



كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧١٠١+ | +٠١٤١١٤+ ٨ +٠٠٠٧٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 018/19

M. HOUARI NAWFAL.....
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

PLAN

Abréviations	10
Introduction.....	13
Matériels et méthodes	16
I. Cadre de l'étude	17
1. Nature de l'étude	17
2. Population de l'étude	17
3. Collecte des données	17
4. Objectifs de l'étude	18
II. Notions pratiques	18
Résultats	20
I. Architecture du service	21
II. Activité du service	21
1. Nombre d'admissions.....	21
2. Motifs d'admission.....	21
III. Données épidémiologiques.....	23
1. Age.....	23
2. Sexe.....	24
3. Journées d'hospitalisation	24
4. Durée moyenne de séjour.....	24
5. Taux d'occupation moyen	25
6. Taux de mortalité.....	25
IV. Infections bactériennes.....	25
1. Types d'infection.....	25
2. Incidence de l'infection nosocomiale	27
3. Indications de l'antibiothérapie en fonction du site infectieux	27

V.	Écologie bactérienne du service	29
VI.	Consommation des antibiotiques	31
	1. Consommation des antibiotiques en dose définie journalière	31
	2. Consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH	34
	3. Type d'antibiothérapie prescrite en première intention	36
	4. Durée moyenne d'antibiothérapie	37
VII.	Pharmaco économie des antibiotiques	38
	1. Coût direct des antibiotiques consommés.....	39
	2. Coût pharmaceutique moyen des antibiotiques consommés.....	40
	Discussion	41
I.	Infection nosocomiale en réanimation	42
	1– Définition	42
	2– Incidence de l'infection nosocomiale en réanimation.....	43
	3– Sites d'infection	44
	4– Mécanismes d'infection	44
	5– Les caractéristiques en réanimation	45
	6– Stratégies de lutte contre les infections nosocomiales.....	46
II.	Écologie bactérienne du service.....	48
III.	Bactéries multi résistantes.....	50
	1– Définition.....	50
	2– Corrélation entre consommation d'antibiotiques et la résistance bactérienne	51
	3– Profil de résistance des principales bactéries au CHU de Fes	52
	4– Mesures de lutte contre les bactéries multi résistantes.....	56

a.	Identification des patients porteurs et/ou infectés	56
b.	Stratégie de prélèvement au service de réanimation A1	57
c.	Mesures d'hygiène et d'isolement	59
d.	Politique d'antibiothérapie	60
e.	Surveillance des bactéries multi-résistantes	61
5-	Impact de la résistance bactérienne	62
IV.	Indications de l'antibiothérapie en réanimation selon le site infectieux	63
V.	Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation	66
1.	Différents types d'antibiothérapie.....	67
a.	Antibiothérapie probabiliste.....	67
b.	Antibiothérapie documentée	68
c.	Antibiothérapie prophylactique	68
d.	Durée de traitement.....	69
2.	Les critères du choix initial de l'antibiotique.....	70
a.	Critères individuels	70
b.	Critères bactériologiques.....	70
c.	Critères stratégiques et pharmacologiques	71
3.	Voies d'administration d'antibiotiques dans notre service.....	74
a.	La voie intraveineuse	74
b.	La nébulisation	75
c.	La voie orale	76
d.	La voie intraventriculaire.....	77
VI.	Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves.....	77
1.	Pneumopathie nosocomiale	78
2.	Pneumopathie communautaire	79

3. Méningite communautaire	80
4. Méningite nosocomiale et abcès cérébral postopératoire	81
5. Infection urinaire communautaire.....	82
6. Infection urinaire nosocomiale	82
7. Péritonite communautaire et nosocomiale	83
8. Infection cutanée et des tissus mous	83
9. Infection sur cathéter	84
10. Sepsis sans porte d'entrée suspectée	85
VII. Consommation des antibiotiques en réanimation	87
VIII. Pharmaco économie des antibiotiques.....	92
IX. Protocoles d'antibiothérapie en réanimation A1	96
1. Stratégie de prélèvement.....	96
2. Stratégie de décontamination	97
3. Identification des facteurs de risque de portage de germes multi résistants	97
4. Protocoles d'antibiothérapie	97
a. Pneumopathie.....	97
b. Bactériémie.....	100
c. Méningite	101
d. Infection urinaire	102
Recommandations.....	103
I. Respecter les indications d'antibiothérapie.....	104
1. Règles et indications de l'antibioprophylaxie chirurgicale	104
2. Indications de l'antibiothérapie probabiliste	111
II. Optimiser la stratégie de prescription	113
1. Meilleure stratégie de diagnostic	113

2. Utilisation de marqueurs biologiques.....	115
3. Justification et pertinence des prescriptions.....	116
4. Réévaluation à 48h-72h	117
5. Désescalade antibiotique	118
III. Limitation des prescriptions.....	119
1. Limitation de la durée de traitement	119
2. Utilisation d'une monothérapie	121
3. Rotation des antibiotiques	122
IV. Optimiser le control des prescriptions.....	124
1. Mise en place d'une équipe multidisciplinaire	124
2. Réalisation d'audits cliniques répétés	125
3. Utilisation d'outils informatiques	125
Conclusion	127
Annexes	130
Résumé	134
Bibliographie	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Motifs d'admission en Réanimation A1

Tableau 2 : Répartition des malades infectés selon leur type d'infection

Tableau 3 : Répartition des différentes bactéries retrouvées

Tableau 4 : Répartition de la consommation des antibiotiques en Dose Définie Journalière (DDJ) selon la DCI

Tableau 5 : Répartition de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH selon la DCI

Tableau 6 : Répartition des cures d'antibiothérapie reçues en première intention par type

Tableau 7 : Coût direct des antibiotiques consommés en réanimation A1

Tableau 8 : Écologie bactérienne de différents services de réanimation

Tableau 9 : Principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation

Tableau 10 : Classification des antibiotiques en fonction de leur profil de bactéricidie.

Tableau 11 : Principaux antibiotiques prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste.
(Posologies de la première injection et mode d'administration)

Tableau 12 : Comparaison de la consommation d'antibiotiques dans différents services de réanimation

Tableau 13 : Cout direct moyen en Dhs par journée d'hospitalisation dans différents services de réanimation

Tableau 14 : Classification d'ALTEMEÏER

Tableau 15 : Indications d'antibioprophylaxie en neurochirurgie

Tableau 16 : Indications de l'antibioprophylaxie en Chirurgie cardiaque

Tableau 17 : Indications de l'antibioprophylaxie en traumatologie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : Répartition des malades infectés selon leur type d'infection

Figure 4 : Répartition des indications de l'antibiothérapie en fonction du site infectieux

Figure 5 : Répartition des différentes bactéries retrouvées

Figure 6 : Répartition de la consommation des antibiotiques en Dose Définie Journalière (DDJ) selon la classe

Figure 7 : Répartition de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH selon la classe

Figure 8 : Répartition des cures d'antibiothérapie reçues en première intention par type

Figure 9 : Répartition des durées moyennes de traitement par type d'antibiothérapie

Figure 10 : Répartition du coût de la consommation des antibiotiques en Dhs selon la classe

Figure 11 : Répartition des principales bactéries retrouvées dans 3 services de réanimation

Figure 12 : Profil de résistance de l'*Acinetobacter Baumannii* à différents antibiotiques au CHU de Fès

Figure 13 : Profil de résistance de *Pseudomonas Aeruginosa* à différents antibiotiques au CHU de Fès

Figure 14 : Profil de résistance de *Escherichia Coli* à différents antibiotiques au CHU de Fès

Figure 15 : Profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* à différents antibiotiques au CHU de Fès

Figure 16 : Profil de résistance de *Staphylococcus aureus* à différents antibiotiques au CHU de Fès

Figure 17 : Principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation

Figure 18 : Durées moyennes d'antibiothérapie en réanimation A1 et dans un service de réanimation roumaine

Figure 19 : Comparaison de la consommation d'antibiotiques dans différents services de réanimation en DDJ/1000JH

Figure 20 : Protocole d'antibiothérapie d'une pneumopathie précoce en réanimation A1

Figure 21 : Protocole d'antibiothérapie d'une pneumopathie tardive en réanimation A1

Figure 22 : Protocole d'antibiothérapie d'une bactériémie en réanimation A1

Figure 23 : Protocole d'antibiothérapie d'une méningite en réanimation A1

Figure 24 : Protocole d'antibiothérapie d'une infection urinaire en réanimation A1

ABREVIATIONS

AET	: Aspiration endo-trachéale
AK	: Amikacine
AMC	: Amoxicilline + acide clavulanique
AMP	: Ampicilline
ATB	: Antibiotique
BGN	: Bacille gram négatif
BMR	: Bactérie multi-résistante
BPCO	: Broncho pneumopathie chronique obstructive
BTP	: Brosse télescopique
C3G	: Céphalosporine 3 ^{ème} génération
CAZ	: Ceftazidime
CIP	: Ciprofloxacine
CL	: Clairance
C_{MAX}	: Concentration maximale
C_{MB}	: Concentration minimale bactéricide
C_{MI}	: Concentration minimale inhibitrice
CN	: Céfalexine
CRP	: Protéine C-réactive
DCI	: Dénomination commune internationale
DDJ	: Dose définie journalière
DMS	: Durée moyenne de séjour
EBLSE	: Entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines

ETT	: Échographie trans-thoracique
FD	: Acide fusidique
FQ	: Fluoroquinolone
GN	: Gentamicine
IMP	: Imipénème
IVL	: Intraveineuse lente
JH	: Journée d'hospitalisation
LBA	: Lavage broncho alvéolaire
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
MDR	: Multi-drug resistant bacteria
NFS	: Numération formule sanguine
NYHA	: New York Heart Association
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAV	: Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PCT	: Procalcitonine
PD	: Pharmacodynamie
PDP	: Prélèvement distal protégé
PDR	: Pan-drug resistant bacteria
PG	: Pénicilline G
PK	: Pharmacocinétique
PL	: Ponction lombaire
PNAV	: Pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PNP	: Pneumopathie
PO	: Per os

SAP	: Seringue auto-pulsée
SARM	: Staphylocoque aureus résistant à la méticilline
SERM	: Staphylocoque epidermidis résistant à la méticilline
SXT	: Triméthoprine/sulfaméthoxazole
TEC	: Teicoplanine
TOM	: Taux d'occupation moyen
USI	: Unité de soins intensifs
VA	: Vancomycine
VD	: Volume de distribution
XDR	: Extensively-drug resistant bacteria

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, la résistance bactérienne. Elle compromet l'efficacité des traitements antibiotiques et pèse de son propre poids en matière de morbi-mortalité particulièrement dans les populations de malades les plus fragiles. Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples, toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée d'antibiotiques en est le déterminant essentiel [2].

Les services de réanimation sont particulièrement concernés, car ils réunissent de nombreuses caractéristiques propices au développement des résistances aux antibiotiques [3–4]. Ils constituent le secteur hospitalier dans lequel le taux d'utilisation des antibiotiques est le plus important. Qu'il s'agisse de prophylaxie lors de chirurgie majeure, du traitement d'infections communautaires graves, ou de celui d'infections nosocomiales, peu de patients admis en réanimation échappent à la prescription d'antibiotiques. Une partie répond à un principe de prudence face à une infection possible, chez des patients en situation critique, dépendant pour leur survie de l'utilisation de multiples mesures invasives (cathéters endovasculaires, sondes trachéales d'intubation) qui les exposent aux risques d'infection nosocomiale. Ce principe conduit à une surutilisation des antibiotiques [5].

Améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins est un impératif. Cela passe par une réduction des volumes de prescriptions et par l'optimisation des traitements, afin de garantir à chaque patient le traitement qui lui

est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, pour le meilleur résultat, au moindre risque.

L'évaluation de la consommation d'antibiotique a pour but la mise en place d'une politique de prescription raisonnée et optimisée. Par ailleurs, le suivi de leur consommation s'inscrit aussi dans un souci de gestion d'économie de santé dont les dépenses sont en croissance perpétuelle.

Très peu de données sont disponibles concernant la consommation des antibiotiques en réanimation au Maroc. Pour y remédier, nous avons donc réalisé une étude pour évaluer la consommation et le coût direct des antibiotiques dans notre service de réanimation, et aboutir enfin à des recommandations de bon usage.

MATERIELS

ET METHODES

I. Cadre de l'étude

1. Nature de l'étude

Ce travail est une étude rétrospective transversale à visée descriptive et analytique s'étalant sur une durée de 6 mois (du 1^{er} Janvier 2018 au 30 Juin 2018) incluant tous les malades hospitalisés au service de réanimation A1 du CHU Hassan II de Fès.

2. Population de l'étude

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans l'étude tous les patients hospitalisés au service durant la période sus citée.

Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de l'étude les patients admis seulement en hôpital de jour au service.

3. Collecte des données

Les données démographiques ont été recueillies à partir du registre d'admission du service. Les données cliniques et bactériologiques ont été recueillies à partir des dossiers de l'archive et du système informatique Hosix. Le prix unitaire des antibiotiques nous a été fourni par la pharmacie centrale du CHU Hassan II.

4. Objectifs de l'étude

Cette étude a été réalisée dans le but de :

- a. Évaluer de manière quantitative et qualitative la consommation des antibiotiques en réanimation A1.
- b. Déterminer le coût direct de l'antibiothérapie dans notre service.
- c. Émettre des recommandations de bon usage qui participeront à optimiser la consommation des antibiotiques dans notre service, réduire le coût des antibiotiques utilisés et limiter l'incidence des bactéries multi résistantes.

II. Notions pratiques

Les doses d'antibiotiques délivrées ont été recueillies à partir des fiches thérapeutiques dans le dossier de chaque patient, elles ont ensuite été converties en doses définies journalières (DDJ) selon des normes définies par l'OMS. [6]

La dose définie journalière est une unité de mesure internationale qui est censée représenter la posologie quotidienne usuelle pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale d'un médicament. Néanmoins la DDJ n'est qu'une unité technique de comparaison qui fournit une mesure de l'ampleur de l'utilisation et ne reflète pas nécessairement la dose recommandée ou moyenne prescrite. Certaines DDJ sont très différentes des posologies utilisées en pratique.

La consommation d'antibiotiques est exprimée pour chaque famille et molécule en fonction de la classification thérapeutique anatomique de l'OMS [6], (voir l'annexe 2).

Le dénominateur pris en compte était le nombre de journées d'hospitalisation de la période étudiée, ainsi le résultat final est exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation (JH) en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'antibiotiques pour la période étudiée/nombre de journées d'hospitalisation pour la période étudiée par 1000.

Cette unité de mesure (DDJ/1000 JH) permet de surveiller l'évolution et de comparer la consommation d'antibiotiques à plusieurs niveaux.

Sur le plan international, national et régional, on l'utilise pour comparer la consommation d'antibiotiques des différents établissements de santé. Elle permet aussi de de comparer des services entre eux au sein du même hôpital et de suivre la consommation en antibiotiques d'un service au fil des années. [7]

Concernant les études menées dans un milieu communautaire ou en ville, le dénominateur utilisé doit correspondre à la population concernée. Les résultats sont donc exprimés en DDJ pour 1000 habitants par unité de temps (le plus souvent un an).

RÉSULTATS

I. Architecture du service

L'unité de réanimation médico-chirurgicale A1 du CHU Hassan II dispose de locaux repartis en 2 zones : une zone d'hospitalisation et une zone administrative.

La zone d'hospitalisation se compose de 10 chambres ; dont 5 individuelles ; comptant un total de 16 lits.

La zone administrative contient 3 bureaux des professeurs, un secrétariat, un bureau de l'infirmier major, une salle de consultation, et une salle de cours.

II. Activité du service

1. Nombre d'admissions

372 patients ont été admis pendant la durée de notre étude ce qui représente une moyenne de 2 admissions par jour. 53 d'entre eux ont été admis seulement en hôpital de jour et ne sont donc pas inclus dans l'étude.

2. Motifs d'admission

Le service de réanimation médico-chirurgicale A1 de Fès accueille des patients présentant des pathologies très diverses, soit adressés des urgences ou d'autres services pour stabilisation de leurs états, soit reçus en post-opératoire pour surveillance et prise en charge. Le tableau suivant indique les différents motifs d'admission.

Tableau 1 : Motifs d'admission en Réanimation A1

Motif d'admission	Fréquence
Suites postopératoires :	144
– Neurochirurgie programmée	62
– Chirurgie cardiovasculaire	53
– Traumatologie	18
– Chirurgie ORL	10
– Chirurgie vasculaire	1
Polytraumatisme	41
AVC	18
Traumatisme crânien	13
Insuffisance respiratoire	10
Hémorragie méningée	7
État de mal épileptique	7
Acidocétose diabétique	7
Choc septique	7
Pneumopathie grave	6
Trouble de conscience	5
Intoxication grave	5
Guillain Barré	5
Pancréatite	4
Méningite	4
Exacerbation de BPCO	4
Asthme aigue grave	4
Traumatisme thoracique	4
Autres	24

Durant notre étude, 319 patients ont été hospitalisés au service. La prise en charge post-opératoire représentait le motif d'admission le plus fréquent, principalement suite à des neurochirurgies et des chirurgies cardiovasculaires. Le polytraumatisme représentait le deuxième motif d'admission le plus fréquent, suivi respectivement par l'accident vasculaire cérébral et le traumatisme crânien.

III. Données épidémiologiques

1. Âge

Les patients hospitalisés, durant la période étudiée, au service de réanimation A1 du CHU Hassan II de Fès avaient une moyenne d'âge de 47,8 ans avec des extrêmes d'âge allant de 4 ans à 95 ans.

53% des patients hospitalisés chez nous avaient entre 30 et 60 ans.

30% avaient plus de 60 ans et 17% seulement avaient moins de 30 ans.

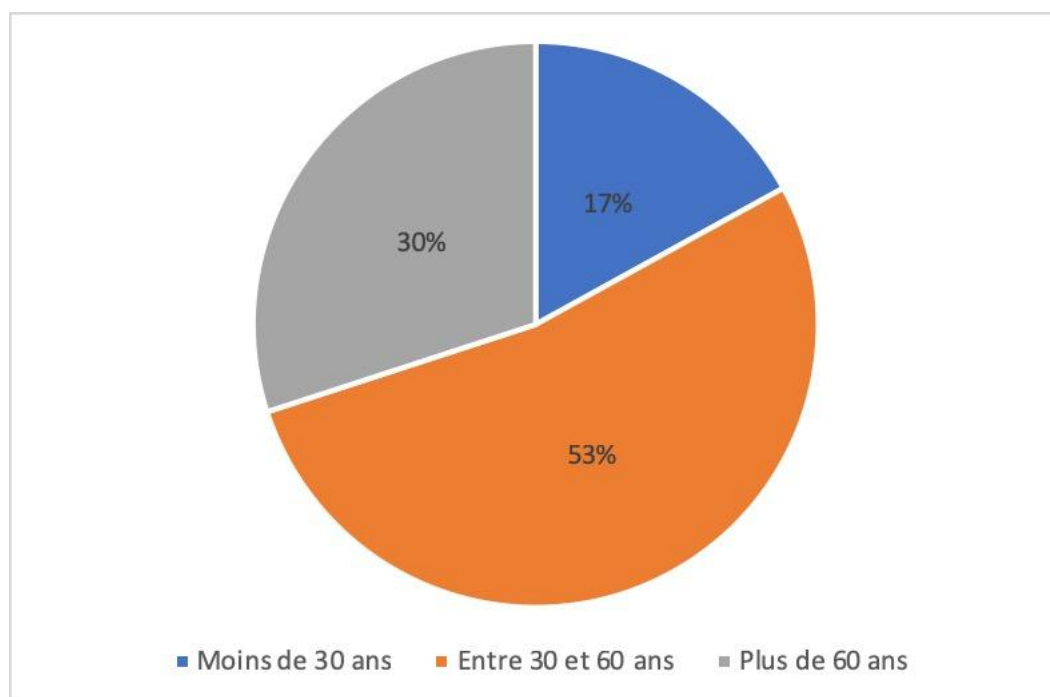


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

2. Sexe

Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 1,3.

Dans notre série 57% des patients étaient de sexe masculin contre 43% de sexe féminin.

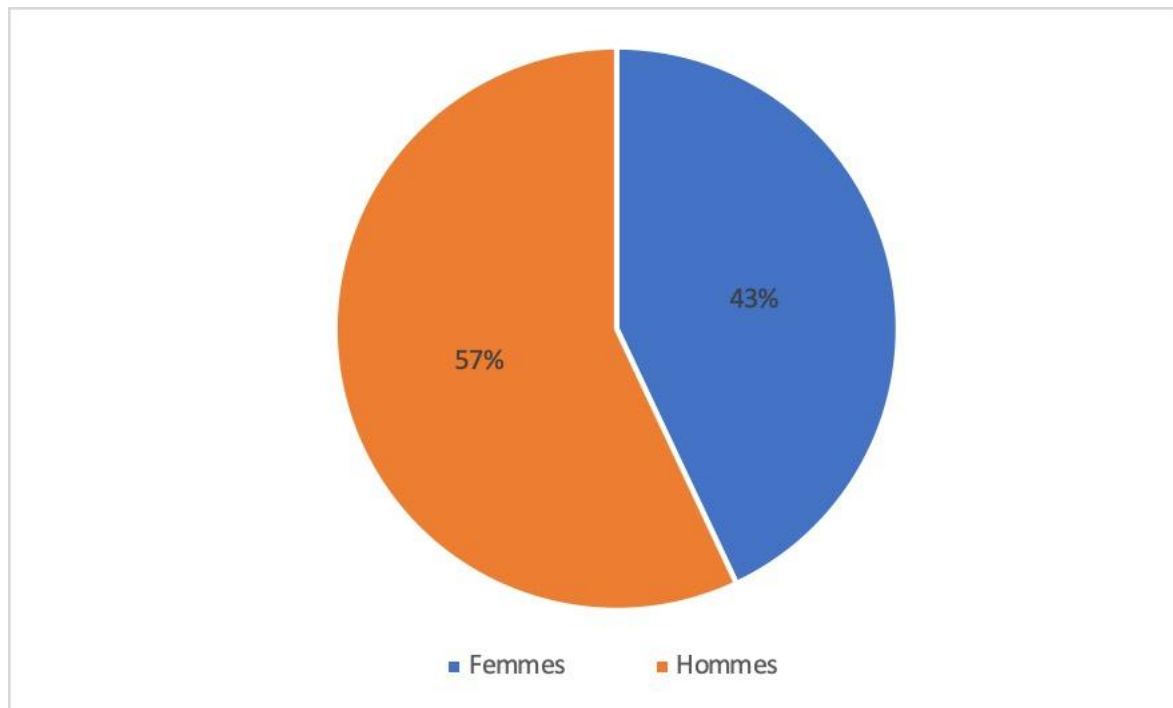


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. Journées d'hospitalisation

Le service de réanimation A1 a réalisé un total de 1593 journées d'hospitalisation durant les 6 mois de l'étude.

4. Durée moyenne de séjour (DMS)

La DMS était de 5 jours elle varie en fonction du motif d'hospitalisation et de l'évolution, notamment l'infection nosocomiale.

5. Taux d'occupation moyen (TOM)

Le taux d'occupation des lits d'hôpitaux représente la somme des journées d'hospitalisation au cours d'une période donnée divisée par le nombre de journées disponibles x 100. Il indique le degré d'utilisation des lits disponibles durant une période déterminée.

Le TOM était de 55% dans notre série.

6. Taux de mortalité

Nous avons enregistré un total de 79 décès durant la période de l'étude ce qui représente un taux de mortalité global de 24,7%.

Le taux de mortalité chez les patients ayant une infection nosocomiale était nettement plus élevé et de l'ordre de 38,8%.

IV. Infection bactérienne

1. Types d'infections

Les patients ayant une infection confirmée par des examens cliniques ou biologiques représentaient 28,5% de la totalité des malades. Nous les avons repartis selon le caractère nosocomial ou communautaire de leur infection.

Tableau 2 : Répartition des malades infectés selon leur type d'infection

Types d'infection	Fréquence
Infection nosocomiale	60
Infection communautaire	25
Infection communautaire et nosocomiale	6
Total	91

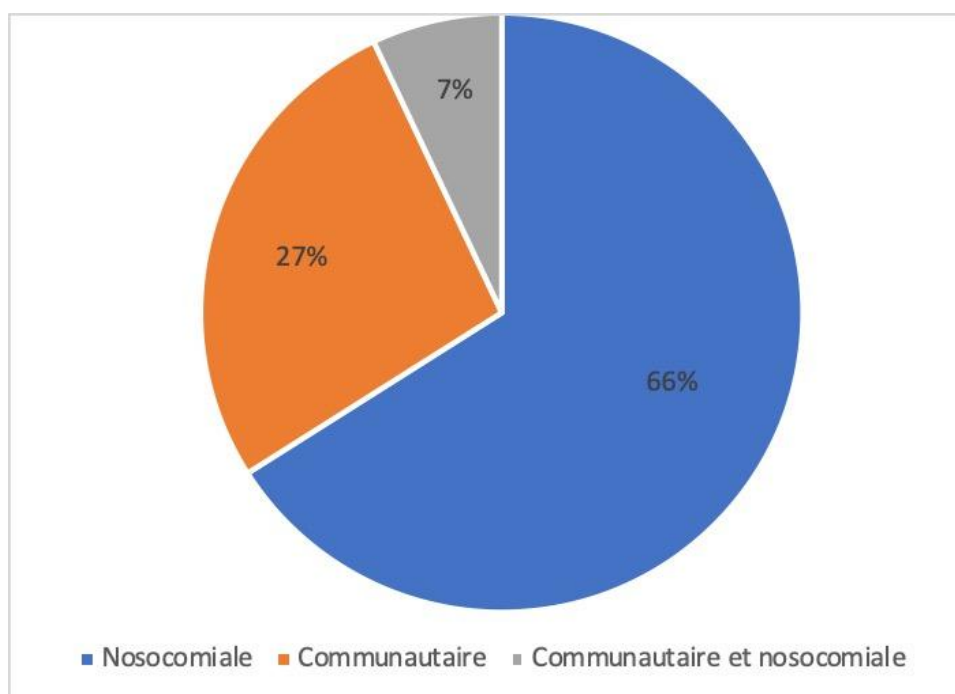


Figure 3 : Répartition des malades infectés selon leur type d'infection

Dans notre série, 66% des patients infectés ont contracté une infection nosocomiale dans notre service et 27% étaient porteurs d'une infection communautaire. Les 7% restants étaient porteurs d'une infection communautaire initialement mais ont également contracté une infection nosocomiale durant leur séjour.

2. Incidence de l'infection nosocomiale

Dans notre série 66 patients ont contracté des infections nosocomiales sur une population de 319 patients hospitalisés.

L'incidence de l'infection nosocomiale au service de réanimation A1 était de 20,68% pour l'ensemble des patients hospitalisés.

Pour les patients hospitalisés plus de 48h, l'incidence de l'infection nosocomiale était de 33,67%.

3. Indications de l'antibiothérapie en fonction du site infectieux

Identifier une infection est souvent cliniquement simple en se basant sur les données de l'interrogatoire et de l'examen physique, s'aidant, le cas échéant, d'examens complémentaires biologiques et radiologiques. Connaître la nature de l'infection et son site est indispensable pour guider le traitement antibiotique et peut conduire à la réalisation d'un geste thérapeutique complémentaire.

Les sites infectieux qui motivent la prescription d'antibiotiques en réanimation sont nombreux. Dans notre série, la pneumopathie était largement en tête, suivie par la bactériémie et l'infection urinaire. L'infection liée aux cathéters, l'infection neuroméningée et l'infection ORL représentaient respectivement 8%, 5% et 4% des sites infectés. L'infection digestive, de la peau et du site opératoire étaient moins fréquentes. On note aussi qu'une seule infection osteo-articulaire a été recensée dans notre série.

