

Maîtrise de l'antibiothérapie à l'hôpital: étude de la situation dans un service de réanimation polyvalente adulte et impact de la mise en place de mesures d'amélioration

Marie-Anne Citton Giuliani

▶ **To cite this version:**

Marie-Anne Citton Giuliani. Maîtrise de l'antibiothérapie à l'hôpital: étude de la situation dans un service de réanimation polyvalente adulte et impact de la mise en place de mesures d'amélioration. Sciences pharmaceutiques. 2006. hal-01739137

HAL Id: hal-01739137

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739137

Submitted on 20 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-theses-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

M/PH/N/2006/205/D

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

Double

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE
du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
de PHARMACIE INDUSTRIELLE et BIOMÉDICALE

Soutenu devant le Jury Interrégional

le **17 Octobre 2006**

par **Marie-Anne CITTON ép. GIULIANI**
née le 16 Août 1979

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

THÈSE
pour le DIPLÔME d'ÉTAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

MAITRISE de l'ANTIBIOTHERAPIE à l'HÔPITAL

Etude de la Situation dans un Service de Réanimation Polyvalente Adulte et Impact de la mise en place de Mesures d'Amélioration

Membres du Jury

Président : **M. S. GIBAUD, Pharmacien Praticien Hospitalier, Maître de conférences**

Juges : **M. J.C. KOFFEL, Pharmacien des Hôpitaux, Professeur des Universités**
M. V. ROBERT, Médecin Praticien Hospitalier
Mme R. PRIANO, Pharmacien Praticien Attaché
Mme C. BAUDIN, Pharmacien Praticien Hospitalier

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 073216 1

ITE A13296699

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE
du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
de PHARMACIE INDUSTRIELLE et BIOMÉDICALE

Soutenu devant le Jury Interrégional

le **17 Octobre 2006**

par **Marie-Anne CITTON ép. GIULIANI**
née le 16 Août 1979

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

THÈSE
pour le DIPLÔME d'ÉTAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

MAITRISE de l'ANTIBIOTHERAPIE à l'HÔPITAL

Etude de la Situation dans un Service de Réanimation Polyvalente Adulte et Impact de la mise en place de Mesures d'Amélioration

---

Membres du Jury

Président : **M. S. GIBAUD, Pharmacien Praticien Hospitalier, Maître de conférences**

Juges : **M. J.C. KOFFEL, Pharmacien des Hôpitaux, Professeur des Universités**
M. V. ROBERT, Médecin Praticien Hospitalier
Mme R. PRIANO, Pharmacien Praticien Attaché
Mme C. BAUDIN, Pharmacien Praticien Hospitalier

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY 1**

Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen
Chantal FINANCE
Vice Doyen
Francine PAULUS
Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU
Responsable de la Filière officine
Gérald CATAU
Responsables de la Filière industrie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Isabelle LARTAUD
Responsable de la Filière hôpital
Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. JACQUE Michel
M. LECTARD Pierre
M. LOPPINET Vincent
M. MARTIN Jean-Armand
M. MORTIER François
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger
M. HOFFMAN Maurice
M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude
Mle IMBS Marie-Andrée
M. MONAL Jean-Louis
Mme POCHON Marie-France
Mme ROVEL Anne
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'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.

Ðe 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 Monsieur Stéphane Gibaud
Vous m'avez fait le grand honneur de présider le jury de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Koffel
Vous avez accepté de juger ce travail.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Vincent Robert
Vous avez accepté de participer à ce travail.
Sans votre aide précieuse, rien n'aurait été possible.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame Romina PRIANO
Tu as accepté de diriger cette thèse.
Tes connaissances, tes conseils et ta disponibilité m'ont été d'un grand secours.
Sois assurée de mon éternelle reconnaissance.

A Madame Chantal BAUDIN
Vous avez accepté de porter un jugement averti sur ce travail.
Soyez assurée de ma sincère gratitude.

A Mme Anne Brachet, Chef de Service, Pharmacie

J'ai trouvé en vous quelqu'un en qui je peux toujours compter.
C'est aussi grâce à vous que ce travail a pu se concrétiser.
Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi.

A Mr le Dr Bemer, Chef de Service et l'ensemble du personnel du service de Réanimation Polyvalente Adulte

Vous avez accepté que je mène mon travail dans votre service.
Je vous remercie pour m'avoir aussi bien accueillie et intégrée parmi vous.

A Mme Perrin, microbiologiste

Vous m'avez fourni toutes les données et conseils nécessaires à ce travail.
Je vous en remercie.

A Joël

Ton soutien et ta patience tout au long de mes études ont été sans faille.
Sois assuré aujourd'hui de mon profond amour.

A mon petit garçon bien au chaud dans mon ventre

Cette thèse, tu l'as faite avec moi.
A moi maintenant de me consacrer à toi !

A mon Papa

Tu aurais tellement voulu être présent aujourd'hui.
C'est en toi que je puise ma force.
J'espère que tu es fier de moi.

A ma Maman, mes frères et belle-soeurs, ma petite filleule

Veuillez trouver aujourd'hui le témoignage de toute mon affection.

A mes collègues pharmaciens et préparateurs de la Pharmacie

Vous m'avez accueillie parmi vous avec beaucoup de simplicité.
C'est pour vous retrouver que je garde l'envie de me lever les matins !
C'est avec toute mon amitié que je vous en remercie.

A toute ma famille et belle-famille

A l'ensemble de mes amis

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANDEM	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
BMR	Bactérie MultiRésistante
C3G	Céphalosporine de 3ème génération
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME	Commission Médicale d'Etablissement
COMEDIMS	Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux
CTIN	Comité Technique national contre les Infections Nosocomiales
DDD	*Defined Daily Dose*
DDJ	Dose Définie Journalière
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EBLSE	Enterobacterie Productrice de Bétalactamases à Spectre élargi
EOI	Equipe Opérationnelle d'Infectiologie
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
h	Heure
IGS	Indice de Gravité Simplifié
IV	IntraVeineux
JH	Journée d'Hospitalisation
Nbr	Nombre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDD	*Prescribed Daily Dose*
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méticilline
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SIRS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
SPI	Surveillance et Prévention des Infections
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
VO	Voie Orale

SOMMAIRE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

INTRODUCTION 1

1ère PARTIE : NECESSITE D'UNE MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE A L'HÔPITAL 4

1. QUE DISENT CES RECOMMANDATIONS ? 6

1.1. Une structure opérationnelle en 3 niveaux 6

1.1.1. La Commission des antibiotiques 6

1.1.2. L'équipe opérationnelle en infectiologie (EOI) 7

1.1.3. Les correspondants en antibiothérapie des services cliniques 8

1.2. Aide et encadrement de la prescription 9

1.3. Une politique de surveillance et d'évaluation 11

1.4. Une formation à tous les niveaux 11

2. ROLE DES ACTEURS HOSPITALIERS DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES 13

2.1. Le service de pharmacie 13

2.1.1. Gestion, approvisionnement, détention 13

2.1.2. Dispensation 13

2.1.3. Information 14

2.1.4. Évaluation 14

2.2. Le laboratoire de microbiologie 17

2.3. Les services cliniques 18

3. PRINCIPES DE PRESCRIPTION D'UNE ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE 19

2ème PARTIE : LE SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE ADULTE DE L'HOPITAL BEL AIR CHR METZ-THIONVILLE 21

1. PRESENTATION DE L'HOPITAL BEL AIR 21

2. CRITERES SPECIFIQUES CARACTERISANT LES UNITES DE REANIMATION 23

2.1. Les coûts de réanimation 23

2.2. Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation 24

2.2.1. Le contexte spécifique à la réanimation 24

2.2.2. Les Infections nosocomiales en réanimation : état des lieux 25

2.3. Principes de pharmacocinétique en réanimation 28

3. PRESENTATION DU SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE DU GROUPEMENT DES HOPITAUX DE THIONVILLE 31

3.1. Description du service 31

3.2. Historique des consommations en antibiotiques du service de réanimation polyvalente 33

3.2.1. Consommation totale en antibiotiques 33

3.2.2. Consommation par famille d'antibiotiques 35

3.3. Ecologie du service 41

3.4. Historique des Bactéries MultiRésistantes (BMR) 42

3.5. Discussion – Conclusion 45

3.5.1. Consommation des Antibiotiques 45

3.5.2. Comparaison avec d'autres services de réanimation 46

3.5.3. Ecologie du service 49
3.5.4. Emergence des BMR 50
3.5.5. Consommation en antibiotiques versus résistance bactérienne aux antibiotiques 51

3ème PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

IMPACT D'UN PROGRAMME D'AMELIORATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE 54

1. PRESENTATION DE L'ETUDE ET OBJECTIF 54

2. METHODOLOGIE DE L'ETUDE 55
2.1. Etape 1 : état des lieux initial 55
2.2. Etape 2 : élaboration de mesures correctives 56
2.3. Etape 3 : mise en place des protocoles et nouvel état des lieux 58

3. RESULTATS 59
3.1. Population étudiée 59
3.2. Données générales sur les infections 59
3.2.1. Nature de l'infection 59
3.2.2. Eléments de gravité 62
3.2.3. Antibiothérapie initiale 63
3.2.4. Antibiothérapie de deuxième intention 68
3.3. Comparaison de la consommation en antibiotiques 71

4. DISCUSSION 73
4.1. Bilan de l'action entreprise 73
4.1.1. Prescriptions : aspect quantitatif 73

4.1.2. Prescriptions : aspect qualitatif 75
4.1.3. Impact sur les coûts et les BMR 77
4.2. Difficultés rencontrées 78
4.3. Perspectives d'avenir 81

5. CONCLUSION 83

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES 84

LISTE DES FIGURES 90

LISTE DES TABLEAUX 92

LISTE DES ANNEXES 94

ANNEXES 95

INTRODUCTION

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

Les antibiotiques ont permis depuis 50 ans l'une des plus grandes avancées de la médecine. Ils nous sont toujours indispensables. Aujourd'hui pourtant, la France détient de tristes records en matière de résistance bactérienne aux antibiotiques. Elle a souvent été la première des nations à en découvrir de nouveaux mécanismes à partir d'isolats cliniques. La prévalence de la résistance y est élevée, aussi bien dans des espèces bactériennes fréquemment responsables d'infections communautaires banales, que dans des espèces impliquées dans les infections acquises à l'hôpital, dans les espèces pathogènes comme dans celles qui, faisant partie des écosystèmes endogènes ou de l'environnement, peuvent le devenir (54).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une réalité actuelle, elle est aussi une menace pour l'avenir. Elle compromet l'efficacité des traitements antibiotiques probabilistes. Elle pèse de son propre poids en matière de morbidité et de mortalité, particulièrement dans les populations de malades les plus fragiles. Elle rend les choix thérapeutiques plus incertains, plus complexes et compromet gravement la qualité des soins comme la sécurité des patients. Elle réduit notre marge thérapeutique sans que les progrès de la recherche pharmaceutique viennent répondre à nos nouveaux besoins par des produits plus actifs (1).

La France est le pays en Europe qui détient le record des taux de résistance aux antibiotiques (selon Gilles Brücker, dans le BEH, 2006, n°1) : ce taux de résistance à la pénicilline de 50% observé pour le pneumocoque (même s'il est en progrès par rapport à 2001) en est le témoin, devançant nettement la Roumanie, 2ème pays touché, qui présente un taux de 36,3% (12).
Les derniers résultats de 2004 de l'EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) montrent une nette diminution du taux de Staphylococcus Aureus Résistant à la Méticilline (SARM) en France (28% en 2004 contre 33% en

2002) alors que les autres pays européens ont vu leur taux globalement augmenter. Mais il faut souligner le fait que la France se situe dans le groupe de tête pour le taux de SARM avec l'Espagne, l'Italie, la Suisse, le Royaume Uni (groupe avec 25-50% de SARM). Pour la résistance aux antibiotiques des Enterococcus faecalis, la France est dans le deuxième groupe européen (taux de 10 à 25% de résistance) avec peu d'évolution en 2004 (28).
La proportion des souches d'entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) a diminué depuis 1993 (diminution régulière dans le temps) mais, en revanche, la résistance de ces bactéries a gagné l'espèce Escherischia coli, espèce commensale majeure, ce qui fait craindre une diffusion dans la communauté. Elle a gagné aussi l'espèce Enterobacter aerogenes.

De ce fait, comme ailleurs dans le monde, la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé pour notre pays (3). Bien des actions ont été entreprises depuis plus de dix ans, tant dans la surveillance de la résistance que dans la prévention de la transmission des bactéries résistantes dans les établissements de soins. Il reste encore beaucoup à faire pour y promouvoir un meilleur usage des antibiotiques. Des recommandations existent, mais elles ne sont encore qu'insuffisamment appliquées. Une incitation réglementaire insuffisante, la méconnaissance des enjeux, la banalisation des antibiotiques, l'insuffisante information des professionnels sont les causes principales de ce constat.

En ville comme à l'hôpital, la consommation des antibiotiques est en France l'une des plus élevées au monde (12-26). En une journée et pour 1000 habitants, les français consomment 26,2 doses d'antibiotiques, ce qui est 2 fois plus que nos voisins italiens et britanniques, et 2,5 fois plus que nos voisins allemands (40). Avec 100 millions de prescriptions par an, la France détient le record européen de la consommation d'antibiotiques, elle est la plus consommatrice en Pénicillines (12).

Par ses excès, elle contribue sans nul doute à l'accroissement des résistances bactériennes aux antibiotiques (3). Préserver l'activité des antibiotiques pour l'avenir, gérer au mieux ce capital de médicaments irremplaçables est un devoir pour tous, Autorités de santé, professionnels et usagers. Améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins est un impératif. Il passe par une réduction des

volumes de prescriptions et par l'optimisation des traitements, afin de garantir à chaque patient le traitement qui lui est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, pour le meilleur résultat, au moindre risque. Il faut partir des recommandations existantes. Elles sont d'ailleurs quasi-universelles, tant dans leur esprit que dans le schéma général préconisé. Elles doivent cependant trouver leurs prolongements dans un ensemble de mesures concrètes à mettre en place.

Toutes les informations importantes contenues dans ces recommandations officielles concernant la nécessité d'une maîtrise de l'antibiothérapie à l'Hôpital feront l'objet de la première partie de notre travail.
Dans cette partie sera également expliqué le rôle de chaque acteur hospitalier dans le bon usage des antibiotiques.

Après ce rappel théorique et bibliographique du contexte législatif concernant l'antibiothérapie, nous nous intéresserons à la description du service de Réanimation Polyvalente Adulte de l'Hôpital Bel Air de Thionville, faisant partie du Centre Hospitalier Régional (CHR) de METZ-THIONVILLE (57).
Cette deuxième partie commencera par une description générale de l'Hôpital Bel Air, puis rappellera quelques critères spécifiques caractérisant les unités de réanimation, avant de voir en détails la description du service de réanimation polyvalente.

Enfin, notre travail se termine sur une 3ème partie à caractère expérimental, composée d'une étude « avant-après » menée au sein du service de réanimation polyvalente.
Cette étude, qui a duré de novembre 2005 à août 2006, avait pour objectif de vérifier l'impact d'un programme d'amélioration de l'antibiothérapie en comparant, d'un point de vue qualitatif et quantitatif, l'antibiothérapie avant et après mise en place de mesures correctives.

1ère PARTIE :

NÉCESSITE D'UNE MAÎTRISE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE A L'HÔPITAL

Les professionnels de santé directement concernés par l'utilisation des antibiotiques s'accordent à penser depuis plusieurs années qu'un programme d'optimisation de l'antibiothérapie est devenu nécessaire et urgent.

En effet, **deux objectifs** doivent être visés (12) :

- l'objectif **quantitatif** en agissant sur les volumes prescrits et les durées de traitement, afin de réduire l'excès de prescription des antibiotiques,

- l'objectif **qualitatif** en agissant sur les indications, les choix, les modalités de traitement, afin d'optimiser l'utilisation des antibiotiques.

Pour cela, plusieurs actions nationales ont été menées ces dernières années, citées ci-dessous (4):

- Recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital (ANDEM, 1996) (3)

- 100 recommandations pour la lutte contre les infections nosocomiales (CTIN, 1999)

- Plan National pour préserver l'efficacité des antibiotiques, ou plan Kouchner 2001-2005 (37) :

    - Arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (6),

    - Circulaire DHOS/E2 – DGS/D5A – n°272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental des centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux (22),

- « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de santé », 14ème conférence de consensus organisée par la SPILF, mars 2002 (54),

- Accord cadre national relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, avril 2006 (1).

1. QUE DISENT CES RECOMMANDATIONS ?

1.1. Une structure opérationnelle en 3 niveaux

1.1.1. La Commission des antibiotiques (22) (54)

Sans préjudice des compétences détenues dans ce domaine par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS), il est nécessaire que les établissements se dotent d'une **commission des antibiotiques**, émanation de la COMEDIMS et du CLIN, chargée d'impulser et coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques (3).

La composition de cette commission reposera sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités les plus concernées : maladies infectieuses, anesthésie, réanimation, médecine interne, pneumologie, ORL, pédiatrie, onco-hématologie, etc.

Elle comprend au minimum :

- un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques,
- un biologiste/microbiologiste,
- un membre du service des maladies infectieuses, du CLIN (Circulaire DGS-DH n° 77 du 19 avril 1996), du service ou de l'unité d'hygiène hospitalière,
- et un membre des services cliniques les plus concernés parce que gros consommateurs d'antibiotiques.

Les principales actions à mettre en oeuvre sont :

- établir la liste des antibiotiques admis dans l'hôpital et la réactualiser,

- établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de ce contrôle,

- veiller à la diffusion régulière des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés,

- examiner la consommation antibiotique au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale,

- rédiger des recommandations de bonnes pratiques faisant l'objet d'un consensus des utilisateurs,

- participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.

1.1.2. L'Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EOI)

Elle est constituée d'un médecin référent en infectiologie qui la coordonne, d'un microbiologiste et d'un pharmacien (22-54).

Le **médecin référent** est un médecin formé à l'antibiothérapie, titulaire du Diplôme Spécialisé de pathologie infectieuse. A défaut, il sera titulaire, au minimum, d'un Diplôme d'Université formateur en antibiothérapie ou aura une compétence reconnue attestée par une expérience clinique et éventuellement des publications scientifiques dans le domaine. Sa discipline d'origine peut être diverse : infectiologie, réanimation, médecine interne, pédiatrie...
Il est désigné par le directeur de l'établissement sur proposition de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) ou de la Conférence médicale.

La reconnaissance de la compétence de ce praticien par l'ensemble des prescripteurs est un élément important de l'acceptabilité des conseils en matière d'antibiothérapie.

La mission de cette EOI est de promouvoir sur le terrain les actions de bon usage définies par la commission. Ceci nécessite une étroite collaboration avec le pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques et le biologiste/microbiologiste de la commission. La synergie existant au sein de cette équipe représente le meilleur garant de réussite de ce plan.

L'EOI intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital lorsque son avis est sollicité par les prescripteurs. Le conseil porte sur le choix de l'antibiotique, mais aussi sur les modalités de traitement, éléments qui permettent de réduire la fréquence des bactéries résistantes. Le médecin en charge du patient reste, bien entendu, responsable de la prescription, le médecin référent intervenant comme consultant auprès de celui-ci.

Elle veille à la qualité des traitements antibiotiques prescrits dans les différents services, en particulier elle intervient sur des alertes générées par le pharmacien chargé de la dispensation, ou par le biologiste/microbiologiste, notamment en cas d'isolement de bactérie dans le sang (bactériémie) ou le LCR (méningite).

Elle rend compte de son activité à la CME/Conférence médicale dans le cadre du rapport annuel de la commission des antibiotiques.

1.1.3. Les correspondants en antibiothérapie des services cliniques (54)

Tous les services cliniques étant concernés par l'antibiothérapie, il est recommandé que chacun d'entre eux, et particulièrement les gros consommateurs d'antibiotiques, désignent en leur sein un correspondant en antibiothérapie.
Sa mission principale est de faire l'interface entre son service, la commission des antibiotiques, et l'EOI.

1.2. Aide et encadrement de la prescription

Ces dispositions sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques et leur surveillance.
Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie (Décret n° 88-1231 du 29 décembre 1988 et Arrêté du 9 août 1991) (3).
Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable.

Différentes techniques permettent d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :

- rédaction de recommandations en fonction des types d'infection,

- liste d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme),

- appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques.

La réévaluation entre le 3ème et le 5ème jour de la prescription contribue au bon usage en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes. La poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin senior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).

Une attention particulière doit être portée à la durée de l'administration des antibiotiques.
Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (= 2 jours en prophylaxie, 3 à

5 jours en situation probabiliste, 7 à 10 jours pour une indication documentée), ou pour certains antibiotiques (liste établie par le comité du médicament).
Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable.

Ces règles d'utilisation des antibiotiques doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales (3).

✓ **Recommandations concernant l'antibiothérapie curative :**

- limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas,
- respecter les posologies et les rythmes d'administration de nature à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection (éviter le sous dosage),
- préférer pour les antibiotiques à activité comparable ceux dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible,
- limiter la durée totale du traitement par une réévaluation du choix initial entre le 3ème et le 5ème jour et par la justification du bien fondé de la prolongation du traitement au delà de 10 jours.

✓ **Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques (49):**

- le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux. Il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations ayant pour but l'obtention d'une bactéricidie accrue (effet synergique) ou l'élargissement du spectre anti-bactérien (traitement d'urgence d'infections sévères et microbiologiquement non documentées) doivent être strictement limitées à des situations bien définies.
- Le bien fondé du maintien d'une association doit être réévalué, en particulier après identification bactérienne.

1.3. Une politique de surveillance et d'évaluation

La commission des antibiotiques veille à la diffusion régulière des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques utilisables dans l'établissement de santé (54).

L'évaluation de l'impact des différentes actions suppose l'élaboration et le suivi d'indicateurs, ainsi qu'éventuellement la réalisation d'audits. Le minimum requis est la mise en place d'un suivi des consommations. Ces données de consommation seront confrontées aux données concernant l'évolution des résistances bactériennes, de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, recueillies par le laboratoire, avec l'aide de l'équipe opérationnelle d'hygiène, au niveau de chaque établissement de santé.

Il s'agit d'une mesure à haut niveau de priorité.

1.4. Une formation à tous les niveaux

Les programmes de formation des professionnels de santé doivent (48) :

- promouvoir au niveau de la formation initiale et continue les enseignements sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de la maîtrise de la résistance bactérienne,

- assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'établissement à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital (particulièrement à son arrivée).

Cette formation se situe à plusieurs niveaux :

- enseignement sur la prescription des antibiotiques et la résistance bactérienne délivré aux étudiants en médecine et en pharmacie, aux infirmier(e)s, mais aussi aux autres professionnels (administration, responsables des soins infirmiers),

- formation des internes au début de chaque semestre (peut être combinée avec celle sur la prévention de l'infection nosocomiale) et remise à cette occasion de documents sélectionnés,

- formation continue "personnalisée" des responsables de services, pôles, ou départements (utilisée avec succès dans d'autres pays, cette formule mériterait d'être évaluée en France),

- formation continue adaptée des référents des services cliniques.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, d'audits cliniques, du monitorage de médicaments cibles contribuent à améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes.

2. ROLE DES ACTEURS HOSPITALIERS DANS LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

2.1. Le service de pharmacie

Les missions des pharmacies hospitalières sur le médicament en France sont définies par la Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 (3-12).

2.1.1. Gestion, approvisionnement, détention

La pharmacie achète et met à disposition des prescripteurs les antibiotiques admis par le comité du médicament en concertation avec le CLIN (Circulaire DGS-DH n°17 du 19 avril 1995) (10). Elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables, et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients en produits d'utilisation plus ponctuelle. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée (11).

2.1.2. Dispensation

Les antibiotiques administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnance nominative (Arrêté du 9 août 1991, portant application de l'article R. 5203 du Code de la Santé Publique). La pharmacie les dispense après "analyse pharmaceutique de l'ordonnance" décrite à l'Arrêté du 9 août 1991 (identification du patient et du prescripteur, posologie et rythme d'administration...).

Pour les antibiotiques à distribution contrôlée, la pharmacie doit pouvoir s'assurer en outre de la conformité de la prescription avec les recommandations du comité du médicament.

2.1.3. Information

En liaison avec la commission des antibiotiques, la pharmacie doit fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier. Certaines de ces informations pourraient utilement figurer sur les ordonnances.

2.1.4. Évaluation

La pharmacie hospitalière a des missions d'évaluation (pharmaco-épidémiologique, pharmaco-économique, et de pharmacovigilance) et d'aide à la prescription (art. L. 592-2 de la Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992).
L'évaluation des pratiques de prescription et les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques s'intègrent dans ces missions.
Dans ce cadre, la mise en oeuvre d'un système d'information permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques est un objectif prioritaire.

Ce système doit permettre de fournir de façon régulière et périodique (au moins annuelle) au comité du médicament et aux services cliniques des données :

- exprimées non seulement en coûts et en volume, mais aussi en doses définies journalières (DDJ) (18),

- croisées avec des paramètres d'activité médicale, et avec des données relatives à la résistance bactérienne,

- permettant de détecter des consommations inhabituelles et d'en analyser les raisons,

- distinguant les principaux types d'activité médicale ou centres de responsabilité (en particulier réanimation, blocs opératoires...).

