques [1, 4,5,6].

Entre mars 2010 et mars 2011, deux épisodes épidémiques d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR) ont touché le service de réanimation de l'hôpital Bonsecours à Metz. Le renforcement des règles d'hygiène et un personnel para-médical dédié aux patients porteurs n'ont pas été suffisants pour endiguer l'épidémie. C'est la fermeture du service et la désinfection totale des locaux qui ont permis de mettre fin à l'épidémie.

Dans le cadre du plan de maîtrise de l'épidémie et de son suivi par la commission antibiotique et le service de réanimation, l'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie sur la survenue de l'épidémie. Pour cela, nous avons évalué l'antibiothérapie, en termes de pertinence et de consommation, chez les patients contaminés par AbMR et chez des patients présents en réanimation pendant l'épidémie mais qui n'ont pas contracté le germe (patients témoins) et ainsi réalisé une étude cas-témoins.

Dans une première partie, après avoir défini ce qu'est une bactérie multi-résistante et donné leur représentativité au niveau mondial, nous verrons les difficultés que posent celles-ci en réanimation. Puis nous verrons le lien entre bactérie multi-résistante et antibiothérapie. Enfin après avoir présenté quelques généralités sur *Acinetobacter baumannii*, nous verrons pourquoi cette bactérie est fréquemment responsable d'épidémies, principalement en réanimation.

Dans une seconde partie, nous détaillerons la conception de notre étude et sur quels critères nous avons sélectionné nos cas et nos témoins. Enfin nous présenterons les résultats de notre analyse multivariée et nous les discuterons.

Partie 1 : Revue de la littérature

1 Bactérie multirésistante

1.1 Définitions générales

Une bactérie multi-résistante (BMR) aux antibiotiques se définit comme une bactérie qui n'est sensible qu'à un petit nombre de molécules utilisables en thérapeutique du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques [7].

La notion de panrésistance désigne la résistance à la totalité des antibiotiques disponibles [8].

La colonisation est la présence de BMR dans un site de l'organisme où l'espèce est souvent présente mais non multi-résistante, ou absente, sans induction de symptômes. Dans le cas d'une colonisation, il n'y a pas de réaction inflammatoire et la réponse immunitaire spécifique est absente ou modérée [9].

Dans le cas d'une infection, la présence de BMR dans un site anatomique habituellement stérile est associée à des signes cliniques et les réponses inflammatoire et immunitaire spécifique sont importantes [9].

1.2 Mécanismes de résistance

La résistance naturelle est celle que développe un agent infectieux contre un antibiotique donné sans jamais avoir été en contact avec celui-ci. Il s'agit alors d'un marqueur d'identification de la bactérie [10].

La résistance acquise est la résistance développée par un agent infectieux contre un médicament auquel il était auparavant sensible. Elle ne touche que certaines souches au sein d'une espèce normalement sensible au médicament concerné et constitue un marqueur épidémiologique. La résistance aux antibiotiques résulte soit de mutations chromosomiques, soit de l'intégration de plasmides. Les résistances chromosomiques ne concernent qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques à la fois. Les résistances plasmidiques peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques entraînant une polyrésistance et sont les plus répandues (80 % des résistances acquises). L'accumulation de mécanismes de résistance chez une même souche bactérienne peut conduire à des impasses

thérapeutiques. La pression de sélection lors de l'administration répétée d'antibiotiques chez l'homme, favorise les mutations et les échanges plasmidiques responsables d'acquisition de résistances aux antibiotiques. Elle tend ainsi à éliminer les bactéries sensibles pour laisser place aux bactéries résistantes [10].

1.3 Résistance aux antibiotiques dans les établissements de santé

Depuis 1996, des enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales sont conduites tous les 5 ans par l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin de recueillir les caractéristiques des résistances aux antibiotiques des souches isolées d'infections nosocomiales. D'après l'enquête nationale de prévalence de 2012 [11], les micro-organismes les plus fréquemment isolés lors d'infections nosocomiales sont *Escherichia coli* (26% dont 17,6% sont résistants aux céphalosporines de 3ème génération), *Staphylococcus aureus* (15,9% dont 38,1% résistants à la méticilline) et *Pseudomonas aeruginosa* (8,4%). Les BMR les plus fréquentes à l'hôpital sont les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE). En raison de leur fréquence élevée, de la gravité des infections nosocomiales dont elles sont responsables et de leur capacité à diffuser, les BMR font l'objet d'un programme de surveillance et de prévention depuis le milieu des années 1990. Depuis 2002, cette surveillance est coordonnée au niveau national par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin).

Depuis 2001, un recueil des prescriptions d'antibiotiques un jour donné est également organisé, dans un grand nombre d'établissements de santé français, lors de ces enquêtes nationales de prévalence. Lors de l'enquête nationale conduite en 2012, la proportion de patients traités par antibiotiques un jour donné est élevée : globalement un patient sur six, un patient sur quatre en court séjour et un sur deux en réanimation. Cinq antibiotiques représentaient la moitié des molécules antibiotiques prescrites le jour de l'enquête : amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone, ofloxacine, amoxicilline et métronidazole [11].

2 Emergence des bactéries multi-résistantes

2.1 Problèmes liés à l'émergence des bactéries multi-résistantes

Les bactéries résistantes aux antibiotiques posent quotidiennement des difficultés dans les hôpitaux en Europe [12].

Le mésusage des antibiotiques peut entraîner la contamination de patients par des bactéries résistantes aux antibiotiques, tel que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et des bacilles à Gram négatif multirésistants comme les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases [13, 14].

L'émergence, la sélection et la propagation des bactéries résistantes représentent une menace pour la sécurité des patients dans les hôpitaux pour les raisons suivantes :

- la résistance aux antibiotiques entraine un allongement du délai d'administration d'un traitement antibiotique approprié et une limitation de la thérapie disponible [15],

- les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques entraînent une augmentation de la morbidité, de la mortalité et de la durée du séjour hospitalier [16, 17],

- un traitement antibiotique inefficace ou retardé chez les patients présentant des infections graves entraîne une dégradation de l'état de santé, voire le décès de ces patients [18, 19, 20],

- il y a très peu d'agents antibactériens avec de nouveaux mécanismes d'action en cours de développement prêts à relever le défi de la multirésistance. Il y a un manque particulier de nouveaux agents pour traiter les infections dues à des bactéries gram-négatives multirésistantes. Un rapport de l'European Medicines Agency et de l'European centre for disease prevention and control a identifié un écart entre l'émergence des infections dues aux bactéries multi-résistantes et le développement de nouveaux agents antibactériens pour s'attaquer au problème [21].

2.2 Lien entre mésusage des antibiotiques et bactéries multi-résistantes

D'après une circulaire de la direction générale des soins de 2010 [22], « dans 30% à 50% des cas, les prescriptions d'antibiotiques dans les établissements de santé peuvent être inappropriées » [23, 24]. Le mésusage des antibiotiques dans les hôpitaux est l'un des principaux facteurs de développement de la résistance aux antibiotiques [25, 26].

Le mésusage des antibiotiques peut correspondre à l'une des situations ci-dessous [27]:

- Antibiotiques prescrits inutilement;
- Mise en route tardive du traitement antibiotique chez les patients présentant une infection sévère;
- Spectre de l'antibiothérapie trop étroit ou trop large;
- Posologie (dose et rythme d'administration) d'antibiotiques ou trop faible ou trop élevée par rapport à ce qui est indiqué pour le patient;
- Durée du traitement antibiotique trop courte ou trop longue;
- Traitement antibiotique non adapté aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique;
- Traitement antibiotique non réévalué après 24 à 72 heures. »

De nombreuses études démontrent qu'un usage approprié et un moindre usage des antibiotiques peuvent prévenir l'apparition et la sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques [23, 28 à 31].

En novembre 2013, suite au « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques » coordonné par la direction générale de la santé (DGS), l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a diffusé un rapport sur les antibiotiques considérés comme critiques [32]. Ce travail avait pour but d'identifier les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, les antibiotiques définis comme étant de « dernier recours » et les antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques.

Pour l'établissement de la liste des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, l'ANSM a tenu compte de l'impact de l'antibiotique sur les flores commensales, de son action anti-anaérobie, de ses propriétés pharmacologiques (une diffusion biliaire plus importante aura plus d'impact sur la flore commensale), de sa voie d'administration (les céphalosporines de 3ème génération administrées par voie orale ont plus d'impact sur la flore commensale que celles administrées par voie injectable). Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la liste suivante des antibiotiques particulièrement générateurs de

résistances bactériennes a été établie : association amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines (particulièrement les spécialités administrées par voie orale et la ceftriaxone de part son effet sur la flore digestive) et les fluoroquinolones.

3 *Acinetobacter baumannii*

3.1 Microbiologie

Les souches du genre *Acinetobacter* sont constituées de coccobacilles (Cf. Figure 1) à Gram négatif, non fermentantes, immobiles, aérobies strictes, catalase positive et oxydase négative [1, 33, 34].

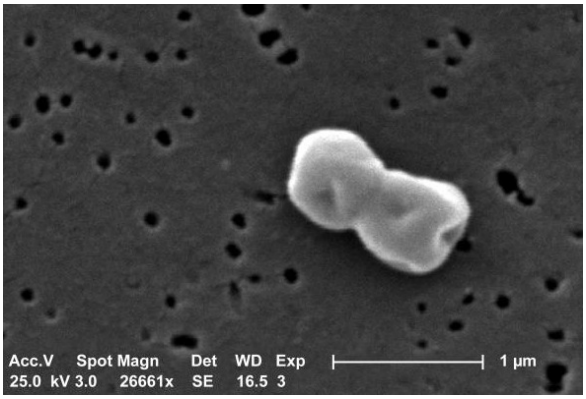


Figure 1 : *Acinetobacter baumannii*, avec grossissement 26661x. [35]

Acinetobacter croît rapidement sur des milieux usuels (gélose de sang de mouton ou de soja trypsique) à 37°C. Les colonies d'*Acinetobacter* apparaissent lisses, opaques, de couleur jaune pâle à grisâtre [1, 33, 34]. *Acinetobacter* est sphérique et généralement par paires ou en amas.

3.2 Habitat

Bien que la plupart des espèces d'*Acinetobacter* soient ubiquitaires (sol, eau, végétaux, hommes), *Acinetobacter baumannii* n'a pas de réservoir naturel connu en dehors de l'hôpital [1].

Lors d'épidémies hospitalières, *A. baumannii* est retrouvé dans l'environnement clinique immédiat du malade (appareils de ventilation, lit, matelas, tables…) et dans l'environnement humide (siphons de lavabo, linge humide...) ainsi que sur les mains des soignants. En effet, ce germe possède une capacité de survie prolongée dans l'environnement, il résiste longtemps dans des conditions environnementales variées, et résiste bien à la dessiccation [36]. La durée moyenne de survie sur une surface sèche a été estimée à un mois [3]. Sa durée de survie sur

les mains est supérieure à 60 minutes après inoculation de 10^4 unités formant colonies (UFC) par doigt [37].

3.3 Pouvoir pathogène

A. baumannii est le plus souvent responsable de pneumopathies, en particulier chez les patients sous ventilation mécanique. Il peut aussi être la cause de bactériémies et plus rarement d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections urinaires, de méningites, d'endocardites, de kératites, et d'endophtalmies [1].

Les infections à *A. baumannii* entraînent une augmentation de la durée de séjour en réanimation [36]. En 2007, une revue de la littérature, portant sur six études cas-témoins, montre l'association entre les infections à *A. baumannii* et une mortalité accrue, indépendamment d'autres facteurs de risque. [38]

3.4 Résistance aux antibiotiques

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance vis-à-vis de la plupart des nouveaux antibiotiques. Les mécanismes de résistance sont extrêmement nombreux : production de céphalosporinases, production de pénicillinases plasmidiques, acquisition de plasmides ou de transposons codant pour des enzymes modifiant les aminosides, mutations de l'ADN-gyrase provoquant une résistance aux quinolones, résistance plasmidique au triméthoprime, transposon codant pour une acétyltransférase inhibant le chloramphénicol, mécanismes d'imperméabilité, mécanismes d'efflux...[39]

Les proportions de souches résistantes selon les antibiotiques varient selon les études [40] (Cf. Tableau I).

Tableau I : Proportion d'isolats d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux différents antibiotiques ; données européennes d'après Eurosurveillance 2008 [40]

Pays	Période étudiée	Nombre d'isolats testés	Ceftazidime	Céfépime	Ampicilline/ sulbactam	Imipénème	Méropénème	Ciprofloxacine	Pipéracilline/ Tazobactame	Tobramycine	Amikacine	Polymyxine B
11 pays européens [a]	1997-2002	490	58	NA[b]	NA	16	18	60	66	40	NA	NA
30 centres européens	2001-2004	851	60,3	51,6	51,6	26,3	29,6	61	NA	NA	45	2,7
12 pays européens [c]	2006	433	68,8	NA	NA	42,5	43,4	68	65	48	29	NA
Suède	2001-2004	128	79	NA	NA	4	NA	11	60	9[d]	NA	NA
Espagne	2000-2003	92	41,3	28,3	28,3	47,8	44,6	87	71	57	37	NA
Allemagne	2004-2008	86	17,4	16,3	NA	2,3	NA	20[e]	14	NA	7	NA
Italie	2004-2009	98	58,2	61,2	NA	26,3	NA	20[e]	42	NA	38	NA
Royaume-Uni	2004-2010	42	50	47,6	NA	16,7	NA	45,2[e]	45	NA	14	NA
France	2004-2011	113	29,2	31,9	NA	1,8	NA	38,1[e]	23	NA	2,4	NA
Turquie	2000-2003	779	84	76	NA	46	42	79	82	57	NA	NA
Grèce [f]	Février 2006	*	96,9	96,6	67,4	85	NA	98	95	87	87	NA

[a] Allemagne, Belgique, Bulgarie, Italie, Pologne, République Tchèque, Royaume-Uni, Russie, Suède, Suisse, Turquie.
[b] NA : non applicable
[c] Allemagne, Belgique, Croatie, Espagne, Finlande, Grèce, Pologne, Russie, République Tchèque, Royaume-Uni, Turquie.
[d] La nétilmicine a été testée
[e] La lévofloxacine a été testée
[f] Les données sont issues des prélèvements sanguins en réanimation
* Le nombre d'isolats testés variait de 46 à 224 selon l'antibiotique.

3.5 Traitements des infections à Acinetobacter baumannii

Cette multi-résistance pose de nombreuses difficultés de traitement lors d'infections nosocomiales.

Les antibiotiques actifs, modérément actifs et inactifs pour le traitement des infections à *Acinetobacter baumannii* sont présentés dans les tableaux 2, 3 et 4 [41].

Tableau II : Antibiotiques actifs sur *Acinetobacter* (Antibiogarde en ligne)

Acinetobacter
Bacilles à Gram négatif non fermentants

Autres Bacilles à Gram négatif non fermentants

ATB de choix

Imipénem

+Amikacine[1]

[1]Selon antibiogramme et si situations sévères

ATB actif	ATB modérément actif	ATB inactif

	% L[a]	% N[al]
Amikacine	ND	<10
Carboxypénicilline	ND	20-50
Céfépime	ND	<10
Cefpirome	ND	<10
Ciprofloxacine	ND	6-93
Gentamicine	ND	50-75
Imipénem	ND	<10
Nétilmicine	ND	50-75
Quinolone pour cystite	ND	50-75
Quinolone systémique[1]	ND	50-75
Tobramycine	ND	0-40
Uréidopénicilline	ND	20-50

[1]Sauf Ciprofloxacine

Tableau III : Antibiotiques modérement actifs sur *Acinetobacter* (Antibiogarde en ligne)

Acinetobacter
Bacilles à Gram négatif non fermentants

Autres Bacilles à Gram négatif non fermentants

ATB de choix

Imipénem

+Amikacine[1]

[1]Selon antibiogramme et si situations sévères

ATB actif	ATB modérément actif	ATB inactif

	% L[a]	% N[al]
Ceftazidime	ND	40-80

Tableau IV : Antibiotiques inactifs sur *Acinetobacter* (Antibiogarde en ligne)

Acinetobacter
Bacilles à Gram négatif non fermentants

Autres Bacilles à Gram négatif non fermentants

ATB de choix

Imipénem

+Amikacine[1]

[1]Selon antibiogramme et si situations sévères

ATB actif	ATB modérément actif	ATB inactif

	% L[a]	% N[al]
Amoxicilline	ND	ND
Amox.-Acide clavulanique	ND	ND
Céphamycine	ND	ND
C1G	ND	ND
C2G	ND	ND
C3G[1]	ND	ND
Monobactam	ND	ND

[1]Sauf Céfépime, Cefpirome : actif

3.6 Epidémiologie

3.6.1 Epidémies d'infections nosocomiales à AbMR

Nous avons réalisé un tableau récapitulatif des caractéristiques des différentes épidémies à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant publiées sur Pubmed entre 2007 et 2013 (Cf. Annexe I). Nous n'avons recueilli que les épidémies survenant chez des patients adultes.

Ces épidémies à AbMR concernent principalement des services de réanimation et de soins intensifs et durent en moyenne 10 mois. Le nombre moyen de patients contaminés est 38. Le délai moyen d'acquisition du germe est de 17 jours. Les pneumopathies sont les infections à AbMR les plus fréquentes. Le taux de mortalité moyen est de 36%.

3.6.2 Facteurs de risque d'acquisition d'un *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR)

M.E. Falagas a réalisé une revue de la litterature portant sur les facteurs de risque d'acquisition d'un AbMR [42]. Son travail porte sur les études publiées sur PubMed entre septembre 1985 et septembre 2005. 20 sur les 28 études cas-témoins publiées utilisent une analyse multivariée. Le facteur de risque le plus souvent retrouvé est une précédente exposition aux antibiotiques (11 études/20). Les carbapénèmes et les céphalosporines de 3ème génération (C3G) sont les plus souvent impliqués (4 études/11), puis les fluoroquinolones, les aminosides et le métronidazole (1 étude chacun). Le second facteur de risque le plus souvent retrouvé est la ventilation mécanique (5 études/20). Les autres facteurs de risque retrouvés

sont la durée d'hospitalisation (3 études/20), la sévérité de la pathologie (2 études/20), le sexe, certaines interventions thérapeutiques comme la trachéostomie (2 études/20), l'hydrothérapie (2 études/20), la transfusion (1 étude/20), la présence de cathéter veineux centraux (CVC)… Par ailleurs, l'exposition à d'autres patients infectés a été retrouvée comme facteur de risque dans 3 études mais ce critère n'a été évalué que dans une minorité d'études. 8 études sur les 28 ont seulement réalisé une analyse univariée ; elles retrouvent également comme facteurs de risque une précédente exposition aux antibiotiques, la ventilation mécanique, la durée de séjour et certaines interventions thérapeutiques.

Entre septembre 2005 et septembre 2013, 8 autres études publiées sur Pubmed analysent les facteurs de risque d'acquisition d'un AbMR lors d'une épidémie [43 à 50]. Ces études utilisent une analyse multivariée. Les facteurs de risque les plus souvent retrouvés sont aussi une précédente exposition aux antibiotiques (4 études/8) et la ventilation mécanique (4 études/8). Les fluoroquinolones sont les plus souvent impliqués (2 études/4), puis les carbapénèmes et les glycopeptides (1 étude chacun). Les autres facteurs de risque retrouvés sont le score de gravité élevé à l'admission (2 études/8), la durée de séjour en réanimation (1 étude/8), le diagnostic de multi-trauma à l'admission (1 étude/8), la maladie pulmonaire chronique (1 étude/8), un nombre de classes antibiotiques reçu supérieur à 2 (1 étude/8), l'administration de fluconazole (1 étude/8), l'augmentation de la pression de colonisation (1 étude/8), la diminution de la pression antibiotique (1 étude/8), certaines interventions thérapeutiques comme la trachéostomie (1 étude/8), la bronchoscopie (1 étude/8), la transfusion sanguine (1 étude/8), la présence d'un CVC (1 étude/8).

