



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 082

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

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2017

PAR

Mr. Rachid Lahoudri

Né le 10 mars 1991 à Oulad Soumane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Antibiotiques – Réanimation – pharmaco-économie – bactéries multi-résistantes.

JURY

M.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie	PRESIDENT
M.	M. ZOUBIR Professeur d'Anesthésie-Réanimation	RAPPORTEUR
M ^{me} .	L.ARSALANE Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie	} JUGES
M.	Y. QAMOUSS Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation	
M.	R. SEDDIKI Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ رَبِّ
أَدْخِلْنِي مَدْخَلَ صِدْقِي
وَأَخْرِجْنِي مَخْرَجَ صِدْقِي
وَأَجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

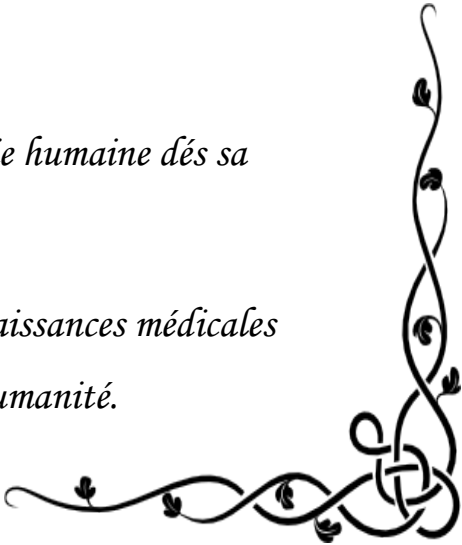
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie – virology
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virology
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELOQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DEDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les
mots qu'il faut, Tous les mots ne sauraient
exprimer la gratitude, l'amour,
le respect et la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse...

Au bon Dieu

Tout puissant

Qui m'a inspiré

et m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

pour votre clémence et miséricorde.

*A mon très cher père **Shoucine LAHOUIDRI***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et
ma considération pour les sacrifices consentis pour mon
instruction et mon bien être.*

*Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien
au cours de ce long parcours.*

*J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom,
ton éducation, ta*

confiance

et des hautes valeurs que tu m'as inculqué.

Que dieu, tout puissant, te

*garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le
flambeau*

illuminant mon chemin...

*A mon adorable mère **Eddaouia EL HOUIDRI***

*Aucune parole ne peut être dite
à sa juste valeur pour exprimer mon amour et
mon attachement à toi.*

*Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la
liberté, de ton cœur et de ton amour.*

*En ce jour j'espère réaliser chère mère et
douce créature*

*un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire
ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi.*

Puisse Dieu tout puissant

*vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur
afin que je*

puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois

Je vous aimerai tous les deux jusqu'à la fin de mon existence

A ma chère sœur Fatna LAHOUDIRI

Aucun mot n'est assez puissant pour vous exprimer l'amour, l'amitié et l'affection que vous m'inspirez.

Si un sentiment tellement profonde d'amour, de respect, d'admiration pour vous,

Merci pour tous les moments quant n'a passée ensemble, t'a été toujours pour nous une zème mère

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour fraternel, des liens de sang qui nous

unissent, et des valeurs humains que vous possède. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que

nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, santé, et beaucoup de réussite aussi bien dans ta vie professionnelles, et dans ta vie conjugale, que dieu protège pour toi ton mari Hassan et votre adorable et splendide enfant Mouhamed-AMINE, et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A mon adorable sœur Ibtissam LAHOUDIRI

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour et l'affection que je te porte.

Je voudrais vous

dire merci, pour votre bonne humeur quotidienne, pour votre soutien, votre encouragement et

vos conseils qui m'ont toujours aidé.

Merci tout simplement d'être toi.

Vous êtes ma meilleure amie et sœurlette, qui m'a accepté telle que je suis.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour fraternel, des liens de sang qui nous

unissent, et des valeurs humains que vous possède. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que

nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, santé, et beaucoup de réussite aussi bien dans ta vie professionnelles, et

personnelles et vous aide à réaliser tous vos vœux.

*A Toute ma famille, Mes Grande Pères, Mes Grandes Mères,
Mes Oncles et Mes Tantes, Mes Cousins et Mes
Cousines, à tous nos voïcíns*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce
travail soit témoignage de mes sentiments
les plus sincères et ma reconnaissance. Merci encore de vos
encouragements qui n'ont jamais fait défaut.
Puisse dieu vous procurer bonheur, santé et prospérité.*

*A mes très chers Amís et Compagnons de parcours
Merci pour tous les moments formidables qu'on a Partagés.*



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Pr. S. Zouhair

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.

Permettez-nous de vous exprimer, cher maître, notre profonde gratitude et notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Pr. M. ZOUBIR

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : Pr. Y. QAMOUSS

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre grande estime et notre profond respect.

A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE : Pr. R. SEDDIKI

Vous nous faites le grand honneur de prendre part au jugement de ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, vos qualités professionnelles qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE : Pr. L. ARSALANE

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Vous avez en permanence suscité notre admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A tout le personnel du service de réanimation et du service de microbiologie de l'HMA Marrakech :

Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail...



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

DDJ	: Dose définie journalière
DDD	: Defenid daily dose
OMS	: Organisation mondial de la santé
JH	: Journée d'hospitalisation
DMS	: Durée moyenne de séjours
Sol buv	: Solution buvable
Sol Inj	: Solution injectable
Perf	: Perfusion
Cp	: Comprimé
mg	: Milligramme
MI	: Millilitre
MUI	: Million unité
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
Dh	: Dirhams
C3G	: Céphalosporine de 3ème génération
ES	: Etablissement de soins
MCO	: Médecine–Chirurgie–Obstétrique
PNAVm	: Pneumopathie nosocomial acquise sous ventilation mécanique
TDR	: Test de diagnostique direct
SARM	: Staphylococcus Aureus résistant à la Méricilline
ASC	: Aire sous la courbe test– concentration
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
PAVM	: Pneumopathie associe à la ventilation mécanique
LBA	: Liquide broncho–alvéolaire
PDP	: Prélèvement distal protégé
PCT	: Pro–calcitonine
BMR	: Bacille Multi–résistants
PNN	: Polynucléaire neutrophile
LCR	: Liquide céphalo–rachidienne
ATB	: Antibiotique
IVL	: injection intraveineuse lente
PO	: Per os
IN	: Infection Nosocomial
BTP	: Brosse télescopique protégé
AET	: Aspiration endo–trachéal
CLIN	: Comité de lutte contre les infections nosocomiales



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. Cadre de l'étude.....	4
1. But de l'étude.....	4
2. Nature d'étude.....	4
3. Collecte des données	4
4. La consommation des antibiotiques	5
RESULTATS	6
I. Architecture du service	7
II. Activité du service	7
1. Nombre des admissions.....	7
2. motif d'admission	8
III. la collecte des données	10
1. données démographiques	10
IV. consommation des antibiotiques.....	13
1. consommation des antibiotiques en DDJ	13
2. consommation des antibiotiques en DDJ pour 1000 JH	17
3. indications de l'antibiothérapie.....	20
V. Données microbiologiques	23
1. Examens bactériologiques.....	23
2. Les résultats des examens bactériologiques	24
VI. la pharmaco-économie	26
1. coût direct des antibiotiques consommés.....	26
2. coût pharmaceutique moyen des antibiotiques	28
DISCUSSION	29
I. Evaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation	31
II. Indications de l'antibiothérapie en réanimation	36
III. Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation	39
1. Différents types d'antibiothérapie	39
2. les critères du choix initial de l'antibiotique	40
IV. le cout des antibiotiques	42
V. intérêt des prélèvements microbiologiques et de le dosage de la pro-calcitonine	45
1. prélèvements Microbiologiques.....	45
2. dosage de la pro-calcitonine.....	48
VI. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves	50
1. méningites communautaires	51
2. méningites nosocomiales et abcès cérébraux postopératoires	52
3. pneumopathies communautaires	52
4. pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation artificielle (PNAVM)	53
5. infections urinaires communautaires	54
6. infections urinaires nosocomiales	54

7. péritonites communautaires	54
8. péritonites nosocomiales	55
9. infections liées aux cathéters	55
10. Sepsis sans porte d'entrée suspectée	55
VII. le bon usage des antibiotiques dans l'infection nosocomial en réanimation	58
1. définition de l'infection nosocomiale.....	58
2. caractéristiques en réanimation	58
3. incidence de l'infection nosocomiale en réanimation.....	59
4. les sites d'infection	59
5. Désescalade antibiotique	60
6. Restriction des antibiotiques	60
7. durée du traitement	60
8. l'origine des germes en cause	61
VIII. RESISTANCE BACTERIENNE	62
1. Définition d'une bactérie multi-résistante	62
2. bactéries quiescentes.....	62
3. surveillance des BMR	63
4. Prévention et maîtrise des épidémies à BMR	63
RECOMMANDATIONS.....	65
I. Une meilleure stratégie de diagnostic.....	66
II. Une meilleure stratégie de prescription	67
III. Utilisation de protocoles écrits :	69
IV. Limitations de prescription	69
1. Limitation de durée de traitement	69
2. Rotation d'antibiotiques	69
CONCLUSION.....	70
ANNEXES.....	72
RÉSUMÉS.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	81



INTRODUCTION



Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20^{ème} et 21^{ème} siècle. Hélas, leur utilisation massive et répétée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes et conduisent à la mise en place de diverses stratégies pour éviter les situations d'impasse thérapeutiques.

L'émergence de résistances aux antibiotiques ne cesse de croître [1–5]. En parallèle, très peu de nouvelles molécules voient le jour [6–9]. La prise de conscience du danger de cette situation est mondiale [10–13].

Ce sont principalement les patients hospitalisés qui sont les victimes de ces bactéries multi-résistantes. Parmi eux, ceux qui sont admis en réanimation sont tout particulièrement à risque [14– 18]; parfois par des espèces résistantes à quasiment tous les antibiotiques...

En plus de son rôle dans la mise en place d'une politique de prescription raisonnée, le suivi de la consommation des antibiotiques s'inscrit dans un souci de gestion et d'économie de la santé, dont les dépenses sont en permanent accroissement.

La pharmaco-économie occupe une place croissante dans la rationalisation des décisions de santé publique et des choix thérapeutiques

Il est donc primordial d'élaborer une stratégie d'utilisation du traitement anti-infectieux avec d'une part, le souci de réduire la pression de sélection favorisant l'impact écologique, et d'autre part l'optimisation d'une antibiothérapie ayant pour but l'amélioration du pronostic des patients, surtout en réanimation.

L'objectif de notre étude est d'aboutir à émettre des recommandations de bon usage, qui participeront probablement à limiter l'incidence des bactéries multi résistantes et à réduire le coût des antibiotiques utilisés.



*MATERIELS
ET
METHODES*



I. Cadre de l'étude :

1. But de l'étude :

Nous avons réalisé cette étude au service de réanimation pour d'abord:

- 1 /Faire une évaluation quantitative et qualitative de la prescription des antibiotiques dans le service.
- 2/Essayer d'établir le coût direct et les indications de l'antibiothérapie en milieu de réanimation.

Et probablement aboutir à émettre des recommandations de bon usage, qui participeront à limiter l'incidence des bactéries multi résistantes et à réduire le coût des antibiotiques utilisés.

2. Nature d'étude :

Notre étude a été menée au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech.

C'est une étude rétrospective sur 6 ans pour analyser la prescription et le cout direct des antibiotiques au sein du service de la période de janvier 2010 au décembre 2015. Tous les malades hospitalisés pendant cette période ont été inclus.

3. Collecte des données :

Les données démographiques sont recueillies à partir des registres d'admission du service de réanimation, les données cliniques sont collectées à partir des dossiers de l'archive du service à l'aide d'une fiche d'exploitation.

Les donnes économiques sont recueillies à partir du service de la pharmacie et des matériels médicaux de l'hôpital, et enfin les données bactériologiques ont été recueillies à partir du service de Micro-Bactériologie.

4. La consommation des antibiotiques :

Nous avons collecté auprès de la pharmacie de l'hôpital, le nombre de doses délivrées au service de réanimation, pour les différentes formes d'administration. Ces données ont été converties en doses définies journalières (DDJ) traduction de Defined Daily Dose (DDD) selon des normes définies par l'OMS [19].

La dose définie journalière correspond à la posologie quotidienne de référence, déterminée par les instances internationales, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale d'un principe actif. C'est cet indicateur qui a été retenu par le programme Européen de surveillance de la consommation des antibiotiques (ESAC).

On insiste sur le fait que les DDJ sont des outils de comparaison et en aucun cas des recommandations de posologie. Certaines DDJ sont très différentes des posologies utilisées en pratique.

La consommation antibiotique est exprimée en familles, sous-familles et en molécules en fonction de la classification thérapeutique anatomique de l'OMS [19], (voir l'annexe).

Par exemple : bêta-lactamines /Céphalosporines de 3ème génération/ Ceftriaxone.

Le dénominateur qu'on a pris en compte était le nombre de journées d'hospitalisation de l'année étudiée, ainsi le résultat final sera exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation (JH) en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'antibiotiques pour l'année étudiée/nombre de journées d'hospitalisation pour l'année étudiée par 1000.

Cette unité de mesure (DDJ/1000 JH) permet de comparer et d'observer l'évolution des consommations d'antibiotiques des pays. Elle permet aussi sur le plan national de comparer les consommations d'antibiotiques des établissements de santé ; enfin, au sein d'un hôpital, de comparer les services entre eux, et pour un même service, de suivre sa consommation d'antibiotiques d'une année à l'autre [20.21].

Le coût de l'antibiothérapie présenté dans cette étude est le coût direct des antibiotiques.



RESULTATS



I. Architecture du service :

L'unité de réanimation chirurgicale de l'hôpital Militaire Avicenne dispose de locaux distribués en trois zones : une zone administrative, une zone d'hospitalisation et une zone technique.

La zone administrative comporte les bureaux des médecins, un secrétariat, une salle de réunion, ainsi que des vestiaires et toilettes.

La zone d'hospitalisation contient 08 lits d'hospitalisation, une climatisation centrale, des respirateurs avec prise murale des gaz médicaux, des sources murales d'aspiration et un monitoring multimodal.

La zone technique comporte une pharmacie, une salle de matériels, le bureau de l'infirmier major et une salle de garde pour les infirmiers.

II. Activité du service :

1. Nombre des admissions :

290 malades ont été hospitalisés Pendant l'année 2010, 350 en 2011, 425 malades pendant les années 2012 et 2013, 350 en 2014 et enfin 395 patients ont été admis au service pendant l'année 2015. Ce qui représente un total de 2235 admissions sur la durée de l'étude avec une moyenne de 1.02 admission par jour.

Tableau I: le nombre des patients par année d'étude.

Année	Nombre des patients
2010	290
2011	350
2012	425
2013	425
2014	350
2015	395

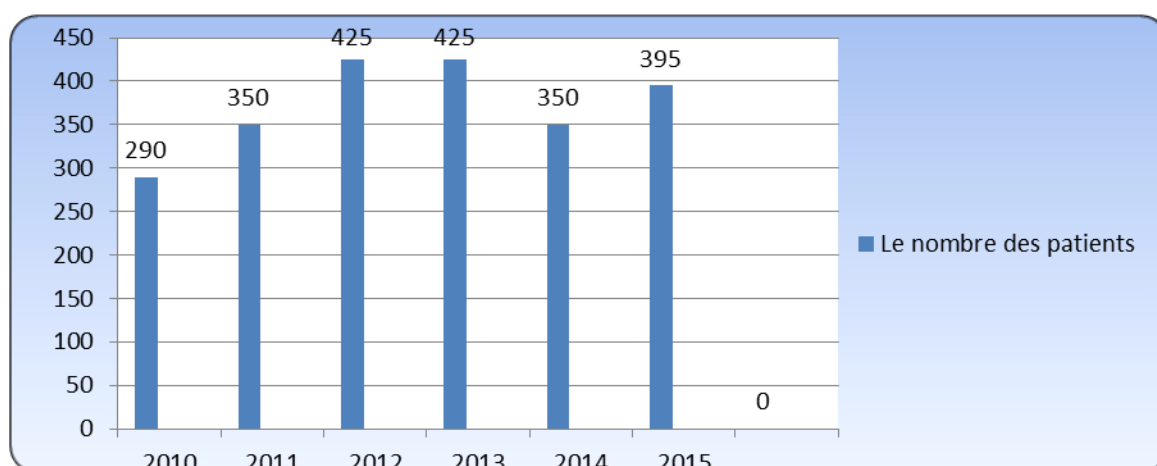


Figure 1 : Variation du nombre des patients selon l'année

2. motif d'admission :

Le service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, accueille des malades porteurs de pathologies très diverses, soit adressés directement du service des urgences pour une stabilisation de leurs états, des patients du post-opératoire ou des patients des autres services, le tableau suivant précise les différents motifs d'hospitalisations :

Tableau II : Nature des affections diagnostiquées selon l'année

Motif d'admission	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Polytraumatisme	51	63	75	69	60	73
Traumatisme crânien	70	42	57	63	46	49
Etats septiques graves	33	37	43	39	35	37
Infections neuro-méningées	22	18	21	23	19	23
Infections broncho-pulmonaires	15	24	19	23	22	29
Asthme aigue grave	03	09	12	13	07	08
Syndrome de détresse respiratoire aigue	11	10	11	09	11	09
Suites post-opératoire	40	54	60	63	52	59
Céto-acidose diabétiques	10	15	23	19	13	17
Appendicite	06	13	17	15	12	11
Péritonite	08	12	09	11	09	13
Infections des parties molles	01	06	05	07	03	03
Autres	20	47	73	71	61	64
TOTALE :	290	350	425	425	350	395