Ce système d'information, mais aussi la gestion des ordonnances et de la dispensation nominative des antibiotiques impliquent des moyens appropriés, en particulier informatiques, des services de pharmacie hospitalière.

Les données publiées sur l'épidémiologie de l'antibiothérapie reposent essentiellement sur des données agrégées, qui sont théoriquement faciles à recueillir. A l'hôpital, les sources d'information sont par ordre croissant de difficultés d'accès : les données globales d'achat par les pharmacies, les commandes effectuées par les services ou ce qui leur a été distribué, les données sur les prescriptions médicales, si la dispensation est nominative et celles disponibles dans les dossiers médicaux sur ce qui a été administré aux patients. Leur expression en jour de traitement ou en doses définies journalières qui correspondent aux « defined daily dose » (DDD) définies par l'OMS, ou en doses prescrites journalières (PDD pour « prescribed daily dose) permettent de comparer les pays, les structures et également les différentes classes d'antibiotiques entre elles, à condition que les mêmes définitions soient utilisées par tous, en particulier dans le cas des PDD. La DDD d'un médicament correspond à la dose moyenne journalière (DDJ) (en gramme) pour son indication principale et est définie, uniquement pour les adultes, par l'OMS. Les DDJ ne reflètent pas les doses recommandées ou utilisées en pratique clinique et ne tiennent pas compte des ajustements en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Malgré ces écueils, elles assurent une homogénéité et le « nombre de DDJ » permet d'effectuer des comparaisons sur la consommation, indépendamment des variations de prix ou de la quantité contenue dans les différentes présentations pouvant exister pour la même molécule. Ces comparaisons sont possibles à condition de respecter les définitions de l'OMS et de ne pas définir ses propres DDJ (33).

Calcul de la DDJ :

Nbr de DDJ = (Nbr de boîtes distribuées x Nbr de comprimés/boîte x grammes/comprimé) / DDD_{OMS} en grammes

D'autres indicateurs sont fréquemment utilisés :

- les coûts

- les unités commandées ou dispensées : à ne pas utiliser en raison de l'existence pour certaines molécules de nombreuses présentations différentes et de l'impossibilité de mesurer la consommation totale d'un antibiotique existant à la fois sous forme orale et injectable.

- le nombre de prescriptions : pose le problème des associations, n'inclue pas la durée du traitement et n'est pas adapté aux comparaisons entre hôpitaux et entre services (la mise en place d'une politique de réévaluation systématique de l'antibiothérapie augmente le nombre de prescriptions de façon très importante).

- le nombre de patients exposés aux antibiotiques, les jours sous antibiotiques (ou journée d'exposition aux antibiotiques) : recueil du nombre de journées ou un patient a reçu au moins un antibiotique (une association un jour donné ne compte que pour une journée d'exposition). Seule une informatisation des prescriptions permet de collecter des données sur l'exposition des patients aux antibiotiques pendant plusieurs années. Par contre cet indicateur a été utilisé dans de nombreuses études sur l'incidence ou la prévalence des infections nosocomiales ou pour évaluer les pratiques dans des unités de réanimation. Inversement, il est possible de calculer le nombre de jour sans antibiotique.

- les journées de traitement antibiotique : recueil chaque jour du nombre d'antibiotiques différents dont au moins une dose a été administrée à chaque patient (un patient recevant une triple association compte pour 3 journées de traitement antibiotique). Cet indicateur, qui ne tient pas compte de la dose administrée, est pourtant à rapprocher du nombre de PDD, sauf que les données sont recueillies au niveau du patient et non pas au niveau de la dispensation collective.

La DDJ / 1000 journées d'hospitalisation (JH) est l'indicateur le plus répandu dans le monde et permet toutes les comparaisons de consommations entre pays,

entre hôpitaux, entre unités de réanimation et autres services et entre différents types de réanimation. Il doit être choisi en priorité.

2.2. Le laboratoire de microbiologie

Chaque hôpital devrait bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie (3-12).
L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre la gestion des dossiers patients ainsi que la surveillance épidémiologique.
Des procédures internes et externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes doivent être mises en place.
Des informations relatives aux résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents doivent être régulièrement produites (en général : 1 fois/an). Il importe de produire des indices adaptés à la surveillance épidémiologique.
Il est important de développer un système opérationnel d'alerte capable de déceler précocement la survenue d'un phénomène épidémique et l'installation d'un nouveau phénotype de résistance.

Dans le cadre de programmes de contrôle de l'utilisation des antibiotiques, sur décision du comité du médicament, et en liaison étroite avec la pharmacie, les résultats des antibiogrammes rendus aux cliniciens pourraient ne mentionner que certains antibiotiques. Les résultats des tests de sensibilité aux autres antibiotiques seraient disponibles sur demande.
Certaines informations concernant la résistance, les coûts journaliers de traitement, les posologies habituelles et la nécessité de dosages sériques pourraient utilement figurer sur les documents des résultats bactériologiques.

Toutes ces missions imposent une informatisation des laboratoires de microbiologie.

2.3. Les services cliniques

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre (et en particulier des produits les plus récents et/ou qu'il convient de préserver) est nécessaire (3-12). Ces recommandations doivent être formulées sous forme de protocoles écrits. De tels protocoles sont indispensables au minimum dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques (par exemple les services de réanimation, chirurgie et hématologie), les unités de soins faisant appel à de nombreux prescripteurs (urgences en particulier), les services à risque élevé de résistance bactérienne (réanimation, long et moyen séjours) et pour les antibiotiques à usage topique destinés à prévenir ou traiter les colonisations. Ces protocoles doivent être approuvés par la commission des antibiotiques et leur observance doit faire l'objet d'évaluations périodiques.

L'élaboration de protocoles spécifiques, la mise en oeuvre de recommandations générales, l'analyse et la valorisation des données de surveillance issues de la pharmacie et du laboratoire de microbiologie, l'actualisation et la diffusion des connaissances seraient grandement facilitées et optimisées par la désignation d'un correspondant de la commission des antibiotiques dans les services cliniques, et en particulier dans les secteurs de soins les plus concernés par la résistance bactérienne.

3. PRINCIPES DE PRESCRIPTION D'UNE ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

Problème quotidien pour le praticien, l'urgentiste, le réanimateur, le choix d'un antibiotique est souvent chose qui peut paraître tantôt difficile, tantôt banale (13).
Difficile devant un tableau infectieux à débrouiller, sans certitude de diagnostic face à une multitude d'antibiotiques, de familles et de spécialités parmi lesquelles il faut choisir, banale ou plus exactement banalisée avec le risque de prescrire sans choisir réellement, simplement parce que l'on est devant un syndrome fébrile (38).

Un élément essentiel doit en toute circonstance rester à l'esprit du prescripteur : une prescription d'antibiotique doit impérativement être justifiée. La nécessité d'administrer dans l'urgence une antibiothérapie ne retire rien à cette nécessité. Le raisonnement qui guide une prescription immédiate, ne diffère en rien de celle qui préside à une antibiothérapie à « froid » (14-59).

Trois éléments sont à la base de cette justification (15):

- **quel est le site infecté ?**

Réponse le plus souvent facile à tirer de l'anamnèse et de l'examen clinique.

- **Quel est le germe responsable ou supposé responsable ?**

La réponse est alors plus délicate : elle aboutit rarement à une certitude en urgence, mais la suspicion du germe ou de plusieurs germes peut être déjà suffisamment précise : anamnèse, contexte, examen clinique, peuvent être suffisants pour évoquer la responsabilité d'un germe.
C'est ici que le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection, le terrain sur lequel survient l'infection, les connaissances éventuelles d'une écologie locale interviennent.

Quoiqu'il en soit, cette demande ne doit en rien écarter la réalisation des prélèvements nécessaires à confirmer l'origine de l'infection : hémocultures, examen cytobactériologique des urines (ECBU) etc... sauf de rares exceptions, même en extrême urgence, on a toujours le temps et le plus souvent les moyens de réaliser les prélèvements à visée microbiologique indispensables.

- **Quel est le terrain ?**

Réponse également aisée sur les données de l'interrogatoire, de l'examen, voire des données biologiques obtenues en urgence : le choix antibiotique sera différent pour une même infection selon que l'on aura à traiter une femme enceinte, un insuffisant rénal, un allergique aux bétalactamines.

A chacune de ces 3 questions correspondent 3 types de connaissances des molécules antibiotiques : connaissances cinétiques pour le site infecté, connaissances de spectre pour le germe, connaissances des effets indésirables pour le terrain (47).

Le fruit de l'analyse rapide d'une situation infectieuse, ou présumée telle, aboutit alors à choisir une antibiothérapie raisonnée, justifiée, basée sur un nombre limité de molécules, appartenant aux principales familles antibiotiques, et retenues par l'intérêt qu'elles peuvent apporter en terme de spectre, de cinétique ou de tolérance. Ce raisonnement est d'autant plus nécessaire que l'urgence impose une action qui se doit d'être le plus certainement rapidement efficace, que là, moins qu'en d'autres circonstances il faut éviter de se tromper. C'est enfin d'un bon raisonnement initial qu'il sera possible secondairement de rectifier ou d'adapter son choix antibiotique, en cas d'échec ou à la lumière de faits nouveaux : cliniques, microbiologiques...

La fréquence de ces situations d'urgence justifie également qu'en terme de coût, ce choix antibiotique soit adapté à chaque situation observée.

2ème PARTIE :

LE SERVICE DE RÉANIMATION POLYVALENTE ADULTE DE L'HÔPITAL BEL AIR

CHR METZ-THIONVILLE (57)

1. PRÉSENTATION DE L'HÔPITAL BEL AIR

L'Hôpital Bel Air du groupement des Hôpitaux de Thionville fait partie du Centre Hospitalier Régional (CHR) de METZ-THIONVILLE, situé dans le département de la Moselle (57) en région Lorraine.

Le CHR est un établissement public, situé sur 2 villes distantes de 35 km (Metz et Thionville), et comporte en tout 1803 lits et 105 places. Toutes les disciplines y sont traitées, sauf la neurochirurgie et les transplantations d'organes. Parmi les activités spécifiques du CHR, on notera entre autres la prise en charge des grands brûlés et la chirurgie cardiaque.

Le groupement des hôpitaux de Thionville est réparti en trois sites distants de 10 minutes environ, avec d'une part l'hôpital Bel Air, d'autre part l'hôpital Beauregard et enfin le pavillon Dim-Saillet.

Ces 3 sites regroupent des services :

- de médecine : 383 lits, 28 places
- de chirurgie : 152 lits, 7 places
- d'obstétrique : 69 lits, 7 places
- de psychiatrie : 2 x 22 lits, 12 lits d'hospitalisation de jour pour enfants
- de SSR : 114 lits, 2 places
- d'USLD : 38 lits

Actuellement, le groupement des Hôpitaux de Thionville est en travaux. Un agrandissement de l'Hôpital Bel Air a été réalisé, afin de fermer le pavillon Dim-Saillet, ne répondant plus aux normes de sécurité, et de le transférer dans ce nouveau bâtiment. Ce projet devrait aboutir à la fin de l'année 2006.

2. CRITERES SPECIFIQUES CARACTERISANT LES UNITES DE REANIMATION

2.1. Les coûts de réanimation

Les soins de réanimation sont destinés à des patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aigues mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance (33).

Une unité de réanimation dispose d'une zone d'accueil, d'une zone d'hospitalisation et d'une zone technique de nettoyage, de décontamination et de rangement de matériel.

Elle se doit d'assurer la permanence médicale sur place 24 heures sur 24, tous les jours de l'année et la présence d'une équipe paramédicale (au minimum 2 infirmiers pour 5 patients, un aide soignant pour 4 patients, un masseur-kinésithérapeute). L'établissement qui l'abrite dispose des matériels pour des examens de radiologie classique, d'échographie et d'endoscopie bronchique et digestive ; d'un secteur opératoire organisé de façon à mettre à la disposition de l'unité au moins une salle aseptique et des moyens de surveillance post-interventionnelle ; de moyens techniques permettant de pratiquer les examens en scanographie, angiographie, et imagerie par résonance magnétique ; d'un laboratoire en mesure de pratiquer des examens de bactériologie, hématologie et biochimie ainsi que ceux relatifs à l'hémostase et aux gaz du sang. Ces dispositions visent à améliorer la mortalité et la morbidité des patients qui y sont hospitalisés. Les moyens humains et matériels étant chers et limités en quantité, il est nécessaire d'optimiser les soins dans ces unités.

Du fait de ces contraintes, bien qu'ils ne représentent que 5% des admissions d'un centre hospitalier, les services de réanimation comptent pour 15 à 20% des budgets de l'établissement. Il est difficile de donner avec précision les coûts en valeurs numéraires : les études sur ce sujet n'utilisent pas toutes les mêmes unités monétaires et les coûts pris en compte ne sont pas toujours calculés de la même

façon. On peut néanmoins suggérer des ordres de grandeur : le coût par jour d'hospitalisation est d'environ 1800 euros, le coût moyen d'un séjour varie de 13 000 à 20 000 euros. Ce coût est plus élevé chez les patients infectés que chez les patients non infectés : 23 à 29 000 euros en moyenne. 40 à 69% des coûts sont liés aux dépenses de personnel, 2% aux équipements lourds (bâtiments, électricité...) ; 3% des coûts sont des dépenses de pharmacie.
Parmi elles, les molécules en tête des postes de dépense sont les molécules de sédation, les héparines de bas poids moléculaire, les anti-arythmiques et enfin les antibiotiques.

2.2. Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation (16-19-42-51-53)

2.2.1. Le contexte spécifique à la réanimation

Par définition, les unités de réanimation - quelle que soit leur éventuelle orientation spécifique (chirurgicale, médicale ou mixte) - hébergent des malades dont la survie est menacée par la survenue brutale d'une ou plusieurs défaillances de fonctions essentielles à la vie (défaillance respiratoire, cardiaque, rénale, etc..). Ces défaillances sont provoquées par la survenue d'une affection aiguë grave, d'un traumatisme, mettant en jeu le pronostic vital à court terme, mais aussi par l'aggravation d'une affection chronique, et souvent l'intrication des deux phénomènes.

L'objectif principal de la réanimation est donc de suppléer ces défaillances jusqu'à un retour possible à une autonomie suffisante permettant au malade d'être pris en charge dans un autre secteur d'hospitalisation, de médecine, de chirurgie, ou de réadaptation. Cette évolution peut prendre quelques jours, mais souvent plusieurs semaines, voire ne jamais se produire, selon la gravité des atteintes initiales, et les pathologies associées.

Il n'est donc pas surprenant que dans un hôpital accueillant des urgences et comprenant des unités de réanimation, qui représentent en moyenne de l'ordre de 10% des lits, plus de 50% des décès enregistrés pour l'ensemble de l'hôpital se produisent dans les unités de réanimation.

L'activité de réanimation a largement évolué dans les dernières décennies. Si à ses débuts - dans les années 1950 - les capacités d'intervention de la réanimation étaient réduites, les limites de la réanimation reculent de plus en plus, parallèlement à l'évolution des techniques d'une part, et à la démographie d'autre part. Ces évolutions font que les services de réanimation prennent en charge des malades de plus en plus âgés, porteurs de polypathologies, et parviennent à maintenir en vie des patients extrêmement graves, dont les chances d'évolution favorable sont très réduites, conduisant parfois à des impasses thérapeutiques.

Ce sont parmi les patients les plus graves, dont la mortalité "attendue" est de l'ordre de 50%, et dont le séjour se prolonge, que l'on retrouve les infections nosocomiales car naturellement plus exposés aux complications du séjour en réanimation.

2.2.2. Les infections nosocomiales en réanimation : état des lieux

Par définition, une **infection nosocomiale est une infection qui n'est pas présente ou en incubation lors de l'admission**. Par convention, on admet qu'une infection survenant plus de 48h après l'admission, ou directement liée à un acte de soin (quelle que soit sa date de survenue), est nosocomiale.

Les quatre sites d'infection les plus fréquemment concernés sont, par ordre décroissant, le site respiratoire, le site urinaire, les bactériémies (infections liées aux dispositifs intra-vasculaires notamment), et le site opératoire. La proportion relative de ces sites d'infections varie suivant l'activité principale de l'unité.

La caractéristique principale des infections nosocomiales observées en réanimation est d'être directement ou indirectement associées aux techniques de suppléance invasives utilisées pour pallier une défaillance vitale, qui nécessitent le plus souvent

la mise en place de corps étrangers (ou "dispositifs invasifs" tels que cathéters, sondes, etc..) et ont pour conséquence de court-circuiter les moyens de défense de première ligne que sont la peau, les muqueuses et les sphincters.

La dernière caractéristique importante des infections nosocomiales en réanimation est d'être souvent due à des bactéries plus ou moins résistantes aux antibiotiques, voire multirésistantes (BMR). Ceci est lié à la grande fréquence de prescription d'antibiotiques dans cette population, pour traiter des infections communautaires ou hospitalières motivant le transfert en réanimation. A cela, il faut ajouter une circulation de plus en plus importante de souches résistantes aux antibiotiques dans la population générale, du fait, entre autre, de la fréquence de traitements antibiotiques qui sélectionne des souches résistantes telles que Staphylococus aureus résistant à la méticilline (SARM), et des fréquentes réadmissions de malades.

L'urgence, la densité des soins et des actes nécessaires à la suppléance de fonctions vitales caractérisent la réanimation. Il est évident que plus les malades ont une affection grave, nécessitant de nombreuses suppléances, plus les actes sont nombreux, et plus les risques d'infection s'accroissent. Ce risque est d'autant plus important que les actes sont urgents et non programmés, et alors nécessairement effectués dans des conditions exposant à la rupture des procédures d'asepsie. La densité en personnel devient alors un facteur majeur de risque de survenue d'infection (30).

D'une manière générale, les infections nosocomiales sont susceptibles d'avoir pour conséquence :

- un accroissement de la durée de séjour en réanimation, secondaire au traitement de l'infection et de ses complications éventuelles, avec les conséquences économiques associées,

- un accroissement du risque de mortalité.

Les modalités de la prise en charge thérapeutique des infections peuvent évidemment influer sur leur évolution et leurs conséquences. Une prise en charge rapide par un traitement adapté est susceptible de réduire leurs conséquences. Les difficultés thérapeutiques sont liées aux incertitudes diagnostiques et aux caractéristiques des germes impliqués.

On peut ajouter ici un tableau reprenant les données du rapport national 2004 du réseau REA-RAISIN concernant les taux d'infection (32-41):

Tableau I. : Taux d'infection

	N	n inf.	**Taux (n/N)**	
Taux globaux pour 100 patients				
Tous sites	16 566	2 335	**14,1**	
Infection pulmonaire	16 566	1 417	**8,56**	/ 100 patients
Infection urinaire	16 566	704	**6,4**	/ 100 patients
Taux d'attaque pour 100 patients exposés				
Infection pulmonaire	9 642	1 330	**13,79**	/ 100 patients intubés
Dont pneumopathie certaine (1, 2, 3)	9 642	1 075	**11,15**	/ 100 patients intubés
Colonisation de cathéter central	9 037	614	**6,79**	/ 100 patients cathéterisés
Bactériémie nosocomiale	16 507	553	**3,35**	/ 100 patients
Infection urinaire	8 790	692	**7,87**	/ 100 patients sondés
Taux d'incidence pour 1000 j. d'exposition				
Infection pulmonaire	76 496 j	1 330	**17,39**	/ 1000 j d'intubation
dont pneumopathie certaine (1, 2, 3)	76496 j	1 075	**14,05**	/ 1000 j d'intubation
Colonisation de cathéter central	100 588 j	614	**6,1**	/ 1000 j de cathétérisme
Bactériémie nosocomiale	170 998 j	553	**3,23**	/ 1000 j de séjour
Infection urinaire	83 232 j	691	**8,3**	/ 1000 j de sondage urinaire

Les **taux globaux** correspondent pour une infection donnée à:

- au numérateur : les premières infections pour le site concerné
- au dénominateur : tous les patients renseignés.

Les **taux d'attaque spécifiques** correspondent pour une infection donnée à :

- au numérateur : les premières infections pour les patients exposés, survenant après le début de l'exposition
- au dénominateur : les patients exposés

Les **taux d'incidence** tiennent compte de l'exposition au principal dispositif invasif en cause mais aussi de la durée d'exposition. Pour chaque catégorie de patients exposés, le calcul tient compte :

- au numérateur : des premières infections pour les patients exposés, survenant après le début de l'exposition
- au dénominateur pour les patients non infectés, de la totalité de l'exposition et pour les patients infectés, des jours d'exposition précédent la première infection.

2.3. Principes de pharmacocinétique en réanimation

Tout patient de réanimation, surtout si son état est grave, présente de grandes variations sur le plan pharmacocinétique par rapport à un sujet sain. Ces modifications concernent principalement 2 paramètres : la demi-vie d'élimination et le volume de distribution de l'antibiotique (27).

La variabilité inter-individuelle mais aussi intra-individuelle de ces paramètres pharmacocinétiques rend difficile l'application de posologies et de schémas standard d'antibiothérapie et incite à l'individualisation de la prescription dans le dessein d'éviter tout sous-dosage, source potentielle d'échec thérapeutique, de sélection de souches résistantes ou tout surdosage à risque toxique.

Les modifications physiopathologiques induites par la sévérité de l'infection et son retentissement multiviscéral, par les modalités agressives de prise en charge réanimatoire, sont à l'origine de ces modifications pharmacocinétiques. Parmi les facteurs qui retentissent non seulement sur les paramètres pharmacocinétiques

sériques mais aussi sur la diffusion tissulaire de l'antibiotique au site de l'infection d'un organe donné, citons notamment : le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), l'expansion volémique importante, la mise sous ventilation mécanique, les anomalies du débit cardiaque, les perturbations de la vasomotricité dans le cadre d'un état de choc sous substances vasoactives, les dysfonctions hépatique et/ou rénale, les modifications de la fonction protéique, les troubles de l'hydratation.

Le résultat global de ces perturbations physiopathologiques est le plus souvent une augmentation du volume de distribution en particulier des antibiotiques hydrosolubles (en particulier bêtalactamines et aminosides), d'un facteur de l'ordre de 2 à 4, à l'origine d'une diminution de la concentration maximale au pic et d'un allongement de la demi-vie d'élimination, d'un facteur de l'ordre de 2 à 3, lui-même responsable d'une augmentation de la concentration résiduelle de l'antibiotique. Ces modifications pharmacocinétiques du patient en réanimation renforcent l'idée de la nécessité d'une dose de charge lors des administrations initiales d'antibiotiques, non seulement pour les antibiotiques à activité dite concentration-dépendante (aminosides, fluoroquinolones), avec comme objectif d'éviter des sous-dosages au pic, mais aussi pour les antibiotiques à activité temps-dépendante (bétalactamines, glycopeptides), dans le dessein d'alimenter rapidement le compartiment tissulaire et d'aboutir à un état d'équilibre avec le compartiment sérique.

La pénétration d'un antibiotique est variable selon le tissu infecté et le schéma posologique adopté. Celui-ci doit prendre en compte les modalités d'activité bactérienne des antibiotiques considérés (concentration ou temps-dépendance, existence d'un effet post-antibiotique).

De cette connaissance découleront les modalités optimales d'administration d'un antibiotique donné :

- dose unique forte quotidienne pour un antibiotique concentration-dépendant (aminoside)

- fractionnement important des doses, voire perfusion continue à concentration adéquate à l'équilibre pour un antibiotique temps-dépendant, pour les antibiotiques à demi-vie courte

- fractionnement moins important, voire dose uniquotidienne pour les antibiotiques à activités temps-dépendante, mais à demi-vie longue.

3. PRESENTATION DU SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE DU GROUPEMENT DES HOPITAUX DE THIONVILLE

3.1. Description du service

L'unité de réanimation polyvalente adulte a une capacité d'accueil de 16 lits. Elle est la seule unité de réanimation desservant le bassin de population thionvillois.

L'équipe médicale est constituée par :

- 5 médecins anesthésistes-réanimateurs, dont 1 chef de service,
- 3 internes en médecine,
- 32 infirmièr(e)s dirigé(e)s par 2 cadres de santé,
- 14 aides-soignant(e)s,
- 2 secrétaires.

Au cours de l'année 2005, le nombre de séjours était de 784 et le taux d'occupation de 82,3%. La durée moyenne de séjour était de 6.13 jours. Elle peut varier de quelques heures à plusieurs semaines.

La moyenne d'âge des malades était de 63,7 ans pour l'année 2005. Cette valeur est stable sur les 4 dernières années et suit une tendance nationale (41). Le sex ratio est de 1,2 (H/F).

Au cours de l'année 2005, la majorité des patients admis en réanimation provenait de leur domicile. Le devenir principal d'un patient en réanimation est un service de médecine de l'établissement. Ces valeurs sont également stables sur les 4 dernières années et suivent une tendance nationale (41).

Tableau II. : Provenance / devenir des patients de réanimation en 2005

		à l'ENTRÉE	à la SORTIE
DOMICILE		43,50%	2,30%
SERVICES BEL AIR	médecine	24,60%	43,60%
	chirurgie	17,30%	21,20%
	gynéco-obstétrique	3,30%	3,10%
	moyen/long séjour	1,40%	1,90%
AUTRES ETABLISSEMENTS		10,50%	12,40%
DECES			17,90%

La valeur moyenne de l'IGS (Indice de gravité simplifié) en 2005 est de 38,09. Le score IGS est un indice de gravité des patients largement utilisé en France et fortement corrélé avec le risque de décès.