3.6.3 Signalements *d'Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème en France

L'Institut de veille sanitaire (InVS) a dressé un bilan des signalements *d'Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) en France entre 2002 et 2011 [51].

Entre janvier 2002 et décembre 2011, il y a eu 442 signalements d'ABRI dans 172 établissements de santé. 1243 cas de contamination par ABRI ont été signalés. Le ratio infection/colonisation est de 1,04 (289 colonisations et 303 infections). 182 signalements (soit 41%) correspondaient à des épisodes de cas groupés allant de 2 à 66 cas.

Partie 2 : Etude

1 Contexte local

Entre mars 2010 et mars 2011, un AbMR a été mis en évidence chez 41 patients du service de réanimation de l'hôpital Bonsecours. Le service a connu deux bouffées épidémiques à 6 mois d'intervalle avec persistance d'un fond endémique. Cet AbMR n'était sensible qu'à deux antibiotiques : la colimycine et la tobramycine.

Un secteur de cohorting, c'est-à-dire une unité dédiée à la prise en charge des patients ayant une colonisation ou une infection nosocomiale due à un micro organisme à maitriser, a été crée dans le service de réanimation. Les règles d'hygiène ont été renforcées et un personnel para-médical a été dédié aux patients porteurs. Toutes ces mesures n'ont pas été suffisantes pour enrayer l'épidémie. C'est la fermeture du service et la désinfection totale des locaux qui ont permis d'y mettre fin. Depuis mars 2011, aucun nouveau cas n'est apparu.

En 2012, nous avons étudié tous les dossiers des patients concernés par l'épidémie afin d'en avoir une description précise. Le Tableau V présente les caractéristiques de notre épidémie et de celles publiées dans la littérature.

Tableau V : Caractéristiques de notre épidémie et d'autres épidémies publiées sur Pubmed

	Epidémie qui a touché la réanimation de Bonsecours	**Autres épidémies à AbMR publiées sur Pubmed (Cf.** Annexe I)
Durée de l'épidémie	12 mois	10 mois
Nombre de patients contaminés	41	38
Age moyen	62 ans	54 ans
Sexe ratio	3,3	1,8
Délai d'acquisition d'AbMR	17 jours	17 jours
Durée de séjour	32 jours	
Taux d'infection	41%	60%
Taux de mortalité	31%	36%
IGS II moyen	60	
Taux d'intubation	97%	
Taux de CVC	92%	
Taux de dialyse	56%	
ATB à l'admission	87%	
ATB en réanimation	97%	

2 Objectif

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie, comme un facteur de risque indépendant, sur la survenue d'une épidémie à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR). Nous cherchons à savoir si l'antibiothérapie est un facteur de risque indépendant de contamination par AbMR lors d'une épidémie en réanimation.

De façon plus large, ce travail vise à évaluer les prescriptions d'antibiotiques et à promouvoir leur bon usage dans le service de réanimation.

3 Matériels et méthodes

3.1 Matériel

3.1.1 Lieu d'étude

L'hôpital Bonsecours faisait partie du Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville et était situé à Metz. C'était un établissement de 589 lits de court et moyen séjour. L'épidémie *d'Acinetobacter baumannii* multi-résistant a eu lieu en 2010 et 2011 dans le service de réanimation polyvalente qui comprenait 16 lits dans des chambres séparées.

L'hôpital Bonsecours a été transféré sur le site d'Ars-Laquenexy durant l'été 2012 et est désormais l'hôpital Mercy.

3.1.2 Groupe de travail

Notre groupe de travail est constitué d'une interne en pharmacie, d'un pharmacien, d'un réanimateur, d'un infectiologue, d'un médecin en santé publique et d'un hygiéniste.

3.1.3 Référentiel thérapeutique

Pour évaluer l'antibiothérapie, nous avons pris comme référentiel celui en vigueur sur l'établissement au moment de l'épidémie, c'est-à-dire l'Antibioguide® version 2010 [52].

3.2 Méthode

3.2.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, analytique, rétrospective de type cas-témoins appariée.

3.2.2 Période d'étude

Notre étude se déroule sur une période de 12 mois entre mars 2010 et mars 2011. Elle débute avec l'admission du premier cas (=cas index) en réanimation le 17 mars 2010 et se termine avec la sortie des derniers patients contaminés le 11 mars 2011 lors de la fermeture du service pour décontamination. Entre ces deux dates, le service a connu deux bouffées épidémiques à AbMR à 6 mois d'intervalle avec persistance d'un fond endémique (Cf. Figure 2)

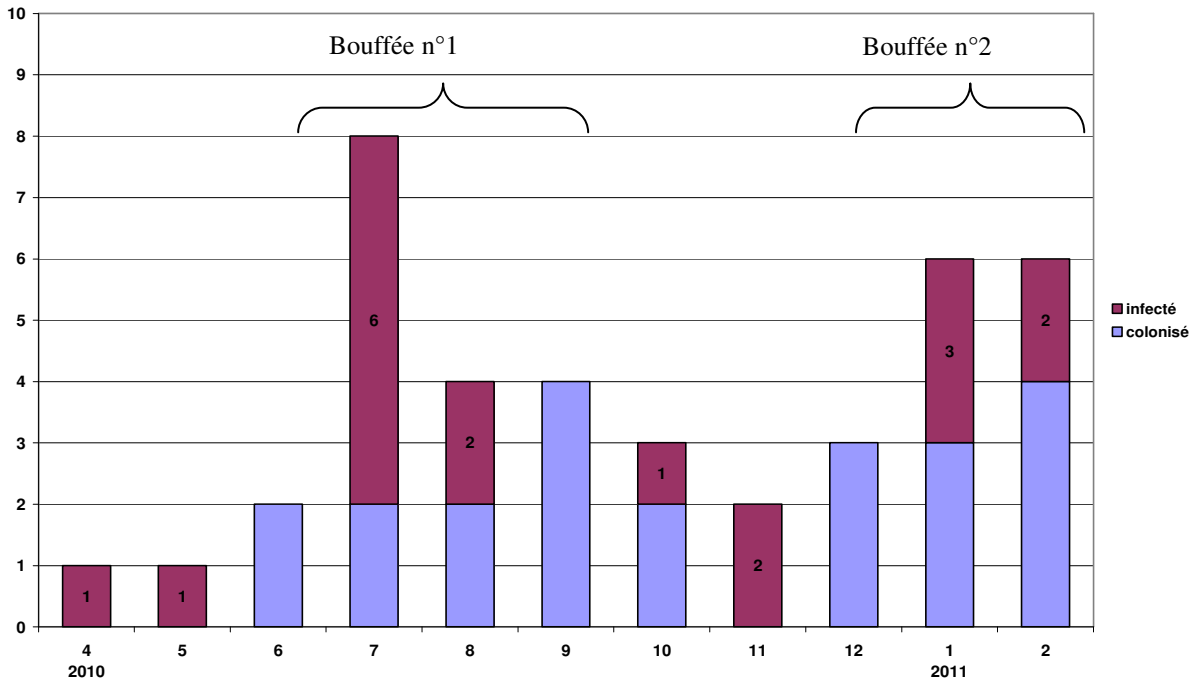


Figure 2 : Courbe épidémique des nouveaux cas d'*Acinetobacter baumannii* dans le service de réanimation de l'hôpital Bonsecours entre mars 2010 et mars 2011

3.2.3 Déroulement de l'étude

L'Annexe III est un diagramme de Gantt représentant la planification de cette étude.

Notre étude peut se diviser en 7 phases détaillées dans le Tableau VI.

Tableau VI : Description des phases de l'étude

Phase	Période
Préparation de l'étude	Du 01/11/2013 au 30/11/2013
Sélection des témoins	Du 01/01/2014 ay 28/02/2014
Elaboration de la fiche de recueil de données	Du 28/02/2014 au 29/03/2014
Analyse de l'antibiothérapie	Du 01/04/2014 au 31/05/2014
Recueil des données	Du 02/06/2014 au 28/06/2014
Analyse des résultats	Du 01/07/2014 au 30/09/2014
Rendu des conclusions de l'étude	Du 01/10/2014 au 31/10/2014

3.2.3.1 Préparation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective où nous cherchons à évaluer l'impact de l'antibiothérapie comme facteur de risque indépendant de contamination par AbMR. Nous avons fait appel à un médecin de santé publique travaillant à la plateforme d'appui à la recherche clinique de l'hôpital Mercy, afin de nous aider à élaborer la méthodologie de notre étude.

Nous avons opté pour une étude cas-témoins car c'est une méthode adaptée pour étudier les maladies rares et les facteurs de risque dans des échantillons de taille modérée. Afin d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie dans la survenue de l'épidémie, nous avons estimé chez les cas et chez les témoins la probabilité d'avoir été exposé juste avant leur contamination par AbMR à une antibiothérapie non conforme au référentiel. L'odd-ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% nous permettra de mesurer l'association entre une antibiothérapie non conforme au référentiel et la contamination par AbMR. Nous avons décidé d'apparier nos cas avec des témoins similaires sur certains facteurs de risque d'AbMR (Cf. § 3.2.3.2b Critères d'appariement) afin d'augmenter la puissance de l'analyse en éliminant certains facteurs de confusion.

La méthodologie de l'étude a été mise au point entre novembre et décembre 2013 et a ensuite été validée par le groupe de travail.

3.2.3.2 Sélection des témoins

A partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), un médecin du département d'information médicale nous a fourni un fichier de tous les patients hospitalisés en réanimation à l'hôpital Bonsecours entre 17 mars 2010 et le 11 mars 2011 (données anonymisées). Celui-ci contenait les caractéristiques suivantes : âge, sexe, score de gravité (IGS II), ventilation mécanique, date d'entrée et durée de séjour.

a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus dans notre étude les patients chez qui on a mis en évidence un prélèvement clinique ou un prélèvement de dépistage positif à *Acinetobacter baumannii* intermédiaire ou résistant à l'imipénème durant l'épidémie. Ont été exclus, les patients ayant

présenté un prélèvement à AbMR moins de 48h après leur admission dans le service de réanimation.

Dans le groupe contrôle, à partir de critères d'appariement cités ci-dessous, nous avons sélectionné les patients qui ont été hospitalisés en réanimation pendant l'épidémie (entre le 17 mars 2010 et le 11 mars 2011) et chez qui aucun prélèvement clinique ou de dépistage n'a mis en évidence un AbMR.

b. Critères d'appariement

Pour mesurer l'impact de l'antibiothérapie sur l'acquisition d'un AbMR, il faudrait apparier nos cas et nos témoins sur tous les autres facteurs de risque d'acquisition d'un AbMR retrouvés dans la littérature. Or, une revue de la littérature nous a montré que ces facteurs de risque sont trop nombreux et trop hétérogènes (Cf. paragraphe 3.5 de la partie 1) pour qu'on puisse tous les inclure dans nos analyses statistiques. Nous avons sélectionné comme critères d'appariement les facteurs de risque qui ressortaient le plus des études et qui étaient les plus faciles à recueillir sans biais : l'âge, le sexe, la ventilation mécanique et le score de gravité à l'admission.

Nous avons apparié chaque patient du groupe épidémie à un patient du groupe contrôle selon les critères d'appariement suivant :

- Age (+/- 10 ans),
- Sexe,
- Indice de gravité simplifié II (IGS II) (+/-5 points) : il s'agit d'un système simplifié d'évaluation de la sévérité chez les patients de réanimation ; il comprend des variables physiologiques et biologiques (Cf.Annexe II) et est calculé dans les 24h après l'admission en réanimation, il va de 0 à 163 points.
- Ventilation mécanique ou non,
- Durée d'exposition à AbMR : il s'agit de la durée de séjour pour les témoins et de la durée de séjour avant contamination par AbMR (=délai d'acquisition) pour les cas. Nous n'avons pu réaliser qu'un appariement partiel sur ce critère : pour les témoins compatibles sur les autres facteurs d'appariement, nous avons retenu celui ayant la durée d'exposition la plus proche.

Lorsqu'il n'y avait pas de témoins compatibles sur tous les critères, nous avons étendu notre range d'appariement sur l'âge car ce n'est pas un facteur de risque de contamination par AbMR retrouvé dans la littérature.

Les autres facteurs de confusion possibles comme la pression de colonisation, l'exposition à certains dispositifs invasifs (CVC, dialyse), la provenance du patient et l'immunodépression ont été recueillis afin d'être inclus dans l'analyse statistique multivariée.

3.2.3.3 Elaboration de la fiche de recueil de données (Cf. Annexe IV)

En février-mars 2014, nous avons élaboré la fiche de recueil de données. Celle-ci comprend des données nécessaires à l'analyse statistique (critères d'appariement, facteurs de confusion) et à l'évaluation de l'antibiothérapie. Cette fiche a été élaborée sur le logiciel d'enquête statistique SPHINX Plus². Elle se divise en six grandes parties :

- données de population : âge, sexe, numéro d'admission, date d'entrée en réanimation, date de sortie de réanimation, durée de séjour,
- données spécifiques aux cas : date de 1er prélèvement à AbMR, délai d'acquisition d'AbMR, colonisation ou infection à AbMR,
- données cliniques : comorbidités, immunodépression (polynucléaires neutrophiles<500/mm3), allergie à certains antibiotiques, provenance, motif d'admission en réanimation, score IGS II à l'admission, décès dans le service,
- donnée d'exposition à AbMR : pour chaque patient, nous avons calculé une pression de colonisation que nous avons définie comme le nombre moyen de patients contaminés présents en réanimation chaque jour du séjour du patient exposé
- données d'exposition aux dispositifs invasifs : ventilation mécanique (oui/non), durée de ventilation mécanique, intubation (oui/non), durée d'intubation, présence d'un cathéter veineux central (CVC), durée de cathétérisme veineux central, présence d'un cathéter de dialyse. Les données d'exposition aux dispositifs invasifs ont été recueillies pendant la durée d'exposition à AbMR (durée du séjour pour les témoins et pendant la durée de séjour avant contamination par AbMR chez les cas).
- données sur l'antibiothérapie : antibiotique à l'admission (+/-48h), antibiothérapie pendant la durée d'exposition à AbMR (oui/non), durée de traitement antibiotique

pendant la période d'exposition à AbMR, molécules prescrites, consommation en dose définie journalière (DDJ) de chaque antibiotique ; et pour chaque épisode infectieux survenu en réanimation pendant la période d'exposition à AbMR : date d'infection, site infectieux, micro-organisme isolé, conformité de l'antibiotique initial par rapport au référentiel, réévaluation à 48-72h, adaptation secondaire à l'antibiogramme, durée de traitement, pertinence globale de l'antibiothérapie (définie plus bas). Les données sur l'antibiothérapie ont été recueillies pendant la durée d'exposition à AbMR.

Afin de faciliter l'analyse statistique, nous avons défini une pertinence globale de l'antibiothérapie pour chaque patient :

- si l'antibiotique initial était jugé conforme pour tous les épisodes infectieux d'un patient alors l'antibiothérapie globale du patient était jugée pertinente.
- si l'antibiotique initial d'un seul épisode infectieux était jugé non conforme alors l'antibiothérapie globale du patient était jugée non pertinente.

Le Tableau VII apporte des précisions sur certains critères recueillis dans la fiche de recueil, notamment sur les critères d'évaluation de l'antibiothérapie. La conformité de l'antibiotique initial a été évaluée pour chaque épisode infectieux survenu avant la contamination par AbMR. C'est notre critère principal d'évaluation de l'antibiothérapie. La réévaluation à 48-72h correspond à la présence d'une trace écrite de la réévaluation de l'antibiothérapie dans le dossier. Enfin, le critère de pertinence globale de l'antibiothérapie permet une comparaison de la pertinence de l'antibiothérapie par patient et non par épisode infectieux.

Tableau VII : Précisions sur certains critères de la fiche de recueil

Parties de la fiche	Questions	Cotation	Intérêt du critère
Données de population	Age, sexe		Critères d'appariement
	Durée de séjour	Calculé par le logiciel (jours)	Correspond à la durée d'exposition chez les témoins Facteur de risque d'AbMR
Données spécifiques aux cas	Délai d'acquisition d'AbMR	Calculé par le logiciel (jours)	Correspond à la durée d'exposition à AbMR chez les cas
Données cliniques	Comorbidités	Selon la liste de la CIM10	Facteur de confusion possible Permet de connaître le contexte clinique pour évaluer l'ATBT
	Immunodépression	Polynucléaires neutrophiles<500/mm^3, non immunodéprimé	Facteur de confusion possible
	Allergie à certains antibiotiques		Apporte une précision qui peut expliquer le choix de l'ATBT
	Provenance	Hôpital (court et moyen séjour, réanimation), extérieur (domicile, EHPAD)	Facteur de confusion possible
	Motif d'admission en réanimation	Texte libre	Permet d'évaluer l'ATBT
	Score IGS II à l'admission		Score de gravité Facteur de risque d'AbMR retenu comme critère d'appariement
	Décès dans le service	Oui, non	Permet d'évaluer si la contamination à AbMR a entraîné une surmortalité chez les cas
Données d'exposition à AbMR	Pression de colonisation	Définie ici comme le nombre moyen de patients porteurs par journée d'hospitalisation	Facteur de risque d'AbMR
Données d'exposition aux dispositifs invasifs	Ventilation mécanique	Oui, non	Facteur de risque d'AbMR
	Durée de ventilation mécanique	En jours	
	Intubation	Oui, non	
	Durée d'intubation	En jours	
	Présence d'un CVC	Oui, non	
	Durée de CVC	En jours	Facteur de risque d'AbMR
	Dialyse	Oui, non	

Parties de la fiche	Questions	Cotation	Intérêt du critère
Données sur l'ATBT	ATB à l'admission (+/-48h)	Oui, non	Facteur de risque d'AbMR
	ATB en réanimation	Oui, non	
	Durée de traitement antibiotique	En jours	
	Molécules ATB prescrites	Amoxicilline, amoxoxicilline-ac. Clavulanique…	Permet d'évaluer les ATB les plus prescrits chez les cas et chez les témoins
	Consommation ATB	En DDJ pour chaque ATB	Unité de consommation ATB donnant le même poids à une journée de traitement, permet de comparer les volumes de prescription de chaque ATB (et chaque classe) chez les cas et les témoins
	Consommation ATB totale	Somme de toutes les consommations ATB calculée par le logiciel	Permet d'évaluer le volume d'ATB prescrit chez les cas et les témoins
	Date d'infection		Connaissance du contexte nosocomial ou non, permet d'évaluer l'ATBT
	Site infectieux	Pulmonaire, urinaire, digestif, cutané, méningé, bactériémie, ORL	Indication de l'ATB Permet d'évaluer l'ATBT
	Micro-organisme isolé		
	Conformité de l'ATB initial	Oui, non, non évaluable	Critère d'évaluation de l'ATBT
	Réévaluation à 48-72h	Oui, non, non évaluable	Présence d'une trace écrite de la réévaluation dans le dossier, critère d'évaluation de l'ATBT
	Adaptation secondaire à l'antibiogramme	Oui, non, non évaluable	Evalue la réévaluation de l'ATBT
	Durée de traitement	Conforme, trop courte, trop longue, non évaluable	Critère d'évaluation de l'ATBT
	Antibiothérapie globale	Si l'ATB initial de tous les épisodes infectieux d'un patient est conforme alors l'antibiothérapie globale est jugée pertinente	Permet une comparaison de la pertinence de l'antibiothérapie par patient et non par épisode infectieux

a. Test de la fiche de recueil

Cette fiche a été testée sur cinq dossiers de patients afin de voir si le binôme référent infectiologue-pharmacien disposait de tous les informations nécessaires pour évaluer la conformité de l'antibiothérapie. La fiche de recueil a été modifiée à deux reprises avant d'aboutir à la version définitive (Cf. Annexe IV)

3.2.3.4 Recueil des données

Pour avoir accès aux dossiers des patients, nous avons fait une demande d'autorisation auprès du médecin référent dossier patient au département d'information médicale (DIM).

Entre mars et juin 2014, nous avons consulté les dossiers de patients et rempli les fiches de recueil.