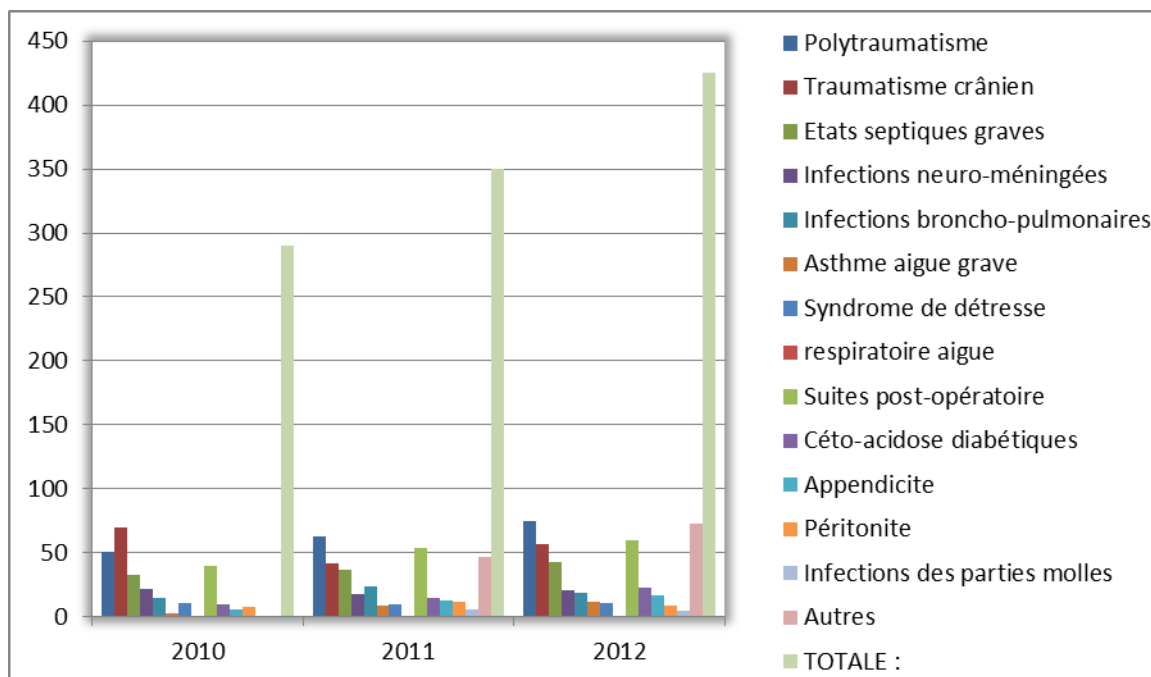


Figure 2 : Nature des affections diagnostiquées selon l'année

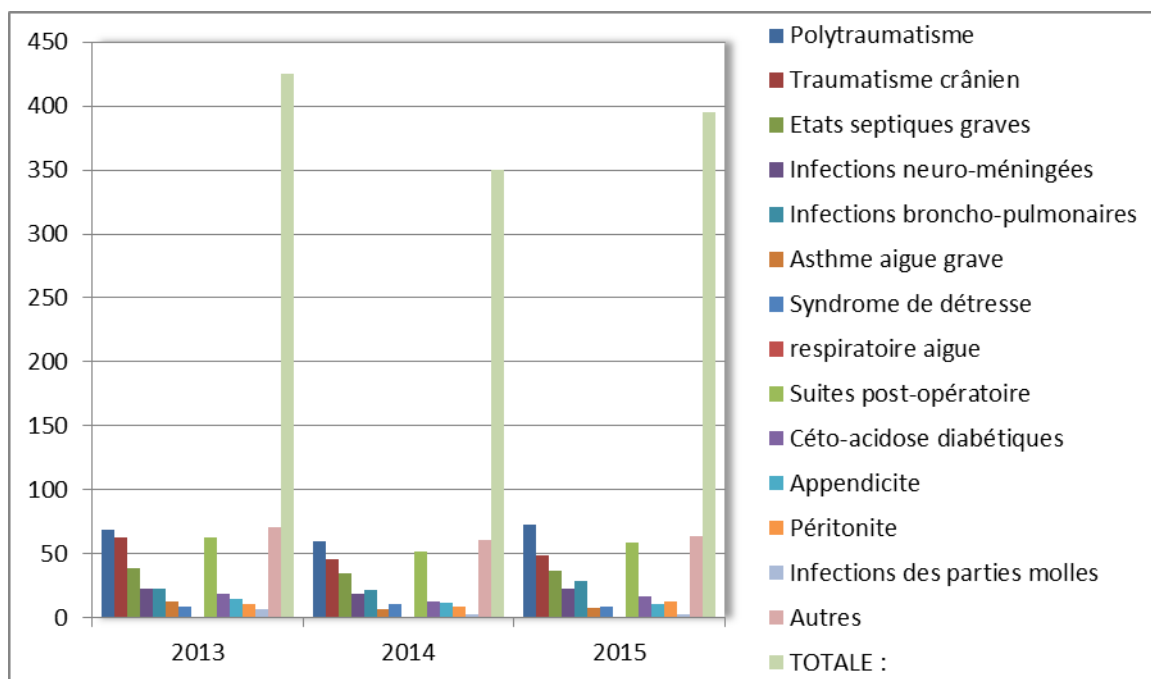


Figure 3 : Nature des affections diagnostiquées selon l'année

III. la collecte des données :

1. données démographiques :

1.1. Age :

Les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire Avicenne sont plutôt jeunes, avec une prédominance des patients âgés de 31 à 60 ans dans presque toutes les années d'études (voir le tableau ci-dessous) avec des extrême allant de 16 ans comme étant la plus jeunes catégorie hospitalise au service jusqu'à 85 ans qui représente les patients les plus âgés admis au service.

Tableau III : répartition des patients en fonction de leurs âges

Age	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Totale
Entre 16 et 30 ans	60 (20,68%)	87 (24,85%)	115 (27,05%)	102(24%)	95 (27,14%)	91 (23,03%)	550 (24,60%)
Entre 31 et 60 ans	112 (38,62%)	137 (39,14%)	182 (42,82%)	174 (40,94%)	140(40%)	166 (42,02%)	911 (40,76%)
Entre 61 et 85 ans	118 (40,68%)	126 (36%)	128 (30,11%)	149 (35,05%)	115 (32,85%)	138 (34,93%)	774 (34,63%)

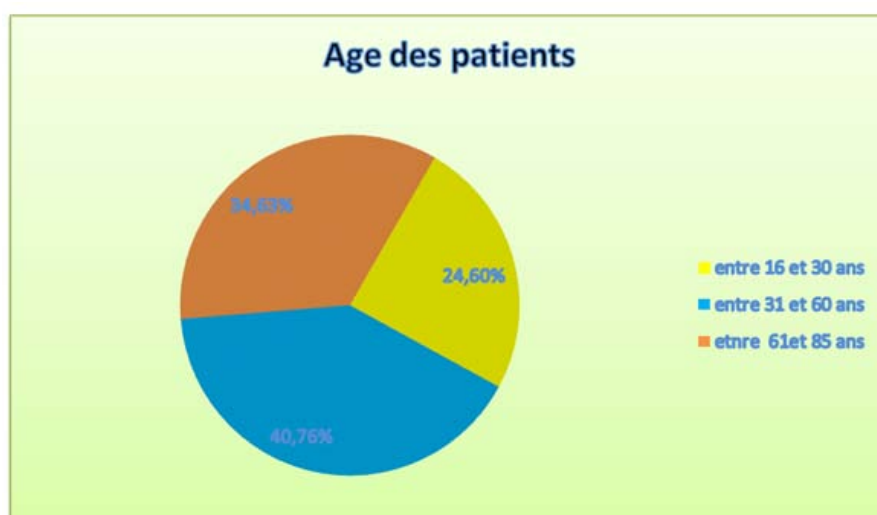


Figure 4 : répartition des patients en fonction de leurs âges

L'âge moyen dans notre série est de **39,41 ans.**

Tableau IV : moyen d'âge des patients selon l'année d'étude

Année	Moyenne d'âge
2010	43,6
2011	40,3
2012	33,7
2013	36,8
2014	42,9
2015	39,2
Totale	39,41

1.2. Sexe :

Dans notre série **56,69%** des cas sont de sexe masculin, alors que les femmes représentent **43,31%**.

Cette prédominance masculine est constatée dans toutes les années d'études avec un minimum de **1,08** en 2010 et un maximum de sexe ratio noté en 2012 de l'ordre de **1,57**, cette prédominance peut être justifiée par le fait que les patients hospitalisés font partie du système militaire.

Le sexe ratio moyen est de **1,30** avec 1267 hommes pour 968 femmes.

Tableau V : répartition des patients en fonction de leur sexe

Année d'étude	masculin	féminin	Sex-ratio
2010	151	139	1,08
2011	200	150	1,33
2012	260	165	1,57
2013	251	174	1,44
2014	196	154	1,27
2015	209	186	1,12
Total	1267	968	1,31

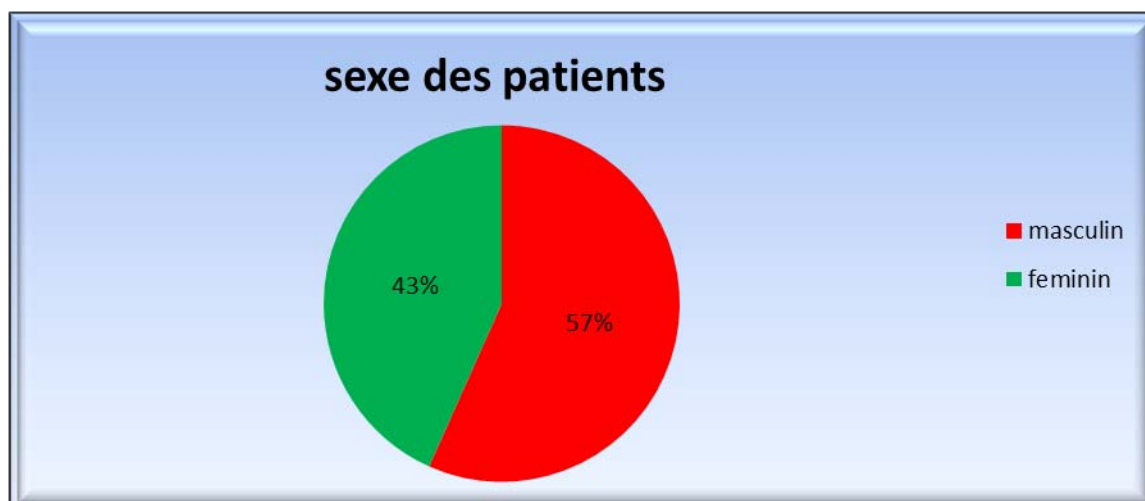


Figure 5 : répartition des patients en fonction de leur sexe

1.3. journées d'hospitalisation (JH) :

Le service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire Avicenne, a réalisé pendant ces 06 ans d'études un totale de **10460** journées d'hospitalisations répartie comme suivant (tableau VI) avec un moyenne de **1743,33 JH** par an :

1125 jours d'hospitalisation a été noté en 2010 comme la somme la plus bas, et 2200 jours a été noté en 2013 comme étant la durée d'hospitalisation la plus longue.

Tableau VI : répartition des journées d'hospitalisation en fonction de l'année d'étude

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Le totale
journées d'hospitalisation	1125	1400	2075	2200	1765	1895	10460
La moyenne des journées d'hospitalisation :	1743,33						

1.4. durées moyennes de séjour (DMS) :

La DMS était légèrement différente d'une année à l'autre, elle varie fonction de la pathologie initiale et de l'évolution, notamment la survenue d'infections nosocomiales, dans notre série la moyen générale était de **4,6 jours**

Tableau VII : la répartition des durées moyennes de séjour en fonction de l'année d'étude

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
durées moyennes de séjour	3,9	4	4,9	5,2	5	4,8
le moyen général du DMS	4,6					

IV. consommation des antibiotiques :

1. consommation des antibiotiques en DDJ :

En réanimation et en médecine d'urgence, la précocité du traitement adapté de certaines situations est un facteur pronostique parfaitement identifié.

La prise en charge des patients en réanimation a été individualisée, en raison de leur pathologie grave, de leur lourde mortalité en cas de retard thérapeutique, de la difficulté d'obtenir un diagnostic microbiologique et des données pharmacocinétiques particulières concernant l'antibiothérapie, d'où l'intérêt du choix parmi les antibiotiques disponibles, pour ne pas recourir exagérément aux produits à spectre plus large, ou aux associations d'antibiotiques trop systématiques

Les indications à une antibiothérapie urgente chez ces patients sont essentiellement les sepsis sévères survenant chez les sujets à haut risque infectieux ou le pronostic vital peut être mis immédiatement en jeu en cas de retard à la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste lors d'une bactériémie.

Une panoplie de familles et de molécules d'antibiotiques, sont utilisées au service de réanimation. Les doses délivrées, sont converties en doses définies journalières, en fonction de la classification thérapeutique anatomique de l'OMS. Les résultats sont dans les tableaux suivant :

Tableau VIII : Répartition de la consommation de l'antibiotique selon la molécule et l'année.

Antibiotique utilise	Présentation	Consommation de 2010 en DDJ	Consommation de 2011 en DDJ	Consommation de 2012 en DDJ
Amikacine	500 mg	90	105	135
Amoxicilline-acide clavulanique	Sol buv 1 g	70	87	98
	Sol inj 1 g	350	467	634
	Cp 500 mg	365	289	256
Amoxicilline	Cp 1g	56	32	45
	Sol inj 1 g	76	87	90
Amipicilline-sulbactam	Flacon 1 g /500 mg	205	195	235
Azithromycine	Cp 500 mg	15	45	18
Benzylpenicilline sodique	Flacon	0	4	9
Ceftriaxone	Sol inj perf 1g	115	95	155
	Sol inj perf 2g	95	105	135
céfalotime	Sol inj 1g	0	6	9
Cefazoline	Sol inj 1 g	97	123	87
Cephtazidime	Sol inj 1 g	132	167	187
Ciprofloxacine	Sol inj perf 200 mg	55	60	63
	Sol inj perf 400 mg	48	63	57
	Sol inj perf 500 mg	45	53	49
Doxycyline	Gélules 100 mg	19	45	32
Flucloxacilline	Sol inj 1 g	120	100	97
	Gélules 500 mg	23	15	24
Gentamycine	Sol inj 160 mg	80	90	125
	Sol inj 80 mg	75	88	67
Imipenime +cilastatine	Sol inj 500 mg/ 30 ml	89	97	125
levofloxacine	Flacon 500 mg	74	78	85
moxifloxacine	Poche 500 mg	55	78	89
Pipéracilline/tazobactame	Flacon 4 g/500mg	30	23	43
Spiramycine /métro nidazole	Cp 1,5 MUI/250 mg	115	124	134
Spiramycine	Cp 3 MUI	23	67	58
Vancomycine	Sol perf 1 g	18	29	43
	Sol perf 500mg	28	43	72

Tableau IX : Répartition de la consommation de l'antibiotique selon la molécule et l'année.

Antibiotique utilisée	Présentation	Consommation de 2013 en DDJ	Consommation de 2014 en DDJ	Consommation de 2015 en DDJ	Consommation annuelle moyenne
Amikacine	500 mg	125	98	127	113,33
Amoxicilline-acide clavulanique	Sol buv 1 g	125	105	108	98,83
	Sol inj 1 g	550	600	477	513
	Cp 500 mg	160	190	232	248,66
Amoxicilline	Cp 1g	102	69	41	57,5
	Sol inj 1 g	80	95	64	82
Ampicilline-sulbactam	Flacon 1 g / 500 mg	222	195	215	211,16
Azithromycine	Cp 500 mg	16	30	9	22,16
Benzylpenicilline sodique	Flacon	8	12	5	6,33
Ceftriaxone	Sol inj perf 1g	175	130	140	135
	Sol inj perf 2g	125	115	125	116,66
céfaloime	Sol inj 1g	0	5	2	3,66
Cefazoline	Sol inj 1 g	130	87	103	104,5
Cetazidine	Sol inj 1 g	155	197	147	164,16
Ciprofloxacine	Sol inj perf 200 mg	72	66	64	63,33
	Sol inj perf 400 mg	61	58	53	56,66
	Sol inj perf 500 mg	50	53	49	49,83
Doxycycline	Gélules 100 mg	40	34	20	31,66

Tableau IX : Répartition de la consommation de l'antibiotique selon la molécule et l'année. « suite »

Antibiotique utilisée	Présentation	Consommation de 2013 en DDJ	Consommation de 2014 en DDJ	Consommation de 2015 en DDJ	Consommation annuelle moyenne
Flucloxacilline	Sol inj 1 g	65	130	106	103
	Gélules 500 mg	34	9	6	18,5
Gentamycine	Sol inj 160 mg	145	99	105	107,33
	Sol inj 80 mg	98	56	66	75
Imipenime+cilastatine	Sol inj 500 mg/ 30 ml	117	139	106	112,16
levofloxacin	Flacon 500 mg	98	78	80	82,16
moxifloxacin	Poche 500 mg	98	87	90	82,83
Pipéracilline /tazobactame	Flacon 4 g/500mg	60	37	34	37,83
Spiramycine /métronidazole	Cp 1,5 MUI/250 mg	167	132	150	137
Spiramycine	Cp 3 MUI	40	54	30	45,33
Vancomycine	Sol perf 1 g	35	19	29	28,83
	Sol perf 500mg	67	56	40	51

2. consommation des antibiotiques en DDJ pour 1000 JH :

Pour rendre possible l'interprétation des comparaisons géographiques ou inter-établissements à l'échelon local, national et international, les résultats finaux sont exprimés en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisations.

Tableau X: consommation des antibiotiques rapportée aux journées d'hospitalisation.

Antibiotique utilise	Présentation	DDJ/1000JH en 2010	DDJ/1000JH en 2011	DDJ/1000JH en 2012
Amikacine	500 mg	80	75	65,06
Amoxicilline-acide clavulanique	Sol buv 1 g	62,22	62,14	47,22
	Sol inj 1 g	311,11	333,57	305,54
	Cp 500 mg	324,44	206,42	123,37
Amoxicilline	Cp 1g	49,77	22,85	21,68
	Sol inj 1 g	67,55	62,14	43,37
Amipicilline-sulbactam	Flacon 1 g /500 mg	108,22	139,28	113,25
Azithromycine	Cp 500 mg	13,33	32,14	8,67
Benzylpenicilline sodique	Flacon	0	2,85	4,33
Ceftriaxone	Sol inj perf 1g	102,22	67,85	74,69
	Sol inj perf 2g	84,44	75	65,06
céfalotime	Sol inj 1g	0	4,28	4,33
Cefazoline	Sol inj 1 g	86,22	87,85	41,92
Cephtazidime	Sol inj 1 g	117,33	119,28	90,12
Ciprofloxacine	Sol inj perf 200 mg	48,88	42,85	30,36
	Sol inj perf 400 mg	42,66	45	27,46
	Sol inj perf 500 mg	40	37,85	23,61
Doxycycline	Gélules 100 mg	16,88	32,14	15,42
Flucloxacilline	Sol inj 1 g	106,66	71,42	46,74
	Gélules 500 mg	20,44	10,71	11,56
Gentamycine	Sol inj 160 mg	74,11	64,28	60,24
	Sol inj 80 mg	66,66	62,85	32,28
Imipenime +cilastatine	Sol inj 500 mg/ 30 ml	79,11	69,28	60,24
levofloxacine	Flacon 500 mg	65,77	55,71	40,96
moxifloxacine	Poche 500 mg	48,88	55,71	42,89
Pipéracilline/tazobactame	Flacon 4 g/500mg	26,66	16,42	20,72
Spiramycine /métronidazole	Cp 1,5 MUI/250 mg	102,22	88,57	64,57
Spiramycine	Cp 3 MUI	20,44	47,85	27,95
Vancomycine	Sol perf 1 g	16	20,71	20,72
	Sol perf 500mg	24,88	30,71	34,69

Tableau XI : consommation des antibiotiques rapportée aux journées d'hospitalisation.

