

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 21 juin 2019
Par M. Simon MAINIL**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Surveillance et avis infectiologiques : quel impact sur
les bactériémies à *Staphylococcus aureus* et à
Entérobactéries ?**

Membres du jury :

Président :

Mr le Docteur Nicolas SIMON, *Pharmacien, Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier – CHU de Lille*

Directeur de mémoire :

Mr le Docteur Rémi PARSY, *Praticien en Hygiène hospitalière, Unité de prévention
des risques infectieux associés aux soins – CH d'Armentières*

Assesseurs :

Mme le Docteur Sophie LIABEUF, *Pharmacien, Maître de Conférences des
Universités – Praticien Hospitalier - CHU d'Amiens*

Mme le Docteur Armelle PASQUET, *Directrice du pôle médical et soins du
SamuSocial de Paris*



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Docteur Nicolas Simon, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie Liabeuf, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

A Monsieur le Docteur Rémi Parsy, il fallait oser se lancer dans cette aventure avec moi ! Un grand merci pour tes conseils, tes relectures minutieuses, ta disponibilité, ta bonne humeur et ton encadrement tout au long de mon année au CHA ! Ça a été un plaisir de t'avoir comme chef ! Merci pour tout !

A Madame le Docteur Armelle Pasquet, un 1^{er} semestre au CHA avec toi, merci pour ta disponibilité, ton encadrement et tes réponses à mes incessantes questions sur les maladies infectieuses. Ce travail a été réalisable grâce à toi et je suis honoré de pouvoir te compter parmi ce jury.

A Monsieur le Docteur Mickael Tachon, un grand merci Micka, merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité, tes conseils et ton encadrement durant 1 an. Vous formez un duo de chefs au top à l'UPRIAS !

A Monsieur le Docteur Maxime Pradier, un grand merci pour tout, ton encadrement, ta disponibilité à toute épreuve, ta gentillesse, je n'aurais pas pu trouver mieux qu'Armelle et toi pour me former aux maladies infectieuses. Ce travail a aussi été réalisable grâce à toi ! Merci pour tout !

A toute l'équipe de l'UPRIAS (Magalie, Sandrine, Kadidja, Amandine, Nathalie), merci pour votre accueil, le partage de vos connaissances, votre bonne humeur et les rires partagés ensemble ! Cette année à l'UPRIAS a été tout simplement géniale et restera l'un des plus beaux souvenirs de mon internat, et c'est aussi grâce à vous ! Surtout ne changez rien et restez comme vous êtes !

A l'ensemble des services du CHA, ce fut un plaisir de pouvoir travailler à vos côtés, merci pour votre accueil et votre confiance.

A ma Maman, merci pour ta confiance pendant toutes ces années d'études, et bien au-delà... Si j'en suis là aujourd'hui, c'est bien grâce à toi !

A toute ma Famille, pour votre soutien, votre bonne humeur et tous ces moments partagés ensemble.

A Mélanie, pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour m'avoir porté, et supporté. Tu fais de moi une personne meilleure. Merci de me rendre heureux. L'avenir nous réserve de belles choses ensemble.

A tous les pharmaciens rencontrés durant mon internat, merci pour les connaissances et le savoir que vous m'avez transmis, ainsi que les bons moments partagés.

A tous mes co-internes, avec qui j'ai partagé tellement de bons moments et parfois des galères durant ces 4 années d'internat, mais toujours dans la bonne humeur et le partage !

A mes amis de Pharma, pour votre présence et tous les bons moments partagés durant ces années.

A Madame Claire Pinçon, au-delà des quelques tests statistiques qui me faisaient défaut, un grand merci pour ta disponibilité, ta bonne humeur, et bien évidemment ton admiration pour Luc Besson !

Tables des matières

I.	Introduction	12
II.	Matériels et méthodes.....	28
1.	Type d'étude et populations étudiées.....	28
a.	Critères inclusions.....	29
b.	Critères exclusions.....	29
2.	Définitions	30
3.	Données recueillies et analysées.....	32
a.	Données démographiques	32
b.	Données microbiologiques.....	33
c.	Données cliniques.....	33
d.	Antibiothérapie	34
4.	Analyse statistique	34
III.	Résultats.....	35
1.	Analyse comparative P1 et P2	36
a.	Données démographiques	36
b.	Données microbiologiques.....	37
c.	Données cliniques.....	39
d.	Antibiothérapie	42
2.	Analyse statistique P2.....	45
a.	Données démographiques	45
b.	Données microbiologiques.....	46
c.	Données cliniques.....	47
d.	Antibiothérapie	49
IV.	Discussion	52
V.	Conclusion	57

Liste des abréviations

ATB : Antibiotiques

BGN : Bacille à Gram négatif

BHRe : Bactéries hautement résistantes émergentes

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu

BMR : Bactéries multi-résistantes

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération

CGP : Cocci à Gram positif

CHA : Centre hospitalier d'Armentières

EB : Entérobactéries

E-BLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases

ERG : Entérocoque résistant à la vancomycine

SA : *Staphylococcus aureus*

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

UPRIAS : Unité de prévention des risques infectieux associés aux soins

Liste des figures

Figure 1 : Taux de SARM en Europe en 2016

Figure 2 : Association entre suivi des règles d'hygiène des mains et prévalence du SARM

Figure 3 : Taux d'*Escherichia coli* C3G-R (>85% BLSE) en Europe en 2016

Figure 4 : Evolution Incidence/1000JH pour SARM et E-BLSE en France entre 2002 et 2016

Figure 5 : Taux de *K.pneumoniae* (EPC) en Europe en 2009

Figure 6 : Taux de *K.pneumoniae* (EPC) en Europe en 2016

Figure 7 : Taux d'ERG en Europe en 2009

Figure 8 : Taux d'ERG en Europe en 2016

Figure 9 : Formulaire à remplir en cas d'antibiothérapie surveillée

Figure 10 : Evolution de la consommation des antibiotiques après mise en place de programme de bon usage

Figure 11 : Impact de la diminution des durées d'antibiothérapie sur le nombre de BGN résistants

Figure 12 : Evolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, *K.pneumoniae* et SA entre 2009 (mise en place d'une équipe dédiée au bon usage des antibiotiques) et 2011

Figure 13 : Impact de l'intervention d'un spécialiste sur le taux d'antibiotiques adaptés

Figure 14 : Impact du suivi sur l'évolution des bactériémies à SA

Figure 15 : Evolution de la mortalité selon l'adéquation de l'antibiothérapie

Figure 16 : Evolution dans le temps de la survie des patients bactériémiques, en fonction de l'intervention d'un spécialiste ou non

Figure 17 : Flow chart

Figure 18 et 19 : Répartition des facteurs d'immunodépression entre les 2 périodes

Figure 20 et 21 : Devenir des patients à J7 sur les 2 périodes

Figure 22 : Répartition des types de matériels impliqués dans les bactériémies en P1

Figure 23 : Répartition des types de matériels impliqués dans les bactériémies en P2

Figure 24 : Antibiothérapie probabiliste sur les 2 périodes

Figure 25 : Antibiothérapie documentée sur les 2 périodes

Figure 26 et 27 : Devenir des patients à J10 sur les 2 périodes

Figure 28 : Taux de réévaluation des antibiothérapies empiriques dans les 2 sous-populations de P2

Figure 29 : Antibiothérapies documentées dans les 2 sous-populations de P2

Liste des tableaux

Tableau 1 : Etudes récentes faisant état des taux de létalité des bactériémies en Amérique du Nord et en Europe

Tableau 2 : Etudes récentes faisant état des taux de létalité des bactériémies nosocomiales en Amérique du Nord et en Europe

Tableau 3 : Evolution du taux de SARM isolé dans des pays européens entre 2002 et 2016

Tableau 4 : Evolution du taux d'*E.coli* C3G-R (>85% BLSE) isolé dans des pays européens entre 2002 et 2016

Tableau 5 : Description générale des populations durant P1 et P2

Tableau 6 : Description microbiologique des bactéries isolées durant les 2 périodes

Tableau 7 : Description des portes d'entrée des bactériémies selon la période

Tableau 8 : Classe d'antibiotiques utilisés en traitement probabiliste

Tableau 9 : Description générale des 2 sous-populations durant P2

Tableau 10 : Description microbiologique des bactéries isolées dans les 2 sous-populations en P2

Tableau 11 : Description des portes d'entrée des bactériémies dans les 2 sous-populations de P2

Tableau 12 : Classe d'antibiotiques utilisés en traitement probabiliste dans les 2 sous-populations de P2

I. Introduction

Les bactériémies

Une bactériémie se définit usuellement comme la présence d'une bactérie dans le sang circulant. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du micro-organisme dans une ou plusieurs hémocultures.

Le nombre d'hémocultures positives, l'identification de la bactérie et la présence de manifestations cliniques en rapport avec l'infection permettent alors de distinguer la bactériémie de la contamination des hémocultures.

Une bactériémie peut être d'origine communautaire ou nosocomiale en cas de survenue durant un séjour d'hospitalisation.

Les bactériémies sont des affections graves (tableaux 1 et 2). Elles sont responsables d'une mortalité significative(1–4), de l'ordre de 17% (10% pour les bactériémies communautaires, 23% pour les nosocomiales).

Pays	Année	Lieu	N hôpitaux	N Bactériémies	% DC	Type	Auteur
Canada	2000–2007	Regional	3	7712	18	Hopital – toutes causes	Lenz
Danemark	1992–2006	Nord	8–11	14 303	20.6	30J - toutes causes	Sogaard
Finlande	2004–2007	National	NA	33 473	13	30J - toutes causes	Skogberg
Espagne	2003–2004	Hop univ	3	1157	18.5	30J - toutes causes	Vallés
USA ^o	2004-2005	états	9	6611	10.2	SARM	Klevens
USA	2004-2005	états	9	556	19.3	SARM endocardite	Klevens

Tableau 1 : Etudes récentes faisant état des taux de létalité des bactériémies en Amérique du Nord et en Europe(4,5)

Pays	Année	Lieu	N hôpitaux	N Bactériémies	% DC	type	auteur
USA	1995-2002	Multiples	49	24 179	27	Hopital – toutes causes	Wisplinghoff
USA	2002-2003	Multiples	59	468	15	Hopital – toutes causes	Shorr
Canada	2000-2007	Regional	3	2132	26	28J - toutes causes	Lenz
Belgique	2003	National	19	1839	31.8	Hopital – toutes causes	Vrijens
Estonie	2004-2005	Multiples	3	549	31	Hopital – toutes causes	Mitt
France	2004	National	286	4548	12	7J - toutes causes	RAISIN
Espagne	2006-2007	Andalousie	15	476	24	30J - toutes causes	Rodriguez-Bano
Danemark	1981-2000	National		18702	21,7°	SARM-SAMS	Benfield T
Canada	2000-2006	Calgary	1	1508	25	SARM-SAMS	Laupland KD

Tableau 2 : Etudes récentes faisant état des taux de létalité des bactériémies nosocomiales en Amérique du Nord et en Europe(4,6)

Ces infections constituent une urgence diagnostique et thérapeutique.

Les facteurs de risque de mortalité des bactériémies sont principalement des facteurs liés à l'hôte : âge, comorbidités, statut immunitaire.(7–11).

Une bactériémie est généralement en rapport avec un foyer infectieux primaire : pneumonie, pyélonéphrite, érysipèle, cathéter, translocation de la flore digestive, foyer endovasculaire type endocardite infectieuse ou infection de prothèse endovasculaire, et peut être responsable d'infections secondaires après greffe septique.

Il est donc nécessaire de distinguer les portes d'entrée et les localisations secondaires des bactériémies (aggravant le pronostic vital du patient), pour les traiter efficacement.

Parmi les agents causals des bactériémies, on retrouve principalement *Staphylococcus aureus* (SA) pour les Cocci à Gram positifs (CGP) et les entérobactéries (EB) pour les bacilles à Gram négatifs (BGN).(2,3,7,12,13)

Staphylococcus aureus

SA est un CGP, se présentant généralement sous forme d'amas. Il colonise la peau et le tube digestif. SA fait l'objet d'une surveillance particulière du fait de l'existence de SA résistant à la méticilline (SARM) qui est une bactérie multi-résistance (BMR). Le SARM est fréquemment impliqué dans les infections nosocomiales, avec une mortalité supérieure aux infections à SA sensible à la méticilline (SAMS).(14) Cependant, le suivi des règles de prévention du risque infectieux (15) a nettement contribué à diminuer de manière considérable la prévalence des infections à SARM (figure 1, Tableau 3).

Figure 3.25. Staphylococcus aureus. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2016

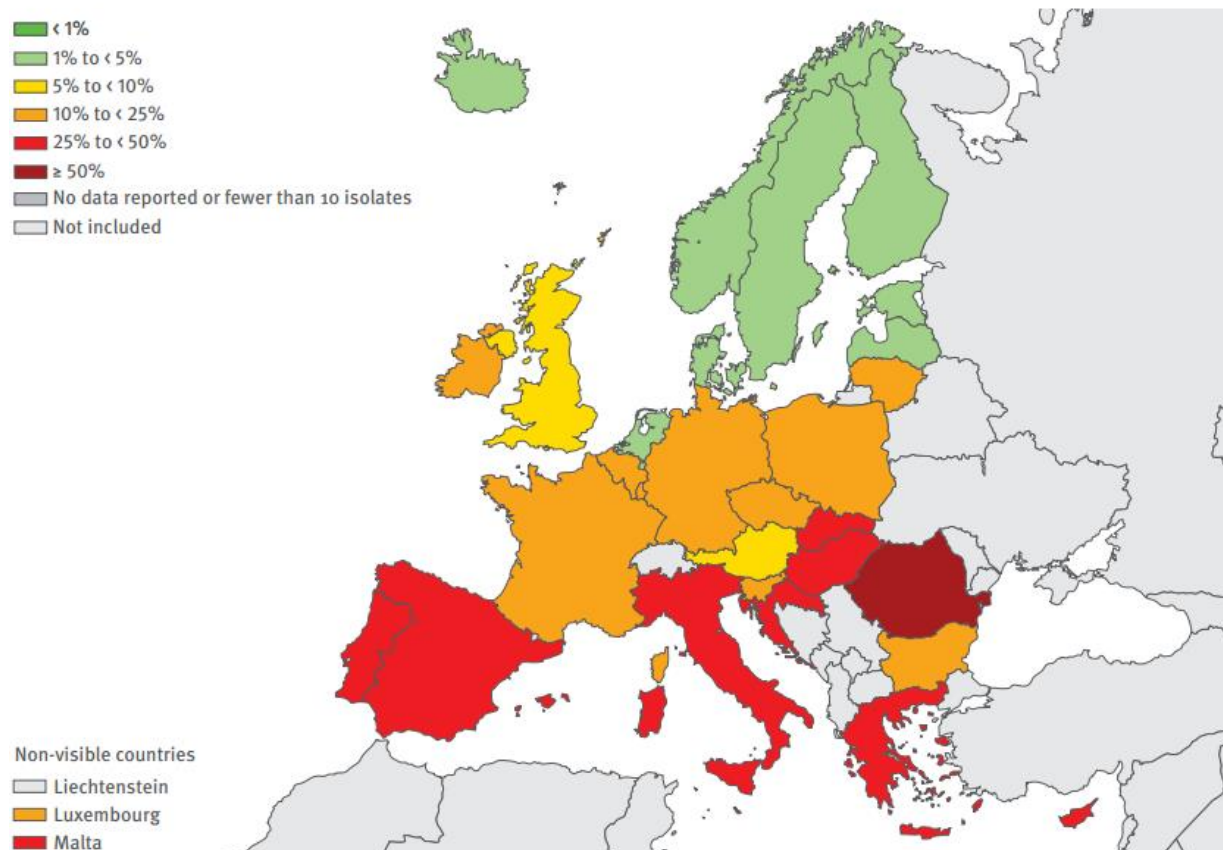


Figure 1 : Taux de SARM parmi les SA isolés en Europe en 2016 (16)

Pays	France	Allemagne	Belgique	Grèce	Angleterre	Italie
Taux de résistance 2002	33 %	18,4%	28,3%	44%	46,8%	38,2%
Taux de résistance 2016	13,8%	10,3%	12,2%	38,8%	6,7%	33,6%
Evolution	-19,2%	-8,1%	-16,1%	-5,2%	-40,1%	-4,6%

Tableau 3 : Evolution du taux de SARM isolé dans des pays européens entre 2002 et 2016 (16)

SA est retrouvé dans diverses infections, de gravité variable, allant de l'infection cutanée superficielle au choc septique.