Avec la collaboration des services de Pharmacie, d'Hygiène hospitalière, et du laboratoire de Microbiologie, nous allons étudier en détail :

- **l'Historique des consommations en antibiotiques** du service de réanimation de 1998 à 2005 *(Pharmacie),*

- **l'Ecologie du service de réanimation** sur les hémocultures et les prélèvements pulmonaires en 2005 *(Laboratoire de Microbiologie),*

- **L'Emergence des Bactéries Multi-Résistantes** (BMR) de 1998 à 2005 *(Hygiène hospitalière)*

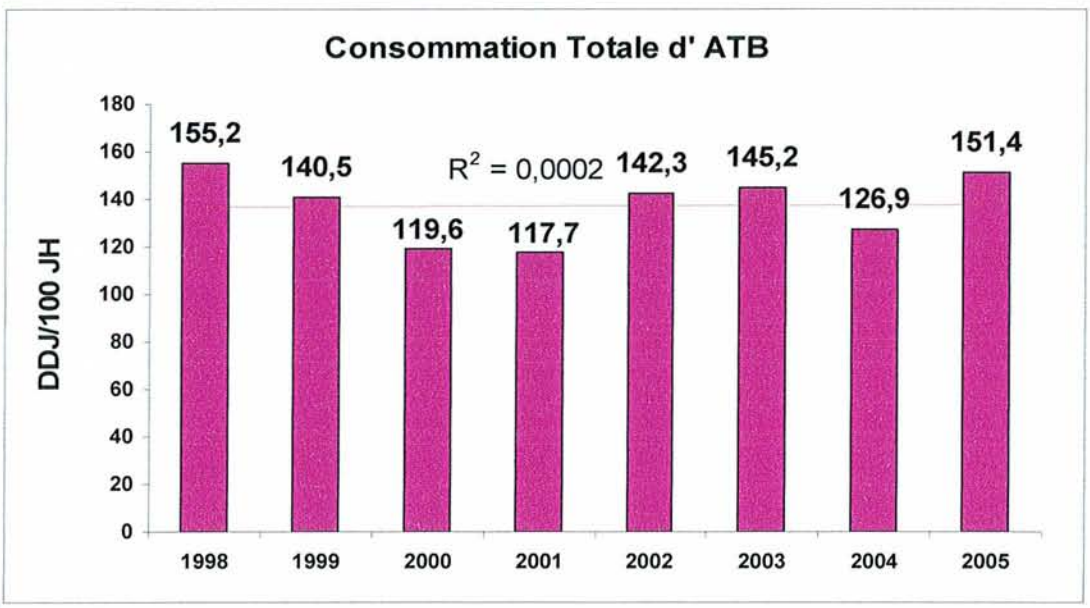
3.2. Historique des consommations en antibiotiques du service de réanimation polyvalente

3.2.1. Consommation totale en antibiotiques

Une étude des **consommations totales en antibiotiques en DDJ/100JH et en euros** du service de réanimation a été réalisée sur une période de 1998 à 2005 à l'aide des données de la Pharmacie (cf. annexes 1 et 2).

Voici les résultats :

a)



b)

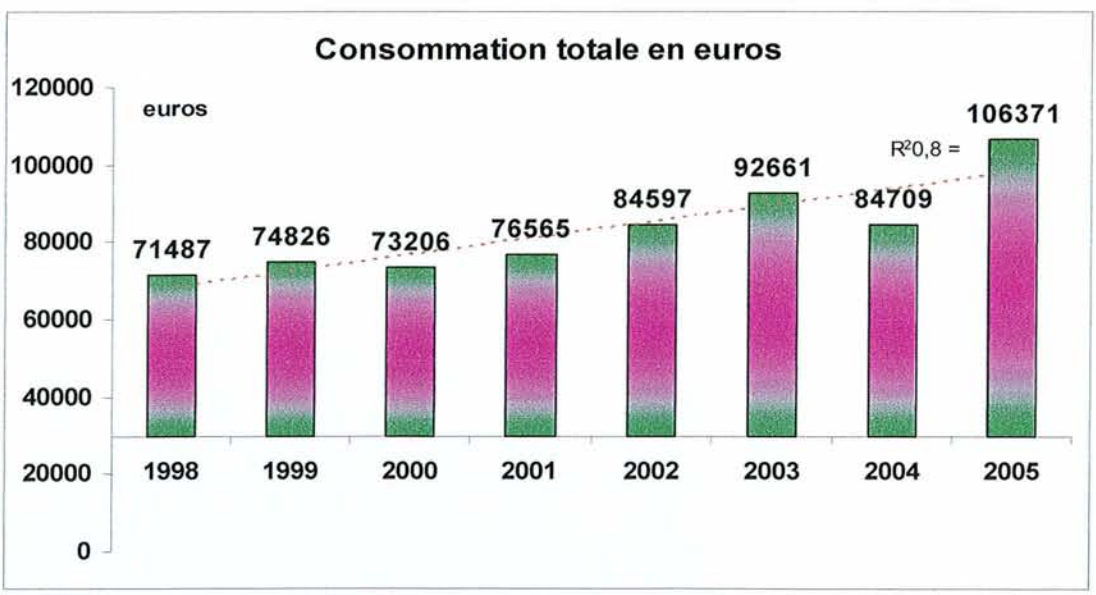


Figure 1. : Consommation totale en antibiotiques
a) en DDJ/100JH, b) en euros

Il ne se dégage pas de tendance évolutive nette de l'examen des consommations en DDJ/100JH.
Par contre, il existe une tendance nette et statistiquement significative ($p < 0,002$ – test de corrélation des rangs de Spearman) à l'augmentation des coûts au fil du temps. Les coûts sont passés de 71 000 euros en 1998, à 106 000 euros en 2005, ce qui représente **une augmentation de 33 % des coûts de consommation en antibiotiques pour ce service**.

On peut trouver 2 explications à ce phénomène :

- soit le service de réanimation utilise en 2005 plus de molécules antibiotiques onéreuses au détriment de celles moins chères,

- soit les habitudes n'ont pas changé mais ce sont les coûts des molécules antibiotiques qui ont nettement augmentés.

Pour le savoir, nous avons fait une étude à « coûts constants » des consommations d'antibiotiques sur 1998 et 2005 (cf. annexe 3).
Nous avons appliqué les tarifs 2005 des molécules sur les consommations en antibiotiques de 1998, et nous avons alors obtenu un total de **61 773 euros**. Ce chiffre est encore inférieur à la somme préalablement trouvée, qui était de **71 487 euros**.
En effet, les prix des aminosides et des molécules C3G ont beaucoup diminué entre ces 2 années, ce qui vient plutôt confirmer notre première hypothèse.

Ce sont **des molécules onéreuses, qui ont été plus largement utilisées, au détriment de celles moins chères**.
On peut citer comme molécules onéreuses largement utilisées par rapport à 1998, les quinolones, la fosfomycine, le linézolide, et la Tazocilline®.

3.2.2. Consommation par famille d'antibiotiques

✓ *Consommation totale*

Nous avons représenté sur la figure 2 la consommation totale en antibiotiques par famille.

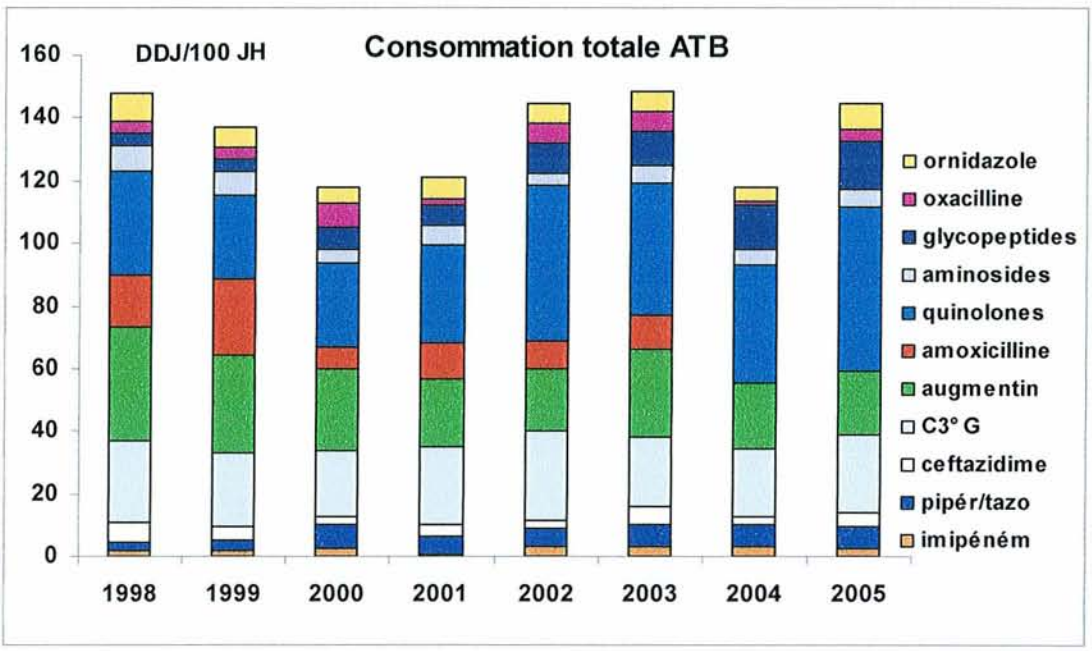


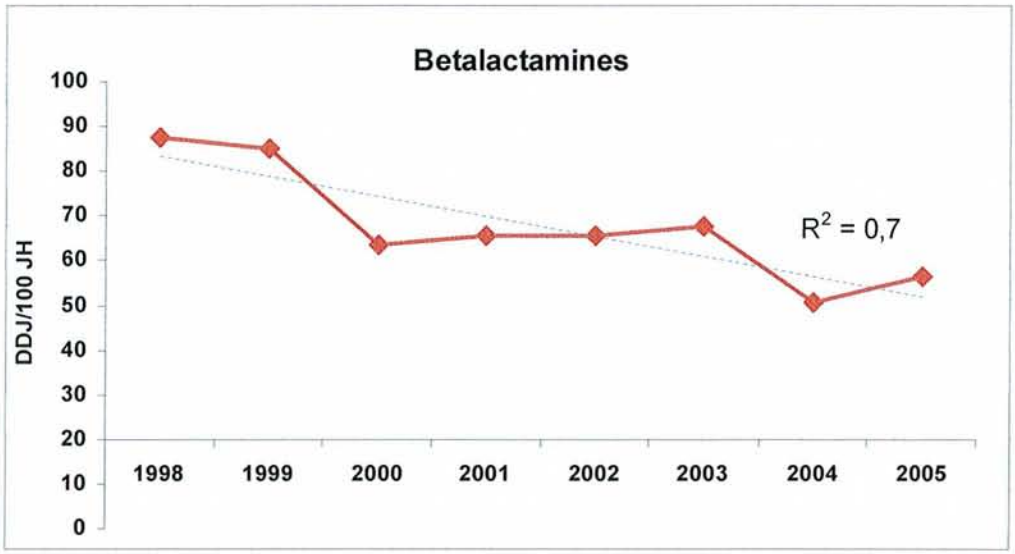
Figure 2. : Consommation totale en antibiotiques par molécule ou famille en réanimation de 1998 à 2005

Afin d'avoir une vision plus précise de l'évolution de la consommation, nous allons analyser chaque famille d'antibiotiques séparément.

✓ ***Consommation des Bétalactamines***

Sur la figure 3, on observe l'évolution de la consommation des molécules bétalactamines depuis 1998.

a)



b)

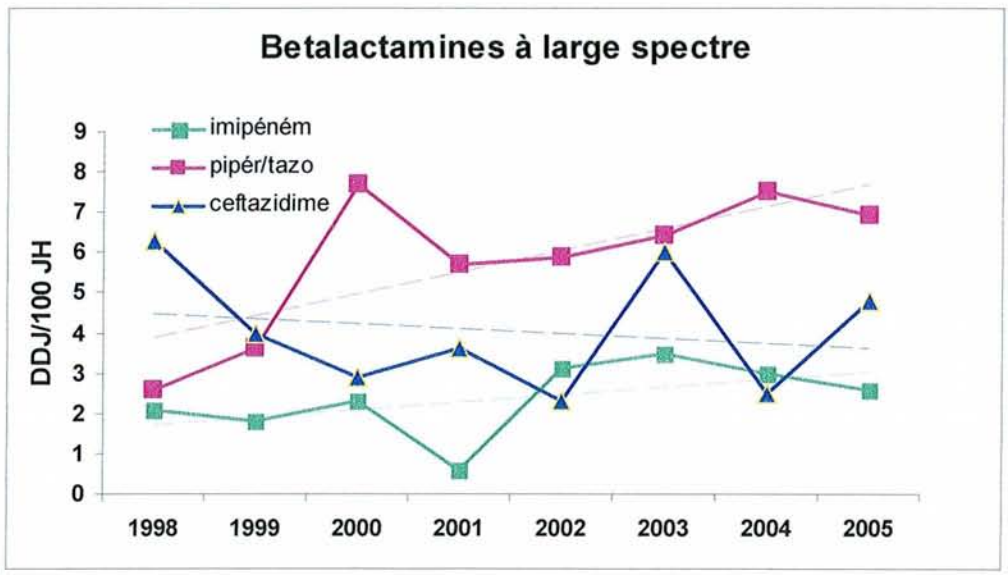


Figure 3. : Evolution de la consommation des bétalactamines
a) totales, b) à large spectre

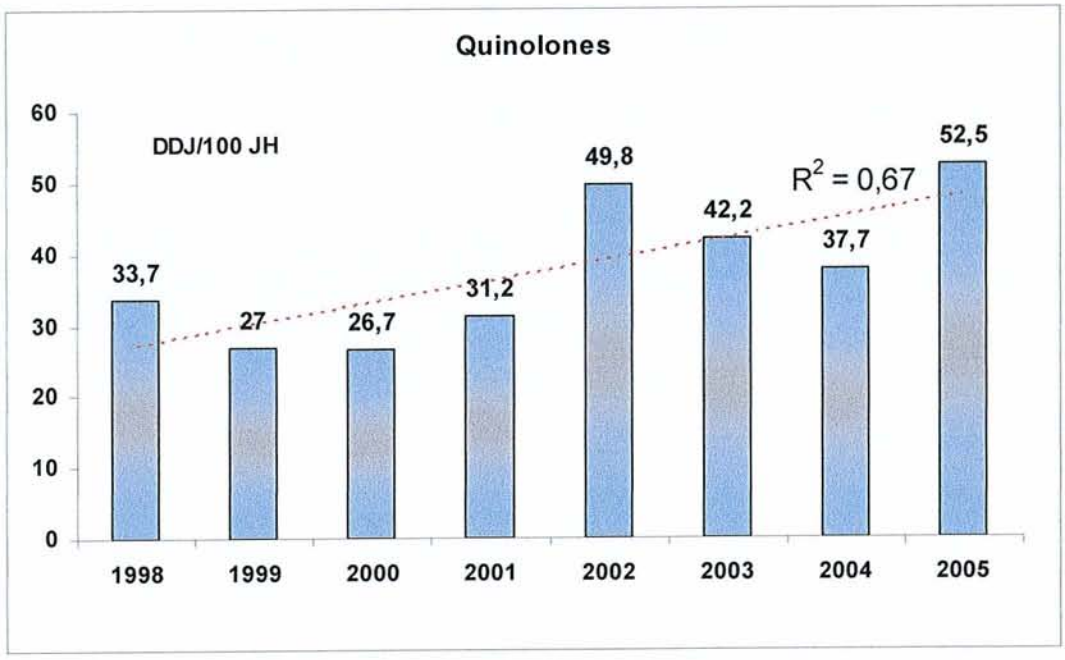
On constate sur la figure 3a que la consommation totale en bétalactamines a tendance à diminuer depuis 1998.

Par contre sur la figure 3b, on observe une stabilité de la consommation en molécules bétalactamines à large spectre (imipénème TIENAM®, Tazocilline®, ceftazidime FORTUM®).

✓ ***Consommation en Quinolones***

Sur la figure 4, on observe la consommation des quinolones :

a)



b)

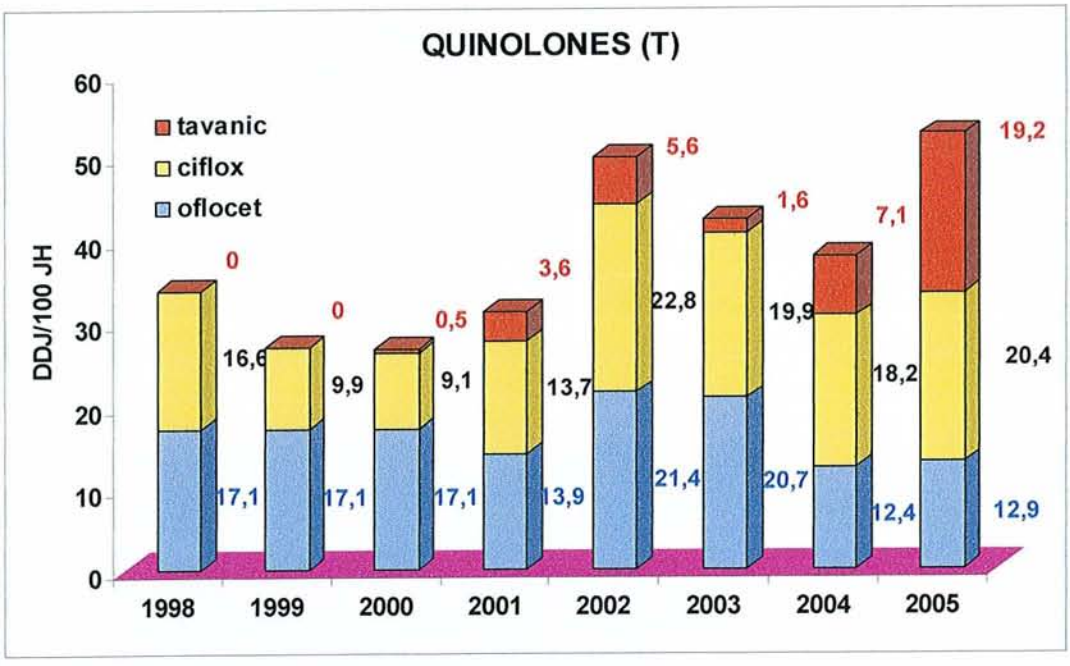


Figure 4. : Consommation en quinolones en réanimation de 1998 à 2005
a) totale, b) par molécule

On constate que leur **consommation a doublé** entre 2000 et 2005 et en précisant leur consommation selon les molécules de cette famille (ofloxacine,

ciprofloxacine et lévofloxacine), on peut constater qu'en 2005, **la lévofloxacine TAVANIC® a beaucoup augmenté et s'est en fait rajoutée à la consommation en ofloxacine OFLOCET® et ciprofloxacine CIFLOX®.**

Nous nous sommes également penchés dans la figure 5 sur le passage possible en réanimation de la voie intraveineuse (IV) à la voie orale (VO) des quinolones.

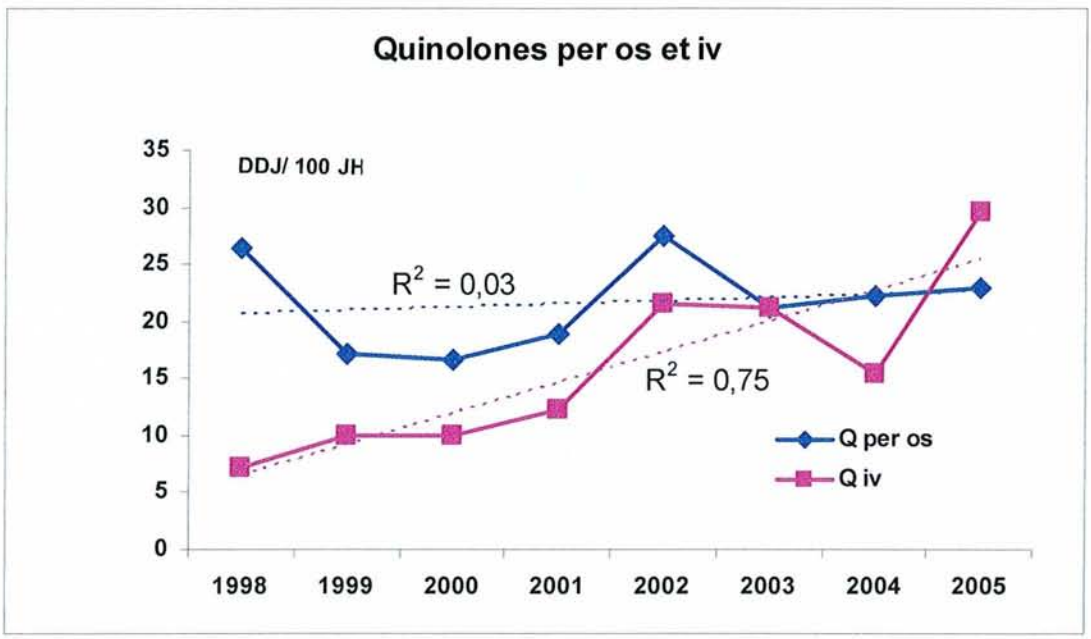


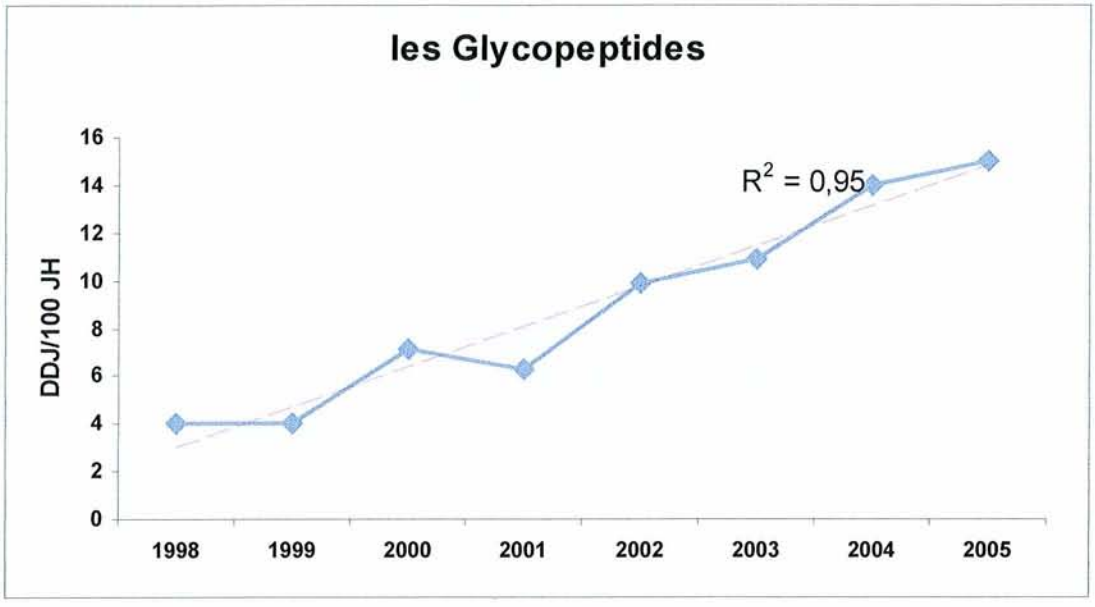
Figure 5. : Consommation en Quinolones par voie IV et per os en réanimation de 1998 à 2005

On constate que **le relai per os se faisait beaucoup plus facilement au cours des années 1998 à 2002, avec une utilisation des molécules per os bien plus importante que les molécules IV.**

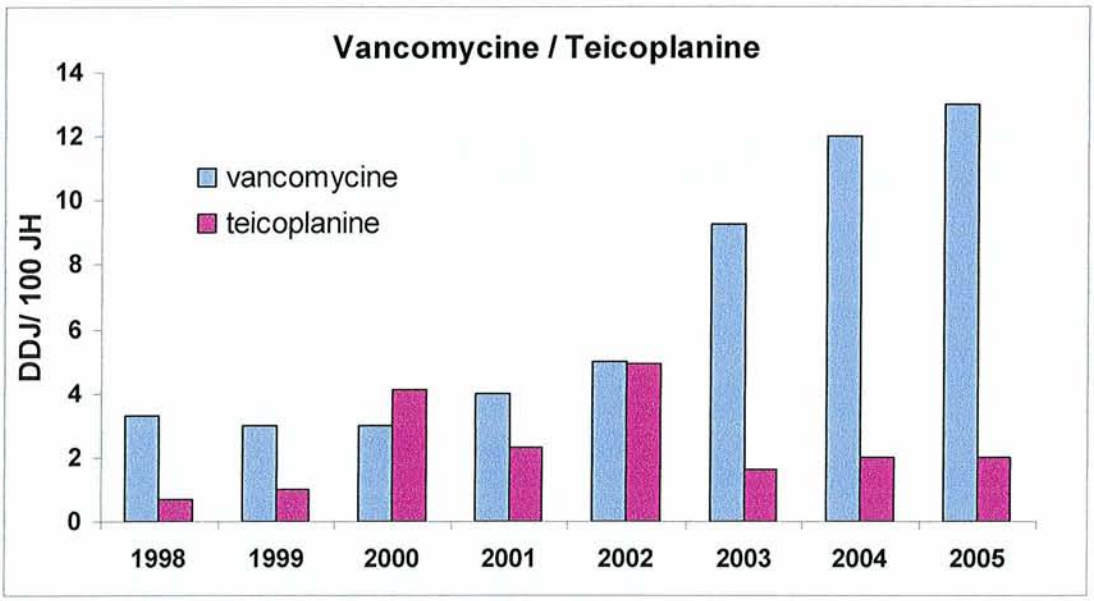
Les **molécules per os étant moins coûteuses que celles IV**, cela peut également expliquer l'augmentation des coûts de consommation.

