



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de la mise en place des recommandations de bon usage sur la
consommation d'antibiotiques dans deux services de réanimation
du Pas-de-Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2019 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Anne Margot Feige

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Kipnis Eric

Assesseurs :

Madame le Professeur Faure Karine

Monsieur le Docteur Robin Emmanuel

Monsieur le Docteur Alfandari Serge

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Van Grunderbeeck Nicolas

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures et tableaux	2
Résumé	3
Introduction	4
Matériel et méthodes	7
1. Plan expérimental	7
2. Population étudiée	7
3. Description des services de réanimation	7
4. Mise en place des recommandations de bon usage	8
5. Données recueillies	9
6. Objectifs et critères de jugements	13
7. Méthodologie statistique	15
8. Considérations éthiques	15
Résultats	16
1. Diagramme des flux	16
2. Caractéristiques démographiques	17
3. Caractéristiques des infections	19
4. Consommation globale d'antibiotiques des services de réanimation	20
5. Carabapénèmes	26
6. Fluoroquinolones	28
7. Anti-SMR	31
8. Réévaluation et désescalade des antibiothérapies	34
9. Durée des antibiothérapies	35
Discussion	39
1. Consommations antibiotiques	39
2. Utilisation des carbapénèmes	42
3. Durée des antibiothérapies	43
4. Réévaluation et désescalade des antibiotéhrapies	45
5. Limites de l'étude	46
6. Perspectives futures	48
Conclusion	49
Bibliographie	50
Annexes	56
Annexe 1 : Fascicule « Recommandations de bon usage des antibiotiques en réanimation »	
Annexe 2 : Affiche « Indications exclusives des carbapénèmes »	
Annexe 3 : Affiche « Antibioques : plus ≠ mieux »	
Annexe 4 : Evolution des consommations antibiotiques de la réanimation du CH de Lens de 2008 à 2018.	
Annexe 5 : Distribution des consommations antibiotiques des réanimations.	

Annexe 6 : Evolution des consommations antibiotiques de la réanimation du CH d'Arras de 2010 à 2018.

Annexe 7 : Consommation globale d'antibiotiques (DDJ/1000JH) des services comparées à la consommation médiane des services de réanimation français.

Annexe 8 : Consommation de carbapénèmes (DDJ/1000JH) des services comparées à la consommation médiane des services de réanimation français.

Annexe 9 : Nombre annuel de cas d'EBLSE du service de réanimation de Lens.

Liste des abréviations

- Anti-SMR : Anti-staphylocoques résistant à la méthicilline
- APACHE II : Acute physiology, Age, Chronic Health Evaluation II
- CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
- C3G : Céphalosporine de 3ème generation
- CH : Centre hospitalier
- DDJ : Dose Définie Journalière
- EBLSE : Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu
- IGS II : Index de Gravité Simplifié II
- JH : Journée d'hospitalisation
- OMS : Organisation Mondiale pour la Santé
- PCT : Procalcitonine
- SARM : *Staphylocoque aureus* résistant à la méthicilline
- SFAR : Société Française d'Anesthésie et Réanimation
- SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment
- SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

Liste des tableaux et des figures

- Figure 1 : diagramme des flux.
- Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population globale.
- Tableau 2 ; Caractéristiques démographiques selon le site.
- Tableau 3 : Caractéristiques des infections.
- Tableau 4 : Consommation comparée des antibiotiques en DDJ/1000 JH par classe de la réanimation de Lens.
- Figure 2 : Evolution des consommations d'antibiotiques par année et par famille de la réanimation de Lens.
- Tableau 5 : Consommation comparée des antibiotiques en DDJ/1000 JH par classe de la réanimation d'Arras.
- Figure 3 : Evolution des consommations d'antibiotiques par année et par famille de la réanimation d'Arras.
- Tableau 6 : Utilisation des carbapénèmes.
- Figure 4 : Evolution des consommations de carbapénèmes de la réanimation de Lens. 2008-2018.
- Figure 5 : Evolution des consommations de carbapénèmes de la réanimation d'Arras. 2010-2018.
- Figure 6 : Evolution des consommations de fluoroquinolones de la réanimation de Lens. 2008-2018.
- Figure 7 : Evolution des consommations de fluoroquinolones de la réanimation d'Arras. 2010-2018.
- Tableau 7 : Utilisation des fluoroquinolones et anti-SMR.
- Figure 8 : Evolution des consommations d'anti-SMR de la réanimation de Lens. 2008-2018.
- Figure 9 : Evolution des consommations d'anti-SMR de la réanimation d'Arras. 2010-2018.
- Tableau 8 : Identification microbiologique et désescalade antibiothérapie.
- Figure 10 : Durée de l'antibiothérapie des infections communautaires.
- Figure 11 : Durée de l'antibiothérapie des infections communautaires selon le site infecté.
- Figure 12 : Durée de l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins.

Résumé

Contexte : La menace représentée par les résistances bactériennes impose la mise en place de mesures de bon usage des antibiotiques. Dans ce cadre, la SFAR et SRLF ont conjointement édité en 2014 des recommandations formalisées d'experts spécifiques aux réanimations. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la mise en place de ces recommandations sur la consommation d'antibiotiques.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude avant-après dans deux services de réanimation polyvalente du Pas-de-Calais. Notre intervention consistait en la diffusion des recommandations dans une démarche éducationnelle comportant une session de formation accompagnée d'un guide format poche et d'aides mémoires affichés dans les services. Le critère de jugement principal était la consommation globale d'antibiotiques post-intervention en DDJ/1000JH. Un audit comparatif des pratiques et de l'adhésion aux recommandations était réalisé sur une période 3 mois.

Résultats : 67% des patients hospitalisés en réanimation recevaient au moins une antibiothérapie au cours de leur séjour. La consommation globale d'antibiotiques de la réanimation de Lens diminuait de 10,8% (1380,06 vs 1547,21 DDJ/1000JH) après intervention, s'inscrivant dans la suite d'une baisse constante entamée en 2011. A Arras, la consommation globale d'antibiotiques augmentait de 42% après intervention (2224,68 vs 1567,06 DDJ/1000JH). La consommation annuelle y était en hausse depuis 2012. La durée médiane des antibiothérapies était de 7 jours et diminuait significativement pour les infections communautaires à Lens après intervention (5,5j versus 7j, $p=0,032$).

Conclusion : L'impact de la mise en place des recommandations paraît conditionné à l'existence dans ces services d'un programme global et pluridisciplinaire de gestion des antibiotiques.

Introduction

La lutte contre les résistances bactériennes aux antimicrobiens constitue plus que jamais une priorité sanitaire mondiale [1].

Le développement des résistances est un processus naturel permanent d'adaptation des bactéries à la pression de sélection exercée par les antibiotiques. Apparues dès l'avènement des antibiotiques, leur propagation s'est accélérée ces quinze dernières années pour atteindre des niveaux hautement préoccupants. Cette tendance est nette pour les bacilles GRAM négatifs avec une explosion des Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (E-BLSE). En 2016, les proportions de souches d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) étaient de 11,2% pour *E.coli* et 28,9% pour *K.pneumoniae* alors qu'elles étaient respectivement de 6,7% et de 18,7% en 2009 [2,3]. Plus préoccupants encore, sont les épisodes rapportés d'épidémies d'infections à Entérobactéries productrices de Carbapénémases.

Les mécanismes d'émergence et de diffusion des résistances sont complexes mais l'association entre consommation d'antibiotiques et développement des résistances est clairement établie [4]. La surconsommation d'antibiotiques et leur mésusage encore répandu (posologie et durée inadaptées) tiennent une place centrale dans l'explosion de l'antibiorésistance [5]. Bien que la consommation d'antibiotiques en milieu hospitalier se soit stabilisée depuis 2013, elle ne diminue pas significativement et la France reste l'un des plus gros consommateurs d'antibiotiques d'Europe. Elle se place au 16^{ème} rang européen en 2016 avec une consommation de 2,2 DDJ pour 1000 habitants par jour [6].

En parallèle à la montée de l'antibiorésistance, l'arsenal thérapeutique s'amenuise. Très peu de nouvelles molécules voient le jour. Et la conjonction de ces facteurs conduit à des difficultés voir des impasses thérapeutiques, sources de morbi-mortalité. L'antibiorésistance causerait 12500 décès en France chaque année [7]. A ce rythme de croissance, on estime qu'elle sera responsable de 10 millions de morts annuelles à travers le monde à l'horizon 2050 devenant alors la première cause de mortalité à l'échelle mondiale [8]. A l'enjeu sanitaire s'ajoute un enjeu économique. L'allongement des durées de traitement et d'hospitalisation, le recours à des antibiotiques plus coûteux majorent également les dépenses de santé [9]. La surconsommation d'antibiotiques par rapport aux pays européens de référence génère, à elle seule, un surcoût pour la France estimé entre 71 et 442 millions d'euros [10].

La problématique de l'antibiorésistance revêt une importance toute particulière dans les services de réanimation. La grande vulnérabilité des patients (âge, comorbidités, dérégulation immunitaire ...) combinée à l'utilisation de techniques invasives, portes d'entrée aux micro-organismes, leur confèrent une susceptibilité accrue aux infections. La moitié des patients présentera une infection au cours de son séjour en réanimation et 60 à 70% d'entre eux recevront au moins une antibiothérapie [11,12]. La consommation d'antibiotiques y est trois fois supérieure à celle des services conventionnels [13]. La pression de sélection qui en résulte place les services de réanimation à l'épicentre du développement et de la diffusion des résistances bactériennes. Les densités d'incidence des infections à *S.aureus* résistant à la méticilline et EBLSE y sont respectivement 2 et 3 fois plus élevées que dans l'ensemble des services de court séjour [14]. L'impact sanitaire est considérable : pour

un patient de réanimation être infecté par un organisme résistant est associé à une augmentation de la mortalité [9] [15].

Préserver l'efficacité des antibiotiques disponibles et ceux à venir, enrayer le développement et la propagation des résistances, améliorer le pronostic de nos patients et diminuer les coûts : tels sont les objectifs des plans d'actions nationaux et européens de lutte contre l'antibiorésistance [16]. Ils ne sauraient être atteints sans un usage raisonné des antibiotiques encouragé et guidé par la mise en place de programmes de gestion des antibiotiques [17]. Dans cette optique d'optimisation de la prescription des antibiotiques, la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) éditaient conjointement en 2014 des recommandations formalisées d'experts sur le bon usage des antibiotiques à visée curative en réanimation [18].

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la mise en place de ces recommandations sur la consommation d'antibiotiques dans deux services de réanimation.

Matériels et méthodes

1. Plan expérimental

Il s'agissait d'une étude de type avant – après multicentrique se déroulant dans les services de réanimation polyvalente des centres hospitaliers (CH) de Lens et Arras.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusion

Tout patient hospitalisé en réanimation polyvalente présent sur la période du 1^{er} avril 2018 au 30 juin 2018. La population témoin était composée des patients hospitalisés en réanimation polyvalente sur la période du 1^{er} avril 2017 au 30 juin 2017. Chaque service était son propre témoin.

2.2. Critères de non inclusion

Patients mineurs

3. Description des services de réanimation

L'étude prenait place dans les services de réanimation polyvalente des CH d'Arras et de Lens dans le département du Pas-de-Calais. Ces deux hôpitaux comptent respectivement 1114 et 973 lits.

Le service de réanimation de Lens comprend 15 lits gérés par une équipe de 10 médecins. Le ratio infirmière patients est de 1 : 2.5 en service de jour et de 1 : 3 en garde de nuit.

Le service de réanimation d'Arras comprend 12 lits gérés par une équipe de 10 Médecins. Le ratio infirmière patients y est de 1 : 2,5 en service de jour et 1 : 3 en

garde de nuit.

4. Mise en place des recommandations de bon usage des antibiotiques

4.1. Recommandations SFAR/SRLF

Intitulés « Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation », ces recommandations formalisées d'experts ont été publiées en septembre 2014 [16]. Les recommandations concernant spécifiquement les procédures de diagnostic microbiologique au niveau des laboratoires ont été écartées de cette étude.

4.2. Calendrier

La formation se déroulait au mois de janvier 2018 au CH de Lens et au mois de mars 2018 au CH d'Arras. Elle s'adressait à l'ensemble du personnel médical junior et sénior.

4.3. Supports de diffusion des recommandations

La diffusion des recommandations se faisait dans un premier temps au cours d'une séance d'enseignement oral avec support visuel PowerPoint®. Cet enseignement était articulé en deux parties. La première consistait en la sensibilisation des professionnels de santé à la problématique de l'antibiorésistance par l'exposé de l'état des lieux des résistances bactériennes et de leurs conséquences sanitaires et économiques à court, moyen et long terme. La seconde partie en l'exposé point par point des recommandations.

Un fascicule format poche (10,5 x 14,8 cm) (annexe 1) était rédigé et distribué aux prescripteurs juniors et seniors. Un exemplaire était laissé en libre accès dans les

services. Ce fascicule, spécifique à la réanimation, venait en complément d'un guide d'antibiothérapie complet propre à chaque hôpital déjà disponible en 2017.

Deux posters format A4 plastifiées étaient affichées au sein des services dans des zones garantissant leur visibilité à proximité des postes de prescription (annexes 2 et 3).

5. Données recueillies

Le recueil des données était rétrospectif

5.1. Données patients et définitions

Les données étaient extraites du dossier médical et des feuilles de prescriptions et de surveillance journalières sur support papier. Les résultats de biologie générale et de microbiologie étaient informatisés et accessibles à partir des logiciels Cristal-Link (Open Source) et Millenium® (Cerner, Kansas City, USA) au CH de Lens et Clinicom® (Siemens Health Services, Montpellier, France) au CH d'Arras.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Variables démographiques : âge, sexe, poids, durée de séjour.
- Comorbidités : score de Charlson, immunodépression telle que définie dans le score APACHE II.
- Ventilation invasive et durée, insuffisance rénale sévère et épuration extra-rénale.
- Caractéristiques de l'infection : site, nature communautaire, nosocomiale de l'infection et/ou associée aux soins à l'entrée, infection nosocomiale en cours de séjour [17].

- Utilisation carbapénèmes, adéquation de la prescription aux recommandations, existence et utilisation d'une alternative aux carbapénèmes.

La prescription probabiliste de carbapénèmes était considérée conforme aux recommandations lorsque les critères suivants étaient réunis (d'après Bedos et al. [18]) :

- En traitement probabiliste d'une infection bactérienne communautaire : l'association chez un patient d'un antécédent connu de colonisation et/ou infection à EBLSE, ou à *P.aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois quel que soit le site et d'un sepsis ou choc septique.
- En traitement probabiliste d'une infection bactérienne associée aux soins/nosocomiale : l'association d'un sepsis ou d'un choc septique et d'au moins deux des critères suivants : traitement antérieur par une C3G, une fluoroquinolone (dont monodose) ou association pipéracilline-tazobactam dans les 3 mois ; portage d'une E-BLSE ou d'un *P.aeruginosa* résistant à la ceftazidime (cefta-R) sur un prélèvement de moins de trois mois quel que soit le site ; une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois ; le fait pour un patient de vivre en EPHAD ou dans un service de soins de longue durée et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ; une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème.

Sepsis et choc septique répondaient à la nouvelle définition recommandée en 2016 par la Society of Critical Care Medicine et de la European Society of Intensive Care Medicine [19]. Le Sepsis était défini par l'augmentation d'au moins deux points du score SOFA. Le choc septique était défini par l'association d'un sepsis, de

l'utilisation de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mmHg et d'un chiffre des lactates > 2 mmol/L après correction de l'hypovolémie.

- Utilisation de fluoroquinolones, adéquation de la prescription de fluoroquinolones aux recommandations.

Les indications validées d'utilisation des fluoroquinolones étaient (d'après Bedos et al. [18]) : légionellose grave prouvée (en association avec macrolide ou rifampicine), infections osseuses et du pied diabétique (et/ou sur matériel) après antibiogramme, et prostatites après antibiogramme. En sus la prescription de fluoroquinolones était considérée inappropriée lorsque le patient avait reçu une fluoroquinolone dans les 6 mois précédents ou lorsqu'une fluoroquinolone était utilisée en association à une bêtalactamine dans le choc septique en remplacement de l'utilisation d'un aminoside.

- Utilisation d'un antibiotique anti-staphylocoques résistants à la méticilline (anti-SMR) (Vancomycine, Linézolide, Daptomycine).

Les indications probabilistes d'anti-SMR retenues étaient (d'après Bedos et al. [18]) : Infections sévères (sepsis ou choc septique) associées aux soins et colonisation à SARM (< 12 mois), et/ou hémodialyse chronique, et/ou lésion cutanée chronique et/ou présence d'un cathéter de longue durée et/ou patient de long séjour.

- Durée de l'antibiothérapie dans les infections communautaires et les pneumonies associées aux soins.

La durée de l'antibiothérapie retenue était de 7 jours pour les infections communautaires (infections respiratoires basses hors pleurésies, infections urinaires hors prostatites, Infections intra-abdominales hors foyers profonds non drainés, infections des tissus mous, bactériémie hors bactériémie à SARM) d'évolution favorable et hors immunodépression.

La durée de l'antibiothérapie retenue était de 8 jours pour les pneumonies associées aux soins d'évolution favorable hors immunodépression.

