



HAL
open science

Profil de consommation des anti-infectieux en pédiatrie : retour de 5 ans d'expérience en réanimation médico-chirurgicale

C. Bouchand, A. Solal, F. Moulin, A. Guérin, S. Cisternino

► To cite this version:

C. Bouchand, A. Solal, F. Moulin, A. Guérin, S. Cisternino. Profil de consommation des anti-infectieux en pédiatrie : retour de 5 ans d'expérience en réanimation médico-chirurgicale. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 2020, 55, pp.189 - 197. <10.1016/j.phclin.2020.01.008>. <hal-03491052>

HAL Id: hal-03491052

<https://hal.science/hal-03491052v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Profil de consommation des anti-infectieux en pédiatrie : retour de 5 ans d'expérience en
réanimation médico-chirurgicale**

*Antibiotic and Antifungal Drug Consumption in Pediatrics: 5 years' practice in an
intensive care unit*

**Camille Bouchand¹, Alix Solal², Florence Moulin³, Aurélie Guérin⁴, Salvatore
Cisternino^{4,5}**

1. Interne en Pharmacie, Service de Pharmacie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France
2. Externe en Pharmacie, Service de Pharmacie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France
3. Médecin, Service de Réanimation médico-chirurgicale pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France
4. Pharmacien Sénior, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France
5. Université Paris Descartes, Faculté de Pharmacie, Inserm UMRS1144, Paris, France

Auteur correspondant : Aurélie Guérin

Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Service Pharmacie, 149 rue de Sèvres, 75015
Paris

Tel : 01 44 49 51 83

Fax : 01 44 49 52 00

Mail : aurelie.guerin@aphp.fr

Conflits d'intérêts : Aucun

Résumé

Introduction. - Nous disposons à ce jour de peu de données de prescription des antibiotiques et antifongiques en réanimation pédiatrique.

Objectif. - Décrire et comprendre l'évolution de l'utilisation des antibiotiques et antifongiques au sein du service de réanimation pédiatrique sur une période de cinq ans.

Matériel et méthode. - Nous avons utilisé la méthodologie du programme national ATB-RAISIN, permettant de recueillir des données sur la consommation d'anti-infectieux et d'obtenir des indicateurs de suivi utilisables au niveau local.

Résultats. - Au total, nous notons une diminution de la consommation d'antibiotiques de 9,28% entre 2013 et 2017 et une diminution de la consommation d'antifongiques de 19,84% entre 2013 et 2017.

Conclusion. - Cette étude descriptive a mis en évidence une rationalisation de la prescription des antibiotiques et antifongiques au sein du service de réanimation pédiatrique. Une analyse multidisciplinaire a permis de suggérer les causes de cette évolution.

Mots clefs : Antimicrobien ; Doses journalières définies ; Maladie infectieuse ; Pédiatrie ; Unité de soins intensifs

Abstract

Background. - There are limited data on defined daily doses (DDD) of antibiotic and antifungal drugs in pediatrics.

Purpose. - To describe and analyze antibiotic and antifungal drug consumption in a pediatric intensive care unit (ICU) over a 5-year period.

Material and Method. – The French “ATB-RAISIN” national network methodology was used to provide data for antibiotic and antifungal drug dispensing and obtain follow-up indicators applicable at local level.

Results. – There was a 9.28% decrease in antibiotic consumption and 19.84% decrease in antifungal consumption between 2013 and 2017.

Conclusion. – The present descriptive study found rationalization of antibiotic and antifungal drug prescription in a pediatric ICU. Multidisciplinary analysis shed light on the causes of this progression.

Key-words; Antimicrobial; Defined Daily Dose; Infectology; Pediatric; Intensive care unit;

INTRODUCTION

Depuis plus de 20 ans, devant la fréquence élevée d'isolement de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques et le constat de prescriptions inappropriées d'antibiotiques en France, des recommandations ont été établies pour, d'une part, maîtriser la diffusion des souches résistantes [1] et, d'autre part, améliorer le bon usage des antibiotiques [2]. Plusieurs plans nationaux pour réguler l'usage des antibiotiques ont été lancés depuis le 20 Novembre 2001 [3-5]. Sous l'égide du Ministère des Solidarités et de la Santé, une nouvelle impulsion a été donnée en 2015 afin de lutter contre l'antibiorésistance avec le programme national d'actions et de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) [6].

Le programme PROPIAS a pour ambition de renforcer la prévention et la maîtrise des infections associées aux soins à tous les niveaux du parcours patient, en ciblant particulièrement les services à risque comme la réanimation. Certaines mesures dictées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) visent à mieux prescrire et contrôler la dispensation d'antibiotiques afin de rationaliser leur utilisation et maîtriser l'apparition de résistances bactériennes [7]. La politique développée en France s'appuie également des recommandations du Conseil de l'Union Européenne et s'inscrit dans le cadre plus large du plan d'action global de lutte contre la résistance aux antimicrobiens adoptés par l'OMS en 2016 [8].

Ces différents programmes développés tant au niveau national qu'international pour limiter l'émergence de bactéries multi et hautement résistantes, ciblent les prescriptions d'antibiotiques à large spectre et plus particulièrement certaines classes telles que les carbapénèmes et les céphalosporines de 3^{ème} génération, ou des associations avec un inhibiteur de bêta-lactamases, par exemple le tazobactam ou l'acide clavulanique.

Des actions liées au bon usage des antibiotiques ont été mises en place dans les établissements de santé au fil des années, avec l'appui du réseau national de surveillance ATB-RAISIN afin d'évaluer la consommation des anti-infectieux et d'encourager les analyses comparatives entre établissements et patientèles [9]. A l'instar des antibiotiques, les antifongiques utilisés de manière fréquente et probabiliste sont pourvoyeurs de résistances, nécessitant un suivi. Dans ce contexte et compte tenu de l'état clinique critique des patients de réanimation surveillance continue pédiatrique, nous nous sommes intéressés à la consommation des antibiotiques et antifongiques au sein de ce service. Le développement d'une infection bactérienne ou fongique chez ces patients étant un facteur de gravité et de mortalité [10-12], des traitements probabilistes à large spectre sont fréquemment initiés, conformément aux recommandations nationales des sociétés savantes de réanimation et d'infectiologie [13-15].