Parmi les infections à SA, les bactériémies sont fréquentes, leur incidence au niveau des pays industrialisés est estimée(12) entre 10 et 30 pour 100 000 personnes par an. La mortalité d'une bactériémie à SA est proche de 10% à J7 après la 1^{ère} hémoculture positive, et de 30% à J90. SA fait partie des micro-organismes très fréquemment retrouvé dans les bactériémies nosocomiales (1,8,12), notamment en France (17). L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales rapporte que 30% des patients hospitalisés présentent au minimum 1 cathéter durant leur séjour, ce qui augmente alors le risque de survenue de bactériémies liées au cathéter, impliquant généralement SA (18). Le taux de bactériémie à SA est relativement stable ces dernières années, mais avec une répartition modifiée entre les SA : on note une diminution des bactériémies à SARM et une augmentation des SAMS (19), possiblement dû au renforcement des mesures d'hygiène (figure 2). (15)

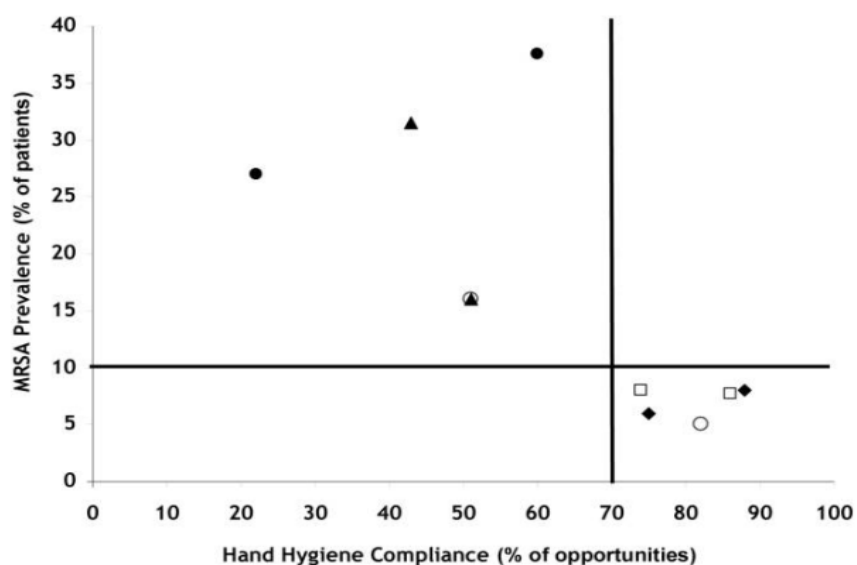


Figure 2 : Association entre suivi des règles d'hygiène des mains et prévalence du SARM (15)

La porte d'entrée du SA est principalement cutanée et liée à l'accès vasculaire, tandis que les localisations secondaires sont diverses, on retrouve fréquemment des greffes septiques au niveau endocarditique, osseux, articulaire et sur matériel. (6,10)

Les entérobactéries

Les EB sont une famille importante de BGN. Elles sont également fréquemment responsables de bactériémies, plutôt communautaires que nosocomiales.

Les espèces principalement retrouvées en clinique appartiennent aux genres : *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Hafnia* et *Providencia*. Elles sont représentées majoritairement par *Escherichia coli*. (1–3)

La majorité des EB sont des hôtes commensaux du tube digestif. Les principales portes d'entrée des bactériémies à EB sont urinaires et digestives, puis pulmonaires. Au niveau nosocomial, les portes d'entrée retrouvées sont plus nombreuses (sonde vésicale, trachéotomie, sonde d'intubation, cathéter...).

Comme pour SA, l'exposition aux antibiotiques (ATB) a favorisé l'émergence de BMR, avec la production par les EB d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Le taux d'EB productrices de BLSE (E-BLSE) ne cesse d'augmenter en France et en Europe depuis les années 2000 (figure 3, tableau 4), constituant un réel problème de santé publique.

Les infections à E-BLSE étaient généralement des infections nosocomiales, mais à partir des années 2000 on note l'apparition d'infections communautaires à E-BLSE (figure 3, tableau 4), témoin de leur dissémination dans la communauté. (20,21)

Figure 3.3. Escherichia coli. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2016

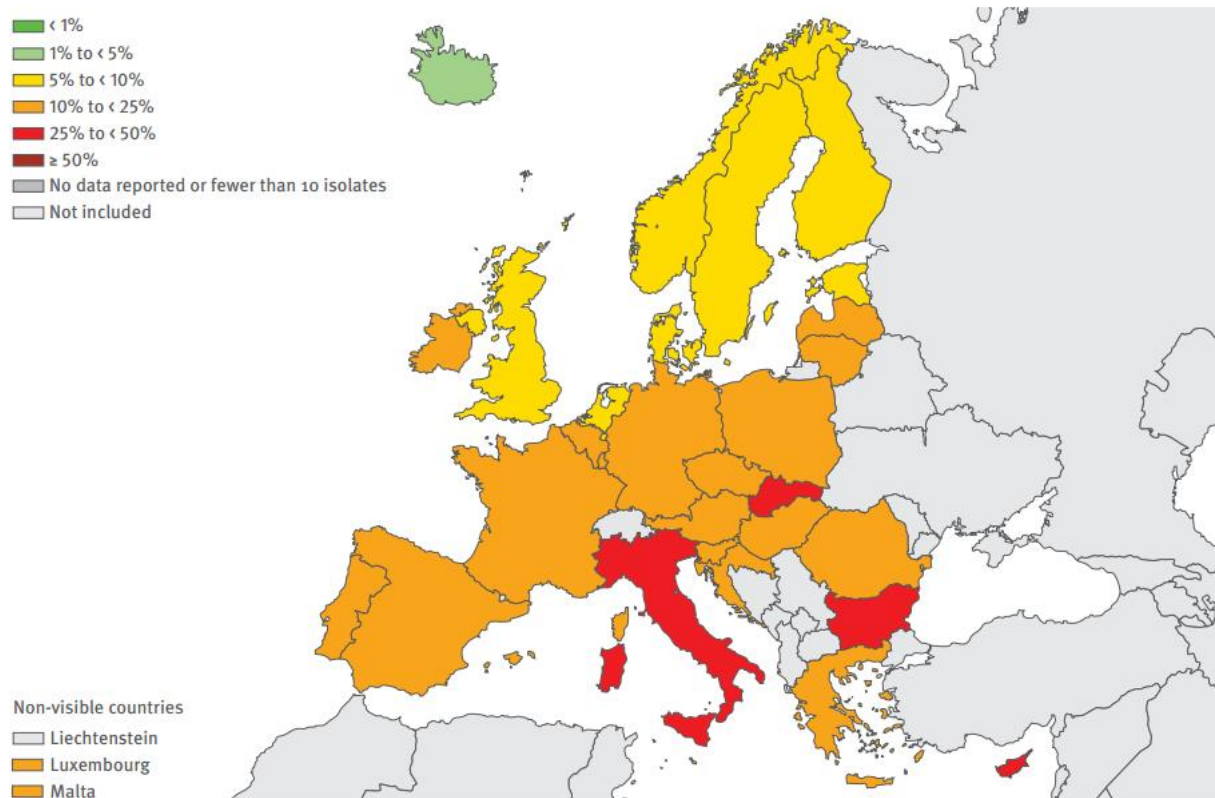


Figure 3 : Taux d'E.coli C3G-R (>85% BLSE) en Europe en 2016 (16)

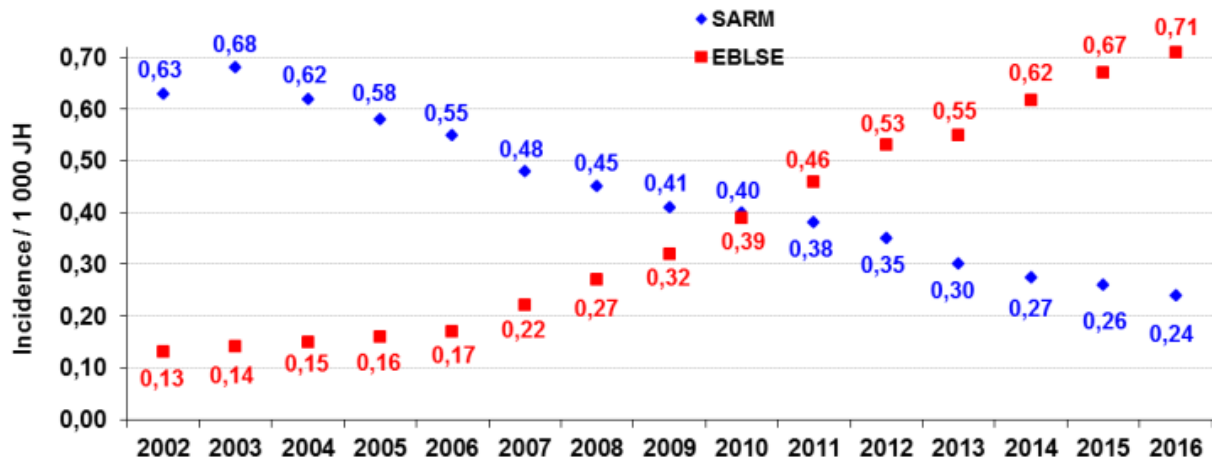
Pays	France	Allemagne	Belgique	Grèce	Angleterre	Italie
Taux de résistance 2002	0,8%	0,9%	2,8%	6,4%	2,1%	2,9%
Taux de résistance 2016	11,2%	11,5%	10,5%	17,6%	9,2%	29,8%
Evolution	+10,4%	+10,6%	+7,7%	+11,2%	+7,1%	+26,9%

Tableau 4 : Evolution du taux d'E.coli C3G-R (>85% BLSE) isolé dans des pays européens entre 2002 et 2016 (16)

L'antibiothérapie des bactériémies doit donc être optimisée, d'un point de vue individuel (prise en charge médicale), mais également dans un but de santé publique (prévention de l'émergence de BMR).

En effet, la prise d'ATB peut conduire à l'émergence de BMR chez un patient, mais également au sein des collectivités.

La figure 4 montre l'augmentation de l'incidence des E-BLSE, tandis que celle des SARM diminue.



Nb ES : 478 488 527 589 675 755 930 929 933 974 1 181 1 347 1 442 1 427 1 354
 Figure 4 : Evolution Incidence/1000JH pour SARM et E-BLSE en France entre 2002 et 2016 (22)

Au problème que représentent les BMR, vient s'ajouter l'émergence des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé) comprenant les entérocoques résistants à la vancomycine (ERG) et les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). L'incidence des BHRé reste faible en France, mais devient préoccupante dans certains pays, notamment dans l'est de l'Europe (figure 5, 6, 7, 8)

Figure 5.25: *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2009

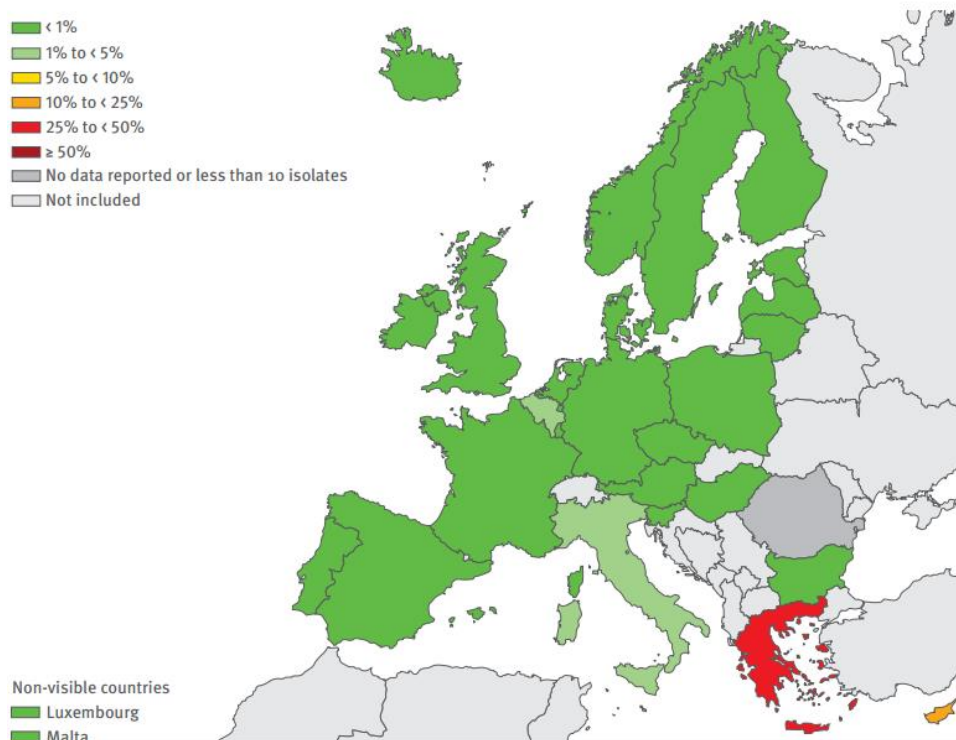


Figure 5 : Taux de *K.pneumoniae* EPC en Europe en 2009 (23)

Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016

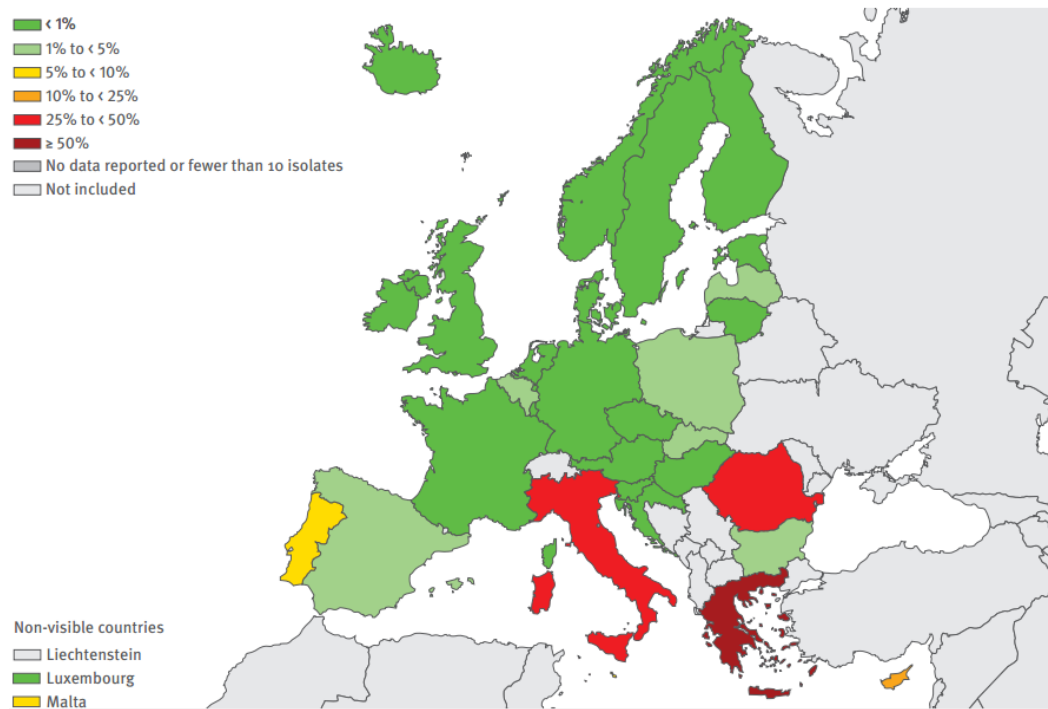


Figure 6 : Taux de K.pneumoniae EPC en Europe en 2016 (16)

Figure 5.12: *Enterococcus faecium*: proportion of invasive isolates resistant to vancomycin in 2009

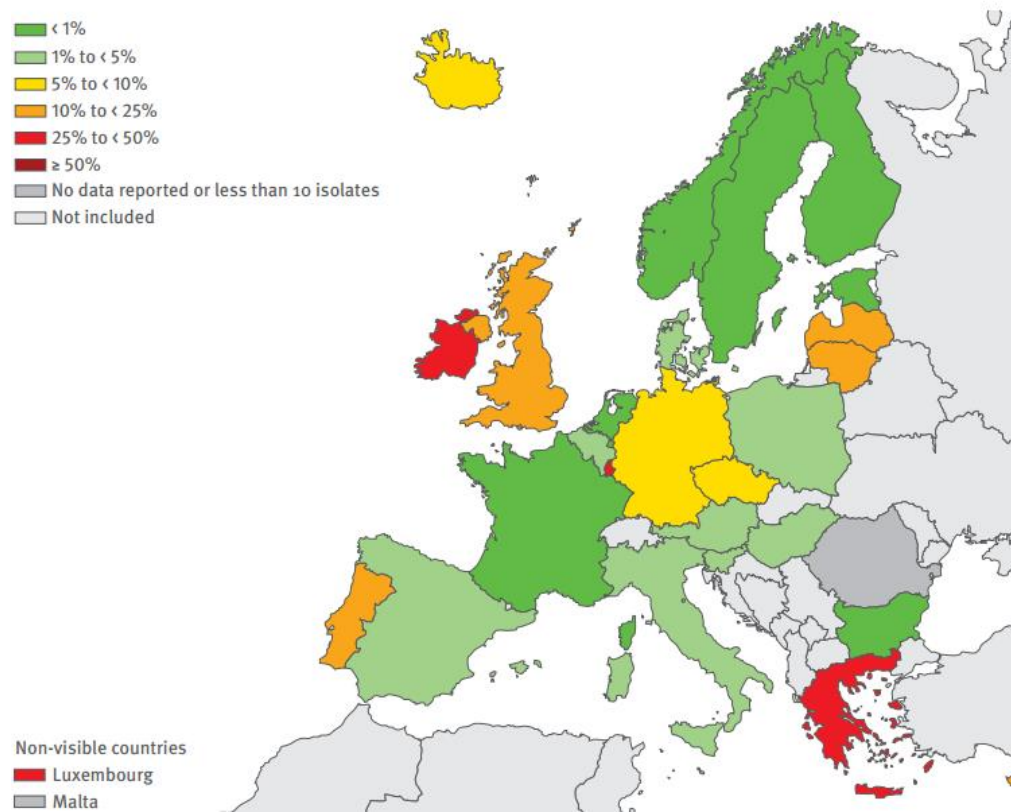


Figure 7 : Taux d'ERG en Europe en 2009 (23)