- Identification microbiologique et désescalade effectuée sur les données de l'antibiogramme si disponible avant la sortie du patient.
- Réévaluation de l'antibiothérapie à 48 – 72 heures de son initiation inscrite dans le dossier médicale. Pour être validée, la mention devait comporter une indication concernant la poursuite ou non de l'antibiothérapie.
- Surveillance de la Procalcitonine (PCT) toutes les 48 à 72 heures après le 3^{ème} jour.
- Arrêt de l'antibiothérapie si PCT < 0,5 ng/ml ou diminution de plus de 80% par rapport à sa valeur maximale, dans les infections respiratoires basses, hors immunodépression.

5.2. Données de consommation antibiotiques

L'indicateur de consommation d'antibiotiques retenu était le nombre de Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 journées d'hospitalisation (JH). Il nous était fourni par les pharmacies intra-hospitalières.

La DDJ est une unité de mesure définie par l'OMS. Elle correspond à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70kg d'une substance utilisée dans son indication principale [20]. A chaque antibiotique référencé dans la classification ATC correspond une DDJ.

Le nombre de DDJ est obtenu par calcul selon la formule :

$$\text{Nombre DDJ} = \frac{\text{Nombre total de grammes de l'antibiotique}}{\text{Valeur de la DDJ en grammes}}$$

Le nombre total de grammes de l'antibiotique est déterminé à partir du nombre d'unités de l'antibiotique délivrées aux services de réanimation par la pharmacie.

Le nombre de DDJ est rapporté au nombre de journées d'hospitalisation du service sur la période temporelle étudiée fourni par le DIM de chaque hôpital.

6. Objectifs et critères de jugement

6.1. Objectif principal

Evaluer l'impact de la mise en place des recommandations de bon usage SFAR/SRLF sur la consommation d'antibiotiques dans le cadre de l'évolution de la consommation d'antibiotiques au cours des dernières années.

6.2. Critère de jugement principal

Consommation globale d'antibiotiques exprimée en nombre de DDJ/1000JH. La comparaison portait sur la période avril à décembre 2018 versus avril à décembre 2017 pour le CH d'Arras et Janvier à décembre 2018 versus janvier à décembre 2018 pour le CH de Lens.

6.3. Objectifs et critères de jugement secondaires

- Evaluer l'impact de la mise en place des recommandations sur la consommation des carbapénèmes, fluoroquinolones, et anti-SMR (Vancomycine, Daptomycine, Linézolide). Nombre de DDJ/1000JH.
- Description de l'évolution des consommations globales et par classe des antibiotiques sur dix ans entre 2008 et 2018. Nombre de DDJ/1000JH
- Evaluer l'adhésion aux recommandations concernant :
 - Le bon usage des carbapénèmes, des fluoroquinolones et des anti-SMR. Proportion de prescriptions adéquates de chacun de ces antibiotiques.
 - La durée de l'antibiothérapie dans les infections communautaires
 - La durée de l'antibiothérapie dans les pneumonies associées aux soins
 - La réévaluation à 48-72 heures tracée dans le dossier médical
 - La surveillance de la PCT toutes les 48-72 heures au-delà du 3^{ème} jour
 - L'arrêt de l'antibiothérapie si la PCT est $< 0,05$ ng/ml et/ou $< 80\%$ de sa valeur maximale pour les infections respiratoires basses.

7. Méthodologie statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et pourcentage et comparées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher selon la taille de l'effectif.

Les variables quantitatives dont la distribution ne suivaient pas une loi normale (test de Shapiro-Wilk) ont été décrites par leur médiane et intervalle interquartile [25-75%].

Leurs distributions ont été comparées par le test non paramétrique U de Mann-Whitney. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide logiciel Xlstat version 2019.1.

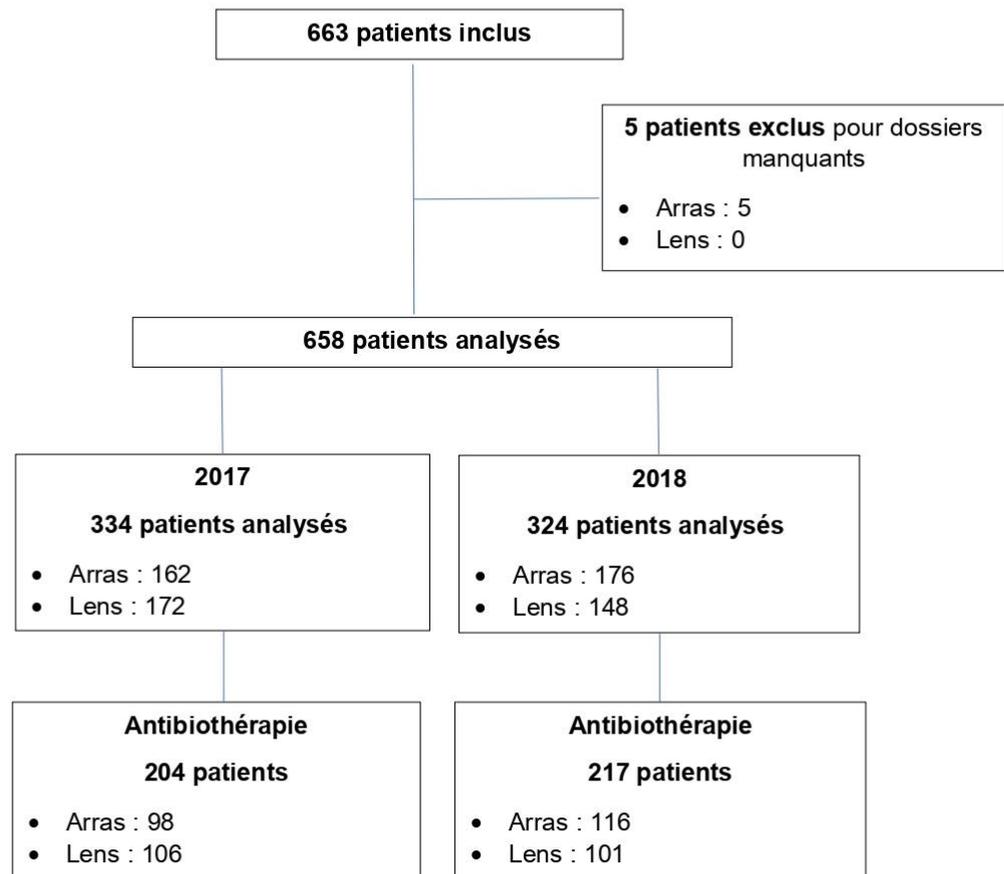
8. Considérations éthiques

Notre étude est hors cadre de la loi Jardé après avis de la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille.

Résultats

1. Diagramme des flux

Figure 1 : diagramme des flux



Soixante et un pourcent des patients hospitalisés en réanimation recevaient au moins une antibiothérapie à visée curative en 2017 et 67% en 2018 ($p=0,15$).

2. Caractéristiques démographiques des patients

Les caractéristiques des patients sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Les patients de la réanimation de Lens étaient comparables sur les deux périodes. A Arras la durée de séjour était significativement plus courte en 2018 et les patients se différenciaient par leur score IGS II significativement plus bas.

Tableau 1 : caractéristiques démographiques de la population globale					
	Avril-juin 2017		Avril-juin 2018		
	Tout patient (n = 334)	ATB (n = 204)	Tout patient (n = 324)	ATB (n = 217)	p
Âge médiane	65 [54-74]	65 [55-75]	65 [52-72]	65 [55-72]	0,37
Homme	192 (57%)	122 (60%)	176 (54%)	124 (57%)	0,64
Poids	78 [66-92]	79 [66-94]	80 [69-96]	80 [69-97]	0,14
Durée de séjour	4 [2-8]	6 [3 -9,3]	4 [2-7]	5 [3-8]	0,13
Score de sévérité à l'entrée					
IGS II moyenne	44 [32-60]	49 [35-64]	42 [30-59]	43 [30-61]	0,03
SOFA	5 [3-8]	6 [4-8]	6 [3-9]	6 [3-9]	0,94
Motif d'admission					
Médical	258 (77%)	158 (77%)	261 (80%)	170 (78%)	0,83
Chirurgical	76 (23%)	46 (23%)	63 (19%)	47 (22%)	
Comorbidités					
Score de Charlson	4 [2-6]	4 [2-6]	4 [2-5]	4 [2-6]	0,29
Immunodépression	28 (8%)	19 (9%)	34 (11%)	27 (12%)	0,18
Ventilation invasive	167 (50%)	114 (56%)	148 (44%)	109 (50%)	0,25
Durée ventilation invasive	3 [1-5]	3 [2-6]	3 [1-6]	3 [2-7]	0,79
Epuration extra-rénale	51 (15%)	26 (13%)	38 (12%)	33 (15%)	0,47
Insuffisance rénale sévère	97 (29%)	73 (36%)	99 (31%)	76 (35%)	0,87
Devenir					
Décès en réanimation	69 (21%)	49 (24%)	61 (19%)	44 (20%)	0,35
Décès intra – hospitalier post réanimation	12 (4%)	10 (5%)	13 (4%)	10 (5%)	0,88
Nombre (%) et médiane [intervalle inter-quartile]					

	ARRAS					LENS				
	Avril-juin 2017		Avril-juin 2018		<i>p</i>	Avril-juin 2017		Avril-juin 2018		<i>p</i>
	Tout patient (n=162)	ATB (n=98)	Tout patient (n=176)	ATB (n=116)		Tout patient (n=172)	ATB (n=106)	Tout patient (n=148)	ATB (n=101)	
Âge médiane	68 [56-77]	69 [58-78]	66 [59-75]	67 [60-76]	0,87	62 [52-73]	63 [53-73]	61 [47-70]	63 [50-70]	0,13
Homme	89 (55%)	63 (64%)	89 (51%)	61 (53%)	0,08	103 (60%)	59 (56%)	87 (59%)	63 (62%)	0,32
Poids	78 [66-92]	79 [66-94]	80 [69-96]	80 [69-97]	0,14	79 [67-92]	80 [65-95]	80 [68-96]	79 [67-96]	0,36
Durée de séjour	4,5 [3-8]	7 [4-10,7]	4 [2-7]	5 [3-8]	0,03	4 [2-7]	5 [3-9]	4 [2-7]	6 [3-8]	0,31
Score de sévérité à l'entrée										
IGS II	47 [33-64]	54 [40-68]	46 [31-64]	48 [33-69]	0,04	41 [29-55]	46 [32-59]	40 [27-54]	41 [28-55]	0,19
Score SOFA	5 [3-8]	6 [4-8]	5 [3-8]	5 [3-9]	0,27	5 [3-7]	6 [4-8]	6 [3-9]	7 [4-9]	0,32
Motif d'admission										
Médical	125 (77%)	78 (80%)	147 (84%)	95 (82%)	0,67	133 (77%)	80 (75%)	114 (77%)	75 (74%)	0,84
Chirurgical	37 (23%)	20 (20%)	29 (16%)	21 (18%)		39 (23%)	26 (25%)	34 (23%)	26 (26%)	
Comorbidités										
Score de Charlson	4 [2-6]	4 [3-6]	4 [2-6]	4 [2-6]	0,52	4 [1-6]	4 [2-6]	3 [1-5]	4 [2-5]	0,35
Immunodépression	17 (10%)	13 (13%)	21 (12%)	15 (13%)	0,94	11 (6%)	6 (6%)	13 (9%)	12 (12%)	0,11
Ventilation invasive	64 (40%)	49 (50%)	71 (40%)	52 (45%)	0,45	103 (60%)	65 (61%)	77 (52%)	57 (56%)	0,47
Durée ventilation invasive	3 [1-6]	4 [2-7]	2 [1-5,5]	3 [1-6]	0,10	2 [1-4,5]	3 [2-5]	3 [2-7]	4 [2-8]	0,05
Epuration extra-rénale	33 (20%)	16 (16%)	24 (14%)	22 (19%)	0,62	18 (11%)	10 (9%)	14 (9%)	11 (11%)	0,73
Insuffisance rénale sévère	47 (29%)	36 (37%)	57 (32%)	45 (39%)	0,76	50 (29%)	37 (35%)	42 (28%)	31 (31%)	0,52
Devenir										
Décès en réanimation	32 (20%)	24 (24%)	32 (18%)	23 (20%)	0,41	37 (22%)	25 (24%)	29 (20%)	21 (21%)	0,63
Décès intra-hospitalier post-réanimation	11 (7%)	9 (9%)	7 (4%)	5 (4%)	0,15	1 (0,6%)	1 (0,9%)	6 (4%)	5 (5%)	0,10
Nombre (%) et médiane [intervalle inter-quartile]										

3. Caractéristiques des infections

Cinquante neuf virgule trois pourcents des patients présentaient une infection à leur entrée en réanimation en 2017 et 58,0% en 2018, $p < 0,94$. Il s'agissait d'une infection communautaire pour 65,3% d'entre elles en 2017 et 71,5% en 2018. Vingt neuf patients (8,7%) développaient au moins une infection nosocomiale au cours de leur séjour en 2017 et 32 (9,9%) en 2018, $p=0,69$.

Le tableau 3 détaille les caractéristiques des infections en fonction du site.

Tableau 3 : caractéristiques des infections						
	Réanimation Arras			Réanimation Lens		
	Avril-juin 2017	Avril-juin 2018	<i>p</i>	Avril-juin 2017	Avril-juin 2018	<i>p</i>
Infection, nombre de patients						
Infection à l'entrée	89 (54,9%)	100 (56,8%)	0,81	104 (60,4%)	97 (65,5%)	0,41
Infection communautaire	51 (57,3%)	77 (77%)	0,08	75 (72,1%)	64 (65,9%)	0,43
Infection nosocomiale acquise en réanimation	19 (11,7%)	16 (9%)	0,53	10 (5,8%)	16 (10,8%)	0,15
Site infection						
Poumon	61 (57,5%)	74 (56,9%)	0,97	57 (49,6%)	57 (50,0%)	0,95
Urine	13 (12,4%)	12 (9,2%)	0,59	9 (7,8%)	9 (7,9%)	0,99
Intra-abdominale	16 (15,1%)	32 (24,6%)	0,10	22 (19,1%)	24 (21,1%)	0,84
Peau et tissus mous	2 (1,9%)	2 (1,5%)	0,76	5 (4,3%)	9 (7,8%)	0,40
SNC	2 (1,9%)	1 (0,8%)	0,86	2 (1,7%)	3 (2,6%)	0,99
Ostéoarticulaire	0	1 (0,8%)	NA	3 (2,6%)	1 (0,9%)	0,62
Endovasculaire	1 (0,9%)	3 (2,3%)	0,76	2 (1,7%)	4 (3,5%)	0,67
Bactériémie nue	7 (6,6%)	1 (0,8%)	0,03	5 (4,3%)	4 (3,5%)	0,99
Indéterminé	3 (2,8%)	4 (3,1%)	0,78	8 (7%)	2 (1,8%)	0,11
Autres	1 (0,9%)	0	NA	2 (1,7%)	1 (0,9%)	0,99
Bactéries multirésistances tous prélèvements confondus						
EBLSE	9 (5,6%)	10 (5,7%)	0,85	20 (11,6%)	9 (6,1%)	0,13
SARM	10 (6,2%)	5 (2,8%)	0,22	6 (3,5%)	6 (4,1%)	0,97
Nombre (%)						

4. Consommation globale d'antibiotiques des services de réanimation

4.1. Consommation globale d'antibiotiques du service de réanimation de Lens

4.1.1. Consommation antibiotique après intervention

La consommation d'antibiotiques connaissait une baisse de 10,8% en 2018 comparativement à l'année 2017.

Parmi les antibiotiques dont la consommation diminuait, l'amoxicilline enregistrait la baisse la plus importante et participait pour 24,9% à la diminution de consommation des antibiotiques. Venaient ensuite le métronidazole (10,6%), la vancomycine (6,0%) et la lévofloxacine (5,4%).

La distribution des consommations restait similaire. En tête des consommations d'antibiotiques se plaçaient les C3G (17,4% en 2017 vs 19,4% en 2018) suivies de l'amoxicilline-acide clavulanique (15,7% vs 16,9%) puis l'amoxicilline (14,0 vs 10,7%). Les carbapénèmes représentaient en 2018 2,6% des antibiotiques consommés (2,7% en 2017), les anti-SRM 7,6% (6,7% en 2017) et les fluoroquinolones 3% (3,9% en 2017).

Le tableau 4 compare les consommations d'antibiotiques globale et par classe des périodes janvier-décembre 2017 et 2018.

