



# PLAN

---

LISTE DES ABREVIATIONS .....	5
LISTE DES FIGURES .....	6
LISTE DES TABLEAUX .....	7
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>11</b>
A. Cadre de l'étude : .....	12
1. Type d'étude : .....	12
2. Lieu et période de l'étude : .....	12
B. Méthodologie : .....	12
1. Le choix des indicateurs : .....	13
2. Données recueillies : .....	14
C. L'analyse des résultats : .....	15
<b>RESULTATS .....</b>	<b>16</b>
A. Architecture du service .....	17
B. Activité du service.....	17
1. Nombre des admissions : .....	17
2. Motif d'admission.....	17
3. Données démographiques et indicateurs d'hospitalisation : .....	19
C. Indications de l'antibiothérapie : .....	20
D. Consommation des antibiotiques en réanimation en valeurs : .....	22
1. La représentativité des antibiotiques dans le budget des médicaments : .....	22
2. La consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques confondues : .....	23
3. La consommation par familles d'antibiotiques en valeurs : .....	25
4. Consommation par molécules en valeur : .....	26
E. Consommation des antibiotiques en réanimation en DDJ : .....	28
F. Consommation des antibiotiques en réanimation en DDJ/1000 JH.....	29
G. Coût pharmaceutique moyen des antibiotiques .....	32
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>33</b>
A. Introduction Générale.....	34
B. Antibiothérapie et Résistances .....	35
1. Résistance bactérienne : .....	35
2. Facteurs contribuant aux résistances bactériennes : .....	38
3. Conséquences pour l'individu et la société : .....	38
C. Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation.....	39
1. Différents types d'antibiothérapie.....	39
2. Critères de choix initial de l'antibiotique .....	40

D. L'infection nosocomiale en réanimation :	43
1. Définition de l'infection nosocomiale :	43
2. Les sites d'infection.....	43
3. Caractéristiques en réanimation .....	43
4. L'origine des germes en cause.....	44
5. Incidence de l'infection nosocomiale en réanimation :	45
6. Désescalade antibiotique :	45
E. Définition d'une bactérie multi résistante (BMR) .....	46
1. Définition .....	46
2. Surveillance des BMR :	46
3. Bactéries quiescentes :	47
F. Prévention et maîtrise des épidémies à BMR.....	47
1. Identification des patients porteurs et/ou infectés.....	48
2. Hygiène des mains et mesures d'isolement de contact .....	49
3. Mesures de politique antibiotique.....	50
4. Décontamination digestive .....	51
G. Politique du bon usage des ATB.....	52
1. La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) .....	52
2. Recommandations de la HAS .....	53
3. L'antibiothérapie curative .....	54
4. Les associations d'antibiotiques .....	54
5. Le cycling-mixing.....	55
6. La politique de bon usage au Maroc .....	55
7. Les enjeux du bon usage.....	55
8. La forte consommation d'antibiotiques et leur mésusage .....	56
9. Les risques liés au mésusage des antibiotiques .....	56
H. Discussions des résultats :	57
1. Intérêt de l'évaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation :	57
2. L'analyse de la consommation des antibiotiques en valeur :	59
3. L'analyse de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH :	60
3.1. Analyse de la consommation globale de tous les antibiotiques confondus:.....	60
3.2. Analyse des consommations d'antibiotiques selon la voie d'administration : .....	62
3.3. Analyse des consommations par familles d'antibiotiques : .....	62
4. Indications de l'antibiothérapie en réanimation :	65
5. Coût pharmaceutique moyen de consommations antibiotiques par journée d'hospitalisation en réanimation :	68
I. Limite de l'étude :	70

---

J. Recommandations .....	70
1. Impact .....	70
2. Optimiser la stratégie de prescription .....	71
3. Limitation des prescriptions .....	72
4. Optimiser le contrôle des prescriptions .....	73
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>74</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>76</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>86</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
ATB	: Antibiotique
ATC	: Classification Anatomical Therapeutic Chemical
BGN	: Bacille gram négatif
BMR	: bactérie multi résistante
C3G	: Céphalosporines de 3ème Génération
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLIN	: Comité de Lutte Contre les Infections Nosocomiales
DDJ	: Dose Définie Journalière
DMS	: Durée moyenne de séjour
E. Coli	: Escherichia Coli
EBLSE	: Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu
ECBU	: examen cytobactériologique des urines
HAS	: Haute Autorité de Santé
HMMI	: Hôpital Militaire My Ismail
INJ	: Injectable
JH	: Journée d'hospitalisation
K.P	: klebsiella pneumoniae
LCR	: liquide céphalo-rachidien
NDM-1	: New Delhi Metallo-bêtalactamase
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
Opr D	: Outer membrane porin D
PL	: Ponction lombaire
PNAVM	: Pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation artificielle
PNN	: polynucléaires neutrophiles
PSDP	: Pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines
ROT	: Coefficient de rotation
SARM	: Staphylocoque aureus résistant à la méticilline
TDM	: Tomodensitométrie
TOM	: Taux d'occupation moyen

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Taux des motifs d'admissions en réanimation .....	18
<b>Figure 2:</b> la répartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux	21
<b>Figure 3:</b> Représentativité des antibiotiques dans le budget globale des médicaments en 2018 .....	22
<b>Figure 4:</b> Représentativité de la consommation des antibiotiques en réanimation dans la consommation globale en antibiotiques en 2017–2018.....	23
<b>Figure 5:</b> Taux d'évolution de la consommation des antibiotiques en réanimation entre 2017–2018 .....	24
<b>Figure 6:</b> Taux de consommation des différentes familles d'antibiotiques en valeurs en 2017 .....	25
<b>Figure 7:</b> Taux de consommation des différentes familles d'antibiotiques en valeurs en 2018 .....	26
<b>Figure 8:</b> Consommation antibiotiques en réanimation par molécules en valeur .....	27
<b>Figure 9:</b> La consommation des antibiotiques en réanimation exprimée en DDJ (antituberculeux exclus).....	28
<b>Figure 10:</b> La consommation des antibiotiques en réanimation exprimée en DDJ/1000JH (antituberculeux exclus).....	30
<b>Figure 11:</b> Répartition de la consommation des antibiotiques en service de réanimation selon la voie d'administration en DDJ/1000JH .....	31

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Propositions de dépistage des patients susceptibles d'être infectés, colonisés ou porteurs de BMR.....	49
<b>Tableau 2:</b> SARM et Entérobactéries sécrétrices de BLSE.....	49
<b>Tableau 3:</b> comparaison de la consommation des antibiotiques dans différents services de réanimation (toutes familles antibiotiques confondues).....	61
<b>Tableau 4:</b> comparaison de la consommation des familles antibiotiques dans différents services de réanimation (consommation 2018) .....	64
<b>Tableau 5:</b> principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation .....	66
<b>Tableau 6:</b> Coût pharmaceutique moyen de consommation antibiotique par journée d'hospitalisation dans différents services de réanimation .....	69

# INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances naturelles ou synthétiques qui détruisent ou bloquent la croissance des bactéries. Ils sont considérés comme l'une des plus grandes avancées de la médecine moderne. Ils ont bouleversé l'exercice de la médecine en guérissant des infections bactériennes autrefois fatales. Il s'agit d'une des inventions ayant entraîné la plus forte réduction de morbi-mortalité humaine [1].

Cependant, ils font face à une menace de plus en plus grandissante, L'émergence et la diffusion, de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques, sont devenues un problème de santé publique préoccupant, en particulier en milieu hospitalier. En effet, l'usage des antibiotiques dans les populations hospitalisées crée un avantage sélectif pour les bactéries résistantes au détriment des bactéries sensibles. Ce constat est encore plus palpable en milieu de réanimation.

Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples ; toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques en est le déterminant essentiel [2].

Le suivi de la consommation des antibiotiques et de leur bon usage est indispensable pour que les professionnels de santé puissent contextualiser leurs politiques et leurs recommandations locales [3]. D'autre part, ce suivi de consommation des antibiotiques s'inscrit dans un souci de gestion et d'économie de la santé, dont les dépenses sont en permanent accroissement. Très peu de données sont disponibles sur la consommation des antibiotiques en unités de réanimation au Maroc. Pour ceci, nous avons réalisé une étude rétrospective de la consommation des antibiotiques au service de réanimation.

L'exposition des résultats de cette étude va aboutir à émettre des recommandations de bon usage, qui probablement participeront à limiter l'incidence des bactéries multi résistantes et à réduire le coût des antibiotiques utilisés.

# MATERIEL ET METHODES

## **A. Cadre de l'étude :**

Ce travail entre dans le cadre de l'amélioration continue de la prise en charge médicale des malades hospitalisés.

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une part d'une étude descriptive, rétrospective constituant un état de lieux de la consommation des antibiotiques au niveau du service de réanimation de l'HMMI.

### **2. Lieu et période de l'étude :**

L'étude s'est déroulée au niveau de la pharmacie hospitalière et du service de réanimation de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès, unité qui contient 7 lits d'hospitalisation.

Cette étude rétrospective de la consommation des antibiotiques ; s'est basées sur la consommation des années 2017–2018.

## **B. Méthodologie :**

L'étude s'est basée sur les données du programme de gestion pharmaceutique à savoir les fiches sorties par produits, les fiches sorties par services des antibiotiques pour les années 2017–2018.

La méthodologie a consisté à répertorier les médicaments inscrits dans le livret thérapeutique de l'hôpital, à déterminer le taux de représentativité des antibiotiques au sein du budget des médicaments de l'hôpital, à déterminer la part qu'occupent les antibiotiques consommées par le service de réanimation, à déterminer la part qu'occupent les antibiotiques consommés en réanimation par

familles thérapeutiques, à comparer l'évolution des consommations des antibiotiques pour les années 2017- 2018, cette comparaison a été effectuée en valeurs , en DDJ et en DDJ /1000JH.

## **1. Le choix des indicateurs :**

**La dose définie journalière (DDJ)** est une unité définie par l'OMS utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale d'un principe actif.

Pour calculer le nombre de DDJ (journées de traitement à la posologie de référence), il faut disposer de la quantité totale en grammes du médicament concerné et diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même médicament.

Il faut également préciser que dans le cas de formes associées de principes actifs, il faudra alors dissocier ces 2 principes actifs et prendre en compte les 2 DDJ respectives.

**Les journées d'hospitalisation (JH)** constituent le dénominateur à prendre en compte, qui correspond aux nombres de journées facturées par le bureau des entrées ou la structure équivalente, et prennent aussi en compte les hospitalisations de jour et l'hospitalisation de semaine.

Le résultat sera exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'un antibiotique pour l'année étudiée / nombre de journées d'hospitalisation pour l'année étudiée, par 1000.

**Formule  $DDJ/1000JH = (\text{nombre } DDJ / \text{nombre de } JH) \times 1000$** 

Ce nouvel indicateur n'est pas un indicateur de recommandations de posologie ni de bonnes indications thérapeutiques mais il permet une comparaison par molécules et par familles d'antibiotiques en tenant compte d'une posologie standard (DDJ). Il inclue, en plus du nombre de médicaments consommés, le nombre de lits et le nombre de journées d'hospitalisation par services de soins.

Cet indicateur permet une interprétation plus facile par les professionnels de santé, en mettant en lien la consommation des antibiotiques avec le nombre de patients et de journées d'hospitalisation. De plus, cet indicateur permet de réaliser un suivi annuel de la consommation des antibiotiques dans les différents services de soins d'un même établissement ou entre établissements de santé.

**2. Données recueillies :**

Consommation des antibiotiques en quantité d'unités communes de dispensation dispensées pour chaque présentation d'un antibiotique, c'est-à-dire le nombre de comprimés, de sachets, d'ampoules, de flacons de solution buvable, pour chaque forme pharmaceutique commercialisée.

**Etaient exclus** : Tous les médicaments antituberculeux.

Les quantités saisies dans le fichier Excel 2010 étaient converties en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique, puis rapportées à l'activité afin d'exprimer l'indicateur de consommation en nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) selon les recommandations.

Les valeurs de DDJ utilisées étaient celles définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et en vigueur en 2017. Pour les produits comportant deux antibiotiques ; les DDJ des deux composés ont été comptabilisées et affectées à la famille d'antibiotiques correspondante.

L'étude de la comptabilité analytique de chacun des antibiotiques durant les années 2017-2018, en prenant en compte leurs prix d'achat hospitalier. Cette analyse a permis de déterminer les antibiotiques les plus coûteux, de déterminer le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques.

L'ensemble des données recueillies, a été traité à l'aide de « Excel 2010 ».

## **C. L'analyse des résultats :**

- **L'analyse des résultats en valeurs a permis :**
  - ✓ de déterminer la part qu'occupent les antibiotiques dans le budget réservé aux médicaments au cours de l'année 2018.
  - ✓ de comparer l'évolution en valeur du budget réservé aux antibiotiques entre les années 2017-2018
  - ✓ de déterminer la part que représentent les antibiotiques consommés au service de réanimation dans le budget global des antibiotiques consommés.
  - ✓ de déterminer la répartition en valeurs des différentes familles d'antibiotiques les plus prescrits au service de réanimation.
- **Le calcul des DDJ global pour les années 2017 - 2018**
- **Le calcul des DDJ consommés au service de réanimation**
- **Le calcul des DDJ /1000JH a permis :**
  - ✓ de déterminer la consommation de tous antibiotiques confondus du service de réanimation en DDJ/1000 JH,
  - ✓ de calculer la répartition de la consommation des antibiotiques exprimés en DDJ/1000JH selon la voie d'administration,
- **Le calcul du coût pharmaceutique moyen des antibiotiques**

# RESULTATS

## **A. Architecture du service**

L'unité de réanimation de l'hôpital Militaire Moulay Ismail dispose de locaux répartis en trois zones : une zone administrative, une zone d'hospitalisation, une zone technique. La capacité litière de l'unité de réanimation est de 7 lits.

## **B. Activité du service**

### **1. Nombre des admissions :**

Le nombre d'admission a été de 553 malades en 2017 et 443 malades en 2018. Ce qui représente un total de 996 admissions sur la durée de l'étude avec une moyenne de 1,36 admission par jour.

### **2. Motif d'admission**

Le service de réanimation de l'HMMI, accueille des malades porteurs de pathologie très diverses, adressés soit directement du service des urgences, soit des patients du post-opératoire, soit des patients adressés des autres services ; la figure suivant précise les différents motifs d'hospitalisations en réanimation en 2018 :

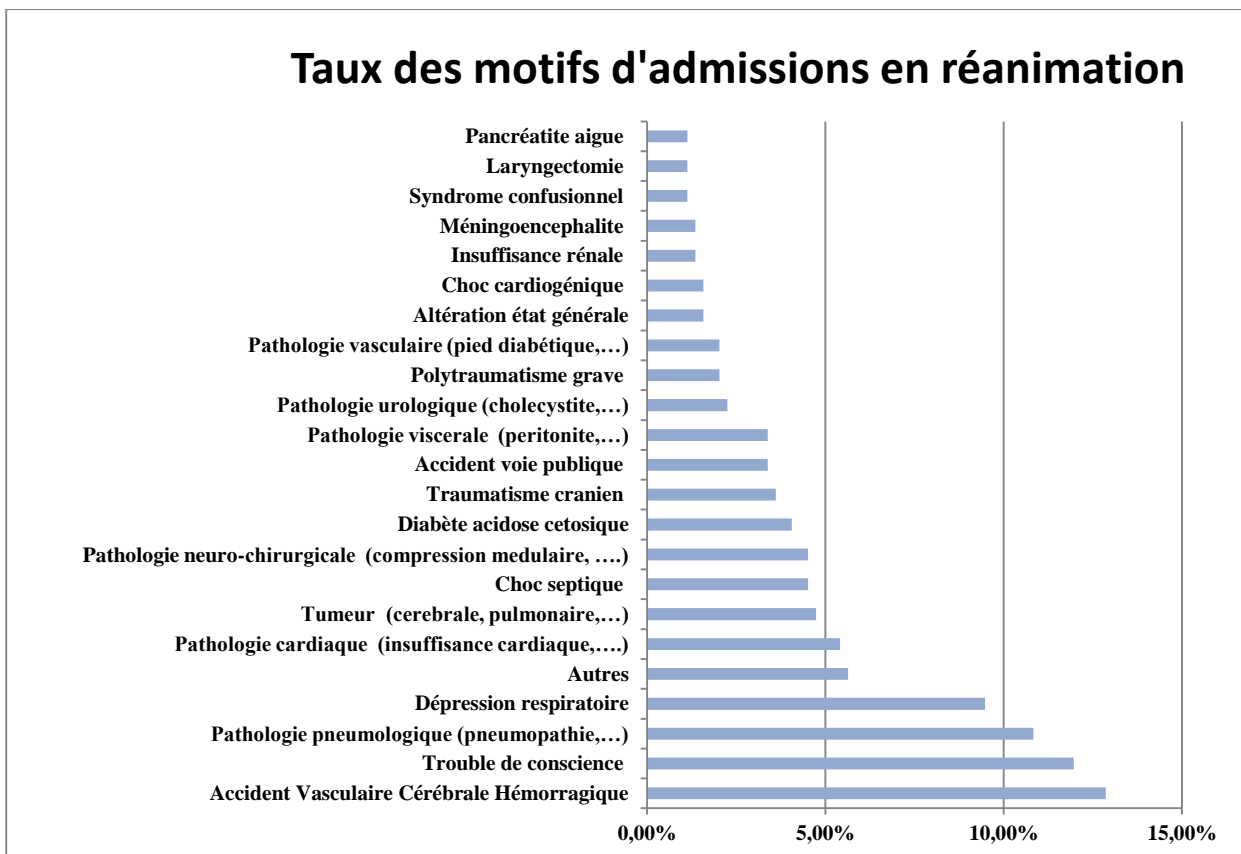


Figure 1: Taux des motifs d'admissions en réanimation

### **3. Données démographiques et indicateurs d'hospitalisation :**

#### **a.. Sex-ratio**

Sur les 996 malades admis en réanimation sur la durée de l'étude 63,66% est de sexe masculin et 36,34% est de sexe féminin. La sex-ratio moyenne H/F est de 1,75.

