

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	3
I cadre de l'étude	4
II consommation des antibiotiques.....	4
RESULTATS	6
I architecture du service.....	7
II activité du service.....	7
1- nombre des admissions.....	7
2- motif d'admission	7
3- données démographiques	9
3-1 âge	9
3-2 sex-ratio	9
3-3 journées d'hospitalisation (JH)	9
3-4 durées moyennes de séjour (DMS)	9
3-5 taux de rotation	9
3-6 taux d'occupation moyen (TOM)	10
III consommation des antibiotiques.....	10
1- consommation des antibiotiques en DDJ	10
2- consommation des antibiotiques en DDJ pour 1000 JH	10
IV indications de l'antibiothérapie	11
1- en 2007.....	12
2- en 2008.....	12
V coût des antibiotiques consommés	13

Consommation des antibiotiques en réanimation

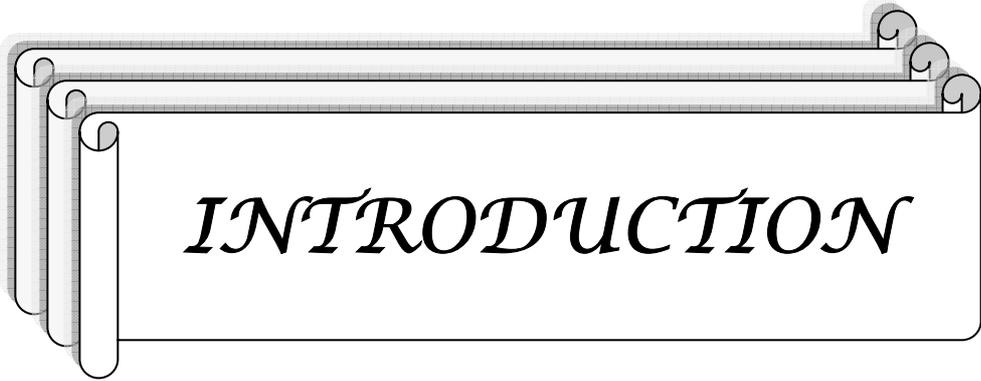
1- en 2007.....	13
2- en 2008.....	14
3- coût pharmaceutique moyen des antibiotiques.....	14
DISCUSSION	15
I Evaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation	16
II Indications de l'antibiothérapie en réanimation.....	21
III Pharmaco-économie des antibiotiques.....	22
IV Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation	25
1- l'hôte.....	25
2- l'antibiotique.....	26
3- la bactérie.....	27
4- le site infecté	27
V Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves	28
1 méningites communautaires	28
2 méningites nosocomiales et abcès cérébraux postopératoires.....	28
3 pneumopathies communautaires.....	29
4 pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation artificielle (PNAVM)	29
5 infections urinaires communautaires.....	29
6 infections urinaires nosocomiales	30
7 péritonites communautaires	30
8 péritonites nosocomiales	30
9 infections liées aux cathéters	30
VI Réalités de l'infection nosocomiale en réanimation.....	31
1- définition de l'infection nosocomiale.....	31
2- les quatre sites d'infection	31
3- caractéristiques en réanimation.....	31

Consommation des antibiotiques en réanimation

4- l'origine des germes en cause.....	32
5- incidence de l'infection nosocomiale en réanimation.....	33
VII Définition d'une bactérie multirésistante (BMR)	33
1- définition.....	33
2- surveillance des BMR.....	33
3- bactéries quiescentes.....	34
VIII Prévention et maîtrise des épidémies à BMR.....	34
1- identification des patients porteurs et/ou infectés.....	35
2- hygiène des mains et mesures d'isolement de contact.....	35
3- mesures de politique antibiotique.....	36
4- décontamination digestive.....	36
RECOMMANDATION.....	37
I- Une meilleure stratégie de prescription.....	38
II- Une meilleure stratégie de diagnostic.....	38
III- Utilisation de protocoles écrits.....	39
IV- Limitations de prescription.....	39
1-Limitation de durée de traitement.....	39
2- Rotation d'antibiotiques.....	40
CONCLUSION	41
ANNEXE Classification thérapeutique anatomique.....	43

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

Consommation des antibiotiques en réanimation

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

Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples ; toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques en est le déterminant essentiel [1].

Le suivi de la consommation des antibiotiques et de leur bon usage est indispensable pour que les professionnels de santé puissent contextualiser leurs politiques et leurs recommandations locales [2].

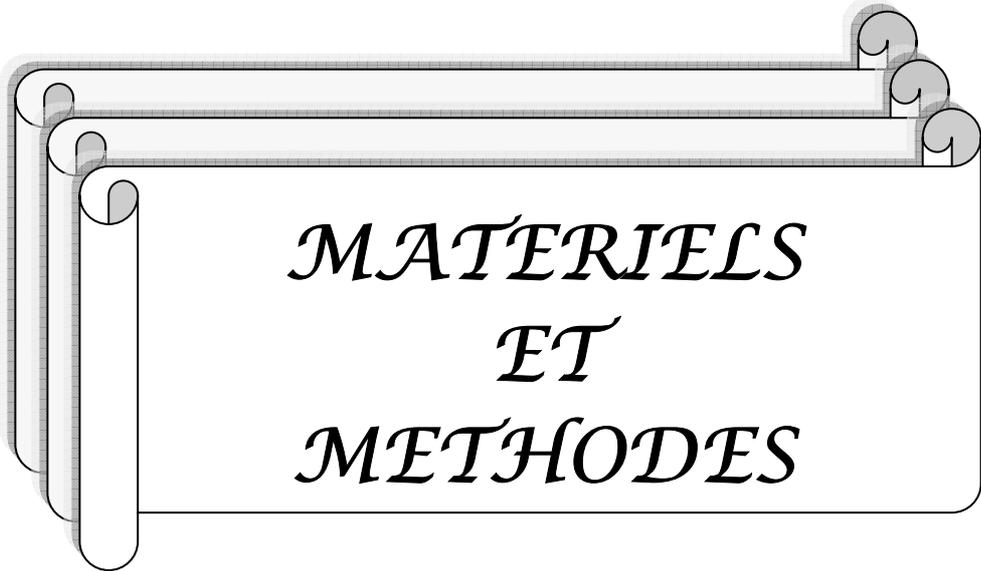
D'autre part, ce suivi de consommation des antibiotiques s'inscrit dans un souci de gestion et d'économie de la santé, dont les dépenses sont en permanent accroissement.

Très peu de données sont disponibles sur la consommation des antibiotiques en unités de réanimation au maroc.

Pour ceci, nous avons réalisé une étude au service de réanimation pour :

- 1 quantifier la consommation des antibiotiques.
- 2 Etablir le coût direct et les indications de l'antibiothérapie en milieu de réanimation.

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



*MATÉRIELS
ET
MÉTHODES*

I. Cadre de l'étude :

Notre étude a été menée au service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Ibn Tofail du CHU Mohammed VI, unité qui contient 10 lits d'hospitalisation.

C'est une étude rétrospective sur 2 ans pour déterminer la consommation des antibiotiques en 2007 et 2008. Tous les malades hospitalisés pendant cette période ont été inclus. Les données démographiques sont recueillies à partir des registres d'admission du service de réanimation médico-chirurgicale et les données cliniques sont collectées à partir des dossiers de l'archive du service.

II. 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 [3].

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.

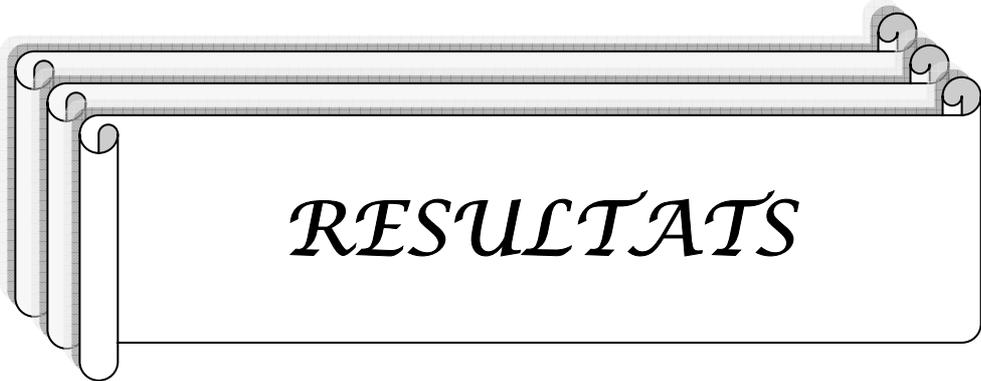
La consommation antibiotique est exprimée en familles, sous-familles et en molécules en fonction de la classification thérapeutique anatomique de l'OMS [3], (voir l'annexe). Par exemple: bêta-lactamines/Céphalosporines de 3e génération/Ceftriaxone.

Consommation des antibiotiques en réanimation

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 [4.5].

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



RESULTATS

I. Architecture du service :

L'unité de réanimation de l'hôpital Ibn Tofail 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 10 chambres de réanimation de 24 m², chaque chambre contient un seul lit, un lavabo dédié au lavage des mains, une climatisation individuelle, un respirateur avec prise murale des gaz médicaux, deux 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 :

557 malades ont été hospitalisés pendant l'année 2007, et 435 en 2008. Ce qui représente un total de 992 admissions sur la durée de l'étude avec une moyenne de 1.36 admissions par jour.