Tableau 4 : Consommation comparée des antibiotiques en DDJ/1000 JH par classe de la réanimation de Lens			
Classe antibiothérapie	Janvier – décembre 2017	Janvier – décembre 2018	Evolution par rapport à 2017 (%)
Amoxicilline	217,05	147,75	-31,9
Amoxicilline - ac. clavulanique	243	232,93	-4,1
Pénicillines M	53,26	47,54	-10,7
Pipéracilline-tazobactam	68,02	63,37	-6,8
Temocilline	0	10,41	100,0
Céphalosporines 1ère et 2ème générations	50,34	45,61	-9,4
C3G injectables sans activité sur <i>P.aeruginosa</i>	268,75	267,73	-0,4
Céfotaxime	209,04	196,47	-6,0
Ceftriaxone	54,46	69,22	27,1
Ceftobiprole	5,25	2,04	-61,1
C3G injectables actives sur <i>P.aeruginosa</i> (dont J01DD52 et J01DI54)	45,27	40,49	-10,6
Carbapénèmes	41,41	36,25	-12,5
Autres bêta-lactamines	5,25	2,04	-61,1
Sulfamides	50,52	34,83	-31,1
Macrolides et apparentés	93,36	93,98	0,7
Aminosides	100,49	92,1	-8,3
Fluoroquinolones	61,24	41,8	-31,7
Glycopeptides	36,12	17,09	-52,7
Linézolide	34,67	24,5	-29,3
Daptomycine	32,18	64,23	99,6
Imidazolés	106,43	77,33	-27,3
Cyclines	13,34	10,3	-22,8
Rifampicine	2,41	8,98	272,6
Divers	24,20	20,80	-14,0
Total	1547,31	1380,06	-10,8

4.1.2. Evolution des consommations annuelles

L'évolution des consommations décrivait une inflexion progressive amorcée en 2011. La consommation d'antibiotiques a diminué de 43,9% depuis 2010 avec un taux de décroissance moyen de 6,9% par an. Sur cette période 2010-2018, on enregistre une baisse de l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des C3G (+20,9%) (annexe 4). Elles représentaient 10% de la consommation globale d'antibiotiques en 2010 contre 21% en 2018 (annexe 5).

La figure 2 illustre l'évolution des consommations d'antibiotiques au CH de Lens depuis 2008

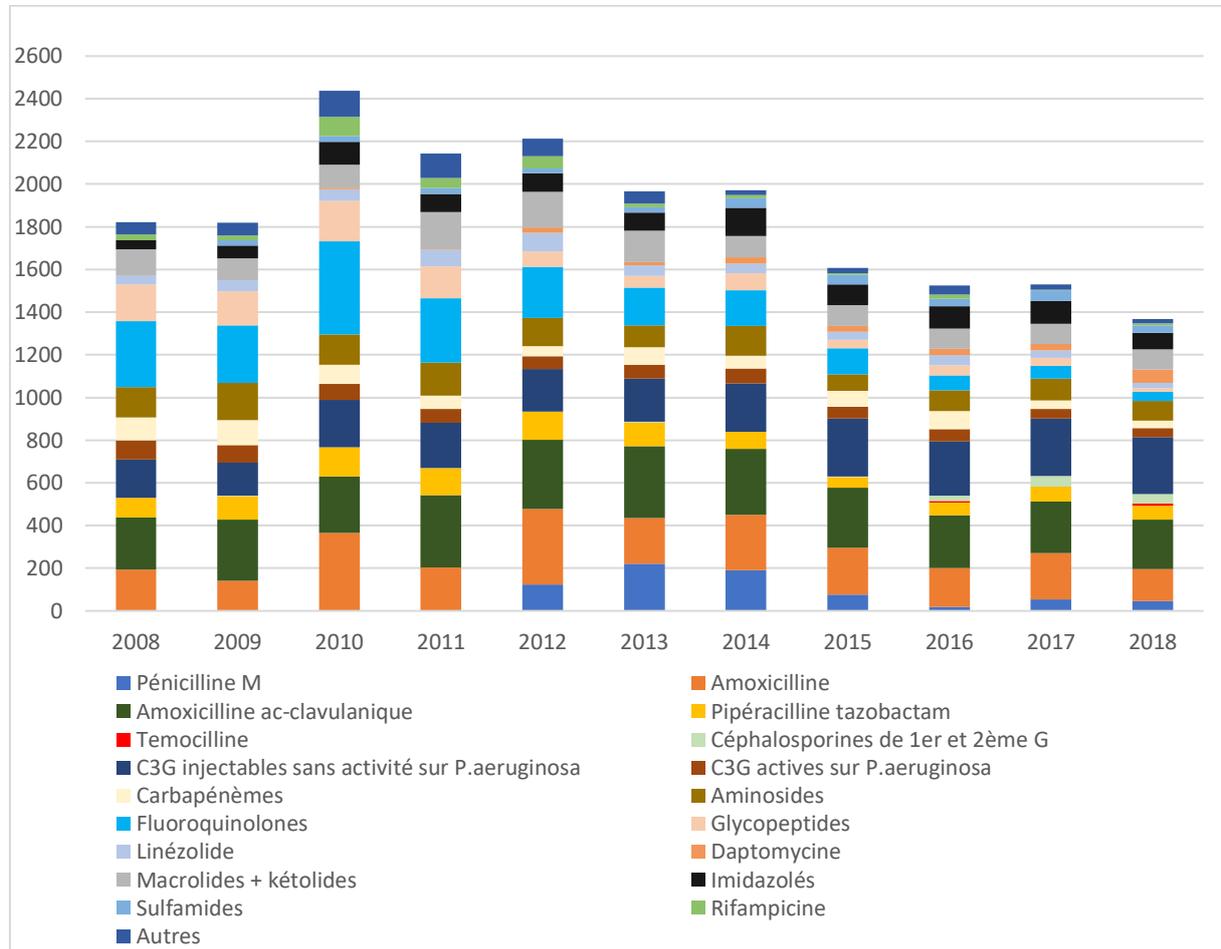


Figure 2 : Evolution des consommations d'antibiotiques par année et par famille de la réanimation de Lens. 2008-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

4.2. Consommation globale d'antibiotiques du service de réanimation d'Arras

4.2.1. Consommation antibiotique après intervention

Sur la période avril-décembre 2018, la consommation globale d'antibiotique augmentait de 42% comparativement à 2017.

Les C3G restaient les antibiotiques les plus consommés (26,1% vs 21,1% en 2017).

Le cefotaxime comptait pour 74% des C3G consommées. La part de l'amoxicilline augmentait (15,6% vs 12,2% en 2017) dépassant celle de l'amoxicilline acide-clavulanique (14,5% vs 17,8% en 2017).

Le tableau 5 compare les consommations d'antibiotiques globale et par classe des périodes pré et post-intervention.

Tableau 5 : Consommation comparée des antibiotiques en DDJ/1000 JH par classe de la réanimation d'Arras			
Classe antibiothérapie	Avril-décembre 2017	Avril-décembre 2018	Evolution par rapport à 2017 (%)
Pénicillines A sans inhibiteur	191,86	348,13	+81,4
Amoxicilline + ac-clavulanique	278,50	322,67	+15,9
Pénicillines M	51,38	115,42	+124,6
Pipéracilline-tazobactam	162,64	241,70	+48,6
Céphalosporines 1ère et 2ème G	5,28	17,48	+230,9
Céphalosporines 3ème G	329,91	580,69	+76,0
<i>Céfotaxime</i>	220,97	427,67	+93,5
<i>Ceftriaxone</i>	58,56	66,28	+13,2
C3G Inj. actives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (dont J01DD52 et J01DI54)	50,38	86,02	+70,7
Carbapénèmes	29,70	84,22	+183,6
Autres bêta-lactamines	7,15	1,59	-77,8
Sulfamides	64,23	57,42	-10,6
Macrolides et apparentés	81,15	149,41	+84,1
Aminosides	68,07	41,93	-38,4
Fluoroquinolones	108,54	59,08	-45,6
Glycopeptides	14,01	9,01	-35,7
Linezolide	41,21	24,68	-40,1
Daptomycine	49,75	35,06	-29,52
<i>ATB anti-SRM*</i>	105,14	70,74	-32,7
Imidazolés	67,65	97,12	+43,6
Cyclines	3,84	0,00	-100,0
Rifampicine	10,51	35,45	+237,2
Divers	92,63	63,37	-31,6
Total	1 567,06	2 224,68	+42,0

4.2.2. Evolution des consommations annuelles

La consommation annuelle connaissait en 2018 une hausse de 8,8% par rapport à l'année 2017 . Elle s'inscrivait en hausse depuis 2012 avec un pic de consommation en 2016. Elle était multipliée par un facteur 1,7 par rapport à son nadir de 2011 (annexe 6). La plus forte augmentation concernait la consommation de pipéracilline-tazobactam (x13). La consommation de C3G doublait, les plaçant en tête des consommations.

La figure 3 illustre l'évolution des consommations d'antibiotiques de la réanimation d'Arras depuis 2010

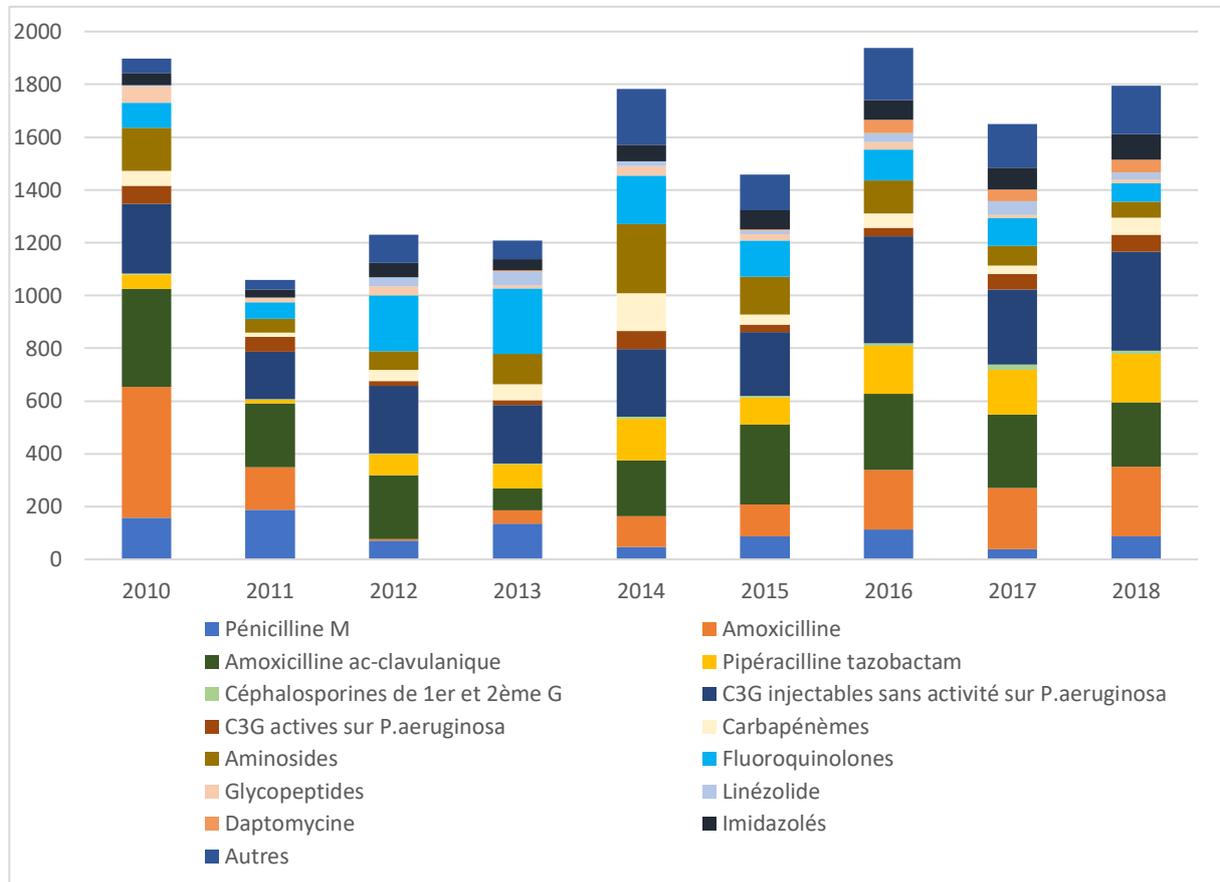


Figure 3 : Evolution des consommations d'antibiotiques par année et par famille de la réanimation d'Arras. 2010-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

5. Carbapénèmes

5.1. Utilisation des carbapénèmes

Le nombre de patients exposé aux carbapénèmes était semblable d'une année à l'autre (14 (4.3% [IC95% : 2.6-7,1]) en 2017 vs 15 (4.5% [IC95% : 2.7-7.3%]) en 2018, $p=0,93$). La prescription probabiliste de carbapénèmes était dans la majorité des cas non conforme aux recommandations. Une alternative aux carbapénèmes était possible dans 79% [IC95% : 52-92] des cas en 2017 et 47% [IC95% : 25-70] en 2018. Elle était effectivement utilisée dans respectivement un et deux cas.

Le tableau 6 détaille les modalités d'utilisation des carbapénème.

Tableau 6 : Utilisation des carbapénèmes			
	Pré-intervention 2017	Post-intervention 2018	<i>p</i>
Nombre de patients exposé (%)			
Tous sites	14 (4,3%)	15 (4,5%)	<i>0,93</i>
Arras	8 (4,9%)	8 (4,5%)	
Lens	6 (3,5%)	7 (4,7%)	
Infections nosocomiale (%)			
Tous sites	12 (86%)	15 (100%)	<i>NA</i>
Arras	7 (88%)	8 (100%)	
Lens	5 (83%)	7 (100%)	
Prescription probabiliste			
Tous sites	9 (64%)	8 (53%)	<i>NA</i>
Arras	4 (50%)	3 (38%)	
Lens	5 (83%)	5 (71%)	
Adéquation aux recommandations			
Tous sites	1 (11%)	3 (38%)	<i>NA</i>
Arras	0	2 (67%)	
Lens	1 (20%)	1 (20%)	
Alternative carbapénème			
Tous sites	11 (79%)	7 (47%)	<i>NA</i>
Arras	6 (75%)	3 (38%)	
Lens	5 (83%)	4 (57%)	
Utilisation alternative			
Tous sites	1 (9%)	2 (29%)	<i>NA</i>
Arras	0	1 (33%)	
Lens	1 (20%)	1 (25%)	
<i>Nombre et pourcentage (%)</i>			

5.2. Consommation des carbapénèmes

5.2.1. Consommation de carbapénèmes du service de réanimation de Lens

La consommation de carbapénèmes diminuait de 12,5% en 2018 en comparaison à l'année 2017. Après une phase d'augmentation entamée en 2013, leur consommation repartait à la baisse en 2017. En 2018, on enregistrait une baisse de 56,7% par rapport au rebond de 2016 et de 66,3% par rapport à la consommation de 2008.

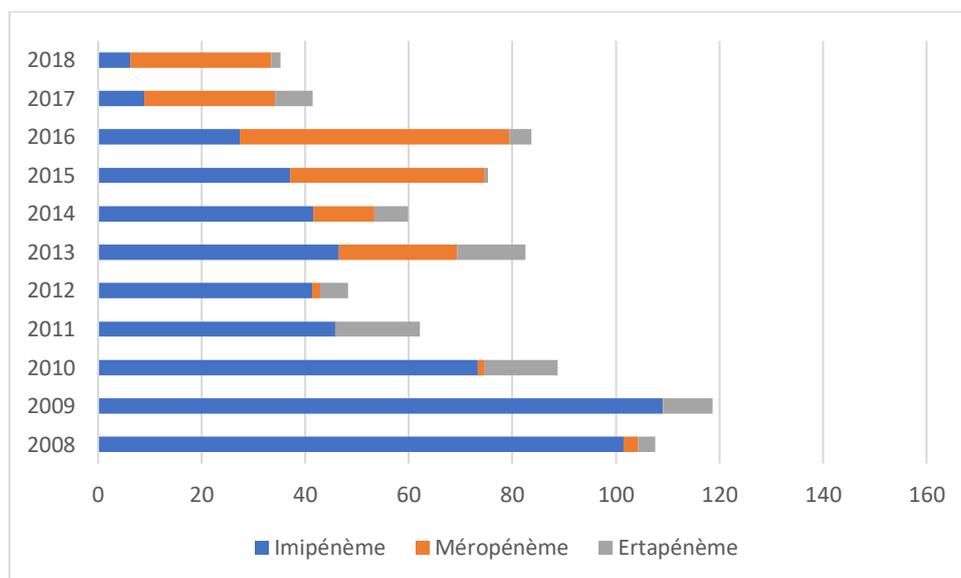


Figure 4 : Evolution des consommations de carbapénèmes de la réanimation de Lens. 2008-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

5.2.2. Consommation de carbapénèmes du service de réanimation d'Arras

Leur consommation triplait entre les périodes avril-décembre 2017 et 2018. Cette augmentation concernait à la fois l'imipénème (42,9 vs 10 DDJ/1000JH) et le méropénème (35,6 vs 12,08 DDJ/1000JH).

L'évolution de leur consommation était marquée par une fluctuation des consommations d'une année à l'autre. La consommation de carbapénèmes en 2018 était de 63,72 DDJ/1000JH contre 57,32 DDJ/1000JH en 2010 (+ 11%). La part des carbapénèmes dans la consommation totale d'antibiotiques restait stable : 3,5% en

2018 contre 3% en 2010.