Figure 3.28. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2016

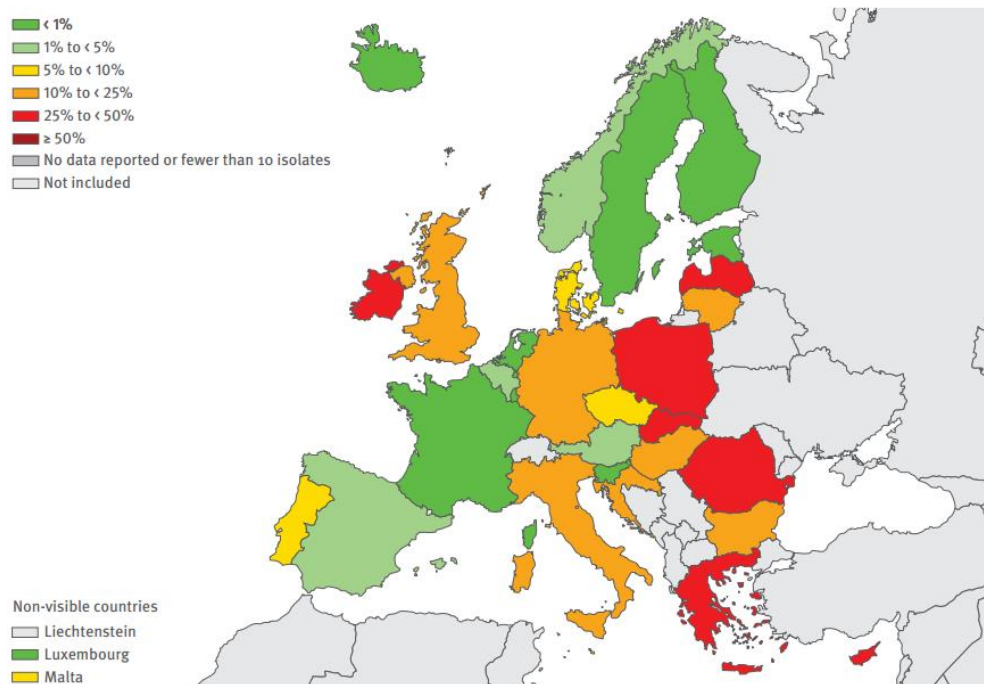


Figure 8 : Taux d'ERG en Europe en 2016 (16)

Dans un contexte d'augmentation de la consommation d'ATB (24), on remarque que la France fait partie des pays prescrivant le plus d'ATB (25), augmentant alors le risque de mésusage et donc d'émergence de résistance (26,27), tandis que peu de nouvelles molécules sont disponibles pour lutter contre ces nouvelles infections. (28,29)

L'antibiorésistance a un impact sur différents niveaux (28,30) :

- Augmentation de la mortalité due aux infections
- Exposition aux effets secondaires des traitements
- Abords veineux prolongés et supplémentaires
- Coûts de prise en charge augmentés

L'optimisation de l'utilisation des ATB est donc un enjeu majeur de santé publique, afin de limiter l'antibiorésistance.

La prise en charge des bactériémies entre alors dans cette thématique. Elle nécessite une antibiothérapie adaptée, en termes de spectre antibactérien, de durées de traitement, et d'impact écologique.

Quelle prise en charge au centre hospitalier d'Armentières ?

Plusieurs mesures ont été mises en place au sein du centre hospitalier d'Armentières (CHA), afin d'optimiser la prise en charge des bactériémies. En premier lieu, le laboratoire de biologie médicale reçoit les hémocultures prélevées dans le service de soins. Le laboratoire contacte le service pour lui communiquer les résultats partiels/finaux. Sur l'année 2017, les hémocultures prélevées avaient un taux de positivité d'environ 8%, semblable à celui retrouvé dans la littérature. (31)

Le CH Dron a mis à disposition par convention un infectiologue à hauteur de ½ journée par semaine, et dans un 2^{ème} temps à hauteur de deux ½ journées par semaine. L'infectiologue était disponible par téléphone et se déplaçait au besoin dans les services de soins. Il participait à la réunion pluridisciplinaire en réanimation puis, après sa mise en place, au staff d'infections ostéo-articulaires.

En cas d'utilisation d'un ATB, le prescripteur est amené à remplir un formulaire avec le type de traitement et le site infectieux concerné (figure 9).

Antibiothérapie initiale					
Type de traitement <input checked="" type="radio"/> Probabiliste <input type="radio"/> Documenté		Formulaire déjà rempli <input type="radio"/> Pour un autre antibiotique <input type="radio"/> Car relais per os			
Site infectieux :	Digestif :	Urinaire :	Pulmonaire :	Ostéo-Articulaire :	Peau et tissus mous :
	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
					Gynéco-Obst./Pédiatrie <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
					Peau et tissus mous
					<input type="checkbox"/> Erysipèle
					<input checked="" type="checkbox"/> Fasciite nécrosante
					<input type="checkbox"/> Plaie contaminée
					<input type="checkbox"/> Pied diabétique
Arguments cliniques et paracliniques :					

Figure 9 : Formulaire à remplir en cas d'antibiothérapie surveillée

Au sein de l'unité de prévention des risques infectieux associés aux soins (UPRIAS), l'arrivée d'un interne en pharmacie a permis de mettre en place une surveillance accrue des bactériémies. Le laboratoire alerte automatiquement l'interne par e-mail (interface entre l'automate BACT/ALERT® et le logiciel GLIMS) dès qu'une hémoculture est positive. L'interne remplit par la suite une fiche de surveillance (annexe 1) des bactériémies (données patient, microbiologiques, cliniques, antibiothérapie...), et présente les dossiers à l'infectiologue. Le dossier est rediscuté si besoin auprès des médecins en charge du patient, afin d'orienter la prise en charge anti-infectieuse. Les dossiers sont suivis quotidiennement, et des conseils en antibiothérapie sont dispensés auprès des praticiens de l'établissement si nécessaire.

Cette organisation associant l'infectiologue et l'interne en pharmacie a plusieurs objectifs :

- Optimiser la prise en charge anti-infectieuse des bactériémies
- Conseiller le prescripteur quant aux molécules et aux durées de traitement
- Compléter si nécessaire par des examens supplémentaires

Le but est aussi de prévenir les résistances bactériennes par le bon usage des ATB.

Pourquoi une telle organisation ?

Ce fonctionnement vise à encadrer le bon usage des anti-infectieux par la surveillance et l'intervention de spécialistes. Cette organisation s'apparente aux programmes de surveillance des équipes mobiles transversales d'infectiologie. Ces programmes font parties des mesures à promouvoir concernant le bon usage des ATB, et ont fait l'objet de recommandations de la part des sociétés savantes d'infectiologie, notamment américaine (32), et d'une revue Cochrane en 2017. (33) L'impact de cette organisation est multiple et s'observe à différents niveaux (34), implicitement liés les uns aux autres :

- Impact clinique : mortalité, durée de séjour, taux de réadmission
- Impact sur la qualité de prise en charge : durée et adéquation de l'antibiothérapie, incidence des infections à *Clostridium difficile*, contrôle de la résistance bactérienne, consommation d'anti-infectieux
- Impact économique : coût des ATB, coût de la prise en charge globale
- Impact sur les indicateurs de qualité : prévention des infections associées aux soins et des infections à BMR

Une méta-analyse de 2016 a montré que la mise en place d'un programme de surveillance et de bon usage des ATB a permis de diminuer leur consommation (figure 10) (35), impact que l'on retrouve également dans des établissements français (36), et de soins intensifs. (37)

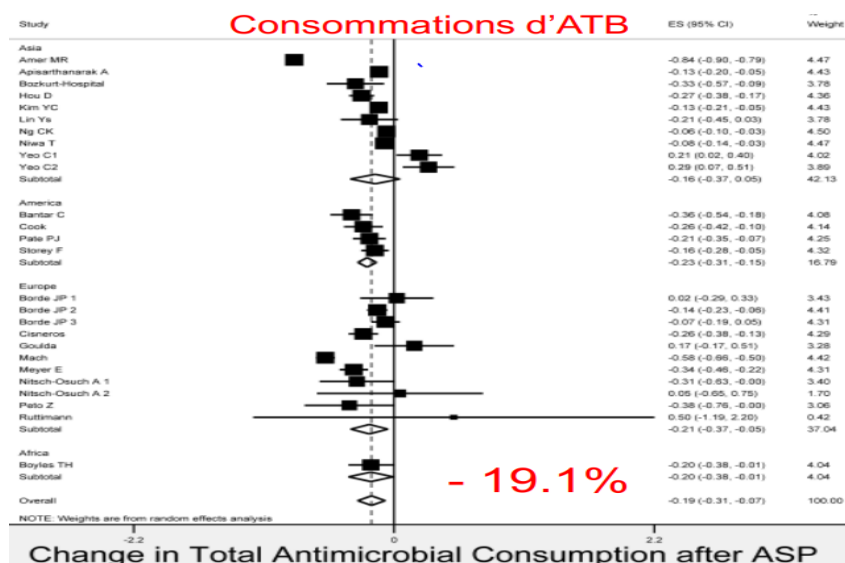


Figure 10 : Evolution de la consommation des antibiotiques après mise en place de programme de bon usage (35)

La diminution des durées de traitement permet de diminuer la consommation d'ATB. En effet, la surveillance et l'intervention de spécialistes en antibiothérapie permet d'optimiser les durées de traitement des infections, ainsi que d'arrêter les antibiothérapies non justifiées, ou trop longues. (36–38)

La diminution des durées de traitement, a également pour conséquence de diminuer l'exposition des bactéries aux ATB, d'optimiser l'antibiothérapie en termes d'impact sur le microbiote et sur la sélection de mutants résistants, et donc diminue la résistance aux anti-infectieux (figure 11, 12). (38–40)

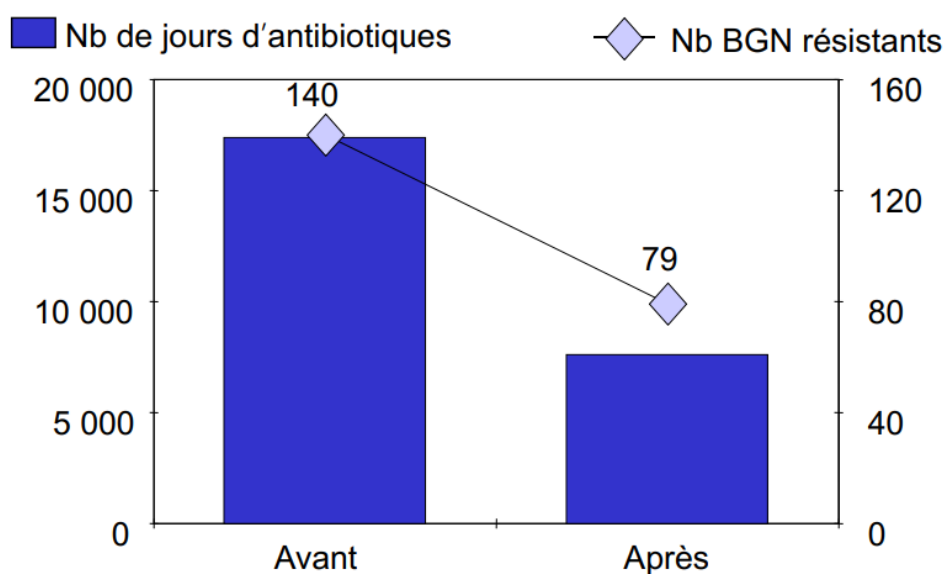


Figure 11 : impact de la diminution des durées d'antibiothérapie sur le nombre de BGN résistants (38)

Table 1 Evolution of resistance and prevented fraction during the period 2009–2011

Year	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains				<i>Klebsiella pneumoniae</i> strains				<i>Staphylococcus aureus</i> strains						
	Total	Resistant to imipenem (n)	Not resistant to imipenem (%)	p-Value	% Prevented fraction (95 % CI)	Total (n)	ESBL (%)	p-Value	% Prevented fraction (95 % CI)	Total	MRSA (n)	MRSA (%)	p-Value	% Prevented fraction (95 % CI)	
2008	249	35	14.06			306	111	36.27			347	76	21.90		
2009	266	21	7.89	0,036	43.8 (6.2–66.4)	316	57	18.04	<0.001	50.3 (34.3–62.3)	339	58	17.11	0.137	21.9 (–6.2–42.5)
2010	301	18	5.98	0,002	57.4 (26.8–75.3)	329	55	16.72	<0.001	53.9 (38.8–65.3)	319	57	17.87	0.229	18.4 (–11.0–40.0)
2011	414	16	3.86	<0.001	72.5 (51.4–84.5)	322	44	13.66	<0.001	62.3 (48.5–72.4)	364	71	19.51	0.486	10.9 (–18.8–33.2)

Figure 12 : Evolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, *K.pneumoniae* et SA entre 2009 (mise en place d'une équipe dédiée au bon usage des antibiotiques) et 2011 (40)

De plus, deux méta-analyse (39,41) de 2014 et 2017 ont confirmé que la promotion du bon usage des anti-infectieux par une équipe spécialisée permettait également de diminuer le taux d'infections à *Clostridium difficile*.

Pulcini a également démontré, en 2014, que l'intervention d'une équipe spécialisée permettait, en plus d'optimiser les durées de traitement et donc de diminuer la consommation d'anti-infectieux, d'augmenter le taux d'antibiothérapie adaptée, notamment dans le cadre de la prise en charge des bactériémies (figure 13). (36)

- Appropriateness of antibiotic use (range)

	Control	IDS intervention
All studies	43-73%	56-98%
Only BSI	48-88%	75-100%

Figure 13 : Impact de l'intervention d'un spécialiste sur le taux d'antibiotiques adaptés (36)

Une antibiothérapie adaptée est associée à une diminution de la mortalité liée aux bactériémies. (7,42,43)

Fowler a également démontré que dans les bactériémies à SA, le suivi était associé à un taux de guérison accrue, et à une diminution des rechutes (figure 14). (42)

Staphylococcus aureus

	Suivi +	Suivi -	P
N	112 (46%)	132 (54%)	
Guérison	89 (79.5%)	85 (64.4%)	0.01
Rechute	7 (6.3%)	24 (18.2%)	< 0.01
Mortalité attribuable	9 (8%)	9 (6.8%)	NS

Figure 14 : Impact du suivi sur l'évolution des bactériémies à SA (42)

L'impact de ces organisations sur la mortalité est encore plus significatif en cas d'intervention précoce sur l'antibiothérapie (44). En effet, la précocité de l'intervention permet d'ajuster l'antibiothérapie initiale empirique avant connaissance de l'examen direct microbiologique puis rendu de l'antibiogramme. Par ailleurs, une antibiothérapie adaptée tout au long de la prise en charge est logiquement associée à une mortalité moindre (figure 15). (7)

Caractère adéquat (A) ou inadéquat (I) de l'antibiothérapie des bactériémies			Mortalité (%)	Risque relatif
Initiale empirique	Après connaissances des hémocultures positives	Après antibiogramme		
A	A	A	65/620 (10,5%)	1,0
I	A	A	6/45 (13,3%)	1,27
I	I	A	8/31 (25,8%)	2,46
I	I	I	3/9 (33,3%)	3,18

Figure 15 : Evolution de la mortalité selon l'adéquation de l'antibiothérapie (7)

Cette optimisation de l'antibiothérapie est alors associée à une diminution de la durée de séjour (-8,9%) (35), plus prononcée si l'antibiothérapie est adéquate précocement (45). Le taux de réadmission est lui aussi diminué par la surveillance et l'intervention de spécialistes si besoin. (44)

Ce type de prise en charge impact donc directement la prise en charge du patient, avec comme répercussion une diminution de la mortalité, des durées de séjours et du taux de réadmission.