#### **b.Journées d'hospitalisation (JH)**

Le service de réanimation de l'HMMI de Meknès, a réalisé 1718 journées d'hospitalisation en 2017, et 1786 journées d'hospitalisations en 2018.

#### **c.Durée moyenne de séjour (DMS)**

DMS exprime le nombre moyen de journées que le malade passe dans un établissement hospitalier au cours d'une période d'observation ; elle est obtenue en rapportant la durée totale de séjour de tous les malades hospitalisés au nombre de malades enregistrés (entrants) au cours de la même période. Ainsi, le  $DMS = \text{journées d'hospitalisation} / \text{nombre de malades enregistrés}$ .

Pour l'année 2017, le DMS est de 3,1 jours alors que pour l'année 2018 le DMS est 4,03 jours

#### **d.Coefficient de rotation (ROT)**

ROT Correspond au nombre moyen de patients ayant transité par le même lit pendant l'année de l'étude. Ainsi, le  $\text{taux de rotation} = \text{nombre de malades de l'année} / \text{capacité litière du service}$ .

Pour l'année 2017 le ROT est 79 malades/lit et pour l'année 2018 le ROT est 63,20 malades/ lit.

#### **e.Taux d'occupation moyen (TOM)**

La TOM exprime le nombre moyen de journées d'occupation d'une capacité litière d'une formation sanitaire, calculé en rapportant les JH aux nombres de lits fonctionnels pendant une durée donnée afin d'indiquer le degré de l'utilisation des

lits disponibles, durant cette période et de montrer le rendement et l'efficacité de l'établissement en question.

$TOM = (\text{Les journées d'hospitalisation au cours d'une période donnée} / \text{le nombre de lits} \times 365 \text{ jours}) \times 100.$

Pour l'année 2017 le TOM est de 67,24% et pour l'année 2018 le TOM est de 69,90%.

### **C. Indications de l'antibiothérapie :**

Les probabilités étiologiques bactériologiques dépendent de l'épidémiologie locale, de la colonisation du patient par certaines espèces bactériennes, et bien sûr de la nature de l'infection (oro-pharyngée, digestive, cutanée, ...).

Les sites infectieux qui motivent la prescription d'antibiotiques en réanimation sont nombreux, les infections respiratoires viennent largement en tête, suivie par l'infection urinaire.

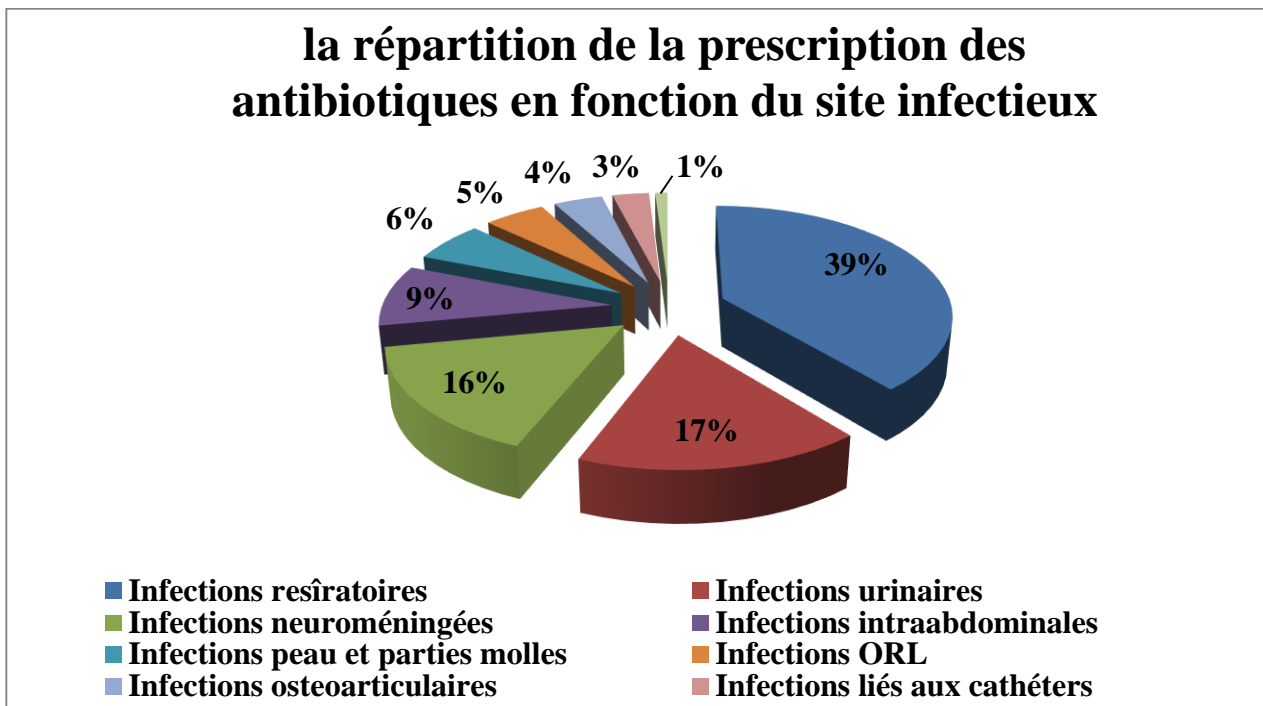
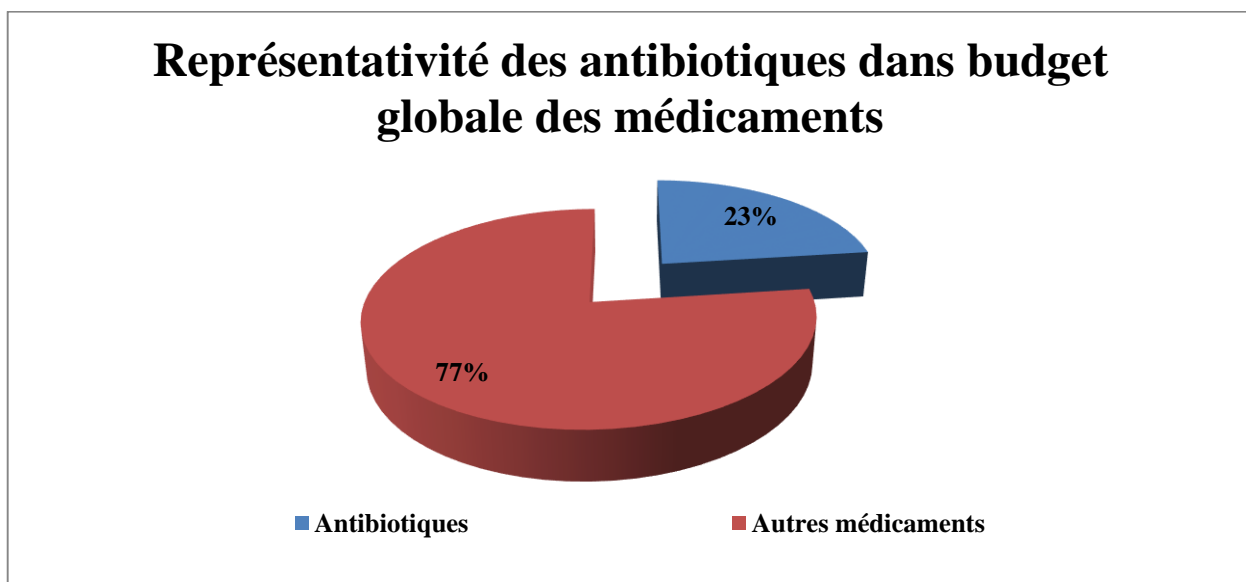


Figure 2:la répartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux

## **D. Consommation des antibiotiques en réanimation en valeurs :**

### **1. La représentativité des antibiotiques dans le budget des médicaments :**

L'analyse de la consommation de la classe des antibiotiques par rapport aux autres classes médicamenteuses montrent que les antibiotiques représentent 23% du budget consommés en médicaments (figure 3).



**Figure 3: Représentativité des antibiotiques dans le budget globale des médicaments en 2018**

## 2.La consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques confondues :

Les résultats de cette étude ont montré que les antibiotiques délivrés au service de réanimation, toutes familles confondues, représentent 9,72% du budget destiné aux antibiotiques de l'HMMI de Meknès durant l'année 2017 et 10,11% en 2018 (figure 4).

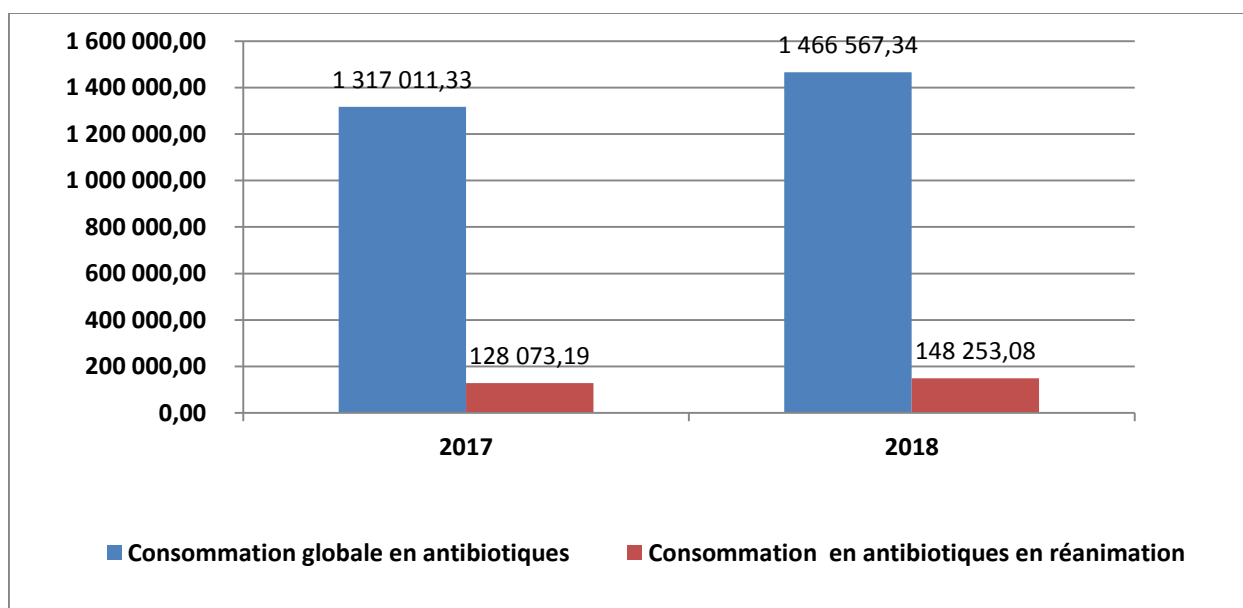


Figure 4: Représentativité de la consommation des antibiotiques en réanimation dans la consommation globale en antibiotiques en 2017-2018

La comparaison de la consommation des antibiotiques toutes familles confondues en 2017 et en 2018, a montré une légère augmentation de 0,39% dans le budget global consommés en antibiotiques (figure5).

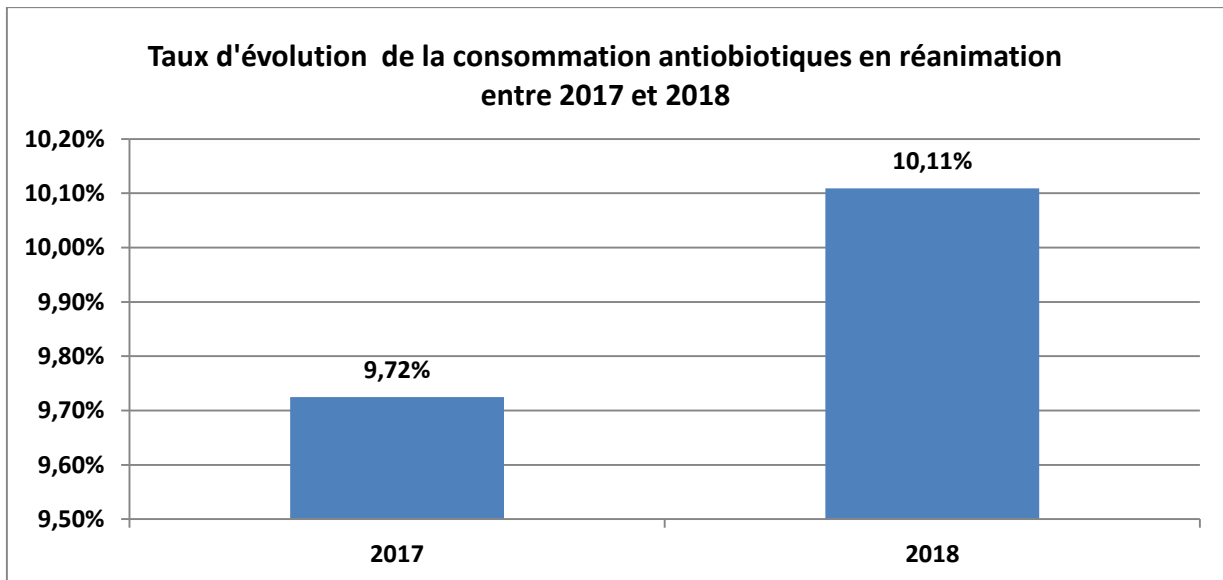


Figure 5:Taux d'évolution de la consommation des antibiotiques en réanimation entre 2017-2018

### 3. La consommation par familles d'antibiotiques en valeurs :

#### a.En 2017

Les antibiotiques les plus prescrits appartiennent à la famille des bêtalactamines avec une part qui dépasse la moitié du budget des antibiotiques (55,07%), suivis par les polymyxines avec un taux de 19,48% du budget destiné aux antibiotiques au niveau de service de réanimation (figure6).

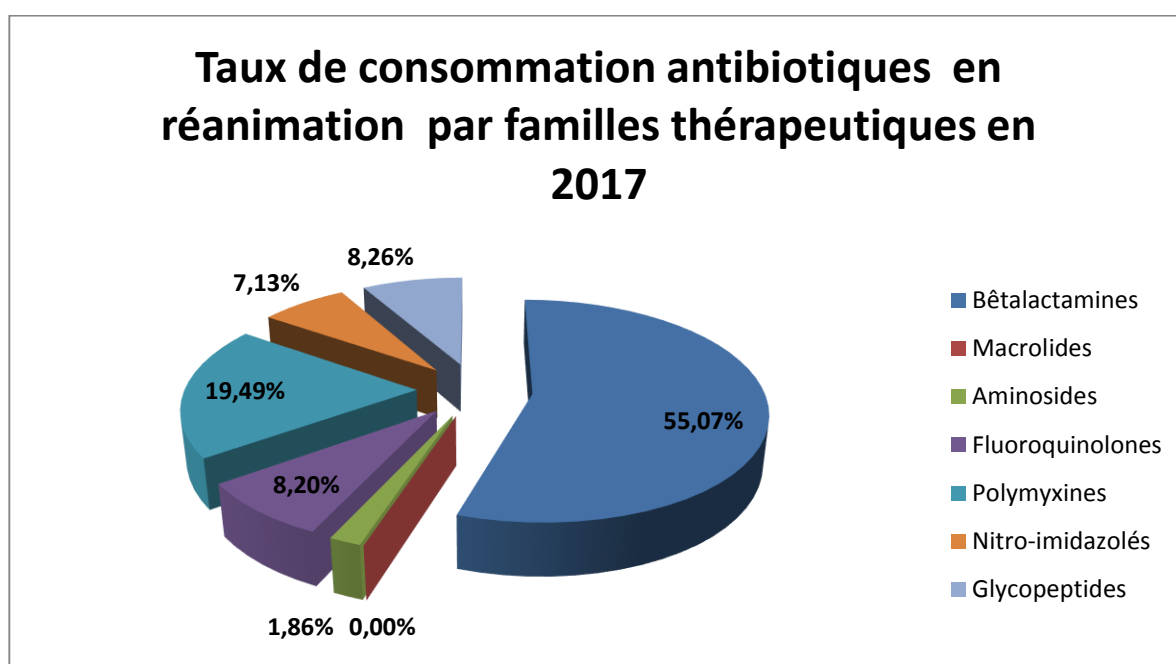


Figure 6: Taux de consommation des différentes familles d'antibiotiques en valeurs en 2017

### **b.En 2018**

Les antibiotiques les plus prescrits appartiennent à la famille des bêtalactamines avec un taux s'approche la moitié du budget des antibiotiques (49,87%), suivis par les polymyxines avec un taux de 24,55% du budget destiné aux antibiotiques au niveau de service de réanimation (figure7).