L'objectif principal de cette étude était de décrire et comprendre l'évolution de l'utilisation des antibiotiques et antifongiques au sein du service de réanimation surveillance continue pédiatrique sur une période de 5 ans de 2013 à 2017.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective, menée au sein d'un service de réanimation pédiatrique d'un centre hospitalier universitaire MCO pédiatrique de 400 lits nouvellement ouvert en 2013. Notre travail a été mené sur une durée de 5 ans de 2013 à 2017.

Service de soins concerné par l'étude

Le service de réanimation-surveillance continue pédiatrique de l'hôpital Necker comporte 32 lits répartis en 12 lits de réanimation et 20 lits de soins continus. Le nombre de lits dans le

service est stable entre 2013 et 2017 et le profil des patients hospitalisés n'a pas changé. Ce service accueille en moyenne 3.500 patients par an, âgés de 0 à 18 ans. Les motifs d'hospitalisation sont essentiellement médicaux, l'hôpital comportant par ailleurs des réanimations néonatales, chirurgicale et neurochirurgicale. La cohorte de patients accueillie se caractérise par un nombre important d'enfants présentant des comorbidités et d'enfants immunodéprimés (déficits immunitaires, transplantations d'organes solides). Ces particularités expliquent une écologie microbienne marquée par le portage d'entérobactéries multi résistantes.

Consommation des anti-infectieux

Les données de consommation exhaustive des anti-infectieux par service de soins ont été extraites du logiciel de gestion (Copilote®). Ce logiciel ne permet cependant pas de distinguer les doses dispensées des doses administrées. Toutes les doses d'antibiotiques et antifongiques systémiques dispensées aux patients hospitalisés du service de réanimation pédiatrique sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2017 ont été recueillies. Toutes les doses d'antiviraux et antirétroviraux, d'antiparasitaires, ainsi que les formes topiques ont été exclues. Ce service repose sur un fonctionnement en dispensation globale. Les unités de traitement sont disponibles en dotation au sein d'une armoire informatisée ou sont dispensées nominativement après validation pharmaceutique dans le cas des antibiotiques et antifongiques à dispensation contrôlée (i.e. carbapénèmes et antifongiques azolés). Un préparateur d'antenne assure le suivi de la consommation et du stockage des antibiotiques au sein du service.

La prescription médicale au sein de ce service est réalisée sur un tableur Excel®. La méthodologie du programme national ATB-RAISIN, permettant de recueillir des données sur la consommation d'anti-infectieux et d'obtenir des indicateurs de suivi utilisables au niveau

local, a été appliquée. Ce programme est validé pour les patients hospitalisés en réanimation et soins continus pédiatriques [9]. Les outils de recueil (i.e. tableurs Excel®) sur la consommation d'antibiotiques et d'antifongiques du réseau ATB-Raisin ont servi de support pour le suivi de la consommation des anti-infectieux dans le service de réanimation-surveillance continue pédiatrique. Le nombre de journées d'hospitalisation a été extrait par le service des admissions de l'établissement.

A partir des données de consommation d'antibiotiques et d'antifongiques extraites du logiciel de gestion, nous avons établi le profil du nombre de doses définies journalières (DDJ) et le nombre de DDJ pour 1.000 journées d'hospitalisation. La DDJ est une unité de mesure internationale reconnue établie afin de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg [16]. Chaque présentation d'un médicament peut donc être convertie en nombre de DDJ. Si le nombre d'unités délivrées est connu, il est donc possible d'exprimer une consommation en nombre de DDJ pour chaque molécule.

Les DDJ ont été intégrées dans les outils de recueil (i.e. tableurs Excel®) ATB-Raisin. En l'absence de DDJ pédiatrique [16], les valeurs des DDJ définies par l'OMS pour un adulte ont été utilisées dans cette étude, permettant de détailler et comparer l'évolution des consommations en anti-infectieux [17].

Le profil de consommation a été établi par antibiotique, par antifongique et par année de 2013 à 2017. Certains antibiotiques ont été regroupés par famille, conformément à la méthodologie ATB-RAISIN. Ces regroupements ont été jugés pertinents pour plusieurs raisons. Ainsi, les molécules les constituant font partie de la même classe pharmacologique (ex : macrolides et apparentés) et ont donc de fortes similitudes de spectre d'activité, ensuite car ils ciblent un micro-organisme présentant un intérêt épidémiologique particulier (ex : ATB anti-*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline).

Evolution de la consommation et identification des causes

Afin d'évaluer l'évolution de la consommation, nous avons établi le ratio du nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisations entre 2013-2014 et 2017-2018 selon la méthodologie de Cotteret et al. [18]. Un ratio inférieur à 0,8 ou supérieur à 1,2 (soit une variation d'au moins 20%) a été considéré comme significatif.

Une discussion pluridisciplinaire de médecins et pharmaciens a ensuite été engagée afin d'identifier les principales causes des évolutions de consommation observées.

RESULTATS

La description du profil de consommation des anti-infectieux portait sur cinq années consécutives de 2013-2014 à 2017-2018 et incluait 89 antibiotiques regroupés en 19 familles et 10 antifongiques.

Caractéristiques de la population étudiée

Le [tableau I](#) présente le nombre de journées d'hospitalisations, le nombre de séjours ainsi que la durée moyenne de séjour durant la période de l'étude. Le nombre de séjours a augmenté et la durée moyenne de séjour légèrement diminué. En corrélation avec ces variations, le nombre de journée d'hospitalisation est passé de 3.244 en 2013 à 3.666 en 2017, soit une augmentation de 13,01% pour un nombre de lits constant.

Evolution de la consommation des antibiotiques

Les [tableaux II et III](#) présentent respectivement le profil de consommation en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation de 2013 à 2017 pour les antibiotiques et les antifongiques.

Au total, nous notons pour les antibiotiques un ratio entre 2013 et 2017 de 0,92 soit une diminution de leur consommation de 8,43% durant cette période. Parmi les classes touchées,

un ratio inférieur à 0,8 ou supérieur à 1,2, soit une variation de plus de 20% indiquent que 20 groupes d'antibiotiques sont touchés (Tableau II). Le top 3 des antibiotiques pour lesquels on observe une augmentation d'au moins 20% sont les céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération (ratio = 2,26), la lévofloxacine (ratio = 2,09) et l'amoxicilline-acide clavulanique (ratio = 1,64). Les trois baisses les plus importantes sont les pénicillines M (ratio = 0,05), l'imipènème (ratio = 0,17) et les imidazolés (ratio = 0,28).