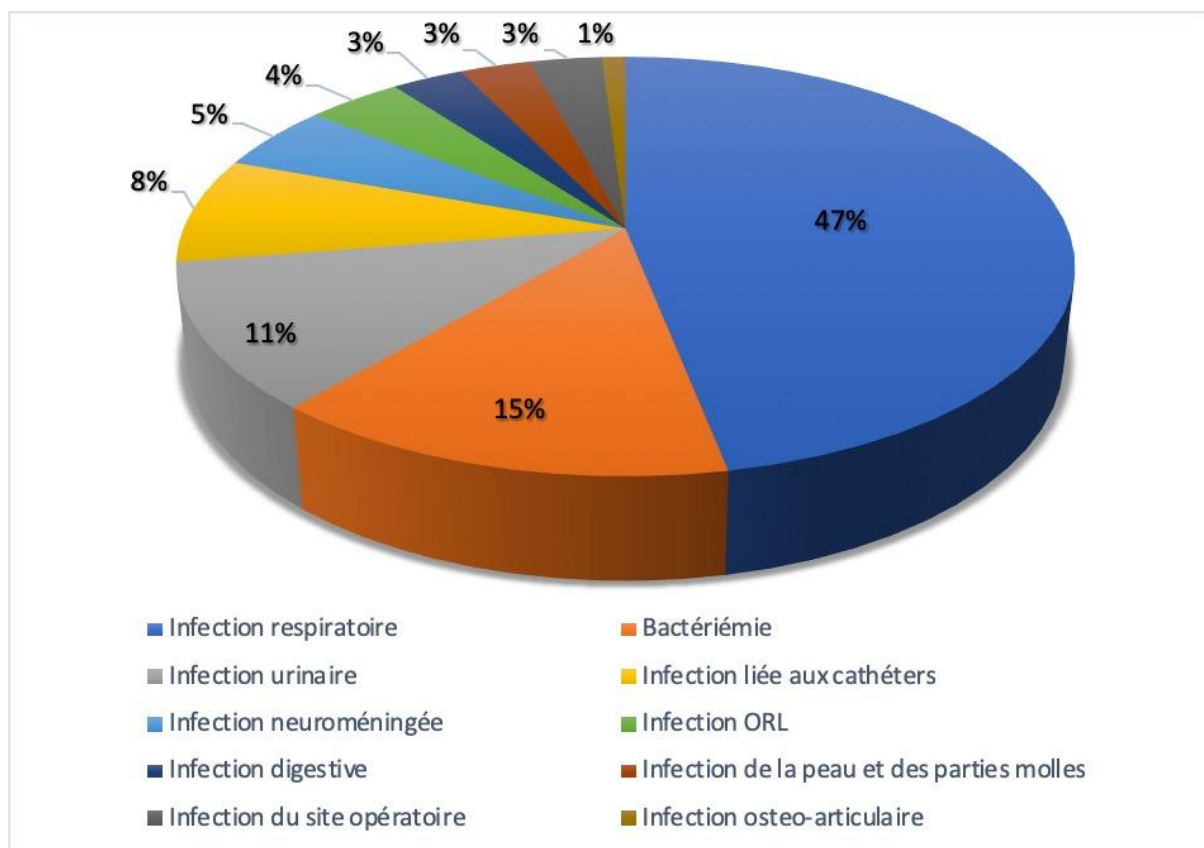


Figure 4 : Répartition des indications de l'antibiothérapie en fonction du site infectieux

V. Écologie bactérienne du service

La grande diversité des pathogènes responsables d'infections nosocomiales et la variabilité de leur sensibilité aux antibiotiques posent un problème majeur lors la prescription d'une antibiothérapie. La connaissance parfaite de l'écologie bactérienne du service est une étape importante pour établir des protocoles d'antibiothérapie probabiliste adaptés au service. Nous avons identifié un total de 86 bactéries réparties comme suit.

Tableau 3 : Répartition des différentes bactéries retrouvées

Bactérie	Fréquence	Fréquence en %
Acinetobacter baumannii	25	32%
Pseudomonas aeruginosa	13	17%
Escherichia coli	10	13%
Klebsiella pneumoniae	10	13%
Staphylococcus aureus	7	9%
Enterobacter cloacae	6	8%
Haemophilus Influenzae	5	6%
Staphylococcus epidermidis	4	5%
Mycobacterium tuberculosis	2	3%
Salmonella spp	2	3%
Serratia marcescens	1	1%
Staphylococcus haemolyticus	1	1%
Total	86	100%

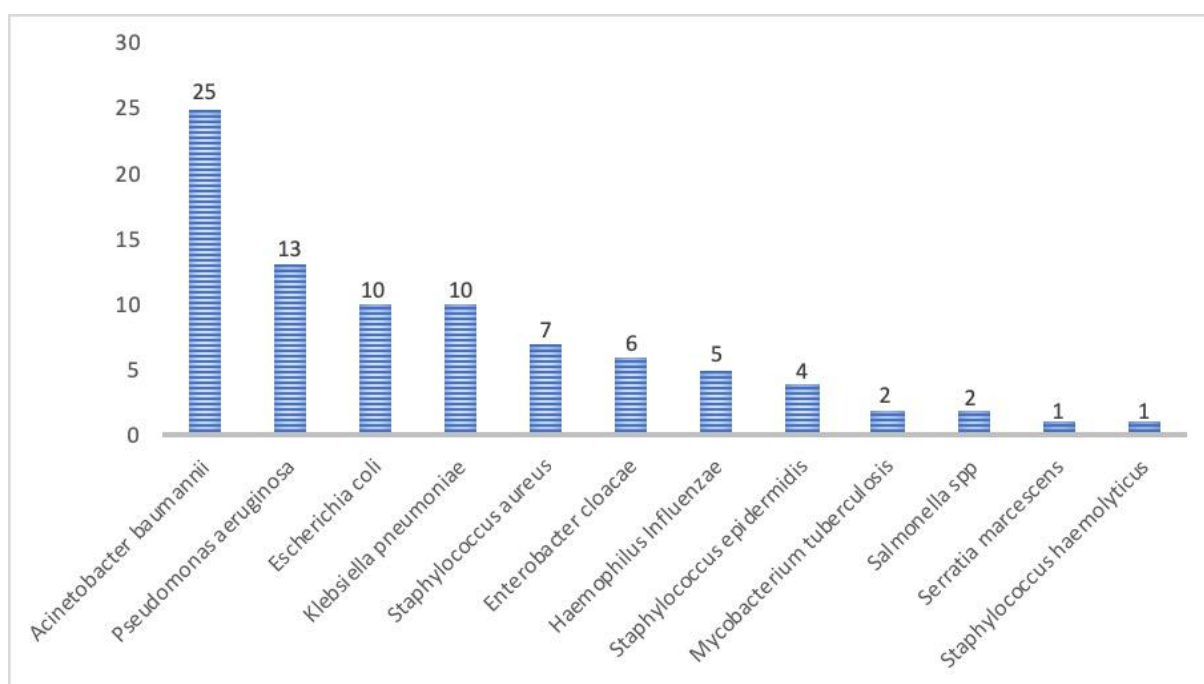


Figure 5 : Répartition des différentes bactéries retrouvées

Dans notre série, nous avons identifié 25 bactéries de type *Acinetobacter Baumannii*. C'était donc la bactérie la plus fréquemment retrouvée dans notre service, suivie respectivement par *Pseudomonas Aeruginosa* (13), *Escherichia Coli* (10), *Klebsiella Pneumoniae* (10) et *Staphylocoque Aureus* (7). D'autres bactéries étaient moins fréquemment retrouvées tels que *Serratia Marcescens* (1) et *Staphylocoque Haemolyticus* (1).

VI. Consommation des antibiotiques

L'antibiotique est l'un des produits pharmaceutiques les plus prescrits dans notre service. Il est utilisé aussi bien pour des raisons prophylactiques que curatives. 75,8% des patients hospitalisés dans notre établissement ont reçu au moins un antibiotique durant leur séjour.

1. Consommation des antibiotiques en dose définie journalière (DDJ)

Une multitude de familles et de molécules différentes d'antibiotiques sont délivrées chaque jour en réanimation. Nous avons recensé à partir des fiches thérapeutiques individuelles de chaque patient admis dans notre service durant la période étudiée les antibiotiques administrés ainsi que leurs doses. Nous avons converti les doses délivrées en doses définies journalières (DDJ) selon la classification thérapeutique anatomique de l'OMS. La dose définie journalière est une unité de mesure internationale qui est censée représenter la posologie quotidienne usuelle pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale d'un médicament. Les résultats étaient comme suit :

**Tableau 4 : Répartition de la consommation des antibiotiques en Dose Définie
Journalière (DDJ) selon la DCI**

Classe		DCI	DDJ
Bêta-lactamines	Pénicillines	Amoxicilline + Acide Clavulanique	366,05
		Pipéracilline + Tazobactam	6,45
	Carbapénèmes	Ertapénem	89
		Imipénem + Cilastatine	82
	Céphalosporines	Ceftazidime	42
		Ceftriaxone	461
Glycopeptides		Teicoplanine	24
		Vancomycine	36
Polymixines		Colistine	381
Aminosides		Amikacine	136,75
		Gentamicine	44,5
Macrolides		Clarithromycine	4
Cyclines		Tigécycline	139
Quinolones	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	95,4
		Levofloxacin	190,8
		Moxifloxacin	132
Sulfamides		Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	8
Produits nitrés	Nitro-imidazolés	Métronidazole	122

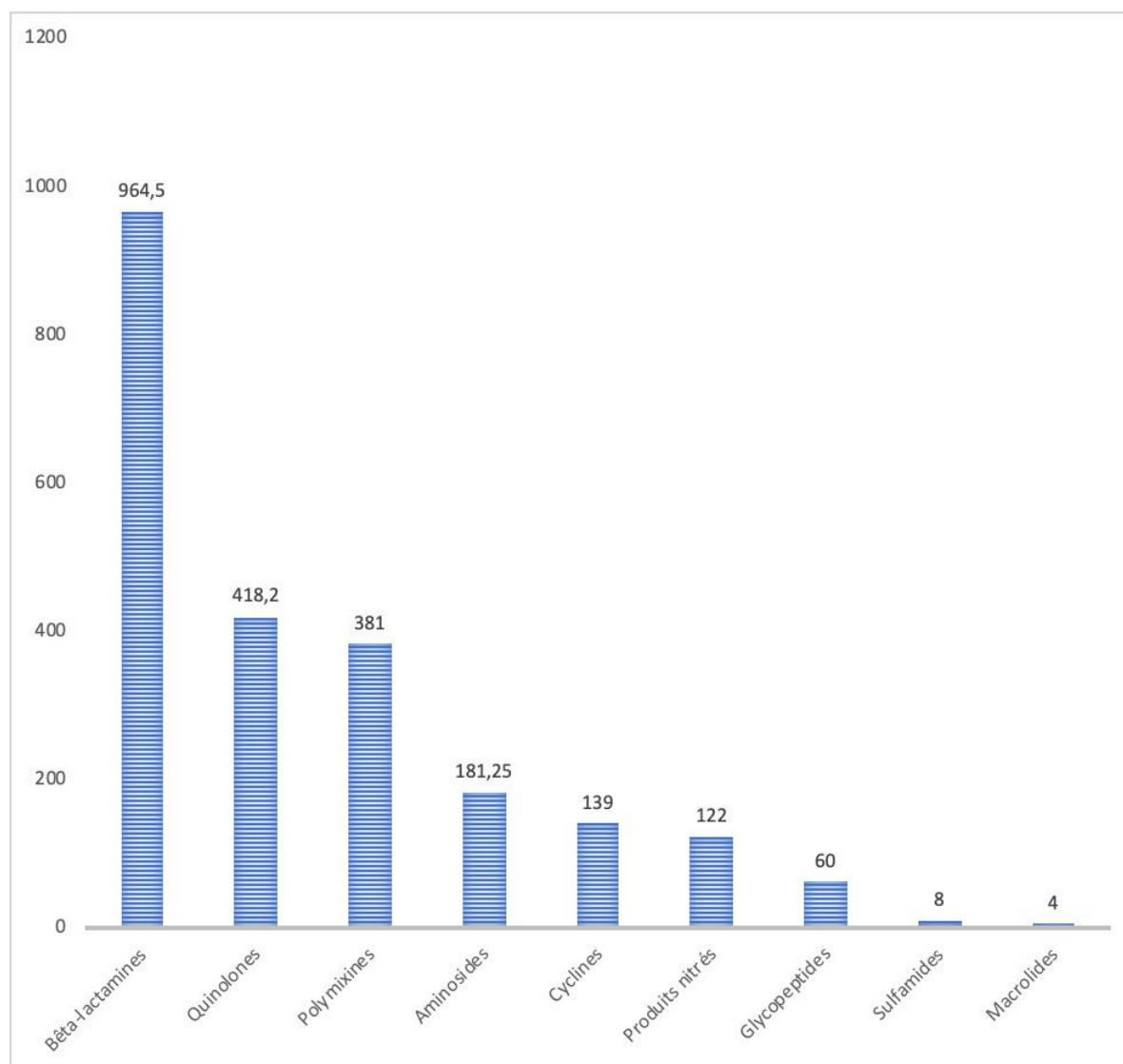


Figure 6 : Répartition de la consommation des antibiotiques en Dose Définie Journalière (DDI) selon la classe

2. Consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH

Les résultats finaux sont exprimés en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation ce qui permet l'interprétation des comparaisons au niveau local, national et international.

Tableau 5 : Répartition de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH selon la DCI

Classe		DCI	DDJ/1000JH
Bêta-lactamines	Pénicillines	Amoxicilline + Acide Clavulanique	229,78
		Pipéracilline + Tazobactam	4,04
	Carbapénèmes	Ertapénem	55,86
		Imipénem + Cilastatine	51,47
	Céphalosporines	Ceftazidime	26,36
		Ceftriaxone	289,39
Glycopeptides		Teicoplanine	15,06
		Vancomycine	22,59
Polymixines		Colistine	239,17
Aminosides		Amikacine	85,84
		Gentamicine	27,93
Macrolides		Clarithromycine	2,51
Cyclines		Tigécycline	87,25
Quinolones	Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	59,88
		Levofloxacin	119,77
		Moxifloxacin	82,86
Sulfamides		Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	5,02
Produits nitrés	Nitro-imidazolés	Métronidazole	76,58

Dans notre série, les antibiotiques les plus utilisés étaient respectivement la Ceftriaxone à raison de 289,39 DDJ/1000JH suivie par la Colistine 239,17 DDJ/1000JH et l'association Amoxicilline/Acide clavulanique 229,78 DDJ/1000JH.

La Levofloxacin venait en quatrième position à raison de 119,77 DDJ/1000JH ce qui en fait la Quinolone la plus consommée au service.

La Tigécycline (87,25 DDJ/1000JH) était la seule Cycline utilisée et l'Amikacine (85,84 DDJ/1000JH) était l'Aminoside le plus consommé en réanimation A1.

La consommation des Macrolides, représentés par la Clarithromycine (2,51 DDJ/1000JH), et celle des Sulfamides représentés, par le Sulfaméthoxazole + Triméthoprim (5,02 DDJ/1000JH) étaient les plus basses enregistrées au service.

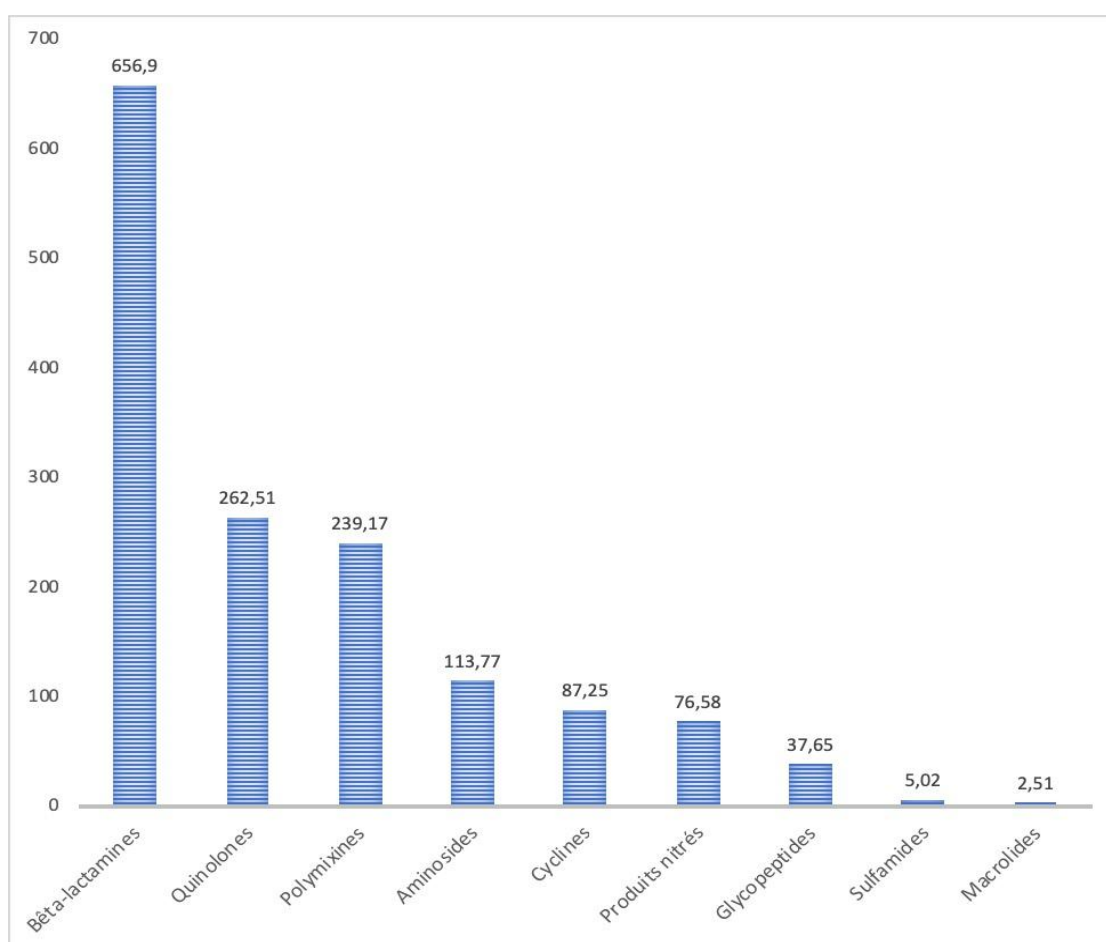


Figure 7 : Répartition de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH selon la classe

Les Bêta-lactamines étaient de loin la classe d'antibiotique la plus consommée dans notre formation en cumulant un total de 656,9 DDJ/1000JH.

Les Quinolones (262,51 DDJ/1000JH) et les Polymixines (239,17 DDJ/1000JH) étaient respectivement la deuxième et troisième classes les plus consommées.

On retrouve ensuite par ordre décroissant les Aminosides (113,77 DDJ/1000JH), les Cyclines (87,25 DDJ/1000JH), les produits nitrés (76,58 DDJ/1000JH), les Glycopeptides (37,65 DDJ/1000JH), les Sulfamides (5,02 DDJ/1000JH) et enfin les Macrolides (2,51 DDJ/1000JH).

3. Type d'antibiothérapie prescrite en première intention

Durant notre étude, un total de 242 patients a été mis sous antibiothérapie pour des raisons différentes. Nous avons classé les types d'antibiothérapies reçues en première intention en 3 groupes différents qui traduisent le but recherché du traitement. Les résultats étaient comme suit :

Tableau 6 : Répartition des cures d'antibiothérapie reçues en première intention par

type

Type d'antibiothérapie en première intention	Fréquence
Prophylaxie chirurgicale	136
Curative probabiliste	86
Curative documentée	20

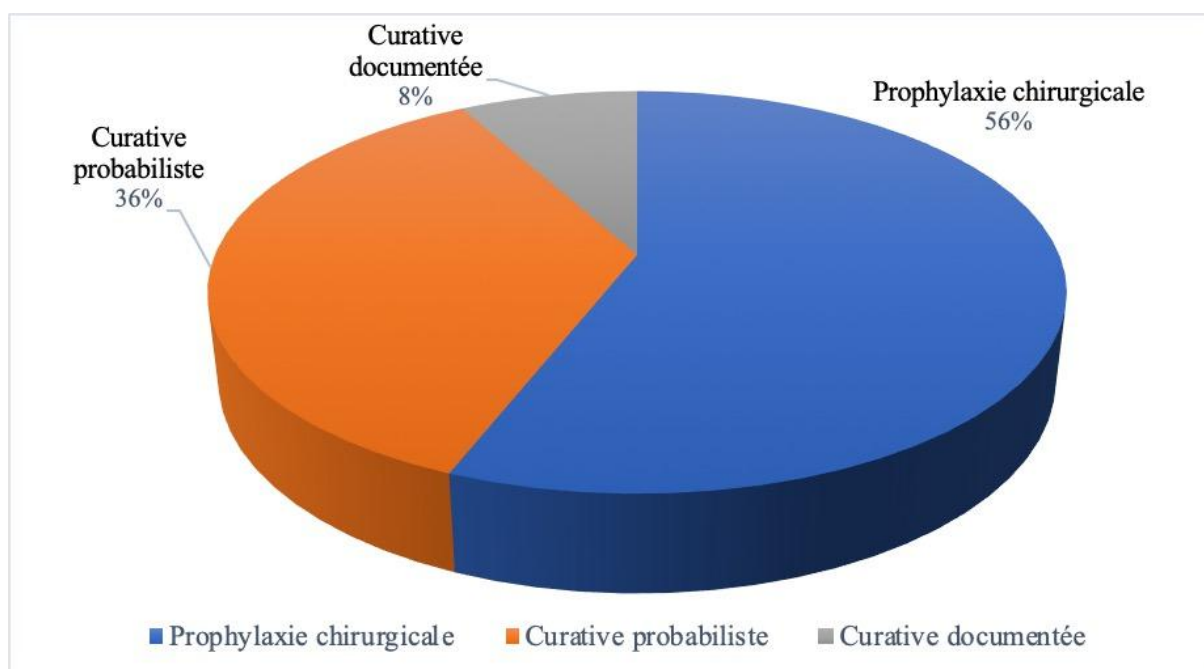


Figure 8 : Répartition des cures d'antibiothérapie reçues en première intention par type

La grande majorité (56%) des cures d'antibiotiques prescrites en première intention était à visée prophylactique post chirurgicale. 36% des antibiothérapies de première intention étaient empiriques ou probabilistes alors que 8% seulement étaient documentées.

4. Durée moyenne d'antibiothérapie

La durée de l'antibiothérapie chez un patient varie en fonction de différents critères tels que la gravité de l'état septique, la classe d'antibiotique, ou encore le caractère empirique ou prophylactique du traitement. La durée moyenne de l'antibiothérapie dans notre série est de 6,1 jours pour chaque patient traité. Nous avons réparti les durées moyennes de traitement en fonction du type d'antibiothérapie.

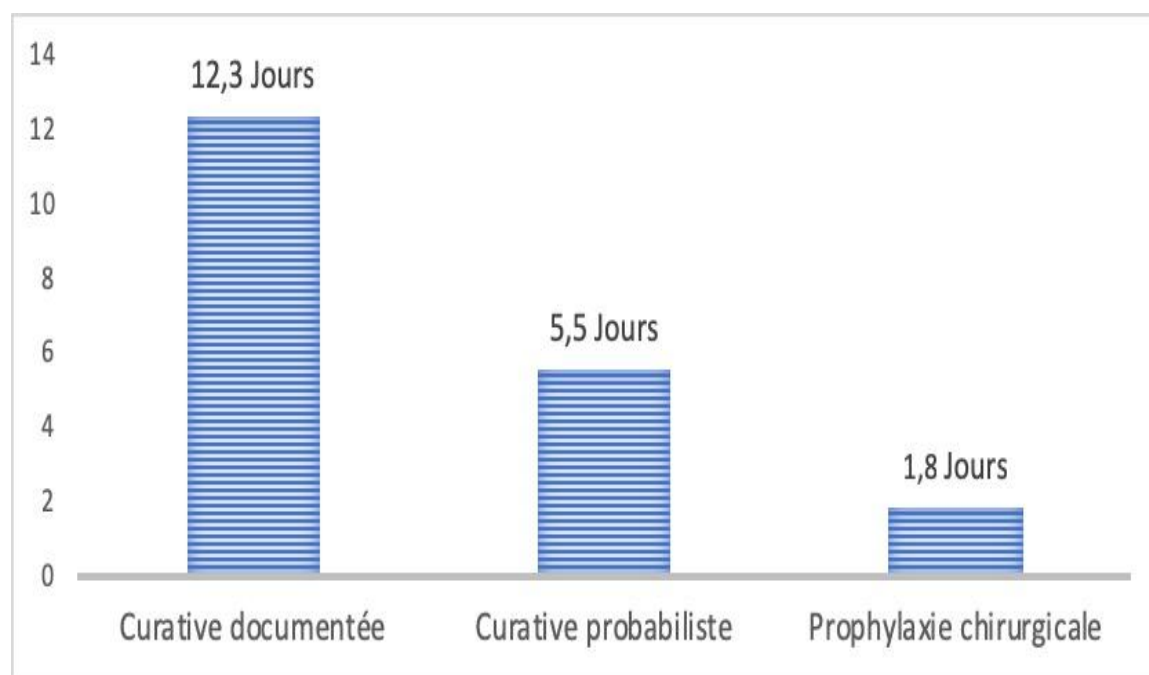


Figure 9 : Répartition des durées moyennes de traitement par type d'antibiothérapie

Dans notre série, une antibiothérapie curative et documentée durait en moyenne 12,3 jours alors que l'antibiothérapie probabiliste durait 5,5 jours en moyenne.

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie chirurgicale, la durée moyenne était de 1,8 jour.

VII. Pharmaco-économie des antibiotiques

A l'heure où la demande croissante d'accès aux soins est confrontée à des ressources financières limitées, la régulation des dépenses de santé est un sujet de bien grande importance. Les antibiotiques constituent depuis longtemps une des cibles privilégiées de cette régulation et la surveillance de leur consommation s'inscrit dans un souci de gestion et d'économie de santé.

1. Coût direct des antibiotiques consommés

Nous avons utilisé le prix d'achat de l'unité par l'hôpital pour calculer le coût de la consommation de chaque type d'antibiotique dans notre service durant la période étudiée. Les prix unitaires des antibiotiques nous ont été fournis par la pharmacie centrale du CHU Hassan II. Le coût mentionné correspond au seul coût direct de l'antibiothérapie.

Tableau 7 : Coût direct des antibiotiques consommés en réanimation A1

Classe		DCI	Coût en Dhs	%
Bêta–lactamines	Pénicillines	Amoxicilline + Acide Clavulanique	31.242,37 MAD	7,13%
		Pipéracilline + Tazobactam	3.444,49 MAD	0,79%
	Carbapénèmes	Ertapénem	43.966 MAD	10,03%
		Imipénem + Cilastatine	41.427,2 MAD	9,45%
	Céphalosporines	Ceftazidime	7.312,00 MAD	1,67%
		Ceftriaxone	12.331,75 MAD	2,81%
Glycopeptides		Teicoplanine	8.160,00 MAD	1,86%
		Vancomycine	16.948,80 MAD	3,87%
Polymixines		Colistine	34.164,27 MAD	7,80%
Aminosides		Amikacine	10.485,99 MAD	2,39%
		Gentamicine	360,45 MAD	0,08%
Macrolides		Clarithromycine	42,8 MAD	0,01%
Cyclines		Tigécycline	129.967,78 MAD	29,66%
Quinolones	Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	4.217,52 MAD	0,96%
		Levofloxacine	47.127,60 MAD	10,76%
		Moxifloxacine	38.892,48 MAD	8,88%
Sulfamides		Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	2.234,88 MAD	0,51%
Produits nitrés	Nitro–imidazolés	Métronidazole	5.826,72 MAD	1,33%
Total			438.153,1 MAD	

Le coût de la consommation des antibiotiques en réanimation A1 durant les 6 mois de notre étude s'est élevé à 438.153,1 Dirhams.

La consommation de la Tigécycline représentait à elle seule près du tiers de cette somme.