Antibiotique utilisée	Présentation	DDJ/1000JH en 2013	DDJ/1000JH en 2014	DDJ/1000JH en 2015	Consommation annuelle moyenne
Amikacine	500 mg	56,81	55,52	67,01	66,56
Amoxicilline-acide clavulanique	Sol buv 1 g	56,81	59,49	56,99	57,47
	Sol inj 1 g	250	339,94	251,71	298,64
	Cp 500 mg	72,72	107,64	122,42	159,5
Amoxicilline	Cp 1g	46,36	39,09	21,63	33,56
	Sol inj 1 g	36,36	53,82	33,77	49,5
Ampicilline-sulbactam	Flacon 1 g / 500 mg	100,9	110,48	113,45	114,26
Azithromycine	Cp 500 mg	7,27	16,99	4,74	13,85
Benzylpenicilline sodique	Flacon	3,63	6,79	2,63	3,37
Ceftriaxone	Sol inj perf 1g	79,54	73,65	73,87	78,63
	Sol inj perf 2g	56,81	65,15	65,96	68,73
céfalotime	Sol inj 1g	0	2,83	1,05	2,08
Cefazoline	Sol inj 1 g	59,09	49,29	54,35	63,12
Cephtazidime	Sol inj 1 g	70,45	111,61	77,57	97,75
Ciprofloxacine	Sol inj perf 200 mg	32,72	37,39	33,77	37,66
	Sol inj perf 400 mg	27,72	32,86	27,96	33,94
	Sol inj perf 500 mg	22,72	30,02	25,85	30,00
Doxycycline	Gélules 100 mg	18,18	19,26	10,55	18,73

Tableau XI : consommation des antibiotiques rapportée aux journées d'hospitalisation.

Antibiotique utilisée	Présentation	DDJ/1000JH en 2013	DDJ/1000JH en 2014	DDJ/1000JH en 2015	Consommation annuelle moyenne
Flucloxacilline	Sol inj 1 g	29,54	73,65	55,93	63,99
	Gélules 500 mg	15,45	5,09	3,16	11,06
Gentamycine	Sol inj 160 mg	65,9	56,09	55,40	62,67
	Sol inj 80 mg	44,54	31,72	34,82	45,47
Imipenime+cilastatine	Sol inj 500 mg/ 30 ml	53,18	78,75	55,93	66,08
levofloxacin	Flacon 500 mg	44,54	44,19	42,21	48,89
moxifloxacin	Poche 500 mg	44,54	49,29	47,49	48,13
Pipéracilline /tazobactame	Flacon 4 g/500mg	27,27	20,96	17,94	21,66
Spiramycine /métronidazole	Cp 1,5 MUI/250 mg	75,9	74,78	79,15	80,86
Spiramycine	Cp 3 MUI	18,18	30,59	15,83	26,8
Vancomycine	Sol perf 1 g	15,9	10,76	15,3	16,56
	Sol perf 500mg	30,45	31,72	21,1	28,92

3. indications de l'antibiothérapies :

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

L'identification de l'infection est souvent cliniquement simple, sur les seules données de l'interrogatoire et de l'examen physique, aidé, le cas échéant, d'examens complémentaires d'imagerie usuels, sa nature guide le traitement antibiotique et peut conduire à un geste thérapeutique complémentaire.

Les sites infectieux qui motivent la prescription d'antibiotiques en réanimation sont nombreux, la pneumopathie vient largement en tête, suivie par l'infection urinaire.

3.1. en 2010 :

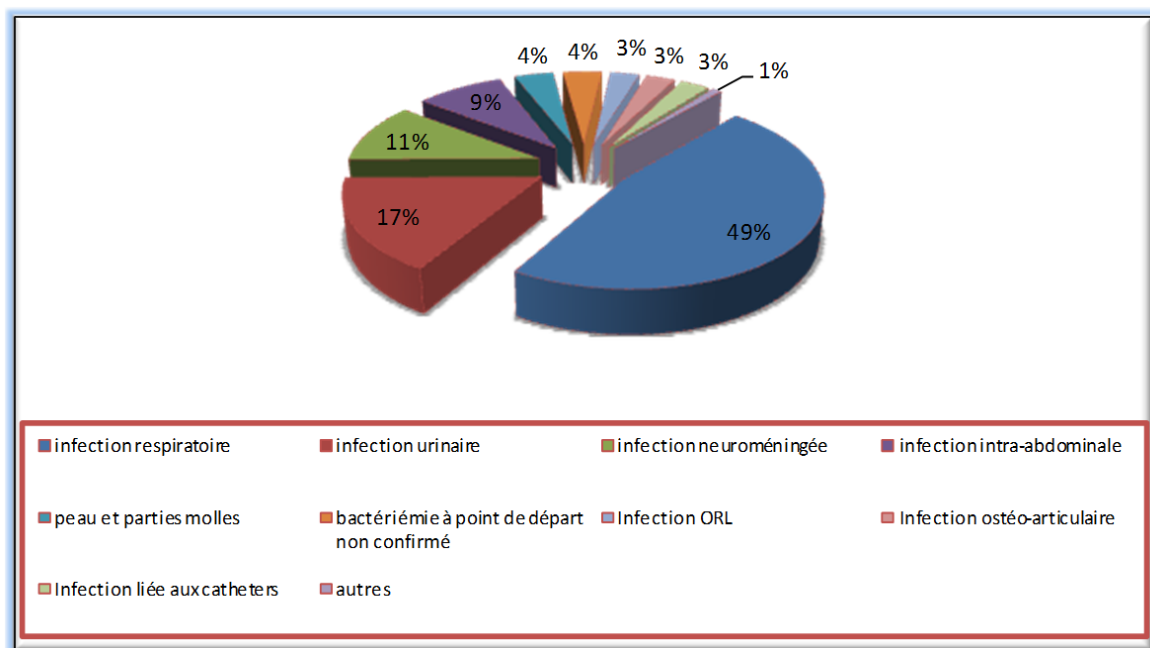


Figure 6: répartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux en 2010

3.2. en 2011 :

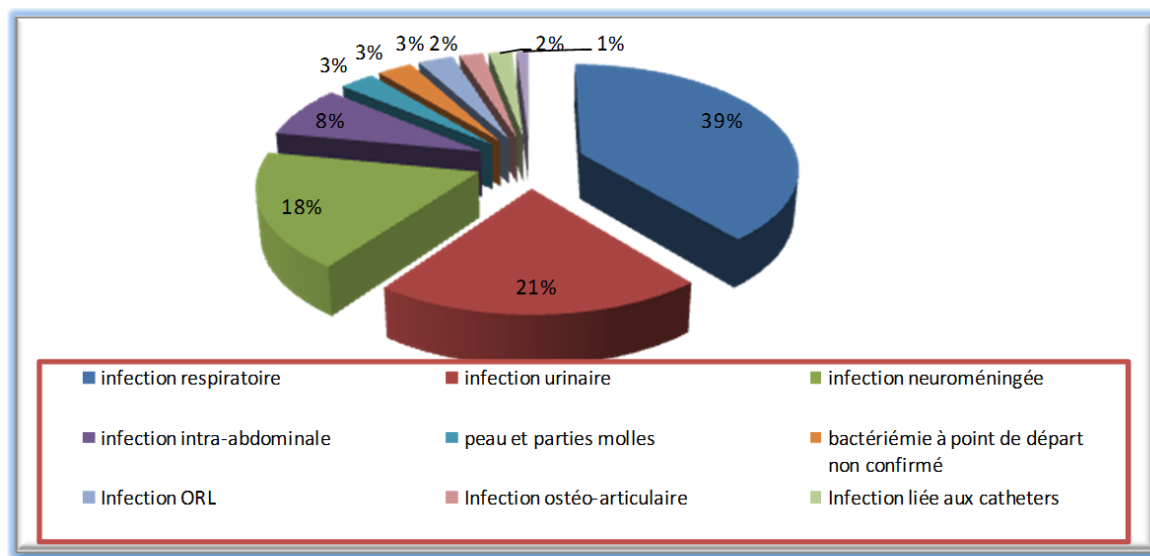


Figure 7: repartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux en 2011

3.3. en 2012 :

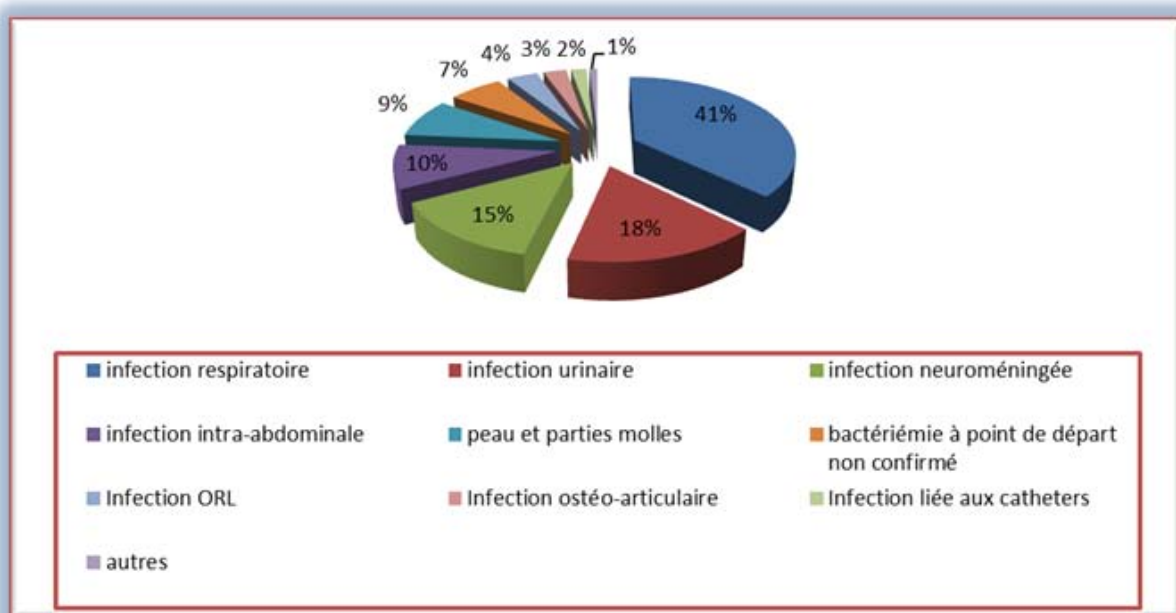


Figure 8: repartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux en 2012

3.4. en 2013 :

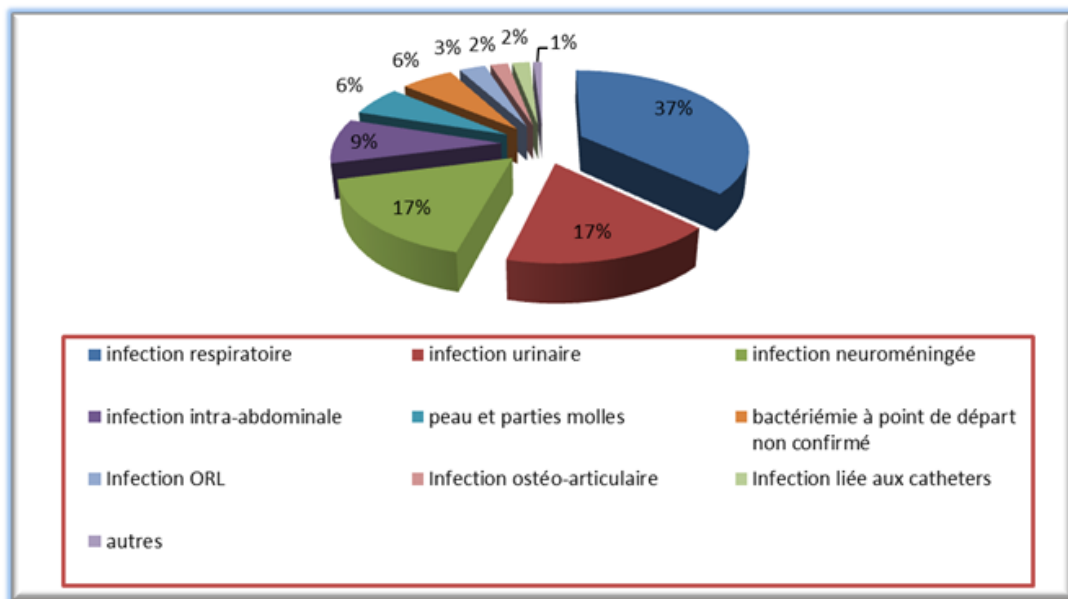


Figure 9 : repartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux en 2013

3.5. en 2014 :

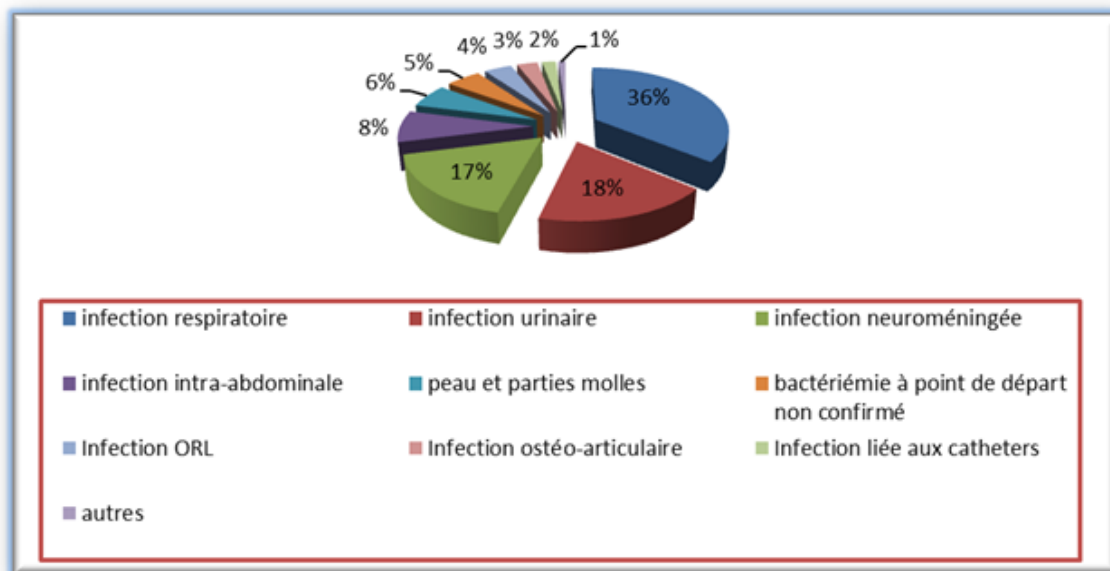


Figure 10 : repartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux en 2014

3.6. en 2015 :

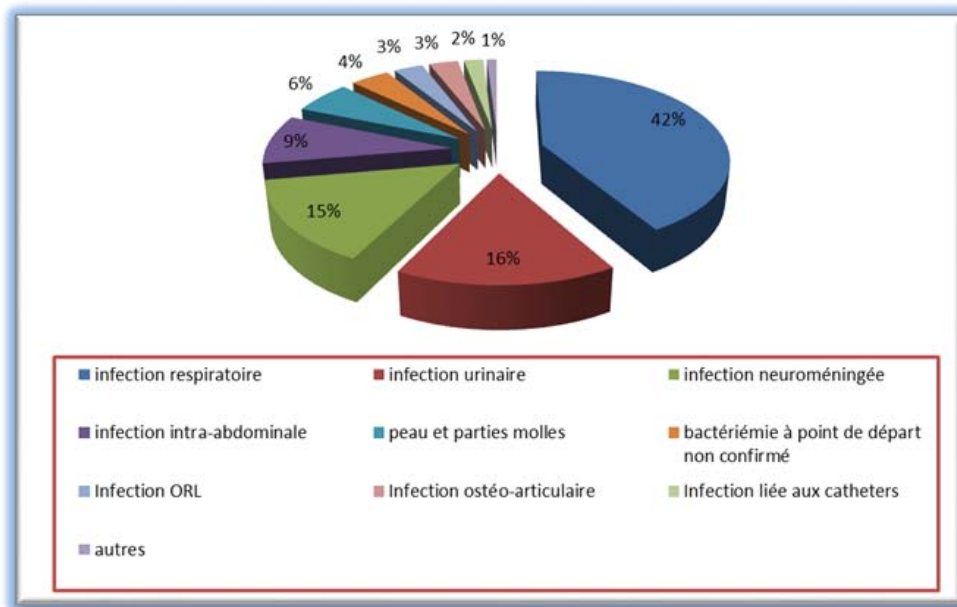


Figure 11 : répartition de la prescription des antibiotiques en fonction du site infectieux en 2015

V. Données microbiologiques :

1. Examens bactériologiques :

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. Un processus de démarche qualité pourrait viser à rationaliser la demande d'examens bactériologiques en réanimation.

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 subit un nombre d'examen clinique et para-clinique à but diagnostique et thérapeutique.

Les examens bactériologiques sont réalisé en fonction du motif d'hospitalisation et de

L'orientation des données cliniques, dans le service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire AVICIENNE tous les examens bactériologiques peuvent être réalisés comme si mentionner dans le tableau suivant :

Tableau XII : les différents examens bactériologiques réalise au service

Examens bactériologiques	Le totales des examens réalisés	La moyenne des examens réalisés par an
Prélèvement distale protégé	560	93,33
Crachat/aspiration bronchique	370	61,66
Ponction d'ascite	190	31,66
Ponction lombaire	350	58,33
Ponction articulaire	237	39,5
Pus divers	487	81,16
Prélèvement d'un cathéter veineux/drain	368	61,33
ECBU	489	81,5
Hémoculture	690	115
Autres	325	54,16
TOTAL	4066	677,66

2. Les résultats des examens bactériologiques :

L'hypothèse microbiologique est facilitée par les données épidémiologiques pour les infections communautaires, traitées à l'hôpital du fait de leur gravité. A l'opposé, la grande diversité des pathogènes potentiellement responsables des infections nosocomiales et leur grande variabilité de sensibilité aux antibiotiques, imposent une documentation la plus exhaustive possible de l'agent causal, avant tout traitement d'une infection survenant à l'hôpital. Ainsi, la connaissance de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques et son évolution dans le temps en fonction de la progression ou de l'apparition des mécanismes de résistance, est une étape indispensable pour établir des propositions d'antibiothérapie probabilistes des sepsis sévères

Les tableaux suivants démontre les principaux germes identifiés sur les différents examens réalisés

Tableau XIII : les différents bactéries identifiées

Les bactéries	La période de 2010–2012	La période 2013–2015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	25
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48	62
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	42
<i>Escherichia coli</i>	19	93
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	37
<i>Staphylococcus non aureus</i>	03	05
<i>Staphylococcus hominis</i>	05	04
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	03	05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	06	08
<i>Enterococcus faecalis</i>	01	10
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	01	05
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	02	04
<i>Streptococcus sp</i>	03	02
<i>Streptococcus anginosus</i>	02	01
<i>Citrobacter freundii</i>	01	05
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	15
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	05	02
<i>Corynebacterium sp</i>	01	02
<i>Branhamella catarrhalis</i>	02	02
<i>Haemophilus sp</i>	02	02
<i>Serratia marcescens</i>	02	01
<i>Burkholderia</i> (PS) <i>cepacia</i>	01	02
<i>Proteus vulgaris</i>	01	04
<i>Proteus mirabilis</i>	01	08
<i>Morganella morganii</i>	01	03
<i>Citrobacter freundii</i>	03	06
<i>Gardnerella vaginalis</i>	02	04
<i>Salmonella sp</i>	04	03
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	05	05
<i>Candida albicans</i>	05	08
<i>Candida glabrata</i>	03	05
<i>Candida tropicalis</i>	02	06
<i>Pantoea agglomerans</i>	01	02
<i>Achromobacter sp</i>	01	03

VI. la pharmaco-économie :

1. coût direct des antibiotiques consommés :

Les antibiotiques constituent depuis longtemps une des cibles privilégiées dans la régulation des dépenses de santé si pour cela que le suivi de leurs consommation s'inscrit dans un souci de gestion et d'économie de la santé, dont les dépenses sont en permanent accroissement.