Les figures 1a et 1b permettent de visualiser les variations globales.

Les consommations sont détaillées par année, pour les classes les plus touchées, par des évolutions (figure 1c, figure 1d).

Evolution de la consommation des antifongiques

Au total, nous notons une diminution de la consommation d'antifongiques de 19,84% entre 2013 et 2017.

Un ratio inférieur à 0,8 ou supérieur à 1,2, soit une variation de plus de 20%, a été observé pour 6 antifongiques (Tableau III) notamment pour l'amphotéricine B (ratio = 0,30), le voriconazole (ratio = 0,50) et la caspofungine (ratio = 0,59). Les augmentations de consommation les plus importantes sont visibles pour la flucytosine (ratio = 10,25), la micafungine (ratio = 2,73) et le fluconazole (ratio = 1,22).

Les figures 2a et 2b permettent de visualiser les variations.

Les consommations sont détaillées par année pour les classes les plus touchées par des évolutions (figure 2c, figure 2d).

DISCUSSION

Synthèse des principaux résultats

Cette étude descriptive, transversale et rétrospective a mis en évidence le profil de consommation des antibiotiques et antifongiques entre 2013 et 2017 au sein d'un service de réanimation pédiatrique de 32 lits d'un centre hospitalier universitaire MCO. Bien que l'antibio-résistance soit largement décrite dans la littérature [19], l'analyse et le suivi de la consommation des antifongiques en pédiatrie sont beaucoup plus limités. Les consommations en antibiotiques et en antifongiques ont diminué au cours des années observées respectivement de 8,43% et de 19,84%.

Actions mises en place au cours de ces 5 années de suivi

Cette étude a permis de mettre en place une surveillance de la consommation des antibiotiques et des antifongiques dans le service de réanimation pédiatrique et d'engager une discussion avec les équipes médicales du service de réanimation pédiatrique afin de mieux comprendre l'évolution des consommations des anti-infectieux, notamment l'augmentation de consommation de certaines molécules à large spectre (ex : amoxicilline-acide clavulanique, levofloxacine), largement décrites dans la littérature comme ayant un fort potentiel de sélection de souches résistantes [20,21]. Une analyse multidisciplinaire des prescriptions de ces molécules est effectuée de manière hebdomadaire par un pharmacien et un infectiologue spécialisé en pédiatrie, afin de sécuriser et optimiser leur utilisation au sein du service de réanimation infectieuse.

Autres facteurs explicatifs

Les ruptures d'approvisionnement de certaines molécules ont un impact important sur les consommations [22,23]. L'augmentation de la consommation des céphalosporines de 1ère et 2ème génération dans le service de réanimation pédiatrique peut s'expliquer par exemple par une rupture d'approvisionnement en pénicillines M injectables. En effet, la cloxacilline et

l'oxacilline injectable ont connu des ruptures et des contingentements de mars 2016 à fin juin 2017 [24]. En effet, l'oxacilline et la cloxacilline n'étant pas disponibles, les prescripteurs se sont orientés vers l'utilisation de la céfazoline pour la prise en charge des infections à *Staphylococcus aureus* ou staphylococcus à coagulase négative sensible aux pénicillines M [25].

De même, suite à une rupture de stock de ticarcilline-acide clavulanique à partir de décembre 2014 [26], la consommation de lévofloxacine a fortement augmenté afin de prendre en charge les infections opportunistes à *Stenotrophomonas maltophilia*. Cette rupture a été prise en charge par une importation d'une spécialité étrangère contingentée à partir de juillet 2015 (TIMENTIN®) [27]. L'augmentation de la consommation de la lévofloxacine est problématique pour notre établissement. En effet, les fluoroquinolones ont un spectre large et une diffusion tissulaire importante [28] ce qui en fait une classe intéressante pour le traitement de nombreuses infections particulièrement dans un contexte probabiliste. En revanche, leur utilisation dans la population pédiatrique se fait dans un cadre hors AMM, l'ensemble des quinolones étant contre-indiquées dans ce contexte [28]. Les quinolones font partie des classes particulièrement surveillées concernant l'émergence de résistances bactériennes. En effet, par différents mécanismes (ex : mutations, échanges plasmidiques) [29,30], les bactéries commensales ou pathogènes résistantes sont facilement sélectionnées par ces molécules [31-33]. L'usage de la lévofloxacine doit donc être réservé aux cas particuliers documentés et/ou graves [34].

La consommation des carbapénèmes a diminué sur la période de l'étude (ratio = 0.67). Cette restriction d'utilisation peut être en lien avec la mise en place dans notre établissement depuis 2016 d'un partenariat renforcé avec l'équipe mobile d'infectiologie (EMI). En effet, chaque initiation de traitement est validée par un pharmacien et un infectiologue afin de les instaurer conformément aux différentes recommandations.

Des modifications des recommandations internes au service sont à l'origine des variations des consommations d'antifongiques. Le fluconazole a par exemple été remplacé pendant la période d'observation de notre étude par la micafungine dans la chimioprophylaxie antifongique des patients immunodéprimés transplantés hépatiques, expliquant l'augmentation de consommation de cette échinocandine. Cette modification de pratique a été motivée avant tout sur des critères pharmacocinétiques. En effet, les triazolés sont inhibiteurs enzymatiques de cytochrome P450 (CYP) et sont donc à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant compliquer la prise en charge thérapeutique notamment pour la classe des immunosuppresseurs qui caractérise la population prise en charge dans ce service [35,36]. Le tacrolimus et la ciclosporine sont par exemple des substrats du CYP3A4. Leur métabolisme est donc modifié lors de l'administration concomitante de fluconazole ou d'autres triazolés [37,38]. La micafungine a un faible potentiel d'interaction avec les molécules métabolisées par la voie du CYP3A4 et ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques des immunosuppresseurs suscités [39,40]. L'utilisation de la micafungine en réanimation pédiatrique ainsi qu'en transplantation pédiatrique est validée par la commission dans anti-infectieux de notre établissement et la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF) [41,42]. Le pourcentage d'augmentation de consommation de la flucytosine est important, cependant le nombre de patients ayant reçu le traitement est très faible (< 2DDJ/1000JH).