3.2.3.5 Analyse de l'antibiothérapie

Après cette phase de recueil de données dans les dossiers des patients, nous avons réuni un binôme référent en antibiothérapie : infectiologue (Dr Céline Robert, infectiologue praticien hospitalier à l'hôpital Mercy) et pharmacien (M. Grégory Rondelot praticien hospitalier à l'hôpital Mercy) afin d'évaluer les antibiothérapies.

3.2.3.6 Analyse des résultats

a. Analyse multivariée

- Vérification des critères d'appariement

Avant de procéder à l'analyse multivariée, nous avons vérifié nos critères d'appariement par un test de Student.

- Choix du modèle statistique [55]

Pour analyser nos résultats, nous avons utilisé une régression logistique. Cette méthode est utilisée lorsque la variable à expliquer, appelée variable dépendante, est qualitative. Les variables explicatives, nommées variables indépendantes, sont, quant à elles, soit qualitative, soit quantitative. La variable dépendante est ici la contamination par AbMR et les variables

indépendantes sont celles susceptibles d'influencer la survenue de cet événement c'est-à-dire les variables mesurant l'exposition à un facteur de risque ou à un facteur protecteur. Cette technique permet de mesurer la force de l'association entre la variable dépendante et chaque variable indépendante, tout en tenant compte de l'effet des autres variables intégrées dans le modèle [53, 54]. Dans le cas de notre étude, il s'agit plus précisément d'une régression logistique conditionnelle car nous avons apparié nos cas et nos témoins.

- Choix des variables indépendantes

Le choix des variables indépendantes doit se fonder sur les connaissances antérieures du problème traité, notamment les facteurs de confusion. Le modèle logistique doit s'appuyer sur les connaissances du « réseau de causalité » qui se tisse autour d'une maladie ; il s'agit dans notre étude des facteurs de risque de contamination par AbMR retrouvés dans la littérature.

Avant de réaliser une analyse multivariée, nous avons procédé à une analyse descriptive précise et complète (distribution des variables, regroupement…) puis à une analyse univariée par régression logistique. Les odds-ratio évalués par cette première analyse sont dits « bruts ». Ils servent à évaluer les variables qui sont liées de façon suffisamment forte à la variable dépendante et qui seront ensuite incluses dans le modèle initial de l'analyse multivariée.

Lorsque deux variables sont fortement corrélées (elles donnent la même information) la liaison entre deux variables entrées dans le modèle initial est très forte et les coefficients du modèle ne peuvent être estimés. Il s'agit du phénomène de colinéarité entre variables. Pour l'éviter, il faut choisir avec soin les variables initiales tant d'un aspect clinique que statistique.

- Sélection du modèle final

Pour établir le modèle final, nous avons réalisé une 2ème analyse multivariée en ne conservant que les variables ayant un $p<0,2$ dans la 1ère analyse multivariée afin d'avoir le plus petit nombre de variables explicatives qui expliquent au mieux la variable dépendante .

- Interprétation de l'odds-ratio

Un odds ratio égal à 1 indique qu'il n'y a pas de lien entre la variable dépendante (maladie) et la variable explicative (facteur d'exposition). Un odds ratio significativement supérieur à 1 indique que la variable explicative représente un facteur de risque pour la maladie, alors qu'un odds ratio significativement inférieur à 1 signifie que la variable explicative est un facteur protecteur contre la maladie. Ces résultats doivent toujours être évalués à un risque d'erreur près, représenté par le degré de signification p, qui permet de

conclure lorsqu'il est inférieur à 5 % ($p < 0,05$). En pratique, l'association est statistiquement significative lorsque l'intervalle de confiance à 95 % de l'odds ratio n'inclut pas la valeur 1.

b. Logiciel utilisé

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SAS 9.3 (SAS Inst., Cary, NC).

3.2.3.7 Rendu des conclusions de l'étude

Les résultats définitifs de notre étude feront l'objet d'un rendu personnalisé au service de réanimation en octobre 2014.

4 Résultats

4.1 Résultats généraux

Avant de procéder à l'analyse univariée puis multivariée, nous avons réalisé une description complète des tous les résultats de notre étude. Cela nous a permis de procéder à des regroupements de données pour certaines variables pour lesquelles nous n'aurions pu intégrer les résultats bruts à l'analyse statistique (effectif trop faible).

Notre étude porte sur 78 patients (39 cas et 39 témoins) qui ont présenté 110 épisodes infectieux.

4.1.1 Données de population

Le Tableau VIII décrit les variables « âge », « sexe », « durée de séjour » et « durée d'exposition » chez les cas et les témoins.

Tableau VIII : Description des variables âge, sexe, durée de séjour et durée d'exposition dans les 2 groupes

Variables	Cas (N=39) moyenne +/- écart type *ou* effectif (pourcentage)	Témoins (N=39) moyenne +/- écart type *ou* effectif (pourcentage)
Age (ans)	62 +/- 18	65 +/- 15
Sexe F	9 (23)	9 (23)
Durée de séjour (jours)	31,5 +/- 19	13,3 +/- 12,3
Durée d'exposition (jours)	16,8 +/- 12,1	13,3 +/- 12,3

Le Figure 3 montre la répartition des cas et des témoins selon leur date d'entrée.

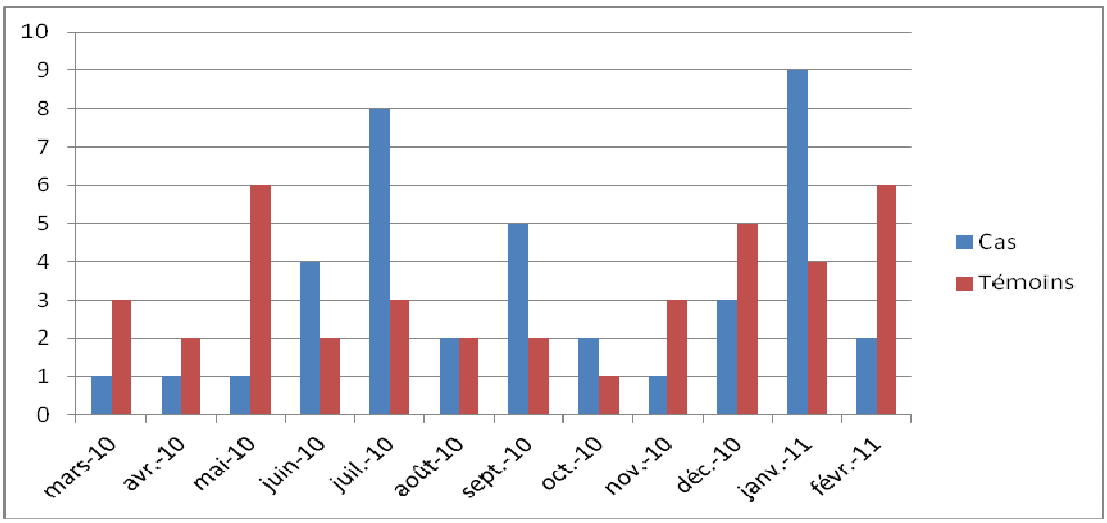


Figure 3 : Répartition des cas et des témoins en fonction de leur date d'entrée

4.1.2 Données spécifiques aux cas

Le délai moyen d'acquisition d'AbMR chez les cas est de 16,8 jours (+/- 12,1).

17 cas (44%) ont été infectés par AbMR, 22 cas (56%) ont été colonisés par AbMR.

4.1.3 Données cliniques

4.1.3.1 Comorbidités

Le Tableau IX décrit les comorbidités présentées par les cas et les témoins.

Tableau IX : Description des comorbidités

Comorbidités	**Cas (N=39) Effectif**	**Témoins (N=39) Effectif**
Accident vasculaire cérébral	3	1
Adénome de la prostate	2	0
Alcoolisme chronique	7	9
BPCO	8	6
Cardiopathie ischémique	10	15
Cirrhose alcoolique (du foie)	2	1
Diabète sucré insulino-dépendant	5	2
Diabète sucré non insulino-dépendant	5	7
Insuffisance cardiaque	1	5
Insuffisance rénale chronique	1	1
Insuffisance respiratoire chronique	1	3
Phlébite des membres inférieurs	1	0
Toxicomanie	2	1

4.1.3.2 Provenance

Le Tableau XI montre la répartition des réponses à la variable « provenance » chez les cas et les témoins.

Tableau X : Répartition des réponses à la variable provenance chez les cas et les témoins

Provenance	**Cas (N=39) Effectif (pourcentage)**	**Témoins (N=39) Effectif (pourcentage)**
Domicile	16 (41%)	25 (64,1%)
EHPAD	0	1 (2,6%)
SSR	1 (2,6%)	0
Court séjour	17 (43,6%)	10 (25,6%)
Réanimation	5 (12,8%)	3 (7,7%)

Pour inclure cette variable statistique dans l'analyse multivariée, nous avons fait des regroupements pour n'obtenir que deux classes à la variable provenance. Nous avons choisi de regrouper les patients venant du domicile et de l'EHPAD dans la classe domicile et les patients venant de réanimation, court séjour et SSR dans la classe hôpital (Cf. Tableau XI).

Tableau XI : Regroupement de classes pour la variable provenance chez les cas et les témoins

Provenance	**Cas (N=39) Effectif (pourcentage)**	**Témoins (N=39) Effectif (pourcentage)**
Hôpital (réanimation-court séjour-SSR)	23 (59%)	13 (33%)
Domicile (domicile-EHPAD)	16 (41%)	26 (67%)

4.1.3.3 Immunodépression

Le Tableau XII montre la répartition des patients immunodéprimés dans les deux groupes.

Tableau XII : Description de la variable immunodépression chez les cas et les témoins

	Cas (N=39) Effectif (pourcentage)	**Témoins (N=39) Effectif (pourcentage)**
Immunodépression (<500 PNN/mm3)	1 (3%)	1 (3%)
Non ID	38 (97%)	38 (97%)

La variable « immunodépression » est équivalente dans les deux groupes.

4.1.3.4 IGS II

Le Tableau XIII décrit les IGS II moyens chez les cas et les témoins.

Tableau XIII : IGS II moyens chez les cas et les témoins

	Cas (N=39) Moyenne (+/- écart-type)	**Témoins (N=39) Moyenne (+/- écart-type)**
IGS II	60 (+/-17)	60 (+/-18)

4.1.3.5 Décès dans le service

Le taux de mortalité est de 31% chez les cas et 38,5% chez les témoins. Il n'est pas statistiquement différent dans les deux groupes (p=0,44)

4.1.4 Données exposition à AbMR

Le Tableau XIV décrit la pression de colonisation moyenne dans les groupes cas et témoins.

Tableau XIV: Pression de colonisation moyenne chez les cas et les témoins

	Cas (N=39) Moyenne (+/- écart-type)	Témoins (N=39) Moyenne (+/- écart-type)
Pression de colonisation*	1,8 (+/-1,2)	1,9 (+/-1,4)

*Définie comme le nombre moyen de patients porteurs présents par journée d'hospitalisation

4.1.5 Données exposition aux dispositifs invasifs

Le Tableau XV décrit les données recueillies pour les variables « ventilation mécanique », « intubation », « cathétérisme veineux central » chez les cas et les témoins.

Tableau XV : Description des données exposition aux dispositifs invasifs chez les cas et les témoins

Variables	Cas (N=39) Effectif (pourcentage) ou moyenne +/- écart-type	Témoins (N=39) Effectif (pourcentage) ou moyenne +/- écart-type
Présence d'une ventilation mécanique	38 (97%)	38 (97%)
Présence d'une intubation	38 (97%)	36 (92%)
Présence d'un CVC	36 (92%)	31 (80%)
Présence d'un cathéter de dialyse	22 (56%)	13 (33%)
Durée de ventilation mécanique (jours)	15,4 (+/-12,0)	13,3 (+/-12,7)
Durée d'intubation (jours)	14,5 (+/-11,4)	10,2 (+/-11,1)
Durée de CVC (jours)	14,0 (+/-11,4)	9,5 (+/-9,0)

4.1.6 Données consommation antibiotiques

4.1.6.1 Antibiotiques à l'admission et pendant la durée d'exposition à AbMR

Le Tableau XVI montre l'effectif des patients sous antibiotiques à l'admission (+/- 48h) et sous antibiotiques pendant leur durée d'exposition à AbMR chez les cas et les témoins.

Tableau XVI : ATB à l'admission et ATB pendant la durée d'exposition à AbMR chez les cas et les témoins

	Cas (N=39) Effectif (pourcentage)	Témoins (N=39) Effectif (pourcentage)
ATB à l'admission	34 (87%)	33 (85%)
ATB pendant la durée d'exposition à AbMR	38 (97%)	38 (97%)

Les patients sont fortement exposés aux antibiotiques dès l'admission (87% des cas et 85% des témoins).

Seulement 1 cas et 1 témoin n'ont pas reçu d'antibiotiques pendant la période d'exposition à AbMR.

4.1.6.2 Durée totale d'antibiothérapie

Le Tableau XVII montre la durée moyenne sous antibiotique pendant la durée d'exposition à AbMR chez les cas et les témoins.

Tableau XVII : Durée moyenne sous antibiotiques chez les cas et les témoins

	Cas (N=39)	**Témoins (N=39)**
	moyenne +/- écart type	**moyenne +/- écart type**
Durée d'antibiothérapie (jours)	12,2 (+/-7,7)	9,5 (+/-8,2)

4.1.6.3 Nombre de classes antibiotiques différentes prescrites

Le Tableau XVIII montre le nombre moyen de classes ATB reçues chez les cas et les témoins.

Tableau XVIII : Nombre moyen de classes antibiotiques reçues chez les cas et les témoins

	Cas (N=39)	**Témoins (N=39)**
	moyenne +/- écart type	**moyenne +/- écart type**
Nombre moyen de classes ATB reçues	3,4 (+/-1,7)	1,6 (+/-2,4)

Nous avons ensuite regroupé les patients ayant reçu moins de 3 classes ATB différentes et ceux en ayant reçu 3 ou plus (Cf. Tableau XIX).

Tableau XIX : Comparaison des patients ayant reçu <3 classes ATB et ceux ayant reçu ≥3 classes ATB

Nombre de classes ATB reçues	**Cas (N=39) Effectif (pourcentage)**	**Témoins (N=39) Effectif (pourcentage)**
< 3	12 (31%)	24 (61,5%)
≥ 3	27 (69%)	15 (38,5%)

4.1.6.4 Molécules antibiotiques

Le Tableau XX montre la répartition des molécules antibiotiques prescrites chez les cas et les témoins.

Tableau XX : Molécules ATB prescrites chez les cas et les témoins

Molécules ATB	Cas (N=39) effectif	Témoins (N=39) effectif	Total
Amikacine	19	8	27
Amoxicilline-ac.clav.	1	0	1
Amoxicilline-ac.clav.	18	26	44
Cefamandole	0	1	1
Cefotaxime	3	1	4
Ceftazidime	2	1	3
Ceftriaxone	9	7	16
Ciprofloxacine	16	8	24
Cloxacilline	1	0	1
Colistine	2	1	3
Doripenem	1	0	1
Gentamicine	1	1	2
Imipenem-cilastatine	7	5	12
Levofloxacine	5	6	11
Linezolide	16	11	27
Metronidazole	4	2	6
Ofloxacine	5	6	11
Ornidazole	1	0	1
Pipéracilline-tazobactam	21	13	34
Pristinamycine	3	0	3
Rifampicine	2	1	3
Sulfamethoxazole et trimethoprime	1	2	3
Ticarcilline et inhibiteur d'enzyme	1	1	2
Tigecycline	2	0	2
Tobramycine	0	1	1
Vancomycine	8	4	12
Total	149	106	255

4.1.6.5 Classes antibiotiques

Le Tableau XXI montre la répartition des classes antibiotiques prescrites chez les cas et les témoins.

Tableau XXI : Classes antibiotiques prescrites chez les cas et les témoins

Classes ATB	Cas (N=39) effectif	Témoins (N=39) effectif	Total
Pénicillines	31	33	64
Carbapénèmes	8	5	13
Céphalosporines	14	9	23
Macrolides et apparentés	3	0	3
Glycopeptides	8	4	12
Aminosides	19	10	29
Quinolones	22	17	39
Tétracyclines	2	0	2
Sulfamides	1	2	3
Imidazolés	5	2	7
Colistine	2	1	3
Oxazolidinones	16	11	27
Rifamycines	2	1	3
Total	133	95	228

4.1.6.6 Consommation antibiotiques

Le Tableau XXII décrit les consommations moyennes par classes antibiotiques et par molécules chez les cas et les témoins.

Tableau XXII : Consommation des différents antibiotiques chez les cas et les témoins

Classes antibiotiques		**Consommation moyenne (DDJ)**	
	Molécule	**Cas (N=39) moyenne**	**Témoins (N=39) moyenne**
Pénicillines		9,79	6,7
	Amoxicilline	*0,46*	*0*
	Amox-ac.clav.	*5,13*	*4,75*
	Cloxacilline	*1,08*	*0*
	Piperacilline-tazo.	*2,98*	*1,88*
	Ticarcilline-ac.clav.	*0,14*	*0,06*
Carbapénèmes		1,98	1,23
	Doripenem	*0,48*	*0*
	Imipenem	*1,5*	*1,23*
Céphalosporines		2,44	2,13
	Cefotaxime	*0,73*	*0,31*
	Ceftriaxone	*1,4*	*1,28*
	Ceftazidime	*0,31*	*0,54*
Macrolides et apparentés		0,77	0
	Pristinamycine	*0,77*	*0*
Glycopeptides		0,84	0,62
	Vancomycine	*0,84*	*0,62*
Aminosides		2,12	1,01
	Amikacine	***2,02***	***0,87***
	Gentamicine	*0,1*	*0,11*
	Tobramycine	*0*	*0,03*
Quinolones		5,95	4,06
	Ofloxacine	*0,85*	*0,97*
	Lévofloxacine	*1,49*	*1,33*
	Ciprofloxacine	*3,62*	*1,75*
Tétracyclines		0,44	0
	Tigecycline	*0,44*	*0*
Sulfamides		0,03	0,95
Imidazolés		0,99	0,23
	Métronidazole	*0,61*	*0,23*
	Ornidazole	*0,38*	*0*
Autres ATB		4,9	2,3
	Colistine	*0,72*	*0,04*
	Linezolide	*3,54*	*1,85*
	Rifampicine	*0,41*	*0,41*

4.1.7 Evaluation de l'antibiothérapie

4.1.7.1 Nombre d'infections

Le Tableau XXIII décrit le nombre moyen d'infections chez les cas et les témoins.

Tableau XXIII : Comparaison du nombre moyen d'infections chez les cas et les témoins

	Cas (N=39)	Témoins (N=39)
	moyenne +/- écart type	moyenne +/- écart type
Nombre d'infections	1,5 (+/-0,8)	1,3 (+/-0,6)

Le nombre moyen d'infections semble comparable entre les cas et les témoins.

4.1.7.2 Conformité initiale de l'antibiotique

Ces 78 patients ont présenté 110 épisodes infectieux pendant la période où ils étaient exposés à AbMR (durée de séjour pour les témoins et durée de séjour avant contamination par AbMR chez les cas). L'antibiothérapie de 99 épisodes infectieux (soit 90%) a été jugée conforme au référentiel par le binôme infectiologue-pharmacien. 2 patients (1 cas et 1 témoin) n'ont pas reçu d'antibiothérapie pendant leur durée d'exposition à AbMR.

Le Tableau XXIV présente la répartition des réponses pour la variable « conformité de l'antibiotique initial » pour chaque épisodes infectieux chez les cas et les témoins.

Tableau XXIV : Comparaison de la conformité de l'ATB initial chez les cas et les témoins

Confomité de l'ATB initial	Episodes infectieux Cas (N=60) Effectif (pourcentage)	Episodes infectieux Témoins (N=50) Effectif (pourcentage)	Total
Oui	50 (83%)	49 (98%)	99 (90%)
Non	10 (17%)	1 (2%)	11 (10%)
Total	60 (100%)	50 (100%)	110

4.1.7.3 Réévaluation à 48-72h

Le Tableau XXV présente la répartition des réponses pour la variable « réévaluation à 48-72h » chez les cas et les témoins.