Le critère pharmaco-économique principal est le rapport coût/efficacité, et non le coût d'acquisition des produits, « le médicament le moins onéreux devant, à efficacité égale, être toujours privilégié ».

Les données de ce chapitre sont extraites à partir des registres du service de pharmacie de l'hôpital AVICIENNE.

Le prix unitaire cité correspond au prix d'achat de l'unité par l'hôpital et le coût mentionné correspond au seul coût direct de l'antibiothérapie.

Tableau XIV : coût direct des antibiotiques consommés sur les six (06) ans d'études.

Antibiotique utilisé	Présentation	Prix par unité en Dh	Valeur totale en Dh	Valeur moyenne en Dh par année
Amikacine	500 mg	37,18	25281,66	4213,61
Amoxicilline-acide clavulanique	Sol buv 1 g	4,79	2840,37	473,39
	Sol inj 1 g	10,7	98803,8	16467,3
	Cp 500 mg	5,62	8384,81	1397,46
Amoxicilline	Cp 1g	3,04	1048,8	174,8
	Sol inj 1 g	9,4	4624,8	770,8
Amipicilline-sulbactam	Flacon 1 g /500 mg	25,01	63601,39	10600,23
Azithromycine	Cp 500 mg	15,81	2102,09	350,34
Benzylpenicilline sodique	Flacon	7,144	271,32	45,22
Ceftriaxone	Sol inj perf 1g	56,17	90995,04	15165,84
	Sol inj perf 2g	42,79	59902,57	9983,76
Céfalotime	Sol inj 1g	19,82	1740,98	290,16
Cefazoline	Sol inj 1 g	19,82	49708,56	8284,76
Cetazidine	Sol inj 1 g	68,53	269997,23	44999,53
Ciprofloxacin	Sol inj perf 200 mg	41,06	15594,58	2599,09
	Sol inj perf 400 mg	43,2	14686,27	2447,71
	Sol inj perf 500 mg	4,175	1248,24	208,04
Doxycycline	Gélules 100 mg	2,87	545,18	90,86
Flucloxacilline	Sol inj 1 g	14,4	8899,2	1483,2
	Gélules 500 mg	3,01	334,11	55,685
Gentamycine	Sol inj 160 mg	10,64	6851,94	1141,99
	Sol inj 80 mg	10,42	4689	781,5
Imipenime +cilastatine	Sol inj 500 mg/ 30 ml	72,63	97754,16	16292,36
Levofloxacin	Flacon 500 mg	154,18	76004,57	12667,42
Moxifloxacin	Poche 500 mg	294,64	146430,18	24405,03
Pipéracilline/ tazobactame	Flacon 4 g/500mg	152,58	484856,51	80809,41
Spiramycine / métronidazole	Cp 1,5 MUI/250 mg	4,04	31880,44	5313,4
Spiramycine	Cp 3 MUI	5,71	14908,85	2484,8
Vancomycine	Sol perf 1 g	101,65	35166,83	5861,13
	Sol perf 500mg	101,65	62209,8	10368,3
Valeur totale chiffrée en dh			1681363,08	280227,18

2. coût pharmaceutique moyen des antibiotiques :

Le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de **160,72** dhs / JH.

Cette unité de mesure permet de réaliser des comparaisons entre établissements de santé.



DISCUSSION



Dans les années 1960, les antibiotiques sont apparus comme une révolution : on guérissait en quelques jours des infections autrefois mortelles [22].

La résistance des bactéries aux antibiotiques se dissémine, tant en milieu communautaire qu'hospitalier, du fait de l'importante pression de sélection antibiotique, de leur prescription irraisonnée mais aussi du non-respect des doses et des durées de traitement. Parallèlement, le filon antibiotique s'épuise ; et peu de nouvelles molécules ont vu le jour depuis 15 ans. [22].

Elle représente, de plus, une menace constante pour l'écologie bactérienne. Les résistances sont à leur tour un facteur de majoration des coûts. En ce sens, les objectifs économiques rejoignent les objectifs de qualité et de sécurité des soins [23].

L'antibiothérapie occupe une part importante des budgets pharmaceutiques hospitaliers, notamment en réanimation [24].

C'est pourquoi évaluer la consommation des antibiotiques constitue le premier pas sur le chemin de la rationalisation de l'utilisation.

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

Donc au moment du choix d'une antibiothérapie le prescripteur doit se poser les questions légitimes suivantes [23,24] :

- quelle est, à sécurité et efficacité égales, la stratégie thérapeutique la moins coûteuse ?
- quelle est, à prix égal, la stratégie la plus sûre et la plus efficace ?
- Au cours du processus d'initiation d'une antibiothérapie (probabiliste ou documentée), quelles sont les règles de base qui guident le clinicien dans son choix ? [25].

I. Evaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation :

Le problème majeur de l'antibiothérapie, surtout en milieu hospitalier, est lié au développement continu de nouvelles résistances bactériennes ce qui impose des réadaptations thérapeutiques régulières, qualitatives et quantitatives. Bien que difficile à parfaitement identifier, il existe un lien multiforme et complexe entre exposition antibiotique et résistance [26, 27,28].

L'évolution rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène actuellement préoccupant dans les pays en voie de développement ou les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent avoir une plus forte prévalence dans certains pays africains [29].

Dans ces conditions, une sur prescription ou une prescription inadaptée peut majorer le développement des résistances bactériennes [30,31].

Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital doit donc, obligatoirement intégrer les données de consommations, et les recommandations internationales de la prescription antibiotique pour identifier et éviter tout abus de prescription et proposer des actions correctives [32].

Ce sont principalement les patients hospitalisés qui sont les victimes de ces bactéries multi-résistantes. Parmi eux, ceux qui sont admis en réanimation sont tout particulièrement à risque [33] ; parfois par des souches résistantes à quasiment tous les antibiotiques. [34]

Aux services de réanimations, la sévérité de certaines pathologies infectieuses peut contribuer, de façon majoritaire, aux volumes d'antibiotiques consommés. En fait, les patients admis sont lourds et souffrent de pathologies qui requièrent des associations d'antibiotiques à posologie élevée [35], en plus ces patients présentent des comorbidités qui peuvent favoriser diverses complications infectieuses : diabète, immunodépression, corticothérapie à haute doses...

La trachéotomie, la pose de voie veineuse centrale, et de cathéter sont responsables d'une effraction de la barrière cutanée, favorisant la diffusion de germes de la peau vers des foyers secondaires [36].

Le sondage urinaire est très souvent responsable d'infections urinaires nosocomiales et l'intubation trachéale est au centre de la physiopathologie de la pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique.

Les unités de réanimation sont soumises à une pression de sélection de germes multi-résistants aux concentrations minimales inhibitrices élevées qui réduisent les alternatives thérapeutiques et conduisent à des posologies élevées et/ou à des associations d'antibiotiques.

Sur le plan national, peu d'études ont évalué la consommation des antibiotiques en réanimation, ce qui conduit à s'interroger sur la sensibilisation actuelle, des médecins, à la nécessité pressante de l'évaluation, élément essentiel des procédures d'accréditation et de démarches de qualité des soins.

Notre étude rapporte à la fois une idée générale sur la consommation antibiotique et des indications de prescriptions.

Les résultats obtenus montrent que la consommation des antibiotiques a baissé entre 2010 et 2015 pour la majorité des antibiotiques dite de réserve mais aussi pour l'Azitromycine et le ciprofloxacine et une stabilité dans la consommation des C3G et Ampicilline-Sulbactam, par contre une légère augmentation de la consommation est observée pour l'Ampicilline-Sulbactam et Levofloxacine et Moxifloxacine.

Tableau XV : évolution de la consommation des antibiotiques de réserve en DDJ/1000JH

Antibiotique utilise	Présentation	DDJ/1000JH en 2010	DDJ/1000JH en 2012	DDJ/1000JH en 2015
Amikacine	500 mg	80	65,06	67,01
Amoxicilline-acide clavulanique	Sol buv 1 g	62,22	47,22	56,99
	Sol inj 1 g	311,11	305,54	251,71
Amoxicilline	Sol inj 1 g	67,55	43,37	33,77
Amipicilline-sulbactam	Flacon 1 g /500 mg	108,22	113,25	113,45
Azithromycine	Cp 500 mg	13,33	8,67	4,74
Ceftriaxone	Sol inj perf 1g	102,22	74,69	73,87
	Sol inj perf 2g	84,44	65,06	65,96
Ciprofloxacine	Sol inj perf 200 mg	48,88	30,36	33,77
	Sol inj perf 400 mg	42,66	27,46	27,96
	Sol inj perf 500 mg	40	23,61	25,85
Flucloxacilline	Sol inj 1 g	106,66	46,74	55,93
	Gélules 500 mg	20,44	11,56	3,16
Imipenime +cilastatine	Sol inj 500 mg/ 30ml	79,11	60,24	55,93
Pipéracilline/tazobactame	Flacon 4 g/500mg	26,66	20,72	17,94
Spiramycine /métronidazole	Cp 1,5 MUI/250 mg	102,22	64,57	79,15
Vancomycine	Sol perf 1 g	16	20,72	15,3
	Sol perf 500mg	24,88	34,69	21,1

Si on compare la consommation des antibiotiques de la réanimation chirurgicale de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech avec celle du service de réanimation du CHU Mohamed VI de Marrakech [37] et avec une réanimation chirurgicale d'Allemagne [18] on remarque que la consommation globale dans cette dernière est plus importante avec une nette prédominance de l'utilisation des Bêta-Lactamines dans les trois séries, on note aussi une équivalence dans la répartition des différentes familles des antibiotiques.

Tableau XVI : comparaison de la consommation locale d'antibiotique avec celle d'une réanimation allemande et celle de l'hôpital civil de Marrakech

antibiotique	Moyenne annuelle de Consommation à la réanimation de Marrakech (DDJ/1000JH)	Moyenne de consommation dans une réanimation allemande(DDJ/1000J)	Moyenne annuelle de Consommation à la réanimation Militaire de Marrakech (DDJ/1000JH)
Amikacine	64	0	66,56
Gentamycine	76	72	62,67
Ceftriaxone	162	44	78,63
Cefazoline	0	174	63,12
Cefuroxime	0	81	0
Cefotaxime	0	58	0
Benzympenicilline	31	0	3,37
Ampicilline	17	0	0
Ampicilline-sulbactam	190	458	114,26
Piperacilline-tazobactam	20	50	21,66
Imipeneme	60	78	66,08
Ertapeneme	4	0	0
Ciprofloxacine	59	54	33,94
Levofloxacine	100	0	48,89
Moxifloxacine	29	0	48,13
Vancomycine	8	21	28,92
Teicoplanine	46	0	0
Metronidazole	112.5	75	80,86
Thiamphenicol	8.2	0	0
Erythromycine	0	27	0
Consommation globale par 1000 jours d'hospitalisation	866	1090*	717,09

*il est possible que le chiffre obtenu soit supérieur à 1000 vu l'association de plusieurs antibiotiques chez le même malade.

Les consommations d'antibiotiques variaient selon le type d'ES, en lien avec l'activité et le type de patients pris en charge. Les consommations les plus élevées étaient observées dans les CHU et les hôpitaux d'instruction des armées, avec des consommations médianes à 552 et 693 DDJ/1000 JH respectivement, les moins élevées dans les établissements spécialisés en psychiatrie où la

consommation médiane était de 54 DDJ/1 000 JH. Les distributions des consommations dans les ES de type Centre hospitalier (CH) et établissements privés, à but lucratif ou non, ayant une activité de court séjour de type médecine, chirurgie ou obstétrique (MCO) étaient comparables, avec une médiane à 415 DDJ/1 000 JH. Les quantités d'antibiotiques consommés variaient en fonction de l'activité clinique. Les plus faibles consommations étaient observées en psychiatrie (66 DDJ/1 000 JH, 148 secteurs participants) et soins de longue durée (83 DDJ/1 000 JH, 242 secteurs participants) ; les plus importantes en maladies infectieuses (1 646 DDJ/1 000 JH, 12 secteurs participants) et réanimation (1 522 DDJ/1 000 JH, 150 secteurs participants). [38]

Une étude européenne [39] a comparé l'utilisation des antibiotiques dans deux cohortes de services de réanimation d'hôpitaux universitaires (N=17) et non universitaires (N=75) et la conclusion était que la consommation est plus importante dans les services universitaires 1360 contre 1100 DDJ/1000JH. Ces chiffres de consommation dépassent ceux de notre service qui utilise 717,09 DDJ/1000JH.

Des études similaires réalisées à Taiwan [40] et en Suède [41] ont trouvé que la quantité d'antibiotiques utilisés était fortement corrélée au niveau des soins procurés par l'hôpital.

Une des explications les plus avancées est que la durée de séjour dans les structures de niveau tertiaire est plus prolongée ce qui favorise la survenue d'infection nosocomiale [40, 41,42].

Une étude réalisée au centre hospitalier universitaire de Dijon en France [43] a trouvé une consommation annuelle d'antibiotiques en réanimation adulte oscillant autour de 1200 DDJ/1000JH.

Les Bêta-Lactamines étaient les molécules les plus prescrites avec une moyenne autour de 700 DDJ/1000JH et une tendance significative à l'augmentation dans le temps. Les céphalosporines ont vu l'augmentation de la prescription la plus forte en réanimation. Pour les quinolones, bien que de grandes variations soient observées, il existe dans cette étude française une tendance significative à l'augmentation de leur utilisation en réanimation. Concernant les aminosides et les glycopeptides de grands écarts de consommation sont observés.

Dans le service de réanimation du CHU Mohamed VI de Marrakech les Bêta-lactamines sont une arme essentielle dans l'arsenal anti-infectieux, elles représentent 56% des antibiotiques consommés

avec 484 DDJ/1000JH. Les Fluoroquinolones viennent en 2e position avec 188 DDJ/1000JH, c'est-à-dire 21.7% des antibiotiques consommés. En 3e position arrivent les aminosides qui représentent 16% de la consommation des antibiotiques avec 140DDJ/1000JH utilisés.

Les résultats de notre étude sont presque semblables à celle du service de réanimation du CHU Mohamed VI de Marrakech, avec les Bêta-lactamines qui viennent dans la tête des familles des antibiotiques utilisés, elles représentent 48,4% des antibiotiques consommés avec 347,12 DDJ/1000JH. Les Fluoroquinolones viennent en 2e position avec 130,96 DDJ/1000JH, c'est-à-dire 18,26 % des antibiotiques consommés. En 3e position arrivent les aminosides qui représentent 18,02 % de la consommation des antibiotiques avec 129,29 DDJ/1000JH utilisés.

Si on compare nos résultats avec ceux de l'étude de Patry et al [44] réalisée au CHU de Besançon en France on remarque, là aussi que les Bêta-Lactamines et les Fluoroquinolones occupent la 1ere et la 2e position des antibiotiques les plus consommés avec successivement 394 et 105 DDJ/1000JH, cependant les Glycopeptides devancent les Aminosides et se classent en 3e position avec 27.8DDj/1000JH.

Les résultats comparatifs étayés ci-dessus montrent clairement que la consommation des antibiotiques en réanimation est élevée. Les causes les plus fréquemment avancées sont relatives aux particularités des patients admis et aux spécificités de la prise en charge en milieu de réanimation/soins intensifs [36, 45, 46, 47,48]

II. Indications de l'antibiothérapie en réanimation :

Contrairement aux autres médicaments, la prescription d'un antibiotique doit non seulement tenir compte du patient mais aussi de la bactérie. Le choix initial repose ainsi sur l'analyse de plusieurs critères [22].

Parmi les causes d'échecs de l'antibiothérapie une partie non négligeable est d'ordre pharmacologique, ce qui est d'autant plus regrettable que l'on a désormais les moyens d'éviter la plupart de ceux-ci. Les patients des unités de soins intensifs sont particulièrement exposés

aux infections bactériennes et la gravité de leur état général implique qu'un traitement antibiotique administré sans retard avec une posologie adaptée soit instauré afin de produire d'emblée une efficacité optimale. Cependant, ces sujets étant particulièrement fragilisés, il faudra en même temps s'assurer que celui-ci ne risque pas d'entraîner des effets secondaires concentration dépendants qui aggraveront encore l'état du malade. Si l'on conçoit que ces principes devraient s'appliquer à la plupart des patients relevant d'une antibiothérapie, on comprend également que leur mise en œuvre dans des services de réanimation se heurte à des difficultés particulières dues aussi bien au patient qu'à son environnement [49]

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PNAVM) est la première cause de prescription d'antibiotiques dans notre service, elle représente 40,66 % des infections traitées, suivie par l'infection urinaire (17,83 %) puis l'infection neuro-méningée (15.5%). Des résultats similaires sont retrouvés dans la série de ZARROUKI du service de réanimation du CHU Mohamed VI de Marrakech, où la PNAVM est la première cause de prescription d'antibiotiques, représente 56% des infections traitées, suivie par l'infection urinaire (12%) puis l'infection neuro-méningée (9.5%) et aussi dans la série de Brahmi et al de la réanimation polyvalente du CHU de Tunis [50] où l'infection respiratoire représente 67% des sites infectieux, suivie par l'infection urinaire (15%) puis les bactériémies (12%). Les infections neuro-méningées dans cette série constituent moins de 2% l'ensemble des infections traitées. Cette différence marquée avec notre étude peut être expliquée par le plus grand recrutement neurochirurgical et neuro-traumatologique dans notre unité de réanimation.

Des études réalisées en réanimations du CHU d'Ankara en Turquie [51] et du CHU de Lyon en France [52] ont trouvé des résultats proches des nôtres (tableau XVII), avec toujours une prédominance des PNAVM.

Tableau XVII: comparaison entre les indications de l'antibiothérapie en Réanimations de Marrakech, Ankara et Lyon

Sites infectieux	CHU Mohamed VI Marrakech	Ankara	Lyon	Notre série
PNAVM	56%	22.5%	32.9%	40,66%
Infection urinaire	12%	12%	20.3%	17,83%
Bactériémie	14.8%	5.75%	19%	4,83%
Infection intra abdominale	9.25%	6.38%	-	8,83%
Infection peau et parties molles	3.5%	6.15%	-	5,66%
ILC	2%	-	10.1%	2,16%

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

En principe, on ne doit jamais traiter une colonisation. L'objectif ultime est bien la prévention des infections. De même, effectuer des prélèvements bactériologiques systématiques sans argumenter pour l'intérêt individuel des malades peut être source de confusion tant sur le plan de la surveillance épidémiologique que sur le plan thérapeutique [36].