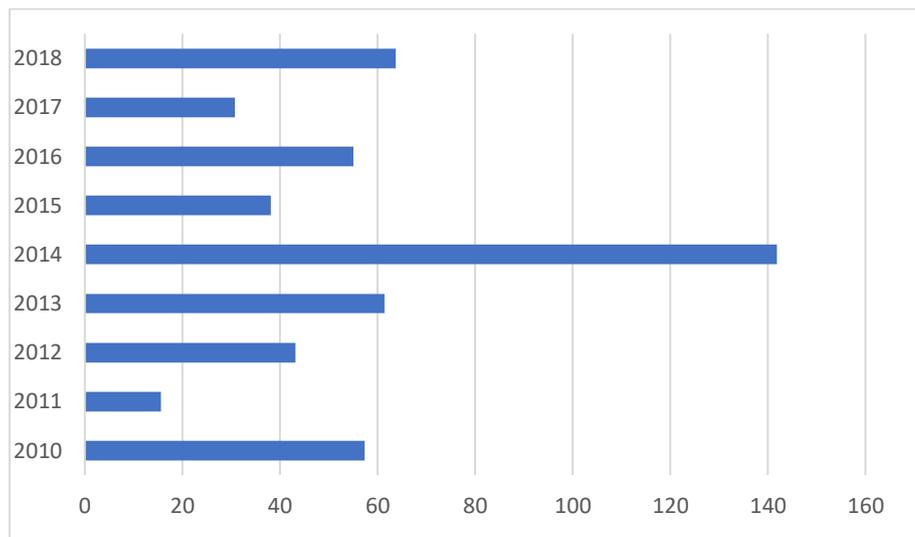


Figure 5 : Evolution des consommations de carbapénèmes de la réanimation d'Arras. 2010-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

6. Fluoroquinolones

6.1. Utilisation des fluoroquinolones

Le nombre de patients exposé aux fluoroquinolones était plus bas en 2018 sans que la différence soit statistiquement significative (30 (6.6% [IC95% : 6.6-12.9]) en 2017 vs 19 (5.7% [IC95% : 3.7-8.7]) en 2018, $p=0,11$). Cette tendance était retrouvée dans les deux hôpitaux. L'adéquation des prescriptions de fluoroquinolones aux recommandations était faible et n'augmentait pas de manière significative entre les deux périodes (17% [IC95% : 7-34] en 2017 vs 26% [IC95% : 12-49] en 2018, $p=0,41$).

6.2. Consommation des fluoroquinolones

6.2.1. Consommation de fluoroquinolones du service de réanimation de Lens

La consommation de Fluoroquinolones baissait de 31,7% entre les années 2017 et 2018 (61,2 vs 41,8 DDJ/1000JH). Cette baisse était la plus marquée pour la Levofloxacin (- 14,5 DDJ/1000 JH ; - 43,7%).

L'utilisation de fluoroquinolones diminuait progressivement à partir de 2011. Cette diminution concernait toutes les molécules de la classe et représentait en 2018 une baisse de 90,4% par rapport à 2010. Les fluoroquinolones représentaient 20% des antibiotiques consommés en 2010 contre 3% en 2018 (annexe 5)].

La figure 6 illustre l'évolution des consommations de Fluoroquinolones de la réanimation de Lens depuis 2008.

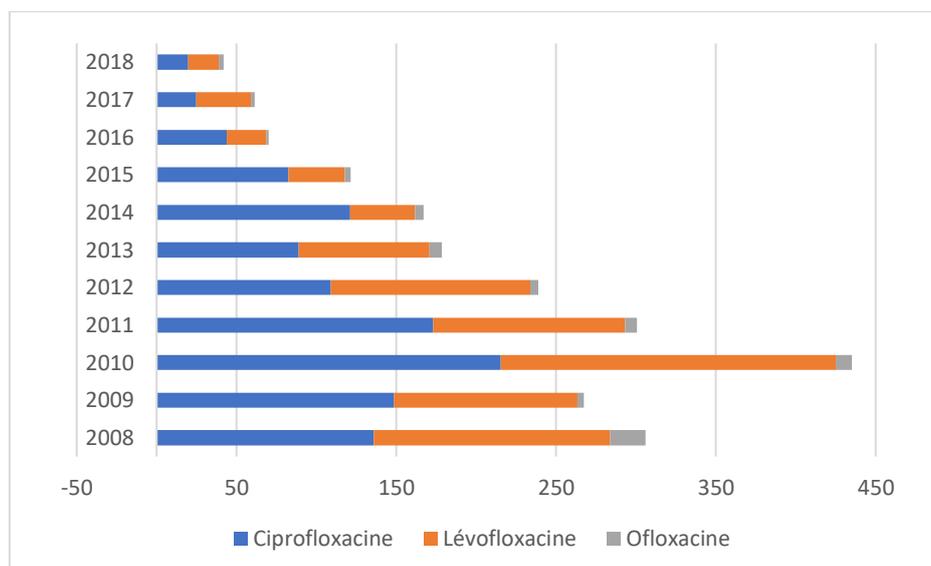


Figure 6 : Evolution des consommations de fluoroquinolones de la réanimation de Lens. 2008-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

6.2.2. Consommation de fluoroquinolones du service de réanimation d'Arras

Leur consommation diminuait de 49,5% entre les périodes avril-décembre 2017 et 2018.

Cette baisse portait majoritairement sur la ciprofloxacin (14,9 vs 69,7 DDJ/1000JH, -54,6%) alors que la consommation de levofloxacin ne variait pas. Elle s'inscrivait dans la continuité d'une baisse amorçait en 2014. Leur consommation était divisée par 3,5 entre 2013 et 2018.

La figure 7 illustre l'évolution des consommations de Fluoroquinolones de la réanimation d'Arras depuis 2010.

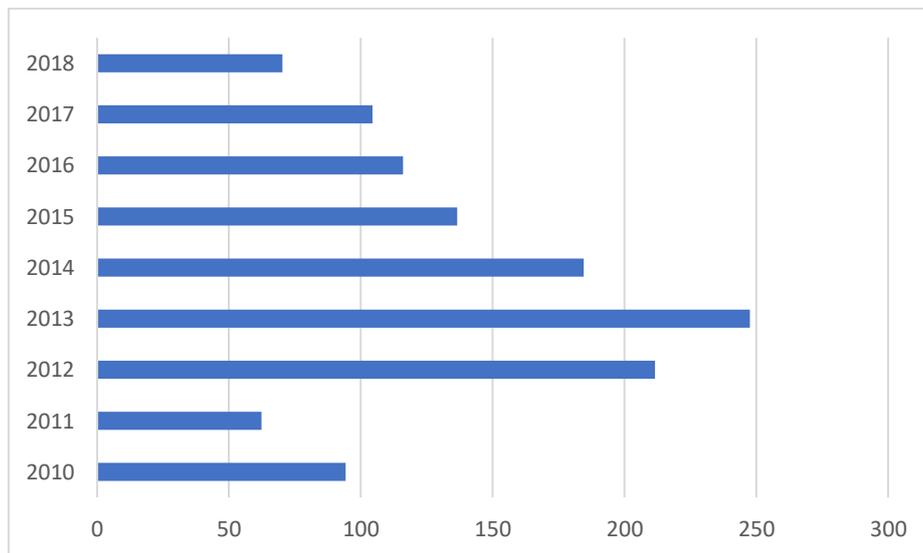


Figure 7 : Evolution des consommations de fluoroquinolones de la réanimation d'Arras. 2010-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

7. Anti-SMR

7.1. Utilisation des anti-SMR

Le nombre de patients exposés aux anti-SMR était semblable sur les deux périodes d'observations. Leur utilisation était majoritairement conforme aux recommandations. Le tableau 7 expose les modalités d'utilisation des fluoroquinolones et anti-SMR.

Tableau 7 : Utilisation des fluoroquinolones et anti-SMR						
	Fluoroquinolones			Anti-SMR		
	<i>Pré-intervention 2017</i>	<i>Post-intervention 2018</i>	<i>p</i>	<i>Pré-intervention 2017</i>	<i>Post-intervention 2018</i>	<i>p</i>
Nombre de patients exposé						
Tous sites	30 (9.3%)	19 (5.7%)	0,11	26 (8.0%)	25 (7.5%)	0,91
Arras	17 (10.5%)	13 (7.4%)	0,42	10 (6.2%)	10 (5.7%)	0,97
Lens	13 (7.5%)	6 (4.1%)	0,28	16 (9.3%)	15 (10.1%)	0,95
Infections nosocomiales						
Tous sites	22 (73%)	11 (58%)	<i>NA</i>	23 (88%)	21 (84%)	<i>NA</i>
Arras	15 (88%)	8 (62%)		10 (100%)	6 (60%)	
Lens	7 (54%)	3 (50%)		13 (81%)	15 (100%)	
Prescriptions probabilistes						
Tous sites	24 (80%)	13 (68%)	<i>NA</i>	20 (77%)	17 (68%)	<i>NA</i>
Arras	14 (83%)	9 (69%)		6 (60%)	4 (40%)	
Lens	10 (77%)	4 (67%)		14 (88%)	13 (87%)	
Adéquation aux recommandations						
Tous sites	5 (17%)	5 (26%)	0,41	12 (60%)	13 (76%)	0,26
Arras	2 (12%)	2 (15%)	<i>NA</i>	3 (50%)	3 (75%)	<i>NA</i>
Lens	3 (23%)	3 (50%)		9 (56%)	10 (67%)	
<i>Nombre et pourcentage (%)</i>						

7.2. Consommation des anti-SMR

7.2.1. Consommation d'anti-SMR du service de réanimation de Lens

La consommation d'anti-SMR était en augmentation en 2018 (+ 2,7% par rapport à 2017). Néanmoins la consommation globale d'anti-SMR en 2018 avait diminué de 58,1% par rapport à son pic de 2010. La diminution de la consommation de vancomycine et linézolide en 2018 était compensée par un doublement de la consommation de daptomycine. Cette évolution est détaillée dans la figure 8.

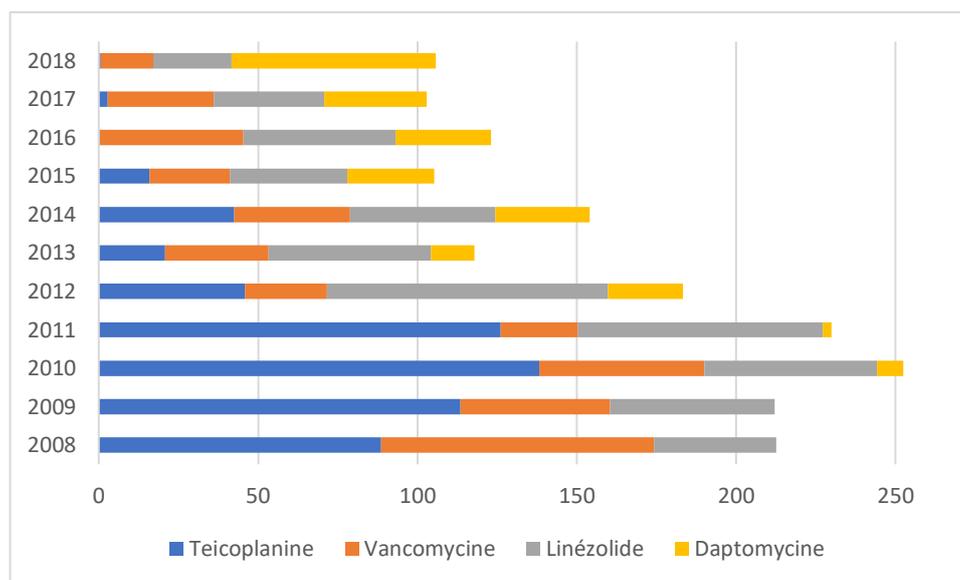


Figure 8 : Evolution des consommations d'anti-SRM de la réanimation de Lens. 2008-2018
Nombre de DDJ/1000 JH

7.2.2. Consommation d'anti-SMR du service de réanimation d'Arras

Leur consommation diminuait de 32,7% entre les périodes avril-décembre 2018 et 2017. Cette diminution concernait l'ensemble des molécules et prédominait sur le Linézolide (- 40,1%).

Bien qu'en baisse, la consommation annuelle de 2018 restait supérieure à son niveau de 2010 (+ 32,5%).

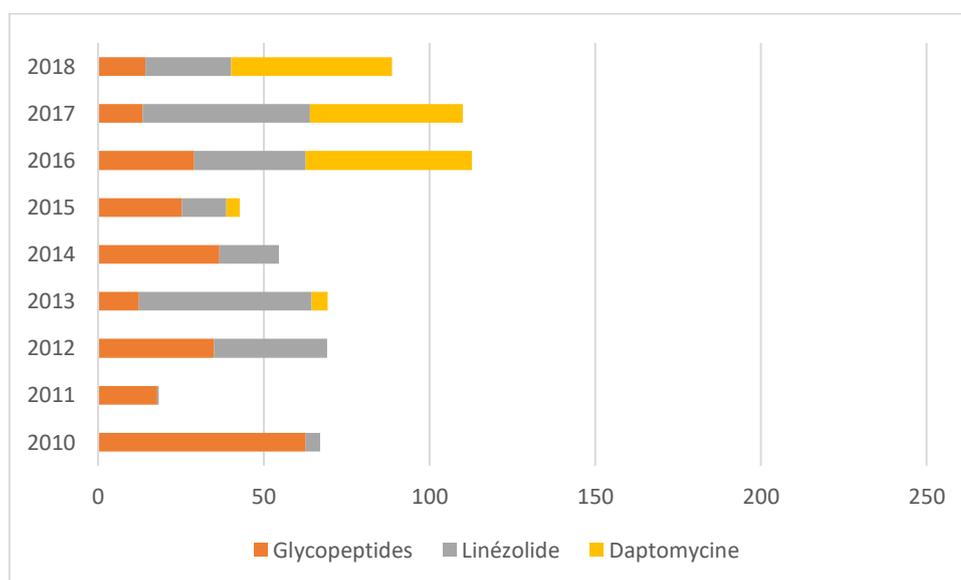


Figure 9 : Evolution des consommations d'anti-SRM de la réanimation d'Arras. 2010-2018

Nombre de DDJ/1000 JH

8. Réévaluation et désescalade

A Lens, la réévaluation de l'antibiothérapie, notifiée dans le dossier, augmentait significativement après intervention (33% [IC95% : 23-43] en 2017 vs 51% [IC95% : 40-61] en 2018, $p=0,01$). Elle ne variait pas significativement à Arras (33% [IC95% : 24-44] en 2017 vs 29% [IC95% : 20-39] en 2018, $p=0,48$).

Une désescalade de l'antibiothérapie était possible dans moins d'un tiers des cas quel que soit l'hôpital et la période (tableau 8).

Tableau 8 : Identification microbiologique et désescalade antibiothérapie			
	Pré-intervention 2017	Post-intervention 2018	
Nombre antibiothérapie tous sites	221	244	
Identification bactérienne			
Tous sites	91 (41,5%)	81 (33,2%)	<i>0,08</i>
Arras	46 (43,4%)	43 (33,1%)	<i>0,10</i>
Lens	45 (39,1%)	38 (33,3%)	<i>0,36</i>
Absence de prélèvements			
Tous sites	9 (4,1%)	16 (6,6%)	<i>0,33</i>
Arras	5 (4,7%)	10 (7,7%)	<i>0,51</i>
Lens	4 (3,5%)	6 (5,3%)	<i>0,74</i>
Désescalade possible			
Tous sites	61 (27,6%)	55 (22,5%)	0,21
Arras	31 (29,2%)	27 (20,7%)	<i>0,13</i>
Lens	30 (26,1%)	28 (24,6%)	<i>0,78</i>
Désescalade			
Tous sites	42 (68,8%)	46 (83,6%)	0,06
Arras	17 (54,8%)	20 (74%)	<i>0,13</i>
Lens	21 (70%)	26 (92,8%)	<i>0,04</i>
Désescalade totale			
Tous sites	34 (55,7%)	38 (69,1%)	0,14
Arras	12 (38,7%)	16 (55,2%)	<i>0,12</i>
Lens	18 (58%)	22 (78,5%)	<i>0,16</i>

Nombre et pourcentage (%)

9. Durée des antibiothérapies

9.1. Durée de l'antibiothérapie dans les infections communautaires

La durée de l'antibiothérapie a pu être analysée pour 68 cas (53,9%) d'infections communautaires en 2017 et 86 (60,9%) en 2018. La durée médiane d'antibiothérapie au cours des infections communautaires passait de 7 jours [5-8] en 2017 à 6 jours [5-7] en 2018, $p=0,073$. Elle était stable d'une période à l'autre à Arras alors qu'elle baissait de façon significative à Lens (7j [5-8,2] en 2017 vs 5,5j [5-7] en 2018, $p=0,032$) (figure 10). La figure 11 illustre les durées d'antibiothérapie en fonction du site infecté. En 2018 à Lens, 13% [IC 95% : 4-27] des antibiothérapies duraient plus de 7 jours de manière injustifiée au regard de l'évolution clinico-biologique. Ce chiffre s'élevait à 11% [IC 95% : 4-24] à Arras à la même période.

