

Mise en place d'un contrôle des prescriptions de carbapénèmes : expérience d'une équipe pluridisciplinaire au CHU de Fort-de-France, Martinique

Murielle Galas (murielle.galas@chu-fortdefrance.fr), Gaëlle Dunoyer, Claude Olive, Rafaele Théodose, Véronique Legris-Allusson, Caroline Coyo, François Lengellé, André Cabié, Yolène Jacquens, Patrick Hochedez

CHU de Fort-de-France, Martinique, France

Résumé / Abstract

En février 2011, dans un contexte de très fort taux d'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et de survenue des premiers cas groupés d'*Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI), la commission des anti-infectieux (CAI) du CHU de Fort-de-France a mis en place de nouvelles modalités de surveillance et de contrôle des prescriptions de carbapénèmes, dont les résultats à un an sont présentés.

Une équipe issue de la CAI (pharmacien, microbiologiste, infectiologue) analyse quotidiennement chaque prescription de carbapénèmes et prend contact avec les prescripteurs pour valider le traitement, proposer son arrêt ou une désescalade. En parallèle, la consommation des antibiotiques à large spectre est analysée trimestriellement pour 12 services cibles.

En un an, 347 prescriptions ont été analysées, conduisant à une désescalade dans 21,7% des cas, un arrêt dans 12,7% ou une validation de traitement dans 65,7%. Une réduction de la consommation des carbapénèmes de 48,2% (8,9 doses définies journalières pour 1 000 journées d'hospitalisation (DDJ/1 000 JH) en 2011 vs 17 DDJ/1 000 JH en 2010) a été observée, correspondant à une économie de 119 222 euros.

Ces résultats sont encourageants. Ce dispositif de contrôle a vocation à s'étendre à l'ensemble de la Martinique et à d'autres classes d'antibiotiques à large spectre. La priorisation d'un plan régional de lutte contre les bactéries multirésistantes par l'Agence régionale de santé devrait permettre de mobiliser les moyens humains et matériels nécessaires.

Establishing a control of carbapenems prescriptions: experience from a multidisciplinary team in the Fort-de-France Teaching Hospital, Martinique

In February 2011, due to very high ESBLE incidence and occurrence of a first cluster of cases of Acinetobacter baumannii resistant to imipenem (ABRI), the team from the Antibiotic Committee in the Fort-de-France Teaching Hospital introduced new modalities for the monitoring and the stewardship of carbapenems whose one-year results are presented hereafter.

The team (pharmacist, microbiologist, infectious disease physicians) analyses daily each carbapenems prescription and contacts the prescribers to confirm the treatment, suggest its interruption or spectrum reduction. Meanwhile, the consumption of broad-spectrum antibiotics in 12 targeted care units is analyzed quarterly.

In one year, 347 prescriptions were analyzed resulting in a spectrum reduction in 21.7% of the cases, in an interruption in 12.7% or validation of treatment in 65.7%. As a consequence, the consumption of carbapenems dropped by 48.2% (8.9 Defined Daily Doses per 1000 patient-days (DDD/1000 PD) in 2011 vs. 17 DDD/1000 PD in 2010) saving 119,222 euros. These results are encouraging. This control system should be extended to the whole of Martinique and to other classes of broad spectrum antibiotics. Prioritization of a multidrug-resistant regional plan by the Regional Health Authorities should generate the necessary human and material resources.

Mots-clés / Keywords

Bactéries multirésistantes, équipe pluridisciplinaire, contrôle des prescriptions de carbapénèmes, surveillance de consommation des antibiotiques à large spectre / *Multidrug-resistant bacteria, multidisciplinary team, carbapenems prescriptions stewardship, extended spectrum antibiotic consumption surveillance*

Introduction

Le CHU de Fort-de-France (CHUFD) dispose de 1 200 lits, dont 700 de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO). Ceux-ci représentent 65% des lits d'hospitalisation de MCO et 100% des lits de réanimation néonatale et de réanimation polyvalente de la Martinique, département français d'Amérique (DFA) de 400 000 habitants. Il s'agit du seul établissement de santé des DFA à disposer d'un service de chirurgie cardiaque et d'un service d'onco-hématologie. Lors de l'Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2006, 4,4% des patients hospitalisés au CHUFD étaient infectés.

