

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵔⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵔⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté et soutenu publiquement

Le 16 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Evaluation de la consommation des antibiotiques au
service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

MOKRANI Sadjia

HAMDANI Sylia

Promotrice : Dr MAKHLOUFI Amel

Co-promoteur : Dr SAÏDI Fazilet

Membres du jury :

Dr. AZZAM	MAHU Faculté de Médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr. MAKHLOUFI	AHU Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Dr. SAÏDI	MAHU Faculté de Médecine	UMMTO	Co-promoteur
Dr. KITOUS	MAHU Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr. DERRIDJ	MAHU Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr. IBOUKHOULEF	MAHU Faculté de médecine	UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

Je dédie ce travail

A Mes chers parents MOKRANI Mohammed et CHIKHAOUI Zohra

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Mon très cher père, Tu aurais tellement voulu être présent aujourd'hui, j'espère que tu es fier de moi. *Que dieu t'accueille dans son vaste paradis paix a ton âme papa*

A ma très chère mère, Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie.

A mes très chères sœurs (Fatma, Malika, Fadila, Aziza, Hakima)

Merci pour votre présence et vos conseils pendant toutes ces années. Pour tout votre amour et pour être toujours là pour moi dans tous les domaines.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour fraternel, de mon profond attachement et mes souhaits de succès et de bonheur pour chacun de vous. Jamais je n'oublierai l'appui que vous me prodiguez chaque fois que j'en ai besoin. Que Dieu vous protège.

A mon beau frère LADJALI Hakim

Plus qu'un beau-frère, tu étais toujours là pour moi, pour me soutenir, m'encourager, j'espère pouvoir te récompenser un jour pour tous tes efforts.

A mes neveux (Yanis et Mathis) et nièces (Sandrine Kenza et Céline)

Je vous aime plus que tous au monde, que dieu vous garde pour moi mes chers petits anges je vous aime très fort. ♥

A toute la famille MOKRANI

A ma promotrice Dr MAKHLOUFI et ma copromotrice Dr SAIDI

Vous n'avez pas cessé de m'encourager. Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, pour votre soutien et votre serviabilité.

Pour mes très chères amies et amis

SADJOU

DEDICACES

A la mémoire de ma chère mère

En nous quittant pour toujours, tu nous as laissé un peu trop tôt. De ton vivant tu as toujours œuvré pour ma réussite et voilà que tu ne peux pas assister à ce grand jour, fruit de tes efforts. Aujourd'hui nous te pleurons encore, dans notre cœur, l'oubli n'a pas de place pour toi, Chère mère. Que ton âme repose en paix.

A mon cher père

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour mon éducation. Tu as toujours souhaité le meilleur pour moi. Tu as fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques que moraux à notre égard. Vous n'avez jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi. C'est grâce à tes percepts que j'avais appris à compter sur moi-même.

A mon amour, mon cher époux

Tu es toujours là pour moi. Tu es cette lumière dans les jours sombre qui me fait avancer Tu a fais de ma vie un simple rêve magnifique Une présence chaleureuse, bienveillante, qui embellis ma vie.

A ton aide inestimable, tes précieux conseils et suggestions ainsi que ton soutien moral durant la réalisation de ce travail.

Je t'aime pour tout ce que tu es, tout ce que tu as été et tout ce que tu seras

A mon fils SAMY

A mon enfant, Tel un petit éclat de joie, Tel un sourire rempli d'amour, Tu es l'heureux événement

Qui a inondé nos cœurs d'amour, Petit être, petit chou, Pour moi tu représente tout Je suis fière d'être ta maman, je serais toujours là près de toi, pour te rendre heureux et t'aimer à jamais

Ames sœurs

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour, de mon profond attachement et mes souhaits de succès et de bonheur pour chacun de vous. Jamais je n'oublierai l'appui que vous me prodiguez à chaque fois que j'en ai besoin. Que Dieu vous protège.

A ma tante Hassina

Quoique tu ne sois ma mère biologique, tu as toujours été la pour moi, de même qu'au cours de l'élaboration de ce travail, vous n'avez point hésité à me soutenir et m'encourager pour aller de l'avant. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime

A ma belle famille

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible. Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, Bonheur et prospérité

A ma promotrice Dr MAKHLOUFI et ma copromotrice Dr SAIDI

Vous n'avez pas cessé de m'encourager. Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, pour votre soutien et votre serviabilité.

A mes amies en particulier, à ma chère Sarah, et à tous mes collègues de promotion de pharmacie 2011.

À toutes les personnes qui me sont chères

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

HAMDANI SYLIA

REMERCIEMENTS

Nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous a donné le courage et la volonté de mener à bien notre travail.

Ainsi que nos familles de nous avoir soutenus et supporter pendant notre cursus universitaire.

Dr MAKHLOUFI

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger et d'encadrer ce travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien pendant la réalisation de ce mémoire. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Nous garderons un excellent souvenir de votre extrême gentillesse. Nous n'aurons pas assez de ces quelques lignes pour vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

Dr SAIDI

Un grand merci à celle qui n'a pas cessé de nous encourager pour réaliser ce travail du début jusqu'à sa fin. Nos remerciements les plus sincères pour votre aide, votre écoute et vos conseils toujours pertinents. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Dr AZZAM

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de mémoire, d'avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes vos remarques et critiques, Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Dr KITOUS

Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Il était important à nos yeux de pouvoir présenter ce travail à vous. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger notre mémoire. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Dr DERRIDJ

Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail, mais aussi de vos conseils, orientations et encouragements depuis le début de stage de la clinique dans le cadre de l'internat. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Dr IBOUKHOULEF

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de mémoire. Veuillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

Nous tenons nos sincères reconnaissances pour tous les pharmaciens particulièrement nos camarades de notre promotion, tout le personnel du service de la Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou ayant contribué à la réalisation de cette étude.

Nous souhaitons ainsi, remercier toute personne qui a collaboré de près ou de loin pour le bien de ce travail.

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Sommaire	
Abréviations	
La liste des figures	
La liste des tableaux	
Introduction et Problématique.....	1
Objectifs.....	3
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES	
1. Historique.....	4
2. Définition	5
3. Classification.....	5
4. Les paramètres d'activité d'un ATB.....	5
4.1. Spectre d'activité	5
4.2. Bactériostatique et bactéricide	6
5. Pharmacocinétique des ATBs.....	9
6. Mécanisme d'action des principaux ATBs.....	11
6.1. Rappel sur l'anatomie et la physiologie bactérienne.....	11
6.2. Mode d'action des ATBs	12
CHAPITRE II GÉNÉRALITÉS SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES	
1. Définition	17
2. Epidémiologie	17
3. Etiologie	17
3.1. L'agent infectieux.....	18
3.2. Le mode de transmission	18
3.3. Réceptivité du patient	19
CHAPITRE III LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES	
1. Définition de la résistance.....	21
2. Types de résistances.....	21
3. Mécanisme de résistance.....	22
3.1. Mécanisme génétique	22
3.2. Mécanisme biochimique	22
4. Profil de résistance	25
5. La multirésistance	26
5.1. Les principales bactéries multirésistantes.....	26
CHAPITRE VI LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES	
1. Antibiothérapie	30
1.1. Antibioprophylaxie	30
1.2. Antibiothérapie curative	30
1.3. Association d'ATBs	31

2. Les règles générales de prescription.....	31
3. Indicateurs de surveillance de la consommation ATBs à l'hôpital.....	33
3.1. La Dose Définie Journalière (DDJ) traduction de la Defined Daily Dose (DDD)....	33
4. Recommandations.....	35
PARTIE PRATIQUE	
1. Matériels et méthodes	39
1.1. Type et période de l'étude	39
1.2. Le lieu de l'étude	39
1.3. La population de l'étude	39
1.4. Collecte de données	39
1.4.1. Volet identification.....	39
1.4.2. Volet clinique	39
1.4.3. Volet antibiothérapie	40
1.4.4. Volet infection nosocomiale.....	40
1.5. Déroulement de l'étude.....	40
1.6. Critères de jugement.....	40
1.7. Moyens humains et matériels.....	42
1.8. Considérations éthiques.....	42
1.9. Saisie et analyse statistique des données.....	42
2. Résultats	44
2.1. Description de la population.....	44
2.1.1. Répartition selon le sexe	44
2.1.2. Répartition selon l'âge	44
2.1.3. Répartition selon les comorbidités associées	45
2.1.4. Selon le mode d'admission au service	46
2.1.5. Selon le motif d'admission.....	47
2.1.6. Selon le diagnostic retenu	47
2.1.7. La durée moyenne du séjour (DMS)	48
2.1.8. Selon l'évolution des patients	48
2.2. Description de la consommation des ATBs au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou	48
2.2.1. Indication de la prescription d'ATBs	49
2.2.2. Le type des infections traitées au service de Réanimation Médicale	49
2.2.3. Modalités de prescription	50
2.3. L'évaluation de l'indication de la prescription d'ATBs	53
2.3.1. L'évaluation globale de l'indication de la prescription d'ATBs.....	53
2.3.2. Patients mis sous Antibiotrophylaxie à l'admission.....	54
2.3.3. Patients sous antibiothérapie curative à l'admission.....	57
2.4. La survenue de l'IN au cours de l'hospitalisation	59
2.4.1. Le Ratio d'infection	59
2.4.2. Le délai moyen d'apparition	59

2.4.3.	Le site d'infection.....	59
2.4.4.	Les germes isolés	60
2.4.5.	Répartition des micro-organismes isolés selon les sites d'infections.....	61
2.4.6.	Germe et multirésistance	62
2.4.7.	Le nombre moyen de cures d'ATBs prescrits au cours de l'IN.....	62
2.5.	Analyse bivariée entre Les facteurs de risque et la survenue de l'IN	62
2.5.1.	Selon la provenance du patient.....	62
2.5.2.	Selon la comorbidité.....	62
2.5.3.	Selon la présence de dispositifs invasifs	63
2.5.4.	Le nombre de classes ATBs consommés	64
2.5.5.	Durée moyenne de l'Antibiothérapie et IN.....	64
2.5.6.	Consommation d'ATBs en DDJ selon la présence de l'IN.....	64
2.6.	Analyse bivariée entre Les facteurs de risque et l'émergence de BMR.....	65
2.6.1.	Selon la provenance du patient.....	65
2.6.2.	Selon la comorbidité.....	65
2.6.3.	Selon la présence de dispositifs invasifs	65
2.6.4.	Selon le nombre de classes ATBs consommées.....	66
2.6.5.	Selon la durée d'Antibiothérapie.....	67
2.6.6.	Selon la Consommation d'ATBs en DDJ/Patient	67
2.7.	Analyse multivariée.....	68
2.8.	Le coût des ATBs consommés	69
2.8.1.	Le coût direct par famille et molécule d'ATB	69
2.8.2.	Le coût pharmaceutique moyen des ATBs.....	70
2.8.3.	Le coût de l'antibiothérapie de l'IN	70
3.	Discussion	71
CONCLUSION		
BIBLIOGRAPHIE		
ANNEXES		

Abréviations

AARN : Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques

ABR : Acinetobacter Baumannii Résistant

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ARNm : Acide Ribo-Nucléique messenger

ATB : Antibiotique

ATBP : Antibioprophylaxie

ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique

BGP : Bactérie Gram Positif

BGN : Bacille Gram Négatif

BLSE : Bêtalactamases à Spectre Etendu

BMR : Bactéries Multirésistantes

CGP : Cocci Gram Positif

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DA : Dinar Algérien

DDD : Defined Daily Dose

DDJ : Dose Définie Journalière

DHPS : dihydropteroate-synthétase

DHFR : DiHydroFolate-Réductase

DMS : Durée Moyenne de Séjour

EPH : Etablissement Public Hospitalier

ERC : Entérobactéries Résistantes aux Céphalosporines de 3^{ème} génération

ERV : Entérocoque Résistant à La Vancomycine

H : Heure

HCASE : Hypersécrétion de Céphalosporinase

IN : Infection Nosocomiale

JH : Journée d'Hospitalisation

LPS : LipoPolySaccharide

MLS : Macrolides-Lincosamimides-Streptogramines

MOY : Moyenne

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PAB : Para-Amino-Benzoïque

PAR : *Pseudomonas Aeruginosa* multirésistant

PLP : Protéine Liant les Pénicillines

Raisin : Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections nosocomiales

SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline

% : pour cent

La liste des figures

Figure 1. Docteur ALEXANDER FLEMING [12].	4
Figure 2. Détermination de la CMI sur milieu liquide[23].	6
Figure 3. Détermination de la CMI sur milieu solide [24].	7
Figure 4. Antibiogramme [26].	8
Figure 5. Effet bactéricide concentration-dépendant, temps-dépendant [28]	9
Figure 6. Anatomie générale d'une bactérie[30].	11
Figure 7. Schéma comparatif de la paroi bactérienne gram positif et gram négatif[32].	12
Figure 8. Mécanisme d'action des ATBs sur la bactérie[34].	13
Figure 9. Organigramme de la transmission de l'IN[51].	20
Figure 10. Les mécanismes de résistances aux ATBs[58].	22
Figure 11. Le mécanisme de résistance aux ATBs par la modification des PLP au niveau de la bactérie[59].	23
Figure 12. L'action des enzymes β -lactamase sur les ATBs agissant sur la bactérie[62].	24
Figure 13. Le mécanisme de résistance par modification des porines de la membrane bactérienne[63].	24
Figure 14. Le mécanisme d'efflux exercé par la bactérie sur l'ATB[65].	25
Figure 15. Staphylococcus aureus, vu en microscopie électronique[69].	26
Figure 16. Pseudomonas aeruginosa, vu en microscopie électronique à balayage[70].	27
Figure 17. Escherichia coli, vu en microscopie électronique[72].	27
Figure 18. Acinetobacter baumannii, vu en microscopie électronique à balayage[74].	28
Figure 19. Enterococcus faecium, vu en microscopie électronique à balayage[75].	29
Figure 20. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation, sexe..	44
Figure 21. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon les tranches d'âge.	44
Figure 22. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon les comorbidités associées.	45
Figure 23. Représentation des patients hospitalisés en Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le mode d'admission.	46
Figure 24. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de hospitalisés en Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le mode d'admission.	47
Figure 25. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le diagnostic retenu.	47
Figure 26. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le mode de sortie.	48
Figure 27. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon la prescription d'ATBs à l'admission.	48
Figure 28. Représentation des patients hospitalisés en Réanimation Médicale CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon l'indication de la prescription des ATBs.	49
Figure 29. Représentation graphique des infections traitées au service de Réanimation.	49
Figure 30. Représentation graphique du nombre de classes d'ATBs prescrites.	50

Figure 31.Représentation graphique des voies d'administration utilisées au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017.	50
Figure 32. Représentation graphique de l'évaluation globale de la prescription d'ATBs.	53
Figure 33. Représentation graphique de l'évaluation de la prescription de l'Antibioprophylaxie.	55
Figure 34. Représentation graphique des germes isolés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017.	60
Figure 35. Répartition des micro-organismes, selon les différents sites surveillés.....	61
Figure 36. Représentation graphique des germes isolés, selon la multirésistance.	62

La liste des tableaux

Tableau I. Répartition des ATB prescrits chez les patients par famille et par molécule.	51
Tableau II. Consommation des ATBs rapportée aux journées d'hospitalisation.	52
Tableau III. Représentation des critères d'évaluation de la prescription des ATB.....	53
Tableau IV. Représentation des patients sous Antibioprophylaxie à l'admission selon les Comorbidités associées	54
Tableau V. Représentation des patients mis sous Antibioprophylaxie à l'admission selon les dispositifs invasifs.	54
Tableau VI. Représentation des critères d'évaluation de l'ATBP réévaluée à 48-72h.....	55
Tableau VII. Représentation des patients sous antibiothérapie curative à l'admission selon les comorbidités associées.	57
Tableau VIII. Représentation des patients sous antibiothérapie curative à l'admission selon les dispositifs invasifs.	57
Tableau IX. Représentation des paramètres et critères d'évaluation de l'antibiothérapie curative.	58
Tableau X. Représentation des patients infectés selon le nombre d'infections contractées. ..	59
Tableau XI. La répartition des IN selon les différents sites anatomiques.	59
Tableau XII. Répartition des patients infectés selon la provenance.....	62
Tableau XIII. Répartition des patients infectés selon la comorbidité	63
Tableau XIV. Répartition des patients infectés selon la mise en place de dispositifs invasifs	63
Tableau XV. Répartition des patients infectés selon chaque dispositif invasif.....	63
Tableau XVI. Répartition des patients infectés selon le nombre de classes d'ATBs consommées	64
Tableau XVII. Répartition des patients infectés selon la durée moyenne de l'antibiothérapie	64
Tableau XVIII. Répartition des patients infectés selon le taux de consommation en DDJ	64
Tableau XIX. Répartition des patients infectés à BMR selon la provenance	65
Tableau XX. Répartition des patients infectés à BMR selon la comorbidité.....	65
Tableau XXI. Répartition des patients infectés à BMR selon la présence de dispositifs invasifs	65
Tableau XXII. Répartition des patients infectés à BMR selon chaque dispositif invasif	66
Tableau XXIII. Répartition des patients infectés à BMR selon le nombre de classes d'ATBs consommées	66
Tableau XXIV. Répartition des patients infectés à BMR selon la durée d'antibiothérapie	67
Tableau XXV. Répartition des patients infectés à BMR selon la consommation d'ATBs en DDJ.....	67
Tableau XXVI. 1 ^{er} modèle d'analyse multivariée des facteurs de risque de la survenue de l'IN	68
Tableau XXVII. Modèle final d'analyse multivariée des facteurs de risque de la survenue de l'IN	68
Tableau XXVIII. Représentation du cout direct des familles et molécules d'ATB consommés.	69
Tableau XXIX. Répartition des patients infectés selon le coût de l'antibiothérapie.	70

Introduction

La découverte et le développement des antibiotiques (ATBs) constituent un progrès scientifique majeur du 20^{ème} siècle, révolutionnant l'histoire de la médecine en permettant de diminuer la mortalité causée par de nombreuses maladies bactériennes. Cependant leur utilisation massive, répétée et parfois inappropriée en santé humaine et animale, a favorisé l'émergence de souches bactériennes résistantes. Le mésusage des ATBs par le biais de posologie ou de durée de traitements inadaptés, a également contribué au développement de ces résistances.

Les résistances bactériennes sont devenues une préoccupation majeure dans le monde ; elles représentent une menace pour la santé publique, conjuguée à l'absence de découverte de nouvelles classes thérapeutiques ; depuis 1998 seulement deux molécules possédant un nouveau mécanisme d'action ont été commercialisées: le Linézolide et la Daptomycine. Ces résistances bactériennes pourraient conduire dans les prochaines années à une augmentation du nombre d'infections bactériennes difficiles à soigner. En 2011 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié un rapport qui révèle que cette grave menace n'est plus une prévision, mais bien une réalité pour chaque région du monde[1].

La Réanimation constitue l'épicentre de la résistance bactérienne aux ATBs, et restera la discipline médicale où les infections à Bactéries Multirésistantes (BMR) sont les plus fréquentes. L'enquête de prévalence des Infections Nosocomiales (IN) réalisée en France, en 2012, a montré que les services de Réanimation étaient les plus touchés avec une prévalence de 26.3% [2]. Ceci est lié à la conjonction de la fréquence d'utilisation des dispositifs invasifs, de la réduction des défenses associées à l'immunodépression et de la grande fréquence de prescription d'ATBs : selon le rapport réalisé par le Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (ATB-Raisin), en France, en 2010, les plus importantes consommations d'ATBs étaient observées en Maladies Infectieuses (1646 DDJ / 1 000JH) et en Réanimation (1 522 DDJ/1 000 JH)[3], contribuant ainsi au maintien de taux élevés de BMR et à l'émergence de nouvelles résistances.

Par ailleurs, cette surconsommation est responsable d'un accroissement des dépenses de santé, les antibiothérapies représentent 20 à 50% des dépenses pharmaceutiques hospitalières[4], les ATBs et les antifongiques représentent 25 % de ces dernières en Réanimation Médicale et 12.5 % en Réanimation Chirurgicale[5].

En réponse à cette « crise des antibiotiques », les Sociétés savantes et les pouvoirs publics ont initié en France, dès les années 1990 des actions de surveillance des consommations d'ATBs et de l'écologie bactérienne. Ils ont également mis en place des programmes de promotion du bon usage des ATBs, luttant contre la surconsommation des ATB et leurs prescriptions inappropriées, afin de limiter l'émergence et la diffusion de souches bactériennes résistantes et de préserver l'efficacité des ATBs à notre disposition[6].

En Algérie, dans un contexte caractérisé par un mésusage des ATBs, peu de données sont disponibles sur la consommation hospitalière des antibiotiques; parallèlement des données récentes sur les résistances aux antibiotiques indiquent une situation inquiétante. En effet, ces dix dernières années ont été marquées par l'émergence et la dissémination de nouveaux gènes de résistance notamment dans le nord du pays[7].

Face à cette situation, une réflexion sur une meilleure utilisation des ATBs et la mise en place d'une politique pertinente de la surveillance de la résistance, s'est imposée afin de limiter la circulation des souches multirésistantes, en particulier la création du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN) en 2002[8].

A l'exception de quelques études ponctuelles qui ont objectivé une consommation de 1547.5/1000JH au service de Réanimation Médicale[8], les données concernant la consommation des ATBs en milieu hospitalier au niveau national, notamment au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou manquent; Ce qui a incité à mener une étude portant sur l'évaluation de la consommation des ATBs; le choix s'est porté sur le service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, grand consommateur de soins, en particulier d'ATBs de part le profil des patients (morbidity lourde, durée moyenne de séjour (DMS) élevée, dispositifs invasifs,...).

Objectifs

Objectif principal

- Evaluer la consommation des antibiotiques (ATBs) au service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou.

Objectifs secondaires

- Décrire les infections nosocomiales (IN) contractées au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou.
- Identifier les facteurs de risques (notamment la consommation des ATBs) incriminés dans l'apparition des IN.
- Identifier les micro-organismes responsables de la survenue de l'IN.
- Estimer le coût de l'antibiothérapie au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I
GÉNÉRALITÉS SUR LES
ANTIBIOTIQUES

1. Historique

En 1889, PAUL VUEILLEMEN introduit le terme ‘antibiose’ pour décrire le principe actif d’un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie. En 1897, ERNEST DUCHESNE envisagea de faire une activité des moisissures à des fins thérapeutiques, mais son idée ne se mettra en place qu’au XX^{ème} siècle à la suite de la découverte du docteur ALEXANDER FLEMING : en 1929, il remarqua qu’une de ses cultures de staphylocoques est en partie décimée : les bactéries ont été contaminées par les moisissures *penicillium notatum*, il constata aussi qu’elle ne se développe plus là où la moisissure prolifère[9].

Il formule alors l’hypothèse que cette dernière synthétise une substance « la pénicilline » qui bloque le développement de la bactérie. Il essaye alors d’extraire le principe actif des moisissures, mais toutes ces tentatives se soldent par des échecs.

Dix ans plus tard, le biochimiste American RENE DUBOS isole le premier antibiotique (ATB) : Gramicidine, celle-ci produite par des bactéries du sol, tue les pneumocoques. Pourtant, ce premier ATB reste extrêmement difficile à purifier et hautement toxique[10].

Le premier ATB synthétisé a été créé par un biochimiste allemand GERHARD DOMAGK. en 1932, il a découvert qu’un colorant le sulfamidochrysoidine avait un effet sur les streptocoques. Il a alors tout de suite breveté sous le nom prontosil ; d’ailleurs il a reçu le Prix Nobel pour sa découverte en 1939. En découvrant l’hémisynthèse, il a ouvert la voie à l’antibiothérapie moderne[11].



Figure 1. Docteur ALEXANDER FLEMING [12].

2. Définition

Les ATBs (du grec anti : « contre », et bios : « la vie »[13]) sont des substances naturelles d'origine biologique élaborées par un organisme vivant, substances chimiques produites par synthèse ou substances semi synthétiques obtenues par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant une activité antibactérienne.

Ils sont capables d'inhiber spécifiquement la croissance des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire (effet bactéricide) sans nuire à l'organisme[14–16].

3. Classification

La classification des ATBs peut se faire selon les critères suivants :

- L'origine

Les ATBs d'origine biologique : ils sont obtenus à partir d'autres micro organismes.

Les ATBs d'origine synthétique : ils sont obtenus par synthèse pure ou en association à des produits de synthèse ou à des produits biologiquement obtenus (semi synthétique) [17];

- Mode d'action

Plusieurs mécanismes d'action, on cite la paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques [18];

- Spectre d'activité

Chaque ATB est caractérisé par un spectre qui correspond à l'éventail des germes qu'il peut toucher. On a ainsi des ATBs à spectre très large, large, moyen, ou étroit [19];

- Structure chimique

Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse. La classification selon la nature chimique nous permet de classer les ATBs en familles (bêta – lactamines, aminosides , tétracyclines ...) [20].

4. Les paramètres d'activité d'un ATB

4.1. Spectre d'activité

Le spectre d'activité représente l'ensemble des espèces bactériennes sur les quelles cet ATB est actif ce qui permet de distinguer différentes famille d'ATBs ; lorsqu'un ATB est actif sur un grand nombre d'espèces on parle d'ATB à large spectre, exemple : Céphens, et dans le cas contraire c'est-à-dire qu'il est actif sur un nombre limité d'espèces, on parle d'un ATB à spectre étroit, exemple : Pénicilline M.

4.2. Bactériostatique et bactéricide

L'action des ATBs sur les germes peut prendre deux aspects: bactériostase et bactéricidie. En réalité ces deux aspects sont complémentaires et ne sont que des degrés différents d'une seule et unique espèce bactérienne[21].

4.2.1. Bactériostase

C'est l'arrêt du développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance. Cette activité est estimée in vitro par la mesure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). L'inhibition cesse dès que l'ATB disparaît, et la croissance peut alors reprendre [22].

4.2.1.1. La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

C'est la concentration minimale d'ATB permettant d'inhiber la multiplication bactérienne après 18 à 24h de contact à 37° C.

La détermination de CMI s'effectue par la méthode de dilution.

- Sur milieu liquide

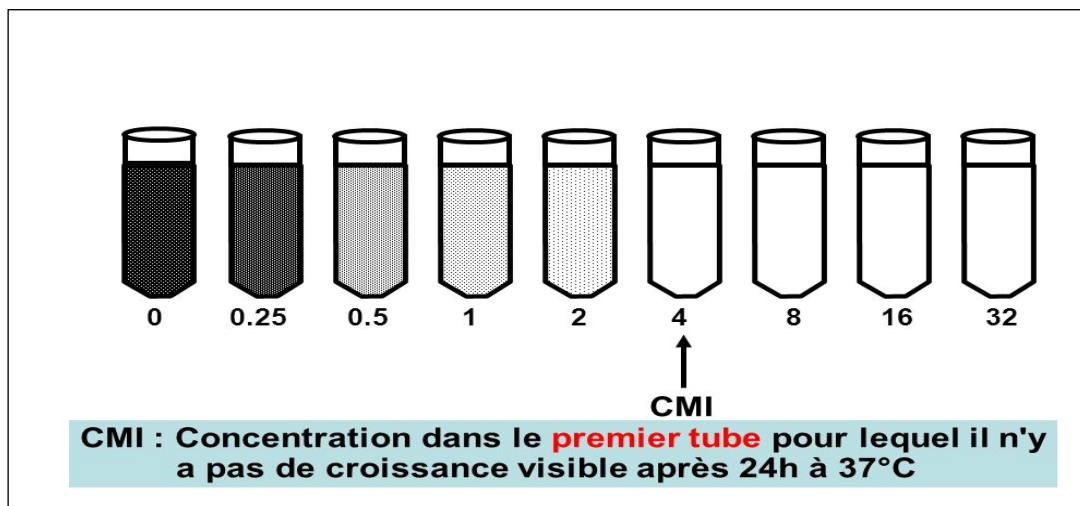


Figure 2. Détermination de la CMI sur milieu liquide[23].