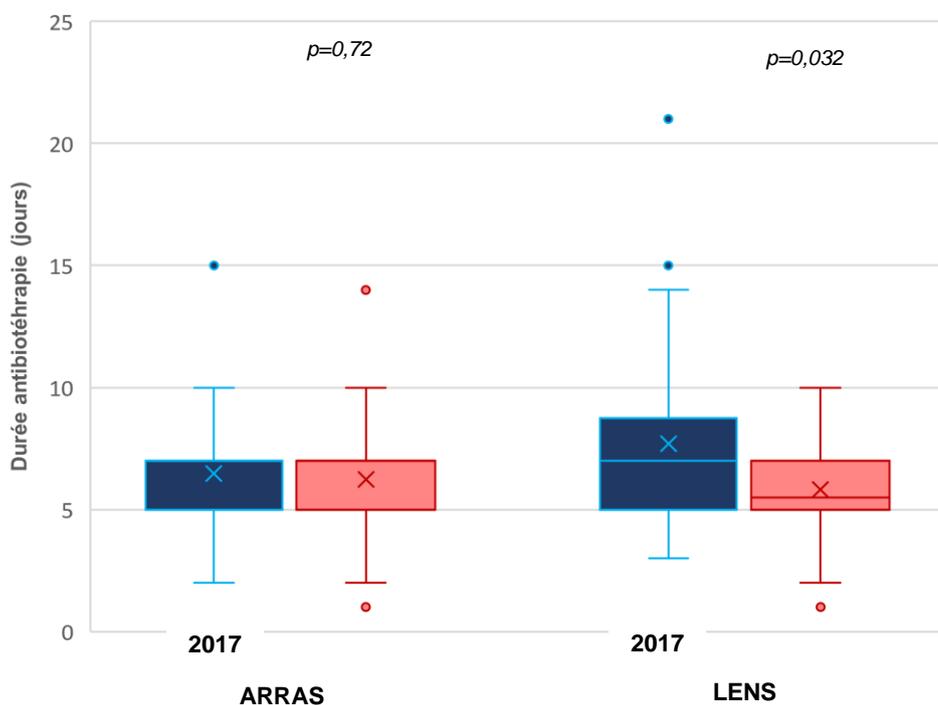


Figure 10 : Durée de l'antibiothérapie des infections communautaires

9.2. Durée de l'antibiothérapie dans les pneumonies associées aux soins

La durée de l'antibiothérapie dans les pneumonies associées aux soins a pu être analysée dans 37 cas (84%) sur la période 2017 et 39 (72%) en 2018. La durée médiane était de 7 jours semblable d'une année à l'autre, $p=0,49$.

Onze pourcents des antibiothérapies avaient une durée supérieure aux recommandations en 2018 à Lens ne diminuant pas significativement après intervention (14% en 2017, $p=0,74$). A Arras, le nombre d'antibiothérapie prolongée de manière injustifiée diminuait significativement après intervention (1 (5% [IC 95% : 1-23]) vs 7 (32% [IC 95% : 16-53], $p = 0,03$).

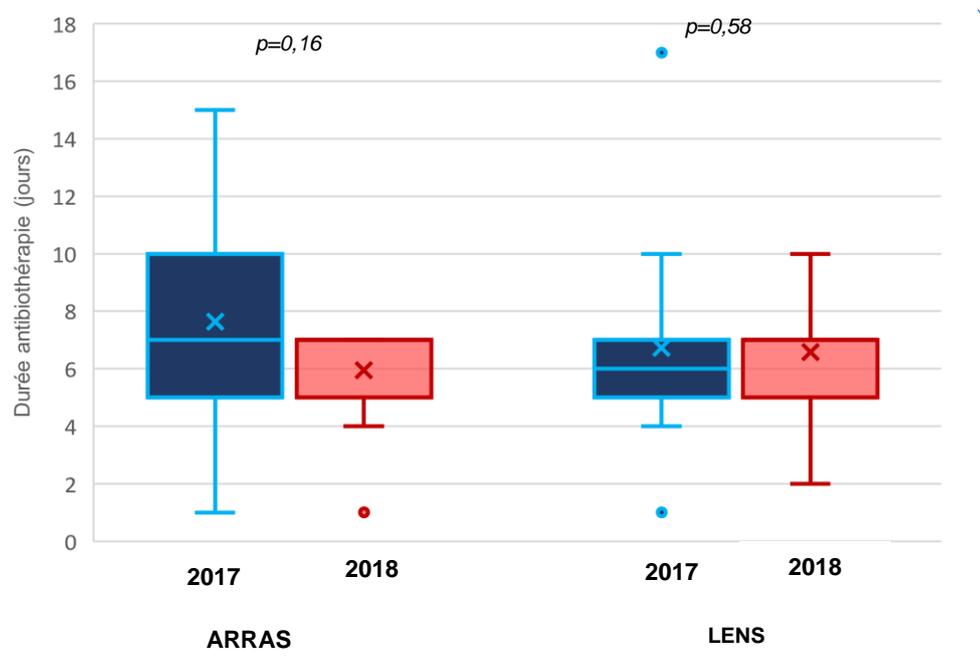


Figure 12 : Durée de l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins

9.3. Utilisation de la PCT

La surveillance de la PCT toutes les 48 à 72 heures après le 3^{ème} jour était similaire d'une période à l'autre (29,5% [IC95% : 22,6-37,1] en 2017 vs 25,3% [IC95% : 18,9-32,6], $p= 0,39$). Elle différait sensiblement entre les deux sites. Elle était de 9,4%[IC95% : 4,2-17,7] à Arras versus 41,9% [IC95% : 31,1-53,5] à Lens en 2018.

L'arrêt de l'antibiothérapie sur les critères de PCT dans le cas des infections respiratoires basses n'évoluait pas significativement d'une période à l'autre (8,6% [IC95% : 3,2-17,7] en 2017 vs 10,4% [IC95% : 4,6-19,5] en 2018, $p = 0,78$). Au CH d'Arras, l'arrêt de l'antibiothérapie sur les critères de PCT était de 2,6% [IC95% : 4,7-13,5] en 2017 et 10,8% [IC95% : 3,6-23,6] en 2018, $p=0,15$. Au CH de Lens, il était de 15,6% [IC95% : 6,9-31,8] en 2017 vs 9,7% [IC95% : 3,4-24 ,9] en 2018 $p=0,74$.

Discussion

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la consommation d'antibiotiques après mise en place des recommandations de bon usage dans deux services de réanimation. Les résultats diffèrent d'un site à l'autre. La consommation globale d'antibiotiques baissait de 10,8% après intervention dans le service de réanimation de Lens, alors qu'elle augmentait de 42 % dans le service de réanimation d'Arras.

Les consommations de fluoroquinolones et d'anti-SMR diminuaient dans les deux sites après intervention. La consommation de carbapénèmes baissait dans le service de réanimation de Lens, mais augmentait dans celui d'Arras.

Dans le service de réanimation de Lens, la durée d'antibiothérapie des infections communautaires diminuait significativement après intervention.

Ces points seront discutés successivement.

1. Consommations antibiotiques

Le service de réanimation du CH de Lens se distingue par une baisse substantielle de sa consommation d'antibiotiques en 2018. L'implication de notre intervention dans cette baisse est à pondérer au regard de l'évolution des consommations des dix dernières années.

La baisse observée en 2018 s'inscrit dans la continuité d'une réduction des consommations amorcée en 2011. En effet, longtemps supérieure à la médiane de la consommation nationale des services de réanimation, la consommation d'antibiotiques du service de réanimation de Lens décroît progressivement pour rejoindre en 2016 le niveau national (annexe 7).

Ce mouvement de décroissance coïncide avec l'arrivée dans le service d'un praticien infectiologue recruté par l'établissement dans une politique de bon usage des

antibiotiques, et participant de façon régulière à l'activité clinique du service [20]. Un guide local d'antibiothérapie sera édité ultérieurement, et des réunions de réévaluation hebdomadaire (pluridisciplinaires depuis 2016) des antibiothérapies mises en place. D'autres facteurs, comme la réduction des durées de séjour ou de ventilation mécanique, ont pu aussi, en modifiant l'épidémiologie infectieuse, changer les pratiques d'antibiothérapie,

La consommation globale d'antibiotiques a été réduite de 43,9% depuis 2010 (annexe 4). Cette baisse concerne toutes les classes d'antibiotiques à l'exception des C3G dont la consommation a augmenté de 20,9% sur la même période. La consommation de C3G dans le service de réanimation de Lens est nettement supérieure à la consommation nationale des services de réanimation (Réa-raisin 2016 : 154 DDJ/1000JH contre 254DDJ/1000JH à Lens). La part importante des infections respiratoires dans le recrutement peut en partie expliquer ces résultats [21]. La situation est préoccupante, compte tenu du haut potentiel de ces molécules à générer des résistances bactériennes [22,23].

Parallèlement la consommation de pénicillines de spectre plus étroit baisse (annexe 4). Ce résultat contraste avec ceux d'études évaluant la consommation antibiotique après implantation d'un programme de bon usage. La baisse de consommation d'antibiotiques à large spectre y est compensée par une augmentation d'usage d'antibiotiques à spectre plus étroit (amoxicilline, amoxicilline-acide. Clavulanique) à l'instar du travail de K Kreitmeyr et al [24]. En revanche, notre résultat est cohérent avec la faible proportion observée de désescalade, et laisse entendre que le nombre de désescalade est encore insuffisant pour espérer diminuer la consommation d'antibiotiques à larges spectres -dont les C3G-[25].

La consommation globale d'antibiotiques du service de réanimation d'Arras continuait

d'augmenter après notre intervention. Elle se place au-dessus de la médiane de consommation des services de réanimation (annexe 7). Il nous manque les indicateurs d'activité de ces dernières années (gravité moyenne des patients, durées de séjour, de ventilation mécanique..) pour apprécier pleinement l'évolution du service d'Arras et expliquer l'augmentation observée des consommations.

Le service de réanimation d'Arras a entamé une restructuration complète de son activité et de son personnel médical en 2012. Ce changement a sans doute retardé la mise en place d'une politique de gestion des antibiotiques. De plus, une infectiologue n'est présente dans l'établissement que depuis 2017, alors que son rôle est central pour promouvoir le bon usage des antibiotiques [26]. Il sera intéressant d'observer l'impact de son arrivée sur l'évolution future de la consommation antibiotique du service. Les réunions de concertations pluridisciplinaires d'infectiologie ont été mises en place en 2017. Hebdomadaires, elles ont pour objet la discussion des cas posant problèmes. Elles gagneraient à étendre leurs prérogatives à la revue exhaustive des antibiothérapies en cours [27]. Ces mesures de bon usage des antibiotiques méritent d'être renforcées avant d'en évaluer l'impact sur les pratiques.

L'absence d'impact de notre intervention sur les consommations d'antibiotiques à Arras soulève les limites de notre stratégie d'implantation. Si les moyens d'éducation employés étaient similaires d'un service à l'autre (session de formation, aide-mémoires), les contextes étaient très différents, pouvant impacter l'adhésion des professionnels aux recommandations [28]. Le pilotage d'un programme d'implantation des recommandations repose sur un leader dont l'influence est d'autant plus marquée que ce dernier est présent au quotidien dans le service [29.30]. Ce ne fut pas le cas à Arras puisqu'aucun des intervenants dans la formation n'avait de présence

permanente dans l'établissement. Et il n'avait pas été désigné de responsable local à ce projet d'implantation.

Par ailleurs, l'impact d'une approche éducationnelle dans le changement des pratiques est variable en fonction de la forme qu'elle revêt [30,31]. Elle a montré un effet positif lorsqu'elle s'intégrait dans une stratégie multimodale et se déroulait de manière participative et interactive en petits groupes de travail et en séances répétées. Notre diffusion exhaustive en une séance unique sans hiérarchisation des problématiques a aussi pu générer un certain degré de confusion autour de ces recommandations.

2. Utilisation des carbapénèmes

Quatre virgule six pourcents des patients hospitalisés en réanimation recevaient un carbapénème au cours de leur séjour. Ce taux était stable d'une période à l'autre. Il est bas, inférieur aux 6,7% de patients exposés rapportés par l'équipe de Liesbet de Bus et al. au cours d'un audit prospectif des consommations antibiotiques sur quatre années, au sein de leur service de réanimation polyvalente [32]. Notre étude couvre une période de trois mois, et pourrait de ce fait avoir sous-estimé le taux d'utilisation des carbapénèmes dans ces services. Néanmoins la consommation quantitative de carbapénèmes correspond à un faible usage : elle se situe sous la médiane de la consommation des services de réanimation français (annexe 8).

La consommation de carbapénèmes des unités de réanimation de Lens a été divisée par 3 en 10 ans alors même que les cas annuels d'EBLSE détectés continuaient d'augmenter traduisant un changement des pratiques de prescriptions (annexe 9). Ce changement a été rendu possible par la modification du rendu des antibiogrammes par la CA-SFM en 2009 [33] permettant le recours à d'autres-classes antibiotiques que les carbapénèmes dans les infections à EBSLE.

Un tiers seulement des prescriptions probabilistes étaient conformes aux recommandations. L'étude de Fary et al., évaluant la pertinence des prescriptions de carbapénèmes, rapporte un taux de conformité des prescriptions de 71% [34]. L'écart peut tenir au fait que les critères retenus de prescription sont plus restrictifs dans les nouvelles recommandations que nous avons évaluées. Il persiste une réticence des prescripteurs aux restrictions d'usage, qui semble tenir à la gravité initiale des patients. Une piste pour contourner ce problème réside dans la réévaluation systématique de ces antibiotiques à 48-72h et à l'usage d'alternatives même en présence d'une infection confirmée à EBLSE, selon les données des antibiogrammes [35,36].

3. Durée des antibiothérapies

La réduction de la durée des antibiothérapies constitue un levier d'action dans la lutte contre les résistances bactériennes [37,38]. La limitation du traitement antibiotique des pneumonies acquises sous ventilation mécanique à 8 jours en place de 15 jours est associée à une réduction significative de l'exposition aux antibiotiques et des effets adverses, sans augmentation du taux d'échec thérapeutique ni de la mortalité [39]. Elle s'est aussi montrée sans risque dans les infections urinaires, intra-abdominales et les bactériémies [40]. La durée d'antibiothérapie désormais recommandée est de 5 à 7 jours pour les infections communautaires respiratoires, intra-abdominales et urinaires d'évolution favorable du patient immunocompétent ; 7 à 8 jours pour les pneumonies associées aux soins. La durée médiane des traitements antibiotiques observée était de 7 jours pour les infections communautaires et les pneumonies associées aux soins avant mise en place de notre intervention. Aussi la diminution des durées de traitement apparaît antérieure à notre action et fait état d'un changement de pratiques déjà bien établi. Le gain à espérer par l'optimisation de la durée de traitement apparaît dès lors limité.

La durée médiane d'antibiothérapie des infections communautaires baissait significativement à Lens après notre intervention. Il faut relativiser cette baisse devant le déséquilibre du nombre d'infections urinaires incluses dans le calcul, alors qu'elles étaient le site pour lequel les durées d'antibiothérapie étaient encore de 14 ou 21 jours en 2017. Néanmoins la baisse de durée de traitement a pu participer à la diminution de consommations d'antibiotiques.

La surveillance de l'évolution par la PCT n'est pas une pratique usuelle dans l'unité de réanimation d'Arras. Elle l'est davantage à Lens, mais malgré une surveillance régulière, la PCT reste peu utilisée comme outil d'arrêt de l'antibiothérapie. La stratégie d'arrêt basé sur des critères de PCT couplés à l'évolution clinique s'est révélée efficace et sans risque pour diminuer la durée des antibiothérapies, y compris chez les patients de soins intensifs [41]. Cependant, avec la diminution des durées recommandées d'antibiothérapie, le gain est modéré. Dans l'étude SAPS, la durée de l'antibiothérapie était plus courte dans le groupe PCT de 1,2 jours [42]. Dans un contexte d'antibiothérapie courte, la place de cette stratégie est actuellement débattue [43].

4. Réévaluation et désescalade des antibiothérapies

La désescalade de l'antibiothérapie consiste à réduire le spectre de celle-ci tout en préservant son efficacité. Elle est le corollaire indispensable d'une stratégie initiale d'antibiothérapie probabiliste à large spectre, telle que recommandée pour les patients en sepsis [44]. L'objectif est de réduire l'exposition aux antibiotiques de large spectre et la pression de sélection. Si son impact sur la diminution des résistances bactériennes reste à être formellement établi, au niveau individuel il n'existe pas d'influence défavorable pour le patient [45]. Certains auteurs avancent même qu'elle serait associée à une amélioration du pronostic [46].

La réévaluation comporte deux volets : l'arrêt des antibiotiques utilisés en association pour revenir à une monothérapie, et la décrémentation au spectre le plus étroit duquel le microorganisme est sensible dans une indication donnée. Notre étude s'est intéressée à cette deuxième composante. Lorsqu'une désescalade était possible, elle était appliquée dans deux tiers des cas et majoritairement pour l'antibiotique du spectre le plus étroit. Si la désescalade augmente significativement en proportion à Lens après notre intervention, elle reste modeste en nombre absolu.

Le faible taux d'identification bactériologique, bien inférieur aux 70% rapportés par l'équipe de Vincent et al. dans EPIC II [9], peut aussi expliquer l'absence de désescalade. Seuls les prélèvements bactériologiques disponibles au moment où le patient était présent dans le service étaient pris en compte. Il en résulte une sous-estimation du nombre d'identification microbiologique mais cela nous place en conditions réelles. Le suivi de la prescription échappe au réanimateur en cas de sortie précoce sans diagnostic microbiologique. Aussi il apparaît important pour optimiser une politique de bon usage des antibiotiques d'en étendre les mesures à l'ensemble des services.