Tableau XXV : Réévaluation à 48-72h chez les cas et les témoins

Réévaluation à 48-72h	Episodes infectieux Cas (N=60) Effectif (pourcentage)	Episodes infectieux Témoins (N=50) Effectif (pourcentage)	Total
Oui	35 (58%)	17 (34%)	52 (47%)
Non	24 (40%)	25 (50%)	49 (45%)
Non évaluable	1 (2%)	8 (16%)	9 (8%)
Total	60 (100%)	50 (100%)	110

4.1.7.4 Adaptation secondaire à l'antibiogramme

Le Tableau XXVI présente la répartition des réponses pour la variable « adaptation secondaire à l'antibiogramme » chez les cas et les témoins.

Tableau XXVI : Adaptation secondaire à l'antibiogramme chez les cas et les témoins

Adaptation secondaire à l'antibiogramme	Episodes infectieux Cas (N=60) Effectif (pourcentage)	Episodes infectieux Témoins (N=50) Effectif (pourcentage)	Total
Oui	22 (37%)	17 (34%)	39 (35%)
Non	12 (20%)	3 (6%)	15 (14%)
Non évaluable	26 (43%)	30 (60%)	56 (51%)
Total	60 (100%)	50 (100%)	110

4.1.7.5 Durée de l'antibiothérapie

Le Tableau XXVII présente la répartition des réponses pour la variable « durée de l'antibiothérapie » chez les cas et les témoins.

Tableau XXVII : Conformité de la durée de l'antibiothérapie chez les cas et les témoins

Durée de l'antibiothérapie	Episodes infectieux Cas (N=60) Effectif (pourcentage)	Episodes infectieux Témoins (N=50) Effectif (pourcentage)	Total
Conforme	35 (58,3%)	26 (52%)	61 (55%)
Trop courte	6 (10%)	0	6 (5%)
Trop longue	2 (3,3%)	0	2 (1,8%)
Non évaluable	17 (28,3%)	24 (48%)	41 (37%)
Total	60 (100%)	50	110

4.1.7.6 Pertinence globale de l'antibiothérapie

65 patients sur les 76 ayant reçu des antibiotiques (86%) ont reçu une antibiothérapie globale jugée pertinente.

4.2 Analyse statistique multivariée

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse univariée par régression logistique conditionnelle pour voir s'il existait des relations entre chaque variable évaluée et la variable dépendante « patient cas ».

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse multivariée afin de vérifier la liaison significative entre les variables explicatives « antibiothérapie non pertinente », « consommation totale d'antibiotiques » et la variable dépendante « patient cas » tout en tenant compte de l'effet des autres variables.

4.2.1 Vérification des critères d'appariement

Afin de vérifier nos critères d'appariement, nous avons réalisé un test de Student sur les variables quantitatives. Quant aux variables qualitatives (sexe et prescription d'une ventilation mécanique), elles étaient équivalentes dans les deux groupes.

Tableau XXVIII : Description des critères d'appariement des patients contaminés par AbMR (cas) et de leurs témoins

Facteur d'appariement	Cas (N=39) moyenne +/- écart type *ou* effectif (pourcentage)	Témoins (N=39) moyenne +/- écart type *ou* effectif (pourcentage)	test de Student p
Age (ans)	62 +/- 18	65 +/- 15	0,44
Sexe F	9 (23)	9 (23)	-
Ventilation mécanique	38 (97)	38 (97)	-
IGS II	60 +/- 17	60 +/- 18	0,98
Durée d'exposition à AbMR (jours)	16,8 +/- 12,1	13,3 +/- 12,3	0,16

L'appariement entre les cas et les témoins pour l'âge, l'IGS II et la durée d'exposition à AbMR a été bien effectué comme en témoignent les moyennes de ces deux variables qui ne sont pas significativement différentes entre les cas et les témoins.

Nos critères d'appariement n'étant pas statistiquement différents dans les deux groupes, nous procédons alors à l'analyse statistique des résultats.

4.2.2 Analyse univariée

Afin de retrouver quelles variables influençaient le risque de contamination par AbMR dans notre étude, nous avons réalisé une analyse univariée par régression logistique conditionnelle (Cf. Tableau XXIX). Nous ne retenons pas les variables « molécules antibiotiques », « classes antibiotiques » et « consommation antibiotiques par classes antibiotiques » car les effectifs sont trop faibles pour que les analyses soient interprétables et il est délicat de faire des regroupements de classes d'antibiotiques. Nous ne retenons pas non plus les variables « réévaluation à 48-72h », « adaptation secondaire à l'antibiogramme » et « conformité de la durée de traitement antibiotiques » car elles apparaissent souvent non évaluables.

Tableau XXIX : Analyse univariée des facteurs de risque des patients contaminés par AbMR (cas) et de leurs témoins

Facteur de risque	Cas (N=39)	Témoins (N=39)	Régression logistique conditionnelle	
	moyenne +/- écart type *ou* effectif (pourcentage)	moyenne +/- écart type *ou* effectif (pourcentage)	OR (intervalle de confiance à 95%)	p
Pression de colonisation*	1,8 +/- 1,2	1,9 +/- 1,4	0,99 (0,72 ; 1,37)	0,96
Antibiothérapie à l'admission	34 (87)	33 (85)	1,2 (0,4 ; 3,9)	0,76
Durée de l'antibiothérapie (jours)	12,2 +/- 7,7	9,5 +/- 8,2	1,06 (0,99 ; 1,13)	0,12
Antibiothérapie non pertinente	10 (26)	1 (3)	9,0 (1,1 ; 71,0)	0,04**
Consommation totale ATB (DDJ)	30,2 +/- 21,1	19,2 +/- 20,3	1,034 (1,004 ; 1,065)	0,03**
Nombre de classes ATB ≥ 3	27 (69)	15 (38)	4,0 (1,3 ; 12,0)	0,01**
Durée de VM (jours)	15,4 +/- 12,0	13,3 +/- 12,7	1,02 (0,98 ; 1,06)	0,41
Présence d'une intubation	38 (97)	36 (92)	999 (<0,001 ; >999)	0,99
Durée de l'intubation (jours)	14,5 +/- 11,8	10,2 +/- 11,1	1,05 (0,99 ; 1,10)	0,10
Présence d'une VVC	36 (92)	31 (79)	6,0 (0,7 ; 50,0)	0,10
Durée de la VVC (jours)	14,0 +/- 11,4	9,5 +/- 9,0	1,06 (1,00 ; 1,13)	0,05
Présence d'un cathéter de dialyse	22 (56)	13 (33)	5,5 (1,2 ; 25,0)	0,03**
Immunodépression (PN < 500/ mm^3)	1 (3)	1 (3)	1,0 (0,1 ; 16,0)	1
Provenance du domicile (VS hôpital)	16 (41)	26 (67)	0,17 (0,04 ; 0,75)	0,02**

* nombre moyen de patients contaminés présents dans le même secteur chaque jour du séjour du patient exposé

** différence significative au risque alpha de 5%

Les variables qui ressortent avec une différence significative au risque alpha de 5% sont : « antibiothérapie non pertinente », « consommation totale d'antibiotiques », « nombre de classes antibiotiques ≥ 3 », « présence d'un cathéter de dialyse » et « provenance du domicile ».

4.2.3 Analyse multivariée

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse multivariée afin de vérifier la liaison significative entre les variables explicatives « antibiothérapie globale non pertinente », « consommation totale d'antibiotique », « nombre de classes antibiotiques » et la variable dépendante « patient cas » tout en tenant compte de l'effet des autres variables. Cette analyse multivariée s'est également déroulée en deux étapes : nous avons réalisé une 1ère analyse multivariée par régression linéaire en ne conservant que les variables ayant un $p \leq 0,05$ dans l'analyse univariée. Puis nous avons réalisé une 2ème analyse multivariée en ne conservant que les variables ayant un $p < 0,2$ dans la 1ère analyse multivariée afin d'avoir le plus petit nombre de variables explicatives qui expliquent au mieux la variable dépendante.

4.2.3.1 Premier modèle

Dans le 1er modèle présenté en Tableau XXX, nous n'avons conservé que les variables ayant un $p \leq 0,05$ dans l'analyse univariée En général, on retient dans le modèle initial de l'analyse multivariée les variables ayant un degré de significativité inférieur à 0,20 dans l'analyse univariée [55] car ces variables peuvent représenter des facteurs de confusion. Nous avons fait le choix d'exclure les variables « présence d'un CVC » (p=0,1) car cette variable est redondante avec la variable « durée de CVC ». De plus, nous n'avons pas retenu les variables « durée d'intubation » (p=0,1) et « durée d'antibiothérapie » (p=0,12) car ses variables sont très corrélées entre elles et avec la durée de CVC ($r > 0,85$) et l'on observe alors un phénomène de colinéarité entre les variables. Au final, les variables inclues dans le 1er modèle sont « antibiothérapie non pertinente », « consommation totale d'antibiotiques », « durée de CVC », « présence d'un cathéter de dialyse » et « provenance du domicile ».

Tableau XXX : 1er modèle d'analyse multivariée des facteurs de risque de contamination à AbMR

Facteur de risque	Régression logistique conditionnelle	
	OR (IC95%)	**p**
Antibiothérapie non pertinente	18,2 (0,7 ; 507,7)	0,09
Consommation totale ATB (DDJ)	1,04 (0,99 ; 1,09)	0,11
Durée de la CVC (jours)	0,95 (0,86 ; 1,07)	0,40
Présence d'un cathéter de dialyse	3,1 (0,5 ; 18,2)	0,21
Provenance du domicile (VS hôpital)	0,08 (0,01 ; 0,93)	0,04***
Nombre de classes ATB >=3	1,5 (0,3 ; 8,8)	0,67

*** Effet significatif au risque alpha de 5%

4.2.3.2 Modèle final

Dans le modèle final présenté en Tableau XXXI, nous retenons les variables ayant un degré de significativité inférieur à 0,2 dans le 1er modèle. Il s'agit des variables « antibiothérapie non pertinente », « consommation totale d'antibiotiques » et « provenance du domicile ».

Tableau XXXI : Modèle final d'analyse multivariée des facteurs de risque de contamination à AbMR

Facteur de risque	Régression logistique conditionnelle	
	OR (IC95%)	**p**
Antibiothérapie non pertinente	35,523 (1,002 ; >999)	0,0499***
Consommation totale ATB (DDJ)	1,035 (0,998 ; 1,073)	0,06
Provenance du domicile (VS hôpital)	0,064 (0,006 ; 0,695)	0,02***

*** Effet significatif au risque alpha de 5%

5 Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie, comme un facteur de risque indépendant, sur la survenue d'une épidémie à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR).

5.1 Méthodologie

5.1.1 Conception de l'étude

5.1.1.1 Design de l'étude

Notre étude cherchait à évaluer l'impact de l'antibiothérapie comme facteur de risque indépendant de contamination par AbMR lors d'une épidémie en réanimation. L'épidémie étant terminée, nous nous sommes dirigés vers une étude rétrospective de type observationnelle. Contrairement aux études expérimentales, ce type d'étude ne permet pas de prouver la relation causale d'un facteur d'exposition dans la survenue d'une maladie, il peut uniquement le suggérer [56]. Démontrer une association statistiquement significative entre un facteur d'exposition et une maladie ne suffit pas pour conclure à l'existence d'un lien causal. La preuve d'un lien de causalité entre exposition et maladie, dans une enquête d'observation, dépend en pratique d'un ensemble de critères, internes et externes à l'étude, dont aucun n'est nécessaire ni suffisant pour affirmer la relation causale [57].

Pour réaliser notre étude, nous nous sommes basés sur une revue de la littérature [58] portant sur les études cas-témoins qui recherchent les facteurs de risques d'émergence de souches résistantes aux antibiotiques. Il conseille de respecter trois recommandations méthodologiques :

- Les témoins doivent être sélectionnés dans la même population d'où émergent les patients cas. Par exemple, il ne faut pas sélectionner des patients qui présentent la forme sensible de la bactérie.
- La "période à risque" est une variable importante; elle représente à la fois la période à risque d'exposition aux antibiotiques et d'acquisition de la bactérie multi-résistante. Il recommande de contrôler cette variable par une analyse statistique multivariée.ou par appariement des cas et des témoins sur cette période à risque.

- Les comorbidités sont également une source de biais dans les études qui évaluent les antibiotiques comme facteurs de risque d'acquisition d'une bactérie multi-résistante. Il recommande de contrôler la variable comorbidités par une analyse statistique multivariée ou par appariement. Il n'existe pas de score standardisé pour mesurer les comorbidités. C'est pourquoi la plupart des études utilisent les scores de gravité comme critères d'appariement, même si ces scores n'ont été évalués ni sur leur capacité à contrôler la variable comorbidités, ni sur leur capacité à prédire la survenue d'une colonisation ou d'une infection à une bactérie multi-résistante.

Notre étude répond à ces trois recommandations méthodologiques :

- Les témoins proviennent de la même population que les patients cas c'est-à-dire les patients hospitalisés en réanimation polyvalente à l'hôpital Bonsecours entre mars 2010 et mars 2011.
- En raison de la difficulté à recruter des témoins avec les critères d'appariement mentionnés plus haut, nous n'avons pu réaliser qu'un appariement "partiel" sur la durée d'exposition à AbMR. Nous avons ensuite vérifié par un test de Student que les moyennes de durée d'exposition entre les groupes cas et témoins n'étaient pas statistiquement différentes (p=0,16).
- Nous avons apparié nos patients sur le score de gravité à l'admission évalué par l'IGS II. Les patients plus graves auront à la fois plus tendance à acquérir un AbMR et à recevoir des ATB. Nous avons choisi d'apparier sur ce score car il ressortait de notre étude préliminaire [59] que les patients touchés par un AbMR avait un IGS II plus élevé que la population "habituelle" de réanimation et car ce score était facilement accessible pour tous les patients (il est systématiquement calculé lors de l'admission en réanimation).

5.1.1.2 Choix des critères d'appariement

Lors d'un travail préliminaire [59], nous avions étudié les dossiers des patients contaminés pour avoir une description précise de la population touchée par l'épidémie. Nous avions ensuite comparé les données de l'épidémie aux données des patients admis en réanimation recueillies sur Réa Raisin en 2011. Nous avions relevé certaines caractéristiques dans la population touchée par l'épidémie : une prédominance masculine, un score IGS II plus élevé, un allongement de la durée de séjour, une exposition plus longue aux dispositifs invasifs (ventilation mécanique, cathéters), un taux de dialyse plus important et un taux de mortalité

plus élevé. Pour mesurer de façon idéale l'impact de l'antibiothérapie sur l'acquisition d'un AbMR, il aurait fallu pouvoir apparier nos cas et nos témoins sur tous les facteurs de risque d'acquisition d'un AbMR (retrouvés dans la littérature et suspectés dans notre précédente étude). Or, une revue de la littérature nous a montré que ces facteurs de risque sont trop nombreux et trop hétérogènes (Cf paragraphe 3.5 de la partie 1) pour qu'on puisse tous les retenir comme critères d'appariement. Nous avons sélectionné comme critères d'appariement les facteurs de risque qui ressortaient le plus des études et qui étaient les plus faciles à recueillir sans biais : l'âge, le sexe, la présence d'une ventilation mécanique, le score de gravité à l'admission, la durée d'exposition à AbMR (variable correspondant à la durée de séjour chez les témoins et au délai d'acquisition chez les cas). La durée d'exposition à AbMR étant une variable corrélée à d'autres facteurs de risque (durée d'exposition aux dispositifs invasifs et à l'antibiothérapie), il nous semblait important de contrôler ce facteur de confusion par appariement. Nous n'avons pu réaliser qu'un appariement partiel sur cette variable : pour les témoins compatibles sur les autres facteurs d'appariement, nous avons retenu celui ayant la durée d'exposition la plus proche. En effet, certains patients ont acquis leur AbMR après un long séjour en réanimation.

Nous avons recueilli les données concernant d'autres facteurs de risques d'acquisition d'AbMR (présence d'un CVC, dialyse) ou plus généralement de bactérie multi-résistante (provenance, immunodépression) afin de les prendre en compte comme facteur de confusion dans l'analyse multivariée.

Bien que l'âge ne soit pas un facteur de risque d'acquisition d'un AbMR, nous l'avons utilisé comme critère d'appariement afin d'avoir des patients +/- comparables, notamment en terme de comorbidités.

5.1.2 Groupe de travail et données disponibles

Un des atouts de notre étude est le travail en équipe multidisciplinaire. La méthode a été mise au point en collaboration avec un médecin de santé publique. Chaque antibiothérapie a été évaluée de façon objective par un binôme référent en antibiothérapie : un infectiologue non présent durant l'épidémie et un pharmacien du CHR.

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif. Nous nous sommes basés sur les données recueillies à partir des dossiers des patients, des fiches Réa raisin et des sorties nominatives d'antibiotiques sur le logiciel de gestion PHARMA. Il est donc possible que certaines données aient été mal interprétées.

Une autre limite de notre étude est d'avoir restreint notre champ d'investigation à la réanimation. Nous n'avons ni étudié les expositions à certains facteurs de risque (ventilation, cathéter, antibiotiques…) ni évalué les antibiothérapies reçus par les patients durant les mois précédant leur hospitalisation en réanimation. Or, certains patients, venant de réanimation notamment, étaient déjà certainement exposés à la ventilation mécanique et aux antibiotiques. Ces précédentes expositions auraient pu avoir un impact sur leur contamination par AbMR par la suite. Nous avons fait le choix de nous limiter à la réanimation car les données d'exposition avant le séjour en réanimation auraient été trop délicates à rassembler pour tous les patients.

5.1.3 Biais de sélection des témoins

Nous avons sélectionné des témoins hospitalisés en réanimation entre la date d'entrée du cas index (17 mars 2010) et la date de fermeture du service correspondant à la date de sortie du dernier patient contaminé (11 mars 2010). Il aurait été plus juste de choisir comme période d'étude : du 7 avril 2010 correspondant à la date de 1er prélèvement à AbMR chez le cas index au 11 mars 2010. 3 témoins sélectionnés ont été admis avant le 7 avril et l'un de ces 3 témoins est même sorti avant le 7 avril (cela correspond à une pression de colonisation de 0). Malgré ce biais, nous n'observons pas de différence significative sur la pression de colonisation entre les cas et les témoins.

Enfin, pour deux cas, nous n'avons pas pu trouver de témoins compatibles sur tous les critères d'appariement. L'âge n'étant pas un facteur de risque de contamination par AbMR, nous avons décidé d'étendre notre range d'appariement sur l'âge. Nous avons ensuite vérifié par un test de Student que ce critère n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes.

5.1.4 Evaluation de l'antibiothérapie

Pour avoir une approche complète de la prise en charge antibiotique, nous avons évalué l'antibiothérapie prescrite sur les critères de pertinence et de consommation. Une revue de la littérature que nous avons effectuée sur les différentes épidémies d'AbMR publiées entre 2007 et 2013 (Cf. Annexe I), nous a montré que peu d'études s'intéressent à l'antibiothérapie prescrite chez les cas avant leur contamination par AbMR. Seulement 6 études sur les 28 recensent les antibiotiques reçus par les patients de l'épidémie. De plus ces études font un relevé des antibiotiques prescrits mais ne font pas d'analyse en termes de conformité de prescription et de consommation. Notre étude ne cherche pas seulement à démontrer que la

prise d'antibiotique est un facteur de risque d'acquisition d'un AbMR, nous cherchons également à savoir si nous pouvons agir sur ce facteur de risque, si une antibiothérapie non conforme aux référentiels entraîne plus d'AbMR et si au delà d'une certaine consommation d'antibiotiques le risque d'acquisition d'un AbMR augmente.

L'antibiothérapie a été jugée de façon objective par un binôme infectiologue-pharmacien référent en antibiothérapie extérieur au service de réanimation. De plus, l'infectiologue n'était pas encore présente sur le CHR au moment de l'épidémie.