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

Surveiller les infections urinaires en réanimation est discutable, car le plus souvent il s'agit d'infections liées au sondage urinaire. Dans ce contexte, il est généralement difficile de bien faire la part entre les infections et les colonisations. De plus, les mesures de prévention sont à ce jour assez limitées et se résument principalement à l'usage du sondage urinaire en système clos, mesure a priori bien intégrée dans les services [47]. Enfin, leur impact sur le

pronostic des malades de réanimation ne paraît pas très important, à l'exception peut-être des infections bactériémiques. Une manière d'aborder la surveillance de ce site infectieux peut être d'effectuer à l'échelon de l'établissement une enquête de prévalence annuelle, ce qui limite la charge de travail et améliore la rentabilité du suivi en augmentant la puissance de l'enquête [46].

III. Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation :

Les antibiotiques ne sont indiqués que dans les infections bactériennes. Ils ne préviennent pas les surinfections et sélectionnent les bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux si l'antibiothérapie est inadaptée, mais aussi au niveau des flores commensales. Ils sont donc à utiliser avec précaution : le choix de l'antibiotique, de la voie d'administration et de la posologie doivent être réfléchis [22].

1. Différents types d'antibiothérapie :

1.1. Antibiothérapie probabiliste :

Prescrite dans l'attente du résultat bactériologique ou uniquement sur des critères cliniques. Antibiothérapie probabiliste 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) [22].

L'antibiothérapie probabiliste est à la fois un acte fréquent (85 % de prescriptions d'antibiotiques sont faits en ville) [29] et complexe, faisant appel à l'expérience du clinicien, aux connaissances du thérapeute et à la vigilance du médecin traitant. Dans le contexte actuel d'évolution des résistances et de carence de nouvelles molécules antibiotiques, des outils d'aide

à la décision (tests de diagnostic rapide [TDR] ou Streptotest®), de rationalisation des choix (consensus) ont été récemment mis en place avec un succès inégal[25].

1.2. 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.

1.3. Antibiothérapie prophylactique :

Vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies (en particulier prévention des infections postopératoires).Le but d'une antibioprophylaxie ou d'une antibiothérapie est toujours de réaliser des concentrations suffisantes pour un effet antibactérien dans le site contamine ou infecté. Lors d'une administration systémique, cette concentration dans le site infectieux est en fonction de la concentration à risque, même si les deux valeurs peuvent fortement différée l'une de l'autre [53].

2. les critères du choix initial de l'antibiotique :

2.1. Le foyer infectieux :

Il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer, en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique, et en particulier de sa diffusion. La diminution rapide de l'inoculum bactérien est indispensable ; parfois en s'aidant d'un drainage chirurgical. Cette stratégie majore l'efficacité et diminue le risque de sélection des bactéries résistantes.

2.2. La bactérie :

dans l'attente des résultats microbiologiques ou en l'absence de prélèvement, elle peut être évoquée sur un certain nombre d'arguments tels que la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le contage. 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 [54]. Dans tous les cas, il est indispensable de reconsidérer la signification des examens microbiologiques initiaux [55] :

- 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)

2.3. Le patient :

d'une façon générale, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes, et l'efficacité dans le traitement des infections sévères. On choisit alors les antibiotiques bactéricides, à large spectre, ou des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre. Ne pas oublier de prendre en compte les antécédents allergiques du patient (allergie vraie), une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique, et toute situation pouvant entraîner une augmentation du volume de distribution (grossesse, ascite, œdème).

2.4. L'impact écologique :

À activité et profil de tolérance comparables, il faudra choisir l'antibiotique avec le spectre le plus étroit.

2.5. L'antibiotique :

De nombreuses études ont montré l'impact de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale sur le pronostic en termes de mortalité des bactériémies [56], des pneumonies [57-58], des

péritonites [59] ou des infections sévères de réanimation [60]. 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 [61].

De même, Forrest et al. [62] 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 au paramètre pharmacodynamique ASC/CMI (aire sous la courbe temps-concentration / concentration minimale inhibitrice)

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 % [63].

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 [22].

IV. le cout des antibiotiques :

Parmi les médicaments utilisés à l'hôpital, les antibiotiques constituent la classe thérapeutique pour laquelle les dépenses sont le plus élevées et qui, de plus, connaissent une croissance importante. Au-delà du coût d'acquisition des produits, le coût de l'antibiothérapie doit

être approché à plusieurs niveaux où sont envisagés les coûts de préparation, d'administration, d'efficacité ou d'inefficacité, de monitoring, de traitement d'effets secondaires, ou ceux qui résultent, à long terme, de la pression exercée sur la résistance bactérienne. L'approche du contrôle des coûts en antibiothérapie ne peut résulter que d'une stratégie globale, multidisciplinaire, jouant à chaque niveau, où l'amélioration de la qualité et l'efficacité des traitements, par la pertinence des choix et de l'évaluation thérapeutique, sont les objectifs essentiels [64]

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 [64].

En réanimation leur part aux dépenses est encore plus marquée avec 43% du coût des médicaments utilisés [65].

Dans notre réanimation le coût direct de la consommation d'antibiotique s'élève à 300 000 de Dirhams par an, et le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de **160,72** dhs / JH.

Dans l'étude réalisée au service de réanimation du CHU Mohamed VI de Marrakech le coût direct de la consommation d'antibiotique s'élève à un million de Dirhams par an, et le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de 323.9 dhs/JH.

Dans une étude pharmaco-économique d'observation réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 750 services français de réanimation médicochirurgicale ou chirurgicale [66], la consommation moyenne d'antibiotique est équivalente à 470 dhs/JH. Dans cette étude il existe 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 utilisent un panel de molécules plus important.

Remarque importante, ces résultats doivent être interprétés avec précautions, plusieurs paramètres peuvent modifier significativement ces résultats, parmi eux on trouve le nombre de lits par service qui limite le nombre de patients admis au service, et par conséquent la diminution des

journées d'hospitalisations. Le coût d'achat unitaire des antibiotiques, est aussi un facteur déterminant par le fait qu'il peut varier de façon importante d'un centre hospitalier à l'autre.

Les unités de réanimation et de soins intensifs consomment globalement plus du quart des budgets hospitaliers [66,67]. 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 [24].

En tenant compte des critères majeurs de choix d'une antibiothérapie, qui sont épidémiologiques, bactériologiques et cliniques, on peut aboutir à diverses stratégies très différentes quant à leur coût global. La nécessité de définir des critères économiques de choix a conduit à la création d'une discipline nouvelle, la pharmaco-économie.

La pharmaco-économie vise à rationaliser les choix en matière d'offre de soins, c'est-à-dire à utiliser au mieux des ressources par définition limitées [68], Elle recherche l'efficacité.

Les coûts réels supportés par l'hôpital sont bien loin d'être équivalents aux coûts mentionnés sur les tarifs. Il est nécessaire de valoriser l'ensemble des coûts exposés en termes de mobilisation des ressources, qu'elles soient financières, matérielles ou humaines. Les coûts réels supportés par la société sont élargis à l'ensemble des coûts induits. Ils incluent par exemple l'arrêt de travail du salarié. La tâche du pharmaco-économiste est ainsi d'additionner de façon rigoureuse l'ensemble des coûts engagés par les divers agents économiques [24].

« Le médicament le moins onéreux devant, à efficacité égale, être toujours privilégié » [68,69].

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. Les coûts dits cachés ne sont pas négligeables [24].

V. intérêt des prélèvements microbiologiques et de le dosage de la pro-calcitonine :

1. prélèvements Microbiologiques :

Dans l'objectif d'une désescalade rapide pour un moindre et bon usage des antibiotiques, il faut réaliser des prélèvements bactériologiques si possibles avant toute antibiothérapie [34].

Les prélèvements à visée diagnostique doivent être réalisés au plus tôt, si possible avant l'administration d'antibiotiques. La qualité de l'examen microbiologique dépend : de la prescription médicale, des renseignements fournis au laboratoire, du choix et des modalités de prélèvement et des conditions de transport et de conservation. Les prélèvements profonds ou invasifs sont les plus appropriés [65]. Ces prélèvements permettent une désescalade qui est plus aisée si une documentation est disponible [67,68].

1.1. Exemples (1): les pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAVM) :

Avant de débiter une antibiothérapie, il faut probablement faire des prélèvements respiratoires avec culture quantitative afin de réduire l'exposition aux antibiotiques (Accord fort).

Il faut communiquer rapidement au clinicien l'examen microscopique direct d'un prélèvement respiratoire profond (Accord fort).

En l'absence de signe de gravité, si l'examen direct est négatif, et sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien-microbiologiste), il ne faut probablement pas débiter d'antibiothérapie probabiliste (Accord faible). En présence de signes de gravité, il faut probablement débiter une antibiothérapie adaptée en fonction de l'examen direct positif sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (Accord faible).

Trois études ont comparé l'attitude invasive avec cultures quantitatives (lavage broncho-alvéolaire [LBA] ou prélèvement distal protégé [PDP]) et l'attitude non invasive avec cultures qualitatives ou semi-quantitatives d'aspirations trachéales. L'une a montré que l'utilisation de prélèvements invasifs était associée à une réduction de la mortalité et à une augmentation des jours sans antibiotique [69]. La deuxième étude a montré que cette pratique réduisait la durée de l'antibiothérapie probabiliste, sans augmentation des durées de ventilation ou de la morbi-mortalité [70]. La sensibilité de l'examen direct est étroitement liée à la quantité de bactéries présentes. Entre 10³ et 10⁵ bactéries/ml, 60 % des examens directs sont positifs [71]. Pour les prélèvements respiratoires, près de 30 % des prélèvements profonds négatifs au direct sont positifs en culture [72]. Une méta-analyse montre une valeur prédictive négative de 91 % et une valeur prédictive positive de 40 % si la prévalence des PAVM est autour de 30 % [73].

Dans les 24 heures qui suivent le prélèvement, il faut qu'un premier résultat de culture soit rendu (Accord fort). Selon les études, les automates en milieu liquide permettent de rendre une identification et un antibiogramme en 3-6 et 7- 13 heures respectivement [74-79]. Cependant, ces délais aboutissent à des résultats disponibles en dehors des heures d'ouverture des laboratoires. Une transmission en temps réel aux cliniciens impose des réorganisations en termes de ressources humaines [80]. La spectrométrie de masse permet de réaliser les identifications en quelques minutes avec des taux de concordance de 84 à 94 % avec les techniques conventionnelles [81-84].

1.2. Exemples(2) : les hémocultures positives :

Il faut réaliser l'identification bactérienne et l'antibiogramme directement à partir du flacon d'hémoculture (Accord fort). La réalisation des identifications et antibiogrammes en milieu liquide directement à partir des flacons d'hémocultures positives peut permettre une diminution de 20 % de la consommation d'antibiotiques [85]. Une identification bactérienne peut être obtenue directement par spectrométrie (temps technique moyen de 30 minutes) avec une bonne concordance avec les méthodes conventionnelles (80-98 %) particulièrement pour les bactéries à Gram négatif [86,87]. Le gain de temps (1,2- 1,5 jour) permet une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie chez 35 % des patients bactériémiques (vs 21 % si l'adaptation ne se fait que sur la lecture du Gram), ainsi qu'une augmentation de 5,5 à 11,3 %, selon les études, de la proportion de patients correctement traités [87-89]. Un rendu d'identification et d'antibiogramme plus précoce pour une bactériémie diminue la durée de séjour et les coûts [90].

En cas de culture positive, pour permettre une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie, il faut fournir l'identification bactérienne le plus rapidement possible par spectrométrie de masse (Accord faible). La spectrométrie de masse permet en effet de réaliser les identifications en quelques minutes avec des taux de concordance de 84 à 94 % avec les techniques conventionnelles [81- 84]. Ainsi, la connaissance de l'identification bactérienne permet, même si l'antibiogramme n'est pas encore connu, une adaptation de l'antibiothérapie.

Enfin il faut déterminer et communiquer aux cliniciens les concentrations minimales inhibitrices (CMI) telles que recommandées par le CA-SFM (Accord fort). Il faut probablement, après discussion entre microbiologiste et clinicien, déterminer les CMI pour des sites infectés particuliers et pour certaines espèces bactériennes (Accord fort).

La CMI est définie comme la plus faible concentration d'une gamme de dilutions d'antibiotique de demi en demi, qui entraîne une inhibition de toute croissance bactérienne visible.

2. dosage de la pro-calcitonine :

Il faut une réévaluation de l'antibiothérapie chez tous les patients de réanimation au plus tard à 48-72 heures et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques (Accord fort).

Concernant **la pro-calcitonine (PCT)** : Il faut probablement utiliser la PCT pour guider l'interruption des antibiotiques au cours des infections chez les patients de réanimation, notamment au cours des infections respiratoires basses. Lorsque la PCT plasmatique est inférieure à 0,5 ng/ml ou que la PCT plasmatique a diminué de plus de 80 % par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée (Accord faible).

Il faut probablement mettre en place des recommandations locales structurant cette réévaluation, afin de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques en réanimation (Accord fort).

Il faut probablement doser la PCT toutes les 48 à 72 heures au-delà de j3 afin de réduire la durée de l'antibiothérapie (Accord faible). Il existe peu d'études visant à évaluer une stratégie de réduction de la durée des traitements antibiotiques en réanimation. Plusieurs stratégies ont été utilisées : la réduction empirique de la durée de traitement [91], une stratégie fondée sur un algorithme de guérison clinique [92], une stratégie fondée sur la mesure quotidienne de la PCT [93]. Toutes ces études sont randomisées et de haut niveau. Seule l'étude de Bouadma et al. n'a pas montré d'impact sur l'émergence de BMR, possiblement parce que la réduction de la consommation d'antibiotiques est moins nette dans cette étude que dans celles de Chastre et al. et de Singh et al. La mise en place de recommandations locales permet de réduire la durée de l'antibiothérapie par le rappel des durées de traitement préconisées par les sociétés savantes [93,94,95], la mise en œuvre de bonnes pratiques diagnostiques [93,94] et l'usage de règles afin d'interrompre des antibiotiques en absence d'argument fort pour un processus infectieux évolutif ou en cas de régression des paramètres cliniques, voire biologiques d'infection [93,94,96,97].

Certaines études mettent en évidence une réduction de la durée d'antibiothérapie par l'usage de recommandations incitant à l'interruption de l'antibiothérapie [93,98-108] lorsque les

valeurs de 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). Il convient de noter que si certaines études s'intéressent à l'ensemble des infections en réanimation [93, 98, 104-106,109], la plupart sont centrées sur les infections respiratoires basses [99, 100, 102, 103, 107, 110]. Enfin, il faut noter que les patients immunodéprimés ont été exclus dans ces travaux (neutropéniques, hémopathes, transplantés d'organe, patients sous traitements immunosuppresseurs).

Lorsque l'antibiothérapie initiale est adaptée, pour une pneumonie associée à la ventilation chez les patients non immunodéprimés, il faut limiter la durée totale de l'antibiothérapie à huit jours quelle(s) que soi(en)t la (les) bactérie(s) responsable(s) (Accord faible).

En dehors de situations cliniques particulières, il faut probablement limiter à 5-7 jours le traitement pour une infection communautaire (Accord fort).

En dehors d'une bactériémie à *S. aureus*, ou d'une bactériémie compliquée de métastases infectieuses, il faut probablement limiter à 5-7 jours le traitement d'une bactériémie liée au cathéter si les hémocultures se négativent dans les trois premiers jours du traitement et que le cathéter a été retiré (Accord fort).

Les recommandations de durées d'antibiothérapie au cours des états septiques s'appuient rarement sur des études de niveau de preuve élevé. La réduction de la durée d'antibiothérapie limite la consommation totale d'antibiotiques, la toxicité et la pression de sélection mais expose au risque d'échec thérapeutique. Seuls les résultats des études comparant deux durées de traitement avec la même antibiothérapie permettent théoriquement d'évaluer précisément le rapport risque/bénéfice d'une réduction de la durée de l'antibiothérapie. Cinq études répondant à ces critères ont été conduites en réanimation. Quatre études randomisées contrôlées, ayant comparé deux durées fixes de traitement, concernent les PAVM [91,111-113] chez des patients adultes non immunodéprimés. Une cinquième, en néonatalogie, concerne les bactériémies [114]. Les autres études randomisées ayant comparé des durées fixes d'antibiothérapie ont exclu les patients sévères. Enfin, des études plus récentes ont comparé des stratégies de durée

d'antibiothérapie guidée sur l'évolution clinique [92,97], la cinétique de bio-marqueurs [93,115] ou la mise en place de protocoles d'antibiothérapie [93,95].

Il faut probablement mettre en place une concertation pluridisciplinaire afin d'améliorer l'adéquation des antibiothérapies, d'augmenter le taux de désescalade et de limiter leur consommation (Accord fort).

Il faut probablement mettre en place des protocoles d'antibiothérapie pour améliorer le pronostic des patients et pour limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques (Accord fort). Les avantages d'une consultation spécialisée (infectiologues) avec l'équipe de réanimation restent débattus. Cinq études mono-centriques, non randomisées, de type « avant-après » se sont intéressées à la question. Elles ont évalué la consommation d'antibiotiques [95,116-118], l'adéquation des antibiotiques prescrits comparativement aux recommandations, l'évolution des coûts d'antibiotiques [95, 116, 118] et pour certaines la mortalité [95,117]. Hors réanimation, il existe des études suggérant aussi l'intérêt de l'avis d'une équipe d'infectiologie [119,120]. Il n'existe pas, en réanimation, d'études visant à évaluer spécifiquement l'impact des protocoles d'antibiothérapie sur la résistance. Seules six études (dont cinq prospectives de type « avant-après » et aucune randomisée) de faible niveau de preuve sont identifiées [121-126]. Elles suggèrent que la mise en place de protocoles peut améliorer le pronostic des patients mais aussi limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques.

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 [79]. 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 au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible.

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste répond aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie. La prise en compte notamment des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes classes d'antibiotiques prescrites est indispensable pour permettre d'obtenir un traitement optimisé [79].

L'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste initiale vis-à-vis du ou des germes responsables de l'infection a démontré son impact sur l'amélioration du pronostic vital des patients en sepsis grave, notamment en cas de bactériémies, de péritonites et de pneumopathies. Dans cette dernière pathologie, la précocité du traitement antibiotique a démontré un impact favorable sur le pronostic [35].

Il faut traiter par une association probabiliste les patients en état de choc, neutropéniques ou suspects d'infections à BMR (Accord fort). Malgré un niveau global de preuve faible, il est habituel de recommander de traiter en probabiliste par une association d'antibiotiques les patients les plus sévères (choc septique) ou les plus fragiles (patients d'oncohématologie) ; notamment quand ils sont à risque d'infections à BMR [127-129].

1. Méningites communautaires [130,131] :

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)

En cas de purpura fulminans un traitement par céfotaxime ou ceftriaxone est instauré le plus précocement possible dès la prise en charge, avant même la ponction lombaire

En cas de méningite avec signes de localisation le traitement antibiotique, associant céphalosporine de 3e génération (C3G) (céfotaxime ou ceftriaxone) et vancomycine, est débuté avant la TDM cérébrale qui précède la ponction lombaire.