La diminution importante de la consommation du voriconazole peut s'expliquer par la mise sur le marché [43] et le référencement dans notre établissement du posaconazole en 2015 qui peut être utilisé dans les mêmes indications de prise en charge des infections fongiques systémiques avec une bonne efficacité et une incidence des effets indésirables plus faible [44].

Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites. Malgré l'absence de DDJ pédiatriques, nous avons opté pour le calcul d'un ratio permettant de s'affranchir des unités et de privilégier ainsi une analyse de l'évolution relative de cette consommation. En outre, la méthodologie nationale RAISIN est une analyse de référence validée et aisée à mettre en œuvre. Dans notre établissement cet indicateur de DDJ pédiatrique est mis en regard avec l'indicateur composite ICATB.2 de bon usage des antibiotiques [45] Haute Autorité de Santé. Fiche descriptive 2018 thème Infections Associées aux Soins ICATB.2 2018.

Cette démarche permet d'avoir une vision globale de l'antibiothérapie dans le service de réanimation pédiatrique et permet d'évaluer à la fois la consommation et le bon usage.

Pour le calcul des DDJ, les données recueillies découlent des doses dispensées et non des doses administrées. L'absence de traçabilité informatique de l'administration des doses ne permet pas de connaître les doses réellement prises par les patients, ni le nombre d'individus exposés aux antibiotiques. Il faudrait donc pouvoir compléter ces données avec d'autres indicateurs comme le pourcentage de patients traités dans le service ainsi que la vérification de l'adéquation des prescriptions aux recommandations des sociétés savantes de réanimation et de pédiatrie. Si l'utilisation de la méthode ATB-Raisin ne permet pas une visibilité détaillée par antibiotique, le regroupement par classe permet tout de même une analyse pertinente sachant que les molécules regroupées présentent des similitudes en termes de spectre d'activité, de pharmacocinétique et d'indications thérapeutiques. De plus, les évolutions de la consommation de certaines classes pourraient s'expliquer par d'autres causes : augmentation du nombre de séjours dans le service, faible diminution de la durée moyenne de séjour. L'expression en 1000JH permet à la fois de diminuer ce biais et de pouvoir donc comparer les consommations au fil des années.

Principales perspectives

Afin d'optimiser et pérenniser cette évaluation, nous envisageons en équipe pluriprofessionnelle (pharmacien, microbiologiste, infectiologue/référent antibiothérapie) le déploiement de l'outil ConsoRes sur notre établissement en 2020. Cet outil permettrait une surveillance croisée des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes et une comparaison facilitée au niveau régional et national à d'autres services ayant une activité de réanimation pédiatrique.

Afin de compléter la mise en place de l'outil ConsoRes, qui ne permet pas d'évaluer la consommation en antifongiques, il serait pertinent de mettre en place un indicateur de suivi du bon usage des antifongiques dans notre établissement.

CONCLUSION

Cette étude descriptive, transversale et rétrospective a mis en évidence une diminution de la consommation des antibiotiques et antifongiques au sein du service de réanimation pédiatrique d'un centre hospitalier universitaire mère enfants de 400 lits.

La démarche multidisciplinaire nous a permis d'identifier plusieurs causes pouvant expliquer les évolutions de consommation, telles que les ruptures d'approvisionnement, la mise en place d'un suivi des carbapénèmes, des modifications de recommandations internes au service ou encore le référencement de nouvelles références.

REFERENCES

- [1] Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2015. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
- [2] Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! 2017. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bulletins-depliants-Depliants/Brochures/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-soyons-concernes-Plaquette-Assurance-Maladie-Anses-ANSM-Sante-Publique-France>
- [3] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/2006_antibiotiques_ministere.pdf
- [4] Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=294>
- [5] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
- [6] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme National d'Actions de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins>
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable 2016. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaquette_consommation_antibiotiques_resistance_antibiotiques_France2016.pdf
- [8] Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens 2016. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/fr/>
- [9] Comité de pilotage ATB-RAISIN. Surveillance de la consommation des antibiotiques en 2016-Réseau ATB RAISIN 2017. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/atb/2017/ATB17_RapportNational.pdf
- [10] Timsit J-F, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019; 45: 172–89.

- [11] Baviskar AS, Khatib KI, Rajpal D, et al. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2019; 9: 16–20.
- [12] Koehler P, Stecher M, Cornely OA, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1200-12 .
- [13] Société de pathologie infectieuse de langue française. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation 2014. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-RFE-ATB-Rea.pdf>
- [14] Société française d'anesthésie. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Ann Fr D'Anesthésie Réanimation* 2004; 23:1020–6.
- [15] Société française de pédiatrie. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie. *Arch Pédiatrie* n.d.:60. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.sfm.org/upload/consensus/arcped_gpip_15_juin_new_couv_bs.pdf
- [16] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations of the defined daily dose (DDD) n.d. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/#ddd2
- [17] Natsch S, Hekster YA, de Jong R, et al. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 20–4.
- [18] Cotteret C, Roy H, Lebel D, et al. Profil de consommation des antimicrobiens en pédiatrie de 2010-2011 à 2014-2015: l'expérience d'un centre hospitalier universitaire n.d.:9. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1132/974>
- [19] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques n.d.:150 ; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
- [20] Neu HC. Bacterial Resistance to Fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10: S57–63.
- [21] Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343: 1925–32.
- [22] Ziesenitz VC, Fox E, Zocchi M, et al. Prescription Drug Shortages: Impact on Neonatal Intensive Care. *Neonatology* 2019; 115: 108-115.
- [23] Donnelly KA, Zocchi MS, Katy TA, et al. Prescription Drug Shortages: Pediatric Emergency and Critical Care Medications. *Pediatr Emerg Care* 2019 Feb 25. doi: 10.1097/PEC.0000000000001773. [Epub ahead of print]
- [24] BRISTOPEN (oxacilline) : reprise de la distribution début avril à l'hôpital, sous contingentement. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur :

https://www.vidal.fr/actualites/21099/bristopen_oxacilline_reprise_de_la_distribution_debut_avril_a_l_hopital_sous_contingement/

[25] Société de pathologie infectieuse de langue française. Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock 2016 ; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives-penicillines-m-injectables.pdf>

[26] CLAVENTIN (ticarcilline/acide clavulanique) : rupture de stock effective en ville et à l'hôpital. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/14605/claventin_ticarcilline_acide_clavulanique_rupture_de_stock_effective_en_ville_et_a_l_hopital/

[27] Rupture de stock de CLAVENTIN (ticarcilline/acide clavulanique) : mise à disposition d'une spécialité importée supplémentaire. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/16412/rupture_de_stock_de_claventin_ticarcilline_acide_clavulanique_mise_a_disposition_d_une_specialite_importee_supplementaire/

[28] Collège des maladies infectieuses. Les fluoroquinolones 2008; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/fluoroquinolones.pdf

[29] Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 5638–42.