- Sur milieu solide

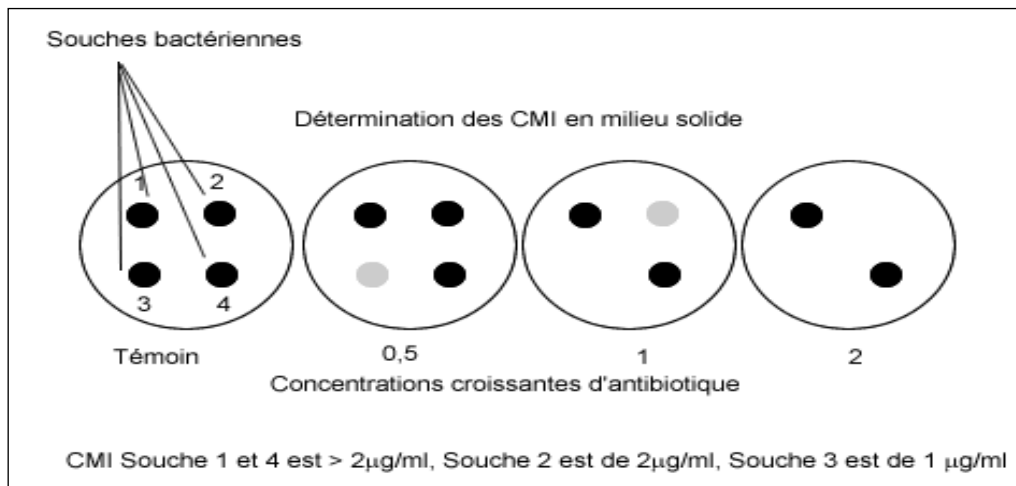


Figure 3. Détermination de la CMI sur milieu solide [24].

Ou avec méthode plus simplifiée qui consiste à utiliser des bandelettes E-test.

4.2.1.2. Antibiogramme

La détermination de la CMI n'est utilisée en pratique que pour des cas particulier. En routine, on utilise une méthode plus approximative : un antibiogramme.

L'antibiogramme technique de laboratoire vise à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs ATBs, repose sur la compétition entre la croissance d'une souche bactérienne et la diffusion d'un ATB à partir d'un disque de papier pré imprégné de l'ATB, dans un milieu gélosé.

La mesure du diamètre permet de classer les bactéries en S (sensibles) R (résistantes) I (intermédiaires) vis-à-vis l'ATB, en comparant les résultats obtenus en CMI avec des concentrations critiques définies par la société savante de microbiologie[25].

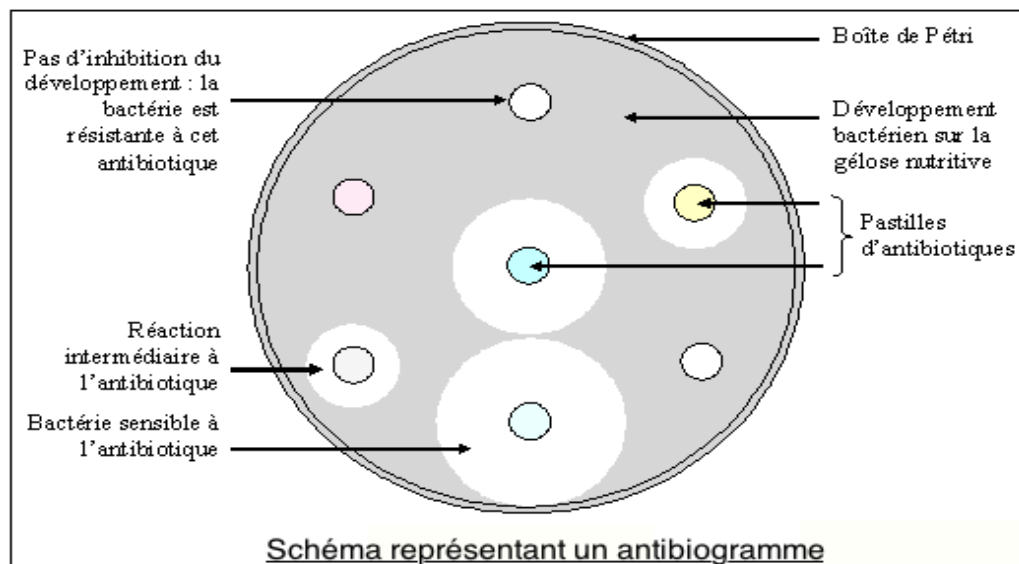


Figure 4. Antibiogramme [26].

4.2.2. Bactéricidie

La bactéricidie est l'arrêt du développement des micro-organismes par mort cellulaire avec/ou sans lyse. Cette activité est estimée in vitro par la mesure de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB). Pour mettre en évidence un effet bactéricide, il faut dénombrer les bactéries avant et après le contact avec l'ATB [22].

4.2.2.1. Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

On appelle concentration minimale bactéricide (CMB) la concentration d'ATB qui laisse moins de 0.01 % de survivants après 18h à 24h de culture à 37°C. Les ATBs classés comme bactéricides sont ceux pour lesquels il y a peu d'écart entre la CMI et la CMB [21].

4.2.2.2. Effet bactéricide concentration-dépendant, temps-dépendant

Effet Bactéricide de certains ATBs est concentration-dépendant (ex : Aminosides et Fluoroquinolones), ce qui implique que l'activité bactéricide croît avec la concentration de l'ATB ; pour d'autres, il est temps-dépendant (ex : Bêtalactamines et Glycopeptides) implique que l'effet bactéricide dépend de la durée pendant laquelle les concentrations demeurent supérieures à la CMB [27].

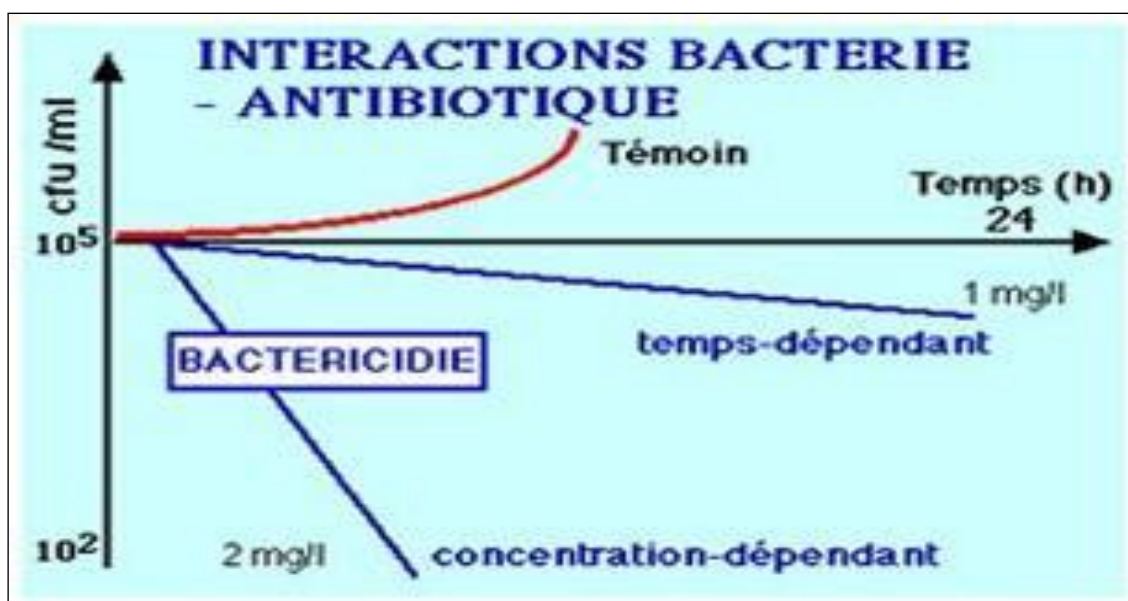


Figure 5. Effet bactéricide concentration-dépendant, temps-dépendant [28]

5. Pharmacocinétique des ATBs

Pour éradiquer une infection, l'ATB doit parvenir à son site d'action, c'est à dire atteindre les germes situés dans une structure donnée d'un organe, dans une cellule ou dans des liquides extra/péri-cellulaires, à des concentrations adéquates et cela pendant le temps nécessaire. Ce passage du lieu d'administration jusqu'au site(s) d'action se fait en quatre phases différentes :

5.1. Absorption

L'absorption d'une molécule, c'est à dire son passage du site d'administration à la circulation sanguine est en fonction à la fois des propriétés de la molécule et des modalités d'administration notamment de la voie (orale, parentérale) et de la formulation du médicament.

Certaines classes d'ATBs ont une bonne absorption digestive (Macrolides, Tétracyclines, Sulfamides); pour d'autres classes, l'absorption est nulle (Aminosides, Polypeptides), la voie parentérale peut être nécessaire dans le cas d'un produit irritant (exemple : Vancomycine) ou pour obtenir un effet systémique. Enfin, dans certaines classes d'ATBs (Bêtalactamines) certaines molécules sont bien absorbées, ce qui permet l'administration orale alors que d'autres devront être injectées; pour les ATBs administrés par voie orale, il peut exister des interactions gênantes, ainsi l'absorption des Tétracyclines est très diminuée par l'ingestion concomitante de sels d'aluminium, de fer ou de calcium. L'absorption peut aussi être modifiée (en plus ou en moins) lorsqu'il existe chez un malade une pathologie du tube digestif [41].

5.2. Distribution

L'ATB parvient au site de l'infection plus ou moins bien : certains organes sont mieux irrigués que d'autres ; le site même de l'infection peut être mal irrigué. Les germes peuvent être situés dans le sang, dans les espaces extracellulaires, ou à l'intérieur de cellules qui les ont phagocyté. Lorsque le passage de l'ATB du sang vers un site d'infection se fait par diffusion passive, Il se fera d'autant mieux que le gradient des concentrations entre le plasma et les tissus sera important. Si les bactéries se développent à l'intérieur de cellules, il faudra que les ATBs puissent y parvenir, sous une forme active ; un pH intra cellulaire plus ou moins acide ou basique modifie la vitesse de traversée des membranes par des molécules, plus ou moins ionisées ; les Quinolones, la Rifampicine, l'Isoniazide, l'association Sulfaméthoxazole Triméthoprimé pénètrent particulièrement bien[41,42].

5.3. Transformation

Comme tous les médicaments, les ATBs peuvent subir des transformations, en métabolites, actifs ou non sur les bactéries, toxiques ou non (c'est à dire induisant des effets indésirables). Les substances actives peuvent être métabolisées par différents organes (foie, rein, poumon). Certaines molécules sont rapidement dégradées en métabolites inactifs (Chloramphénicol, Erythromycine et Rifampicine), tandis que d'autres sont peu métabolisées (Pénicilline, certaines Céphalosporines, Aminosides, Tétracyclines et Polymyxines) [41,42].

6.4. Elimination

L'élimination des ATBs se fait par deux voies principales urinaire (Pénicillines, Aminosides, Sulfamides,...) et biliaire (Thiamphénicol)[41,42]

6. Mécanisme d'action des principaux ATBs

6.1. Rappel sur l'anatomie et la physiologie bactérienne

La bactérie est une cellule autonome procaryote. Elle est entourée par la paroi, une structure rigide, qui lui donne sa forme (cocci, bacille, coccobacille...). La structure de la paroi varie selon que la bactérie soit à Gram positif ou à Gram négatif, elle conditionne la pénétration des ATBs à travers la cellule bactérienne.

Le peptidoglycane ou (mureine) est un élément constant et spécifique de la paroi bactérienne. C'est un réseau tridimensionnel de chaînes polysaccharidiques et d'acides aminés ; cible d'action de plusieurs ATBs[29].

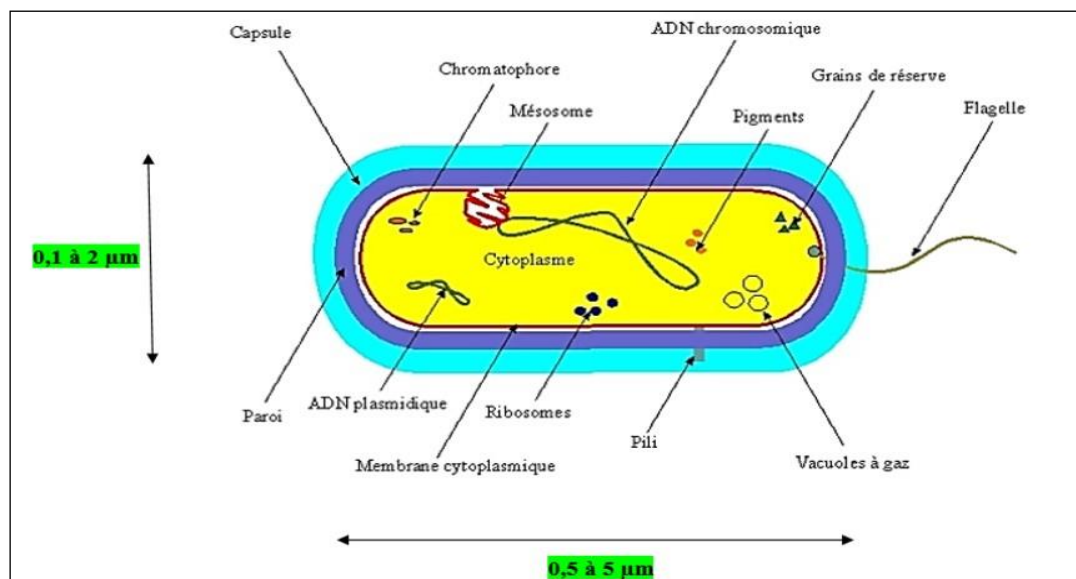


Figure 6. Anatomie générale d'une bactérie[30].

- Chez les bactéries à Gram positif, la paroi est constituée presque exclusivement de la couche de peptidoglycane, à laquelle sont associés des polymères d'acide teichoïque et lipoteichoïque;
- Les bactéries à Gram négatif ont une paroi plus complexe. La couche peptidoglycane est plus fine que celle des Gram positif, elle est entourée par une membrane externe composée de lipopolysaccharides et de lipoprotéines. La partie lipopolysaccharidique comprend les molécules d'endotoxine (lipide A) qui contribuent au pouvoir pathogène bactérien.

Les bactéries ont aussi une membrane cytoplasmique située sous la paroi, formée d'une bicouche lipidique ou sont imprégnées les protéines.

A l'intérieur du cytoplasme, on trouve le matériel génétique et les ribosomes constituant une machinerie complexe synthétisant des protéines des acides nucléiques et des

enzymes. Les bactéries possèdent un appareil nucléaire qui est le support de l'information génétique constitué d'un chromosome à Acide désoxyribonucléique (ADN) double brin, nu sans enveloppe nucléaire et d'ADN extra chromosomique : plasmide (les plasmides portent très souvent plusieurs gènes des résistances aux ATBs) [31].

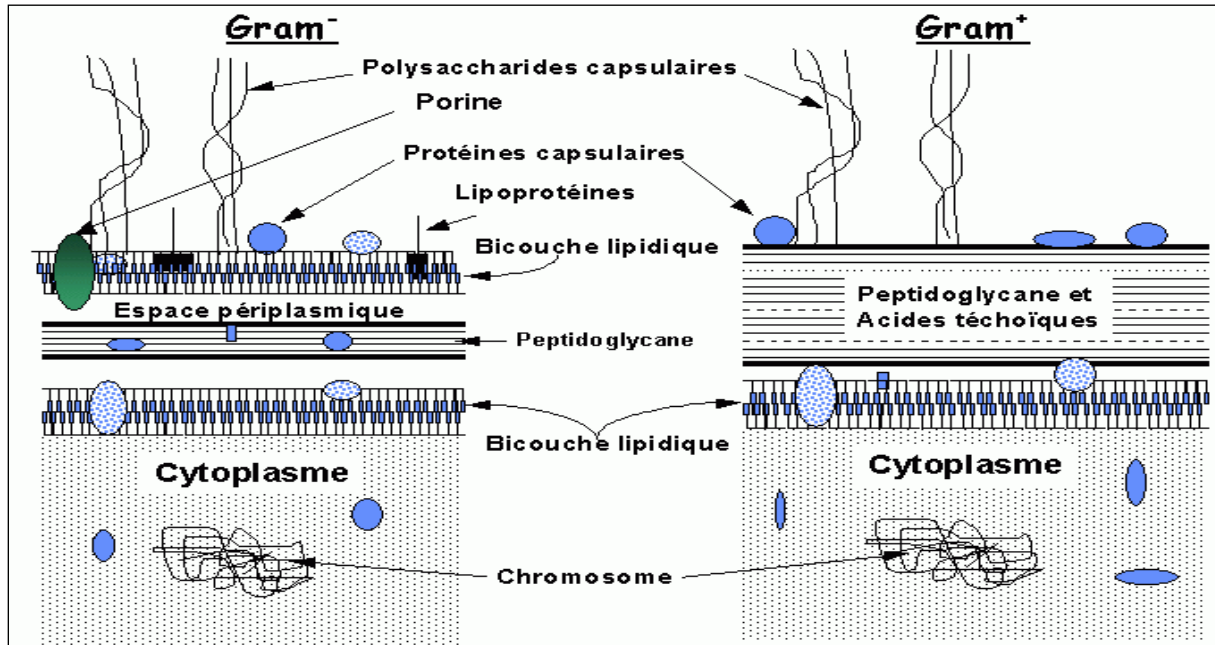


Figure 7. Schéma comparatif de la paroi bactérienne gram positif et gram négatif[32].

Des structures facultatives peuvent s'ajouter aux structures de bases influençant l'action des ATBs, on citera :

- Capsule entourant la paroi, peut freiner l'entrée des ATBs;
- La spore, produite quand les conditions de vie sont défavorables, est totalement insensible aux ATBs;
- Les pilis ou fimbriaes, permettent aux bactéries à Gram négatif de s'accrocher aux cellules pour les coloniser ; certains ATBs peuvent inhiber leurs synthèses;
- Les flagelles permettent la mobilité, on peut supposer qu'une bactérie peut fuir au gradient d'ATB[33].

6.2. Mode d'action des ATBs

On distingue cinq grands mécanismes d'action

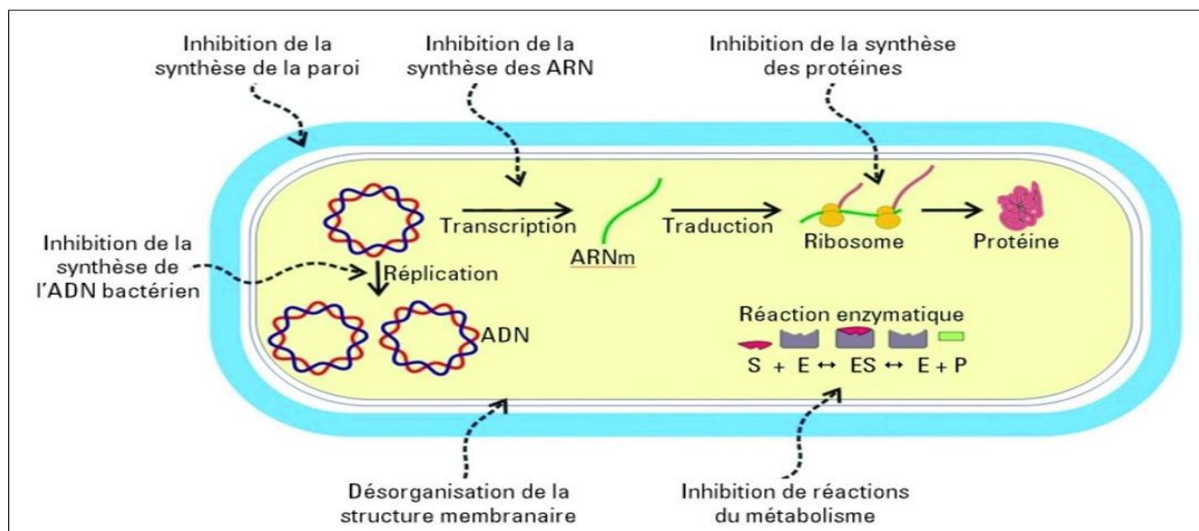


Figure 8. Mécanisme d'action des ATBs sur la bactérie[34].

6.2.1. ATBs agissant sur la synthèse du peptidoglycane

Les classes les plus importantes dans ce type d'ATBs sont les Bêtalactamines, les Glycopeptides ainsi que la Fosfomycine. Ils agissent en interférant avec la biosynthèse du peptidoglycane.

Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les ATBs inhibant la synthèse de peptidoglycane. Il en résulte l'altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie.

La Fosfomycine bloque la phase initiale de synthèse du peptidoglycane, les Bêtalactamines et les Glycopeptides bloquent la phase finale de polymérisation[35].

6.2.1.1. Bêtalactamines

Les Bêtalactamines se fixent sur les enzymes de la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane selon leur affinité pour une ou plusieurs protéines liant les pénicillines (PLP) en particulier sur la transpeptidase.

Elles inhibent la phase finale de la synthèse du peptidoglycane par analogie structurale avec le dipeptide D-alanyl-D-alanine qui est le substrat naturel de ces enzymes. Elles agissent en bloquant la formation de ces enzymes, inhibant ainsi la formation de peptidoglycane.

6.2.1.2. Glycopeptides

Les Glycopeptides prennent une forme de bracelet permettant d'entourer leur cible préférentielle (la surface externe de la membrane cytoplasmique et la paroi bactérienne) qui est le D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide. Ils bloquent l'action des transglycosylates

qui fixent le pentapeptide à un autre disaccharide déjà lié au peptidoglycane. Ce sont des molécules volumineuses qui ne sont actives que sur les bactéries Gram positif où elles diffusent librement à travers les mailles du peptidoglycane. En effet, elles ne peuvent traverser les pores de la membrane externe des Gram négatif[35].

6.2.1.3. Fosfomycine

La Fosfomycine inhibe la première étape de la synthèse du peptidoglycane. Elle agit comme un analogue du phosphoenolpyruvate empêchant la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique et se liant de façon covalente à un résidu cystéine de la pyruvyl-transférase, provoquant ainsi un arrêt de la synthèse de la paroi et mort de la bactérie[21].

6.2.2. Les ATBs actifs sur la membrane

6.2.2.1. Colistine

La colistine appartient au groupe des Polymyxines qui sont constituées d'un polypeptide cyclique et d'un acide gras. Ils ont une charge électropositive qui agit comme des détergents cationiques. Ils se fixent aux phospholipides de la membrane cytoplasmique et sur la membrane externe des bactéries Gram négatif. L'altération de ces deux membranes entraîne des troubles de perméabilité. Il en résulte une rupture de l'équilibre osmotique de la cellule bactérienne et un rélargage dans le milieu extérieur des constituants intracellulaires ; ce qui entraîne la mort de la bactérie.

6.2.3. Les ATBs actifs sur l'ADN

La réplication ou la transcription de l'ADN constitue une cible d'action pour les ATBs dont certains comme les Quinolones, sont largement utilisés en clinique.

6.2.3.1. Inhibiteurs de la réplication

6.2.3.1.1. Quinolones

Ces ATBs inhibent la réplication de l'ADN, leur action se situe à différentes étapes de la synthèse de l'acide nucléique. Les Quinolones ciblent l'ADN gyrase formé de deux sous unités (gyrase A et gyrase B) et la topoisomérase II, responsable du surenroulement de l'ADN bactérien sur lui-même. L'inhibition de la topoisomérase II induit des cassures dans l'ADN (effet clastogène) et entraînera la mort de la bactérie [36].

6.2.3.1.2. Nitrofuranes

Les Nitrofuranes ciblent l'ADN, leurs activités nécessitent une réduction de leurs groupements NO₂ réalisée par les nitroréductase des bactéries aérobies. Les dérivés réduits provoquent des coupures et des mutations dans l'ADN.

6.2.3.2. Inhibiteurs de la transcription

6.2.3.2.1. Rifamycines

Ces produits inhibent la synthèse de l'Acide Ribo-Nucléique messager (ARNm) par blocage de la transcriptase qui est une Acide Ribo-Nucléique (ARN) polymérase ADN dépendante. Ils agissent par inhibition des synthèses protéiques. Par fixation sur les deux sous-unités bêta, elles empêchent l'initiation de la chaîne de transcription de l'ADN en ARN et son élongation[37].

6.2.4. ATBs agissant sur la synthèse protéique

La synthèse des protéines s'effectue dans le cytoplasme au niveau du ribosome bactérien 70S par transcription de l'ARNm. Les ATBs de cette catégorie les plus utilisés en médecine sont les Aminosides, Macrolides, Tétracyclines, Phénicolés et Acide Fucidique.

6.2.4.1. Aminosides

Les Aminosides se fixent sur la fraction 30S du ribosome et perturbent la lecture du code lors de la synthèse des protéines. Il en résulte une altération de la synthèse protéique, soit en inhibant la traduction, soit en induisant des erreurs de lecture du code génétique, ce qui entraîne la synthèse de protéines anormales incompatibles avec la vie de la cellule bactérienne.

6.2.4.2. Tétracyclines

Les Tétracyclines empêchent la fixation des amino-acyl-ARN sur le site A des ribosomes. Ils inhibent la synthèse des protéines par fixation à la fraction 30S des ribosomes bactériens et cette action est bactériostatique. En outre elles altèrent la membrane cytoplasmique, ce qui inhibe la réplication de l'ADN par perte de nucléotides.

6.2.4.3. Macrolides

Ce sont des inhibiteurs de la peptidyl-transférase qui permet l'élongation de la chaîne peptidique au niveau de la sous unité 50S du ribosome. Ils empêchent ainsi la réunion des deux sous unités par une inhibition compétitive du dernier stade de la synthèse des protéines[38].

6.2.4.4. Phénicolés

Ils agissent par inhibition de la synthèse des protéines en se fixant à la fraction 50S du ribosome. Cette action est bactériostatique mais peut être bactéricide vis-à-vis de certaines espèces.

6.2.4.5. Acide Fucidique

L'Acide Fucidique agit sur la synthèse protéique en inhibant le facteur d'élongation G (translocase), ce qui bloque la traduction de l'ARN messager au niveau de la sous-unité 50S du ribosome[39].