Les taux d'incidence d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) relevés en Martinique sont les plus élevés de France [1] : au CHUFD, ils dépassent de 2 à 3 fois ceux des CHU métropolitains (1,07/1 000 journées d'hospitalisation (JH) en 2009 vs. 0,37/1 000 JH ; 1,09/1 000 JH

en 2010 vs. 0,52/1 000 JH, et 1,4/1 000 JH en 2011) sans qu'il y ait à ce jour d'explication satisfaisante sur ces écarts. En réanimation polyvalente, ils sont jusqu'à 8 fois ceux des réanimations des CHU métropolitains (12,4/1 000 JH en 2009 vs. 1,55/1 000 JH, 9,4/1 000 JH en 2010 vs. 1,63/1 000 JH, et 11,2/1000 JH en 2011). Fin 2010, les premiers cas groupés d'*Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI) sont apparus, touchant non seulement des services de médecine (chirurgie et médecine vasculaire, médecine interne) mais également des services sensibles (onco-hématologie, réanimation néonatale, chirurgie cardiaque, réanimation polyvalente). Du fait de la situation épidémiologique des EBLSE et de l'insularité, qui ne permettent pas d'envisager de solution de repli en cas d'épidémie à bactérie multirésistante (BMR) émergente ou toto-résistante, l'établissement est tenu d'apporter des réponses rapides et adaptées pour maîtriser l'émergence des BMR.

Le dispositif de surveillance de la consommation des antibiotiques en place jusqu'à février 2011 comportait une surveillance globale de la consommation des antibiotiques à partir des données locales ATB-Raisin et du bilan standardisé de lutte contre les infections nosocomiales. Certains antibiotiques à dispensation contrôlée (fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération (C3G), carbapénèmes...) étaient dispensés pour 7 jours à partir d'une ordonnance nominative. Plusieurs pharmaciens intervenaient à tour de rôle dans la dispensation des antibiotiques. Comme le prévoit la circulaire du 2 mai 2002 [2], le référent antibiotiques du CHU était bien identifié (infectiologue référent) et n'intervenait qu'à la demande des prescripteurs. Début 2011, l'analyse des consommations d'antibiotiques via ce dispositif révélait, entre 2008 et 2010, une consommation globale de l'établissement inférieure ou proche du percentile 25 des CHU au niveau national. Une analyse plus fine des consommations

par classe d'antibiotiques indiquait cependant une augmentation continue de la consommation des antibiotiques à large spectre, et en particulier des carbapénèmes : +34% en Doses Définies Journalières (DDJ)/1 000 JH entre 2009 et 2010.

Compte-tenu de ces données et de la parution de la circulaire du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) [3;4], une nouvelle politique de bon et moindre usage des antibiotiques a été retenue et mise œuvre en février 2011. Elle modifie l'analyse des consommations antibiotiques et instaure une équipe mobile de bon usage des carbapénèmes. Nous présentons ici le bilan à un an du dispositif mis en place.

Matériel et méthodes

Une surveillance trimestrielle a été instaurée en février 2011, ciblant les services pour lesquels la consommation d'antibiotiques à large spectre avait progressé, ceux dont les taux d'incidence des EBLSE étaient les plus élevés et ceux concernés par l'épidémie d'ABRI : au total 12 des 60 services du CHUFD (soit 267 lits représentant 38% des lits de MCO) ont été ciblés pour un suivi trimestriel de leur consommation d'antibiotiques à large spectre.