✓ ***Consommation des Glycopeptides***

La figure 6 montre la consommation en glycopeptides :



a)



b)

Figure 6. : Consommation en glycopeptides en réanimation de 1998 à 2005
a) totale, b) par molécule

On constate que la consommation totale en glycopeptides depuis 1998 augmente. En analysant ce phénomène par molécule, on voit que c'est **la consommation en vancomycine qui suit une nette augmentation depuis 2003. Elle est 4 fois plus importante en 2005 qu'en 1998.**

Par contre, la consommation en teicoplanine a diminué depuis 2002.

✓ **Consommation en Aminosides**

La figure 7 montre l'évolution de la consommation des aminosides :

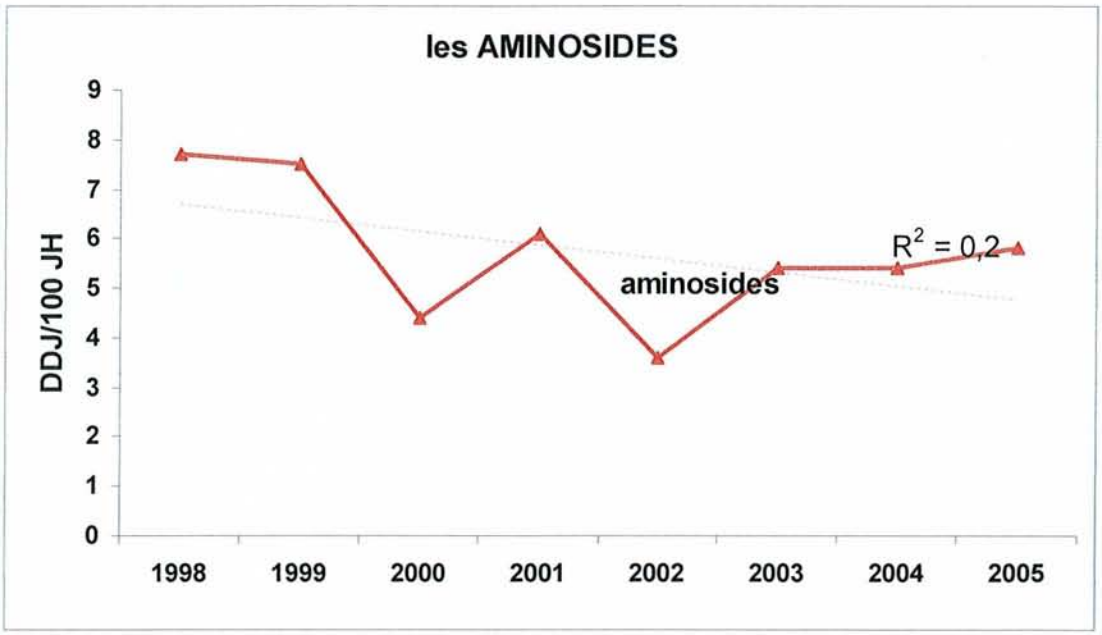


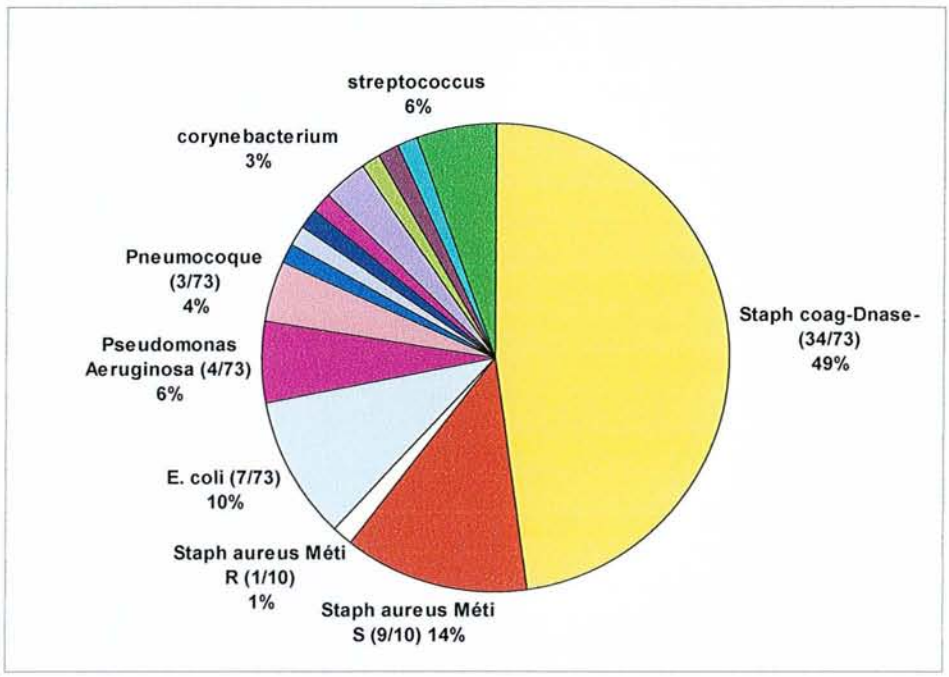
Figure 7. : Evolution de la consommation des Aminosides

On constate que la consommation en aminosides est stable depuis 1998.

3.3. Ecologie du service

A l'aide des données fournies par le laboratoire de microbiologie de l'Hôpital, nous avons étudié l'écologie bactérienne du service de réanimation de l'année 2005, isolée lors des hémocultures et des prélèvements pulmonaires positifs (cf. annexe 4).

a)



b)

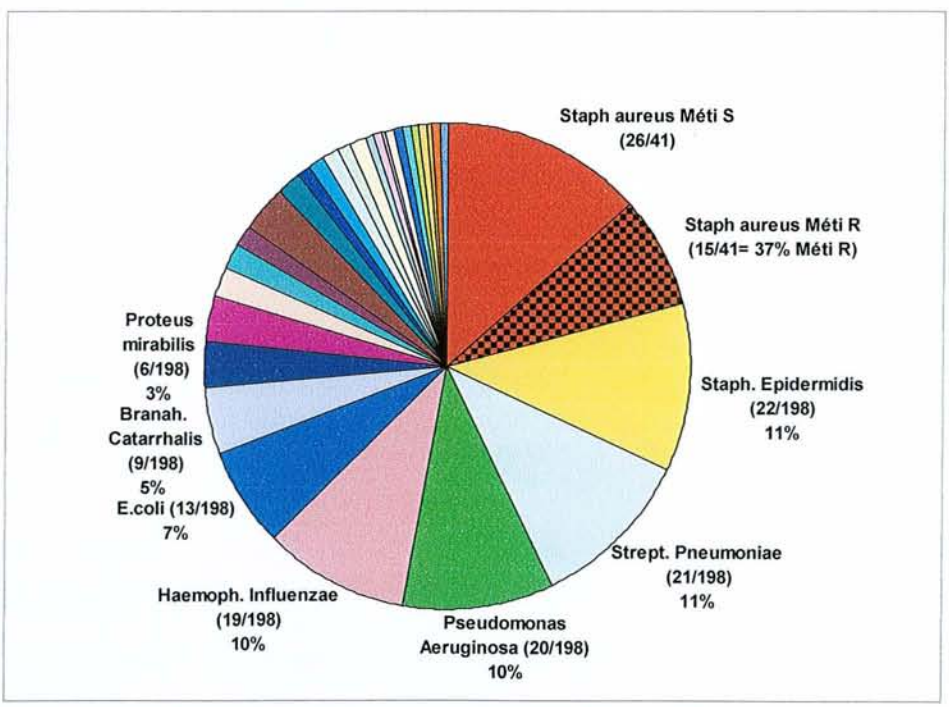


Figure 8. : Germes isolés lors des prélèvements positifs de réanimation en 2005
a) hémocultures, b) prélèvements pulmonaires

D'après la figure 8a, on constate la dominance d'hémocultures positives à Staphylocoques DNAse – et coagulase -. Ils représentent la moitié des germes isolés dans ces prélèvements positifs.

Sur la figure 8b, on constate une dominance des Staphylocoques parmi les germes retrouvés dans les prélèvements pulmonaires positifs.
Les Pneumocoques, le Pyocyanique et l'Haemophilus sont les autres germes les plus retrouvés.

3.4. Historique des Bactéries MultiRésistantes (BMR)

A partir des données fournies par l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène hospitalière, nous avons pu analyser l'historique des BMR du service de réanimation de 1998 à 2005, pour les Staphylococcus aureus résistants à la méticilline ou SARM, ainsi que pour les Enterobacter aerogenes et cloacae.

Les BMR sont classées en :

- « Importés » en cas de germe isolé dans les 2 jours suivant l'admission en réanimation,

- « Acquis » en cas de germe isolé plus de 2 jours après l'admission et non détecté avant.

✓ **SARM**

Les valeurs de 2005 ne sont pas mentionnées car en cours de validation par le laboratoire de microbiologie et le service d'Hygiène, suite au changement de logiciel de travail du laboratoire pendant l'année 2005.

Sur la figure 9 et le tableau III, on observe l'évolution du taux en nouveaux isolats de SARM depuis 1998.

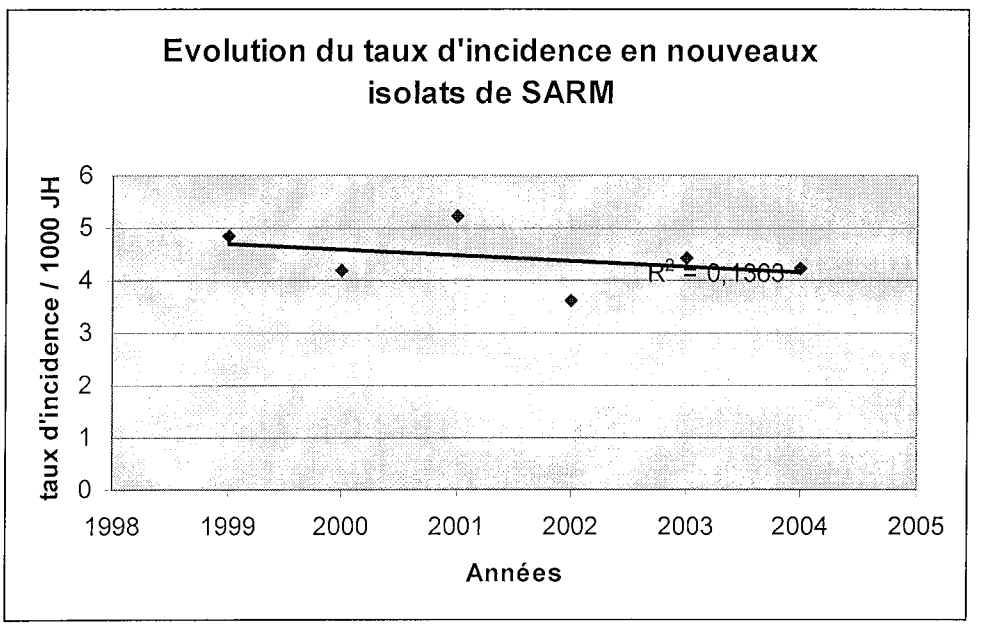


Figure 9. : Evolution du taux d'incidence en nouveaux isolats de SARM / 1000JH depuis 1998

Tableau III. : Evolution du taux pour 1000 JH des nouveaux isolats de SARM en réanimation

ANNEE	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Taux d'incidence en nouveaux isolats / 1000 JH	4.83	4.19	5.22	3.63	4.42	4.25
Taux d'incidence en isolats acquis / 1000 JH	3.01	2.59	3.09	2.62	2.10	3.03
Taux d'incidence en isolats importés / 1000 JH	2.21	1.60	2.13	1	2.32	1.21

Le SARM est la BMR qui est toujours, et de loin, la plus fréquente. L'évolution des taux d'incidence acquis est stable depuis 1999.

✓ **Enterobacter cloacae et aerogenes**

Sur la figure 10 et le tableau IV, on observe l'évolution du taux d'incidence pour 1000JH des Enterobacter cloacae CHN depuis 2000.

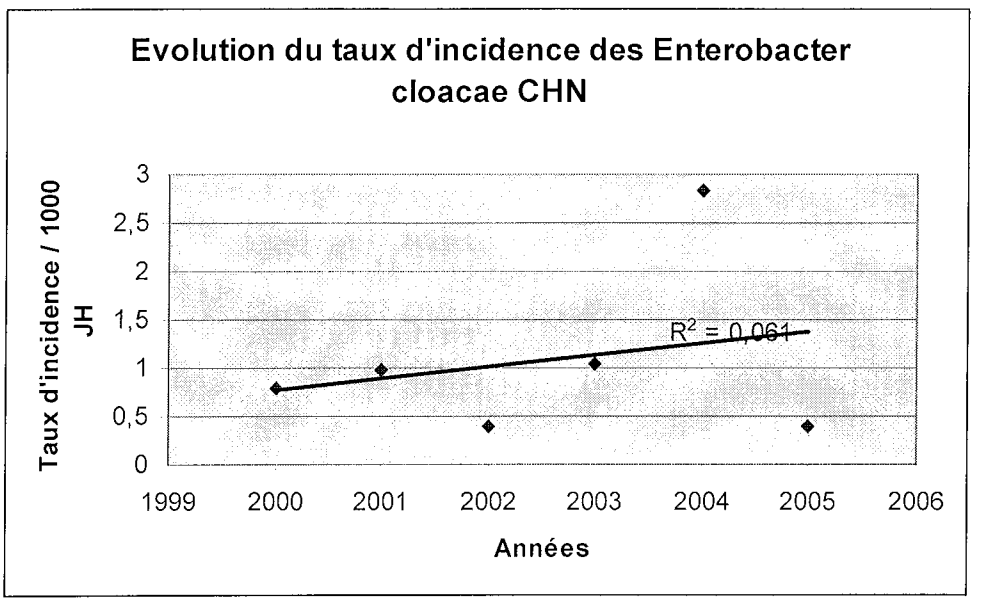


Figure 10. : Évolution du taux d'incidence / 1000JH des Enterobacter cloacae CHN depuis 1999

Tableau IV. : Evolution du taux pour 1000 JH des nouveaux isolats d'Enterobacter cloacae et aerogenes en réanimation

ANNEE	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Taux d'incidence des Enterobacter aerogenes BLSE et BLSE/CHN / 1000 JH	0	0.19	0	0	0.2	0
Taux d'incidence des Enterobacter aerogenes CHN / 1000 JH	0	0	0.2	0.21	0.2	0.8
Taux d'incidence des Enterobacter cloacae CHN / 1000 JH	0.8	0.97	0.4	1.05	2.83	0.39

Ces chiffres suivent une tendance nationale au niveau des services de réanimation (28).

3.5. Discussion - Conclusion

3.5.1. Consommation des Antibiotiques

D'après notre étude rétrospective sur la consommation totale des antibiotiques en réanimation, nous avons relevé plusieurs points intéressants, positifs et négatifs.

Comme **points négatifs**, nous constatons :

- **l'augmentation des coûts** de consommation en antibiotiques de 1998 à 2005,

- **l'augmentation de la consommation des glycopeptides** (plus particulièrement la vancomycine),

- **L'augmentation de la consommation des Quinolones**, et en particulier de la lévofloxacine (Tavanic®),

- Une **diminution du relai per os** des quinolones,

- Une **diminution de la consommation des bétalactamines,** peut-être due à la diminution des durées de traitement, dans ce cas ce serait plutôt un point positif.

Comme **points positifs**, nous pouvons relever :

- une **stabilité de la consommation totale** en DDJ/100JH des antibiotiques de 1998 à 2005,

- une **diminution de l'utilisation de la teicoplanine** (Targocid®),

- une **maîtrise de l'utilisation de l'imipénème** (Tienam®)

3.5.2. Comparaison avec d'autres services de réanimation

Nous nous sommes ensuite demandés comment le service de réanimation de Thionville se situe dans ses consommations en antibiotiques par rapport à d'autres services de réanimation.

Pour cela nous avons confronté les consommations d'antibiotiques de la réanimation polyvalente de Thionville avec les consommations d'antibiotiques des 9 services de réanimation publiées par le CCLIN Paris Nord en 2004 (41).

✓ **Cette comparaison est-elle possible ?**

Pour savoir si cette comparaison est possible, nous avons comparé les services de réanimation entre eux dans le tableau V ci-dessous :

Tableau V. : Caractéristiques respectives des réanimations

Variables	Réa 15 Thionville	Rea RAISIN National	P-N	O	S-E	S-O
Age moyen	63.7	62	61.2	59.9	61.6	65.9
Durée de séjour moyenne	6.13	11	11.1	10.6	11.3	9.8
IGS II	38.09	38.5	37.2	42.6	39.0	38.1
Décès %	17.9	16	14.7	17.8	17.6	13.1
Provenance :						
Extérieur	54	59	60.6	56.2	57.7	60.8
SSR/SLD	1.4	6	4.2	5.4	6.8	7.0
Court séjour	**45.2**	24.6	32.3	34.5	33	26.4
Réa	-	3.1	2.9	3.8	2.5	5.1
Exposition aux dispositifs :						
Intubation %	38	58.4	53.7	65.6	61.8	54.4
Ventilation non invasive %	14	14.9	13.9	11.2	16.7	13
Cathéter central %	54	55.6	47.5	43.7	62.8	55.4

On constate que les différents services sont comparables par rapport à l'âge moyen des patients, le score IGS, et le % de décès.

Par contre, la provenance des patients en réanimation de Thionville diffère des autres par un nombre plus important d'admissions de court séjour. Il est possible que cela augmente la probabilité de la présence de germes résistants dans le service.

✓ **Qu'en est-il de leur consommation en antibiotiques ?**

Tableau VI. : Comparaison des consommations
a) valeurs en DDJ/100 JH, b) valeurs en % par rapport au total

ATB (DDJ / 1000 JH)	RÉA (N=9) 2003	RÉA THIONVILLE 2003	RÉA THIONVILLE 2004	RÉA THIONVILLE 2005
Totale	1921 (1823-2213)	1452	1269	1514
β - Lactamines	1385 (1006-1487)	677	505	566
Glycopeptides	61 (20-140)	109	140	150
Fluoroquinolones	149 (112-323)	422	377	525
Aminosides	128 (109-193)	54	54	58

a)

ATB (DDJ / 1000 JH)	RÉA (N=9) 2003	RÉA THIONVILLE 2003	RÉA THIONVILLE 2004	RÉA THIONVILLE 2005
Totale	100%	100%	100%	100%
β - Lactamines	72%	47%	40%	38%
Glycopeptides	3%	7,5%	11%	10%
Fluoroquinolones	8%	29%	30%	35%
Aminosides	7%	3,7%	4%	4%

b)

Au niveau de la **consommation totale en antibiotiques (tableau VIa), le service de réanimation polyvalente de Thionville est en dessous du CCLIN Paris Nord**, ce qui est positif.

Par contre, pour pouvoir comparer la consommation de familles d'antibiotiques comme les bétalactamines, les glycopeptides, les quinolones et les aminosides, nous avons établi les consommations en pourcentage par rapport au chiffre total (tableau VIb).

On observe alors que le service de réanimation de Thionville a :

- une **consommation plus faible en bétalactamines**,

- une **consommation plus élevée en glycopeptides,**

- une **consommation nettement plus élevée en quinolones** (2,8 fois plus élevée pour 2003 ; 3,5 fois pour 2005),

- une consommation légèrement plus faible en aminosides.

Cela nous permet de penser à une consommation surélevée des glycopeptides et des quinolones dans le service de réanimation polyvalente aussi bien depuis 1998 au sein du service que par rapport aux chiffres du CCLIN Paris Nord. Cette conclusion est en accord avec celle faite suite à l'observation de l'étude rétrospective.

On peut se poser la question d'un mésusage de ces molécules et se demander si cela ne risque pas d'engendrer une augmentation de la résistance bactérienne à ces antibiotiques.

3.5.3. Ecologie du service

Comme nous l'avons vu, les Staphylocoques DNAse – et coagulase – dominent les hémocultures positives.

Parmi ces Staphylocoques, les ¾ sont résistants à la méticilline. Cette dominance se retrouve dans bon nombre d'hôpitaux.
La prédominance des staphylocoques non aureus dans les hémocultures pose le problème de la qualité des prélèvements et de l'interprétation du résultat.
On sait en effet que ces germes, peu pathogènes et normalement présents sur la peau, sont fréquemment à l'origine de contaminations des hémocultures. Il est donc couramment admis qu'au moins 2 hémocultures positives sont nécessaires pour porter le diagnostic de bactériémie à staphylocoque non aureus.
Néanmoins, à Thionville, la présence de bactéries « cocci gram positif » dans une hémoculture est signalée par un appel téléphonique du laboratoire de bactériologie et débouche fréquemment sur une antibiothérapie mise en route sans attendre l'identification du germe et sans réelle discussion de la signification de ce résultat. Pourtant, a posteriori, on se rend compte qu'il s'agit souvent d'un staphylocoque non aureus, présent sur une seule hémoculture, et très suspect de traduire une contamination du prélèvement (5).

Ce constat a mobilisé l'équipe opérationnelle d'Hygiène Hospitalière, qui a organisé au sein du service de réanimation polyvalente plusieurs séances de formation des infirmières afin de revoir l'application des mesures de désinfection ainsi que la technique de prélèvement de ces hémocultures.

Le laboratoire a également élaboré des recommandations pour la bonne réalisation des prélèvements bactériologiques et l'interprétation de leurs résultats.

Ce travail a été présenté par un médecin microbiologiste au personnel médical lors d'un staff quotidien. Au cours de la discussion avec l'ensemble de l'équipe, plusieurs propositions ont été émises, comme une amélioration de la liaison laboratoire de bactériologie / service de réanimation, ainsi qu'une réduction des délais de transmission des antibiogrammes.

3.5.4. Emergence des BMR

Afin de pouvoir juger les taux d'incidence / 1000 JH de SARM du service de réanimation polyvalente de Thionville, nous l'avons comparé avec celui du CCLIN Paris Nord (41), celui des services de réanimation de la région Lorraine (donnée Antibiolor), celui du service de réanimation du CHR de Lille et enfin celui du CCLIN Sud Est (46).

Tableau VII. : Comparaison des taux d'incidence / 1000 JH de SARM

Incidence / 1000 JH	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Réa 15 Thionville	4.83	4.19	5.22	4	4.8	4.25
CCLIN Paris Nord (Réa)	3.47	3.04	2.93	2.90	2.48	2.28
Lorraine (Réa)						2.47
CHR Lille Réa					3.5	2.8
CCLIN Sud est (Réa)						2.25

On constate un niveau élevé du taux d'incidence / 1000 JH de SARM au sein de la réanimation polyvalente de Thionville.

Pour 2004, il est pratiquement deux fois supérieur à tous les autres taux des services mentionnés.
Alors que le CCLIN Paris Nord enregistre une diminution de son taux depuis 1999, celui de Thionville reste stable.

Ce taux d'incidence / 1000 JH élevé de SARM au sein du service de réanimation polyvalente nous fait nous demander s'il existe une relation consommation en antibiotiques et résistance bactérienne ?

3.5.5. Consommation en antibiotiques versus résistance bactérienne aux antibiotiques

La confrontation des données de la pharmacie concernant les consommations en antibiotiques d'un service et les données du service d'hygiène concernant la résistance bactérienne de ce même service fait partie des recommandations nationales exigées par le ministère.

C'est une obligation vérifiée lors de l'accréditation d'après le référentiel SPI (Surveillance et Prévention des Infections).

De la figure 11 à 14, nous avons effectué des graphiques croisant les taux de SARM versus consommation en certaines familles d'antibiotiques, en réanimation polyvalente, de 1998 à 2005.

Ces familles d'antibiotiques à croiser sont celles données par la circulaire DHOS/E2 n°272 du 2 mai 2002 (22).