6.2.5. ATBs agissant par inhibition compétitive

6.2.5.1. Sulfamides

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse de l'acide tétrahydrofolique, précurseur des bases puriques et pyrimidiques constitutives de l'ADN bactérien. Les sulfamides se comportent comme des analogues structuraux de l'acide para-amino-benzoïque (PAB) : molécule représentant le point de départ de la synthèse des folates. Ils bloquent ainsi par inhibition compétitive la dihydroptéroate-synthétase (DHPS) qui catalyse la première réaction de cette chaîne métabolique. Les diaminopyrimidines (Triméthoprine) agissent par inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHFR) qui permet la réduction de l'acide hydrofolique en acide tétrahydrofolique[35].

6.2.5.2. Triméthoprine

C'est un analogue stérique du noyau ptéridine de l'acide dihydrofolique, il inhibe l'action de la dihydrofolate réductase [18,40].

CHAPITRE II
GÉNÉRALITÉS SUR LES
INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les Infections Nosocomiales (IN) constituent un problème majeur pour la sécurité des patients par la morbidité et la mortalité qu'elles engendrent. Elles sont particulièrement fréquentes en milieu de Réanimation en raison de la diminution des défenses du patient et de la multiplication des procédures invasives.

Définition

Le terme nosocomial est issu du grec nosos (maladie), komein : soigner.

Les infections nosocomiales aussi appelées infections hospitalières sont des infections acquises à l'hôpital ou dans un autre établissement de santé par un patient admis pour une raison autre que ces infections et chez qui ces dernières n'étaient ni présentes ni en incubation au moment de l'admission [43–45].

L'IN survient :

- Après 48 premières heures d'hospitalisation : le délai de 48h correspond à la durée d'incubation minimum d'une infection aigue liée à une bactérie à croissance rapide[46];
- Dans les 30 jours après une intervention chirurgicale si chirurgie est;
- Dans l'année qui suit la mise en place d'un matériel chirurgical (implant ou prothèse)[47,48].

2. Epidémiologie

- Les IN sont un problème de santé publique préoccupant. Leur prévalence en France est estimée à 6-7% atteignant 20% dans les services de Réanimation. Les services les plus touchés sont ceux de Réanimation, d'Hématologie, de Chirurgie et brûlés;
- Les 5 principaux sites des IN représentent par ordre d'importance: les infections urinaires (35%), les infections respiratoires basses (12%), les infections du site opératoire (11%), les bactériémies (6%) et les infections par cathéter (4%) [47,49].

3. Etiologie

Pour développer une IN, il faut que ces trois éléments soient réunis :

- Un agent infectieux;
- Un mode de transmission;
- Un sujet réceptif.

3.1. L'agent infectieux

Les IN sont dues à des bactéries :

- Commensales

Ce sont les germes qui ne peuvent vivre qu'en contact de notre organisme, ils sont utiles pour le bon fonctionnement du corps humain, ainsi la flore intestinale est indispensable à la digestion; en revanche, ils deviennent pathogènes, à titre d'exemple lors d'une intervention chirurgicale, ces bactéries sont disséminées dans la cavité abdominale.

- Saprophytes

Ce sont des bactéries vivant dans l'environnement de l'homme et pouvant le coloniser dans certaines conditions [44].

3.2. Le mode de transmission

L'hôpital est un milieu favorisant l'apparition des IN, et la surconsommation des ATBs induisant l'émergence des résistances est un facteur aggravant.

La source de germes à l'hôpital :

- Les mains du personnel soignant médical et paramédical;
- Les flores microbiennes des malades, du personnel soignant et des visiteurs;
- Le matériel médico-chirurgical (désinfection incorrecte, stérilisation de mauvaise qualité);
- Le médicament et produits biologiques (poche de sang et produits sanguins labiles...);
- L'air en milieu hospitalier;
- Les aliments consommés par les malades hospitalisés;
- Mobilier, literie, sols, murs.

Les modes de contaminations sont :

3.2.1. Auto-infection

C'est lorsque le malade s'infecte soit par ses propres germes in situ soit à partir de l'environnement immédiat (surface de la peau, vêtement, lit). Ces infections sont dues généralement aux germes saprophytes qui deviennent pathogènes à la suite d'une antibiothérapie itérative ou d'un traitement immunosuppresseur. Les complications infectieuses respiratoires liées au décubitus et ses conséquences sur le drainage des voies aériennes peuvent être des auto-infections. Enfin certains malades immunodéprimés (aplasie médullaire, SIDA) peuvent avoir des bactériémies dues aux germes intestinaux qu'ils hébergent. Ces infections rigoureusement endogènes sont aussi des auto-infections[50].

3.2.2. Hétéro infection

On parle d'hétéro-infection lorsqu'un agent infectieux est transporté d'un malade à un autre provoquant une infection dite croisée ou hétéro-infection. L'agent infectieux est rarement transmis par contact direct ou par voie aérienne. Le plus souvent le vecteur est le personnel soignant par ses mains, et/ou ses instruments de travail. On parle d'infection manu portée ou d'infection transmise par le matériel d'exploration ou de soin. C'est le mode de contamination majeure lors de nombreuses épidémies et probablement le plus sensible aux mesures prophylactiques.

3.2.3. Xéno-infection

Ce sont des infections qui sévissent sous forme endémique ou épidémique dans la population extrahospitalière. Les agents infectieux sont importés à l'hôpital par les malades, le personnel soignant, ou les visiteurs qui en sont atteints ou qui sont en phase d'incubation. Ils se transmettent par voie aérienne, par contact direct ou indirect et trouvent à l'hôpital des victimes particulièrement réceptives et des conditions de transmission facilitées. Lorsque la maladie infectieuse est le seul motif d'hospitalisation, les mesures immédiates d'isolement peuvent être prises. Mais dans certains cas l'infection est indépendante du motif d'hospitalisation.

3.2.4. Exo-infection

Cette infection est liée à des avaries techniques (stérilisation inefficace, filtre à air non stérile, eau polluée). Les matériaux à usage paramédical ou domestique sont utilisés auprès des malades ; ils sont susceptibles d'être contaminés et peuvent ainsi provoquer des infections nosocomiales souvent épidémiques [47].

3.3. Réceptivité du patient

Les personnes hospitalisées sont souvent immunodéprimés du fait des pathologies portant directement atteinte à leurs compétences immunitaires (diabète, insuffisance respiratoires, grands brûlés ...) ou en raison de leur état général. Ainsi les personnes dénutries ou aux âges extrêmes de la vie sont plus réceptives aux infections[35].

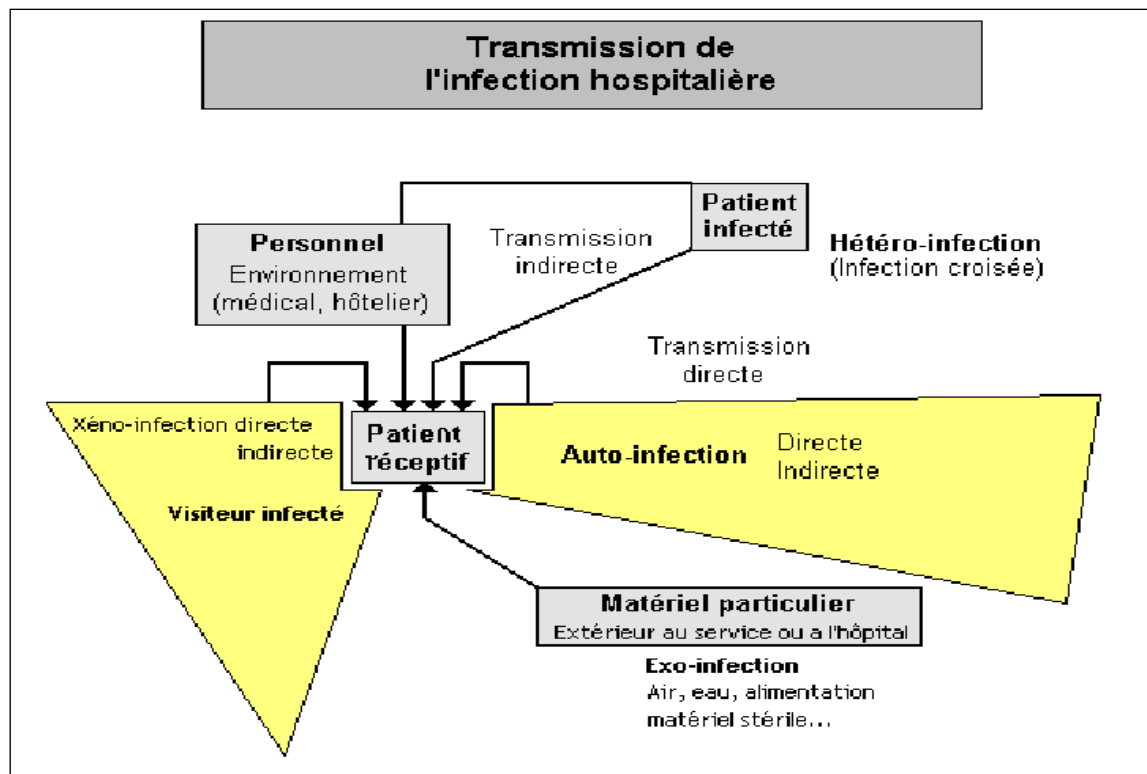


Figure 9. Organigramme de la transmission de l'IN[51].

4. Les conséquences des infections associées aux soins

- La mortalité et la morbidité : On estime que 20.000 décès sont dus chaque année aux infections associées aux soins aux USA ; 7000 à 8000 en France.
- Augmentation de la durée de séjour hospitalier : On estime que les IN sont responsables en France d'une prolongation du séjour hospitalier de 3 à 7 jours.
- Le surcoût
- La désaffection des populations pour les hôpitaux où surviennent de nombreuses IN.
- La sélection des germes multi résistants[47].

CHAPITRE III
LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE
AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance aux ATBs est un phénomène aussi ancien que l'apparition des ATBs. L'utilisation massive et répétée d'ATBs en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes et peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements ATBs ultérieurs moins efficaces d'abord pour le patient chez qui elles apparaissent, mais également pour la collectivité quand elles se diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients [52].

1. Définition de la résistance

Une bactérie est dite résistante à un ATB lorsque le taux nécessaire à inhiber sa croissance in vitro est supérieur aux taux qui peuvent être couramment atteints in vivo. On parle alors de résistance bactérienne quand un micro-organisme s'adapte au milieu et réussit à modifier son métabolisme pour continuer à se développer en présence de l'ATB qui devrait le détruire[53].

La résistance des bactéries aux ATBs est rencontrée en milieu communautaire (c'est à dire en dehors du milieu hospitalier) ou en milieu hospitalier.

2. Types de résistances

La résistance aux ATBs peut être naturelle ou acquise :

2.1. Résistance naturelle

Résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien à un ATB. Ce caractère de résistance est présent dans son chromosome bactérien, il est constant et stable, transmis uniquement de manière héréditaire [54].

2.2. Résistance acquise

Il s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques souches d'une espèce bactérienne. La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification du patrimoine génétique de la bactérie soit par mutation chromosomique ou bien extra-chromosomique lui permettant de tolérer une concentration d'ATB plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce [55].

3. Mécanisme de résistance

On distingue deux grands mécanismes de résistance :

3.1. Mécanisme génétique

3.1.1. La résistance chromosomique

Elle résulte d'une mutation phénomène rare, indépendant, due au hasard. Il n'est pas provoqué par la présence de l'ATB, mais ce dernier révèle la mutation de la résistance en sélectionnant les bactéries mutantes résistantes. Toutes les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique. Une bactérie mutée est souvent contre-sélectionnée en l'absence d'ATB[56,57].

3.1.2. La résistance extra chromosomique (plasmides)

La résistance plasmidique est liée à la synthèse de protéines additionnelles et non à une modification des constituants normaux de la bactérie. Les bactéries porteuses de plasmides sont normales alors que les bactéries résistantes par mutation sont souvent fragilisées et ne sont pas ou peu contre-sélectionnées en l'absence d'ATB.

Elle résulte d'acquisition d'un plasmide qui est transféré par les pilis sexuels par contact direct entre des bactéries. Le donneur et le receveur ont à la fin du processus une copie du plasmide [56,57].

3.2. Mécanisme biochimique

On distingue trois principaux mécanismes de résistances :

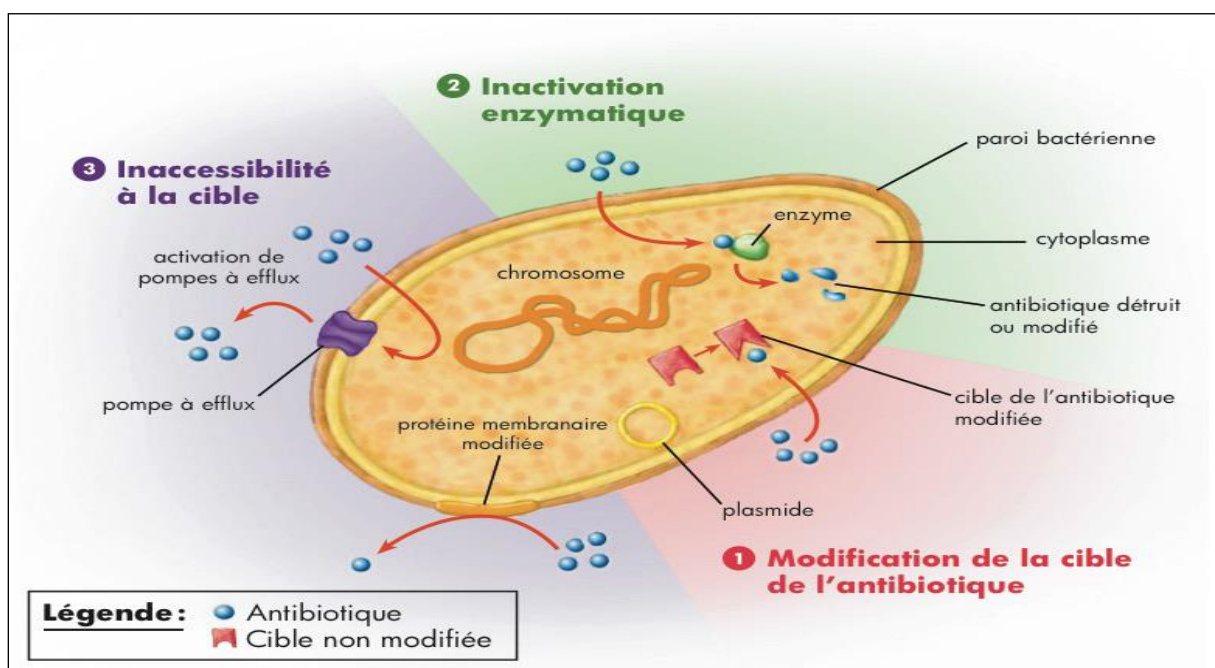


Figure 10. Les mécanismes de résistances aux ATBs[58].

3.2.1. Modification de la cible de l'ATB

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

- Modification des PLP;

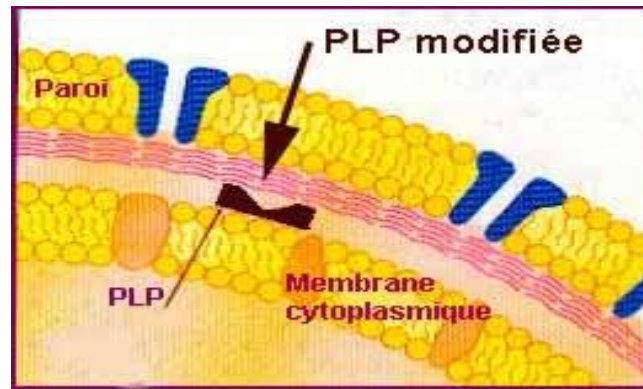


Figure 11. Le mécanisme de résistance aux ATBs par la modification des PLP au niveau de la bactérie[59].

- Modification du précurseur de peptidoglycane;
- Modification du ribosome;
- Modification des topoisomérases;
- Modification de l'ARN polymérase;
- Modification des enzymes impliquées dans la synthèse des folates;
- Modification du facteur d'élongation.

Chaque ATB se lie à cette cible et bloque son fonctionnement. La modification d'affinité de la cible envers l'ATB entraîne une diminution de la liaison entre la protéine cible et la molécule ATB, ce dernier sera alors moins efficace[60].

3.2.2. Inactivation enzymatique de l'ATB

La bactérie peut produire des enzymes inactivant l'action des ATBs soit à l'extérieur de la bactérie : enzyme exocellulaire, soit à l'intérieur de la bactérie : enzyme endocellulaire ou périplasmique. Les classes d'ATBs visées par ces enzymes sont les Bêtalactamines les Macrolides-incosamides-Streptogramines (MLS), les Aminosides et les Phénicolés[61].

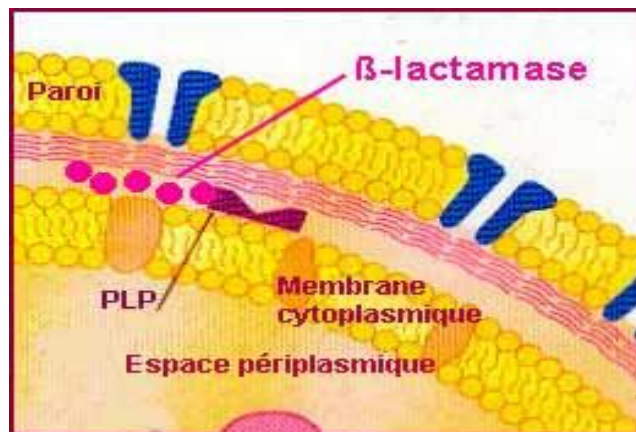


Figure 12. L'action des enzymes β -lactamase sur les ATBs agissant sur la bactérie[62].

3.2.3. Inaccessibilités à la cible

3.2.3.1. Diminution de la perméabilité

Pour agir, les ATBs doivent pénétrer dans la cellule bactérienne et utilisent les systèmes de transport propres à la bactérie pour ses échanges avec l'extérieur. Pour se défendre, la bactérie empêche cette entrée de toxiques en diminuant la perméabilité de sa membrane par :

- Une altération des porines (protéines formant les pores de la membrane) : ce mode de résistance n'affecte que les bactéries Gram négatif, chez qui la membrane externe constitue une barrière de diffusion très efficace. L'ATB ne peut traverser cette barrière qu'en empruntant des structures particulières (les porines). Toute modification des porines rend le passage des molécules hydrophobes (comme la famille des Bêtalactamines) encore plus difficile;



Figure 13. Le mécanisme de résistance par modification des porines de la membrane bactérienne[63].

- L'absence de passage ou l'augmentation du temps de passage protège les bactéries et les rend résistantes;
- Une inhibition du transport actif;
- Une inhibition de la pénétration à travers les peptidoglycanes recouvrant la membrane plasmique chez les bactéries Gram positives;
- La modification de la composition du lipopolysaccharide (LPS), au niveau du polysaccharide, peut aussi être à l'origine d'une diminution de la perméabilité.

Ce mécanisme n'est cependant pas très performant, car il suffit d'augmenter les doses d'ATBs pour faire face à cette baisse de la perméabilité membranaire. Néanmoins, ce système lorsqu'il est associé à d'autres systèmes de résistance, peut protéger de façon efficace la bactérie même à des doses importantes d'ATBs [22].

3.2.3.2. Excrétion de l'ATB par mécanisme d'efflux

L'ATB ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de ce dernier vers l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs ATBs sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux ATBs favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause d'une exposition à un ATB d'une autre classe[64].

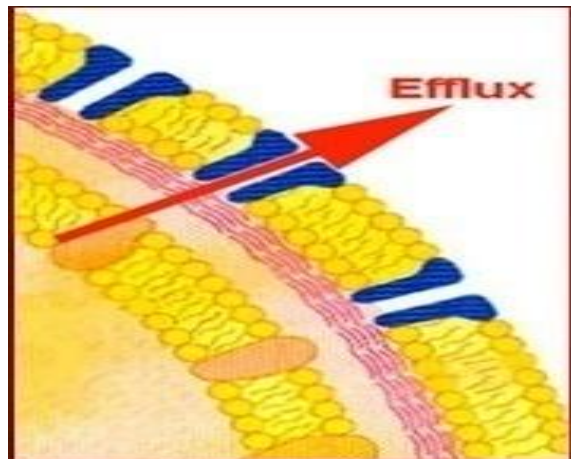


Figure 14. Le mécanisme d'efflux exercé par la bactérie sur l'ATB[65].

4. Profil de résistance

L'identification de la bactérie permet de déterminer son premier profil de résistance. Pour connaître la sensibilité d'une souche bactérienne et l'acquisition de résistance vis-à-vis d'un

ATB, il faut réaliser un antibiogramme. L'antibiogramme permet de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), la concentration d'ATB la plus faible pour arrêter la croissance bactérienne[54]. En fonction de cette CMI, la souche bactérienne est classée en trois catégories :

- Souche sensible : forte probabilité de succès thérapeutique dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée;
- Souche résistante : forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le type de traitement et la dose ATB utilisée;
- Souche intermédiaire : succès thérapeutique imprévisible.

5. La multirésistance

Une bactérie est dite multirésistante (BMR) aux ATBs lorsqu'elle n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'ATBs habituellement actif en thérapeutique, par l'accumulation de résistances naturelles et/ou acquises.

En pratique, une bactérie est dite BMR lorsque elle est sensible à moins de 3 familles d'ATBs[66,67].

5.1. Les principales bactéries multirésistantes

5.1.1. *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM)

SARM est une bactérie appartenant au groupe des cocci à Gram positif qui se présente en amas ou en grappe de raisin. Elle est impliquée dans les infections cutanées, du site opératoire, urinaires, respiratoires et bactériémies[21].

Staphylococcus aureus est responsable d'IN. Les infections à SARM représentent 32.9% des infections à BMR.[68].

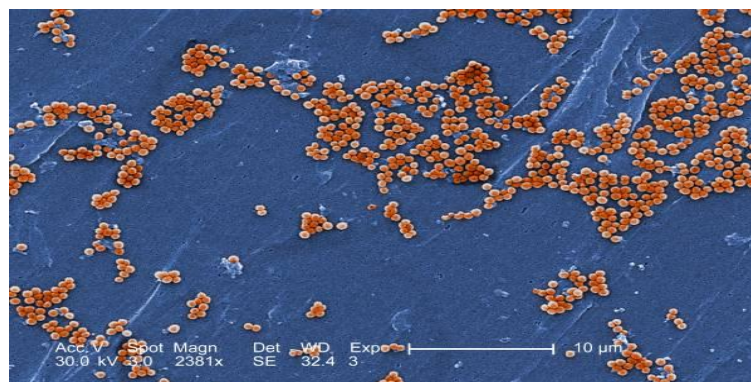


Figure 15. *Staphylococcus aureus*, vu en microscopie électronique[69].

5.1.2. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)

PAR bacille Gram négatif qui vit dans l'eau (robinets, réseaux d'eau, humidificateurs, nébuliseurs..), les sols humides, ou sur les végétaux.

Parfois retrouvé dans le tube digestif ou l'oropharynx de l'homme ou d'animaux, elle est responsable d'infections pulmonaires, urogénitales, ostéoarticulaires, cutanées, oculaires[21]. Les infections à PAR représentent 23.3% des infections à BMR. Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux Bêtalactamines (Ticarcilline, Céfazidime ou Imipénème), qui ont tendance à être résistantes aussi aux Aminosides et aux Fluoroquinolones[68].



Figure 16. *Pseudomonas aeruginosa*, vu en microscopie électronique à balayage[70].

5.1.3. Entérobactéries productrices de Bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE)

Ce sont Bacilles gram négatif, leurs hôtes habituels sont le tube digestif de l'homme et des animaux, elles survivent plusieurs jours dans l'environnement. Elles provoquent essentiellement des infections urinaires ou des bactériuries asymptomatiques, des infections sanguines et des infections de site opératoire[71].

Les infections à *Escherichia coli* et à *Klebsiella pneumoniae* sont les plus fréquentes et elles représentent respectivement 32.3% et 10.8% des infections à BMR[68].

Les souches d'EBLSE sont résistantes à l'ensemble des Bêtalactamines sauf les (Céphamycines et Imipénème), aux Aminosides et très souvent aux Fluoroquinolones.

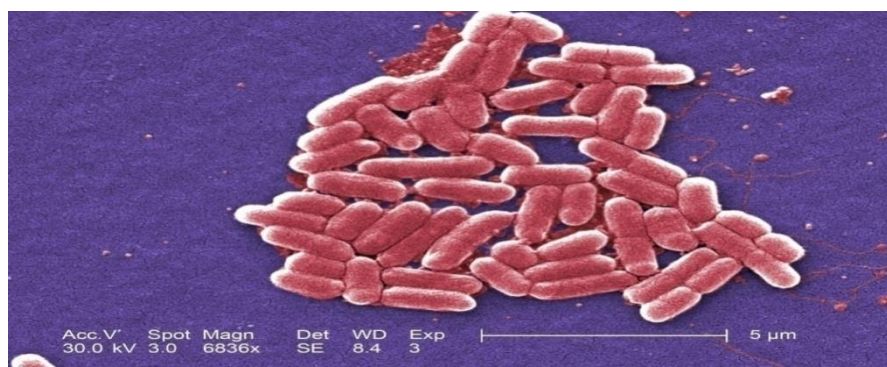


Figure 17. *Escherichia coli*, vu en microscopie électronique[72].

5.1.4. Entérobactéries résistantes aux Bêtalactamines par hyperproduction de céphalosporinases (EBCASE)

Chez certaines espèces d'entérobactéries, en particulier *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion importante des souches (10 à 30%) sont résistantes aux Bêtalactamines par hyperproduction de céphalosporinases. Les traitements ATBs favorisent l'émergence de ces souches dont le potentiel de diffusion clonale est beaucoup plus limité que celui des souches productrices de BLSE[35].

5.1.5. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)

ABR est une coccobacille à Gram négatif répandu dans la nature, capable de survivre plus de 60 jours sur des surfaces sèches, responsable de graves IN: infections urinaires, pneumopathies, des chocs septiques,

Les facteurs de risque d'infection à ABR : ventilation artificielle, les cathéters (veineux ou urinaires), la chirurgie, les traumatismes, et l'immunodépression [73]. Certaines souches épidémiques résistantes à l'Imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques.

Les ABR représentent 0.5% des infections à BMR. Elles sont redoutées à l'hôpital car la persistance de ces bactéries dans l'environnement est parfois impressionnante et sont à l'origine d'épidémies [68].

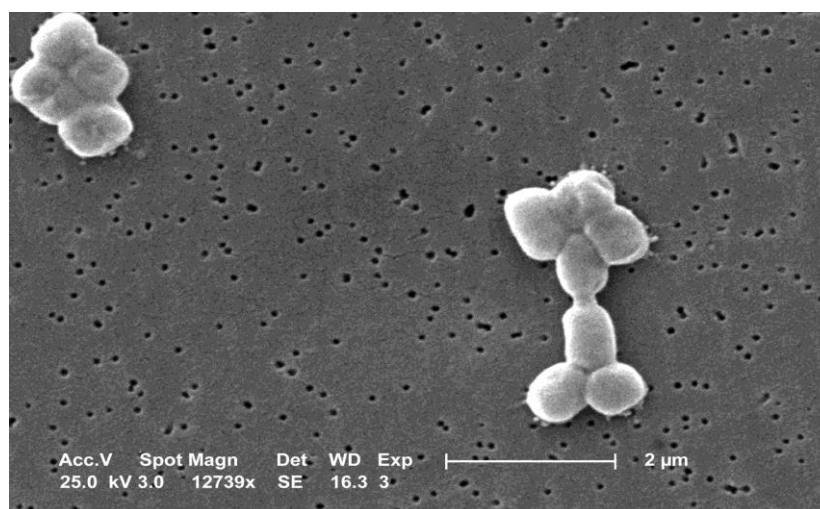


Figure 18. *Acinetobacter baumannii*, vu en microscopie électronique à balayage[74].