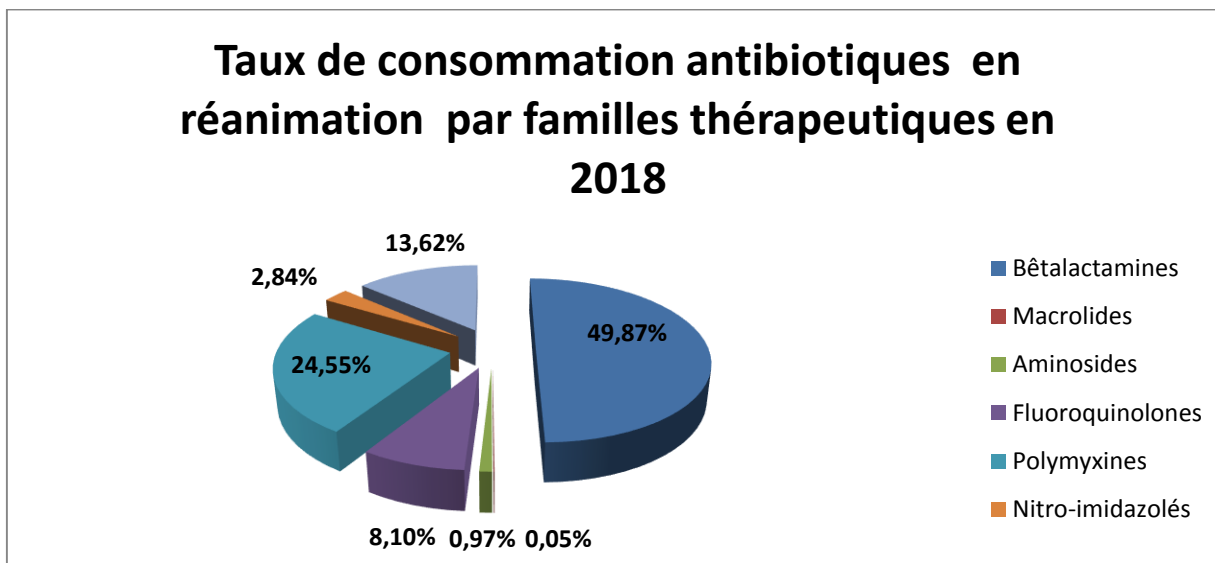


Figure 7:Taux de consommation des différentes familles d'antibiotiques en valeurs en 2018

### **4. Consommation par molécules en valeur :**

L'analyse des données a révélé une nette augmentation de la prescription de certaines molécules en 2018 par rapport au 2017. Ainsi, pour la colimycine 1g injectable la consommation en valeur a augmenté de 45,84%, pour cefalotine 1g injectable la consommation en valeur a augmenté par le double (108%) et pour la vancomicine la consommation en valeur a augmenté par 90,74% ; cette augmentation en valeur de la vacomicine peut s'expliquer par l'augmentation de l'incidence des souches résistantes à la pénicilline (PSDP) et l'incidence des infections nosocomiales en service de réanimation (Figure 8).

Alors que, la consommation en valeurs de l'amoxicilline et de l'amoxicilline-acide clavulanique 1g injectable a connu une diminution ; cette diminution en valeur s'explique par la diminution du prix de cette molécule et par l'augmentation de la prescription de l'amoxicilline-acide clavulanique 1g sachet. (Figure 8).

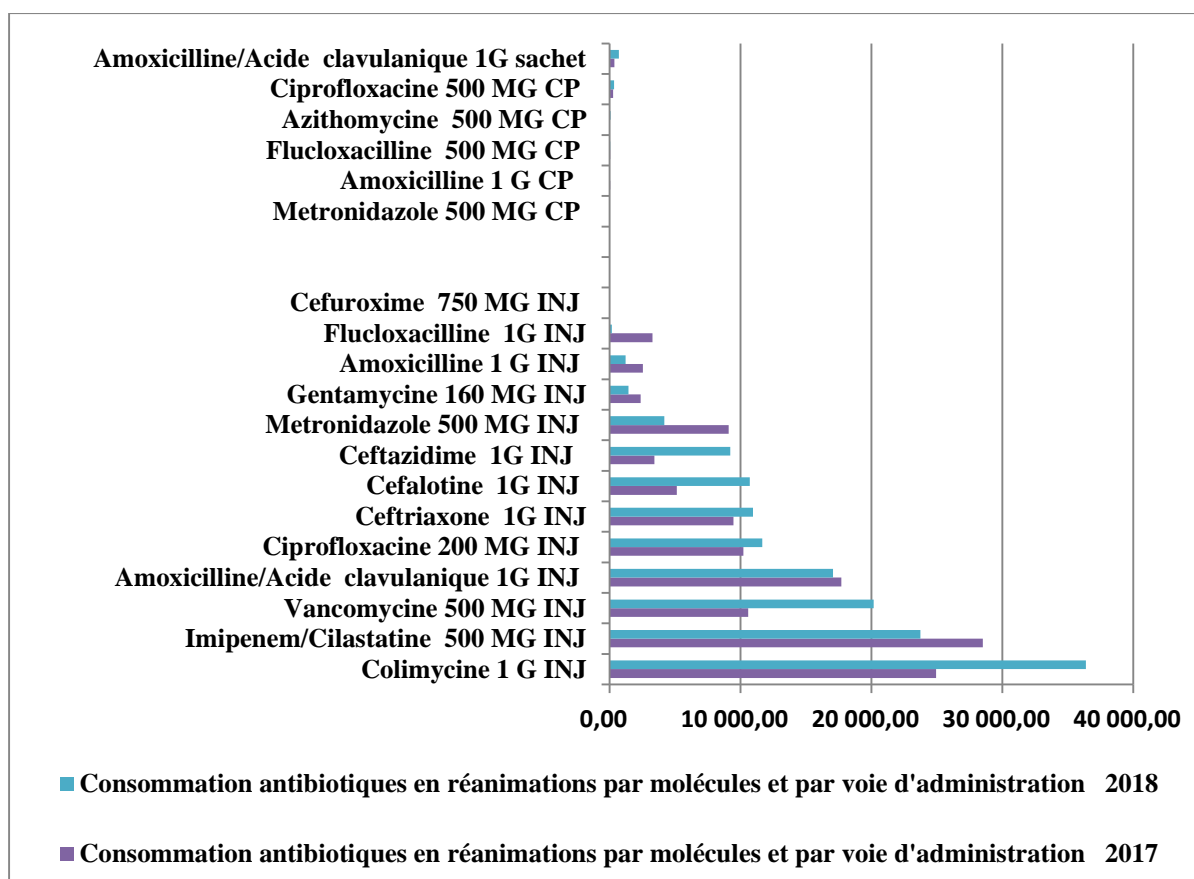


Figure 8: Consommation antibiotiques en réanimation par molécules en valeur

## E. Consommation des antibiotiques en réanimation en DDJ :

Une panoplie de familles et de molécules d’antibiotiques, sont utilisées au service de réanimation. Les doses délivrées, sont converties en doses définies journalières, fonction de la classification thérapeutique anatomique de l’OMS. Les résultats sont dans la figure 9.

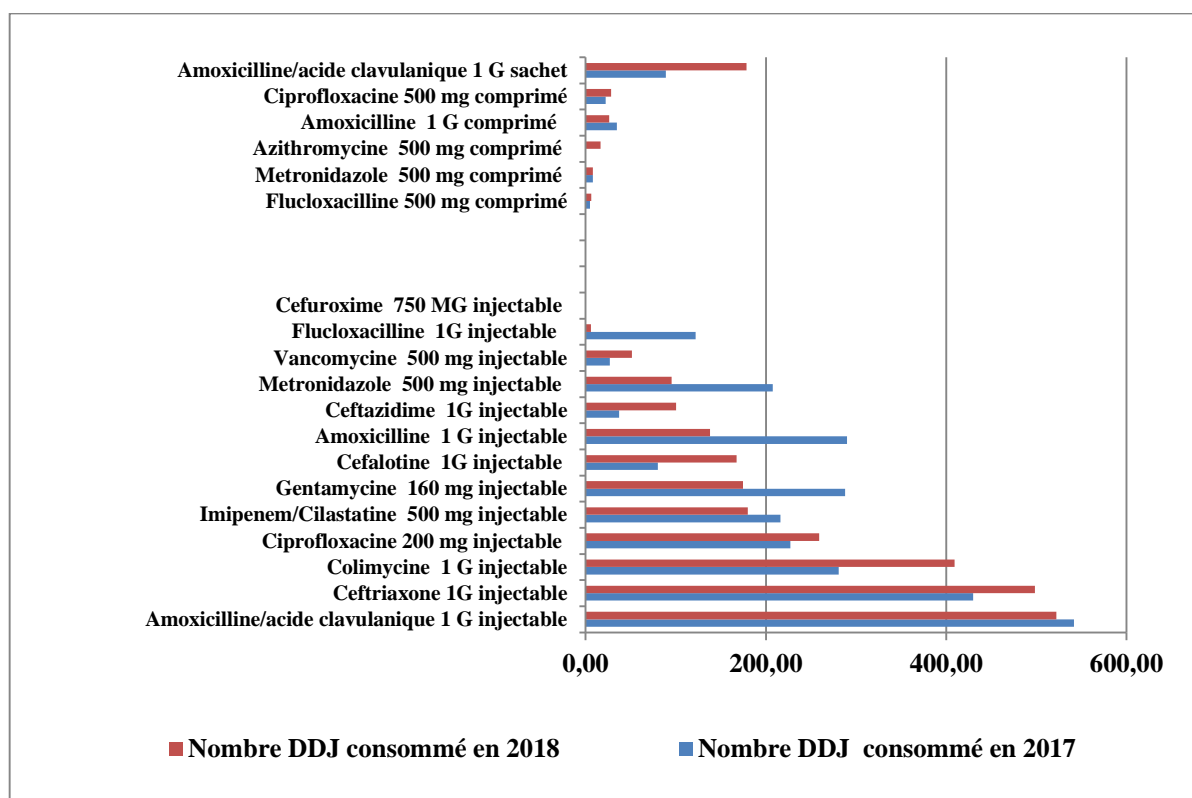


Figure 9: La consommation des antibiotiques en réanimation exprimée en DDJ  
(antituberculeux exclus)

## **F.Consommation des antibiotiques en réanimation en DDJ/1000 JH**

Les résultats finaux sont exprimés en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisations, ce qui rend possible de réaliser des comparaisons à l'échelle local, national et international (Figure 10).

La consommation de toutes familles antibiotiques confondues a atteint 1691,95 DDJ/1000JH en 2017 et 1604,7 DDJ/1000JH en 2018.

En 2017 (figure 10) la répartition par familles par voie parentérale a montré que les bêtalactamines représentent 62,49% soit 999,51 DDJ/1000JH, suivi des aminosides 10,48% soit 167,64 DDJ/1000JH, et les polymixines 10,21% soit 163,37 DDJ/1000JH.

En retrouve ensuite par ordre décroissant fluoroquinolones (132,25 DDJ/1000JH), les produits nitro-imidazolés (120,88 DDJ/1000JH), et enfin les Glycopeptides (15,72 DDJ/1000JH).

Alors que la répartition par voie orale a montré que les bêtalactamines représentent 86,01% soit 79,64 DDJ/1000JH suivi des fluoroquinolones avec 13,98% soit 12,95 DDJ/1000JH, puis Les produits nitro-imidazolés avec 5,17% soit 4,79 DDJ/1000JH.

En 2018 (figure10) la répartition par familles par voie parentérale a montré que les bêtalactamines représentent la classe d'antibiotique la plus consommée dans notre formation en cumulant un total de 902,9 DDJ/1000JH soit 61,95%, suivi des polymixines 15,72% soit 229,19 DDJ/1000JH, et les fluoroquinolones 9,95% soit 145,13 DDJ/1000JH.

Alors que la répartition par voie orale a montré que les bêtalactamines représentent 69,46% soit 122,47 DDJ/1000JH, suivi des fluoroquinolones (15,76 DDJ/1000JH) et macrolides (9,74 DDJ/1000JH), et enfin les produits nitrés (4,41 DDJ/1000JH).

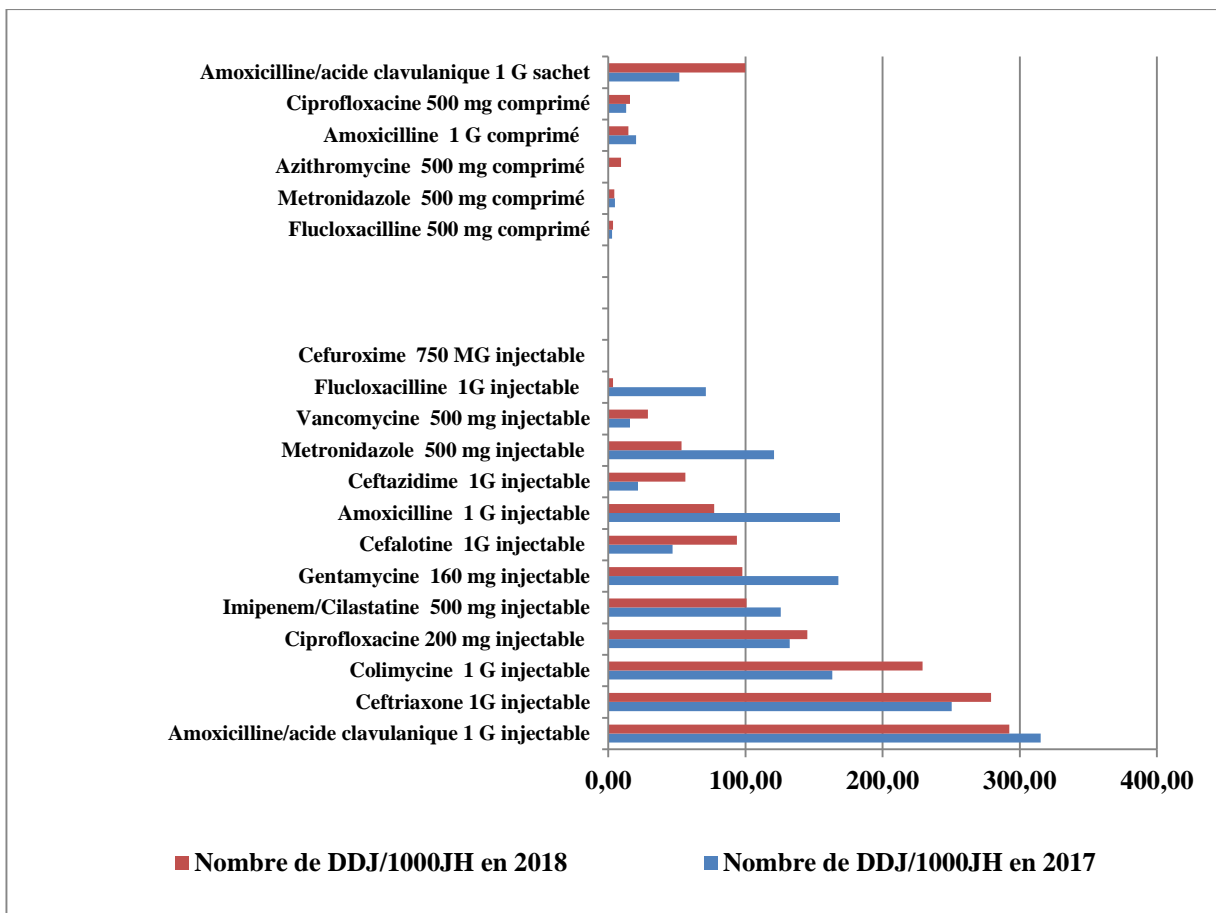
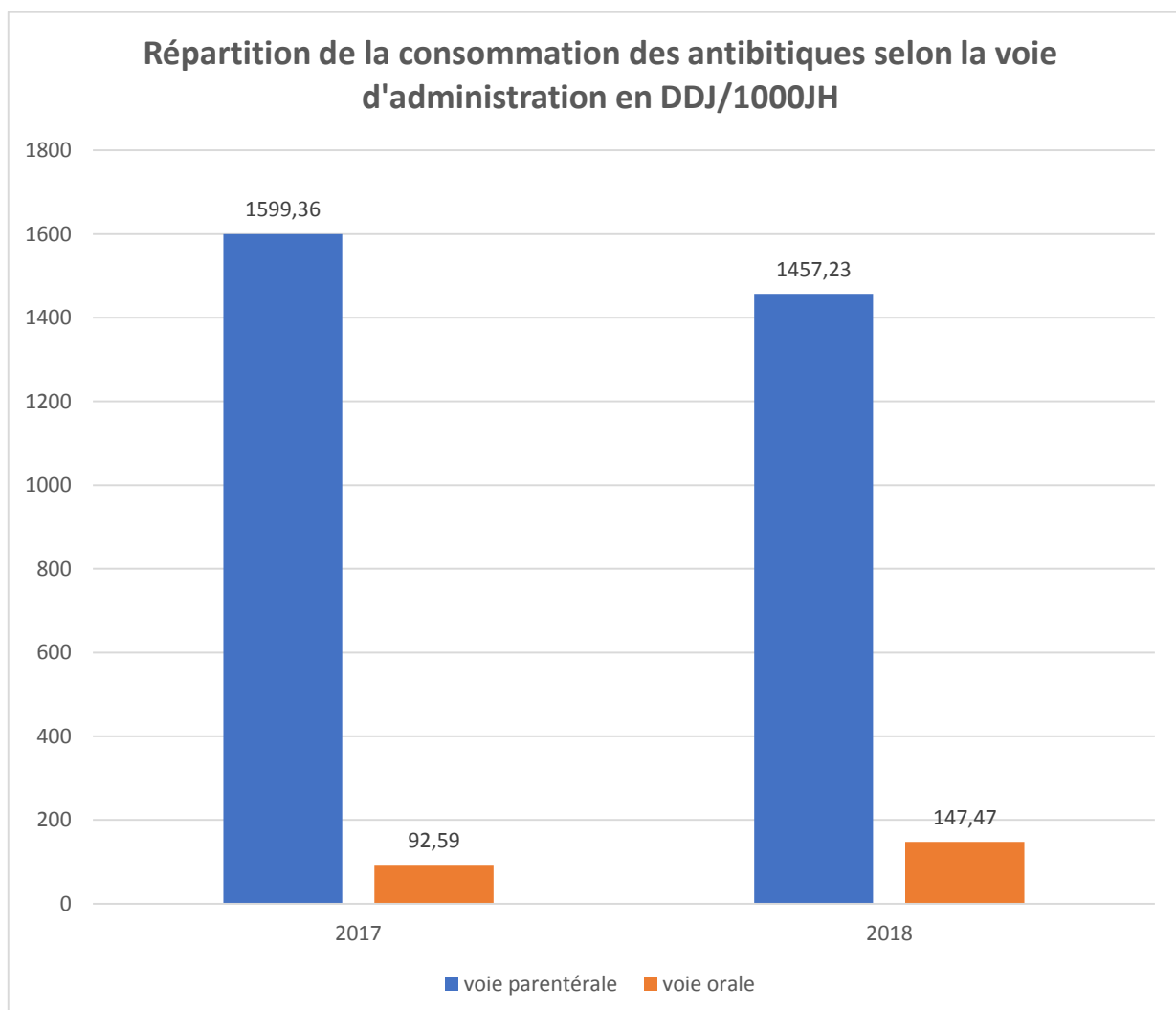


Figure 10: La consommation des antibiotiques en réanimation exprimée en DDJ/1000JH (antituberculeux exclus).