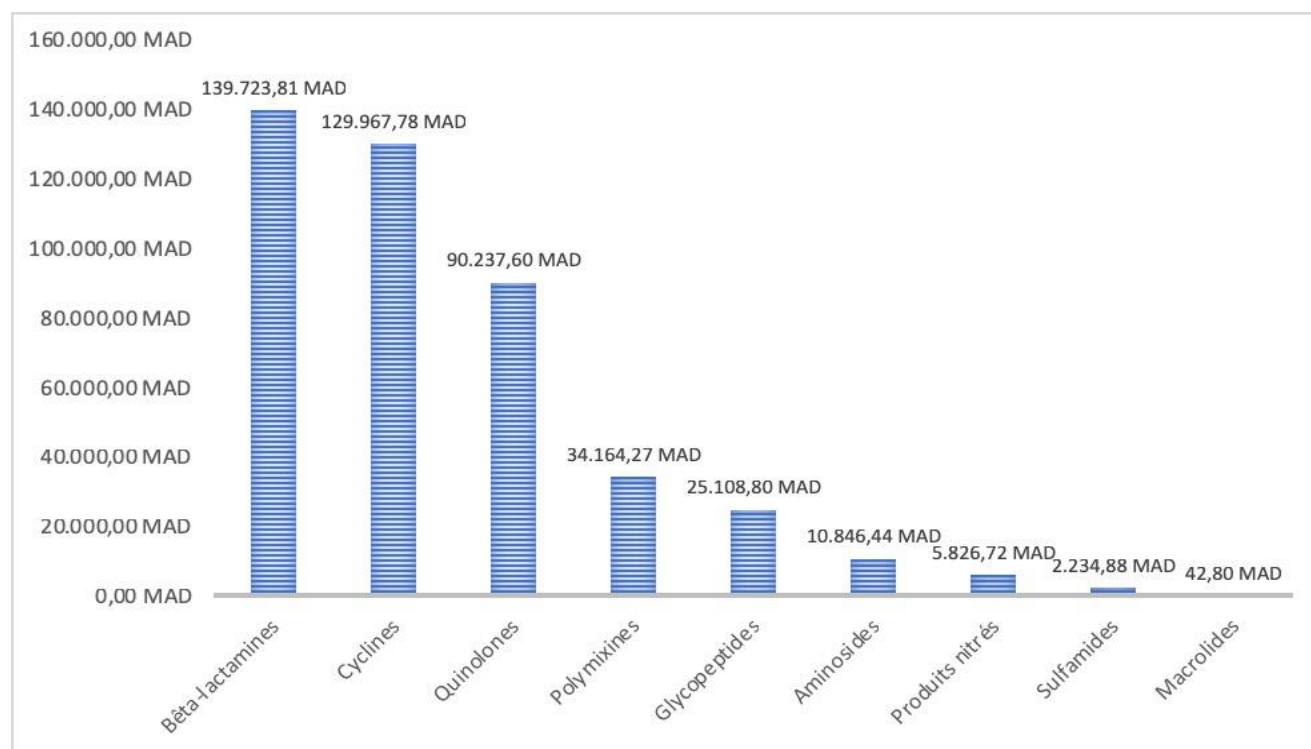


Figure 10 : Répartition du coût de la consommation des antibiotiques en Dirhams selon la classe

En termes de dépenses, c'est la consommation des Bêta-lactamines, des Cyclines et des Quinolones qui a coûté le plus à notre service.

2. Coût pharmaceutique moyen des antibiotiques consommés

Le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques dans notre série était de 275,04 Dhs par journée d'hospitalisation. Cette unité permet la comparaison avec d'autres établissements de santé.

DISCUSSION

I. Infection nosocomiale en réanimation

1. Définition

L'infection se définit par l'envahissement de l'organisme par un agent étranger (Bactérie, virus, champignon, parasite), capable de s'y multiplier et d'y induire des lésions pathologiques. L'infection peut s'accompagner de manifestations cliniques ou être asymptomatique.

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation (ou d'un soin ambulatoire) et si elle n'était ni présente ni en incubation à l'admission à l'hôpital. Ce critère est applicable à toute infection.

Cette définition inclut les infections des patients comme celles des soignants. Elle ne préjuge ni de l'origine endogène ou exogène du micro-organisme responsable, ni du caractère évitable de cette infection.

Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour distinguer une infection d'acquisition nosocomiale d'une infection communautaire. [8,9]

Pour les infections de site opératoire, on considère comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention. Cette durée est également admise pour le suivi d'un accouchement [8].

Le risque de contracter une infection nosocomiale à l'hôpital est de 7%. Ce chiffre varie en fonction du service d'hospitalisation. Il peut en effet atteindre 30% dans les services de réanimation [9].

2. 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 délicates par deux facteurs principaux :

Les différences entre les techniques diagnostiques utilisées, les différences entre les populations étudiées ainsi que l'absence de méthode standardisée de pondération des taux en fonction des risques.

Les différences de méthodologie diagnostique peuvent expliquer à elles seules de fortes variations de taux d'un service à l'autre. [10]

Des taux bas peuvent être retrouvés si l'enquête est exhaustive et porte sur l'ensemble des patients hospitalisés y compris ceux présents depuis moins de 48 heures.

Dans notre série, l'incidence de l'infection nosocomiale chez les patients admis depuis plus de 48 heures était de 33,67% ce qui est légèrement plus bas que le taux de 38,4% retrouvé par Quassimi et al. en réanimation polyvalente A4 à Fes en 2010 [11].

En Turquie, Erbay et al. ont retrouvé une incidence de 26,1% dans leur service de réanimation. [12]

Pour les pays occidentaux, les taux sont plus bas. Aux États-Unis, the national nosocomial surveillance system (NNIS) rapporte une incidence des infections de 9,2%, dans 196 USI [13]. En France, le réseau REA RASIN a conclu à une incidence de 14,1% en 2004 et 15% en 2012 [14,15].

3. 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 [16]

Dans notre série, les sites les plus fréquents d'infections nosocomiales étaient par ordre décroissant, les infections respiratoires (55%), les bactériémies (15%) et les infections urinaires (12%).

4. Mécanismes d'infection

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.

Ainsi, il est quasiment impossible d'éviter la colonisation des voies aériennes supérieures chez un patient à qui l'on a mis en place un tube endotrachéal pour assurer une ventilation mécanique. Cette flore est souvent modifiée par rapport à celle des sujets sains du fait de la maladie, de ses conséquences et d'éventuels traitements antibiotiques antérieurs ; avec en particulier une augmentation de la fréquence des bactéries Gram négatif et résistantes aux antibiotiques par sélection naturelle dans la flore de souches résistantes, notamment sous l'effet des antibiotiques reçus [17]

- la voie exogène par transmission directe ou indirecte. Elle 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, manuportage, 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. [18]

Il est cependant important de bien réaliser que c'est le microorganisme qui est transmis, et non l'infection elle-même.

Des malades seront ainsi contaminés puis colonisés sans nécessairement développer une infection cliniquement apparente et nécessiter un traitement.

5. Les 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 (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 un coma thérapeutique ou au moins 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.
- tout acte chirurgical créant une brèche cutanée.

La maladie initiale peut également entraîner une réduction des défenses naturelles (mécaniques ou autres) : 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. [19]

Enfin, les facteurs organisationnels tels que l'urgence, la densité des soins et des actes nécessaires à la suppléance de fonctions vitales caractérisent la réanimation. Il est évident que plus les malades ont une affection grave, nécessitant de nombreuses suppléances, plus les actes sont nombreux, et plus les risques d'infection s'accroissent. Ce risque est d'autant plus important que les actes sont urgents et non programmés, et alors nécessairement effectués dans des conditions exposant à la rupture des procédures d'asepsie.

6. Stratégies de lutte contre les infections nosocomiales

Les stratégies globales de prévention des infections nosocomiales constituent un des éléments majeurs de l'amélioration de la qualité des soins. Les stratégies globales combinent plusieurs interventions : surveillance épidémiologique, programme d'éducation multidisciplinaire, mesures générales (hygiène hospitalière, politique d'utilisation des anti-infectieux, réduction du risque d'exposition).

L'évaluation de la qualité des pratiques professionnelles est une obligation qui s'impose à tous les services de réanimation [20]. Cette évaluation permet d'analyser les écarts par rapport aux recommandations pour en préciser les causes et proposer un plan d'amélioration.

L'audit des pratiques d'hygiène des mains est un outil de base pour mesurer l'impact des recommandations et leur observance par les personnels.

La formation du personnel, en particulier des nouvelles recrues, est indispensable pour les informer de la culture du service, des procédures et protocoles de soins en cours, des modalités de surveillance et de suivi.

La consommation des anti-infectieux est un indicateur nécessaire, à confronter avec l'évolution des résistances aux antibiotiques.

Le taux d'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM), est un indicateur pertinent de l'évolution des résistances, mais surtout de la transmission croisée.

La surveillance des taux d'infection les plus significatifs de l'activité du service, avec rétro-information aux personnels, est évidemment une nécessité. Ajustés sur l'utilisation des procédures invasives, ils donneront un meilleur reflet de l'évolution du risque associé à ces procédures et de son évolution.

Un suivi plus rapproché doit être organisé avec les personnes concernées (microbiologie, hygiène) permettant notamment d'identifier rapidement les bouffées épidémiques nécessitant des mesures particulières et éventuellement un signalement aux tutelles, en cas d'évènement rare ou particulier ayant valeur d'exemple.

Ces données doivent être mises en parallèle avec la gravité des patients pris en charge, à l'aide des marqueurs d'activité bien connus des réanimateurs (scores de gravité, durée de séjour et indices d'activité de soins), et avec l'adéquation de la dotation en personnel aux effectifs théoriques et à la charge de travail.

II. Écologie bactérienne du service

L'étude de l'écologie bactérienne revêt un intérêt capital dans la prise en charge des infections dans un service de réanimation, du fait de la gravité de la pathologie en cause à l'admission et de la présence, assez fréquente, de maladies chroniques antérieures.

Connaître l'écologie bactérienne d'un service est donc une étape majeure vers la prescription efficace d'antibiothérapie empirique. Nous avons comparé les données retrouvées dans notre série avec celles retrouvées dans la série de Lahoudri et al. au service de réanimation de l'hôpital militaire de Marrakech [21] , et avec les résultats de Erbay et al dans un service de réanimation turque. [12]

Tableau 8 : Écologie bactérienne de différents services de réanimation

Bactérie	Réanimation A1	Réanimation Turquie	Réanimation Marrakech
Acinetobacter baumannii	32%	21%	15%
Pseudomonas aeruginosa	17%	13%	6,4%
Escherichia coli	13%	12,4%	23%
Klebsiella pneumoniae	13%	9,9%	10,7%
Staphylococcus aureus	9%	14,8%	9,5%
Enterobacter cloacae	8%	6,2%	3,8
Haemophilus Influenzae	6%	–	–
Staphylococcus epidermidis	5%	–	2%
Mycobacterium tuberculosis	3%	–	–
Salmonella spp	3%	–	–
Serratia marcescens	1%	–	–
Staphylococcus haemolyticus	1%	–	1,2%

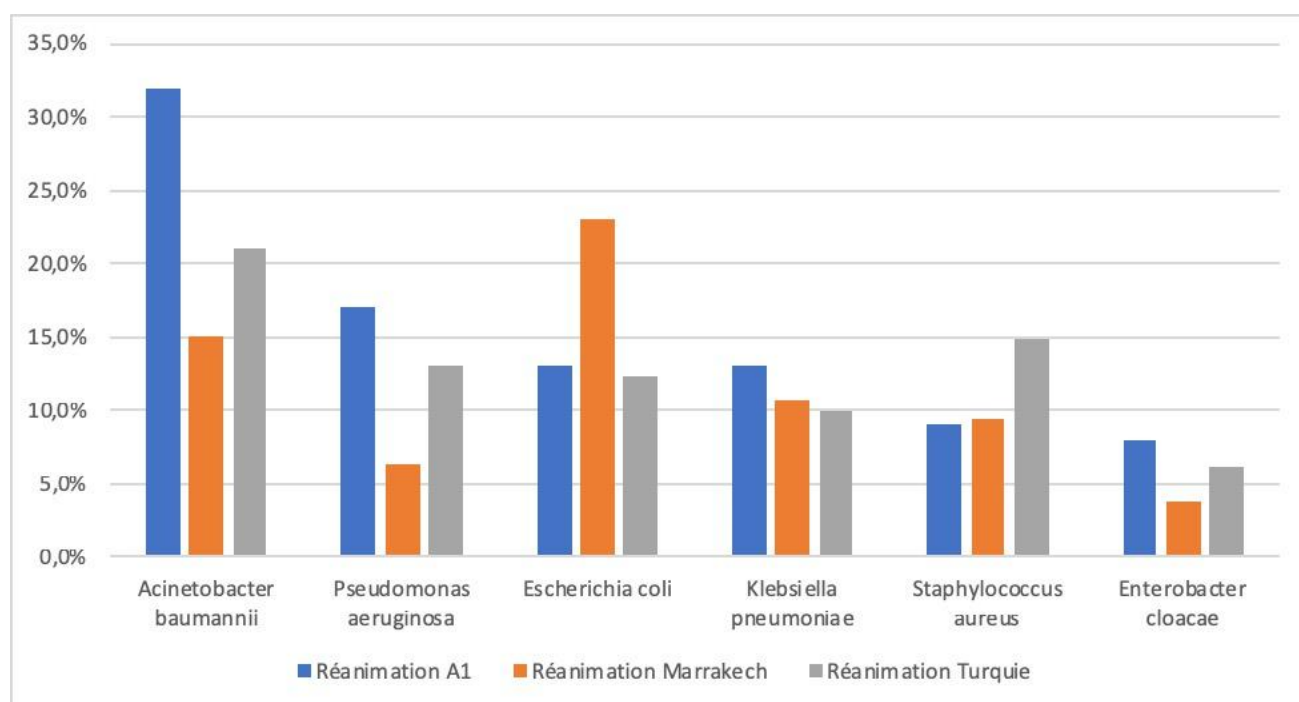


Figure 11 : Répartition des principales bactéries retrouvées dans 3 services de réanimation

Dans notre série, les bacilles gram négatif (BGN) non fermentaires représentaient la classe bactérienne la plus fréquente suivies respectivement par les entérobactéries et les coques gram positif. *Acinetobacter Baumannii* était en tête aussi bien dans notre série (32%) que dans la série de Erbay et al. (21%) alors que dans la série de Lahoudri et al. il était deuxième en termes de fréquence (15%) derrière *Escherichia Coli* (23%).

Certaines bactéries sont donc communes aux services de réanimation mais leur fréquence peut varier d'un service à un autre.

Une étude de l'écologie bactérienne en réanimation à Fes réalisée par Benbella et al. durant la période 2011/2012 avait retrouvé des résultats légèrement différents des nôtres. *Acinetobacter Baumannii* représentait la bactérie la plus fréquente (25,6%)

suivi respectivement par *Escherichia Coli* (21,1%) et *Klebsiella Pneumonia* (13,4%) [22]. Ceci confirme que l'écologie bactérienne d'un service n'est pas immuable et change avec le temps. Elle nécessite donc une surveillance et une mise à jour constante.

III. Bactéries multi résistantes (BMR)

1. Définition

« Les bactéries sont dites multi résistantes aux antibiotiques du fait de l'accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique », selon la définition du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (1999) [23,24].

La multirésistance est l'étape qui précède l'impasse thérapeutique. Cela concerne aussi bien les infections nosocomiales que les infections communautaires, les BMR pouvant être mises en évidence aussi bien en établissement de santé que dans la communauté. Le taux de BMR fait partie des indicateurs d'activité et de qualité des établissements de santé [24]. Un consensus récent [25], au niveau européen, a défini 3 niveaux de résistance aux antibiotiques :

- Multi-drug resistant bacteria (MDR) résistance à plus de 3 familles différentes d'antibiotiques
- Extensively-drug resistant bacteria (XDR) sensibilité conservée uniquement pour une ou deux classes d'antibiotiques
- Pan-drug resistant bacteria (PDR) résistance à tous les antibiotiques

2. Corrélation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne

La résistance bactérienne aux antibiotiques est le fruit de multiples facteurs, dont la consommation d'antibiotiques humaine, qui est certainement le déterminant majeur. De nombreuses études ont montré le lien entre une consommation antibiotique importante et un niveau de résistance bactérienne plus élevé : Goossens et al [26] ont montré la corrélation entre niveau de résistance et consommation antibiotique, la résistance bactérienne à un antibiotique augmentant avec la consommation de celui-ci.

La résistance bactérienne est également liée à un mésusage des antibiotiques : Guillemot et al [27] ont montré qu'un traitement par Bêta-lactamines sous-dosé ou d'une durée supérieure à 5 jours chez l'enfant étaient des facteurs de risque de pneumocoque résistant à la Pénicilline.

Ainsi, l'analyse des niveaux de consommation antibiotique et de résistance peut permettre d'identifier la problématique liée à la résistance au niveau local, et de proposer des actions d'amélioration.

En effet, si le niveau de résistance est élevé mais que la consommation d'antibiotiques est moyenne, cela laisse supposer qu'il s'agit surtout de résistance importée, et qu'il faut cibler la transmission croisée. En revanche, si la résistance est élevée et que le niveau de consommation d'antibiotiques l'est aussi, il faut plutôt axer sur des mesures de bon usage des antibiotiques.

3. Profil de résistance des principales bactéries au CHU de Fes

- **Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter Baumannii est un BGN non fermentant. C'est la souche la plus fréquemment isolée dans l'environnement hospitalier [28]. Il représentait 32% de l'ensemble des bactéries retrouvées dans notre service. Acinetobacter baumannii est impliqué dans de nombreuses infections, essentiellement opportunistes et nosocomiales surtout chez des patients fragiles comme les patients de réanimation. [29].

Une étude de l'écologie bactérienne du CHU de Fes réalisé en 2018 a déterminé le profil de résistance de l'Acinetobacter Baumannii à certains antibiotiques [30]

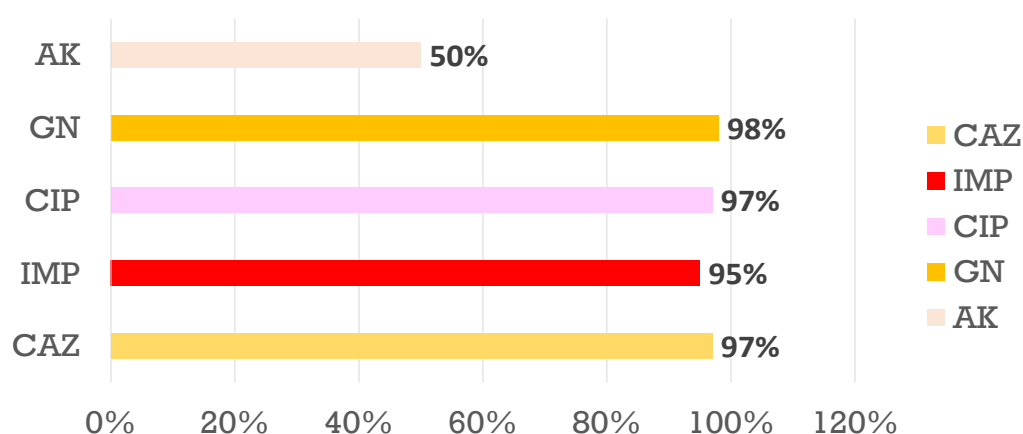


Figure 12 : Profil de résistance de l'Acinetobacter Baumannii à différents antibiotiques au CHU de Fes [30]

On remarque une résistance quasi constante à la Gentamicine, Ciprofloxacine, Imipénème et Ceftazidime. Les souches d'Acinetobacter étaient aussi résistantes à l'Amikacine dans 50% des cas.

Les bactéries du genre Acinetobacter sont résistantes naturellement aux amino-pénicillines et aux céphalosporines de première et deuxième génération par

production de Bêta-lactamases. L'émergence de souches d'*Acinetobacter baumannii* multirésistantes démontre la grande capacité de cette bactérie à développer des mécanismes de résistance aux nouveaux antibiotiques [29].

- ***Pseudomonas aeruginosa***

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif, ayant une colonisation le plus souvent d'origine endogène. C'était la deuxième bactérie la plus fréquente dans notre service.

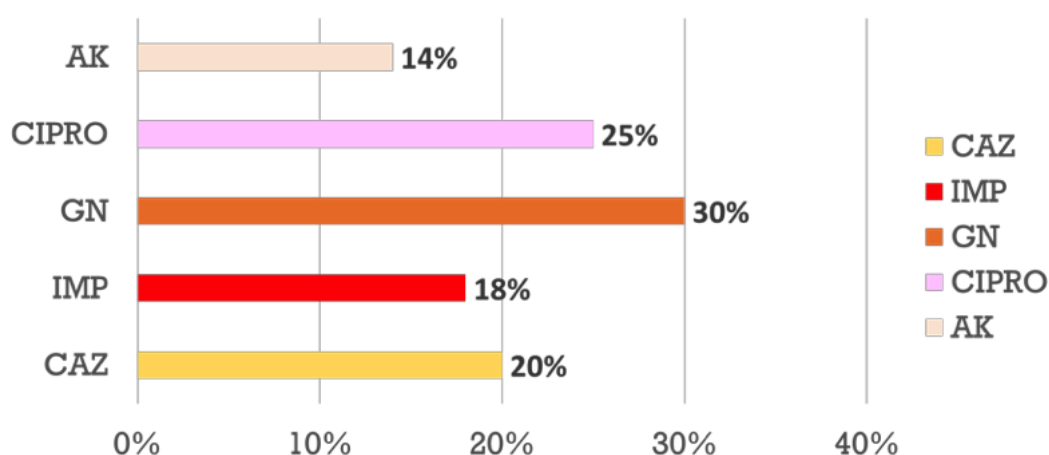


Figure 13: Profil de résistance de *Pseudomonas Aeruginosa* à différents antibiotiques au CHU de Fes [30]

Pseudomonas aeruginosa est caractérisé par sa rapidité d'acquisition de résistance aux antibiotiques, il présente également un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques [31].

- ***Escherichia Coli***

Escherichia coli est un bacille gram négatif radio-résistant de la famille des Entérobactéries. Il constituait 13% des bactéries retrouvées dans notre service.

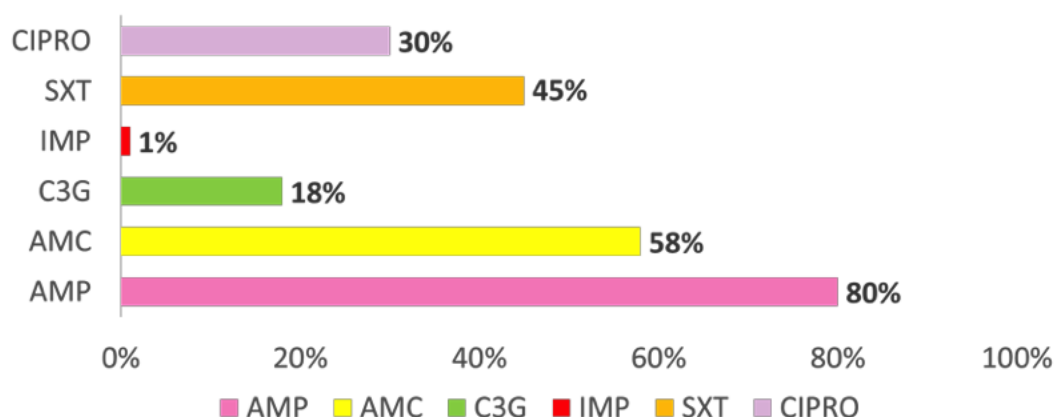


Figure 14: Profil de résistance de *Escherichia Coli* à différents antibiotiques au CHU de Fes [30]

On remarque une résistance fréquente à l'Amoxicilline-acide clavulanique et à l'ampicilline. Ceci est expliqué en partie par le fait que 16 % des souches d'*Escherichia coli* retrouvées dans notre CHU étaient sécrétrices de Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) [30]. Une sensibilité marquée à l'Imipeneme est démontrée avec 1% des souches seulement résistantes à cet antibiotique.

- ***Klebsiella pneumoniae***

Klebsiella pneumoniae est une entérobactérie bacille Gram négatif surtout impliquée dans les cas de pneumonies nosocomiales. Elle était tout aussi fréquente dans notre service que *Escherichia Coli* à raison de 13% de la flore bactérienne.

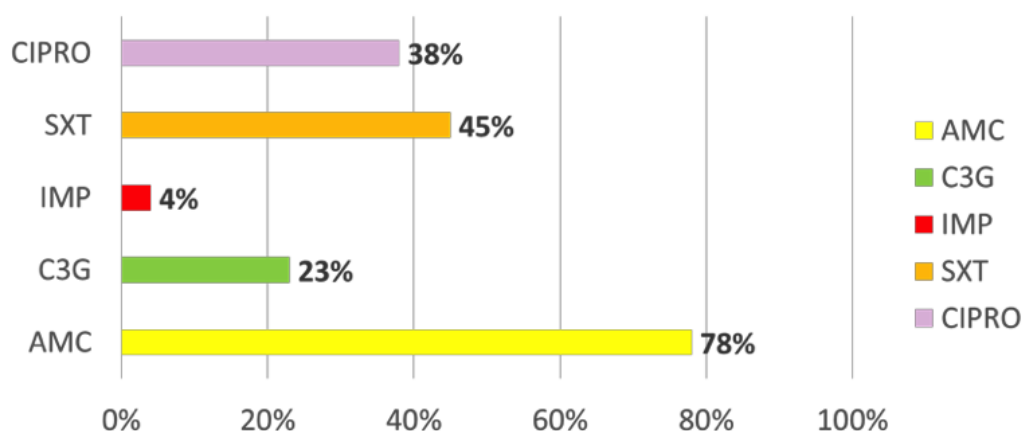


Figure 15: Profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* à différents antibiotiques au CHU de Fes [30]

Tout comme *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* est souvent résistant à l'ampicilline et sensible à l'Imipénème. Dans notre CHU, 19% des souches de *Klebsiella pneumoniae* retrouvées étaient sécrétrices de BLSE. [30]

- **Staphylococcus aureus**

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale de la flore cutanéomuqueuse de l'homme. Un portage nasal permanent est retrouvé chez 30% des individus [32]. La connaissance et la surveillance du profil de résistance des souches de *Staphylococcus aureus* sont primordiales dans la prise en charge des infections générées par cette espèce bactérienne [33].

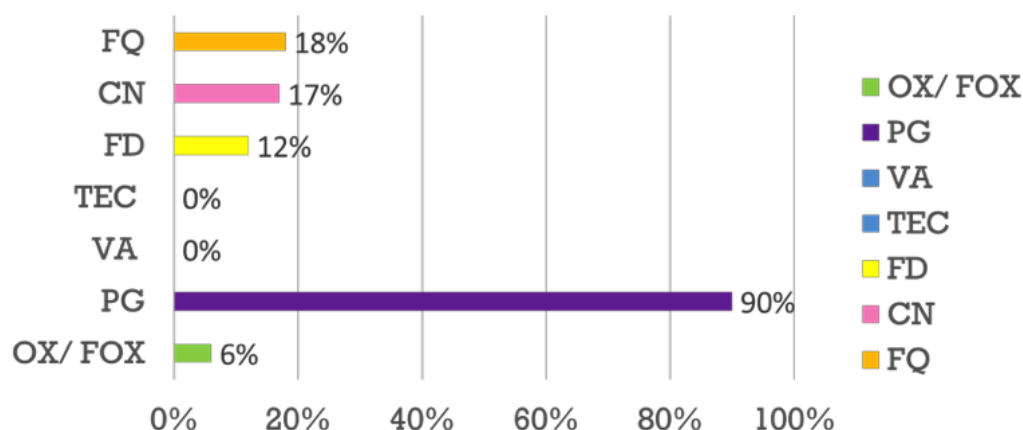


Figure 16: Profil de résistance de *Staphylococcus aureus* à différents antibiotiques au CHU de Fes [30]

Les souches de *Staphylococcus aureus* retrouvées dans notre CHU sont presque constamment résistantes à la Penicilline G mais toujours sensibles à la Teicoplanine et la Vancomycine. Le SARM constituait 6% des bactéries multi résistantes au CHU de Fes [30]. C'est l'un des principaux germes responsables d'infections nosocomiales épidémiques au niveau international. Cette situation endémique est surtout préoccupante en réanimation, du fait du risque de contamination croisée.

4. Mesures de lutte contre les bactéries multi-résistantes

L'émergence des BMR et leur diffusion sont le résultat de deux facteurs conjoints : la pression de sélection par les antibiotiques et la transmission des souches résistantes, transmission croisée, ou des supports génétiques de la résistance.

a. Identification des patients porteurs et/ou infectés

Cette détection est une étape indispensable pour connaître les réservoirs et appliquer précocement les mesures d'isolement. En effet, parmi les porteurs de bactéries multi-résistantes, seuls 30 à 50 % d'entre eux vont s'infecter, si bien que, si le dépistage est uniquement réalisé à partir des patients infectés, plus de la moitié des patients porteurs ne seront pas identifiés, ce qui contribue à pérenniser l'épidémie. Par ailleurs, le délai entre colonisation et infection est, en moyenne, de 11 jours et est stable quelles que soient les bactéries multi-résistantes. La détection des porteurs sains permet ainsi d'identifier rapidement tous les patients réservoirs [34].