5.1.6. Entérocoque résistant à la Vancomycine (ERV)

Les entérocoques représentent 5 à 8% des bactéries responsables d'IN. Les ERV, le plus souvent de l'espèce *Enterococcus faecium*, sont encore rarement isolés en France : ils représentent environ 1% des souches d'entérocoques isolées à l'hôpital et il y'a environ 1% de porteurs d'ERV dans la population générale.

La sélection d'ERV en milieu hospitalier a comme facteur de risque les traitements ATBs, en particulier par Glycopeptides, mais l'acquisition est aussi possible par transmission croisée[35].

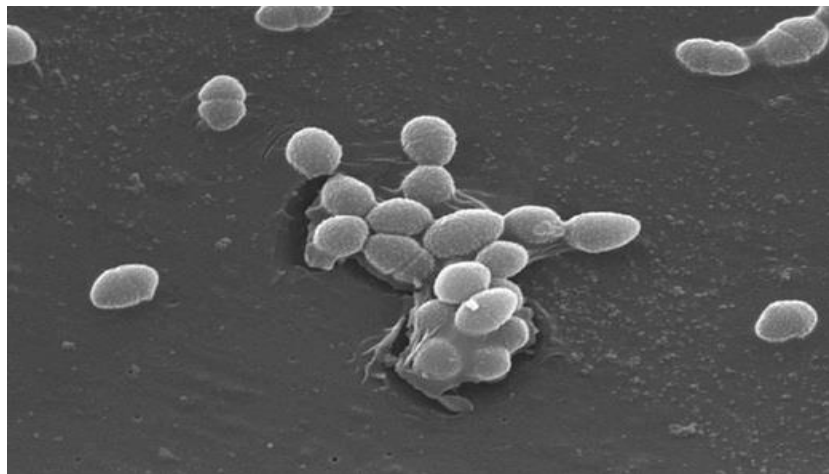


Figure 19. *Enterococcus faecium*, vu en microscopie électronique à balayage[75].

CHAPITRE VI
LA PRESCRIPTION DES
ANTIBIOTIQUES

1. Antibiothérapie

L'antibiothérapie peut être :

- Préventive
- Curative

1.1. Antibioprophylaxie

L'Antibio prophylaxie se définit comme étant la prescription d'un ATB avant une contamination afin de prévenir l'éventuelle survenue d'une infection susceptible d'être dangereuse[76].

Il existe deux types d'ATBP :

1.1.1. L'ATBP médicale

C'est la prescription d'un ATB avant une contamination afin de prévenir une infection bactérienne grave non déclarée. Elle concerne l'entourage d'un malade ou les sujets exposés à un risque infectieux. L'ATBP peut être primaire (prévention d'une primo-infection) ou secondaire (prévention des récives). Exemple : Le rhumatisme articulaire aigue, les méningites à méningocoque, les endocardites infectieuses, la gangrène gazeuse.

1.1.2. L'ATBP chirurgicale

Il s'agit de l'administration d'ATB(s) avant la contamination bactérienne potentielle, du fait d'une situation à risque au cours d'un geste chirurgical [39,77].

1.2. Antibiothérapie curative

Antibiothérapie curative c'est la prescription de l'ATB lorsque les symptômes indiquent que le corps du malade ne peut plus combattre l'agent infectieux avec ses seules défenses immunitaires[78].

Le prélèvement bactériologique est indispensable lorsque :

- L'infection est sévère;
- Les germes présumés responsables sont variés et/ou de sensibilité inconstante aux ATBs (bactériémie, endocardite, méningite, infection urinaire compliquée, toute infection de l'immunodéprimé, tuberculose, etc.);
- Les infections hospitalières liées aux soins (infections nosocomiales).
- Elle est dite "probabiliste", lorsqu'elle est prescrite en l'absence ou en l'attente des résultats microbiologiques. Cette prescription prend alors en compte le site de l'infection, le terrain, les connaissances épidémiologiques microbiologiques relatives au site infectieux, et les données écologiques locales, notamment en cas d'IN. Elle

correspond alors à un véritable pari microbiologique. Il s'agit très souvent d'une antibiothérapie à spectre large.

- Elle est dite "documentée", lorsqu'elle est prescrite à la vue de résultats microbiologiques précis (espèce bactérienne et antibiogramme). Il devrait s'agir alors d'une antibiothérapie à spectre étroit [79].

1.3. Association d'ATBs

Lors de la décision d'antibiothérapie, on peut être amené à choisir une association d'ATBs pour trois principales raisons :

- L'obtention d'un spectre antibactérien plus large;
- La prévention de la sélection de germes résistants;
- L'augmentation de la vitesse de bactéricidie via une synergie d'action.

Les associations d'ATBs sont caractérisées par quatre types d'interactions :

- L'indifférence : l'activité de l'un des ATBs n'est pas affectée par la présence de l'autre;
- L'addition : l'effet de l'association est égal à la somme des effets de chaque ATB étudié séparément à la même concentration que dans l'association;
- La synergie : l'effet de l'association est significativement supérieur à la somme des activités de chaque ATB étudié séparément à la même concentration;
- L'antagonisme : l'association diminue l'effet de l'un ou l'autre des ATBs. L'activité de cette association est inférieure à la somme des effets de chaque ATB étudié isolément à la même concentration [80].

Cependant les associations d'ATBs obéissent certaines règles, tels que les lois de JAWETZ [81]qui dit que :

- Il ne faut jamais associer deux ATBs de la même famille;
- Il ne faut jamais associer deux ATBs de même toxicité;
- De préférence associer deux ATBs bactéricides et non bactériostatiques.

2. Les règles générales de prescription

La prescription d'ATBs doit être le résultat d'une étude méthodiquement menée fondée sur des arguments réels, tirés de l'examen clinique et si nécessaire des examens biologiques ayant permis de mieux établir un diagnostic précis, à défaut une hypothèse diagnostique vraisemblable. Elle ne doit en aucun prétexte être systématique devant toute maladie fébrile. Ces molécules sont inactives sur les maladies virales et les fièvres non infectieuse [82].

La démarche thérapeutique se fait par étapes successives en répondant aux questions suivantes :

- Faut-il prescrire l'antibiothérapie ?
- Quel ATB choisir ?
- Faut-il utiliser une mono antibiothérapie ou une association d'ATBs ?
- Quelle posologie prescrire ?
- Quelle durée de traitement ?
- Faut-il considérer les effets secondaires ?

2.1. Faut-il prescrire l'antibiothérapie ?

La prescription d'ATB est faite systématiquement chez les patients présentant des infections bactériennes.

Elle doit être argumentée soit par des examens cliniques (hyperthermie isolée par exemple) biologiques et / ou radiologiques.

2.2. Quel ATB choisir ?

Ce choix nécessite la connaissance de cinq points fondamentaux :

- La connaissance des ATBs mis à notre disposition : de leur propriétés chimiques; pharmacologiques et leurs modes d'action;
- La connaissance de la nature de l'infection et de la sensibilité du germe vis-à-vis des ATBs : permet de choisir l'ATB le plus actif;
- La localisation de l'infection : permet de choisir parmi les ATBs actifs sur le germe identifié celui qui parvient à forte concentration au site même de l'infection;
- La connaissance des modes d'administrations des ATBs : elle dépend de la présentation du médicament et des possibilités d'administration chez le patient. En cas d'urgence et / ou vomissement, la meilleure voie d'administration des ATBs est la voie parentérale (Intraveineuse lente et Intramusculaire). Pour les autres cas, la voie orale (per os) est la plus utilisée et elle nécessite la répétition des doses unitaires;
- La connaissance du terrain : elle se traduit par la toxicité du médicament et l'état du patient.

2.3. Faut-il utiliser une mono antibiothérapie ou une association d'ATBs ?

Les prescriptions d'associations ont pour but l'élargissement du spectre antibactérien (traitement d'urgence d'infections sévères) ou l'accélération d'une bactéricidie ou réduction du risque de sélection de mutants résistants ou la recherche d'un effet synergique.

Ces associations peuvent avoir des contreparties : majoration du risque toxique, risque d'inactivation ou antagonisme, majoration du risque écologique, majoration du coût.

L'association d'ATB est cependant justifiée dans les circonstances suivantes : les septicémies, la méningite, la pneumopathie, l'accident de la voie publique (les fractures ouvertes et lésions infectées) [41].

2.4. Quelle durée de traitement ?

Elle dépend de la bactérie en cause de l'infection et l'état du malade.

2.5. Les principaux effets Indésirables des ATBs

- Bêtalactamines : Allergie, convulsions (pénicilline à très forte dose);
- Fluoroquinolones : Myalgies, arthralgies;
- Phénicolés : Hématotoxicité;
- Aminosides : Néphrotoxicité, ototoxicité.

3. Indicateurs de surveillance de la consommation ATBs à l'hôpital

Cet indicateur doit comprendre un numérateur et un dénominateur. Le dénominateur recommandé au niveau international, mais également par les recommandations françaises les plus récentes, est la dose définie journalière. Le dénominateur est une variable d'ajustement supposée tenir compte de l'activité médicale. La variable la plus fréquemment employée est le nombre de journées d'hospitalisation.

3.1. La Dose Définie Journalière (DDJ) traduction de la Defined Daily Dose (DDD)

Les doses définies journalières (DDJ) sont établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [83]. Elles correspondent à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale. Pour calculer le nombre de DDJ (journées de traitement à la posologie de référence), il faut disposer de la quantité totale en grammes de l'ATB concerné et diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même ATB [84,85]. Cette unité de mesure ne reflète pas nécessairement la dose journalière prescrite ou recommandée, mais elle permet d'éliminer les problèmes de dénombrement que pose l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés.

La classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) (Annexe 2), établie par l'OMS, regroupe les médicaments selon l'organe sur lequel ils agissent et en fonction de leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Cette classification se décline en cinq niveaux

La classification ATC associée à la DDJ constitue une méthode de référence internationale pour l'évaluation de la qualité de l'utilisation d'un médicament et pour comparer sa consommation à une échelle locale ou internationale.

Cet indicateur présente cependant certaines limites :

- Les comparaisons en fonction des distributions d'âge des populations sont impossibles, les DDJ n'étant définies que pour les adultes;
- Il ne renseigne pas à lui seul sur le nombre de personnes exposées durant la période, la DDJ est de ce fait difficilement interprétable pour matérialiser l'importance de l'exposition aux antibiotiques en dehors d'un contexte de comparaisons géographiques ou temporelles;
- Il utilise une seule valeur pour chaque antibiotique alors que différentes posologies du même antibiotique sont souvent utilisées en pratique;
- Les DDJ étant actualisées tous les ans, les comparaisons de consommation d'antibiotiques entre les différents hôpitaux ne sont valables que si elles s'appuient sur la même version des DDJ[84,85].

- Calcul de la DDJ

$$DDJ = \frac{\text{Nombre de boîtes distribuées} \times \text{Nombre de comprimés/boîte} \times \text{Nombre de grammes/comprimé}}{DDD \text{ OMS}}$$

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.

- Calcul de la DDJ/1000JH

$$DDJ/1000JH = \frac{DDJ}{JH} \times 1000$$

4. Recommandations

En France, l'agence Nationale pour le développement de l'évaluation Médicale a été saisie par le ministère de la santé et des Affaires Sociales afin d'élaborer, en collaboration avec le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) et les principales Sociétés Savantes concernées, des recommandations sur "Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital" dans l'optique d'une démarche qualité et d'une maîtrise de développement de la résistance bactérienne.

4.1. Organisation générale de la prescription des ATBs à l'hôpital

Les ATBs doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie.

- Différentes techniques permettent d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :
 - la mise à disposition de recommandations de pratique clinique ou guidelines élaborées à partir de conférences de consensus ou d'experts, concernant les choix thérapeutiques;
 - Etablir des listes d'ATBs réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme);
 - Faire appel à un référent pour la validation de la prescription de certains ATBs, une prescription assistée par un infectiologue initialement pour le diagnostic et la justification du traitement ou secondairement au moment de la réévaluation nécessaire de toute antibiothérapie peut contribuer à l'amélioration de la qualité de la prescription des ATBs;
 - Dans le cadre des antibiothérapies probabilistes, une réévaluation entre le 24H et 72H de la prescription est indispensable et la poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin senior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné);
 - Le recours à l'utilisation d'ordonnances nominatives à durée limitée permet un contrôle en temps réel de l'adéquation de la prescription au référentiel local;
 - Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des ATBs comportant des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; ce qui permettra l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, ou changement d'antibiothérapie)[86,87] .

4.2. Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes

Les règles d'utilisation des antibiothérapies afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales:

- Limiter l'antibiothérapie aux infections, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas;
- Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux ATBs et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge, rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection;
- Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes. Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des ATBs est utile pour certaines molécules (Glycopeptides, Aminosides, voir d'autres ATBs);
- Préférer pour les ATBs à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (hors patients neutropéniques);
- Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1^{ère} heure dans le choc septique);
- L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue);
- Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voir un arrêt du traitement;
- la rotation des ATBs ou « cycling » des anglo-saxons. dont l'objectif principal est la diminution d'une résistance à un ATB ou au moins la rendre stable, de diminuer l'incidence des infections nosocomiales sévères, notamment celles dues aux bactéries à Gram négatif multirésistantes. Son concept de limiter la prescription d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques, puis de la réintroduire plus tard;

Les différentes classes d'antibiotiques peuvent être utilisées en alternance durant une période prédéfinie, ou bien prescrites sans ordres avec rotation sans période définie [83].

4.3. Recommandations relatives aux associations d'ATBs

Le recours aux associations d'ATBs peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux. Mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations ayant pour but l'obtention d'une bactéricidie accrue (effet synergique) ou l'élargissement du spectre antibactérien (traitement d'urgence d'infections sévères et microbiologiquement non documentées) doivent être strictement limitées à des situations bien définies.

- Nécessité d'élargissement du spectre antibactérien : infections sévères et microbiologiquement non documentées;
- Les couples bactéries-ATBs à risque d'émergence de résistances :
 - Entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* par exemple) et céphalosporines de 3e génération;
 - *Staphylococcus aureus* et Fluoroquinolones, rifampicine, acide fucidique ou Fosfomycine;
 - Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et Fluoroquinolones;
- Lors de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24^{ème} heure et la 72^{ème} heure, le maintien d'une éventuelle association doit être discuté.

5. Le rôle des acteurs hospitaliers pour un bon usage des ATBs

Le traitement des infections nécessite une collaboration étroite entre le clinicien, la pharmacie et le laboratoire de microbiologie.

5.1. Le laboratoire microbiologique

- Chaque hôpital doit bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie;
- L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre le rendu immédiat des résultats microbiologiques avec interprétations dans les services cliniques, la gestion des dossiers patients, et la surveillance épidémiologique;
- Une bonne organisation et prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur

sensibilité aux ATBs, afin d'aider à réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate;

- Une surveillance épidémiologique des résistances des principales espèces bactériennes aux principaux ATBs considérés comme des indicateurs pertinents doit être régulièrement produite (au moins 1 fois/an) [86];
- Le développement d'un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier, de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie).

5.2. La pharmacie

- Les ATBs administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnance nominative. Le pharmacien les dispense après analyse pharmaceutique de l'ordonnance (identification du patient et du prescripteur, posologie et rythme d'administration, etc.). Pour les ATBs, le pharmacien devra pouvoir disposer d'un système d'information permettant de s'assurer de la conformité de la prescription.
- La pharmacie doit fournir et actualiser la liste des ATBs disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier;
- La mise en œuvre d'un système d'information permettant le suivi et l'analyse des consommations d'ATBs [41].

5.3. Le service clinique

- L'élaboration de protocoles spécifiques, recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes induisant l'emploi d'ATBs;
- Le clinicien doit compléter une ordonnance nominative qui rappelle les modalités de prescription, les indications et la posologie journalière et précise la durée du traitement;
- La prescription initiale et sa réévaluation doivent être inscrites dans le dossier du patient. Les informations concernant l'antibiothérapie doivent être écrites dans la lettre de sortie du patient;
- Les échecs d'une antibiothérapie doivent faire l'objet d'une analyse;
- L'équipe soignante doit veiller à l'administration effective, à la précocité, aux modalités d'administration et à la traçabilité des ATBs prescrits [86,88,89].

PARTIE PRATIQUE

1. Matériels et méthodes

1.1. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive de type prospectif portant sur l'évaluation de la consommation des Antibiotiques (ATBs) au CHU Tizi-Ouzou, durant une période de quatre mois, allant du 01 décembre 2016 au 31 mars 2017.

1.2. Le lieu de l'étude

L'étude a été menée au service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, ayant une capacité de 10 lits d'hospitalisation.

1.3. La population de l'étude

Sont concernés par l'étude, tous les patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale durant la période allant du 01 décembre 2016 au 31 mars 2017.

1.4. Collecte de données

Les données sont recueillies sur un questionnaire préétabli, à partir des dossiers des malades hospitalisés et en collaboration avec les médecins traitants (Annexe1).

Les paramètres recherchés sont regroupés sous plusieurs volets :

1.4.1. Volet identification

- Nom-prénom ;
- Age, sexe –paramètres anthropométriques : poids ;
- Durée moyenne de séjour (DMS) ;
- notion de transfert ;
- motif d'hospitalisation.

1.4.2. Volet clinique

- Comorbidités associées ;
- Dispositifs invasifs ;
- Notion d'infection à l'admission et ses caractéristiques ;
- Les examens complémentaires.

1.4.3. Volet antibiothérapie

- Prescription ou non d'antibiotiques à l'admission ;
- Antibiothérapie prophylactique ou curative ;
- Monothérapie ou association ;
- Antibiotique prescrit : molécule, voie d'administration, posologie et durée du traitement ;

✓ Evaluation des prescriptions

- Antibiothérapie conforme (voie d'administration, durée de traitement et posologie ...) ;
- Antibiothérapie justifiée (antibiogramme, comorbidités et dispositifs invasifs) ;
- Antibiothérapie pertinente (selon un référentiel consensuel, avis des seniors, état du malade ...).

1.4.4. Volet IN

- Date d'apparition ;
- Le nombre d'infections ;
- Le site infecté ;
- Le germe et résistance.

1.5. Déroulement de l'étude

Après une autorisation écrite déposée au près du médecin-chef de Service de la Réanimation Médicale, la collecte de données s'est effectuée durant les jours ouvrables pendant une durée de quatre mois, allant du 01 Décembre au 31 Mars 2017 ; elle s'est intéressée à :

- La consultation des dossiers colligés des malades ;
- La participation aux visites quotidiennes au lit des malades ;

Par ailleurs, des données relatives aux ATBs ont été demandées auprès de la Pharmacie du CHU de Tizi-Ouzou à savoir, le nombre de doses délivrées pour différentes formes d'administration au Service de Réanimation médicale avec les prix unitaires (Annexe 4) pour chaque antibiotique. Ces données ont été converties en Doses Définies Journalières (DDJ) traduction de Defined Daily Dose (DDD) selon des normes définies par l'OMS [70].

1.6. Critères de jugement

1.6.1. Consommation ATB

- Calcul de la DDJ :

$$DDJ = \frac{\text{Nombre de boîtes distribuées} \times \text{Nombre de comprimés/boîte} \times \text{Nombre de grammes/comprimé}}{DDD \text{ OMS}}$$

- Calcul de la DDJ/1000JH :

$$DDJ/1000JH = \frac{DDJ}{JH} \times 1000$$

- Journées d'hospitalisation

C'est l'ensemble des hospitalisations ainsi que les hospitalisations de Jour et les hospitalisations de semaine. Le jour de l'admission et le jour de la sortie ne comptent généralement que pour une seule journée d'hospitalisation ainsi le nombre de JH ou nombre de patients-jour est donc égal à l'ensemble des journées où le patient est présent moins un jour.

JH = la somme des journées d'hospitalisation pour les 100 Malades

Le service de la Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, a réalisé 1018 journées d'hospitalisation.

1.6.2. La prescription d'ATBs

Pour évaluer l'antibiothérapie, nous avons pris comme référentiel guide de prescription des ATB d'un CHU Français [89].

- « justifiée », lorsqu'une antibiothérapie était effectivement indiquée :
Dans le cas d'une Antibioprophylaxie, elle est justifiée par l'état du patient a savoir les comorbidités associées et les dispositifs invasifs introduits au patient.
Dans le cas d'une antibiothérapie curative, elle est justifiée par un résultat d'examen bactériologique (antibiogramme).
- « conforme », lorsque la posologie et la voie d'administration, la durée du traitement, la molécule prescrite, l'indication de l'ATB étaient conformes aux recommandations du guide de prescription des ATB d'un CHU Français [89].
- « Pertinente », lorsque l'état du patient était empirique, si sa prescription était établie sur la base d'un consensus et données de la littérature, sous avis des séniors du service et si nécessaire assistée par un spécialiste de maladies infectieuses.

1.6.3. Fréquence de l'IN

$$\text{Incidence} = \frac{\text{Nombre de cas nouveaux d'IN durant la période de l'étude} \times 100}{\text{nombre de patients hospitalisés durant la même période}} (\%)$$

1.6.4. Emergence des BMR

Une bactérie est dite BMR lorsqu'elle est sensible à moins de 3 familles d'ATBs [66,67].

1.6.5. Coût des de l'antibiothérapie

Prix d'ATBs/patient

$$= \sum \left[\text{prix unitaire ATB} \times \left(\text{nombre} \frac{\text{d'unités}}{\text{jour}} \times \text{durée du traitement} \right) \right]$$

1.7. Moyens humains et matériels

Cette étude est menée par deux étudiantes en 6^{ème} année pharmacie en fin de cycle, sur la base d'un questionnaire préétabli.

Utilisation du papier consommable, imprimante, micro-ordinateur.

1.8. Considérations éthiques

Nos données ont été recueillies et traitées dans le strict respect du secret professionnel.

1.9. Saisie et analyse statistique des données

La saisie des données collectées a été effectuée sur le logiciel Microsoft Excel 2007. Leur validation et analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 21 au service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

1.9.1. Analyse univariée

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart-type de la moyenne et les variables qualitatives en nombre N et en pourcentage.

1.9.2. Analyse bivariée

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test de **KHI 2**.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de **STUDENT**. Le seuil de significativité a été retenu pour un $p < 0,05$ (DS).

L'estimation du risque a été calculé par l'Odds **Ratio (OR)**, a été retenu significatif pour un intervalle de confiance ne contient pas le 1.

1.9.3. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été effectuée afin de vérifier la liaison significative entre les variables explicatives « durée de l'antibiothérapie », « consommations totales d'antibiotiques DDJ », « nombre de classes antibiotiques ≥ 3 », et la variable dépendante « la survenue de l'IN » tout en tenant compte de l'effet des autres variables.

Cette analyse multivariée a été également effectuée en deux étapes :

- La 1^{ère} analyse multivariée par régression linéaire en ne conservant que les variables ayant un $p \leq 0,05$ dans l'analyse bivariée;
- La 2^{ème} analyse multivariée en ne conservant que les variables ayant un $p < 0,2$, afin d'avoir le plus petit nombre de variables explicatives qui expliquent au mieux la variable dépendante, la méthode utilisée était la méthode descendante de **WALD**.

2. Résultats

2.1. Description de la population

Cette étude a été réalisée auprès de 100 patients admis au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou sur une période de 04 mois allant du 01 Décembre 2016 au 31 Mars 2017.

2.1.1. Répartition selon le sexe

Dans cette étude, 56 % des patients sont de sexe masculin, avec un sex ratio de 1.3 (56 H/44F) (Figure 20).

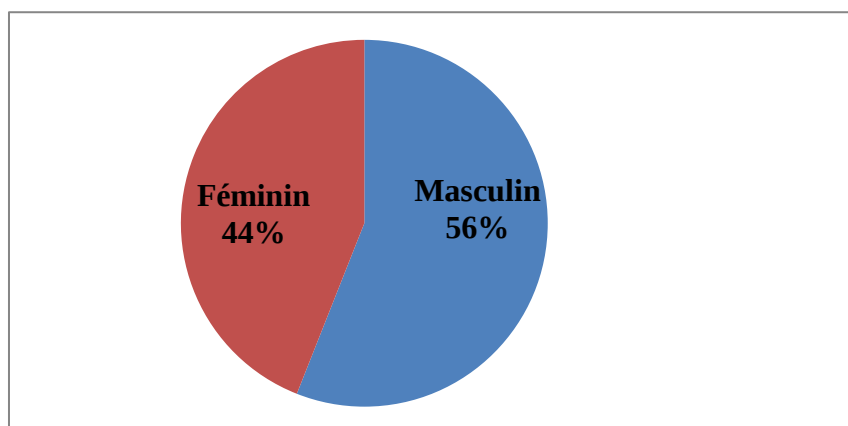


Figure 20. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon le sexe.

2.1.2. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des patients enquêtés a été de 49.01 ± 22.86 ans allant de 2 à 87ans. La classe d'âge prédominante a été de 60 ans et plus (Figure 21).

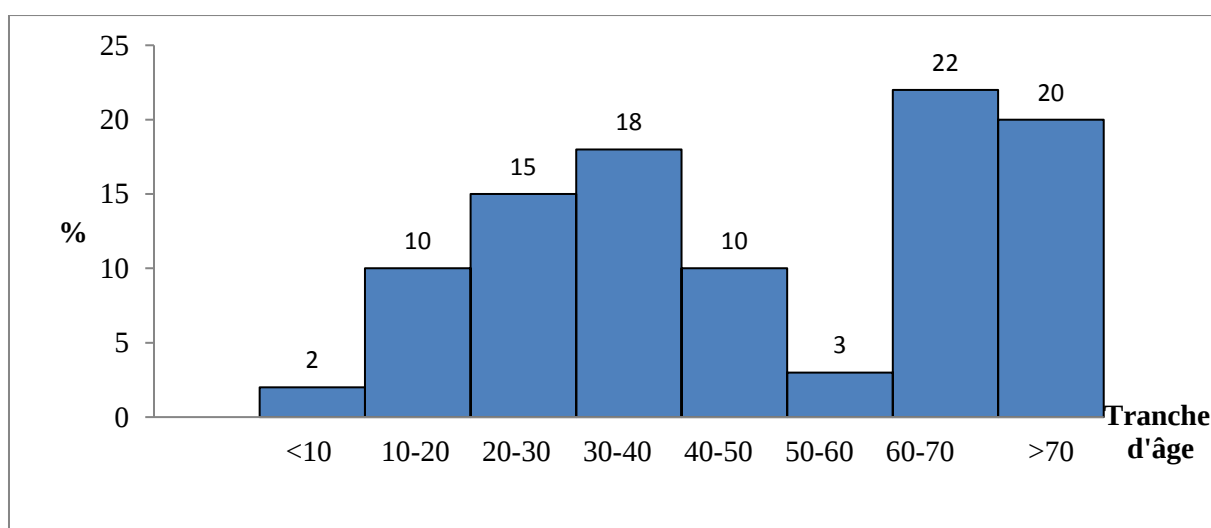


Figure 21. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon les tranches d'âge.