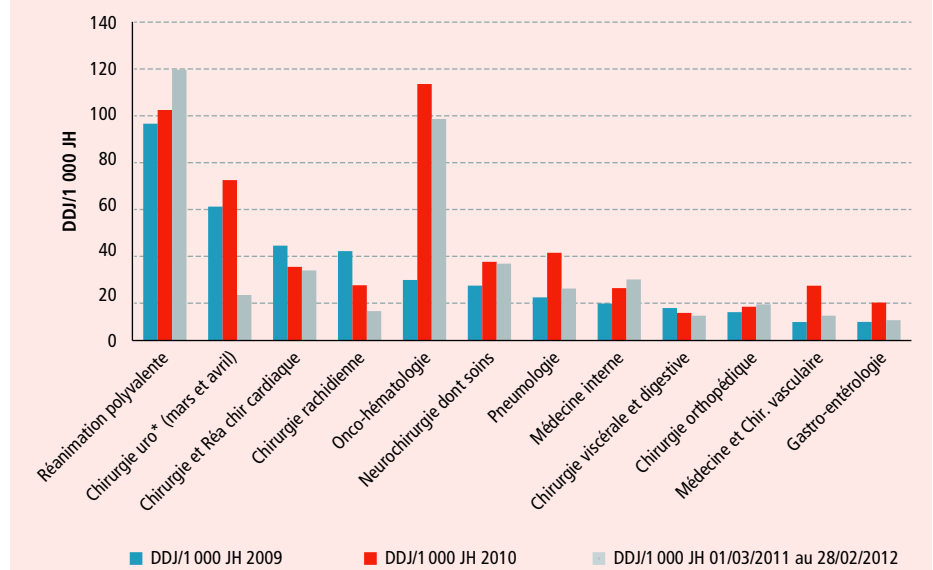
Par ailleurs, une équipe mobile dédiée à l'analyse de l'ensemble des prescriptions des carbapénèmes (imipénème et méropénème) des 60 services du CHUFD a été mise en place. Elle est constituée de membres de la Commission des anti-infectieux (CAI) : infectiologue, microbiologiste et pharmacien. Chaque jour ouvré (soit 5 jours/7), un pharmacien référent procède à la validation pharmaceutique des ordonnances nominatives de carbapénèmes, qu'il saisit sur un tableur Excel® et transmet au microbiologiste. Bien que le traitement soit délivré pour 72 heures, les prescriptions sont analysées dans les 24 heures par un microbiologiste et un infectiologue, lors d'un rendez-vous quotidien en fin de matinée. Un conseil direct de l'infectiologue au prescripteur (téléphonique ou consultation) permet de distinguer trois types d'interventions en fonction du contexte clinique et de la documentation microbiologique :

- la validation de traitement : en cas d'indication validée, la durée de traitement établie après discussion infectiologue-prescripteur est renseignée sur le tableur Excel®, puis retournée au pharmacien référent pour les délivrances ultérieures ;
- la désescalade : une réévaluation du traitement est réalisée afin d'ajuster et de réduire le spectre de l'antibiotique au germe isolé, ou de se conformer aux protocoles d'antibiothérapie validés par la CAI. Un conseil antibiotique est systématiquement donné en cas de désescalade, avec visite de l'infectiologue dans le service clinique ;
- l'arrêt de traitement : en cas de non-indication du traitement (colonisation bactérienne), l'infectiologue contacte le prescripteur.

Résultats

En 2011, la consommation des carbapénèmes a diminué sur l'ensemble de l'établissement, correspondant à une réduction de 48,2% des DDJ/1 000 JH (8,9 DDJ/1000 JH en 2011 vs. 17 DDJ/1 000 JH en 2010) et une réduction de coût de 119 222 euros

Figure 1 Évolution de la consommation de carbapénèmes dans 12 services cibles, période 2009, 2010, 01/03/2011-28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France / Figure 1 Trends in consumption of carbapenems in 12 target services, period 2009, 2010, 01/03/2011-28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France



Chirurgie urologique* : période 2009, 2010, 01/03/2011-30/04/2011.

DDJ/1 000 JH : doses définies journalières pour 1 000 journées d'hospitalisation (posologie usuelle journalière de l'antibiotique concerné pour un adulte de 70 kg rapportée à l'activité exprimée en journées d'hospitalisation).

(165 118 euros en 2011 vs. 284 340 euros en 2010). Une diminution de la consommation dans la majorité des services était notée, allant jusqu'à -54,6% en médecine et chirurgie vasculaire. En revanche, trois services présentaient une progression de leur consommation de carbapénèmes au cours de l'année de suivi : la réanimation polyvalente, la médecine interne et la chirurgie orthopédique (figure 1). Du 01/03/2011 au 28/02/2012, les 347 prescriptions de carbapénèmes enregistrées à la pharmacie ont toutes été encadrées par l'équipe mobile (27 interventions par mois [15 à 38]), réparties en médecine (38%), réanimation et soins intensifs (27%), chirurgie (17%), hématologie (10%), pédiatrie-néonatalogie (4%), soins de suite, rééducation (3%). La durée moyenne de traitement était de 9,6 jours. Les patients avaient en moyenne 59,5 ans (sexe ratio homme-femme=1,8).

Les interventions de l'équipe ont conduit à des désescalades et des arrêts dans respectivement 21,6% et 12,7% des cas. Les prescriptions ont été validées dans 65,7% des cas.

Les prescriptions initiales ayant conduit à une désescalade correspondaient à trois indications principales : pneumopathie (31%), bactériémie (17%) et infection urinaire (16%) (figure 2). Les causes de désescalade étaient : une non adaptation de l'antibiothérapie à la documentation bactériologique (72%), une non conformité aux protocoles d'antibiothérapie probabiliste du CHUFD (14%), le traitement d'une BMR isolée mais non impliquée dans le sepsis (11%) et des causes multifactorielles (3%). La répartition des agents infectieux est rapportée sur le tableau 1 : entérobactéries non BLSE (23%), EBLSE (19%), non documenté (16%).