Cette détection se base aussi sur la connaissance des facteurs de risque de portage de germes multi-résistants représentés par :

- L'âge > 65ans
- Comorbidités : Insuffisance rénale chronique, dialyse, BPCO..
- Antibiothérapie le mois précédant l'hospitalisation
- Vie en institution
- Portage nasal ou rectal de germe multi-résistant

Le dépistage suppose de connaître les sites réservoirs, qui diffèrent selon les bactéries multi-résistantes :

Le *Staphylocoque aureus* résistant à la Meticilline (SARM) est retrouvé principalement au niveau des cavités nasales, de la peau et des plaies. La sensibilité de l'écouvillonnage nasal est de 80 %, elle passe à 90 % s'il est en outre périnéal [35].

Les Entérobactéries productrices de Bêtalactamase à spectre élargi (EBLSE) et, particulièrement, *Klebsiella pneumoniae* multirésistante, sont retrouvées dans le tube digestif et sont détectées par écouvillonnage rectal [36].

Pour les autres bactéries multirésistantes (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*...), les réservoirs varient : oropharynx, bronches ou peau selon les pathologies des patients.

De plus, tous ces germes sont capables de survivre dans l'environnement du patient (surfaces sèches ou humides), ce qui constitue de nouveaux réservoirs potentiels.

Ce dépistage doit être systématique pour tout patient dans un contexte épidémique. En dehors de ce contexte (cas sporadiques), il est envisageable de le limiter :

Soit aux patients hospitalisés en même temps qu'un patient colonisé ou infecté, pour détecter une éventuelle transmission croisée ;

Soit aux patients à risque à l'admission, c'est-à-dire à ceux qui sont transférés d'un autre service ou d'un autre hôpital, qui ont été hospitalisés antérieurement (au cours des 3 dernières années) ou en long et en moyen séjour [34].

Ce dépistage des porteurs n'a d'intérêt que si la réponse du laboratoire est rapide (48 h) et largement divulguée dans le service.

b. Stratégie de prélèvement au service de réanimation A1

Le diagnostic étiologique en réanimation est délicat, avec la tentation de multiplier les examens bactériologiques en cas de résultat négatif. C'est le plus souvent inutile, consommateur de temps et de ressources pour les équipes paramédicales et microbiologiques. Il est possible de rationaliser les prélèvements bactériologiques en réanimation : il faut prélever quand il y a une indication à le faire et dans de bonnes conditions pour savoir interpréter le résultat obtenu. Multiplier les

examens peut être rassurant pour le prescripteur, mais ne l'est pas pour le patient, les examens superflus ont un coût et incitent à des antibiothérapies inutiles.

Après leur hospitalisation au service, les patients subissent un nombre d'examens cliniques et paracliniques à but diagnostique. Les examens bactériologiques sont réalisés en fonction du motif d'hospitalisation et de l'orientation des données cliniques. Dans notre service de réanimation A1, les prélèvements sont réalisés selon la stratégie suivante.

i. Écouvillonnage nasal et rectal

A chaque admission, on recherche une colonisation bactérienne ou un portage de germe multi résistant. Un écouvillonnage nasal est donc réalisé à la recherche de SARM et un écouvillonnage rectal à la recherche de EBLSE. Ces examens sont répétés une fois par semaine.

ii. Prélèvement pulmonaire

Un prélèvement distal protégé (PDP) est réalisé :

- Dès l'intubation pour connaître le profil bactériologique
- En cas de fièvre plus signes cliniques à type de sécrétions bronchiques purulentes, foyer pulmonaire ou encore un sepsis.

iii. Hémoculture

Des hémocultures périphériques et centrales sont réalisées si suspicion d'une bactériémie et en cas de sepsis.

iv. Examen cyto bactériologique des urines ECBU

Un ECBU est réalisé à la recherche d'une infection urinaire si fièvre, purulence urinaire ou sepsis.

v. Ponction lombaire

Une ponction lombaire est effectuée si le patient présente des troubles de conscience fébriles. Elle est également réalisée en cas de sepsis associé à des troubles de conscience suite à un traumatisme crânien grave ou une neurochirurgie.

c. Mesures d'hygiène et d'isolement

Les mesures d'hygiène sont le socle de la prévention de la transmission croisée des microorganismes. Bien appliquées, elles peuvent suffire à arrêter un phénomène épidémique au sein d'un établissement de soins [37].

Les mesures d'hygiène permettent de limiter la transmission croisée, d'assurer une protection systématique des autres patients, des personnels de santé et de l'environnement de soin.

Chaque établissement doit disposer d'un protocole de précautions standards formalisé, enseigné et diffusé à l'ensemble des professionnels intervenant dans l'établissement. Sa mise en pratique doit être régulièrement évaluée par l'intermédiaire d'audits.

De nombreux facteurs influencent l'application de ces mesures [38] : l'architecture du service (nombre de chambres individuelles, équipement en lavabo et dispositifs adéquats pour le lavage des mains) ; les ressources matérielles en savon, essuie-mains, gants, tabliers et masques, ainsi que la gestion prévisionnelle des commandes et des stocks ; les ressources humaines.

Le manque de personnel induit une charge de travail, surtout en réanimation, qui conduit souvent à une impossibilité réelle d'appliquer les mesures d'hygiène, même standard.

Concernant l'isolement, deux types sont préconisés :

L'isolement géographique qui repose sur l'hospitalisation en chambre individuelle des patients fortement disséminateurs de bactéries multi-résistantes. Tout le matériel nécessaire aux soins du malade doit être présent dans la chambre et réservé à lui seul. Les allées et venues dans cette chambre doivent être réduites au minimum nécessaire.

L'isolement technique vise lui aussi à interrompre la transmission croisée. Tout malade hospitalisé en service de réanimation doit bénéficier d'un isolement technique standard qui repose sur l'hygiène des mains pour réduire la transmission manu-portée [39], c'est-à-dire lavage des mains, le port de surblouse, de masque, et de gants non stériles à usage unique lors de tout contact avec le malade ou son environnement.

d. Politique d'antibiothérapie

Dans une unité de soins, des cas d'infections à bactéries multi-résistantes conduisent les cliniciens à des prescriptions empiriques d'antibiotiques « de réserve », actifs sur ces bactéries, pour la majorité des malades, afin de leur donner toutes leurs chances de guérison en évitant un retard thérapeutique. Cette pratique est illustrée par une enquête sur la consommation des antibiotiques [40] : moins de 20 % des antibiotiques de réserve dispensés dans les services (Vancomycine, Téricoplanine, Imipénème, Ceftazidime) sont utilisés pour traiter les infections à bactéries multi-résistantes. Le reste des prescriptions s'adresse à des patients non porteurs de bactéries multi-résistantes, pour lesquels un traitement empirique a été instauré dans l'hypothèse d'une infection à bactérie multi-résistante. Cette pratique induit une surconsommation des antibiotiques encore actifs sur les bactéries multi-résistantes et pourrait, à terme, favoriser l'émergence de nouvelles souches qui seraient résistantes à l'ensemble des antibiotiques. La diminution des infections à bactéries

multi-résistantes dans une unité de soins devrait conduire à casser ce cercle vicieux en changeant les habitudes thérapeutiques et en diminuant ces prescriptions empiriques [41].

e. Surveillance des bactéries multi-résistantes

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 bêta-lactamases à spectre étendu, *Pseudomonas Aeruginosa* multirésistants et/ou *Acinetobacter Baumannii* [42,43].

Surveiller les SARM permet de disposer d'un indicateur de transmission manu portée 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 [44].

Les indicateurs choisis sont ceux qui ont le plus de pertinence pour mesurer l'ampleur des épidémies dans les populations hospitalières exposées : nombre de cas incidents, taux d'attaque (cas pour 100 admissions en court séjour) et surtout densité d'incidence (cas pour 1 000 jours d'hospitalisation) qui est un indicateur polyvalent adapté aussi bien en court séjour qu'en long séjour.

5. Impact de la résistance bactérienne

« La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde... Si nous ne prenons pas des mesures d'urgence, nous entrerons bientôt dans une ère post antibiotique dans laquelle des infections courantes et de petites blessures seront à nouveau mortelles. » [45].

De manière générale, l'impact global ou spécifique, par pathologie, de la résistance aux antibiotiques est difficile à quantifier en termes de morbidité, mortalité et coûts, du fait de la complexité et la variabilité des facteurs impliqués dans le pronostic des maladies infectieuses [46]. Cependant, il est clair que la multi-résistance de certains pathogènes peut obérer le pronostic d'infections telles que la méningite pneumococcique, la pneumonie nosocomiale, la bactériémie à staphylocoques ou la tuberculose. Aux USA, on a récemment estimé à 17.000 par an les décès dus aux infections au SARM. En Europe, une estimation de 17 milliards d'euros de coût annuel de l'antibiorésistance a été proposée [47].

La prévalence croissante de résistance parmi de nombreuses bactéries pathogènes n'est plus contrebalancée par la mise sur le marché d'antibiotiques innovants et actifs. [48]. Il faut donc, de toute urgence, optimiser l'usage des antibiotiques disponibles et freiner la diffusion des pathogènes multi-résistants pour sauvegarder cette ressource médicale menacée d'obsolescence. [48,49].

IV. Indications de l'antibiothérapie en réanimation selon le site infectieux

Bien que très fréquente, la prescription d'une antibiothérapie en réanimation doit résulter d'un raisonnement médical ayant conduit au diagnostic d'infection bactérienne probable ou certaine et sur la réalisation d'examens bactériologiques si le site de l'infection s'y prête. Dans l'attente de ces résultats ou si ces derniers ne sont pas disponibles, l'antibiothérapie sera prescrite selon une logique probabiliste pour le germe suspecté et sur sa sensibilité prévisible selon les données épidémiologiques. Nous avons relevés toutes les indications d'antibiothérapie dans notre service et nous les avons regroupés selon les sites atteints. Nous avons comparé nos résultats au niveau national avec ceux de la réanimation du CHU [50] et de l'hôpital militaire [21] de Marrakech. Pour une référence internationale nous avons également comparé nos résultats avec un service de réanimation à Tunis [51] et un autre à Lyon [52]. Les résultats sont comme suit.

Tableau 9 : Principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation

Site infectieux	Réanimation A1	Réanimation CHU Marrakech	Réanimation militaire Marrakech	Réanimation Lyon	Réanimation Tunis
Infection respiratoire	47%	54%	42%	32,9%	69%
Bactériémie	15%	7%	4%	19%	10%
Infection urinaire	11%	11%	16%	20,3%	7%
Infection liée aux cathéters	8%	1,4%	2%	10%	4%
Infection neuro méningée	5%	12%	15%	–	–
Infection ORL	4%	1%	3%	–	–
Infection digestive	3%	10%	9%	–	–
Infection du site opératoire	3%	–	–	–	–
Infection peau et parties molles	3%	3%	6%	–	–
Infection ostéo articulaire	1%	1%	4%	–	–

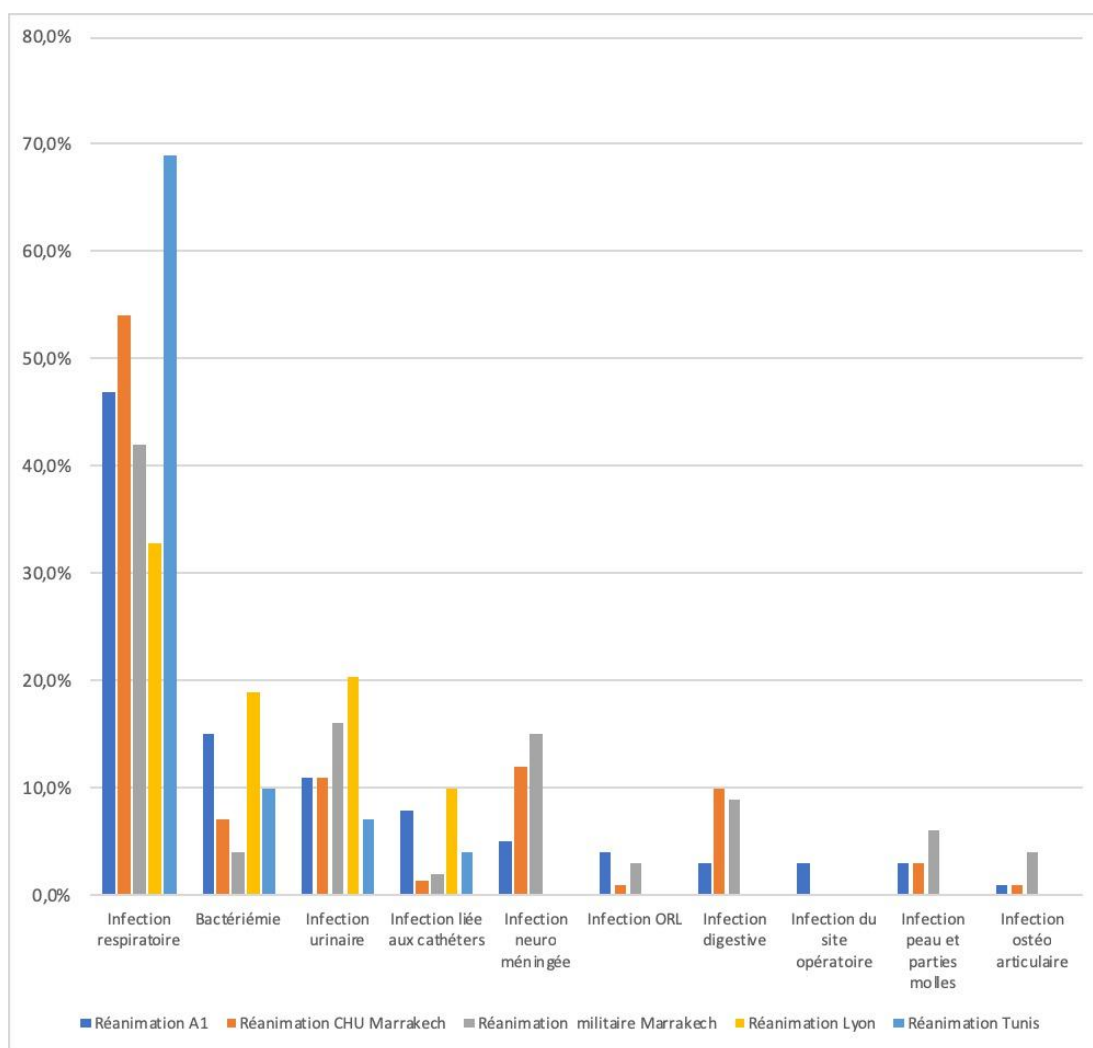


Figure 17 : Principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation

L'infection respiratoire, principalement la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, représentait près de la moitié des indications dans notre série. Les études réalisées dans les différents services de réanimation sus cités ont relevé la prédominance constante de l'infection respiratoire dans les indications d'antibiothérapie. Ceci est expliqué par les caractéristiques des admissions en réanimation. Les patients qui y sont admis sont pris en charge dans les suites immédiates de chirurgies majeures ou présentent plusieurs défaillances d'organes vitaux. Ils sont donc généralement intubés et ventilés artificiellement. La présence des

sondes d'intubation respiratoire s'accompagne des complications infectieuses respiratoires [53]. Bien que l'impact direct de cette infection sur la mortalité soit controversé, elle est associée à un surcroît de morbidité, du fait de la prolongation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [54]. Elle est également à l'origine d'une grande part de la consommation d'antibiotiques en réanimation. Au final, elle est associée à un surcoût du séjour hospitalier [55].

La bactériémie et l'infection urinaire sont respectivement la deuxième et troisième cause d'antibiothérapie dans notre série. Ce qui rejoint les résultats trouvés par Brahmi et al. en Tunisie [51]. L'infection neuro méningée est relativement basse comparée aux autres séries. Notre service reçoit pourtant un nombre important de patients de neurochirurgie. L'infection digestive ou intra abdominale est relativement basse étant donné que la prise en charge des malades avec atteinte viscérale incombe au service de réanimation A4.

V. Modalité de prescription des antibiotiques en réanimation

La prescription d'antibiotiques en réanimation est singulière car il s'agit initialement d'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.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste repose par conséquent sur le contexte clinique, sur l'écologie du service mais aussi sur la connaissance des paramètres

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques spécifiques à la réanimation.

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) [56]. L'antibiothérapie probabiliste est à la fois un acte fréquent (85 % des prescriptions d'antibiotiques faits en ville) [57] et complexe, faisant appel à l'expérience du clinicien, aux connaissances du thérapeute et à la vigilance du médecin traitant.

Dans notre service, l'antibiothérapie probabiliste représentait 36% de l'ensemble des prescriptions d'antibiotique en première intention. C'est l'antibiothérapie curative la plus utilisées en réanimation A1 et sa durée moyenne dans le service était de 5,5 jours.

b. Antibiothérapie documentée

Vise 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.

Dans notre service l'antibiothérapie documentée représentait 8% des traitements antibiotiques de première intention loin derrière le traitement empirique. La gravité de l'état général et le risque accru d'infection grave des patients de réanimation expliquerait la prescription rapide d'antibiotiques sans attente de confirmation bactériologique.

c. Antibiothérapie prophylactique

Vise 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.

Dans notre service de réanimation, la prise en charge post opératoire représentait le motif d'admission le plus fréquent. Ceci explique l'utilisation importante d'antibioprophylaxie chirurgicale. Dans notre série 56 % des traitements antibiotiques de première intention étaient prophylactiques et tous ces traitements prophylactiques étaient prescrits pour prévenir des infections post opératoires.

Aucune prophylaxie médicale n'a été prescrite dans notre service durant la durée de l'étude.

d. Durée de traitement

Nous avons calculée la durée moyenne de chaque type d'antibiothérapie délivrées dans notre service. Les résultats obtenus se rapprochent des résultats d'une étude réalisée dans un service de réanimation en Roumanie [58].

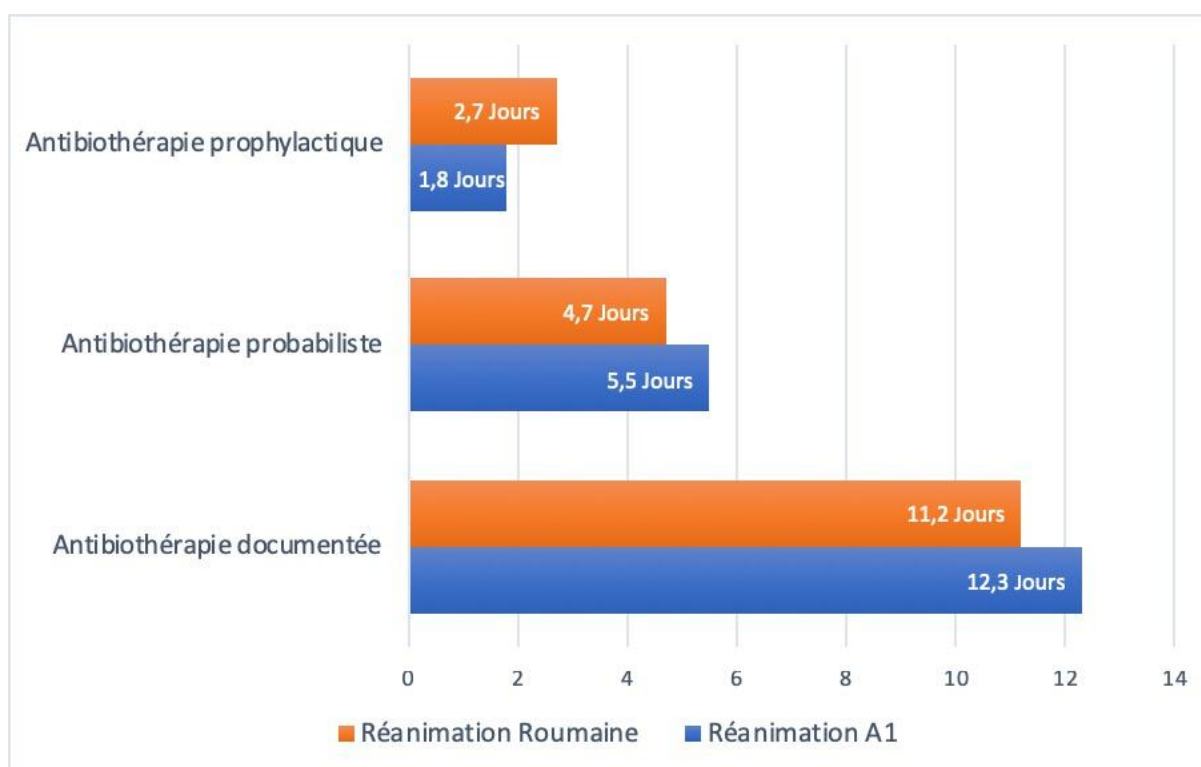


Figure 18 : Durées moyennes d'antibiothérapie en réanimation A1 et dans un service de réanimation roumaine

La durée de l'antibioprophylaxie dans notre réanimation est relativement plus courte qu'au service de réanimation roumain. Ceci pourrait être expliqué par l'absence de prescription de prophylaxie médicale dans notre service et la prescription exclusive de prophylaxie chirurgicale qui dépasse rarement 48h de traitement.

La durée de l'antibiothérapie curative documentée et probabiliste est plus longue dans notre formation comparé au service de réanimation roumain.

L'antibiothérapie probabiliste est un traitement prescrit en attente des résultats bactériologiques. Sa durée devrait être limitée et une désescalade devrait être faite dès que l'antibiogramme est disponible.

2. Critères de choix initial de l'antibiotique

a. Critères individuels

Le choix d'un antibiotique doit toujours prendre en compte le terrain. Il faut tout d'abord prendre en considération l'âge du patient : Nouveau-né, vieillard. Par exemple chez les nouveaux né et les nourrissons certains antibiotiques sont déconseillés voire contre indiqués (Phénicolé, Cyclines, Quinolones, et Sulfamides).

Il faut ensuite rechercher une éventuelle insuffisance rénale et hépatocellulaire ou toute autre situation pouvant entraîner une modification du volume de distribution (Ascite, grossesse, œdème).

Les insuffisances rénales et hépatiques nécessitent l'ajustement des doses d'antibiotiques (Aminosides et insuffisance rénale) voire la contre-indication de certains (Isoniazide et insuffisance hépatique). L'immunodépression et les allergies vraies sont également à prendre en compte avant toute antibiothérapie.

b. Critères bactériologiques

Le premier objectif de l'antibiothérapie est d'être efficace sur la bactérie en cause. Lorsque l'antibiothérapie est débutée avant tout prélèvement bactériologique, la prescription doit tenir compte des données épidémiologiques du patient, la clinique, la porte d'entrée et des données écologiques et bactériologiques locales d'antibiorésistance.

Il est alors question de « pari bactériologique » basé sur la probabilité de responsabilité d'une bactérie : par exemple *E. coli* dans les infections urinaires, le pneumocoque dans les pneumonies communautaires de l'adulte ou les staphylocoques dans certaines infections cutanées. Certaines infections seront plutôt mono-microbienne (méningite, pneumopathie, septicémie, infection sur matériel) et d'autres volontiers poly-microbiennes (infections abdominales, abcès, ulcères, pied diabétique.).

Après l'arrivée du résultat microbiologique, une désescalade peut être réalisée fonction de l'antibiogramme [37]. Il convient de recourir à une étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations afin de choisir un antibiotique moins sélectionnant (aussi efficace avec un spectre plus étroit) et moins coûteux auquel la souche isolée est la plus sensible.

Dans tous les cas, il est indispensable de reconsidérer la signification des examens microbiologiques initiaux [57] :

- 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)

c. Critères stratégiques et pharmacologiques

Le deuxième objectif essentiel de l'antibiothérapie est d'être efficace au site de l'infection. Sa concentration tissulaire doit être au moins égale à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et si possible à la concentration minimale bactéricide (CMB) du germe responsable. Ceci dépend de nombreux paramètres qui constituent la

pharmacocinétique de l'antibiotique, ces paramètres pharmacocinétiques peuvent influencer sur la prescription.

Les caractéristiques de bactéricidie dépendent principalement du caractère « concentration dépendant » ou « temps dépendant » de l'antibiotique. Pour les antibiotiques temps dépendants comme les Bêta-lactamines ou les Glycopeptides, l'effet thérapeutique survient lorsque la concentration au site de l'infection est supérieure à la CMI pendant un temps maximum.

Pour les antibiotiques « concentration dépendants » comme les Fluoroquinolones ou les Aminosides, l'effet bactéricide intervient quand la concentration dépasse 8 à 10 fois la CMI, la dose maximale dépendant essentiellement de la toxicité. L'efficacité (pharmacodynamie, PD) des antibiotiques temps dépendants est donc très sensible aux modifications pharmacocinétiques (PK).

Les modifications du PK/PD des antibiotiques chez les patients de réanimation sont plurifactorielles. Le volume de distribution de l'antibiotique (VD) et sa clairance (CL) sont les deux principaux paramètres influençant la pharmacocinétique d'un antibiotique en réanimation. La connaissance de critères d'absorption et de diffusion permet le choix d'un antibiotique efficace au niveau même du site de l'infection.

Tableau 10 : Classification des antibiotiques en fonction de leur profil de bactéricidie.

Surtout concentration dépendante	Surtout temps dépendant
Aminosides Fluoroquinolones Métronidazole	Bêta-lactamines Glycopeptides Macrolides Clindamycine Linezolide

Forrest et al. [58] ont montré que la probabilité de succès ou d'échec thérapeutique dans le traitement des infections sévères (essentiellement respiratoires basses) par Fluoroquinolones chez des patients de réanimation était directement corrélée aux paramètres pharmacodynamiques.

De nombreuses études ont montré l'impact de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale sur le pronostic en termes de mortalité des bactériémies [59], des pneumonies [60-61], des péritonites [62] ou des infections sévères de réanimation [63]. L'inadéquation de l'antibiothérapie initiale, source de retard thérapeutique, est associée à une surmortalité importante.

Dans le cadre des PNAVM, la proportion d'antibiothérapies inadéquates varie entre 22 et 73 %, essentiellement en raison de bactéries multi résistantes, dont *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii* et *Staphylococcus Aureus* résistant à la méticilline (SARM), associés à 60 à 80 % des traitements inadaptés [64].

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 [65].

Finalement, on note que Kumar et al, ont démontré, en matière d'infection sévère, que chaque heure de retard dans l'administration de la première dose d'antibiotique est associée à une surmortalité d'environ 7 % [66].

3. Voies d'administration d'antibiotiques dans notre service

Le choix de la voie d'administration est conditionné par plusieurs facteurs [67]:

- Disponibilité de la présentation de l'antibiotique
- L'urgence thérapeutique
- La nature du site infectieux
- L'état du réseau veineux du malade
- La possibilité d'une administration d'emblée de la voie orale
- Les traitements associés

Dans notre service de réanimation les voies d'administration utilisées sont les suivantes.

a. La voie intraveineuse

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. Elle exige une asepsie rigoureuse et une préservation du capital veineux en cas de traitement parentéral prolongé. Elle peut être d'une durée brève par injection intra veineuse directe ou de longue durée par une perfusion continue. C'est la voie de prédilection dans notre service et elle concerne les antibiotiques suivants :

- **Les Bêta-lactamines**

Les bêta-lactamines étaient les antibiotiques les plus prescrits dans notre service. Ce sont des antibiotiques temps-dépendants. L'objectif pharmacocinétique est d'atteindre une concentration plasmatique supérieure à 5 fois la CMI pendant un temps maximal, ce qui plaide pour une administration continue.

- **Les Aminosides**

Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants dont l'efficacité est corrélée au pic de concentration d'antibiotiques (Cmax) par rapport à

la CMI. La prescription de ces antibiotiques répond donc à plusieurs critères importants. Une dose unique journalière est administrée vu que la vitesse de bactéricidie de ces antibiotiques est corrélée à la Cmax et non pas au temps passé au-dessus de la CMI. De plus l'effet post-antibiotique important permet d'envisager cette dose unique.

- **Les Glycopeptides**

Les Glycopeptides sont des antibiotiques principalement utilisés pour leur activité anti- SARM/SERM (Staphylococcus aureus/epidermidis résistants à la méticiline). Ils sont représentés par la Vancomycine et la Teicoplanine. Ce sont des antibiotiques temps dépendants, de bactéricidie lente sans effet post-antibiotique. Ces antibiotiques doivent donc être administrés en continu afin d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques mais également afin de diminuer les effets indésirables notamment rénaux.