[30] Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nat Med 2006; 12: 83–8.

[31] Nseir S, Ader F, Marquette C-H, et al. Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes. Pathol Biol 2005; 53: 470–5.

[32] De Lastours V, Fantin B. Résistance aux fluoroquinolones en 2010 : quel impact pour la prescription en réanimation ? Réanimation 2010; 19: 347–53.

[33] Fantin B, Duval X, Massias L, et al. Emergence de la Résistance aux Fluoroquinolones dans les Flores Commensales de Volontaires Sains. Revue Med Interne 2008; 29: S1:67.

[34] Société de pathologie infectieuse de langue française. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte. 2015 [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>

[35] Antifongiques azolés; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antifongiques-azoles>

- [36] Camille S-P. Les antifongiques azolés : utiles et efficaces mais non dénués de danger 2013:109; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <http://thesesante.upslse.fr/272/1/2013TOU32082.pdf>
- [37] Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 2002; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf
- [38] Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
- [39] Breilh PD. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des échinocandines : un argument de choix? [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI10/symposium/JNI2010-Breilh.pdf>
- [40] VIDAL - MYCAMINE 100 mg pdre p sol p perf - Pharmacocinétique [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/mycamine-86478-pharmacocinetique.htm>
- [41] Commission des Anti-Infectieux (AP-HP). Recommandations sur le bon usage des antifongiques ; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <http://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/68/files/2019/01/Recommandations-sur-le-bon-usage-des-antifongiques-dec-2018.pdf>
- [42] Rammaert B, Alfandari S. Infections fongiques : quelle prise en charge en 2016 ? [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/21908041-Infections-fongiques-quelle-prise-en-charge-en-2016-blandine-rammaert-serge-alfandari.html>
- [43] NOXAFIL (posaconazole) : nouvelle présentation en solution à diluer pour perfusion. VIDAL [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/20910/noxafil_posaconazole_nouvelle_presentation_en_solution_a_diluer_pour_perfusion/
- [44] Haute Autorité de Santé. Avis - Commission de la transparence Noxafil 300mg IV 2016 ; [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15054_NOXAFIL_PIC_INS_Avis2_CT15054.pdf
- [45] Haute Autorité de Santé. Fiche descriptive 2018 thème Infections Associées aux Soins ICATB.2 2018. [cité le 26/01/2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf

Légende des tableaux et figures

Tableau I. Profil du nombre de séjours, du nombre de journées d'hospitalisation et de la durée moyenne de séjour de 2013 à 2017

Number of hospital stays, days of hospital stay and mean hospital stay between 2013 and 2017

Tableau II. Profil de consommation des antibiotiques regroupés par familles en 2013 et en 2017

Antibiotic consumption by classes in 2013 and 2017

Tableau III. Profil de consommation des antifongiques de 2013 à 2017

Antifungal consumption between 2013 and 2017

Figure 1a. Antibiotiques ou classe pour lesquels une augmentation de plus de 20% est mesurée en 2017 comparativement à l'année 2013

Antibiotics or classes for which consumption increased by more than 20% between 2013 and 2017

Figure 1b. Antibiotiques ou classes pour lesquels une diminution de plus de 20% est mesurée en 2017 comparativement à l'année 2013

Antibiotics or classes for which consumption decreased by more than 20% between 2013 and 2017

Figure 1c. Evolution par année de la consommation des céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération en DDJ/1000JH.

1st and 2nd generation cephalosporin consumption per year (DDD per 1,000 patient-day)

Figure 1d. Evolution par année de la consommation des pénicillines M en DDJ/1000JH.

Penicillin consumption per year (DDD per 1,000 patient-day)

Figure 2a. Antifongiques pour lesquels on observe une augmentation entre 2013 et 2017.

Antifungals for which consumption increased between 2013 and 2017

Figure 2b. Antifongiques pour lesquels on observe une diminution (%) de la consommation entre 2013 et 2017

Antifungals for which consumption decreased (%) between 2013 and 2017

Figure 2c. Evolution par année de la consommation de l'amphotéricine B en DDJ/1000JH

Progression of amphotericin B consumption per year (DDD per 1,000 patient-day)

Figure 2d. Evolution par année de la consommation de la flucytosine en DDJ/1000JH

Progression of flucytosine consumption per year (DDD per 1,000 patient-day)