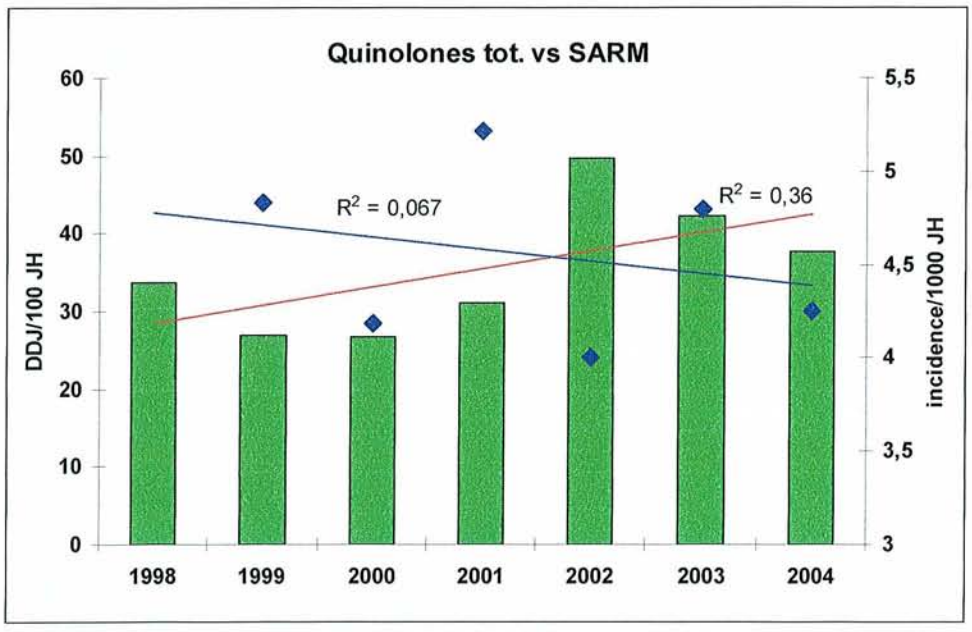


Figure 11. : Graphique croisé consommation totale en Quinolones et taux de SARM selon les années

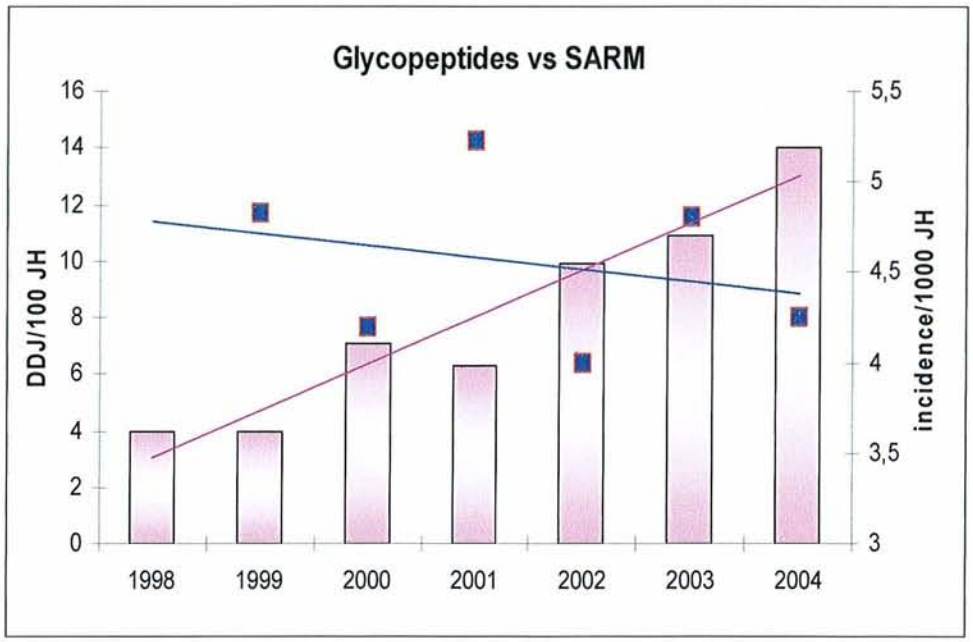


Figure 12. : Graphique croisé consommation totale en Glycopeptides et taux de SARM selon les années

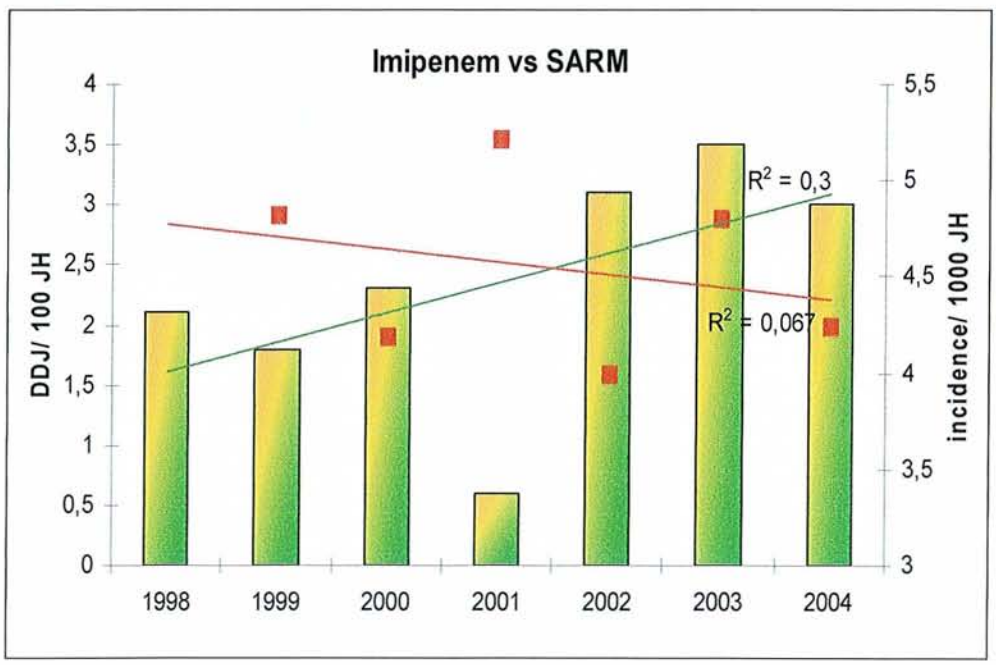


Figure 13. : Graphique croisé consommation en imipénème et taux de SARM selon les années

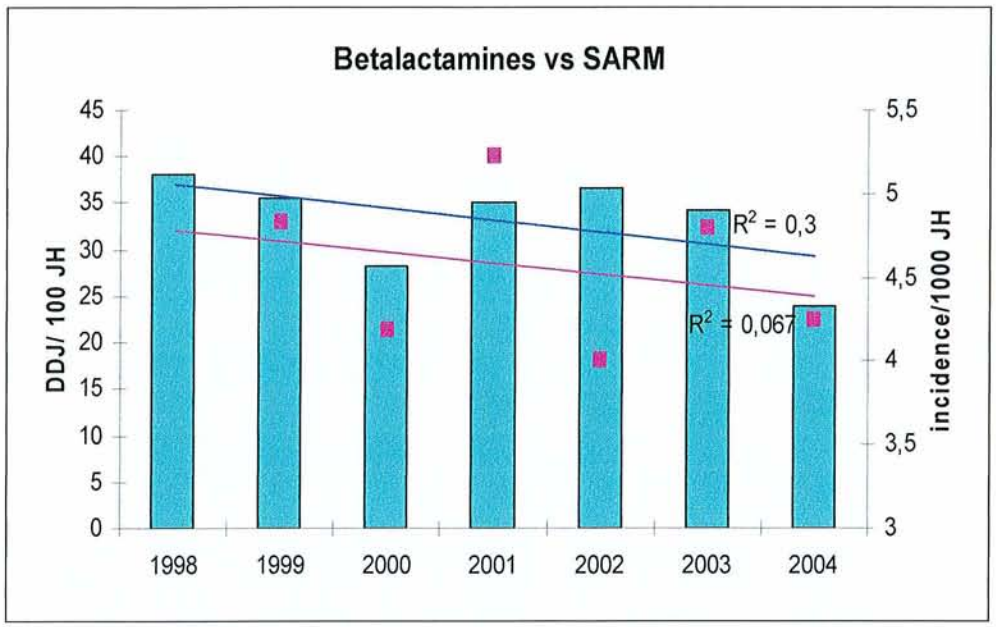


Figure 14. : Graphique croisé consommation totale en Bétalactamines et taux de SARM selon les années

Au vu de ces graphiques, on ne peut déduire **aucun lien entre la consommation totale en certains antibiotiques et le taux de SARM au sein du service de réanimation de Thionville, depuis les années 1998**.

C'est à cette même conclusion qu'ont abouti toutes les études portant sur ces graphiques croisés.

3ème PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE :
IMPACT D'UN PROGRAMME D'AMELIORATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

1. PRESENTATION DE L'ETUDE ET OBJECTIF

Un programme d'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie a été mis en place de novembre 2005 à août 2006 dans le service de réanimation polyvalente adulte du Centre Hospitalier Régional de Thionville.

Ce programme comportait 3 étapes :

- ***Etape 1*** : état des lieux des modalités de prescription des antibiotiques dans cette unité de réanimation, réalisé de novembre 2005 à février 2006.

- ***Etape 2*** : élaboration, en fonction de l'état des lieux, de mesures correctives visant à optimiser l'antibiothérapie dans ce service.

- ***Etape 3*** : mise en place de ces mesures correctives et nouvel état des lieux.

L'objectif de cette étude est de vérifier l'impact du programme en comparant, d'un point de vue quantitatif et qualitatif, l'antibiothérapie avant et après mise en place des mesures correctives.

2. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

2.1. Etape 1 : état des lieux initial

Il a été effectué de novembre 2005 à mars 2006 lors d'une visite quotidienne de chaque patient hospitalisé. Tous les patients ayant reçu une antibiothérapie initiée pendant le séjour en réanimation, ont été inclus dans l'étude.

Les données suivantes ont été relevées (cf. annexe 7) (24-25-36) :

- date d'admission dans le service
- provenance du malade
- motif d'admission en réanimation
- antibiothérapie prescrite (molécule(s), posologie, voie d'administration, durée)
- origine communautaire ou nosocomiale
- traitement probabiliste ou documenté
- modifications apportées au traitement (remplacement/ajout d'antibiotique(s), changement de posologie, passage voie orale/IV)
- données bactériologiques (prélèvements pré-thérapeutiques, germe(s), sites d'isolement, sensibilité sur l'antibiogramme)
- critères biologiques de l'infection (courbe de température corporelle, numération des leucocytes, Protéine C Réactive)

- critères pouvant entraîner une modification de l'antibiothérapie (dosage de la créatinine et de l'urée pour la fonction rénale, dosage des enzymes hépatiques pour la fonction hépatique)

- dispositifs invasifs mis en place (intubation, voies veineuses, sonde urinaire...)

- devenir des patients : décès lors du séjour en réanimation ou transfert dans un autre service.

Des remarques concernant le patient et son traitement antibiotique ont également été relevées lors des staffs médicaux quotidiens et en consultant le dossier médical du patient.

Toutes ces données recueillies par patient ont ensuite été insérées dans un tableau récapitulatif permettant d'effectuer des statistiques (cf. données utilisées annexe 8). L'évolution de l'infection y était évaluée par un succès ou un échec, et chaque antibiothérapie a, dans ce tableau, été qualifiée d'adaptée ou non, selon les recommandations et référentiels publiés (Conférences de Consensus, recommandations d'experts, textes officiels).

2.2. Etape 2 : élaboration de mesures correctives

Outre des mesures concernant la qualité des prélèvements bactériologiques et l'observance des isolements pour les BMR, sous la responsabilité de l'équipe opérationnelle d'hygiène, les mesures correctives ont consisté dans l'élaboration de protocoles d'antibiothérapie.

De mars à mai 2006, une équipe interdisciplinaire volontaire composée de pharmaciens, d'un microbiologiste et d'un médecin réanimateur ayant un profil d'infectiologue et faisant uniquement des gardes au sein du service de réanimation, s'est réunie un après-midi toutes les deux semaines afin de rédiger des protocoles

d'antibiothérapie spécifiques au service de réanimation polyvalente de l'hôpital et selon les types d'infections les plus fréquemment rencontrées.

Un type d'infection était choisi par réunion et chacun amenait la bibliographie qu'il avait regroupée sur ce sujet.

C'est ainsi qu'à partir de Conférences de consensus, de recommandations d'experts, de « guidelines » et textes officiels, nationaux et internationaux, des protocoles d'antibiothérapie concernant (7-9-20-23-29-49-52) :

- les **Pneumopathies aigues communautaires** (45-55-58),
- l'**Exacerbation de BPCO** sans pneumopathie associée (2-55),
- les **Péritonites communautaires** (21-50),
- les **Infections urinaires communautaires** (35-57),
- les **Méningites communautaires** (44-56)

ont été décidés (cf. annexe 6).

D'autres critères sont également intervenus dans les choix des traitements antibiotiques choisis, comme (8-22) :

- l'écologie du service,
- le coût journalier du traitement antibiotique,
- l'émergence de résistance.

2.3. Etape 3 : mise en place des protocoles et nouvel état des lieux

Les protocoles, mis sous forme de schémas décisionnels (cf annexe 6), ont été présentés par l'équipe interdisciplinaire à l'ensemble des médecins réanimateurs prescripteurs, internes en médecine et cadres de santé du service de réanimation polyvalente. Une fois leur validation finale obtenue et après accord du médecin chef de service de réanimation polyvalente, ils ont été largement diffusés dans le service.

En effet, pour que ces outils soient appliqués et contribuent à la qualité de la prescription, ils doivent être accessibles et aisément consultables. C'est pourquoi ces schémas décisionnels ont été placés dans un dossier informatique sur le bureau de chaque ordinateur présent dans les chambres des malades.

Le nouvel état des lieux a été démarré suite à la validation des protocoles d'antibiothérapie par l'équipe médicale du service de réanimation polyvalente, soit de mai à août 2006.
Comme lors de l'état des lieux initial, les mêmes données ont été relevées lors d'une visite quotidienne de chaque patient hospitalisé dans le service. Tous les patients ayant reçu une antibiothérapie initiée pendant le séjour en réanimation ont été inclus dans cette deuxième étude.

Une participation aux staffs médicaux quotidiens et une consultation régulière des dossiers patients ont permis comme précédemment de relever des remarques concernant le patient, l'évolution de son infection et son traitement antibiotique.

Toutes ces données recueillies par patient ont ensuite été insérées dans un tableau récapitulatif permettant d'effectuer des statistiques, identique à celui réalisé lors de l'état des lieux initial. L'évolution de l'infection y était toujours évaluée par un succès ou un échec, et chaque antibiothérapie a, dans ce tableau, était qualifiée d'adaptée ou non, mais cette fois-ci selon les protocoles locaux mis en place précédemment.

3. RESULTATS

3.1. Population étudiée

Sur les 100 patients ayant reçu une antibiothérapie initialisée dans le service durant la période d'état des lieux, 93 dossiers sont exploitables.
Dans cette population de patients, la moyenne d'âge est de 64,3 ans et le sex ratio est de 1,4 (H/F).

Au cours de la 2ème période d'étude, 63 dossiers sont exploitables.
Dans cette deuxième population de patients étudiés, la moyenne d'âge est de 66,1 ans et le sex ratio est de 1,9 (H/F).

A partir des informations des tableaux récapitulatifs respectifs, nous avons effectué des statistiques permettant de mettre en évidence différentes données sur l'antibiothérapie mise en place.

3.2. Données générales sur les infections

3.2.1. Nature de l'infection

On constate que dans l'étude « avant », les infections traitées sont **nosocomiales 17 fois soit 18,3% des cas** (IC 95% : 11,0 à 27,6%).
Dans l'étude « après », elles sont **nosocomiales 12 fois soit 19,0% des cas** (IC 95% : 10,2 à 30,9%).

Il n'y a **pas de différence significative** dans la proportion d'infections nosocomiales entre la période « avant » et la période « après » (p=0,93 – test du Chi 2).

Dans le tableau VIII, on constate les différentes origines des infections recensées selon la période d'étude :

Tableau VIII. : Origines des infections en fonction de l'étude

n = nombre de patients

ORIGINE DE L'INFECTION	AVANT			APRES		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Pneumonie	19	20,4	12,8 à 30,1	17	27	19,6 à 31,4
Inhalation	10	10,8	5,3 à 18,9	3	4,8	1,0 à 13,3
Surinfection bronchique	19	20,4	12,8 à 30,1	11	17,5	9,1 à 29,1
Péritonite	4	4,2	1,2 à 10,6	5	7,9	2,6 à 17,6
Autre Infection digestive	4	**4,2**	1,2 à 10,6	15	**23,8**	18 à 27,1
Infection urinaire	4	4,2	1,2 à 10,6	3	4,8	1,0 à 13,3
Infection cutanée	3	3,2	0,7 à 9,1	0	0	0,0 à 5,7
Méningite	2	2,2	0,3 à 7,6	1	1,6	0,0 à 8,5
Septicémie sans point de départ identifié	2	2,2	0,3 à 7,6	2	3,2	0,4 à 11
Sepsis sans point de départ identifié	26	**28**	19,1 à 38,2	6	**9,5**	3,6 à 19,6

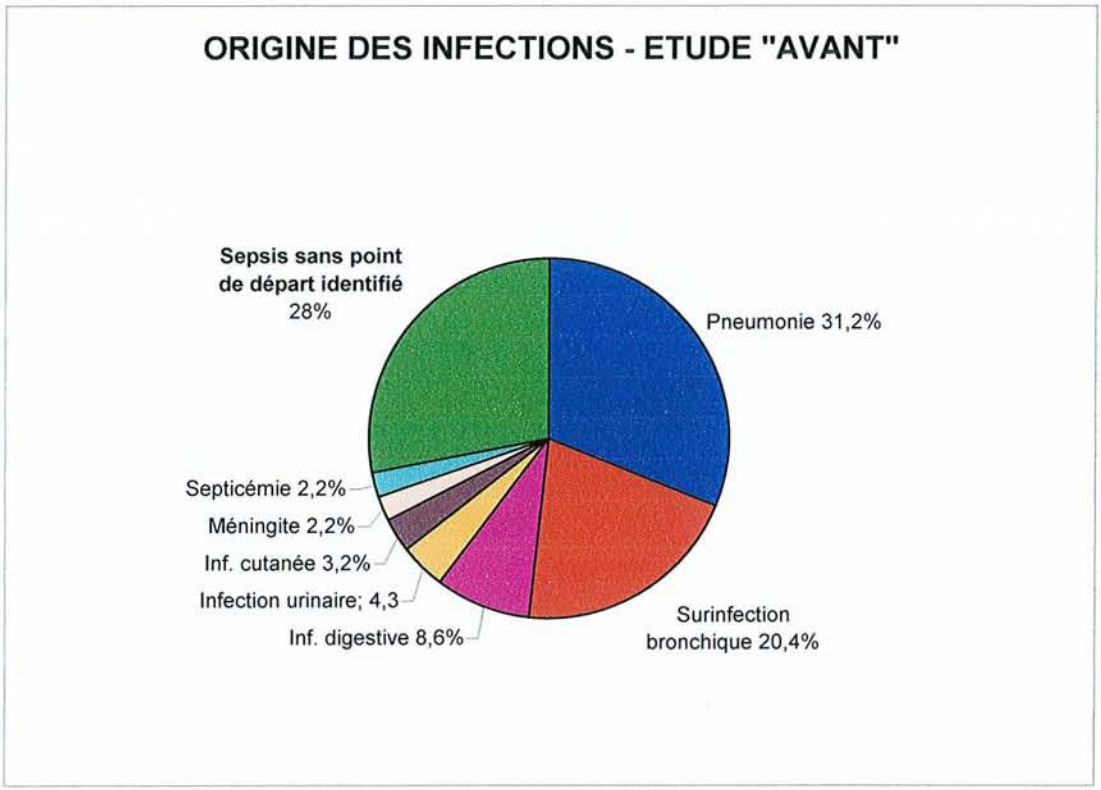
On note des **différences statistiquement significatives** entre la répartition des infections de la période « avant » et celle de la période « après » ($p < 0,0021$ – test du Chi2) (cf figure 15).

Ces différences portent :

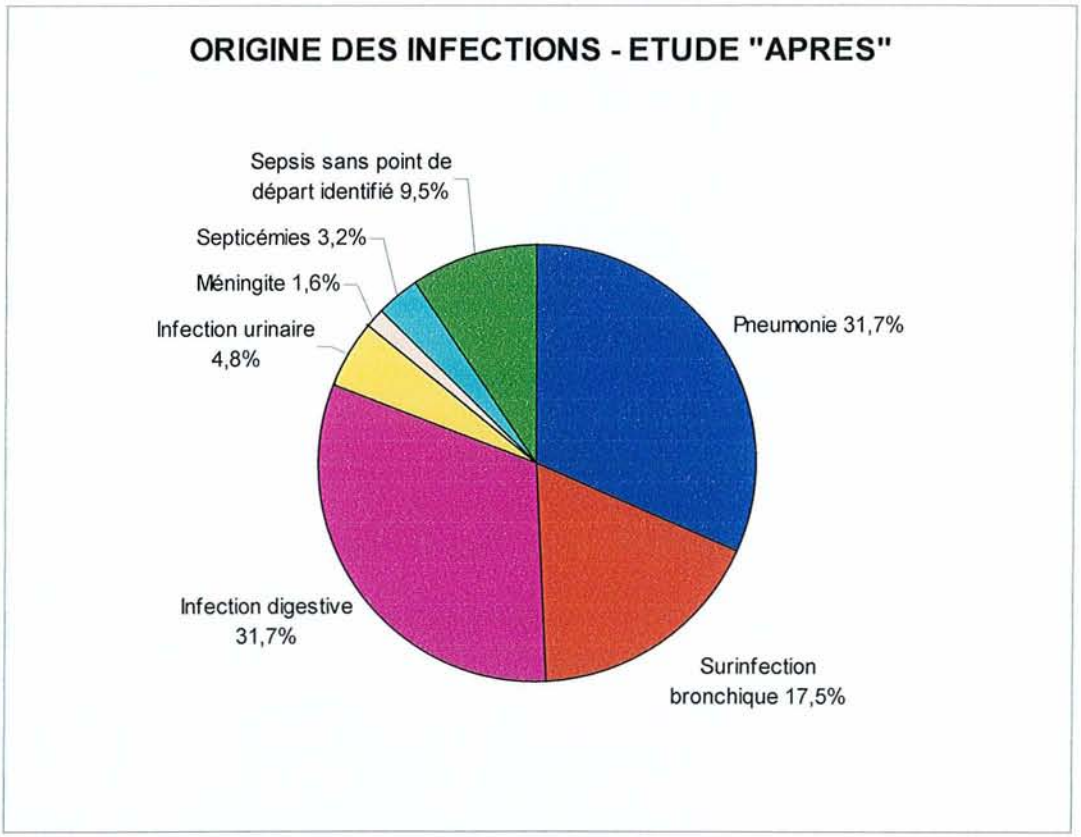
- sur les **autres infections digestives**, très significativement plus fréquentes dans la période « après » (23,8%) que dans la période « avant » (4,2%) ; ($p < 0,0007$ – test du Chi2).

- sur les **infections à point de départ non précisé**, significativement moins fréquentes dans la période « après » (9,5%) que dans la période « avant » (28%) ; ($p < 0,02$ – test du Chi2).

Concernant les autres infections, il n'existe **pas de différence statistiquement significative** entre les 2 périodes d'étude.



a)



b)

Figure 15. : Origine des infections recensées

a) étude « avant », b) étude « après »

3.2.2. Eléments de gravité :

- **Choc septique** :

Etude « avant » : 10 fois soit 10,8% des cas (IC 95% : 5,3 à 18,9%)

Etude « après » : 8 fois soit 12,7 % des cas (IC 95% : 10,2 à 30,9%)

→ **Pas de différence significative** (p = 0,93 – test du Chi 2)

- **Détresse respiratoire** :

Etude « avant » : 27 fois soit 29,0% des cas (IC 95% : 20,1 à 39,4%)

Etude « après » : 13 fois soit 20,6% des cas (IC 95% : 11,5 à 32,7%)

→ **Pas de différence significative** (p = 0,32 – test du Chi2)

- **Immunodépression sévère** :

Etude « avant » : 2 fois soit 2,2% des cas (C 95% : 0,3 à 7,6%)

Etude « après » : 4 fois soit 6,3% des cas (IC 95% : 1,8 à 15,5%)

→ **Pas de différence significative** (p = 0,22 – test exact de Fisher)

- **Insuffisance rénale** :

Etude « avant » : 20 fois soit 21,5% des cas (IC 95% : 13,7 à 31,2%)

Etude « après » : 5 fois soit 7,9% des cas (IC95% : 2,6 à 17,6%)

→ **Différence significative** (p < 0,027 – test exact de Fischer)

- **Antécédent d'allergie à un Antibiotique** :

Etude « avant » : 3 fois soit 3,2% des cas (IC 95% : 0,7 à 9,1%)

Etude « après » : 1 fois soit 1,6% des cas (IC 95% : 0,0 à 8,5%)

→ **Pas de différence significative** (p = 0,65 – test exact de Fischer)

3.2.3. Antibiothérapie initiale

✓ ***Antibiotiques utilisés*** *:*

Tableau IX. : Antibiotiques utilisés lors de l'antibiothérapie initiale
(NS = non significatif, n = nombre de patients)

ANTIBIOTIQUES	ETUDE "AVANT"			ETUDE "APRES"			p
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
AUGMENTIN®	41	44,1	33,8 à 54,8	17	27	16,6 à 39,7	< 0,046
C3G	42	45,2	34,8 à 55,8	42	66,7	53,7 à 78,0	< 0,014
TAZOCILLINE®	5	5,4	1,8 à 2,1	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
TIENAM®	0	0	0	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
Amoxicilline	1	1,1	0,0 à 5,8	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
Ensemble des bétalactamines	**89**	**95,7**	**89,4 à 98,8**	**62**	**98,4**	**91,5 à 99,9**	**NS**
Lévofloxacine	39	41,9	31,8 à 52,6	6	9,5	3,6 à 19,6	< 0,0001
Ofloxacine	15	16,1	9,3 à 25,2	0	0	0 à 5,7	< 0,0005
Ciprofloxacine	7	7,5	3,1 à 14,9	4	6,3	1,8 à 15,5	NS
Ensemble des quinolones	**61**	**65,6**	**55,0 à 75,1**	**10**	**15,9**	**7,9 à 27,3**	**<< 0,0001**
Amikacine	0	0	0	5	7,9	2,6 à 17,6	< 0,01
Gentamicine	0	0	0	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
Ensemble des aminosides	**0**	**0**	**0**	**6**	**9,5**	**3,6 à 19,6**	**< 0,004**
Erythromycine	0	0	0	9	14,3	6,7 à 25,4	< 0,0002
Ornidazole	13	14	7,7 à 22,7	18	28,6	17,9 à 41,3	< 0,042
Teicoplanine	1	1,1	0,0 à 5,8	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
PYOSTACINE®	0	0	0	2	3,2	0,4 à 11,0	NS

Etude « avant » : l'antibiothérapie initiale est documentée 5 fois soit dans 5,4% des cas (IC 95% : 1,8 à 12,1%).