Les prescriptions initiales ayant conduit à un arrêt de traitement correspondaient à trois indications principales : infections urinaires (35%), pneumopathies (24%) et autres infections (24%) (figure 2). Les

principales causes d'arrêt de traitement étaient liées à une non-indication (41%), une colonisation (27%), une limitation de soins (18%) ou un décès (14%). Dans 43% des cas, une EBLSE était isolée, et dans 34% des cas, il n'y avait pas de documentation bactériologique (tableau 1).

Quant aux validations de traitement, les indications les plus fréquentes étaient les infections urinaires (23%), les bactériémies (23%), les pneumopathies (21%) (figure 2). Les germes isolés étaient des EBLSE dans 73% des cas, et l'absence de documentation microbiologique était retrouvée dans 15% des cas (tableau 1).

Concernant les autres antibiotiques à large spectre suivis, la consommation globale de l'établissement a également chuté en 2011 pour les C3G (réduction de 13,8% en DDJ/1 000 JH : 33,6 DDJ/1 000 JH en 2011 vs 39 DDJ/1 000 JH en 2010), les fluoroquinolones (réduction de 32% en DDJ/1 000 JH : 41,8 DDJ/1 000 JH en 2011 vs. 61,5 DDJ/1 000 JH en 2010), l'association pipéracilline-tazobactam (réduction de 46,9% en DDJ/1 000 JH : 6 DDJ/1 000 JH vs 11,3 DDJ/1 000 JH). Cependant, dans trois services ciblés, la surveillance trimestrielle a permis d'objectiver une nette augmentation des consommations de C3G, respectivement de 109%, 95% et 44% pour la chirurgie cardiaque, l'onco-hématologie et la pneumologie.

Le temps moyen estimé consacré au contrôle des prescriptions de carbapénèmes (5 jours/7) est de 30 minutes pour le pharmacien et le microbiologiste, et 45 minutes pour l'infectiologue.

Une restitution semestrielle des consommations trimestrielles a pu être faite à 4 des 12 services cibles.

L'incidence des ABRI a progressé entre 2010 et 2011 (0,1/1 000JH vs 0,56/1 000JH). Cependant, l'épidémie s'est limitée aux 5 foyers initiaux sans extension

Figure 2 Indications des prescriptions initiales de carbapénèmes du 01/03/2011 au 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France / Figure 2 Indications of initial prescriptions of carbapenems from 01/03/2011 to 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France

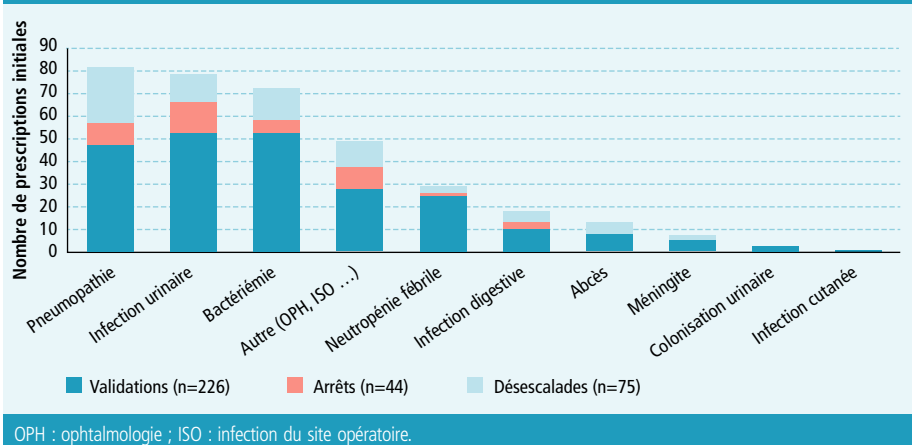


Tableau 1 Germes isolés dans le cadre des prescriptions initiales de carbapénèmes du 01/03/2011 au 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France / Table 1 Germs isolated as part of carbapenems initial prescriptions from 01/03/2011 to 28/02/2012, Fort-de-France, Martinique, France

	Validations	Arrêts	Désescalades
Entérobactéries BLSE	165 (73%)	19 (43,2%)	14 (18,7%)
Entérobactéries céphalosporinase hyperproduite	4 (1,8%)	0 (0,0%)	7 (9,3%)
Autres entérobactéries	10 (4,4%)	5 (11,4%)	17 (22,7%)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (2,2%)	3 (6,8%)	9 (12,0%)
<i>A. baumannii</i>	4 (1,8%)	1 (2,3%)	7 (9,3%)
Autres germes	5 (2,2%)	0 (0,0%)	9 (12,0%)
Polymicrobien	0 (0,0%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Non documenté	33 (14,6%)	15 (34,1%)	12 (16,0%)
Total	226 (100%)	44 (100%)	75 (100%)

à d'autres services. Aucun cas d'EPC n'a été observé au CHUFD sur la période d'étude.