- **Les Fluoroquinolones**

Les Fluroquinolones sont des bactéricides rapides concentration dépendants à spectre antibactérien large, dont l'efficacité est corrélée au pic de concentration d'antibiotiques Cmax par rapport à la CMI. Ils sont donc administrés par perfusion lente de 30 minutes. Ces antibiotiques sont lipophiles et peu affectés par l'inflation hydrosodé des patients en choc septique.

- b. La nébulisation**

La nébulisation est un traitement local qui permet de déposer dans les petites voies aériennes et dans les alvéoles une grande quantité de médicament, rapidement disponible au site d'action, tout en en limitant les effets systémiques. [68]

L'administration d'antibiotiques par voie inhalée doit respecter des règles précises pour que l'antibiotique puisse diffuser à l'ensemble de l'arbre trachéo-

bronchique. Pour augmenter la concentration parenchymateuse d'antibiotique, le mode de ventilation doit être en volume contrôlé ; le volume courant doit être réglé à 500 mL (ou plus) chez l'adulte, avec une augmentation du temps inspiratoire (augmentation du rapport I:E à 1/1,5).

Pour les patients sous ventilation mécanique souffrant de pneumonies, l'administration des antibiotiques par voie inhalée permet d'atteindre des concentrations pulmonaires supérieures à 100 fois la CMI, même pour des bactéries hautement résistantes tout en permettant une diminution de la toxicité systémique ainsi que l'apparition de résistances bactériennes.

Les principaux antibiotiques concernés par cette voie d'administration dans notre service sont l'Amikacine qu'on prescrit à raison de 250mg/6h et la Colistine 1MU/8h.

La nébulisation d'antibiotiques permet d'élargir le spectre de certains antibiotiques en induisant des concentrations alvéolaires largement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices ; ces concentrations ne pourraient pas être atteintes par voie intraveineuse car les posologies nécessaires pour les obtenir ne seraient pas tolérées.

c. La voie orale

La voie orale est indiquée si les bactéries en cause sont régulièrement sensibles, si l'infection n'est pas sévère (ORL, respiratoire, digestive) et si la biodisponibilité est bonne. Elle doit être préférée chaque fois que c'est possible mais est rarement utilisée dans notre service vu que la majorité des patients sont intubés. C'est souvent la voie de relais pour la voie injectable, elle oblige à veiller à l'intégrité du tube digestif (intégrité anatomique et fonctionnelle), à l'absence d'interférences médicamenteuses ou alimentaires au niveau de l'absorption, à une observance thérapeutique parfaite et

à la bioéquivalence des formes injectables et orales. Les antibiotiques prescrits par voie orale dans notre service étaient la Ciprofloxacine et Sulfaméthoxazole/Triméthoprimé pour le traitement de certaines infections respiratoires.

d. La voie intraventriculaire

Elle est utilisée principalement dans le traitement antibiotique des méningites à *Acinetobacter Baumannii* par l'injection de Colistine à travers le drain de la dérivation ventriculaire externe. [69]

VI. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves

L'antibiothérapie dite « probabiliste » correspond à une prescription d'antibiotique réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection [70]. Elle doit alors correspondre au traitement admis pour être régulièrement efficace dans la situation en cause. Il ne s'agit pas d'une antibiothérapie « à l'aveugle » mais bien au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour avoir une antibiothérapie optimale.

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste répond aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie. Elle repose par conséquent sur le contexte clinique, sur l'écologie du service mais aussi sur la connaissance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes classes d'antibiotiques. Nous avons reporté les recommandations d'antibiothérapie probabiliste de la société française d'anesthésie et de réanimation pour chaque type d'infection. [71]

1. Pneumopathie nosocomiale

Les pneumonies nosocomiales sont responsables d'environ la moitié des infections acquises dans les services de réanimation et représentent l'une des principales raisons de la prescription d'antibiotiques dans ces unités [72,73]. Elles sont par ailleurs associées à une morbi-mortalité importante, en particulier en prolongeant la durée de la ventilation mécanique [72].

Une antibiothérapie précoce adéquate diminue la mortalité des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Le début du traitement antibiotique probabiliste doit se faire rapidement, des prélèvements bactériologiques fiables ayant été réalisés pour adaptation antibiotique ultérieure indispensable. Les schémas antibiotiques doivent prendre en compte l'écologie microbienne locale, le profil de sensibilité des principales bactéries nosocomiales du service de réanimation et la durée de ventilation mécanique avant la pneumonie nosocomiale.

Ainsi, deux situations peuvent être schématisées :

PAV précoce < 7 jours, sans antibiothérapie préalable	PAV tardive > 7 jours ou PAV précoce mais avec antibiothérapie préalable ou Hospitalisation antérieure dans un service à risque	Prise en compte de <i>Legionella</i> si facteurs de risque et/ou antigènes urinaires positifs.
Céfotaxime ou Céftriaxone ou Amoxicilline + acide clavulanique	Bêtalactamine anti- <i>P.aeruginosa</i> + Amikacine ou Ciprofloxacine ; En association avec la vancomycine si facteurs de risque de SDMR.	

La durée optimale du traitement antibiotique qu'elles nécessitent reste mal documentée. Un traitement antibiotique trop court fait courir un risque de rechute ou d'échec clinique. À l'inverse, une antibiothérapie prolongée comporte le risque de favoriser l'émergence de bactéries multi résistantes, multiplie celui de provoquer des effets secondaires dus à l'antibiothérapie et n'est pas favorable en termes d'économie de la santé. [74]

Il faut donc un retour à l'antibiothérapie la plus simple et efficace dès que possible. Cette stratégie nécessite des prélèvements fiables et réalisés avant tout traitement ainsi que la réalisation d'un antibiogramme si la culture est positive. Les résultats de la culture avec antibiogrammes de prélèvements fiables permettront une « désescalade thérapeutique » secondaire indispensable.

2. Pneumopathie communautaire

La conférence de consensus sur les pneumopathies communautaires permet de recommander le schéma thérapeutique suivant :

Association d'antibiotiques administrés par voie intraveineuse :

Amoxicilline /acide clavulanique (2g/8h) ou Céfotaxime (2g/8h) ou Céftriaxone (2g/j)	Plus	Érythromycine (1g/8h) ou Ofloxacin (200mg/12h) ou Lévofoxacin (500mg/12h)
En cas d'allergie prouvée à la famille des pénicillines et aux C3G : Glycopeptide + Ofloxacin		

Concernant la durée du traitement, il est intéressant de noter que les recommandations récentes, qu'il s'agisse de celles faites par l'ATS (American Thoracic Society) ou par la Société européenne de pneumologie proposent de raccourcir la durée de traitement à sept à dix jours [75,76]. Les seuls cas où un traitement plus long (14 jours) est recommandé, sont ceux correspondants aux infections dues à *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* [75,76]. Là encore, ces recommandations sont essentiellement fondées sur le fait que tous les travaux ayant évalué la résolution des signes cliniques d'infection ont montré qu'en cas d'évolution favorable celle-ci survenait en trois ou quatre jours, autorisant donc un traitement relativement court et aussi un relais rapide de la voie intraveineuse vers la voie orale [77,78].

3. Méningite communautaire

Les signes de gravité d'une méningite bactérienne imposant l'hospitalisation en réanimation sont la présence d'un état de choc (purpura fulminans), de signes de localisation ou de troubles graves de la conscience (Score de Glasgow < 8).

Si purpura fulminans	Si méningite avec signes neurologiques de localisation
C3G (Céfotaxime ou Céftriaxone) en intra veineuse immédiatement et avant même la ponction lombaire	C3G + Vancomycine puis TDM cérébral et PL

L'antibiothérapie est par la suite en fonction de l'examen direct du LCR. Si l'examen direct est négatif, le traitement dépendra de la cellularité et de la biochimie du LCR :

LCR trouble (PNN) et glycorachie basse	LCR clair lymphocytaire et glycorachie basse	LCR lymphocytaire et glycorachie normale
Ceftriaxone + Vancomycine	Amoxicilline + Gentamicine + Antibiothérapie antituberculeuse	Aciclovir

4. Méningite nosocomiale et abcès cérébral postopératoire

Elles sont en général consécutives à une intervention neurochirurgicale, à un traumatisme touchant le système nerveux central ou à la mise en place d'une dérivation du liquide céphalorachidien. L'examen bactériologique du LCR doit être systématique avant toute antibiothérapie.

Proposition d'antibiothérapie probabiliste :

Méningites postopératoires	Méningites post-traumatiques
Céfotaxime + Fosfomycine en première intention En fonction de la bactérie suspectée : Céftazidime, Imipénème, Fluoroquinolones ou Vancomycine.	Amoxicilline

5. Infection urinaire communautaire

Le traitement des IU avec atteinte parenchymateuse nécessite une bonne pénétration tissulaire et une élimination urinaire sous forme active. Au regard de l'évolution de la résistance d'E. Coli et de l'arsenal thérapeutique, le choix de l'antibiothérapie des pyélonéphrites communautaires repose sur les Fluoroquinolones (Ofloxacin ou Ciprofloxacin) et sur les C3G (Céfotaxime ou Ceftriaxone).

Une bithérapie est nécessaire dans les formes graves avec retentissement hémodynamique :

C3G + Fluoroquinolones ou Aminocide (Netilmicine ou Gentamicine)	Si allergie aux Bêtalactamines Fluoroquinolones + Aminocide
--	--

La durée standard de traitement pour les patients admis pour pyélonéphrite aiguë avec sepsis sévère ou état de choc reste donc de 14 jours (comprenant le relais oral). [74]

6. Infection urinaire nosocomiale

En cas d'infection nosocomiale, et en particulier dans les suites d'une intervention urologique, le choix d'une antibiothérapie doit être discuté au cas par cas en fonction de l'existence d'une éventuelle colonisation, de l'écologie du service et du résultat de l'examen direct de l'ECBU.

7. Péritonite communautaire et nosocomiale

Différents schémas d'antibiothérapie sont possibles en fonction du caractère communautaire ou nosocomiale de l'infection. Le traitement médical sera toujours associé au traitement chirurgical quand il est réalisable.

Péritonites communautaires	Péritonites nosocomiales et postopératoires
Amoxicilline acide clavulanique (2g x 3/j) + Aminoside (Gentamicine ou Netilmicine 5 mg/kg)	Pipéracilline-tazobactam (4,5 g x 4/jour) + Amikacine (20 mg/kg x 1/jour)
Ticarcilline-acide clavulanique (5g x 3/j) + Aminoside	Imipénème (1 g x 3/jour) + Amikacine (20 mg/kg).
Céfotaxime ou Ceftriaxone + Imidazolé	Vancomycine (15 mg/kg) si SARM ou entérocoque résistant à l'amoxicilline ± Fluconazole (800 mg/jour).

8. Infection cutanée et des tissus mous

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste (dont la diffusion tissulaire est très médiocre dans ces conditions) repose sur la localisation, la classification clinico-biologique et sur les données de l'examen direct :

Atteinte des membres et de la région cervico-faciale	Gangrène périnéale communautaire	Gangrène postopératoire
Amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3 /j) + Gentamicine ou Nétilmicine (5 mg/kg/j)	Céfotaxime ou Ceftriaxone + Métronidazole ou Amoxicilline-acide clavulanique + Gentamicine ou Nétilmicine	Pipéracilline-Tazobactam (16g/j) ou Imipénème (1g x 3 /j) + Amikacine (20 mg/kg/j)

9. Infection sur cathéter

Il s'agit quasiment toujours d'une infection nosocomiale exposant à un risque élevée d'infection par une bactérie multi-résistante. L'antibiothérapie doit être anti staphylococcique et anti BGN.

Les schémas suivants peuvent être proposés :

Vancomycine (15 mg/kg × 2) + Céfépime (2g × 2) + Gentamicine	ou	Vancomycine (15 mg/kg × 2) + Céftazidime + Amikacine	ou	Vancomycine + Imipénème + Amikacine
--	----	--	----	---

- Si facteurs de risque d'infection à levures : discussion d'antifongique.

L'adaptation à l'antibiogramme est impérative lors du retour de la culture du cathéter et des hémocultures.

10. Sepsis sans porte d'entrée suspectée

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste tient compte du caractère communautaire ou nosocomial de la situation justifiant le traitement :

Infection communautaire	Infection nosocomiale
C3G (Céfotaxime ou Ceftriaxone) + Gentamicine ou Nétilmicine + Métronidazole	Imipénème ou Ceftazidime ou Céfépime + Amikacine + Vancomycine ± Métronidazole

**Tableau 11 : Principaux antibiotiques prescrits lors d'une antibiothérapie
probabiliste**

(Posologies de la première injection et mode d'administration)

Référentiel de la Société française d'anesthésie et de réanimation [71]

Familles	Antibiotiques (DCI)	Posologie de la première injection	Mode d'administration
Bêtalactamines	Amoxicilline	2g	IvI**
	Amoxicilline+Acide clavulanique	2g	IvI**
	Oxacilline	1g	IvI**
	Ticarcilline	5g	IvI**
	Pipéracilline	4g	IvI**
	Pipéracilline + Tazobactam	4g	IvI**
C3G	Céfotaxime	2g	IvI**
	Céftriaxone	2g	IvI**
	Ceftazidime	2g	IvI**
	Céfépime	2g	IvI**
Carbapénème	Imipénème	1g	IvI**
Aminosides	Gentamicine	5mg/kg	Perf. 30 min
	Nétilmicine	5mg/kg	Perf. 30 min
	Amikacine	20mg/kg	Perf. 30 min
	Tobramycine	5mg/kg	Perf. 30 min
Glycopeptides	Vancomycine	15mg/kg	Perf. 1 heure
Divers anti-staph	Rifampicine	10mg/kg	Perf. ou PO
	Fosfomycine	4g	Perf.
Fluoroquinolones	Ofloxacin	400mg	IvI ou PO
	Ciprofloxacine	400mg ou 800mg*	IvI ou PO
	Lévofloxacine	500mg	IvI
Macrolides	Érythromycine	1g	IvI
	Spiramycine	3MU	IvI
	Métronidazole	500mg	Perf. 30 min

Posologie proposée uniquement chez l'adulte, dans la majorité des situations de sepsis grave.

* Si suspicion de P.aeruginosa

** Sur 24h à la SAP

VII. Consommation des antibiotiques en réanimation

La consommation globale d'antibiotiques a connu une augmentation considérable au niveau mondial. Un rapport de la PNAS s'appuyant sur l'étude de 76 pays révèle une hausse de 65% entre 2000 et 2015 tout en rappelant que la résistance bactérienne conduite par cette consommation constitue une menace sanitaire mondiale grandissante. [79]

Au Maroc comme à l'échelle mondiale, la consommation des antibiotiques est une préoccupation majeure du système de santé. Selon les données de l'International Medical Statistics (IMS) sur le développement de la consommation d'antibiotiques, les marocains ont, en 10 ans, augmentés leur consommation d'antibiotiques de 42 %, soit 7,01 DDJ/1000hab/J en 1994 contre 9,96 DDJ/1000 hab/J en 2004 [80].

Une autre étude réalisée par Inouss et al. a démontré que la consommation des antibiotiques au Maroc a augmenté en passant de 9,68 DDJ/1000 Hab/jour en 2003 à 13,85 DDJ/1000Hab/jour en 2012 [81]. La consommation globale d'antibiotiques en 2012 était prédominée par la classe des Pénicillines à large spectre à raison de 59%, suivie par les Tétracyclines et les Macrolides. [81]

Le développement perpétuel de nouvelles résistances bactériennes est un problème majeur de l'antibiothérapie en ville mais surtout en milieu hospitalier. Ce qui impose la réadaptation régulière, qualitative et quantitative des traitements. Le lien causal entre la consommation d'antibiotiques et l'incidence de résistances bactériennes a été confirmé par plusieurs auteurs que ce soit pour un patient donné ou plus largement au niveau d'une population hospitalière [82–83]. Dans ces conditions, une sur prescription ou une prescription inadaptée peut majorer le développement des résistances bactériennes [84,85]. Les unités de réanimation sont soumises à une pression de sélection de germes multi-résistants aux concentrations

minimales inhibitrices élevées, ce qui réduit les alternatives thérapeutiques et conduit à des posologies élevées et/ou à des associations d'antibiotiques. Ceci créer un cercle vicieux et un lien complexe entre consommation d'antibiotique et développement de résistances bactériennes.

Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital doit intégrer des données de consommations et une surveillance étroite de la résistance aux antibiotiques. C'est pourquoi évaluer la consommation des antibiotiques constitue le premier pas sur le chemin de la rationalisation de l'utilisation.

De multiples études ont montré que plus de 60 à 70 % des patients ont été sous antibiothérapie à un moment donné de l'hospitalisation [86].

Dans un même hôpital, la consommation d'antibiotiques varie d'un service à un autre, elle est dix fois plus importante dans les unités de réanimation que dans les services de médecine [87].

Selon une étude réalisée par le réseau ATB Raisin en 2016 concernant plusieurs établissements de santé français, les quantités d'antibiotiques consommés variaient en fonction de l'activité clinique. Les plus faibles consommations étaient observées en psychiatrie 60 DDJ/1 000 JH, et soins de longue durée 78 DDJ/1 000 JH ; les plus importantes en maladies infectieuses 1949 DDJ/1 000 JH et réanimation 1468 DDJ/1 000 JH. [88]

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 démarches de qualité des soins.

Notre étude rapporte une idée générale sur la consommation d'antibiotiques dans notre service de réanimation.

Nous avons évalué la consommation d'antibiotiques en réanimation A1 en DDJ/1000JH et comparé les résultats de notre série avec ceux du service de réanimation militaire [21] et de réanimation du CHU de Marrakech [50]. Nous avons également comparé nos résultats avec ceux du réseau ATB Raisin. [88]

Tableau 12 : Comparaison de la consommation d'antibiotiques dans différents services de réanimation

Classe d'antibiotique		Réanimation A1 (DDJ/1000 JH)	Réanimation militaire Marrakech 2015 (DDJ/1000JH)	Réanimation CHU Marrakech 2009 (DDJ/1000JH)	Réanimations Réseau ATB RAISIN 2016 (DDJ/1000JH)
Bêta-lactamines	Pénicillines	233,82	679,63	209,2	686
	Carbapénèmes	107,33	55,93	44,8	93
	Céphalosporines	315,75	272,74	202,7	251
Glycopeptides		37,65	36,4	57	56
Polymixines		239,17	0	0	0
Aminosides		113,77	157,23	137,2	107
Macrolides		2,51	20,57	0	74
Cyclines		87,25	10,55	0	0
Quinolones	Fluoroquinolones	262,51	177,28	225,2	105
Sulfamides		5,02	0	0	0
Produits nitrés	Nitro-imidazolés	76,58	80,86	134,9	55
Total		1481,36	1570,11	1020,1	1468

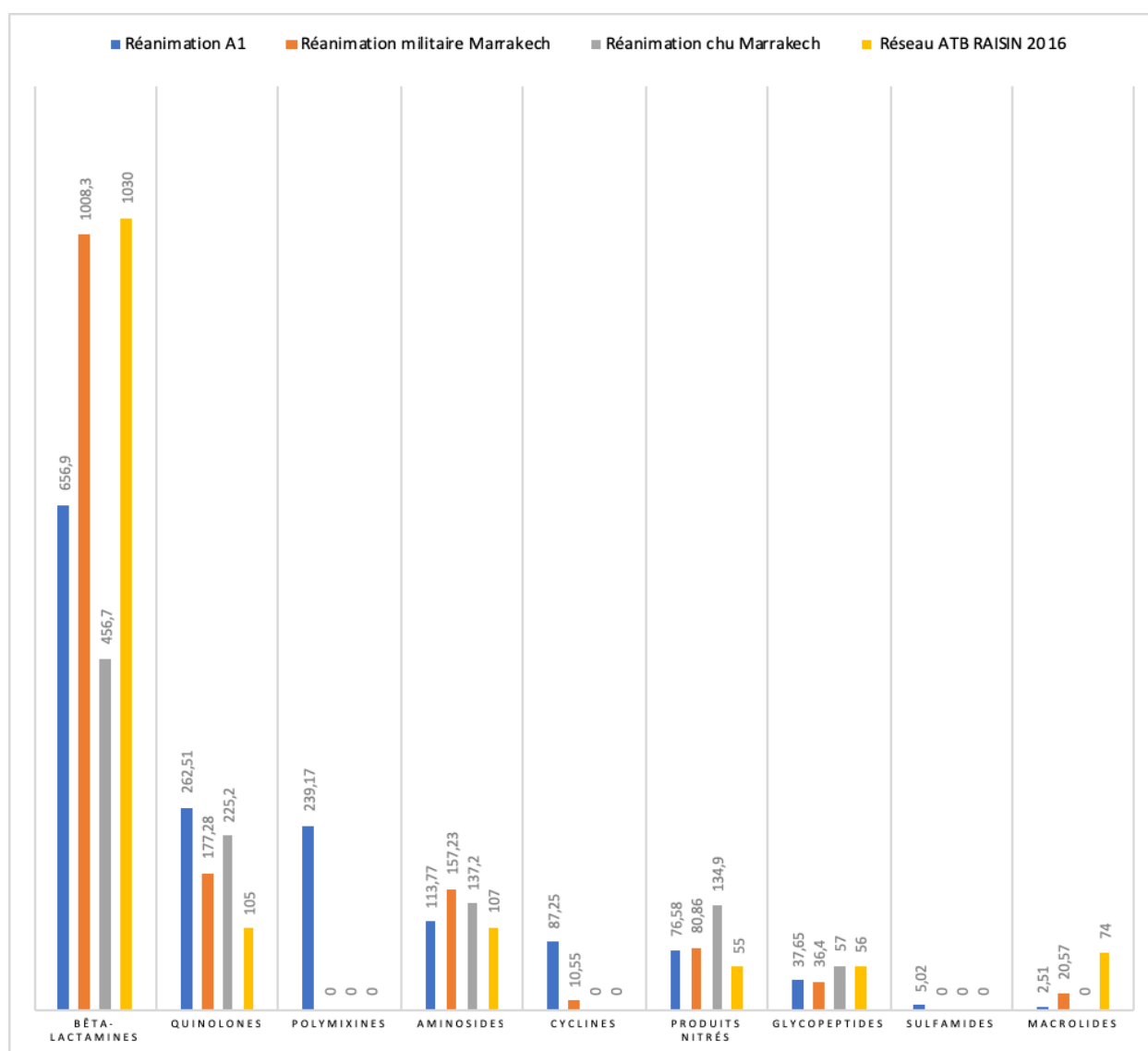


Figure 19 : Comparaison de la consommation d'antibiotiques dans différents services de réanimation en DDJ/1000JH

Notre service a cumulé un total de 1481,36 DDJ/1000JH ce qui est comparable aux résultats retrouvés par ATB RAISIN et par Lahoudri et al. en réanimation militaire à Marrakech. Les antibiotiques utilisés diffèrent pourtant d'un service à un autre dépendamment des protocoles propres à chaque service et de la disponibilité des antibiotiques dans les différents hôpitaux.

Dans notre série les Bêta-lactamines représentaient la classe d'antibiotique la plus consommés avec 656,9 DDJ/1000JH équivalent à 44,34%. C'est également le cas pour tous les autres services de réanimation suscités. Les Bêta-lactamines sont donc des armes anti-infectieuses essentielles et considérablement prescrites en réanimation. Elles sont nettement plus utilisées au service de réanimation militaire de Marrakech avec 1008,3 DDJ/1000JH ce qui représente une consommation 5 fois plus importante que les Quinolones : la seconde classe la plus prescrite dans ce même service.

Dans notre formation, la Ceftriaxone était la Bêta-lactamine la plus prescrite surtout dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste. L'association amoxicilline-acide clavulanique était en 2^{ème} position des Bêta-lactamines les plus prescrites, elle représentait la quasi-totalité des antibioprophylaxies chirurgicales du service.

Les Quinolones, plus particulièrement les Fluoroquinolones étaient en 2^{ème} position avec 262,51 DDJ/1000JH c'est à dire 17,72% des antibiotiques consommés. L'amoxicilline protégée, les céphalosporines et les fluoroquinolones sont identifiés comme particulièrement générateurs de résistances bactériennes [89]. Ils représentaient pourtant 54,54% de l'ensemble des antibiotiques consommés dans notre service. Mais contrairement aux deux séries de Marrakech où les Aminosides occupent la 3^{ème} place, c'est les Polymixines qui étaient en 3^{ème} position dans notre série. Ces derniers représentés par la Colistine, comptaient pour 239,17 DDJ/1000JH soit 16,15% des antibiotiques utilisés dans notre formation et n'étaient pas du tout utilisés dans les autres services de réanimation suscités. La colistine est pourtant considérée comme un antibiotique de dernier recours par l'ANSM c'est à dire prescrit si aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible [89]

D'autres classes d'antibiotiques tels que les Cyclines ou les Sulfamides étaient utilisés uniquement dans notre formation mais ne l'étaient pas dans les autres services de réanimation sus cité.

Les résultats comparatifs étayés ci-dessus montrent clairement que la consommation des antibiotiques en réanimation est élevée. La sévérité des pathologies infectieuses retrouvés en réanimation contribue, de façon majoritaire, aux volumes d'antibiotiques consommés. En effet, les patients admis sont lourds et souffrent de pathologies qui requièrent des associations d'antibiotiques à posologie élevée. Ces patients présentent également des comorbidités, tels que le diabète ou l'immunodépression, qui peuvent favoriser diverses complications infectieuses.

Un éventail plus large d'antibiotiques regroupant plusieurs classes différentes a été consommé dans notre service de réanimation, avec une utilisation importante des antibiotiques dits de dernier recours, mais la consommation totale en antibiotiques reste néanmoins comparable à celle des autres formations décrites.

VIII. Pharmaco économie des antibiotiques

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 [90].

Les unités de réanimation et de soins intensifs consomment globalement plus du quart des budgets hospitaliers [91]. 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. De 45 à 90 % des patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs reçoivent une antibiothérapie.

Les antibiotiques et les antifongiques représentent 25 % des dépenses pharmaceutiques en réanimation médicale et 12,5 % en réanimation chirurgicale. Dès lors, on conçoit que les services de réanimation constituent une cible de prédilection pour les programmes de monitoring pharmaceutique et de contrôle des coûts.

Dans notre formation le coût direct de la consommation d'antibiotique s'élevait à 438.153,1 Dirhams durant la période étudiée.

Nous avons comparé le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation de différents services de réanimation. [21,50]

Tableau 13 : Cout direct moyen en Dhs par journée d'hospitalisation dans différents services de réanimation

Service	Réanimation A1 du CHU de Fès	Réanimation de l'hôpital militaire de Marrakech [21]	Réanimation du CHU de Marrakech [50]
Coût pharmaceutique moyen/ JH	275 Dhs/JH	160,72 Dhs/JH	323,9 Dhs/JH

Notre service a un coût pharmaceutique moyen de l'antibiothérapie inférieur à celui de la réanimation du CHU de Marrakech, mais beaucoup plus élevé que l'hôpital militaire de cette même ville.

Dans une étude pharmaco-économique d'observation réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 750 services français de réanimation médico-chirurgicale ou chirurgicale [92], la consommation moyenne d'antibiotique était équivalente à 470 dhs/JH. Dans cette étude il existait des écarts dans les dépenses d'antibiotiques d'une unité à l'autre, mais sans disproportion ni variabilité majeures, tout en notant le fait que les CHU/CHR utilisaient un panel de molécules plus important.

Remarque importante, ces résultats doivent être interprétés avec précautions, en fonction du prix d'achat unitaire des antibiotiques, qui varie de façon importante d'un centre 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.

La pharmaco-économie a pour rôle d'additionner de façon rigoureuse l'ensemble des coûts engagés par les divers agents économiques pour évaluer un produit pharmaceutique ; dans ce cas, un antibiotique. Elle définit donc un critère économique qui rejoint les critères majeurs de choix d'un antibiotique qui sont épidémiologique, clinique et bactériologique [93]. Le praticien est ainsi confronté au choix de la stratégie antibiotique la plus efficiente, c'est-à-dire celle qui à cout égal est la plus efficace et la mieux tolérée, ou celle qui à efficacité et tolérance égales est la moins couteuse. [94].

Compte tenu de la structure des coûts hospitaliers, le bénéfice premier escompté d'une approche rationnelle de l'antibiothérapie est d'écourter la durée de séjour en unité de soins intensifs ou en réanimation en améliorant plus rapidement l'état clinique du patient. Ceci suppose à la fois efficacité et bonne tolérance : comme les échecs, les effets indésirables coûtent aussi cher et allongent la durée de séjour. Dans une perspective à plus long terme, le non-développement de résistance est aussi un élément important à prendre en compte dans le bénéfice collectif et individuel, même s'il est encore très difficile de le mesurer.