Après exclusion des patients sortis précocement, le taux d'identification reste bas, interrogeant aussi la performance des techniques usuelles de culture et la qualité des prélèvements. Le rendement des hémocultures dépend par exemple de critères de remplissage des flacons, qui se sont montrés être faiblement respectés [47]. Pour optimiser la désescalade des antibiothérapies, les efforts semblent devoir se concentrer sur l'amélioration de l'identification microbiologique [48,49]. Le développement des techniques de diagnostic rapide de type diagnostic syndromique par PCR offre des perspectives intéressantes en ce domaine, en permettant l'obtention d'une identification microbiologique avec antibiogramme dans un délai de 8 heures [49,50]. L'avenir du bon usage des antibiotiques repose probablement aussi sur une optimisation des diagnostics, cliniques et microbiologiques [48,50].

5. Limites de l'étude

A côté des limites de notre stratégie de mise en place décrites plus haut, les principales limites méthodologiques résident dans la courte durée de l'étude, et dans son schéma avant/après.

L'étude couvre une période d'observation de trois mois qui est un reflet partiel des pratiques annuelles. Elle ne prend pas en compte les fluctuations saisonnières de l'épidémiologie infectieuse des services. Par ailleurs, le faible nombre de prescriptions de carbapénèmes et anti-SMR sur la période ne permet pas de comparer les pratiques sur les deux périodes. Cela limite aussi l'interprétation des données de conformité des prescriptions. Enfin les données liées aux patients et à l'activité des services sont restreintes à cette période, et ne peuvent être mises en perspective pour expliquer les variations de consommations d'antibiotiques. Nous ne disposons pas non plus de l'ensemble de l'écologie bactérienne des services, déterminant majeur de la

consommation antibiotique. Nous ne pouvons donc pas conclure sur l'imputabilité de notre intervention dans l'évolution des consommations antibiotiques.

La consommation antibiotique est l'indicateur le plus largement répandu et admis de suivi d'un programme de bon usage, et les recommandations de 2014 allaient dans ce sens [181,51]. L'indicateur employé dans notre étude est le nombre de DDJ/1000JH. Développé par l'OMS dans un besoin de standardisation des mesures, il permet une comparaison géographique et un suivi temporel des consommations mais reste imparfait. En particulier, il sur ou sous-estime les consommations lorsque les posologies prescrites s'écartent des DDJ définies par l'OMS comme c'est souvent le cas en réanimation (épuration extra-rénale, fortes posologies initiales) [51]. Pour pallier ces limites, Benic et al recommandent de combiner au moins deux indicateurs d'utilisation des antibiotiques parmi les onze qu'ils retiennent dans leur consensus [52]. Il nous manque à l'heure actuelle l'outil informatique de suivi qui nous donnera accès à ces indicateurs (« Day of therapy », Doses prescrites journalières ..), et à une meilleure estimation de nos consommations.

L'efficacité d'une politique de bon usage des antibiotiques ne saurait s'apprécier que sur la base d'un indicateur de consommations. Le STEWARD panel propose 6 critères d'évaluation, dont l'incidence des résistances bactériennes qu'il aurait été intéressant d'intégrer à notre étude [53]. Elles doivent être l'objet d'une étude annexe.

6. Perspectives futures

Pour la première fois dans ces services, il est réalisé un audit des consommations d'antibiotiques. Ce travail est indispensable dans le cadre du suivi d'une politique de bon usage des antibiotiques [54] Non seulement il permet le suivi de l'effet des mesures déployées, mais pointe également les domaines problématiques sur lesquels les actions futures devront se concentrer.

Notre étude met en évidence une surconsommation de C3G dans les deux services. Une action prioritaire à venir sera de réaliser un audit approfondi des consommations de C3G pour en comprendre les raisons (patients et/ou mésusage), et déterminer les champs d'actions possibles.

La mise en évidence d'une augmentation des consommations globales d'antibiotiques dans la réanimation d'Arras est un signal devant inciter à renforcer les mesures de bon usage, dans un programme formalisé, multidisciplinaire, piloté par l'équipe locale [48,54].

Une étape fondamentale dans le développement de nos programmes de gestion des antibiotiques sera l'informatisation des prescriptions pharmaceutiques. L'informatique s'impose comme un outil indispensable [31]. Elle offre des possibilités étendues d'outils d'aide à la prescription et à la réévaluation systématique (du rappel systématique au « systematic stop-orders ») [31,55]. Elle favorise aussi la constitution de volumineuses bases de données, qui donnent accès à des indicateurs pertinents de suivi (score de spectre des antibiotiques, doses prescrites journalières, durées...) [51].

Conclusion

La diffusion des recommandations de bon usage a impacté différemment les consommations d'antibiotiques des deux services de réanimation évalués. Les succès de leur mise en place paraît lié à l'existence d'un programme plus global de gestion d'antibiotiques, et à l'implication locale des professionnels de santé.

Il reste des axes d'amélioration devant faire l'objet d'actions futures, dont la systématisation de la réévaluation des antibiotiques larges spectres, et l'optimisation des diagnostics cliniques et microbiologiques.

Un travail complémentaire devra déterminer l'impact de ces mesures sur l'évolution des résistances bactériennes dans ces unités.

Bibliographie

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. 2016. Consultable sur : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. 2009. Consultable sur : https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf
3. Rogues, AM, Dumartin C, Amadéo B, Venier AG, Marty N et al. Relationship Between Rates of Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus Aureus and Pseudomonas Aeruginosa Isolates From 47 French Hospitals. Infection Control & Hospital Epidemiology 2007 ; 28, 1389-95.
4. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. Annals of Intensive Care 2011 ; 1 : 47.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. Annual Epidemiological Report for 2016. Consultable sur : https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-AMC.pdf
6. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Institut de veille sanitaire ; 2015. Consultable sur : <http://invs.sante.fr>
7. Jim O'Neill, Tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. Consultable sur : https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
8. Cosgrove, Sara E. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. Clinical Infectious Diseases 2006 ; 42 : 82-89.

9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units (EPIC I). *JAMA* 2009 ; 302 : 2323-29.
10. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K et al. Sepsis in European Intensive Care Units: Results of the SOAP Study. *Critical Care Medicine* 2006 ; 34 : 344-53.
11. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB Raisin : résultats 2014. Santé publique France, 2016. Consultable sur : <http://www.invs.santepubliquefrance.fr>
12. Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. Santé publique France 2017. Consultable sur : <http://www.invs.santepubliquefrance.fr>
13. Paramythiotou E, Routsis C. Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 2016 ; 5 : 111-120.
14. Comité interministériel pour la santé. Première réunion du Comité interministériel pour la santé : maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2016. Consultable sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
15. De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med* 2015 ; 42 : 2063-2065.
16. Bédos JP, Allaouchiche B, Armand-Lefèvre L, Baldesi O, Bouadma L et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation* 2014 ; 23 : 558-82.
17. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS). Actualisation de la définition des infections nosocomiales. 2007. Consultable sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 ; 315 :801.
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The ATC/DDD system. Consultable sur : <https://www.whocc.no>.
20. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin N Am*, 2011 ; 25 : 245-60.

21. Chidiac C. SPILF. AFSSAPS. Systemic antibiotherapy for the treatment of lower respiratory tract infections. Community acquired pneumonia, acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis. *Med Mal Infect*, 2011 ; 41 : 221-8
22. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, L'esprit P et al. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2012, 38 : 1769-78.
23. ANSM. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. Consultable sur <https://www.ansm.sante.fr>
24. Kreitmeyr K, Von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, et al. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 2017, 45 : 493–504.
25. Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Essaïed W et al. OUTCOMEREA study group. De-escalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact outcome and marginally affects MDR acquisition. *Intensive Care Med*, 2016 ; 42 : 2098-100.
26. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med* 2013, 41:2099–2107
27. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients : a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 ; 33 : 354-6.
28. Cochrane LJ, Olson CA, Murray S, Dupuis M, Tooman T et al. Gaps between knowing and doing: understanding and assessing the barriers to optimal health care. *J Contin Educ Health Prof.*, 2007 ; 27 :94-102.
29. Pickens CI, Wunderink RG. Principles and practice of antibiotic stewardship in the ICU. *Chest*, 2019
30. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice : effective implementation of change in patients care. *Lancet*, 2003 ; 362 : 1225-30.
31. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*, 2007 ; 44 : 159-77.

32. De Bus L, Gadeyne B, Steen J, Boelens J, Claeys G et al. A complete and multifaceted overview of antibiotic use and infection diagnosis in the intensive care unit : results from a prospective four-year registration. *Crit Care*, 2018 ; 22 : 241.
33. CA-SFM. Argumentaire pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3^{ème} génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries. Consultable sur <https://www.sfm-microbiologie.org>
34. Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I et al. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. *Med Mal Inf*, 2012 ; 42 : 510-6
35. Lesprit P, Duong T, Girou E, Hemery F, Brun-Buisson C. Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*, 2009 ; 63 : 1058-63.
36. Luyt CE, Faure M, Bonnet I, Besset S, Huang F et al. Use of non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients. *Int J Antimicrob Agents*, 2019 ; 53 : 547-52.
37. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M Jr., Martino MD et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Inf Control*, 2007 ; 37 : 204-9.
38. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, Kumar A, Opal S et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 1369-78.
39. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F et al. (2003). Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-Associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003, 290 : 2588-98.
40. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened courses of antibiotics for bacterial infections : a systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2018, 38 : 674-87
41. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections : a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2018 ; 18 : 95-107.
42. de Jong E, Van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients : a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2016 ; 16 : 819-27.

43. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*, 2018 ; 379 : 236-49.
44. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Crit Care Med*, 2017 ; 45 : 486-552.
45. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*, 2016 ; 62 : 1009-17.
46. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarrava A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 2014 ; 40 : 32-40.
47. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults : how many blood cultures are needed ? *J Clin Microbiol*, 2007 ; 45 : 3546-8.
48. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Mac Dougall C, Schuetz AN et al. Implementing an antibiotic stewardship program : guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*, 2016 ; 62 : e51-77.
49. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM et al. Randomized trial of rapid multiplex Polymerase Chain Reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis*, 2015 ; 61 : 1071-80.
50. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU : a narrative review. *Intensive Care Med*, 2019 ; 45 : 172-89.
51. Brotherton AL. Metrics of antimicrobial stewardship programs. *Med Clin North Am*, 2018 ; 102 : 965-76.
52. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting : results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother*, 2018 ; 73 : 50-8.

53. Emberger J, Tassone D, Stevens MP, Markley JD. The current state of antimicrobial stewardship : challenges , successes, and future directions. *Curr Infect Dis Rep*, 2018 ; 20 : 31.
54. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*, 2014 ; 18 : 480
55. Kullar R, Goff DA. Transformation of antimicrobial stewardship programs through technology and informatics. *Infect Dis Clin North Am*, 2014 ; 28 : 291-300.

Annexe 1 : Fascicule « Recommandations de bon usage des antibiotiques en réanimation »

DEFINITIONS 2016 DU SEPSIS ET DU CHOC SEPTIQUE

Dysfonction d'organe mettant en jeu le pronostic vital, secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection

SEPSIS 10 % mortalité

CHOC SEPTIQUE 40 % mortalité

SEPSIS ET CHOC SEPTIQUE SONT DES URGENCES THERAPEUTIQUES

Malgré la correction de l'hypovolémie

- Vasopresseur pour PAM ≥ 65 mmHg
- Et
- Lactate sérique > 2 mmol/L

Score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PRO2/RI02	≥ 400	< 400	< 300	< 200 avec ventilation mécanique	< 100 avec ventilation mécanique
Plaquettes x10 ³ /mm ³	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Bilirubine (mg/L)	< 12	12-19	20-59	60-119	> 120
Hypotension PAM ≥ 70 mmHg		PAM < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopamine 5-15 Ou Adrénaline ≤ 0.1 Ou Noradrénaline	Dopamine > 15 Ou Adrénaline > 0.1 Ou Noradrénaline
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Créatinine (mg/L) ou diurèse/24h	12	12-19	20-34	35-49 ou < 500ml/24h	> 50 ou < 200ml/24h

QUICK SOFA
Dépistage des patients hospitalisés à risque d'évolution défavorable

≥ 2 critères parmi :

- Fréquence respiratoire ≥ 22 / minutes
- PAM ≤ 100 mmHg
- Confusion mentale

Centre Hospitalier de Lens

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN REANIMATION

Rédaction : Anne-margot FEIGE
 Relecture : Dr Nicolas VAN GRUNDERBEEK, Ciara LU
 Validation : Dr Didier THEVENIN
 Source : RFE SRLF-SFAR 2014

D'après :

- Bedos JL et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Réanimation, 2014 ; 23 : 558-82.
- Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016 ; 315 :801.

Annexe 1 suite

<p>PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES</p> <p>Au minimum deux séries d'hémocultures (en un seul prélèvement), Viser 10 ml de sang dans chaque flacon</p> <p>PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES AVANT TOUTE ANTI-BIOTHERAPIE</p>	<p>BON USAGE DES CARBAPENEMES</p> <p>SEPSIS OU CHOC SEPTIQUE Et Antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie productrice de BLSE ou à <i>P.aeruginosa</i> résistant au ceftazidime sur un prélèvement de moins de 3 mois quelque soit le site</p> <p>Traitement probabiliste Infection communautaire</p>
<p>CHOIX ANTI-BIOTHERAPIE</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas prescrire de traitement antibiotique systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un prélèvement de colonisation</p> <p><input type="checkbox"/> Prendre en compte une colonisation à BMR quel que soit le site en cas de pneumonie acquise sous ventilation mécanique ou de bactériémie nosocomiale avec signes de gravité</p> <p>PLACE DES BI-ANTI-BIOTHERAPIES</p> <p><input type="checkbox"/> Traitement probabiliste SEPSIS-CHOC SEPTIQUE et/ou FACTEURS DE RISQUE DE BMR et/ou NEUTROPENIE</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Préférer l'utilisation d'un AMINOSIDE aux fluoroquinolones même en présence d'une insuffisance rénale (posologie normale des aminosides, puis attente creux)</p> <p><input type="checkbox"/> Désescalade en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Après identification microbiologique o Ou après 3 jours de bithérapie si évolution clinico-biologique favorable. <p>DELAI D'INTRODUCTION ANTI-BIOTHERAPIE</p> <p>EN CAS DE SEPSIS ou de CHOC SEPTIQUE l'ANTI-BIOTHERAPIE DOIT ETRE ADMINISTREE DANS L'HEURE</p> <p><input type="checkbox"/> Dans la méningite bactérienne, l'antibiothérapie doit être administrée au mieux dans l'heure au plus dans les 3 heures. Donc après hémocultures, mais avant la PL₁ et avec dexaméthasone.</p> <p><input type="checkbox"/> Dans la pneumonie communautaire aigüe sévère hors choc, l'antibiothérapie doit être administrée dans les 4 heures</p> <p><input type="checkbox"/> Délai d'introduction de l'antibiothérapie le plus court possible chez les patients « fragiles » (splénectomisé, neutropénie ...)</p>	<p>SEPSIS OU CHOC SEPTIQUE ET au moins 2 critères parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement antérieur par C3G , fluoroquinolone ou piperacilline-tazobactam dans les 3 mois ▪ Portage d'une entérobactérie productrice de BLSE ou d'un <i>P.aeruginosa</i> résistant au ceftazidime sur un prélèvement de moins de 3 mois quelque soit le site ▪ Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois ▪ Vivre en EPHAD ou Service de soins de longue durée ET être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ▪ Epidémie en cours dans le secteur de soins à BMR pour laquelle l'unique option thérapeutique est une carbapénème <p>Traitement probabiliste Infection nosocomiale</p> <p>Absence d'alternative possible sur antibiogramme Adaptation selon antibiogramme y compris si EBLSE confirmé Arrêt carbapénème si culture stérile</p> <p>BON USAGE DES ANTI-STAPHYLOCOQUE RESISTANT A LA METHICILLINE</p> <p>Traitement probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pas d'indication à un anti-SMR au cours des infections communautaires vraies, sauf linezolid si choc toxique (exceptionnel) <input type="checkbox"/> Considérer la possibilité d'un SARM aux cours des infections sévères associées aux soins des patients hémodialysés chroniques ou plaies chroniques ou patients de longs séjours ou patients hospitalisés dans les 12 mois porteurs de SARM

D'après : Bedos JL et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Réanimation, 2014 ; 23 : 558-82.

Annexe 1 suite

PNEUMONIE ASSOCIEE AUX SOINS
RFE SFAR-SRLF 2017

Critères diagnostiques	> 48h de l'admission en unités de soins ou de l'exposition au risque invasif
Signes radiologiques	Opacités en foyer nouvellement apparues ou évolutives
Et au moins un des signes suivants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Température corporelle > 38,3°C sans autre cause ▪ Hyperleucocytose (>12000/mm3) ou leucopénie (<4000/mm3)
Et au moins deux des signes suivants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance) ▪ toux ou dyspnée ou tachypnée ▪ auscultation évocatrice ▪ aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

Avant antibiothérapie, prélèvements respiratoires avec culture quantitative ± PCR grippe si période épidémique ± Ag urinaire légionellose.