Discussion-conclusion

Avec une réduction de 48,2% des DDJ/1 000 JH, l'objectif de moindre usage des carbapénèmes semble avoir été atteint au terme de la première année de suivi. Seuls trois services ont vu leur consommation progresser :

- en réanimation polyvalente, le taux d'incidence des EBLSE a progressé de manière concomitante à celle de la consommation de la plupart des autres antibiotiques à large spectre ;
- en médecine interne, l'augmentation était directement liée à un traitement prolongé d'un patient (103 DDJ) comptabilisant à lui seul 38% des DDJ du service sur l'année de suivi ;
- en chirurgie orthopédique, l'augmentation de la consommation des carbapénèmes était due à des traitements d'infections ostéo-articulaires à EBLSE. Un des objectifs de la mise en place de cette équipe mobile était de sensibiliser les prescripteurs aux risques d'émergence de BMR par l'usage des antibiotiques à forte pression de sélection [5-7]. La

démarche entreprise ciblée sur les carbapénèmes a été bien acceptée et a permis de promouvoir de façon plus large le conseil en antibiothérapie, notamment par un conseil quant aux durées de traitements antibiotiques. Cette sensibilisation élargie peut expliquer, au moins en partie, la réduction de la consommation globale des autres antibiotiques à large spectre constatée à l'échelle du CHUFD.

Dans certains services, la surveillance des consommations trimestrielles a mis en évidence une augmentation concomitante d'autres antibiotiques à large spectre comme les C3G. Cette évolution est sans doute d'origine multifactorielle et une analyse plus approfondie est nécessaire pour comprendre l'influence de facteurs tels que les modifications de pathologies prises en charge, les habitudes de prescription, l'influence d'une modification de l'écologie bactérienne ou même une conséquence indirecte de l'intervention ciblée sur les carbapénèmes (report de prescription).

Les résultats encourageants de ces interventions ont été obtenus à moyens constants, sans dispositif de prescription informatisée des médicaments, ni

connexion informatique entre les services. Une réévaluation à distance par analyse de séries temporelles permettra de confirmer les premières tendances observées à un an. À ce stade, il s'agit de faire part d'un retour d'expérience, avec des résultats similaires à ceux déjà rapportés ailleurs [8;9].

L'apparition récente d'ABRI survenant dans un contexte de très forte incidence d'EBLSE en Martinique incite à poursuivre les actions de contrôle des prescriptions de carbapénèmes, à renforcer la surveillance des autres antibiotiques à large spectre et à promouvoir la lutte contre la transmission croisée des BMR [4;5;7;10]. L'écologie territoriale à BMR préoccupante, associée aux spécificités régionales, devrait mener l'Agence régionale de santé à prioriser la mise en place d'un plan BMR régional disposant des moyens humains et matériels dédiés adaptés [5-7;10].

Références

- [1] Jarlier V, Arnaud I, Carbonne A. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR Raisin - Résultats 2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 84 p. Disponible à : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10482
- [2] Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
- [3] Circulaire n°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger. Paris: Haut Conseil de la santé publique ; 2010. 40 p. Disponible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp-20101116_bmrimport.pdf
- [5] Haut Conseil de la santé publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2010. 70 p. Disponible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100202_enterobactBLSE.pdf
- [6] Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html>
- [7] Ministère de la Santé et des Sports. Secrétariat d'État à la Solidarité. Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-strategique-national-2009-2013-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins,935.html>
- [8] Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporine use. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(2):416-21.
- [9] Bevilacqua S, Demoré B, Boschetti E, Doco-Lecompte T, May I, May T, et al. 15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital. *Med Mal Inf.* 2011;41(10):532-9.
- [10] Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):102-11.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messai
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Sandrine Danet, ATIH ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothee Grange, ORS Île-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Eric Jouglu, Inserm CépiDc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Guy La Ruche, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.