Les **bétalactamines** sont beaucoup utilisées en antibiothérapie initiale, en particulier l'Augmentin® et les C3G. On les retrouve en association avec la **lévofloxacine** (TAVANIC®).

Etude « après » : l'antibiothérapie initiale est documentée 6 fois soit dans 9,5% des cas (IC 95% : 3,6 à 19,6%).

Les **bétalactamines** sont toujours beaucoup utilisées, mais plus la **Rocéphine®** (C3G) que l'Augmentin®. On les retrouve en association avec l'**érythromycine** (dans le cas d'infections pulmonaires) ou avec l'**ornidazole et les aminosides** (dans le cas d'infections digestives). Les **Quinolones** sont beaucoup moins utilisées.

Les habitudes ont changé, d'où les différences significatives en rouge dans le tableau IX précédent.

✓ ***La Monothérapie*** *:*

Etude « avant » : elle est utilisée 28 fois soit **30,1% des cas** (IC 95% : 21,0 à 40,5%)

Etude « après » : elle est utilisée 23 fois soit **36,5% des cas** (IC95% : 24,7 à 49,6%)

→ **Différence non significative** (p = 0,51 – test du Chi 2)

Dans ce cas, les molécules utilisées sont :

Tableau X. : Molécules utilisées en monothérapie
(NS = Non Significatif, n = nombre de patients)

ANTIBIOTIQUES	ETUDE "AVANT"			ETUDE "APRES"			p
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	
AUGMENTIN®	16	17,2	10,2 à 26,4	14	22,2	12,7 à 34,5	NS
C3G	6	6,5	2,4 à 13,5	8	12,7	5,6 à 23,5	NS
Amoxicilline	1	1,1	0,0 à 5,8	0	0	0 à 5,7	NS
TAZOCILLINE®	1	1,1	0,0 à 5,8	0	0	0 à 5,7	NS
Quinolones	4	4,3	1,2 à 10,6	0	0	0 à 5,7	NS
PYOSTACINE®	0	0	0	1	1,6	0,0 à 8,5	NS

On constate que l'**AUGMENTIN®** est l'antibiotique le plus utilisé en monothérapie, et qu'il n'y a **pas de différence statistiquement significative** selon les 2 périodes d'études

✓ ***Les Associations d'antibiotiques*** :

- **La Bithérapie = association de 2 antibiotiques de familles différentes**

Etude « avant » : la bithérapie est utilisée 59 fois soit dans **63,4% des cas** (IC 95% : 52,8 à 73,2%)

Etude « après » : elle est utilisée 35 fois soit **55,6% des cas** (IC 95% : 42,5 à 68,1%)

→ **Différence non significative** (p=0,51 – test du Chi2)

Les molécules utilisées sont :

Tableau XI. : Molécules utilisées en bithérapie
(NS = Non Significatif, n = nombre de patients)

ANTIBIOTIQUES	ETUDE "AVANT"			ETUDE "APRES"			p
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	
AUGMENTIN + quinolone	25	26,9	18,2 à 37,1	2	3,2	0,4 à 11,0	< 0,0001
C3G + quinolone	24	25,8	17,3 à 35,9	5	7,9	2,6 à 17,6	< 0,006
TAZOCILLINE + quinolone	2	2,2	0,3 à 7,6	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
C3G + érythromycine	0	0	0	9	14,3	6,7 à 25,4	< 0,0002
Blactamine + ornidazole	7	7,5	3,1 à 14,9	14	22,2	12,7 à 34,5	< 0,016
Blactamine + aminoside	0	0	0	3	4,8	1,0 à 13,3	NS
C3G + PYOSTACINE	0	0	0	1	1,6	0,0 à 8,5	NS

Etude « Avant » :

L'Association Bétalactamine + Quinolone est la plus utilisée.

Etude « Après » :

L'association C3G + érythromycine est la plus utilisée ainsi que l'association Bétalactamine + ornidazole.

→ **Il existe bien une différence significative dans le choix de la Bithérapie.**

- **La Trithérapie = association de 3 antibiotiques de familles différentes**

Etude « avant » : elle est utilisée 6 fois soit **6,5% des cas** (IC 95% : 2,4 à 13,5%)

Etude « après » : elle est utilisée 5 fois soit **7,9% des cas** (IC 95% : 2,6 à 17,6%)

→ **Différence non significative** (p=0,76 – test exact de Fischer)

Les molécules utilisées sont :

Tableau XII. : Molécules utilisées en trithérapie
(NS = Non Significatif, n = nombre de patients)

ANTIBIOTIQUES	ETUDE "AVANT"			ETUDE "APRES"			p
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	
C3G + quinolone + ornidazole	5	5,4	1,8 à 12,1	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
C3G + aminoside + ornidazole	0	0	0	3	4,8	1,0 à 13,3	NS
C3G + quinolone + Vancomycine	0	0	0	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
TAZOCILLINE® + quinolone + Teicoplanine	1	1,1	0,0 à 5,8	0	0	0 à 5,7	NS

→ Il n'y a **aucune différence significative** concernant les associations utilisées en trithérapie entre les 2 périodes.

✓ ***Evaluation de la prescription initiale :***

Etude « avant » :

L'antibiothérapie initiale est jugée adaptée à la situation dans 46 des 69 dossiers évaluables soit **66,6% d'antibiothérapies de 1ère intention adaptées** (IC 95% : 54,3 à 77,6%).

Etude « après » :

L'antibiothérapie initiale est jugée adaptée à la situation dans 47 des 63 dossiers soit **74,6% d'antibiothérapies de 1ère intention adaptées** (IC 95% : 62,1 à 84,7%).

L'augmentation de la proportion d'antibiothérapie jugée adaptée entre la période « avant » et la période « après » n'est pas statistiquement significative.

Le **gain observé est de +8% d'antibiothérapies adaptées** (IC95% : -7,6 à +22,8%)

✓ ***Tableau récapitulatif :***

Tableau XIII. : Récapitulatif de la prescription initiale
(NS = Non significatif)

ANTIBIOTHERAPIE INITIALE	AVANT	APRES	p
Nosocomiale	18,30%	19%	NS
Documentée	5,40%	9,50%	NS
Adaptée	66,60%	74,60%	NS

3.2.4. Antibiothérapie de deuxième intention

Etude « avant » :

L'**antibiothérapie de seconde intention est documentée dans 15 cas soit 40,5% des dossiers** (IC 95% : 24,8 à 57,9%).

Nous avons observé un **changement de l'antibiothérapie chez 36 patients soit dans 38,7% des cas** (IC 95% : 28,8 à 49,4%).

Le délai moyen de changement d'une antibiothérapie est de **3,6 jours** (IC 95% : 1,7 à 5,5 jours).

Etude « après » :

L'**antibiothérapie de seconde intention est documentée dans 8 cas soit 36,4% des dossiers** (IC 95% : 17,2 à 59,3%).

Nous avons observé un **changement de l'antibiothérapie chez 22 patients soit dans 34,9% des cas** (IC 95% : 23,3 à 48,0%).

Le délai moyen de changement d'une antibiothérapie est de **4,8 jours** (IC 95% : 2,7 à 6,9 jours).

→ **Différence non significative** (p=0,76 – test du Chi2)

Le tableau XIV nous montre les différentes natures des changements observés.

Tableau XIV. : Nature du changement survenant lors de l'antibiothérapie de deuxième intention (NS = non significatif, n = nombre de patients)

Nature du changement	ETUDE "AVANT"			ETUDE "APRES"			p
	Nombre	%	IC95%	Nombre	%	IC95%	
Escalade	28	30,1	21,0 à 40,5	16	25,4	15,3 à 37,9	NS
Ajout d'une quinolone	12	12,9	6,8 à 21,5	6	9,5	3,6 à 19,6	NS
Ajout d'un glycopeptide	6	6,5	2,4 à 13,5	6	9,5	3,6 à 19,6	NS
Ajout d'un imidazolé	4	4,3	1,2 à 10,6	0	0	0 à 5,7	NS
Ajout d'un aminoside	3	3,2	0,7 à 9,1	4	6,3	1,8 à 15,5	NS
Elargissement du spectre d'une bétalactamine	3	3,2	0,7 à 9,1	5	7,9	2,6 à 17,6	NS
Désescalade	3	3,2	0,7 à 9,1	2	3,2	0,4 à 11,0	NS
Arrêt d'une quinolone	1	1,1	0 à 5,8	0	0	0	NS
Diminution du spectre d'une bétalactamine	1	1,1	0 à 5,8	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
Arrêt d'un imidazolé	1	1,1	0 à 5,8	1	1,6	0,0 à 8,5	NS
Changement complet d'orientation	5	5,4	1,8 à 12,1	4	6,3	1,8 à 15,5	NS

Il n'existe **aucune différence significative** des natures de changements d'antibiothérapies observés entre les deux périodes d'étude.

✓ ***Evaluation de la prescription de 2ème intention :***

Etude « avant » :

L'antibiothérapie de deuxième intention est jugée adaptée à la situation dans 11 des 35 dossiers évaluables soit **31,4% d'antibiothérapies de deuxième intention adaptées** (IC 95% : 16,9 à 49,3%).

La documentation de l'infection n'améliore que partiellement, et non significativement (p = 0,28 – test exact de Fisher), la qualité de l'antibiothérapie : **23.8% d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection non documentée contre 42.9% d'antibiothérapies adaptées en cas d'infection documentée, soit un gain de 19,1%** (IC 95% : -18,5 à 56,7%).

Etude « après » :

L'antibiothérapie de 2ème intention est jugée adaptée à la situation dans 10 des 22 dossiers évaluables soit **54.5% d'antibiothérapies de deuxième intention adaptées** (IC 95% : 32.2 à 75,6%).

La documentation de l'infection n'améliore pas la qualité de l'antibiothérapie : **64,3% d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection non documentée contre 37,5% d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection documentée, soit une perte, non statistiquement significative (p = 0,38 – test exact de Fisher), de -26,8%** (IC 95% : -57,5 à +14,1%)

On note un gain de **+23,1% d'antibiothérapie adaptée** (IC 95% : -32,9 à +16,7) différence non statistiquement significative (p = 0,43 – test du Chi2).

✓ ***Tableau récapitulatif***

Tableau XV. : Récapitulatif de la prescription de 2ème intention
(NS = Non significatif)

ANTIBIOTHERAPIE de 2ème intention	AVANT	APRES	p
Changement d'antibiothérapie initiale	38,70%	35%	NS
Délai moyen avant changement	3,6 jours	4,8 jours	NS
Documentée	40,50%	36,40%	NS
Adaptée	31,40%	54,50%	NS

3.3. Comparaison de la consommation en antibiotiques

A partir des données de consommation de la pharmacie concernant le service de réanimation pendant ces 2 périodes d'étude (cf. annexe 5), nous pouvons constater les chiffres suivants :

Tableau XVI. : Consommation des antibiotiques en DDJ/100JH
selon la période de l'étude

FAMILLES d'ANTIBIOTIQUES	TOTAL EN DDJ / 100 JH	
	AVANT	APRES
Bétalactamines « simples »	72,4	71,5
Bétalactamines à large spectre	6,8	12
Macrolides	1,3	17,6
Quinolones	47,7	24,3
Aminosides	4,1	4,5
Glycopeptides	13,5	18,4

On entend par bétalactamines simples les molécules bétalactamines utilisées pour traiter les infections communautaires, soit à Thionville : l'amoxicilline CLAMOXYL®, l'amoxicilline / acide clavulanique AUGMENTIN®, l'oxacilline BRISTOPEN® et les céphalosporines de 3ème génération (ceftriaxone ROCEPHINE® et céfotaxime CLAFORAN®).

Les bétalactamines à large spectre sont celles réservées pour traiter les infections nosocomiales, soit : la ceftazidime FORTUM®, l'imipénème TIENAM®, la pipéracilline / tazobactam TAZOCILLINE® et la ticarcilline / acide clavulanique CLAVENTIN®.

On constate que les Macrolides ont augmenté de 14 fois leur consommation et que les Quinolones ont vu leur consommation divisée par 2.

Par contre, les **points négatifs** que l'on peut relever ici sont :

- l'**augmentation de la consommation des glycopeptides**, point à discuter lors de la partie discussion.

- et **l'augmentation de la consommation des bétalactamines à large spectre.**
  Cette augmentation n'est pourtant pas due à une augmentation d'infections nosocomiales pour la période « après », puisqu'on a vu qu'il n'existait pas de différence significative entre ces 2 périodes.

Malgré ces 2 points critiques, en terme de budget, nous sommes passés d'un coût total de consommation en antibiotiques de 1626 euros/100 JH pour la période « avant » à un coût total de 1402 euros/100 JH pour la période « après ».

Le coût de la consommation totale en antibiotiques pour le service a diminué de 13,8%, ce qui représente un gain de 224 euros/100 JH.

4. DISCUSSION

4.1. Bilan de l'action entreprise

Nous voulions constater quels étaient les points critiques de l'antibiothérapie dans ce service de réanimation, en matière de quantité et de qualité des prescriptions. Notre étude rétrospective nous avait déjà donné un début de renseignements sur ce sujet. La comparaison avec les autres services de réanimation nous avait également permis de mettre à jour une consommation plus élevée en glycopeptides et en quinolones du service de réanimation polyvalente de Thionville. Ces points critiques, nous les avons analysés afin de comprendre pourquoi ils avaient lieu, et nous y avons apporté des mesures correctives d'amélioration au travers des protocoles d'antibiothérapie.

4.1.1. Prescriptions : aspect quantitatif

✓ *Les Quinolones et les Macrolides*

L'étude rétrospective des consommations d'antibiotiques suggérait une surconsommation de quinolones, comparativement à d'autres services de réanimation. L'état des lieux initial confirme ce constat en montrant un recours très fréquent aux quinolones aussi bien dans le cadre de l'antibiothérapie initiale que lors des réévaluations précoces de l'antibiothérapie. Parallèlement, l'état des lieux initial montre une sous-utilisation des macrolides dans le traitement des infections respiratoires.

En effet, au cours de la période « avant », l'association Bétalactamine / Quinolone est la plus utilisée lors de l'installation d'une bithérapie dans le cadre d'une antibiothérapie initiale pour le traitement d'une pneumopathie communautaire. La molécule Quinolone la plus prescrite alors est la lévofloxacine (Tavanic®),

justifiée par sa meilleure activité sur le pneumocoque, bactérie suspectée dans ces infections respiratoires.

La rédaction du protocole d'antibiothérapie concernant une pneumopathie communautaire a permis de mettre en évidence le fait que les différents consensus recommandaient l'utilisation d'une association d'un macrolide avec une bétalactamine, lorsque l'état du patient n'était pas jugé sévère (c'est-à-dire en dehors d'un choc septique ou d'une détresse respiratoire grave). Dans le cas contraire, l'association d'une bétalactamine et d'une Quinolone devait être utilisée.

C'est pourquoi, l'état des lieux après mise en place des protocoles montre une diminution sensible des prescriptions de quinolones dans le cadre de l'antibiothérapie initiale. Cette diminution s'effectue alors au profit des macrolides pour le traitement des pneumopathies. Ainsi, l'association d'une céphalosporine de 3ème génération et d'un macrolide a été la plus utilisée dans le cadre d'une association d'antibiotiques.
Les Macrolides ont ainsi augmenté de 14 fois leur consommation et les Quinolones ont leur consommation divisée par un facteur d'1,8.

Ce résultat, encourageant, est toutefois encore insuffisant car on constate un recours excessif aux quinolones, sans documentation et en violation des protocoles, dans le cadre de la réévaluation précoce de l'antibiothérapie.
En effet, lors du changement de l'antibiothérapie initiale, on ne note qu'une légère diminution de l'ajout d'une quinolone dans le cadre d'une escalade de l'antibiothérapie de 2ème intention. Lorsque l'association macrolide / bétalactamine ne donnait pas les résultats souhaités, le recours à une quinolone était souvent constaté. Cette démarche était hors protocoles puisque ceux-ci prévoient une réévaluation de l'antibiothérapie initiale à J3, avec, en constat d'échec, une analyse des causes d'échec possible et, le cas échéant, une réorientation complète de l'antibiothérapie.
La réévaluation des traitements n'est donc pas correctement appliquée.

✓ ***Les Glycopeptides***

Concernant l'observation de l'augmentation des glycopeptides, et plus particulièrement de la vancomycine, notre étude rétrospective a mis à jour les mêmes résultats. En fait entre la période « avant » et « après », les glycopeptides ont même augmenté.

Cela peut se justifier par le fait que les protocoles ont gardé la vancomycine dans certains de leurs schémas décisionnels concernant l'antibiothérapie de 2ème intention. Par contre, les protocoles préconisaient à J3 une réévaluation complète de l'antibiothérapie avec un choix précis de bactérie à traiter. Ce changement complet d'orientation n'a que très rarement été fait. En fait on a constaté que la vancomycine est souvent rajoutée au traitement initial déjà instauré, ce qui est une dérive des protocoles, et de la bonne utilisation de la molécule.

Le principal enseignement que nous pouvons tirer concerne la nécessité de revoir les pratiques en terme d'escalade (34).

4.1.2. Prescriptions : aspect qualitatif

En matière d'effet recherché sur les infections traitées, on peut dire que notre étude aura eu un impact positif.

En effet, d'après nos résultats comparatifs, le gain observé d'antibiothérapies jugées adaptées dans le cadre d'une prescription initiale est de 8%.
Concernant l'antibiothérapie de 2ème intention, le gain observé d'antibiothérapies jugées adaptées est de 23,1%.
Les taux de mortalité étaient de 23% pour la période « avant », et de 15,9% pour la période « après ».

D'après ces données, on peut penser que les protocoles ont apporté une amélioration de la qualité de l'antibiothérapie dans le service.

Malheureusement une des données du tableau statistique nous est apparue finalement inexploitable. Il s'agit du caractère d' « échec » ou de « succès » attribué au traitement mis en place.
En effet, le « succès » clinique d'un patient suite à une infection n'est pas seulement dû au traitement antibiotique lui-même, beaucoup d'autres facteurs interviennent, c'est pourquoi il est possible d'avoir un succès chez un malade dont le traitement antibiotique était jugé inadapté. De plus, un traitement antibiotique était jugé adapté lorsqu'il correspondait au protocole défini, et donc si d'autres molécules antibiotiques, non données par le protocole mais active sur l'infection suspectée, avaient été utilisées, cela aurait engendré un succès mais un jugement inadapté de la prescription. Enfin, les différents traitements antiinfectieux installés en réanimation chez des patients sont souvent encore en cours lors de la sortie du patient vers un autre service. La durée de traitement alors trop courte risquerait de fausser les résultats « succès/échec » estimés dans le tableau de statistiques.

Un autre point que notre étude a mis à jour est le fait qu'une infection documentée n'a pas pour autant un traitement jugé adapté. En effet, au cours des 2 périodes d'étude, la documentation de l'infection n'améliore pas la qualité de l'antibiothérapie. Il est normal que ce soit le cas sur les 2 périodes, puisque les protocoles d'antibiothérapie ne concernaient pas les infections documentées, mais ce résultat nous apparaît tout de même surprenant. Cela signifie que malgré la connaissance du germe et de son antibiogramme, le choix de l'antibiothérapie par le prescripteur reste inadapté aussi souvent qu'en l'absence de tout résultat microbiologique. Toutefois on peut justifier ce phénomène par le fait que si le germe est sensible à l'antibiothérapie déjà en place, même si celle-ci est de couverture large, on décide tout de même de la poursuivre. « On ne change pas une équipe qui gagne » est le proverbe approprié de ce cas de figure. Cela semble être un aspect intéressant à travailler dans l'avenir.

4.1.3. Impact sur les coûts et les BMR

En matière d'impact sur les coûts ainsi que sur l'émergence de bactéries résistantes, notre étude ne nous permet pas vraiment d'y répondre.

Nous avons vu une petite économie au niveau du budget de consommation des antibiotiques, avec une baisse des coûts de 7,2%. Mais cela ne permet pas vraiment de penser à une réelle baisse des coûts à cause de la durée trop limitée de notre période d'étude « après » (3 mois). D'une manière générale, on estime que ce genre de programme est coût-efficace, surtout à long terme, mais nécessite un investissement initial important. En fait, les coûts économisés sont difficiles à mesurer (17).

Il en est de même pour évaluer l'impact de nos protocoles sur l'écologie du service. Une période « après » de 6 mois minimum serait nécessaire.

C'est pourquoi cette démarche au sein du service doit être poursuivie et ancrée dans les habitudes de prescription, afin de permettre une évaluation de ces 2 paramètres dans quelques mois.

4.2. Difficultés rencontrées

On se rend compte que notre méthodologie requise pour l'étude expérimentale a bien des limites.

Tout d'abord, nous avons rencontré pour l'analyse des résultats des difficultés de codage. Beaucoup de données que nous avions relevées chaque jour étaient difficilement exploitables. Citons par exemple : la durée de traitement, l'analyse des antibiothérapies supérieures à la deuxième intention, l'inventaire des dispositifs invasifs, le passage à la voie orale, les posologies utilisées, l'adaptation à la fonction rénale....

Une étude pilote préliminaire aurait du être menée afin de définir les critères à relever.

On a également mis à jour des limitations humaines de la part des personnes relevant quotidiennement les différentes données.

En effet, en tant que pharmacien de profession, elles ont rencontré des difficultés à travailler au côté de médecins, et à s'intégrer au sein d'un service clinique. Certains termes et langages médicaux entre ces 2 professions peuvent être perçus différemment.

Par exemple, lors de la détermination des origines des infections recensées (cf tableau VIII), on peut s'interroger sur la signification des différences statistiquement significatives retrouvées entre les 2 périodes et concernant les infections digestives autres que péritonites ainsi que les sepsis à point de départ non identifié.

Plutôt qu'un changement dans la typologie des infections prises en charge, ne s'agit-il pas d'un biais de classement ?

3 arguments plaident en faveur de cette explication :

→ D'une part, la **parfaite stabilité d'une période à l'autre des infections documentées** autres que digestives. En effet, les pneumopathies communautaires et les surinfections bronchiques restent la pathologie majeure en réanimation.

→ D'autre part, si on peut comprendre que la fréquence des infections respiratoires ou digestives varie dans le temps en fonction de **facteurs saisonniers**, on voit mal quel facteur saisonnier pourrait faire varier la fréquence des infections non étiquetées

→ Enfin, la difficulté de rattacher, le plus souvent sans documentation microbiologique, un tableau infectieux à des symptômes abdominaux.

Il n'est donc pas impossible qu'au cours de la période « avant », des tableaux infectieux avec signes digestifs aient été, peut-être trop prudemment, classées non étiquetés, faute de preuve microbiologique, tandis qu'au cours de la période « après » des tableaux équivalents ont été classés, peut-être imprudemment, infections digestives, malgré l'absence de confirmation microbiologique.

Les différences de jugement entre personnes de profession différente sont un des points que notre étude nous a permis de mettre à jour, mais également la difficulté de travailler ensemble.

On sait que la diffusion des protocoles au personnel soignant n'a pas eu d'impact immédiat. Les habitudes de prescription sont difficiles à changer. Cela a soulevé un autre problème qui est le manque de participation d'un médecin prescripteur du service de réanimation à l'équipe pluridisciplinaire qui a rédigé les protocoles (39). Cela a engendré d'immenses difficultés d'appropriation des protocoles et donc de leur bon respect. Malgré l'approbation du chef de service lors de la présentation des protocoles d'antibiothérapie, ils n'ont pas été mis en pratique immédiatement par l'ensemble des médecins prescripteurs.

La mise en place de mesures correctives telles que celles-ci est personnel dépendant, et nécessite un rappel quotidien de la part d'au moins une personne présente reconnue compétente et estimée par les autres prescripteurs au sein même du service.
L'implication personnelle d'au moins un médecin du service nous apparaît obligatoire.

Un mois après la diffusion des protocoles, un bilan sur le respect des protocoles d'antibiothérapie a été fait devant l'ensemble du personnel lors d'un staff quotidien : c'est alors qu'une deuxième prise de conscience a été nécessaire pour modifier les habitudes.

Une information périodique et une approche pluridisciplinaire et participative permettent de faire accepter les politiques de restriction des prescriptions (17).