2.1.3. Répartition selon les comorbidités associées

Parmi les patients enquêtés, 68% ont présenté une à plusieurs comorbidités associées; elles sont représentées par :

- les maladies cardiovasculaires (30.88%) dont l'hypertension artérielle (26.47%)
- le diabète 29.41% (Figure 22).

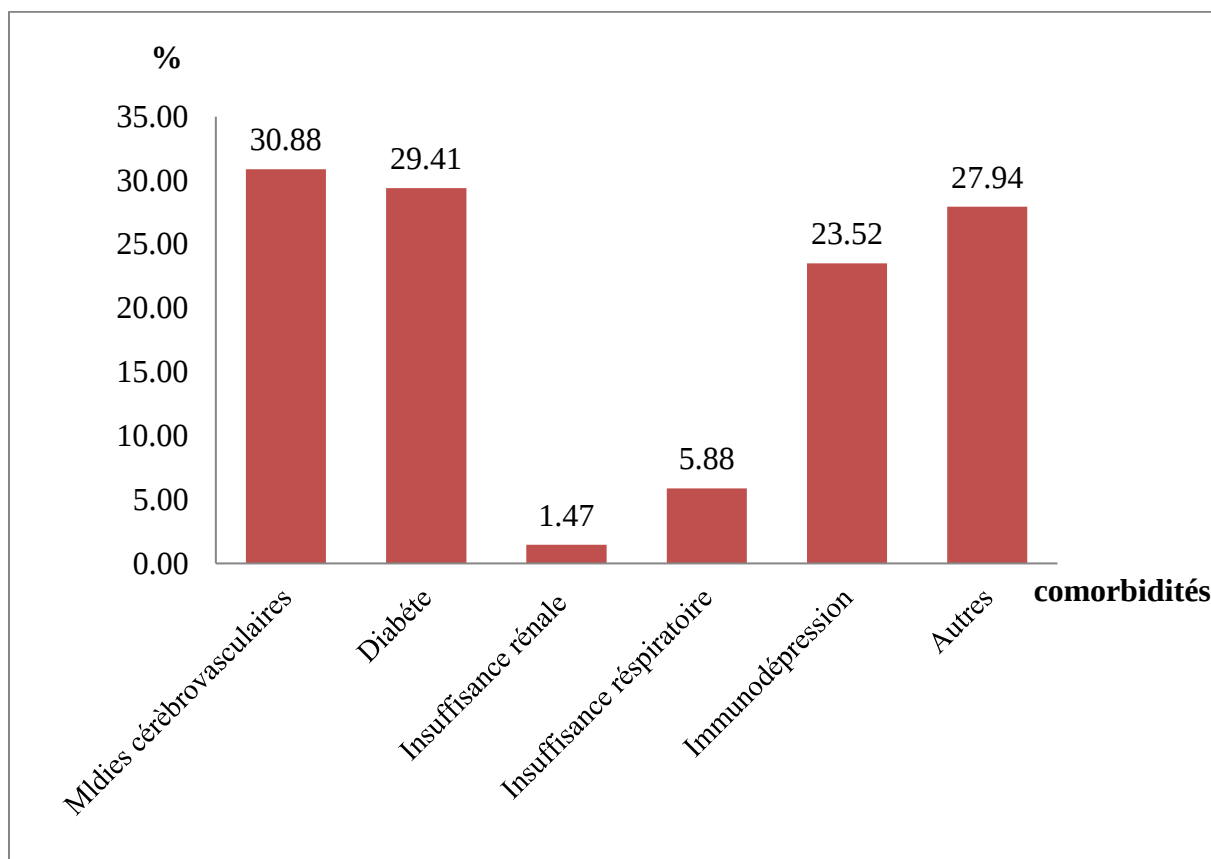


Figure 22. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon les comorbidités associées.

2.1.4. Selon le mode d'admission au service

Sur l'ensemble des patients, un quart (1/4) ont été admis directement (26%) dans le service de Réanimation Médicale, 62/74 (83.78%) ont été transférés de l'un des services du CHU de Tizi-Ouzou (Figure 23).

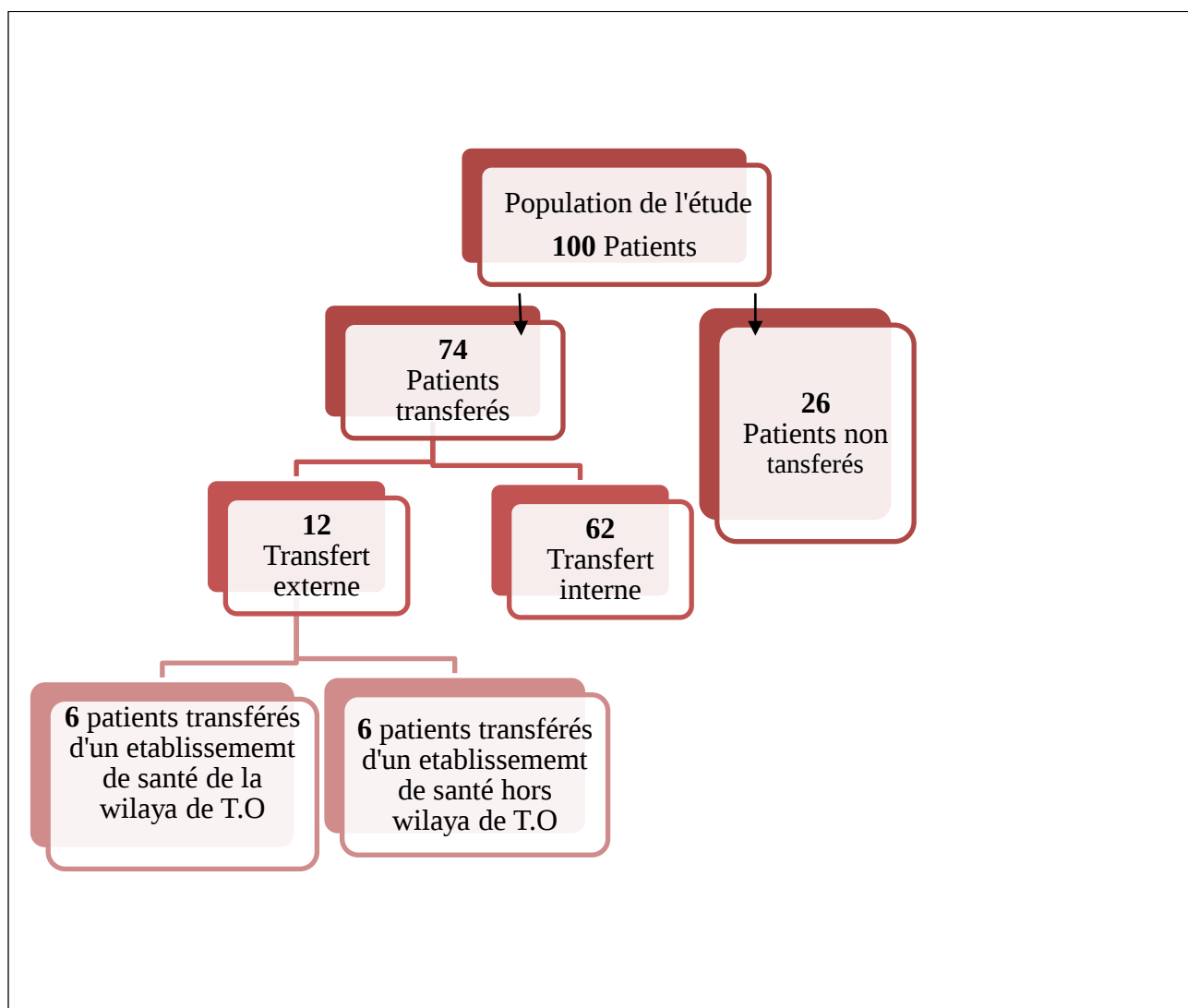


Figure 23. Représentation des patients hospitalisés en Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le mode d'admission.

2.1.5. Selon le motif d'admission

Parmi les patients enquêtés ; 38% ont été évacués pour altération de l'état général ; 23% ont été admis pour la prise en charge des troubles de conscience (Figure 24).

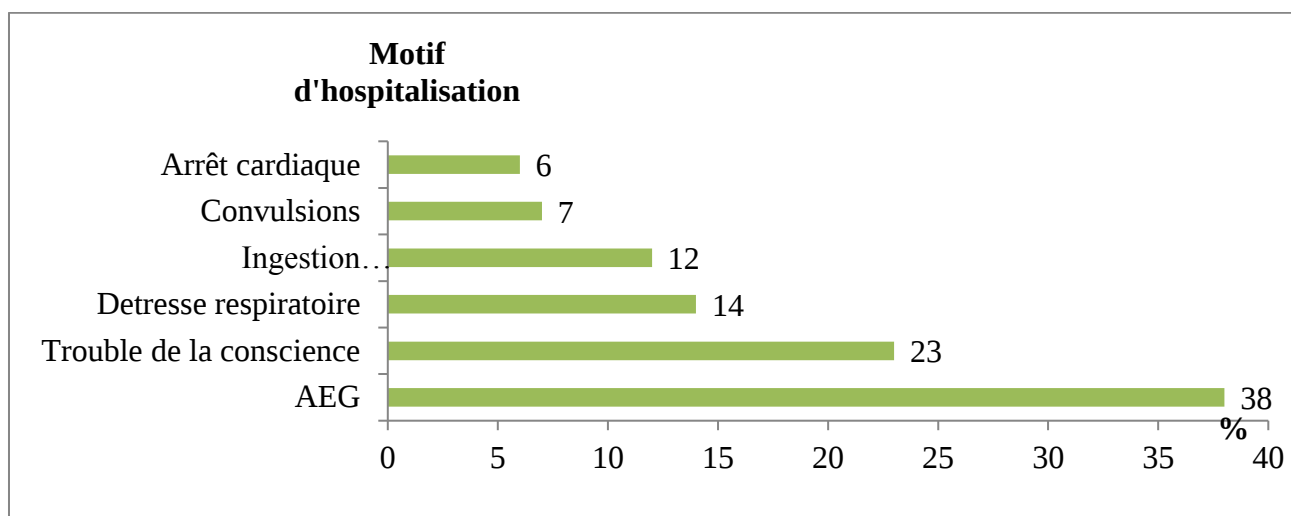


Figure 24. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de hospitalisés en Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le mode d'admission.

2.1.6. Selon le diagnostic retenu

Le service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, accueille des patients porteurs de pathologies diverses ; près d'un quart soit 24% ont été porteurs de maladies cardiovasculaires. (Figure 25).

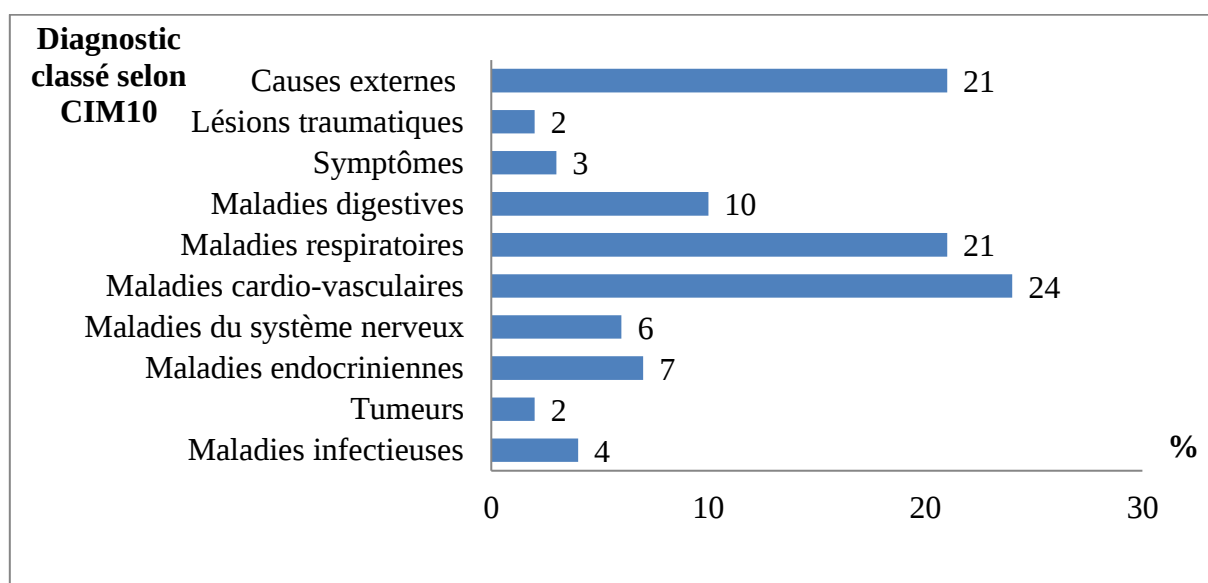


Figure 25. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le diagnostic retenu.

2.1.7. La durée moyenne du séjour (DMS)

Durant l'étude, on a enregistré une DMS de 10.2 ± 11.6 jours allant de 0 jours à 57 jours

2.1.8. Selon l'évolution des patients

Près d'un malade sur deux (46%) est décédé. 34% sont sortis à leur domicile et 20% ont été transférés vers d'autres services pour la poursuite des soins (Figure 26).

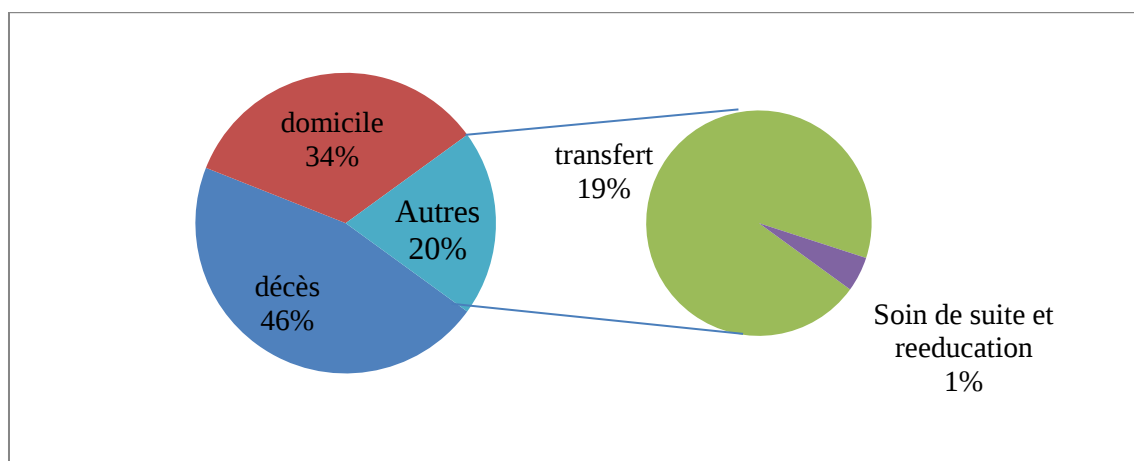


Figure 26. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon le mode de sortie.

2.2. Description de la consommation des ATBs au service de Réanimation Médicale du CHU Tizi-Ouzou

Parmi les patients enquêtés 84(84%) d'entre eux ont reçu une antibiothérapie au cours de leur hospitalisation (Figure 27).

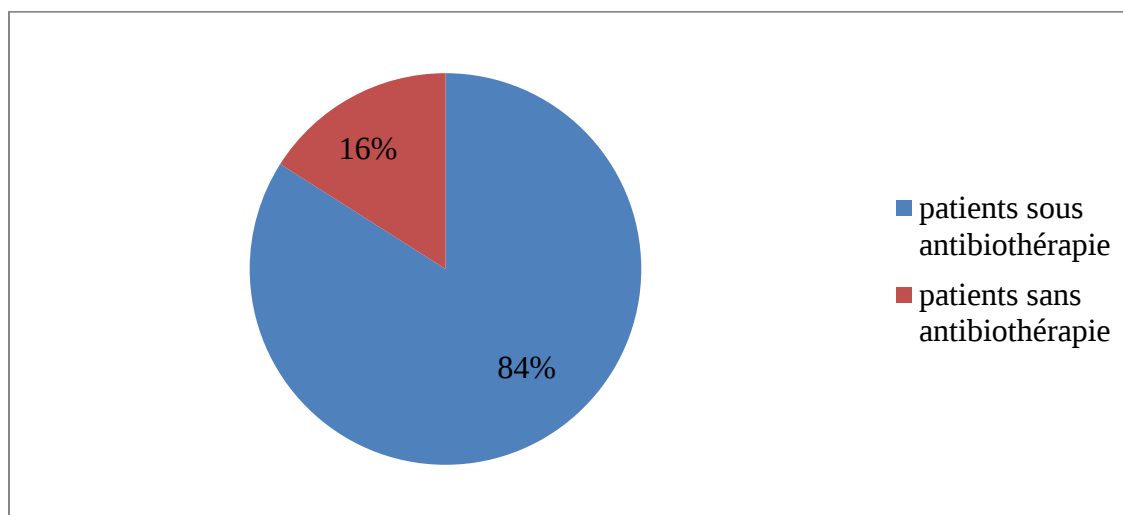


Figure 27. Représentation graphique des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017, selon la prescription d'ATBs à l'admission.

2.2.1. Indication de la prescription d'ATBs

Parmi 84 patients sous antibiothérapie, 51 (60.7%) ont été mis sous antibiothérapie prophylactique; Une antibiothérapie curative a été instaurée chez 33 patients (39.3 %) dont 18.18% ont présenté une IN (figure 28).

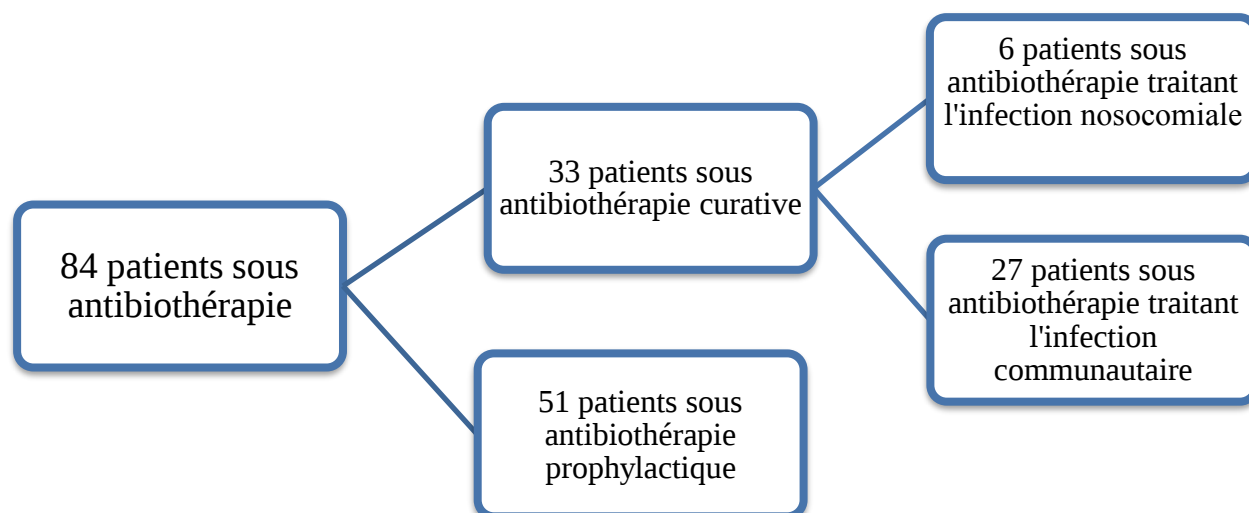


Figure 28. Représentation des patients hospitalisés en Réanimation Médicale CHU Tizi-Ouzou, 2017, selon l'indication de la prescription des ATBs.

2.2.2. Le type des infections traitées au service de Réanimation Médicale

La pneumopathie représente l'infection la plus traitée soit chez 77.55% suivi de l'infection urogénitale dans 14.28% (Figure 29).

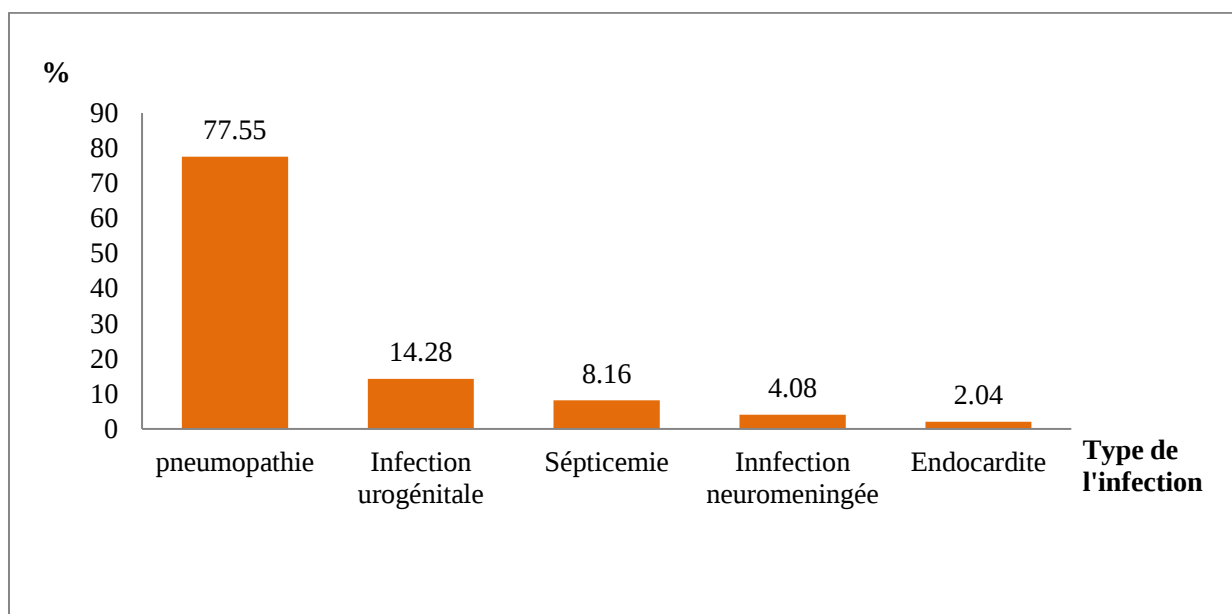


Figure 29. Représentation graphique des infections traitées au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017

2.2.3. Modalités de prescription

2.2.3.1. Le nombre de classes d'ATBs prescrites

Sur les 84 patients mis sous antibiothérapie, 64 (76.2%) ont bénéficié d'une antibiothérapie en association, 20 (23.8%) ont reçu une mono antibiothérapie.

Le nombre moyen de classes d'ATBs consommées est de 2.92 ± 1.74 classe avec des extrêmes allant de 1 à 8 classes (Figure 30).

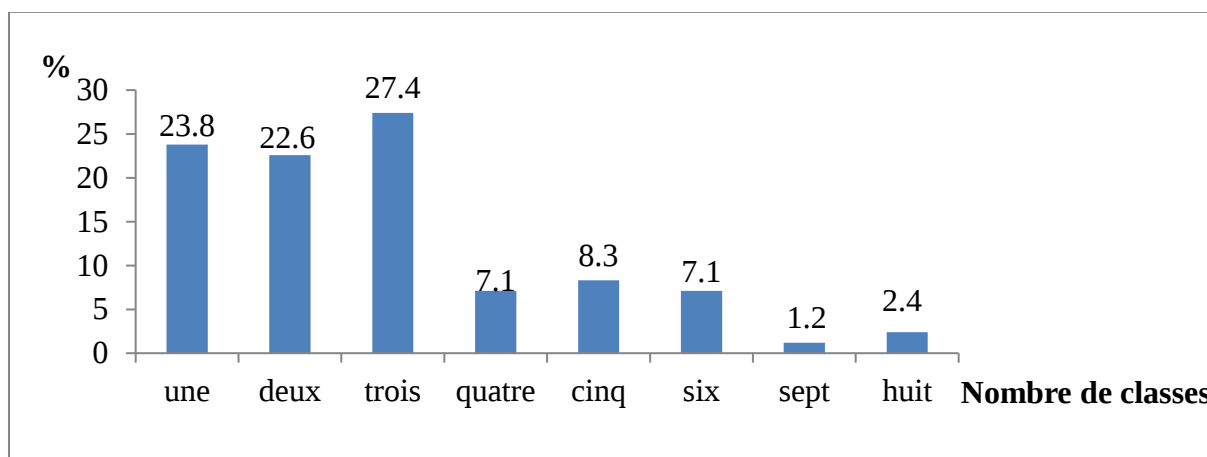


Figure 30. Représentation graphique du nombre de classes d'ATBs prescrites.

2.2.3.2. La voie d'administration

La voie d'administration des ATB principalement utilisée a été la voie parentérale dans 96% des cas (Figure 31).

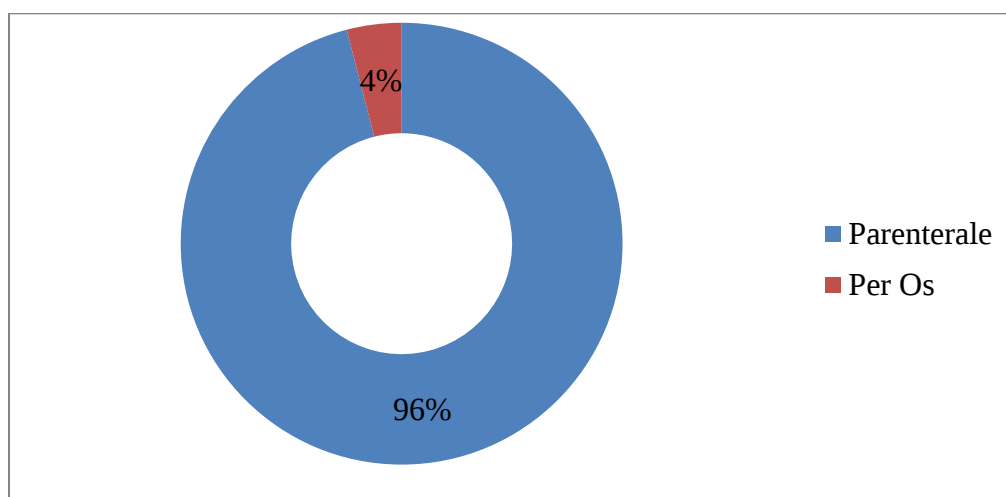


Figure 31. Représentation graphique des voies d'administration utilisées au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017.

2.2.3.3. Le nombre moyen de cures

Le nombre moyen de cures d'ATBs prescrits pour les 84 patients sous antibiothérapie (quelque soit le motif de la prescription) est de 2.01 cures avec des extrêmes allant d'une cure jusqu'à sept cures.