Pour juger la pertinence de l'antibiothérapie globale de chaque patient, nous n'avons retenu que le critère de conformité par rapport au référentiel de l'antibiotique initial. Une étude rétrospective [60] a montré qu'un antibiotique initial inapproprié ainsi que la non réévaluation du traitement à 48-72h entraînent une surmortalité chez les patients de réanimation. La réévaluation à 48-72h n'a pas été retenue comme critère principal dans notre étude car elle est difficile à apprécier rétrospectivement. En effet, elle est peu tracée dans les dossiers médicaux alors qu'elle est assurée tous les matins pour chaque patient lors du staff médical. Ce dernier point peut être affirmé par une présence pharmaceutique tous les matins au staff médical de réanimation et par des années de collaboration entre les deux services.

Les autres critères étudiés dans notre étude (durée de traitement et adaptation secondaire à l'antibiogramme) se sont révélés peu contributifs car le plus souvent, non évaluables. En effet, les durées de traitements ne sont pas toujours connues (sortie du patient, transfert…); et le critère adaptation secondaire à l'antibiogramme n'a de raison d'être que si un micro-organisme est retrouvé.

Enfin la conformité de la posologie par rapport aux référentiels n'a pas été évaluée dans notre étude. En effet, en réanimation, le volume de distribution étant le plus souvent augmenté chez les patients bénéficiant d'un remplissage vasculaire parfois important, il est nécessaire de majorer les posologies et de réaliser une dose de charge. Dans ce contexte, il est délicat de juger, à postériori, la posologie prescrite par rapport à un référentiel.

Pour évaluer la consommation antibiotique, nous avons choisi une unité de mesure internationale, reconnue : la dose définie journalière (DDJ). Elle a été établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kilogrammes. Les DDJ donnent le même "poids" à une journée de traitement quelle que soit la posologie journalière. Nous avons choisi cette unité de mesure car elle permet aisément de mesurer la consommation antibiotique, notamment en réanimation où les

doses prescrites et les durées de traitement varient beaucoup. Cette unité nous permet d'additionner les DDJ des différents antibiotiques et ainsi de calculer une consommation totale d'antibiotiques pour chaque patient.

5.2 Résultats

5.2.1 Résultats généraux

5.2.1.1 Données de population

La Figure 3 montre la répartition des cas et des témoins selon leur date d'entrée. Cette répartition semble peu homogène : presque la moitié des témoins (16 sur 39) ont été admis en réanimation avant la 1ère bouffée épidémique (juillet 2010). Entre mars et juillet 2010, les réanimateurs n'avaient pas encore connaissance du phénomène épidémique et cela a pu influencer la prise en charge des patients. Etant donné le nombre déjà important de critères d'appariement, il était impossible de trouver des témoins qui répondent également à ce critère. On atteint ici les limites de l'appariement pour les études cas-témoins.

La durée moyenne de séjour est deux fois plus longue chez les cas (31,5 jours contre 13,3 jours chez les témoins) alors que la durée d'exposition à AbMR n'est pas statistiquement différente dans les 2 groupes puisque nous avons réalisé un appariement partiel sur ce dernier critère. Cela indique que l'allongement de la durée de séjour en réanimation n'est pas qu'un facteur de risque de contamination par un AbMR, c'est aussi une conséquence de la contamination par AbMR.

5.2.1.2 Données spécifiques aux cas

Le délai moyen de contamination par AbMR est de 17 jours. Ce résultat est cohérent avec d'autres études publiées (Cf. Annexe I). Dans ces études, le taux d'infectés est de 59,8% en moyenne, ce qui est légèrement supérieur au notre (44%). Cela peut s'expliquer par le dépistage automatique d'AbMR mis en place à partir de septembre 2010 chez tous les patients de notre service de réanimation. Cela n'est pas forcément le cas dans les autres études, ce qui explique que l'on ait une plus grande proportion de patients colonisés dans notre étude (dépistage avant l'infection).

5.2.1.3 Données cliniques

a. Comorbidités

Pour être sûr qu'il n'existe pas de différence entre les cas et les témoins sur la variable « comorbidités », il aurait fallu attribuer un score de comorbidités, comme le score de Charlson, à tous nos patients. Or, ce score ne peut pas être retrouvé dans les dossiers patients car, contrairement à l'IGS, il n'est pas calculé à l'admission du patient en réanimation à l'hôpital Bonsecours. Nous avons fait le choix de ne pas le calculer, rétrospectivement, car les résultats auraient été trop biaisés. En effet certaines données pouvaient être manquantes. De plus, cela nécessite une personne formée au calcul de ce score.

b. Taux de mortalité

Nous avons comparé la mortalité chez les cas et les témoins. Elle n'est pas statistiquement différente dans les deux groupes. Bien que n'étant pas un facteur de risque ou de confusion, ce critère est important à analyser. En effet, même si les patients témoins ont une consommation totale d'antibiotique plus faible que les cas, cela n'a pas eu d'impact sur leur survie. De même à patient d'âge, de sexe, de gravité équivalente (IGS II) et ayant une durée d'exposition à AbMR plus ou moins équivalente, la contamination par AbMR n'a pas entraîné de surmortalité chez nos cas.

5.2.1.4 Données de consommation antibiotiques

a. Antibiotiques en réanimation

Les cas et les témoins ont été fortement exposés aux antibiotiques en réanimation. Seulement un cas et un témoin n'ont pas reçu d'antibiotiques pendant la période d'exposition à AbMR. Ce taux élevé de prescription d'antibiotiques peut s'expliquer par la population de l'étude (cas et témoins sélectionnés) qui présente :

- un score IGS II plus élevé que la population habituelle de réanimation (IGS moyen de 60 contre 52[i] pour la réanimation Bonsecours en 2011),
- une durée de séjour moyenne plus longue (15 jours contre 10 jours[i] pour la réanimation Bonsecours en 2011),

[i] Données Réa Raisin 2011 de l'hôpital Bonsecours

- un taux de cathétérisme veineux central plus élevé (86% contre 69%[i] pour la réanimation Bonsecours en 2011),
- un taux d'intubation plus élevé contre (95% contre 68%[i] pour la réanimation Bonsecours en 2011).

La population de notre étude, plus sévère et également plus exposée aux dispositifs invasifs que la population habituelle de réanimation, a plus de risque de contracter une infection qui nécessitera alors des antibiotiques.

b. Molécules, classes et consommation antibiotiques

Nous n'avons pas réalisé de test statistique sur ces variables car notre étude comporte trop peu de patients pour que ces données soient interprétables.

5.2.1.5 Evaluation de l'antibiothérapie

a. Nombre d'infections

Le nombre d'infections semble comparable chez les cas et les témoins.

b. Pertience globale de l'antibiothérapie

Nous n'avons pas retrouvé d'étude de conformité antibiotique dans le cadre d'une épidémie à AbMR dans la littérature. Nous avons alors recherché des études d'évaluation d'antibiothérapie réalisées en France. Les résultats retrouvés dans les études sont assez hétérogènes en fonction du service étudié et des critères retenus pour évaluer l'antibiothérapie. Par exemple, dans une étude menée en 2005 dans le service des urgences du CHU de Grenoble [61], les prescriptions d'antibiotiques ne sont jugées pertinentes (pertinence évaluée sur le seul critère du choix correct de la molécule) que dans 53,1% des cas. Cette différence peut s'expliquer par la différence de service étudié, les médecins réanimateurs étant souvent mieux formés à la prise en charge antibiotique et étant plus confrontés au problème d'écologie bactérienne que les médecins urgentistes. Dans une thèse sur le bon usage des carbapénèmes réalisée au CHR Metz-Thionville par Talansier [62], les prescriptions sont conformes dans 84% des prescriptions, cependant cette étude n'analyse que les prescriptions de carbapénèmes. Dans l'étude de Tassin et al [63], qui évalue l'adéquation de l'antibiothérapie en réanimation, le taux de prescriptions non conformes à au moins un critère

est de 69,2 %. Ce taux de non-conformité très élevé s'explique en partie par le nombre élevé de critères d'évaluation (14 critères évalués). Enfin, dans l'étude réalisée dans un service de réanimation médicale du CHU de Marseille [64], l'antibiothérapie est jugée conforme chez 89% des patients (69 patients sur 78). Cette dernière étude est la plus proche de la notre, au niveau du service étudié, de l'effectif de patients inclus et du choix du critère d'évaluation retenu à savoir la « conformité du choix de la molécule antibiotique ».

Même si nos résultats ne peuvent pas vraiment être comparés à ceux d'autres études, on peut tout de même conclure qu'on trouve un très fort taux de conformité de l'ATB initial par rapport au référentiel (65 patients sur les 76 ayant reçu des antibiotiques soit 86%). Cela s'explique par le fait que la réanimation est un service fortement impliqué dans le bon usage des antibiotiques, comme le prouve la réévaluation des antibiothérapies effectuée, quotidiennement et pour chaque patient, en staff médical.

5.2.2 Analyse univariée

5.2.2.1 Variables sans différence significative au risque alpha de 5%

a. Pression de colonisation

On n'observe pas de différence significative entre les témoins et les cas sur la variable « pression de colonisation » (p=0,96). Cela signifie que les cas n'ont pas été plus exposés à AbMR que les témoins sélectionnés. La pression de colonisation est un facteur de risque, d'acquisition d'un AbMR, retrouvé dans la littérature qui n'apparaît pas statistiquement différent entre les cas et les témoins et qu'on ne retiendra donc pas dans notre analyse multivariée.

b. Antibiothérapie à l'admission

Concernant l'antibiothérapie à l'admission (+/-48h), il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre les témoins et les cas (p=0,76). Les cas et les témoins ont été fortement exposés aux antibiotiques dès leur admission en réanimation.

c. Durée de l'antibiothérapie

La durée d'antibiothérapie n'apparait pas statistiquement différente chez les cas et les témoins (p=0,12). Nous avons réalisé un appariement partiel sur la variable « durée d'exposition ». Le même nombre de cas et de témoins ont reçu des antibiotiques pendant la

durée d'exposition à AbMR. La variable « durée d'antibiothérapie » étant corrélée à la variable « durée d'exposition » et à la variable « antibiotique en réanimation », il apparaît cohérent de ne pas trouver de différence statistiquement significative sur ce critère.

d. Intubation

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les cas et les témoins sur la variable « intubation » (p=0,99). Cela est cohérent car nous avons apparié sur la variable « ventilation mécanique ».

e. Durées de ventilation mécanique et d'intubation

On n'observe pas de différence significative entre les cas et les témoins sur les variables « durée de ventilation mécanique » et « durée d'intubation ». Nous avons réalisé un appariement sur la variable « ventilation mécanique » ainsi qu'un appariement partiel sur la variable « durée d'exposition ». Les variables durées de ventilation mécanique et d'intubation étant fortement corrélées avec ces deux critères d'appariement, il est cohérent de ne pas retrouver de différence.

f. Immunodépression

Les cas et les témoins apparaissent équivalents sur la variable « polynucléaires neutrophiles<500/mm^3 » (p=1). Les patients immunodéprimés sont plus susceptibles d'avoir été exposé aux antibiotiques ou d'avoir séjourné à l'hôpital récemment. Ce possible facteur de risque d'acquisition de bactérie multi-résistante étant retrouvé équivalent chez les cas et les témoins dans notre étude ne sera pas retenu dans l'analyse multivariée. Cependant ce résultat est un peu biaisé car nous n'avons relevé que la donnée « nombre de polynucléaires neutrophiles» pour évaluer la variable « immunodépression ». Il aurait fallu rechercher les autres causes d'immunodépression (cancer, hémopathie maligne, transplantation d'organe avec traitement immunosuppresseur) afin d'être sûr qu'il n'y a pas différence sur cette variable entre les cas et les témoins. Nous avons fait le choix de ne retenir que la donnée « nombre de polynucléaires neutrophiles » car c'est une donnée que l'on retrouve aisément et de façon certaine, rétrospectivement, dans tous les dossiers patients.

5.2.2.2 Variables avec différence significative au risque alpha de 5% :

a. Antibiothérapie globale non pertinente, consommation totale d'antibiotique et nombre de classes antibiotiques ≥ 3

Ce sont les principales variables explicatives que nous cherchons à évaluer dans notre étude. En analyse univariée, elles ressortent toutes de manière très significative avec p=0,04 pour l'antibiothérapie non pertinente, p=0,03 pour la consommation totale d'antibiotique et p=0,01 pour le nombre de classes antibiotiques ≥ 3.

Plusieurs études cas-témoins [65, 44, 43] retrouvent le nombre de classes antibiotiques précédemment utilisé associé à un risque de contamination par AbMR.

Contrairement à beaucoup d'études publiées, notre étude ne retrouve pas d'association entre la contamination par AbMR et l'utilisation d'une classe spécifique d'antibiotiques [47, 48], notamment les carbapénèmes [46]. La contamination par AbMR est plutôt associée à une grande diversité de classes ATB prescrite (≥3 classes antibiotiques). Cela reflète la capacité de n'importe quel agent à large spectre, utilisé couramment en réanimation, à éradiquer la flore bactérienne résidente et ainsi à favoriser la contamination par des bactéries multi-résistantes.

b. Présence d'un cathéter de dialyse

Lors d'un précédent travail [59], nous avions remarqué que la population de notre épidémie semblait avoir un taux de dialyse plus important que celui de la population habituelle de réanimation (données Réa Raisin 2011). Ce facteur de risque de contamination par AbMR suspecté est ressorti de façon significative dans notre analyse univariée (p=0,03).

c. Provenance du domicile VS hôpital

En analyse univariée, la provenance du domicile apparaît comme un facteur protecteur vis-à-vis de la contamination par AbMR (OR=0,17 et p=0,03).

En analyse univariée, les facteurs de risque de contamination par AbMR suggérés par notre étude sont une antibiothérapie globale non pertinente, la consommation totale d'antibiotiques, un nombre de classes antibiotiques reçu ≥ 3, la dialyse, la durée de CVC. Un facteur protecteur retrouvé est la provenance du domicile.

5.2.3 Analyse multivariée

Dans notre modèle final, la variable « antibiothérapie non pertinente » a un odds ratio de 35,5 (p=0,0499). L'odds ratio mesure la force de l'association entre l'exposition et la maladie et il est généralement admis qu'un odds ratio supérieur à 4 (ou inférieur à 0,25) a peu de chances d'être dû à des biais. Notre étude suggère donc fortement qu'une antibiothérapie non pertinente est un facteur de risque indépendant de contamination par AbMR.

Dans notre modèle final, la consommation d'antibiotique ne ressort pas de façon significative (OR= 1,035, p=0,06). Une augmentation des consommations d'antibiotiques chez les cas ne semble pas liée, dans notre étude, à un nombre d'infections accru chez ces derniers (Cf. Tableau XXIII). En revanche, une explication possible est une évolution des pratiques médicales d'antibiothérapie (notamment sur les posologies d'aminosides) en réanimation. Nous avons vu plus haut (§5.2.1 Résultats généraux / Données de population p.45) que la répartition des témoins et des cas selon leur date d'entrée ne semblait pas homogène. Presque la moitié des témoins (16 témoins sur 39 contre 8 cas sur 39) ont été admis en réanimation avant la 1ère bouffée épidémique (10 juillet 2010). A partir de mi-juillet 2010, les réanimateurs ont eu connaissance du phénomène épidémique et cela les a incités à prescrire de plus fortes doses d'antibiotiques en raison d'une crainte accrue de germes résistants. Ce résultat peut aussi être interprété comme un probable effet dans un contexte de puissance statistique limitée.

L'antibiothérapie, et en particulier la non-conformité de l'antibiotique initial par rapport aux référentiels, aurait donc contribué à la survenue de cette épidémie. On peut avancer plusieurs hypothèses expliquant ce résultat :

- Un antibiotique initial inapproprié pour traiter une infection peut entraîner une prolongation d'hospitalisation et donc une période d'exposition à AbMR plus longue. Nous n'avons pu réaliser qu'un appariement partiel sur le critère « durée d'exposition à AbMR ». Même si cette variable n'apparaît pas statistiquement différente dans les deux groupes (Cf. 4.2.1 **Vérification des critères d'appariement**), elle n'est pour autant pas équivalente (17 jours chez les cas contre 13 jours chez les témoins). Les cas moins bien traités initialement pour leurs infections sont restés un peu plus longtemps en réanimation et ont été un peu plus longtemps exposés à AbMR.
- Un antibiotique initial inapproprié a également pu entraîner, par la suite, un élargissement de l'antibiothérapie avec le recours à des associations d'antibiotiques à

large spectre, à l'usage de nombreuses classes antibiotiques chez un même patient et à une augmentation de la consommation totale d'antibiotiques. Cela aurait contribué à l'éradication de la flore bactérienne résidente et ainsi favorisé la contamination par un AbMR.

Dans notre modèle final, on observe que la provenance du domicile serait un facteur protecteur de contamination par AbMR (OR=0,064). Ce résultat est cohérent avec d'autres études déjà publiées. Plusieurs études ont confirmé le risque é1evé de portage de bactérie multi-résistante chez les patients transférés d'un autre hôpital ou de centres de moyen et long séjour, et chez ceux ayant été hospitalisés précédemment. [66]. Une étude cas-témoins, publiée en 2014, portant sur une épidémie à AbMR survenue à Shangaï en 2010 retrouve également comme facteur de risque de contamination une précédente hospitalisation [67].

En analyse multivariée, notre étude suggère fortement qu'une antibiothérapie non pertinente est un facteur de risque indépendant de contamination par AbMR (OR=35,523 ; p=0,0499). La provenance du domicile serait un facteur protecteur (OR=0,064 ; p=0,02).

Conclusion

Entre mars 2010 et mars 2011, deux épisodes épidémiques d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant ont touché le service de réanimation de l'hôpital Bonsecours et ont entraîné sa fermeture temporaire. .

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie, comme un facteur de risque indépendant, sur la survenue d'une épidémie à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR). Pour y répondre, nous avons apparié chaque patient contaminé par AbMR lors de l'épidémie (=cas) à un témoin présent à la même période selon les critères d'appariement suivants : âge, sexe, IGS, ventilation mécanique, durée d'exposition à AbMR.

Le binôme référent en antibiothérapie, infectiologue-pharmacien, a jugé la conformité de l'ATB initial pour 110 épisodes infectieux survenus chez 78 patients (39 cas et 39 témoins). Nous avons évalué l'ATBT de chaque patient sur deux critères principaux :

- L'antibiothérapie globale est jugée conforme lorsque l'ATB initial a été évalué conforme au référentiel pour tous les épisodes infectieux d'un patient,
- la consommation totale d'ATB exprimée en DDJ.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse univariée par régression logistique conditionnelle pour voir s'il existait des relations entre chaque variable évaluée et la variable dépendante « patient cas ». Dans un second temps, nous avons effectué une analyse multivariée afin de vérifier la liaison significative entre la variable explicative « ATBT globale non pertinence » et la variable dépendante « patient cas » tout en tenant compte de l'effet des autres variables.

En analyse univariée, les facteurs de risque de contamination par AbMR suggérés dans notre étude sont une antibiothérapie globale non pertinente, la consommation totale d'antibiotiques, un nombre de classes antibiotiques reçues supérieur ou égal à 3, la dialyse, la durée de CVC. Un facteur protecteur retrouvé est la provenance du domicile.

En analyse multivariée, notre étude suggère qu'une antibiothérapie non pertinente est un facteur de risque indépendant de contamination par AbMR. La provenance du domicile serait un facteur protecteur.

BIBLIOGRAPHIE

1 Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* : emergence of a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev., 2008, 21 (3), pp.538-582.

2 Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect. Dis., 2008, 8 (12), pp.751–762.

3 Jawad A, Seifert H, Snelling AM, *et al.* Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J. Clin. Microbiol., 1998, 36 (7), pp.1938–1941.

4 Towner KJ. *Acinetobacter* : an old friend, but a new enemy. J. Hosp. Infect., 2009, 73 (4), pp.355-363.

5 Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp*. in Europe. Clin. Microbiol. Infect., 2004, 10 (8), pp.684-704.

6 Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 2003, 24 (4), pp.284-295.

7 Lemée, L. Quels critères microbiologiques pour définir une colonisation ou une infection à *Staphylococcus aureus* et à *Pseudomonas aeruginosa* ? Rev. Mal. Respir., 2003, 20 (2), pp.69-78.