2- motif d'admission :

Le service de réanimation médicochirurgicale de l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech, accueille des malades porteurs de pathologies très diverses, comme le montre le tableau suivant.

Tableau I : Nature des affections diagnostiquées selon l'année

Motif d'admission	Année 2007	Année 2008
Traumatisme crânien	116	98
polytraumatisme	74	51
Traumatisme thoracique	11	10
Suites postopératoires	113	106
-neurochirurgie	78	75
-chirurgie viscérale	23	25
-urologie	4	5
-traumatologie	7	1
-chirurgie cardiaque	1	0
Etats septiques graves	49	42
AVC	29	9
Coma d'origine diverse	17	11
Intoxications graves	21	7
Céto-acidose diabétique	11	13
polyradiculonévrites	5	6
Asthme aigu grave	7	8
Pancréatite aiguë grave	5	4
Tétanos grave	5	5
Autres	94	65

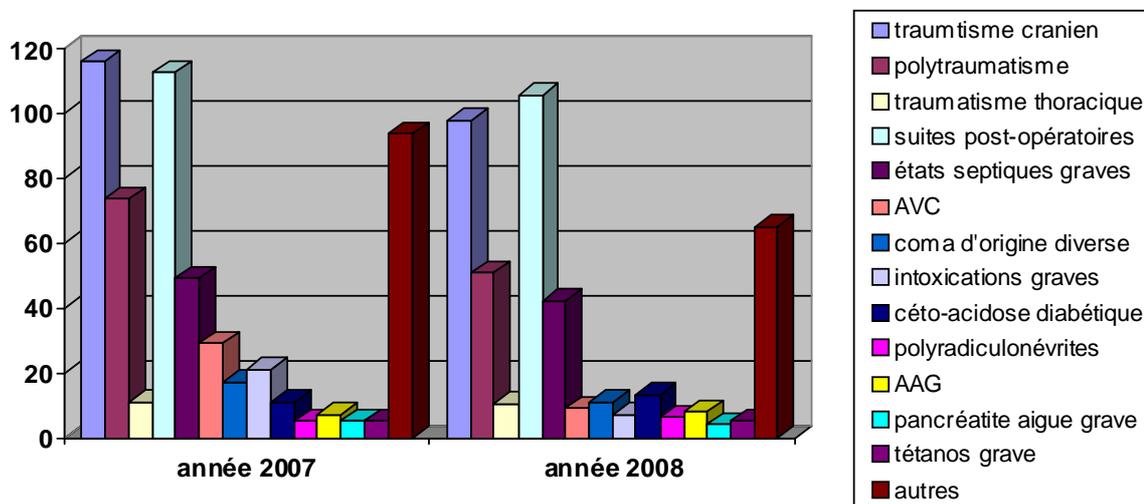


Figure 1 : Variation du motif d'hospitalisation selon l'année

3- données démographiques :

3-1 Age :

Les patients hospitalisés en réanimation du CHU Mohamed VI sont plutôt jeunes, avec une moyenne d'âge de 38.6 ans, en 2007 et de 32.4 ans, en 2008.

3-2 Sex-ratio :

Le sexe masculin était prédominant.

Le sex-ratio était de 0.43 (169/388) en 2007, et de 0.51 (148/287) en 2008

3-3 journées d'hospitalisation (JH) :

Le service de réanimation du CHU Mohamed VI, a réalisé 3372 journées d'hospitalisation en 2007, et 2876 JH en 2008.

3-4 durée moyenne de séjour (DMS) :

La DMS était de 6j en 2007 et de 6.6j en 2008, elle varie fonction de la pathologie initiale et de l'évolution, notamment la survenue d'infections nosocomiales.

3-5 taux de rotation :

Correspond au nombre moyen de patients ayant transité par le même lit pendant l'année de l'étude. Ainsi, le taux de rotation= nombre de malades de l'année/ capacité litière du service. Ce taux est de 55.7 malades/ lit en 2007 et de 43.5 malades / lit en 2008.

3-6 taux d'occupation moyen (TOM) :

C'est le taux d'occupation moyen d'un lit, il se calcule comme suit TOM= somme des JH/ nombre de journées disponibles X 100.

Le TOM de lit en 2007 est de 92.6%. En 2008, il est de 79%.

III. consommation des antibiotiques

1- consommation des antibiotiques en DDJ :

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

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

Antibiotique utilisé	Consommation de 2007 en DDJ	Consommation de 2008 en DDJ	Consommation annuelle moyenne
Amikacine	250	157	212.5
Gentamycine	233	238	235.5
Ceftriaxone	410	583	496.5
Benzylpenicilline	85	108	96.5
Ampicilline	112	0	56
Ampicilline-sulbactam	729	473	601
Piperacilline-tazobactam	112	21	66.5
Imipeneme	278	108	193
Ertapeneme	0	21	10.5
Thiamphenicol	24	27	25.5
Ciprofloxacin	120	235	177.5
Levofloxacin	240	371	305.5
Moxifloxacin	147	42	94.5
Vancomycine	7	40	23.5
Teicoplanine	167	124	145.5
Metronidazole	304	414	359

2- consommation des antibiotiques en DDJ pour 1000 JH :

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

Tableau III : consommation des antibiotiques rapportée aux journées d'hospitalisation

Classe thérapeutique	antibiotique	DDJ/1000JH en 2007	DDJ/1000JH en 2008
Aminoglycosides	Amikacine	74.1	54.5
	Gentamycine	69	82.7
Bêta-lactamines	Ceftriaxone	121.5	202.7
	Benzylpenicilline	25.2	37.5
	Ampicilline	33.2	0
	Ampicilline-sulbactam	216.1	164.4
	Piperacilline-tazobactam	33.2	7.3
	Imipeneme	82.4	37.5
	Ertapeneme	0	7.3
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	35.5	81.7
	Levofloxacin	71.1	128.9
	Moxifloxacin	43.5	14.6
Glycopeptides	Vancomycine	2	13.9
	Teicoplanine	49.5	43.1
Autres	Metronidazole	90.1	134.9
	Thiamphenicol	7.1	9.3

IV. indications de l'antibiothérapie :

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

1- en 2007 :

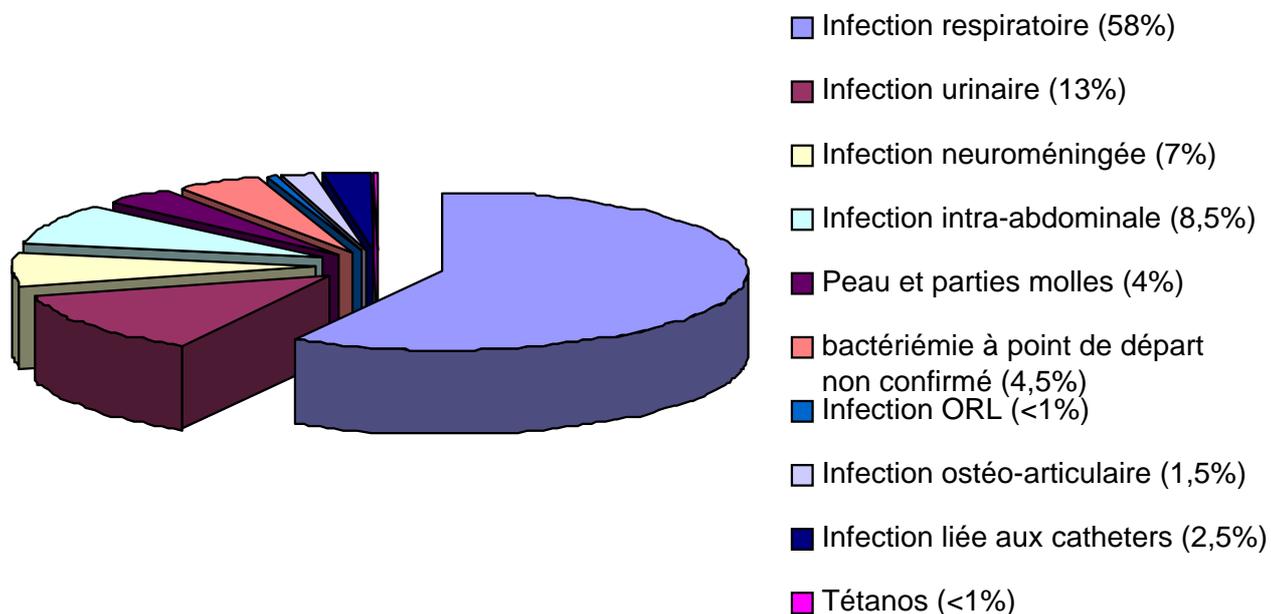


Figure 2 : répartition de la prescription des antibiotiques fonction du site infectieux en 2007

2- en 2008 :