2.2.3.4. La durée moyenne de l'antibiothérapie globale

La durée moyenne de l'antibiothérapie a été 10.56 ± 10.13 jours

2.2.3.5. Les molécules prescrites

Les céphalosporines de 3^{ème} génération (75%), principalement la Céfotaxime (64.3%) et des Nitroimidazolés (65.77%) ont été les ATBs les plus prescrits ; suivi des Fluoroquinolones (46.43%) principalement la Ciprofloxacine (42.86%) et des pénicillines (35.71%), principalement l'association Amoxicilline-acide clavulanique (23.8%) en 3^{ème} et 4^{ème} position respectivement (Tableau I).

Tableau I. Répartition des ATB prescrits chez les patients par famille et par molécule.

Classe d'ATB	L'ATB	Nombre des cas	Pourcentage
Céphalosporines (75%)	CEFOTAXIME	54	64.3
	CEFAZOLINE	1	1.2
	CEFTAZIDIME	8	9.52
Carbapénèmes (15.47%)	IMIPENEM	13	15.47
Pénicillines (35.71%)	AMOXICILLINE	10	11.90
	AUGMENTIN	20	23.8
Glycopeptides (22.62%)	VANCOMYCINE	12	14.28
	TEICOPLATININE	5	5.95
	FLUCONAZOLE	2	2.38
Aminosides (20.24%)	AMIKACINE	11	13.09
	GENTAMYCINE	6	7.14
Polymyxines (7.14%)	COLISTINE	6	7.14
Fluoroquinolones (46.43%)	OFLOXACINE	3	3.57
	CIPROFLOXACINE	36	42.86
Nitro-Imidazoles (65.77%)	METRONIDAZOLE	55	65.77

2.2.3.6. La consommation d'ATB en DDJ et DDJ/1000JH

LE METRONIDAZOLE et la CIPROFLOXACINE ont été les ATBs les plus consommés représentés par une DDJ de 390.17 et de 372.9 respectivement (Tableau II).

Tableau II. Consommation des ATBs rapportée aux journées d'hospitalisation.

Classe d'ATB	L'ATB	DDJ	DDJ /1000JH
Céphalosporines	CEFOTAXIME	339.5	333.5
	CEFAZOLINE	6.67	6.55
	CEFTAZIDIME	39	38.31
Carbapénèmes	IMIPENEM	154.75	152.05
Pénicillines	AMOXICILLINE	344.5	338.40
	AUGMENTIN	84.5	83
Glycopeptides	VANCOMYCINE	38.05	37.38
	TEICOPLATININE	31	30.45
	FLUCONAZOLE	17.5	17.19
Aminosides	AMIKACINE	66	64.83
	GENTAMYCINE	4.64	4.55
Polymyxines	COLISTINE	85.7	84.18
Fluoroquinolones	OFLOXACINE	18	17.68
	CIPROFLOXACINE	372.9	366.3
Nitro-Imidazoles	METRONIDAZOLE	390.17	383.27
La somme		1992.88	1957.64

2.2.3.7. La consommation d'ATBs en DDJ/patients

La consommation d'ATBs moyenne en DDJ/patient est de 25.93±27.44 avec des extrêmes allant de 0.75 jusqu'à 130.

2.3. L'évaluation de l'indication de la prescription d'ATBs

2.3.1. L'évaluation globale de l'indication de la prescription d'ATBs

La prescription des ATBs a été considérée pertinente dans 100% des cas, conforme chez 95.24% des patients et justifiée dans 69.05% des cas (Figure 32).

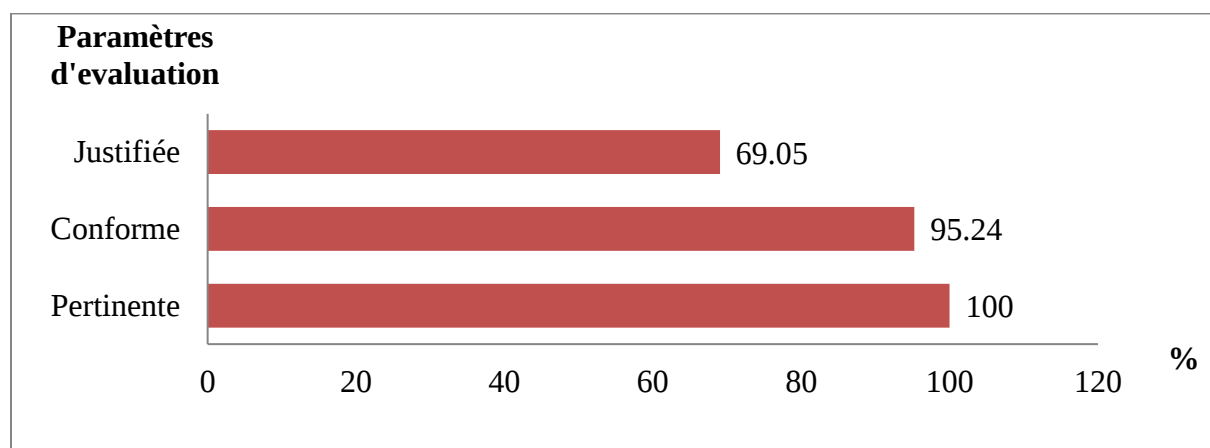


Figure 32. Représentation graphique de l'évaluation globale de la prescription d'ATBs.

La prescription d'ATBs a été non justifiée au près de 30.95 % et considérée non adaptée (Tableau III).

Tableau III. Représentation des critères d'évaluation de la prescription des ATB

Paramètres (%)	Critères d'évaluation	Fréquence N(%)
Pertinente (100%)	Selon l'état du patient	18 (33.33)
	Selon l'avis des séniors	84 (100)
	Selon l'avis d'infectiologue	11 (13.1)
	Selon le consensus et littérature	84 (100)
Conforme (95.24)	Selon la durée du traitement	83 (98.81)
	Selon l'indication de l'ATB	82 (97.62)
	Selon la molécule prescrite	81 (96.43)
	Selon voie d'administration	84(100)
Justifiée (69.05)	Par un antibiogramme	36(42.86)
	Par la présence de comorbidités associées	30(35.71)
	Par la présence de dispositifs invasifs	71(84.52)

2.3.2. Patients mis sous Antibioprophylaxie à l'admission

Parmi 51 patients mis sous antibiotique à visé prophylactique à l'admission, une association d'ATBs a été instaurée dont 70.6 % vs 29.4% en monothérapie.

2.3.2.1. Justification de l'Antibioprophylaxie

L'indication de l'Antibioprophylaxie chez ces patients a été discutée et posée sous avis des séniors, justifiée par la présence de comorbidités associées et des dispositifs invasifs.

2.3.2.1.1. Les comorbidités associées

Une à plusieurs comorbidités associées ont justifié la prescription de cette Antibioprophylaxie (60.78%); dont 23.53% de maladies cardiovasculaires et 17.65% de diabète (Tableau IV).

Tableau IV. Représentation des patients sous Antibioprophylaxie à l'admission selon les Comorbidités associées

Comorbidités associées	Effectifs	Pourcentages (%)
Maladies cardiovasculaires	12	23.53
Diabète	9	17.65
Immunodépression	8	15.69
Autres	7	13.72

2.3.2.1.2. Les dispositifs invasifs

Près de la totalité des patients (92.17%) ont bénéficié de la mise en place de dispositifs invasifs, en particulier le sondage urinaire (78.43%) et ventilation mécanique (43.14%) (Tableau V).

Tableau V. Représentation des patients mis sous Antibioprophylaxie à l'admission selon les dispositifs invasifs.

Dispositifs invasifs	Effectifs	Pourcentages(%)
Endoscopie	6	11.76
Cathéter	9	17.65
Sondage urinaire	40	78.43
Sonde nasogastrique	9	17.65
Intubation/Ventilation	22	43.14
Trachéotomie	4	7.84

2.3.2.2. Evaluation de L'Antibioprophylaxie

La prescription des ATBs a été considérée pertinente dans 100% des cas, conforme chez 86.27% des patients et justifiée dans 84.31% des cas (Figure 33).

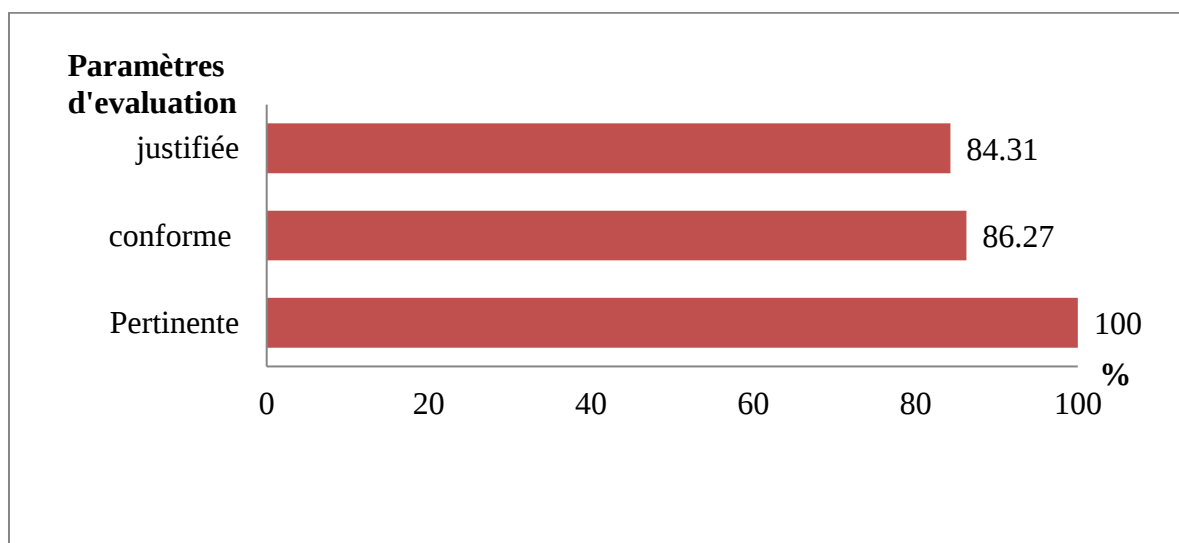


Figure 33. Représentation graphique de l'évaluation de la prescription de l'Antibioprophylaxie.

2.3.2.3. Réévaluation de l'antibiothérapie prophylactique 48-72h

Parmi les patients mis sous Antibiotrophylaxie à l'admission, 41.18% ont été mis sous antibiothérapie probabiliste et 31.37% mis sous antibiothérapie curative justifiée après une réévaluation 48-72h, seulement 27.45% ont bénéficié d'une Antibiotrophylaxie (Tableau VI).

Tableau VI. Représentation des critères d'évaluation de l'Antibioprophylaxie réévaluée à 48-72h.

Type d'antibiothérapie	Paramètres d'évaluation(%)	Critères d'évaluation	Fréquence N(%)
Prophylactique 14(27.45)	Pertinente (100)	Selon l'état du patient	1(7.14)
		Selon l'avis des séniors	14(100)
		Selon le consensus et Littérature	14(100)
	Justifiée (71.42)	Par les comorbidités associées	6(28.57)
		Par les facteurs invasifs	9(42.85)

	Conforme (92.85)	Selon la durée du traitement	13(92.85)
		Selon l'indication d'ATB	14(100)
		Selon la molécule prescrite	14(100)
		Selon voie d'administration	14(100)
Probabiliste 21(41.18)	Pertinente (100)	Selon l'état du patient	2(9.5)
		Selon l'avis des seniors	21(100)
		Selon le consensus et Littérature	21(100)
	Justifiée (80.85)	Par les comorbidités associées	7(33.33)
		Par les facteurs invasifs	18(85.71)
	Conforme (95.23)	Selon la durée du traitement	21(100)
		Selon l'indication d'ATB	20(95.23)
		Selon la molécule prescrite	20(95.23)
		Selon voie d'administration	21(100)
Curative 16(31.37)	Pertinente (100)	Selon l'état du patient	16(100)
		Selon l'avis des seniors	16(100)
		Selon le consensus et Littérature	16(100)
	Justifiée (100)	Par un antibiogramme	16(100)
		Par la présence comorbidités associées	16(100)
		Par les dispositifs invasifs	16(100)
	Conforme (93.75)	Selon la durée du traitement	16(100)
		Selon l'indication d'ATB	15(93.75)
		Selon la molécule prescrite	16(100)
		Selon voie d'administration	

2.3.3. Patients sous antibiothérapie curative à l'admission

Parmi 33 patients mis sous antibiotique à visé curative à l'admission, une association d'ATBs a été instaurée dont 90.9% vs 9.1% en monothérapie.

L'indication de l'Antibiothérapie curative chez ces patients a été discutée et posée sous avis des séniors, justifiée par l'état du patient, la présence de l'infection documentée.

2.3.3.1. Etat du patient à l'admission

2.3.3.1.1. Les comorbidités associées

Une à plusieurs comorbidités associées ont justifié la prescription de cette antibiothérapie curative (78.78%); dont 33.33% de maladies cardiovasculaires, l'immunodépression (24.24%) et le diabète (21.21%) (Tableau VII).

Tableau VII. Représentation des patients sous antibiothérapie curative à l'admission selon les comorbidités associées.

Comorbidités associées	Effectifs	Pourcentage(%)
Maladies cardiovasculaires	11	33.33
Diabète	7	21.21
Immunodépression	8	24.24
Insuffisance respiratoire	3	9.09
Insuffisance rénale	1	3.03
Autres	8	24.24

2.3.3.1.2. Selon les dispositifs invasifs

Près de la totalité des patients (93.93%) ont bénéficié de la mise en place de dispositifs invasifs en particulier le sondage urinaire 75.76% et ventilation mécanique 63.64% (Tableau VIII).

Tableau VIII. Représentation des patients sous antibiothérapie curative à l'admission selon les dispositifs invasifs.

Dispositifs invasifs	Effectifs	Pourcentages(%)
Cathéter	8	24.24
Sondage urinaire	25	75.76
Sonde nasogastrique	5	15.15
Intubation/Ventilation	21	63.64
Trachéotomie	2	6.06

2.3.3.2. Evaluation de l'antibiothérapie curative à l'admission

La prescription des ATBs a été considérée pertinente dans 100% des cas, conforme chez 96.97% des patients et justifiée dans 48.5% des cas (Tableau IX).

Tableau IX. Représentation des paramètres et critères d'évaluation de l'antibiothérapie curative.

Critères d'évaluation(%)		Fréquence N(%)
Pertinente(100)	Selon l'état du patient	10(30.30)
	Selon l'avis des séniors	33 (100)
	Selon l'avis d'infectiologue	11 (33.33)
	Selon le consensus et littérature	33 (100)
Conforme (96.97)	Selon la durée du traitement	33 (100)
	Selon l'indication de l'ATB	32(96.97)
	Selon la molécule prescrite	32(96.97)
	Selon voie d'administration	33(100)
Justifiée (45.45)	Par un antibiogramme	15(45.45)

2.4. La survenue de l'IN au cours de l'hospitalisation

Une incidence de l'IN a été de 25 % sur l'ensemble de population d'étude (100 patients).

2.4.1. Le Ratio d'infection

Parmi les patients infectés 64% ont contracté une seule IN, 20% ont contracté deux IN et seulement 16% ont été atteint de trois IN ; soit un ratio d'infection égal à 0.33 (1 patient infecté/3 patient non infecté) (Tableau X).

Tableau X. Représentation des patients infectés selon le nombre d'infections contractées.

Le nombre d'infections	Nombre de patients infectés	Pourcentage (%)
Une seule	16	64
Deux	5	20
Trois	4	16
Total	25	100

2.4.2. Le délai moyen d'apparition

Le délai moyen d'apparition des infections est de $6.4\% \pm 4.03$ jours, allant de 2 jours à 18 jours.

2.4.3. Le site d'infection

Les infections respiratoires ont été les plus prédominantes (96 %) des IN, suivi des infections urogénitales (32 %) (Tableau XI).

Tableau XI. La répartition des IN selon les différents sites anatomiques.

Le type d'infection	Effectifs	Pourcentages
Pneumopathie	24	63.15%
Urogénitale	8	20.05%
Septicémie	5	13.15%
Endocardite	1	2.63%

2.4.4. Les germes isolés

Les bacilles Gram négatif ont été les germes les plus identifiés dans 53.84% (l'*Acinetobacter baumannii* a été le plus isolé dans 32.69%), suivi de la famille des cocci Gram positif 13.46% (l'*Enterococcus faecium* dans 7.69% des cas). (Figure 34).

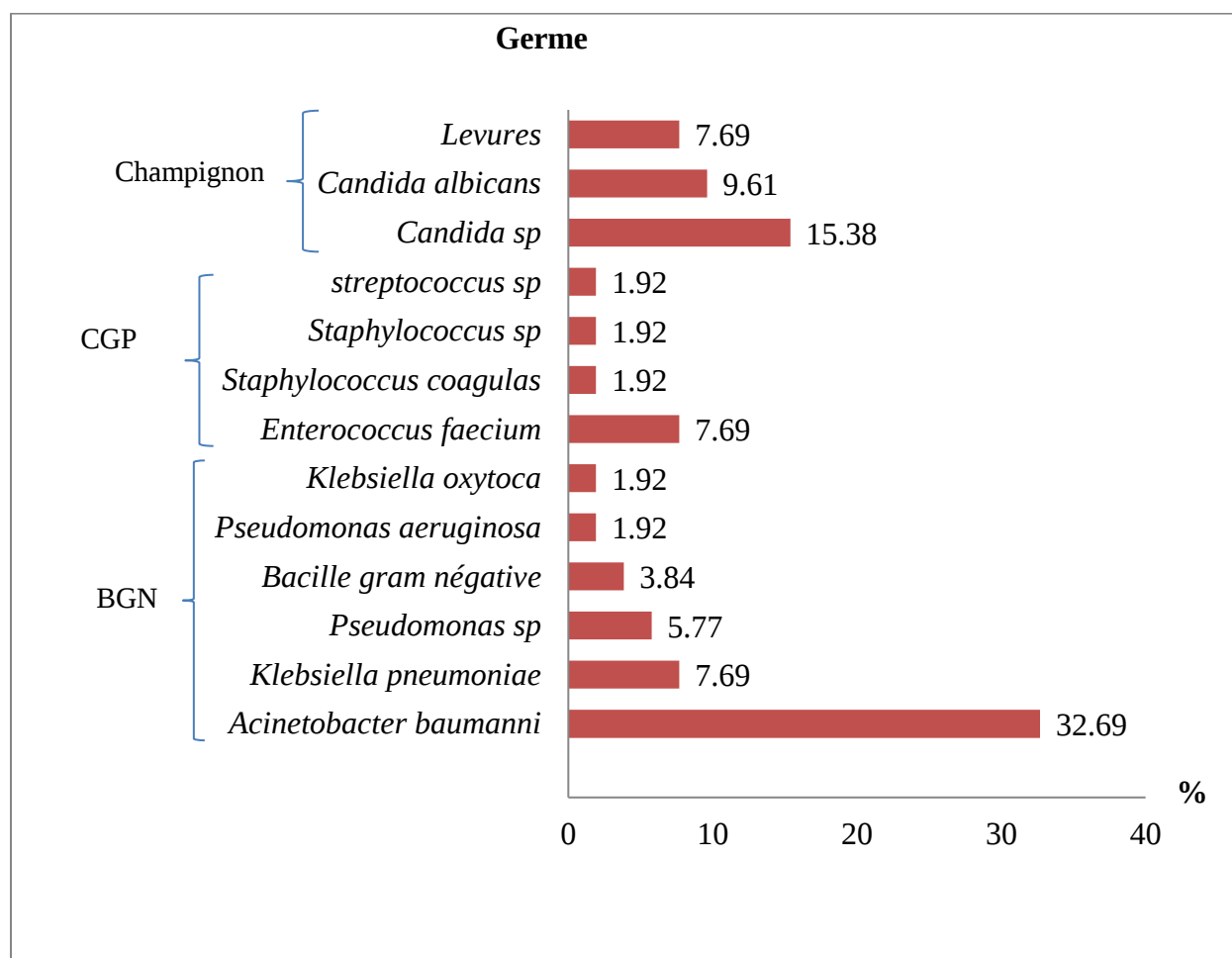


Figure 34. Représentation graphique des germes isolés au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, 2017.

2.4.5. Répartition des micro-organismes isolés selon les sites d'infections

L'Acinetobacter baumannii a été responsable de plus de la moitié des infections respiratoires soit 58.33%, de 25% des infections urinaires et de 20 % des septicémies ; Les *Enterococcus faecium*, en cause dans 40 % des septicémies, dans 25 % des infections urinaires ; *Klebsiella pneumoniae* a été responsable de 16.67% des infections respiratoires, de 12.5% des infections urinaires (Figure 35).

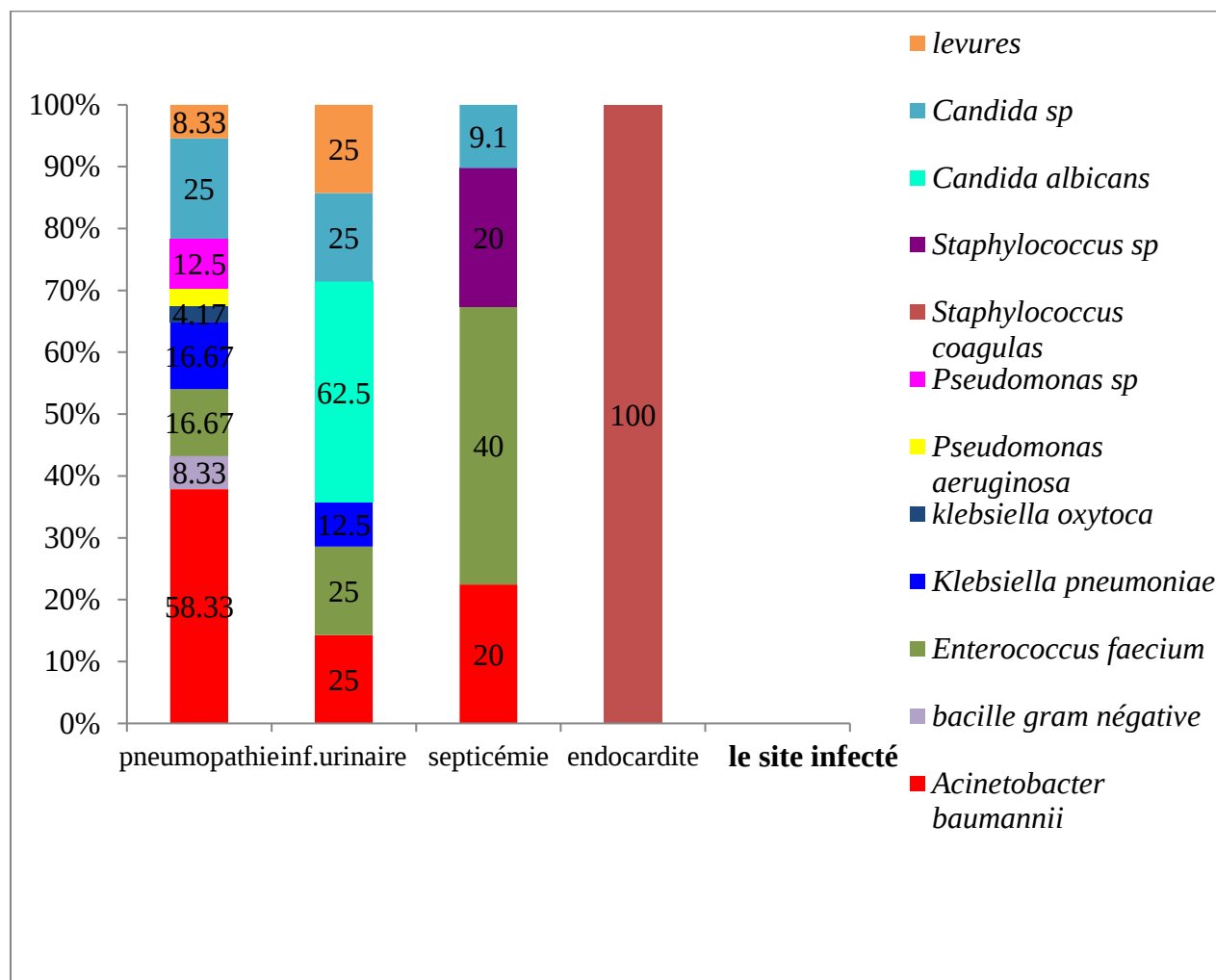


Figure 35. Répartition des micro-organismes, selon les différents sites surveillés.

2.4.6. Germe et multirésistance

Parmi les germes isolés, un germe sur deux a été multirésistant (54.28%) ; *Acinetobacter baumannii* a été résistant dans 100% des cas, suivi par *klebsiella pneumoniae* et *Enterococcus faecium* dans 25% des cas (Figure 36).

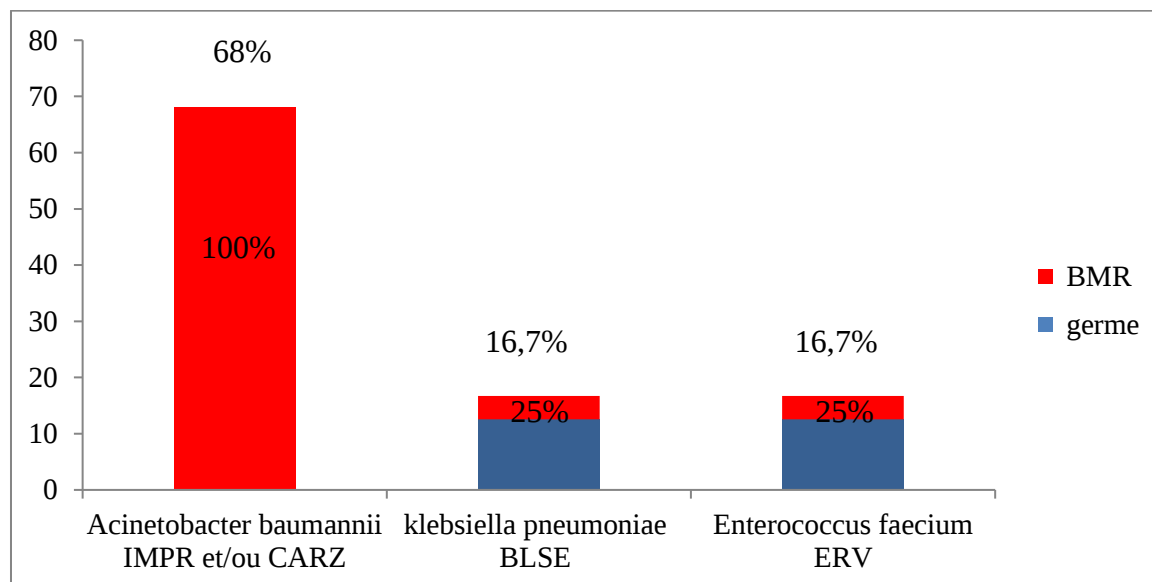


Figure 36. Représentation graphique des germes isolés, selon la multirésistance.

2.4.7. Le nombre moyen de cures d'ATBs prescrits au cours de l'IN

Le nombre moyen de cures d'ATBs prescrites pour le traitement de l'IN est de 2.4 cures allant d'une cure jusqu'à six cures.