L'analyse des résultats par voie d'administration a montré que la prescription de la voie parentérale toutes familles antibiotiques confondues atteint 94,52 % soit 1599,36 DDJ/1000 JH contre 5,48 % soit 92,59 DDJ/1000 JH pour la voie orale en 2017. (Figure 11)

Alors qu'en 2018, la voie parentérale atteint 90,81% soit 1457,23 DDJ/1000JH contre 9,1% soit 147,47 DDJ/1000JH. (Figure 11)



**Figure 11 : Répartition de la consommation des antibiotiques en service de réanimation selon la voie d'administration en DDJ/1000JH**

## **G. Coût pharmaceutique moyen des antibiotiques**

Le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de 78,77 Dhs/JH. Cette unité de mesure permet de réaliser des comparaisons entre établissements de santé.

# DISCUSSION

## **A.Introduction Générale**

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine débutera avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, et la mise en évidence du pouvoir antibactérien in Vivo par Florey et Chain en 1938. [4]

L'avènement de l'antibiothérapie, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses. [5]

Malheureusement, leurs mésusages et sur-usages, ont participé à l'émergence de bactéries résistantes. [6, 7]

En effet, les antibiotiques ont pour cibles les bactéries qui sont des organismes vivants, présents également au niveau de notre flore commensale. Ainsi, l'antibiothérapie exerce un impact écologique, comme un effet secondaire obligatoire, sur la flore commensale où un déséquilibre se crée ce qui favorise la croissance des bactéries résistantes. [8]

Or, ce phénomène de résistance aux antibiotiques progresse plus vite que le développement de nouvelles classes d'antibiotiques. D'autre part, l'industrie pharmaceutique s'est progressivement désinvestie de la recherche en antibiothérapie. [9]

Devant ce problème, une connaissance précise des caractéristiques de la consommation de ces molécules et de son évolution est devenue indispensable.

## **B. Antibiothérapie et Résistances**

### **1. Résistance bactérienne :**

#### **a. Mécanismes de résistances bactériennes :**

La connaissance des mécanismes de résistance et leur compréhension doivent permettre une meilleure utilisation des antibiotiques. [10]

Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise.

- **Résistance naturelle** d'une bactérie : C'est une caractéristique propre à une espèce bactérienne, qui est partagée par toutes les souches normales de cette espèce. On définit ainsi le phénotype « sensible » ou sauvage. [10]
- **Résistance acquise** : C'est une caractéristique de certaines souches au sein de l'espèce considéré. Cette résistance résulte d'une modification génétique par mutation ou par acquisition de matériel génétique étranger. La reconnaissance de ces résistances acquises définit les phénotypes « résistants ». [10]

#### **b. Support et Mécanisme biochimique des résistances :**

Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les antibiotiques sont au nombre de quatre :

- La diminution de la perméabilité (porines) à l'antibiotique
- L'efflux actif
- La modification de la cible
- L'inactivation enzymatique par la sécrétion d'une enzyme

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance.

## **b.1 Phénomène d'imperméabilité : [10]**

Il faut pour qu'un antibiotique soit actif, qu'il pénètre jusqu'à sa cible. Cela suppose qu'il soit capable de traverser les divers obstacles mis sur sa route par la bactérie.

Il s'agit principalement des 2 membranes lipidiques : La membrane externe quand elle existe, et la membrane cytoplasmique.

### **b.1.1.Rôle de la membrane externe :**

C'est une bicouche lipidique peu perméable aux molécules hydrophiles, elle possède des porines qui sont des canaux permettant le passage aux antibiotiques hydrophiles et à faible poids moléculaire.

#### **1)Résistance naturelle**

Elle concerne les antibiotiques hydrophobes et de poids moléculaire élevé qui ne peuvent pas traverser la membrane externe. (Pénicilline G, Macrolides, Glycopeptides)

#### **2)Résistance acquise**

L'exemple le plus classique est la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à l'Imipénème. Ce type de résistance est lié à la diminution de la production de la porine OprD qui forme les canaux laissant passer l'Imipénème.

### **b.1.2.Rôle de la membrane cytoplasmique :**

#### **1)Résistance naturelle**

On a vu que les aminosides passaient la membrane cytoplasmique par un mécanisme de transport actif nécessitant de l'énergie. L'énergie provient de la chaîne respiratoire. Or, les bactéries anaérobies strictes et anaérobies aéro-tolérantes comme les streptocoques en sont dépourvues, ce qui explique leur résistance naturelle vis-à-vis des aminosides

## 2) Résistance acquise

Il existe aussi des résistances acquises par modification de systèmes de transport de la membrane cytoplasmique. C'est le cas de mutants résistants à la fosfomycine par mutation chromosomique portant sur les 2 systèmes de transport : le système des glycérophosphates (glpt) et /ou des hexoses phosphates (uhp).

### b.2. Phénomène d'efflux : [10]

L'antibiotique rentre dans la bactérie, mais, avant qu'il puisse se fixer sur sa cible, il est pris en charge par des protéines membranaires et excrété vers l'extérieur de la bactérie.

Ce système fonctionne avec une protéine de la membrane cytoplasmique qui est le transporteur ou pompe, une protéine de la membrane externe qui forme le canal d'excrétion et une protéine péri-plasmique chargée d'assurer la liaison entre les précédentes.

### b.3. Défaut d'affinité : [10]

Après la pénétration cellulaire de l'antibiotique, il existe une étape de reconnaissance de la cible. C'est à ce niveau qu'intervient ce type de résistance. Il s'agit :

- Soit d'une résistance naturelle avec la mauvaise affinité de certains antibiotiques pour les cibles.
- Soit d'une résistance acquise avec modification des cibles et perte d'affinité des antibiotiques pour ces cibles.

### b.4. Résistance par modification enzymatique : [10]

Pour être actif, l'antibiotique doit arriver intact à sa cible. Lorsqu'il y a modification de l'antibiotique par des enzymes présents dans la bactérie à quelque niveau que ce soit, la forme modifiée de la molécule antibiotique est le plus souvent inactive. Ces enzymes se rencontrent de façon naturelle ou acquise chez les bactéries d'intérêt clinique.

## **2.Facteurs contribuant aux résistances bactériennes :**

Le phénomène des résistances bactériennes est globalement en augmentation au niveau international et plusieurs facteurs y contribuent. Nous en citons ici deux qui peuvent faire l'objet d'amélioration dans la pratique clinique. [11]

### **a.L'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques**

L'efficacité thérapeutique des antibiotiques et leur bonne marge thérapeutique contribuent à des prescriptions trop libérales. L'utilisation injustifiée ou inadéquate vient de la nécessité fréquente de prescrire un traitement empirique, sans connaître la bactérie en cause, ni même si l'infection est d'origine bactérienne (en particulier dans les infections des voies respiratoires supérieures). Or, une telle utilisation exerce sur les populations bactériennes une pression de sélection favorisant les bactéries résistantes et qu'il serait possible d'éviter.

### **b.Insuffisance du contrôle de l'infection**

Des mesures insuffisantes pour prévenir la transmission de microorganismes pathogènes en milieu hospitalier, telles qu'une mauvaise observance de l'hygiène des mains, constituent également un facteur favorisant la dissémination des résistances.

## **3.Conséquences pour l'individu et la société :**

La résistance aux antibiotiques constitue un problème majeur d'une part pour l'individu victime d'une infection, et d'autre part pour la société en termes de santé publique.

Les infections causées par des bactéries résistantes peuvent être associées à une mortalité et une morbidité plus élevée, et engendre une prolongation de la durée d'hospitalisation, source d'une majoration du coût financier.

## **C.Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation**

Les antibiotiques ne sont indiqués que dans les infections bactériennes. Ils ne préviennent pas les surinfections et sélectionnent les bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux si l'antibiothérapie est inadaptée, mais aussi au niveau des flores commensales.

Ils sont donc à utiliser avec précaution : le choix de l'antibiotique, de la voie d'administration et de la posologie doivent être réfléchis [12].

La prescription d'antibiotiques en réanimation est initialement une prescription probabiliste dans l'urgence thérapeutique. Si celle-ci est un pari sur la nature et la sensibilité du pathogène, elle doit être rapidement efficace, car le délai d'adaptation des traitements anti-infectieux est un facteur pronostic de bonne évolution clinique.

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste répond aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie. La prise en compte notamment des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes classes d'antibiotiques prescrites est indispensable pour permettre d'obtenir un traitement optimisé [13].

La non-prise en compte de ces spécificités peut entraîner l'échec du traitement, l'émergence de résistances bactériennes par sous-dosage, ou induire des effets toxiques par défaut d'élimination.

### **1. Différents types d'antibiothérapie**

#### **a. Antibiothérapie probabiliste**

L'antibiothérapie probabiliste ou empirique est prescrite dans l'attente du résultat bactériologique ou uniquement sur des critères cliniques. Elle est fondée sur la connaissance de la sensibilité usuelle de la ou des bactéries généralement

impliquées dans le type d'infection ; et en milieu hospitalier, sur l'écologie connue du service où est hospitalisé le patient. Elle devra être adaptée, si besoin, lorsque les bactéries seront identifiées et les antibiogrammes connus (même si l'antibiotique convenait, il faut privilégier une molécule avec le spectre le plus étroit possible, on parle alors de réaliser une désescalade thérapeutique) [14]. L'antibiothérapie probabiliste est à la fois un acte fréquent (85 % des prescriptions d'antibiotiques faits en ville) [15] et complexe, faisant appel à l'expérience du clinicien, aux connaissances du thérapeute et à la vigilance du médecin traitant.

### **b. Antibiothérapie documentée**

Visé une infection bactérienne caractérisée d'un point de vue clinique et/ou bactériologique ; on parle plus souvent d'antibiothérapie documentée, lorsque l'agent bactérien a été identifié et que l'antibiogramme est connu.

### **c. Antibiothérapie prophylactique**

Visé à prévenir une infection précise et ses complications dans des circonstances définies (en particulier prévention des infections postopératoires).

Même lorsque les techniques stériles sont respectées, les procédures chirurgicales peuvent introduire des bactéries et d'autres microbes dans le sang, provoquant une bactériémie. Les antibiotiques peuvent être efficaces dans la réduction de la fréquence de ces infections. Les patients doivent être sélectionnés pour la prophylaxie si la condition médicale ou l'intervention chirurgicale est associée à un risque considérable d'infection ou si une infection postopératoire est susceptible de poser un sérieux danger pour la récupération du patient.

## **2. Critères de choix initial de l'antibiotique**

Lors d'une infection bactérienne, l'hôte, la bactérie, le site infecté et l'antibiotique sont les déterminants de l'évolution du processus infectieux.

### **a.L'hôte**

Il convient de rappeler que le plus souvent les antibiotiques n'ont qu'un rôle d'appui, en diminuant l'inoculum bactérien, permettant aux défenses de l'hôte d'éradiquer des pathogènes en cause, ainsi l'immunodépression oblige à utiliser des antibiotiques bactéricides et des associations synergiques.

Le choix d'un antibiotique doit toujours prendre en compte le terrain, il faut prendre en compte l'insuffisance rénale et hépatocellulaire qui obligent à adapter le type et la dose de l'antibiotique, de même que l'état physiologique du patient (nouveau-né, vieillard), et toute situation pouvant entraîner une augmentation du volume de distribution (grossesse, ascite, œdème), Sans oublier les antécédents allergiques du patient.

D'une façon générale, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes, et l'efficacité dans le traitement des infections sévères.

### **b. L'antibiotique**

Le recours à une association d'antibiotiques ne doit pas être systématique, car elle augmente la pression de sélection sur la flore commensale, et doit respecter les recommandations de prise en charge optimale des différents syndromes infectieux. Le respect du schéma posologique de chaque antibiotique, la réalisation des adaptations nécessaires (en cas d'insuffisance rénale ou de dosages sériques) et le choix de la voie d'administration la mieux adaptée à l'infection et au patient, sont déterminants pour une bonne efficacité du traitement [12].

### **c. La bactérie**

Dans l'attente des résultats microbiologiques ou en l'absence de prélèvement, elle peut être évoquée sur un certain nombre d'arguments tels que la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le comptage. Par exemple E. coli dans les infections urinaires, le pneumocoque dans les pneumonies communautaires de l'adulte ou les staphylocoques dans certaines infections cutanées ...

Après arrivée du résultat microbiologique, une désescalade peut être réalisée fonction de l'antibiogramme [16]. Dans tous les cas, il est indispensable de reconsidérer la signification des examens microbiologiques initiaux [17]:

- Fiabilité en fonction du site infecté
- Type de prélèvement (protégé ou non)
- Nombre de prélèvements positifs (hémocultures en particulier)
- Caractère pathogène de la bactérie isolée
- Numération bactérienne (pour les ECBU ou prélèvements respiratoires distaux)

#### **d. Le site infecté**

Il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer, en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique, et en particulier de sa diffusion.

Parfois en s'aidant d'un drainage chirurgical, d'un débridement de tissus nécrotiques, libération d'une obstruction ou ablation de matériel étranger (cathéters intravasculaires, sondes urinaires, matériel orthopédique, ou cathéters de dialyse ...). Cette stratégie majore l'efficacité et diminue le risque de sélection des bactéries résistantes.

## **D.L'infection nosocomiale en réanimation :**

### **1.Définition de l'infection nosocomiale :**

Classiquement, définie comme une infection survenant, au minimum 48h après le début de l'hospitalisation, mais peuvent être retenues également, après vérification, celles dont la période d'incubation était inférieure à 48 heures (une infection directement liée à un acte de soin quelle que soit sa date de survenue). Il est effectivement recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre l'hospitalisation et l'infection.

L'infection nosocomiale est responsable d'une morbidité élevée et engendre une prolongation de la durée d'hospitalisation, source d'une majoration du coût financier.

Elle est également incriminée dans l'augmentation de la mortalité hospitalière [18, 19, 20].

L'infection nosocomiale en milieu de réanimation constitue, de nos jours, un réel problème de santé publique.

### **2.Les sites d'infection**

Les sites de prédilection des infections nosocomiales sont : le site respiratoire, les infections urinaires, les bactériémies, et les infections de site opératoire (péritonite, méningite, sepsis sur matériel d'ostéosynthèse). La proportion relative de ces infections varie suivant l'activité principale de l'unité [21].

### **3.Caractéristiques en réanimation**

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

plus souvent la mise en place de corps étrangers [22] ou dispositifs invasifs tels que cathéters, sondes, etc... et ont pour conséquence de court-circuiter les moyens de défense de première ligne que sont la peau, les muqueuses et les sphincters :

- La ventilation artificielle par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal court-circuite les défenses de la sphère ORL, cette technique nécessite souvent une sédation qui s'apparente parfois à une anesthésie générale prolongée et diminue, voire abolit les réflexes et la toux.
- Le sondage urinaire qui court-circuite le sphincter vésical et l'urètre.
- Les cathéters intravasculaires de toutes sortes qui permettent de surveiller et de nourrir le patient par voie veineuse et de lui administrer des médicaments, et tout acte chirurgical, créant une brèche cutanée.

La maladie initiale, quant à elle, peut entraîner une réduction des défenses naturelles l'exemple des grands brûlés montre bien que la disparition de la barrière cutanée normale par la brûlure constitue une porte d'entrée aux infections potentiellement massive.

D'une manière générale, toute affection aiguë grave, comme tout traumatisme sévère (accidentel ou chirurgical) entraîne une réduction des capacités de défense contre l'infection, particulièrement sensible durant les 7 à 15 jours qui suivent sa survenue [23].

#### **4.L'origine des germes en cause**

Schématiquement, deux voies de contamination sont possibles :

- La voie endogène est à l'origine de la majorité des infections hospitalières. Cela veut dire que les sites normalement stériles sont contaminés puis colonisés par la flore dont est porteur le patient lui-même, suite à la rupture des barrières de défense. Le malade s'infecte

avec ses propres microorganismes à la faveur d'un acte invasif et /ou en raison d'une fragilité particulière.

- La voie exogène est associée à la colonisation, éventuellement suivie d'infection, du patient par des bactéries extérieures, provenant d'autres malades ou de l'environnement (par exemple : légionellose), transmises de manière indirecte (aérosols, manu portage, matériels). Cette voie a une importance relative plus grande en réanimation que dans d'autres secteurs, du fait de la densité des soins et de la fréquence des procédures, augmentant le risque d'exposition des malades à une transmission de bactéries d'un malade à l'autre (transmission croisée) [24].

## **5. Incidence de l'infection nosocomiale en réanimation :**

Il faut souligner d'emblée que l'analyse des taux d'infection et surtout leur comparaison d'un service à l'autre sont rendues délicate par deux facteurs principaux :

- Les différences entre les techniques diagnostiques utilisées.
- Les différences entre les populations étudiées et l'absence de méthode standardisée de pondération (ajustement) des taux en fonction des risques.