L'implication des données médico et pharmaco-économiques dans la conduite des stratégies de prise en charge doit s'accroître dans les décennies à venir, à mesure que les moyens d'évaluation offerts par l'informatisation se développent. Cette implication s'inscrit dans une relation triangulaire qui comprend le médecin, le pharmacien et les instances administratives. Bien que chacun de ces acteurs du système de soins ait ses responsabilités et ses objectifs propres, parfois concurrents, voire opposés, tous doivent parvenir à mettre en place un dialogue constructif. Il ne s'agit pas de dépenser moins, mais de dépenser mieux, de façon à offrir à tous les patients le meilleur soin au meilleur coût.

IX. Protocoles d'antibiothérapie en réanimation A1

Nous avons élaboré des stratégies de prise en charge et des protocoles d'antibiothérapie probabiliste, en fonction du site d'infection présumé, et adaptés à l'épidémiologie de notre service de réanimation.

Ces stratégies et protocoles seront instaurés progressivement dans notre service pour optimiser la prescription d'antibiotiques et réduire éventuellement l'incidence des bactéries multi-résistantes.

L'utilisation de protocoles écrits adaptés au service a prouvé son efficacité dans plusieurs études. [95, 96]

Ibrahim et al. ont démontré que le respect d'un protocole de prescription d'antibiotiques a un impact positif sur la réduction de prescriptions inadaptées lors d'infections nosocomiales, et sur la durée totale du traitement antibiotique [95].

Dans une autre étude menée par Raymond et al., l'instauration d'un schéma de prescription d'antibiothérapie empirique prédéterminé a conduit à une réduction des résistances bactériennes, et une diminution de la mortalité due aux infection en réanimation. [96]

1. Stratégie de prélèvement

A chaque admission, on recherche une colonisation bactérienne ou un portage de germe multi résistant. Un écouvillonnage nasal est donc réalisé à la recherche de SARM et un écouvillonnage rectal à la recherche de BLSE. Ces examens sont répétés une fois par semaine.

Les prélèvements à type de PDP, Hémoculture centrale et périphérique, ECBU, la ponction lombaire et le prélèvement au niveau du site opératoire sont fait systématiquement en cas de manifestations septiques.

2. Stratégie de décontamination

Si isolement d'un SARM une décontamination par Mupirocine est prescrite pendant une durée de 5 jours puis arrêtée dès que le prélèvement redevient négatif.

3. Identification des facteurs de risque de portage de germes multi résistants

- Age > 65ans
- Comorbidités : Dialyse, Insuffisance rénale chronique ou BPCO
- Antibiothérapie le mois précédant l'hospitalisation
- Vie en institution
- Portage nasal ou rectal d'un germe multi résistant

4. Protocoles d'antibiothérapie

a. Pneumopathies

Le diagnostic est suspecté devant une fièvre associée à des sécrétions purulente, un foyer pulmonaire, une aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire.

Les pneumopathies sont généralement associées à la ventilation mécanique et sont considérées précoces si elles apparaissent en moins de 7 jours de ventilation, et tardives après 7 jours de ventilation.

i. Pneumopathie précoce

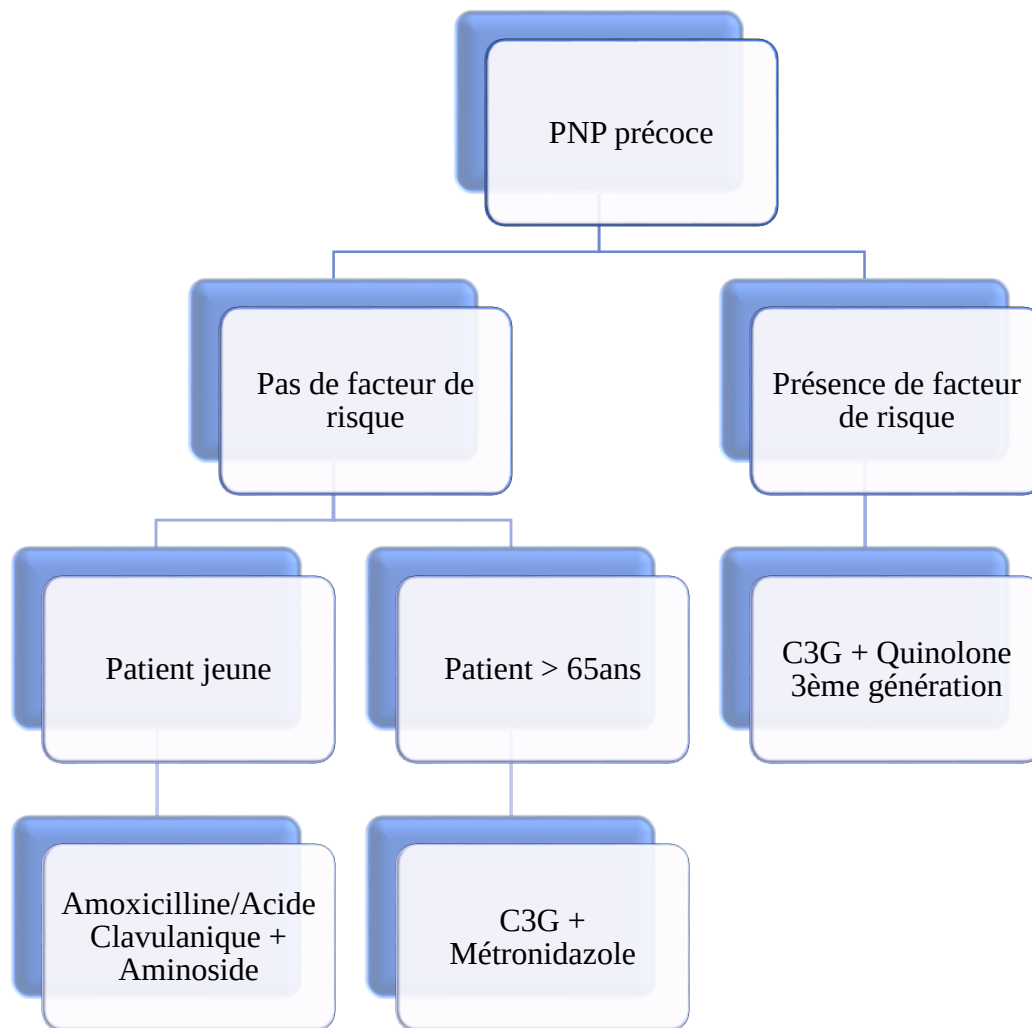


Figure 20 : Protocole d'antibiothérapie d'une pneumopathie précoce en réanimation

A1

ii. Pneumopathie tardive

Dans notre service nous avons une prévalence d'*Acinetobacter Baumannii* et de BLSE fréquemment responsables de pneumopathies.

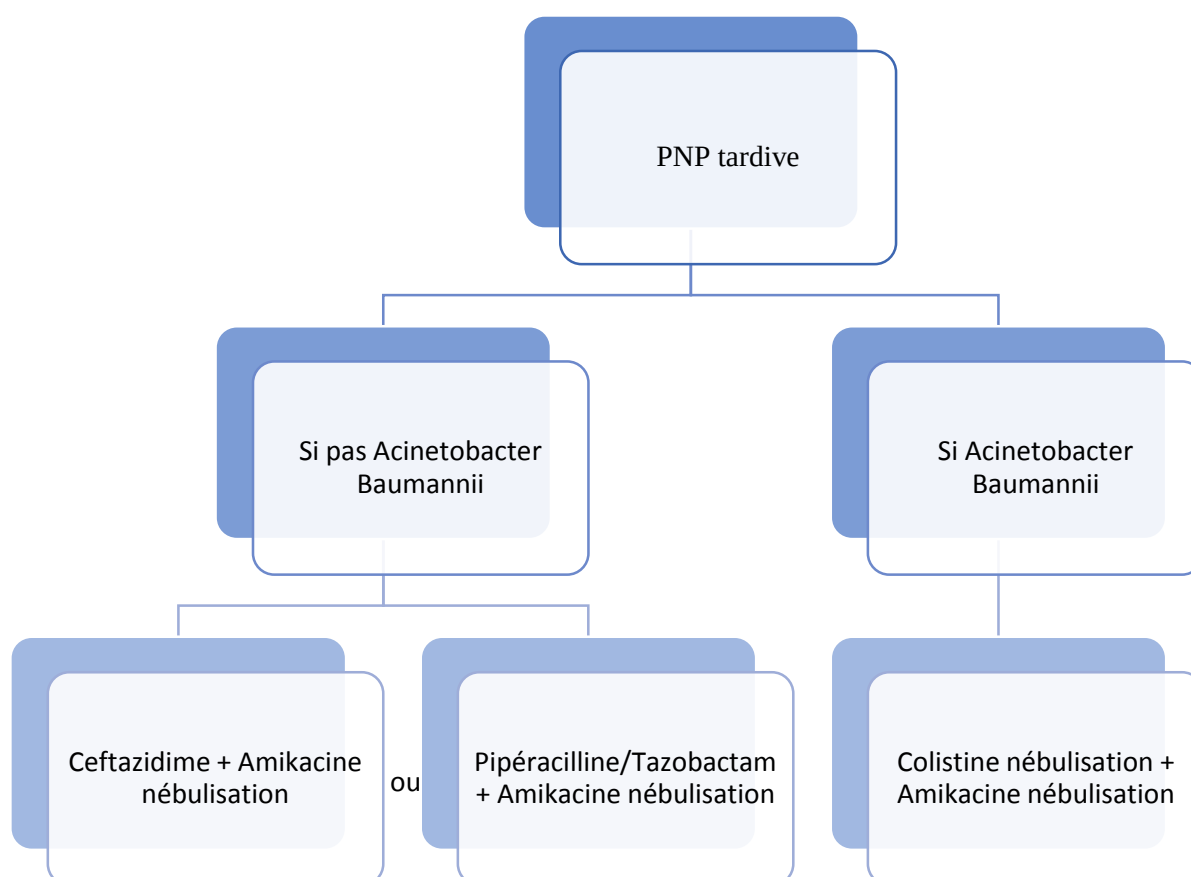


Figure 21 : Protocole d'antibiothérapie d'une pneumopathie tardive en réanimation

A1

b. Bactériémie

Le diagnostic est suspecté en cas de sepsis ou signes locaux d'infection (tunnelite)

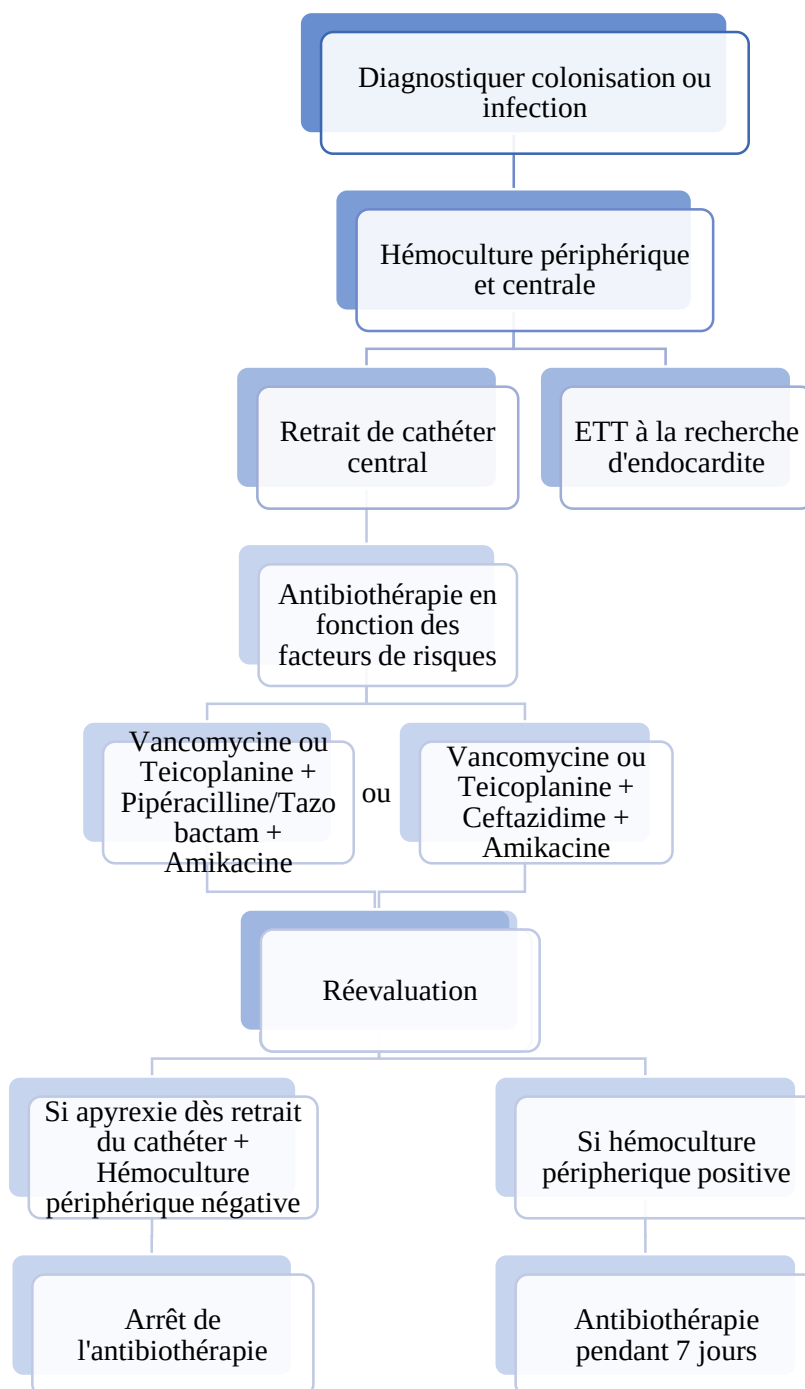


Figure 22 : Protocole d'antibiothérapie d'une bactériémie en réanimation A1

c. Méningite

Le diagnostic est suspecté si le patient présente un sepsis et des troubles de conscience suite à traumatisme crânien grave ou une opération neurochirurgicale.

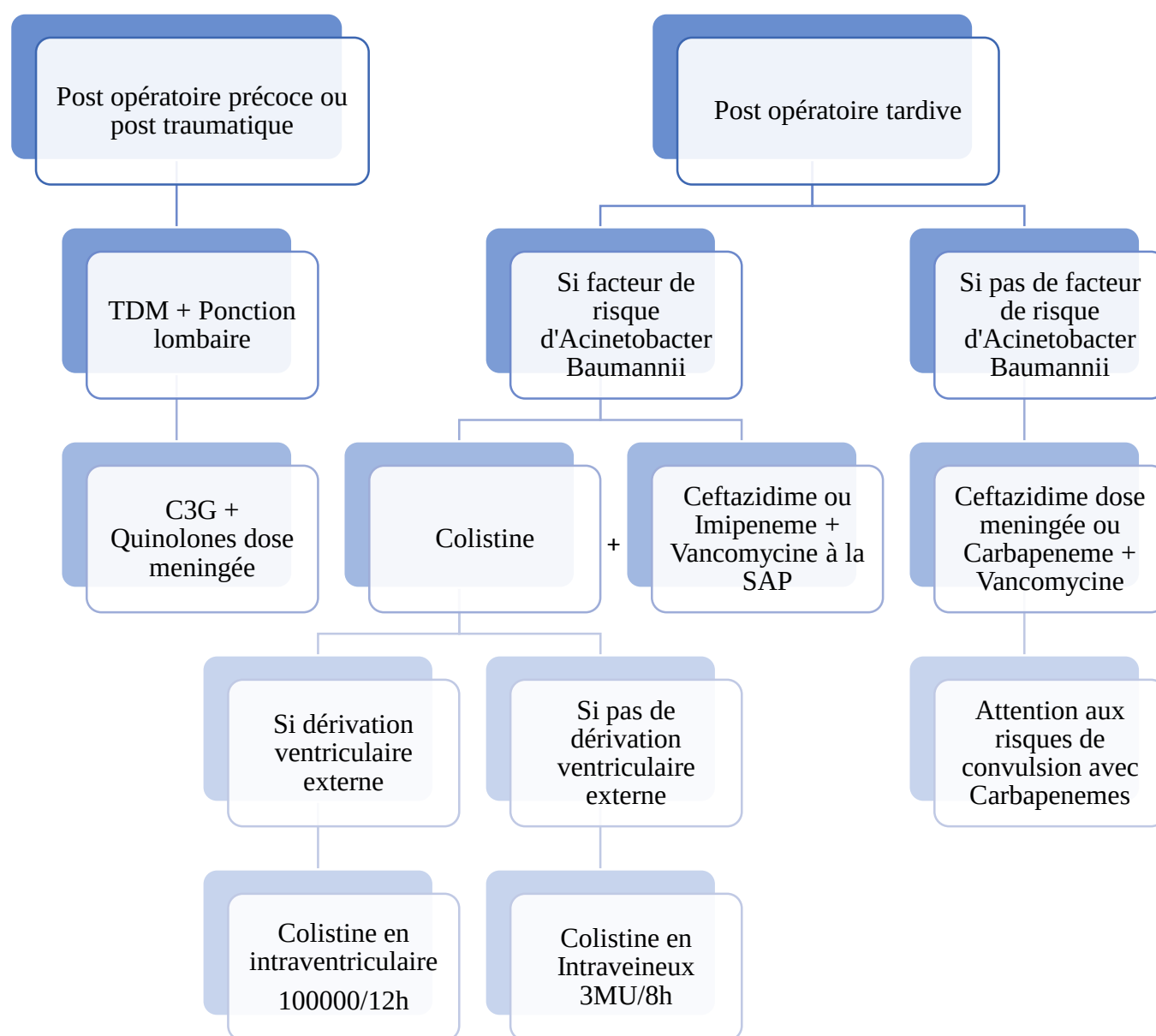


Figure 23 : Protocole d'antibiothérapie d'une méningite en réanimation A1

d. Infection urinaire

Le diagnostic est suspecté en cas de fièvre, purulence urinaire ou sepsis.

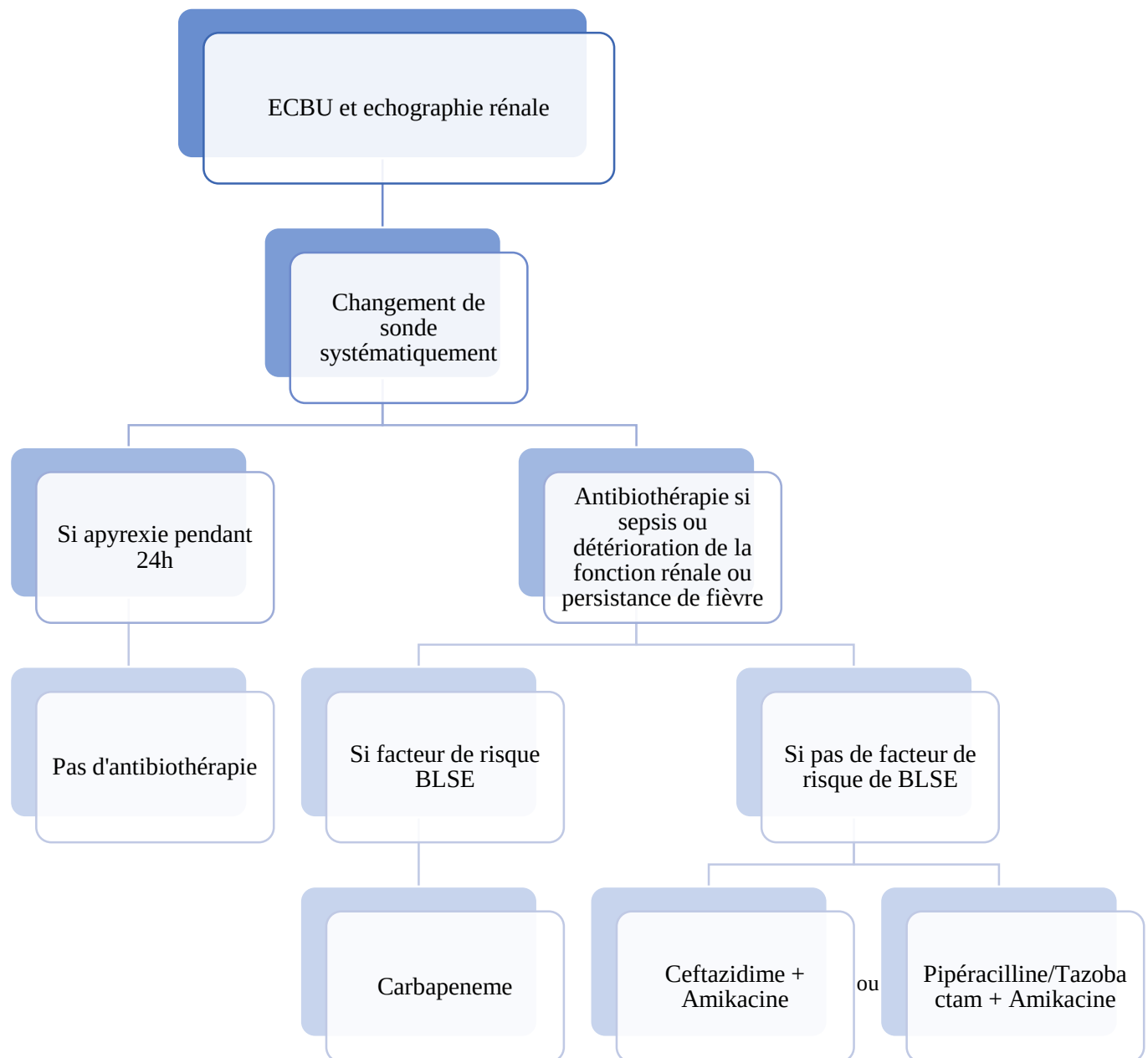


Figure 24 : Protocole d’antibiothérapie d’une infection urinaire en réanimation A1

Recommandations

Dans notre service, la consommation élevée d'antibiotiques est inextricablement liée à l'émergence et la dissémination de bactéries multi-résistantes. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques se traduit dans la pratique hospitalière par une augmentation de la morbidité et parfois de la mortalité, ainsi que des coûts d'hospitalisation. L'apparition de microorganismes résistants à l'ensemble des antibiotiques disponibles fait craindre un retour à l'ère pré-antibiotique et doit entraîner une modification urgente des pratiques de prescription des antibiotiques.

Le coût direct de l'antibiothérapie dans notre service est aussi important que leur consommation. Médecine et économie ont classiquement des intérêts contradictoires, mais il est pourtant indispensable d'aboutir à une conciliation optimale des deux points de vue pour offrir le meilleur soin au meilleur coût.

L'utilisation rationnelle des antibiotiques doit prendre en compte leurs effets thérapeutiques, leurs conséquences économiques, et leur impact sur l'écosystème. Selon la littérature récente, nous proposons des stratégies ayant démontré leur efficacité dans la gestion raisonnée des antibiotiques en réanimation. Ces nouvelles stratégies d'antibiothérapie associent les réflexions d'expériences multidisciplinaires à la fois de pharmaciens, de bactériologistes, d'infectiologues et de réanimateurs.

I. Respecter les indications d'antibiothérapie

1. Règles et indications de l'antibioprophylaxie chirurgicale [97]

L'antibioprophylaxie chirurgicale consiste en l'administration d'antibiotique avant la contamination bactérienne potentielle, du fait d'une situation à risque au cours d'un geste chirurgical. Pour être efficace en prophylaxie, un antibiotique doit être présent sur le site potentiellement contaminable avant la contamination. Son utilité cesse dès que le risque de contamination cesse.

Bien codifiée de nos jours, elle vise essentiellement les BMR des infections nosocomiales. Plusieurs études ont établi que ces prescriptions sont souvent inappropriées. Les erreurs les plus fréquentes concernent les indications, le moment de l'administration, la durée inutilement prolongée et la posologie inadaptée.

L'antibioprophylaxie chirurgicale représentait 56% de l'ensemble des traitements antibiotiques prescrits dans notre service et elle consiste dans la majorité des cas en une association amoxicilline-acide clavulanique quel que soit le type de chirurgie. Connaître ses règles et ses indications pourrait amener à améliorer la qualité de celle-ci tout en diminuant le nombre d'antibiotiques prescrits inutilement.

a. Règles de l'antibioprophylaxie chirurgicale

En pratique, l'antibiotique utilisé en antibioprophylaxie doit répondre à certains impératifs fondamentaux, il doit :

- Être efficace sur les germes potentiellement contaminants
- Diffuser à concentration efficace dans le site tissulaire concerné
- Être administré à pleine dose
- Être administré avant le geste à risque
- Être arrêté quand cesse l'exposition au risque
- Avoir le moins d'effets secondaires possibles

La première dose de l'antibioprophylaxie est habituellement le double de la dose usuelle et doit être administrée lors de l'induction anesthésique, sauf en cas de césarienne où l'administration de l'antibiotique doit se faire au clampage du cordon [98].

La dose unitaire ne doit jamais être inférieure à la dose thérapeutique standard.

La durée de l'antibioprophylaxie est souvent limitée à la durée de l'acte opératoire, elle est parfois de 24 heures sans jamais dépasser 48 heures. [99] La

poursuite de l'antibiotique après la 24ème heure n'augmente pas l'efficacité de l'antibioprophylaxie, de même l'administration de l'antibiotique après le geste chirurgical donc après la contamination ne modifie pas la fréquence de survenue des complications infectieuses post opératoires d'où la nécessité d'application stricte des règles d'asepsie et d'hygiène hospitalière.

b. Indications :

Elle est fonction du type de chirurgie selon la classification d'Altemeier, qui tient compte de la fréquence du risque, et de l'écologie bactérienne. Ainsi il faut prescrire une antibioprophylaxie dans certaines chirurgies propres et pour toutes les chirurgies propres-contaminées. Cependant la chirurgie contaminée et la chirurgie sale relèvent de l'antibiothérapie habituelle ou curative.

Tableau 14 : Classification d'ALTEMEIER

Classe I d'ALTEMEIER (CHIRURGIE PROPRE)	Pas de traumatisme
	Pas d'inflammation
	Pas d'ouverture de viscères creux ou contaminés
	Pas de rupture d'asepsie
Classe II d'ALTEMEIER (CHIRURGIE PROPRE CONTAMINÉE)	Taux d'infection sans antibiotique : 1 à 1.5%
	Taux d'infection avec antibiotique : < 1%
	Ouverture d'un viscère creux avec contamination minime (oropharynx, voies respiratoires, tube digestif haut, voies biliaires, appareil urinaire et génital)
	Rupture minime d'asepsie
Classe III d'ALTEMEIER (CHIRURGIE CONTAMINÉE)	Taux d'infection sans antibiotique : 5 à 15%
	Taux d'infection avec antibiotique : < 7%
	Traumatisme ouvert de moins de 4 heures
	Chirurgie sur urine ou bile infectée
	Contamination importante par le contenu digestif
	Présence d'inflammation aigue sans pus
Classe IV d'ALTEMEIER (CHIRURGIE SALE)	Rupture majeure d'asepsie
	Taux d'infection sans antibiotique > 15%
	Taux d'infection avec antibiotique < 15%
	Traumatisme ouvert depuis plus de 4 heures
	Tissus dévitalisés
	Infection bactérienne avec ou sans pus
	Contamination fécale ou de corps étranger
	Viscères perforés
	Taux d'infection sans antibiotique >30%
	Taux d'infection avec antibiotique diminué

Nous avons retenu les indications recommandées par les experts de la société française de réanimation en 2018 [97] pour les chirurgies les plus courantes dans notre service.

- **Antibioprophylaxie en neurochirurgie**

Sans antibioprophylaxie, dans la neurochirurgie avec craniotomie et sans implantation de matériel étranger, le risque infectieux est de 1 à 5%. Ce risque s'élève en moyenne à 10%, lorsqu'un matériel de dérivation du liquide céphalo-rachidien est implanté. Les infections peuvent être localisées au niveau de la voie d'abord (incision cutanée, volet...) ou s'étendre aux méninges ou aux ventricules. La diminution du risque infectieux par une antibioprophylaxie est indiscutable en présence d'une craniotomie et très probable lors de la pose d'une valve de dérivation du LCR.