On retrouve également dans la littérature, en lien avec ce bénéfice clinique, un impact économique. L'optimisation des durées de traitement et des molécules utilisées, ainsi que l'arrêt des traitements non justifiés amènent à une diminution des coûts directs imputables aux ATB (-33,9%). (35,37,44)

Les programmes de surveillance des anti-infectieux permettent également une diminution des coûts de la prise en charge globale. (43)

De plus, une étude française a montré que les interventions auprès des prescripteurs étaient généralement suivies (80% dans l'étude française). (46)

Tous ces bénéfices sont également retrouvés au niveau des bactériémies toutes bactéries confondues (42,47,48), à SA (49), à SARM (50) (figure 16) et à BGN. (43)

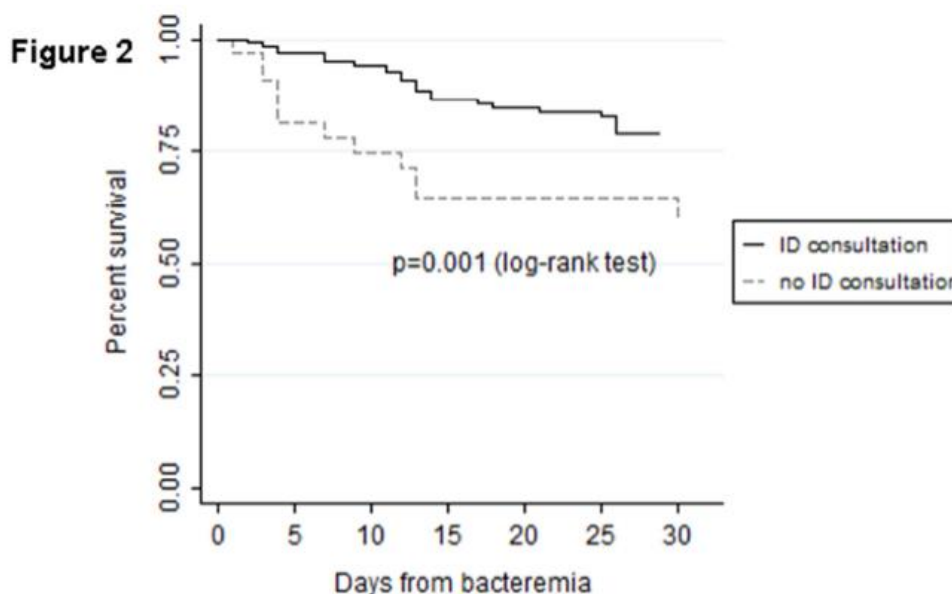


Figure 16 : Evolution dans le temps de la survie des patients bactériémiques, en fonction de l'intervention d'un spécialiste ou non (50)

Dans la littérature, le pharmacien fait partie intégrante de ces équipes mobiles d'antibiothérapie, en intervenant sur la surveillance des infections, le bon usage des anti-infectieux, la survenue d'effets indésirables (51–53).

Objectif principal de l'étude

- Evaluer l'impact de l'organisation comprenant 2 vacations d'infectiologue et un interne en pharmacie présent quotidiennement au sein de l'UPRIAS, sur l'antibiothérapie des bactériémies à EB et/ou à SA.

Objectifs secondaires de l'étude

- Evaluer l'impact de cette organisation sur la réévaluation de l'antibiothérapie dans les bactériémies.
- Evaluer l'impact de cette organisation sur la qualité des traitements probabilistes dans les bactériémies.
- Etudier l'évolution de l'épidémiologie des bactériémies à SA et EB

II. Matériels et méthodes

1. Type d'étude et populations étudiées

Nous avons mené une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, sur tous les patients hospitalisés pour une bactériémie, ou ayant présenté une bactériémie durant leur séjour au CHA, durant 2 périodes distinctes à 1 an d'intervalle. Les patients ont été identifiés à partir des alertes du laboratoire de microbiologie. Les dossiers médicaux des patients sélectionnés ont ensuite été consultés individuellement afin de valider l'inclusion et de réaliser le recueil des données. Le recueil des données était réalisé à partir du dossier patient informatisé (logiciel Crossway), et des données biologiques (logiciel Cyberlab). Pour une meilleure exhaustivité de notre travail, le recours au dossier papier a parfois été nécessaire pour compléter les données manquantes.

Les 2 périodes d'analyses étaient les suivantes :

- Du 1^{er} novembre 2016 au 31 mai 2017 : durant cette 1^{ère} période (P1), l'infectiologue était présent au sein de l'UPRIAS à hauteur d'une vacation de ½ journée par semaine. Aucun interne n'était présent dans l'unité. Les praticiens avaient la possibilité d'appeler l'UPRIAS ou le CH de Tourcoing pour avis sur l'antibiothérapie.
- Du 1^{er} novembre 2017 au 31 mai 2018 : durant cette 2^{ème} période (P2), l'infectiologue était présent au sein de l'UPRIAS à hauteur de deux vacations de ½ journée par semaine. Un interne en pharmacie était présent dans l'unité, réalisant quotidiennement le suivi des bactériémies, les conseils en antibiothérapie. Les dossiers étaient discutés avec l'infectiologue durant les 2 ½ journées présentiels, ou par mail ou téléphone si nécessaire. Les praticiens avaient la possibilité d'appeler l'UPRIAS ou le CH de Tourcoing pour obtenir un avis sur l'antibiothérapie.

a. Critères inclusions

Les patients ont été inclus dans l'étude s'ils respectaient l'ensemble des critères suivants :

- Patient hospitalisé au CHA (quel que soit l'âge), présentant une bactériémie objectivée par des manifestations cliniques
- Et au moins une hémoculture positive au cours de l'hospitalisation à *Staphylococcus aureus* ou à une entérobactérie (*Citrobacter freundii*, *C.koseri*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *E.aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *K.pneumoniae*, *Morganella spp*, *Proteus spp*).

b. Critères exclusions

Les patients étaient écartés de l'étude s'ils présentaient l'un des critères suivants :

- Bactériémies à micro-organismes autre que *Staphylococcus aureus* ou à entérobactéries.
- Contamination des hémocultures.
- Patient transféré au CHA pour suite de prise en charge d'une bactériémie, sans hémoculture positive au CHA.
- Limitation thérapeutique palliative incluant l'antibiothérapie probabiliste.
- Décès survenant en cours d'hospitalisation avant la validation de l'hémoculture.

2. Définitions

- Contamination

La contamination d'une hémoculture est définie comme une seule hémoculture étant positive à un micro-organisme (contaminant dans le cas présent) réputé non pathogène. Les micro-organismes retrouvés dans les contaminations sont principalement les staphylocoques à coagulase négative, *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium spp*, *Micrococcus spp* et *Bacillus spp*. En cas de multiples hémocultures de séries différentes positives à un même micro-organisme contaminant, la bactériémie est retenue devant un tableau clinique évocateur et en cas d'absence d'autre cause identifiée.

- Bactériémie

La définition de la bactériémie repose sur la présence simultanée de manifestations cliniques et de données microbiologiques. Les examens iconographiques peuvent appuyer le diagnostic mais ne sont pas suffisants.

Une bactériémie a donc été définie comme la présence d'au moins une hémoculture positive à un micro-organisme autre qu'un contaminant, prélevée devant des signes cliniques évocateurs (par exemple : fièvre > 38,3°C, marbrures, choc, hypothermie).

Durant son séjour, un même patient peut présenter plusieurs épisodes bactériémiques.

On considèrera 2 épisodes bactériémiques en cas de nouvelles hémocultures positives à un micro-organisme différent du 1^{er} documenté, ou en cas de porte d'entrée différente.

Deux épisodes de bactériémie seront également retenus si de nouvelles hémocultures reviennent positives au même micro-organisme que les précédentes, mais que le 1^{er} traitement anti-infectieux était adapté en termes de spectre, posologie et durée de traitement, associé à une absence de symptômes d'au moins 72 heures.

Un seul épisode de bactériémie sera retenu dans les autres cas.

- Bactériémie communautaire

Une bactériémie est définie comme communautaire si elle répond à la définition d'une bactériémie et :

- Si les hémocultures ont été prélevées dans un délai < 48h après l'admission du patient.
- Si le patient n'a pas été hospitalisé dans la semaine précédant son admission.

- Bactériémie nosocomiale

Une bactériémie est définie comme nosocomiale si elle répond à la définition d'une bactériémie et :

- Si les hémocultures ont été prélevées dans un délai > 48h après l'admission du patient.
- Si les hémocultures ont été prélevées dans un délai < 48h après l'admission chez un patient avec une hospitalisation antérieure datant de moins de 7 jours, et si le micro-organisme retrouvé est une bactérie essentiellement nosocomiale.
- Si les hémocultures ont été prélevées dans un délai < 48h après l'admission chez un patient ayant bénéficié d'une opération dans le mois précédent ou dans l'année en cas d'implantation de matériel prothétique, et qui présente des signes d'infection du site opératoire.

- Antibiothérapie adaptée

L'antibiothérapie (probabiliste ou documentée) est considérée comme adaptée si elle est en adéquation avec les recommandations disponibles au sein de l'établissement, ou avec les recommandations nationales de la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française).

Cette cotation repose sur le choix de la molécule utilisée, sa posologie, les modalités d'administration, corrélés avec le poids, les antécédents et les allergies du patient.

- Antibiothérapie efficace

Le caractère efficace de l'antibiothérapie probabiliste est déterminé après obtention de l'antibiogramme. Le traitement est considéré efficace si au moins un des ATB utilisés est actif (in vitro) sur la bactérie isolée dans les hémocultures.

L'antibiothérapie adaptée est considérée comme efficace.

(Exemple d'antibiothérapie inadaptée efficace : traitement par Imipenème/cilastatine d'une pyélonéphrite bactériémique non à risque de complication, sans signes de gravité, à Escherichia coli multi-sensible.)

3. Données recueillies et analysées

Les données ont été recueillies, sélectionnées et analysées à partir des fiches de surveillance des bactériémies. Les données ont été classées en 4 catégories : les données démographiques, les données microbiologiques, les données cliniques et l'antibiothérapie. Certaines données ont été recueillies dans le cadre de cette étude uniquement. Après anonymisation des patients et des microorganismes, chaque donnée a été colligée dans un logiciel tableur afin de réaliser les analyses.

a. Données démographiques

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies :

- L'âge du patient
- Le sexe
- Le poids
- La provenance du patient : domicile, autres établissements de santé, établissements médicaux-sociaux (EMS)
- Le pôle d'hébergement : mère-enfant, médecine, gériatrie, chirurgie, anesthésie-urgences-réanimation (ASUR)
- Le service d'hébergement

b. Données microbiologiques

D'un point de vue microbiologique, les données suivantes ont été récupérées :

- Le pôle et le service de prélèvement de l'hémoculture positive.
- L'identification du micro-organisme par examen direct : BGN comportant les entérobactéries, CGP comprenant *Staphylococcus aureus*.
- L'identification du micro-organisme.
- La sensibilité de la souche aux ATB, permettant de la caractériser en bactérie multirésistante (BMR), tels que le SARM ou les E-BLSE :
 - Concernant *Staphylococcus aureus*, les sensibilités à l'oxacilline et la gentamicine étaient récupérées.
 - Concernant les entérobactéries, les sensibilités à l'amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 3^{ème} génération, imipenème, amikacine, gentamicine, et ciprofloxacine étaient récupérées.

c. Données cliniques

Les données cliniques suivantes ont été recueillies :

- L'origine de l'infection (communautaire ou nosocomiale).
- La porte d'entrée infectieuse
- La présence de matériel si celui-ci est impliqué dans l'épisode infectieux (s'il s'agissait d'un cathéter, la date de pose, de retrait et le micro-organisme retrouvé en cas de culture du cathéter étaient également tracés).
- Les antécédents médicaux considérés comme potentiel facteurs de risque d'immunosuppression : diabète, corticothérapie, neutropénie, néoplasie, cirrhose, autre traitement immunosuppresseur.
- Le devenir du patient à J7 et J10 de l'infection : présent, sorti, décès
Le décès est imputé à la bactériémie s'il survient durant la prise en charge de l'infection, avec une évolution clinico- biologique défavorable ou stable)
- La durée de séjour (totale et à partir de la date du prélèvement).

d. Antibiothérapie

- Le détail de l'antibiothérapie probabiliste, le caractère adapté et efficace, et sa réévaluation à 48-72 heures.
- Le détail de l'antibiothérapie documentée, le caractère adapté et efficace.
- La durée réelle totale de l'antibiothérapie (probabiliste + documentée).
- La présence d'un avis/conseil sur l'antibiothérapie.

4. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et le pourcentage associé, tandis que les modalités des variables quantitatives étaient décrites par leurs moyennes et intervalle de confiance à 95%.

Les tests statistiques ont été effectués sur séries non appariées :

La comparaison de 2 variables qualitatives a été réalisée par un test d'indépendance de Chi 2 sur la base d'un tableau de contingence, ou par un test de Fischer en cas d'effectifs de petite taille.

La comparaison de 2 moyennes a été réalisée par un test T Student sur séries non appariées (si distribution jugée normale dans chaque groupe).

Les logiciels utilisés étaient Excel et SAS.

Pour l'ensemble des tests, le risque de première espèce et le seuil de significativité sont fixés à 5%.

Une demande auprès du comité d'expertise pour les recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) a été déposée : l'analyse des données a été effectuée à partir d'un tableur anonymisé ne permettant pas de revenir aux sujets source, le travail ne rentre donc pas dans le cadre de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 (art 193) et n'exige pas de déclaration à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL).

III. Résultats

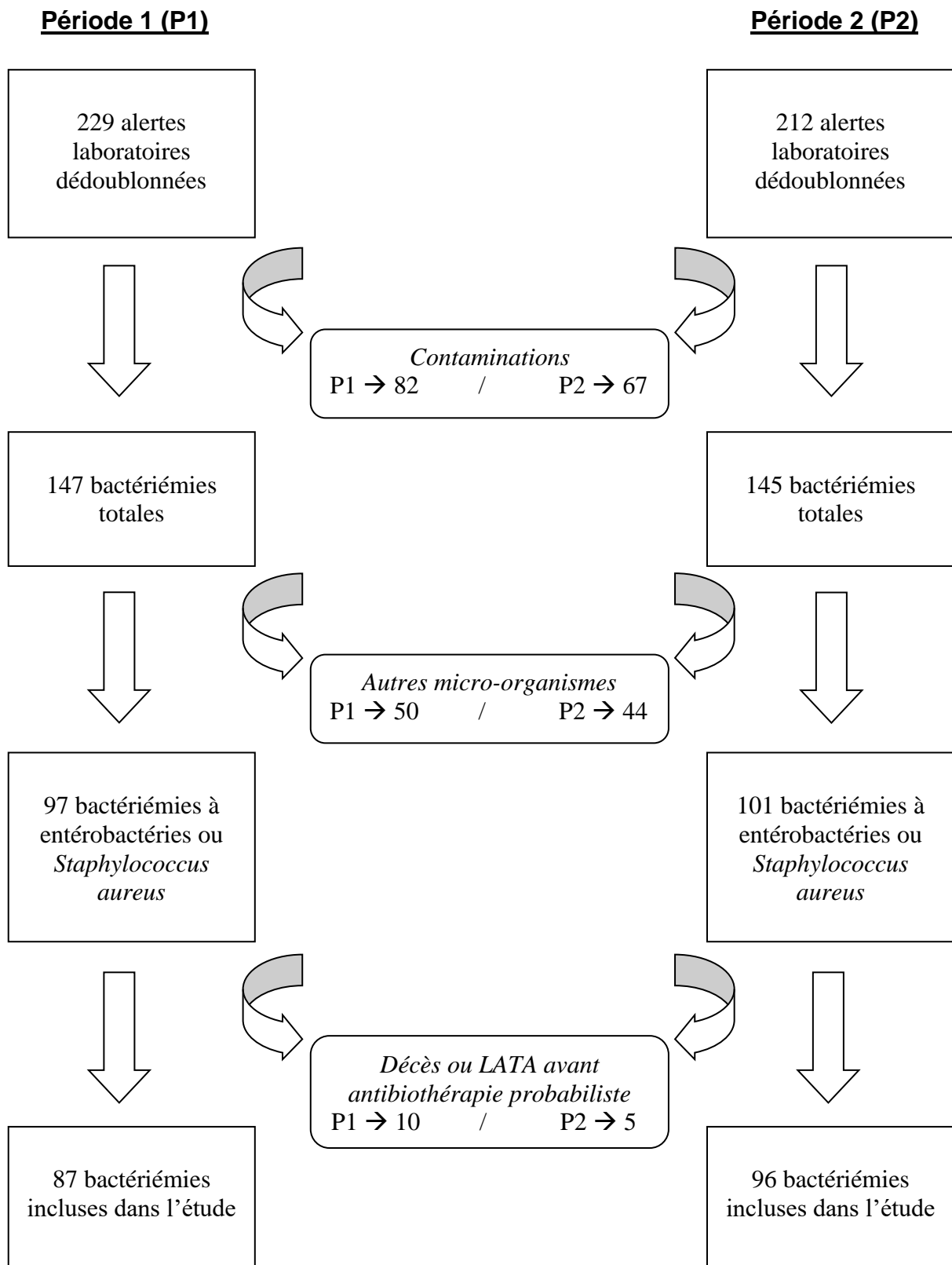


Figure 17 : Flow chart

1. Analyse comparative P1 et P2

a. Données démographiques

Dans notre étude, 183 bactériémies (pour 168 patients) ont été analysées : 87 en P1 et 96 en P2 (figure 17). Le sex-ratio était parfaitement comparable.