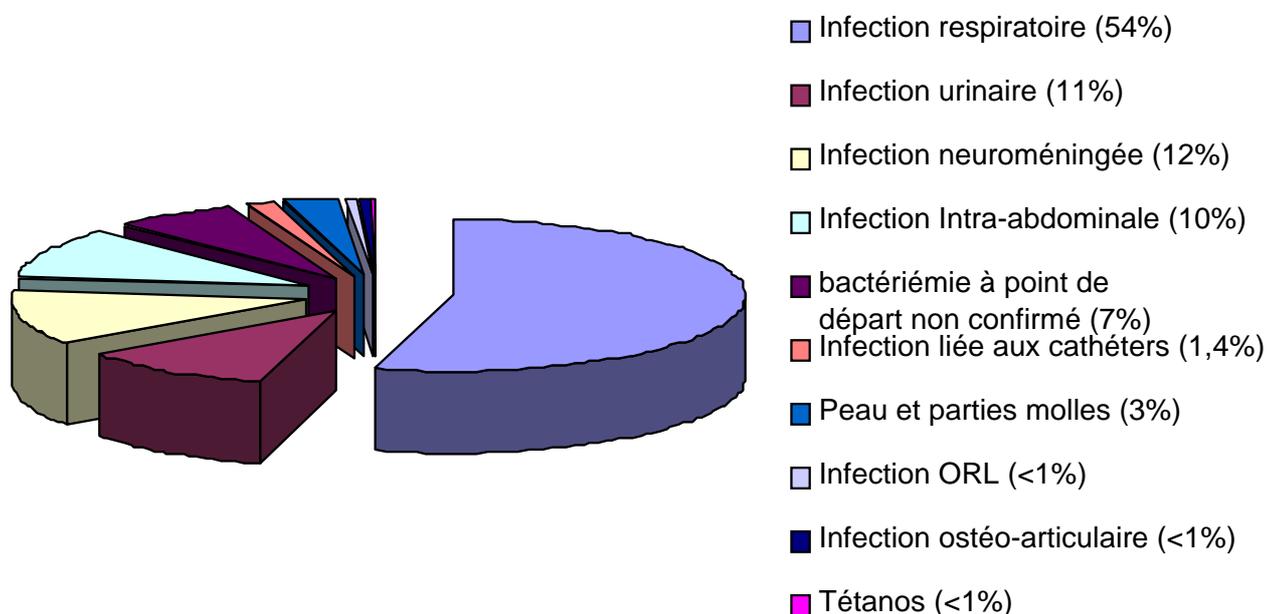


Figure 3 : répartition de la prescription des antibiotiques fonction du site infectieux en 2008

V. coût direct des antibiotiques consommés :

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

1- en 2007 :

Tableau IV : coût direct des antibiotiques consommés en 2007

Antibiotiques consommés	P.U.	Valeur Dh
AMIKACINE 500 MG INJ	59,50	29 750,00
AMPICILLINE + SULBACTAM 1 G INJ	52,70	76 836,60
AMPICILLINE 1 G INJ	10,10	2 262,40
BENZYL PENICILLINE 1 MUI INJ	15,10	4 650,80
CEFTRIAZONE 1 G INJ	57,80	47 396,00
CIPROFLOXACINE 400 MG PERF	612,00	92 412,00
GENTAMICINE 160 MG INJ	5,71	1 284,75
GENTAMICINE 80 MG INJ	4,93	1 232,50
IMIPENEM 500 MG INJ	178,00	198 292,00
LEVOFLOXACINE 5 MG/ML SOL.INJ. FL DE 100 ML	720,57	172 936,80
METRONIDAZOLE 0.5G/100 ML, INJ IV EN POCHE	28,90	26 385,70
MOXIFLOXACINE 400 MG PERFUSION	535,50	78 718,50
PIPERACILLINE4G +TAZOBACTAM 500 MG INJ, FL	355,57	139 739,01
TEICOPLANINE 400 MG INJ IV; IM	1 226,55	204 833,85
VANCOMYCINE 500 MG INJ IV	187,00	5 236,00
Valeur totale chiffrée en dh		1081968.00

2- en 2008 :

Tableau V : coût direct des antibiotiques consommés en 2008

Antibiotiques consommés	P.U.	Valeur Dh
AMIKACINE 500 MG INJ	59,50	18742,00
AMPICILLINE + SULBACTAM 1 G INJ	52,70	49862,90
BENZYL PENICILLINE 1 MUI INJ	15,10	5919,60
CEFTRIAZONE 1 G INJ	57,80	71145,40
CIPROFLOXACINE 400 MG PERF	612,00	168245,00
GENTAMICINE 160 MG INJ	5,71	2409,20
IMIPENEM 500 MG INJ	178,00	104871,60
LEVOFLOXACINE 5 MG/ML SOL.INJ. FL DE 100 ML	720,57	267331,40
METRONIDAZOLE 0.5G/100 ML, INJ IV EN POCHE	28,90	35908,25
MOXIFLOXACINE 400 MG PERFUSION	535,50	22491,00
PIPERACILLINE4G +TAZOBACTAM 500 MG INJ, FL	355,57	26134,3
TEICOPLANINE 400 MG INJ IV; IM	1 226,55	153114,3
VANCOMYCINE 500 MG INJ IV	187,00	30107,00
Valeur totale chiffrée en dh		941750.00

3- coût pharmaceutique moyen des antibiotiques :

Le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation est de 323.9 dhs/JH. Cette unité de mesure permet de réaliser des comparaisons entre établissements de santé.



DISCUSSION

L'antibiothérapie occupe une part importante des budgets pharmaceutiques hospitaliers, notamment en réanimation [6].

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 [7].

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 [6,7]:

- 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 ?

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 [8,9,10]. Dans ces conditions, une sur prescription ou une prescription inadaptée peut majorer le développement des résistances bactériennes [11,12].

Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital doit donc, obligatoirement intégrer les données de consommations, et les audits de conformité de la prescription antibiotique pour identifier les abus et proposer des actions correctives [13].

Le rôle d'audit a été attribué au comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) qui vient de voir le jour dans notre hôpital.

Aux services de réanimation, 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[14] , en plus ces patients présentent des co-morbidités qui peuvent favoriser diverses complications infectieuses: diabète, immunodépression, corticothérapie à haute doses... Par ailleurs les procédures invasives sont fréquentes, et constituent des facteurs de risques supplémentaires conduisant dans certains cas à un second foyer infectieux [15]. Des exemples d'actes invasifs sont: l'intubation, la trachéotomie, la pose de voie veineuse centrale et de cathéters et le sondage urinaire.

La trachéotomie, la pose de voie veineuse centrale et de cathéter sont responsables d'une effraction de la barrière cutanée, favorisant la diffusion de germes de la peau vers des foyers secondaires [16]. 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 un suivi global de la consommation antibiotique et des indications de prescriptions.

Les résultats obtenus montrent que la consommation antibiotique a baissé en 2008 pour la majorité des « antibiotiques de réserve [17]» mais aussi pour l'Ampicilline-Sulbactam, par

Consommation des antibiotiques en réanimation

contre une augmentation de la consommation est observée pour le Metronidazole, Ceftriaxone, Cipro et Levofloxacin.

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

antibiotique	2007	2008
Imipeneme	82.4	37.5
Amikacine	74.1	54.5
Piperacilline-tazobactam	33.2	7.3
Teicoplanine	49.5	43.1
Vancomycine	2	13.9

Si on compare la consommation des antibiotiques de la réanimation de Marrakech 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 deux séries.

Tableau VII : comparaison de la consommation locale d'antibiotique avec celle d'une réanimation allemande

antibiotique	Moyenne annuelle de Consommation à la réanimation de Marrakech (DDJ/1000JH)	Moyenne de consommation dans une réanimation allemande (DDJ/1000JH)
Amikacine	64	0
Gentamycine	76	72
Ceftriaxone	162	44
Cefazoline	0	174
Cefuroxime	0	81
Cefotaxime	0	58
Benzylpenicilline	31	0
Ampicilline	17	0
Ampicilline-sulbactam	190	458
Piperacilline-tazobactam	20	50
Imipeneme	60	78
Ertapeneme	4	0
Ciprofloxacine	59	54
Levofloxacine	100	0
Moxifloxacine	29	0
Vancomycine	8	21
Teicoplanine	46	0
Metronidazole	112.5	75
Thiamphenicol	8.2	0
Erythromycine	0	27
<i>Consommation globale par 1000 jours d'hospitalisation</i>	866	1090*

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

Une étude européenne [19] 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 866 DDJ/1000JH. Des études similaires réalisées à Taiwan [20] et en Suède [21] ont trouvé

Consommation des antibiotiques en réanimation

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 [20,21,22].

Une étude réalisée au centre hospitalier universitaire de Dijon en France [23] 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 2^e position avec 188 DDJ/1000JH, c'est-à-dire 21.7% des antibiotiques consommés. En 3^e position arrivent les aminosides qui représentent 16% de la consommation des antibiotiques avec 140DDJ/1000JH utilisés.

Si on compare nos résultats avec ceux de l'étude de Patry et al [24] réalisée au CHU de Besançon en France on remarque, là aussi que les Bêta-Lactamines et les Fluoroquinolones occupent la 1^{ere} et la 2^e position des antibiotiques les plus consommés avec successivement 394 et 105 DDJ/1000JH, cependant les Glycopeptides devancent les Aminosides et se classent en 3^e 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 [15,16,25,26,27]

II. Indications de l'antibiothérapie en réanimation :

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PNAVM) est la première cause de prescription d'antibiotiques dans notre service, elle représente 56% des infections traitées, suivie par l'infection urinaire (12%) puis l'infection neuroméningée (9.5%). Des résultats similaires sont retrouvés dans la série de Brahmi et al de la réanimation polyvalente du CHU de Tunis [28] où l'infection respiratoire représente 67% des sites infectieux, suivie par l'infection urinaire (15%) puis les bactériémies (12%). Les infections neuroméningées 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 neurotraumatologique dans notre unité de réanimation.

Des études réalisées en réanimations du CHU d'Ankara en Turquie [29] et du CHU de Lyon en France [30] ont trouvé des résultats proches des nôtres (tableau VIII), avec toujours une prédominance des PNAVM.