8 Skurnik, D. et A. Andremont, Antibiothérapie sélectionnante. De la théorie à la pratique. Réanim., 2006, 15 (3), pp.198-204.

9 Institut National de Veille Sanitaire. Résistance aux anti-infectieux, dossier thématique. 2009 http://www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/ consulté le 20/01/2012.

10 Larousse médical [en ligne]. Disponible sur : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/r%C3%A9sistance_aux_m%C3%A9dicaments_anti-infectieux/15836 consulté le 06/08/2014.

11 Institut National de Veille Sanitaire. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé. Mai-Juin 2012.

12 European Antimicrobial Resistance Surveillance System. RIVM. 2009.

13 Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. Ann. Intern. Med., 2002, 136 (11), pp.834-844.

14 Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, *et al.* Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. Antimicrob. Agents Chemother., 2009, 53 (10), pp.4264-4269.

15 Kollef MH, Sherman G, Ward S, *et al.* Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest, 1999, 115 (2), pp.462-474.

16 Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin. Infect. Dis., 2003, 36 (11), pp.1433-1437.

17 Roberts RR, Hota B, Ahmad I, *et al.* Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin. Infect. Dis., 2009, 49 (8), pp.1175-1184.

18 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, *et al*. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest, 2000, 118 (1), pp.146-155.

19 Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, *et al.* Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin. Infect. Dis., 2003, 36 (11), pp.1418-1423.

20 Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med., 1996, 22 (5), pp.387-394.

21 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Medicines Agency (EMEA). ECDC/EMEA Joint Technical Report : The bacterial challenge: time to react, 2009.

22 Direction générale de la santé (DGS). Journée européenne d'information sur les antibiotiques. Messages clés pour les professionnels de santé. Référence : JMA/DGS/RI3/30092010.

23 Davey P, Brown E, Fenelon L, *et al*. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev., 2005 (4). Art. No. : CD003543.

24 Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, *et al.* Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. Antimicrob. Agents Chemother., 2007, 51 (3), pp.864-867.

25 Singh N, Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. Chest, 2000, 117 (5), pp.1496-1499.

26 Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, *et al.* Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2001, 41 (3), pp.149-154.

27 Gyssens IC, Van den Broek PJ, Kullberg BJ, *et al.* Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. J. Antimicrob. Chemother., 1992, 30 (5), pp.724-727.

28 Lepper PM, Grusa E, Reichl H, *et al.* Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother., 2002, 46 (9), pp.2920-2925.

29 Carling P, Fung T, Killion A, *et al*. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 2003, 24 (9), pp.699-706.

30 Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, *et al*. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus spp*. on a haematology unit by changing antibiotic usage. J. Antimicrob. Chemother., 1999, 43 (2), pp.261-266.

31 De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, *et al*. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet., 2000, 355 (9208), pp.973-978.

32 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Rapport relatif à la caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques». Novembre 2013, 16p.

33 Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? Int. J. Antimicrob. Agents, 2008, 32 (2), pp.106–119.

34 Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens : microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin. Microbiol. Rev., 1996, 9 (2), pp.148-165.

35 Arduino M-J, Carr J, Swenson J. Centers for Disease Control and Prevention. Public health image library, 2004. Disponible sur http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6500 consulté le 03/11/2013.

36 Wendt C, Dietze B, Dietz E, *et al.* Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. J. Clin. Microbiol., 1997, 35 (6), pp.1394-1397.

37 Pittet D, Allegranzi B, Sax H, *et al.* Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. Lancet Infect. Dis., 2006, 6 (10), pp.641-652.

38 Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* : no longer a controversial issue. Crit. Care, 2007, 11 (3), p.134.

39 Joly-Guillou ML, Bergogne-Bérézin E. Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. Antibiotiques, 2006, 8 (2), pp.94-99.

40 Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe Euro Surveill [en ligne]. 2008, 13 (47). Disponible sur: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19045 consulté le 03/11/2013.

41 Antibiogarde. Micro-organismes : *Acinetobacter spp*.

42 Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* : a systematic review of the literature. J. Hosp. Infect., 2006, 64 (1), pp.7-15.

43 Brahmi N, Beji O, Abidi N, *et al*. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. J. Infect. Chemother., 2007, 13 (6), pp.400-404.

44 Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J. Hosp. Infect., 2007, 65 (3), pp.204-211.

45 Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, *et al*. Acquisition and spread of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care patients. Int. J. Hyg. Environ. Health, 2009, 212 (3), pp.330-337.

46 Del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, *et al*. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. Clin. Microbiol. Infect., 2005, 11 (7), pp.540-546.

47 Young LS, Sabel AL, Price CS. Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 2007, 28 (11), pp.1247-1254.

48 Valencia R, Arroyo LA, Conde M, *et al.* Nosocomial outbreak of infection with pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. Infect. Control. Hosp. Epidemiol., 2009, 30 (3), pp.257-263.

49 Longo B, Pantosti A, Luzzi I, *et al.* An outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit: epidemiological and molecular findings. J. Hosp. Infect., 2006, 64 (3), pp.303-305.

50 Beavers SF, Blossom DB, Wiemken TL, *et al*. Comparison of risk factors for recovery of *Acinetobacter baumannii* during outbreaks at two Kentucky hospitals, 2006. Public Health Rep., 2009, 124 (6), pp.868-874.

51 Institut National de Veille Sanitaire. Bilan des signalements pour *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème en France, 2002-2011. 2012. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Acinetobacter-resistant-a-l-imipeneme consulté le 02/11/2013.

52 Antibioguide 2010. Référentiel lorrain d'antibiologie en établissements de soins.

53 Aminot I, Damon MN. Régression logistique : intérêt dans l'analyse de données relatives aux pratiques médicales. Rev. Med. Ass. Maladie, 2002, 33 (2), pp.137-143.

54 Katz MH. Multivariable analysis. A practical guide for clinicians. Cambridge University Press Ed. Cambridge. 1999, 188 p.

55 Preux PM, Odermatt P, Perna A, *et al.* Qu'est-ce qu'une régression logistique ? Rev. Mal. Respir., 2005, 22, pp.159-162.

56 Letrilliart L. Les enquêtes cas-témoins : quand, comment ? Sang. Thromb. Vaiss., 1998, 10 (2), pp.116-122.

57 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research : principles and quantitative methods. New York : Lifetime learning publications, 1982, 2, pp.19-39.

58 Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, *et al.* Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin. Infect. Dis., 2001, 32 (7), pp.1055-61.

59 Boscher C, Llorens M, Gette S, *et al*. Epidémie d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant en réanimation : épidémiologie et facteurs de risque. Abstract SP 146. XXIVe Congrès National de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, Mai 2013.

60 Dupont H, Mentec H, Sollet J.P, *et al*. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med., 2001, 27 (2), pp.355-362.

61 Gennai S, Pavese P, Vittoz JP, *et al*. Evaluation de la qualité des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général. Presse Med., 2008, 37, pp.6–13.

62 Talansier J-L. Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré Nancy I, 2011, 98p.

63 Tassin C et al. Evaluation de l'adéquation de l'antibiothérapie en réanimation. Abstract SP 145. 38ème congrès de la société de réanimation de langue française. Paris. 2010.

64 Leone M, Bourgoin A, Cambon, *et al.*. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. Crit. Care Med., 2003, 31 (2), pp.462-467.

65 Garlantézec R, Bourigault C, Boles JM, *et al.* Investigation and management of an imipenem-resistant oxa-23 *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. Med. Mal. Infect., 2011, 41 (8), pp.430-436.

66 Wolfe CM, Cohen B, Larson E. Prevalence and risk factors for antibiotic-resistant community-associated bloodstream infections. J. Infect. Public Health., 2014, 7 (3), pp.224-232.

67 Li Y, Guo Q, Wang P, *et al.* Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23 β-lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China. J Microbiol Immunol Infect., 2014, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.04.005.

68 Lee HC, Lee NY, Chang CM, *et al.* Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia related to contaminated morphine used for patient-controlled analgesia. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 2007, 28 (10), pp.1213-1217.

69 Scott P, Deye G, Srinivasan A, *et al.* An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin. Infect. Dis., 2007, 44 (12), pp.1577-1584.

70 Lee YT, Fung CP, Wang FD, *et al.* Outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex harboring different carbapenemase gene-associated genetic structures in an intensive care unit. J. Microbiol. Immunol. Infect., 2012, 45 (1), pp.43-51.

71 Zarrilli R, Casillo R, Di Popolo A, *et al.* Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. Clin. Microbiol. Infect., 2007, 13 (5), pp.481-489.

72 Huang L, Sun L, Xu G, *et al.* Differential susceptibility to carbapenems due to the AdeABC efflux pump among nosocomial outbreak isolates of *Acinetobacter baumannii* in a Chinese hospital. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2008, 62 (3), pp.326–332.

73 La Forgia C, Franke J, Hacek DM, *et al.* Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: a 38-month report. Am. J. Infect. Control., 2010, 38 (4), pp.259-263.

74 Wybo I, Blommaert L, De Beer T, *et al.* Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. J. Hosp. Infect., 2007, 67 (4), pp.374-380.

75 Monterrubio-Villar J, González-Velasco C, Valdezate-Ramos S, *et al.* Outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a polyvalent intensive care unit: clinical, epidemiological analysis and PFGE-printing evolution. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2009, 28 (10), pp.1281-1284.

76 Munoz-Price LS, Zembower T, Penugonda S, *et al.* Clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: study of a 2-state monoclonal outbreak. Infect. Control. Hosp. Epidemiol., 2010, 31 (10), pp.1057-1062.

77 Enoch D.A, Summers C, Brown N.M, *et al*. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. J. Hosp. Infect., 2008, 70 (2), pp.109-118.

78 Tsakris A, Ikonomidis A, Poulou A, *et al.* Clusters of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones producing different carbapenemases in an intensive care unit. Clin. Microbiol. Infect., 2008, 14 (6), pp.588-594.

79 Raka L, Kalenc S, Bosnjak Z, *et al.* Molecular Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Central Intensive Care Unit in Kosova Teaching Hospital. Braz. J. Infect. Dis., 2009, 13 (6), pp.408-413.

80 Kohlenberg A, Brummer S, Higgins PG, *et al.* Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. J. Med. Microbiol., 2009, 58 (11), pp.1499–1507.

81 Lin WR, Lu PL, Siu LK, *et al.* Rapid control of a hospital-wide outbreak caused by extensively drug-resistant OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii*. Kaohsiung J. Med. Sci., 2011, 27 (6), pp.207-214.

82 Jamal W, Salama M, Dehrab N, *et al.* Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. J. Hosp. Infect., 2009, 72 (3), pp.234-242.

83 Prates CG, Marins AF, Superti SV, *et al.* Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. Epidemiol. Infect., 2011, 139 (3), pp.411-418.

84 Mendes R. E., Spanu T., Deshpande L., *et al.* Clonal dissemination of two clusters of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 or OXA-58 in Rome, Italy. Clin. Microbiol. Infect., 2009, 15 (6), pp.588-592.

85 Romanelli RM, Jesus LA, Clemente WT, *et al.* Outbreak of resistant *Acinetobacter baumannii*- measures and proposal for prevention and control. Braz. J. Infect. Dis., 2009, 13 (5), pp.341-347.

86 Perez F, Endimiani A, Ray AJ, *et al.* Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. J. Antimicrob. Chemother., 2010, 65 (8), pp.1807-1818.

87 Choi WS, Kim SH, Jeon EG, *et al.* Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. J. Korean Med. Sci., 2010, 25 (7), pp.999–1004.

88 Gulati RK, Choudhuri J, Fulton C, *et al.* Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* among non-burn patients in a burn intensive care unit. J. Hosp. Infect., 2010, 76 (4), pp.357-358.

89 Goic-Barisic I, Towner KJ, Kovacic A, *et al*. Outbreak in Croatia caused by a new carbapenem-resistant clone of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-72 carbapenemase. J. Hosp. Infect., 2011, 77 (4), pp.368-369.

90 Consales G, Gramigni E, Zamidei L, *et al*. A multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in intensive care unit: antimicrobial and organizational strategies. J. Crit. Care. 2011, 26 (5), pp.453-459.

91 Cristina ML, Spagnolo AM, Ottria G, *et al.* Spread of multidrug carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in different wards of an Italian hospital. Am. J. Infect. Control., 2011, 39 (9), pp.790-794.

92 Bourigault C, Corvec S, Bretonnière C, *et al*. Investigation and management of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* spread in a French medical intensive care unit : one outbreak may hide another. Am. J. Infect. Control., 2013, 41 (7), pp.652-653.

93 Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. New simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenfer study. JAMA, 1993, 270, pp.2957-63.

Liste des figures

Figure 1 : *Acinetobacter baumannii*, avec grossissement 26661x. [35] 7
Figure 2 : Courbe épidémique des nouveaux cas d'*Acinetobacter baumannii* dans le service de réanimation de l'hôpital Bonsecours entre mars 2010 et mars 2011 16
Figure 3 : Répartition des cas et des témoins en fonction de leur date d'entrée..... 26

Liste des tableaux

Tableau I : Proportion d'isolats d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux différents antibiotiques ; données européennes d'après Eurosurveillance 2008 [40] 9
Tableau II : Antibiotiques actifs sur *Acinetobacter* (Antibiogarde en ligne) 10
Tableau III : Antibiotiques modérement actifs sur *Acinetobacter* (Antibiogarde en ligne)..... 10
Tableau IV : Antibiotiques inactifs sur *Acinetobacter* (Antibiogarde en ligne) 11
Tableau V : Caractéristiques de notre épidémie et d'autres épidémies publiées sur Pubmed.. 13
Tableau VI : Description des phases de l'étude 16
Tableau VII : Précisions sur certains critères de la fiche de recueil 21
Tableau VIII : Description des variables âge, sexe, durée de séjour et durée d'exposition dans les 2 groupes 26
Tableau IX : Description des comorbidités 27
Tableau X : Répartition des réponses à la variable provenance chez les cas et les témoins.... 27
Tableau XI : Regroupement de classes pour la variable provenance chez les cas et les témoins 28
Tableau XII : Description de la variable immunodépression chez les cas et les témoins..... 28
Tableau XIII : IGS II moyens chez les cas et les témoins..... 28
Tableau XIV: Pression de colonisation moyenne chez les cas et les témoins 29
Tableau XV : Description des données exposition aux dispositifs invasifs chez les cas et les témoins 29
Tableau XVI : ATB à l'admission et ATB pendant la durée d'exposition à AbMR chez les cas et les témoins 29
Tableau XVII : Durée moyenne sous antibiotiques chez les cas et les témoins 30
Tableau XVIII : Nombre moyen de classes antibiotiques reçues chez les cas et les témoins . 30
Tableau XIX : Comparaison des patients ayant reçu <3 classes ATB et ceux ayant reçu ≥3 classes ATB 30
Tableau XX : Molécules ATB prescrites chez les cas et les témoins 31
Tableau XXI : Classes antibiotiques prescrites chez les cas et les témoins 32
Tableau XXII : Consommation des différents antibiotiques chez les cas et les témoins..... 33
Tableau XXIII : Comparaison du nombre moyen d'infections chez les cas et les témoins 34
Tableau XXIV : Comparaison de la conformité de l'ATB initial chez les cas et les témoins.. 34
Tableau XXV : Réévaluation à 48-72h chez les cas et les témoins 35
Tableau XXVI : Adaptation secondaire à l'antibiogramme chez les cas et les témoins 35
Tableau XXVII : Conformité de la durée de l'antibiothérapie chez les cas et les témoins 35
Tableau XXVIII : Description des critères d'appariement des patients contaminés par AbMR (cas) et de leurs témoins 36
Tableau XXIX : Analyse univariée des facteurs de risque des patients contaminés par AbMR (cas) et de leurs témoins 37
Tableau XXX : 1er modèle d'analyse multivariée des facteurs de risque de contamination à AbMR 39
Tableau XXXI : Modèle final d'analyse multivariée des facteurs de risque de contamination à AbMR 39

Liste des annexes

Annexe I : Caractéristiques des épidémies à AbMR publiées sur Pubmed 66
Annexe II : Calcul du score IGS II [93] 69
Annexe III : Diagramme de gantt de notre étude 70
Annexe IV: Fiche de recueil..... 71
Annexe V : Données d'exposition aux antibiotiques recueillies (2)..... 79
Annexe X : Données d'évaluation de l'antibiothérapie (1)..... 82
Annexe XI : Données d'évaluation de l'antibiothérapie (2) 85
Annexe XII : Données d'évaluation de l'antibiothérapie (3) 88

Annexe I : Caractéristiques des épidémies à AbMR publiées sur Pubmed

Année	Lieu	Service	Durée (mois)	Nombre de patients contaminés	Délai d'acquisition (jours)	Durée moyenne de séjour (jours)	Sexe ratio	Age	Taux d'infectés	Localisation prédominante	Taux de mortalité	Mortalité attribuable	ATB avant l'infection par A. b	Références
1999	Taïwan	chirurgie gyneco-obstétrique	11 jours	12			1	47		bactériémie et cathéter	27%	0%		[68]
2003-2004	Irak / Bagdad	2 hôpitaux militaires	22	70			1			blessures (32%), pulmonaire (24%)				[69]
2003-2004	Taïwan / Taipei	Réanimation	4	27					63%	pulmonaire (71%)	59%			[70]
2003-2004	Italie / Naples	2 réanimations (médicale et chirurgicale)	12	74		25	2,2	71	51%		58%	36%		[71]
2004	Chine / Beijing	Réa chir et réa pediatrique	10	21						pulmonaire (86%)				[72]
2004-2005	USA / Denver	Réanimation chirurgicale	9	67		15	4,2	43		pulmonaire (57%), bactériémie (25%)	19%			[47]
2004-2005	USA / Chicago	Réanimation	38	18					89%	pulmonaire (59%)				[73]
2004-2005	Belgique / Bruxelles	Réanimation	11	28	21			61	50%	pulmonaire (87%)				[74]
2005-2006	Espagne / Don Benito	Réanimation (2 services)	6	21						pulmonaire	62%			[75]
2005-2006	USA	5 hôpitaux	16	86 (74% en réanimation)	15	36	1,3	58			41%		C3G (42%), inh. b-lactamase (30%), carbapenem (36%)	[76]
2005-2006	Royaume Uni / Cambridge	Réa neurochirurgicale et réa polyvalente	6	19			2,2	52	53%	sang (40%), respiratoire (40%)	42%			[77]
2005-2007	Grèce / Serrès	Réanimation	24 (2 épidémies)	31			1,2	68	48%	bactériémie (46%), pulmonaire (40%)	65%			[78]
2006	USA / Kentucky	hôpital A	3	29	après 12j d'ATB	19,5		43		pulmonaire (52%)	28%			[50]
		hôpital B	6	72		31		47		pulmonaire (63%)	15%			
2006	Kosovo / Prishtina	Réanimation	5	30	8	17		47,5	73%	pulmonaire (87%)	53%	62,5% (10/16)		[79]
2006	Allemagne/	Réanimation	10	32			1,2	57	46%	pulmonaire (60%)	12,50%	25% (1/4)		[80]