4.3. Perspectives d'avenir

Pour permettre une maîtrise de l'antibiothérapie à l'hôpital, on se rend compte qu'on a besoin d'une démarche à petite échelle, provenant de la volonté même d'un service (31).
En effet, les éléments les plus importants de compliance à des protocoles sont l'utilisation d'une méthode participative avec désignation de personnes référentes (17). Il est déjà difficile de faire changer les habitudes au sein d'un service même lorsque celui-ci est demandeur, pourtant elle reste la meilleure manière d'aboutir, car il vaut mieux pour l'implication du personnel que ce soit le service qui fasse une démarche ascendante auprès de la commission des antiinfectieux plutôt que l'inverse. Si la démarche était descendante, et que la commission imposait à un service un changement des prescriptions, cela serait plus difficilement pris en compte par le personnel de ce service.

C'est pourquoi des démarches telles que la nôtre devraient être poursuivies dans de nombreux autres services cliniques, ou du moins les principaux utilisateurs d'antibiotiques (43).

Mais bien plus qu'une démarche locale, la maîtrise de l'antibiothérapie à l'hôpital nécessite également une démarche institutionnelle.

Au CHR de METZ-THIONVILLE, nous pouvons faire un bilan des besoins pour mener cette démarche efficacement.

En effet, il faudrait que la commission des antibiotiques :

- édite des recommandations générales d'utilisation des antibiotiques,

- fasse adopter officiellement un référentiel local comme par exemple l'ANTIBIOGUIDE d'ANTIBIOLOR et qu'elle le diffuse à l'ensemble des prescripteurs du CHR,

- désigne un médecin référent pour la prescription des antibiotiques, qui serait ensuite nommé par la CME. Cette question est en cours de réflexion actuellement au sein de la commission. Le CHR étant composé de 2 sites, il faudrait un médecin référent ainsi qu'un remplaçant sur chaque site, soit 4 médecins référents en antibiothérapie, ce qui pose des problèmes de recrutement ou de formation des prescripteurs,

- établisse une équipe opérationnelle en infectiologie : médecin référent, biologiste et pharmacien chargé des antibiotiques. Cette équipe devrait être mobile,

- fasse diffuser la liste des antibiotiques de l'établissement aux prescripteurs, prix inclus (données fournies par la Pharmacie),

- définisse une liste d'antibiotiques qui seraient à dispensation contrôlée, au moyen de prescription particulière sur laquelle le prescripteur serait obliger de fournir tous les renseignements sur l'infection supposée.

L'informatisation de la prescription dans toutes les unités de soins, l'informatisation des résultats bactériologiques du laboratoire de microbiologie ainsi que de la dispensation nominative à la Pharmacie serait également l'idéale dans l'avenir pour le bon usage des antibiotiques à l'Hôpital.

5. CONCLUSION

Dans cette étude expérimentale, l'instauration de protocoles de prescription d'antibiothérapie dans le cadre d'infections les plus retrouvées chez les patients admis en réanimation a montré un changement des habitudes de prescription des médecins du service. Même si la consommation totale des antibiotiques en DDJ/100 JH n'a pas changé, la diminution est particulièrement marquée en terme de classe anti-infectieuse pour les Quinolones. Il existe un report de consommation sur les Macrolides, ce qui va dans le sens du protocole de prescription de l'antibiothérapie dans le cadre des pneumopathies communautaires. Une diminution des coûts de consommation totale en antibiotiques sur ces 2 périodes a également était ressentie.

Mais la durée de l'étude est trop courte pour avoir un effet de la baisse des Quinolones sur les isolements de bactéries multirésistantes ; cependant on peut supposer que la pression de sélection, directement fonction de la quantité d'exposition aux antibiotiques, s'en est trouvée réduite.

Ces arguments nous amènent à penser que le travail commun d'une équipe pluridisciplinaire peut amener un changement de l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital. Dans une démarche d'amélioration de qualité des soins, une telle mesure ne peut donc qu'être recommandée. Il nous apparaît clairement qu'un changement des habitudes de travail de chaque profession au sein d'un centre hospitalier est indispensable. Médecins, pharmaciens, hygiénistes, microbiologistes, toutes les professions ayant un rôle dans l'antibiothérapie et son bon usage doivent pouvoir communiquer et collaborer ensemble dans un but commun de délivrance des meilleurs soins aux patients.

L'informatisation de l'ensemble de la chaîne de prescription des antibiotiques apparaît alors comme étant la solution idéale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Accord cadre national relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, Avril 2006

2. Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé
   Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : exacerbations de bronchite chronique
   Recommandations et argumentaire, Juillet 2001.

3. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE
   Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne
   ANDEM, Recommandations pour la pratique clinique, Août 1996, 127p.

4. ALFANDARI S.
   Recommandations nationales concernant la prescription d'antibiotiques
   4ème Journée Méditerranéenne de Prévention des Infections Nosocomiales, 3 Mai 2002

5. ANDREU M., MAINARDI J-L.
   Que doit-on connaître de la microbiologie pour prescrire un antibiotique ?
   La Revue du Praticien, 2003, 53, 1545-1553.

6. Arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques
   Journal officiel du 17 Avril 2002

7. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
   Recommandations de prescription des anti-infectieux au CHU Henri Mondor
   Commission des anti-infectieux, Juin 2004.

8. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
   du bon usage des antibiotiques.
   Paris : Edition Doin, 2001, 257p.

9. Association des Professeurs de Pathologies Infectieuses et Tropicales
   Le POPI, guide de traitement 6ème édition.
   Montmorency : Edition 2M2, 1999, 287p.

10. AUDURIER A., GUEROIS M., CHOUTET P.
    Rôle du comité de lutte contre les infections nosocomiales dans la politique d'antibiothérapie
    Agressologie, 1987, 28, 1211-1213

11. BESNIER J.M., ROGUES A.M., RAFFI F.
    Comment se choisissent les antibiotiques dans un CHR ?
    Lett. Infect., 1991, 6, 195-199.

12. BEAUCAIRE G.
Améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins : quelles recommandations ?
Reims, 13 Novembre 2002

13. BEDOS J.-P., POTEL G.
Principes de prescription d'une antibiothérapie probabiliste : principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves, Société Française d'anesthésie et de réanimation, Ed. Elsevier, 2004.

14. BRICAIRE F.
La prescription d'antibiotiques en urgence
Réan. Soins intens. MED. URG., 1996, 12, N°3, 112-118.

15. BRICAIRE F., BRUN-BUISSON C.
Bonne utilisation des antibiotiques
le Bulletin de la COMEDIMS, Décembre 2005, N°8

16. CARLET J.
Infections nosocomiales – les CLIN dans l'ère des réseaux.
Décision Santé, 2000, 160, 17-22.

17. CAUSSE R., CHOUAID C., CALLAERT S. et al.
Impact d'une approche pluridisciplinaire pour la maîtrise de la prescription des antibiotiques dans un établissement hospitalier
Presse Médicale, 1998, 27, N°27, 1371-1375.

18. CCLIN PARIS-NORD
Mise en place d'un réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques parallèlement à certaines résistances bactériennes dans les établissements de soins de l'interrégion Paris-Nord
Protocole 2006 – Recueil des surveillances 2005.

19. Comité technique national des infections nosocomiales
Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques – Recommandations pour les établissements de santé.
Ministère de l'emploi et de la solidarité, 1999, 23p.

20. Commission de l'Antibiothérapie et des Chimiothérapies Anti-Infectieuses
Antibioguide – CHU Nancy, 3ème édition, 2001, 165p.

21. 32ème Congrès de la SRLF, janvier 2004, Paris
Péritonites : des modèles expérimentaux à la stratégie antibiotique
Journal de la Société de réanimation de langue française, édition spéciale, vol. 13 – Suppl. 2, Octobre 2004.

22. DIRECTION de l'HOSPITALISATION et de l'ORGANISATION des SOINS
Circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux
Bulletin officiel n°2002-21

23. DUFOUR V., FANTIN B.
Prescription et surveillance des antibiotiques
La Revue du Praticien, 2003, 53, 907-916

24. GEORGET S., MANGIN A.
Suivi des prescriptions d'antibiotiques dans un centre hospitalier à orientation psychiatrique.
Pharm. Hosp., 1995, 114, 197-203.

25. GINDRE I.
Le bon usage des antibiotiques à l'Hôpital. Etat des lieux dans 207 établissements de santé publics et privés en 1999.
Presse Médicale, 2000.

26. GUILLEMOT D.
Les antibiotiques sont ils surconsommés ?
La Revue du Praticien, 1998, 48, 585-586.

27. HORRENT S. LEFORT I., PARMENTIER I., et al.
Evaluation de la prescription nominative des antibiotiques dans un service de réanimation polyvalente.
Le Pharmacien Hospitalier, 2003, 38, 153, 81-88.

28. JARLIER V.
Bactéries multirésistantes dans les Hôpitaux français : des premiers indicateurs au Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN)
BEH n°32-33, 2004, 148-151.

29. JEHL F., CHOMARAT M., WEBER M. GERARD A.
De l'antibiogramme à la prescription
Editions Biomérieux, 2ème éd., Février 2004.

30. JOLY-GUILLOU M.-L., REGNIER B.
L'infection liée aux soins : Stratégies de maîtrise des infections nosocomiales
Editions Biomérieux, Juin 2005.

31. JONES S.R., BARKS J., BRATTON T. et al.
The effect of an educational program upon hospital antibiotic use.
Am. J. Med. Sci., 1977, 273, 268-317.

32. LEPAPE A., SAVEY A., ARICH G. et al
Surveillance en réseau des infections nosocomiales en réanimation. L'expérience de réa Sud Est.
BEH n°5,1999.

33. MICHEL D.
Mise en place d'une ordonnance argumentée de prescription des antibiotiques en réanimation : évaluation des effets sur la consommation des antibiotiques.
Thèse Médecine, Octobre 2005.

34. MONTAY V., ALFANDARI S., SENNEVILLE E. et al.
Evaluation de la prescription antibiotique dans un service de réanimation polyvalente.
Presse Médicale, 1998, 27, N°15, 700-704.

35. NATHAN C., GAUZIT R., CARON F.
Infections urinaires
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves, Société Française d'anesthésie et de réanimation, Ed. Elsevier, 2004

36. PAULUS M.
Audit des pratiques de prescription des antibiotiques dans le service de gynécologie de la maternité régionale
Thèse Pharmacie, Octobre 2003.

37. Plan national pour préserver l'efficacité des Antibiotiques
Plan Kouchner 2001-2005

38. POTEL G., CAILLON J., BUGNON D.
Antibiothérapie : de la pharmacologie à la décision
La Revue du Praticien, 2003, 53, 1554-1560.

39. PRIANO R., BAUDIN C., PITTI R. et al.
Prescriptions d'antibiotiques : intervention d'un pharmacien dans une unité de soins intensifs de chirurgie cardiaque
J Pharm Clin, 2005, vol. 24, n°4, 203-208.

40. Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005 – 2008
Ministère de la Santé et de la Protection sociale

41. REA RAISIN
Surveillance des Infections Nosocomiales en réanimation
Rapport national 2004

42. RICHARD C., MARTY J.
Infections nosocomiales en réanimation : l'absolue nécessité d'information et de transparence
Société Française des Anesthésistes Réanimateurs, Mai 2005.

43. RONCALEZ D., GRELAUD G., CHAULET J.-F. et al.
Maîtrise de l'antibiothérapie par l'évaluation, l'éducation et la communication.
Pharm. Hosp., 1992, 101, 1873-1886.

44. SAISSY J.-M., KOULMANN P., MION G.
Antibiothérapie probabiliste devant une méningite communautaire avec signes de gravité.
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves, Société Française d'anesthésie et de réanimation, Ed. Elsevier, 2004.

45. SALMERON S., DUROUX P., VALEYRE D.
Le livre de l'interne en pneumologie
Editions Flammarion, 1997.

46. SAVEY A, TRESSIERES B., LEPAPE A. et al.
Réseau de Surveillance des Infections Nosocomiales en réanimation
CCLIN SUD EST, Rapport annuel 2004.

47. SCHLEMMER B.
Les clefs d'une antibiothérapie raisonnée au quotidien
La Revue du Praticien, 2003, 53, 1533-1544.

48. SCHLEMMER B.
Mieux prescrire les antibiotiques
La Revue du Praticien, 2003, 53, 1525-1532.

49. Société Française d'anesthésie et de réanimation
Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie
Conférence d'experts, 1999.

50. Société Française d'anesthésie et de réanimation
Prise en charge des péritonites communautaires
Conférence de consensus, Juin 2000.

51. Société Française d'anesthésie et de réanimation
Prévention des infections à BMR
Conférence de consensus, 2000.

52. Société Française d'anesthésie et de réanimation
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves
Conférence d'experts, 2004.

53. Société Française des Anesthésistes Réanimateurs
Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation
Texte d'orientation SRLF-SFAR, Mai 2005.

54. SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE
Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient.
14ème conférence de consensus, Mars 2002

55. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent
15ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Mars 2006.

56. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
Les méningites purulentes communautaires
9ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Février 1996.

57. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
Antibiothérapie des infections urinaires
2ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Novembre 1990.

58. SOLLET J.-P.
Pneumopathies communautaires sévères de l'adulte. Prise en charge thérapeutique initiale
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves, Société Française d'anesthésie et de réanimation, Ed. Elsevier, 2004

59. WOLFF M.
Antibiothérapie d'urgence chez l'adulte
La Revue du Praticien, 2003, 53, 1572-1576.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. : Consommation totale en antibiotiques
a) en DDJ/100JH, b) en euros ---------- 33

Figure 2. : Consommation totale en antibiotiques par molécule ou famille en réanimation de 1998 à 2005 ---------- 35

Figure 3. : Evolution de la consommation des bétalactamines
a) totales, b) à large spectre ---------- 36

Figure 4. : Consommation en quinolones en réanimation de 1998 à 2005
a) totale, b) par molécule ---------- 37

Figure 5. : Consommation en quinolones par voie IV et per os en réanimation de 1998 à 2005 ---------- 38

Figure 6. : Consommation en glycopeptides en réanimation de 1998 à 2005
a) totale, b) par molécule ---------- 39

Figure 7. : Evolution de la consommation des aminosides ---------- 40

Figure 8. : Germes isolés lors des prélèvements positifs de réanimation en 2005
a) hémocultures, b) prélèvements pulmonaires ---------- 41

Figure 9. : Evolution du taux d'incidence en nouveaux isolats de SARM / 1000 JH depuis 1998 ---------- 43

Figure 10. : Evolution du taux d'incidence des Enterobacter cloacae CHN / 1000 JH depuis 1999 ---------- 44

Figure 11. : Graphique croisé consommation totale en Quinolone et taux de SARM selon les années ---------- 51

Figure 12. : Graphique croisé consommation totale en Glycopeptides et taux de SARM selon les années---------- 52

Figure 13. : Graphique croisé consommation en imipénème et taux de SARM selon les années ---------- 52

Figure 14. : Graphique croisé consommation totale en bétalactamines et taux de SARM selon les années---------- 53

Figure 15. : Origine des infections recensées
a) étude « avant », b) étude « après » ---------- 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. : Taux d'infection ---------- 27

Tableau II. : Provenance / devenir des patients de réanimation en 2005 ---------- 32

Tableau III. : Evolution du taux pour 1000 JH des nouveaux isolats de SARM en réanimation ---------- 43

Tableau IV. : Evolution du taux pour 1000 JH des nouveaux isolats d'Enterobacter cloacae et aerogenes en réanimation ---------- 44

Tableau V. : Caractéristiques respectives des réanimations ---------- 46

Tableau VI. : Comparaison des consommations
a) valeurs en DDJ/100JH, b) valeurs en % par rapport au total ---------- 47

Tableau VII. : Comparaison des taux d'incidence/1000 JH de SARM ---------- 50

Tableau VIII. : Origines des infections en fonction de l'étude ---------- 60

Tableau IX. : Antibiotiques utilisés lors de l'antibiothérapie initiale ---------- 63

Tableau X. : Molécules utilisées en monothérapie ---------- 64

Tableau XI. : Molécules utilisées en bithérapie ---------- 65

Tableau XII. : Molécules utilisées en trithérapie ---------- 66

Tableau XIII. : Récapitulatif de la prescription initiale ---------- 67

Tableau XIV. : Nature du changement survenant lors de l'antibiothérapie de deuxième intention---------- 69

Tableau XV. : Récapitulatif de la prescription de 2ème intention---------- 71

Tableau XVI. : Consommation des antibiotiques en DDJ/100JH selon la période d'étude ---------- 71

Tableau XVII. : Consommation en antibiotiques en DDJ/100JH de 1998 à 2005 du service de réanimation polyvalente ---------- 95

Tableau XVIII. : Consommation en antibiotiques en euros de 1998 à 2005 du service de réanimation polyvalente---------- 96

Tableau XIX. : Etude de la consommation en antibiotiques en euros à coûts constants entre 1998 et 2005---------- 97

Tableau XX. : Germes isolés dans les prélèvements pulmonaires positifs et les hémocultures en 2005 ---------- 98

Tableau XXI. : Comparaison de la consommation en antibiotiques avant et après diffusion des protocoles ---------- 99

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Tableau XVII. : Consommation en antibiotiques en DDJ/100JH de 1998 à 2005 du service de réanimation polyvalente ---------- 95

ANNEXE 2 : Tableau XVIII. : Consommation en antibiotiques en euros de 1998 à 2005 du service de réanimation polyvalente---------- 96

ANNEXE 3 : Tableau XIX. : Etude de la consommation en antibiotiques en euros à coûts constants entre 1998 et 2005---------- 97

ANNEXE 4 : Tableau XX. : Germes isolés dans les prélèvements pulmonaires positifs et les hémocultures en 2005---------- 98

ANNEXE 5 : Tableau XXI. : Comparaison de la consommation en antibiotiques avant et après diffusion des protocoles ---------- 99

ANNEXE 6 : PROTOCOLES d'ANTIBIOTHERAPIE---------- 100

ANNEXE 7 : RECUEIL des DONNEES---------- 108

ANNEXE 8 : Liste des données utilisées dans le tableau statistique ---------- 109

ANNEXE 1

Tableau XVII. : Consommation en antibiotiques en DDJ/100JH de 1998 à 2005 du service de réanimation polyvalente

REANIMATION THIONVILLE : CONSOMMATION EN ANTIBIOTIQUES (DDJ/100 JH)									
DCI	**SPECIALITES**	**1998**	**1999**	**2000**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**
ımoxicilline / ac. clavulanique	AUGMENTIN®	36,6	29,6	24,6	19	19,8	21,7	19	20
ıoxicilline / ac. clavulanique VO	AUGMENTIN®	0	1,6	1,5	2,4	0	5,9	1,7	0
amoxicilline	CLAMOXYL®	6	7,7	4,4	6,2	5,6	5,7	0	0
amoxicilline VO	CLAMOXYL®	10,1	16,4	2,9	5,6	3,5	5,3	0	0
amikacine	AMIKLIN®	1,2	2,5	2,6	5,2	3	4,8	4,8	5,3
ceftazidime	FORTUM®	6,3	4	2,9	3,6	2,3	6	2,5	4,8
ciprofloxacine	CIFLOX®	2,6	2,9	2,5	4,7	9,9	9,3	6,4	10,7
ciprofloxacine VO	CIFLOX®	14	7	6,6	9	12,9	10,6	11,8	9,7
C3G	ROCEPHINE® / CLAFORAN®	25,9	23,9	20,8	25,4	28,6	22,6	21,5	24,9
érythromycine	ERYTHROCINE®	3	1,2	0	0,9	0	0,3	0,8	2,2
fosfomycine	FOSFOCINE®	0	0,7	1	1,2	1,3	1	1,4	1,7
gentamicine	GENTALLINE®	0,5	0,1	0	0,4	0,6	0,6	0,6	0,5
imipénème	TIENAM®	2,1	1,8	2,3	0,6	3,1	3,5	3	2,6
lévofloxacine	TAVANIC®	0	0	0,1	2	3,1	1,6	2,8	11,5
lévofloxacine VO	TAVANIC®	0	0	0,4	1,6	2,5	0	4,3	7,7
linézolide	ZYVOXID®	0	0	0	0	0	0	0	3,5
métronidazole	FLAGYL®	0	0	0	0	0,1	0	0,5	0,4
nétilmicine	NETILMICINE®	6	4,9	1,8	0,5	0	0	0	0
ofloxacine	OFLOCET®	4,6	7	7,4	5,6	8,5	10,2	6,2	7,4
ofloxacine VO	OFLOCET®	12,5	10,1	9,7	8,3	12	10,5	6,2	5,5
ornidazole	TIBERAL®	9,1	6,5	5,3	0	0	0	4,5	8,3
oxacilline	ORBENINE®	4	3,6	7,4	2	6,4	6,6	1,1	3,7
piperacilline / tazobactam	TAZOCILLINE®	2,6	3,6	7,7	5,7	5,9	6,4	7,5	6,9
rifampicine	RIFADINE®	3	0,7	0,2	1	3,2	1	4,8	2,2
teicoplanine	TARGOCID®	0,7	1	4,1	2,3	4,9	1,6	2	2
icarcilline / ac. clavulanique	CLAVENTIN®	0	0,75	0,4	0,3	0	0,7	1,3	0,3
triméthoprime	BACTRIM®	0	0	0,3	0,2	0,1	0	0,2	0,1
vancomycine	VANCOCINE®	3,3	3	3	4	5	9,3	12	13
TOTAL		**155,2**	**140,5**	**119,6**	**117,7**	**142,3**	**145,2**	**126,9**	**151,4**

ANNEXE 2

Tableau XVIII. : Consommation en antibiotiques en euros de 1998 à 2005 du service de réanimation polyvalente

REANIMATION THIONVILLE : CONSOMMATION EN ANTIBIOTIQUES en EUROS									
DCI	SPECIALITES	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
amoxicilline / ac. clavulanique	AUGMENTIN®	5638	4749	4051	3460	3916	4021	4163	4218
amoxicilline	CLAMOXYL®	67	86	54	83	103	195	0	0
amikacine	AMIKLIN®	1153	2116	96	0	397	525	726	803
ceftazidime	FORTUM®	17421	12308	10141	11318	7006	17154	7501	14230
ciprofloxacine	CIFLOX®	3973	4500	3883	7476	6091	13181	9608	14923
ciprofloxacine VO	CIFLOX®	758	476	436	634	1051	950	744	628
C3G	ROCEPHINE® / CLAFORAN®	17417	18334	16685	15878	10384	7934	7270	7255
érythromycine	ERYTHROCINE®	226	353	0	176	0	47	177	240
fosfomycine	FOSFOCINE®	0	873	1601	1875	2113	1487	2257	2856
gentamicine	GENTALLINE®	12	2	0	5	12	13	8	13
imipénème	TIENAM®	4933	4204	4952	1340	7693	7999	7354	6614
lévofloxacine	TAVANIC®	0	0	69	1995	3806	1186	2994	12476
lévofloxacine VO	TAVANIC®	0	0	0	287	422	0	502	882
linézolide	ZYVOXID®	0	0	0	0	0	0	0	886
métronidazole	FLAGYL®	5	0	0	0	0	0	0	27
nétilmicine	NETILMICINE®	2442	2009	463	189	0	0	0	0
ofloxacine	OFLOCET®	4842	7531	7537	5513	8597	10523	6649	8017
ofloxacine VO	OFLOCET®	1441	1176	1108	982	1653	1169	871	482
ornidazole	TIBERAL®	1324	878	840	1221	1087	1028	1028	1412
oxacilline	ORBENINE®	72	146	197	66	216	42	42	112
piperacilline / tazobactam	TAZOCILLINE®	7133	10178	9679	16448	16177	17090	20911	19513
rifampicine	RIFADINE®	523	113	48	200	636	188	867	446
teicoplanine	TARGOCID®	1611	2618	9679	5520	11409	3529	4666	5107
ticarcilline / ac. clavulanique	CLAVENTIN®	0	1050	687	410	0	1235	1985	429
triméthoprime	BACTRIM®	4	0	0	15	6	0	31	9
vancomycine	VANCOCINE®	1299	1126	1000	1474	1822	3165	4355	4793
TOTAL		**71487**	**74826**	**73206**	**76565**	**84597**	**92661**	**84709**	**106371**

ANNEXE 3

Tableau XIX. : Etude de la consommation en antibiotiques en euros à coûts constants entre 1998 et 2005

DCI	SPECIALITES	1998	2005	1998 avec prix 2005
amoxicilline / ac. clavulanique	AUGMENTIN®	5638	4218	6803
amoxicilline	CLAMOXYL®	67	0	86
amikacine	AMIKLIN®	1153	803	217
ceftazidime	FORTUM®	17421	14230	18528
ciprofloxacine	CIFLOX®	3973	14923	3973
ciprofloxacine VO	CIFLOX®	758	628	921
C3G	ROCEPHINE® / CLAFORAN®	17417	7255	5307
érythromycine	ERYTHROCINE®	226	240	78
fosfomycine	FOSFOCINE®	0	2856	0
gentamicine	GENTALLINE®	12	13	13
imipénème	TIENAM®	4933	6614	5187
lévofloxacine	TAVANIC®	0	12476	0
lévofloxacine VO	TAVANIC®	0	882	0
linézolide	ZYVOXID®	0	886	0
métronidazole	FLAGYL®	5	27	5
nétilmicine	NETILMICINE®	2442	0	2442
ofloxacine	OFLOCET®	4842	8017	4850
ofloxacine VO	OFLOCET®	1441	482	1075
ornidazole	TIBERAL®	1324	1412	1527
oxacilline	ORBENINE®	72	112	62
piperacilline / tazobactam	TAZOCILLINE®	7133	19513	7283
rifampicine	RIFADINE®	523	446	584
teicoplanine	TARGOCID®	1611	5107	1586
ticarcilline / ac. clavulanique	CLAVENTIN®	0	429	0
triméthoprime	BACTRIM®	4	9	6
vancomycine	VANCOCINE®	1299	4793	1240
TOTAL		**74292**	**106371**	**61773**