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

Sites infectieux	Marrakech	Ankara	Lyon
PNAVM	56%	22.5%	32.9%
Infection urinaire	12%	12%	20.3%
Bactériémie	14.8%	5.75%	19%
Infection intra abdominale	9.25%	6.38%	-
Infection peau et parties molles	3.5%	6.15%	-
ILC	2%	-	10.1%

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 [16].

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 [26]. 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 [25].

III. Pharmaco-économie des antibiotiques :

Les antibiotiques constituent depuis longtemps une des cibles privilégiées dans la régulation des dépenses de santé. Environ 1 patient sur 2 est directement concerné par leur

Consommation des antibiotiques en réanimation

utilisation, à titre de prophylaxie ou de traitement et ils représentent environ 30 % des dépenses pharmaceutiques hospitalières [31].

En réanimation leur part aux dépenses est encore plus marquée avec 43% du coût des médicaments utilisés [32].

Dans notre réanimation 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 [17], 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, en fonction du coût d'achat unitaire des antibiotiques, qui varie de façon importante d'un centre à l'autre.

Les unités de réanimation et de soins intensifs consomment globalement plus du quart des budgets hospitaliers [17,33]. 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.

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 [34], Elle recherche l'efficacité.

Médecine et économie ont classiquement des intérêts antinomiques. 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, ainsi, pour le médecin, 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 ».[34,35]

On distingue classiquement trois ordres de coûts, certains familiers à tous les médecins, d'autres plus éloignés de leurs préoccupations quotidiennes. Les coûts directs peuvent être médicaux ou non médicaux. Les coûts directs médicaux comportent les coûts engagés par l'hospitalisation elle-même, les tests diagnostiques, les soins médicaux et paramédicaux, ainsi que les actions de prévention en amont, de rééducation en aval, l'achat d'équipements spéciaux ou de médicaments. Les coûts directs non médicaux incluent notamment les transports ambulanciers, les aides et services au domicile. Les coûts indirects sont ceux liés aux arrêts de travail, à la perte d'activité ou à l'invalidité. Les coûts dits intangibles sont les coûts humains et psychologiques, habituellement désignés par les juristes sous le nom de *pretium doloris*, de perte de chance ou de perte de bien-être. Bien qu'il s'agisse de coûts non chiffrables, ils doivent être pris en compte dans les stratégies thérapeutiques. Les coûts indirects et les coûts intangibles échappent largement au contrôle des médecins.

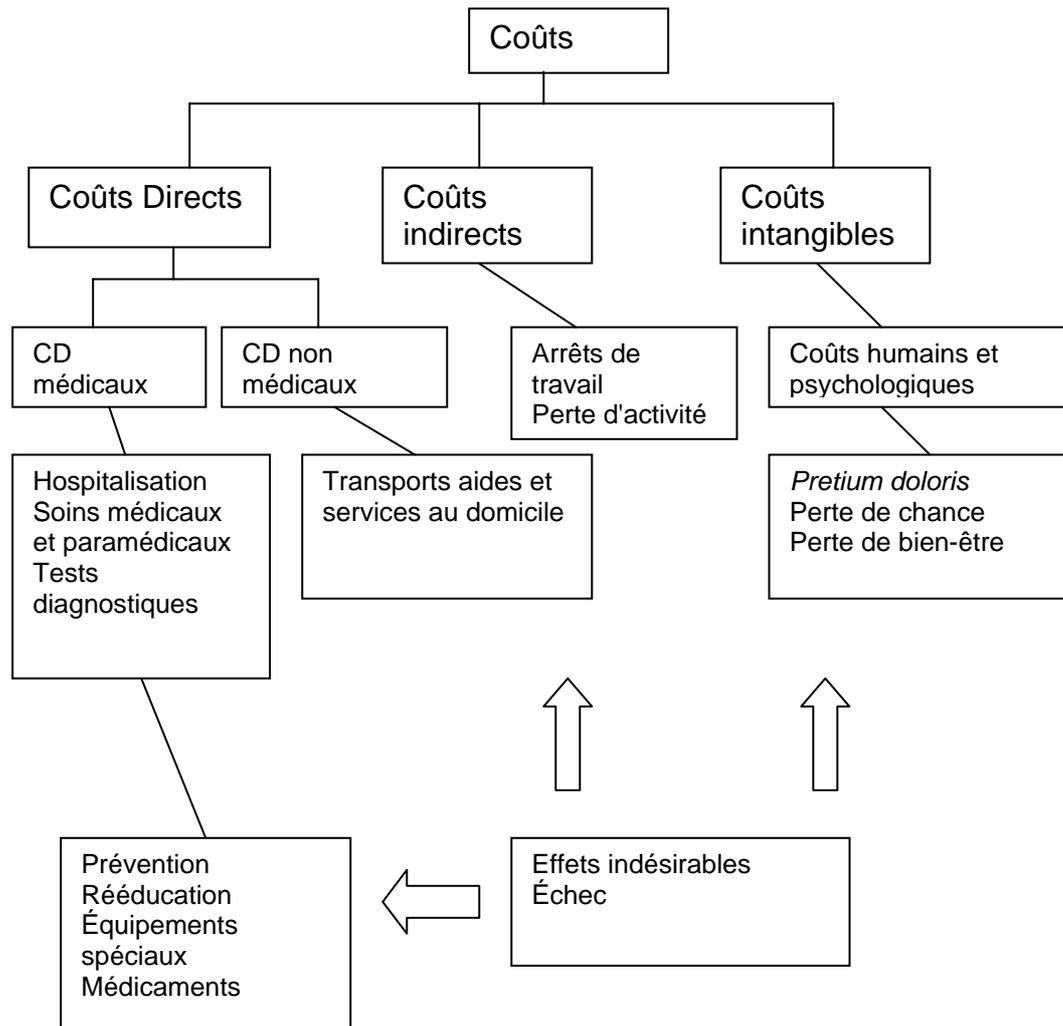


Figure 4 : Les coûts en pharmaco-économie.

IV. Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation :

La prescription d'antibiotique et l'évaluation de la réponse au traitement sont une pratique quotidienne en réanimation. Lors d'une infection bactérienne, l'hôte, la bactérie, le site infecté et l'antibiotique sont les déterminants de l'évolution du processus infectieux.

1- l'hôte :

Il convient de rappeler que le plus souvent les antibiotiques n'ont qu'un rôle d'appui, en

diminuant l'inoculum bactérien, permettant aux défenses de l'hôte d'éradiquer des pathogènes en cause, ainsi l'immunodépression (neutropénie, chimiothérapie anticancéreuse, diabète déséquilibré, ...) oblige à utiliser des antibiotique bactéricide et des associations synergique.[36]

L'insuffisance rénale et hépatocellulaire obligent à adapter le type et la dose de l'antibiotique, de même que l'état physiologique du patient (nouveau-né, vieillard).

2- 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 [37], des pneumonies [38-39], des péritonites [40] ou des infections sévères de réanimation [41]. 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 [42].

De même, Forrest et al. [43] 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)

Tableau IX : Classification des antibiotiques en fonction de leur profil de bactéricidie

Surtout concentration dépendante (Cmax/CMI, ASC/CMI)*	Surtout temps dépendant (T > CMI)
Aminosides Fluoroquinolones Metronidazole	β-lactamines Glycopeptides Macrolides Clindamycine Linezolide

*C_{max}, concentration maximale d'antibiotique obtenue dans le sérum ; C_{MI}, concentration minimale inhibitrice ; ASC/C_{MI}, aire sous la courbe/C_{MI}.

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 % [44].

3- la bactérie :

Lorsque l'antibiothérapie est débutée avant tout prélèvement bactériologique, la prescription doit tenir compte des données épidémiologiques du patient et de l'écologie du service de réanimation. Après arrivée du résultat microbiologique, une désescalade peut être réalisée fonction de l'antibiogramme [78]. Dans tous les cas, il est indispensable de reconsidérer la signification des examens microbiologiques initiaux [45]:

- 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).

4- le site infecté :

Reconnaître le site infectieux à l'origine de l'état septique est fondamentale pour le choix de la molécule qui y diffuse le mieux. Des échecs de l'antibiothérapie peuvent être attribués au site de l'infection [45], c'est le cas des retentions purulentes, des infections sur matériel étranger ou de localisations secondaires de l'infection à l'occasion d'une bactériémie.

Pour les deux premières situations, il faut obligatoirement inclure la composante chirurgicale : drainage d'abcès, libération d'une obstruction, débridement de tissus nécrotiques ou dévitalisés, ablation de matériel étranger (cathéters intravasculaires, pacemakers, sondes

urinaires, verres de contact, matériel orthopédique, prothèses valvulaires cardiaques, dispositifs intra-utérins, prothèses vasculaires, ou cathéters de dialyse ...)

V. 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 [46]. 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].

1- méningites communautaires [46,47] :

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.

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 [46,48,49] :

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 [46,50] :

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 ofloxacine (200 × 2) ou lévofloxacine (500 × 2).

4- pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation artificielle (PNAVM)

[46,51,52,53,54] :

- 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.

5- infections urinaires communautaires [46,55]:

- Fluoroquinolones ou C3G (céfotaxime ou ceftriaxone).
-

Consommation des antibiotiques en réanimation

- 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 [46,56,57]:

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 [46,58] :

- 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 [46,58]:

- 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 [46,59,60,61]:

- 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.