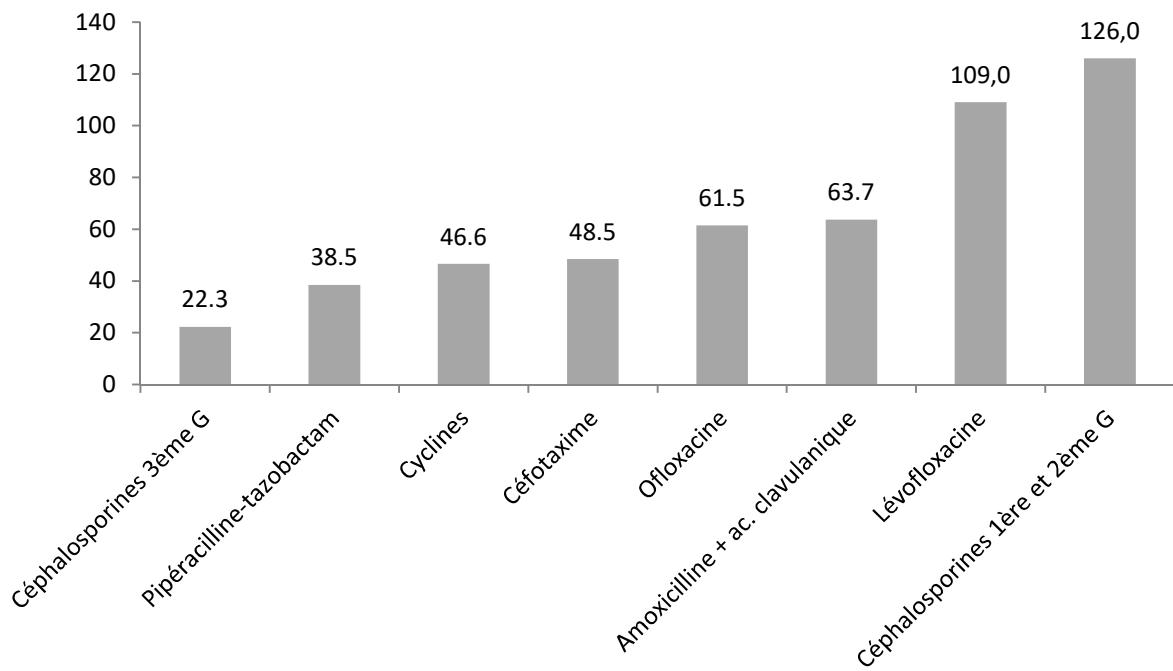


Figure 1a.

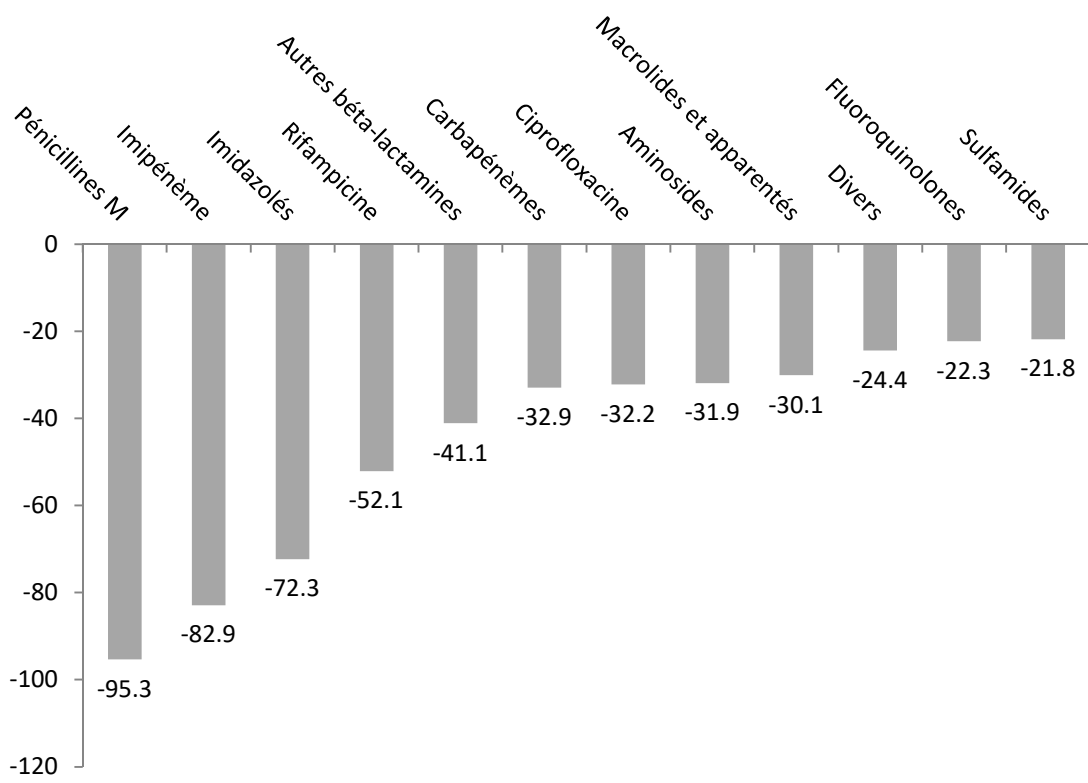


Figure 1b.

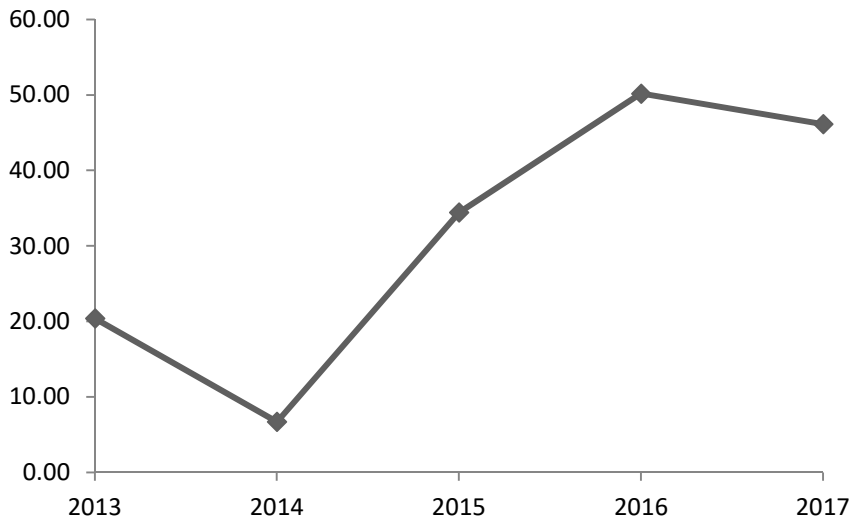


Figure 1c.

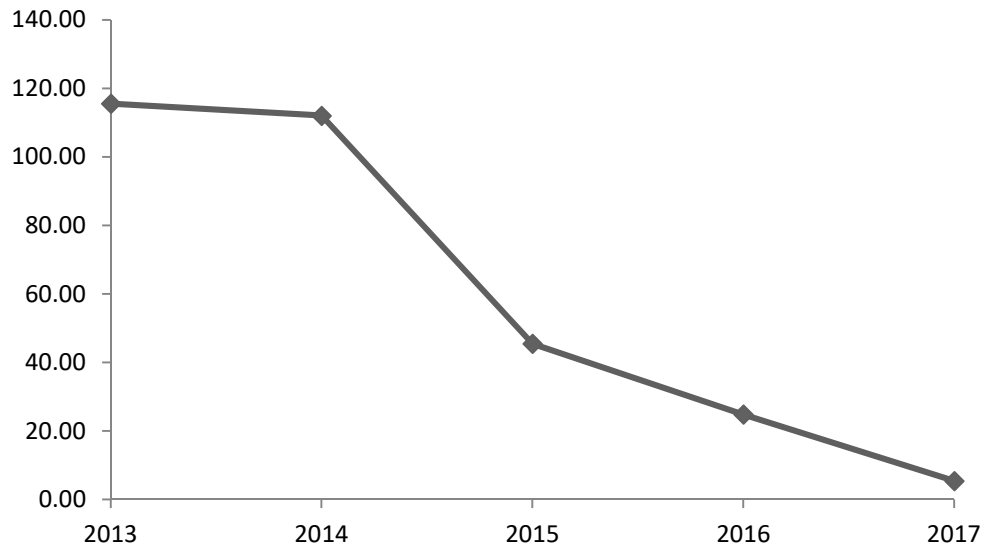


Figure 1d.