## **6. Désescalade antibiotique :**

Elle consiste à passer d'une antibiothérapie à large spectre à un spectre plus étroit après réévaluation systématique du traitement entre les 24e et 72e heures, selon les résultats microbiologiques obtenus (germes et antibiogrammes).

La désescalade est recommandée pour prévenir l'émergence des germes résistants. Il faut probablement aussi l'appliquer pour prévenir les infections nosocomiales.

Si l'infection n'est pas confirmée, le maintien de l'antibiothérapie augmente le risque d'infection nosocomiale. Elle doit être interrompue [25].

## **E. Définition d'une bactérie multi résistante (BMR)**

### **1. Définition**

C'est une bactérie qui est, anormalement, insensible à un grand nombre de sous familles ou de familles d'antibiotiques. Les deux facteurs qui favorisent l'émergence de BMR sont la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée entre patients [26]. La multi- résistance est l'étape qui précède l'impasse thérapeutique. Cela concerne aussi bien les infections nosocomiales que les infections communautaires.

### **2. Surveillance des BMR :**

La surveillance des BMR, peut permettre de détecter l'apparition de cas groupés d'infections ou d'épidémies. Toutefois, cet objectif oblige à une surveillance en temps réel et surtout à un retour d'information en temps réel qui est associé à une charge de travail lourde au quotidien surtout au niveau des services de réanimation et donc pose des problèmes de faisabilité. La plupart du temps, c'est donc le laboratoire de microbiologie qui sonne l'alarme en cas d'épidémie ou de cas groupés de BMR.

Tous les services de réanimation ne présentent pas la même écologie en matière de BMR mais en général, les cibles sélectionnées sont les staphylocoques aureus résistant à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu, *Pseudomonas Aeruginosa* multirésistants et/ou *Acinetobacter Baumannii* [27, 28].

Surveiller les SARM permet de disposer d'un indicateur de transmission manuportée des micro-organismes dans le service, ce qui n'est pas aussi clair pour les autres BMR qui émergent plutôt suite à une pression de sélection antibiotique [29].

### **3. Bactéries quiescentes :**

Certaines bactéries dites persistantes ou quiescentes, bactéries avec un métabolisme extrêmement ralenti, peuvent survivre pendant de très longues périodes dans des sites peu accessibles aux antibiotiques [29]. Cela les rend insensibles à la plupart des antibiotiques qui n'agissent que sur les métabolismes actifs. In vivo, la quiescence existe dans des infections à évolution lente telles qu'ostéomyélites chroniques, pyélonéphrites chroniques ou endocardites, et pourrait rendre compte, au moins en partie, des difficultés thérapeutiques et des rechutes qu'elles occasionnent.

## **F. Prévention et maîtrise des épidémies à BMR**

La maîtrise de la diffusion des Bactéries multi résistantes (BMR) aux antibiotiques est une priorité de santé publique. Les conséquences de leur diffusion sont cliniques, écologiques et financières. L'émergence des BMR au sein d'un établissement est un phénomène multifactoriel : sévérité de l'état clinique des malades, environnement, non-respect ou absence des protocoles visant à maîtriser

la transmission croisée, absence d'une politique rationnelle de prescription des antibiotiques [30, 31]. La lutte contre les BMR est axée sur le bon usage des antibiotiques (réduction de la pression de sélection) et la prévention de la transmission croisée. Elle repose en premier lieu sur l'application stricte de précautions standards quels que soient le patient et le soin mis en œuvre [32].

## **1. Identification des patients porteurs et/ou infectés**

L'identification d'un patient susceptible d'héberger une bactérie multirésistante est plus complexe. Dans une situation de prévalence élevée, l'idéal pour la prévention de la dissémination des BMR est le dépistage de chaque entrant et son isolement en attendant les résultats [33].

Si on se réfère aux données de la littérature, on peut proposer un dépistage systématique à l'entrée pour certains patients, tandis que le dépistage se fera au cours du séjour pour les autres selon les risques individuel ou collectif (Tableau 4). Le rythme de la réalisation des prélèvements bactériologiques est très discuté. On peut proposer l'attitude suivante :

- Pour un patient porteur d'une BMR, il est impératif d'avoir deux prélèvements négatifs à 72 heures d'intervalle avant de lever l'isolement.
- En cas de persistance d'une situation endémique dans un service, un dépistage systématique plus fréquent de tous les patients peut être justifié.

Le dépistage des patients infectés, colonisés ou porteurs se fait par des prélèvements bactériologiques ciblés. Dans un souci de cohérence, d'économie et d'efficacité, il est indispensable de connaître les réservoirs naturels humains des BMR (Tableau 5) et d'organiser ce dépistage en collaboration avec le bactériologiste afin de cibler les recherches et d'adapter les milieux de culture utilisés au laboratoire. Dans tous les cas, il faut chercher le portage au niveau du réservoir

principal, rechercher des colonisations asymptomatiques au niveau de réservoirs secondaires (urines, plaies) et éventuellement rechercher des infections en fonction des signes cliniques [33].

Tableau 1: Propositions de dépistage des patients susceptibles d'être infectés, colonisés ou porteurs de BMR.

Dépistage dès l'entrée	Dépistage durant le séjour
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient antérieurement porteur, colonisé ou infecté par une BMR.</li> <li>- Patient venant d'un service à risque, d'un service endémique.</li> <li>- Politique du service : dans le cas d'épidémie ou de forte endémie.</li> <li>- Patient présentant un risque élevé : présence de plaie, escarre, sonde urinaire, trachéotomie, multiples antibiothérapies antérieures.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes cliniques ou paracliniques d'infection.</li> <li>- Voisin de chambre d'un sujet infecté, colonisé ou porteur.</li> <li>- Sujets de chambres adjacentes si deux cas sont reconnus chez les patients proches sur le plan géographique</li> <li>- Ensemble de patients présents dans l'unité si plus de deux cas sont identifiés ou si deux cas surviennent chez les patients hospitalisés dans des chambres éloignées.</li> <li>- Patient ayant des antécédents de colonisation ou portage de BMR.</li> </ul>

Tableau 2: SARM et Entérobactéries sécrétrices de BLSE.

SARM	Entérobactéries sécrétrices de BLSE
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Muqueuses : Nez, Périnée++</li> <li>-Peau : Aisselles++</li> <li>-Plaies, Escarres ++</li> <li>- Urines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tube digestif++</li> <li>-Urines++</li> <li>-Périnée++</li> <li>-Escarres, plaie</li> </ul>

## **2. Hygiène des mains et mesures d'isolement de contact**

Applicables sur les patients porteurs ou infectés, ces mesures comprennent l'isolement en chambre individuelle et l'utilisation de gants et de blouses. Les mesures d'isolement de contact chez les patients en réanimation se sont montrées efficaces avec une diminution de l'incidence et du nombre de « clusters » (cas groupés) de *K. pneumoniae* sécrétant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) en cas d'épidémie ou de situation endémique [34, 35].

Néanmoins, ces mesures peuvent entraîner des problèmes de ressources dans les institutions des soins où la présence de ces souches est devenue endémique. Les mesures d'hygiène des mains avec l'isolement de contact ne sont pas toujours suffisantes et dans certains cas la fermeture de l'unité de soins s'impose [36].

D'autres mesures pour le contrôle de la dissémination de ces souches concernent le transfert des patients porteurs ou infectés dans les unités du même hôpital ou dans les différentes institutions de soins et le regroupement de patients dans les mêmes chambres ou unités.

La réorganisation du travail des équipes de soins pour prévenir les ruptures dans la continuité des précautions en cas de soins au patient en isolement technique, comme par exemple répondre au téléphone, a été montrée efficace [35].

## **3. Mesures de politique antibiotique**

La propagation rapide des maladies infectieuses d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre, incite à développer des programmes efficaces et coordonnés de prévention et de maîtrise des infections à l'échelle nationale et internationale [37]. L'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine, apparus d'abord aux Etats

Unis, puis en France en 2005 [38], puis face à la diffusion d'une souche de *Clostridium difficile* 027, particulièrement virulente et résistante aux fluoroquinolones, qui, après avoir touché l'Amérique du Nord, a sévi au Royaume-Uni puis en Belgique avant d'atteindre la France en 2006 [39, 40] [40]. Enfin, d'autres souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques ont largement diffusé sur tous les continents comme certaines souches d'*Acinetobacter Baumannii* résistantes à l'Imipénème [41]. Et plus récemment, la diffusion au Royaume-Uni depuis l'Inde, d'entérobactéries porteuses d'un nouveau mécanisme de résistance aux carbapénèmes, NDM-1 [42], et l'identification de cas importés en France ont encore souligné la globalisation du problème de la résistance bactérienne.

Dans ces cas identifiés, comme dans les situations à venir, les réponses apportées reposent sur deux volets complémentaires : la prévention des infections et l'usage raisonné des ATB afin de prévenir la sélection des microorganismes résistants et d'assurer un traitement efficace des infections. Pour une meilleure efficacité, les actions sont à conduire de façon coordonnée en Europe et au-delà, y compris dans les pays en développement.

#### **4. Décontamination digestive**

Le procédé de décontamination digestive consiste en l'administration locale (oro-pharyngée, digestive) d'antibiotiques d'action locale (Terramycine, Colimycine ...) avec utilisation concomitante dans certains protocoles d'une antibiothérapie systémique utilisée jusqu'à obtention de la décontamination des cavités naturelles.

## **G.Politique du bon usage des ATB**

### **1.La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**

Le problème de la résistance aux antibiotiques n'est pas récent il a été très nettement mis en évidence par le biais d'études menées dans les années 1970 [43]. Ainsi, suite aux Recommandations de Copenhague publiées en 1998 et afin de lutter contre la croissance des résistances bactériennes, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) accompagnée des autorités de la santé en Europe plaide pour une utilisation plus rationnelle des antimicrobiens [44].

En 2001 l'OMS publie une stratégie sur la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens et avec la participation des pays de l'Union Européenne (UE) les premiers plans d'action nationaux sont élaborés en réponse à ces recommandations [45].

Un Plan d'action pour combattre la résistance aux antimicrobiens, qui inclut la résistance aux antibiotiques, a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en Mai 2015. Ce Plan d'action mondial définit 5 objectifs stratégiques :

- améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens ;
- renforcer la surveillance et la recherche ;
- réduire l'incidence des infections ;
- optimiser l'usage des agents antimicrobiens ;
- consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

## **2.Recommandations de la HAS**

La HAS a proposé en avril 2008 des dispositions visant à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques [46]. Ainsi, les prescriptions des antibiotiques à l'hôpital doivent faire l'objet d'une prescription nominative, datée et signée, mentionnant la durée prévisionnelle du traitement. Elle doit être transmise à la pharmacie.

L'accent est sur l'informatisation pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations. La HAS évoque également certaines techniques permettant d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie:

- Rédaction et utilisation de protocoles issus de recommandations.
- Listes d'ATB réservées à certaines indications et délivrées sur justifications écrites.
- Validation par un référent de la prescription de certains antibiotiques.
- Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription.
- La réévaluation entre la 24e et la 72e heure et non plus entre le 3e et 5e jour (recommandations de 1996) est qualifiée d'essentielle au bon usage et permet d'apprécier l'évolution clinique et d'obtenir les données microbiologiques.
- La poursuite du traitement nécessite la réévaluation de l'état du patient et sera soumise à l'avis d'un médecin senior.
- Une attention particulière doit être portée à la durée utile de l'antibiothérapie (des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées).

Bien consciente des inégalités entre établissements de soins, il est précisé, cependant, qu'il revient à chaque commission des ATB de déterminer la stratégie la plus adaptée à la situation locale.

### **3.L'antibiothérapie curative**

Il convient de limiter l'antibiothérapie aux infections, probables ou documentées pour lesquelles d'autres mesures ne sont pas suffisantes.

Il est nécessaire de respecter les posologies et modalités d'administration (voie d'administration, dose de charge, rythme, ...) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection. Il faut éviter les sous dosages, cause d'échec du traitement, et les surdosages pouvant être à l'origine de pathologies iatrogènes.

Entre antibiotiques à efficacité comparable, il faut préférer ceux dont le spectre est le plus étroit. Dans les infections sévères, il est important de débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques.

### **4.Les associations d'antibiotiques**

Une monothérapie ATB est suffisante pour la plupart des infections. Le recours aux associations peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux (action synergique), mais peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les associations doivent être strictement limitées à des situations bien définies (infections sévères et microbiologiquement non documentées, infections à *P. Aeruginosa*, couple bactérie antibiotique à risque d'émergence de résistances).

Le maintien de l'association doit être discuté lors de la réévaluation du traitement.

## **5. Le cycling-mixing**

Cette pratique vise à substituer périodiquement un antibiotique par un autre non exposé aux mêmes mécanismes de résistance [47].

Cependant, en cas d'apparition d'une résistance bactérienne, la restriction temporaire du ou des antibiotiques potentiellement incriminés dans l'apparition de résistances peut trouver sa place, mais uniquement en association au renforcement des mesures d'hygiène et non de façon programmée et a priori..

## **6. La politique de bon usage au Maroc**

Au Maroc, nous disposons de peu de données concernant les caractéristiques de la prescription des antibiotiques, son volume, sa pertinence et son impact économique.

Afin d'améliorer les pratiques et d'obtenir un usage rationnel des antibiotiques une étroite collaboration entre les prescripteurs, les infectiologues, les bactériologistes et les pharmaciens est indispensable ; permettant d'élaborer des protocoles d'antibiothérapie pour les situations cliniques les plus courantes, et de surveiller étroitement l'écologie bactérienne des établissements voire des services [48].

## **7. Les enjeux du bon usage**

Selon un rapport de l'OMS « L'usage des médicaments suppose que les patients reçoivent des médicaments adaptés à leur état clinique, dans des doses qui conviennent à leur besoins individuels, pendant une période adéquate, et au coût le plus bas pour eux-mêmes et pour leur collectivité » (OMS, 2004). Ce même rapport précise aussi que près de la moitié des patients qui se voient prescrire des médicaments, ne les prennent pas correctement. Or, si la qualité de la prescription

est une composante majeure du bon usage des antibiotiques, il est évident que l'observance du traitement par le patient est primordiale pour le succès de l'antibiothérapie [49].

## **8. La forte consommation d'antibiotiques et leur mésusage**

Le mésusage se définit comme une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit, à l'exclusion de l'usage abusif. Il peut se traduire par des posologies trop élevées ou par une durée de traitement non adaptée et concerne également les utilisations en dehors de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

La forte consommation d'antibiotiques et la prévalence des résistances aux antibiotiques dans les hôpitaux sont préoccupantes. En effet il est maintenant bien établi, que les niveaux de consommation antibiotique sont associés à des taux élevés de résistance, que ce soit à l'échelon de l'individu, ou des pays [49].

## **9. Les risques liés au mésusage des antibiotiques**

Le mésusage est multifactoriel, il dépend de l'aspect clinique, microbiologique et pharmacologique. Les conséquences sont multiples :

### **a. L'échelon individuel :**

A l'échelon individuel les études montrent que le mésusage des antibiotiques est responsable de la survenue d'effets indésirables dans 20 à 25% des prescriptions. Ainsi l'émergence de bactéries résistantes peut être responsable d'échecs thérapeutiques et de surinfections, d'un portage occulte de bactéries multi résistantes qui sont sources d'infections secondaires ou de transmissions croisées [50]. L'ensemble conduit à une augmentation de la morbi-mortalité [51].

### **b.L'échelon collectif :**

A l'échelon collectif l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques provoque des coûts directs (prescriptions plus coûteuses) et indirects (progression de la morbi-mortalité et allongements des durées d'hospitalisations) plus élevés. L'augmentation des prescriptions d'antibiotiques à large spectre accroît en retour la sélection de bactéries résistantes [50].

## **H.Discussions des résultats :**

### **1.Intérêt de l'évaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation :**

Les unités de réanimation et de soins intensifs consomment globalement plus du quart des budgets hospitaliers [52, 53]. Elles sont de fortes consommatrices de médicaments et produits pharmaceutiques de toute espèce, et les agents anti-infectieux représentent une part majeure de cette consommation.

Ainsi, le problème majeur avec l'antibiothérapie, en milieu hospitalier, est lié au développement continu de nouvelles résistances bactériennes ce qui impose des réadaptations thérapeutiques régulières, qualitatives et quantitatives. Bien que difficile à parfaitement identifier, il existe un lien multiforme et complexe entre exposition antibiotique et résistance [54, 55, 56] [55] [56]. L'évolution rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène actuellement préoccupant dans les pays en voie de développement où les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent avoir une plus forte prévalence dans certains pays [57].

Ce sont principalement les patients hospitalisés qui sont les victimes de ces bactéries multi-résistantes. Parmi eux, ceux qui sont admis en réanimation sont tout particulièrement à risque [58]. Aux services de réanimation, la sévérité de

certaines pathologies infectieuses peut contribuer, de façon importante, aux volumes d'antibiotiques consommés. En fait les patients admis sont lourds et souffrent de pathologies qui requièrent des associations d'antibiotiques à posologie élevée [59], en plus ces patients présentent des comorbidités qui peuvent favoriser diverses complications infectieuses : diabète, corticothérapie à haute doses, immunodépression ...

Par ailleurs les procédures invasives sont fréquentes, et constituent des facteurs de risques supplémentaires conduisant dans certains cas à un second foyer infectieux [60]. Des exemples d'actes invasifs sont : l'intubation, la pose de voie veineuse centrale, la trachéotomie et de cathéters et le sondage urinaire. La trachéotomie, la pose de voie veineuse centrale, et de cathéter sont responsables d'une effraction de la barrière cutanée, favorisant la diffusion de germes de la peau vers des foyers secondaires [61].