VI. Réalités de l'infection nosocomiale en réanimation :

« La réanimation continuera de traîner l'infection nosocomiale pendant longtemps encore, comme un boulet qui fait partie intégrante de sa personnalité »

Professeur Maurice Rapin, 1988 [62].

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 [63].

2- les quatre 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 [64].

3- caractéristiques en réanimation :

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

étrangers [65] ou dispositifs invasifs tels que cathéters, sondes, etc... et ont pour conséquence de court-circuiter les moyens de défense de première ligne que sont la peau, les muqueuses et les sphincters :

- La ventilation artificielle par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal court-circuite les défenses de la sphère ORL, cette technique nécessite souvent une sédation qui s'apparente parfois à une anesthésie générale prolongée et diminue, voire abolit les réflexes et la toux.

- Le sondage urinaire qui court-circuite le sphincter vésical et l'urètre.

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

La maladie initiale, quant à elle, peut entraîner une réduction des défenses naturelles (mécaniques ou autres) : l'exemple caricatural des grands brûlés (ou de leur équivalent non traumatique, le syndrome de Lyell) montre bien que la disparition de la barrière cutanée normale par la brûlure constitue une porte d'entrée aux infections potentiellement massive.

D'une manière générale, toute affection aiguë grave, comme tout traumatisme sévère (accidentel ou chirurgical) entraîne une réduction des capacités de défense contre l'infection, particulièrement sensible durant les 7 à 15 jours qui suivent sa survenue [66].

4- l'origine des germes en cause :

Schématiquement, deux voies de contamination sont possibles :

- La voie endogène est à l'origine de la majorité des infections hospitalières. Cela veut dire que les sites normalement stériles sont contaminés puis colonisés par la flore dont est porteur le patient lui-même, 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 endotrachéal pour assurer une ventilation mécanique. Cette flore est souvent modifiée par rapport à celle des sujets sains du

fait de la maladie, de ses conséquences et d'éventuels traitements antibiotiques antérieurs, avec en particulier une augmentation de la fréquence des bactéries Gram négatif et résistantes aux antibiotiques par sélection naturelle dans la flore de souches résistantes, notamment sous l'effet des antibiotiques reçus [65].

- 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) [67].

5- incidence de l'infection nosocomiale en réanimation :

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

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

Les différences de méthodologie diagnostique peuvent expliquer à elles seules de fortes variations de taux d'un service à l'autre [68]. Ainsi l'incidence peut varier de 7.2 à 43.7% [69,70,71,72].

VII. Définition d'une bactérie multirésistante (BMR):

1- définition :

C'est une bactérie qui est, anormalement, insensible à un grand nombre de sous familles

ou de familles d'antibiotiques. Les deux facteurs qui favorisent l'émergence de BMR sont la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée entre patients [53,63,64].

2- 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 [73]. 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 multirésistants et/ou Acinetobacter Baumannii [74,75].

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 [76].

3- bactéries quiescentes:

Certaines bactéries dites persistantes ou quiescentes, bactéries avec un métabolisme extrêmement ralenti, peuvent survivre pendant de très longues périodes dans des sites peu accessibles aux antibiotiques [77]. 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.

VIII– Prévention et maîtrise des épidémies à BMR :

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 [80,81,82,83].

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 de contamination, le contrôle de l'usage antibiotique ou la décontamination digestive [84].

1– identification des patients porteurs et/ou infectés :

Le laboratoire de microbiologie doit mettre en oeuvre des méthodes adéquates de dépistage et confirmation des souches multirésistantes. Il est essentiel d'informer rapidement le clinicien et l'équipe opérationnelle d'hygiène de la présence de patients porteurs ou infectés par de telles souches. Cette information est essentielle pour la prescription d'un traitement antibiotique adéquat en cas d'infection par une bactérie de ce type et pour enrayer la dissémination de ces souches [85]. La réalisation de typage moléculaire sur les isolats BMR de patients infectés ou colonisés est importante pour déterminer la distribution clonale et identifier les cas groupés de transmission croisée ou liée à un réservoir environnemental.

2- hygiène des mains et mesures d'isolement de contact :

Applicables sur les patients porteurs ou infectés, ces mesures comprennent l'isolement en chambre individuelle et l'utilisation de gants et de blouses. Les mesures d'isolement de contact chez les patients en réanimation se sont montrées efficaces avec une diminution de l'incidence et du nombre de « clusters » (cas groupés) de *K. pneumoniae* sécrétant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) en cas d'épidémie ou de situation endémique [86,87]. Néanmoins, ces mesures peuvent entraîner des problèmes de ressources dans les institutions des soins où la présence de ces souches est devenue endémique. Les mesures d'hygiène des mains avec l'isolement de contact ne sont pas toujours suffisantes et dans certains cas la fermeture de l'unité de soins s'impose [88].

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

La réorganisation du travail des équipes de soins pour prévenir les ruptures dans la continuité des précautions en cas de soins au patient en isolement technique, comme par exemple répondre au téléphone, a été montrée efficace [87].

3- mesures de politique antibiotique :

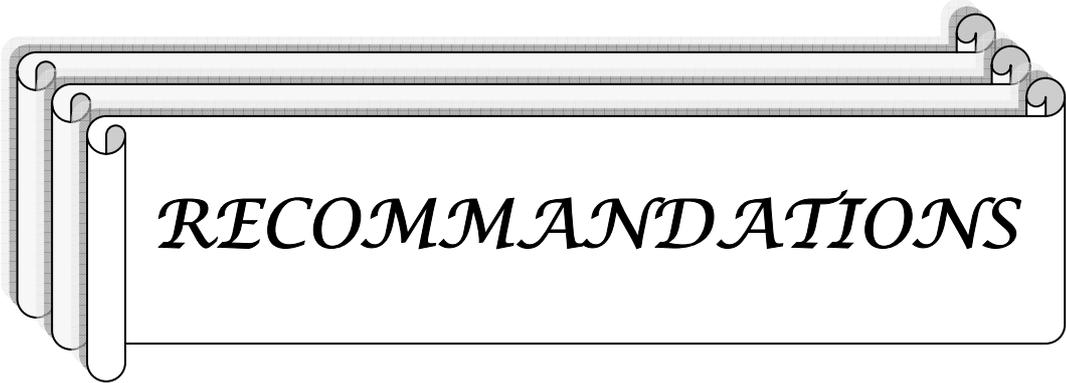
Les mesures de restriction de prescription des antibiotiques s'imposent en cas d'échec des mesures habituelles d'hygiène [89].

4- décontamination digestive :

Les données de la littérature concernant l'utilité de cette mesure sont très limitées. Le schéma adéquat doit être choisi sur la base du profil antibiotique de résistance et cela peut être

Consommation des antibiotiques en réanimation

rendu complexe par la multi résistance. Les régimes antibiotiques utilisés ont inclus la ciprofloxacine, la colistine, la polymixine B, la néomycine et l'acide nalidixique [90,91].



RECOMMANDATIONS

La résistance des bactéries les plus souvent rencontrées en réanimation augmente au fil du temps. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire depuis une vingtaine d'années. Le pourcentage de patients hospitalisés aux États-Unis recevant des antibiotiques a augmenté de 32 % en 1988 à 53 % en 1994. Le pourcentage de ces patients recevant un antibiotique à large spectre a augmenté durant la même époque de 24 à 47 % [92]. Cette résistance est associée à un coût plus important et une forte morbidité [17,93].

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 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 [94].

C'est pour ça qu'on insiste sur la finalisation du projet CLIN à l'hôpital Ibn Tofail.

II- 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 [95].

- 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 endotrachéale 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 [96].

III- Utilisation de protocoles écrits :

Plusieurs expériences sont rapportées dans la littérature [97,98] 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 [52], a comparée la durée de l'antibiothérapie lors du traitement des PNAVM, et les auteurs ont conclu, dans leurs résultats préliminaires, que la réduction de la

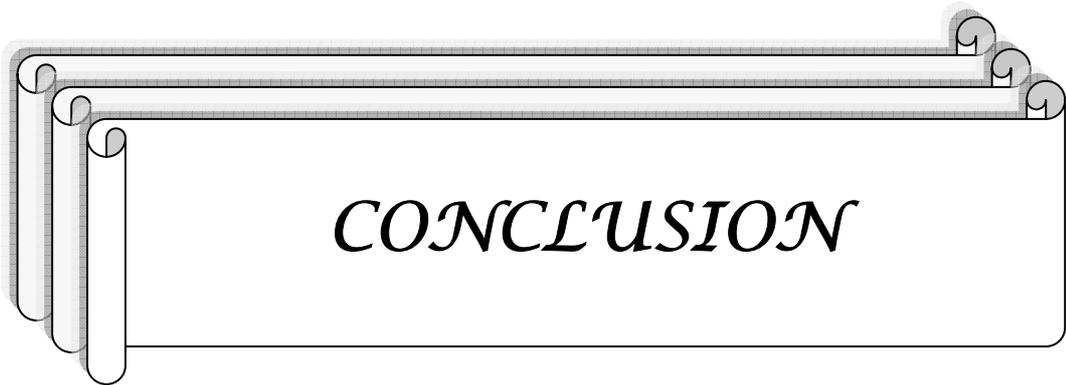
Consommation des antibiotiques en réanimation

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 multirésistantes. 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 [100].

Les différentes classes d'antibiotiques peuvent être utilisées en alternance durant une période prédéfinie, ou bien prescrites sans ordres avec rotation sans période définie [101].