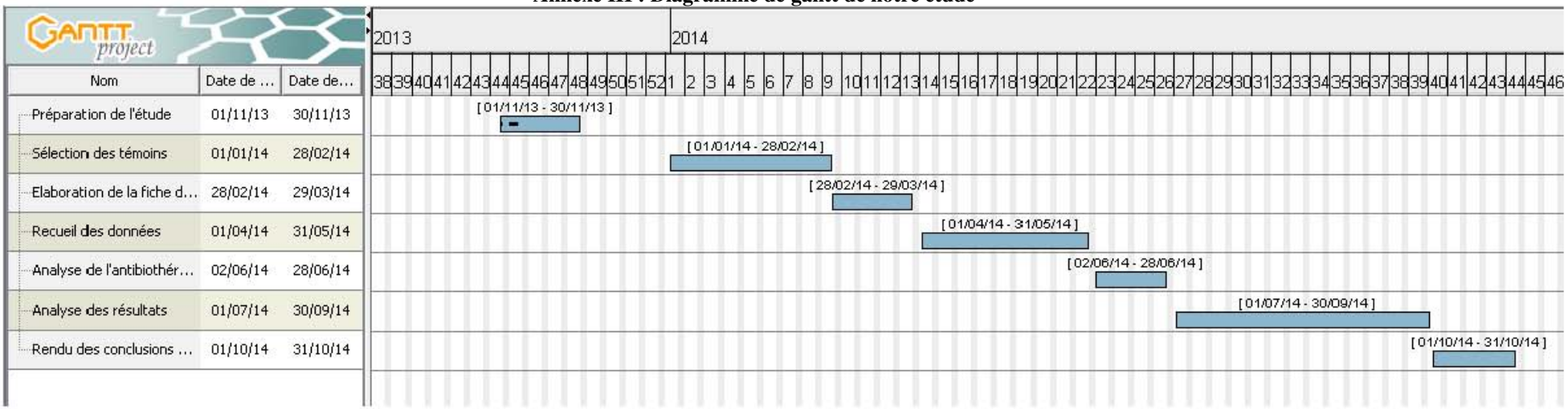
Année	Lieu	Service	Durée (mois)	Nombre de patients contaminés	Délai d'acquisition (jours)	Durée moyenne de séjour (jours)	Sexe ratio	Age	Taux d'infectés	Localisation prédominante	Taux de mortalité	Mortalité attribuable	ATB avant l'infection par A. b	Références
2006	Taïwan	Réanimation	2	13	38	60	1,6	71		pulmonaire (77%)	62%			[81]
2006	Koweit / Jabriya	Réanimation (3 phases)	16	6				52		pulmonaire (33%)	50%		C3G (83%) FQ (67%) amikacine (50%)	[82]
				12				52		bactériémie (58%)	8%		meropenem (58%) C3G (42%) FQ (42%) tazocilline (33%) cefepime (17%)	
				6				60		bactériémie (50%)	0%	0%	meropenem (83%) C3G (50%) FQ (17%) tazocilline (33%) cefepime (33%)	
2006-2008	Brésil / Porto allegre	Réanimation	34	66			0,9	70	85%	pulmonaire (62%)	70%		Vancomycine (71%), meropenem (56%) Cefepime (28%) tazocilline (26%) Antianaérobie (20%) FQ (18%) imipenem (17%) ceftriaxone (9%)	[83]
2007	Italie / Rome	Réanimation (70% des patients)	11	30			1,5	63			3%			[84]
2007-2008	Brésil / Minas Gerais	Réanimation	12	51			0,8				30%		FG (27,5%), C3G (18%), carbapenem (41%)	[85]
			6	35			1,2						FQ (29%), C3G (39%), carbapenem (49%)	
2007-2008	USA / Ohio	6 hôpitaux	12	37 (62% en réanimation)	14,5	24,6	0,95	65	46%	pulmonaire (62%)	27%	35%		[86]
2007-2008	Ansan/Corée	Réa chirurgicale et réa médicale	10	57	8		2,6	59	33%	pulmonaire (89%)	35%	20%		[87]

Année	Lieu	Service	Durée (mois)	Nombre de patients contaminés	Délai d'acquisition (jours)	Durée moyenne de séjour (jours)	Sexe ratio	Age	Taux d'infectés	Localisation prédominante	Taux de mortalité	Mortalité attribuable	ATB avant l'infection par A. b	Références
2008	France / Brest	Réanimation	3 semaines	5					80%	pulmonaire (80%)				[65]
2008-2009	USA / Seattle	Réanimation brûlés	3	11			4,5	52						[88]
2009	Croatie / Split	Réanimation (2 services)	6	24										[89]
2009	Italie / Prato	réanimation	3	4	5	53		62						[90]
2009-2010	Italie / Genoa	6 services (principalement réanimation)	7	22	31			63			45%			[91]
2010-2011	France / Nantes	réanimation médical	8	50	12			59	58%	pulmonaire (24%)	12%	0%		[92]
Moyenne			10	38	17		1,8	54	60%		36%			

Annexe II : Calcul du score IGS II [93]

VARIABLES	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age en années												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
F.C. en bpm				<40							40-69	70-119				120-59		≥ 160								
P.A. systolique en mm Hg		<70						70-99				100-199		≥ 200												
Température en °C												<39°			≥ 39°											
Pa02/Fi02 si VM ou CPAP en mmHg				<100	100-199		≥200																			
Diurèse en l/24h				<0.500					0.500-0.999			≥ 1.000														
Urée en mmol/l (ou g/l)												<10.0 (<0.60)					10.0-29.9 (0.60-1.79)				≥30.0 (≥1.80)					
Leucocytes $10^3/mm^3$			<1.0									1.0-19.9			≥ 20.0											
Kaliémie en mmol/l										<3.0		3.0-4.9			≥ 5.0											
Natrémie en mmol/l								<125				125-144	≥145													
HCO3⁻ en mEq/l							<15			15-19		≥ 20														
Bilirubine si ictère en µmol/l (mg/l)												<68.4 (<40.0)				68.4-102.5 (40.0-59.9)				≥ 102.6 (≥ 60.0)							
Score de Glasgow en points	<6	6-8				9-10		11-13				14-15														
Maladies chroniques																				Cancer méta.	Mal. hém.				SIDA	
Type d'admission												Chir. prog.					Méd.		Chir urg.							
Sommes des points																										

Annexe III : Diagramme de gantt de notre étude



Annexe IV: Fiche de recueil

Acinetobacter

Données de population

1. Patient cas ou témoin
○ 1. cas ○ 2. témoin

2. Initiale

3. Numéro Admission

4. Age

5. Sexe
○ 1. Femme ○ 2. Homme

6. Date d'entrée en réanimation

7. Date de sortie de Réanimation

8. Durée de séjour

Données spécifiques aux cas

9. Date de 1er prélèvement à Acinetobacter
La question n'est pertinente que si Patient cas ou témoin = "cas"

10. Délai acquisition AbMR

11. Colonisation ou infection
○ 1. colonisation ○ 2. infection
La question n'est pertinente que si Patient cas ou témoin = "cas"

Données cliniques

12. Comorbidité(s)

- ☐ 1. Insuffisance rénale aigue
- ☐ 2. Bronchectasie
- ☐ 3. Bronchite chronique
- ☐ 4. BPCO
- ☐ 5. Insuffisance respiratoire aiguë
- ☐ 6. Insuffisance respiratoire chronique
- ☐ 7. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
- ☐ 8. Cardiopathie ischémique
- ☐ 9. Insuffisance cardiaque
- ☐ 10. Phlébite des membres inférieurs
- ☐ 11. Ascite
- ☐ 12. Cirrhose alcoolique (du foie)
- ☐ 13. Adénome de la prostate
- ☐ 14. Calcul du rein
- ☐ 15. Calcul de l'uretère
- ☐ 16. Insuffisance rénale chronique
- ☐ 17. Uropathie obstructive (et par reflux)
- ☐ 18. Dialyse rénale
- ☐ 19. Hyperthermie (d'origine inconnue), après accouchement
- ☐ 20. Complication consécutive à un avortement, une G.E.U. et molaire
- ☐ 21. Grossesse à haut risque
- ☐ 22. Grossesse normale
- ☐ 23. Accident vasculaire cérébral
- ☐ 24. Hémiplégie
- ☐ 25. Tétraplégie
- ☐ 26. Alcoolisme chronique
- ☐ 27. Toxicomanie
- ☐ 28. Ulcère de décubitus
- ☐ 29. Agranulocytose d'origine médicamenteuse
- ☐ 30. Déficit immunitaire SAI
- ☐ 31. Pancytopénie acquise SAI
- ☐ 32. Diabète sucré insulino-dépendant
- ☐ 33. Diabète sucré non insulino-dépendant
- ☐ 34. Autre
- ☐ 35. Emphysème

Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).

13. Immunodepression

○ 1. <500 PN ○ 2. Non ID

14. allergie ATB

☐ 1. NC ☐ 2. pénicilline
☐ 3. pristinamycine ☐ 4. ceftriaxone
☐ 5. céphalosporine

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

15. Provenance

○ 1. Extérieur ○ 2. EHPAD ○ 3. Court Séjour
○ 4. SLD ○ 5. SSR ○ 6. Réanimation

16. Motif d'admission en réanimation

[ ]

17. IGS II [ ]

18. Décès dans le service

○ 1. oui ○ 2. non

Données exposition à AbMR

19. nombre moyen de patients contaminés présents dans le même secteur chaque jour du séjour du patient exposé [ ]

Données Exposition aux dispositifs invasifs

20. Intubation/Trachéotomie

○ 1. oui ○ 2. non

21. Nombre de jours d'intubation/trachéotomie total [ ]

22. Ventilation mécanique

○ 1. oui ○ 2. non

23. Nombre de jours sous ventilation mécanique [ ]

24. Cathétérisme Veineux Central

○ 1. oui ○ 2. non

25. Localisation du Cathéter Veineux

☐ 1. Sous-Clavière ☐ 2. Jugulaire ☐ 3. Fémorale

☐ 4. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).
La question n'est pertinente que si Cathétérisme Veineux Central = "oui"

26. Nombre de jours de Cathéter ☐

27. Cathétérisme de Dialyse

○ 1. oui ○ 2. non

Données Consommation Antibiotiques

28. Traitement antibiotique à l'admission (+/- 48h)

○ 1. oui ○ 2. non

29. Traitement Antibiotiques

○ 1. oui ○ 2. non

30. Nombre de jours de traitement Antibiotiques ☐

31. Antibiotique(s)

- ☐ 1. AMIKACINE
- ☐ 2. AMOXICILLINE
- ☐ 3. AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- ☐ 4. CEFEPIME
- ☐ 5. CEFIXIME
- ☐ 6. CEFOTAXIME
- ☐ 7. CEFOXITINE
- ☐ 8. CEFPODOXIME
- ☐ 9. CEFTAZIDIME
- ☐ 10. CEFTRIAXONE
- ☐ 11. CIPROFLOXACINE
- ☐ 12. CLARITHROMYCINE
- ☐ 13. CLINDAMYCINE
- ☐ 14. CLOXACILLINE
- ☐ 15. COLISTINE
- ☐ 16. DAPTOMYCINE
- ☐ 17. DORIPENEM
- ☐ 18. DOXYCYCLINE
- ☐ 19. ERTAPENEM
- ☐ 20. ERYTHROMYCINE
- ☐ 21. FOSFOMYCINE
- ☐ 22. FUSIDIQUE ACIDE
- ☐ 23. GENTAMICINE
- ☐ 24. IMIPENEM ET INHIBITEUR D'ENZYME
- ☐ 25. JOSAMYCINE
- ☐ 26. LEVOFLOXACINE
- ☐ 27. LINEZOLIDE
- ☐ 28. METRONIDAZOLE
- ☐ 29. MINOCYCLINE
- ☐ 30. MOXIFLOXACINE
- ☐ 31. NETILMICINE
- ☐ 32. NITROFURANTOINE
- ☐ 33. NORFLOXACINE
- ☐ 34. OFLOXACINE
- ☐ 35. ORNIDAZOLE
- ☐ 36. OXACILLINE
- ☐ 37. PIPERACILLINE
- ☐ 38. PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- ☐ 39. PRISTINAMYCINE
- ☐ 40. RIFAMPICINE
- ☐ 41. ROXITHROMYCINE
- ☐ 42. SPIRAMYCINE
- ☐ 43. SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME
- ☐ 44. TEICOPLANINE
- ☐ 45. TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- ☐ 46. TIGECYCLINE
- ☐ 47. TOBRAMYCINE
- ☐ 48. VANCOMYCINE
- ☐ 49. PENICILLINE V
- ☐ 50. CEFAMANDOLE

Vous pouvez cocher plusieurs cases (10 au maximum).
La question n'est pertinente que si ttt ATB = "oui"

32. Conso amoxicilline en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

33. Conso amoxicilline + inhibiteur d'enzyme en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

34. Conso pénicillines A en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

35. Conso cloxacilline en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

36. Conso oxacilline en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

37. Conso pénicilline M en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

38. Conso piperacilline en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

39. Conso piperacilline et inhibiteur d'enzyme en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

40. Conso ticarcilline et inhibiteur d'enzyme en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

41. Consommation carboxy et uréido-pénicillines en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

42. Conso pénicillines total en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

43. Conso doripenem en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

44. Conso ertapenem en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

45. Conso imipenem en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

46. Conso carbapenemes en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

47. Conso cefepime en DDJ ☐

La réponse est obligatoire.

48. Conso cefixime en DDJ
La réponse est obligatoire.

49. Conso cefotaxime en DDJ
La réponse est obligatoire.

50. Conso cefoxitine en DDJ
La réponse est obligatoire.

51. Conso cefpodoxime en DDJ
La réponse est obligatoire.

52. Conso ceftazidime en DDJ
La réponse est obligatoire.

53. Conso ceftriaxone en DDJ
La réponse est obligatoire.

54. Conso cefamandole en DDJ
La réponse est obligatoire.

55. Conso céphalosporines en DDJ
La réponse est obligatoire.

56. Conso clarithromycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

57. Conso érythromycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

58. Conso josamycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

59. Conso roxithromycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

60. Conso spiramycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

61. Conso clindamycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

62. Conso pristinamycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

63. Conso macrolides et apparentés en DDJ
La réponse est obligatoire.

64. Conso teicoplanine en DDJ
La réponse est obligatoire.

65. Conso vancomycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

66. Conso glycopeptides en DDJ
La réponse est obligatoire.

67. Conso amikacine en DDJ
La réponse est obligatoire.

68. Conso gentamicine en DDJ
La réponse est obligatoire.

69. Conso nétilmicine en DDJ
La réponse est obligatoire.

70. Conso tobramycine en DDJ
La réponse est obligatoire.

71. Conso aminosides en DDJ
La réponse est obligatoire.

72. Conso ciprofloxacine en DDJ
La réponse est obligatoire.

73. Conso lévofloxacine en DDJ
La réponse est obligatoire.

74. Conso moxifloxacine en DDJ
La réponse est obligatoire.

75. Conso norfloxacine en DDJ
La réponse est obligatoire.

76. Conso ofloxacine en DDJ
La réponse est obligatoire.

77. Conso quinolones en DDJ

La réponse est obligatoire.

78. Conso doxycycline en DDJ

La réponse est obligatoire.

79. Conso minocycline en DDJ

La réponse est obligatoire.

80. Consommation tigécycline en DDJ

La réponse est obligatoire.

81. Conso tétracyclines en DDJ

La réponse est obligatoire.

82. Conso sulfamides en DDJ

La réponse est obligatoire.

83. Conso métronidazole en DDJ

La réponse est obligatoire.

84. Conso ornidazole en DDJ

La réponse est obligatoire.

85. Conso imidazolés en DDJ

La réponse est obligatoire.

86. Conso acide fusidique en DDJ

La réponse est obligatoire.

87. Conso colistine en DDJ

La réponse est obligatoire.

88. Conso daptomycine en DDJ

La réponse est obligatoire.

89. Conso linezolide en DDJ

La réponse est obligatoire.

90. Conso nitrofurantoine en DDJ

La réponse est obligatoire.

91. Conso rifampicine en DDJ

La réponse est obligatoire.

92. Conso autres ATB en DDJ

La réponse est obligatoire.

93. Conso ATB totale

Evaluation antibiothérapie de chaque épisode infectieux

94. Nombres d'épisodes Infectieux

95. Date Infection 1

La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

96. Site infection 1

☐ 1. Pneumopathie ☐ 2. Urinaire ☐ 3. Bactériémie
☐ 4. Cutanée ☐ 5. Méningée ☐ 6. Digestif
☐ 7. ORL

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).
La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

97. Micro-Organisme infection 1

- ☐ 1. Pas de Documentation
- ☐ 2. E.Coli
- ☐ 3. E.Coli BLSE
- ☐ 4. SAMR
- ☐ 5. SAMS
- ☐ 6. PSEUDOMONAS AERUGINOSA
- ☐ 7. STREPTOCOQUE PNEUMONIAE PENI I
- ☐ 8. HAEMOPHILUS INFLUENZAE
- ☐ 9. ENTEROBACTER CLOACAE C.ase HN + BLSE
- ☐ 10. STAPH EPIDERMIDIS METI R
- ☐ 11. MORGANELLA MORGANII
- ☐ 12. Viral : Grippe
- ☐ 13. E.cloacae ticarS
- ☐ 14. E.faecalis amoxR
- ☐ 15. S.pneumoniae (Ag urinaire)
- ☐ 16. P.aeruginosa non groupage multiR
- ☐ 17. PROTEUS MIRABILIS
- ☐ 18. STREPTO NON GROUPABLE
- ☐ 19. S. EPIDERMIDIS AMPI S
- ☐ 20. STAPH. SP. AMPI R
- ☐ 21. STENOTROPHOMONAS MALTOPHILA
- ☐ 22. ENTEROCOCCUS FAECALIS
- ☐ 23. STREPTOCOQUE B
- ☐ 24. KLEBSIELLA OXYTOCA
- ☐ 25. STAPH. SP METI R
- ☐ 26. PNEUMOCOQUE (ANTIGENURIE)
- ☐ 27. KLEBSIELLA PNEUMONIAE
- ☐ 28. PNEUMOCYSTIS CARINII
- ☐ 29. ENTEROBACTER CLOACAE
- ☐ 30. S. EPIDERMIDIS METI R

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).
La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

98. Pertinence du choix de l'ATB

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

99. Réévaluation du traitement Antibiotique pour l'infection 1 Justifiée

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

100. Adaptation à l'antibiogramme pour infection 1

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

101. Durée traitement Antibiotique pour infection 1 Conforme

○ 1. oui ○ 2. trop courte ○ 3. trop longue ○ 4. NA

La question n'est pertinente que si 1 <= Infections < 4

102. Date Infection 2 [ ]

La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

103. Site infection 2

☐ 1. Pneumopathie ☐ 2. Urinaire ☐ 3. Bactériémie
☐ 4. Cutanée ☐ 5. Méningée ☐ 6. Digestif

Vous pouvez cocher plusieurs cases.
La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

104. Micro-Organisme infection 2

- ☐ 1. Pas de Documentation
- ☐ 2. E.Coli
- ☐ 3. E.Coli BLSE
- ☐ 4. SAMR
- ☐ 5. SAMS
- ☐ 6. C.Koseri
- ☐ 7. ENTEROBACTER AEROGENES
- ☐ 8. PSEUDOMONAS AERUGINOSA
- ☐ 9. Ent. cloacae C.ase HN
- ☐ 10. C. difficile
- ☐ 11. Klebsiella pneumoniae
- ☐ 12. E.faecium ampiR
- ☐ 13. Staph sp. metiR
- ☐ 14. Morganella morganii
- ☐ 15. ENTEROCOCCUS FAECALIS AMPI R
- ☐ 16. S. EPIDERMIDIS METI R

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).
La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

105. Pertinence du choix de l'ATB

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

106. Réévaluation du traitement Antibiotique pour l'infection 2 Justifiée

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

107. Adaptation à l'antibiogramme pour infection 2

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

108. Durée traitement Antibiotique pour infection 2 Conforme

○ 1. oui ○ 2. trop courte ○ 3. trop longue ○ 4. NA

La question n'est pertinente que si 2 <= Infections < 4

109. Date Infection 3 [ ]

La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

110. Site infection 3

☐ 1. Pneumopathie ☐ 2. Urinaire ☐ 3. Bactériémie
☐ 4. Cutanée ☐ 5. Méningée ☐ 6. Digestif

Vous pouvez cocher plusieurs cases.
La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

111. Micro-Organisme infection 3

- ☐ 1. Pas de Documentation
- ☐ 2. E.Coli
- ☐ 3. E.Coli BLSE
- ☐ 4. SAMR
- ☐ 5. SAMS
- ☐ 6. ENTEROBACTER AEROGENES C.ase HN
- ☐ 7. P.aeruginosa
- ☐ 8. E. cloacae C.ase HN
- ☐ 9. S.epidermidis méti R
- ☐ 10. E.cloacae
- ☐ 11. E.cloacae CHN
- ☐ 12. ENTEROBACTER AEROGENES C.ase HN_

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).
La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