Quand débiter antibiothérapie ? : **immédiatement** après prélèvements bactériologiques si :

- **Choc septique**
- **Ou syndrome de détresse respiratoire aigüe**
- **Ou immunodépression**

En l'absence de signes de gravité pas d'antibiothérapie probabiliste si examen direct négatif

Place association antibiotiques :

- Facteurs de risque de BMR
- Immunodépression
- Sepsis ou choc septique

Monothérapie si PAVM < 5 jours et pas d'antibiothérapie préalable, ou ATB « ciblée par prélèvements récents (trachéobronchite nosocomiale documentée)

Arrêt Bi-antibiothérapie après identification ou après 48-72 heures d'antibiothérapie si évolution favorable, même en cas d'infection à *P. aeruginosa*

Durée : 7-8 jours ou guidée par PCT sauf

- Immunodépression
- Pneumonie nécrosante, abcédée ou empyème

5

Il ne faut pas, sauf immunodépression, débiter de traitement anti-SARM pour les pneumopathies acquises sous ventilation à staphylococcus coagulase négative résistant à la méticilline

Réaliser une CMI à la vancomycine . En l'absence d'amélioration après 3 jours de traitement, si la CMI à la vancomycine > 1 mg/L, il faut utiliser une alternative à la vancomycine

Utiliser le linézolide lors des PAVM à SARM

Utiliser la Daptomycine dans les endocardites et bactériémie à SARM dont la CMI à la vancomycine > 1mg/L

BON USAGE DES FLUOROQUINOLONES

Il ne faut pas prescrire de fluoroquinolones quand d'autres antibiotiques peuvent être prescrits, sauf si légionellose, prostatite ou infection osseuse sur matériel documentées.

Il ne faut pas prescrire de fluoroquinolones de façon répété chez un même patient (prendre en compte les prescriptions de fluoroquinolones dans les 6 mois quelle qu'en soit l'indication)

Ne pas prescrire de fluoroquinolones en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères

Ne pas prescrire de fluoroquinolones sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de premier niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique)

Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêta-lactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ (Accord fort), y compris chez l'insuffisant rénal

Indications
fluoroquinolones

TRAITEMENT DOCUMENTÉ

- Légionelloses graves prouvées (± en association avec un macrolide ou de la rifampicine)
- Infections osseuses, sur matériel et du pied diabétique APRES antibiogramme
- prostatites- APRES antibiogramme

4

D'après :

- Bedos JL et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Réanimation, 2014 ; 23 : 558-82.
- Leone et al. Pneumonies associées aux soins. Anesth Reanim, 2018 ; 4 : 421-441.

Annexe 1 suite

BACTERIEMIES LIEES AUX CATHETERS (cathéter de courte durée)
IDSA 2009

CRITERES DIAGNOSTIQUES

1 HEMOCULTURE PERIPHERIQUE POSITIVE
+
HEMOCULTURE AU CATHETER
(Prélèvement simultané de périph.)
ou
CULTURE QUANTITATIVE DU CATHETER
(5 derniers cm) positive au même germe
(seuil > 10⁵ ufc/ml)

Ratio ufc/ml hémoculture quantitative cathéter / hémoculture périphérique 5 : 1

Délai différentiel de positivité des hémocultures cathéter versus périphérie de **2 heures**

ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

- Couverture SARM : systématique
- Couverture BGN :
 - Cathéter en position fémorale
 - Sepsis ou choc septique
 - Neutropénie
- Couverture candida :
 - Nutrition parentérale totale
 - Antibiothérapie large spectre
 - Hémapathie maligne
 - Greffé organe solide ou moelle
 - Colonisation multistite à candida sp.

- Vancomycine
- +/- Céfépime ou Piperacilline-Tazobactam (ou pénem si critères) +/- aminosides
- +/- cancidas

CONDUITE A TENIR VIS-A-VIS DU CATHETER

- Ablation avant confirmation diagnostique :
 - Sepsis ou choc septique sans autre point d'appel infectieux
 - Signes locaux d'infection
- Ablation systématique après confirmation diagnostique

7

PROTOCOLE ANTIBIOTHERAPIE PNEUMONIES ASSOCIEES AUX SOINS	
<p>Pneumonie précoce < 5 jours</p> <p>Pneumonie tardive > 5 jours Ou Autre facteur de risque de bacille gram négatif non fermentant</p>	<p style="font-size: small;">Beta-lactamine inactives contre <i>P. aeruginosa</i> Amoxicilline/acide clavulanique Ou Céfotaxime Si allergie Beta-lactamines : Lévofloxacine</p> <p style="font-size: small;">Beta-lactamine inactives contre <i>P. aeruginosa</i> Amoxicilline/acide clavulanique Ou Céfotaxime + Aminosides Si allergie Beta-lactamines : Levofloxacine + aminosides Ou Céfazidime ou Piperacilline-Tazobactam</p> <p>Amiklin Si allergie Beta-lactamine : Aztreonam + Amiklin</p> <p>+ Linézolide</p>
<p>Couverture du SARM</p>	<p>Colonisation SARM (dans les 12 mois précédents)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lésion cutanée chronique ▪ Dialyse chronique

Facteurs de risque d'infection à BGN non fermentant : antibiothérapie dans les 90 jours, hospitalisation de plus de 5 jours, éuration extra-rénale au moment du diagnostic, SDRA.

Critères de qualité	Interprétation des prélèvements respiratoires		Interprétation
	Cellules épithéliales	PNN	
Seuil de significativité bactériologie	> 25 / champ	< 25 / champ	Contamination salivaire
	> 25 / champ	> 25 / champ	Réaction inflammatoire contamination salivaire
	< 25 / champ	> 25 / champ	Prélèvement acceptable
	< 10 / champ	> 25 / champ	Prélèvement adapté
<p>Seuil de significativité bactériologie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECBC ≥ 10⁷ /ml ▪ Aspirations trachéales ≥ 10⁷ /ml ▪ LBA et prélèvements sous fibroscopie ≥ 10⁶ /ml ▪ Brosse et prélèvement distal protégé ≥ 10³ /ml 			

6

D'après :

- Leone et al. Pneumonies associées aux soins. Anesth Reanim, 2018 ; 4 : 421-441.
- Mermel LA et al. Clinical practical guidelines for the diagnosis and management of catheter related infection : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. CID, 2009 ; 49.

Annexe 1 suite

REEVALUATION , DESDESCALADE ET DUREE ANTIOTHIOTERAPIE

TOUTE ANTIOTHIOTERAPIE DOIT ETRE REEVALUEE DANS LES 48 à 72 HEURES ET UNE DESDESCALADE FAITE SELON LES DONNEES DE L'ANTIBIOGRAMME

Reévaluation notée dans le Dossier médical

	DUREE ANTIOTHIOTERAPIE
Infection communautaire	5 à 7 jours si évolution favorable Quelque soit le site de l'infection Y compris patient bactériémique Sauf immunodépression
Bactériémie liée aux cathéters	5 à 7 jours si hémocultures à 3 jours négatives et cathéters retirés sauf - Bactériémie à staphylococcus aureus (14 jours) - Bactériémie compliquée de métastases infectieuses (4 à 6 semaines)
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	7 à 8 jours

Procalcitonine (PCT)

Dosage de la PCT toutes les 48 heures après J3

Arrêt antibiothérapie si PCT < 0,5ng/ml ou diminution de 80% de sa valeur maximale.
Non validé pour les infections intra-abdominales , non applicable pour infections fongiques, endocardites, staphylococcémies, foyers résiduels

9

DUREE ANTIOTHIOTERAPIE
(cathéter retiré)

- Infection non compliquée (hémocultures négatives et aseptique à 72 heures) :
 - 14 jours staphylococcus aureus et candida
 - 5 à 7 jours autres germes
- Infection compliquée (bactériémie ou fongémie persistante 72 heures après le retrait du cathéter , endocardite , thrombophlébite septique, métastases infectieuses) : 4 à 6 semaines

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- **Hémocultures de contrôle**
 - Persistance fièvre à 72h d'antibiothérapie
 - /48 heures en cas de fongémie jusqu'à négativation (1^{ère} antibiothérapie correspond à la 1^{ère} hémoculture négative)
- **Recherche endocardite infectieuse (ETT/ETO)**
 - Prothèse valvulaire
 - Pacemaker/DAI
 - Bactériémie ou fongémie persistante après 72 h
- Recherche thrombophlébite septique (Echo/scanner)
 - Signes locaux
 - Bactériémie ou fongémie persistante après 72 h

8

D'après :

- Mermel LA et al. Clinical practical guidelines for the diagnosis and management of catheter related infection : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. CID, 2009 ; 49.
- Bedos JL et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Réanimation, 2014 ; 23 : 558-82.

Annexe 1 suite

Daptomycine (Cubicin®)	10mg/kg	10mg/kg/j	8-10mg/kg	Perfusion sur 30 minutes
Ciprofloxacine (Ciflox®)	400mg X3/jr	400mg X3/jr	Pas d'indication	
Osetamivir (TAMIFLU®)	75mg	75 mg X2/j	75 mg X2/j	Per os
Teicoplanine (Targocid®)	10-12 mg/kg	10-12 mg/kg Doser avant la 5 ^{ème} dose	10-12 mg/kg A adapter selon les dosages	Perfusion sur 30 min
Temocilline (Nagaban®)	4g	4 à 6 g /j	4g/j	En 2 Perfusions prolongées sur 3 ou 4 heures ou SAP
Ticarcline (Ticarpen®)	5g	5g X 4/j	5g X3/j	
Ticarcline/clavulanate (Claventin®)	5g	5g X 4/j	5g X3/j	Perfusion sur 30 minutes
Tigécycline (Tygactl®)	100 mg	50 mgX2/j	50 mgX2/j	
Voriconazole (Vfend®)	6mg/kg X2/j	4mg/kg X2/j	4mg/kg X2/j Selon dosage **	IVL sur 30 minutes ou per-os

DOSAGE ANTIBIOTIQUES

AMINOSIDES	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du pic <ul style="list-style-type: none"> 30 minutes après la fin de la perfusion Gentamicine : > 30 mg/L Amikacine : > 60 mg/L Mesure du creux <ul style="list-style-type: none"> A H24 de l'injection Gentamicine < 0,5 mg/L Amikacine < 2,5 mg/L
VANCOMYCINE	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du taux résiduel : <ul style="list-style-type: none"> Perfusion continue Dosage à 24 heures Cible 15-20 mg/L
BETA-LACTAMINES	<ol style="list-style-type: none"> Sepsis ou choc septique persistant après 48 heures d'antibiothérapie Eburnation extra-rénale Obésité Manifestations cliniques faisant évoquer une toxicité des Beta-lactamines <p>→ Moment du dosage à voir avec la pharmacie (1.2.3)</p>

DECREISSANCE DES POSOLOGIES
 Apres 48 heures d'antibiothérapie à une posologie d'attaque et en cas d'évolution clinico-biologique favorable, les posologies peuvent être diminuées

POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION				Mode d'administration
Antibiotique	Dose de charge	Posologie d'attaque les 48 premières heures	Posologie d'entretien	
A adapter en fonction de l'IMC et fonction rénale				
Amoxicilline (Clamoxyl®)	2g/30 min	100mg/kg/j *	50mg/kg/j	En 3 perfusions quotidiennes de 30 minutes
Amoxicilline -acide clavulanique (Augmentin®)	2g/30 min	100mg/kg/j	50mg/kg/j	
Céfoxitine (Méfoxin®)	2g/30 min	2g x 3 /j	2g x 3 /j	IVL 30 minutes
Céfépime (Axeprim®)	4g/3h	100 mg/kg/j *	50mg/kg/j	
Cefotaxime (Claforan®)	2g/30 min	100 mg/kg/j *	50mg/kg/j	Perfusion prolongée sur 3 ou 4 heures après dose de charge. 3 injections par jour
Ceftazidime (Fortum®)	4g/3h	100 mg/kg/j *	50mg/kg/j	
Ceftipiprole	2g/30 min	1g X3 /j	0,5 g X3/j	Perfusion sur 24h possible *
Ceftriaxone (Rocephin®)	2g	30mg/kg/j	30mg/kg/j	
Aztreonam (Azactam®)	2g/30 min	2g X3/j	1g X3/j	
Pipéracilline-Tazobactam (Tazocilline®)	8g/3h	300 mg/kg/j *	200 mg/kg/j	
Ertapenem (Invens®)	2g/30 min	1g / j	1g/j	
Imipenem (Tienam®)	1g/30 min	1g X3/j	1g X3/j	
Meropenem (Meronem®)	2g/30 min	1g X4 à 2g X3/j	1g X3/j	
Gentamicine (Gentaline®)	> 8 mg/kg/j	> 8 mg/kg/j	Pas d'indication	Perfusion sur 30 minutes
Amikacine (Amikin®)	30 mg/kg/j	30 mg/kg/j (pic > 60mg/L)	Pas d'indication	
Levofloxacine (Tavanic®)	500mg	500 mg X2/j	500 mg /j	
Linezolid (Zyvoxid®)	600 mg	600 mg X2/j	600 mg X2/j	
Vancomycine (vancomycine®)	15mg/kg sur une heure	30mg/kg/j Doser à J1	Selon taux sérique Viser 15-20mg/L	SAP/24h

Annexe 2 : Affiche « Indications exclusives carbapénèmes »

INDICATIONS EXCLUSIVES CARBAPENEMES

TRAITEMENT PROBABILISTE INFECTIONS COMMUNAUTAIRES

SEPSIS ou CHOC SEPTIQUE

Et

Antécédent connu de **colonisation/infection à entérobactérie productrice de BLSE** ou à **P.aeruginosa résistant au ceftazidime** sur un **prélèvement de moins de 3 mois** quelque soit le site

TRAITEMENT PROBABILISTE INFECTIONS NOSOCOMIALES

SEPSIS ou CHOC SEPTIQUE

Et au moins 2 facteurs parmi :

- **Traitement antérieur par C3G , fluoroquinolone ou pipéracilline-tazobactam dans les 3 mois**
- **Portage d'une entérobactérie productrice de BLSE ou d'un P.aeruginosa résistant au ceftazidime sur un prélèvement de moins de 3 mois** quelque soit le site
- **Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois**
- **Vivre en EPHAD ou Service de soins de longue durée ET être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie**
- **Epidémie en cours dans le secteur de soins à BMR pour laquelle l'unique option thérapeutique est une carbapénème**

DEESCALADE ++++

- Absence de BLSE sur les prélèvements y compris culture stérile
- BLSE sensible à une alternative (Pipé-tazo, C3G selon CMI..)

D'après :

- Bedos JL et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Réanimation, 2014 ; 23 : 558-82.

Annexe 3 : Affiche « Antibiotiques : plus ≠ mieux »

ANTIBIOTIQUES : PLUS ≠ MIEUX

PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES AVANT TOUTE ANTIBIOTHERAPIE

REEVALUATION à 48/72H NOTEE DANS LE DOSSIER
ET DESESCALADE SELON L'ANTIBIOGRAMME

ARRET ANTIBIOTHERAPIE

- 5-7 jours pour infection communautaire
- 5-7 jours pour bactériémie liée aux cathéters après retrait du cathéter (hors *S.aureus*, métastases infectieuses)
- 8 jours pour PAVM

OU SUR LA DECROISSANCE DE LA PCT

Arrêt antibiothérapie si $PCT < 0,5ng/ml$ ou décroissance de 80% de sa valeur initiale
Hors infection à SARM, fongémie, ou infection intra-abdominale

DECROISSANCE DES POSOLOGIES

Après 48 heures d'antibiothérapie à une posologie d'attaque et en cas d'évolution clinico-biologique favorable, les posologies peuvent être diminuées

D'après :

- Bedos JL et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation*, 2014 ; 23 : 558-82.

Annexe 4 : Evolution des consommations antibiotiques de la réanimation du CH de Lens de 2008 à 2018.