2.5. Analyse bivariée entre Les facteurs de risque et la survenue de l'IN

2.5.1. Selon la provenance du patient

Il n'existe pas une relation significative entre la survenue de l'IN et la provenance des patients (Tableau XII).

Tableau XII. Répartition des patients infectés selon la provenance

Provenance	Effectif total	Présence d'infection	p value
Domicile	14	4(28.57%)	DNS, p=0.83
Transféré	70	21(83%)	
Total	84	25(29.76%)	

2.5.2. Selon la comorbidité

Les patients qui présentent une comorbidité (36.84%), courent trois fois le risque d'avoir une IN (Tableau XIII).

Tableau XIII. Répartition des patients infectés selon la comorbidité

Comorbidité	Effectif total	Présence d'infection	OR	IC	p value
Oui	57	21(36.84%)	3.35	1.02-11.03	DS, p=0.039
Non	27	4 (14.81%)			
Total	84	25 (29.76%)			

2.5.3. Selon la présence de dispositifs invasifs

Il n'existe pas une relation significative, entre la survenue de l'IN et l'exposition aux dispositifs invasifs (Tableau XIV).

Tableau XIV. Répartition des patients infectés selon la mise en place de dispositifs invasifs

Dispositifs invasifs	Effectifs total	Infection	OR	IC	p value
Oui	78	24 (30.77%)	2.22	0.246-20.06	DNS, p=0.66
Non	6	1 (16.66%)			
Total	84	25(29.76%)			

Les patients trachéotomisés ont eu 14 fois le risque de contacter une IN et 9 fois pour les patients sous sondage nasogastrique (Tableau XV).

Tableau XV. Répartition des patients infectés selon chaque dispositif invasif

Dispositifs invasifs	Effectif total	Patients infectés	OR	IC	p value
Endoscopie	6	1(16.67%)	2.22	0.246-20.06	DNS, p=0.66
Cathéter	17	7(41,18%)	1,906	0,63-5.763	DNS, p=0.259
Sondage urinaire	65	20(30.77%)	1.244	0.394-3.926	DNS, p=0.706
Sondage nasogastrique	14	10 (71.43%)	9.167	2.517-33.383	DS, p=0.001
Intubation/ventilation	43	16 (37.21%)	2.107	0.804-5.525	DNS, p=0.124
Trachéotomie	6	5(83.33)	14.5	1.596-131.69	DS, p=0.008

2.5.4. Le nombre de classes ATBs consommés

Les patients qui ont consommé 3 classes ou plus courent 4 fois plus le risque de contracter une IN (Tableau XVI).

Tableau XVI. Répartition des patients infectés selon le nombre de classes d'ATBs consommées

Nombre de classes	Effectif total	Patients infectés	OR	IC	p value
Classes d'ATBs ≥ 3	42	18 (42.86%)	3.75	1.23-11.80	DS, p=0.009
Classes d'ATBs < 3	42	7 (16.66%)			

2.5.5. Durée moyenne de l'Antibiothérapie et IN

Il existe une différence significative entre la durée moyenne de l'antibiothérapie chez les patients infectés par rapport aux non infectés, la durée est plus marquée chez les patients infectés (Tableau XVII).

Tableau XVII. Répartition des patients infectés selon la durée moyenne de l'antibiothérapie

	Patients infectés (moy $\pm$ écartype)	Patients non infectés (moy $\pm$ écartype)	p value
Durée de l'antibiothérapie	18.92 $\pm$ 13.10 jours	7.03 $\pm$ 5.76 jours	DS, p=0.045
Les extrêmes	3 à 47 jours	1 à 26 jours	

2.5.6. Consommation d'ATBs en DDJ selon la présence de l'IN

La consommation d'ATB en DDJ chez les patients infecté est nettement supérieure a celle des patients non infectés avec une différence significative (p= 0.0006) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII. Répartition des patients infectés selon le taux de consommation en DDJ

	Patients infectés (moy $\pm$ écartype)	Patients non infectés (moy $\pm$ écartype)	p value
Consommation d'ATB en DDJ/patient	41.33 $\pm$ 29.17	18.82 $\pm$ 23.68	DS, p=0.0006
Les extrêmes	4 à 95.6	0.75 à 130	

2.6. Analyse bivariée entre Les facteurs de risque et l'émergence de BMR

2.6.1. Selon la provenance du patient

Il n'y a pas de relation significative entre l'émergence des BMR et la provenance du patient (Tableau XIX).

Tableau XIX. Répartition des patients infectés à BMR selon la provenance

Provenance	Effectif total	Présence de BMR	p value
Domicile	14	1(7.14%)	DNS, p=0.68
Transféré	70	11(15.71%)	
Total	84	12(14.28%)	

2.6.2. Selon la comorbidité

Il n'existe pas de relation significative entre l'émergence des BMR et la présence de comorbidités associées (Tableau XX).

Tableau XX. Répartition des patients infectés à BMR selon la comorbidité

Comorbidité	Effectif total	Présence de BMR	OR	IC	p value
Oui	57	10(17.54%)	2.66	0.48-19.13	DNS, p=0.36
Non	27	2(7.4%)			
Total	84	12(14.28%)			

2.6.3. Selon la présence de dispositifs invasifs

Il n'existe pas de relation significative entre l'émergence des BMR et la mise en place d'un dispositif invasif (Tableau XXI).

Tableau XXI. Répartition des patients infectés à BMR selon la présence de dispositifs invasifs

Dispositifs invasifs	Effectif total	Présence de BMR	OR	IC	p value
Oui	78	12 (15.38%)	/	/	DNS, p=0.587
Non	6	0 (0%)			
Total	84	12(14.28%)			

La trachéotomie et l'intubation ventilation ont été les principaux dispositifs invasifs incriminés dans l'émergence de BMR (Tableau XXII).

Tableau XXII. Répartition des patients infectés à BMR selon chaque dispositif invasif

Dispositifs invasifs	Effectif total	Présence de BMR	OR	IC	p value
Endoscopie	6	1 (16.67%)	0.821	0.087-7.709	DNS, p=1
Cathéter	17	3(17.65%)	0.724	0.173-3.029	DNS, p=0.70
Sondage urinaire	65	12 (18.46%)	/	/	DNS, p=0.059
Sondage nasogastrique	70	7 (10%)	/	/	DS, p=0.025
Intubation/ventilation	43	11 (25.58%)	13.75	1.67-299.93	DS, p=0.002
Trachéotomie	6	5(83.33)	20	4.5-133	DS, p=0.0001

2.6.4. Selon le nombre de classes ATBs consommées

Les patients porteurs de BMR ont consommé au moins 3classes d'ATBs de manière significative (Tableau XXIII).

Tableau XXIII. Répartition des patients infectés à BMR selon le nombre de classes d'ATBs consommées.

Nombre de classes d'ATB	Effectif total	Présence de BMR	p value
3Classes d'ATBs ≥ 3	45	12 (26.67%)	DS, p=0.0004
Classes d'ATBs < 3	39	0(0)	

2.6.5. Selon la durée d'Antibiothérapie

Il n'existe pas de relation significative entre la durée de l'antibiothérapie consommée par les patients porteur et non porteur de BMR (Tableau XXIV).

Tableau XXIV. Répartition des patients infectés à BMR selon la durée d'antibiothérapie.

		Patients infectés (moy $\pm$ écartype)	Patients non infectés (moy $\pm$ écartype)	p value
Durée de l'antibiothérapie		24.42 $\pm$ 15.05 jours	8.26 $\pm$ 6.87 jours	DNS, p=0.08
Les extrêmes		3 à 47 jours	1 à 36 jours	

2.6.6. Selon la Consommation d'ATBs en DDJ/Patient

La consommation d'ATB en DDJ chez les patients porteur de BMR est nettement supérieure à celle des patients non infectés avec une différence significative (p= 0.00006) (Tableau XXV).

Tableau XXV. Répartition des patients infectés à BMR selon la consommation d'ATBs en DDJ.

		Patients infectés (moy $\pm$ écartype)	Patients non infectés (moy $\pm$ écartype)	p value
Consommation d'ATB en DDJ/Patient		53.346 $\pm$ 29.66	20.78 $\pm$ 23.94	DS, p=0.00006
Les extrêmes		15.75 à 95.6	0.75 à 130	

2.7. Analyse multivariée

En général, on retient dans le modèle initial de l'analyse multivariée les variables ayant un degré de significativité inférieur à 0,20 car ces variables peuvent représenter des facteurs de confusion.

Au final, les variables incluses dans le 1^{er} modèle sont : « durée de l'antibiothérapie », « consommation totale d'antibiotiques en DDJ », « Nombre de classes ATB ≥ 3 », « présence d'intubation », « présence de sondage nasogastrique », « présence de trachéotomie » (Tableau XXVI).

Tableau XXVI. 1^{er} modèle d'analyse multivariée des facteurs de risque de la survenue de l'IN.

Facteurs de risque	Effectif total	Patients infectés	Régression logistique		
			OR	(IC 95%)	p value
Comorbidité	57	21	0.863	(0.199- 3.733)	DNS, p=0.863
Durée ATB	35.93	18.92	1.226	(1.042- 1.441)	DS, p=0.014 ***
Consommation totale ATB (DDJ)	59.02	41.33	0.976	(0.933-1.022)	DNS, p=0.306
Nombre de classes ATB ≥ 3	55	21	3.138	(0.787-12.513)	DNS, p=0.105
Intubation	53	16	0.385	(0.101- 1.472)	DNS, p= 0.163
Sondage nasogastrique	14	4	0.193	(0.031-1.188)	DNS, p= 0.76
Trachéotomie	6	5	1.481	(0.025- 56.18)	DNS, p=0.85

*** Effet significatif au risque alpha de 5%

Les facteurs Durée d'antibiothérapie, Nombre de classes ATB ≥ 3 et présence de sondage nasogastrique ont été les plus incriminés dans la survenue de l'IN (Tableau XXVII).

Tableau XXVII. Modèle final d'analyse multivariée des facteurs de risque de la survenue de l'IN.

Facteurs de risque	Effectif total	Patients infectés	Régression logistique		
			OR	(IC 95%)	p value
Durée ATB	35.95	18.92	1.131	(1.041- 1.228)	DS, p= 0.003 ***
Nombre de classes ATB ≥ 3	45	21	3.306	(1.87-12.55)	DS, p= 0.05 ***
Sondage nasogastrique	14	10	1.177	(1.032-1.975)	DS, p= 0.047***

*** Effet significatif au risque alpha de 5%

2.8. Le coût des ATBs consommés

2.8.1. Le coût direct par famille et molécule d'ATB

Le coût direct de l'antibiothérapie pendant la période de l'étude a été estimé à près de deux cent quatre vingt millions de Dinars (2736743.43 DA) (Tableau XXVIII).

Tableau XXIX. Représentation du cout direct des familles et molécules d'ATB consommés.

Classe d'ATB	ATB	Prix ATB consommés (DA)
Céphalosporines	CEFOTAXIME solution injectable 1g	78854.6
	CEFAZOLINE solution injectable 1g	823.2
	CEFTAZIDIME poudre solution injectable 1g	42970.95
Carbapénèmes	IMIPENEM solution injectable 500/500mg	430624.68
Pénicillines	AMOXICILLINE poudre solution injectable 1g	16012.8
	AUGMENTIN poudre solution injectable 500mg/50mg	67850.9
Glycopeptides	VANCOMYCINE poudre solution injectable 500mg	57083.6
	TEICOPLATININE solution injectable 400mg	193950.25
	FLUCONAZOLE solution injectable 200mg/100ml	52150
Aminosides	AMIKACINE poudre solution injectable 250mg	108.82
	AMIKACINE poudre solution injectable 500mg	6112.17
	GENTAMYCINE solution injectable 80mg	2236.08
Polymyxines	COLISTINE poudre solution injectable 1MUI	283740.52
Fluoroquinolones	OFLOXACINE comprimés 200mg	9902.7
	CIPROFLOXACINE solution injectable 200mg	83160
	CIPROFLOXACINE solution injectable 400mg	1354320
Nitro-Imidazoles	METRONIDAZOLE solution injectable 500mg	30409.91
Autres	CORTIMOXAZOLE solution injectable 400/80mg	13776.75
La somme		2736743.43

2.8.2. Le coût pharmaceutique moyen des ATBs

Le coût pharmaceutique moyen des ATBs par patient est de 32580.28 DA/Patient $\pm$ 55037.39 avec des extrêmes allant de 405.08 jusqu'à 244643.50.

Le coût pharmaceutique des ATBs par journée d'hospitalisation est de 2662.39 DA/JH.

2.8.3. Le coût de l'antibiothérapie de l'IN

Le coût direct de l'antibiothérapie de l'IN pendant la période de l'étude a été estimé à près de cent trente cinq millions de Dinars (1347956.44 DA) il équivaut à près de la moitié du coût direct de l'antibiothérapie totale soit 48.46%, le coût moyen des ATBs de l'IN par patient est de 56164.85DA/PATIENT

Le surcoût engendré par l'antibiothérapie en cas d'IN a été **6 fois** plus élevé par rapport au non infectés (Tableau XXIX).

Tableau XXX. Répartition des patients infectés selon le coût de l'antibiothérapie.

	Patients infectés (moy $\pm$ écartype)	Patients non infectés (moy $\pm$ écartype)	p value
Coût de l'antibiothérapie	78861,43 $\pm$ 78402.44	12969.62 $\pm$ 21834.49	DS, $p < 10^{-3}$

On distingue classiquement trois ordres de coûts. **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, 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.

3. Discussion

Biais et contraintes de l'étude

Dans cette étude des contraintes et des biais ont été rencontrés à savoir :

✓ Biais de sélection

Tous les patients n'ont pas pu être enquêtés ; certains patients leur durée d'hospitalisation a été <24H (cause décès, fugue).

✓ Biais d'information

L'interrogatoire des patients n'a pas pu être effectué, vu leur état (inconscience, coma,...).

La notion de prise d'antibiothérapie antérieure (d'au moins 02 mois avant l'hospitalisation en Réanimation Médicale) n'a pas été retrouvée chez la majorité des patients, la durée d'exposition aux dispositifs invasifs (données anamnestiques manquantes, dossiers incomplets).

La consommation des antibiotiques et l'antibiorésistance sont fréquemment étudiés et mis à jour dans les établissements hospitaliers au niveau international, vu que la résistance émerge plus dans ces milieux ; cependant, au niveau national peu d'études s'intéressant à ce sujet, ont vu le jour. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital doit intégrer des données de consommation mais aussi une surveillance étroite de la résistance aux antibiotiques. Cette étude rapporte à la fois un suivi global de la consommation d'antibiotiques, l'antibiorésistance et le coût de l'antibiothérapie au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou durant la période allant du 01 décembre 2016 au 31 mars 2017.

• La consommation des ATBs

Presque la totalité des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale (84%) avaient consommé des antibiotiques au cours de leur hospitalisation ; ce taux a été plus élevé que celui retrouvé au service de la Réanimation pour adulte du CHU de Besançon (60%)[90]. Cette prescription d'ATBs était d'autant plus justifiée que les patients avaient :

- présenté des comorbidités associées très lourdes dans plus de la moitié des cas (67.85%) telles que des maladies cardiovasculaires (27.38%), de l'immunodépression (21.42%) et de diabète (19.04%) vs l'étude Grenobloise menée en 2005 dans le même type de service, qui avait objectivé un taux de comorbidités similaire (76 %) dont 24.5% d'état d'immunodépression et 15.2% de maladies cardiovasculaires[91].
- été exposés à différents dispositifs invasifs (89.28%), en particulier au sondage urinaire dans 77.38% des cas et à la ventilation mécanique (51.2%).

- Enregistré une durée moyenne d'hospitalisation (DMS) estimée à 10.2 ± 11.6 jours allant de 0 jours à 57 jours, rejoignant la DMS de 13.6 ± 1.5 allant de 2 jours à 94 jours (EHU Oran-2015)[66] ainsi que la DMS de 11.6 ± 14.1 jours (Réseau REA-Raisin-2010-France)[92] et s'éloignant d'une DMS plus longue de 31.5 ± 19 jours ('Hôpital Bonsecours-2010-France)[73].

A l'admission, l'antibiothérapie à visée prophylactique avait été préconisée chez un patient sur deux (60.7%) et l'antibiothérapie à visée curative chez un patient sur trois (39.3%) après réévaluation 48-72h, l'antibioprophylaxie n'a été maintenue que chez 27.45% des patients, et réadministrée comme antibiothérapie curative justifiée chez 31.37% des patients; à l'inverse de l'étude menée en France où l'infection communautaire avait constitué la première indication de traitement antibiotique (41.8 %) suivie par l'antibioprophylaxie chirurgicale et médicale qui cumulaient 22.4 % des traitements[90]; de même pour l'étude Marocaine où les ATBs avaient été essentiellement prescrits à visée curative dans 67% des cas ; l'antibiothérapie prophylactique a concerné exclusivement les traumatismes ouverts (33%)[93].

La voie parentérale était la plus privilégiée dans 96 % des cas, avec l'association de deux d'ATB chez 76.2% voire à trois classes ou plus d'ATBs, s'alignant ainsi sur d'autres services tels que le CHU de Besançon, France, 2008 (60 %)[90] ; la durée moyenne de l'antibiothérapie avait été estimée à 10.56 ± 10.13 jours, identique à celle observée en Réanimation de l'hôpital Bonsecours, 2010 (12.2 ± 7.7 jours) [73].

Une panoplie de familles et de molécules avaient été utilisées au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, les doses délivrées ont été converties en DDJ en fonction de la classification thérapeutique et anatomique de l'OMS (Annexe 2). On a enregistré une consommation globale d'antibiotiques de 1957.64 DDJ/1000JH, ces chiffres obtenus dépassent ceux retrouvés dans le Bilan annuel des données de surveillance de la consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France, 2015 (1467.6DDJ/1000JH)[3] ; les Bêtalactamines avaient été l'arme essentielle dans l'arsenal anti-infectieux des antibiotiques consommés avec 948.81 DDJ/1000JH, suivies des Fluoroquinolones en 2ème position avec une consommation de 383.98 DDJ/1000JH, en 3ème position le Métronidazole à raison de la consommation des antibiotiques à raison de 383.87DDJ/1000JH.

Ces résultats respectent l'ordre de position en terme de consommation avec d'autres résultats: le réseau national algérien de la surveillance des résistances bactériennes aux

ATBs, 2009 (les Bêtalactamines et les Fluoroquinolones respectivement 941.7 et 138 DDJ/1000JH)[8] ; l'étude pharmaco-économique menée au service de Réanimation Médico-chirurgicale de l'hôpital Ibn Tofail du CHU Mohammed VI, Marrakech, 2009 (les Bêtalactamines et les Fluoroquinolones respectivement 484 et 188 DDJ/1000JH)[94] et en France, d'après le bilan des données de la surveillance de la consommation des ATBs (les Bêtalactamines et les Fluoroquinolones respectivement 895.7 et 139.4 DDJ/1000JH)[3].

- **L'évaluation de la prescription des ATBs**

Au niveau national, aucun consensuel référentiel ou un guide contenant des recommandations de bon usage d'ATB n'a été élaboré ; dans cette étude, pour évaluer la prescription d'ATB, on s'est référé à un antibioguide français[89].

La prescription des ATBs a été faite sur ordonnance nominative journalière(Annexe3) et délivrée par la pharmacie après validation du pharmacien.

La première indication à l'antibiothérapie dans cette étude avait été la pneumopathie (77,55%), suivie par l'infection urinaire (14.28%) et septicémies (8.16%) ; des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude réalisée en Réanimation polyvalente du CHU de Tunis[95] où l'infection respiratoire représente 67% des sites infectieux, suivie par l'infection urinaire (15%) puis les bactériémies (12%).

La prescription d'antibiotiques avait été justifiée chez 69.05 % des cas, et non adaptée chez 30.95 % des cas, une étude menée à la Réanimation de l'hôpital Bonsecours, en France, 2010 [73], a montré que chez 35% des patients une adaptation de la prescription à l'antibiogramme a été réalisée, l'antibiothérapie globale a été jugée adaptée chez 86% des patients.

- **L'infection Nosocomiale (IN)**

L'IN est le premier événement indésirable en fréquence survenu dans les services de Réanimation, selon l'OMS, ces infections affectent environ 30% des patients et la mortalité attribuable varie entre 12 et 80% dans les centres de soins intensifs [96].

Au cours de cette étude, l'incidence des IN avait été estimée à 25%, ce taux a été plus élevé à celui obtenu dans les résultats de surveillance des infections nosocomiales en Réanimation adulte Réseau REA-Raisin, France, 2014, (10.68%)[97] et aussi inférieur à celui obtenu lors d'une étude réalisée à Marrakech, en 2015 (38.59%)[45].

De même que, les proportions des différents sites d'IN enregistrées dans cette étude, les pneumopathies viennent en tête (63.15%), suivies par les infections urinaires (21.05%) des cas et les septicémies (13.16%) concordent avec les données de la littérature : l'étude réalisée par le Réa-Raisin français en 2014[97] (pneumopathies 66.1% et bactériémies 28.2%) et

celle réalisée au niveau du service de Réanimation polyvalente de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech(les pneumopathies 52.27%, les infections urinaires 23.86%, puis les bactériémies 15.90%)[45].

Parmi les micro-organismes responsables d'IN, les bactéries occupent la première place, en tête les BGN (53.84 %) suivies par les CGP (13.46%) ; *Acinetobacter baumannii* a été le germe le plus fréquemment isolé (32.69%), responsable de plus de la moitié des infections respiratoires soit 58.33%, en revanche cette bactérie occupait pratiquement les dernières positions dans certains les pays développés, tels que la France et l'Italie [97,98] , *Klebsiella pneumoniae* (7.69%) responsable de 16.67% d'infections respiratoires et de 12.5% d'infections urinaires, *Enterococcus faecium* (7.69%) responsable de 40% des septicémies, 25% d' infections urinaires et 16.67% des pneumopathies.

La majorité des ces agents infectieux identifiés ont été des germes de l'environnement hospitalier retrouvés soit dans l'environnement immédiat du patient, ou par contamination qui est essentiellement liée au non respect des règles d'hygiène hospitalier, dont l'hygiène des mains, le non respect du protocole de stérilisation du matériels et du bio nettoyage.

- **Facteurs de risques de l'IN et l'émergence de BMR**

Les différents facteurs de risque observés dans l'approche uni variée étaient :

- Les comorbidités associées nous avons noté une différence statistiquement significative entre les patients infectés présentant une comorbidité et les patients non infectés (DS, $p=0.039$), les patients qui présentaient une comorbidité courent trois fois le risque d'avoir une IN.

Cette relation statistique a été démontrée par plusieurs études épidémiologiques, principalement l'immunodépression et la survenue de l'IN[97,99].

- Les dispositifs invasifs, on a constaté que la trachéotomie augmentait de 14 fois le risque de contracté l'IN (DS, $p=0.008$) et le risque a été de 09fois pour les patients sous sondage nasogastrique (DS, $p=0.001$). La trachéotomie et l'intubation/ventilation ont été les principaux dispositifs invasifs incriminés dans l'émergence des BMR (DS $p=0.0001$ et $p=0.002$ respectivement.)

Depuis 2004, la surveillance coordonnée par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), en France, cible en Réanimation les infections liées aux dispositifs invasifs pour lesquelles une démarche de gestion des risques est essentielle. Ils ont prouvé que l'augmentation de la fréquence et/ou la durée d'exposition à un dispositif invasif quelque soit sa nature, exposait d'avantage les patients au risque

d'IAS[97] ; d'après l'OMS, 5 à 12% des patients hospitalisés développaient une IN, dont plus de 60% étaient associées à l'implantation d'un dispositif invasif [100].

Les différents facteurs de risque observés dans l'approche multi variée étaient :

Le nombre de classes ATBs consommées, la durée de l'antibiothérapie, Consommation d'antibiotiques en DDJ/Patient, l'exposition au dispositifs invasifs, la consommation antérieure des antibiotiques contribuent à la survenue de l'IN et à l'émergence des BMR : les patients qui ont consommé au moins 3 classes d'antibiotiques ou plus couraient 04 fois le risque de contracter une IN (DS, $p=0.05$), une relation significative a été retrouvée entre la consommation des antibiotiques et l'émergence des BMR (DS, $p=0.00006$).

L'écologie bactériologique en Réanimation dépendant de plusieurs paramètres, dont la prescription des antibiotiques fait partie , de nombreuses études cas-témoins [73], comparant des patients infectés ou colonisés à BMR, mettent en évidence le rôle de la prescription préalable d'antibiotiques dans l'émergence de résistance bactérienne .

- **Pharmaco-économie des antibiotiques**

Les antibiotiques constituent depuis longtemps une des cibles privilégiées dans la régulation des dépenses de santé. Environ 1 patient sur 2 est directement concerné par leur utilisation, à titre de prophylaxie ou de traitement et ils représentent environ 20 à 50 % des dépenses pharmaceutiques hospitalières [4]. En Réanimation leur part aux dépenses est encore plus marquée avec 25 % du coût des médicaments utilisés [5].

Le prix réel 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 [5].

Dans cette étude réalisée en Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou, le coût direct de la consommation d'antibiotiques pendant la période d'étude s'est élevée à près de deux cent quatre vingt millions de Dinars (2736743.43 DA) équivalent à (22216.70 €) et le coût pharmaceutique moyen des ATBs par patient été de (32580.28 DA/PATIENT $\pm$ 55037.39 DA équivalent à 264.48 ± 446.79 €) avec des extrêmes allant de (405.08 DA jusqu'à 244643.50DA soit de 3.29 à 1986.00 €). Le coût pharmaceutique des ATBs/JH a été de 2662.39 DA/JH) équivalent à (21.61 €/JH).

Le surcoût engendré par l'antibiothérapie en cas d'IN a été 6 fois plus élevé par rapport au non infecté. Les coûts indirects (arrêt de travail, invalidité) et les coûts intangibles (coûts humains, psychologiques), échappent largement au contrôle des médecins.

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 et utilisent un panel de molécules plus important, de ce fait la comparaison n'est pas possible.

A titre indicatif, une étude pharmaco-économique réalisée au service de Réanimation Médico-chirurgicale de l'hôpital Ibn Tofail du CHU Mohammed VI, MAROC 2009, le coût direct de la consommation d'antibiotique s'élevait à un million de Dirhams par an, soit 98 329.96 €, et le coût pharmaceutique moyen des antibiotiques par journée d'hospitalisation a été de 323.9 dhs/JH équivalent à 29.45 €/JH [94].

Conclusion

Préserver l'efficacité des antibiotiques pour l'avenir et gérer au mieux cette classe de médicaments irremplaçables est un devoir de tous les professionnels de la santé, par une réduction des volumes de prescriptions et par l'optimisation des traitements, pourraient garantir à chaque patient le traitement qui lui est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, pour le meilleur résultat, au moindre risque.