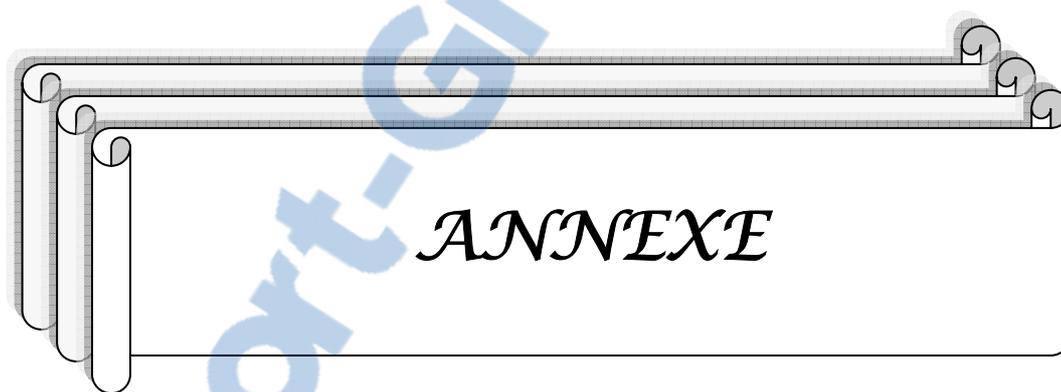
Consommation des antibiotiques en réanimation

Jusqu'à présent, peu de chiffres de consommation antibiotique hospitalière sont disponibles dans la littérature, cet état de fait devrait changer avec la mise en place de l'indicateur « consommation antibiotique » dans le cadre du tableau de bord des infections nosocomiales. Notre étude qui a pour objet une mesure de consommation des antibiotiques, en réanimation, en complément de l'indication et du coût de l'antibiothérapie est intéressante pour identifier des points critiques et proposer des mesures correctrices aux prescripteurs.

Le « bon choix » d'un antibiotique est difficile. Il fait appel à de nombreuses connaissances à la fois sur les bactéries, les antibiotiques, et les différents mécanismes de résistances. Les nouvelles stratégies d'antibiothérapie associent les réflexions d'expérience de plusieurs équipes composées à la fois de pharmaciens, de bactériologistes, d'infectiologues et de réanimateurs. Il s'agit d'une recherche multidisciplinaire.

Pour la PNAVM, qui est l'infection la plus fréquente dans notre service de réanimation, on pense que limiter les classes d'antibiotiques utilisées, limiter la durée du traitement, établir une rotation des antibiotiques peuvent effectivement apporter une solution. Pour réduire les contaminations exogènes, le respect des bonnes pratiques d'hygiène, joue un rôle fondamental.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, d'audits cliniques, le suivi de consommation d'antibiotiques contribueront à améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes dans notre unité de réanimation, tout en notant qu'il est nécessaire de réaliser des études complémentaires, en association avec le laboratoire de microbiologie du CHU, pour évaluer l'impact de la consommation des antibiotiques sur l'écologie locales.



ANNEXE

ANNEXE : 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.

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration
1	J	ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE				
2	J01	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE				
3	J01A	TETRACYCLINES				
4	J01AA	TETRACYCLINES				
5	J01AA01	DEMECLOCYCLINE	0,6	O		
5	J01AA02	DOXYCYCLINE	0,1	O		
5	J01AA04	LYMECYCLINE	0,6	O		
5	J01AA05	METACYCLINE	0,6	O		
5	J01AA08	MINOCYCLINE	0,2	O		
3	J01B	PHENICOLES				
4	J01BA	PHENICOLES				
5	J01BA02	THIAMPHENICOL	1,5	O, P		
3	J01C	BETALACTAMINES : PENICILLINES				
4	J01CA	PENICILLINES A LARGE SPECTRE				
5	J01CA01	AMPICILLINE	2	O, P		
5	J01CA02	PIVAMPICILLINE	1,05	O		
5	J01CA04	AMOXICILLINE	1	O, P		
5	J01CA06	BACAMPICILLINE	1,2	O		
5	J01CA08	PIVMECILLINAM	0,6	O		
5	J01CA10	MEZLOCILLINE	6	P		
5	J01CA12	PIPERACILLINE	14	P		
5	J01CA13	TICARCILLINE	15	P		
4	J01CE	PENICILLINES SENSIBLES AUX BETALACTAMASES				
5	J01CE01	BENZYL PENICILLINE	3,6	P		
5	J01CE02	PHENOXYMETHYL PENICILLINE	2	O		
5	J01CE08	BENZATHINE BENZYL PENICILLINE	3,6	P		
5	J01CE30	ASSOCIATIONS				
4	J01CF	PENICILLINES RESISTANTES AUX BETALACTAMASES				
5	J01CF02	CLOXACILLINE	2	O, P		
5	J01CF04	OXACILLINE	2	O, P		

Consommation des antibiotiques en réanimation

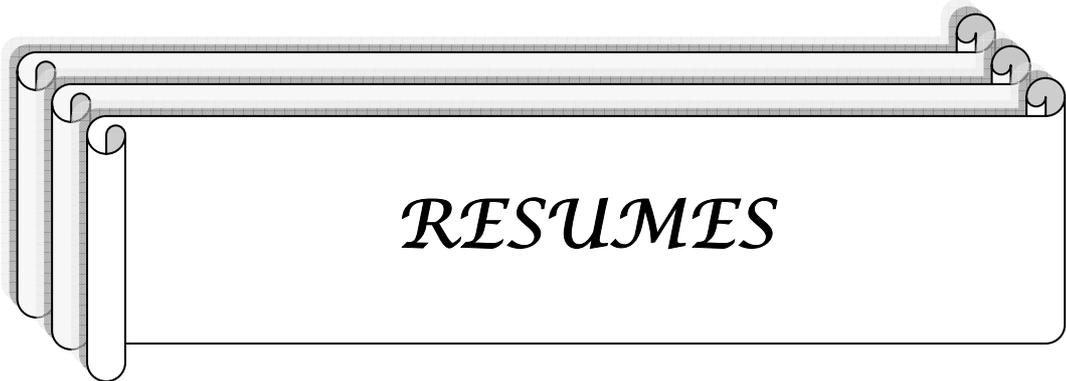
Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration
4	J01CG	INHIBITEURS DE BETALACTAMASES				
5	J01CG01	SULBACTAM	1	P		
4	J01CR	ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIBITEURS DE BETALACTAMASES INCLUS				
5	J01CR01	AMPICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	2	P		
5	J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	1	O	3	P
5	J01CR03	TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	15	P		
5	J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	14	P		
3	J01D	AUTRES BETALACTAMINES				
4	J01DB	CEPHALOSPORINES DE PREMIERE GENERATION				
5	J01DB01	CEFALEXINE	2	O		
5	J01DB03	CEFALOTINE	4	P		
5	J01DB04	CEFAZOLINE	3	P		
5	J01DB05	CEFADROXIL	2	O		
5	J01DB07	CEFATRIZINE	1	O		
5	J01DB08	CEFAPIRINE	4	P		
5	J01DB09	CEFRADINE	2	O, P		
4	J01DC	CEPHALOSPORINES DE SECONDE GENERATION				
5	J01DC01	CEFOXITINE	6	P		
5	J01DC02	CEFUROXIME	0,5	O	3	P
5	J01DC03	CEFAMANDOLE	6	P		
5	J01DC04	CEFACLOR	1	O		
5	J01DC05	CEFOTETAN	4	P		
5	J01DC07	CEFOTIAM				
4	J01DD	CEPHALOSPORINES DE TROISIEME GENERATION				
5	J01DD01	CEFOTAXIME	4	P		
5	J01DD02	CEFTAZIDIME	4	P		
5	J01DD03	CEFSULODINE	4	P		
5	J01DD04	CEFTRIAXONE	2	P		
5	J01DD08	CEFIXIME	0,4	O		
5	J01DD13	CEFPODOXIME	0,4	O		
4	J01DE	CEPHALOSPORINES DE QUATRIEME GENERATION				
5	J01DE01	CEFEPIME	2	P		
5	J01DE02	CEFPIROME	4	P		
4	J01DF	MONOBACTAMS				
5	J01DF01	AZTREONAM	4	P		
4	J01DH	CARBAPENEMS				
5	J01DH02	MEROPENEME	2	P		
5	J01DH03	ERTAPENEME	1	P		
5	J01DH51	IMIPENEME ET INHIBITEUR D'ENZYME	2	P		
3	J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME				
4	J01EB	SULFAMIDES D'ACTION BREVE				
5	J01EB02	SULFAMETHIZOLE	4	O		
4	J01EC	SULFAMIDES D'ACTION INTERMEDIAIRE				
5	J01EC02	SULFADIAZINE	0,6	O		
4	J01EE	ASSOCIATIONS DE SULFAMIDES ET DE TRIMETHOPRIME, DERIVES INCLUS				
5	J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME	1,92	O		
3	J01F	MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES				
4	J01FA	MACROLIDES				