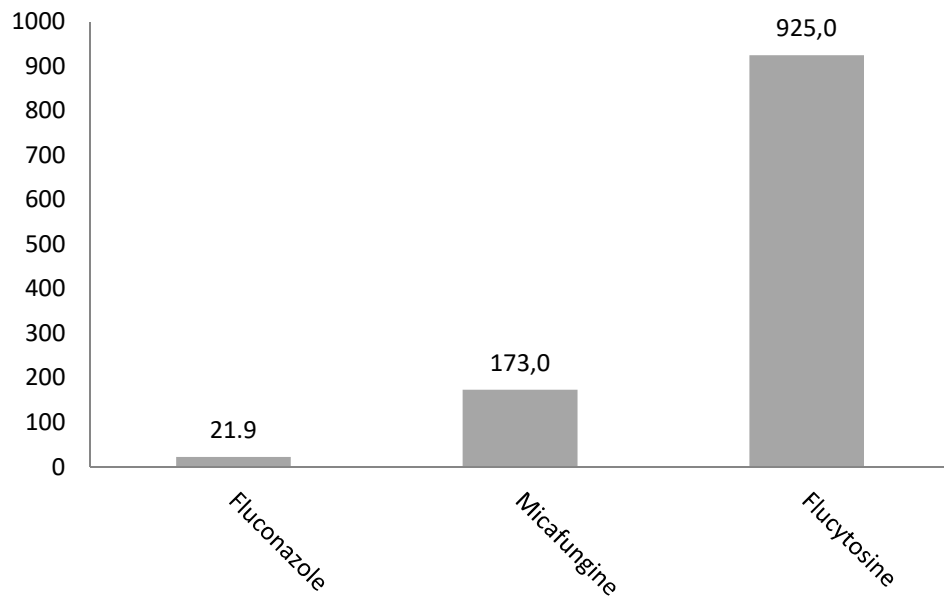


Figure 2a.

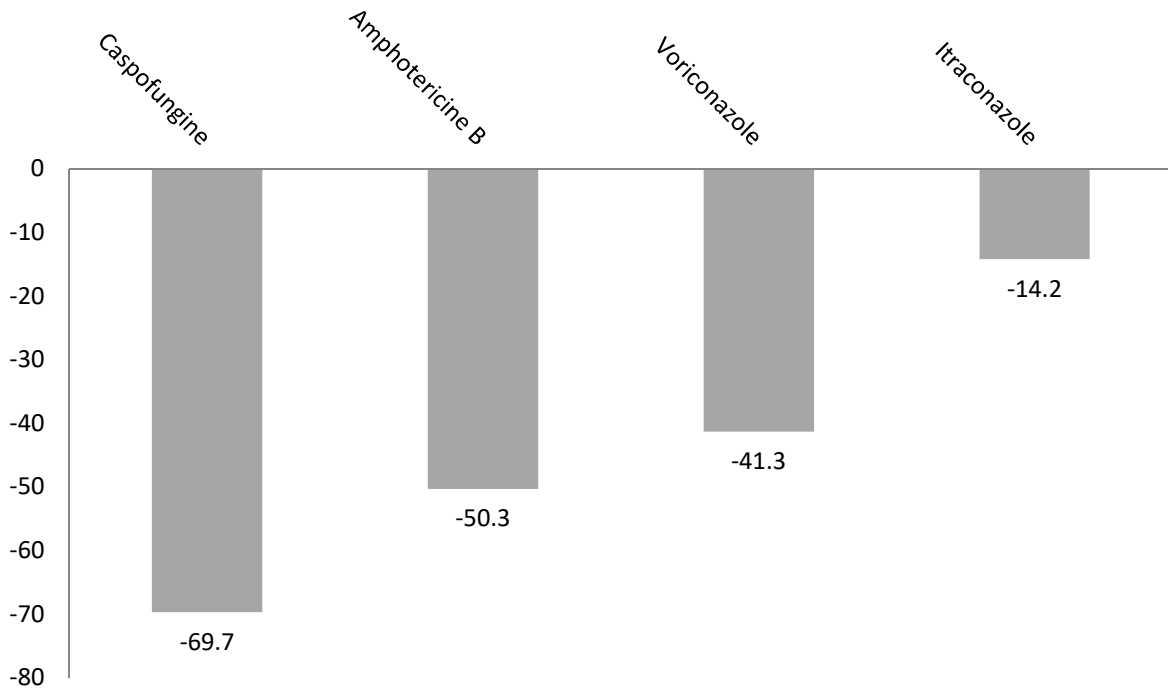


Figure 2b.

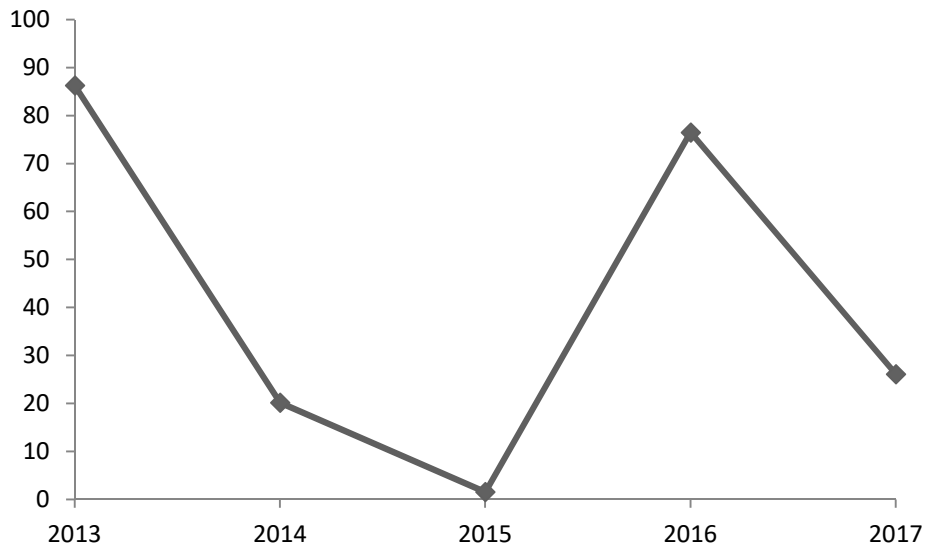


Figure 2c.