Sur le plan national, peu d'études ont évalué la consommation des antibiotiques en réanimation, ce qui conduit à s'interroger sur la sensibilisation actuelle, des médecins, à la nécessité pressante de l'évaluation, élément essentiel des procédures d'accréditation et de démarches de qualité des soins. D'où l'intérêt de notre étude d'évaluation de la consommation d'antibiotiques en réanimation de l'HMMI de Meknès dont le but est de détecter les écarts par rapport aux recommandations et de proposer des recommandations pour améliorer leur bon usage.

## 2.L'analyse de la consommation des antibiotiques en valeur :

La présente étude s'est fixé comme objectif une évaluation rétrospective et descriptive de la consommation des antibiotiques dans le service de réanimation.

Ainsi nos résultats globale ont montré que les antibiotiques représentent la classe thérapeutique la plus riche en molécules, la plus prescrite, et qui absorbe presque 23 % du budget global des médicaments. En outre les antibiotiques consommés au service de réanimation ont représenté en moyenne environ 10% des antibiotiques consommés par notre établissement. L'analyse en valeur a montré également une augmentation légère de 0,39% de la consommation de la classe des antibiotiques au service de réanimation entre 2017 et 2018 ; alors que le nombre de patients admis en réanimation en 2018 a été inférieur au nombre de patients admis en 2017. Cependant, la durée moyenne de séjour a été plus importante en 2018 avec 4,03 jours contre 3,1 jours en 2017. Ces résultats nous poussent à poser l'hypothèse d'une augmentation de la consommation des antibiotiques au service de réanimation.

Cependant, l'acte de prescription des médecins en réanimation se limite à quelques molécules, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu et principalement utilisées pour le traitement des infections nosocomiales et/ou à bactéries multirésistantes. Dans notre étude, la famille la plus consommée en valeurs est les bêtalactamines avec **55,07%** en 2017 suivis des polymixines avec un taux de 19,48% en 2017. La prescription des polymixines a connu une augmentation nette de sa prescription en 2018 avec un taux de 24,55%.

L'analyse en valeur de la consommation de la colimycine 1g injectable a montré une augmentation de 45,84% et la consommation de la vancomycine 500mg injectable a montré également une augmentation de 90,74%. Ces résultats en valeurs peuvent s'expliquer par l'augmentation de l'incidence des souches

résistantes à la pénicilline (PSDP) et l'incidence des infections nosocomiales au service de réanimation au cours de la période d'étude.

Sauf que la consommation en valeur ne reflète que le coût direct des prescriptions ; pour cela il a été nécessaire le choix d'un indicateur intégrant le DDJ et le nombre de JH permettant de refléter la réalité des prescriptions et favorisant la comparaison avec d'autres établissements de santé.

### **3.L'analyse de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH :**

Ce nouvel indicateur permet d'inclure en plus du nombre de médicaments consommés, le nombre de journées d'hospitalisation par services de soins. Il permet une comparaison par molécules et par familles d'antibiotiques en tenant compte d'une posologie standard (DDJ). Il permet également une interprétation plus facile par les professionnels de santé, en mettant en lien la consommation des antibiotiques avec le nombre de patients et le nombre de journées d'hospitalisation. De plus, cet indicateur permet de réaliser un suivi annuel de la consommation des antibiotiques dans les différents services de soins d'un même établissement ou entre différents établissements de santé.

#### **3.1.Analyse de la consommation globale de tous les antibiotiques confondus:**

La moyenne de consommation de toutes familles antibiotiques confondues sur la période de l'étude a atteint 1653,06 DDJ/1000JH.

Ces résultats se rapprochent de certaines données de la littérature à savoir une étude Française réalisé par le réseau antibiotique raisin en 2016 avec 1468 DDJ/1000JH et l'étude réalisé au service réanimation du CHU de Fès en 2018 avec 1481,36 DDJ/1000JH ; cependant nos résultats restent très loin d'autres études à savoir une étude dans un service de réanimation allemand en 2004 avec 1090 DDJ/1000JH et deux autres études réalisés dans les services de réanimations de

l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech en 2017 et le CHU de Marrakech en 2009 avec respectivement 717,09 DDJ/1000JH et 866 DDJ/1000JH. (Tableau 3)

Ce résultat nous pousse à réfléchir sur les raisons de cette différence importante de consommation en DDJ/1000JH qui prouvent une consommation supérieure aux autres structures de comparaison et de proposer des mesures correctives.

Tableau 3: comparaison de la consommation des antibiotiques dans différents services de réanimation (toutes familles antibiotiques confondues)

Classe d'antibiotique	Réanimation de l'HMMI : DDJ/1000JH	Réanimation A1 CHU Fès : DDJ/1000JH [62]	Réanimation militaire Marrakech : DDJ/1000JH [63]	Réanimation CHU Marrakech : DDJ/1000JH [64]	Réanimation allemande : DDJ/1000JH [65]	Réanimations Réseau ATB Raisin 2016 [66] :	Réanimation CHU de Dijon 2003 : DDJ/1000JH [67]
<b>Total</b>	<b>1653,06</b>	1481,36	717,09	866	1090	1468	1200

Une étude européenne [68] a comparé l'utilisation des antibiotiques dans deux cohortes de services de réanimation d'hôpitaux universitaires (N=17) et non universitaires (N=75) et la conclusion était que la consommation est plus importante dans les services universitaires 1360 contre 1100 DDJ/1000JH.

Des études similaires réalisées à Taiwan [69] et en Suède [70] ont trouvé que la quantité d'antibiotiques utilisés était fortement corrélée au niveau des soins procurés par l'hôpital. Une des explications les plus avancées est que la durée de séjour dans les structures de niveau tertiaire est plus prolongée ce qui favorise la survenue d'infection nosocomiale [69, 70, 71]. Une étude réalisée au centre hospitalier universitaire de Dijon en France [67] a trouvé une consommation annuelle d'antibiotiques en réanimation adulte oscillant autour de 1200 DDJ/1000JH.

### **3.2. Analyse des consommations d'antibiotiques selon la voie d'administration :**

L'analyse des résultats par voies d'administrations a montré que la prescription de la voie parentérale toutes familles antibiotiques confondues atteint 94,52 % soit 1599,36 DDJ/1000 JH contre 5,48 % soit 92,59 DDJ/1000 JH pour la voie orale en 2017. (Figure 11)

Alors qu'en 2018, la voie parentérale atteint 90,81% soit 1457,23 DDJ/1000JH contre 9,1% soit 147,47 DDJ/1000JH. (Figure 11).

Les résultats étayés ci-dessus montrent clairement que la voie parentérale est majoritairement la voie la plus prescrite dans notre service de réanimation. C'est la voie d'administration de préférence pour les infections graves, elle évite les problèmes de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations sériques élevées.

L'indication de la voie orale en réanimation est faible, elle est indiquée essentiellement pour le relais per os d'une antibiothérapie initiée par voie intraveineuse avec les mêmes molécules ou avec des molécules différentes actives sur les germes responsables de l'infection.

### **3.3. Analyse des consommations par familles d'antibiotiques :**

L'analyse de la consommation par familles antibiotiques a montré que les bêtalactamines représentent la famille la plus consommée avec 1023,64 DDJ/1000JH ; cela confirme que les bêtalactamines sont donc des armes anti-infectieuses essentielles et considérablement prescrites en réanimation ; résultat confirmé par l'étude Antibiotique Raisin de 2016 avec 1030 DDJ/1000JH et l'étude Allemande avec 943 DDJ/1000JH. Cependant d'autres études rapportent des consommations plus faibles tels que l'étude du CHU de Marrakech avec 484 DDJ/1000JH et l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech avec 347,12 DDJ/1000JH. Ainsi, l'amoxicilline protégé a connu une augmentation de consommation passant

de 367,09 DDJ/1000JH en 2017 à 392,35 DDJ/1000JH en 2018, pour la ceftriaxone 1g la consommation a connu une augmentation passant de 250,29 DDJ/1000JH en 2017 à 279,12 DDJ/1000JH en 2018.

Alors que pour les antibiotiques de réserve la consommation de la ceftazidime 1g a connu une augmentation passant de 21,68 DDJ/1000JH en 2017 à 56,13 DDJ/1000JH en 2018 ; la vancomycine 500 mg la consommation a connu une augmentation passant de 15,72 DDJ/1000JH en 2017 à 28,84 DDJ/1000JH en 2018 dont l'indication principale le *Staphylococcus Aureus* Résistant à la méticilline SARM ; sauf que pour l'imipenem la consommation a diminué passant de 125,73 DDJ/1000JH en 2017 à 100,78 DDJ/1000JH en 2018.

La famille des polymixines a connu une augmentation importante passant de 163,37 DDJ/1000JH en 2017 à 229,19 DDJ/1000JH en 2018 ; résultats confirmés avec l'étude du CHU de Fès avec une consommation ayant atteint 239,17 DDJ/1000JH. Cependant aucune consommation de cette famille n'a été enregistrée dans les autres études, ce constat confirme que la prescription de cette famille au sein de notre service de réanimation est justifiée et documentée par l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR). La colistine est pourtant considérée comme un antibiotique de derniers recours par l'ANSM c'est-à-dire prescrit si aucune autre alternative thérapeutique ni disponible. [72]

En retrouve ensuite la famille des fluoroquinolones avec une augmentation de la consommation passant de 145,20 DDJ/1000JH en 2017 à 160,89 DDJ/1000JH en 2018, famille antibiotique jouant un rôle important dans la pression de sélection des BMR, les aminosides ont connu une diminution de la consommation passant de 167,64 DDJ/1000JH en 2017 à 97,80 DDJ/1000JH en 2018 et les produits nitrés ont connu également une diminution de la consommation passant de 125 DDJ/1000JH en 2017 à 57,79 DDJ/1000JH ; les molécules des deux familles sont prescrites en association avec d'autres antibiotiques.

D'autres classes d'antibiotiques tels que les cyclines ou les sulfamides n'étaient pas du tout utilisés dans notre formation ni dans les autres services de réanimation suscités sauf la réanimation A1 du CHU de Fès.

Tableau 4: comparaison de la consommation des familles antibiotiques dans différents services de réanimation (consommation 2018)

Classe d'antibiotique	Réanimation de l'HMMI 2018 : DDJ/1000JH	Réanimation A1 CHU Fès : DDJ/1000JH [62]	Réanimation militaire Marrakech : DDJ/1000JH [63]	Réanimation CHU Marrakech : DDJ/1000JH [64]	Réanimation allemande : DDJ/1000JH [65]	Réanimations Réseau ATB Raisin 2016 [66]
Pénicillines	491,15	233,82	139,29	258	508	686
Carbapénèmes	100,78	107,33	66,08	64	78	93
Céphalosporines	429,03	315,75	141,75	162	357	251
Glycopeptides	28,84	37,65	28,92	54	21	56
Polymixines	229,19	239,17	0	0	0	0
Aminosides	97,80	113,77	129,23	140	72	107
Macrolides	9,24	2,51	0	0	27	74
Cyclines	0	87,25	0	0	0	0
Quinolones	160,89	262,51	130,96	188	54	105
Sulfamides	0	5,02	0	0	0	0
Produits nitrés	57,79	76,58	80,86	112,5	75	55

#### **4. Indications de l'antibiothérapie en réanimation :**

la comparaison de nos résultats concernant l'indication de l'antibiothérapie en réanimation avec d'autres études nationales [62, 63, 64] et internationales [73, 74], a confirmé la prédominance des infections respiratoires suivies des infections urinaires ou de bactériémies selon les études ; ainsi des résultats similaires ont été relevés dans l'étude tunisienne de la réanimation polyvalente du CHU de Tunis [73] où l'infection respiratoire représente 69% des sites infectieux, suivie par l'infection urinaire (15%) puis les bactériémies (12%). Des études réalisées en réanimations du CHU de Lyon en France [74] ont trouvé des résultats proches de notre étude (Figure 2), avec toujours une prédominance des infections respiratoires (32,90%) et les infections urinaires avec (20,30%). (Tableau 5).

**Tableau 5: principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation**

Site infectieux	Réanimation militaire Meknès	Réanimation A1 CHU Fès [62]	Réanimation CHU Marrakech [64]	Réanimation militaire Marrakech [63]	Réanimation Lyon [74]	Réanimation Tunis [73]
Infection respiratoire	39%	47%	54%	42%	32,90%	69%
Bactériémie	–	15%	7%	4%	19%	12%
Infection urinaire	17%	11%	11%	16%	20,30%	15%
Infection liée aux cathéters	3%	8%	1,40%	2%	10%	4%
Infection neuro-méningée	16%	5%	12%	15%	–	–
Infection ORL	5%	4%	1%	3%	–	–
Infection digestive	9%	3%	10%	9%	–	–
Infection du site opératoire	–	3%	–	–	–	–
Infection peau et parties molles	6%	3%	3%	6%	–	–
Infection ostéo-articulaire	4%	1%	1%	4%	–	–

Les infections en réanimation imposent la mise en place d'un programme de surveillance des infections nosocomiales. Ce programme doit cibler des infections significatives sur le plan clinique, c'est-à-dire potentiellement graves et susceptibles d'être évitées. Surveiller des colonisations (urinaires, pulmonaires, etc.) ne présente en général pas beaucoup d'intérêt, consomme beaucoup de temps et peut conduire à des prescriptions inappropriées d'antibiotiques.

À partir de ces quelques principes, on peut désigner les objectifs prioritaires d'un programme de surveillance en réanimation : les bactériémies liées au cathétérisme intravasculaire (et non les infections de cathéters moins faciles à distinguer de simples colonisations) et les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Surveiller les infections urinaires en réanimation est discutable, car le plus souvent il s'agit d'infections liées au sondage urinaire. Dans ce contexte, il est généralement difficile de bien faire la part entre les infections et les colonisations. De plus, les mesures de prévention sont à ce jour assez limitées et se résument principalement à l'usage du sondage urinaire en système clos, mesure a priori bien intégrée dans les services [75]. Enfin, leur impact sur le pronostic des malades de réanimation ne paraît pas très important, à l'exception peut-être des infections bactériémiques. Une manière d'aborder la surveillance de ce site infectieux peut être d'effectuer à l'échelon de l'établissement une enquête de prévalence annuelle, ce qui limite la charge de travail et améliore la rentabilité du suivi en augmentant la puissance de l'enquête [76].

## **5.Coût pharmaceutique moyen de consommations antibiotiques par journée d'hospitalisation en réanimation :**

L'antibiothérapie occupe une part importante des budgets pharmaceutiques hospitaliers, Notamment en réanimation [77]. Les antibiotiques constituent depuis longtemps une des cibles privilégiées dans la régulation des dépenses de santé. Environ 1 patient sur 2 est directement concerné par leur utilisation, à titre de prophylaxie ou de traitement et ils représentent environ 30% des dépenses pharmaceutiques hospitalières [78].

En réanimation leur part aux dépenses est encore plus marquée avec 43% du coût des médicaments utilisés [79].

Dans notre réanimation le coût direct de la consommation d'antibiotique s'élève à 148 253,08 de Dirhams par an, et le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de 78,77 Dhs/JH.

La comparaison de ce résultat avec les résultats du coût pharmaceutique moyen antibiotiques montre que nous avons calculés le coût le plus faible. Cela peut être expliqué par le faite que notre coût n'intègre que le prix d'achat par la procédure d'acquisition de nos médicaments sur appel d'offre ouvert et par la politique d'encouragement des médicaments génériques (tableau 6).

**Tableau 6: Coût pharmaceutique moyen de consommation antibiotique par journée d'hospitalisation dans différents services de réanimation**

Service	Réanimation de l'HMMI de Meknès	Réanimation A1 du chu de Fès [62]	Réanimation de l'hôpital militaire de Marrakech [63]	Réanimation du CHU de Marrakech [64]
Coût pharmaceutique moyen /JH	78,77 Dhs /JH	275 Dhs /JH	160,72 Dhs /JH	323,9 Dhs /JH

Pour cela ces résultats doivent être interprétés avec précautions, plusieurs paramètres peuvent modifier significativement ces résultats, parmi eux on trouve le nombre de lits par service qui limite le nombre de patients admis au service, et par conséquent la diminution des journées d'hospitalisations. Le coût d'achat unitaire des antibiotiques, est aussi un facteur déterminant par le fait qu'il peut varier de façon importante d'un centre hospitalier à l'autre. Le prix de revient du traitement ne se limite pas au seul coût de l'antibiotique. Il faut également tenir compte des multiples coûts induits : consommables (poches à perfusion, tubulures, aiguilles, solutés...), temps passé par le personnel soignant (préparation, administration du traitement, surveillance), traitement adjuvant, surveillance biologique éventuelle (coût des prélèvements, coût des examens de laboratoire), durée de l'hospitalisation, coût des effets indésirables, coût de l'arrêt de travail. Les composantes du coût global incluent par conséquent non seulement le prix du produit, mais aussi les coûts annexes, permettant de calculer le coût réel du traitement journalier, qu'il faut pondérer en fonction de la tolérance (qui évite les coûts supplémentaires et les prolongations de séjour), de la durée du traitement, de la durée globale d'hospitalisation et de la possibilité ou non d'un relais ambulatoire ou par voie orale.

## **I.Limite de l'étude :**

- Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique ayant comme principal inconvénient la possibilité de perte d'information.
- L'indicateur choisi dans notre étude de consommation, ne permet pas d'évaluer les durées des traitements, ni la qualité des prescriptions. C'est un indicateur représentatif de la surveillance de la consommation, mais il ne préjuge en rien d'un bon ou d'un mauvais usage des antibiotiques
- Il ne tient pas compte des associations d'antibiotiques et ne permet donc pas de faire des explorations sur le nombre des prescriptions

## **J.Recommandations**

### **1.Impact**

Le problème de la résistance aux antibiotiques est à l'origine de la prolongation de la maladie et de la durée du traitement, souvent dans le cadre d'une hospitalisation, elle accroît les dépenses de santé, ainsi que la charge financière pesant sur les familles et la société.