Les nouvelles stratégies de surveillance de la consommation des ATBs associent les réflexions d'expérience de plusieurs équipes composées à la fois de pharmaciens, de microbiologistes, d'infectiologues et de réanimateurs, cliniciens et chirurgiens. Il s'agit d'un travail multidisciplinaire dont les éléments de réflexions doivent intégrer :

- ✓ La création d'un Comité Anti-Infectieux, base de la coordination entre médecins, microbiologistes et pharmaciens au CHU de Tizi-Ouzou.
- ✓ La création de protocoles mentionnant quelques règles simples de prescription antibiotique adaptée à l'écologie bactérienne de l'établissement du CHU Tizi-Ouzou et particulièrement le service de Réanimation Médicale.
- ✓ La mise en route d'une formation médicale continue sur le thème de l'antibiothérapie, associée à des interventions ponctuelles d'aide à la prescription.
- ✓ L'utilisation de l'outil informatique avec la mise en place d'un système de rappels de conduites thérapeutiques et d'un système d'aide au diagnostic et au traitement.
- ✓ L'existence dans le CHU de Tizi-Ouzou d'un médecin référent spécialiste en infectiologie en contribution avec le service épidémiologie et le laboratoire de microbiologie chargé de la surveillance de cette prescription, pour une adaptation et mise à jour des protocoles en cas d'émergence de nouvelles résistances.

Les infections Nosocomiales représentent également un risque majeur sur la santé publique. Si leur apparition ne peut être totalement évitée, le maintien du taux d'IN à un niveau acceptable est un enjeu essentiel des établissements de santé.

Le taux d'infections nosocomiales apparaît ainsi comme un critère déterminant de la qualité des soins dispensés. Le respect des bonnes pratiques d'hygiène et des directives nationales en hygiène hospitalière des établissements de santé publics et privés, 2016, joue un rôle fondamental dans la maîtrise des IN et passe par une stratégie globale associant surveillance, prévention, formation, information et évaluation c'est la règle des trois C, Communication pour un Changement de Comportement.(CCC).

Références

1. OMS | Premier rapport de l’OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d’ampleur mondiale[Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
2. Institut de Veille Sanitaire (InVS), Réseau d’Alerte, d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012 mai-juin p. 181. Disponible sur: www.invs.sante.fr
3. Institut de veille Sanitaire (InVS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation d’antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d’une mobilisation déterminée et durable [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015 p. 16. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
4. Montravers P. Impact économique des «mauvaises prescriptions». In: Annales françaises d’anesthésie et de réanimation [Internet]. France: Elsevier; 2000. p. 388–394. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765800902089>
5. Zambrowski JJ. Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation. In: Annales françaises d’anesthésie et de réanimation [Internet]. Elsevier; 2000 ; p. 430–435. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765800902144>
6. Agence Nationale d’Accréditation et d’Evaluation en Santé (ANAES), Le ministère de la Santé et des affaires sociales. LE bon usage des antibiotiques à l’hôpital recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne [Internet]. France; 1996 Août p. 18. Disponible sur: http://reaannecy.free.fr/Documents/formations/gestion_antibio.pdf
7. Tani ZBA-K, Arlet G. Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie. Pathol Biol. 2014;62(3):169–178.
8. Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.sante.dz/aarn/>
9. Bakalar N. Penicillin, 1940. The New York Times [Internet]. 23 févr 2009 ; Disponible sur: <http://www.nytimes.com/2009/02/24/health/24firs.html>

10. Définition et Histoire des Antibiotiques [Internet]. Les Antibiotiques. Disponible sur: <http://www.antibiotique.eu/deacutefinition--histoire.html>
11. GHOUALI A, SENOUSSE A. Activité biologique des diazépines synthétisés du phosphore florique [Internet] [mémoire]. Université Kasdi Merbah Ouargla; 2015 Disponible sur: http://bu.univ-ouargla.dz/master/pdf/GHOULI_SENOUSSE.pdf
12. La découverte de la pénicilline - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/>
13. Antibiotique. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index>.
14. Jean-Pierre Dedet. La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Dunod, Paris, 2007 ISBN 978-2-10-050806-8. 201 p.
15. Prescott LM, Harley JP, Klein DA. Microbiologie. De Boeck Supérieur; 2003. 1168 p.
16. Lai Michel. Réévaluation des connaissances et représentation des parents d'enfants atteints de viroses saisonnières vis-à-vis de la prescription d'antibiotiques [Thèse]. Université Paris Diderot - Paris 7; 2013.
17. KONE MNS. Etude de la consommation des antibiotiques, antipaludiques et des analgésiques non morphiniques dans l'unité des urgences du service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE [Internet] [Thèse de médecine]. Université de BAMAKO; 2009. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M396.pdf>
18. D.MOHAMMEDI. Classification et mode d'action des antibiotiques [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.sante.dz/aarn/classification.pdf>
19. Morghad Touhami. Surveillance et connaissance des attitudes et comportements des médecins et autres sur l'usage des antibiotiques et leur résistance [mémoire]. [Tlemcen]: Université Aboubekr Belkaïd; 2013.
20. Van Bambeke F, Pharm S. Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. Syllabus Natl Belge Pharmacol. 2007;2008:1–134.
21. Nauciel C, Vildé J-L. Bactériologie médicale, connaissance et pratique. 2^{ème} édition. Paris: Masson; 2005. 273 p.
22. Bouchakour Souad, Hammouchi Meryem. Analyse des prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire chez l'enfant et du rôle du pharmacien d'officine dans leur bon usage [Mémoire]. [Tizi Ouzou]: Université Mouloud Mammeri; 2016.
23. Détermination de la CMI milieu liquide schéma des tubes - Recherche Google [Internet]. [cité 29 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.google.fr/>
24. Détermination de la CMI milieu solide - Recherche Google [Internet]. Disponible sur:

25. Bactériologie médicale: techniques usuelles. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011. 611 p.
26. antibiogramme schéma-Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/>
27. Chast F. Le suivi thérapeutique des médicaments anti-infectieux. Rev Fr Lab. 2004;2004(365):21–26.
28. Effet Bactéricide concentration-dépendant, temps-dépendant - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
29. Larousse. La bactérie. In: Encyclopédie Larousse [Internet]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedia/divers/bactérie/25038>
30. la bactérie schéma - Yahoo Image Search Results [Internet]. Disponible sur: <https://images.search.yahoo.com/search/images>
31. Hart CA, Shears P. Atlas de poche de microbiologie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999.
32. paroi des bactéries gram positif et négatif - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
33. Université Pierre et Marie Curie. Bactériologie Niveau DCEM1. 2002.
34. mécanisme génétique de résistance des bactéries - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
35. Vanessa JANIN. Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de Neufchâteau (France) et à la Polyclinique du Sud de Marrakech (Maroc) [Thèse]. [France]: Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2010.
36. Boukhatem Louiza. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif nonfermentants isolés au niveau du service de réanimation du CHU de Tlemcen [mémoire]. Université Aboubekr Belkaid Tlemcen; 2013.
37. Jean-luc Aboya MOROH. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de morinda morindoides [Thèse]. [Bretagne]: université de Bretagne occidentale; 2013.
38. Cocito C, Di Gimbattista M. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique. 1990 [cité 3 juin 2017]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4061>
39. Belhadj Asmaa, Belboula Hind. Antibioprophylaxie Chirurgicale cas du CHUO [Mémoire]. [Oran]: Université d'Oran1; 2015.
40. RAMSEYER Jérémie. Guide d'Antibiothérapie Raisonnée des Infections Bactériennes du Chien [Thèse]. [LYON]: L'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD; 2010.

41. Dr Najoua Bouzgarou-Besbes, Dr Mohamed Hechmi BESBES. Règles De Prescription D'un Traitement Antibiotique.
42. Vivien E. Biosynthèse de l'albicidine, une molécule antibiotique et une pathotoxine de *Xanthomonas albilineans*. 2005 .Disponible sur: <http://agritrop.cirad.fr/534322/>
43. Infections nosocomiales (définition) [Internet]. Vulgaris Médical. Disponible sur: <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/infections-nosocomiales-definition>
44. Ducel G, Fabry J, Nicolle L, Organization WH, others. Prévention des infections nosocomiales: guide pratique. 2008; Disponible sur:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69751/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12_fre.pdf
45. OUBIHI B, ZOUBIR M. Epidémiologie des infections nosocomiales en milieu de réanimation [Internet] [Thèse de médecine]. [MARRAKECH]: Université Cadi Ayyad; 2015. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these79-15.pdf>
46. E. Lachassinne, E. Letamendia-Richard, J. Gaudelus. Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. J Anti-Infect [Internet]. 28 oct 2003; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210654516300497>
47. Mr Samou Fotso Hamel Said. les infections nosocomiales dans le service de chirurgie « b » de l'hôpital du point G. [République du Mali]: Université du Mali Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie; 2004.
48. Infections nosocomiales - hopital.fr - Fédération Hospitalière de France [Internet]. Disponible sur: <http://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Pathologies/Infections-nosocomiales#64767>
49. Martine Butreau-Lemaire, Henry Botto. Infections urinaires nosocomiales. Prog En Urol [Internet]. 1997; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii>
50. Ministère de la santé et des sports. Infections nosocomiales: nouvelles mesures de lutte et classement des établissements de santé & Mise en place des indicateurs de sécurité du patient et de qualité des soins. Doss Presse. 21 janv 2009;
51. mécanisme de transmission infection liée aux soins - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
52. Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, et al. Les médicaments antibiotiques en urologie. Prog En Urol. nov 2013;23(15):1327-41.

53. Guillot JF. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. 1989. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/901839/filename/hal-00901839.pdf>
54. Tristan COUSTÈS. loi d'avenir agricole, réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance [Thèse]. École Nationale Vétérinaire D'alfort; 2016.
55. Lozniewski A., Rabaud C., Nancy. résistance bactérienne aux antibiotiques. Cclin Sud -Est; 2010.
56. Calgagno F., Lacroix R. Pharma-memo Infectiologie. Editions Vernazobres-Greco. Paris France; 2011. 246 p.
57. Roy PH. Dissémination de la résistance aux antibiotiques: le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries. 1997; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/489>
58. Le fonctionnement de la résistance aux antibiotiques [Internet]. Les Antibiotiques. Disponible sur: <http://www.antibiotique.eu/le-fonctionnement-de-la-reacutesistance.html>
59. mec2.jpg (180×281) [Internet]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/imageanti3/mec2.jpg>
60. Bevilacqua S. Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy. (Essai d'intervention contrôlé) [Internet] [Thèse]. [Nancy]: Université Henri Poincare; 2011. Disponible sur: http://docnum.univlorraine.fr/public/SCD_T_2011_0076_BEVILACQUA.pdf
61. Morelière M. Étude de la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes français dans les angines, les bronchites aiguës, les états fébriles et les rhino-pharyngites, de 2000 à 2009. [Internet] [Thèse de médecine]. université de versailles saint-quentin-en-yvelines ufr des sciences de la sante paris ile de France ouest; 2014. disponible sur: http://www.sfmng.org/data/generateur/generateur_fiche/943/fichier_these_marie_moreliere33346.pdf
62. mec1.jpg (262×215) [Internet]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/imageanti3/mec1.jpg>
63. mec3.jpg (181×279) [Internet]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/imageanti3/mec3.jpg>
64. A. PHILIPPON (Faculté de Médecine René Descartes, Université PARIS V). ANTIBIOTIQUES III : résistance bactérienne [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio3.html>
65. mec4.jpg (263×193) [Internet]. [cité 5 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/imageanti3/mec4.jpg>

66. Dali ali abdessamad. L'infection liée aux soins à bactéries multirésistantes (BMR) en Réanimation adulte a l'EHUO profil épidémiologique, facteurs de risques et facteurs pronostiques [Internet] [Thèse]. [Oran]: Université d'Oran 1 Ahmed Benbella; 2015. Disponible sur: <http://docplayer.fr/28206898-These-de-doctorat-en-sciences-medicales.html>
67. Zineb SKALI. Antibiothérapie des bactéries multirésistantes [Thèse]. [RABAT]: Université Mohammed V_Rabat Faculte De Médecine Et De Pharmacie; 2016.
68. Institut de veille Sanitaire (InVS). Etude Burden BMR : morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 [Internet]. France; 2015 juin p. 21. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
69. • Staphylococcus aureus résistant à la mécilline (SARM) vu au microscope - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
70. pseudomonas aeruginosa vu au microscope électronique - Recherche Google [Internet].]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
71. Lefort A, Nicolas-Chanoine M-H. Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012. J Anti-Infect. juin 2012;14(2):51-7.
72. E coli vu au microscope - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
73. Camille BOSCHER. Epidémie a Acinetobacter baumannii multirésistant dans un service de réanimation polyvalente : évaluation par cas-témoins de l'impact de l'antibiothérapie [Thèse]. [France]: Université De Lorraine; 2014.
74. Acinetobacter baumannii. In: Wikipédia [Internet]. 2016. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acinetobacter_baumannii&oldid=127316863
75. Enterococcus faecium vue au microscope optique - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.dz/search>
76. Antibioprophylaxie. In: Vulgaris médical [Internet]. Disponible sur: <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/antibioprophylaxie>
77. Malavaud S, Bonnet E, Vigouroux D, Mounet J, Suc B. L'antibioprophylaxie en chirurgie digestive: audit de pratiques. J Chir (Paris). 2008;145(6):579–584.
78. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - antibiothérapie [Internet]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antibiotherapie/11229>

79. Marie-Christine BLANDIN, Présidente du Conseil Régional Nord-Pas-de-Calais. Utilisation rationnelle des antibiotiques a l'hôpital. Rue Nationale - 75640 PARIS cédex 13; 1997 p. 74.
80. Denes é., Hidri N. Synergie et antagonisme en antibiothérapie. Antibiotiques. mai 2009;11(2):106-15.
81. Seydou COULIBALY. Utilisation des antibiotiques en traitement postopératoire a la maternité du centre de sante de référence de la commune v du district de Bamako [Thèse]. [Bamako]: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie; 2007.
82. GUINDO MAY. étude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de sante de référence de la commune iii du district de Bamako [internet] [thèse]. Université de Bamako; 2008. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2008/pharma/pdf/08P91.pdf>
83. WHO | 3. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/
84. Abou-Atmé B, Lupien J, Bussièrès J-F, Thirion DJ. Applicabilité du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique et dose définie journalière aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments. Pharmactuel [Internet]. 2006 39(1). Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/570>
85. S. Natsch, Y. A. Hekster, R. de Jong, et al. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Vol. 17. 1998. 20-4.
86. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. In: Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2008. p. 772–788.
87. Dr Jean CARLET, Pierre LE COZ. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Paris France : ministère chargé de la santé; 2015 Juin p. 150.
88. Tebano G, Pulcini C. Bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé : comment avancer ? J Anti-Infect. sept 2016;18(3):98-105.
89. CHU de Clermont-ferrand, établissements de santé de la région auvergne. ANTIBIOGUIDE. 2014^e éd. 84 p.

90. Patry I, Leroy J, Hénon T, Talon D, Hoen B, Bertrand X. Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français. *Médecine Mal Infect.* juill 2008;38(7):378-82.
91. Pavese P, Bonadona A, Vittoz J, Labarere J, Foroni L, Barnoud D, et al. Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation.* juin 2005;14(4):281-7.
92. Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, France [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012 p. 25. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
93. Leila SOLTANI. Evaluation des prescriptions d'antibiotiques dans un service d'accueil des urgences du CHU Mohamed VI de Marrakech [Thèse]. [MARRAKECH]: Université Cadi Ayyad Faculté De Médecine Et De Pharmacie Marrakech; 2014.
94. Youssef ZARROUKI. Consommation des antibiotiques en réanimation [thèse]. [marrakech]: universite cadi ayyad faculté de médecine et de pharmacie. 2009.
95. Brahmi N, Blél Y, Kouraichi N, Ben Hamouda R, Thabet H, Amamou M. Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation tunisien. *Médecine Mal Infect.* sept 2006;36(9):460-5.
96. World Alliance for Patient Safety, World Health Organization, Department of Health System Policies and Operations. Global patient safety challenge, 2005-2006: clean care is safer care. Geneva: World Health Organization; 2005.
97. Réseau REA-Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte [Internet]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, France; 2016 p. 48. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
98. Malacarne P, Boccalatte D, Acquarolo A, Agostini F, Anghileri A, Giardino M, et al. Epidemiology of nosocomial infection in 125 Italian intensive care units. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(1):13.
99. Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit Care.* 2004;8(4):266.
100. Krishnan S. Biofilm Formation on Medical Devices and Infection: Preventive Approaches. In: Kanematsu H, Barry DM, éditeurs. *Biofilm and Materials Science* [Internet]. Springer International Publishing; 2015. p. 93-108. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-14565-5_12.

ANNEXE 1. Questionnaire sur la consommation des antibiotiques au service de Réanimation Médicale C.H.U de Tizi-Ouzou

Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté de Médecine / Département de Pharmacie



Enquête dans le cadre d'un mémoire en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Questionnaire sur la consommation des antibiotiques
Au service de Réanimation Médicale C.H.U DE Tizi-Ouzou

1. Identification du patient :

Nom :
 Prénom :
 Age :
 Sexe :
 Date d'admission : /.../.../.../ Date de sortie : /.../.../.../
 Motif D'admission :
 Transfert : oui ☐ Non ☐
 Si oui de quel service ou de quel établissement :
 Date de transfert : /.../.../.../
 Diagnostic retenu :
 Poids du patient : /.../

2. Facteurs de risque

a. comorbidités du patient : Oui ☐ Non ☐
☐ Maladie cardiovasculaire ☐ Hépatopathie chronique
☐ Insuffisance cardiaque ☐ Alcoolisme chronique
☐ Insuffisance respiratoire ☐ Splénectomie, drépanocytose
☐ Insuffisance rénale ☐ Grossesse
☐ Immunodépression ☐ Diabète
☐ Autres, précisez :
b. Dispositifs invasifs : Oui ☐ Non ☐
 Endoscopie ☐ Type : date : /.../.../.../
 Cathéter ☐ Type : date : /.../.../.../
 Intervention chirurgicale ☐ Type : date : /.../.../.../
 Soudage urinaire ☐ date : /.../.../.../
 Intubation ☐ date : /.../.../.../
 Trachéotomie ☐ date : /.../.../.../
 Ventilation assistée ☐ date : /.../.../.../
 Autres ☐ précisez : Date : /.../.../.../

3. Le malade a-t-il été admis porteur d'une infection ? Oui ☐ Non ☐
Type d'infection : Communautaire ☐ Nosocomiale ☐

Le site d'infection :

Infections ORL et respiratoires hautes ☐ Infections respiratoires basses ☐
 Infection digestive ☐ Infection Urogénitale ☐
 Infection Cérébro-Méningée ☐ Autres ☐

Précisez :

4. Données concernant l'antibiothérapie

Ya t'il prescription d'antibiotiques antérieure 02mois avant : oui ☐ Non ☐

Motif de prescription antibiotique.....

Ya t'il prescription d'antibiotiques à l'admission à l'hôpital: oui ☐ Non ☐

Motif de prescription antibiotique :

.....

• Antibiotiques prescrits après admission au service :oui ☐ Non ☐

Unitaire ☐

Association ☐

Empirique ☐ Documenté ☐

Selon un référentiel consensuel ☐ avis des séniors ☐

Avis spécialisé de maladies infectieuses ☐

Selon les données actuelles de la littérature scientifique ☐

Antibiothérapie prescrite :

Motif de l'instauration ou de la modification du traitement antibiotique :

.....

L'antibiotique	Posologie	Durée du traitement	Voie d'administration	La classe	Effets indésirables

5. Examens complémentaires

L'examen	La date	Résultat
FNS		GB :..... neutrophile :.....; tp
CRP		
Hémocultures		
ECBU		
EC de LCR		
E CBB		
Coproculture		

6. Volet infections associées aux soins

L'(les) infection (s) s'est-elle (sont- elles) développée (s) après admission : Oui ☐ Non ☐

Si Oui : Préciser la (les) date (s) d'apparition

- infection I : Date /...../ /...../ /...../

- infection II : Date /...../ /...../ /...../

- infection III : Date /...../ /...../ /...../

IN	Type	Résultats (date)	Examen direct	Culture	Germes	Résistance
IN 1				Positive Négative Non faite	GM1.....	
					GM2.....	
					GM3.....	
IN2				Positive Négative Non faite	GM1.....	
					GM2.....	
						
IN3				Positive Négative Non faite	GM3.....	
					GM1.....	
					GM2.....	

L'évolution de l'(les) infection (s) associée(s) aux soins.....

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 des ATBs et DDJ correspondantes ; cette liste est limitative et correspond aux ATBs 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[83].

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	BENZYPENICILLINE	3,6	P		
5	J01CE02	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	2	O		
5	J01CE08	BENZATHINE BENZYPENICILLINE	3,6	P		
5	J01CE30	ASSOCIATIONS				
4	J01CF	PENICILLINES RESISTANTES AUX BETALACTAMASES				
5	J01CF02	CLOXACILLINE	2	O, P		
5	J01CF04	OXACILLINE	2	O, P		

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	CEFACLOX	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	CEFPROME	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				

ANNEXES

Niveau de la classification ATC	Code	Principe actif	DDJ en grammes	Voie d'administration	DDJ en grammes	Voie d'administration
4	J01XC	ANTIBACTERIENS STERODIENS				
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		

Annexe 3. L'ordonnance nominative utilisée pour la prescription journalière des antibiotiques

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

NEDIR Hohamed – Tizi-Ouzou N° :

Service : Date :

Ordonnance interne

Nom : Nom :

Praticien : Prénom : Prénom :

Grade : Malade : Age :

Date d'entrée :

Diagnostic : N° Immat :

N° Lit :

Traitement :

Signature,

ANNEXE 4. Prix unitaires des ATBs à la pharmacie du CHU Tizi-Ouzou

ANTIBIOTIQUE	PRIX UNITAIRE
AMIKACINE poudre solution injectable 250mg	54.41
AMIKACINE poudre solution injectable 500mg	54.09
GENTAMYCINE solution injectable 80mg	25.41
CEFOTAXIME solution injectable 1g	54.01
CEFAZOLINE solution injectable 1g	41.16
IMIPENEM/CILASTATINE solution injectable 500/500mg	622.29
FORTUM poudre solution injectable 1g	173.62
METRONIDAZOLE solution injectable 500mg	25.07
AMOXICILLINE poudre solution injectable 1g	44.48
AUGMENTIN poudre solution injectable 500mg/50mg	101.27
COLISTINE poudre solution injectable 1MUI	653.78
CIPROFLOXACINE solution injectable 200mg	1540
CIPROFLOXACINE solution injectable 400mg	3135
OFLOXACINE comprimés 200mg	18.53
TEICOPLATININE solution injectable 400mg	2983.85
VANCOMYCINE poudre solution injectable 500mg	203.87
FLUCONAZOLE solution injectable 200mg/100ml	745

Résumé

Les antibiotiques sont une des classes médicamenteuses les plus prescrites en milieu hospitalier plus particulièrement en Réanimation. L'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques contribuent à l'émergence et à la dissémination de la résistance bactérienne cela se traduit dans la pratique hospitalière par une aggravation du risque l'infection nosocomiales, problème majeur de santé publique et une argumentation des coûts d'hospitalisation. Une maîtrise de la prescription des antibiotiques sera nécessaire surtout qu'elle n'est pas réglementée par des recommandations nationales.

Nous avons réalisé une étude au service de la Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou durant une période de quatre mois , dont les objectifs étaient d'évaluer la consommation des ATBs, décrire la résistance bactérienne aux ATBs et les infections associées aux soins observées durant la période de l'étude et estimer le coût de cette antibiothérapie. Cette étude à été réalisée auprès de 100 patients, admis fréquemment pour la prise en charge de maladies cardiovasculaires, 84% ont bénéficié d'une antibiothérapie au cours de leur hospitalisation. La consommation globale a été de 1957.64 DDJ/1000JH, les Céphalosporines de 3^{ème} génération ont été les antibiotiques les plus prescrits (75 %), et la voie d'administration la plus utilisée a été la voie parentérale, la prescription des ATBs a été considéré pertinente dans 100% des cas, conforme chez 95.24% des patients et justifiée dans 69,05% des cas.

Le taux d'incidence des IN a été de 25%, les pneumopathies nosocomiales étaient les plus prédominantes (96%). *Acinetobacter baumannii* était le germe le plus fréquemment isolé (32.69%) avec 100% de souches multirésistantes. Les principaux facteurs de risque associés significativement à la survenue de l'IAS sont représentés par la présence de cornobidités ($p=0.03$), la trachéotomie ($p=0.08$), le nombre de classes d'ATBs consommés ($p=0.0002$). La trachéotomie, l'intubation /ventilation ($p=0.002$, $p=0.0001$ respectivement) ainsi que la consommation d'antibiotiques ($p=0.00006$) étaient significativement liés à l'acquisition de certains souches multirésistantes.

Le coût direct de l'antibiothérapie pendant la période de l'étude a été estimé à près de deux cent quatre vingt millions de Dinars (2736743.43DA). Le surcoût engendré par l'antibiotique en cas d'IAS a été 6fois plus élevé par apport aux infectés.

Cette étude confirme la plus part des résultats rapportés par la littérature scientifique.

Mots clés : Antibiotiques, Dose définie journalière, Réanimation, Évaluation, Infection nosocomiales, bactéries multirésistantes, Pharmaco-économie.

ABSTRACT

Antibiotics are one of the most prescribed medication classes in hospitals, particularly in intensive care units. The excessive or inappropriate use of antibiotics contributes to the emergence and spread of bacterial resistance. This results in hospital worsening by a worsening of the risk nosocomial infection, a major public health problem and a cost-hospitalization. Control over the prescription of antibiotics will be necessary especially as it is not regulated by national guidelines.

We carried out a study in the medical resuscitation department of the Tizi-Ouzou University Hospital for a period of four months, the objectives of which were to evaluate the consumption of ATBs, describe the bacterial resistance to ATBs and the nosocomial infections observed during the period Of the study and estimate the cost of this antibiotic therapy.

This study was carried out among 100 patients, frequently admitted for the management of cardiovascular diseases, 84% were given antibiotic therapy during their hospitalization. Overall consumption was 1957.64 DDJ / 1000JH, 3rd generation cephalosporins were the most prescribed antibiotics (75%), and the most common route of administration was the parenteral route, prescribing ATBs was considered Relevant in 100% of cases, consistent with 95.24% of patients and justified in 69.05% of cases.

The incidence rate of IN was 25%, nosocomial pneumopathies were the most predominant (96%). *Acinetobacter baumannii* was the most frequently isolated germ (32.69%) with 100% of multidrug resistant strains. ($P = 0.03$), tracheotomy ($p = 0.08$), number of classes of ATBs consumed ($p = 0.0002$). The main risk factors associated with the occurrence of IN are represented by the presence of cornobidities. Tracheotomy, intubation / ventilation ($p = 0.002$, $p = 0.0001$ respectively) and antibiotic consumption ($p = 0.00006$) were significantly related to the acquisition of some multidrug resistant strains.

The direct cost of antibiotic therapy during the study period was estimated at nearly two hundred and eighty million Dinars (2736743.43DA). The additional cost of the antibiotic in case of NI was six times higher by the infected.

This study confirms most of the results reported by the scientific literature.

Keywords: Antibiotics, Daily Defined Dose, Resuscitation, evaluation, nosocomial infections multiresistant bacteria, Pharmaco-economics.