En cas de méningite comateuse la ponction lombaire est réalisée avant l'antibiothérapie. L'examen direct du liquide céphalorachidien doit être pris en compte pour le choix de l'antibiothérapie probabiliste.

L'antibiothérapie est par la suite, fonction de la cellularité et de la biochimie du LCR :

- liquide trouble (PNN), glycorachie basse : Ceftriaxone + Vancomycine (si suspicion de pneumocoque résistant à la pénicilline).
- LCR clair lymphocytaire, glycorachie basse : amoxicilline + gentamicine + antibiothérapie antituberculeuse.
- LCR lymphocytaire, glycorachie normale : Aciclovir.

2. Méningites nosocomiales et abcès cérébraux postopératoires [130, 132, 133] :

Les infections méningées iatrogéniques ou traumatiques sont des pathologies graves dont la fréquence est en constante augmentation. Le diagnostic clinique et biologique est souvent difficile en raison de la faible spécificité des signes évocateurs. La documentation bactériologique par culture du LCR est indispensable dans ce contexte nosocomial.

L'examen bactériologique du LCR doit être systématique avant toute antibiothérapie. Céfotaxime + Fosfomycine en première intention. Mais aussi en fonction de la bactérie suspectée : céftazidime, imipénème, fluoroquinolones ou vancomycine.

3. Pneumopathies communautaires [130,134] :

Association d'antibiotiques administrés par voie intraveineuse :

- Amoxicilline-acide clavulanique (2 g/8 heures) ou céfotaxime (2 g/8 heures) ou
 - ceftriaxone (2 g/jour) + érythromycine (1 g/8 heures) ou ofloxacin (200 × 2) ou lévofloxacin (500 × 2).
- En cas d'allergie prouvée à la famille des pénicillines et aux C3G :
glycopeptide + ofloxacin

- Risque de *P.aeruginosa* (AtbTT fréquente, DDB, corticothérapie au long court)
: bêtalactamine antipseudomonas + ciprofloxacine (400 mg/8h)

4. Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation artificielle (PNAVM)

[130, 135, 136, 137, 138] :

S'il n'existe pas de facteurs de risque de bactéries multi-résistantes (BMR), il faut traiter en probabiliste les pneumopathies nosocomiales en monothérapie (Accord faible).

La monothérapie est suffisante pour la prise en charge des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sous deux conditions : délai d'apparition inférieur à sept jours par rapport à l'intubation trachéale et absence d'antibiothérapie préalable. Il faut tenir compte aussi de la durée de séjour à l'hôpital avant l'intubation. On peut élargir cette attitude à toutes les pneumopathies nosocomiales sans facteurs de risques de BMR.

- PNAVM précoce < 7 jours, sans antibiothérapie préalable :

Céfotaxime ou ceftriaxone ou amoxicilline-acide clavulanique.

- PNAVM tardive > 7 jours, ou PNAVM précoce mais avec antibiothérapie préalable ou hospitalisation antérieure dans un service à risque :

Bêta-Lactamine anti *P. Aeruginosa* ou Imipénème+ Amikacine ou Ciprofloxacine en association avec la vancomycine si facteurs de risque de *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM).

- Prise en compte de *legionella* si facteurs de risque et/ou antigénurie positive.
(L'antigénurie légionelle est un test diagnostique rapide et spécifique, largement prescrit devant un tableau évocateur d'une pneumopathie aiguë grave.)

NB : Le bénéfice thérapeutique est limité puisque des études montrent qu'une antibiothérapie adaptée aux résultats des antigénuries n'améliore ni le coût ni la survie des patients comparée à une antibiothérapie empirique. Il faut être prudent avant de rétrocéder une

antibiothérapie sur le seul résultat négatif d'une antigénurie. L'antigénurie légionelle est la méthode la plus communément utilisée pour établir le diagnostic de légionellose mais doit être prescrite dans un contexte clinique bien spécifique.

5. Infections urinaires communautaires [130,139]:

- Fluoroquinolones ou C3G (céfotaxime ou ceftriaxone).
- Bithérapie dans les formes graves avec hypotension :
 - ❖ C3G + fluoroquinolones ou aminoside (nétilmicine ou gentamicine)
 - ❖ Fluoroquinolones + aminoside en cas d'allergie aux bêta-lactamines
 - ❖ Pendant la grossesse : les fluoroquinolones sont contre-indiquées, amoxicilline-acide clavulanique + aminoside (surtout si entérocoque).

6. Infections urinaires nosocomiales [130,140,141]:

Discussion au cas par cas en fonction de la colonisation du patient, de l'écologie du service et de l'examen direct de l'ECBU.

7. Péritonites communautaires [130,142] :

- ❖ Amoxicilline-acide clavulanique (2 g × 3/jour) + aminoside (gentamicine ou nétilmicine 5 mg/kg).
- ❖ Ertapeneme (1g/j).
- ❖ ticarcilline- acide clavulanique (5 g × 3/jour) + aminoside.
- ❖ céfotaxime ou ceftriaxone + metronidazole + aminoside.

8. Péritonites nosocomiales [130,142]:

- Pipéracilline-tazobactam (4,5 g × 4/jour) + Amikacine (20 mg/kg × 1/jour).
- Imipénème (1 g × 3/jour) + Amikacine (20 mg/kg).
- Vancomycine (15 mg/kg) si SARM ou entérocoque résistant à l'amoxicilline.
- ± Fluconazole (800 mg/jour).

9. Infections liées aux cathéters [130,143,144,145]:

- Vancomycine (15 mg/kg × 2) + céfépime (2 g × 2) + gentamicine.
- Vancomycine (15 mg/kg × 2) + céftazidime + amikacine.
- Vancomycine + imipénème + amikacine.
- Si facteurs de risque d'infection à levures : discussion d'antifongique.
- 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 : C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine ou nétilmicine + métronidazole
- Infection nosocomiale (y compris les patients en institution ou hospitalisés dans les 30 jours précédents) : Imipénème ou ceftazidime ou céfépime + amikacine + vancomycine ± métronidazole (inutile si imipénème).

Pour des infections sévères, chez des patients de réanimation, il faut probablement maintenir les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines pendant au moins 70% du temps supérieures à la CMI pour garantir le succès thérapeutique (Accord faible).

En réanimation, pour le traitement des infections sévères, d'autant plus si les bactéries documentées ont des CMIs élevées, il faut probablement administrer les bêta-lactamines (céfépime, pipéracilline-tazobactam, méropénème et doripénème) en perfusion intraveineuse « allongée » sur 3 ou 4 heures (Accord fort). Les études pharmacocinétiques et les données de modélisation sont concordantes : l'administration des bêta-lactamines en perfusion intraveineuse continue ou allongée (sur 3 ou 4 heures) augmente le temps passé au-dessus de la CMI entre deux doses administrées [146,147]. Trois études récentes, montrent une diminution de mortalité dans les groupes de patients traités en perfusion allongée [148-150].

Et voici un tableau qui illustre les principaux antibiotiques prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste :

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

Familles	Antibiotiques	Posologie de la première injection	Mode d'administration
Bêtalactamines	Amoxicilline	2g	ivl
	amoxicilline + acide clavulanique	2g	ivl
	Oxacilline	1g	ivl
	Ticarcilline	5g	ivl
	Pipéracilline	4g	ivl
	Pipéracilline + tazobactam	4g	ivl
C3G	Céfotaxime	2g	ivl
	Céftriaxone	2g	ivl
	Ceftazidime	2g	ivl
	Céfépime	2g	ivl
Carbapenem	Imipénème	1g	ivl
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	15 mg/kg	perf. 1 heure
Divers anti-staph.	Rifampicine	10 mg/kg	perf.-po
	Fosfomycine	4g	perf.
Fluoroquinolones	Ofloxacine	400mg	ivl - po
	Ciprofloxacine	400 mg ou 800 mg *	ivl ou po
	Lévofoxacine	500mg	ivl
Macrolides	Erythromycine	1g	ivl
	Spiramycine	3 MU	ivl
	Métronidazole	500mg	Perfusion de 30 min

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

* Si suspicion de P.aeruginosa

VII. le bon usage des antibiotiques dans l'infection nosocomial en réanimation :

La gestion de l'antibiothérapie en réanimation doit prendre en compte son impact potentiel sur l'incidence des IN mais aussi sur la prévention de la résistance des germes. Il est probable que la prévention de l'émergence des germes résistants contribue à diminuer l'incidence des IN. Cette stratégie s'inscrit dans le cadre du « bon usage des antibiotiques » [151].

1. Définition de l'infection nosocomiale :

Classiquement, définie comme une infection survenant, au minimum 48h après le début de l'hospitalisation, mais peuvent être retenues également, après vérification, celles dont la période d'incubation était inférieure à 48 heures (une infection directement liée à un acte de soin quelle que soit sa date de survenue). Il est effectivement recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre l'hospitalisation et l'infection [152].

2. 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 [153] 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 endo-trachéal court-circuite les défenses de la sphère ORL, cette technique nécessite souvent une sédation qui s'apparente parfois à une anesthésie générale prolongée et diminue, voire abolit les réflexes et la toux.
- Le sondage urinaire qui court-circuite le sphincter vésical et l'urètre.

- Les cathéters intravasculaires de toutes sortes qui permettent de surveiller et de nourrir le patient par voie veineuse et de lui administrer des médicaments, et tout acte chirurgical, créant une brèche cutanée.

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 [154].

3. Incidence de l'infection nosocomiale en réanimation :

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

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

Les différences de méthodologie diagnostique peuvent expliquer à elles seules de fortes variations de taux d'un service à l'autre [155]. Ainsi l'incidence peut varier de 7.2 à 43.7% [156, 157, 145, 158].

4. Les sites d'infection :

Les plus fréquemment concernés sont, par ordre décroissant, le site respiratoire, les infections urinaires, les bactériémies (infections liées aux dispositifs intravasculaires notamment), 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 [159].

5. Désescalade antibiotique :

La « désescalade » consiste à passer d'une antibiothérapie à large spectre (efficacité du traitement initial) à un spectre plus étroit après réévaluation systématique du traitement entre les 24e et 72e heures, selon les résultats microbiologiques obtenus (germes et antibiogrammes). La désescalade est recommandée pour prévenir l'émergence des germes résistants. Il faut probablement aussi l'appliquer pour prévenir les IN. Si l'infection n'est pas confirmée, le maintien de l'antibiothérapie augmente le risque d'IN. Elle doit être interrompue [151].

6. Restriction des antibiotiques :

Dans un contexte épidémique, il faut probablement mettre en place une politique restrictive d'utilisation des antibiotiques avec seniorisation de la prescription et collaboration étroite avec un référent en antibiothérapie.

7. Durée du traitement :

La durée de l'antibiothérapie dans les infections nosocomiales n'est jamais clairement définie. Jusqu'à présent, la durée de l'antibiothérapie est fondée sur la réponse clinique et le germe en cause. Les recommandations de l'American Thoracic Society et le Canadian Thoracic Society sont pour une antibiothérapie de courte durée de sept à dix jours lorsque le microorganisme responsable de l'infection est sensible et pour une durée d'antibiothérapie plus prolongée de l'ordre de 14 à 21 jours quand l'infection est due à des bactéries multi-résistantes [137, 160,161].

Le régime de courte durée d'antibiothérapie est fondé sur les réductions du cout et des effets secondaires de l'antibiothérapie et sur la diminution de l'émergence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. Alors que le support d'une antibiothérapie prolongée se base sur la diminution des taux de rechutes et d'échecs de traitement

En dépit des différences méthodologiques, tous les auteurs ont conclu qu'une courte durée de traitement est aussi efficace qu'une durée longue. En effet, tous les paramètres d'évaluation (mortalité, durée de séjour en réanimation, durée de séjour hospitalier) étaient comparables pour les deux durées de traitement. Cela en plus des avantages majeurs du traitement court, que sont l'économie en antibiotique et la préservation de l'écologie de l'unité de soins intensifs

8. L'origine des germes en cause :

Schématiquement, deux voies de contamination sont possibles :

- ❖ La voie endogène est à l'origine de la majorité des infections hospitalières. Cela veut dire que les sites normalement stériles sont contaminés puis colonisés par la flore dont est porteur le patient lui-même, à la faveur d'une rupture des barrières de défense telle qu'indiquée plus haut.

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 endo-trachéal 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 [153].

- ❖ La voie exogène est associée à la colonisation, éventuellement suivie d'infection, du patient par des bactéries extérieures, provenant d'autres malades ou de l'environnement (par exemple : légionellose), transmises de manière indirecte (aérosols, manu portage, matériels). Cette voie a une importance relative plus grande en réanimation que dans d'autres secteurs, du fait de la densité des soins et de la fréquence des procédures, augmentant le risque d'exposition des malades à une transmission de bactéries d'un malade à l'autre (transmission croisée) [162].

VIII. RESISTANCE BACTERIENNE :

L'évolution rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène actuellement préoccupant dans les pays en voie de développement où les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent avoir une plus forte prévalence dans certains pays africains [163,29].

La sensibilité des germes aux ATB dépend de la situation épidémiologique de chaque hôpital et au sein de la même structure, la résistance varie d'un service à l'autre.

Ce qui fait la gravité en milieu de réanimation si la résistance des germes à de nombreux antibiotiques. La pression de sélection liée aux traitements antibiotiques et l'existence même dans l'environnement d'un support génétique permettant la sélection de cette résistance sont autant de facteurs importants dans l'évolution de la résistance aux ATB. [164,165]

Le laboratoire joue un rôle décisif dans la lutte contre les germes résistants, le relevé périodique de l'évolution de la résistance des bactéries isolées dans le service permettra de guider l'antibiothérapie empirique en cas d'infection sévère sans se baser uniquement sur des publications étrangères. [166]

1. Définition d'une bactérie multi-résistante (BMR):

C'est une bactérie qui est, anormalement, insensible à un grand nombre de sous familles ou de familles d'antibiotiques. Les deux facteurs qui favorisent l'émergence de BMR sont la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée entre patients [137, 152, 159].

2. Bactéries quiescentes:

Certaines bactéries dites persistantes ou quiescentes, bactéries avec un métabolisme extrêmement ralenti, peuvent survivre pendant de très longues périodes dans des sites peu accessibles aux antibiotiques [170]. Cela les rend insensibles à la plupart des antibiotiques qui n'agissent que sur les métabolismes actifs. In vivo, la quiescence existe dans des infections à évolution lente telles

qu'ostéomyélites chroniques, pyélonéphrites chroniques ou endocardites, et pourrait rendre compte, au moins en partie, des difficultés thérapeutiques et des rechutes qu'elles occasionnent.

3. Surveillance des BMR :

La surveillance 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 et donc pose des problèmes de faisabilité. Ce qui explique qu'en pratique, c'est souvent le laboratoire de microbiologie qui alerte sur l'apparition de cas éventuellement groupés [168].

Tous les services de réanimation ne présentent pas la même écologie en matière de BMR. Il est donc recommandé avant d'établir un programme de surveillance de ces bactéries de déterminer celles qui sont les plus prévalentes dans le service pour éviter de surveiller des événements rares, donc peu rentables au regard de la charge de travail associée à la surveillance. Une fois le choix fait, il peut être intéressant d'organiser un dépistage des malades porteurs à l'admission et des acquisitions dans le service en incluant les colonisations et les infections.

En général, les cibles BMR sélectionnées sont les staphylocoques aureus résistant à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, *Pseudomonas Aeruginosa* multi-résistants et/ou *Acinetobacter Baumannii* [169,170].

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 [171].

4. Prévention et maîtrise des épidémies à BMR :

Il faut probablement utiliser des modalités d'administration d'antibiotiques prolongée ou continue pour la prévention de l'émergence de la résistance bactérienne en particulier vis-à-vis de certaines souches (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, entérobactéries) (Accord faible).

Les études in vitro et animales semblent démontrer que le développement de la résistance bactérienne est affecté par les concentrations d'antibiotiques en particulier pour certains antibiotiques (les fluoroquinolones notamment) et/ou certaines bactéries (*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*). Lors de perfusions intraveineuses intermittentes, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique d'antibiotiques est au-dessus de la CMI (fenêtre de sélection de la résistance) est plus courte que lors de perfusions allongées ou continues. Cependant, ces avantages théoriques n'ont pas été confirmés par des études cliniques d'un niveau de preuve suffisant.

La maîtrise de la dissémination de ces souches en soins intensifs et dans l'hôpital est importante vu leur impact en termes de risque accru d'échec thérapeutique, d'augmentation de la durée d'hospitalisation et des coûts liées aux soins [29, 171, 172,173].

Du fait de son coût humain et matériel élevé, les BMR représente un problème majeur de santé publique qui intéresse aussi bien les pouvoirs publics que les équipes soignantes.

Le contrôle et la prévention de ces BMR devraient être une priorité s'inscrivant dans une démarche globale de qualité de soins. La surveillance épidémiologique des infections nosocomiales doit être la pierre angulaire de tout programme de contrôle des BMR.

En effet, des études ont montré que l'existence d'un système de surveillance actif suffit à lui seul pour induire une réduction du taux BMR, comparé aux hôpitaux sans surveillance active. [174, 175]

Les étapes à suivre pour le contrôle des épidémies à BMR comprennent l'identification des patients infectés et colonisés, la réalisation d'analyses moléculaires pour investiguer le caractère clonal de l'épidémie, la détermination du risque de transmission et l'instauration de mesures d'isolement de contact, utiles surtout en cas de diffusion clonale. D'autres démarches éventuelles, en cas d'échec de ces mesures, sont la recherche d'une source environnementale décontamination, le contrôle de l'usage antibiotique ou la décontamination digestive [176].



RECOMMANDATIONS



Les antibiotiques ont connu un développement considérable jusqu'au milieu des années 1980, nous permettant d'obtenir un très large panel de molécules, aux mécanismes d'action, spectres d'activité et propriétés pharmacocinétiques très divers. Dans le même temps, les mécanismes de résistance développés par les bactéries pour résister aux antibiotiques se sont multipliés et diversifiés, aboutissant à l'émergence et à la dissémination de bactéries multi-résistantes voire pan-résistantes. L'utilisation rationnelle des antibiotiques doit reposer sur la connaissance des médicaments utilisés, mais aussi de l'infection à traiter (bactérie avec structure et mécanismes de résistance, site), du terrain sur lequel elle survient (état physiopathologique du patient, sévérité de l'infection), de l'épidémiologie bactérienne et de l'évolution des profils de résistance.

En tenant compte des critères majeurs de choix d'une antibiothérapie, qui sont épidémiologiques, bactériologiques et cliniques, on peut aboutir à diverses stratégies très différentes quant à leur coût global. La nécessité de définir des critères économiques de choix a conduit à la création d'une discipline nouvelle, la pharmaco-économie.