Tableau 15 : Indications d'antibioprophylaxie en neurochirurgie

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Ré-injection et durée
Dérivation interne du LCR	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : Vancomycine*	30 mg/kg/120 min	Dose unique
Dérivation externe du LCR	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		
Crâniotomie	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : Vancomycine*	30 mg/kg/120 min	Dose unique
Neurochirurgie par voies trans-sphénoïdale et trans-labyrinthique	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : Vancomycine*	30 mg/kg/120 min	Dose unique
Chirurgie du rachis avec mise en place de matériel prothétique	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1 g)
	Allergie : Vancomycine*	30 mg/kg/120 min	Dose unique
Plaies crânio-cérébrales	Péni A + IB**	2 g IV lente	2 g toutes les 8h 48h maximum
	Allergie : Vancomycine*	30 mg/kg/120 min	30 mg/kg/jour 48h maximum
Fracture de la base du crâne avec rhinorrhée	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		

*Indications de la vancomycine :

- allergie aux bêta-lactamines,
- colonisation suspectée ou prouvée par du staphylocoque méticilline-résistant, ré-intervention chez un malade hospitalisé dans une unité avec une écologie à staphylocoque méticilline-résistant ou antibiothérapie antérieure.

** Aminopénicilline + inhibiteur de bêta-lactamases

• Antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque est une chirurgie propre (classe 1 d'Altemeier). La circulation extracorporelle, la durée de l'intervention et la complexité des procédures sont susceptibles d'augmenter le risque infectieux. L'utilité de l'antibioprophylaxie a été clairement démontrée. Sa prolongation au-delà de la période opératoire n'a aucune utilité. L'utilisation de compresses résorbables imprégnées d'antibiotiques ou toute autre méthode sur les berges sternales n'a pas prouvé son efficacité.

Tableau 16 : Indications de l'antibioprophylaxie en Chirurgie cardiaque

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Ré-injection et durée
Chirurgie cardiaque	Céfazoline	2 g IV lente + 1 g au priming	1 g à la 4 ^{ème} heure per-opératoire.
	Céfamandole ou Céfuroxime	1,5 g IV lente + 0,75 g au priming	1 réinjection de 0,75g toutes les 2h en per- opératoire
	Allergie : Vancomycine*	30 mg/kg/120 min	Dose unique
Mise en place d'un stimulateur cardiaque	Voir ci-dessus chirurgie cardiaque		Dose unique
Geste endocavitaire	Voir ci-dessus chirurgie cardiaque		Dose unique
Drainage péricardique	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		
Dilatation coronaire +/- stent	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		
ECMO ...	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		

*Indications de la vancomycine

• Antibioprophylaxie en traumatologie

La fréquence des infections postopératoires en chirurgie traumatologique est plus élevée que pour la chirurgie programmée quel que soit le stade de gravité. L'antibioprophylaxie chez le polytraumatisé relève des lésions nécessitant une intervention chirurgicale.

Tableau 17 : Indications de l'antibioprophylaxie en traumatologie

Acte Chirurgical	Produit	Posologie	Réinjection et Durée
Fracture fermée nécessitant une ostéosynthèse extrafocale isolée	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		
Fracture fermée nécessitant une ostéosynthèse intrafocale quel que soit le matériel mis en place	Céfazoline	2 g IV lente	1 g si durée > 4h Limitée à la période opératoire (24h max)
Fracture ouverte de stade I de Cauchoix quel que soit le matériel mis en place	Céfamandole	1,5 g IV lente	0,75 g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
Plaie des parties molles non contuse et non souillée, avec ou sans atteinte de structures nobles (artère, nerf, tendon).	Céfuroxime	1,5 g IV lente	0,75 g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
Plaie articulaire	Allergie : Clindamycine + Gentamicine	900 mg IV lente 5 mg/kg/j	600 mg si durée > 4h
Fracture ouverte stade II et III de Cauchoix, quel que soit le matériel mis en place.	Péni A + IB *	2 g IV lente	1 g si durée > 2h 48h maximum
Large plaie des parties molles contuse et souillée avec ou sans atteinte des structures nobles	Allergie : Clindamycine + Gentamicine	900 mg IV lente 5 mg/kg/j	600 mg si durée > 4h 48h maximum 48h maximum

*Aminopénicilline + inhibiteur de bêtalactamases

2. Indications de l'antibiothérapie probabiliste [100]

a. **Indications urgentes** : Lorsque la pathologie infectieuse engage le pronostic vital.

- **L'infection crée un retentissement systémique** : Sepsis sévère et choc septique

Le sepsis est considéré comme la traduction clinique chez les patients d'une infection grave, qui crée une réponse inflammatoire systémique dans l'organisme [101, 102]. Le sepsis sévère et le choc septique ont une évolution souvent grave avec une mortalité qui dépasse 30 à 40 % et peut atteindre 60 %, voire plus.

Bien que l'origine septique ne soit pas toujours démontrée, sepsis sévère et choc septique s'associent à une bactériémie dans 30 à 50 % des cas [103]. En pratique, ces états infectieux graves justifient toujours une antibiothérapie probabiliste.

- **L'infection survient sur un terrain particulier**

Il s'agit de l'ensemble des facteurs préexistants à l'infection et qui aggravent le pronostic. L'influence de ces facteurs est connue de longue date [104].

Il faut d'abord distinguer l'immunodéficience : traitement immunosuppresseur, neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 500 / \text{mm}^3$ [105]), ou encore splénectomie. Toutes ces situations prédisposent à l'installation d'une infection fulminante.

D'autres pathologies chroniques aggravent nettement le pronostic tel que les affections hépatiques (cirrhose, hypertension portale) et cardiovasculaires (classe IV de la NYHA)

Lorsqu'il s'agit d'une infection nosocomiale, la pathologie initiale peut aussi être envisagée dans cette perspective. Les patients neuro-traumatisés, les blessés médullaires et les grands brûlés entrent alors dans ce cadre.

Quant à la ventilation mécanique, elle représente un facteur prédisposant majeur : 22,2 % des patients ventilés contre 3,1 % des patients non ventilés vont développer une pneumonie nosocomiale.

Une conférence de consensus [106] a retenu deux types d'indications d'antibiothérapie probabiliste en cas de pneumonie acquise sous ventilation artificielle : gravité de l'état infectieux et/ou de la pneumonie (détérioration des échanges gazeux et de l'état hémodynamique, extension rapide des images radiologiques ou signes de défaillance viscérale) ou contexte épidémique particulier (suspicion de pneumonie à *Legionella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ou *Staphylocoque* méticilline-résistant).

- **L'infection intéresse un site dont les défenses immunitaires sont faibles ou inexistantes**

C'est le cas par exemple de l'endocardite, l'infection articulaire, la cellulite extensive et de la méningite.

b. Indications non urgentes

Une antibiothérapie non documentée peut être nécessaire alors qu'aucun prélèvement bactériologique n'a pu être réalisé en raison d'un plateau technique insuffisant ou lorsque l'infection touche un site difficile à prélever (pneumonie chez un patient non ventilé). C'est aussi le cas lorsque les prélèvements sont restés négatifs et que la symptomatologie clinique indique l'emploi d'antibiotiques.

II. Optimiser la stratégie de prescription

1. Meilleure stratégie diagnostique

De nombreuses études ont suggérées que la rapidité d'administration de l'antibiothérapie est un déterminant majeur de l'évolution des patients avec des infections bactériennes sévères en réanimation. En effet, chaque heure de retard de l'antibiothérapie pour un état septique grave est associée à une mortalité relativement élevée [107,108,109].

Mais la prescription hâtive d'antibiotiques conduit parfois au traitement inutile de patients non infectés. Dans une étude au service de réanimation de Virginie [110], Hraenic et al ont postulé que retarder le traitement pour les patients suspects d'infection mais stables sur le plan hémodynamique jusqu'à la documentation de l'infection n'aggrave pas la mortalité. Cette approche conservatrice était même associée à un taux plus bas de mortalité, une antibiothérapie plus adaptée, et un temps de traitement plus court que dans les approches plus agressives. Cependant, l'attente des résultats bactériologiques ne devrait pas retarder l'antibiothérapie pour les patients en sepsis sévère ou en choc septique. [111,112]

Pour éviter la prescription inutile d'antibiotique ou le retard d'initiation de l'antibiothérapie, une meilleure stratégie de diagnostic doit être entreprise.

En réanimation, les infections respiratoires représentent environ la moitié des prescriptions d'antibiotiques. Les méthodes utilisées en routine pour le diagnostic des pneumopathies nosocomiales restent encore discutées.

Aucune d'entre elles n'atteint une spécificité et une sensibilité de 100%. L'approche diagnostique doit être double : affirmer l'existence de l'infection et déterminer le germe en cause.

Deux stratégies diagnostiques sont actuellement applicables et doivent être associées :

- Stratégie clinique : Elle s'appuie sur l'analyse des signes cliniques de pneumopathie, notamment à travers des scores, mais sur les résultats biologiques et radiologiques. Le critère le plus performant pour débiter une antibiothérapie empirique est représenté par l'association d'un infiltrat pulmonaire récent ou s'aggravant à la radiographie, à au moins deux des trois signes cliniques suivants : fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$, expectorations purulentes, hyperleucocytose ou leucopénie. [113]
- Stratégie microbiologique : analyse microbiologique d'un prélèvement parfois non invasif mais le plus souvent invasif. Afin de limiter le coût et les risques de la fibroscopie bronchique et de palier l'expertise et la disponibilité nécessaires à sa réalisation, les techniques de prélèvements non dirigés, réalisés « à l'aveugle », semblent pouvoir se substituer à ceux réalisés sous fibroscopie bronchique. Parmi ces techniques on retrouve : lavage broncho-alvéolaire LBA ; brosse télescopique protégée BTP ; aspiration endotrachéale AET et prélèvement distal protégé par cathéter PDP. Elles fournissent en général, des résultats similaires à ceux obtenus sous fibroscopie pour des valeurs seuil de cultures quantitatives comparables. [114]

L'évaluation des différentes techniques proposées dans la littérature montre qu'une procédure basée sur la réalisation immédiate d'une fibroscopie avec brosse dirigée protégée et/ou LBA permettrait sans contexte de diminuer la quantité d'antibiotiques prescrits chez les patients atteints de pneumopathies nosocomiales tout en garantissant une survie et une évolution clinique pour le moins aussi bonnes, si ce n'est meilleures qu'avec une stratégie clinique [115].

2. Utilisation de marqueurs biologiques :

Les examens biologiques qui peuvent être utiles sont la NFS, la C-réactive protéine (CRP) et la procalcitonine (PCT). Ils ont pour objectif de conforter l'origine bactérienne de l'infection et de suivre son évolution.

L'apport de la NFS dans le diagnostic d'une infection bactérienne est cependant limité. Elle ne permet pas de distinguer avec certitude l'origine bactérienne de l'infection. Elle fournit des éléments d'orientation (neutrophilie, ou neutropénie dans les infections sévères) qui sont surtout utiles lorsqu'il n'existe pas de diagnostic clinique précis [116].

La CRP est largement utilisée dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des infections à cause de sa très grande sensibilité et de sa rapidité d'évolution. Cependant, son intérêt en réanimation est également très limité par son manque de spécificité [117].

De nouveaux marqueurs biologiques comme la PCT ont été évalués depuis plusieurs années, quant à leur capacité à différencier, parmi les syndromes infectieux, ceux d'étiologie bactérienne de ceux d'étiologie virale.

La procalcitonine semble être un marqueur plus pertinent dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques des infections bactériennes. Son taux sérique augmente en cas d'infection sévère bactérienne ou parasitaire avec une sensibilité comparable ou légèrement inférieure à celle de la CRP mais avec une meilleure spécificité. L'importance de son taux sérique au moment de la prise en charge initiale serait également corrélée à un mauvais pronostic ultérieur des patients [118]. La PCT peut donc permettre de distinguer les cas justifiant une antibiothérapie ainsi que ceux qui doivent être traités rapidement.

Certaines études mettent en évidence une réduction de la durée d'antibiothérapie par l'usage de recommandations incitant à l'interruption de l'antibiothérapie lorsque les valeurs de la PCT décroissent significativement (le plus souvent de 80% à 90% de la valeur initiale ou en dessous d'un seuil, le plus souvent de 0,5 ng/mL) [119,120]. Il convient de noter que si certaines études s'intéressent à l'ensemble des infections en réanimation [119,120,121], la plupart sont centrées sur les infections respiratoires basses [122,123].

Les résultats dans la littérature médicale sont contrastés. Mirjam Christ-Crain et al. [123], ont clairement montré que le dosage de la PCT dans la prise en charge des infections des voies respiratoires inférieures permettait de réduire significativement l'administration d'antibiotiques. Ce marqueur semble donc avoir une sensibilité particulière dans le diagnostic des infections bactériennes des voies aériennes inférieures [124]. Cependant, d'autres [125] ont rapporté des taux de PCT bas chez des patients bactériémiques rappelant qu'un interrogatoire et un examen soigneux restent indispensables.

3. Justification et 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. Mais également prescrire la molécule la plus adéquate, au spectre d'activité le moins large possible, à la bonne posologie, pour une durée limitée, selon le rythme d'administration préconisé et selon la voie d'administration la plus adéquate [126].

Deux causes majeures de non pertinence des antibiothérapies sont la prescription d'une molécule inadaptée et la mise en route d'associations non recommandées [127]

Pour pallier à ce problème, l'utilisation de protocoles écrits semble être l'une des solutions les plus adaptées. Des protocoles ont été élaborées par plusieurs études afin d'éviter la prescription inutile d'antibiotiques et/ou d'accroître leur efficacité [128,129]. Malheureusement, les recommandations issues de consensus d'experts sont souvent difficiles à transformer en algorithmes simples au lit du patient, et elles sont habituellement peu suivies. Celles développées au sein d'un service sont mieux acceptées et leur implantation a plus de chance d'être efficace [95].

L'établissement de quelques règles simples de prescription sur les 4 familles d'antibiotiques les plus utilisées permettraient aussi, une amélioration notable de la pertinence et de la conformité des prescriptions ainsi qu'une réduction du surcoût relatif aux erreurs de prescriptions.

Concernant le retentissement de la pertinence des prescriptions antibiotiques, plusieurs études ont montré une diminution de la durée d'hospitalisation et une augmentation des taux de guérison lorsque l'antibiothérapie initiale était correcte [130, 131,132].

4. Réévaluation à 48h–72h

La réévaluation à 48–72 h 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 [133].

L'intérêt de la réévaluation à 48–72h est indéniable mais la SPILF préconise aussi la réévaluation à J7, l'indication si nécessaire d'une date d'arrêt et la réévaluation

des antibiothérapies supérieures à 10 jours. Le but est ainsi d'éviter le mésusage par une durée excessive de l'antibiothérapie. [134]

5. Désescalade antibiotique

Pour la plupart des infections rencontrées en réanimation, une antibiothérapie curative doit être démarrée rapidement, dès que les prélèvements bactériologiques sont effectués. Le traitement est donc instauré empiriquement avant la connaissance des résultats microbiologiques.

Cette antibiothérapie probabiliste sera, au mieux, guidée par les recommandations usuelles de traitement des infections rencontrées en réanimation, adaptées aux données épidémiologiques locales.

La grande diversité des pathogènes rencontrés en réanimation et leur fréquente multi-résistance conduisent malheureusement souvent le clinicien à opter pour une antibiothérapie à large spectre pour être sûr d'instaurer un traitement adéquat d'emblée.

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.

Stricto sensu, la désescalade ne peut s'appliquer que chez les patients présentant, après 48 à 72 heures d'évolution, à la fois une amélioration de leur état clinique, suite à une antibiothérapie empirique adaptée, et des prélèvements bactériologiques positifs [135].

Ce concept de désescalade antibiotique est une stratégie qui permet de prendre en compte à la fois la nécessité d'instaurer un traitement initial adéquat chez les

patients à haut risque et d'éviter l'utilisation inutile d'antibiotiques génératrice d'émergence de résistance bactérienne. [136]

L'indication privilégiée de la désescalade en réanimation semble être la PAVM [135]. La désescalade a été proposée dans cette situation par plusieurs experts [137,138]. Pour Rello et al. [137], ce concept de désescalade se trouverait d'ailleurs à mi-chemin entre deux approches thérapeutiques :

- Une approche fondée sur la clinique avec instauration d'un traitement empirique dès le diagnostic suspecté
- Une approche bactériologique avec instauration différée du traitement sur la base d'une documentation précise.

La prise en compte de ces deux attitudes thérapeutiques par les experts de l'American Thoracic Society et l'Infectious Diseases Society of America a été à l'origine des nouvelles propositions de prise en charge des pneumonies nosocomiales, intégrant le concept de désescalade [139].

Singh et al. ont démontré que la désescalade était associée à une diminution globale de l'utilisation des antibiotiques et des surinfections à germes résistants, sans préjudice pour les patients. [140]

III. Limitation des prescriptions

1. Limitation de la durée de traitement

La durée des traitements des infections nosocomiales en réanimation n'est actuellement qu'une estimation. Aucune étude n'a prouvé une durée minimale de traitement des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique par exemple. La prescription empirique d'antibiotiques est le plus souvent continuée

après l'obtention des résultats bactériologiques quand ceux-ci reviennent stériles. Le traitement empirique est poursuivi tant la suspicion d'infection est grande, et tant la crainte de passer à côté d'une infection potentiellement grave est grande. Soixante pour cent des antibiotiques utilisés en réanimation sont prescrits pour une suspicion de pneumopathie nosocomiale non prouvée bactériologiquement [141].

Établir un protocole écrit limitant la durée de prescription d'antibiotiques empiriques pourrait enrayer la spirale infernale de l'association : antibiothérapie inutile et émergence de résistance bactérienne.

C'est dans cet esprit que l'étude de Singh et al. semble innovatrice. En effet, les auteurs ont analysé l'impact d'un protocole écrit de limitation d'antibiothérapie des suspicions de pneumopathies nosocomiales dont les prélèvements bactériologiques étaient négatifs. La prescription empirique d'antibiotiques est une décision réflexe quand de nouveaux infiltrats pulmonaires sont observés. L'approche de l'auteur accepte ce concept mais en limite la durée de prescription. Il s'agit d'une approche nouvelle très intéressante afin de limiter toute prescription inutile dans ce cadre d'infection probable. [142]

Une étude américaine a montré que la majorité des patients infectés que ce soit par une infection nosocomiale ou une infection communautaire avait une réponse clinique favorable dès les 6 premiers jours de traitement antibiotique. L'antibiothérapie prolongée favorisait la colonisation par des bactéries multi résistantes. [143,144]

Une autre étude multicentrique sur 401 patients avec une PAVM prouvée microbiologiquement a montré qu'une antibiothérapie empirique adaptée donne le même résultat à 8 et 15 jours de traitement. [145]

La réduction de la durée du traitement antibiotique semble donc représenter l'une des stratégies les plus prometteuses pour diminuer la consommation des antibiotiques, leur coût direct et leur impact sur la résistance bactérienne [146]. Pourtant, plusieurs guidelines recommandent encore une antibiothérapie de durée relativement prolongée [147,148,149,150].

2. Utilisation d'une monothérapie

La prescription d'une monothérapie ou d'une association d'antibiotiques représente un des éléments du bon usage des antibiotiques. Les prescriptions abusives des associations constituent une des principales causes d'antibiothérapies inappropriées. Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections. [151] 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. L'élargissement du spectre antibactérien est nécessaire en cas d'infections sévères et microbiologiquement non documentées ou d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

L'association doit également respecter les règles suivantes :

- L'association de deux antibiotiques est souvent suffisante.
- L'association n'est pas toujours nécessaire durant toute la durée du traitement.

- Éviter l'association de deux antibiotiques ayant une diffusion tissulaire différente car un des antibiotiques peut se retrouver en situation de monothérapie au niveau du site infectieux.
- La Rifampicine, la Fosfomycine et l'Acide fucidique doivent toujours être prescrit en association
- Le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de 3 jours, sauf dans de rares situations.

3. Rotation des antibiotiques

Le concept de la rotation des antibiotiques repose sur des observations simples. Un certain nombre de données épidémiologiques suggèrent que les résistances suivent un schéma cyclique. L'introduction d'un nouvel antibiotique est souvent suivie d'une surutilisation. Passé un certain seuil, les résistances se développent irrémédiablement, rendant l'antibiotique inefficace, et donc progressivement abandonné. L'abandon de l'antibiotique devenu inefficace peut être suivi d'une diminution de résistance à son égard, grâce au renouvellement de la population de patients et à la réversibilité de certains mécanismes de résistance. Il est dès lors possible de réutiliser l'antibiotique en question ultérieurement. [152]

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. [153]

Plusieurs travaux ont tenté de déterminer l'impact de la rotation des antibiotiques [96]. Gruson et al. ont rapporté une réduction de l'incidence des

pneumonies liées à la ventilation mécanique suite à l'introduction d'une rotation supervisée des antibiotiques, couplée à la restriction initiale de l'emploi de Ceftazidime et de Ciprofloxacine, largement utilisées dans l'institution avant l'instauration du programme [154]. La sélection des antibiotiques utilisés était revue mensuellement en fonction de l'épidémiologie des pathogènes identifiés et de leur profil de résistances. La rotation permettait d'améliorer l'efficacité des antibiotiques prescrits [155].

Malgré de nombreuses autres études dans ce sens, il est aujourd'hui impossible de préciser la place de la rotation prédéterminée des antibiotiques dans la stratégie de lutte contre les résistances [156]. Elle s'est montrée inefficace et difficile à mettre en œuvre dans plusieurs études [157].

IV. Optimiser le control des prescriptions

1. 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. L'organisation autour du bon usage des antibiotiques en établissement de santé doit être transversale et impliquer donc ces différents professionnels de santé. [158]

Dans cette équipe, chacun a son propre rôle à jouer de par les compétences acquises lors des formations spécifiques propres à chaque acteur. Le conseil diagnostic, la formation des prescripteurs reviennent à l'infectiologue. Les suivis de consommations et conseils pharmacologiques (adaptations de posologies aux terrains physiologiques particuliers, interactions médicamenteuses) au pharmacien. Enfin, le suivi des résistances et les formations quant à l'adéquation des traitements entrepris vis-à-vis des bactéries identifiées au microbiologiste. Leurs actions conjointes permettent d'incrémenter la pertinence du conseil en antibiothérapie là où une personne seule aurait des difficultés à assumer tous ces champs de compétence [159]. L'efficacité de cette collaboration est toutefois conditionnée par la nécessité de développer leurs connaissances sur l'environnement particulièrement complexe et spécifique de la réanimation.

La formation d'une équipe pluridisciplinaire composé d'un infectiologue, un microbiologiste et d'un pharmacien est recommandée aux USA par l'IDSA [160] et en France par la SPILF [161].

2. Réalisation d'audits cliniques répétés

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. [162]

Les audits permettent ainsi d'identifier les non-conformités les plus fréquentes. L'analyse des causes de ces non-conformités permettrait de mettre en place des actions d'amélioration et de proposer des solutions adaptées, afin de résoudre le problème en amont. [163]

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.

3. Utilisation d'outils informatiques

Le bénéfice de systèmes d'aide à la décision a été démontré par Evans et al. [164]. 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.

Cette prescription automatique d'antibiotiques a été utilisée avec succès pour minimiser l'effet secondaire des drogues et pour optimiser la sélection d'une

antibiothérapie rapidement efficace. Son utilisation a permis de rendre stable la sensibilité des germes isolés.

Il semble donc que l'outil informatique puisse être utilisé de manière bénéfique afin d'optimiser les prescriptions antibiotiques. Mais au préalable, il serait nécessaire d'en évaluer l'impact à moyen et long terme.

Un autre outil de surveillance de la consommation d'antibiotiques et de résistance est en plein essor : ConsoRes.

Son utilisation, dégagée de tout partenariat industriel, est encouragée par le Plan National d'Alerte sur les Antibiotiques [165]. Cet outil permet une collecte simplifiée, une analyse rapide et automatisée des données, avec un feedback vers les prescripteurs. Ceux-ci disposent ainsi d'une évaluation globale de leur flore bactérienne locale et de leur consommation d'antibiotiques, permettant une auto-évaluation des pratiques, en vue de les améliorer. L'adaptation de cet outil au service de réanimation simplifierait la surveillance de la consommation des antibiotiques dans le cadre des prescriptions.

CONCLUSION

Il a été démontré que la consommation excessive et le mésusage des antibiotiques ont conduit à l'émergence des bactéries multi résistantes. La propagation de ces bactéries et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition de résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter. Il convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles.

La gestion des antibiotiques en réanimation est particulière, elle doit tenir compte de plusieurs contraintes : administrer le traitement le plus efficace possible dans les meilleurs délais et adapté à chaque situation, tout en garantissant le meilleur rapport bénéfice/risque/cout pour l'individu. Elle doit préserver en même temps, par le souci d'un usage maîtrisé de l'antibiothérapie, l'efficacité des antibiotiques et contribuer à la prévention des résistances bactériennes en réduisant l'impact écologique de ces traitements, pour le malade lui-même et pour la collectivité.

L'évaluation de l'antibiothérapie en réanimation A1 a mis en évidence une consommation élevée d'antibiotiques entraînant d'un point de vue économique des dépenses importantes.

L'analyse de nos résultats et de l'écologie bactérienne en réanimation A1 nous a permis d'émettre des protocoles d'antibiothérapie et des recommandations de bon usage visant à limiter et optimiser la consommation des antibiotiques, ce qui aboutira éventuellement à une réduction de leur coût direct et une diminution des résistances bactériennes.

La réalisation d'audits et d'enquêtes sur la consommation d'antibiotiques est essentielle pour identifier des points critiques et proposer des mesures correctrices

aux prescripteurs. Ces enquêtes doivent par conséquent être fréquemment réalisées pour améliorer de façon continue la qualité de prise en charge des infections bactériennes, offrir aux patients le meilleur soin au meilleur coût, tout en en réduisant l'impact des antibiotiques sur le développement des résistances bactériennes.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Identité :	IP :	Sexe :	Age :
Motif d'admission :	Type d'infection :	Sites d'infection :	
Germes :	Nombre d'infections :	Nombre de cures :	
Nombre d'antibiotiques : • Monothérapie ☐ • Bithérapie ☐ • Trithérapie ☐		Motif d'antibiothérapie : • Prophylactique ☐ • Curative probabiliste ☐ • Curative documentée ☐	

ATB	Nom	Famille	Dose	Date de début	Durée
1					
2					
3					

Évolution	Guérison ☐
	Décès ☐
	Complications :

Efficacité	Sensibilité ☐
	Résistance ☐
Critères	Biologie : • ↓ Globules blancs ☐ • ↓ CRP ☐ • Autres :
	Clinique : • ↓ Fièvre ☐ • Autres symptômes :
	Radiologie :

Durée de l'hospitalisation :

Annexe 2 : 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 ^b et ^c)

Code ATC	Dénomination commune internationale	DDJ en grammes	Code ATC	Dénomination commune internationale	DDJ en grammes
J01CE01-08	Pénicilline G I (en MUI) ^a	6	J01EB05	Sulfafurazole O	4
J01CE02	Pénicilline V O (en MUI) ^a	3,2	J01FA01	Erythromycine O - I	1
J01CF02	Pénicilline M (cloxacilline et oxacilline) O - I	2	J01FA02	Spiramycine O – I ^a (en MUI)	9,6
J01CA04	Amoxicilline O - I	1	J01FA03	Midécamycine O	1
J01CA01	Ampicilline O - I	2	J01FA06	Roxithromycine O	0,3
J01CA08	Pivmecillinam 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 ^{**}	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	Céfaclor 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	Céfuroxime 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 ^b	J01MA07	Loméfloxacine O ^c	0,4 ^c
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) ^c	0,225	J01XA02	Teicoplanine I	0,4
J01DH51	Imipénème (+ cilastine) I	2	J01XA04	Dalbavancine I	1,5
J01DH02	Méropénème I	2	P01AB01	Métronidazole O	2
J01DH03	Ertapénème I	1	J01XD01	Métronidazole I	1,5
J01DI01	Ceftobiprole I	1,5	P01AB03	Ornidazole O	1,5
J01DI02	Ceftaroline I	1,2	J01XD03	Ornidazole I	1
J01DI54	Ceftolozane / tazobactam	3	P01AB02	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

^a 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

^b DDJ OMS à venir en 2018

^c Posologie moyenne selon le résumé des caractéristiques du produit en l'absence de DDJ OMS

RÉSUMÉ

Résumé

La découverte des antibiotiques a révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies infectieuses. Alors que leur utilisation ne cesse d'augmenter, les infections constituent toujours l'une des principales causes de mortalité dans le monde. De plus l'émergence de bactéries résistantes à ces traitements anti-infectieux constitue un problème majeur de santé publique. Elle est particulièrement palpable en réanimation où certaines infections deviennent pratiquement intraitables.