Consommation des antibiotiques en réanimation

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration	
5	J01FA01	ERYTHROMYCINE	1	O, P	2	O (éthylsuccinate)	
5	J01FA02	SPIRAMYCINE	3	O			
5	J01FA03	MIDECAMYCINE	1	P			
5	J01FA06	ROXITHROMYCINE	0,3	O			
5	J01FA07	JOSAMYCINE	2	O			
5	J01FA09	CLARITHROMYCINE	0,5	O	1	P	
5	J01FA10	AZITROMYCINE	0,3	O			
5	J01FA13	DIRITHROMYCINE	0,5	O			
5	J01FA15	TELITHROMYCINE	0,8	O			
4	J01FF	LINCOSAMIDES					
5	J01FF01	CLINDAMYCINE	1,2	O	1,8	P	
5	J01FF02	LINCOMYCINE	1,8	O, P			
4	J01FG	STREPTOGRAMINES					
5	J01FG01	PRISTINAMYCINE	2	O			
5	J01FG02	QUINUPRISTINE / DALFOPRISTINE	1,5	P			
3	J01G	AMINOSIDES ANTIBACTERIENS					
4	J01GA	STREPTOMYCINES					
5	J01GA01	STREPTOMYCINE	1	P			
4	J01GB	AUTRES AMINOSIDES					
5	J01GB01	TOBRAMYCINE	0,24	P	0,3	INHAL solution	
5	J01GB03	GENTAMICINE	0,24	P			
5	J01GB06	AMIKACINE	1	P			
5	J01GB07	NETILMICINE	0,35	P			
5	J01GB11	ISEPAMICINE					
3	J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIENNES					
4	J01MA	FLUOROQUINOLONES					
5	J01MA01	OFLOXACINE	0,4	O, P			
5	J01MA02	CIPROFLOXACINE	1	O	0,5	P	
5	J01MA03	PEFLOXACINE	0,8	O, P			
5	J01MA04	ENOXACINE	0,8	O			
5	J01MA05	NORFLOXACINE	0,8	O			
5	J01MA07	LOMEFLOXACINE					
5	J01MA12	LEVOFLOXACINE	0,5	O, P			
5	J01MA14	MOXIFLOXACINE	0,4	O			
4	J01MB	AUTRES QUINOLONES					
5	J01MB02	NALIDIXIQUE ACIDE	4	O			
5	J01MB04	PIPEMIDIQUE ACIDE	0,8	O			
5	J01MB07	FLUMEQUINE	1,2	O			
3	J01R	ASSOCIATIONS D'ANTIBACTERIENS					
4	J01RA	ASSOCIATIONS D'ANTIBACTERIENS					
5	J01RA02	SULFAMIDES EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES ANTIBACTERIENS (SAUF TRIMETHOPRIME)					
3	J01X	AUTRES ANTIBACTERIENS					
4	J01XA	GLYCOPEPTIDES ANTIBACTERIENS					
5	J01XA01	VANCOMYCINE	2	P			
5	J01XA02	TEICOPLANINE	0,4	P			
4	J01XB	POLYMYXINES					
5	J01XB01	COLISTINE	3 MU	P, INHAL solution			

Consommation des antibiotiques en réanimation

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration
4	J01XC	ANTIBACTERIENS STEROIDIENS				
5	J01XC01	FUSIDIQUE ACIDE	1,5	O, P		
4	J01XD	DERIVES IMIDAZOLES				
5	J01XD01	METRONIDAZOLE	1,5	P		
5	J01XD03	ORNIDAZOLE	1	P		
4	J01XE	DERIVES DU NITROFURANE				
5	J01XE01	NITROFURANTOINE	0,2	O		
4	J01XX	AUTRES ANTIBACTERIENS				
5	J01XX01	FOSFOMYCINE	8	P	3	O
5	J01XX04	SPECTINOMYCINE	3	P		
5	J01XX05	METHENAMINE	2	O (hippurate)	3	O (mandelate)
5	J01XX07	NITROXOLINE	1	O		
5	J01XX08	LINEZOLIDE	1,2	O, P		



RESUME

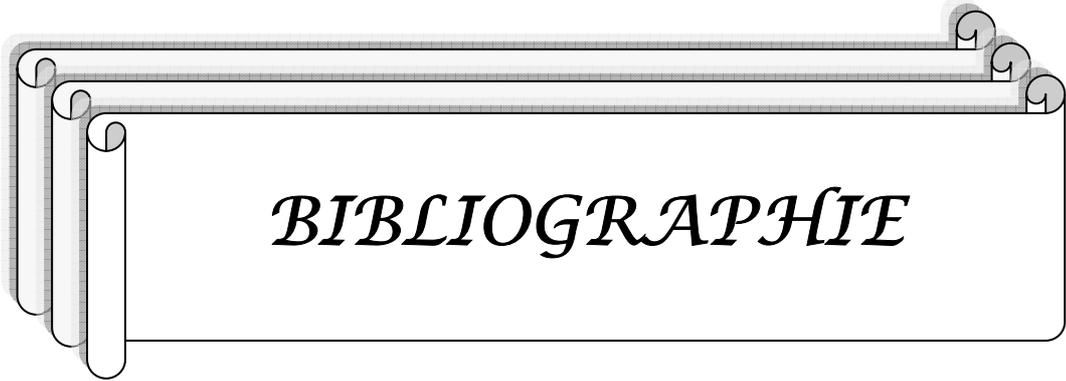
L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, est devenue un problème de santé publique préoccupant, en particulier en milieu de réanimation. Le suivi de la consommation des antibiotiques est indispensable pour contextualiser les pratiques médicales, en même temps, il s'inscrit dans un souci d'économie de la santé. Nous avons quantifié la consommation des antibiotiques et son coût direct au service de réanimation du CHU Mohammed VI, à travers une étude rétrospective sur 2 ans (2007 et 2008) 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). 557 malades étaient hospitalisés pendant l'année 2007, et 435 en 2008, réalisant 6248 journées d'hospitalisation sur la période de l'étude. La pathologie traumatique est le motif d'admission le plus fréquent. La consommation globale du service, sur les deux ans, est de 866 DDJ/1000JH. Le coût direct de l'antibiothérapie en 2007 est de 1.081.968 Dirhams, et de 941.750 Dirhams en 2008. Les antibiotiques utilisés en réanimation, occupent une part importante du budget pharmaceutique du CHU Mohammed VI, ainsi des actions de régulation de dépenses peuvent être menées à ce niveau. Des études complémentaires sur l'évolution des résistances bactérienne sont nécessaires pour déterminer l'impact de cette consommation sur l'écologie du service.

ABSTRACT

The emergence of bacteria resistant to antibiotics has become a major public health concern, particularly in intensive care units. Monitoring the consumption of antibiotics is essential to contextualize medical practices, and at the same time, it is a determinant of the economy of health. We quantified the consumption of antibiotics and its direct cost in the intensive care unit of the teaching hospital Mohammed VI, through a retrospective study over 2 years (2007 and 2008) where all patients hospitalized during this period are included. Data on antibiotic consumption were collected from the hospital pharmacy. The doses of antibiotics given are converted to defined daily doses (DDD), according to the WHO standards and the final result is expressed in DDD/1000 days of hospitalization (DH). 557 patients were hospitalized during the year 2007 and 435 in 2008, making 6248 days of hospitalization over the study period. Traumatic pathology is the most common reason for admission. Overall consumption of the service on the two years is 866 DDD/1000DH. The direct cost of antibiotic therapy is 1.081.968 Dirhams in 2007 and 941.750 Dirhams in 2008. The antibiotics used in intensive care, are an important part of the Pharmaceutical budget of the teaching hospital Mohammed VI, and actions of regulation of spending can be conducted at this level. Additional studies on the evolution of bacterial resistance are needed to determine the impact of this consumption on the ecology of the unit.

ملخص

يشكل ظهور وانتشار بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية، جزءا رئيسيا من مشاغل الصحة العمومية، وخاصة في أقسام الإنعاش. إن رصد استهلاك المضادات الحيوية يعتبر أمرا أساسيا لعقلنة الممارسات الطبية، وفي الوقت أنه ينخرط في نطاق ترشيد النفقات المخصصة للصحة. من خلال دراسة ممتدة على سنتين (2007- 2008) تم إنجازها بمصلحة الإنعاش بالمستشفى الجامعي محمد السادس، حاولنا رصد كميات المضادات الحيوية المستهلكة وتكاليفها المباشرة. قمنا بتحصيل المعلومات الخاصة بالمرضى من أرشيف المصلحة أما معطيات المتعلقة بالمضادات الحيوية فقد تم تجميعها من صيدلية المستشفى. جرعات المضادات الحيوية المقدمة من طرف الصيدلة للمصلحة، تم تحويلها إلى جرعات محددة يومية وذلك حسب معايير منظمة الصحة العالمية. النتيجة النهائية سوف يُعبر عنها بعدد الجرعات المحددة اليومية وذلك حسب أيام الاستشفاء. 557 مريضا أدخلوا للمصلحة خلال سنة 2007 و 435 خلال العام 2008 محققين 6248 يوم استشفاء خلال مدة الدراسة، وقد احتلت الرضوض والكدمات المرتبة الأولى في أسباب الاستشفاء. الاستهلاك العام للمصلحة خلال عامي الدراسة، قدر بـ 866 جرعة يومية محددة لكل 1000 يوم استشفاء، أما الثمن المباشر للعلاج بالمضادات الحيوية فقد وصل إلى 1.081.968 درهم خلال العام 2007 و 941.750 درهم خلال العام 2008. تشكل المضادات الحيوية المستعملة في قسم الإنعاش قدرا مهما من الميزانية المخصصة للأدوية بالمستشفى الجامعي محمد السادس، وبالتالي يمكن القيام بمجموعة من التدابير على هذا المستوى للتخفيف من العبء المالي الناتج عن استهلاك المضادات الحيوية. من جهة أخرى تجدر الإشارة إلى أنه يجب القيام بدراسات تكميلية لمعرفة مدى تأثير استهلاك المضادات الحيوية على ظهور بكتيريا مقاومة بالمصلحة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Harbarth S, Samore MH.**
Antimicrobial resistance determinants and future control.
Emerg Infect Dis 2005; 11: 794-801.
 2. **Ferlay N et al.**
Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français.
Méd mal infect 2003; 33: 84-92.
 3. **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.
 4. **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.
 5. **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.
 6. **Zambrowski J, et al.**
Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 430-5.
 7. **Montravers P.**
Impact économique des « mauvaises prescriptions ».
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 388-94.
 8. **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.
-

9. **McGowan J.**
Is antimicrobial resistance in hospital related to antibiotic use?
Bull NY Acad Med 1987; 63: 253-68.