Médecine et économie ont classiquement des intérêts contradictoires. Il est pourtant indispensable d'aboutir à une conciliation optimale des deux points de vue. Dans cette perspective, il est hautement souhaitable que les médecins, souvent peu enclins à s'intéresser à ces questions, s'investissent eux-mêmes sur les aspects économiques de leur pratique, plutôt que de se voir imposer des solutions émanant de décideurs étrangers à leur discipline.

Selon la littérature récente, nous proposons des stratégies ayant démontré leur efficacité dans la gestion raisonnée de l'antibiothérapie en réanimation.

I. Une meilleure stratégie de diagnostic :

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'atteignent 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 : clinique ou microbiologique :

- **Stratégie clinique** : signes cliniques de pneumopathie, notamment à travers des scores [137].
- **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, réalisées « à l'aveugle » (lavage broncho-alvéolaire LBA; brosse télescopique protégée BTP; aspiration endo-trachéale AET; prélèvement distal protégé par cathéter PDP) peuvent représenter des alternatives tout aussi intéressantes. Elles fournissent en général, des résultats similaires à ceux obtenus sous fibroscopie pour des valeurs seuil de cultures quantitatives comparables [177].

II. Une meilleure stratégie de prescription :

Les prescriptions d'antibiotiques en réanimation doivent tenir compte de l'effet thérapeutique, de leur conséquence économique, et de leurs effets sur l'écosystème. Les recommandations du bon usage des antibiotiques ne comportent pas de recettes miraculeuses, mais des réflexions utiles à la préservation de notre écosystème. Cette politique devrait être menée par un groupe de travail multidisciplinaire ayant une activité synergique : service de réanimation, commission de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), service de microbiologie, service de pharmacie, et cliniciens référents [178].

Il faut, chez tout patient sévère adulte ou pédiatrique de réanimation, compte tenu de la variabilité pharmacocinétique importante et imprévisible, faire des dosages de certains antibiotiques (Accord fort). Les patients de réanimation (en sepsis sévère/choc septique, recevant un remplissage

massif et des catécholamines, en choc hémorragique, les brûlés, les neutropénies fébriles, en insuffisance rénale aiguë, sous épuration extra-rénale continue, en obésité morbide, et les enfants) ont des modifications physiopathologiques majeures. Celles-ci amènent à une variabilité pharmacocinétique imprévisible inter et intra-individuelle, en particulier pour les antibiotiques hydrophiles (aminosides, vancomycine, bêta-lactamines) [185-188]. Ainsi, les concentrations plasmatiques et au site de l'infection peuvent être sub-thérapeutiques, sources possibles d'échecs cliniques et de développements de résistances bactériennes. A l'inverse, une défaillance rénale et/ou hépatique peut aboutir à des concentrations toxiques [183-186].

Tableaux XIX : Principales recommandations d'antibiothérapie probabiliste et alternatives pour l'initiation du traitement en fonction du site de l'infection

L'infection	Antibiothérapie recommandé
Pneumopathie aiguë simple	Amoxicilline et/ou macrolide Ceftriaxone Lévofloxacine ou moxifloxacine
Pneumopathies aiguës sévères ou avec comorbidités	Amoxicilline + macrolide ou ofloxacine Céfotaxime ou ceftriaxone + ofloxacine
Pleurésie purulente	Amoxicilline-ac. clavulanique Pipéracilline-tazobactam Céfotaxime + imidazolé
Méningite présumée bactérienne Si suspicion de listériose	Céfotaxime (+ vancomycine) Amoxicilline + gentamicine
Infection urinaire et pyélonéphrite	Céfotaxime ou ceftriaxone Ou fluoroquinolone ± aminoside
Infection à porte d'entrée cutanée ou veineuse	Pénicilline M (oxacilline, cloxacilline, etc.) Ou amoxicilline-ac. clavulanique Ou céfotaxime ± aminoside
Infection grave des parties molles	Amoxicilline-ac. clavulanique Pipéracilline-tazobactam Céfotaxime + imidazolé
Infection digestive, péritonéale ou biliaire	Céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolé Amoxicilline-ac. clavulanique + aminoside Pipéracilline-tazobactam + aminoside, etc.
Purpura aigu fébrile	Céfotaxime ou ceftriaxone
Épisode fébrile du neutropénique	Pipéracilline-tazobactam ou ceftazidime ou céfépime + aminoside + vancomycine si cathéter en place

III. Utilisation de protocoles écrits :

Plusieurs expériences sont rapportées dans la littérature [122,187] de schéma d'antibiothérapie probabiliste fonction du site infectieux présumé, et de l'écologie locale.

Ces stratégies furent d'un bénéfice certain en terme de mortalité en réanimation due à une infection et en terme de sélection de BMR.

IV. Limitations de prescription :

1. Limitation de 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. Une étude pilote, publiée très récemment [136], a comparé la durée de l'antibiothérapie lors du traitement des PNAVM, et les auteurs ont conclu, dans leurs résultats préliminaires, que la réduction de la durée de l'antibiothérapie lors du traitement des PNAVM à sept jours semble aussi efficace, cliniquement et microbiologiquement, qu'un traitement de dix jours, avec une réduction de la consommation d'antibiotique.

2. Rotation d'antibiotiques :

La rotation des antibiotiques semble être une approche nouvelle susceptible d'être efficace dans le but de diminuer l'incidence des infections nosocomiales sévères en réanimation, notamment celles dues aux bactéries à Gram négatif multi-résistantes. Il s'agit de limiter la prescription d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques, puis de la réintroduire plus tard. L'objectif principal de la rotation est la diminution d'une résistance à un antibiotique ou au moins à la rendre stable, durant la période où il est non prescrit [188]. Les différentes classes d'antibiotiques peuvent être utilisées en alternance durant une période prédéfinie, ou bien prescrites sans ordres avec rotation sans période définie [188]



CONCLUSION



La gestion des antibiotiques en réanimation et en médecine d'urgence, doit tenir compte de plusieurs contraintes : administrer un traitement le plus efficace possible dans les meilleurs délais, adaptés à chaque situation ; assurer les bases du diagnostic ; garantir le meilleur rapport bénéfique/risque pour l'individu ; 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.

La propagation des bactéries multi-résistantes 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. Des mesures élémentaires médicales et paramédicales restent fondamentales pour éviter la diffusion de ces bactéries résistantes [189].

Il est, bien sûr, impossible de prévoir exactement la façon dont le problème de la résistance aux antibiotiques évoluera dans les prochaines années. Nous pouvons néanmoins tirer des leçons de l'évolution récente et considérer quelques scénarios plausibles à partir des mécanismes de dissémination connus.

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 quadrangulaire qui comprend le médecin, le microbiologiste, 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.



ANNEXES



ANNEXE 2 :

Classification Thérapeutique Anatomique

La famille J correspond aux anti-infectieux généraux à usage systémique.

Les tableaux suivants rappellent les principes de la classification ATC pour les antibiotiques utilisés en France et 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 2015 sauf ^b)

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	2	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
J01DB09	Céfradine O	2	J01GB03	Gentamicine I	0,24
J01DC04	Céfaclor O	1	J01GB06	Amikacine I	1
J01DC01	Céfoxitine I	6	J01MB04	Acide pipémidique O	0,8
J01DC02	Cefuroxime O	0,5	J01MB07	Flumequine O	1,2
J01DC02	Cefuroxime I	3	J01MA01	Ofloxacin O - I	0,4
J01DC03	Cefamandole I	6	J01MA02	Ciprofloxacine O	1
J01DD01	Céfotaxime I	4	J01MA02	Ciprofloxacine I	0,5
J01DD02	Ceftazidime I	4	J01MA03	Péfloxacin O - I	0,8
J01DD04	Ceftriaxone I	2	J01MA04	Enoxacin O	0,8
J01DD08	Céfixime O	0,4	J01MA06	Norfloxacine O	0,8
J01DD13	Cefpodoxime O	0,4	J01MA07	Loméfloxacine O ^b	0,4 ^b
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) ^b	0,225 ^b	J01XA02	Teicoplanine I	0,4
J01DH51	Imipénème (+ cilastine) I	2	P01AB01	Métronidazole O	2
J01DH02	Méropénème I	2	J01XD01	Métronidazole I	1,5
J01DH03	Ertapénème I	1	P01AB03	Ornidazole O	1,5
J01DI01	Ceftobiprole ^c I	1,5	J01XD03	Ornidazole I	1
J01DI02	Ceftaroline I	1,2	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	J01XX04	Spectinomycine I	3
J01AA12	Tigecycline I	0,1	J01XX08	Linézolide O - I	1,2
J01EE01	Sulfaméthoxazole (+/- TMP) O - I	1,6	J01XX09	Daptomycine I	0,28
J01EC02	Sulfadiazine O	0,6	J01XB01	Colistine (en MUI) I - inhal	3
J01EB02	Sulfaméthizole O	4	J01XE01	Nitrofurantoïne O	0,2
			J04AB02	Rifampicine O - I	0,6
			A07AA12	Fidaxomicine O	0,4

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



RÉSUMÉS



Résumés

Malgré les progrès réalisés en matière diagnostique et thérapeutique, les bactéries Multi-résistants restent à l'origine d'une considérable morbi-mortalité, en particulier en milieu de réanimation, elles sont devenues un problème préoccupant de santé publique. Elles sont aussi à l'origine d'une consommation souvent excessive des antibiotiques, d'où l'augmentation importante des dépenses pharmaceutiques hospitalières. 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 étudié rétrospectivement la consommation des antibiotiques et son coût direct au service de réanimation chirurgicale de de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech du Janvier 2010 au Décembre 2015, où tous les malades hospitalisés pendant cette période sont inclus. Les données sur la consommation antibiotique sont collectées auprès de la pharmacie de l'hôpital. Les doses d'antibiotiques délivrées, sont converties en doses définies journalières (DDJ), selon les normes de l'OMS et le résultat final est exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation (JH). 2235 malades étaient hospitalisés pendant la période d'études, réalisant ainsi 10460 journées d'hospitalisation en totale. Les polytraumatismes et les traumatismes crâniens représentent les motifs d'admission les plus fréquents. La moyenne annuelle de consommation du service est de l'ordre de 717,09 DDJ/1000JH. Le coût direct de l'antibiothérapie s'élève à 300 000 de Dirhams par an, et le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de 160,72 dhs /JH. Les antibiotiques utilisés en réanimation, occupent une part importante du budget pharmaceutique de l'hôpital.

Des études complémentaires sur l'évolution des résistances bactérienne sont nécessaires pour déterminer l'impact de cette consommation sur l'écologie du service, et la mise en place d'une meilleure stratégie de prescription qui vise, non seulement limiter au maximum toute les sur-prescriptions ou les prescriptions inadaptées, mais aussi diminuer les décharges économiques de cette consommation de façon considérable.

Abstract

Despite the progress done in diagnosis and treatment, bacteria Multi-resistant organisms remain at the origin of a considerable morbidity-mortality, particularly in intensive care units. They have become a public health concern. They are also the origin of an often excessive consumption of antibiotics, hence the Of pharmaceutical expenditures in hospitals. The objective of our study is to make a Quantitative and qualitative assessment of the prescription of antibiotics in the intensive care unit in order to produce recommendations for good use, which will probably limit the incidence of these bacteria and reduce the cost of antibiotics used. We studied retrospectively the consumption of antibiotics and its direct cost inside intense care unit (ICU) at the Avicenne military hospital in Marrakech from January 2010 to December 2015. During this period, all patients hospitalized are included. Also, data on antibiotic consumption were collected from the hospital pharmacy. The doses of antibiotics given are converted into Defined Daily Doses (DDD), according to the WHO standards, the final result which I obtain is expressed in DDD/1000 days of hospitalization (DH). During the study period, 2235 patients were hospitalized, Thus realizing 10460 days of hospitalization. Polytrauma and head trauma are the most frequent reasons for admission. The annual average consumption of the service is 717.09 DDJ / 1000JH. The direct cost of antibiotherapy is 300,000 dirhams per year, and the average pharmaceutical cost of antibiotics per day of hospitalization is 160.72 dhs / DH. The antibiotics used in intensive care are an important part of the hospital's Pharmaceutical budget.

Despite all efforts in this field, additional studies on the evolution of bacterial resistance are needed to determine the impact of this consumption on the ecology of the unit, and the implementation of a better prescribing strategy that will not only minimize all over-prescriptions or inadequate prescriptions, but also decrease the economic discharges of this consumption considerably.

ملخص

على الرغم من التقدم الحاصل على مستوى التشخيص و العلاج ، تبقى البكتيريا العالية المقاومة مصدرا لنسبة كبيرة من المراضة و الوفيات . وخاصة في اقسام الانعاش، فقد أصبحت مصدر قلق على الصحة العمومية ، كما أنها الأصل في الاستخدام المفرط في كثير من الأحيان للمضادات الحيوية، وبالتالي زيادة كبيرة في النفقات الاستشفائية . 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. لقد قمنا بإجراء دراسة رجعية لإستهلاك المضادات الحيوية، و تقييم التكلفة المباشرة داخل مصلحة التخدير و الإنعاش في قطبها الجراحي للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، وذلك خلال الفترة الممتدة من يناير 2010 وحتى ديسمبر 2015، حيث تم تضمين كافة المرضى الذين تم استشفائهم خلال هذه الفترة في الدراسة. قمنا بتحصيل بيانات الإستهلاك انطلاقا من معطيات صيدلية المستشفى، جرعات المضادات الحيوية المقدمة من طرف الصيدلية للمصلحة، تم تحويلها الى جرعات محددة يومية وذلك حسب أيام الإستشفاء ، وفقا لمعايير المنظمة العالمية للصحة . 2235 مريض تم استشفائهم خلال مدة الدراسة، محققين بذلك 10460 يوم استشفاء. و قد شكلت الكدمات و الرضوض، أهم أسباب الإستشفاء . معدل الإستهلاك السنوي للمصلحة، قدر بحوالي 717.09 جرعة محددة لكل 1000 يوم استشفاء، اما الكلفة السنوية المباشرة فقد قدرت بحوالي 300000 درهم، مما يحدد لنا الكلفة اليومية لكل يوم استشفاء في 160.72 درهم ،وبالتالي فالمضادات الحيوية المستعملة في قسم الإنعاش، تستهلك قدرا مهما من الميزانية المخصصة للأدوية بالمستشفى .

من جهة أخرى تجدر الإشارة الى أنه من اللازم القيام بمجموعة من الدراسات التكميلية حول تأثير إستهلاك المضادات الحيوية على ظهور البكتيريا المقاومة بالمصلحة، وايضا من أجل وضع منهجية محكمة وناجعة لتفادي اي استهلاك غير معقلن لهذه الأدوية و كذلك التخفيض من التكلفة العامة .



BIBLIOGRAPHIE



1. **Cars O, Hogberg LD, et al**
Meeting the challenge of antibiotic resistance. BMJ (Clinical research ed (2008))
www.emc-consulte.com
2. **So A, Furlong M, Heddini A (2010)**
Globalisation and antibiotic resistance. BMJ (Clinical research ed)
www.emc-consulte.com
3. **So AD, Gupta N, Cars O (2010)**
Tackling antibiotic resistance. BMJ (Clinical research ed)
www.emc-consulte.com
4. **Turnidge J, Christiansen K (2005)**
Antibiotic use and resistance--proving the obvious.
www.emc-consulte.com
5. **Wester CW, Durairaj L, Evans AT, Schwartz DN, Husain S, Martinez E (2002)**
Antibiotic resistance: a survey of physician perceptions.
www.emc-consulte.com
6. **Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A (2013)**
New antibiotics for bad bugs: where are we? Annals of clinical microbiology and antimicrobials
www.emc-consulte.com
7. **Boucher HW, Talbot GH, et al (2009)**
Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America.
Clinical infectious diseases
8. **Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL (2007)**
Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery.
www.emc-consulte.com
9. **Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, et al (2008)**
The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America.
Clinical infectious diseases
10. **CDC (2013) Antibiotic Resistance Threats in the United States.**
Centers for Diseases Control and Prevention,, USA

11. **ECDC (2012) Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union.**
European Centre for Disease Prevention and Control,, Stockholm
www.emc-consulte.com
12. **Le concept "Une seule santé" appliqué à l'antibio-résistance**
Colloque du 14 novembre 2013, Paris, 2013.
www.sante.gouv.fr
13. **WHO (2014) Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance.**
World Health Organization,, Geneva, Switzerland
www.emc-consulte.com
14. **Fridkin SK (2001)**
Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units.
Critical care medicine 29 (4 Suppl)
15. **Gandhi TN, DePestel DD, Collins CD, Nagel J, Washer LL (2010)**
Managing antimicrobial resistance in intensive care units.
Critical care medicine 38 (8 Suppl)
16. **Kollef MH, Fraser VJ (2001)**
Antibiotic resistance in the intensive care unit.
Annals of internal medicine
17. **Polin RA, Denson S, Brady MT (2012)**
Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. Pediatrics
www.emc-consulte.com
18. **Salgado CD, O'Grady N, Farr BM (2005)**
Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients.
Critical care medicine 33 (10)
19. **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.
20. **Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M.**
Outpatients antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national
database study.
Lancet 2005; 365: 579-87.

21. **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.
22. **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
23. **Montravers P.**
Impact économique des « mauvaises prescriptions ».
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 388-94.
24. **Zambrowski J, et al.**
Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 430-5.
25. **Aumaître H.**
Antibiothérapie probabiliste en pratique de ville.
EMC Traité de Médecine Akos, 5-0130, 2008. www.emc-consulte.com
26. **Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, Mori M, Pfaller M.**
Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious Staphylococcus aureus infection.
Am J Infect Control 1988; 16: 185-92.
27. **McGowan J.**
Is antimicrobial resistance in hospital related to antibiotic use?
Bull NY Acad Med 1987 ; 63: 253-68.
28. **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.
29. **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.

30. **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.
31. **Weinstein RA.**
Controlling antimicrobial resistance in hospitals : infection control and use of antibiotics.
Emerg Infect Dis 2001; 7: 188- 92.
32. **Boyce JM, White RL, Spruill Y.**
Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections.
J Infect Dis 1983; 148: 763-6.
33. **Salgado CD, O'Grady N, Farr BM.**
Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients.
Crit Care Med 2005;33:2373-82.
34. **Société de réanimation de langue française (SRLF) et autres**
Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) juillet 2015
www.em-consulte.com/revue/anrea / www.sciencedirect.com
35. **Société Française d'Anesthésie Réanimation.**
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves.
Ann Fr Anesth Réanim 2004; 23:1020-1026.
36. **Nitenberg G, Blot F.**
Prévention des infections transmises par les dispositifs intravasculaires.
Rev Pneumol Clin 2001; 57: 101-112.
37. **Youssef ZARROUKI**
Consommation des antibiotiques en réanimation
Thèse Med Marrakech 2009
38. **S. Alfandari et autres**
Surveillance de la consommation des antibiotiques ATB Raisin.
Résultats 2010 -Institut de veille sanitaire/www.invs.sante.fr

39. **De With k et al.**
Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units.
J Hosp Infect 2006; 64: 231–37
40. **Mc Donald LC, Yu HT, Yin HC et al.**
Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals.
Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 565–71.
41. **Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, et al.**
Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units.
Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 1075–1081.
42. **Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD.**
Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI)
Int Care Med 2004; 30: 1089–1096
43. **Marchiset Ferlay N et al.**
Mise en place d'un indicateur d'exposition aux antibiotiques au centre hospitalier université de Dijon.
Méd Mal infect 2003; 33: 84–92.
44. **Patry I et al.**
Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français.
Méd Mal Infectieuses 2008; 38: 378–382.
45. **Brun–buisson Ch.**
Les infections nosocomiales.
Méd Mal Infect 1996; 26: 53–62.
46. **Goossens H.**
Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries:
J Antimicrob Chemother 2006; 58: 901–2.
47. **Roger PM, Martin C, Taurel M, Fournier JP.**
Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le Service des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.
Presse Med 2002; 31: 58–63.