L'âge moyen était de 73,3 ans [71,1 ; 76,2] pour les patients de P1, contre 73,2 ans [70,4 ; 76,0] pour P2. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre l'âge moyen des patients des 2 périodes, ni dans la répartition dans les différentes tranches d'âge. On ne retrouvait également pas de différence significative entre les poids moyens des patients de P1 (69,5 kg [66,4 ; 72,5]) et P2 (70,9 kg [67,8 ; 73,9]).

Durant P1, les patients étaient plus significativement issus de leur domicile ($p < 0.01$), tandis qu'en P2, ils provenaient principalement d'autres établissements ($p < 0.01$). La répartition d'hébergement entre les différents pôles était comparable entre les 2 périodes. Les patients hébergés au pôle ASUR (anesthésie, urgences, réanimation) étaient tous hospitalisés en réanimation.

Tableau 5 : Description générale des populations durant P1 et P2

	Période 1		Période 2		p
	N	%	N	%	
Sexe					
<i>Homme</i>	40	46	40	42	NS
<i>Femme</i>	47	54	56	58	NS
Age (années)	73,3	[71,1 ; 76,2]	73,2	[70,4 ; 76,0]	NS
Tranche d'âge					
<18	2	2,3	3	3	NS
18-24	1	1,15	0	0	NS
25-44	1	1,15	2	2	NS
45-64	14	16,1	17	18	NS
>65	69	79,3	74	77	NS
Poids (kg)	69,5	[66,4 ; 72,5]	70,9	[67,8 ; 73,9]	NS
Provenance					
<i>Domicile</i>	77	88,5	70	72,9	<0.01
<i>EMS</i>	8	9,2	13	13,55	NS
<i>Autre ETS</i>	2	2,3	13	13,55	<0.01
Pôle hébergement					
<i>ASUR</i>	21	24	23	24	NS
<i>Chirurgie</i>	7	8	8	8	NS
<i>Gériatrie</i>	17	20	16	17	NS
<i>Médecine</i>	40	46	46	48	NS
<i>Mère-enfant</i>	2	2	3	3	NS

EMS : établissements médicaux-sociaux ; ETS : établissement de santé

b. Données microbiologiques

Les hémocultures étaient majoritairement prélevées au niveau des urgences dans les 2 groupes. Au total, 89 bactéries ont été isolées en P1, contre 100 en P2.

Le microorganisme majoritairement retrouvé était *Escherichia coli*, représentant pour P1 et P2 respectivement 61% et 42% des bactéries isolées. On retrouvait donc *Escherichia coli* de façon plus importante en P1 qu'en P2 (p=0.01).

Le 2^{ème} microorganisme le plus fréquent était SA, sans différence significative de répartition (SA/EB) entre les 2 groupes. Concernant les BMR totales (SARM+E-BLSE), on ne notait pas de différence significative entre les 2 périodes, malgré une tendance vers un taux supérieur en P2.

Tableau 6 : Description microbiologique des bactéries isolées durant les 2 périodes

	Période 1		Période 2		p
	N	%	N	%	
BMR	11	12	21	21	NS
<i>SARM</i>	4	36	6	29	
<i>BLSE</i>	7	64	15	71	
SA	23	26	31	31	NS
<i>SAMS</i>	19	83	25	81	
<i>SARM</i>	4	17	6	19	
<i>E.coli</i>	54	61	42	42	= 0.01
<i>dont BLSE</i>	3	6	5	12	
<i>E.cloacae</i>	2	2	4	4	NS
<i>dont BLSE</i>	1	50	2	50	
<i>E.aerogenes</i>	0	-	3	3	NS
<i>Morganella</i>	1	1	1	1	NS
<i>K.pneumoniae</i>	5	6	7	7	NS
<i>dont BLSE</i>	2	40	6	86	
<i>K.oxytoca</i>	1	1	3	3	NS
<i>dont BLSE</i>	0	-	1	33	
<i>P.mirabilis</i>	2	2	3	3	NS
<i>dont BLSE</i>	0	-	1	33	
<i>Hafnia</i>	0	-	2	2	NS
<i>Salmonella</i>	0	-	2	2	NS
<i>C.koseri</i>	0	-	1	1	NS
<i>C.freundii</i>	1	1	1	1	NS
<i>dont BLSE</i>	1	100	0	-	
TOTAL	89		100		

On ne notait pas de différence pour le taux de SARM parmi les SA, cependant le taux de E-BLSE parmi les EB était supérieur en P2 (p=0.04).

c. Données cliniques

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les durées moyennes de séjours : 18,2 jours [15,7 ; 20,6] pour P1 contre 18,3 jours [15,9 ; 20,8] pour P2. Les délais de sorties après prélèvement des hémocultures n'étaient également pas différents : 13,8 jours [12,3 ; 15,4] pour P1 contre 14,1 jours [12,1 ; 16] pour P2.

Le taux de patients présentant des facteurs d'immunodépression, respectivement de 46% (47/87) et 49% (49/96) pour P1 et P2, ne différait pas entre les 2 périodes.

Les facteurs d'immunodépression de la catégorie « autre » étaient retrouvés en P2, et absent en P1 ($p=0.02$). Ils comprenaient des patients sous methotrexate, des patients atteints de galactosémie ou de gammopathie monoclonale.

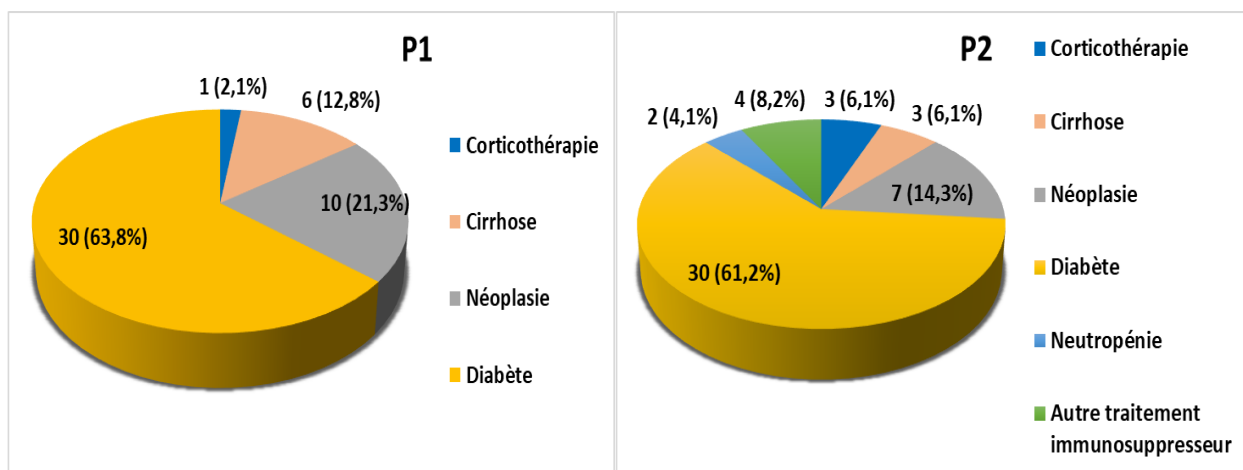


Figure 18 et 19 : Répartition des facteurs d'immunodépression durant les 2 périodes

Concernant le devenir des patients à J7 de l'infection, le taux de patients encore présents dans l'établissement était supérieur durant P1 ($p=0.01$), tandis que le taux de patients sortis était supérieur durant P2 ($p=0.015$). On ne retrouvait pas de différence significative concernant la mortalité entre les 2 périodes (décès totaux, décès à J7, décès imputables à l'infection).

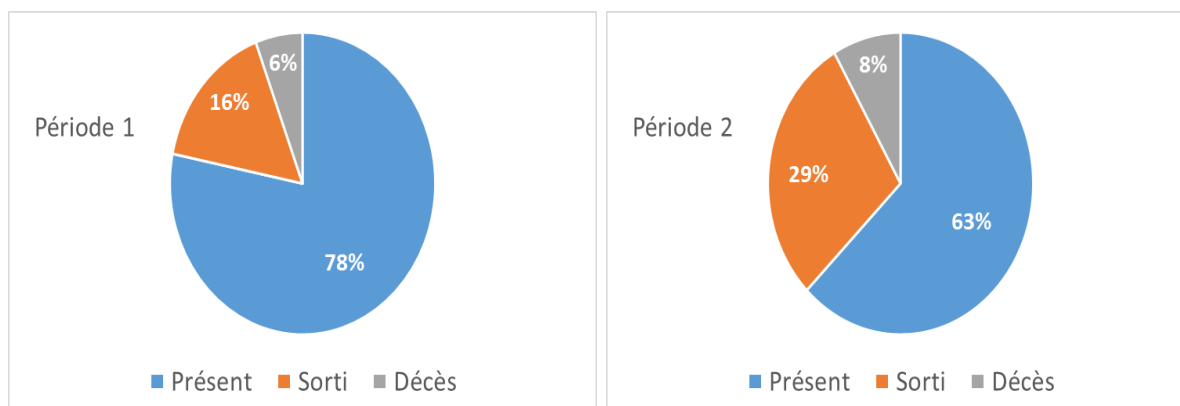


Figure 20 et 21 : Devenir des patients à J7 sur les 2 périodes

Concernant la mortalité, on notait 12 décès (13,8% des bactériémies) à J30 durant P1 contre 10 (10,4% des bactériémies) en P2, différence non significative. Parmi ces décès, 5 survenaient avant le 7^{ème} jour de l'infection en P1 et 8 en P2. Dix décès sur les 12 retrouvés en P1 était imputables à la bactériémie (soit 11,5%), contre 5/10 en P2 (5,2%), mais cette différence n'était pas significative. Le type et l'origine de l'infection sont directement en lien avec la provenance des patients analysée précédemment dans les données démographiques. On retrouve alors logiquement plus de bactériémies communautaires en P1 (58,6% vs 44,8% ; p=0.03), contre plus de bactériémies nosocomiales en P2 (41,4% vs 55,2% ; p=0.03). Aucune différence significative n'était retrouvée concernant les portes d'entrée des bactériémies, hormis une prédominance des bactériémies à porte d'entrée pulmonaire en P2 (p=0.015). On retrouvait une tendance aux bactériémies à porte d'entrée urinaire en P1, et aux bactériémies liées au cathéter en P2, mais non significative.

Porte d'entrée	P1 (n=87)		P2 (n=96)		p
	N	%	N	%	
Urinaire	37	42,5	30	31,3	NS
Digestif	16	18,4	16	16,7	NS
Inconnu	11	12,6	7	7,3	NS
Ostéo-articulaire	6	6,9	6	6,3	NS
Endocardite	5	5,7	4	4,2	NS
Peau et tissus mou	4	4,6	5	5,2	NS
Cathéter	4	4,6	10	10,4	NS
Pulmonaire	4	4,6	14	14,6	=0.015
Translocation digestive probable	0	0	3	3,1	NS
Materno-fœtale	0	0	1	1	NS

Tableau 7 : Description des portes d'entrée des bactériémies selon la période

On ne retrouvait pas de différences entre les 2 périodes concernant le taux de bactériémies associées à du matériel (35,6% en P1 vs 40,6%) en P2. Cependant, la répartition des matériels impliqués dans les bactériémies différait : les sondes urinaires étaient majoritaires en P1 ($p=0.03$) contre les voies veineuses périphériques en P2 ($p<0.01$).

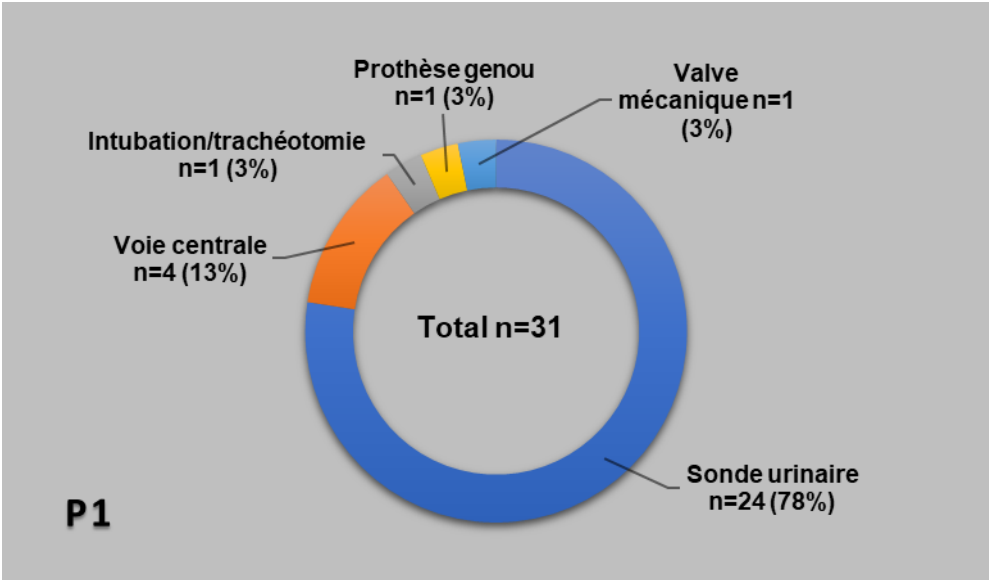


Figure 22 : Répartition des types de matériels impliqués dans les bactériémies en P1

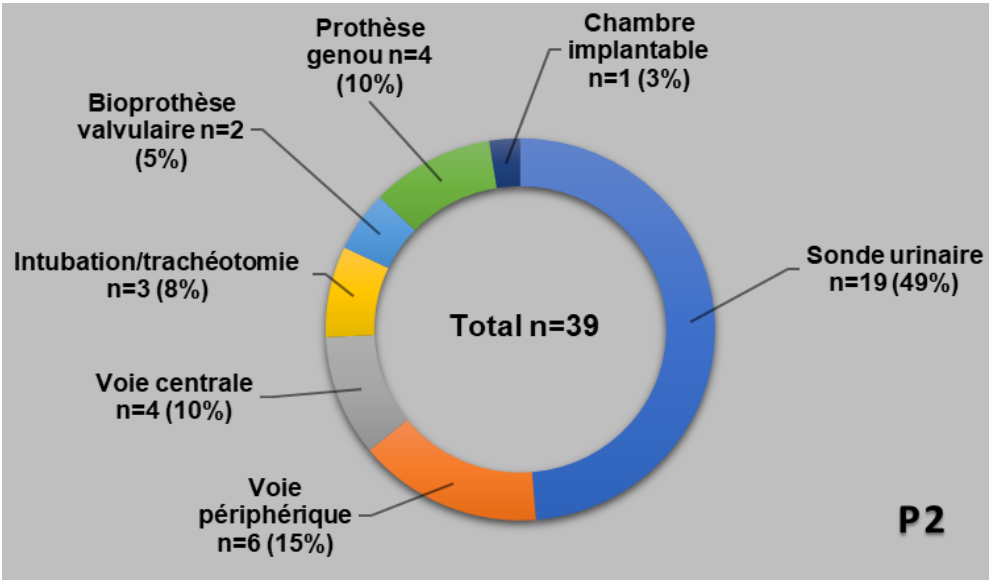


Figure 23 : Répartition des types de matériels impliqués dans les bactériémies en P2

d. Antibiothérapie

Le nombre de bactériémies ayant bénéficié d'un avis infectiologique et d'un conseil en antibiothérapie était supérieur durant la période 2 (20,7% vs 49% ; $p < 0.001$).

Au niveau de l'antibiothérapie probabiliste, on retrouvait 78 antibiothérapies mises en place en P1 de manière empirique, pour 87 bactériémies. Les 9 antibiothérapies manquantes étaient justifiées par : 2 sorties contre avis médical, 1 transfert avant mise en route des ATB, et 6 cas sans antibiothérapie empirique (attente de documentation microbiologique ?) qui auraient dû bénéficier d'une antibiothérapie probabiliste.

Nous ne prendrons pas en compte pour **l'analyse statistique** des traitements probabilistes, les bactériémies sans antibiothérapie empirique pour les patients transférés ou sortis contre avis médical : nous retenons un total de **84 traitements anti-infectieux qui auraient dû être débutés en P1**.

Nous procédons de la même manière pour **P2** et retenons un total de **91 antibiothérapies probabilistes** (5 transferts non retenus).