Ainsi, l'OMS accorde une grande priorité à la lutte contre ce problème. En effet, les risques liés à l'utilisation inappropriée de ces molécules sont reconnus par la communauté médicale depuis longtemps [80]. Les pressions exercées sur la flore bactérienne semblent être à l'origine de l'émergence de résistances bactériennes [81, 82]. L'apparition de bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR) et leur diffusion, en particulier en milieu hospitalier, constituent actuellement un problème de santé international.

Une volonté globale de contrôle des prescriptions hospitalières d'antibiotiques est née de ces constats. Les sociétés savantes de pathologies infectieuses publient

régulièrement des recommandations consensuelles pour une prescription adaptée à chaque diagnostic. Ces recommandations préconisent :

- la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques (CLIN),
- la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques
- une meilleure stratégie de prescription.
- une meilleure stratégie de diagnostic
- l'utilisation de protocoles écrits
- la limitation de prescription avec la réduction de la durée de traitement, la rotation d'antibiotiques aux BMR.

## **2.Optimiser la stratégie de prescription**

- **Par une meilleure stratégie diagnostique, afin d'éviter** la prescription inutile d'antibiotique ou le retard d'initiation de l'antibiothérapie.
- **Par l'utilisation de marqueurs biologiques**, qui peuvent être utiles, notamment la NFS, la C-réactive protéine (CRP) et la procalcitonine (PCT). Ces marqueurs ont pour objectif de conforter l'origine bactérienne de l'infection et de suivre son évolution.
- **La justification et la pertinence des prescriptions**, la juste utilisation des antibiotiques signifie ne prescrire un antibiotique que quand cela est nécessaire, limiter leur prescription aux seules infections bactériennes.
- **La réévaluation à 48h-72h** du traitement initial est un point incontournable dans le bon usage de l'antibiothérapie. Elle doit être confrontée à l'état du malade et aux résultats des investigations microbiologiques préalablement conduites. Cette étape doit permettre de dire si le traitement initial est adapté, approprié, pertinent, en termes d'indication, de choix antibiotique, de posologies, de modalités d'administration, et enfin de sécurité pour le malade.

- **La désescalade antibiotique**, le principe de la désescalade, correspond au remplacement de l'antibiothérapie empirique initiale à large spectre par une antibiothérapie, au spectre plus étroit, guidée par les données bactériologiques.

### **3.Limitation des prescriptions**

- **La limitation de la durée de traitement, par l'établissement de** protocole écrit limitant la durée de prescription d'antibiotiques empiriques, cela pourrait enrayer la spirale infernale de l'association : antibiothérapie inutile et émergence de résistance bactérienne.
- **L'utilisation d'une monothérapie** ; les prescriptions abusives des associations constituent une des principales causes d'antibiothérapies inappropriées. Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections. Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies.
- **La Rotation des antibiotiques** ; ce concept de la rotation des antibiotiques repose sur des observations simples. La rotation est une approche nouvelle qui consiste à contrôler l'utilisation d'un nombre limité d'antibiotiques dans un secteur défini pour une durée déterminée, suivie par un changement programmé de ces derniers. Les antibiotiques initiaux sont remplacés par d'autres de manière à éviter le développement de résistances bactériennes.

## **4.Optimiser le contrôle des prescriptions**

### ➤ **Par la Mise en place d'une équipe multidisciplinaire**

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48–72h et à J7 concerne le plan clinique, microbiologique et pharmaceutique. Il paraît ainsi évident que les 3 corps de métier représentant ces différents plans soient impliqués dans la réévaluation. De là naît l'esprit de l'équipe pluridisciplinaire d'infectiologie composé au minimum d'un infectiologue, un microbiologiste et un pharmacien.

### ➤ **La Réalisation d'audits cliniques répétés** avec retour d'informations auprès des prescripteurs a montré son efficacité dans l'amélioration de la pertinence de leurs prescriptions d'autant plus que le niveau d'adhésion aux recommandations est initialement bas.

Il serait intéressant de réaliser des audits cliniques ciblés par pathologie ou par classe d'antibiotique, dont l'analyse serait à la fois plus simple et plus fine.

### ➤ **L'Utilisation d'outils informatiques**, ce système utilise des données spécifiques de patients, des informations sur les utilisations antérieures d'antibiotiques, sur les cultures bactériennes positives et les antibiogrammes réalisés. L'information donnée est alors la « meilleure sélection » d'antibiotiques empiriques.

L'aide décisionnelle par ordinateur prend en compte toutes les questions indispensables que tout prescripteur devrait se poser face à un choix d'antibiothérapie en termes de dose, de durée, de spectre, et de rythme d'administration.

# CONCLUSION

Au terme de notre travail d'évaluation de la consommation des antibiotiques au sein du service de réanimation, dont les résultats ont mis en évidence une forte consommation des antibiotiques, dont certaines données de la littérature ont confirmés la tendance. Les conséquences de cette augmentation émergence de BMR, augmentation du coût de prise en charge et allongement de la durée de séjour d'hospitalisation des patients.

Il a été démontré que la consommation excessive et le mésusage des antibiotiques ont conduit à l'émergence des bactéries multi résistantes. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire depuis une vingtaine d'années.

Le développement d'une politique de l'antibiothérapie dans les unités de réanimation apparaît comme faisant partie des stratégies indispensables à la prévention des infections à bactéries multirésistantes et la réduction du coût du traitement par les anti-infectieux. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital regroupe en plus des connaissances encore plus larges telles que les recommandations de procédures diagnostiques et les nombreuses règles d'hygiène hospitalière. Les nouvelles stratégies d'antibiothérapie associent les réflexions d'expérience de plusieurs équipes composées à la fois de pharmaciens, de bactériologistes, d'infectiologues et de réanimateurs. Il s'agit d'une recherche multidisciplinaire.

# RESUME

## RESUME

**Titre :** La consommation des antibiotiques en service de réanimation de l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès

**Auteur :** Droussi Soufiane

**Mots clés :** Consommation antibiotiques – dose définie journalière/ 1000 Journées d'Hospitalisation – Résistance bactérienne –Réanimation

**Introduction :**

L'émergence et la diffusion de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques, sont devenus un problème de santé publique préoccupant, en particulier en milieu hospitalier. Ce constat est encore plus palpable en milieu de réanimation. D'où l'intérêt de cette évaluation de la consommation des antibiotiques ; afin d'aboutir à émettre des recommandations de bon usage, qui probablement participeront à limiter l'incidence des bactéries multirésistantes et à réduire le coût des antibiotiques utilisées.

**Matériel et méthode :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de la consommation des antibiotiques au service de réanimation pour les années 2017–2018. La méthodologie a consisté à répertorier les médicaments inscrits dans le livret thérapeutique de l'hôpital, à déterminer le taux de représentativité des antibiotiques au sein du budget des médicaments de l'hôpital, à déterminer la part qu'occupent les antibiotiques consommées par le service de réanimation, à déterminer la part qu'occupent les antibiotiques consommés en réanimation par familles thérapeutiques, à comparer l'évolution des consommations des antibiotiques pour les années 2017– 2018, cette comparaison a été effectuée en valeurs , en DDJ et en DDJ /1000JH.

**Résultats :**

553 malades étaient hospitalisés Pendant l'année 2017, et 443 en 2018, réalisant 3504 journées d'hospitalisation sur la période de l'étude. L'accident vasculaire hémorragique est le motif d'admission le plus fréquent. Les antibiotiques délivrés au service de réanimation, toutes familles confondues, représentent 9,72% du budget destiné aux antibiotiques de l'HMMI de Meknès durant l'année 2017 et 10,11% en 2018. Le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de 78,77 Dhs/JH. Les antibiotiques les plus prescrits appartiennent à la famille des bêtalactamines. La consommation globale des antibiotiques a atteint 1691,95 DDJ/1000JH en 2017 et 1604,7 DDJ/1000JH en 2018.

**Discussion :**

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, est devenue un problème de santé publique préoccupant, en particulier en milieu de réanimation. Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples ; toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques en est le déterminant essentiel.

Le suivi de la consommation des antibiotiques et de leur bon usage est indispensable pour que les professionnels de la santé puissent actualiser et revoir leurs politiques et leurs recommandations locales. D'autre part, ce suivi de consommation des antibiotiques s'inscrit dans un souci de gestion et d'économie de la santé, dont les dépenses sont en permanent accroissement.

**Conclusion :**

Les antibiotiques utilisés en réanimation, occupent une part importante du budget pharmaceutique, ainsi des actions de régulation de dépenses peuvent être menées à ce niveau. Des études complémentaires sur l'évolution des résistances bactérienne sont nécessaires pour déterminer l'impact de cette consommation sur l'écologie du service.

## **ABSTRACT**

**Title:** The consumption of antibiotics in the intensive care unit of the Moulay Ismaïl Military Hospital in Meknes

**Author:** Droussi Soufiane

**Key words:** antibiotics consumption, defined daily dose/1000 bed days, Bacterial resistance, intensive care.

**Introduction:** The emergence and spread of bacteria that have acquired antibiotic resistance mechanisms has become a worrying public health problem, particularly in hospitals. This observation is even more palpable in the midst of intensive care. Hence the interest of this evaluation of the consumption of antibiotics; in order to come up with recommendations for good use, which will probably help limit the incidence of multidrug-resistant bacteria and reduce the cost of the antibiotics used.

**Material and methods:** This is a retrospective and descriptive study of the consumption of antibiotics in the intensive care unit for the years 2017–2018. The methodology consisted in listing the drugs registered in the therapeutic booklet of the hospital, to determine the rate of representativeness of the antibiotics within the budget of the drugs of the hospital, to determine the part which the antibiotics consumed by the service occupy. Of intensive care, to determine the part occupied by antibiotics by consumed in intensive care by therapeutic families, to compare the evolution of antibiotic consumption for the years 2017–2018, this comparison was made in values, in DDD and in DDD / 1000 bed days.

**Results:**

553 patients were hospitalized during the year 2017, and 443 in 2018, achieving 3,504 hospital days over the study period. Hemorrhagic stroke is the most common reason for admission. Antibiotics delivered to the intensive care unit, all

families combined, represent 9.72% of the budget for antibiotics at Moulay Ismaïl Military Hospital in Meknes in 2017 and 10.11% in 2018. The average pharmaceutical cost of antibiotics per day of hospitalization is 78.77 Dhs / JH. The most prescribed antibiotics belong to the beta-lactam family. The overall consumption of antibiotics reached 1,691.95 DDD / 1000 bed days in 2017 and 1,604.7 DDD / 1000 bed days in 2018.

**Discussion:** The emergence of bacteria resistant to antibiotics has become a worrying public health problem, particularly in the context of intensive care. There are many causes of the emergence and spread of bacterial resistance; however, excessive or inappropriate use of antibiotics is the key determinant. Monitoring the consumption of antibiotics and their proper use is essential so that health professionals can update and review their local policies and recommendations. On the other hand, this monitoring of antibiotic consumption is part of a concern for management and economy of health, whose expenses are constantly increasing.

**Conclusion:**

The antibiotics used in intensive care occupy a large part of the pharmaceutical budget, so actions to regulate expenditure can be carried out at this level. Additional studies on the evolution of bacterial resistance are necessary to determine the impact of this consumption on the ecology of the service.

## ملخص

**العنوان:** استهلاك المضادات الحيوية في وحدة العناية المركزة بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل

بمكناس

**المؤلف:** دروسي سفيان

**الكلمات الأساسية:** استهلاك المضادات الحيوية - جرعة يومية محددة / 1000 يوم استشفاء - مقاومة

بكتيرية - الإنعاش

**المقدمة:** يشكل ظهور وانتشار بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية، جزءاً رئيسياً من مشاغل الصحة

العمومية، وخاصة في أقسام الإنعاش.

إن الهدف من هذه الدراسة هو إجراء تقييم كمي ونوعي للاستهلاك الاستشفائي للمضادات الحيوية، وخاصة في قسم التخدير والإنعاش، وذلك من أجل التوصل إلى إصدار توصيات لحسن استخدامها، والتي قد تساهم في تخفيض نسبة هذه البكتيريات، وخفض تكلفتها.

**الوسائل والمنهجيات:** يتعلق الأمر بدراسة استيعابية لاستهلاك المضادات الحيوية خلال سنة 2017-

2018 مكنت من تحديد معدل المضادات الحيوية في ميزانية الأدوية، ومن تحديد كمية المضادات الحيوية من حيث العائلات العلاجية والجزيئات. قمنا بتحصيل المعلومات الخاصة بالمرضى من أرشيف المصلحة أما معطيات المتعلقة بالمضادات الحيوية فقد تم تجميعها من صيدلية المستشفى. جرعات المضادات الحيوية المقدمة من طرف الصيدلة للمصلحة، تم تحويلها إلى جرعات محددة يومية وذلك حسب معايير منظمة الصحة العالمية. النتيجة النهائية سوف يُعبر عنها بعدد الجرعات المحددة اليومية وذلك حسب أيام الاستشفاء.

**النتائج:** 553 مريضاً أدخلوا للمصلحة خلال سنة 2017 و 443 خلال العام 2018 محققين

3504 يوم استشفاء خلال مدة الدراسة، وقد احتلت الجلطة الدماغية النزفية الأولى في أسباب الاستشفاء. تمثل المضادات الحيوية المقدمة إلى وحدة العناية المركزة، وجميع الأسر مجتمعة، 9.72% من الميزانية المخصصة للمضادات الحيوية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس عام 2017 و 10.11% عام 2018. تم تحديد الكلفة اليومية لكل يوم استشفاء ب 78,77 درهم. مثلت العائلات الأكثر وصفا البيتا لاكتامين. بلغ الاستهلاك الإجمالي لكل عائلات المضادات الحيوية 1691,95 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء لسنة 2017 و 1604,7 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء لسنة 2018.

**المناقشة:** أصبح ظهور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية مشكلة صحية عامة كبرى، وهذا واضح بشكل خاص في مراكز الإنعاش. إن سوء استخدام المضادات الحيوية هو المحدد الرئيسي عن هذا الظهور. تعد مراقبة استهلاك المضادات الحيوية واستخدامها الصحيح أمرًا ضروريًا حتى يتمكن اختصاصيو الصحة من تحديث ومراجعة سياساتهم وتوصياتهم المحلية. من ناحية أخرى، يعتبر هذا الرصد أيضًا جزءًا من الاهتمام باقتصاديات الإدارة والصحة، التي تتزايد نفقاتها باستمرار.

**الخلاصة:** المضادات الحيوية المستعملة في قسم الإنعاش، تستهلك قدرًا مهمًا من الميزانية المخصصة للأدوية بالمستشفى. من جهة أخرى تجدر الإشارة إلى أنه من اللازم القيام بمجموعة من الدراسات التكميلية حول تأثير استهلاك المضادات الحيوية على ظهور البكتيريا المقاومة بالمصلحة، وإيضًا من أجل وضع منهجية محكمة وناجعة لتفادي أي استهلاك غير معقل لهذه الأدوية وكذلك التخفيض من التكلفة العامة.