48. **Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Gastmeier P, et al.**
Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced.
J Antimicrob Chemother 2007; 59: 1148-54.

49. **R. Garraffo *, T. Lavrut**
The clinical importance of relationship between antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters in critical ill patients
Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française

50. **Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Ben Hamouda R, Thabet H, Amamou M.**
Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation tunisien.
Méd Mal Infect 2006; 36: 460-465.

51. **Erbay A et al.**
Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey.
J Hosp Infect 2005; 59: 53-61.

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. **A. Rump**
The prehospital use of antibiotics in military operations
www.sciencedirect.com/ www.em-consulte.com

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

55. **Pajot O, Regnier B.**
Échec de l'antibiothérapie en réanimation.
Réanimation 2007; 16: 179-192.

56. **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.

57. **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.
58. **Alvarez Lerma F.**
Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit.
Int Care Med 1996; 22: 387-94.
59. **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.
60. **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.
61. **Chastre J, Fagon JY.**
Ventilator-associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
62. **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.
63. **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.
64. **Delporte J.**
Aspects pharmaco-économiques de l'antibiothérapie à l'hôpital.
Rev Med Liège 1998; 53: 279-84.
65. **Jeanne S.**
Coût thérapeutique en réanimation chirurgicale.
Ann Fr Anesth Réanim 1998; 34, 121-2.

66. **Gauzit R.**
Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 424-9.
67. **Birmingham MC, Hassett JM, Schentag JJ, Paladino JA.**
Assessing antibacterial pharmacoeconomics in the intensive care unit.
Pharmacoeconomics 1997; 12: 637-47.
68. **Smyth ET, Barr JG, O'Neill CA, Hogg GM.**
An assessment of the hidden and total antibiotic costs of four parenteral cephalosporins.
Pharmacoeconomics 1995; 8: 541-50.
69. **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.
70. **Swanson JM, Wood GC, Croce MA, et al.**
Utility of preliminary bronchoalveolar lavage results in suspected ventilator-associated pneumonia.
J Trauma 2008;65:1271-7.
71. **Joly-Guillou M-L, Eveillard M.**
Avantages et limites de l'examen direct (ED) en bactériologie.
Rev Fr Lab 2011 ; 2011(434):33-8.
72. **Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, et al.**
Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial.
J Crit Care 2008 ; 23:74-81.
73. **O'Horo JC, Thompson D, Safdar N.**
Is the Gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis.
Clin Infect Dis 2012 ; 55:551-61.
74. **Beuving J, van der Donk CF, Linszen CF, et al.**
Evaluation of direct inoculation of the BD PHOENIX system from positive BACTEC blood cultures for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods.
BMC Microbiol 2011 ; 11:156.

75. **Beuving J, Verbon A, Gronthoud FA, et al.**
Antibiotic susceptibility testing of grown blood cultures by combining culture and real-time polymerase chain reaction is rapid and effective.
PloS One 2011 ; 6 :e27689.
76. **Bruins M, Oord H, Bloembergen P, et al.**
Lack of effect of shorter turnaround time of micro-biological procedures on clinical outcomes: a randomised controlled trial among hospitalised patients in the Netherlands.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005 ; 24:305-13.
77. **Gherardi G, Angeletti S, Panitti M, et al.**
Comparative evaluation of the Vitek- 2 Compact and Phoenix systems for rapid identification and antibiotic susceptibility testing directly from blood cultures of Gram-negative and Gram-positive isolates.
Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72:20-31.
78. **Romero-Gomez MP, Gomez-Gil R, Pano-Pardo JR, Mingorance J.**
Identification and susceptibility testing of microorganism by direct inoculation from positive blood culture bottles by combining MALDI-TOF and Vitek- 2 Compact is rapid and effective.
J Infect 2012 ; 65:513-20.
79. **Yonetani S, Okazaki M, Araki K, et al.**
Direct inoculation method using BacT/ALERT 3D and BD Phoenix System allows rapid and accurate identification and susceptibility testing for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods in aerobic blood cultures.
Diagn Microbiol Infect Dis 2012 ; 73:129-34.
80. **Galar A, Yuste JR, Espinosa M, et al.**
Clinical and economic impact of rapid reporting of bacterial identification and antimicrobial susceptibility results of the most frequently processed specimen types.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 ; 31:2445-52.
81. **Bizzini A, Greub G.**
Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification.
Clin Microbiol Infect 2010 ; 16: 1614-9.

- 82. Buchan BW, Riebe KM, Ledebøer NA.**
Com-parison of the MALDI Biotyper system using Sepsityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles.
J Clin Microbiol 2012 ; 50:346-52.
- 83. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM.**
Matrix-assisted laser desorption ionization- time of flight mass spectrometry: a funda-mental shift in the routine practice of clinical microbiology.
Clin Microbiol Rev 2013 ; 26:547- 603.
- 84. Dingle TC, Butler-Wu SM.**
Maldi-tof mass spectrometry for microorganism identifica-tion.
Clin Lab Med 2013 ; 33:589-609.
- 85. Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, et al.**
Rapid identification and antimicrobial sus- ceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use.
J Antimicrob Chemother 2008 ; 61:428-35.
- 86. Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, et al.**
Real-time identification of bacteria and Candida species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization- time of flight mass spectrometry.
J Clin Micro- biol 2010 ; 48:1542-8.
- 87. Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH.**
Direct matrix- assisted laser desorption ionization time-of- flight mass spectrometry improves appropri-ateness of antibiotic treatment of bacteremia.
PloS One 2012 ; 7 :e32589.
- 88. Clerc O, Prod'hom G, Vogne C, et al.**
Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clin-ical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observa-tional study.
Clin Infect Dis 2013 ; 56:1101-7.
- 89. Tan KE, Ellis BC, Lee R, et al.**
Prospective evaluation of a matrix-assisted laser deso- rption ionization-time of flight mass spectro- metry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts
J Clin Microbiol 2012 ; 50:3301-8.

90. **Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al.**
Integrating rapid pathogen identification and anti-microbial stewardship significantly decreases hospital costs.
Arch Pathol Lab Med 2013 ; 137:1247-54.
91. **Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al.**
Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial.
JAMA 2003 ; 290:2588-98. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>.
92. **Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al.**
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.
93. **Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al.**
Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.
Lancet 2010 ; 375:463-74.
94. **Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S.**
Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study.
Clin Infect Dis 2001 ; 33:1981-9.
95. **Marra AR, de Almeida SM, Correa L, et al.**
The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting.
Am J Infect Control 2009 ; 37: 204-9.
96. **Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, et al.**
Impact of ceftazidime restriction on Gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit.
J Infect Chemother 2006 ; 12:190-4.
97. **Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH.**
A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia.
Chest 2004 ; 125:1791-9.

98. **Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al.**
Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial.
Crit Care Med 2008 ; 177:498-505.
99. **Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, et al.**
Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia.
Eur Respir J 2011 ; 37:384-92.
100. **Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al.**
Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial.
JAMA 2009 ; 302:1059-66.
101. **Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al.**
Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis.
Clin Infect Dis 2012 ; 55:651-62.
102. **Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al.**
Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial.
Lancet 2004 ; 363:600-7.
103. **Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al.**
Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial.
Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 174:84-93.
104. **Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, et al.**
Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial.
Crit Care 2009 ; 13 :R83.
105. **Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al.**
Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
Crit Care Med 2010 ; 38:2229-41.

106. **Agarwal R, Schwartz DN.**
Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review.
Clin Infect Dis 2011 ; 53:379-87.
107. **Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al.**
Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study.
Eur Respir J 2009 ; 34:1364-75.
108. **Stocker M, Fontana M, El Helou S, et al.**
Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial.
Neonatology 2010 ; 97:165-74.
109. **Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J.**
Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation.
Crit Care Med 2011 ; 39:1792-9.
110. **Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al.**
Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections.
Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 9 : CD007498.
111. **Capellier G, Mockly H, Charpentier C, et al.**
Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment.
PloS One 2012 ; 7 :e41290.
112. **Fekih-Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, et al.**
Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days.
Ann Fr Anesth Reanim 2009 ; 28:16-23.
113. **Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al.**
A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia.
Crit Care 2012 ; 16 :R218.

114. **Chowdhary G, Dutta S, Narang A.**
Randomized controlled trial of 7-day vs 14-day anti-biotics for neonatal sepsis.
J Trop Pediatr 2006 ; 52:427-32.
115. **Schuetz P, Briel M, Mueller B.**
Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections.
JAMA 2013 ; 309: 717-8.
116. **dos Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, et al.**
Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil.
Braz J Infect Dis 2007 ; 11:355-9.
117. **Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, et al.**
Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on anti-microbial utilization and patient outcome.
Crit Care Med 2013 ; 41:2099-107.
118. **Roger PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, et al.**
Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use.
Press Med 2000 ; 29: 1640-4.
119. **Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al.**
Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia.
Clin Infect Dis 1999 ; 29:60-6 [discussion 67-8].
120. **Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C.**
Clinical impact of unsolicited post-prescription anti-biotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial.
Clin Microbiol Infect 2013 ; 19 :E91-7.
121. **Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al.**
Validation of the American Thoracic Society- Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit.
Clin Infect Dis 2010 ; 50:945-52.
122. **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.

- 123. Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al.**
Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study.
Lancet Infect Dis 2011 ; 11: 181-9.
- 124. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, et al.**
Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia.
Chest 2006 ; 130:93-100.
- 125. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB.**
Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia.
Chest 2005 ; 128:2778-87.
- 126. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF.**
Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy.
Eur J Med Res 2011 ; 16: 315-23.
- 127. File TM, Jr.**
(2010) Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. Clinical infectious diseases : Diseases Society of America 51 Suppl 1 :S42-47.
- 128. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, and all.**
Moreno R (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.
Intensive care medicine 39 (2) :165-228.
- 129. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, and all .**
Moreno R (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.
Critical care medicine 41 (2):580-637.
- 130. 130. Groupe Transversal Sepsis.**
Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant.
Réanimation 2007 ; 16 : 1-21.

131. **Begg. N et al.**
Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetents adults.
J infect 1999 ; 39:1–15.
132. **Weisfelt M, Beek D.**
Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases.
133. **Pottecher T, Balabaud V.**
Méningites nosocomiales de l'adulte.
Ann Fr Anesth Réanim 1999 ; 18: 558–66.
134. **Conferences d'actualisation SFAR.**
Prise en charge d'une pneumopathie communautaire grave.
(<http://sfar.org/index.shtml/>) 2000.
135. **Boyadjiev. I et al.**
Principes du traitement antibiotique des pneumonies post-opératoires en réanimation.
Méd Mal Infect 2008 ; 38: 61–62.
136. **Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali M, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S.**
Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique : comparaison entre sept jours et dix jours. Étude pilote.
Ann Fr Anesth Réanim 2009 ; 28: 16–23.
137. **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.
138. **Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al.**
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 Antimicrobial Chemother 2008 ; 62 : 5–34 J Hosp Infect 2007; 66: 71–78.
139. **2e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse.**
Antibiothérapie des voies urinaires.
Méd Mal Infect 1991 ; 21 : 51–4.

- 140. Auboyer C et al.**
Infections urinaires en réanimation : diagnostic et traitement
Méd Mal Infect 2003 ; 33: 474-482.
- 141. Léone M, Arnaud S, Boisson C, Martin C.**
Infections urinaires nosocomiales sur sonde en réanimation : physiopathologie, épidémiologie et prophylaxie
Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 1: 23-34.
- 142. Mazuski JE.**
The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations.
Surg Infect 2002 ; 3: 175-233.
- 143. Réactualisation de la douzième conférence de consensus de la SRLF.**
Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2005 ; 24: 315-322.
- 144. David C, Mc Gee D, Michael K.**
Preventing Complications of Central Venous Catheterization.
N Engl J Med 2003 ; 348: 1123-33.
- 145. Pronovost P et al.**
An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU.
N Engl J Med 2006 ; 355: 2725-32
- 146. Drusano GL**
(2003) Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents.
Infectious Diseases Society of America 36 (Suppl 1) :S42-50.
- 147. Roberts JA, Hope WW, Lipman J**
(2010) Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential?
International journal of antimicrobial agents 35 (5):419-420.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022
- 148. Yost RJ, Cappelletty DM**
(2011) The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study.
Pharmacotherapy 31 (8) :767-775.

- 149. Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL**
(2007) Piperacillin–tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended–infusion dosing strategy.
Infectious Diseases Society of America 44 (3):357–363.
- 150. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA**
(2013) Extended–infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections.
Antimicrobial agents and chemotherapy 57 (7):2907–2912.
- 151. Brahim OUBIHI**
Epidémiologie des infections nosocomiales en milieu de réanimation
Thèse Med Marrakech 2015
- 152. Jaisson Hot I, et al.**
Infections nosocomiales en réanimation. Trois années de surveillance portant sur 815 patients de réanimation chirurgicale
Méd Mal Infect 2000 ; 30: 520–7.
- 153. Brun Buisson C et al.**
Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR.
Réanimation 2005 ; 14: 463–471.
- 154. 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.
- 155. Girou E et al.**
Comment diminuer en pratique les infections nosocomiales en réanimation ?
Réanimation 2008 ; 17: 275–279.
- 156. Secher I et al.**
Incidence des infections nosocomiales dans un service de réanimation polyvalente.
Méd Mal Infect 1996 ; 26: 488–95.
- 157. Jarvis WR et al.**
Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States.
Am J Med 1991 ; 91: 185–91.

158. **Brown RB et al.**
A comparison of infections in different ICU, within the same hospital.
Crit Care Med 1985 ; 13: 472-6.
159. **Carlet J.**
Les infections liées aux soins.
La Documentation Française Mars 2002. Editeur Actualités et Dossiers en Santé Publique.
160. **Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH,**
Canadian Infectious Disease Society, Canadian Thoracic Society. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. Can Respir J 2000 ; 7:371-82.
161. **Masterton1 RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al.**
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 Antimicrobial Chemother 2008 ; 62:5-34.
162. **Recommandations des experts de la SRLF.**
Prévention de la transmission croisée en réanimation.
Réanimation 2002 ; 11: 250-6.
163. **Z. Baba Ahmed-Kazi Tani a, G. Arlet b,*,c**
News of antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in Algeria
2014 Publié par Elsevier Masson SAS. www.emc-consulte.com/www.sciencedirect.com
164. **NICOLAS M.M, ESPINASSE F.**
Evolution de la flore responsable des infections nosocomiales. In : infection nosocomiale et résistance aux antibiotiques : évolution et tendances.
Journées de l'hôpital Claude Bernard 1993, Paris, Arnette : 13-28
165. **THOMAS R., ARVEUX C.,**
Relation entre bactéries multi-résistantes et infections nosocomiales In : infection nosocomiale et résistance aux antibiotiques : évolution et tendances.
Journées de l'hôpital Claude Bernard 1993, Paris, Arnette : 65-76
166. **Guerrero G et al.**
Inhibition de l'adhésion bactérienne et prévention de la formation d'un biofilm.
Path biol 2008 ; 57: 36-43.

167. **Aubert G, Carricajo A.**
Place du laboratoire dans le choix et le suivi pharmacodynamique de l'antibiothérapie des infections sévères.
Ann Fr Anesth Réanim 2004 ; 23:704-713.
168. **Floret N et al.**
Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ?
Path Biol 2009 ; 57: 9-12.
169. **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.
170. **Olive DM, Bean P.**
Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms.
J Clin Microbiol 1999 ; 37: 1661-9.
171. **Nordmann P, Poirel L.**
Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes.
Clin Microbiol Infect 2002 ; 8: 321-31.
172. **Bush K.**
New β -lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy.
Clin Infect Dis 2001 ; 32: 1085-9.
173. **Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS.**
Clinical implications of extended
174. **Haley R, Culver DH, White JW, et al.**
The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals.
Am J Epidemiol 1985 ; 121(2):182-205.
175. **Centers for Diseases Control.**
Public health focus : Surveillance, prevention and control of nosocomial infections.
MMWR 2012 ; 41:783-7.

- 176. Struelens M, Byl B.**
Epidémies en réanimation : identification et prise en charge.
Paris Masson ; 2002 : p. 79-86.
- 177. Girault C, Tamion F, Beduneau G.**
Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation.
Rev Mal Respir 2006 ; 23: 27-43.
- 178. Sbarbaro JA.**
Can we influence prescribing patterns ?
Clin Infect Dis 200 ; 33: 240-4.
- 179. Roberts JA**
(2011) Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients.
Current pharmaceutical biotechnology 12 (12) :2070-2079
- 180. Roberts JA, Lipman J**
(2006) Antibacterial dosing in intensive care : pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis.
Clinical pharmacokinetics 45 (8) :755-773.
- 181. Roberts JA, Lipman J**
(2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient.
Critical care medicine 37 (3) :840-851 ; quiz 859.
- 182. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K**
(1997) Antimicrobial dosing in obese patients.
The Infectious Diseases Society of America 25 (1):112-118
- 183. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, Fourrier F**
(2002) Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure.
Intensive care medicine 28 (2) :214-217.
- 184. Goncalves-Pereira J, Pova P**
(2011) Antibiotics in critically ill patients : à systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams.
Critical care (London, England) 15 (5) :R206.

- 185. McKenzie C**
(2011) Antibiotic dosing in critical illness.
The Journal of antimicrobial chemotherapy 66 Suppl
- 186. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J**
(2010) Augmented renal clearance : implications for antibacterial dosing in the critically ill.
Clinical pharmacokinetics 49 (1) :1-16.
- 187. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al.**
Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit.
Crit Care Med 2001 ; 29: 1101-8.
- 188. Sanders WE, Sanders CC.**
Circumventing antibiotic resistance in specialized hospital units.
Clin Microbiol Infect 1997 ; 3: 272-3.
- 189. Pr Laurent Gutmann**
Résistance aux antibiotiques
Université Paris Descartes – Mai 2013. www.inserm.fr

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يُشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 082

سنة 2017

**استهلاك المضادات الحيوية في أقسام العناية المركزة:
خبرة قسم العناية المركزة في قطبها الجراحي
للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/ 05 /09

من طرف

السيد رشيد لحويضري

المزداد في 10 مارس 1991 بأولاد سمان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضادات حيوية - العناية المركزة - الإقتصاد الدوائي - بكتيريا مقاومة

اللجنة

الرئيس

س. زهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا و الاحياء المجهرية

المشرف

م. زبير

السيد

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الاحياء المجهرية

ر. صديقي

السيد

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

ي. قاموس

السيد

أستاذة مبرز في الإنعاش و التخدير

الحكام