112. Pertinence du choix de l'ATB

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

113. Réévaluation du traitement Antibiotique pour l'infection 3 Justifiée

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

114. Adaptation à l'antibiogramme pour infection 3

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NA

La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

115. Durée traitement Antibiotique pour infection 3 Conforme

○ 1. oui ○ 2. trop courte ○ 3. trop longue ○ 4. NA

La question n'est pertinente que si 3 <= Infections < 4

116. PEC ATB globale pertinente

○ 1. oui ○ 2. non ○ 3. NE

Annexe V : Données d'exposition aux antibiotiques recueillies

	Données exposition aux antibiotiques											
	Consommation en DDJ											
Numéro d'identification	Pénicillines	Carbapenemes	Céphalosporines	Macrolides et apparentés	Glycopeptides	Aminosides	Quinolones	Tétracyclines	Sulfamides	Imidazolés	Autres ATB	Total
1	16,86	1,5	0	0	0	3	11,2	0	0	0	0	32,56
2	12,86	0	0	0	0	1,5	0	0	0	0	0	14,36
3	0	0	12	0	3	0	16	0	0	0	27	58
4	8,4	0	0	0	0	0	7	0	0	0	2	17,4
5	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
8	4	0	6	0	0	0	0	0	0	0	7	17
9	0	0	7,5	0	0	0	0	0	0	0	0	7,5
10	16	0	0	0	0	1,25	0	0	0	0	2,67	19,92
11	6,57	0	9	0	0	5	12,8	0	0	0	13,67	47,04
12	20,57	7,5	0	0	0	4,5	14,4	0	0	0	11	57,97
13	0	0	7	0	0	0	14	0	0	0	0	21
14	2	0	0	0	0	4,25	0	0	0	0	4	10,25
15	5,14	0	0	0	9	4,5	0	0	0	0	0	18,64
16	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	20
17	8,57	0	0	0	0	4,5	14,1	0	0	0	0	27,17
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	12	6	0	0	0	7,5	22,4	0	0	0	12	59,9
20	0	10,5	0	0	0	0	6,4	0	0	0	0	16,9
21	6	0	9	0	3	4,5	0	0	0	0	0	22,5
22	2,86	10,5	0	0	4	4,5	1,6	0	0	0	24	47,46
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	5,14	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	10,14
25	4,71	0	0	0	0	2	3,2	0	0	0	0	9,91
26	10	0	0	0	3,75	0	19,2	0	0	0	0	32,95
27	16	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	22

	Données exposition aux antibiotiques											
	Consommation en DDJ											
Numéro d'identification	Pénicillines	Carbapenemes	Céphalosporines	Macrolides et apparentés	Glycopeptides	Aminosides	Quinolones	Tétracyclines	Sulfamides	Imidazolés	Autres ATB	Total
28	6	0	0,25	0	0	0	6	0	0	0	0	12,25
29	31,14	0	6	0	0	3	4,8	0	0	0	6	50,94
30	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
31	21	0	3	0	0	3	10,2	0	1	0	3	41,2
32	7,71	13,5	6	0	10	10,75	0	0	0	0	0	47,96
33	0	18,67	0	0	0	0	0	0	0	0	14	32,67
34	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
35	7,71	5	0	3	0	3,75	11,2	0	0	0	11	41,66
36	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
37	3,43	0	0	0	0	3,75	0	0	0	0	1	8,18
38	0	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	9
39	6,86	0	0	0	0	0	14,4	0	0	0	8	29,26
40	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
41	0	0	3,5	0	0	0	0	0	0	5,25	0	8,75
42	6,86	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	9,86
43	4,29	0	0	0	0	0	10,4	0	0	0	0	14,69
44	9	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	12
45	14	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	28
46	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
47	59,14	0	0	0	4	3	0	0	0	7,5	17,5	91,14
48	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
49	2	0	6	0	0	0	7	0	0	0	0	15
50	8,57	0	0	0	0	0	5	0	0	0	10	23,57
51	6	29	0	0	0	6	6,4	0	0	0	39	86,4
52	0	0	12	0	6,25	3,75	16	0	0	8	0	46
53	18,57	0	0	10,5	1	4,5	10,8	0	0	0	10	55,37
54	7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	8
55	14	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	17

	Données exposition aux antibiotiques											
	Consommation en DDJ											
Numéro d'identification	Pénicillines	Carbapenemes	Céphalosporines	Macrolides et apparentés	Glycopeptides	Aminosides	Quinolones	Tétracyclines	Sulfamides	Imidazolés	Autres ATB	Total
56	9,33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9,33
57	5,6	0	0	0	0	0	0	7	0	15	0	27,6
58	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
59	8,57	3	0	0	1,5	3	16	0	0	0	0	32,07
60	18	0	12	0	0	0	12,2	0	2,5	0	6	50,7
61	0,86	7	0	0	9,25	4,5	0	0	0	0	5	26,61
62	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11
63	20,57	0	0	0	0	0	7,6	0	0	0	8	36,17
64	2	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	8
65	0	0	8	0	0	1,5	0	0	0	8	0	17,5
66	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
67	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10
68	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
69	4	0	5	0	2	0	0	0	0	0	0	11
70	0	6	0	0	0	0	8	0	0	0	4	18
71	12,86	7	11	16,5	0	4,5	7	0	0	0	0	58,86
72	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
73	16,29	0	5	0	0	0	9,6	0	0	0	11	41,89
74	10	0	0	0	0	3	8	0	0	0	6	27
75	8,57	0	3	0	0	1,5	0	0	0	3	0	16,07
76	6,86	0	0	0	0	0	7,2	0	0	0	0	14,06
77	20,57	0	0	0	0	9,5	0	0	0	0	5	35,07
78	4	0	28	0	0	3	23,2	0	34,5	0	13	105,7

Annexe VI : Données d'évaluation de l'antibiothérapie (1)

		Evaluation antibiothérapie						
		Infection 1						
Numéro d'identification	Nombre d'infections	Date Infection	Site infection	Micro-Organisme	ATB Conforme	Réévaluation à 48-72h	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme
1	3	23/08/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
2	1	09/04/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
3	2	02/02/2011	Pneumopathie	Grippe	oui	non	NE	oui
4	2	09/05/2010	Digestif	Pas de Documentation	oui	oui	NE	NE
5	1	11/01/2011	Pneumopathie	*S.aureus*	oui	non	oui	oui
6	1	08/07/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	NE	NE	NE
7	1	30/01/2011	Pneumopathie	*S.aureus*	oui	non	NE	oui
8	1	12/01/2011	Pneumopathie Bactériémie	*S.epidermidis E. Cloacae*	oui	non	oui	oui
9	1	03/02/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
10	2	12/02/2011	Digestif	*S.species*	oui	non	oui	oui
11	2	26/01/2011	Pneumopathie	*S.aureus*	oui	oui	oui	NE
12	1	19/03/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	NE
13	1	09/02/2011	Pneumopathie	*S.pneumoniae (Ag urinaire)*	oui	oui	non	oui
14	1	08/07/2010	Pneumopathie	*S.epidermidis*	oui	oui	oui	NE
15	1	06/01/2011	Pneumopathie	*S.epidermidis*	oui	oui	oui	oui
16	1	23/12/2010	Pneumopathie	*E.Coli*	oui	oui	oui	oui
17	1	17/09/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
18	0							
19	2	03/06/2010	Pneumopathie Bactériémie	*P.aeruginosa*	oui	oui	non	NE
20	1	07/05/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	NE	NE	NE
21	1	19/07/2010	Pneumopathie Bactériémie	*E.Coli*	oui	oui	oui	oui
22	2	17/06/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	NE
23	0							
24	1	19/05/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
25	1	27/10/2010	Pneumopathie	*E.Coli*	oui	non	non	NE
26	2	02/02/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	NE
27	1	22/01/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	non	oui	NE	oui

		Evaluation antibiothérapie						
		Infection 1						
Numéro d'identification	Nombre d'infections	Date Infection	Site infection	Micro-Organisme	ATB Conforme	Réévaluation à 48-72h	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme
28	1	25/05/2010	Pneumopathie	*H.influenzae*	oui	non	oui	oui
29	3	06/09/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
30	1	05/05/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
31	3	27/06/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
32	3	26/11/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
33	1	10/07/2010	Bactériémie Cutanée	*E.Coli S.epidermidis*	non	oui	NE	non
34	1	08/02/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
35	2	12/04/2010	Bactériémie	Pas de Documentation	oui	non	NE	NE
36	1	05/07/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
37	1	24/09/2010	Pneumopathie Bactériémie	*S.aureus*	non	non	non	trop courte
38	1	09/08/2010	Pneumopathie	*S.pneumoniae (Ag urinaire)*	oui	non	non	NE
39	1	18/01/2014	Pneumopathie	Pas de Documentation	non	oui	NE	oui
40	1	28/09/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
41	1	21/06/2010	Digestif	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
42	1	07/04/2010	Pneumopathie	*P.aeruginosa*	oui	non	oui	NE
43	1	18/01/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	non	oui	NE	oui
44	1	06/02/2011	Bactériémie	Pas de Documentation	oui	NE	NE	NE
45	1	07/01/2011	Pneumopathie	Grippe	oui	non	NE	oui
46	1	12/12/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
47	3	01/12/2010	Pneumopathie Bactériémie	*S.aureus*	oui	oui	oui	oui
48	1	18/02/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
49	1	12/07/2010	Digestif Bactériémie	*M. morganii*	oui	oui	oui	NE
50	1	18/12/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
51	2	04/07/2010	Pneumopathie Bactériémie	*P.aeruginosa E. cloacae*	oui	non	oui	NE
52	2	01/01/2011	Pneumopathie Bactériémie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
53	3	05/08/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	non	non	NE	oui
54	2	08/01/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
55	2	24/07/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
56	1	03/11/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui

		Evaluation antibiothérapie						
		Infection 1						
Numéro d'identification	Nombre d'infections	Date Infection	Site infection	Micro-Organisme	ATB Conforme	Réévaluation à 48-72h	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme
57	1	19/03/2010	Digestif	Pas de Documentation	non	oui	NE	NE
58	1	25/03/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
59	2	20/12/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
60	2	25/10/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	NE
61	1	28/11/2010	Pneumopathie Cutanée	*S.aureus*	oui	oui	NE	oui
62	1	02/02/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	NE
63	1	30/10/2010	Pneumopathie	*S.aureus*	non	oui	oui	NE
64	2	17/02/2011	Pneumopathie	*E.Coli*	oui	oui	oui	oui
65	1	21/12/2010	Digestif	Pas de Documentation	oui	non	NE	NE
66	1	17/05/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	NE	NE	oui
67	1	17/07/2010	Cutanée	*S.aureus P.mirabilis*	non	non	non	trop courte
68	1	22/01/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
69	2	05/09/2010	Pneumopathie	*S.pneumoniae*	oui	non	oui	oui
70	1	20/09/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	NE
71	3	03/05/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
72	1	18/01/2011	Pneumopathie Bactériémie	*S.epidermidis S.species*	oui	oui	oui	oui
73	2	02/07/2010	Pneumopathie	*S.aureus*	oui	oui	oui	oui
74	1	30/08/2010	Pneumopathie Digestif	Pas de Documentation	oui	oui	NE	NE
75	1	14/09/2010	Digestif	*E.cloacae E.faecalis*	oui	oui	oui	oui
76	1	29/04/2010	Pneumopathie	*Streptocoque B K.oxytoca*	oui	non	non	oui
77	2	27/07/2010	Pneumopathie	*H.influenzae*	oui	oui	oui	NE
78	3	20/06/2010	Pneumopathie	*P.carinii*	oui	oui	oui	NE

Annexe VII : Données d'évaluation de l'antibiothérapie (2)

Evaluation antibiothérapie							
	Infection 2						
Numéro d'identification	Date Infection	Site infection	Micro-organisme	ATB Conforme	Réévaluation à 48-72h	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme
1	09/09/2010	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	oui	NE	oui
2							
3	12/02/2011	Bactériémie	*Staph sp.*	oui	non	oui	oui
4	19/05/2010	Bactériémie	*S.epidermidis*	non	oui	oui	NE
5							
6							
7							
8							
9							
10	21/02/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	NE	NE	NE
11	01/02/2011	Bactériémie	*P.aeruginosa*	oui	oui	non	trop courte
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19	11/06/2010	Pneumopathie	*E.Coli*	oui	oui	non	trop longue
20							
21							
22	19/06/2010	Bactériémie	Pas de Documentation	oui	non	oui	NE
23							
24							
25							
26	08/02/2011	Cutanée	Pas de Documentation	oui	oui	NE	NE
27							

Evaluation antibiothérapie							
	Infection 2						
Numéro d'identification	Date Infection	Site infection	Micro-organisme	ATB Conforme	Réévaluation à 48-72h	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme
28							
29	12/09/2010	Pneumopathie Bactériémie	*K.pneumoniae*	oui	oui	oui	NE
30							
31	11/07/2010	Pneumopathie Bactériémie	*S.aureus M. morganii*	oui	oui	non	oui
32	10/12/2010	Pneumopathie	*M. morganii*	oui	oui	oui	oui
33							
34							
35	28/04/2010	Bactériémie	*E.cloacae*	oui	oui	oui	NE
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47	05/12/2010	Digestif	*C. difficile*	oui	non	NE	oui
48							
49							
50							
51	30/07/2010	Pneumopathie Digestif	*P.aeruginosa*	oui	oui	oui	oui
52	13/01/2011	Digestif	*C. difficile*	oui	NE	NE	NE
53	30/08/2010	Pneumopathie Bactériémie	*S.aureus*	oui	oui	oui	oui
54	19/01/2011	Digestif	*C. difficile*	oui	NE	oui	NE
55	01/08/2010	Pneumopathie Urinaire	*P.aeruginosa*	non	non	non	trop courte
56							

Evaluation antibiothérapie							
	Infection 2						
Numéro d'identification	Date Infection	Site infection	Micro-organisme	ATB Conforme	Réévaluation à 48-72h	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme
57							
58							
59	02/01/2011	Pneumopathie	Pas de Documentation	oui	NE	NE	NE
60	23/11/2010	Urinaire	Pas de Documentation	oui	non	oui	oui
61							
62							
63							
64	22/02/2011	Urinaire	*E.faecalis*	oui	NE	oui	NE
65							
66							
67							
68							
69	10/09/2010	Cutanée	Pas de Documentation	oui	oui	NE	NE
70							
71	14/05/2010	Pneumopathie Bactériémie	*E.aerogenes*	oui	oui	oui	NE
72							
73	09/07/2010	Pneumopathie	*C.Koseri*	oui	oui	non	trop longue
74							
75							
76							
77	05/08/2010	Digestif	Pas de Documentation	oui	non	NE	oui
78	04/07/2010	Bactériémie	*S.epidermidis*	oui	oui	oui	oui

Annexe VIII : Données d'évaluation de l'antibiothérapie (3)

Evaluation de l'antibiothérapie								
	Infection 3						Total	
Numéro d'identification	Date Infection	Site infection	Micro-Organisme	ATB Conforme	Réévaluation	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme	ATBT globale pertinente
1	21/09/2010	Bactériémie	*E.cloacae*	oui	oui	oui	oui	oui
2								oui
3								oui
4								non
5								oui
6								oui
7								oui
8								oui
9								oui
10								oui
11								oui
12								oui
13								oui
14								oui
15								oui
16								oui
17								oui
18								
19								oui
20								oui
21								oui
22								oui
23								
24								oui
25								oui
26								oui

Evaluation de l'antibiothérapie								
	Infection 3						Total	
Numéro d'identification	Date Infection	Site infection	Micro-Organisme	ATB Conforme	Réévaluation	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme	ATBT globale pertinente
27								non
28								oui
29	19/09/2010	Pneumopathie Bactériémie	*S.epidermidis*	oui	non	non	oui	oui
30								oui
31	23/07/2011	Pneumopathie	*E.cloacae*	oui	non	oui	NE	oui
32	24/12/2010	Pneumopathie	*E.cloacae S.epidermidis*	oui	oui	oui	oui	oui
33								non
34								oui
35								oui
36								oui
37								non
38								oui
39								non
40								oui
41								oui
42								oui
43								non
44								oui
45								oui
46								oui
47	11/12/2010	Pneumopathie Bactériémie	*P.aeruginosa*	oui	oui	non	trop courte	oui
48								oui
49								oui
50								oui
51								oui
52							NE	oui
53	06/09/2010	Bactériémie	*S.aureus*	oui	oui	oui	oui	non
54								oui

Evaluation de l'antibiothérapie								
	Infection 3						Total	
Numéro d'identification	Date Infection	Site infection	Micro-Organisme	ATB Conforme	Réévaluation	Adaptation à l'antibiogramme	Durée conforme	ATBT globale pertinente
55								non
56								oui
57								non
58								oui
59								oui
60							oui	oui
61								oui
62								oui
63								non
64								oui
65								oui
66								oui
67								non
68								oui
69								oui
70								oui
71	23/05/2010	Pneumopathie	*E.aerogenes*	oui	oui	oui	trop courte	oui
72								oui
73								oui
74								oui
75								oui
76								oui
77								oui
78	16/07/2010	Pneumopathie Urinaire	*E. cloacae*	oui	non	oui	oui	oui

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 6 Octobre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Camille BOSCHER

Sujet : EPIDEMIE A *ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTI-RESISTANT DANS UN SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE : EVALUATION PAR CAS-TEMOINS DE L'IMPACT DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Jury :

Président et co-directeur : M. GANTZER, Professeur
Directeur : M. RONDELOT, Pharmacien
Juges : M. JEHL, Pharmacien
M. GETTE, Médecin
M. GOETZ, Médecin
M. LLORENS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 05/09/14

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. Gantzer M. Rondelot

Vu et approuvé,

Nancy, le 9.09.2014

p.o Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,

Nancy, le 19 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6643

N° d'identification :

TITRE

EPIDEMIE A *ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTI-RESISTANT DANS UN SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE : EVALUATION PAR CAS-TEMOINS DE L'IMPACT DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Thèse soutenue le 6 octobre 2014

Par Camille BOSCHER

RESUME

Entre mars 2010 et mars 2011, deux épisodes épidémiques d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR) ont touché le service de réanimation de l'hôpital Bonsecours et ont entraîné sa fermeture temporaire. .
L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie, comme un facteur de risque indépendant, sur la survenue d'une épidémie à AbMR. Pour y répondre, nous avons réalisé une étude cas-témoin en appariant chaque patient contaminé lors de l'épidémie (=cas) à un témoin présent à la même période selon les critères d'appariement suivants : âge, sexe, IGS, ventilation mécanique, durée d'exposition à AbMR (appariement partiel).
Nous avons élaboré une fiche de recueil qui comprend les critères suivants : données d'exposition à AbMR (pression de colonisation), données d'exposition aux dispositifs invasifs (ventilation mécanique, intubation, cathétérisme, dialyse), données sur l'antibiothérapie (conformité de l'antibiotique, consommation en dose définie journalière).
Un binôme référent infectiologue-pharmacien a été réuni pour juger l'antibiothérapie.
L'antibiothérapie globale a été jugée pertinente lorsque l'antibiotique initial était évalué conforme pour tous les épisodes infectieux d'un patient.
Notre étude a porté sur 39 dossiers de cas et 39 dossiers de témoins.
En analyse univariée, les facteurs de risque de contamination par AbMR retrouvés sont une antibiothérapie globale non pertinente, la consommation totale d'antibiotiques, un nombre de classes antibiotiques reçus ≥ 3, la dialyse, la durée de CVC. Un facteur protecteur retrouvé est la provenance du domicile.
En analyse multivariée, notre étude suggère qu'une antibiothérapie non pertinente est un facteur de risque indépendant de contamination par AbMR. La provenance du domicile serait un facteur protecteur.

MOTS CLES : évaluation antibiothérapie, *Acinetobacter baumannii* multi-résistant, épidémie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Christophe GANTZER Professeur **M. Grégory RONDELOT** Pharmacien praticien hospitalier	Laboratoire microbiologie environnementale Nancy Pharmacie usage intérieur Hôpital Mercy METZ CHR Metz-THionville	**Expérimentale** **Thèmes 2, 3**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**