Le mauvais usage des antibiotiques et les capacités d'adaptation génétiques des micro-organismes sont responsables de cette émergence.

La connaissance parfaite de l'écologie du service de réanimation, et de la sensibilité des germes les plus fréquemment rencontrés est la clé d'une bonne gestion des antibiotiques. Dans ce sens la création de protocoles d'antibiothérapie adaptés au service, en collaboration avec les services de bactériologie et d'inféctiologie est une priorité.

Afin de retarder l'apparition et l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques, le suivi et l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques est actuellement considérée comme une priorité. D'autre part, ce suivi s'inscrit également dans un souci de gestion et d'économie de la santé, dont les dépenses sont en accroissement permanent.

L'objectif de notre travail est de faire une évaluation quantitative et qualitative de la prescription des antibiotiques en milieu de réanimation afin d'aboutir à émettre des recommandations de bon usage, qui participeront probablement à limiter l'incidence de ces bactéries et à réduire le coût des antibiotiques utilisés.

Nous avons quantifié la consommation des antibiotiques et leur coût direct au service de réanimation A1 du CHU Hassan II de Fès

à travers une étude rétrospective d'une durée de 6 mois de Janvier à Juin 2018. 372 patients ont été admis durant cette période. 319 d'entre eux ont été hospitalisé au service et ont été inclus. Les 53 patients restants ont été admis en hôpital de jour seulement et ont été exclus de l'étude.

Abstract

The discovery of antibiotics has revolutionized the treatment of many infectious diseases. As their use continues to increase, infections continue to be one of the leading causes of death worldwide. In addition, the emergence of bacteria resistant to these anti-microbial treatments is a major public health problem. It is particularly palpable in intensive care units where certain infections become practically untreatable.

The misuse of antibiotics and the genetic adaptability of microorganisms are responsible for this emergence.

The perfect knowledge of the ecology of the intensive care unit, and the sensitivity of the most frequently encountered germs is the key to a good management of antibiotics. In this sense, the creation of antibiotic protocols adapted to the service, in collaboration with the bacteriology and infectious diseases departments, is a priority.

In order to delay the emergence and extension of bacterial resistance and to preserve as long as possible the efficiency of antibiotics, antibiotic stewardship is currently considered a priority. On the other hand, this stewardship is also part of a concern for management and health economics, whose expenses are constantly increasing.

The objective of our work is to make a quantitative and qualitative evaluation of the prescription of antibiotics in the intensive care unit in order to come up with recommendations of good use, which will probably participate in limiting the incidence of these multi resistant bacteria and reduce the cost of antibiotic consumption.

We evaluated the consumption of antibiotics and their cost in the intensive care unit A1 of CHU Hassan II of Fes through a retrospective study lasting 6 months from January to June 2018. 372 patients were admitted during this period. 319 of them were hospitalized in the unit and were included. The 53 remaining patients were admitted in the day care unit only and were therefore excluded from the study.

ملخص

لقد أحدث اكتشاف المضادات الحيوية ثورة في إدارة العديد من الأمراض المعدية. و رغم الزيادة في استخدام هذه الأدوية ، لا تزال الإصابات بالأمراض المعدية من الأسباب الرئيسية للوفاة في جميع أنحاء العالم.

بالإضافة إلى ذلك ، فإن ظهور البكتيريا المقاومة لهذه المضادات الحيوية هو مشكلة صحية عامة كبرى. و هذا واضح بشكل خاص في مراكز الإنعاش حيث تصبح بعض الأمراض مستعصية عمليا.

إن سوء استخدام المضادات الحيوية والقدرة على التكيف الجيني للبكتيريا هي المسؤولة عن هذا الظهور.

إن المعرفة الكاملة لبيئة وحدة العناية المركزة ، وحساسية الجراثيم الأكثر تواجداً بها هي المفتاح لإدارة جيدة للمضادات الحيوية. وبهذا المعنى ، فإن إنشاء بروتوكولات العلاج بالمضادات الحيوية ، بالتعاون مع قسم الأمراض البكتيرية والأمراض المعدية ، هو أولوية.

من أجل تأخير ظهور المقاومة البكتيرية والحفاظ على فعالية المضادات الحيوية ، يجب اعتبار حسن استخدام المضادات الحيوية في الوقت الراهن كأولوية. من ناحية أخرى ، يعتبر هذا الرصد أيضاً جزءاً من الاهتمام باقتصاديات الإدارة والصحة ، التي تتزايد نفقاتها باستمرار.

إن الهدف من هذه الدراسة هو اجراء تقييم كمي و نوعي للإستهلاك الإستشفائي للمضادات الحيوية، وخاصة في قسم التخدير و الانعاش، و ذلك من أجل التوصل إلى إصدار توصيات لحسن استخدامها، و التي قد تساهم في تخفيض نسبة هذه البكتيريات، وخفض تكلفتها.

حددنا كمية المضادات الحيوية المستهلكة وتكلفتها المباشرة في وحدة العناية المركزة A1 من المركز الإستشفائي حسن الثاني في فاس من خلال دراسة استرجاعية استمرت 6 أشهر من يناير إلى يونيو 2018.

تم قبول 372 مريضاً خلال هذه الفترة. تم إدخال 319 منهم إلى المستشفى وتم إدراجهم في الدراسة. تم قبول المرضى 53 المتبقية في وحدة الرعاية النهارية فقط وبالتالي تم استبعادهم من الدراسة.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wise, R.

Antimicrobial resistance: priorities for action.

J Antimicrob Chemother, 2002. 49(4): p. 585–6.

2. Harbarth S, Samore MH.

Antimicrobial resistance determinants and future control.

Emerg Infect Dis 2005;11:794–801.

3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al.

The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe.

Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study.

JAMA 1995;274:639–44.

4. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al.

Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups.

JAMA 1999;281:67–71

5. Kollef MH, Fraser VJ.

Antibiotic resistance in the intensive care unit.

Ann Intern Med 2001;134:298–314.

6. Natsch S, Hekster YA, De Jong R, Heerdink ER, Herings RM, et al.

Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 20–4.

7. Rogues AM, Placet Thomazeau B, Parneix P, Vincent I.

Use of antibiotics in hospitals in south-western France.

J Hosp Infect 2004; 58: 187–92.

8. Beaucaire G.

Infections nosocomiales.

Rev Prat 1997; 47 : 201–210

9. Manquat G.

Infections nosocomiales. Epidémiologie, critères du diagnostic, prévention, principes du traitement.

Rev Prat 2000; 50 : 641–646

10. C. Brun-Buisson et al.

Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation :texte d'orientation SRLF/SFAR

11. Qassimi L.

Epidémiologie des infections nosocomiales en milieu de réanimation.

Thèse de médecine, fès 2010.n°40: p77–80.

12. A. Erbay, H. Bodur, E. Akinci, A. Colpan

Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey

Journal of Hospital Infection (2005) 59, 53–61

13. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Hontan T et al.

Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care unit in the united states.

Am J Med. 1991;91(suppl.3b):185s–91s.

14. Réseau national Réa–Raisin de surveillance des infections acquises en réanimation adulte
Rapport 2004

15. Réseau national Réa–Raisin de surveillance des infections acquises en réanimation adulte
Rapport 2012

16. Carlet J
Les infections liées aux soins.
La Documentation Française. Mars 2002. p. 23–70.

17. Brun Buisson C et al.
Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR.
Réanimation 2005; 14: 463–471

18. Recommandations des experts de la SRLF.
Prévention de la transmission croisée en réanimation.
Réanimation 2002; 11: 250–6

19. 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 2006; 34:396–402

20. Article L. 1413–14 du Code de la santé publique. Décret no 2001–671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé; Circulaire DHOS – DGS no 21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé.

21. Lahoudiri R.

La prescription des antibiotiques en réanimation : expérience du service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Thèse N°82 Marrakech 2017

22. I. Benbella

Étude de l'écologie bactérienne et infections nosocomiales en réanimation.

Thèse N° 154/13 Fes 2013

23. Lucet J.C.

Lutte contre les bactéries multi résistantes.

La revue du praticien 1998, 48 ; 1541– 1546

24. HAS– Haute autorité de santé

Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins

Manuel de certification des établissements de santé V2014

25. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson–Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL.

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.

Clin Microbiol Infect 2012 ; 18 : 268–81

26. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M.

Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.

The Lancet. 12 févr 2005;365(9459):579-87.

27. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle–Kervroëdan F, et al.

Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam: Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*.

JAMA. 4 févr 1998;279(5):365-70.

28. Bergogne–Bérézin E.

The increasing role of *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens.

Curr Infect Dis Rep2001;3:440—4.

29. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.

Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen.

Clin Microbiol Rev2008;21:538—82.

30. Yahyaoui G

État des lieux de la résistance bactérienne au CHU Hassan II de Fes
2018

31. Audrey Merens, Hervé Delacour, Patrick Plésiat, Jean Didier Cavallo.

Pseudomonas aeruginosa et résistance aux antibiotiques.

Revue Franchophone des Laboratoires– Septembre–Octobre 2011, n°435.

32. S. Elhamzaoui a, A. Benouda b, F. Allali c, R. Abouqual c, M. Elouennass.

Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc.

Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 891–895.

33. Lowy FD.

Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*.

J Clin Invest 2003;111:1265–73.

34. Lucet J.C.

Facteurs de risque de colonisation-infection par les bactéries multirésistantes.
XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence.
Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif :
SRLF 1996.

35. Legrand P., Aubry-Damon H., Brun-Buisson C.

Dépistage des porteurs de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline à
l'entrée en réanimation : problèmes techniques et rendement.

In : Grosset J., Kitzis M., Lambert N., Sinégre M., eds. Prévention contre les
germes multirésistants. Paris : Arnette-Blackwell, 109-114.

36. Lemaître N., Jarlier V.

Dépistage des porteurs de klebsielles productrices de bêta-lactamases à
spectre étendu à l'entrée des unités de réanimation : problèmes techniques et
rendement.

In : Grosset J., Kitzis M., Lambert N., Sinégre M., eds. Prévention contre les
germes multirésistants. Paris : Arnette-Blackwell, 105-108.

37. Leroy O et al.

Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation.
Réanimation 2006; 15: 159-167.

38. Dumay M.F., Macrez A.

Organisation des soins, motivation, information et formation du personnel
soignant : effets attendus.

In : XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence.
Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif :
SRLF.

39. SRLF. Société de réanimation de langue française.

Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation (en dehors
des modalités d'optimisation de l'antibiothérapie).

Rean Urg 6 : 167-173 1997.

40. Sinegre M., Regnier B., Gerondeau N., Botherel A.H., Quenon J.L.

Les caractéristiques de la prescription antibiotique.

In : Hôpital propre II. Rapport d'études. Stratégie pour la prévention des infections à bactéries multirésistantes. Paris : Institut Smithkline-Beecham/Institut M.-Rapin, 43-60.

41. Schlemmer B., Leleu G.

Multirésistances bactériennes et pratiques d'antibiothérapie : impact écologique.

In : XVI^e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif : SRLF

42. Floret N et al.

Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ?

Path Biol 2009; 57: 9-12.

43. Ferry T, Thomas D, Lina G, Vandenesch F, et al.

Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock.

Clin Infect Dis 2005; 41: 771-7.

44. Olive DM, Bean P.

Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms.

J Clin Microbiol 1999; 37: 1661-9

45. OMS- Organisation mondiale de la santé

Article du 5 février 2018

46. Struelens MJ

The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections : problems and possible solutions.

BMJ 1998 ; 317 : 652–4

47. SCORE report 2004

www.scoreproject.org

48. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG

Bad bugs need drugs : an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America.

Clin Infect Dis 2006 ; 42 : 657–68

49. Norrby SR, Nord CE, Finch R

Lack of development of new antimicrobial drugs : a potential serious threat to public health. Lancet Infect Dis 2005 ; 5 : 115–9

50. Zarrouki Y.

Consommation des antibiotiques en réanimation

Thèse N°48 Marrakech 2009

51. 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 (2006) 460–465

52. B. Bui–Xuan, J.M. Vedrinne, I. Mohammedi, I. Bobineau, P. Petit, P. Bouletreau.

Infections nosocomiales en réanimation.

Méd Mal Infect 2000 ; 30: 520–7.

53. SFAR – Société française de réanimation

Pneumonies du patient de réanimation

54. Koulenti D, Tsigou E, Rello J.

Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EUVAP/CAP study.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016 Jun 10.

55. Branch–Elliman W, Wright SB, Howell MD.

Determining the Ideal Strategy for Ventilator–associated Pneumonia Prevention. Cost–Benefit Analysis.

Am J Respir Crit Care Med 2015;192(1):57–63

56. Béatrice Demoré, Marion Grare MCU–PH et Raphaël Duval

Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation
Pharmacie clinique et thérapeutique, CHAPITRE 40, 801–844

57. Bradford PA.

Extended–spectrum beta–lactamases in the 21st century : characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.

Clin Microbiol Rev 2001 ; 14:933–51

58. Axente et al.

Antimicrobial consumption, costs and resistance patterns: a two year prospective study in a Romanian intensive care unit

BMC Infectious Diseases (2017) 17:358

57. Pajot O, Regnier B.

Échec de l'antibiothérapie en réanimation.

Réanimation 2007; 16: 179–192.

58. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Schentag JJ.

Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients.

Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073–81.

59. Weinstein MP, Towns ML, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al.

The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults.

Clin Infect Dis 1997; 24: 584–602.

60. Clech C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C et al.

Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia:

influence of disease severity. Int Care Med 2004; 30: 1327–33.

61. Alvarez Lerma F.

Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in

the intensive care unit. ICU–Acquired Pneumonia Study Group.

Int Care Med 1996; 22: 387–94.

62. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM.

Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal

surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy.

Clin Infect Dis 1996; 23: 486–94

63. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ.

Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality

among critically ill patients.

Chest 1999; 115: 462–74.

64. . Chastre J, Fagon JY.

Ventilator-associated pneumonia.

Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867–903.

65. Béatrice Demoré, Marion Grare MCU-PH et Raphaël Duval

Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation
Pharmacie clinique et thérapeutique, CHAPITRE 40, 801–844

66. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al.

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.
Crit Care Med 2006; 34: 1589–96

67. Marwan Bouras, Ronan Le Floch, Karim Asehnoune, Antoine Roquilly

Administration des antibiotiques en réanimation
Le Congrès 2017 Conférence d'Actualisation Sfar, Paris

68. P.F. Dequin a,b, E. Mercier b

Nébulisation de médicaments sous ventilation mécanique

69. Ali Derkaoui, Ghita Yahyaoui, Shimi Abdelkrim, Toufik Joulali, Mohammed Malki, Mustafa Mahmoud, Mohammed Khatouf

La méningite postopératoire à *Acinetobacter baumannii* multirésistant : étude rétrospective à propos de dix cas ^{mt} 2016

70. Groupe Transversal Sepsis.

Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant.
Réanimation 2007 ; 16 : 1–21.

71. Référentiels conférence d'experts – texte court 2004

Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves
Société française d'anesthésie et de réanimation

72. Chastre J, Fagon JY.

Ventilator-associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867–903

- 73. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, De Leeuw PW, et al.**

Indications for antibiotic use in ICU patients: a oneyear prospective surveillance.
J Antimicrob Chemother 1997;39:527–35

- 74. M. Wolff a, J. Chastre**

Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation
Duration of antimicrobial therapy for severe infections in critically-ill patients

- 75. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al.**

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.
Eur Respir J 2005;26:1138–80

- 76. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton NA, Campbell GD, et al.**

Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia.
Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention.
Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730–54

- 77. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al.**

Time to clinical stability in patients hospitalized with community acquired pneumonia: implications for practice guidelines.
JAMA 1998; 279:1452–7

- 78. Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, Zacalain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, et al.**

Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients.
Clin Infect Dis 2004;39:1783–90.

- 79. Eili Y. Kleina,b,c,1, Thomas P. Van Boeckeld , Elena M. Martinez , Suraj Panta , Sumanth Gandraa , Simon A. Levine,f,g,1, Herman Goossensh , and Ramanan Laxminarayana,**
Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015
Proceedings of the National Academy of Sciences Apr 2018, 115 (15) E3463–E3470; DOI:10.1073/pnas.1717295115
- 80. El Bakkouri J, Belabbes H, Zerouali K, Belaiche A, Messaoudi D, et al .**
Résistance aux Antibiotiques d'Escherichia coli Uropathogène Communautaire et Consommation d'Antibiotiques à Casablanca (Maroc).
European Journal of Scientific Research. 2009; 36: 49–55
- 81. Inouss H, Ahid S,Belaiche A, Cherrah Y.**
Évolution de la consommation des ATB au Maroc (2003 2012)
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2015 May, Pages S78 EPI–CLIN 2015.
- 82. McGowan J.**
Is antimicrobial resistance in hospital related to antibiotic use?
Bull NY Acad Med 1987; 63: 253–68.
- 83. 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 2001; 7(5): 29–36.
- 84. Weinstein RA.**
Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics.
Emerg Infect Dis 2001; 7: 188– 92.

85. Muller A, Lopez Lozano JM, Bertrand X, Talon D.

Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*.
J Antimicrob Chemother 2004; 54: 173–7.

86. Divanon F, Hazera P, El, Baroudi NE, Renne C, Tnaquerel JJ, Beck.

Impact économique de la rationalisation de l'antibiothérapie dans un centre hospitalier général.
Rev Med Interne 2001;22:737–44.

87. Bergmans D, Bonten MJ, Gaillard C, Van Teil FH, van Der Greest S, de Leeuw PW, et al.

Indications for antibiotic use in ICU patients: a one year prospective surveillance.
J Antimicrob Chemoter 1997;39:527–35.

88. Santé publique France, 2018.

Surveillance de la consommation des antibiotiques– Synthèse données 2016 –
ATB–Raisin

89. ANSM – Agence National de sécurité du médicament et des produits de santé

Liste des antibiotiques critiques – Actualisation 2015
Février 2016 www.ansm.sante.fr Page 6 sur 13

90. Delporte J.

Aspects pharmaco–économiques de l'antibiothérapie à l'hôpital.
Rev Med Liège 1998; 53: 279–84.

91. Birmingham MC, Hassett JM, Schentag JJ, Paladino JA.

Assessing antibacterial pharmacoeconomics in the intensive care unit.
Pharmacoeconomics 1997 ; 12 : 637–47

92. Gauzit R.

Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 424–9

93. Zambrowski J, et al.

Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 430–5.

94. Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A.

Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care.
Int Care Med 1999; 25: 1407–12.

95. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al.

Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia.
Crit Care Med 2001;29:1109–15.

96. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al.

Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit.
Crit Care Med 2001; 29:1101–8.

97. SFAR. Société française d'anesthésie réanimation

Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. 2018

98. Passingham L, Carle C, Wiggan S.

Should prophylactic antibiotics during caesarean section be given before or after cord clamping?
Br J Hosp Med Lond Engl 2005 2011; 72: 118

99. Finkelstein R, Rabino G, Mashiach T, et al.

Effect of preoperative antibiotic prophylaxis on surgical site infections complicating cardiac surgery.

Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 69–74

100. Ioanna Boyadjiev, Franck Garnier, Claude Martin

Département d'Anesthésie Réanimation et Centre de Traumatologie CHU Nord
– Marseille

Traitement antibiotique probabiliste des infections graves

101. Simon HB.

Hyperthermia

N Engl J Med 1993; 329: 483–487.

102. Members of the ACCP/SCCM Consensus conference committee.

Crit. Care Med 1992; 20: 864–874.

103. The Veterans Administration Systemic Cooperative Study Group.

Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis.

N Engl J Med 1987; 317: 659–665.

104. Mc Cabe WR, Jackson GG.

Gram negative bacteremia. I. Etiology and ecology.

Arch Intern Med 1962; 110: 847–855.

105. Pizzo PA.

Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia.

N Engl J Med 1993; 328: 1323–1332.

106. 5^{ème} Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence.

Diagnostic des pneumopathies nosocomiales en réanimation.

Réan Soins Intens Med Urg 1990; 6: 91–99.

107. Kollef MH

Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting.

Crit Care 2001, 5:189–195.

108. Kollef MH

Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients.

Clin Infect Dis 2000, 31:S131–S138.

109. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D, Lapinsky S, Ellis P, Mirzanejad Y, Martinka G, Keenan S, Wood G, Arabi Y, Feinstein D, Dodek P, Kravetsky L, Doucette S

Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity–matched analysis.

Crit Care Med 2010, 38:1773–1785.

110. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, Riccio LM, Popovsky KA, Sawyer RG

Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive–care–unit–acquired infection: a quasi–experimental, before and after observational cohort study.

Lancet Infect Dis 2012, 12:774–780.

- 111. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R**
Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.
Crit Care Med 2013, 41:580-637.
- 112. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D**
Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment.
J Crit Care 2008, 23:138-147.
- 113. 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 2005 ; 171: 388-416.
- 114. Girault C, Tamion F, Beduneau G.**
Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation.
Rev Mal Respir 2006 ; 23: 27-43.
- 115. Girault C, Tamion F, Beduneau G.**
Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation.
Rev Mal Respir 2006; 23: 27-4
- 116. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE.**
Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies.
J Clin Pathol 2004; 57: 950-5.

117. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE.

Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein.

J Clin Pathol 2005; 58: 352–6.

118. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B.

Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study.

Clin Infect Dis 2002; 34: 895–901.

119. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Regnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M (2010)

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.

Lancet 375 (9713):463–474.

120. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J (2008)

Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial.

American journal of respiratory and critical care medicine 177 (5):498–505.

121. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, Schroeder S (2009)

Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial.

Critical care (London, England) 13 (3):R83.

- 122. Schuetz P, Suter–Widmer I, Chaudri A, Christ–Crain M, Zimmerli W, Mueller B (2011)**
Prognostic value of procalcitonin in community–acquired pneumonia.
The European respiratory journal 37 (2):384–392.
doi:10.1183/09031936.00035610
- 123. Christ–Crain M, Jaccard–Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B (2004)**
Effect of procalcitonin– guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster–randomised, single–blinded intervention trial.
Lancet 363 (9409):600–607. doi:10.1016/s0140–6736(04)15591–8
- 124. Sandek A, Springer J, Habedank D, Brunkhorst F, Anker SD.**
Procalcitonin–guided antibiotic treatment in heart failure.
Lancet 2004; 363(9420): 1555–6.
- 125. Van Dissel JT.**
Procalcitonin: what should be its role in the clinical management of febrile patients admitted to the hospital?
Clin Infect Dis 2003; 36(6): 824–5
- 126. HAS– Haute Autorité de Santé.**
Stratégie d’antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. 2008.
- 127. A. Ennair.**
Réévaluation de l’antibiothérapie Probabiliste a 48–72 h : Etude prospective observationnelle de six mois au service de la réanimation médicale de l’hôpital militaire d’instruction Mohamed V Rabat
These N°84 Rabat 2017

128. Anonymous.

Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.

Am J Respir Crit Care Med 2005;171:338–416.

129. Bochud PY, Bonten MJ, Marchetti O, Calandra T.

Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock : An evidence-based review.

Crit Care Med 2004;32(Suppl. 11):S495–512.

130. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, et al.

Effect of appropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra- abdominal infections requiring surgery.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004; 23:682–7.

131. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT.

Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia.

Arch Intern Med. 2002; 162:682–8.

132. Bouteille D, Struillou L, El Kouri D, Le Conte P, et al.

Méningites à examen bactériologique négatif. Evaluation prospective d'un arbre décisionnel. Presse Med. 2004; 33:235–40.

133. B. Schlemmer

Professional practice evaluation and adequate use of antibiotics in the intensive care unit: we have to mobilize!

SRLF et Springer-Verlag France 2012

- 134. E. Piet , A. Lotito , C. Janssen , A. Betegnie , A. Jean , V. Tolsma , H. Petitprez , A. Combes , M. Galas Haddad , V. Vitrat** Centre hospitalier Annecy–Genevois, France . **Médecine et Maladies Infectieuses**
Évaluation des antibiothérapies de plus de 7 jours dans un centre hospitalier régional
Volume 47, Issue 4, Supplement, June 2017, Pages S39–S40
- 135. Leroy O, Boussekey N, Georges H.**
Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation.
Réanimation 2006;15:159–67.
- 136. Kollef MH.**
Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting.
Crit Care 2001;5:189–95
- 137. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, et al.**
De–escalation therapy in ventilator–associated pneumonia.
Crit Care Med 2004;32:2183–90.
- 138. Hoffken G, Niederman MS.**
Nosocomial pneumonia: the importance of a de–escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU.
Chest 2002;122:2183–96.
- 139. American Thoracic Society Documents.**
Guidelines for the management of adults with hospital–acquired, ventilator–associated, and health care associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388–416.

140. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL.

Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription.

Am J Respir Crit Care Med 2000;162:505–11.

141. Singh N, Falestiniy MN, Rogers P, Reed MJ, Pularski J, Norris R, et al.

Pulmonary infiltrates in the surgical ICU.

Chest 1998 ; 114 : 1129–36.

142. D. Gruson*, G. Hilbert, F. Vargas, R. Valentino, J.P. Cardinaud, G. Gbikpi-Benissan

Impact des nouvelles stratégies d'utilisation des antibiotiques en réanimation

Réanimation 2002 ; 11 : 200–8

143. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J

Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia.

Crit Care Med 2007, 35:146–154.

144. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C

Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome.

Crit Care Med 2003, 31:676–682.

145. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S

Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial.

JAMA 2003, 290:2588–2598.

146. Charles-Edouard Luyt^{*}, Nicolas Bréchet, Jean-Louis Trouillet and Jean Chastre ,
Luyt et al.
Antibiotic stewardship in the intensive care unit
Critical Care 2014, 18:480
147. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE,
Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR,
Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld
GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R
Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe
sepsis and septic shock: 2012.
Crit Care Med 2013, 41:580–637.
148. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, Cleverley J,
Dilworth P, Fry C, Gascoigne AD, Knox A, Nathwani D, Spencer R, Wilcox M
Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK:
report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British
Society for Antimicrobial Chemotherapy.
J Antimicrob Chemother 2008, 62:5–34.
149. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill
PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK,
Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG
Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults
and children: guidelines by the surgical infection society and the Infectious
Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010, 50:133–164.
150. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres
A, van der Heijden G, Verheij TJ
Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.
Eur Respir J 2005, 26:1138–1180.

151. Najoua BOUZGAROU–BESBES, Dr Mohamed Hechmi BESBES

Règles de prescription d'un traitement antibiotique
Concours de principalat

152. Sanders WE, Sanders CC.

Cycling of antibiotics : An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital.
Clin Microbiol Infect 1996;1:223–5

153. Kollef MH.

Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit ?
Crit Care Med 2001;29(Suppl. 4):N135–N142

154. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al.

Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator–associated pneumonia caused by antibiotic–resistant gram–negative bacteria.
Am J Respir Crit Care Med 2000;162:837–43.

155. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al.

Strategy of antibiotic rotation : Long–term effect on incidence and susceptibilities of Gram–negative bacilli responsible for ventilator–associated pneumonia.
Crit Care Med 2003; 31:1908–14.

156. Brown EM, Nathwani D.

Antibiotic cycling or rotation : A systematic review of the evidence of efficacy.
J Antimicrob Chemother 2005;55:6–9.

157. Van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, et al.

Antibiotic rotation and development of gram–negative antibiotic resistance.
Am J Respir Crit Care Med 2005;171:480–7.

158. A. Muller

Bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé

Thèse à l'université de Bourgogne Franche-comte 2017

159. Alfandari S, Riche A, Rabaud C, Cremieux A-C, Gauzit R, Roblot F.

Les référents en antibiothérapie et leurs fonctions. Résultats d'une enquête menée lors de la 5e Journée des référents en antibiothérapie.

Médecine et Maladies Infectieuses. 2010 oct; 40(10):582-5. 86.

160. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al.
Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship.

Clin Infect Dis. 2007 janv 15; 44(2):159-77.

161. Roger P.M, Dellamonica P.

Rôle de la consultation d'infectiologie sur la qualité de prescription des anti-infectieux à l'échelle hospitalière.

Antibiotiques – Vol. 4 – N° 3 – p. 144-149.

162. Vogtländer NPJ, Van Kasteren MEE, Natsch S, Kullberg BJ, et al.

Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy.

Arch Intern Med. 2004; 164:1206-12.

163. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD.

Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes.

Cochrane Database Syst Rev. 19 avr 2006;(2):CD000259.

164. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, et al.
A computer assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents.
N Engl J Med 1998 ; 338 : 232-8.
165. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé.
Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.