Le taux d'antibiothérapies probabilistes inadaptées était supérieur en P1 (27,4% vs 12,1% ; $p = 0.01$)

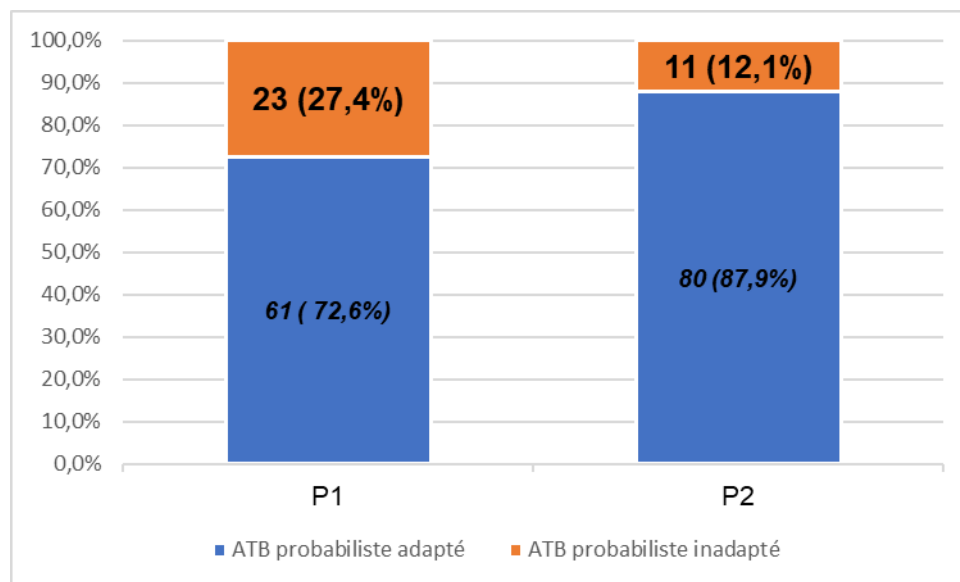


Figure 24 : Antibiothérapie probabiliste sur les 2 périodes

Les ATB mis en place empiriquement n'étaient pas adaptés pour les raisons suivantes :

Durant P1 : molécule inadaptée (14/23 soit 60,9%), pas de traitement mis en route (6/23 soit 26,1%), voie d'administration inadaptée (2/23 soit 8,7%) et posologie infra-thérapeutique (1/23 soit 4,3%).

Durant P2 : molécule inadaptée (5/11 soit 45,5%), voie d'administration inadaptée (3/11 soit 27,25%) et posologie infra-thérapeutique (3/11 soit 27,25%).

Parmi les antibiothérapies probabilistes inadaptées, les molécules utilisées étaient plus fréquemment inefficaces sur la bactérie isolée dans les hémocultures en P1 (11/23 soit 48% contre 1/11 soit 9% ; p=0.03)

Le traitement probabiliste était plus fréquemment réévalué à 48-72h durant la 2^{ème} période (70,5% vs 81,3% ; p=0.04).

Parmi les traitements non réévalués à 48-72h en P1 : on retrouve 13,1% de réévaluations non réalisées dû à des patients décédés ou transférés dans un autre établissement, 39,1% des antibiothérapies qui n'ont pas été décrémentées vers un spectre moins large que l'ATB initial et 47,8% de réévaluations effectuée mais >72h.

Parmi les traitements non réévalués à 48-72h en P2 : on retrouve 20% des antibiothérapies qui n'ont pas été décrémentées vers un spectre moins large que l'ATB initial, 40% de réévaluations effectuée mais >72h et 40% de réévaluation non réalisées dû à des patients décédés ou transférés dans un autre établissement

Les classes d'ATB utilisées en probabiliste n'étaient majoritairement pas différentes entre les 2 périodes, mais on notait une diminution de l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) en P2 (42,1% vs 29,8% ; p=0.015).

	P1	P2	p
Pénicillines	23,4%	20,8%	NS
Fluoroquinolones	4,7%	3,4%	NS
C3G	42,1%	29,8%	=0.015
Glycopeptides	1,7%	3,3%	NS
Carbapénèmes	4,7%	5,1%	NS
Aminosides	8,4%	14%	NS
Autres	15%	23,6%	NS

Tableau 8 : Classe d'antibiotiques utilisés en traitement probabiliste

Au niveau de l'antibiothérapie documentée, on retrouvait 77 antibiothérapies mises en place en P1 pour 87 bactériémies. Les 10 antibiothérapies manquantes étaient justifiées par : 3 décès, 3 patients sortis, 2 prises en charge palliative, 1 transfert et 1 patient n'ayant pas bénéficié d'une antibiothérapie.

Nous ne prendrons pas en compte pour **l'analyse statistique**, les bactériémies sans antibiothérapie documentée pour les patients décédés, transférés ou en cas de prise en charge palliative : nous retenons un total de **81 traitements anti-infectieux documentés pour P1**.

Nous procédons de la même manière pour **P2** et retenons un total de **85 antibiothérapies documentées** (5 transferts, 3 décès et 3 prises en charges palliatives non retenus).

On retrouvait plus d'antibiothérapies documentées inadaptées en P1 (27,2% vs 11,8% ; $p=0.01$).

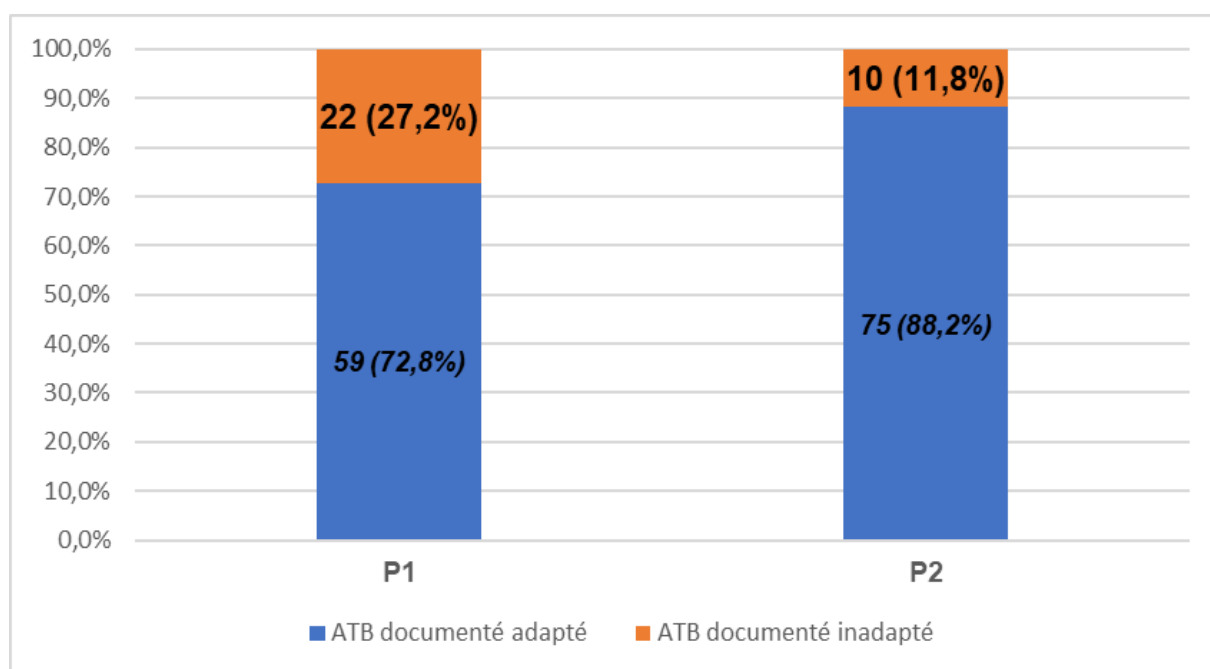


Figure 25 : Antibiothérapie documentée sur les 2 périodes

Les raisons du caractère inadapté de l'antibiothérapie documentée étaient :

Durant P1 : molécule inadaptée (9/22 soit 41%), pas d'anti-infectieux mis en place (4/22 soit 18,2%), voie d'administration inadaptée (3/22 soit 13,6%), durée de traitement insuffisante (3/11 soit 13,6%), posologie infra-thérapeutique (2/22 soit 9.1%) et absence de décrémentation de l'ATB initial (1/22 soit 4,5%).

Durant P2 : molécule inadaptée (3/10 soit 30%), durée de traitement insuffisante (3/10 soit 30%), absence de décrémentation de l'ATB initial (2/10 soit 20%), posologie infra-thérapeutique (1/10 soit 10%) et absence de traitement (1/10 soit 10%).

On ne retrouvait pas de différence significative concernant les durées totales d'antibiothérapies réelles reçues par les patients : 14,4 jours [12,8 ; 15,9] pour P1 et 14 jours [12,6 ; 15,4] pour P2.

2. Analyse statistique P2

Nous avons effectué une analyse secondaire en réalisant 2 sous-groupes durant la période n°2, selon l'occurrence ou non d'un avis infectiologique (bactériémies avec avis / sans avis), afin d'évaluer les types de bactériémies bénéficiant de conseils sur l'antibiothérapie. Les paramètres analysés étaient identiques aux analyses précédentes.

a. Données démographiques

Nous retrouvons sur la période 2 un total de 96 bactériémies, dont 43 (soit 44,8%) ayant bénéficié d'un avis sur l'antibiothérapie. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant l'âge moyen des patients, la répartition dans les tranches d'âge et dans les services d'hébergements des patients, malgré une tendance pour les bactériémies avec avis pour les patients hospitalisés en réanimation.

	Période 2 : bactériémies avec avis (n=43)		Période 2 : bactériémies sans avis (n=53)		p
	N	%	N	%	
	Age (années)	72,4	[68,5 ; 76,3]	73,8	
Tranche d'âge					
<18	1	2,35	2	3,8	NS
18-24	0	0	0	0	NS
25-44	1	2,35	1	1,9	NS
45-65	9	20,9	8	15,1	NS
>65	32	74,4	42	79,2	NS
Pôle hébergement					
ASUR	13	30,2	10	24	NS
Chirurgie	5	11,6	3	8	NS
Gériatrie	6	14	10	17	NS
Médecine	18	41,9	28	48	NS
Mère-enfant	1	2,3	2	3	NS

Tableau 9 : Description générale des 2 sous-populations durant P2

b. Données microbiologiques

Au total 45 microorganismes ont été isolés au niveau des bactériémies avec avis, contre 55 pour les bactériémies sans avis.

On retrouvait plus de SA dans le groupe bactériémies avec avis (46,7% vs 18,2% ; $p < 0.001$), et plus d'EB dans les bactériémies sans avis ($p < 0.001$).

Les bactériémies à BMR bénéficiaient de plus d'avis spécialisés que les bactériémies à bactéries sensibles ($p < 0.001$), cette différence était retrouvée pour les E-BLSE ($p < 0.01$).

	Période 2 : bactériémies avec avis		Période 2 : bactériémies sans avis		p
	N	%	N	%	
	SA	21	46,7	10	
<i>SAMS</i>	17	81	9	90	
<i>SARM</i>	4	19	1	10	
<i>Entérobactéries</i>	24	53,3	45	81,8	<0.001
<i>BLSE</i>	12	50	3	6.7	
TOTAL	45		55		
SARM	4	8,9	1	1,8	NS
BLSE	12	26,7	3	5,5	<0.01
BMR	16	35,6	4	7,3	<0.001
<i>SARM</i>	4	25	1	25	
<i>BLSE</i>	12	75	3	75	

Tableau 10 : Description microbiologique des bactéries isolées dans les 2 sous-populations en P2

c. Données cliniques

Les patients avec une bactériémie ayant bénéficiée d'un avis avaient des durées de séjours totales plus longues que les bactériémies sans avis : 26,6 jours [23 ; 30,3] vs 10,2 jours [8,1 ; 12,3] ; $p < 0.01$.

Cette différence était également retrouvée au niveau des délais de sortie après prélèvement des hémocultures : 20,3 jours [17,5 ; 23,2] vs 8 jours [6,5 ; 9,5] ($p < 0.01$). Le nombre de patients présentant des facteurs de risque d'immunosuppression n'était pas différent entre les 2 sous-populations de P2 (51,2% vs 52,8%).

Dans la sous-population de bactériémies avec avis, les patients étaient plus souvent présents dans l'établissement à J7 et J10 ($p < 0.001$), tandis que le taux de patients sortis était supérieur dans la sous-population bactériémies sans avis ($p < 0.01$).

Dans les 2 sous-populations, les décès survenaient durant la prise en charge de l'infection et pouvaient potentiellement lui être imputable. La mortalité était alors inférieure pour les bactériémies avec avis (4,7% vs 15,1% ; p=0.04).

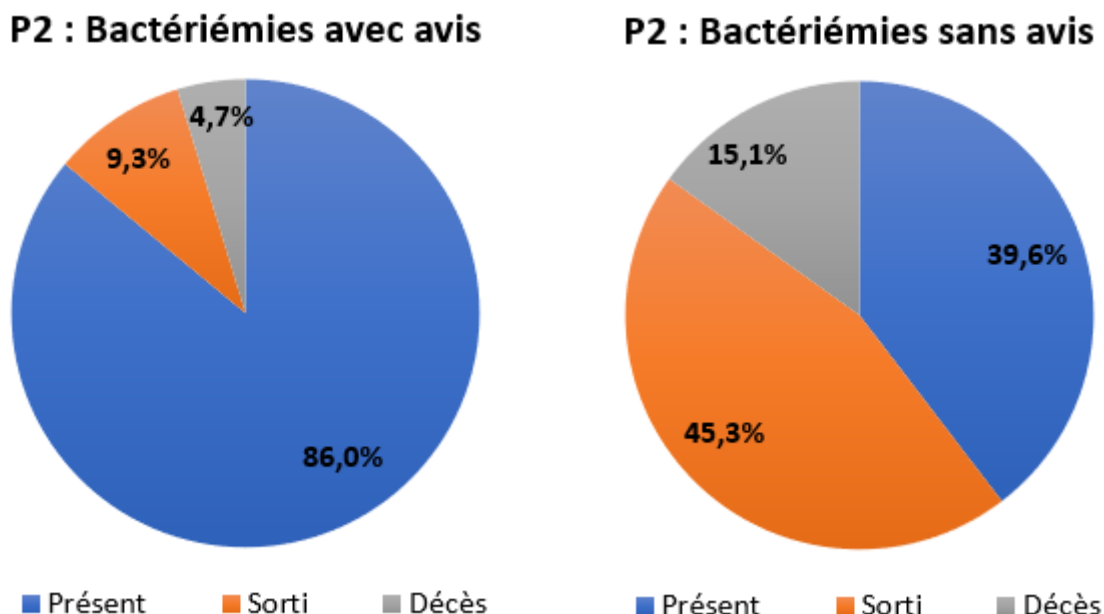


Figure 26 et 27 : Devenir des patients à J10 sur les 2 périodes

Les bactériémies avec avis étaient plus d'ordre nosocomiales que les bactériémies sans avis (65,1% vs 47,2% ; p=0.04).

Concernant les portes d'entrée des bactériémies, on retrouvait plus de bactériémies liées aux cathéters (p<0.001), de bactériémies survenant au décours d'infections ostéo-articulaires (p=0.02) et des translocations digestives (p=0.03) dans la sous-population des bactériémies avec avis.

Les portes d'entrée plus fréquemment retrouvées pour les bactériémies sans avis étaient urinaires (p=0.01) et digestives (p=0.04). Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres portes d'entrée (tableau 11).

Porte d'entrée	P2 : bactériémies avec avis (n=43)		P2 : bactériémies sans avis (n=53)		p
	N	%	N	%	
Urinaire	8	18,6	22	41,5	=0.01
Digestif	4	9,3	12	22,6	=0.04
Inconnu	3	7	4	7,5	NS
Ostéo-articulaire	5	11,6	1	1,9	=0.02
Endocardite	3	7	1	1,9	NS
Peau et tissus mou	2	4,6	3	5,7	NS
Cathéter	9	20,9	1	1,9	<0.001
Pulmonaire	6	14	8	15,1	NS
Translocation digestive probable	3	7	0	0	=0.03
Materno-fœtale	0	0	1	1,9	NS

Tableau 11 : Description des portes d'entrée des bactériémies dans les 2 sous-populations de P2

On notait plus de matériels impliqués dans les bactériémies avec avis (53,5% vs 30,2% ; p=0.015).

d. Antibiothérapie

Au niveau de l'antibiothérapie probabiliste, on retrouvait 43 antibiothérapies mises en place de manière empirique pour les bactériémies avec avis en P2, soit 100% des bactériémies de cette sous-population.

Nous procédons de la même manière pour les bactériémies sans avis en P2 et retenons un total de 48 antibiothérapies probabilistes sur 53 bactériémies sans avis au total (5 transferts non retenus).

Le taux d'antibiothérapies probabilistes inadaptées n'était pas différent entre les 2 sous-populations (11,6% bactériémies avec avis vs 12,5% bactériémies sans avis).

Les ATB mis en place empiriquement n'étaient pas adaptés pour les raisons suivantes : sous-dosage, voie d'administration inadaptée et mauvais ATB (spectre, allergie et terrain du patient).

La réévaluation à 48-72h était plus souvent réalisée dans la sous-population des bactériémies avec avis ($p=0.01$).