 10. **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.

 11. **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.

 12. **Weinstein RA.**
Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics.
Emerg Infect Dis 2001; 7: 188- 92.

 13. **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.

 14. **Société Française d'Anesthésie Réanimation.**
Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves.
Ann Fr Anesth Réanim 2004; 23:1020-1026.

 15. **Brun-buisson Ch.**
Les infections nosocomiales.
Méd Mal Infect 1996; 26: 53-62.
-

16. **Nitenberg G, Blot F.**
Prévention des infections transmises par les dispositifs intravasculaires .
Rev Pneumol Clin 2001; 57: 101-112.

17. **Gauzit R.**
Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation.
Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 424-9.

18. **Hartmann B et al.**
Review of Antibiotic Drug Use in a Surgical ICU: Management with a Patient Data Management System for Additional Outcome Analysis in Patients Staying More Than 24 Hours.
Clin Therap 2004; 26: 915-24

19. **De With k et al.**
Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units.
J Hosp Infect 2006; 64: 231-37

20. **Mc Donald LC, Yu HT, Yin HC et al.**
Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals.
Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 565-71.

21. **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.

22. **Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD.**
Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units.
Int Care Med 2004; 30: 1089-1096.

23. **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.
24. **Patry I et al.**
Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français.
Méd Mal Infectieuses 2008; 38: 378-382.
25. **Goossens H.**
Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002) – author response.
J Antimicrob Chemother 2006; 58: 901-2.
26. **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.
27. **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.
28. **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.
29. **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.
-

30. **B. Bui-Xuan, J.M. Vedrinne, I. Mohammedi, I. Bobineau, P. Petit, P. Bouletreau.**
Infections nosocomiales en réanimation. Trois années de surveillance portant sur 815 patients de réanimation chirurgicale.
Méd Mal Infect 2000 ; 30: 520-7.

 31. **Delporte J.**
Aspects pharmaco-économiques de l'antibiothérapie à l'hôpital.
Rev Med Liège 1998; 53: 279-84.

 32. **Jeanne S.**
coût thérapeutique en réanimation chirurgicale.
Ann Fr Anesth Réanim 1998; 34, 121-2.

 33. **Birmingham MC, Hassett JM, Schentag JJ, Paladino JA.**
Assessing antibacterial pharmacoeconomics in the intensive care unit.
Pharmacoeconomics 1997; 12: 637-47.

 34. **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.

 35. **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.

 36. **American Thoracic Society.**
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.
-

37. **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.
38. **Clech C, Timsit JF, De Lassece 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.
39. **Alvarez Lerma F.**
Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group.
Int Care Med 1996; 22: 387-94.
40. **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.
41. **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.
42. **Chastre J, Fagon JY.**
Ventilator-associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
-

43. **Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Schentag JJ.**
Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients.
Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81.
44. **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.
45. **Pajot O, Regnier B.**
Échec de l'antibiothérapie en réanimation.
Réanimation 2007; 16: 179-192.
46. **Groupe Transversal Sepsis.**
Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant.
Réanimation 2007; 16 : 1-21.
47. **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.
48. **Weisfelt M, Beek D.**
Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases.
J Hosp Infect 2007; 66: 71-78.
-

49. **Pottecher T, Balabaud V.**
Méningites nosocomiales de l'adulte.
Ann Fr Anesth Réanim 1999; 18: 558-66.
50. **Conférences d'actualisation SFAR.**
prise en charge d'une pneumopathie communautaire grave.
(<http://sfar.org/index.shtml/>) 2000.
51. **Boyadjiev. I et al.**
Principes du traitement antibiotique des pneumonies post-opératoires en réanimation.
Méd Mal Infect 2008; 38: 61-62.
52. **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.
53. **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.
54. **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.
-

55. **2^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse.**
Antibiothérapie des voies urinaires.
Méd Mal Infect 1991 ; 21 : 51-4.
56. **Auboyer C et al.**
Infections urinaires en réanimation : diagnostic et traitement
Méd Mal Infect 2003; 33: 474-482.
57. **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.
58. **Mazuski JE.**
The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal
infections: evidence for the recommendations.
Surg Infect 2002; 3: 175-233.
59. **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.
60. **David C, Mc Gee D, Michael K.**
Preventing Complications of Central Venous Catheterization.
N Engl J Med 2003; 348: 1123-33.
61. **Pronovost P et al.**
An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU.
N Engl J Med 2006; 355: 2725-32.
62. **Rapin M, Regnier B, Brun Buisson C.**
L'infection en réanimation.
Collection d'anesthésiologie et de réanimation 1988, Masson éditeur Paris.
-

- 63. 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.
- 64. Carlet J.**
Les infections liées aux soins.
La Documentation Française Mars 2002. Editeur Actualités et Dossiers en Santé Publique.
- 65. Brun Buisson C et al.**
Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR.
Réanimation 2005; 14: 463-471.
- 66. 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.
- 67. Recommandations des experts de la SRLF.**
Prévention de la transmission croisée en réanimation.
Réanimation 2002; 11: 250-6.
- 68. Girou E et al.**
Comment diminuer en pratique les infections nosocomiales en réanimation ?
Réanimation 2008; 17: 275-279.
- 69. Secher I et al.**
Incidence des infections nosocomiales dans un service de réanimation polyvalente.
Méd Mal Infect 1996; 26: 488-95.
-

70. **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.
71. **Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D et al.**
An intervention to decrease catheter related bloodstream infections in the ICU.
N Engl J Med 2006; 355: 2725-32.
72. **Brown RB et al.**
A comparison of infections in different ICU, within the same hospital.
Crit Care Med 1985; 13: 472-6.
73. **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.
74. **Floret N et al.**
Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ?
Path Biol 2009; 57: 9-12.
75. **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.
76. **Olive DM, Bean P.**
Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms.
J Clin Microbiol 1999; 37: 1661-9.
-

77. **Guerrero G et al.**
Inhibition de l'adhésion bactérienne et prévention de la formation d'un biofilm.
Path biol 2008; 57: 36-43.
78. **Leroy O et al.**
Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation.
Réanimation 2006; 15: 159-167.
79. **Garraffo R, Lavrut T.**
Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation.
Réanimation 2005; 14: 264-275.
80. **Bradford PA.**
Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.
Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
81. **Nordmann P, Poirel L.**
Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes.
Clin Microbiol Infect 2002; 8: 321-31.
82. **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.
83. **Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS.**
Clinical implications of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia.
J Hosp Infect 2002; 52: 99-106.
-

84. **Struelens M, Byl B.**
Epidémies en réanimation : identification et prise en charge.
Paris Masson; 2002: p. 79-86.
85. **Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, et al.**
Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition.
Clin Infect Dis 1996; 22: 430-6.
86. **Gori A, Espinasse F, Deplano A, Nonhoff C, Nicolas MH, Struelens MJ.**
Comparison of pulsed-field gel electrophoresis and randomly amplified DNA polymorphism analysis for typing extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*.
J Clin Microbiol 1996; 34: 2448-53.
87. **Lucet JC, Decré D, Fichelle A, Joly Guillou ML, Pernet M, Deblangy C, et al.**
Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital.
Clin Infect Dis 1999; 29: 1411-8.
88. **Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL.**
A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure.
J Hosp Infect 2001; 49: 183-92.
89. **Rodriguez Villalobos H, Struelens MJ.**
Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur.
Réanimation 2006; 15: 205-213.
90. **Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al.**
Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant Gram-negative bacilli.
Ann Intern Med 1989; 110: 873-81.
91. **Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR.**
Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit.
Clin Infect Dis 2001; 33: 126-8.

92. **Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP.**
Implementing antibiotic practice guidelines through computer – assisted decision support: clinical and financial outcomes.
Ann Intern Med 1996; 124: 884–90.
93. **Casewell MW, Hill R.**
The Carrier state: Methicillin resistant Staphylococcus Aureus.
J Antimicrob Chemother 1986; 18: 1–12.
94. **Sbarbaro JA.**
Can we influence prescribing patterns?
Clin Infect Dis 200; 33: 240–4.
95. **American Thoracic society.**
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.
96. **Girault C, Tamion F, Beduneau G.**
Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation.
Rev Mal Respir 2006; 23: 27–43.
97. **Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH.**
Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator–associated pneumonia.
Crit Care Med 2001; 29: 1109–15.
98. **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.
-

99. Kollef MH, Fraser VJ.

Antibiotic resistance in the intensive care unit setting.

Ann Intern Med 2001; 134: 298-314.

100. Sanders WE, Sanders CC.

Circumventing antibiotic resistance in specialized hospital units.

Clin Microbiol Infect 1997; 3: 272-3.