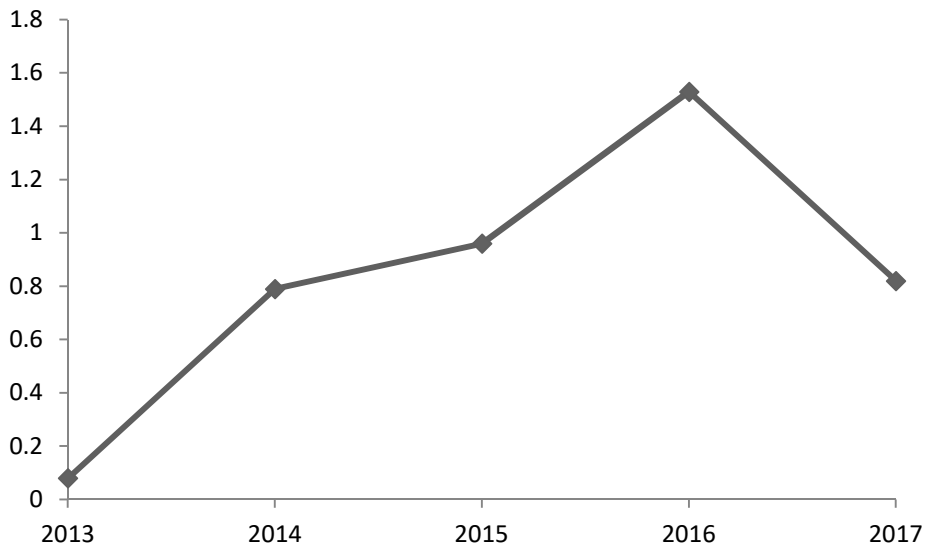


Figure 2d.

Tableau I.

Année	Nombre de journées d'hospitalisation	Nombre de séjours annuels	Durée moyenne de séjour (j)
2013	3244	1038	8,5
2014	3471	1050	8,7
2015	3649	1065	8,8
2016	3602	1157	8,3
2017	3666	1087	8,1
Total sur 5 ans	17632	5397	NA
Moyenne/an	3526 ± 157	1079 ± 47	8,5 ± 0,29

Tableau II.

Famille	Consommation en DDJ/1000 JH		Ratio 2017/2013	Pourcentage d'évolution
	2013	2017		
Pénicilline A sans inhibiteur	419,98	446,81	1,06	6,4%
Amoxicilline + ac. Clavulanique	233,56	382,39	1,64 ^b	63,7%
Pénicillines M	115,54	5,46	0,05 ^b	-95,3%
Pipéracilline-tazobactam	107,36	148,70	1,39 ^b	38,5%
Céphalosporines 1 ^{ère} et 2 ^{ème} G	20,42	46,14	2,26 ^b	126,0%
Céphalosporines 3 ^{ème} G	319,70	390,96	1,22 ^b	22,3%
Céfotaxime	194,25	288,46	1,49 ^b	48,5%
Céftriaxone	26,36	24,96	0,95	-5,3%
C3G Inj. Actives sur Pseudomonas aeruginosa (dont J01DD52 et J01DI54)	88,17	76,56	0,87	-13,2%
Carbapénèmes	250,85	168,17	0,67 ^b	-33,0%
Imipénème	73,59	12,55	0,17 ^b	-82,9%
Meropénème	176,02	155,62	0,88	-11,6%
Autres bêta-lactamines	87,22	51,40	0,59 ^b	-41,1%
Sulfamides	94,22	73,65	0,78 ^b	-21,8%
Macrolides et apparentés	218,31	152,53	0,70 ^b	-30,1%
Aminosides	197,38	134,41	0,68 ^b	-31,9%
Fluoroquinolones	254,82	197,93	0,78 ^b	-22,3%
Ciprofloxacine	232,65	157,83	0,68 ^b	-32,2%

Levofloxacin	11,48	24,00	2,09 ^b	109,1%
Ofloxacin	7,60	12,27	1,62 ^b	61,4%
Glycopeptides	165,01	150,16	0,91	-9,0%
Vancomycin	162,07	144,84	0,89	-10,6%
Imidazolés	47,91	13,25	0,28 ^b	-72,3%
Cyclines	5,58	8,18	1,47 ^b	46,6%
Rifampicin	106,39	51,01	0,48 ^b	-52,1%
ATB anti-SRM ^a	215,34	190,13	0,88	-11,7%
Total	2644,24	2421,15	0,92	-8,4%

(^a)antibiotiques à visée antistaphylocoques résistants à la métiline : glycopeptides, linézolide, daptomycine, tédzolide.

(^b)les variations de consommation > |20%|

Tableau III.

	Nombre de DDJ/1000 JH		Ratio 2017/2013	Pourcentage d'évolution
	2013	2017		
Caspofungine	88,41	51,94	0,59 ^b	-41,3%
Amphotericine B	86,31	26,11	0,30 ^b	-69,7%
Fluconazole	73,21	89,27	1,22 ^b	21,9%
Voriconazole	30,44	15,14	0,50 ^b	-50,3%
Itraconazole	25,43	21,82	0,86 ^b	-14,2%
Micafungine	10,33	28,23	2,73 ^b	173,3%
Flucytosine	0,08	0,82	10,25 ^b	925,0%
Posaconazole	0	14,18	NA	NA
Isavuconazole	0	4,36	NA	NA
Anidulafungine	0	0	NA	NA
Total	314,21	251,87	0,80	-19,8%

(^b)les variations de consommation > |20%|