ANNEXE 4

Tableau XX. : Germes isolés dans les prélèvements pulmonaires positifs et les hémocultures en 2005

HMC positives REA 15 2005	
Staph épidermidis méti S	4
Staph épidermidis méti R	15
SAMS	9
SAMR	1
Escherischia coli	7
Staphylococcus capitis	4
Staphylococcus haemolyticus	4
Staphylococcus hominis	4
Pseudomonas aeruginosa	4
Pneumocoque	3
Staphylococcus warneri	2
Klebsiella pneumoniae	1
Salmonella spp	1
Proteus mirabilis	1
Serratia marcescens	1
Corynebacterium minut	1
Corynebactérium pseudodiph	1
Bacteroides fragilis	1
Bacteroides merdae	1
Peptococcus spp	1
Staph simulans	1
Pseudomonas fluorescens	1
Streptococcus bovis	1
Streptococcus mitis	1
Streptococcus pyogenes	1
Streptococcus oralis	1

Sphère pulmonaire REA 15 2005	
SAMS	26
SAMR	15
Staphylococcus épidermidis	22
Streptococcus pneumoniae	21
Pseudomonas aeruginosa	20
Haemophilus influenzae	19
Escherischia coli	13
Branhamella catarrhalis	9
Protéus mirabilis	6
Haemophilus parainfluenzae	6
Enterobacter aerogenes	4
Enterobacter cloacae	3
Klebsiella pneumoniae	3
Corynebacterium	6
Staphylococcus haemolyticus	3
Corynebacterium spp	2
Neisseria meningitidis	2
Streptococcus constellatus	2
Streptococcus agalactiae	2
Streptococcus anginosus	2
Klebsiella oxytoca	1
Proteus vulgaris	1
Serratia marcessens	1
Corynebacterium striatumm	1
Staphylococcus hominis	1
Acinetobacter baumanii	1
Moraxella baumanii	1
Xanthomonas maltophilia	1
Streptococcus pyogenes	1
autre germe	1

ANNEXE 5

Tableau XXI. : Comparaison de la consommation en antibiotiques avant et après diffusion des protocoles

REANIMATION THIONVILLE : CONSOMMATION EN ANTIBIOTIQUES (DDJ/100JH)			
DCI	**SPECIALITES**	**AVANT**	**APRES**
amoxicilline / ac. clavulanique	AUGMENTIN®	37,8	29,1
amoxicilline	CLAMOXYL®	5,3	9,3
amikacine	AMIKLIN®	3,4	3,5
ceftazidime	FORTUM®	2,2	4,5
ciprofloxacine	CIFLOX®	7,8	9,1
cotrimoxazole	BACTRIM®	0	1,4
C3G	ROCEPHINE® / CLAFORAN®	28	31,3
érythromycine	ERYTHROCINE®	1,3	17,6
fosfocine	FOSFOCINE®	2,9	0,2
gentamicine	GENTALLINE®	0,7	1
imipénème	TIENAM®	1,8	1,1
lévofloxacine	TAVANIC®	33	12,8
métronidazole	FLAGYL®	2	0
norfloxacine	NOROXINE®	3,6	0,4
ofloxacine	OFLOCET®	2,9	2,4
ornidazole	TIBERAL®	7,2	7,8
oxacilline	ORBENINE®	1,3	1,1
péfloxacine	PEFLACINE	0,4	0
piperacilline / tazobactam	TAZOCILLINE®	2,6	5,5
pristinamycine	PYOSTACINE®	8,1	7,4
rifampicine	RIFADINE®	4,8	2,4
teicoplanine	TARGOCID®	0	3,2
ticarcilline / ac. clavulanique	CLAVENTIN®	0,2	0,9
vancomycine	VANCOCINE®	13,5	15,2
TOTAL		**170,8**	**167,2**

ANNEXE 6

PROTOCOLES D'ANTIBIOTHERAPIE

- les **Pneumopathies aigues communautaires**

- l'**Exacerbation de BPCO** sans pneumopathie associée

- les **Péritonites communautaires**

- les **Infections urinaires communautaires**

- les **Méningites communautaires**

PNEUMONIES AIGUES COMMUNAUTAIRES de l'ADULTE en REANIMATION

ANTIBIOTHERAPIE INITIALE

Si allergie vraie aux Blactamines

- Si Choc septique

TAVANIC 500mg x 2
+/-
VANCOMYCINE 1gr/1h
puis 3gr/24h

ROCEPHINE 2gr x 1
+
ERYTHROMYCINE 1gr x 4

ROCEPHINE 2gr X 1
+
TAVANIC 500 mg x 2

REEVALUATION à 48/72h
SANS BACTERIOLOGIE

Dégradation clinique
(Echec clinique)

Sans amélioration
Ni dégradation clinique

Amélioration clinique

relais oral ?

Poursuite de l'ATBie initiale

ECHEC BACTERIOLOGIQUE ?
Suspicion de :

SARM ?

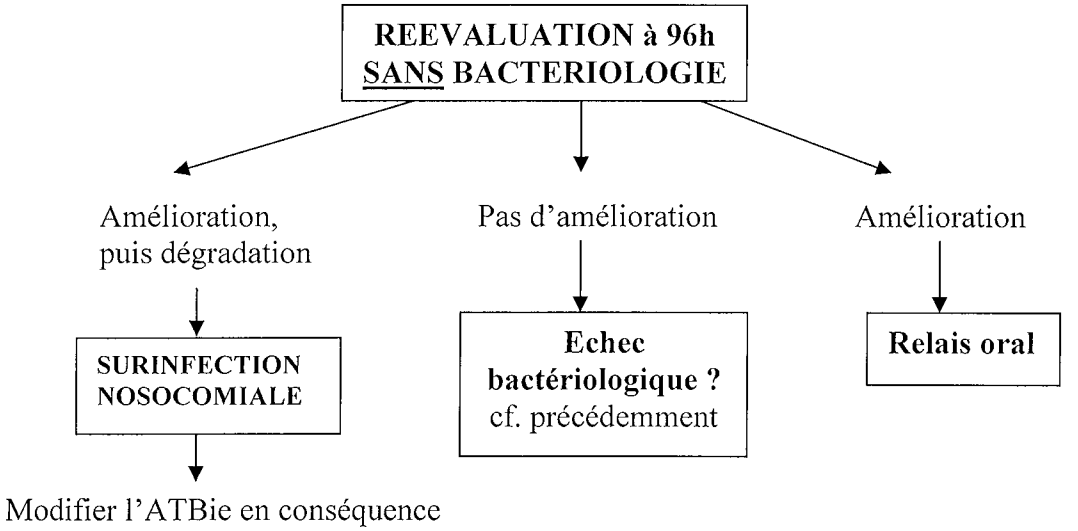
Pneumocoque R à Péni ?

Pseudomonas aeruginosa ?

VANCOMYCINE 1gr/1h puis 3gr/24h
+
ROCEPHINE 2gr x 1

Si SARM:
+ RIFADINE 600mg x 3

FORTUM 2gr x 3
+
CIFLOX 400mg x 2



RESULTATS DE LA BACTERIOLOGIE

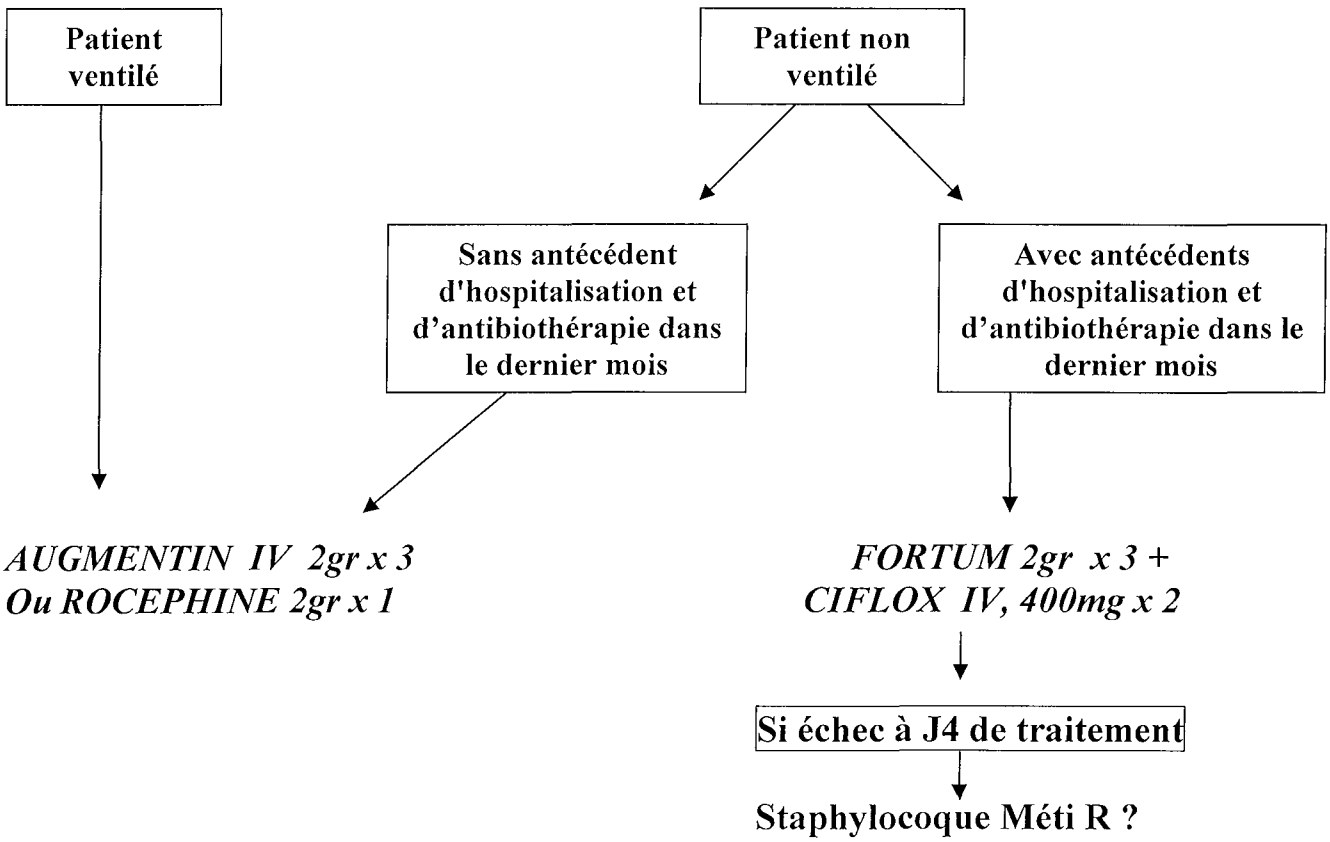
- **Légionelle : TAVANIC 500mg x 2 + RIFADINE 600mg x 3**
- **Si absence de bactéries atypiques : arrêt de la quinolone à J5**
- **Pneumocoque :**
  - ✓ Si CMI < 2 : **AMOXICILLINE 2gr x 3**
  - ✓ Si CMI > 2 + clinique favorable : poursuite de l'**ATBie initiale**
  - ✓ Clinique défavorable : **VANCOMYCINE 1gr/1h puis 3gr/24h + RIFADINE 600mg x 3**
- **SAMS : BRISTOPEN 2gr x 3**
- **SAMR :**
  - ✓ Evolution favorable : Poursuite de l'**ATBie initiale**
  - ✓ Evolution défavorable : **VANCOMYCINE 1gr/1h puis 3gr/24h + GENTAMYCINE 3mg/kg x 1 ou RIFADINE 600mg x 3**
- **Entérobactéries Sensibles à Blactamines : ROCEPHINE 2gr x 1**
- **Entérobactéries Résistantes : voir ATBgramme**
- **Pseudomonas aeruginosa : FORTUM 2gr x 3 + CIFLOX 400mg x 2**

DUREE de TRAITEMENT

En général : 10 à 15 jours
Légionelle : 15 à 21 jours

EXACERBATION AIGUE DE BRONCHITE CHRONIQUE (BPCO) SANS PNEUMOPATHIE ASSOCIEE

ANTIBIOTHERAPIE INITIALE



Une monothérapie : ***PYOSTACINE*** *vo 4gr par jour,*
Ou une bithérapie avec soit VANCOMYCINE + RIFADINE
soit CLAFORAN + FOSFOCINE

Réajustements en fonction des résultats de la bactériologie, selon le germe identifié et son antibiogramme :

- Staphylocoque méti S : BRISTOPEN 2gr toutes les 8h
- Staphylocoque méti R : cf précédemment
- Entérobactéries : C3G
- Pseudomonas aeruginosa : cf précédemment.
- Levures : TRIFLUCAN 400mg X 1.

Durée du traitement : 7 à 10 jours

PERITONITES COMMUNAUTAIRES PRIMITIVES

ROCEPHINE 2gr x 1 ou CLAFORAN 2gr x 3

PERITONITES COMMUNAUTAIRES SECONDAIRES

ANTIBIOTHERAPIE DE 1ère INTENTION

ROCEPHINE 2gr x 1 ou CLAFORAN 2gr x 3
+
TIBERAL 1gr x 1
+
AMINOSIDE* (pendant 3 jours)

REEVALUATION à 5 JOURS

Echec chirurgical ? | Echec bactérien ? | Abcès ?

TAZOCILLINE 4gr x 3
+
VANCOMYCINE 1gr/1h puis 2 à 3gr/24h
+
TIBERAL 1gr x 1

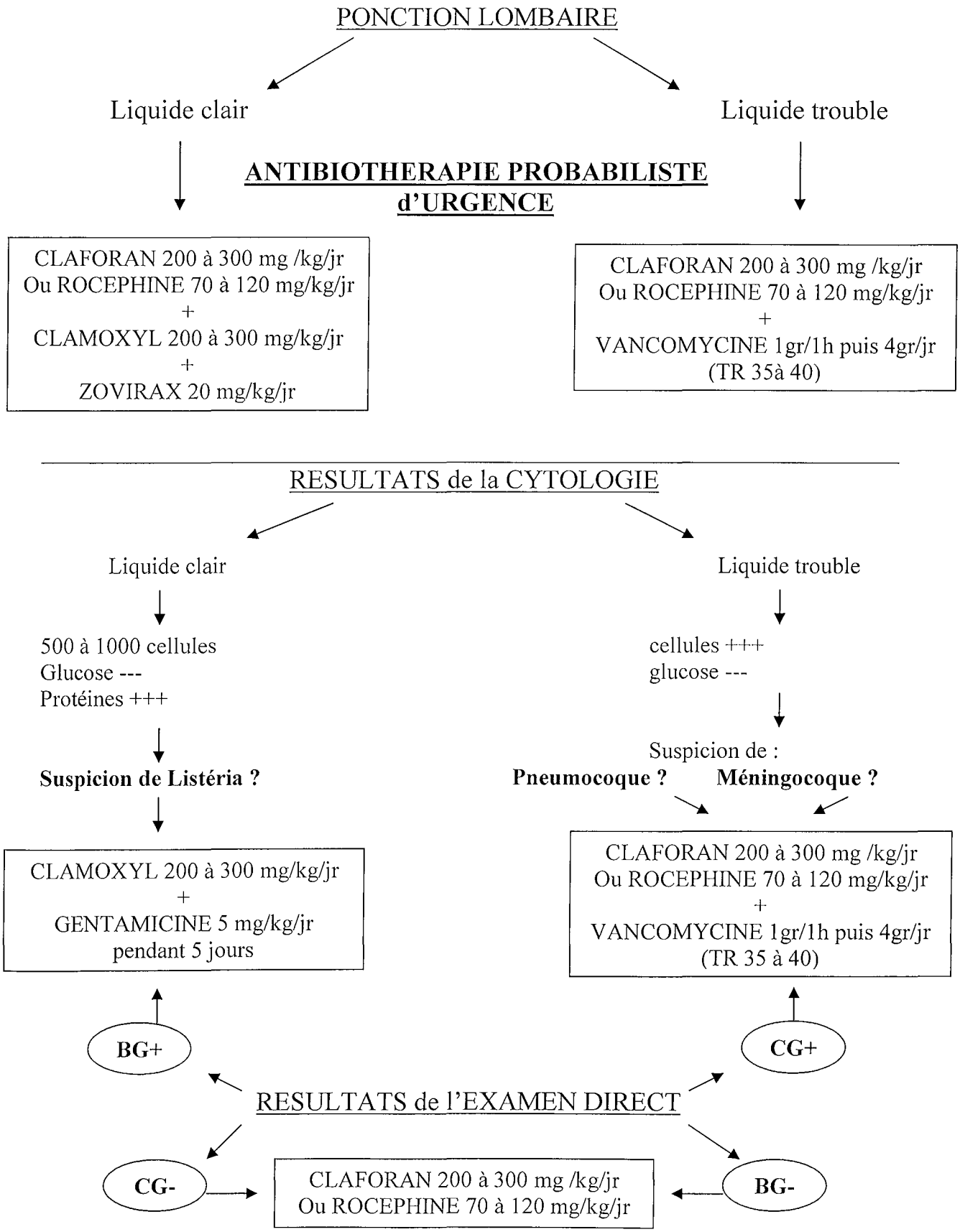
*amikacine 20 mg/kg x 1
ou gentamicine 3 à 5 mg/kg x 1

ANTIBIOTHERAPIE DOCUMENTEE

- Germe sensible : poursuite de l'ATBie initiale
- Germe résistant mais patient évolue bien : poursuite de l'ATBie initiale
- Germe résistant + patient évolue mal : modification de l'ATBie en fonction de l'ATBgramme
- Si Candidas : TRIFLUCAN 400mg x 2 pendant 48h puis 400mg x 1

DUREE DU TRAITEMENT : 10 jours

MENINGITES COMMUNAUTAIRES



CAS PARTICULIERS :

Méningite à liquide clair
Lymphocytaire
Protéines +
Glycorrachis peu importante

suspicion de → **BK** → Antibiothérapie antituberculeuse

Méningite à liquide clair
Lymphocytaire
Protéinorrachie modérée
Glucose normal

suspicion de → **Herpès virus** → ZOVIRAX en monothérapie

Cytorrachie peu importante
Protéinorrachie peu massive
Absence d'hypoglycorrachie

→ **Aucun germe identifié** → CLAFORAN 200 à 300 mg /kg/jr
Ou ROCEPHINE 70 à 120 mg/kg/jr
+
CLAMOXYL 200 à 300 mg/kg/jr
+
ZOVIRAX 20 mg/kg/jr

IDENTIFICATION DU GERME

- si Pneumocoque Sensible aux Blactamines : CLAMOXYL iv
- si Pneumocoque à haut niveau de Résistance : augmenter les posologies en C3G et vancomycine ou changer l'antibiothérapie en vancomycine-rifampicine
- PCR à Herpès virus : résultat rapide
  - si + : Zovirax en monothérapie
  - si - : continuer tout de même le traitement pas Zovirax
- aucun germe identifié : C3G + Vancomycine + Zovirax

DUREE de l'ANTIBIOTHERAPIE

Listéria 21 jours

Pneumocoque 15 jours

Méningocoque 10 jours

Herpès virus 6 semaines

PYELONEPHRITE COMMUNAUTAIRE

En cas d'allergie

OFLOCET 200mg x 2
+
AMINOSIDE* (3 jours)

ROCEPHINE 2gr x 1

en cas d'insuffisance rénale

ROCEPHINE 2gr x 1
+
OFLOCET ou FOSFOCINE
selon fonction rénale

REEVALUATION à 72h :
selon les résultats de la bactériologie

REEVALUATION à J5 :

↓

Si la clinique ne s'améliore pas

SCANNER

↓

Si pas d'indication chirurgicale,
continuer jusqu'à l'amélioration clinique

ROCEPHINE 2gr x 1
+
OFLOCET 200mg x 2
ou FOSFOCINE 4gr x 3

DUREE du TRAITEMENT

Quand l'évolution est favorable

HOMME
21 jours

FEMME
8 à 10

*amikacine 20 mg/kg x 1
ou gentamicine 3 à 5 mg/kg x 1

ANNEXE 7

RECUEIL DES DONNEES

Provenance : **Réanimation Thionville**

Chambre : Dossier : Poids : Taille :

Motif d'admission : Date d'admission :

Date d'administration / antibiotiques										

ATCD:

date :													
GB													
ventilé?													
PCR													
TEMP													
CREAT													
URÉE													
GOT													
voies													
IDF?													
U													

observations / résultats labo :

ANNEXE 8

Liste des données utilisées dans le tableau EXCEL des Statistiques

Répondre par 1 = OUI, 0 = NON

Nom du Patient : **Age :** **N° de dossier :**

Renseignements administratifs :

Date d'entrée à l'hôpital
Date d'entrée en réanimation
Provenance du malade :
Domicile ou assimilé
Court séjour
Moyen ou long séjour

Infections nosocomiales

Nature de l'infection :

Inhalation
Pneumonie
Surinfection bronchique
Infection urinaire
Péritonite
Autre infection digestive
Infection cutanée
Septicémie
Méningite
Autre infection
Infection non identifiée

Terrain particulier :

Choc septique
Détresse respiratoire
Immunodépression sévère
Insuffisance rénale
Insuffisance respiratoire
Allergie aux antibiotiques

SEQUENCE ANTIBIOTHERAPIE 1 :

Date début
Documentée
Nom spécialité 1 – voie d'administration – posologie – durée
Nom spécialité 2 – voie d'administration – posologie – durée
Nom spécialité 3 – voie d'administration – posologie – durée
...etc...
Résultat (0 = échec, 1 = succès)
Antibiothérapie adaptée

SEQUENCE ANTIBIOTHERAPIE 1 + n (n > 1) :

Date début
Documentée
Nom spécialité 1 – voie d'administration – posologie – durée
Nom spécialité 2 – voie d'administration – posologie – durée
Nom spécialité 3 – voie d'administration – posologie – durée
…etc…
Résultat (0 = échec, 1 = succès)
Antibiothérapie adaptée

Germes identifiés :

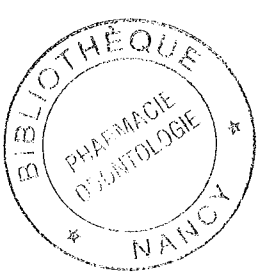
Germe 1 :

Date du prélèvement
Nature du prélèvement
Nom du germe
Sensibilité à l'antibiogramme

Germe 1 + n (n > 1) :

Date du prélèvement
Nature du prélèvement
Nom du germe
Sensibilité à l'antibiogramme

Date de sortie du service ou date de décès :



N° d'identification PM Nancy 06n°205

TITRE

MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE A L'HOPITAL
Etude de la Situation dans un Service de Réanimation Polyvalente Adulte et Impact de la mise en place de Mesures d'Amélioration

Thèse soutenue le 17 octobre 2006

Par Marie-Anne CITTON ép. GIULIANI

RESUME

Les professionnels de santé directement concernés par l'utilisation des antibiotiques s'accordent à penser depuis plusieurs années qu'un programme d'optimisation de l'antibiothérapie est devenu nécessaire et urgent. Pour cela, plusieurs actions nationales ont été menées ces dernières années, et les recommandations qui en découlent obligent les établissements de santé à se doter d'une structure opérationnelle en 3 niveaux, qui aura pour but principal d'encadrer la prescription des antibiotiques.
Les services de réanimation sont des services comptant pour 15 à 20% des budgets des établissements, bien qu'ils ne représentent que 5% des admissions. Les infections nosocomiales y sont fréquentes, du fait de la densité des soins et des actes nécessaires à la suppléance des fonctions vitales. A cela s'ajoute l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes aux antibiotiques, due à la grande fréquence de prescription d'antibiotiques dans cette population.
D'où le choix du Service de Réanimation Polyvalente Adulte de l'Hôpital Bel Air de Thionville pour effectuer notre étude. Tout d'abord, nous avons effectué une étude rétrospective qui permet d'établir depuis 1998, un état des lieux des consommations en antibiotiques du service, de son écologie bactérienne ainsi que de l'émergence de bactéries multirésistantes. Les conclusions de cette étude seront vérifiées lors de l'étude suivante prospective et descriptive menée au sein du service de réanimation de novembre 2005 à août 2006. Cette étude est constituée de 3 étapes : une étape d'état des lieux des modalités de prescription de cette unité, une étape d'élaboration de mesures d'amélioration, et enfin une étape de mise en place et de suivi de ces mesures.
Les résultats de cette étude sont bénéfiques, montrant un changement des habitudes de prescription et une diminution des coûts. Ces résultats sont le fruit de la collaboration d'une équipe pluridisciplinaire, et dans une démarche de qualité des soins, une telle mesure ne peut qu'être recommandée.

MOTS CLES : Optimisation - Antibiothérapie - Recommandations – Réanimation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme R. PRIANO	Service Pharmacie CHR METZ-THIONVILLE	Expérimentale ☑ Bibliographique ☐ Thème ❻

Thèmes
❶Sciences fondamentales ❷Hygiène/Environnement
❸Médicament ❹Alimentation - Nutrition
❺Biologie ❻Pratique professionnelle