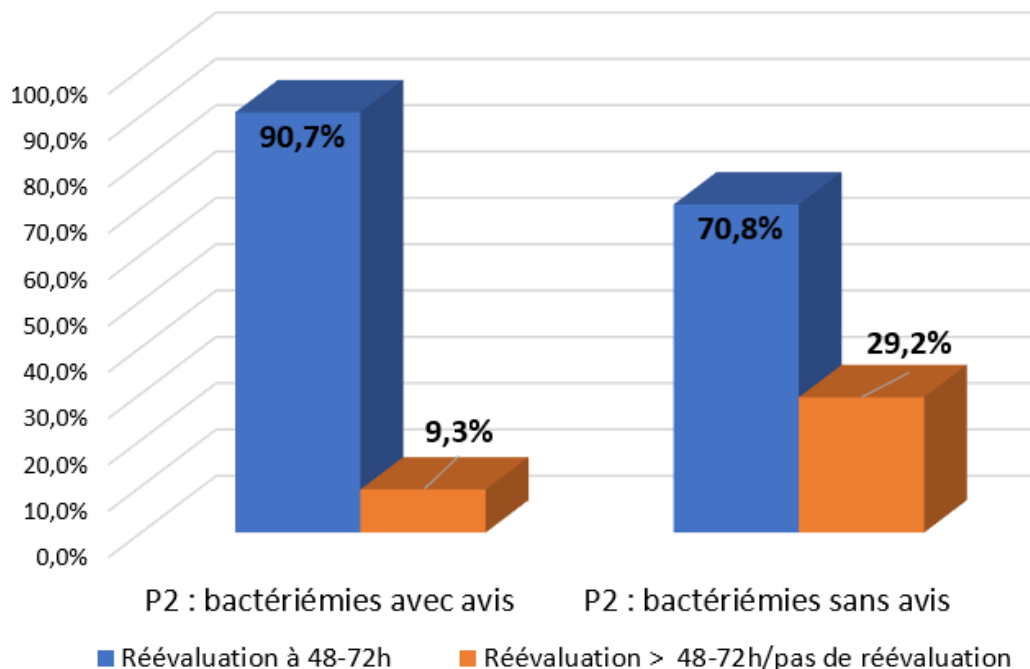


Figure 28 : Taux de réévaluation des antibiothérapies empiriques dans les 2 sous-populations de P2

Les classes d'ATB utilisées en probabiliste n'étaient majoritairement pas différentes entre les 2 sous-populations, mais on notait une diminution de l'utilisation des C3G pour les bactériémies avec avis (18,4% vs 43,8% ; $p<0.001$), ainsi qu'une augmentation d'utilisation des carbapénèmes (9,2% vs 0% ; $p<0.01$).

	P2 : bactériémies avec avis	P2 : bactériémies sans avis	p
Pénicillines	22,4%	18,8%	NS
Fluoroquinolones	4,1%	2,5%	NS
C3G	18,4%	43,8%	<0.001
Glycopeptides	5,1%	1,2%	NS
Carbapénèmes	9,2%	0%	<0.01
Aminosides	17,3%	10%	NS
Autres	23,5%	23,7%	NS

Tableau 12 : Classe d'antibiotiques utilisés en traitement probabiliste dans les 2 sous-populations de P2

Quarante-trois antibiothérapies documentées étaient retrouvées pour les bactériémies avec avis, soit 100% des bactériémies avec avis, contre 41 antibiothérapies documentées sur 48 bactériémies sans avis.

Les 7 antibiothérapies manquantes dans la sous-population des bactériémies sans avis étaient justifiées par : 3 décès, 3 transferts et 1 patient sorti contre avis médical.

Nous ne prendrons pas en compte pour l'analyse statistique les bactériémies sans antibiothérapie documentée pour les patients décédés, transférés ou en cas de prise en charge palliative ou sortis contre avis médical : nous retenons un total de **43 bactériémies avec avis** et **41 bactériémies sans avis** pour **l'analyse statistique des antibiothérapies documentées**.

L'antibiothérapie documentée était mieux adaptée dans le groupe des bactériémies avec avis par rapport aux bactériémies sans avis ($p=0.01$).

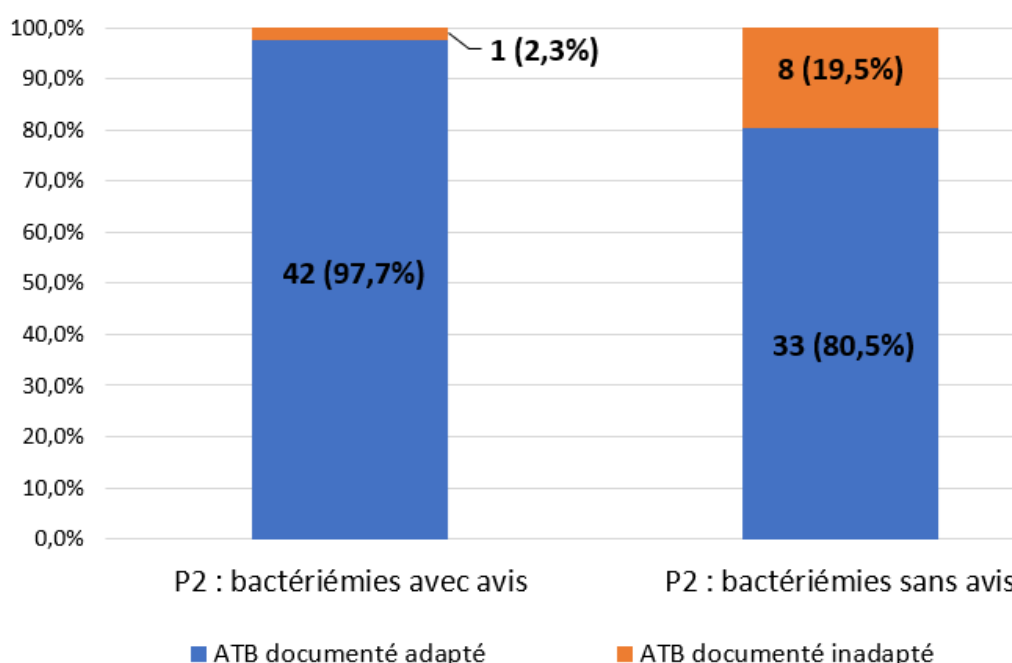


Figure 29 : Antibiothérapies documentées dans les 2 sous-populations de P2

Concernant l'unique traitement documenté inadapté dans le groupe des bactériémies avec avis, le conseil délivré sur l'antibiothérapie à mettre en place n'a pas été suivi par le praticien en charge du patient (molécule inadaptée).

Dans le groupe des bactériémies sans avis, les 8 traitements documentés étaient inadaptés pour les raisons suivantes : molécule inadaptée (7/8 soit 87,5%) et sous-dosage (1/8 soit 12,5%).

Les durées totales d'antibiothérapie réelles reçues par les patients étaient plus longues pour le groupe des bactériémies avec avis ($p<0.001$) : 20,2 jours [17,2 ; 23,2] vs 9,9 jours [8,8 ; 11].

IV. Discussion

Biais

Notre étude comporte des biais multiples. En premier lieu, il s'agissait d'une étude rétrospective, avec notamment 2 périodes d'évaluations espacées d'une année. En effet, l'évolution des équipes médicales, de l'écologie bactérienne au sein de l'établissement, associées au caractère rétrospectif de l'étude, constituent un biais sur la qualité et la quantité des données à recueillir. Il est également difficile de savoir si durant P1, certains avis n'aient pas été tracés, pouvant être à l'origine d'un biais de classement. Cependant, la fiche de recueil était conçue de manière à ce qu'il n'y ait que des données objectives à recueillir.

De plus, notre étude était monocentrique, amenant un manque de puissance certain au niveau des analyses statistiques, en lien avec des effectifs relativement faibles. De plus, toutes les bactériémies n'ont pas été prises en compte, uniquement les bactériémies à SA et EB, obligatoirement avec des hémocultures positives au sein de l'établissement.

Enfin, nous avons noté un biais d'interprétation, lié à l'augmentation du temps de présence (+1/2 journée) de l'infectiologue entre les 2 périodes d'études.

L'analyse des dossiers *a posteriori* a été réalisée par l'interne de l'UPRIAS, pouvant représenter un potentiel biais d'observation lié à un défaut d'indépendance, mais le recueil était réalisé par une seule personne, permettant une homogénéité des données recueillies d'un dossier à l'autre. Une relecture était effectuée par l'infectiologue en cas de dossier litigieux, permettant de dégager un consensus concernant la qualité de l'antibiothérapie.

Comparaison des 2 périodes

Au niveau de l'UPRIAS, nous rappelons que les 2 périodes diffèrent par l'augmentation de présence de l'infectiologue (+1/2 journée) au sein de l'unité, et de l'arrivée d'un interne présent quotidiennement. Les 2 populations des 2 périodes sont relativement proches et comparables, notamment en termes de caractéristiques démographiques (âge, poids), et également au niveau du risque infectieux lié aux facteurs d'immunodépression.

Cependant, nous avons remarqué que les patients durant P2 étaient plus souvent issus d'un autre hôpital, augmentant alors le risque de survenue de bactériémies nosocomiales. Les infections nosocomiales sont en général plus compliquées à traiter, et impliquent fréquemment des bactéries résistantes aux anti-infectieux courants, et représentent donc un surrisque de mortalité (1–4)

Le taux supérieur d'*Escherichia coli* durant P1 est dû à la présence d'*E.coli* sauvage responsables de bactériémies communautaires, sur une porte d'entrée urinaire (différence non significative, due à un manque de puissance lié aux faibles effectifs).

Concernant les BMR, la proportion de SARM parmi les SA était comparable sur les 2 périodes, avec une légère augmentation en P2, les taux, étaient respectivement de 17,4% et 19,4% pour P1 et P2. Ces taux, sont en accord avec notre écologie locale (taux à 23,8% sur l'enquête BMR de 2018, en augmentation par rapport à 2017), mais restent supérieur aux indicateurs nationaux. La proportion d'E-BLSE parmi les EB augmentait significativement entre les 2 périodes, passant de 10,6% à 21,7%, en contradiction avec les chiffres de notre enquête BMR 2018 qui démontraient une légère diminution des E-BLSE.

Cependant, toutes les bactéries recensées dans notre étude, ont été isolées uniquement à partir d'hémocultures. Ces résultats ne sont donc qu'un aperçu de l'écologie bactérienne pour cette période et non pas de sa globalité, car les résultats des autres prélèvements n'ont pas été recueillis (urines, liquide articulaire, aspiration, pus).

Les principales portes d'entrée infectieuses mises en causes étaient similaires à celles retrouvées dans la littérature (13,54), également pour les bactériémies sans portes d'entrée retrouvées (13). Le point d'appel pulmonaire était significativement supérieur durant P2, probablement en lien à la survenue de pneumopathies nosocomiales à entérobactéries durant cette période. Le taux prépondérant des bactériémies avec une porte d'entrée urinaire en P1 n'était pas significatif, par manque de puissance liée aux faibles effectifs, et était corrélé avec la fréquence d'*E.coli* responsable d'infections urinaires durant cette même période. Nous avons constaté un taux élevé de bactériémies sur cathéter en P2, qui était dû à la survenue durant la période d'étude, d'une vague épidémique de bactériémies à SAMS en cardiologie, résolue depuis.

Il n'y avait pas de différence significative entre les durées moyennes de séjours sur les 2 périodes, ni même sur les délais de sortie après prélèvement des hémocultures. Ce résultat est difficilement interprétable, il peut être imputable à une durée d'étude trop courte, amenant des effectifs relativement faibles et ainsi un manque de puissance statistique, mais également à des complications médicales non-infectieuses durant le séjour du patient. De plus, la bactériémie peut-être un évènement intercurrent durant le séjour, sans rapport avec le motif initial d'hospitalisation du patient. Cependant, 7 jours après la positivité de l'hémoculture, les patients étaient plus souvent sortis de l'établissement durant P2, pouvant témoigner d'une prise en charge précoce et adaptée, permettant une sortie avant J7, là où les patients étaient encore hospitalisés durant P1.

Au vu des faibles effectifs, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant les décès entre les 2 périodes, malgré une mortalité imputable à l'infection supérieure en P1, témoignant potentiellement du manque de puissance nécessaire pour l'analyse statistique de ce paramètre. Cependant, les facteurs de confusions sont trop nombreux pour conclure définitivement à l'absence d'impact sur la mortalité du conseil en antibiothérapie. La mortalité observée sur les 2 périodes était en accord avec celle observée dans la littérature (1–4).

Le nombre d'avis infectiologiques dispensés étaient fortement augmenté de P1 à P2, ce qui résulte de la présence quotidienne d'un interne au sein de l'établissement, associée à l'augmentation du temps de présence de l'infectiologue. L'interne était en 1^{ère} ligne afin de recueillir l'information de la survenue de la bactériémie, et dispensait les 1^{ers} conseils sur les molécules à utiliser, ainsi que les examens supplémentaires possiblement nécessaires, en accord avec l'infectiologue. Les dossiers étaient rediscutés durant les temps de présence du spécialiste, ou au moment de l'alerte si nécessaire. Ce fonctionnement devrait permettre une prise en charge de ces infections plus précoce et donc améliorer le pronostic (44,45). Cependant le délai de prise en charge n'a pu être évalué correctement, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, des difficultés de recueil des différents délais, et de la variabilité du temps de pousse des hémocultures.

L'impact attendu sur l'antibiothérapie des bactériémies a également été observé, avec une augmentation du taux de traitements adaptés en P2, autant au niveau empirique que documenté, avec une réévaluation à 48-72h également plus prononcée.

Cette amélioration de l'antibiothérapie est due au screening et à la surveillance quotidienne des patients par l'interne en contact avec l'infectiologue, puis de l'interaction avec les cliniciens en charge du patient.

Lorsque que l'antibiothérapie était correcte, le patient était suivi et surveillé, mais aucune intervention n'était nécessaire, expliquant l'absence d'avis systématique pour toutes les bactériémies.

Tous les patients n'ont malheureusement pas pu bénéficier d'une surveillance (et donc d'un potentiel conseil sur l'antibiothérapie), du fait des contraintes d'emploi du temps des intervenants.

Nous avons observé dans notre étude, concernant le type de molécules utilisées en première intention, une diminution significative de 12,3% de la consommation en C3G, famille d'ATB critique car génératrices de résistances bactériennes (27). L'impact du duo interne-infectiologue s'observe sur la qualité de l'antibiothérapie, mais également sur le risque écologique (sélection de mutants résistants) dû à l'utilisation inappropriée des anti-infectieux, largement décrit dans la littérature (38–40). On notera également l'augmentation (non significative) de l'utilisation de la daptomycine, utilisée en probabiliste sur des bactériémies à CGP en amas, en cas de risque de biofilm, ou en traitement documenté en cas de contre-indication à l'utilisation de la vancomycine ou de la teicoplanine. La consommation des ATB toutes infections confondues au sein du CHA est restée stable entre 2016 (456DDJ/1000JH) et 2017 (458DDJ/1000JH), comparable à celle retrouvée dans l'enquête ATB-raisin de 2016 (55).

Nous n'avons pas pu démontrer une baisse des durées de traitement observée dans la littérature (36–38). Les durées étaient semblables sur les 2 périodes, en prenant en compte que certaines bactériémies de P2 pouvaient nécessiter une prise en charge plus importante, avec des durées de traitement plus longues (bactériémies nosocomiales, bactériémies sur cathéter...).

Analyses en sous-groupes

L'analyse en sous-groupe selon l'occurrence ou non d'un avis infectiologique a été réalisée sur la 2^{ème} période, afin d'avoir des effectifs suffisants et comparables dans chaque sous-groupe, dans le but d'évaluer quelles bactériémies bénéficiaient en priorité d'un avis, et l'impact de ce dernier.

Cette analyse de P2 a montré que les avis concernaient en priorité des bactériémies nosocomiales, plus fréquemment en réanimation, avec des BMR et notamment des E-BLSE.

Les bactériémies sur cathéter (central et périphérique) étaient plus ciblées par les avis infectiologiques, ainsi que les bactériémies en lien avec une infection ostéo-articulaire ou avec du matériel prothétique impliqué. A J7 de l'infection, les patients ayant bénéficié d'un conseil en antibiothérapie étaient encore présents dans l'établissement, contrairement aux patients avec une bactériémie sans avis. Nous avons également remarqué un taux de patients transférés beaucoup plus important dans le sous-groupe des bactériémies sans avis, impactant alors le devenir à J7, ainsi qu'une mortalité accrue dans ce même groupe (4,7% vs 15,1%).

Les durées de séjours étaient elles aussi affectées en lien avec ce devenir des patients, avec des durées supérieures dans le sous-groupe des bactériémies avec avis (à relativiser au vu de la mortalité accrue et du nombre de transferts dans le sous-groupe des bactériémies sans avis).

Notre analyse a également confirmé que l'optimisation des traitements anti-infectieux était plus fréquente en cas de conseils dispensés, au niveau de la réévaluation des traitements probabilistes (et donc de leur possible décrémentation), et des traitements documentés. Le taux de traitements probabilistes adaptés était satisfaisant dans les 2 sous-groupes, possiblement en lien avec l'évolution des pratiques médicales et des recommandations, les différentes formations réalisées au sein de l'hôpital, et le suivi régulier effectué par l'interne. En effet, on remarque que toutes les bactériémies des 2 sous-groupes ont bénéficié d'un traitement empirique, contrairement à certaines bactériémies durant P1. La consommation de C3G, ATB à pression de sélection de mutants résistants élevée, était diminuée dans le sous-groupe bénéficiant d'avis sur l'antibiothérapie. On notait également l'utilisation des carbapénèmes en cas d'avis infectiologique, en lien avec la prise en charge d'infections à E-BLSE et/ou d'infections graves. Cette classe d'ATB n'était jamais utilisée dans l'autre sous-groupe. La prise en charge de ces infections graves nécessitant des molécules particulières et des durées de traitement relativement longues, les durées d'antibiothérapie étaient plus longues dans le sous-groupe des bactériémies avec avis (également à relativiser au vu de la mortalité accrue et du nombre de transferts dans le sous-groupe des bactériémies sans avis).

Les avis pouvaient être interventionnels ou demandés par les services, et nous avons noté que cette la surveillance réalisée, ainsi que les interventions effectuées ont été très bien accueillies par les cliniciens, avec des avis et conseils suivis quasi systématiquement.

Certains critères auraient été intéressants à étudier, notamment le délai de mise en route des ATB, le taux de rechute de l'infection, ainsi que l'impact économique de ce fonctionnement (lié aux durées de séjours, coût des ATB, examens complémentaires), mais se sont révélés difficile à recueillir au vu de la multitude de données et du caractère rétrospectif de notre étude.

V. Conclusion

Une antibiothérapie inadaptée empirique ou documentée, en plus du risque accru de mortalité (7), expose le patient à des effets iatrogènes délétères, augmente le risque d'émergence de mutants résistants, et augmente les durées d'hospitalisation ainsi que leur coût (35,37,44).

Peu à peu, les établissements de santé mettent en place des actions afin de contrôler la consommation des ATB, et ainsi de limiter la pression de sélection sur les bactéries. Les sociétés savantes, notamment l'Infectious Diseases Society of America recommande des approches pluridisciplinaires, et notamment la création d'Antimicrobial Stewardship Team comprenant idéalement un infectiologue, un pharmacien formé en infectiologie, un hygiéniste et un microbiologiste.

Le duo infectiologue-pharmacien est fréquemment retrouvé dans la littérature au sein des équipes de surveillance et de bon usage des ATB. Notre étude confirme l'impact bénéfique de l'organisation impliquant un infectiologue et un interne chargés de ces mêmes missions au sein de notre établissement. Ce fonctionnement est encore très récent au sein de l'UPRIAS, demeure très chronophage et nécessite une personne présente quotidiennement sur l'établissement.

L'efficacité de ces mesures dépend également de l'engagement de l'établissement et de l'implication des professionnels de santé. Cette activité a été très bien acceptée et appréciée par les services de soins, avec de plus en plus de demande et d'interventions réalisées, s'intéressant à toutes les infections, et intégrant des réunions hebdomadaires en réanimation et de traumatologie septique.

Les interventions étaient également bien accueillies par le service de microbiologie, permettant un doublon d'information de l'hémoculture positive, et le passage de l'interne et/ou de l'infectiologue permettait d'appréhender le dossier dans sa totalité. La surveillance des bactériémies à partir des données fournies par le laboratoire de microbiologie est un outil simple et efficace pour la mise en œuvre d'une politique de bon usage des antibiotiques. Notre organisation comprenant un infectiologue associé à un interne permet une prise en charge précoce et adaptée des bactériémies, ainsi que leur suivi et leur réévaluation dans notre hôpital. Malgré l'absence d'analyse concernant les délais de mises en routes des antibiothérapies, le taux de rechute et l'impact médico-économique, la fréquence élevée des antibiothérapies inadaptées justifie la poursuite de cette activité. De plus, le passage régulier dans l'ensemble des services de soins à l'occasion de la survenue d'une bactériémie a permis de renforcer la relation avec les cliniciens, nécessaire à la promotion du bon usage des ATB.

Bibliographie

1. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: A multicenter cohort study. *Journal of Infection*. févr 2011;62(2):130-5.
2. Bearman GML, Wenzel RP. Bacteremias: A Leading Cause of Death. *Archives of Medical Research*. nov 2005;36(6):646-59.
3. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and Outcome of Nosocomial and Community-Onset Bloodstream Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 août 2003;41(8):3655-60.
4. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. juin 2013;19(6):501-9.
5. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. :9.
6. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Clinical Microbiology and Infection*. mars 2007;13(3):257-63.
7. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The Clinical Significance of positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;24:584-602.
8. Braquet P, Alla F, Cornu C, Goehringer F, Piroth L, Chirouze C, et al. Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2016;22(11):948.e1-948.e7.
9. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Predictors of 30-Day Mortality in a Large Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 15 nov 2000;31(5):1170-4.
10. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 avr 2012;25(2):362-86.
11. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. déc 2016 [cité 22 sept 2018];15(1). Disponible sur: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/15/1/7>
12. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sgaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clinical Microbiology and Infection*. mai 2013;19(5):465-71.
13. Alfandari S, Cabaret P, Nguyen S, Descamps D, Vachée A, Cattoen C, et al. Evaluating the management of 493 patients presenting with bacteremia in 23 northern French hospitals. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2016;46(4):194-9.

14. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. janv 2003;36(1):53-9.
15. Girou E, Legrand P, Soing-Altrach S, Lemire A, Poulain C, Allaire A, et al. Association Between Hand Hygiene Compliance and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prevalence in a French Rehabilitation Hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. oct 2006;27(10):1128-30.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016. 2017.
17. Forestier E, Rémy V, Mohseni-Zadeh M, Lesens O, Jauhlac B, Christmann D, et al. Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. *La Revue de Médecine Interne*. nov 2007;28(11):746-55.
18. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. 2017;12.
19. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*. juill 2015;28(3):603-61.
20. Perez F, Endimiani A, Hujer K, Bonomo R. The continuing challenge of ESBLs. *Current Opinion in Pharmacology*. oct 2007;7(5):459-69.
21. Pitout JDD. Infections with Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. 2010;21.
22. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. :106.
23. European antimicrobial resistance surveillance network, Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (Stoccolma). Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report 2009. Stockholm: European Centre for disease prevention and control; 2010.
24. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*. août 2014;14(8):742-50.
25. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. juill 2006;58(1):159-67.
26. Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 4 avr 2007;26(4):277-80.

27. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. 2005;365:9.
28. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2013;13(12):1057-98.
29. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clinical Infectious Diseases*. 1 mai 2011;52(suppl_5):S397-428.
30. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 févr 2011;66(2):398-407.
31. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 12 mai 2016 [cité 22 sept 2018];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2016.00697/abstract>
32. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases*. 15 janv 2007;44(2):159-77.
33. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 9 févr 2017 [cité 22 sept 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
34. Nagel JL, Stevenson JG, Eiland EH, Kaye KS. Demonstrating the Value of Antimicrobial Stewardship Programs to Hospital Administrators. *Clinical Infectious Diseases*. 15 oct 2014;59(suppl_3):S146-53.
35. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. août 2016;60(8):4840-52.
36. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clinical Microbiology and Infection*. oct 2014;20(10):963-72.
37. Ellingsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and Feedback to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use among Intensive Care Unit Patients A Controlled Interrupted Time Series Analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. avr 2012;33(04):354-61.

38. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and Restricted Use of Antibiotics in a Medical Intensive Care Unit: Impact on the Incidence of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Antibiotic-resistant Gram-negative Bacteria. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. sept 2000;162(3):837-43.
39. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. sept 2017;17(9):990-1001.
40. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Prada JL, Fernández F, et al. The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. févr 2015;34(2):247-51.
41. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 juill 2014;69(7):1748-54.
42. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia According to Compliance with Recommendations of Infectious Diseases Specialists: Experience with 244 Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1 sept 1998;27(3):478-86.
43. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *Journal of Infection*. sept 2014;69(3):216-25.
44. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, et al. Infectious Diseases Specialty Intervention Is Associated With Decreased Mortality and Lower Healthcare Costs. *Clinical Infectious Diseases*. 1 janv 2014;58(1):22-8.
45. Fraser A, Paul M, Almasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, et al. Benefit of Appropriate Empirical Antibiotic Treatment: Thirty-day Mortality and Duration of Hospital Stay. *The American Journal of Medicine*. nov 2006;119(11):970-6.
46. Lesprit P, Delory T. Équipe mobile d'antibiothérapie : fonctionnement et impact. *Journal des Anti-infectieux*. mars 2012;15(1):39-45.
47. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Papy E, Farfour é., Andremont A, et al. Évaluation de l'antibiothérapie des bactériémies et place d'une équipe mobile pour l'amélioration de la prescription antibiotique. *Médecine et Maladies Infectieuses*. nov 2010;40(11):637-43.
48. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Farfour é., Papy E, Andremont A, et al. Suitability of initial antibiotic therapy for the treatment of bloodstream infections and the potential role of antibiotic management teams in improving it. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. juill 2012;31(7):1667-71.

49. Ariaans MBPA, Roovers EA, Claassen MAA, Hassing R-J, Swanink CMA, Gisolf EH. Increased overall survival after introduction of structured bedside consultation in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. juin 2018;37(6):1187-93.
50. Tissot F, Calandra T, Prod'homme G, Taffe P, Zanetti G, Greub G, et al. Mandatory infectious diseases consultation for MRSA bacteremia is associated with reduced mortality. *Journal of Infection*. sept 2014;69(3):226-34.
51. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15 juin 2013;70(12):1065-9.
52. Grill E, Weber A, Lohmann S, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch K-W. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group.; EFFECTS OF PHARMACEUTICAL COUNSELLING. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. juill 2011;20(7):739-46.
53. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. avr 2012;34(2):290-4.
54. Sogaard M, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder HC. Temporal Changes in the Incidence and 30-Day Mortality associated with Bacteremia in Hospitalized Patients from 1992 through 2006: A Population-based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1 janv 2011;52(1):61-9.
55. Infections associées aux soins, résistance aux antibiotiques et consommation d'antibiotiques : données des réseaux de surveillance Raisin. 2018;14.

Annexe

Fiche de surveillance des bactériémies

Surveillance des bactériémies

DONNEES PATIENT

Age : Poids :

Sexe : H F Provenance : Domicile Allergie:

Service d'hébergement : Autre ETS

EMS

DONNEES MICROBIOLOGIQUES

Service de prélèvement : Date de la 1^{ère} Hc positive : / /

Nombre d'Hc positives sur nombre d'Hc prélevées : /

Examen direct : BGN BGP CGP CGN Levures

Micro-organisme 1 :

Micro-organisme 2 :

Micro-organisme 3 :

Sensibilité de la souche aux antibiotiques (R = résistant, I = intermédiaire, S = sensible)

Si *Staphylococcus* : Oxacilline Gentamicine Clairance =
SARM : Oui Non

Si Entérobactérie : Amox AAC C3G IMP
Amikacine Genta Cipro.....
BLSE : Oui Non

Si *P. aeruginosa* : TIC CAZ IMP Cipro Amikacine

Si *Acinetobacter* : TIC CAZ IMP Cipro Amikacine

Autre :

ANTIBIOTHERAPIE

ATB probabiliste :	DCI	Dosage (j24h)	Voie	Date de début	Durée prévue (jours)
..... / /
..... / /
..... / /

Adaptée : Oui Non

Réévaluation à 24-72h : Oui Non Durée réelle totale de ATB (jours) :

ATB documentée :	DCI	Dosage (j24h)	Voie	Date de début	Durée prévue (jours)
..... / /
..... / /
..... / /

Adaptée : Oui Non

Conseil ATB : Aucun Hygiéniste Infectiologue Pharmacien

DONNEES CLINIQUES

Typologie : Contamination Infection

Origine de bactériémie : Communautaire
 Acquis dans l'ETS au cours de ce séjour
 Acquis dans l'ETS au cours d'un séjour antérieur
 Acquis dans un autre ETS de court séjour
 Acquis dans un autre ETS autre que court séjour (psy, SSR, SLD, HAD) ou EHPAD
 Origine non déterminée

Porte d'entrée de la bactériémie :

Site opératoire Translocation digestive probable (Sévre inexpliquée, patient neutropénique*)
 Cathéter Inconnu (Sévre inexpliquée, patient non neutropénique)
 Respiratoire Materno-fœtale
 Urinaire Méningite
 Digestif ou abdominal Endocardite
 Peau et tissus mous Infection ostéo-articulaire

Autre : * PNN < 500/mm³

Matériel impliqué :

Cathéter
 Intubation/trachéotomie
 Sonde urinaire (dans les 7 jours avant épisode infectieux)
 Autre :
 Inconnu
 Aucun

Si cathéter, préciser :

Cathéter veineux central
 Chambre implantable
 PICC
 Cathéter veineux périphérique
 Cathéter SC
 Autres cathéters et assimilés :

Si présence d'un cathéter :

Date de pose : / / Retrait ? Oui Non Inconnu

Si oui, date de retrait : / / Culture ? Oui Non Inconnu

Micro-organisme isolé : Seuil :

Immunosuppression :

Diabète Non
 Corticothérapie Inconnu
 Neutropénie avec PNN < 500/mm³
 Neutropénie avec PNN > 500/mm³
 Néoplasie
 Cirrhose Autre :

Devenir du patient à 7 jours :

Patient décédé à J7
 Patient toujours présent dans l'établissement à J7
 Patient sorti de l'établissement à J7
 Inconnu

Si patient décédé, date du décès : / /

Commentaires :



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : MAINIL Simon INE : 190.202.183.7.B

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

<u>21</u>	<u>06</u>	<u>2019</u>
jour	mois	année

 à 15 h 00 Amphithéâtre ou salle : CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Parsy Prénom : Rémi

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/04/19
Signature:

Avis du président du jury

Nom : SIXON Prénom : Nicolas

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/05/2018
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable



Le Doyen


B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : MAINIL

Prénom : Simon

Titre du mémoire / thèse : Surveillance et avis infectiologiques : quel impact sur les bactériémies à *Staphylococcus aureus* et à Entérobactéries ?

Mots-clés : Bactériémie, *Staphylococcus aureus*, entérobactéries, surveillance, avis et conseils en antibiothérapie, infectiologie

Résumé :

Introduction

Les bactériémies (BAC) sont des infections graves du fait des conséquences importantes en termes morbi-mortalité, et de coûts. Leur pronostic est directement lié à la pertinence et à la rapidité de l'antibiothérapie mise en place. Nous avons mis en place au sein de l'unité de prévention des risques infectieux un binôme comprenant un interne en pharmacie présent quotidiennement, et un infectiologue avec 2 vacations par semaine, chargés de la surveillance des BAC et des conseils spécialisés en antibiothérapie. L'interne était alerté par mail en cas d'hémocultures positives, via l'automate du laboratoire.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, visant à évaluer l'impact de cette nouvelle organisation sur la qualité de la prise en charge des BAC à *Staphylococcus aureus* et à entérobactéries. Nous avons identifié 2 périodes de 7 mois : une première (P1) impliquant la prise en charge usuelle des BAC avec la présence de l'infectiologue seule, et une deuxième (P2) impliquant la présence quotidienne de l'interne, associé à l'infectiologue.

Résultats

Au total, 183 BAC ont été colligées : 87 en P1 et 96 en P2. On ne retrouvait pas de différence significative dans la répartition des infections dues à *Staphylococcus aureus* et des entérobactéries. Concernant le devenir des patients au 7^{ème} jour de l'infection, Les patients étaient plus souvent encore hospitalisés en P1 (78% vs 63% ; $p=0.01$) et le taux de sortie était supérieur en P2 (16% vs 29% ; $p=0.015$). Dix-sept avis (19%) ont été donnés en P1, contre 43 (45%) en P2 ($p<0.001$). Le taux d'antibiothérapies probabilistes inadaptées était diminué en P2 par rapport à P1 (29% vs 9% ; $p=0.01$), diminution également retrouvée pour les antibiothérapies documentées inadaptées (23.4% vs 10.7% ; $p=0.015$). Le recours en 1^{ère} intention aux céphalosporines a diminué en P2 (42% vs 30% ; $p=0.015$). L'antibiothérapie était plus souvent réévaluée à 48h en P2 (70% vs 81% ; $p=0.02$). On notait un taux de bêta-lactamase à spectre étendu parmi les entérobactéries supérieur en P2 (22% vs 11% ; $p=0.04$), ayant majoritairement bénéficié d'un avis spécialisé ($p=0.01$). Cependant, au vu des faibles effectifs, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les décès sur les 2 périodes (14% en P1 contre 10% en P2), ainsi que sur les durées d'antibiothérapies (14.5 jours en P1 contre 14 jours en P2). Les conseils en antibiothérapie dispensés durant P2 concernaient plus généralement des BAC nosocomiales, à bactéries multirésistantes, des BAC sur cathéter, associées à des infections complexes type endocardites ou infections ostéo-articulaires.

Conclusion

L'association d'un interne présent quotidiennement, et de l'infectiologue, permet d'améliorer la détection, le suivi et la précocité de la mise en place de l'antibiothérapie, ainsi que la qualité de l'antibiothérapie empirique et documentée dans les BAC à *Staphylococcus aureus* et à entérobactéries. Un travail ultérieur pourrait évaluer l'impact médico-économique de ce fonctionnement, afin de faciliter son implémentation en routine.

Membres du jury :

Président :

Mr le Docteur Nicolas SIMON, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Directeur de mémoire :

Mr le Docteur Rémi PARSY, Praticien en Hygiène hospitalière, Unité de prévention des risques infectieux associés aux soins – CH d'Armentières

Assesseurs :

Mme le Docteur Sophie LIABEUF, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier - CHU d'Amiens

Mme le Docteur Armelle PASQUET, Directrice du pôle médical et soins du SamuSocial de Paris