# ANNEXE

## **ANNEXE 1 : classification anatomique thérapeutique**

La famille J correspond aux anti-infectieux généraux à usage systémique. Le tableau suivant rappelle les principes de la classification ATC (Anatomique thérapeutique et chimique) pour les antibiotiques utilisés et la DDJ de ces antibiotiques. Cette liste est limitative et correspond aux antibiotiques pour lesquels une surveillance de la consommation doit être aujourd'hui exercée. Elle ne retient pas les molécules ayant une activité spécifique anti-mycobactéries, ni les antimycosiques, ni les antiviraux, ni les antipaludéens

**Doses définies journalières (DDJ) d'antibiotiques** (valeurs OMS 2017 sauf <sup>b</sup> et <sup>c</sup>)

Code ATC	Dénomination commune internationale	DDJ en grammes	Code ATC	Dénomination commune internationale	DDJ en grammes
J01CE01-08	Pénicilline G I (en MUI) <sup>a</sup>	6	J01EB05	Sulfafurazole O	4
J01CE02	Pénicilline V O (en MUI) <sup>a</sup>	3,2	J01FA01	Erythromycine O - I	1
J01CF02	Pénicilline M (cloxacilline et oxacilline) O - I	2	J01FA02	Spiramycine O - I <sup>a</sup> (en MUI)	9,6
J01CA04	Amoxicilline O - I	1	J01FA03	Midécamycine O	1
J01CA01	Ampicilline O - I	2	J01FA06	Roxithromycine O	0,3
J01CA08	Flvmecillnam O	0,6	J01FA07	Josamycine O	2
J01CA12	Pipéracilline I	14	J01FA09	Clarithromycine O	0,5
J01CA13	Ticarcilline I	15	J01FA09	Clarithromycine I	1
J01CA17	Témocilline I	2	J01FA10	Azithromycine O	0,3
J01CR02	Amoxicilline + Acide clavulanique O	1	J01FA15	Télithromycine O	0,8
J01CR02	Amoxicilline + Acide clavulanique I	3	J01FF01	Clindamycine O	1,2
J01CR01	Ampicilline + Sulbactam I	6 <sup>**</sup>	J01FF01	Clindamycine I	1,8
J01CR03	Ticarcilline + Ac. clavulanique I	15	J01FF02	Lincomycine O - I	1,8
J01CR05	Pipéracilline + Tazobactam I	14	J01FG01	Pristinamycine O	2
J01DB01	Céfalexine O	2	J01GA01	Streptomycine I	1
J01DB04	Céfazoline I	3	J01GB01	Tobramycine I	0,24
J01DB05	Céfadroxil O	2	J01GB01	Tobramycine (inhalation)	0,3
J01DC04	Céfator O	1	J01GB03	Gentamicine I	0,24
J01DC01	Céfoxitine I	6	J01GB06	Amikacine I	1
J01DC02	Cefuroxime O	0,5	J01MB04	Acide pipémidique O	0,8
J01DC02	Cefuroxime I	3	J01MB07	Flumequine O	1,2
J01DC03	Cefamandole I	6	J01MA01	Ofloxacin O - I	0,4
J01DD01	Céfotaxime I	4	J01MA02	Ciprofloxacine O	1
J01DD02	Ceftazidime I	4	J01MA02	Ciprofloxacine I	0,5
J01DD04	Ceftriaxone I	2	J01MA03	Péfloxacin O - I	0,8
J01DD08	Céfixime O	0,4	J01MA04	Enoxacin O	0,8
J01DD13	Cefpodoxime O	0,4	J01MA06	Norfloxacin O	0,8
J01DD52	Ceftazidime avibactam I	6 <sup>b</sup>	J01MA07	Loméfloxacine O <sup>c</sup>	0,4 <sup>c</sup>
J01DC07	Cefotiam O	1,2	J01MA12	Lévofloxacine O - I	0,5
J01DE01	Céfépime I	2	J01MA14	Moxifloxacine O - I	0,4
J01DF01	Aztréonam I	4	J01XA01	Vancomycine I	2
J01DF01	Aztréonam (inhalation) <sup>c</sup>	0,225	J01XA02	Teicoplanine I	0,4
J01DH51	Impénème (+ cilasline) I	2	J01XA04	Dalbavancine I	1,5
J01DH02	Méropénème I	2	P01AB01	Métronidazole O	2
J01DH03	Ertapénème I	1	J01XD01	Métronidazole I	1,5
J01D01	Ceftobiprole I	1,5	P01AB03	Ornidazole O	1,5
J01D02	Ceftaroline I	1,2	J01XD03	Ornidazole I	1
J01DI54	Ceftolozane / tazobactam	3	IP01AB02	Tinidazole O	2
J01AA01	Déméclocycline O	0,6	J01BA02	Thiamphénicol O - I	1,5
J01AA02	Doxycycline O - I	0,1	J01XC01	Acide fusidique O - I	1,5
J01AA04	Lymécycline O	0,6	J01XX01	Fosfomycine O	3
J01AA05	Métacycline O	0,6	J01XX01	Fosfomycine I	8
J01AA08	Minocycline O	0,2	J01XX08	Linézolide O - I	1,2
J01AA12	Tigecycline I	0,1	J01XX09	Daptomycine I	0,28
J01EE01	Sulfaméthoxazole (+/- TMP) O - I	1,6	J01XX11	Tédizolide O - I	0,2
J01EA01	Triméthoprime O	0,4	J01XB01	Colistine (en MUI) I - inhal	3
J01EC02	Sulfadiazine O	0,6	J01XE01	Nitrofurantoïne O	0,2
J01EB02	Sulfaméthizole O	4	J04AB02	Rifampicine O - I	0,6
			A07AA12	Fidaxomicine O	0,4

\*\* Nouvelle DDJ 2018

<sup>a</sup> Correspondance MU - gramme pour les médicaments dont le dosage est exprimé en MU en France et la DDJ en grammes : Pénicilline G et V : 1 MUI → 0,6 g ; Spiramycine : 1 g → 3,2 MUI

<sup>b</sup> DDJ OMS à venir en 2018

<sup>c</sup> Posologie moyenne selon le résumé des caractéristiques du produit en l'absence de DDJ OMS

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Wise R, «Antimicrobial resistance: priorities for action» *J Antimicrob Chemother*, 49(4): p. 585–6, 2002.
- [2] Harbarth S Samore MH, «Antimicrobial resistance determinants and future control» *Emerg Infect Dis*, 11: 794–801, 2005.
- [3] Ferlay N et al, «Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français» *Méd mal infect*, 33: 84–92, 2003.
- [4] Swartz MN, «Bacterial meningitis a view of the past 90 years». *Engl J Med*.
- [5] Avorn J Barrett J Davey P McEwen S O'Brien T Levy S, «Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of antibiotics» *Organisation mondiale de la santé (OMS)*, 2001.
- [6] Réseau ATB Raisin, « Surveillance de la consommation des antibiotiques – Résultats2011» <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladiesinfectieuses/2013/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATBRaisin-Resu>.
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, «Consommation des antibiotiques en France : bilan de dix ans d'évolution» <http://www.anism.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Pointspresse/Consommation-des-antibiotiques-en-France-bilan-de-dix-ans-d-evolution>.
- [8] Haut Conseil de la Santé Publique, «Évaluation du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques» p. 88, 2010.
- [9] Bouvet E, «Guide d'antibiothérapie pratique» p. 288, 2010.
- [10] Gaudy C Buxeraud J, «Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique» 2005.
- [11] von Gunten V Reymond JP Boubaker K et al, «Antibiotic use: is appropriateness expensive?» *J Hosp Infect*, 71(2):108–11, 2009.
- [12] Béatrice Demoré Marion Grare MCU-PH Raphaël Duval, «Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation Pharmacie clinique et thérapeutique» CHAPITRE 40, 801–844.
- [13] Garraffo R Lavrut T, «Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation» *Réanimation*, 14: 264–275, 2005.

- [14] Béatrice Demoré Marion Grare MCU-PH Raphaël Duval, «Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation Pharmacie clinique et thérapeutique» *CHAPITRE 40*, 801–844.
- [15] Bradford PA, «Extended-Spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat» *Clin Microbiol Rev*, 14:933–51, 2001.
- [16] Leroy O et al, «Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation» *Réanimation*, 15: 159–167, 2006.
- [17] Pajot O Regnier B, «Échec de l'antibiothérapie en réanimation» *Réanimation*, 16: 179–192, 2007.
- [18] Bailly P Gbaguidi Haore H Crenn D Talon D, «Mortalité hospitalière imputable aux infections nosocomiales : mise en place d'un observatoire dans un centre hospitalier universitaire» *Med Mal Infect*, 34 : 76–82, 2004.
- [19] Leboucher B Leblanc M Berlie I Savagner C Lemarié C Le Bouédec S, «Prévention des septicémies nosocomiales sur cathéters veineux centraux dans une unité de réanimation néonatale : impact d'une procédure d'information» *Arch Pédiatr*, 13: 1–6, 2006.
- [20] Vosylius S Sipylaite J Ivaskevicius J, «Intensive care unit acquired infection: a prevalence and impact on morbidity and mortality» *Acta Anesthesiol Scand*, 47 : 1132–1137, 2003.
- [21] Carlet J, «Les infections liées aux soins» *La Documentation Française*, p. 23–70, Mars 2002.
- [22] Brun Buisson C et al, «Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR» *Réanimation*, 14: 463–471, 2005.
- [23] Van Nieuwenhoven CA Vandenbroucke Grauls C Joore HC van der Tweel I et al, «Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study» *Crit Care Med*, 34:396–402, 2006.
- [24] Recommandations des experts de la SRLF, «Prévention de la transmission croisée en réanimation» *Réanimation*, 11: 250–6, 2002.
- [25] Brahim OUBIHI, «Epidémiologie des infections nosocomiales en milieu de réanimation» *Thèse Med Marrakech*, 2015.

- [26] American Thoracic Society Infectious Disease Society of America, «Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia» *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 388-416, 2005.
- [27] Floret N et al, «Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ?» *Path Biol*, 57: 9-12, 2009.
- [28] Ferry T Thomas D Lina G Vandenesch F et al, «Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus*,» *Clin Infect Dis*, 41: 771-7, 2005.
- [29] Bean P Olive DM, «Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms» *J Clin Microbiol*, 37: 1661-9, 1999.
- [30] Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance, «*J Antimicrob Chemother*» 43:59-65, 1999.
- [31] Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the UK, *J Antimicrob Chemother*, 34:21-4, 1994.
- [32] Sekhsokh Y Chadli M El Hamzaoui S.A, «Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines» *Médecine et maladies infectieuses*, 38 : 324-327, 2008.
- [33] CLIN, «Le dépistage des patients à risque d'infection nosocomiale ou de portage de bactéries multirésistantes». *Disponible en ligne sur* : [http://cclinsudest.chulyon.fr/Doc\\_Reco/guides/Personnesagees/persag14.pdf](http://cclinsudest.chulyon.fr/Doc_Reco/guides/Personnesagees/persag14.pdf).
- [34] Gori A Espinasse F Deplano A Nonhoff C Nicolas MH Struelens MJ, «Comparison of pulsed-field gel electrophoresis and randomly amplified DNA polymorphism analysis for typing extended-spectrum- $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*» *J Clin Microbiol*, 34: 2448-53, 1996.
- [35] Lucet JC Decré D Fichelle A Joly Guillou ML Pernet M Deblangy C et al, «Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital» *Clin Infect Dis*, 29: 1411-8, 1999.
- [36] Macrae MB Shannon KP Rayner DM Kaiser AM Hoffman PN French GL, «A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure» *J Hosp Infect*, 49: 183-92, 2001.

- [37] MacPherson DW Gushulak BD Baine WB Bala S Gubbins PO Holtom PS egarra-Newnham M, «Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance» *Emerg Infect Dis*, 15:1727–32, 2009.
- [38] Godreuil S Marchandin H Boulier A Boumzebra A Campos J Jean-Pierre H, «A 6-year study of glycopeptides-resistant enterococci in 3 intensive care units of the University Hospital of Montpellier Pathol Biol (Paris)» 55(89):418–23. 2007 Nov.
- [39] Birgand G Miliani K Carbonne A Astagneau P, «Is high consumption of antibiotics associated with *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027 infections in France?» *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(3):302–5, 2010 Mar.
- [40] Poilane I Fantinato C Cruaud P Collignon A, «Epidemiological study of *Clostridium difficile* strains isolated in Jean-Verdier-René-Muret hospitals from 2001 to 2007» *Pathol Biol (Paris)*, 56(7–8):412–6, 2008 Nov–Dec.
- [41] Mugnier PD Poirel L Naas T Nordmann P, «Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*» *Emerg Infect Dis*, 16:35–40, 2010.
- [42] Kumarasamy KK Toleman MA Walsh TR Bagaria J Butt F Balakrishnan, «Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study» *Lancet Infect Dis*, 10:597–602, 2010.
- [43] WE. Scheckler JV. Bennett, «Antibiotic usage in seven community hospitals» *J. Am. Med. Assoc*, vol. 213, no 2, p. 264–267, juill. 1970.
- [44] The Invitational EU Conference, «The Copenhagen Recommendations. The Microbial Threat» *Disponible sur: [http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet\\_1998.pdf](http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet_1998.pdf). [Consulté le: 19-janv-2014].* sept–1998.
- [45] Commission des Communautés Européennes, «Recommandation du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine» *Disponible sur: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0333:REV1:FR:PDF>, juin–2001.*

- [46] HAS, «Grilles d'évaluation des pratiques Professionnelles Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en ES». [http://www.has\\_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon\\_usage\\_des\\_antibiotiques\\_grilles\\_epp.pdf](http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_grilles_epp.pdf).
- [47] McGowan JE Jr, «Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance» *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000 Jan.
- [48] Leila SOLTANI, «Evaluation des prescriptions d'antibiotiques dans un service d'accueil des urgences du CHU Mohamed VI de Marrakech» *Thèse de doctorat en médecine, Sous la direction de Pr N. TASSI, Marrakech*, p. 98, 2014.
- [49] Magalie HAMON, «Mise en place d'un observatoire de consommation d'antibiotiques à l'échelle de l'unité fonctionnelle au CHU de Nantes» *Thèse de doctorat en médecine, Sous la direction de Pr Françoise BALLEREAU, Nantes*, p. 120, 2012.
- [50] Schlemmer B, «Jury de la conférence de consensus: Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins?» *Médecine Mal Infect*. 33(11):593–610, nov 2003.
- [51] Kollef M Sherman G Ward S Fraser VJ, «Inadequate antimicrobial treatment of infections» *A risk factor for hospital mortality among critically ill patients*, 115(2):462–74, 1 févr 1999.
- [52] Gauzit R, «Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation» *Ann Fr Anesth Réanim*, 19: 424–9, 2000.
- [53] Birmingham MC Hasset JM Schentag JJ Paladino JA, «Assessing antibacterial pharmacoeconomics in the intensive care unit» *Pharmacoeconomics*, 12: 637–47, 1997.
- [54] Wakefield DS Helms CM Massanari RM Mori M Pfaller M, «Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infection» *Am J Infect Control*, 16: 185–92, 1988.
- [55] McGowan J, «Is antimicrobial resistance in hospital related to antibiotic use?» *Bull NY Acad Med*, 63: 253–68, 1987.
- [56] Monnet DL Lopez Lozano JM Campillos P Yague A Gonzalo N, «Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models» *Clin Microbiol Infect*, 7(5): 29–36, 2001.

- [57] Bradford PA, «Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat» *Clin Microbiol Rev*, 14:933-51, 2001.
- [58] Salgado CD O'Grady N Farr BM, «Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients.».
- [59] Société Française d'Anesthésie Réanimation, «Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves» *Ann Fr Anesth Réanim*, 23:1020-1026, 2004.
- [60] Brun-buisson Ch, «Les infections nosocomiales» *Méd Mal Infect*, 26: 53-62, 1996.
- [61] Nitenberg G Blot F, «Prévention des infections transmises par les dispositifs intravasculaires» *Rev Pneumol Clin*, 57: 101-112, 2001.
- [62] Mennis N, «La consommation des antibiotiques au service de réanimation A1» *Thèse,FMPPF*, N'018/2019.
- [63] Lahoudiri R, «La prescription des antibiotiques en réanimation : expérience du service deréanimation chirurgicale de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech». *Thèse N'82 Marrakech 2017*.
- [64] Zarrouki Y, «Consommation des antibiotiques en réanimation». *Thèse N'48 Marrakech 2009*.
- [65] Hartmann B et al, «Review of Antibiotic Drug Use in a Surgical ICU: Management with a Patient Data Management System for Additional Outcome Analysis in Patients Staying More Than 24 Hours» *Clin Therap*, 26: 915-24, 2004.
- [66] Santé publique France, «Surveillance de la consommation des antibiotiques- Synthèse données 2016 -ATB-Raisin» 2018.
- [67] Marchiset Ferlay N et al, «Mise en place d'un indicateur d'exposition aux antibiotiques au centre hospitalier université de Dijon» *Médecine et Maladies infectieuses*, 33: 84-92, 2003.
- [68] De With k et al, «Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units» *J Hosp Infect*, 64: 231-37, 2006.
- [69] Mc Donald LC Yu HT Yin HC et al, «Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals» *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22: 565-71, 2001.

- [70] Walther SM Erlandsson M Burman LG et al, «Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units» *Acta Anaesthesiol Scand*, 46: 1075–1081, 2002.
- [71] Meyer E Schwab F Jonas D Rueden H Gastmeier P Daschner FD, «Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI)» *Int Care Med*, 30: 1089–1096, 2004.
- [72] ANSM, «Agence National de sécurité du médicament et des produits de santé» *Liste des antibiotiques critiques – Actualisation 2015*, Février 2016.
- [73] N. Brahmi Y. Blel N. Kouraichi R. Ben Hamouda H. Thabet M. Amamou, «Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation tunisien» *Médecine et maladies infectieuses* 36, 460–465, 2006.
- [74] B. Bui–Xuan J.M. Vedrinne I. Mohammedi I. Bobineau P. Petit P. Bouletreau, «Infections nosocomiales en réanimation» *Méd Mal Infect*, 30: 520–7., 2000.
- [75] Roger PM Martin C Taurel M Fournier JP, «Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le Service des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Nice» *Presse Med* 2002; 31: 58–63, 31: 58–63., 2002.
- [76] Goossens H, «Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002) author response» *J Antimicrob Chemother*, 58: 901–2, 2006.
- [77] Zambrowski J, «Pharmaco–économie du traitement des infections sévères en réanimation» *Ann Fr Anesth Réanim*, 19: 430–5, 2000.
- [78] Delporte J, «Aspects pharmaco–économiques de l'antibiothérapie à l'hôpital» *Rev Med Liège*, 53: 279–84, 1998.
- [79] Jeanne S, «Coût thérapeutique en réanimation chirurgicale» *Ann Fr Anesth Réanim*, 34, 121–2, 1998.
- [80] Marr J Moffet H Cunin C, «Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the infectious diseases society of america» *J Infect Dis*, 157:869–76., 1988.

- [81] Schlaes D Gerding D John J Craig W Bornstein D Duncan R et al, «Society for healthcare epidemiology of America and infectious diseases society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Infect control Hosp Epidemiol». *Infect control Hosp Epidemiol*.
- [82] Andremont A, «Impact des antibiotiques sur la résistance bactérienne : rôle des antibiotiques», *Med Mal Infect*, 30(Suppl 3):178-84. 2000.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+05210101+ | +015115+ A +0.0X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/045

سنة 2020

# استهلاك المضادات الحيوية في وحدة العناية المركزة بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/02/20

من طرف

السيد سفيان دروسي

المزاداد في 1994/02/27 بخنيفرة

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

استهلاك المضادات الحيوية - جرعة يومية محددة /1000 يوم استشفاء - البكتيرية المقاومة - الإنعاش

### اللجنة

الرئيس	..... السيد محمد الرامي أستاذ في علم الطفيليات وعلم الفطريات
المشرف	..... السيد الكرطوطي عبد السلام أستاذ في الصيدلة السريرية
الأعضاء	..... السيد مودن محمد كريم أستاذ في الطب الداخلي
	..... السيد جواد لوتيد أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش
	..... السيد محمد السبيطي أستاذ مبرز في علم الجراثيم فيرولوجيا