Consommation antibiotique par classe et par année en DDJ/1000JH au CH de Lens	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Classe antibiotique											
Pénicilline M	0	0	0	0	124,49	220,65	191,6	75,79	19,76	53,26	47,54
Amoxicilline	194	141,21	365,84	204,4	353,52	214,19	258,02	219,77	180,08	217,06	147,75
Amoxicilline-ac.clavulanique	243,21	286,02	262,84	337,58	324,44	335,98	310,08	282,8	246,86	243	232,93
Pénicillines anti-P.aeruginosa*	126,61	136,16	159,24	146,97	168,66	136,55	95,35	53,21	63,24	69,49	63,37
Pipéracilline-tazobactam	93,4	111,14	138,54	127,41	131,25	111,97	79,4	48,98	59,95	68,02	63,37
Temocilline	0	0	0	0	0	0	0	0	7,33	0	10,41
Céphalosporines de 1er et 2ème G	0	1,61	0	0,93	0	4	1,44	2	25,7	50,34	45,61
C3G injectables sans activité sur P.aeruginosa	178,62	153,51	221,28	211,24	198,75	200,82	225,41	273,5	254,84	268,75	267,73
Cefotaxime	44,95	9,29	44,28	55,25	63,39	50,43	111	156,65	194,95	209,04	196,47
Ceftriaxone	133,67	144,22	177	155,99	135,36	150,39	114,41	116,85	58,26	54,46	69,22
Ceftipiprole	0	0	0	0	0	0	0	0	1,63	5,25	2,04
C3G actives sur P.aeruginosa**	89,47	82,48	75,45	65,63	59,83	66,01	70,37	52,85	57,39	45,27	40,49
Carbapénèmes	107,56	118,65	88,72	62,09	48,22	82,56	59,84	75,31	83,67	41,41	36,25
Impénème	101,49	109	73,33	45,81	41,33	46,52	41,53	37,04	27,35	8,97	6,24
Méropénème	2,82	0,1	1,34	0	1,57	22,89	11,85	37,63	52,05	25,23	27,26
Ertapénème	3,25	9,55	14,05	16,28	5,32	13,15	6,46	0,64	4,28	7,22	1,75
Aminosides	141,33	175,04	144,14	155,28	132,41	100,88	140,33	78,09	98,99	100,49	92,1
Fluoroquinolones	309,12	268,58	435,13	300,97	239,96	178,92	167,04	121,51	70,22	61,24	41,8
Ciprofloxacine	135,7	148,74	215,3	173,15	109,06	88,94	121,09	82,38	43,94	24,83	19,68
Lévofloxacine	148,29	114,55	209,9	120,15	124,61	81,82	40,57	35,48	24,75	34,23	19,28
Ofloxacine	21,88	4,25	9,93	7,3	5,08	7,71	5,39	3,64	1,53	2,19	2,85
Glycopeptides	174,31	160,41	190,13	150,35	71,66	53,21	78,87	41,19	45,31	36,12	17,09
Vancomycine	85,65	46,95	51,83	24,21	25,73	32,41	36,44	25,33	45,11	33,38	16,54
Linézolide	38,24	51,77	54,09	76,9	88,11	51	45,6	36,77	47,87	34,67	24,5
Daptomycine	0	0	8,25	2,72	23,59	13,61	29,62	27,3	29,87	32,18	64,23
Anti-SRM***	212,55	212,18	252,47	229,97	183,36	117,82	154,09	105,26	123,05	102,97	105,82
Macrolides + kétolides	125,22	102,93	107,07	174,04	168,3	148,23	98,37	96,77	94,52	93,36	93,98
Streptogramines	0	0	0	0,52	0	1,47	0	0,96	0	0	0
Imidazolés	42,32	57,42	105,75	83,91	87,48	83,77	133,4	96,14	105,54	106,43	77,33
Sulfamides	0,27	27,29	27,27	27,94	22,24	25,9	44,46	47,01	35,24	50,52	34,83
Rifampicine	26,65	22,41	91,01	46,95	57,05	17	13,88	6	19,15	2,41	8,98
Tous	1821,98	1819,47	2436,6	2144,31	2212,62	1965,89	1971,71	1607,56	1525,5	1530,14	1366,69

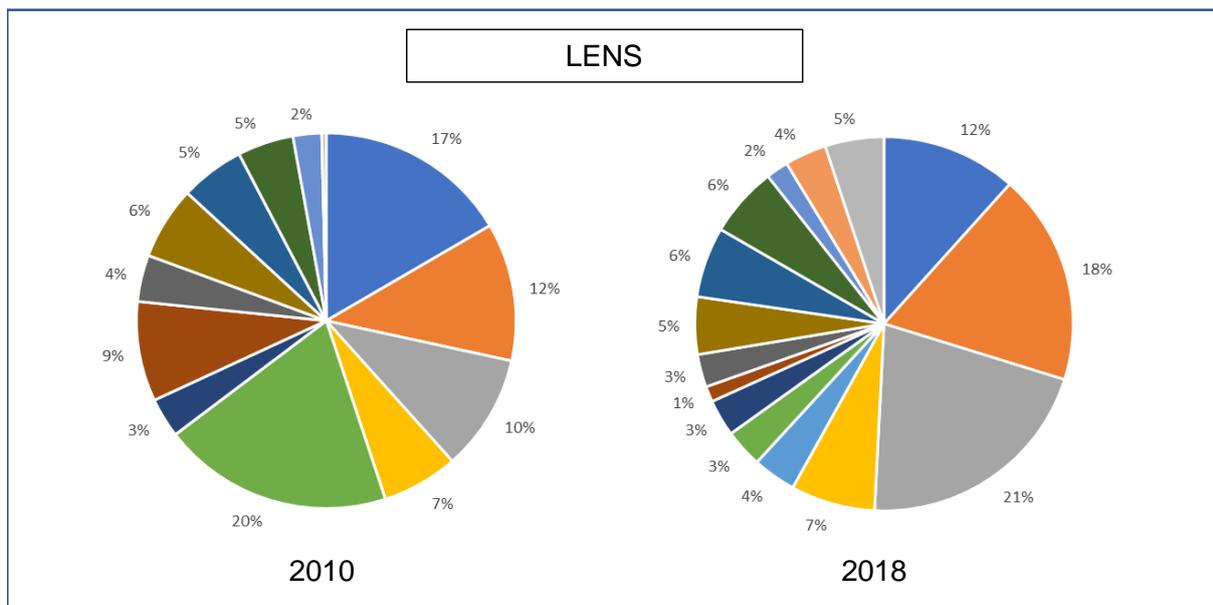
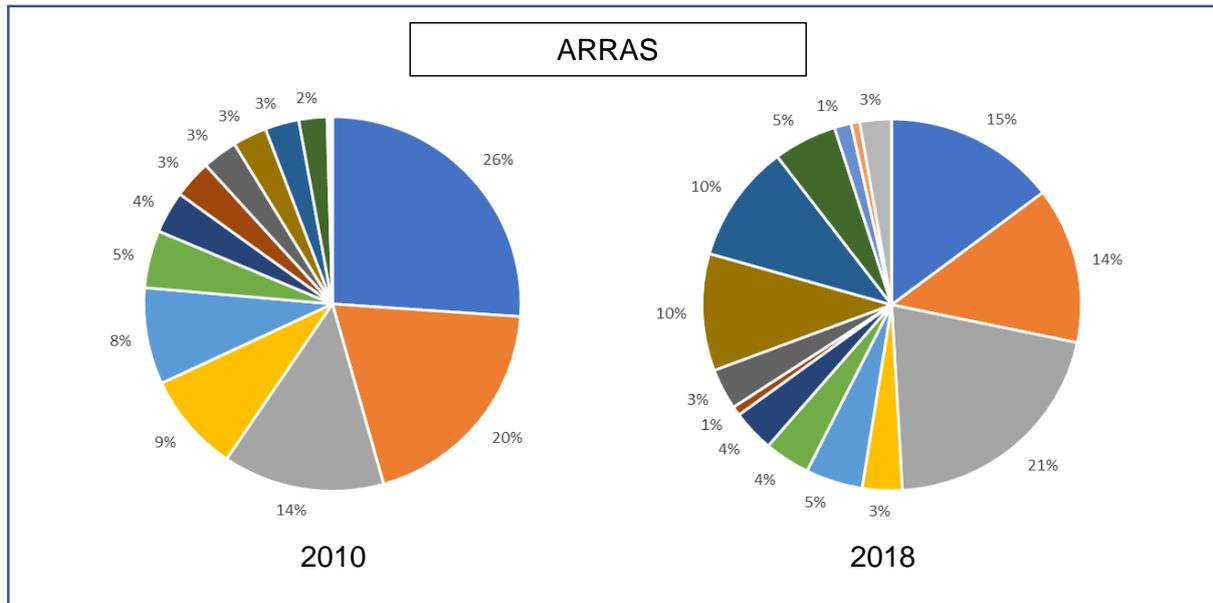
* Pénicillines anti-P.aeruginosa : pipéracilline, ticarcilline, ticarcilline-ac.clavulanique , pipéracilline-tazobactam

** C3G actives sur P.aeruginosa : ceftazidime, ceftazidime-avibactam, céfépime, ceftolozane-tazobactam

*** Anti-SRM : glycopeptides, linézolide, daptomycine

Source : Pharmacie du centre hospitalier de Lens

Annexe 5 : Distribution des consommations antibiotiques des réanimations.



- Amoxicilline
- C3G injectables sans activité sur P.aeruginosa
- Pénicilline M
- C3G actives sur P.aeruginosa
- Carbapénèmes
- Autres
- Linézolide
- Daptomycine
- Amoxicilline ac-clavulanique
- Aminosides
- Fluoroquinolones
- Glycopeptides
- Pipéracilline tazobactam
- Imidazolés
- Céphalosporines de 1er et 2ème G

Source : Pharmacies des centres hospitaliers de Lens et d'Arras

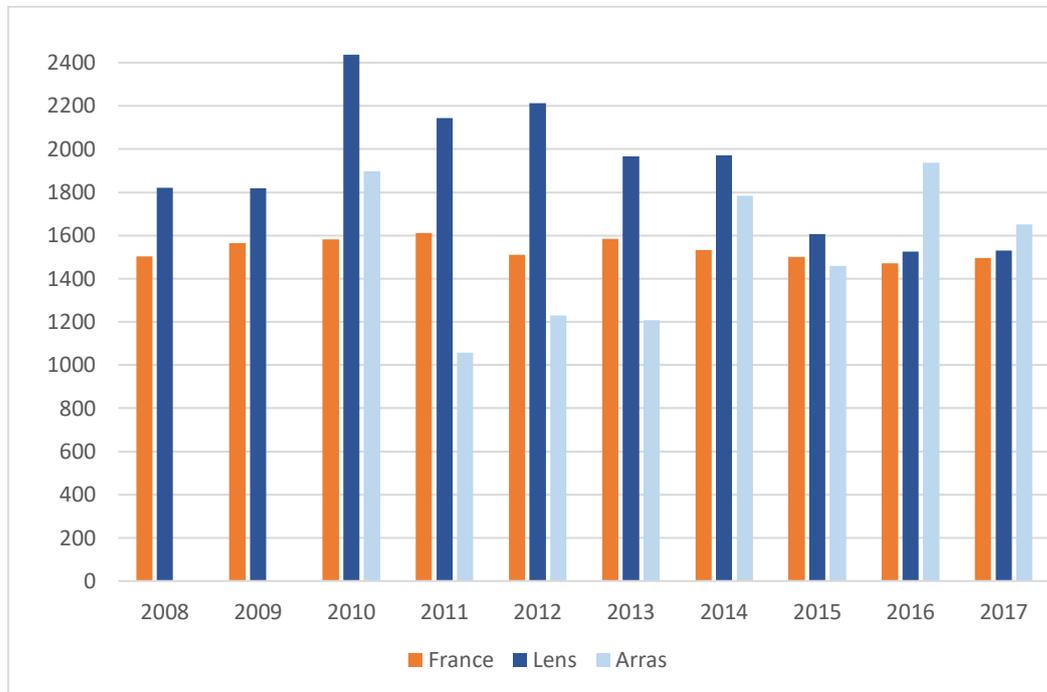
Annexe 6 : Evolution des consommations antibiotiques de la réanimation du CH d'Arras de 2010 à 2018

Consommation antibiotique par classe et année en DDJ/1000JH de la réanimation du CH d'Arras									
Classe antibiotique	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Pénicilline M	158,26	187,96	70,68	135,14	46,45	87,87	112,88	37,81	87,33
Amoxicilline	494,7	161,91	5,9	51,23	117,65	120,82	225,48	233	263,41
Amoxicilline ac-clavulanique	370,92	241,46	242,27	82,43	211,29	302,04	289,6	277,27	244,15
Pipéracilline-tazobactam	55,54	13,58	78,43	89,66	156,82	102,65	179,92	170,99	182,89
Céphalosporines de 1er et 2ème G	4,15	3,2	3,5	4,5	7,62	6,95	10,74	19,11	13,23
C3G injectables sans activité sur <i>P.aeruginosa</i>	263,08	179,34	257,55	223,03	257,56	241,89	405,78	283,4	374,07
C3G actives sur <i>P.aeruginosa</i> *	68,85	55,88	17,38	16,34	68,55	27,8	31,26	60,03	65,09
Carbapénèmes	57,32	15,58	43,13	61,41	141,84	38,14	55,05	30,81	63,73
Aminosides	162,63	53,21	69,2	115	261,84	142,91	125,77	75,37	61,09
Fluoroquinolones	94,21	62,27	211,64	247,62	184,51	136,5	115,99	104,42	70,32
Glycopeptides	62,62	17,78	35,01	12,32	36,56	25,23	29,03	13,53	14,34
Linézolide	4,36	0,53	34,11	52,05	18	13,47	33,67	50,45	25,84
Daptomycine	0	0	0	4,93	0	3,98	50,04	45,99	48,56
ATB anti-SRM**	66,98	18,31	69,12	64,37	54,56	42,68	112,74	109,98	88,73
Imidazolés	45,9	30,56	55,26	42,28	62,15	71,96	75,89	81,08	97,34
Autres	11,89	16,91	36,46	5,29	157,64	93,52	84,17	56,79	95,34
Total tous antibiotiques	1897,63	1058,48	1229,64	1207,6	1783,04	1458,41	1938,01	1650,03	1795,46

* C3G actives sur *P.aeruginosa* : ceftazidime, ceftazidime-avibactam, céfépime, ceftolozane-tazobactam
 ** ATB anti-SRM : glycopeptides, linézolide, daptomycine

Source : Pharmacie du centre hospitalier d'Arras

Annexe 7 : Consommation globale d'antibiotiques (DDJ/1000JH) des services comparée à la consommation médiane des services de réanimation des hôpitaux non universitaires.



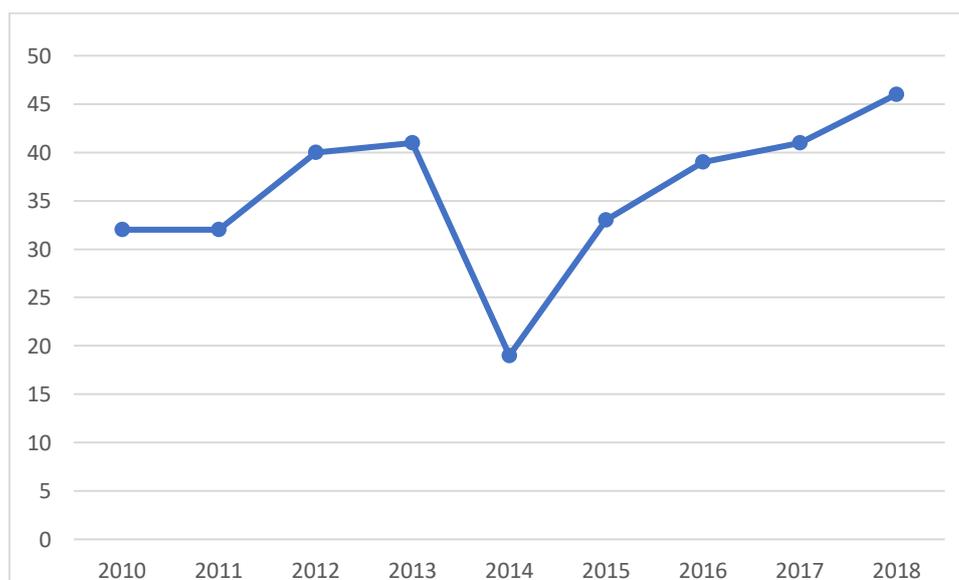
Source : INVS. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2008-2017

Annexe 8 : Consommation de carbapénèmes (DDJ/1000JH) des services comparée à la consommation médiane des services de réanimation français



Source : INVS. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2008-2017

Annexe 9 : Nombre annuel de cas d'EBLSE du service de réanimation de Lens.



Nombre annuel de cas d'EBLSE tous prélèvements confondus

Source : Laboratoire de microbiologie du CH de Lens

AUTEUR : Nom : FEIGE

Prénom : Anne-Margot

Date de Soutenance : 3 juin 2019

Titre de la Thèse : Impact de la mise en place des recommandations de bon usage sur la consommation d'antibiotiques dans deux services de réanimation du Pas-de-Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Réanimation, bon usage antibiotiques, consommation antibiotique,

Contexte : La menace représentée par les résistances bactériennes impose la mise en place de mesures de bon usage des antibiotiques. Dans ce cadre, la SFAR et SRLF ont conjointement édité en 2014 des recommandations formalisées d'experts spécifiques aux réanimations. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la mise en place de ces recommandations sur la consommation d'antibiotiques.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude avant-après dans deux services de réanimation polyvalente du Pas-de-Calais. Notre intervention consistait en la diffusion des recommandations dans une démarche éducative comportant une session de formation accompagnée d'un guide format poche et d'aides mémoires affichés dans les services. Le critère de jugement principal était la consommation globale d'antibiotiques post-intervention en DDJ/1000JH. Un audit comparatif des pratiques et de l'adhésion aux recommandations était réalisé sur une période 3 mois.

Résultats : 67% des patients hospitalisés en réanimation recevaient au moins une antibiothérapie au cours de leur séjour. La consommation globale d'antibiotiques de la réanimation de Lens diminuait de 10,8% (1380,06 vs 1547,21 DDJ/1000JH) après intervention, s'inscrivant dans la suite d'une baisse constante entamée en 2011. A Arras, la consommation globale d'antibiotiques augmentait de 42% après intervention (2224,68 vs 1567,06 DDJ/1000JH). La consommation annuelle y était en hausse depuis 2012. La durée médiane des antibiothérapies était de 7 jours et diminuait significativement pour les infections communautaires à Lens après intervention (5,5j versus 7j, $p=0,032$).

Conclusion : L'impact de la mise en place des recommandations paraît conditionné à l'existence dans ces services d'un programme global et pluridisciplinaire de gestion des antibiotiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK