



**HAL**  
open science

# Juste usage des antibiotiques à l'hôpital de Brabois Adultes CHU de Nancy : bilan du rôle du pharmacien et de l'équipe opérationnelle en infectiologie de 2006 à 2012

Pauline Gaudel

## ► To cite this version:

Pauline Gaudel. Juste usage des antibiotiques à l'hôpital de Brabois Adultes CHU de Nancy : bilan du rôle du pharmacien et de l'équipe opérationnelle en infectiologie de 2006 à 2012. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733605

**HAL Id: hal-01733605**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733605>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**MÉMOIRE**  
**du DIPLOME D'ÉTUDES SPECIALISÉES**  
**de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 4 octobre 2013

par Pauline GAUDEL

née le 4 mars 1986

Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THÈSE**  
**pour le DIPLOME D'ÉTAT**  
**de DOCTEUR en PHARMACIE**

---

Juste usage des antibiotiques à l'hôpital  
de Brabois Adultes CHU de Nancy :  
Bilan du rôle du pharmacien et de l'équipe  
opérationnelle en infectiologie de 2006 à 2012

---

Membres du Jury

Président :	Raphaël DUVAL,	Professeur de Microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur :	Béatrice DEMORÉ,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Juges :	Sibylle BEVILACQUA, Emmanuelle BOSCHETTI, Philippe FAGNONI,	Infectiologue, PH, CHU de Nancy Pharmacien, PH, CHU de Nancy MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne et CHU de Dijon

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**2013**

---

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**MÉMOIRE**  
**du DIPLOME D'ÉTUDES SPECIALISÉES**  
**de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 4 octobre 2013

par Pauline GAUDEL

née le 4 mars 1986

Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THÈSE**  
**pour le DIPLOME D'ÉTAT**  
**de DOCTEUR en PHARMACIE**

---

Juste usage des antibiotiques à l'hôpital  
de Brabois Adultes CHU de Nancy :  
Bilan du rôle du pharmacien et de l'équipe  
opérationnelle en infectiologie de 2006 à 2012

---

Membres du Jury

Président :	Raphaël DUVAL,	Professeur de Microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur :	Béatrice DEMORÉ,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Juges :	Sibylle BEVILACQUA, Emmanuelle BOSCHETTI, Philippe FAGNONI,	Infectiologue, PH, CHU de Nancy Pharmacien, PH, CHU de Nancy MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne et CHU de Dijon

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POUCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☿	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☿	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
<b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

⌘ En attente de nomination

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

*À ma directrice de thèse, Madame Béatrice DEMORÉ,  
MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre  
Hospitalier Universitaire de Nancy.*

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré vos multiples obligations et pour vos corrections pertinentes et conseils précieux. J'ai beaucoup appris à vos côtés que ce soit dans la réalisation de ce travail, ou à l'hôpital et déjà sur les bancs de la Faculté. Vous restez pour moi un exemple tant pour vos immenses compétences que pour votre personnalité. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

*À mon président de thèse, Monsieur Raphaël DUVAL,  
Professeur en Microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy.*

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

**Aux membres du jury :**

*À Madame Sibylle BEVILACQUA,  
Infectiologue praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.*

Pour avoir accepté de juger ce travail mais aussi pour tout ce que tu m'as appris lors de notre collaboration au sein de l'équipe opérationnelle d'infectiologie. Un grand merci pour ta disponibilité et ton énergie.

*À Madame Emmanuelle BOSCHETTI,  
Pharmacien praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.*

Pour avoir accepté de juger ce travail mais aussi pour m'avoir formé au bon usage des antibiotiques. Un grand merci pour ta disponibilité et tes remarques pertinentes.

*À Monsieur Philippe FAGNONI,  
MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Dijon et Centre  
Hospitalier Universitaire de Dijon.*

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et votre disponibilité, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Mes remerciements s'adressent également,**

À toutes les personnes avec qui j'ai travaillé en cours de mes quatre ans de stages d'internat et qui m'ont permis de grandir professionnellement.

**Je dédie cette thèse,**

*À mon futur époux, Joffrey*

Merci pour ton soutien sans faille dans tout ce que j'entreprends depuis plus de dix ans à tes côtés et pour ton amour qui me permet d'avancer. Continuons à partager nos joies et nos peines ensemble.

*À mes parents,*

Sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Un grand merci pour votre soutien sans faille.

*À toute ma famille,*

En particulier à mes grands-parents, à Marcelle, à mes sœurs, mes beaux-frères, mes beaux-parents et mes neveux.

*À tous mes amis*

À mes amis de longue date mais également à toutes les belles rencontres que j'ai faites tout au long de mes études de pharmacie, un grand merci à vous tous pour tout ce que vous m'apportez.

# SOMMAIRE

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Bactéries et résistances aux antibiotiques : un problème de santé publique au niveau mondial .....</b>	<b>3</b>
1.1. Evolution des consommations en antibiotiques .....	3
1.2. Etat des lieux des résistances bactériennes .....	11
<b>2. Politiques de juste utilisation des antibiotiques et de lutte contre les résistances bactériennes.....</b>	<b>18</b>
2.1. Politique internationale et européenne.....	18
2.2. Politique nationale .....	19
2.3. Politique régionale basée sur le réseau Lorrain en antibiologie Antibiolor et la Commission Spécialisée des anti-infectieux .....	32
<b>3. Politique de bon usage des antibiotiques au CHU de Nancy : renforcement à partir de 2006 .....</b>	<b>36</b>
3.1. Contexte .....	36
3.2. Réorganisation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques .....	39
3.3. Evaluation et impact de cette nouvelle organisation.....	44
<b>4. Etude réalisée .....</b>	<b>46</b>
4.1. Objectifs.....	46
4.2. Matériels et méthode.....	46
4.3. Résultats / discussion .....	50
4.4. Discussion générale .....	85
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>91</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>98</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>100</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>101</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>103</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>105</b>

# INTRODUCTION

---

Suite à la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming en 1929, de nombreuses molécules antibiotiques de diverses classes thérapeutiques ont été développées au cours de la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle permettant de lutter efficacement contre différentes maladies infectieuses jusque-là incurables (tuberculose, pneumonie, septicémies,...).

Les antibiotiques ont donc révolutionné la prise en charge des infections bactériennes mais les bactéries ont acquis rapidement des mécanismes de résistance leur permettant d'échapper à leur action. L'utilisation massive et inappropriée des antibiotiques en santé humaine mais aussi en milieu vétérinaire est à l'origine de ce phénomène.

A l'heure actuelle où de nouvelles résistances aux antibiotiques à très large spectre émergent, conduisant à un nombre croissant de situations d'impasses thérapeutiques, et où leur diffusion internationale est favorisée par des échanges toujours plus nombreux, la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique de par le monde. En Europe, les infections causées par les micro-organismes résistants aux antibiotiques seraient à l'origine de 25000 décès de patients et d'un surcoût de soins de santé et de perte de production de 1,5 milliards d'euros chaque année [1].

Face à la crainte d'un retour à l'ère pré-antibiotique, la lutte contre les résistances bactériennes constitue un des défis majeurs du XXI<sup>ème</sup> siècle. En effet, les antibiotiques sont des médicaments particuliers devant être perçus comme un véritable bien commun qu'il importe de préserver car ils sont indispensables en médecine humaine et animale. Différentes mesures de promotion du bon usage des antibiotiques et de surveillance des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes ont ainsi été adoptées, aux niveaux international, européen et national depuis les années 1990 et renforcées ces dernières années.

En France, le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 s'inscrit dans cette optique avec la promotion du juste usage des antibiotiques car malgré une amélioration ces dernières années, les consommations françaises d'antibiotiques demeurent parmi les plus élevées d'Europe [2].

Le CHU de Nancy, bien qu'ayant mené des actions depuis 1990, a renforcé sa politique de bon usage des antibiotiques en 2006 pour faire face à l'évolution croissante des consommations et des résistances bactériennes au sein de l'établissement. Cette politique est basée notamment sur l'Équipe Opérationnelle en Infectiologie (EOI) associant infectiologue et pharmacien.

Dans le contexte du dernier plan antibiotique, notre travail a pour objectif de dresser le bilan de l'évolution des prescriptions d'antibiotiques et des interventions de l'équipe opérationnelle en infectiologie dans les différents services de soins de l'hôpital de Brabois Adultes. Il doit

également permettre de préciser le rôle du pharmacien dans cette organisation. Des propositions d'amélioration à la situation actuelle seront alors faites s'il y a lieu.

Après un état des lieux de la situation en termes de consommations d'antibiotiques et de résistances bactériennes en Europe et plus particulièrement en France, nous décrirons les politiques de juste usage des antibiotiques et de lutte contre les résistances bactériennes menées aux niveaux international, européen, national et régional mais aussi par le CHU de Nancy depuis 2006.

Ensuite, notre étude portera sur deux points ; d'une part, le suivi des prescriptions antibiotiques réalisées entre 2006 et 2012 et l'évaluation de leur conformité selon des indicateurs qualitatifs et quantitatifs de bon usage, et d'autre part, l'analyse des interventions faites soit par l'EOI soit par le pharmacien seul au cours de cette même période, selon différents critères (origine, nature, classe thérapeutique incriminée, service de soins concerné).

# **1. Bactéries et résistances aux antibiotiques : un problème de santé publique au niveau mondial**

Le recours croissant aux antibiotiques en médecine humaine depuis leur découverte a rapidement conduit à sélectionner des bactéries résistantes. Le haut niveau de consommation d'antibiotiques actuel de par le monde est dû en partie à l'accroissement et au vieillissement de la population et à un meilleur accès aux soins. Par ailleurs il existe également une surconsommation de ces médicaments due à un mésusage des antibiotiques comme leur prescription injustifiée dans le traitement d'infections virales ou le recours à ces molécules par les patients eux-mêmes. Il existe également un usage inapproprié des antibiotiques en médecine vétérinaire.

La consommation d'antibiotiques est l'un des principaux facteurs responsables de l'apparition et de la propagation de la résistance aux antibiotiques. Ainsi ces deux paramètres sont à suivre en parallèle et leurs analyses sont indissociables.

La mise en place de suivis des consommations et des résistances bactériennes associés au développement de politiques de bon usage des antibiotiques à travers le monde depuis le début des années 2000 a-t-elle eu un impact sur l'évolution des consommations et des résistances ?

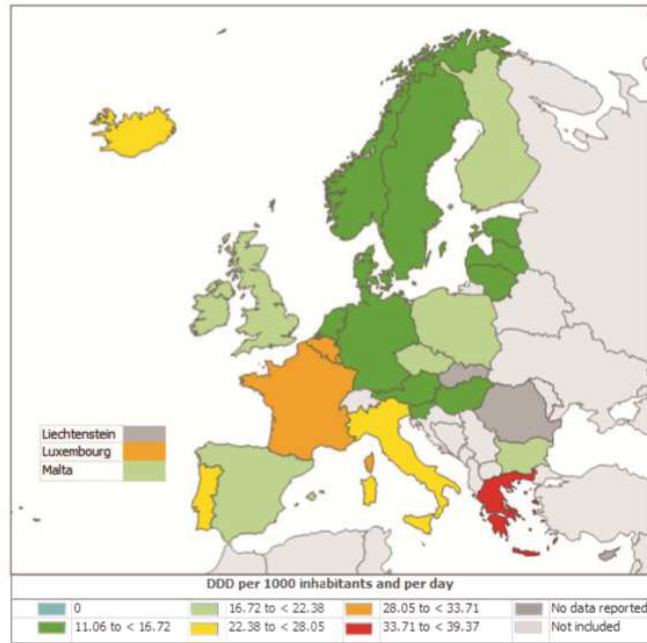
## **1.1. Evolution des consommations en antibiotiques**

### **1.1.1. En Europe**

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2011, l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC) coordonne la surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens via le réseau European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Elle était auparavant réalisée par le réseau ESAC depuis 2001. ESAC-Net recueille et analyse les données sur la consommation d'antimicrobiens de l'Union Européenne, que ce soit au niveau communautaire ou dans le secteur hospitalier.

Ainsi en 2010, les données de consommations en antibiotiques ont pu être recueillies pour 29 pays de l'Union [3, 4].

La Figure 1 représente les données européennes sur la consommation totale d'antibiotiques chez les patients en secteur communautaire (correspondant à la plus grande part de la consommation humaine d'antibiotiques). Les données de consommations sont exprimées en Dose Définies Journalières (DDJ) pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J) selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), conformément aux recommandations de l'OMS [5].



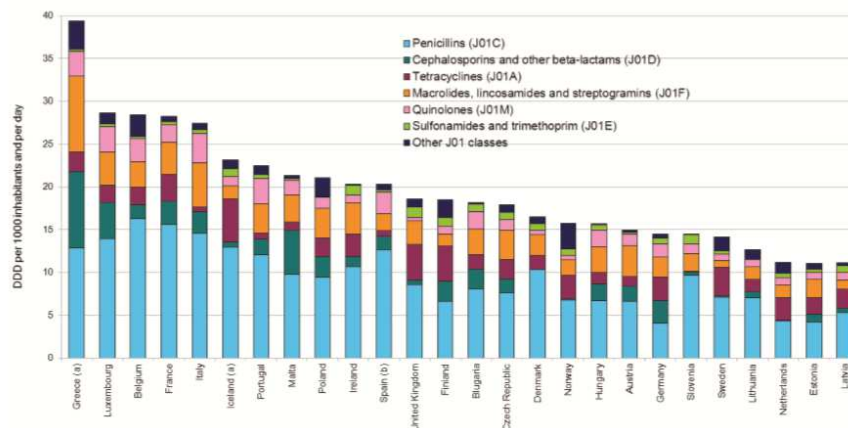
**Figure 1 : Consommation totale d'antibiotiques à usage systémique dans la communauté exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour, 2010 (Source : ESAC-Net) [3]**

La consommation d'antibiotiques en Europe varie largement selon les pays. Il existe un gradient nord-sud avec de faibles consommations dans les pays du nord comme les pays scandinaves ( $< 16,7$  DDJ/10000 habitants/jour) et des consommations plus élevées au sud, notamment en Grèce, en Italie et au Portugal ( $\geq 22,4$  DDJ/1000 habitants/jour). Ainsi en 2010, la consommation communautaire totale d'antibiotiques varie de 11,1 DDJ pour 1000 habitants et par jour en Lettonie à 39,4 DDJ pour 1000 habitants et par jour en Grèce [3].

Après une augmentation de la consommation d'antibiotiques dans la plupart des pays entre 1997 et 2009, une diminution est observée dans 15 pays (dont l'Autriche, la France, l'Italie et la Pologne) entre 2009 et 2010 [3].

La distribution de la consommation communautaire pour les principales classes d'antibiotiques exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour est illustrée par la Figure 2. En 2010 et comme les années précédentes, les pénicillines sont les antibiotiques les plus fréquemment utilisés dans tous les pays. Les céphalosporines et autres  $\beta$ -lactamines, les macrolides et les fluoroquinolones sont également régulièrement prescrits [3,4].





**Figure 2 : Répartition dans les principales classes d'antibiotiques de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en pratique de ville, 26 pays, 2010 (Source ESAC-Net) [3]**

En 2010, la France n'occupe plus la première place comme précédemment mais appartient toujours aux pays européens qui consomment le plus d'antibiotiques. Avec 28,2 DDJ/1000H/J, la France occupe le quatrième rang et demeure nettement au-dessus de la moyenne européenne (20 DDJ/1000H/J) en termes de consommations d'antibiotiques [3].

Les données de consommations françaises sont fournies à l'ESAC-Net par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) à partir des données de ventes converties en DDJ.

### 1.1.2. En France

Etant donné la consommation élevée d'antibiotiques en France d'une part et l'objectif chiffré de réduction des consommations de 25% d'ici à 2016 issu du nouveau plan antibiotique d'autre part, une connaissance précise des caractéristiques de la consommation d'antibiotiques et de son évolution est indispensable [2]. En effet cela doit permettre d'évaluer les résultats déjà obtenus grâce à la politique de juste usage des antibiotiques mais aussi de mieux définir des axes de progrès.

En juin dernier, l'ANSM a publié un rapport intitulé « Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 ». Les données de consommation française globale ont été obtenues grâce aux déclarations de ventes que les entreprises pharmaceutiques adressent chaque année à l'ANSM. Des données complémentaires, portant sur la consommation en ville, sont issues d'une collaboration entre l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), c'est-à-dire le nombre de remboursements effectués par le régime général, ventilés selon quatre critères : âge, sexe, lieu de résidence et spécialité du prescripteur [6]. L'ensemble de ces données est ensuite converti en DDJ selon la Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville [7].

La Figure 3 représente l'évolution des consommations d'antibiotiques en France depuis 2000, en DDJ/1000H/J.

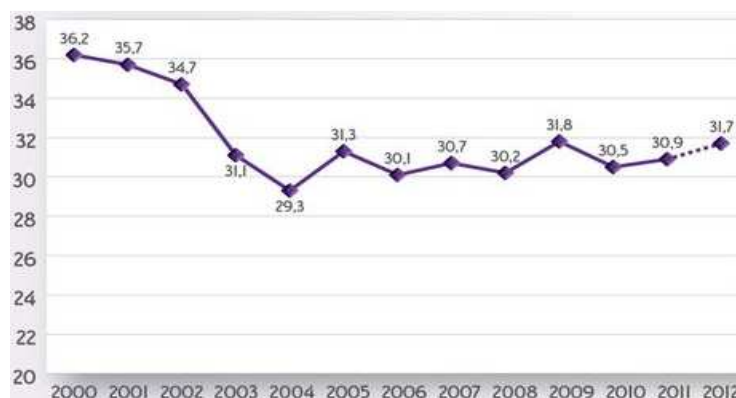


Figure 3 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France en DDJ/1000H/J (Source : ANSM) [6]

La consommation totale d'antibiotiques en France a diminué de 12,5% entre 2000 et 2012 grâce à une baisse de toutes les prescriptions médicales, en ville comme à l'hôpital. Néanmoins cette diminution était beaucoup plus marquée jusqu'en 2004. En effet, depuis 2005, le graphique montre une tendance à la stabilisation de la consommation globale mais depuis 2009 une ré-augmentation se profile. Cette tendance semble se confirmer en 2012, néanmoins le niveau de consommation demeure inférieur à celui du début des années 2000 [6]. Cette évolution confirme donc que les habitudes de prescription ont changé au cours de cette période mais que les efforts sont à poursuivre car les résultats de ces dernières années amènent à se demander si cette dynamique ne s'est pas essoufflée.

De plus, au cours de ces dernières années, un appauvrissement de l'arsenal thérapeutique antibiotique a été observé. En effet, depuis 2000, seules neuf nouvelles molécules ont été commercialisées alors qu'il y a eu vingt-huit arrêts de commercialisation [6]. Ce phénomène, ajouté au niveau croissant de l'antibiorésistance, concourt à restreindre l'éventail des solutions de recours conduisant ainsi à des impasses thérapeutiques de plus en plus nombreuses. Le plan européen COMBACT (« Combatting bacterial resistance in Europe ») a pour objectif de renforcer la recherche sur de nouvelles molécules antibiotiques afin d'éviter ces situations [8].

#### 1.1.2.1. Consommations d'antibiotiques en médecine de ville

Les antibiotiques sont plus largement utilisés dans le secteur de ville que dans le secteur hospitalier (plus de 90%). En 2011, la consommation communautaire d'antibiotiques s'élevait à 28,7 DD/1000H/J soit un chiffre d'affaire de 640 millions d'euros [6].

Sur le plan quantitatif, la consommation des antibiotiques délivrés en ville a diminué depuis 2000 de la même façon que la consommation totale. En effet une forte diminution de la consommation a été observée jusqu'en 2004, suite à la mise en place du premier plan

« antibiotiques » et de la première campagne nationale de l'assurance maladie à destination du grand public « Les antibiotiques, c'est pas automatique » [9]. Depuis 2005, une légère tendance à la hausse se profile, la consommation en 2012 s'établissant à un niveau légèrement supérieur à celui de 2005 [6].

Sur le plan qualitatif, la consommation a également baissé dans la plupart des classes thérapeutiques d'antibiotiques entre 2000 et 2011 [6]. Il existe néanmoins deux exceptions :

- les associations de pénicillines ont fortement augmenté (de 13,9% à 24,0%) avec essentiellement l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique,
- les céphalosporines de troisième génération (C3G) ont également augmenté dans une proportion importante (de 4,8% à 6,6%), ce qui constitue un problème majeur car l'utilisation de ces molécules participe à la sélection des entérobactéries sécrétrices de Béta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE) [10].

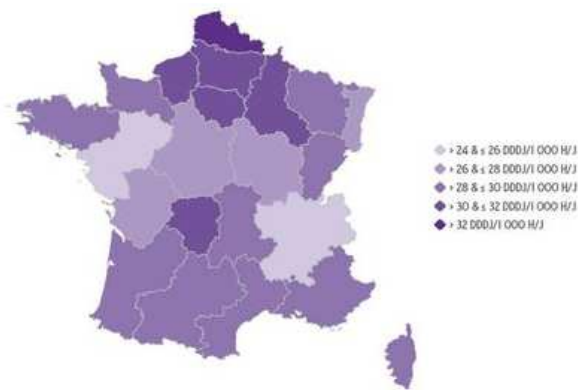
En ce qui concerne les fluoroquinolones, autre classe thérapeutique très pourvoyeuse d'antibiorésistance, leur usage, en constante augmentation depuis 2000, a diminué en 2011 [6, 10]. Ce résultat est donc encourageant puisque la tendance des recommandations vise à restreindre leur utilisation en première intention.

Les premiers résultats de l'année 2012 confirment cette tendance et deux points sont encourageants : la consommation des C3G est en légère régression et celle des fluoroquinolones s'est stabilisée [6].

Les prescriptions d'antibiotiques en ville émanent principalement des médecins généralistes (70%) et de plus en plus suite à une prescription d'origine hospitalière (11% en 2011) [6].

La consommation varie selon l'âge et le sexe des patients [6]. En 2011, la consommation est majoritaire chez les patients de sexe féminin mais elle évolue différemment selon les tranches d'âge. La consommation en antibiotiques chez les femmes est significativement plus élevée chez les 15-34 ans et elle reste stable dans les autres tranches d'âge. Par contre, la consommation augmente significativement dès 55 ans chez les hommes et devient supérieure à celle des femmes à partir de 65 ans. Quelle que soit la classe d'âge considérée, la consommation de pénicillines représente plus de la moitié des consommations [6]. Certaines classes thérapeutiques sont plus spécifiques de certaines tranches d'âge. Ainsi, la part de la consommation des tétracyclines ne cesse de diminuer à mesure que l'âge progresse (traitement de l'acné) alors qu'une évolution exactement inverse est observée pour les fluoroquinolones (infections urinaires dont prostatites) [6].

Par ailleurs, il existe des disparités régionales dans la consommation d'antibiotiques illustrées par la Figure 4.



**Figure 4 : Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France métropolitaine, 2011 (Source : ANSM) [6]**

Les régions du nord sont celles où la consommation est la plus élevée, tandis que les régions Pays de Loire et Rhône-Alpes se caractérisent par un niveau de consommation plus modéré. D'importantes différences entre les départements sont également constatées. Plusieurs facteurs influençant la consommation d'antibiotiques sont à prendre en compte pour interpréter ces résultats, comme l'état de santé, l'espérance de vie, l'offre de soins, l'activité médicale, la pyramide des âges, propres à chaque territoire [6].

En ce qui concerne la région Lorraine, la consommation se situe entre 28 et 30 DDJ/1000H/J, c'est-à-dire dans la moyenne nationale [6].

#### *1.1.2.2. Consommations d'antibiotiques à l'hôpital*

En 2011, la consommation d'antibiotiques en secteur hospitalier était de 2,1 DDJ/1000H/J soit un chiffre d'affaires estimé à 141 millions d'euros [6].

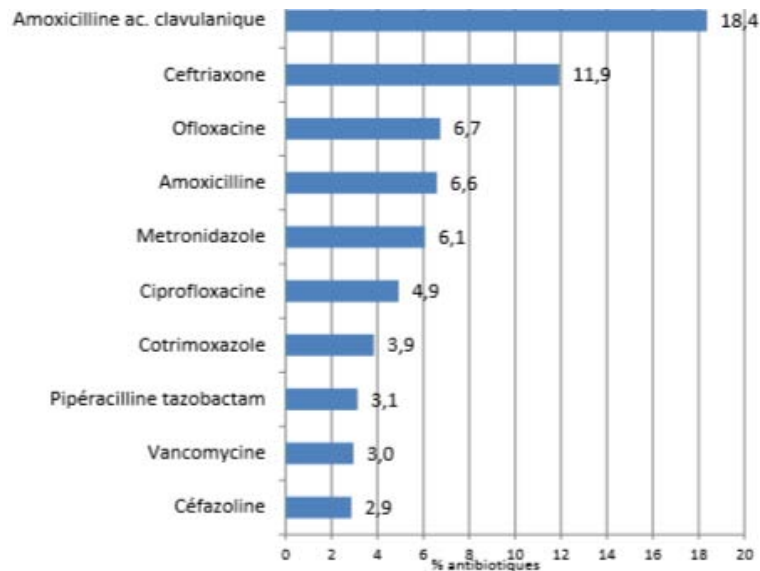
Même si la consommation absolue en antibiotiques est largement plus élevée en ville qu'à l'hôpital, l'exposition (consommation relative) aux antibiotiques est majeure en secteur hospitalier. En effet, plus de 4 patients sur 10 hospitalisés ont reçu en 2011 au moins une dose d'antibiotique au cours de leur séjour alors qu'en ville seules 30 personnes sur 1000 sont exposées [6].

Sur le plan quantitatif, la consommation hospitalière d'antibiotiques, en valeur absolue (DDJ/1000H/J), suit la même évolution que la consommation totale entre 2000 et 2012. Etant donné que le nombre de Journées d'Hospitalisation (JH) diminue d'une année sur l'autre alors que la population française augmente, la consommation d'antibiotiques rapportée au nombre de JH (DDJ/1000JH) est en progression [6].

Sur le plan qualitatif, la consommation d'antibiotiques a diminué dans toutes les classes sur la période 2000-2011, excepté pour les carbapénèmes (+119,4%), les C3G (+39,8%), l'association

pipéracilline-tazobactam (+34,7%) et les « autres antimicrobiens » (20,5%). À l'hôpital, les  $\beta$ -lactamines sont les molécules les plus utilisées suivies par les fluoroquinolones [6].

La Figure 5 représente les 10 antibiotiques les plus consommés à l'hôpital en 2012 [12]. L'association amoxicilline-acide clavulanique est la plus consommée (18,4%) suivie par la ceftriaxone (11,9%), particulièrement problématique en terme d'écologie bactérienne [10].



**Figure 5 : Répartition des dix antibiotiques les plus consommés à l'hôpital en 2012 (Source : InVS-Raisin) [12]**

Les premiers résultats 2012 confirment l'évolution préoccupante de la consommation des C3G alors que la consommation des carbapénèmes est en légère diminution [6].

La consommation des antibiotiques en milieu hospitalier est également suivie par le réseau national de surveillance ATB-RAISIN mis en place en juillet 2009. Les résultats de consommation sont donnés selon l'activité par type d'établissement de santé et par secteur d'activité clinique puis mis en parallèle avec les résistances bactériennes. La surveillance de la consommation des antibiotiques conduite dans le cadre du réseau ATB-Raisin participe au bon usage des antibiotiques.

En 2011, la participation à cette surveillance des consommations n'est pas obligatoire pour les établissements de santé et elle couvre 60% des lits et des journées d'hospitalisation en France [11]. Les consommations les plus élevées ont été observées dans les CHU (614 DDJ/1000JH) et les hôpitaux d'instruction des armées (653 DDJ/1000JH) et les plus faibles dans les établissements spécialisés en psychiatrie (52 DDJ/1000JH). Selon le secteur d'activité clinique, les consommations variaient de 58 DDJ/1000JH en psychiatrie (essentiellement amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique) à 1897 DDJ/1000JH en hématologie et 1580 DDJ/1000JH en réanimation (antibiotiques très variés) [11].

Une cohorte a été effectuée avec 614 établissements participant depuis 2008 à la surveillance du réseau ATB-Raisin. Après une progression entre 2008 et 2010, la consommation globale

s'est stabilisée en 2011 et les consommations ont régressé dans la plupart des établissements. Néanmoins la progression des consommations de C3G, notamment de ceftriaxone davantage associée à la résistance d'*Escherichia coli* aux C3G, et de carbapénèmes s'est poursuivie en 2011 [11].

L'ensemble de ces résultats, obtenus par le réseau de surveillance ATB-Raisin, est cohérent avec les données de consommation publiées par l'ANSM.

### 1.1.2.3. Consommations d'antibiotiques chez les animaux

Parallèlement au suivi des consommations d'antibiotiques en médecine humaine, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), appartenant à l'Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail (Anses), suit les ventes d'antimicrobiens vétérinaires depuis 1999.

Ce suivi est basé sur la déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires, en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire (SIMV), et une estimation de la répartition des ventes de médicaments par espèce de destination selon les recommandations de la ligne directrice de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) [13].

Deux indicateurs de suivi des consommations d'antibiotiques en médecine vétérinaire sont utilisés : le tonnage de principe actif vendu et le niveau d'exposition aux antibiotiques.

Le premier s'élevait à un volume total de 913,6 tonnes d'antibiotiques vendues en 2011, confirmant la diminution observée les années précédentes (-31,2% depuis 1999, -9,9% entre 2010 et 2011) [14].

Le second indicateur est l'Animal Level of Exposure to Antimicrobials (ALEA), directement corrélé au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population animale totale, constituant ainsi un indicateur objectif de l'exposition animale aux antibiotiques. L'exposition globale a augmenté de 1999 à 2007 mais est en régression depuis. En 2011, cette tendance est confirmée avec une diminution de 3,7% par rapport à l'année précédente, traduisant une prise de conscience des professionnels (éleveurs, vétérinaires, ...) [14].

Désormais la France est au 6<sup>ème</sup> rang européen de consommation d'antibiotiques en quantité rapportée au nombre d'animal [14].

Néanmoins ces résultats sont à nuancer en fonction des espèces et des classes thérapeutiques. En effet, même si l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 15,3% ces cinq dernières années, l'utilisation croissante des céphalosporines chez les bovins et les carnivores domestiques et des fluoroquinolones chez les volailles reste préoccupante [14].

## **1.2. Etat des lieux des résistances bactériennes**

### **1.2.1. Définitions**

La résistance bactérienne aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise.

Une résistance naturelle est présente chez toutes les souches d'une même espèce. Cette résistance, portée par le chromosome bactérien est stable et correspond à l'expression d'un phénotype dit « sauvage ». Il s'agit par exemple de la résistance naturelle des bactéries à Gram négatif aux glycopeptides [15].

A l'inverse, les résistances acquises font suite à des modifications génétiques permettant à certaines souches bactériennes d'échapper à l'action d'antibiotiques auxquels elles sont habituellement sensibles. Ainsi l'acquisition d'une résistance peut se traduire en clinique par un échec thérapeutique [15].

La résistance aux antibiotiques résulte soit de mutations chromosomiques, soit de l'intégration de matériel génétique exogène (plasmides, intégrons, transposons) qui se transmettent de bactérie à bactérie. Les résistances chromosomiques sont spécifiques d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques alors que les résistances plasmidiques peuvent concerner plusieurs antibiotiques à la fois, voire plusieurs classes thérapeutiques et peuvent donc entraîner une multirésistance [15-16]. Ce type de résistance est celui qui pose le plus de problèmes en santé publique d'autant qu'il est le plus répandu (80% des résistances acquises) [16]. En effet le transfert de résistance peut se faire soit d'une souche à une autre, soit d'une espèce à une autre favorisant ainsi la dissémination des résistances bactériennes. Il existe différents mécanismes de résistance tels que la production d'enzymes inactivant l'antibiotique, l'imperméabilisation de la membrane bactérienne ou la modification de la cible de l'antibiotique [15]. L'accumulation de plusieurs de ces mécanismes de résistance chez une même espèce conduit à une multirésistance qui est une étape vers l'impasse thérapeutique d'autant plus que les nouveaux antibiotiques commercialisés se font rares pour faire face à cette menace [16].

L'apparition de résistances est directement corrélée à l'utilisation massive des antibiotiques en santé humaine et animale car leur administration répétée crée une pression de sélection qui tend à favoriser mutations et échanges plasmidiques responsables d'acquisition de résistances aux antibiotiques. Ainsi les bactéries sensibles sont éliminées pour laisser place aux bactéries résistantes telles que les entérobactéries productrices de BLSE voire de carbapénémases dont l'émergence, ces dernières années, est particulièrement inquiétante [16].

La résistance aux antibiotiques constitue donc un problème majeur de santé publique mondial qui est en grande partie liée à l'utilisation des antibiotiques. Une surveillance de ces résistances, en complément du suivi des consommations d'antibiotiques, est donc primordiale.

### 1.2.2. Données européennes

L'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, anciennement EARSS) collige depuis 1998 des données sur la résistance bactérienne aux antibiotiques en santé humaine en Europe. Depuis 2010, ce réseau de surveillance est coordonné par l'ECDC.

Les agents pathogènes invasifs cibles de cette surveillance sont *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* depuis 1999, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* depuis 2001, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* depuis 2005. *S. pneumoniae* est une espèce bactérienne responsable essentiellement d'infections communautaires, tandis que les autres sont surtout responsables d'infections nosocomiales [17].

Les indicateurs produits par le réseau EARS-Net sont des proportions de résistance au sein de l'espèce, voire des proportions de souches de sensibilité diminuée pour certains antibiotiques. La proportion de souches productrices de BLSE est calculée pour les entérobactéries résistantes aux C3G.

Les derniers résultats publiés en 2012 sont basés sur les données de résistance aux antibiotiques communiquées par 29 pays de l'Union Européenne ainsi que sur l'analyse de l'évolution de ces données entre 2008 et 2011 [18-19].

D'importantes disparités existent entre les pays au niveau de la plupart des combinaisons antimicrobiennes et pathogènes. Il existe un gradient nord-sud. De manière générale les taux de résistance déclarés sont inférieurs au nord reflétant probablement des différences en termes de pratiques de contrôle des infections et d'usage des antibiotiques. Le transfert de patients entre pays constitue un risque évident de transmission de ces bactéries résistantes et le risque est d'autant plus important quand il s'agit de BMR [18].

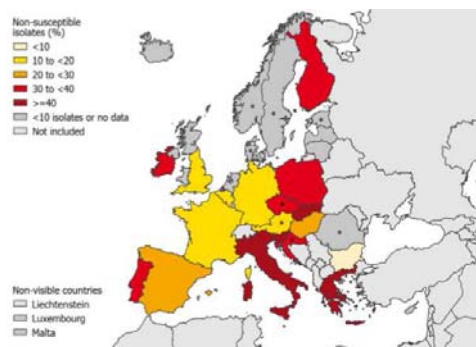
Néanmoins, les résultats montrent une augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram négatif sous surveillance à l'échelle européenne. La progression la plus importante concerne la résistance combinée aux C3G, aux fluoroquinolones et aux aminosides d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. En effet plus d'un tiers des pays ont signalé une augmentation de ce type de résistance impliquant ces deux pathogènes au cours des quatre dernières années [18, 19]. Ce résultat est d'autant plus inquiétant que ces deux bactéries sont les causes les plus fréquentes d'infections urinaires (communautaires et nosocomiales) et d'infections respiratoires à bacille Gram négatif pour *K. pneumoniae*. *E. coli* est également très fréquemment en cause dans les bactériémies à bacilles Gram négatif et reste l'un des agents pathogènes d'origine alimentaire le plus fréquent dans le monde entier [19].

Par ailleurs, en plus de l'augmentation de la résistance aux C3G, la proportion de ces deux bactéries sécrétant des BLSE est en augmentation depuis 2009 [18-20].



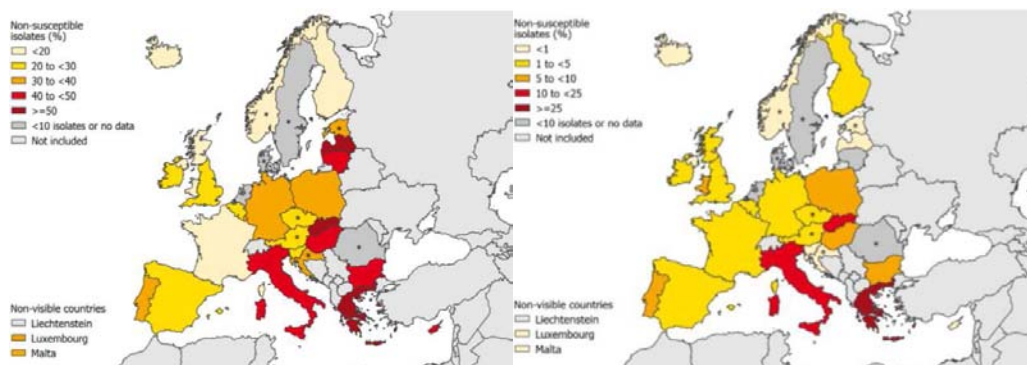
De plus, la résistance de *K. pneumoniae* aux carbapénèmes a considérablement augmenté dans certains pays depuis 2009, aggravant davantage la situation, ces molécules étant les principaux antibiotiques de dernière ligne (actives y compris sur les entérobactéries sécrétrices de BLSE), il ne reste que peu d'options thérapeutiques disponibles dans ce cas [18-20].

Concernant *P. aeruginosa*, la résistance combinée est également fréquente puisque 15% des isolats étaient résistants à au moins trois des classes d'antibiotiques sous surveillance en 2011 [18]. La résistance de cette bactérie aux carbapénèmes a également une évolution préoccupante. En effet en 2011, cette résistance était supérieure à 30% dans huit pays européens (cf. Figure 6).



**Figure 6 : Pourcentage de *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes en Europe (Source : ECDC 2011-2012) [18]**

De façon générale, l'augmentation de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques et particulièrement aux C3G et aux carbapénèmes est inquiétante, notamment dans certains pays comme la Grèce (Figure 7) [18-19].

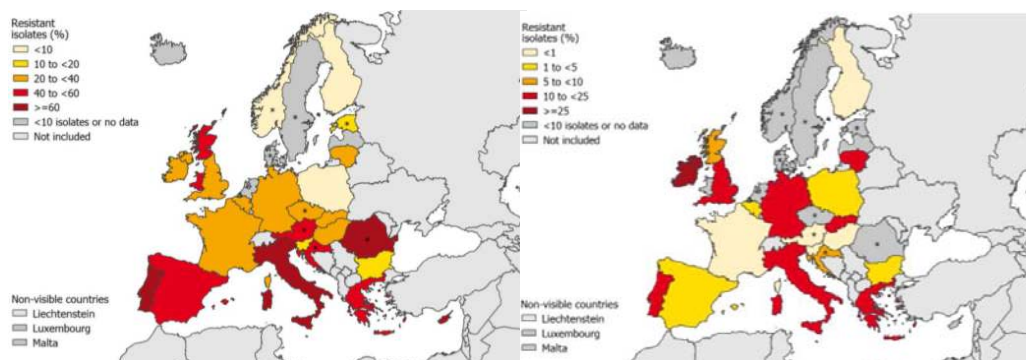


**Figure 7 : Pourcentage d'entérobactéries résistantes aux C3G et aux carbapénèmes en Europe (Source : ECDC 2011-2012) [18]**

A l'inverse, la résistance chez les bactéries à Gram positif semble se stabiliser voire diminuer dans certains pays, témoignant que les efforts fournis sur le plan national en matière de contrôle de l'infection et de confinement de la résistance portent leurs fruits [18-19].

En ce qui concerne *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), sa proportion semble stable voire en baisse dans certains pays. Cependant, ce problème reste un sujet de santé publique prioritaire, car la proportion de SARM est encore élevée dans plusieurs pays, en particulier en Europe du sud (supérieure à 25% alors qu'elle est de moins de 1% en Norvège et en Suède). Le SARM demeure la cause la plus importante de résistance aux antibiotiques pour les infections nosocomiales dans le monde entier, entraînant prolongation d'hospitalisation et accroissement des taux de mortalité. La résistance à la méticilline concerne encore plus de 60% des souches de *S. aureus* en Italie ou au Portugal par exemple (cf. Figure 8) [18-19].

De même la résistance des entérocoques aux glycopeptides est en train de s'affaiblir (cf. Figure 8). En effet la résistance d'*E. faecium* à la vancomycine n'était retrouvée que chez 1,4% des souches en 2011 contre 5% en 2004 [18].



**Figure 8 : Pourcentage de *S. aureus* résistant à la méticilline et d'entérocoques résistants aux glycopeptides (Source ECDC 2011-2012) [18]**

D'importantes variations entre les pays sont à noter pour *S. pneumoniae*, mais sa résistance aux antibiotiques communément utilisés est demeurée relativement stable en Europe au cours des dernières années [18].

### **1.2.3. Données nationales**

Pour la France, le recueil et la transmission des données font l'objet d'une collaboration entre l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et d'une part le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et d'autre part l'Observatoire National de la Résistance aux Antibiotiques (ONERBA).

La France se trouve globalement dans la moyenne européenne en termes de résistance bactérienne [20].

#### **1.2.3.1. Streptococcus pneumoniae – CNRP**

En 2010, les Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP) représentaient 30% confirmant la décroissance amorcée en 2003 (cf. Figure 9) [21]. En effet, l'introduction

du vaccin conjugué heptavalent dans le calendrier vaccinal en janvier 2003 pour les enfants à risque puis son extension à tous les enfants de moins de deux ans en 2006 (couverture vaccinale de 50%) et enfin l'introduction du vaccin conjugué 13-valents en 2010 (couverture vaccinale de 85%) sont autant de facteurs qui ont permis de diminuer significativement la proportion de PSDP [21].

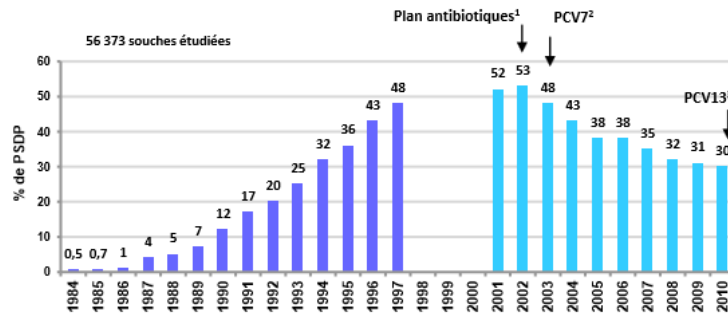


Figure 9 : Evolution du pourcentage de PSDP en France depuis 1984 (Source : CNRP) [21]

### 1.2.3.2. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé - Réseau BMR-Raisin

Les bactéries multirésistantes (BMR) qui font l'objet du programme national mené par le réseau BMR-Raisin sont les SARM et les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE). En effet ces bactéries sont fréquentes et leur potentiel pathogène se traduit par une morbidité, une mortalité et des coûts accrus. D'autre part, leur caractère commensal expose à un risque de diffusion important car les mécanismes de résistance impliqués sont aisément transférables [22-23].

La surveillance est menée par les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et est coordonnée au niveau national en lien avec l'InVS dans le cadre du Raisin. Les résultats (densités d'incidence) sont stratifiés selon trois critères qui caractérisent les établissements de santé : le statut (public, privé, PSPH), le type (CHU, CH, centre de lutte contre le cancer, ...) et le nombre de lits.

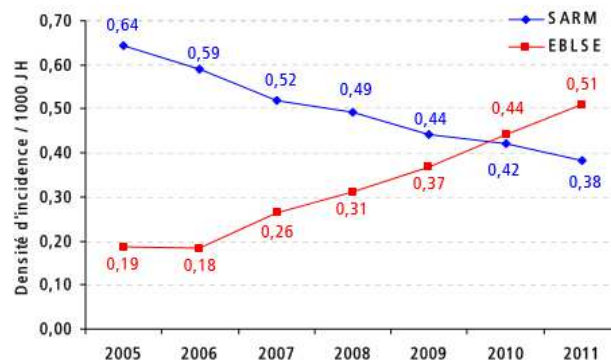
En 2011, 974 établissements de santé ont participé à cette surveillance. Des disparités régionales sont observées reflétant des différences entre les politiques régionales de prévention contre les infections associées aux soins et de promotion du bon usage des antibiotiques, mais aussi des inégalités territoriales en termes de densité de population et d'offre de soins notamment [22].

La densité d'incidence globale des SARM était de 0,38/1000JH. Le pourcentage des SARM dans l'espèce était de 21,4% et variait de 15% (AP-HP) à plus de 25% dans l'inter région sud-ouest. La densité d'incidence globale des EBLSE était supérieure à celle des SARM et s'élevait à 0,46/1000JH en 2011. *E. coli* était de loin la première espèce isolée parmi les EBLSE (59,2%)

devant *K. pneumoniae* (19,8%) avec une grande hétérogénéité de la distribution des espèces d'entérobactéries selon les interrégions [22].

En 2011, la densité d'incidence globale des SARM continue à diminuer pour atteindre 0,38 SARM/1 000 JH (cf. Figure 10). Parmi les 292 établissements de santé participant à la surveillance chaque année depuis 2005, la diminution est globalement de 41 % et de 54 % en réanimation [22].

À l'inverse, la densité d'incidence globale des EBLSE continue à augmenter pour dépasser celle des SARM et atteindre 0,46 EBLSE/1 000 JH en 2011 (cf. Figure 10). Depuis 2005, l'augmentation est globalement de +168 % et *E. coli* est l'espèce qui a le plus contribué à cette évolution. En effet, les *E. coli* producteurs de BLSE représentaient 59,2 % des souches d'EBLSE isolées en 2011 contre 18,5 % en 2002 [22].



**Figure 10 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH, cohorte de 292 établissements (Source : BMR-Raisin) [22]**

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer les évolutions contrastées (et inverses) de ces deux types de BMR. D'une part, la diffusion des EBLSE est plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que celui des SARM (peau et muqueuses). Et d'autre part, leurs gènes de résistance sont inclus dans des éléments génétiques mobiles de types plasmides ou transposons qui sont facilement transférables entre bactéries [22-23].

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue donc aujourd'hui un véritable problème de santé publique en France comme dans le reste du monde. La diffusion des EBLSE ne concerne pas seulement les établissements de santé mais aussi le milieu communautaire nécessitant d'agir sur de nombreux facteurs (pression de sélection antibiotique, mesures d'hygiène et notamment lutte contre le péril fécal, rôle de l'alimentation, des effluents...). De plus, l'émergence de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC), favorisée par la pression de sélection des antibiotiques à spectre de plus en plus étendu, pourrait aboutir à une augmentation des situations d'impasse thérapeutique [22-23].

Les recommandations nationales, publiées par les autorités de santé, pour limiter l'émergence et la diffusion des BMR (ERG, EBLSE, EPC), préconisent la rationalisation voire la restriction

de l'utilisation de certains antibiotiques tels que les glycopeptides, les fluoroquinolones, les C3G et les carbapénèmes [24-26]. Ainsi les EPC, particulièrement préoccupantes, font l'objet d'une surveillance et d'un contrôle précoce, système ayant fait ses preuves dans la maîtrise de l'émergence d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) [26].

## **2. Politiques de juste utilisation des antibiotiques et de lutte contre les résistances bactériennes**

### ***2.1. Politique internationale et européenne***

Le développement des échanges entre pays et entre continents jouent un rôle majeur dans la mondialisation des résistances bactériennes aux antibiotiques nécessitant d'adopter une politique de lutte contre l'antibio-résistance coordonnée au-delà des frontières. Face à cette menace actuelle d'ampleur mondiale, l'ECDC et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont inclus ce phénomène dans leurs priorités. Cependant un certain nombre de recommandations avaient déjà été émises dès les années 1990.

Au niveau international, l'OMS a publié en 2001 des recommandations de stratégie globale pour « l'endiguement » des résistances bactériennes suite aux résultats inquiétants de son rapport sur les maladies infectieuses en 2000 [27-28]. L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a publié dès 1988 ses premières recommandations pour l'amélioration de l'usage des antimicrobiens à l'hôpital [29]. Puis en 2007 l'IDSA et la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ont émis des recommandations pour le développement d'un programme institutionnel d'amélioration de l'usage des antibiotiques en milieu hospitalier et actuellement des recommandations de pratiques cliniques sont en cours [30]. Dans le contexte actuel de surconsommation des antibiotiques en médecine humaine mais aussi vétérinaire, les autorités américaines ont publié récemment un plan stratégique 2012-2016, le National Antimicrobial Resistance Monitoring Système (NARMS), qui est un programme de surveillance de la sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques [31]. Le but de ce programme est d'évaluer l'impact de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire sur la santé humaine.

Au niveau européen, la Conférence de Copenhague intitulée 'The Microbial Threat' (« la menace bactérienne ») a eu lieu les 9 et 10 septembre 1998 [32]. Au cours de cette Conférence, les Etats membres ont pris conscience que la résistance microbienne n'était plus seulement un problème national mais une préoccupation internationale majeure. Ainsi une stratégie commune a été définie à l'échelle européenne et des recommandations ('The Copenhagen Recommendations') ont été émises concernant la surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques, le suivi des consommations, le développement de la politique de bon usage des antibiotiques et la recherche pour combattre le problème des résistances bactériennes [32].

De plus, le Conseil de la Commission Européenne a émis en novembre 2001 les recommandations 2002/77/CE relatives à la « stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne » [33]. Elles préconisaient l'utilisation prudente des agents anti-infectieux en médecine humaine et prévoyaient des actions de l'Union dans différents domaines tels que la prévention, la surveillance, la recherche et la coopération internationale. Tous les Etats membres étaient invités à mettre en place une stratégie et des organismes durables de

surveillance, de prescription obligatoire de tous les antibiotiques, de bonnes pratiques d'hygiène hospitalière et de vaccination [33].

Par ailleurs, l'ECDC coordonne l'évaluation des risques liés à la résistance bactérienne via les réseaux de surveillance EARS-Net (résistances) et ESAC-Net (consommations) et émet des communications sur ces risques en direction des professionnels et du public.

En 2011, la Commission Européenne a renforcé son engagement par un plan d'actions sur cinq ans, déclinés en douze actions clés, pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antibiotiques [34]. Il s'agit d'une démarche globale, en effet l'Union préconise une forte mobilisation des Etats, combinant médecine humaine et médecine vétérinaire conformément à l'initiative One Health (l'utilisation des antibiotiques en élevage pour stimuler la croissance ayant été interdite depuis 2006) [34-35].

Pour lutter contre la mondialisation des résistances bactériennes, une mobilisation croissante de la communauté internationale a été observée ces dix dernières années. Dans ce contexte, une alliance entre les Etats-Unis et l'Union Européenne a vu le jour en 2009 ; la Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance [36].

## **2.2. Politique nationale**

Etant donné la prévalence préoccupante de la résistance bactérienne aux antibiotiques et du niveau de consommation de ces médicaments en France, différentes mesures visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques, en établissements de santé et en ville, ont été prises depuis la fin des années 1990 en complément des actions de surveillance.

### **2.2.1. Recommandations professionnelles**

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en avril 2008 des recommandations professionnelles ayant pour objectif de faciliter la mise en place, au sein des établissements de santé, de stratégies d'antibiothérapie efficaces et permettant de prévenir l'émergence des résistances bactériennes [37]. Ce texte correspond à l'actualisation des recommandations de « bon usage des antibiotiques à l'hôpital » publiées en 1996 par l'ANDEM qui stipulaient déjà que « la prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité » [38].

Premièrement, ces recommandations concernent les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques. Celle-ci doit être nominative (nom du patient, date, durée prévisionnelle d'administration et signature du prescripteur) et si possible informatisée afin de faciliter la traçabilité. Dans le but de surveiller et d'analyser les consommations, l'informatisation de la dispensation est également indispensable [37-38].

Pour améliorer le choix de l'antibiothérapie initiale, il est conseillé de :

- rédiger des recommandations de bonne pratique et des protocoles d'antibiothérapie en fonction des types d'infections,
- établir la liste des antibiotiques disponibles à l'hôpital et ceux à dispensation contrôlée (antibiotiques réservés à certaines indications, délivrés sur justification écrite),
- désigner un référent en antibiothérapie pour conseils et/ou validation des indications de certains antibiotiques,
- utiliser des systèmes d'aide à la prescription des antibiotiques.

D'autres mesures essentielles au bon usage sont recommandées comme l'utilisation d'ordonnance à durée limitée (3-4 jours en probabiliste et 7-10 jours en documenté), permettant la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure (en probabiliste surtout) et la désescalade thérapeutique, voire l'arrêt du traitement en fonction des données cliniques et microbiologiques [37-38].

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes, les recommandations préconisent d'utiliser les antibiotiques avec le spectre le plus étroit et de réserver les associations aux situations les plus sévères et aux infections à bactéries nosocomiales comme *Pseudomonas aeruginosa* [37].

En complément, une surveillance de la consommation antibiotique doit être mise en place au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale et les données ainsi obtenues doivent faire l'objet d'une diffusion régulière [37-38].

Deuxièmement, ces recommandations définissent le rôle des différents acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques, notamment des acteurs institutionnels (commission anti-infectieuse, référent(s) en antibiothérapie, correspondants locaux), du laboratoire de microbiologie, de la pharmacie et des services cliniques [37]. Concernant les pharmacies à usage intérieur (PUI), leurs missions sont définies par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée, il s'agit notamment de la dispensation des antibiotiques après analyse pharmaceutique de l'ordonnance nominative selon les recommandations établies par la commission des anti-infectieux [39]. Les PUI sont également chargées d'actualiser et de diffuser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts journaliers de traitement. Elles peuvent également participer à des missions d'évaluation des pratiques de prescription ou pharmaco-économique par exemple [37-38].

Troisièmement, l'HAS recommande que les informations produites par les laboratoires de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques soient connectées afin d'optimiser la prise en charge des patients et surveiller les résistances bactériennes en analysant les éventuels facteurs favorisant [37-38]. La formation initiale et continue des professionnels de santé, en matière d'épidémiologie, de surveillance et des moyens à mettre en œuvre pour maîtriser l'antibio-résistance, est indispensable. Par exemple, il s'agit de former les prescripteurs spécifiquement dans leurs domaines, de former les internes au début de chaque semestre selon les recommandations locales, de mettre en place des actions d'Evaluation des Pratiques



Professionnelles (EPP). Pour cela, l'HAS a mis au point et publié conjointement à ses recommandations, des grilles d'EPP permettant d'évaluer le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé selon huit objectifs [40].

## **2.2.2. Politique de lutte contre les infections nosocomiales**

### **2.2.2.1. Historique**

La politique de lutte contre les Infections Nosocomiales (LIN) est définie par le Ministère de la Santé à partir des propositions du Comité Technique des Infections Nosocomiales (CTIN). Dans ce cadre, des programmes de lutte prioritaire contre les IN ont été définis et mis en œuvre dans les établissements de soins sous l'égide des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN, créés en 1988) et des Equipes Opérationnelles d'Hygiène (EOH). Ces instances sont placées sous la coordination interrégionale des Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CClin) créés par l'Arrêté du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales [41].

Le premier plan gouvernemental de LIN 1995-2000 avait pour objectif de réduire la fréquence des infections nosocomiales et du portage des bactéries multirésistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé [42].

En 2001, le dispositif national (CClin/DDASS/InVS) de signalement des épisodes inhabituels ou phénomènes émergents concernant les infections nosocomiales et le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), issu des cinq CClin et de l'InVS, ont été créés [43].

Le deuxième programme de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008 s'articulait autour de cinq grandes orientations selon la Circulaire DHOS/DGS/E2/5C/2004/599 du 13 décembre 2004 [44-45] :

1. adapter les structures et faire évoluer le dispositif de lutte contre les IN,
2. améliorer l'organisation des soins et les pratiques des professionnels,
3. optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance et du signalement des IN,
4. mieux informer les patients et communiquer sur le risque infectieux associé aux soins,
5. promouvoir la recherche sur les mécanismes, l'impact, la prévention et la perception des IN.

Pour mener à bien ces 5 orientations, un ensemble coordonné d'actions était programmé à tous les niveaux - local, régional, inter régional et national - par les différents acteurs concernés.

Cinq indicateurs nationaux de suivi ont alors été créés :

- indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales **ICALIN**,
- indicateur de consommation de solutions hydro-alcoolique **ICSHA**,
- surveillance des infections sur site opératoire **SURVISO**,

- indicateur composite de bon usage des antibiotiques **ICATB**,
- indice triennal de *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant **SAMR**.

Ces indicateurs sont obtenus à partir des bilans annuels des activités de LIN et reflètent le niveau d'engagement de chaque établissement de santé dans la prévention des infections nosocomiales. Les résultats, sous forme d'un score sur 100 adjoint d'une classe de performance (de A à F), sont rendus publics chaque année grâce au tableau de bord. La comparaison d'une année sur l'autre et entre établissements est ainsi plus aisée [44-45].

A l'issue de ce programme, le bilan était globalement positif selon les indicateurs nationaux [46]. Les objectifs ont presque tous été atteints mais deux restrictions sont néanmoins à noter. La première concernait l'insuffisance des résultats en termes d'utilisation des solutions hydro-alcooliques pour l'hygiène des mains. La seconde portait sur la surveillance des infections du site opératoire qui n'était encore pas généralisée à tous les établissements de soins ayant une activité chirurgicale. De façon générale, l'organisation et les moyens mis en place ont fortement évolué au cours de cette période. Par exemple, les Antennes Régionales de Lutte contre les Infections Nosocomiales (ARLIN) ont vu le jour en 2006 et des centres de références pour les infections ostéo-articulaires complexes ont été mis en place. De plus, les réseaux de surveillance RAISIN ont été développés en coordination avec l'InVS [46].

#### 2.2.2.2. Plan stratégique national de prévention des infections associées aux soins 2009-2013

Après 20 ans d'actions de lutte contre les infections nosocomiales, des progrès restent à accomplir malgré les résultats déjà obtenus. Le présent plan élargit donc la prévention des infections associées aux soins (IAS) à l'ensemble du parcours de soins (établissements de santé, établissements médicosociaux et milieu communautaire) [47]. Dans cette optique, le plan s'articule en trois axes stratégiques :

- développer une politique globale de prévention des IAS,
- mobiliser les acteurs sur la prévention et la maîtrise des IAS,
- agir sur les déterminants du risque d'IAS.

La réussite de la mise en œuvre de ce plan stratégique nécessite la mobilisation de tous les acteurs de terrain. Les Agences Régionales de Santé (ARS), en liaison avec le réseau CClin-ARLIN, ont un rôle primordial dans l'accompagnement des acteurs des trois secteurs de soins pour la réalisation de leurs objectifs prioritaires et dans l'élaboration du projet régional de santé.

Pour les établissements de santé, le plan stratégique se décline en un programme national de prévention des infections nosocomiales 2009/2013 issu de la Circulaire N°DHOS/E2/DGS/RI/2009/272 du 26 août 2009 [48].

Ce troisième programme s'inscrit dans le prolongement du programme national 2005-2008 de lutte contre les infections nosocomiales. L'enjeu de ce programme est de poursuivre les efforts préalablement faits en matière de lutte contre les infections nosocomiales et vise plus

particulièrement l'amélioration de la prévention des infections associées aux actes invasifs, la maîtrise de la diffusion et de l'émergence des BMR et l'amélioration de l'organisation du dispositif de prévention. Chacun de ces trois axes est assorti d'objectifs de résultats et de moyens et processus. Par exemple, concernant la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques, l'objectif de résultats est double, diminuer de 25% le taux d'incidence des SARM et maintenir la proportion de souches d'*Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides inférieure à 1%.

Afin de mieux répondre à ces axes prioritaires et d'évaluer les actions mises en place, sept indicateurs sont désormais publiés dans les tableaux de bord des établissements :

- 4 anciens dont 3 mis à jour **ICALIN 2, ICSHA 2, ICATB 2** (à partir de 2014) et l'**indice SAMR**,
- **ICA-LISO** indicateur composite de lutte contre les infections du site opératoire (remplace SURVISO),
- **ICA-BMR** indicateur composite de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques,
- **score agrégé** élaboré à partir des résultats de chacun des indicateurs ci-dessus (sauf l'indice SAMR).

### **2.2.3. Plans antibiotiques**

#### **2.2.3.1. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005 et 2007-2010**

Dans le contexte de la multiplication des infections liées à des bactéries résistantes aux antibiotiques, le Ministère chargé de la santé a élaboré un plan d'actions pluriannuel 2001-2005 visant à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques pour en préserver l'efficacité aussi bien en ville qu'à l'hôpital [49].

Le plan antibiotique était articulé autour des sept axes avec des objectifs essentiellement d'ordre qualitatif :

1. Améliorer l'**information** (information générale des professionnels de santé et du public ainsi que des informations ciblées pour certains malades par exemple),
2. Diffuser des **outils** pour aider les professionnels (tests de diagnostic rapide),
3. Améliorer le **bon usage des antibiotiques à l'hôpital** (organisation dans chaque établissement de santé d'ici à fin 2005),
4. Améliorer les **échanges d'information** entre la ville et hôpital (centres conseils en antibiothérapie),
5. Améliorer la **formation** (initiale et continue),
6. Améliorer la **surveillance conjointe** de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques,
7. Améliorer la **coordination nationale** des actions.

La création du Comité national de suivi du plan est fixée par l'Arrêté du 29 mars 2002 modifié [50]. L'objectif de ce comité est de veiller à la mise en œuvre du plan et à l'ajustement des différentes actions au fur et à mesure de son application.

Dans le cadre de ce plan antibiotique, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a organisé sa 14<sup>ème</sup> Conférence de Consensus intitulée « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? » [51]. Le but de cette conférence était de proposer aux professionnels des actions concrètes à mener, ainsi que leur planification dans le temps, pour réduire le volume des traitements antibiotiques et obtenir une réduction des résistances bactériennes. Une antibiothérapie de qualité était définie comme celle amenant un bénéfice individuel optimal tout en sauvegardant le bénéfice collectif (moindre impact écologique).

La publication de la Circulaire ministérielle n°DHOS/E2-DGS/SD5A/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseils en antibiothérapie pour les médecins libéraux accompagne le lancement du premier plan antibiotique [52]. La circulaire a deux objectifs principaux :

- premièrement, l'amélioration de la qualité de la prescription des antibiotiques dans les établissements de santé par la création d'une commission des antibiotiques, la désignation de médecin(s) référent(s) dans tous les établissements et d'autres actions (élaboration de référentiels de prescription, ordonnance nominative spécifique à durée limitée, ...),
- deuxièmement, le développement des échanges avec les médecins libéraux (échanges ville-hôpital via les centres de conseil).

#### 2.2.3.2. Bilan de la première phase 2001-2005

Le bilan du premier plan antibiotique a fait apparaître des avancées mais aussi des difficultés liées à des problèmes structurels [53].

En ville, une diminution des consommations d'antibiotiques était observée depuis 2002, notamment dans les infections respiratoires chez les plus jeunes. Cette évolution était essentiellement le résultat des actions de sensibilisation du grand public telles que la campagne d'information média « Les antibiotiques, c'est pas automatique » lancée en 2002 par la CNAMTS ou l'exposition itinérante « Microbes en questions » relayée par les CPAM. Les actions d'accompagnement des professionnels de santé (visites de délégués de l'Assurance Maladie, échanges confraternels) avaient également contribué à cette diminution [53].

En ce qui concerne l'hôpital, les consommations étaient stables, néanmoins les résultats n'étaient pas rapportés à l'activité médicale (DDJ/1000JH). Les actions dans les établissements de santé n'étant pas suffisantes, ainsi l'engagement plus actif des hôpitaux a été défini comme prioritaire [53].

Les initiatives prises dans le cadre du plan étaient alors peu connues et nécessitaient une communication plus efficace.

### 2.2.3.3. Bilan contrasté de la seconde phase 2007-2010

Le Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 a été mis en place pour poursuivre les actions déjà engagées et mettre en œuvre celles qui n'ont pas pu l'être au cours du plan de 2001 [54].

Ce deuxième plan s'organisait autour de 7 axes :

- Axe N°1 : **qualité** des pratiques médicales,
- Axe N°2 : actions vers le **grand public** et les **professionnels de la petite enfance**,
- Axe N°3 : intégration de la politique antibiotique dans une **gestion plus globale du risque infectieux**,
- Axe N°4 : spécificités de l'utilisation des antibiotiques dans les **établissements de santé**,
- Axe N°5 : mise en place du **système d'information** du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques,
- Axe N°6 : communication et valorisation des actions et des **résultats du Plan** pour préserver l'efficacité des antibiotiques,
- Axe N°7 : **recherche**.

Ces axes étaient eux-mêmes déclinés en 22 fiches qui décrivaient plus précisément les actions à réaliser, certaines correspondant à la poursuite d'actions du plan 2001-2005, qu'elles aient été engagées ou non, d'autres étaient à mettre en place.

En septembre 2010, la Direction Générale de la Santé (DGS) a publié un bilan de la seconde phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques [55]. Ce bilan met en évidence certains points forts avec les actions mises en œuvre comme celles à destination du grand public, la mise à disposition gratuitement des Tests de Diagnostic Rapides (TDR) angine depuis 2002 par l'Assurance Maladie ou la création du site Internet plan antibiotiques. D'autres actions sont en cours d'élaboration, il s'agit par exemple de la mise à disposition d'outils d'aide à la prescription des antibiotiques ou de l'intégration d'un séminaire portant sur l'utilisation des anti-infectieux pour tous les DES (formation initiale des médecins). Par contre, certaines actions restent à mettre en œuvre comme la formation médicale continue, l'amélioration du diagnostic (bandelettes urinaires, TDR grippe) ou l'EPP pour les médecins de ville [55].

A l'issue de cette seconde phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, le bilan fut contrasté en termes de consommation antibiotique et de résistance bactérienne, faisant apparaître des succès et des limites, en ville comme à l'hôpital.

Concernant les résistances, des améliorations ont été obtenues. En effet le pneumocoque ne présente plus que 27% de sensibilité diminuée à la pénicilline (versus 48% en 2002) et de résistance aux macrolides (versus 53% en 2002). De plus la résistance de *Staphylococcus*

*aureus* à la métricilline a diminué (23% en 2009 contre 33% en 2001) et les ERG représentent moins de 1% depuis 2007. Par contre deux évolutions préoccupantes sont à noter. D'une part la résistance aux antibiotiques a augmenté chez certaines espèces (notamment chez les entérobactéries) :

- la résistance aux fluoroquinolones chez *Campylobacter* croît de façon constante depuis 2004,
- la résistance aux C3G progresse constamment depuis 2005 chez *E. coli* (7% en 2009 versus 1% en 2005) et chez *K. pneumoniae* (19% en 2009 versus 4% en 2005).

Et d'autre part, de nouvelles résistances bactériennes aux antibiotiques ont émergé comme les EPC et la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à l'imipénème [55].

En ce qui concerne les consommations antibiotiques, une diminution globale a été observée entre 2000 et 2008. Mais en réalité la diminution a été importante entre 2001 et 2004 et jusque 2008, la tendance est plutôt à la stabilisation. Depuis 2009 une nette augmentation des prescriptions en ville (surtout chez les jeunes adultes), associée à une légère augmentation à l'hôpital depuis 2008 (C3G et carbapénèmes surtout), est même observée. De plus la France demeure parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques [55].

Dans ce contexte de ré-augmentation des consommations d'antibiotiques en 2009 et d'apparition de nouvelles BMR, le Ministère chargé de la santé a demandé au comité de suivi du plan de « proposer, sans attendre la publication du 3<sup>ème</sup> plan, des actions pouvant être appliquées immédiatement » et a incité le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) à terminer son évaluation du plan le plus rapidement possible. Ainsi, le HCSP a émis en novembre 2010 cinq recommandations (lors de la 3<sup>ème</sup> journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques) basées sur cinq principes définissant les objectifs du 3<sup>ème</sup> plan antibiotiques [56] :

*Recommandation 1* : un 3<sup>ème</sup> plan qui combine sécurité sanitaire et santé publique,

*Recommandation 2* : un 3<sup>ème</sup> plan resserré (nombre limité de priorités),

*Recommandation 3* : compléter le système d'information actuel pour en faire un véritable outil d'évaluation du bon usage,

*Recommandation 4* : maintenir des actions coordonnées sur les prescripteurs et les consommateurs pour changer les comportements en prenant appui sur les sciences humaines et sociales, les recherches en gestion et sur les services de santé,

*Recommandation 5* : identifier les éléments structurant le système de santé français qu'il serait pertinent « d'actionner » concernant la :

- politique du médicament
- formation médicale
- régionalisation de la politique et du système de santé.

#### 2.2.3.4. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016

Dans le contexte actuel d'émergence de nouvelles résistances et d'augmentation des situations d'impasse thérapeutique, le 3<sup>ème</sup> plan antibiotique a été publié dès 2011 [2]. Ce nouveau plan constitue une véritable **alerte** pour « **sauver l'arsenal thérapeutique** irremplaçable que

constituent les antibiotiques ». Il fait suite aux précédents plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005 et 2007-2010) mais avec une dimension européenne et internationale incontournable et dans une territorialisation coordonnée par les ARS issues de la loi HPST [57].

Dans le but de préserver cette ressource rare que sont les antibiotiques, le présent plan est fondé sur leur **juste utilisation** définie comme « savoir recourir aux antibiotiques (thérapie ou prophylaxie) de façon adaptée, en choisissant le **bon produit**, pour la **durée pertinente** et sous la **forme adéquate**, dans tous les cas où ce type de médicaments est utile mais **exclusivement** dans ces cas-là : mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes » [2].

La stratégie de juste utilisation des antibiotiques se décline en trois axes.

➤ **Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients**

Le succès de cet axe stratégique repose sur l'adhésion des professionnels de santé mais aussi des patients à cette démarche de santé publique. Pour cela, il est indispensable que chacun dispose à son niveau des informations nécessaires à une prise de conscience de la problématique de l'utilisation de ces médicaments et de leur impact sur les résistances bactériennes.

Ce premier axe stratégique se décline donc en trois mesures (elles-mêmes déclinées en dix actions) qui sont les suivantes :

- **Mesure I.1. Améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques** grâce à des protocoles et référentiels de prescription, des outils d'aide à la prescription et au diagnostic,
- **Mesure I.2. Informer et former les professionnels de santé** à travers des communications entre pairs, en renforçant leur formation initiale, en introduisant cette thématique dans le socle du développement personnel continu et dans l'évaluation des pratiques professionnelles mais aussi en développant l'auto-évaluation (en ville organisée par la CNAMTS, à l'hôpital via les indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales),
- **Mesure I.3. Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge** au niveau individuel et collectif grâce à des campagnes d'information en direction du grand public mais aussi adaptées à des populations à risque infectieux (parents et professionnels de la petite enfance, personnes âgées, ...).

## ➤ **Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques**

Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, trois mesures, elles-mêmes déclinées en neuf actions, sont prévues par le présent plan :

- **Mesure II.1. Renforcer la surveillance des consommations et des résistances** au niveau national, régional et local, par type de bactérie et d'antibiotique avec un suivi particulier des consommations des classes thérapeutiques les plus génératrices de résistances et celles de dernier recours,
- **Mesure II.2. Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens** en faisant baisser la pression globale (diminution des consommations), en assurant un suivi particulier des antibiotiques à risque (carbapénèmes, fluoroquinolones et C3G) et en diminuant la pression de sélection issue du domaine vétérinaire, **et prévenir la diffusion des bactéries multirésistantes** avec la mise en place d'une politique rigoureuse de surveillance générale des BMR et de détection des résistances émergentes (*plan IAS*),
- **Mesure II.3. Encadrer la dispensation des antibiotiques** afin de limiter l'apparition de résistances et de protéger les antibiotiques de dernier recours.

Cette dernière mesure impose, d'une part pour les établissements de santé, la généralisation de la prescription nominative à tous les traitements antibiotiques (intégration aux CPOM et CBU) et la dispensation contrôlée d'un certain nombre d'antibiotiques figurant sur la liste minimale nationale (dont carbapénèmes) et d'autres selon le contexte local. La réévaluation du traitement à 48-72h et à 7-10 jours est obligatoire pour tous les antibiotiques.

D'autre part, une liste nationale des antibiotiques de dernier recours en ville doit être élaborée et la création d'un statut spécifique de ces médicaments afin de renforcer le dispositif de protection est en cours de réflexion.

## ➤ **Axe stratégique III : promouvoir la recherche**

Le but de ce troisième axe est « d'assurer en permanence la disponibilité effective d'un panel d'antibiotiques efficaces » afin de limiter autant que possible les situations d'impasse thérapeutique. Il est donc primordial de **définir les priorités en matière de recherche** fondamentale, appliquée ou socio-médico-économique.

En effet certains mécanismes d'actions contre les bactéries ainsi que les causes et conséquences de l'émergence et de la diffusion des résistances sont encore mal connus. Une meilleure compréhension de ces phénomènes pourrait permettre d'identifier et d'évaluer des alternatives aux antibiotiques dans la prise en charge des infections bactériennes.

Par ailleurs, devant l'amenuisement actuel de l'arsenal thérapeutique, il est primordial d'encourager le développement de nouvelles molécules antibiotiques (ou mieux de nouvelles classes thérapeutiques) mais aussi de nouveaux tests d'orientation diagnostique.



Enfin il serait intéressant de mener des recherches socio-médico-économique concernant l'utilisation des antibiotiques afin de mieux comprendre le contexte de consommation de ces molécules et du développement des résistances bactériennes et leurs conséquences.

Le suivi de l'ensemble de ces mesures est assuré par des indicateurs de résultats (qualitatifs et quantitatifs) spécifiques à chacune des actions proposées.

De cette stratégie de juste utilisation des antibiotiques devrait découler une réduction durable de la consommation globale des antibiotiques avec un objectif chiffré de l'ordre de **25%** sur cinq ans [2].

L'aboutissement d'un tel projet nécessite la **mobilisation** de tous les acteurs impliqués dans l'ensemble du circuit des antibiotiques allant du développement à leur utilisation, c'est-à-dire que sont concernés aussi bien les chercheurs, les laboratoires pharmaceutiques que les autorités de santé mais aussi les professionnels de santé ainsi que les patients eux-mêmes.

Au total, ce dernier plan antibiotique reprend l'ensemble des recommandations faites au préalable aux niveaux européen et national (notamment de l'ANDEM en 1996) car malgré une prise de conscience précoce des autorités, les pratiques sont difficiles à modifier. En effet les consommations en antibiotiques en France demeurent parmi les plus élevées d'Europe et de nouvelles résistances émergent et se diffusent de plus en plus facilement ; les efforts sont donc à poursuivre.

#### **2.2.4. Loi HPST 2009**

La loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) définit la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins dont la lutte contre les infections associées aux soins et la promotion du juste usage des antibiotiques font partie intégrante [57]. Ce texte vient donc en renfort des mesures précédemment décrites et prévoit notamment la mise en place dans chaque établissement de santé d'une Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) et d'un coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins. En effet la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, dont la mise en application est définie par la Circulaire n°DGOS/PF2/2011/416 du 18 novembre 2011, constitue une priorité [58].

Par ailleurs, la loi HPST, avec la création des Agences Régionales de Santé (ARS), s'attache à ce que l'organisation du système de santé soit mieux ancrée dans les territoires et davantage décentralisée afin d'être au plus proche des besoins des patients. Les ARS sont notamment chargées d'intégrer au projet régional de santé, le pilotage régional de la mise en œuvre des plans de santé publique dont le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 fait partie. Du fait des variations régionales, tant en termes de consommation d'antibiotiques que de

résistance, les ARS doivent établir un programme de travail cohérent avec le plan national, mais adapté à la situation régionale [57,59].

La politique de juste utilisation des antibiotiques et de lutte contre les résistances bactériennes menée par les ARS doit mobiliser à la fois les établissements de santé (ES) et les établissements médico-sociaux (ESMS), mais aussi les professionnels de santé en ville.

D'une part, les Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens (CPOM) et les Contrats de Bon Usage des Médicaments (CBUM) des ES et des ESMS, permettent de contractualiser sur les actions nécessaires avec des indicateurs adaptés de consommation et de surveillance des résistances bactériennes (mise à jour du tableau de bord des infections nosocomiales). Le succès de cette contractualisation passe par l'expertise locale assurée par les référents en antibiothérapie [57,59].

D'autre part, les liens entre l'ARS et les Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) permettent de mobiliser les professionnels de santé du secteur de soins de ville pour la diffusion des protocoles et référentiels de prescription et améliorer leur application [57,59]. De plus, conformément au décret n° 2011-2116 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu (DPC) des médecins, « il est du ressort des URPS représentant les médecins libéraux d'assurer la promotion de programmes de DPC qui peuvent être suivis par les médecins libéraux » [60]. La Loi HPST a introduit dans le code de la santé publique cette notion de DPC, afin de réunir dans un concept commun les notions de formation professionnelle continue et d'évaluation des pratiques professionnelles pour tous les professionnels de santé [57,59-60].

### ***2.2.5. Politique de réduction des risques d'antibio-résistance en médecine vétérinaire fondée sur le plan « Ecoantibio 2017 »***

Depuis moins d'un siècle, l'usage des antibiotiques s'est développé en médecine vétérinaire parallèlement à la médecine humaine et l'OMS estime au moins à 50% les antibiotiques vendus dans le monde à destination des animaux [23].

L'utilisation de ces médicaments chez les animaux est également susceptible de favoriser l'émergence de résistances bactériennes pouvant se disséminer dans l'environnement ou dans la chaîne alimentaire (transfert de gènes de résistance) et conduire à l'apparition d'échecs thérapeutiques en médecine humaine (à cause de bactéries zoonotiques notamment) [61]. Dans ce contexte de risque sanitaire majeur pour les filières d'élevage, des mesures se mettent progressivement en place à différents niveaux pour promouvoir également le bon usage des antibiotiques chez les animaux.

Au niveau international, des actions de lutte contre l'antibiorésistance ont été engagées dès les années 1990 par des organisations, telles que la Food and Agriculture Organization (FAO),

l'OMS et l'OIE, qui recommandent aux pays d'adopter des mesures en faveur de la sauvegarde des antibiotiques [62]. Ainsi l'Organisation Mondiale de la Santé Animale a publié en 2004 des normes et lignes directrices sur l'appréciation des risques d'antibiorésistance secondaires à l'usage des antibiotiques chez les animaux [63]. Et plus récemment, des lignes directrices pour l'analyse des risques d'origine alimentaire liés à la résistance aux antibiotiques ont été adoptées en juillet 2011 par la Commission du Codex alimentarius, organisation créée par la FAO et l'OMS [64].

Au niveau européen, les différentes instances comme l'ECDC et l'Autorité européenne de sécurité alimentaire, se mobilisent également contre ce phénomène. Depuis 2006, l'utilisation en élevage des antibiotiques comme facteur de croissance est interdite au sein de l'Union Européenne alors qu'elle est toujours utilisée dans d'autres pays comme les Etats-Unis.

Au niveau national, le Ministère en charge de l'agriculture et l'ANSES coordonnent la surveillance de l'évolution de l'antibiorésistance dans le domaine vétérinaire ainsi que le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques.

Dans le contexte actuel où « toute utilisation inappropriée d'antibiotique en médecine humaine et vétérinaire est susceptible de favoriser la sélection de bactéries résistantes », il est apparu indispensable aux pouvoirs publics d'associer une politique de juste usage des antibiotiques chez les animaux à celle menée en médecine humaine. Ainsi le Ministère en charge de l'agriculture a publié un **plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire** pour la période 2012-2017 [65]. Ce document est issu de deux années d'échanges entre les différents acteurs impliqués que sont les organisations professionnelles agricoles et vétérinaires, les scientifiques et les représentants des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires.

Le plan d'action « Ecoantibio 2017 » a deux objectifs complémentaires en matière de réduction des risques d'antibiorésistance :

- diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne, et à ses conséquences sur la santé des animaux et la santé publique,
- préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique, et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux antibiotiques, en médecine vétérinaire comme en médecine humaine, est réduite.

Pour atteindre ces objectifs, le plan se décline en cinq axes stratégiques qui sont les suivants :

- Axe 1 : Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs aux risques liés à l'antibiorésistance et à la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques,
- Axe 2 : Développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux antibiotiques,
- Axe 3 : Renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque,
- Axe 4 : Conforter le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance,
- Axe 5 : Promouvoir les approches européennes et les initiatives internationales.

Ces cinq axes sont eux-mêmes déclinés en 40 mesures cohérentes avec celles du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, il s'agit par exemple de :

- renforcer la formation initiale et continue des différents acteurs (professionnels de l'élevage, vétérinaires, pharmaciens) en matière d'antibiorésistance en médecine vétérinaire,
- développer et évaluer des traitements alternatifs permettant de préserver la santé animale tout en évitant le recours aux antibiotiques (exemple de l'oxyde de zinc pour diminuer les diarrhées des porcelets),
- établir une liste des antibiotiques critiques qu'il faut préserver en priorité en médecine humaine (fluoroquinolones et C3G),
- revoir le circuit des antibiotiques (limitation des marges susceptibles d'influencer la prescription, contrôle de la prescription, de la délivrance et de l'usage des antibiotiques)
- évaluer l'impact de l'utilisation des antibiotiques dans l'environnement des élevages.

L'ensemble de ces mesures doit permettre d'obtenir une réduction des consommations d'antibiotiques en médecine vétérinaire de 25% d'ici à 2017 [65].

### ***2.3. Politique régionale basée sur le réseau Lorrain en antibiologie Antibiolor et la Commission Spécialisée des anti-infectieux***

#### ***2.3.1. Réseau Lorrain en antibiologie Antibiolor***

Le réseau Lorrain en antibiologie Antibiolor a été créé en 2003 à l'initiative du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy avec pour objectif la promotion du meilleur usage des antibiotiques en Lorraine [66].

Ce réseau est chargé de coordonner la politique régionale de juste usage des antibiotiques en ville et à l'hôpital. En effet cette démarche fait suite à la Circulaire ministérielle n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseils en antibiothérapie pour les médecins libéraux [52].

Antibiolor est un réseau associatif à but non lucratif (Association loi 1901) rassemblant médecins, pharmaciens et biologistes exerçant en établissements de santé ou en ville. Doté d'un conseil d'administration de 40 membres représentant les différents collèges et d'un bureau de huit membres, il s'articule en cinq commissions (clinique, biologie, pharmacie, formation-information, informatique) et possède également un comité d'évaluation [66].

Les commissions sont supervisées par un comité de pilotage, composé de représentants des différents professionnels élus et dont le rôle est de guider les actions du réseau, d'analyser les résultats des évaluations et de définir des stratégies d'amélioration [66].

Un bilan à sept ans a été réalisé en 2011 afin de décrire les objectifs du réseau, ses modalités de fonctionnement, les diverses actions menées depuis 2003 ainsi que les évaluations réalisées [67].

L'une des missions principale du réseau était la rédaction, la validation et la diffusion de recommandations locales de bon usage.

Le référentiel **Antibioguide** initié par le CHU de Nancy en 1995 a donc été repris par le réseau afin d'en assurer la diffusion à l'échelle régionale. Il s'agit d'un guide au format de poche actualisé tous les deux ans selon les recommandations nationales des sociétés savantes (SPILF principalement) et des agences (ANSM, HAS) et adapté à l'écologie locale [67]. Ce référentiel est destiné à tous les professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé lorrains, ainsi 10000 exemplaires de la dernière version (2012) ont été envoyés.

Un référentiel nommé **Antibioville**, adapté aux infections rencontrées en pratique communautaire a été élaboré par le réseau en 2004 [67].

De nombreuses autres actions ont été menées par le réseau depuis sa création comme :

- le développement de l'**évaluation des pratiques professionnelles** telle qu'une revue de pertinence sur la prescription des fluoroquinolones réalisée en deux tours en 2008 et 2009 dans plus de 25 établissements de santé en Lorraine (amélioration significative des pratiques après mise en place des actions correctrices) [67, 68],
- la contribution à la **formation continue** en infectiologie par le biais de soirées de formation (11 en 2012), de la Journée Régionale d'Infectiologie (mobilisant chaque année depuis 2006 plus de 200 professionnels de santé) ou de visites confraternelles [67],
- la création d'un **site Internet** en 2004 (164 connections par jour en 2012) permettant notamment de rendre les recommandations, les présentations des soirées ou journées de formation continue, la lettre d'information « Antibiolor-Infos » et la newsletter (900 abonnés en 2012) consultables par tous [67],
- la création d'une **ligne téléphonique Antibiotél de conseils en antibiothérapie** à destination des praticiens libéraux (250 appels en 2012 de médecins généralistes, pharmaciens et spécialistes) [67],
- le **suivi** et l'**analyse** des données de **résistances bactériennes** (communautaires et nosocomiales) et de **consommations en antibiotiques** à l'hôpital (baisse de 14% entre 2003 et 2009) [67],

- la contribution à la **recherche épidémiologique et clinique** dans le domaine du bon usage des anti-infectieux [67].

Le réseau Antibiolor a également participé à l'élaboration de l'outil web ConsoRes initié par le CCLIN Est permettant à la fois le recueil et l'analyse des consommations en antibiotiques et des résistances bactériennes des établissements de santé [69].

Chaque année le réseau autoévalue l'impact de ces différentes actions à travers des indicateurs quantitatifs (nombre de membres, d'appels téléphoniques, de connections au site, ...) et qualitatifs (questionnaire de satisfaction). Il a également été l'objet d'évaluations externes telles que celle menée par la Direction Générale de la Santé en 2008 visant à comparer Antibiolor au réseau de santé MedQual de la région Pays de Loire [67].

A l'issue de ces sept premières années, Antibiolor a montré son rôle bénéfique en termes de communication et d'information scientifique sur le bon usage des antibiotiques sur l'ensemble du territoire Lorrain. Ainsi en 2010, le réseau était composé d'un centre spécialisé (service de MIT du CHU de Nancy), de 58 établissements de santé et de 189 praticiens de ville [67].

Aujourd'hui ces actions sont poursuivies et le réseau s'est fixé d'autres missions comme le développement des nouvelles technologies de communication et d'information (télémédecine) et le suivi d'autres indicateurs comme les consommations d'antibiotiques en ville en partenariat avec l'Assurance Maladie [67].

### **2.3.2. Commission Spécialisée des Anti-infectieux**

La Commission Spécialisée des Anti-infectieux, ancienne Commission Régionale des Anti-Infectieux, a été créée en janvier 2006 sur proposition du réseau Antibiolor à l'Agence Régionale de l'Hospitalisation de Lorraine [70].

Elle est une sous-commission de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) créé par le Décret n°2005-1023 du 26 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, ayant pour objectif l'amélioration du bon usage des produits de santé dont font partie les antibiotiques [71].

Elle se réunit tous les deux mois et est ouverte à tous pour les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, biologistes) de la région [70].

Les buts de cette commission sont les suivants :

- diffuser et promouvoir l'usage des référentiels régionaux AntibioGuide et Antibioville,
- valider la place des nouveaux antibiotiques,

- promouvoir la prescription nominative,
- organiser des réunions d'information et de formation,
- fédérer l'activité des médecins référents,
- promouvoir une politique d'évaluation des pratiques professionnelles,
- favoriser le recueil des consommations antibiotiques, des résistances bactériennes et de leur comparaison intra et inter-établissements,
- harmoniser l'usage de fiches de recommandations [70].

Par exemple les dernières actions réalisées par la Commission Spécialisée des Anti-infectieux sont :

- la mise à disposition de nouveaux outils biologiques dans la prise en charge des infections respiratoires (novembre 2012),
- l'évaluation de la place de la fidaxomicine dans la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* (janvier 2013),
- l'évaluation de la place de la ceftaroline dans la prise en charge des infections à SAMR (mars 2013) [70].

### **3. Politique de bon usage des antibiotiques au CHU de Nancy : renforcement à partir de 2006**

#### **3.1. Contexte**

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy comptait 1616 lits de Médecine Chirurgie Obstétrique au 31 décembre 2012. La particularité de cet établissement est que son activité médicale est répartie sur deux sites distants de 5 kilomètres qui sont d'une part, les Hôpitaux de Brabois et d'autre part, les Hôpitaux urbains.

En raison de cette configuration particulière, chaque site dispose aujourd'hui d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) assurant notamment la dispensation des médicaments anti-infectieux.

##### **3.1.1. Commission des anti-infectieux**

Le bon usage des antibiotiques est une préoccupation majeure au CHU de Nancy depuis une vingtaine d'années déjà. En effet, une commission des antibiotiques a été créée en 1990 alors que ce type d'organisation n'a été rendue obligatoire qu'à partir de mai 2002 par la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n°2002-272 [52,72].

Le service de Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT) a contribué à la création de cette Commission d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (CACAI) composée actuellement d'infectiologues, de réanimateurs, de microbiologistes, de pharmaciens et ouverte à tout professionnel concerné par l'antibiothérapie. Cette commission locale a été « absorbée » par la commission spécialisée des anti-infectieux en 2006 [72].

Les principaux objectifs de cette commission sont de promouvoir le bon usage des antibiotiques au sein de l'établissement et d'en limiter la consommation. Pour ce faire, ses membres se réunissent tous les deux mois et débattent de sujets d'actualités concernant l'infectiologie et l'antibiothérapie. Par exemple, cette commission joue un rôle majeur dans l'évaluation et la réévaluation du référencement des molécules antibiotiques sous l'égide de la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

En 1995, la rédaction du premier référentiel local de prescription des antibiotiques nommé « Antibioguide » a été confiée à la CACAI. Ainsi, après avoir répertorié toutes les situations infectieuses nécessitant une antibiothérapie curative probabiliste ou documentée mais aussi les gestes médicaux pour lesquels une antibioprophylaxie est indispensable, la commission a rédigé des recommandations en conformité avec les données nationales et internationales (notamment des sociétés savantes). Un traitement de première intention ainsi que plusieurs alternatives, en cas notamment d'échec thérapeutique ou d'intolérance/allergie, sont donc suggérés pour chaque situation clinique [72].



La première version de l'Antibioguide a donc pu être remise à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement en 1999, plusieurs actualisations ont eu lieu par la suite en fonction de l'évolution des recommandations de bon usage mais aussi selon l'écologie locale (dernière version en 2012).

En complément de ce référentiel local, les prescripteurs ont accès depuis mai 2004 au guide national d'antibiothérapie hospitalière « Antibiogarde » directement disponible sur le site Intranet du CHU de Nancy.

### **3.1.2. Modalités de prescription et de dispensation des antibiotiques**

A l'initiative de la CACAI en collaboration avec les services de MIT et de pharmacie de l'hôpital de Brabois, un circuit spécifique aux antibiotiques a progressivement été développé dès la fin des années 90.

Premièrement, un support propre à la prescription des antibiotiques (cf. Annexe) a été élaboré en 1997 sous la direction du chef de service des MIT conformément aux recommandations de l'ANDEM publiées en 1996. Après une phase test au sein de trois services volontaires (chirurgie cardio-vasculaire, gériatrie et néphrologie), cette ordonnance antibiotique nominative a été utilisée jusque fin 2005 par cinq services (avec MIT et réanimation chirurgicale en plus) représentant 30% des services de l'hôpital Brabois Adultes mais ayant un volume de prescription des antibiotiques considérable [72].

Ce support de prescription limitait les antibiophylaxies à 24h, les antibiothérapies probabilistes à cinq jours et les antibiothérapies documentées à dix jours. En cas de prolongation du traitement, le médecin devait alors refaire une ordonnance avec justification. Le but de ces modalités de prescriptions particulières était d'inciter les prescripteurs à réévaluer régulièrement les traitements antibiotiques permettant de les adapter aux résultats bactériologiques (possibilité de désescalade thérapeutique) mais aussi de diminuer les durées de traitement souvent trop longues.

L'utilisation de ce modèle d'ordonnance spécifique aux antibiotiques a été bien accueillie par les prescripteurs et la qualité du remplissage de ce support était plutôt satisfaisante.

Parallèlement, une liste des antibiotiques disponibles au CHU mentionnant ceux à dispensation contrôlée, a été élaborée.

Deuxièmement, une analyse pharmaceutique des ordonnances antibiotiques était réalisée par l'équipe pharmaceutique, à savoir qu'un pharmacien validait les posologies puis un interne vérifiait l'adéquation de l'ordonnance avec le référentiel local « Antibioguide ». En cas d'items non renseignés sur l'ordonnance, l'interne appelait dans le service de soins pour obtenir un complément d'informations sur la situation clinique et bactériologique [72].

Un système de cotation et sa traçabilité informatique avait été mis en place afin d'effectuer un retour d'informations aux prescripteurs quant à leurs pratiques. Ainsi chaque jour, l'interne en pharmacie saisissait les données suivantes dans un tableau Excel (une feuille par service) :

- date de l'ordonnance,
- unité fonctionnelle,
- type d'antibiothérapie (prophylaxie, probabiliste ou documentée)
- conformité à l'Antibioguide (Cf : conforme, NCf L : non conforme logique après justification médicale, NCf I : non conforme illogique et NR : situations non référencées dans l'Antibioguide),
- raisons de la non-conformité éventuelle,
- appels effectués aux prescripteurs,
- modifications éventuelles des prescriptions.

Cette organisation chronophage était possible tant que l'ordonnance nominative d'antibiotiques ne concernait que certains services pour certaines molécules.

Troisièmement, la CACAI avait proposé de restreindre la prescription de certains antibiotiques à large spectre et/ou coûteux aux médecins séniors. Néanmoins cette mesure a été difficile à respecter en pratique et la commission a décidé d'apporter plutôt une aide à la prescription des antibiotiques [72].

Une astreinte téléphonique assurée par les infectiologues du CHU (référénts en antibiothérapie), disponible 24h/24 et 7 jours/7, a donc été mise en place. Ce dispositif permet de délivrer en continu à tous les prescripteurs des conseils en antibiothérapie et a ainsi permis d'identifier certaines incohérences dans la prise en charge des infections de certains services.

Quatrièmement, suite à ce constat, des référénts en antibiothérapie ont été détachés dans des services avec une problématique infectieuse particulière (neurochirurgie par exemple). En se rendant dans ces services plusieurs fois par semaine, les infectiologues conseillent les prescripteurs pour optimiser la stratégie thérapeutique anti-infectieuse de cas complexes et en assurent le suivi [72].

Enfin, pour répondre à la difficulté particulière de la prise en charge des infections ostéo-articulaires, une réunion pluridisciplinaire mensuelle a été créée en 1990. Infectiologues, chirurgiens, bactériologistes, radiologues, médecins nucléaires, rhumatologues et pharmaciens se réunissent chaque mois pour discuter des cas cliniques et proposent un protocole thérapeutique pour ces patients. Au départ initiée par le CHU, cette structure a ensuite concerné l'ensemble des professionnels de santé lorrains impliqués dans le traitement de ce type d'infections au sein du réseau « MERINOS » (Mouvement d'Etude et de Recherche sur les Infections OStéoarticulaires) [72]. Depuis 2008, ce rôle est assuré par le Centre de Référence des infections ostéo-articulaires complexes du Grand-Est. Une équipe pluridisciplinaire, coordonnée par le CHU de Nancy et le Centre Chirurgical Emile Gallé, se réunit chaque mois.

### **3.2. Réorganisation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques**

Malgré ces différentes mesures mises en place précocement au CHU de Nancy pour encadrer la prescription des antibiotiques, une évaluation réalisée fin 2005 a révélé une augmentation des consommations et des coûts (environ 25% des dépenses en médicaments) en antibiothérapie ainsi qu'une inquiétante évolution de l'écologie bactérienne [72]. En effet l'établissement fut confronté à cette période à l'émergence de bactéries multirésistantes telles que les entérobactéries sécrétrices de BLSE. De plus l'ordonnance nominative ne concernait que quelques services seulement.

Dans ce contexte, la mise en place d'une politique renforcée afin de maîtriser davantage l'usage des antibiotiques est apparue nécessaire. Le succès d'un tel changement est soumis à la compréhension et à l'adoption de ce projet par l'ensemble des professionnels de santé de l'hôpital.

La CACAI a donc élaboré une série de propositions d'amélioration du circuit des antibiotiques au CHU de Nancy que la Commission Médicale d'Etablissement a validée en septembre 2005. Ces propositions ont par ailleurs été validées par la COMEDIMS et le CLIN.

Les mesures adoptées en complément de celles préexistantes en 2005 ou leurs modifications sont décrites par la suite.

#### **3.2.1. Nouvelle ordonnance antibiotique nominative**

Le renforcement de la politique de bon usage des antibiotiques au CHU de Nancy depuis 2006 passe par un **changement majeur** qu'est la mise en place d'une **nouvelle ordonnance spécifique** obligatoire pour la prescription de **tous les antibiotiques** émanant de **tous les services de soins** [72].

Cette nouvelle ordonnance antibiotique a subi quelques modifications par rapport au modèle précédent (cf. Annexe I).

Les durées maximales de prescription ont été revues, ainsi une antibioprophylaxie ne doit pas excéder **48h** et les antibiothérapies probabilistes et documentées sont respectivement de **3 à 4 jours** et **7 à 10 jours** maximum. Cette limitation des durées de validité des ordonnances antibiotiques ayant toujours pour vocation d'inciter la **réévaluation** des traitements après obtention des résultats bactériologiques et d'envisager soit une désescalade thérapeutique, soit une simplification, soit un arrêt de traitement. La réévaluation des traitements antibiotiques peut également permettre d'encourager les relais précoces per os pour des molécules ayant une très bonne biodisponibilité (dès que possible avec les fluoroquinolones) mais aussi de vérifier l'absence d'apparition d'effets indésirables liés à ces traitements ou encore de vérifier que la posologie choisie est adaptée aux dosages plasmatiques (glycopeptides et aminosides).

Avec ce nouveau support, les prescripteurs doivent mentionner la **situation clinique** (foyer infectieux présumé ou avéré) et faire systématiquement **référence à l'Antibioguide** ou à l'Antibiogarde. Dans le cas contraire, le médecin doit indiquer la justification de sa prescription dans le cadre prévu à cet effet [72].

Si l'ordonnance n'est pas correctement complétée, la pharmacie n'assure la délivrance que pour 48h maximum. En pratique, des informations complémentaires sont demandées par l'interne en pharmacie et le plus souvent sont directement recueillies sur l'ordonnance permettant ainsi l'analyse pharmaceutique.

La diffusion de ce nouveau support de prescription, validé par la CME en septembre 2005, s'est accompagnée d'une « **campagne** » **d'information auprès des professionnels de santé** du CHU afin d'en améliorer l'adoption.

A cette occasion, la dernière version de l'Antibioguide a été diffusée à tous les prescripteurs de l'établissement, des praticiens hospitaliers aux internes (lors de leur choix d'affectation) en passant par les assistants chefs de clinique.

Tous les médecins séniors ont reçu un courrier présentant ce nouveau support de prescription et les différents items à remplir garantissant la dispensation par la pharmacie.

Lors d'une journée de formation des internes en médecine sur les vigilances, la nouvelle ordonnance ainsi que l'Antibioguide leur ont été présentés.

En complément, la pharmacie a rédigé une lettre d'information conjointement avec le service de MIT à destination des médecins et des infirmières pour rappeler les règles de prescription avec cette nouvelle ordonnance.

Aujourd'hui encore cette ordonnance antibiotique nominative est utilisée par tous les services du CHU de Nancy pour la prescription de tous les antibiotiques. Il est toutefois important et nécessaire d'en rappeler les modalités pratiques aux nouveaux personnels (médecins, internes et infirmières).

Sept ans après son instauration, la totale adoption de ce support de prescription nominative par l'ensemble des prescripteurs du CHU est donc un franc succès.

Néanmoins, à l'heure du développement de la prescription informatisée à l'aide du logiciel Pharma<sup>TM</sup>, se pose le problème de la double prescription d'un certain nombre d'antibiotiques notamment per os. En effet la majeure partie des services de l'établissement bénéficie actuellement de la prescription connectée (essentiellement pour les médicaments per os) mais aucun module « antibiotiques » n'ayant encore pu être validé, le support papier est toujours en vigueur pour les antibiotiques. Il existe donc actuellement une demande forte de la part des prescripteurs pour le développement d'un tel module.

### ***3.2.2. Suivi de l'ensemble des prescriptions antibiotiques***

La diffusion de la nouvelle ordonnance antibiotique à l'ensemble des services du CHU nécessitait une réorganisation de l'activité de dispensation des antibiotiques (de l'analyse pharmaceutique à la délivrance des médicaments) au sein du service de pharmacie.

### 3.2.2.1. Description de la nouvelle organisation

Les modalités d'encadrement de la dispensation instaurées en 2006 au CHU de Nancy sont conformes à la Mesure II.3. du dernier plan antibiotiques et fait intervenir différents acteurs de l'équipe pharmaceutique [2].

Un **interne en pharmacie** à temps plein est responsable du poste antibiotique sous la responsabilité du pharmacien référent.

Une **compétence** particulière en antibiothérapie est requise, il s'agit par exemple d'être titulaire d'un Diplôme d'Université comme celui proposé par le service de MIT « Bases théoriques et modalités pratiques de l'antibiothérapie en milieu hospitalier » et/ou d'avoir effectué un stage clinique en service de MIT. De plus un outil d'aide à la formation a été créé à destination des internes à ce poste regroupant les principales molécules antibiotiques et leurs utilisations en pratique, les principales situations cliniques ainsi que des cas pratiques sur les problèmes les plus fréquemment rencontrés lors de la validation des ordonnances antibiotiques. Cet outil est utilisé systématiquement pour la formation de tout nouvel interne affecté au poste des antibiotiques et il est désormais accessible sur le site d'Antibiolor.

Cette compétence permet à l'interne d'accomplir au mieux les tâches qui lui sont confiées :

- **validation pharmaceutique quotidienne** de l'ensemble des ordonnances antibiotiques de tous les services,
- vérification de l'**adéquation des prescriptions aux référentiels** locaux,
- **appel aux services de soins** pour obtenir des informations complémentaires en cas d'ordonnances mal remplies,
- **réponse aux questions des services cliniques** (infirmières ou médecins) concernant par exemple les modalités de reconstitution et de perfusion des antibiotiques injectables, la stabilité des perfusions, les possibles effets indésirables de ces molécules ou les éventuelles interactions médicamenteuses, les équivalences DCI/princeps ou des informations sur les ruptures,
- **réponse aux questions des préparateurs** concernant les modalités de distribution des antibiotiques en adéquation avec la prescription,
- **traçabilité informatique** des indicateurs de qualité et de suivi des prescriptions antibiotiques.

Deux **pharmaciens référents** encadrent cette activité et assurent l'**organisation** et le **suivi** du poste antibiotique ainsi que la **formation** des nouveaux internes.

La distribution des antibiotiques est effectuée par les préparateurs en pharmacie hospitalière de façon globale au vue de l'ordonnance nominative validée par un pharmacien.

### 3.2.2.2. Recueil des données

L'**interne** responsable du poste des antibiotiques assure la saisie **quotidienne** du suivi des prescriptions à l'aide d'un **fichier Excel** avec masque de saisie garantissant une optimisation du temps de saisie.

Les données recueillies sont les suivantes (cf. Annexe II) :

- **type d'antibiothérapie** (prophylactique, probabiliste ou documentée),
- **conformité du remplissage**,
- **conformité de la prescription** par rapport aux recommandations de bon usage (Cf : conforme, NCf : non conforme, NR : non référencé),
- description de la situation clinique et du traitement antibiotique si cotation NR.

Un fichier a été créé par trimestre et les données sont recueillies par service (une feuille Excel correspond à un service). Des feuilles de **bilans trimestriels** ont été automatisées afin de disposer simplement et rapidement des données de suivi des prescriptions antibiotiques.

### **3.2.3. Equipe opérationnelle infectiologue/pharmacien**

#### 3.2.3.1. Contexte

Lors de la réunion de la CACAI en février 2006, un bilan des premiers mois d'utilisation de la nouvelle ordonnance antibiotique nominative a été présenté par l'équipe de la pharmacie Brabois Adultes.

Une nette augmentation de l'utilisation du support spécifique avait rapidement été notée du fait de la généralisation à tous les services de l'hôpital. Le nombre total d'ordonnances validées avait donc augmenté au cours de ces quelques mois et le remplissage était correct dans 75 à 80% des cas.

Concernant la conformité des prescriptions, un bilan des situations non référencées dans l'Antibioguide a été fait lors de cette réunion. Par ailleurs les pharmaciens ont soulevé le problème des prescriptions non conformes. Dans cette situation, l'interne a systématiquement contacté le prescripteur mais ne connaissant pas le dossier du patient et en l'absence de jugement clinique, ces interventions n'avaient que peu de poids et seules certaines avaient abouti à une modification de la prescription.

L'équipe pharmaceutique a donc insisté sur la nécessité d'ajouter l'expertise d'un infectiologue dans cette organisation afin d'obtenir un réel impact sur les prescriptions antibiotiques et ainsi mettre en application les règles de bon usage de ces médicaments.

Suite à cette réunion, le chef de service des MIT a proposé l'intervention d'un infectiologue praticien hospitalier, deux fois par semaine à la pharmacie Brabois adultes [72].

### 3.2.3.2. Description et rôles des différents acteurs

La collaboration entre infectiologue et pharmacien a donc débuté fin février 2006. Lors des premières séances, l'équipe pharmaceutique a exposé à l'infectiologue les problèmes les plus fréquemment rencontrés dans la pratique quotidienne.

Les rôles de cette nouvelle équipe étaient de favoriser le bon usage des antibiotiques, de diminuer le recours systématique et prolongé aux antibiotiques à large spectre et/ou coûteux et de réduire les prescriptions des molécules injectables, en particulier celles des fluoroquinolones (beaucoup plus coûteuses que les formes orales) [72].

L'activité de validation pharmaceutique reste inchangée néanmoins lorsqu'une prescription est détectée comme non conforme par l'interne en pharmacie, elle est ensuite présentée à l'infectiologue pour avis. Plusieurs situations sont alors possibles :

- soit l'infectiologue juge la prescription pertinente d'après les informations renseignées sur l'ordonnance,
- soit l'ordonnance est de toute évidence non conforme, l'infectiologue contacte alors le prescripteur pour modifier la prescription,
- soit la situation semble complexe et nécessite que l'équipe se rende dans le service clinique afin de consulter le dossier du patient (terrain particulier, historique médicamenteux) et de discuter du cas avec le prescripteur.

L'accès au logiciel Cirus depuis la pharmacie depuis 2008 permet la consultation des résultats biologiques des patients (prélèvements bactériologiques, suivi des marqueurs de l'inflammation et des dosages sériques en antibiotiques) facilitant ainsi l'analyse pharmaceutique.

Dans tous les cas, le prescripteur reste libre de modifier ou non sa prescription après intervention de l'équipe infectiologue/pharmacien [72].

De façon générale, la dispensation des antibiotiques n'est pas bloquée en l'attente de renseignements complémentaires, de l'avis de l'infectiologue ou d'une modification de prescription (nouvelle ordonnance) sauf si la non-conformité détectée représente un risque immédiat pour le patient (surdosage en médicaments néphrotoxiques comme les aminosides par exemple ou inefficacité de l'antibiotique prescrit).

Infectiologue et pharmacien forment ainsi une véritable Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EOI) au sein de laquelle, l'équipe pharmaceutique joue un rôle central puisque c'est à partir des non-conformités détectées par le pharmacien que l'EOI peut intervenir auprès des prescripteurs. La mise en place d'une telle équipe pluridisciplinaire s'inscrit dans le contexte actuel des recommandations nationales et internationales. Néanmoins certains acteurs tels que les microbiologistes et les hygiénistes sont absents de cette démarche.

### 3.2.3.3. Tracabilité des interventions

Afin de tracer les interventions réalisées par l'EOI et d'en évaluer plus facilement l'impact, un fichier Excel a été créé par l'équipe pharmaceutique (cf. Annexe III). Pour élaborer ce fichier, les pharmaciens se sont inspirés de la « fiche d'intervention pharmaceutique » de la SFPC (cf. Annexe IV), seul outil validé mais non spécifique aux antibiotiques nécessitant ainsi quelques adaptations.

Les données renseignées pour chaque intervention sont les suivantes (sachant qu'une ligne du tableau correspond à une intervention, cf. Annexe III) :

- date de l'intervention,
- nom et prénom du patient,
- service d'hospitalisation,
- type de problème rencontré,
- type d'intervention proposée,
- devenir de cette intervention,
- commentaires éventuels.

Une colonne a été rajoutée au tableau à partir de 2009, il s'agit de la nature de l'intervenant : EOI ou pharmacien seul.

Un fichier est rempli par année et là encore des bilans automatiques ont été créés facilitant leur exploitation.

## **3.3. *Evaluation et impact de cette nouvelle organisation***

Une étude ayant pour but d'évaluer l'impact de l'EOI sur la réduction des consommations d'antibiotiques à l'hôpital en DDJ/1000JH et sur les économies réalisées en euros a été menée en 2009 [73].

Il s'agit d'une étude comparative « avant-après » avec groupe contrôle. Ainsi deux groupes, comparables en termes d'activité médicale et chirurgicale, ont été formés : le groupe intervention constitué de services des hôpitaux de Brabois et le groupe contrôle constitué de services de l'hôpital Central (sans EOI).

Les consommations en antibiotiques totales et par classes thérapeutiques ainsi que leurs coûts ont été évalués et comparés sur deux périodes de un an, avant (année 2005) et après implantation (de juillet 2007 à juin 2008) de l'équipe opérationnelle au niveau des hôpitaux de Brabois [73].

Cette étude a permis de démontrer que la consommation totale d'antibiotiques a diminué significativement dans le groupe avec EOI par rapport au groupe contrôle (33,6% versus 3,3%,  $p = 0,003$ ). Il en est de même avec les consommations des pénicillines à large spectre



(imipenème), des fluoroquinolones injectables (ciprofloxacine) et des glycopeptides (teicoplanine) [73].

Parallèlement, l'étude a démontré qu'à activité égale, l'économie réalisée entre les deux périodes était quatorze fois plus importante dans le groupe intervention (603 900 €) permettant ainsi de couvrir en théorie les dépenses engagées par la création de cette équipe interventionnelle en infectiologie [73].

En plus de démontrer l'impact positif de l'EOI sur les consommations et les dépenses accordées aux antibiotiques, ce travail a également permis de conclure à la bonne acceptation de l'équipe infectiologue/pharmacien par les prescripteurs [73]. Ainsi la politique instaurée en 2006 a pu être poursuivie.

## **4. Etude réalisée**

### **4.1. Objectifs**

L'ensemble des mesures de renforcement de la politique de bon usage des antibiotiques mises en place en 2006 à l'hôpital Brabois Adultes se poursuivent toujours en 2013. À travers différents indicateurs de bon usage (qualitatifs et quantitatifs), ce travail a donc pour objectifs sur la période 2006-2012 de :

- dresser un bilan de l'évolution des prescriptions d'antibiotiques et des interventions de l'EOI dans les différents services de soins,
- préciser le rôle du pharmacien et de l'équipe opérationnelle en infectiologie,
- proposer des améliorations à la situation actuelle s'il y a lieu.

### **4.2. Matériels et méthode**

#### **4.2.1. Conception de l'étude**

Ce travail concerne l'organisation mise en place sur le site de Brabois Adultes, avec en particulier la création d'une EOI. Il repose sur l'analyse des données de traçabilité des prescriptions antibiotiques et des interventions pharmaceutiques et/ou de l'EOI, sur la période 2006-2012.

#### **4.2.2. Recueil et analyse des données**

Grâce aux données recueillies, nous avons pu définir différents **indicateurs** de suivi du bon usage des antibiotiques.

##### **4.2.2.1. Suivi de l'activité et de la conformité des prescriptions**

La première étape de ce travail a consisté en la réalisation d'un **fichier « bilan de l'activité et des conformités »** à partir des fichiers Excel trimestriels de suivi des prescriptions antibiotiques de l'hôpital Brabois Adultes.

Un fichier Excel trimestriel de suivi des prescriptions antibiotiques est rempli quotidiennement par l'interne en pharmacie, y sont renseignées les informations suivantes par service (une feuille par service, cf. Annexe II) :

- le type d'antibiothérapie : prophylaxie (1), probabiliste (2) et documentée (3),
- la qualité du remplissage : correct (1) ou incomplet (0),

- la conformité de la prescription aux référentiels nationaux/locaux : conforme (1), non-conforme (0) et non-référencé (NR).

A partir de ces données, nous avons pu obtenir différents indicateurs de suivi des prescriptions antibiotiques et de bon usage par service et pour l'ensemble de l'hôpital Brabois Adultes, à savoir :

- le **nombre d'ordonnances validées** par service et pour l'ensemble de l'établissement,
- le **pourcentage d'antibiothérapie documentée, probabiliste et prophylactique**, la répartition entre les différents types d'antibiothérapies et son évolution au cours de la période étudiée pour l'ensemble des services mais aussi par service ont été analysées,
- le **taux de conformité du remplissage** de l'ordonnance nominative spécifique aux antibiotiques, avec le support spécifique de prescription des antibiotiques du CHU (cf. Annexe I), les informations nécessaires à la validation pharmaceutique selon les règles de juste utilisation des antibiotiques sont différentes selon le type d'antibiothérapie prescrite :
  - pour une **antibioprophylaxie** : le nom de la molécule prescrite, la dose, la posologie et la durée de prescription suffisent,
  - pour une **antibiothérapie probabiliste** : le foyer infectieux présumé, l'origine de l'infection (communautaire ou nosocomiale) et la chronologie de la prescription dans la prise en charge anti-infectieuse (1<sup>ère</sup> prescription, renouvellement ou modification) doivent être renseignés en plus des informations précédentes,
  - pour les **antibiothérapies documentées** : les bactéries identifiées ainsi que leur profil de résistance, s'il est connu, doivent être mentionnés en complément de toutes les autres données.

Lorsque tous ces items sont renseignés sur l'ordonnance, le remplissage est qualifié de conforme. Par contre si la consultation du logiciel *Cirus* ou de l'historique médicamenteux du patient (si renouvellement) ou si l'appel au service est nécessaire pour l'obtention de ces informations, le remplissage de l'ordonnance n'est pas conforme.

Ces données de qualité du remplissage des ordonnances antibiotiques (taux de conformité) ont été analysées pour chaque service et pour l'ensemble de l'établissement,

- le **taux de conformité des prescriptions** antibiotiques aux référentiels de bon usage. La conformité des prescriptions antibiotiques est évaluée selon les recommandations de bon usage, notamment celles de l'Antibioguide ou des sociétés savantes telles que la SPILF. Le taux de conformité des prescriptions a été calculé pour chaque service pour l'ensemble de la période étudiée (taux moyen) et par année permettant ainsi de suivre l'évolution de cet indicateur de bon usage et de comparer les services entre eux.

Pour l'ensemble de ces critères, le service de MIT a été choisi comme référence de juste usage des antibiotiques.

#### 4.2.2.2. Analyse des interventions

Un fichier « intervention » a été rempli pour chaque année par l'interne en poste aux antibiotiques. Il s'agit d'un tableau Excel dont chaque ligne correspond à une intervention et contient les informations suivantes (cf. Annexe III) :

- nom du patient,
- service prescripteur,
- description du problème relevé,
- codification du problème (avec descriptif si autre problème) (cf. Tableau I),
- codification de l'intervention (avec descriptif si autre intervention) (cf. Tableau I),
- codification du devenir de l'intervention après contact avec le prescripteur (cf. Tableau I),
- nature de l'intervenant à partir de 2009 (pharmacien ou EOI),
- commentaires si besoin.

**Tableau I : Système de codification des problèmes rencontrés par l'EOI, des interventions proposées et de leur devenir**

TYPE	PROBLEME	INTERVENTION	DEVENIR
1	Association sans intérêt	Ajout	Acceptée
2	Avis infectiologue nécessaire	Arrêt	Refusée
3	Monothérapie sur bactéries nosocomiales	Switch	Non renseignée
4	Antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique	Modification posologie	Non applicable X
5	Posologie inadaptée	Modification voie d'administration	
6	Voie d'administration inadaptée	Modification durée de traitement	
7	Durée de traitement inadaptée	Pas de modification nécessaire	
8	Antibiothérapie non indiquée	Autres	
9	Absence de désescalade en fonction des résultats bactériologiques		
10	Antibiotique non disponible : rupture laboratoire, non référencé au CHU, ...		
11	Autres		

La première étape du travail a consisté en l'**homogénéisation** des sept fichiers remplis de 2006 à 2012 par des internes différents tous les semestres ; un même problème devant être codifié de la même façon au cours du temps.

Les données recueillies à partir de ces fichiers nous ont permis de calculer :

- le **nombre d'interventions** par année et par service,
- le **taux d'intervention** (nombre d'interventions rapporté au nombre d'ordonnances validées) par année pour l'hôpital Brabois Adultes mais aussi par service,
- le **taux d'acceptation** global des interventions de l'EOI par les prescripteurs.

Ensuite, nous avons repris l'ensemble des interventions réalisées au cours de cette période en vérifiant ligne par ligne la bonne codification de chaque problème et de chaque intervention réalisée. Afin de faciliter l'analyse ultérieure des données, nous avons ajouté deux colonnes au tableau que sont le foyer infectieux et la classe thérapeutique de l'antibiotique prescrit.

La seconde étape a consisté en la création d'un **fichier « bilan des interventions »** pour l'analyse proprement dite des données. Au préalable nous avons réalisé une synthèse pour chaque année permettant de quantifier chaque type de problèmes rencontrés, d'interventions réalisées et leur devenir.

Ce fichier bilan comporte différentes sous-analyses (correspondant à une feuille de calcul Excel) évaluant la répartition du nombre d'interventions et des différents types d'intervention selon :

- le foyer infectieux présumé ou avéré,
- les causes des interventions,
- la nature des interventions,
- la classe thérapeutique incriminée,
- le service prescripteur,
- le devenir des interventions,
- la nature de l'intervenant (depuis 2009).

Nous avons croisé ces données afin d'obtenir leur évolution entre 2006 et 2012. De plus, le taux d'intervention (nombre d'interventions rapporté au nombre d'ordonnances validées) a été calculé par année pour l'ensemble de l'établissement et par service.

A partir de ce fichier, nous avons également réalisé une analyse plus spécifique des interventions pour :

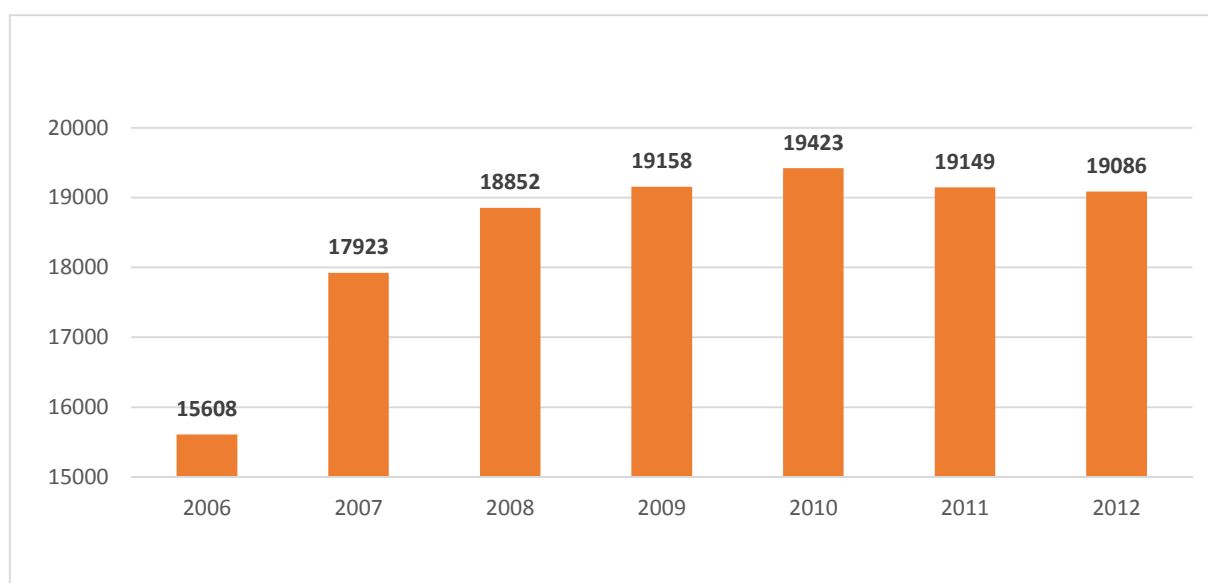
- les problèmes les plus souvent rencontrés,
- les classes thérapeutiques les plus incriminées,
- les services avec le plus grand nombre d'interventions et/ou un taux d'intervention élevé (avec toujours comme référence le service de MIT).

### 4.3. Résultats / discussion

#### 4.3.1. Suivi de l'activité et de la conformité des prescriptions

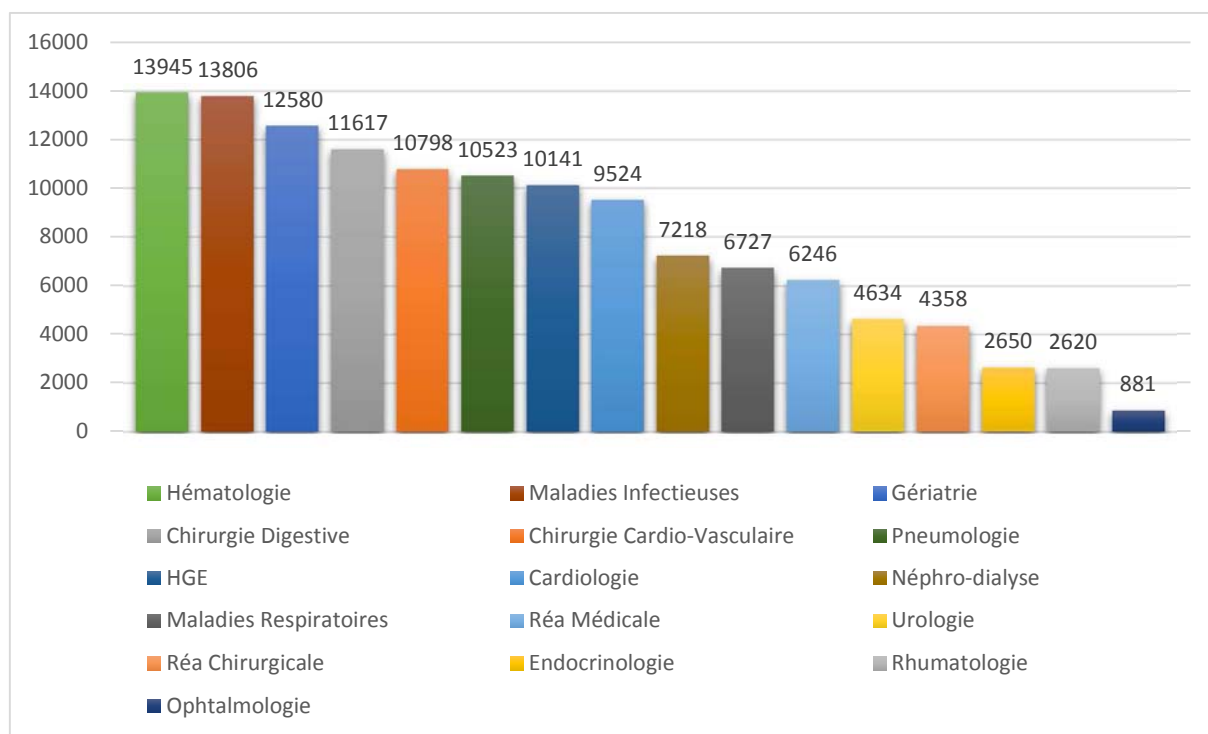
##### 4.3.1.1. Nombre d'ordonnances validées

Entre 2006 et 2012, **129199 ordonnances antibiotiques** ont été validées par les internes en pharmacie pour tous les services de l'Hôpital Brabois Adultes, soit en moyenne plus de 18000 ordonnances par an sur cette période comme le montre la Figure 11. Avant mars 2006, l'ordonnance nominative d'antibiotique n'était utilisée que par cinq services pilotes pour tous les antibiotiques. Les autres services ne prescrivaient qu'un nombre restreint d'antibiotiques à dispensation contrôlée (large spectre, coûteux, ...).



**Figure 11 : Nombre d'ordonnances antibiotiques validées par la Pharmacie Brabois Adultes entre 2006 et 2012**

Les années 2006 et 2007 correspondent donc à l'extension du support de prescription à l'ensemble des services ce qui explique une augmentation progressive du nombre d'ordonnances validées. Néanmoins dès 2006 (sur neuf mois seulement) plus de 15000 ordonnances ont été validées par la pharmacie témoignant du succès de la diffusion du modèle de prescription. Dès 2008 le nombre d'ordonnances antibiotiques validées par la pharmacie s'est stabilisé à environ 19000 par an mais il existe des **disparités entre les services**, illustrées par la Figure 12.



**Figure 12 : Nombre total d'ordonnances validées par service entre 2006 et 2012**

Ainsi nous pouvons distinguer trois groupes de services selon le nombre d'ordonnances antibiotiques émises entre 2006 et 2012 :

- les services ayant prescrit plus de **10000 ordonnances antibiotiques** tels que l'hématologie, les MIT ou la gériatrie (7 services représentant 65% des prescriptions),
- les services ayant prescrit **entre 4000 et 10000 ordonnances antibiotiques** comme les réanimations médicale et chirurgicale (6 services représentant 30% des prescriptions),
- les services d'endocrinologie, de rhumatologie et d'ophtalmologie ayant **prescrit moins de 4000 ordonnances antibiotiques** (3 services représentant 5% des prescriptions).

Néanmoins au cours de cette période, certains services n'ont pas émis un nombre constant d'ordonnances antibiotiques (cf. Tableau II).

**Tableau II : Nombre d'ordonnances validées par service de l'hôpital Brabois Adultes et par année entre 2006 et 2012**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Evolution
Cardiologie	857	1351	1554	1477	1402	1396	1487	≈
Chirurgie	1397	1359	1437	1561	1706	1736	1602	≈
Cardio-vasculaire								
Chirurgie Digestive	1469	1902	1865	1863	1657	1298	1563	≈
Endocrinologie	259	402	368	395	492	431	303	≈
Gériatrie	1368	1228	1515	1666	2083	2238	2482	× <b>1,8</b>
Hématologie	1559	2247	2491	2217	2051	1747	1633	÷ <b>1,5</b>
HGE	1124	1508	1500	1442	1647	1400	1520	≈
Maladies Infectieuses	2091	1675	2218	2304	2252	1847	1419	÷ <b>1,6</b>
Maladies Respiratoires	859	866	827	938	1035	1147	1055	× <b>1,2</b>
Néphrologie-dialyse	919	858	802	1075	1070	1265	1229	× <b>1,3</b>
Ophtalmologie	134	109	139	121	95	113	170	≈
Pneumologie	1549	1692	1718	1624	1347	1336	1257	÷ <b>1,4</b>
Réa Médicale	467	709	652	728	941	1350	1399	× <b>3,0</b>
Réa Chirurgicale	460	543	588	632	566	799	770	× <b>1,7</b>
Rhumatologie	332	485	361	368	365	319	390	≈
Urologie	601	714	679	575	572	686	807	≈

Entre 2006 et 2012, le nombre de prescriptions de Gériatrie a presque doublé et celui de Réanimation médicale triplé alors que ceux de MIT et d'Hématologie ont diminué de plus de 30% entre 2008 et 2012.

#### 4.3.1.2. Types d'antibiothérapie

Entre 2006 et 2012, les prescriptions d'antibiotiques à visée prophylactique représentent en moyenne **10,5%** des ordonnances validées pour l'ensemble des services alors que les prescriptions antibiotiques à visée curative, c'est-à-dire les antibiothérapies probabilistes et documentées, représentent en moyenne respectivement **62,5%** et **27,0%**.



La Figure 13 montre que la répartition des trois types d'antibiothérapie pour tous les services de Brabois Adultes est constante entre 2006 et 2012.

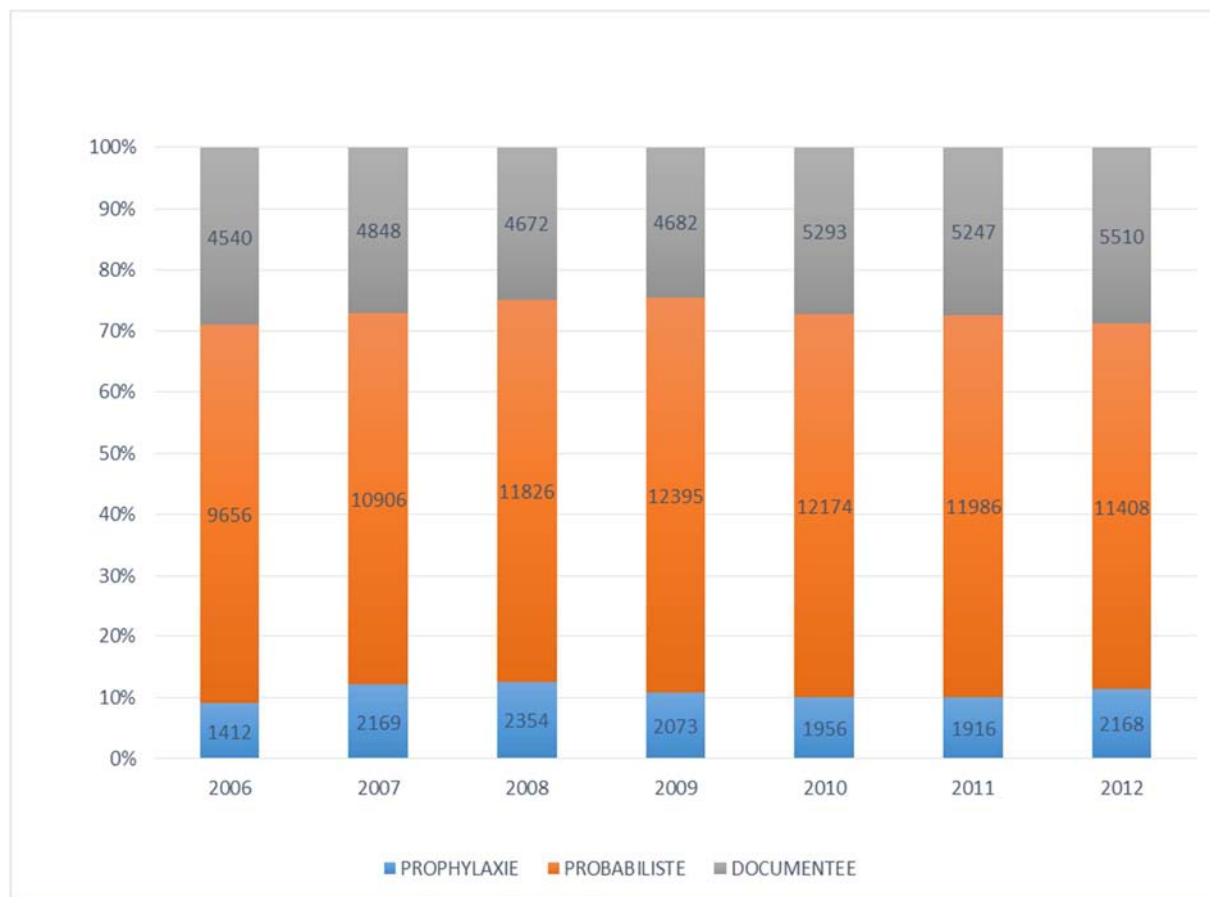
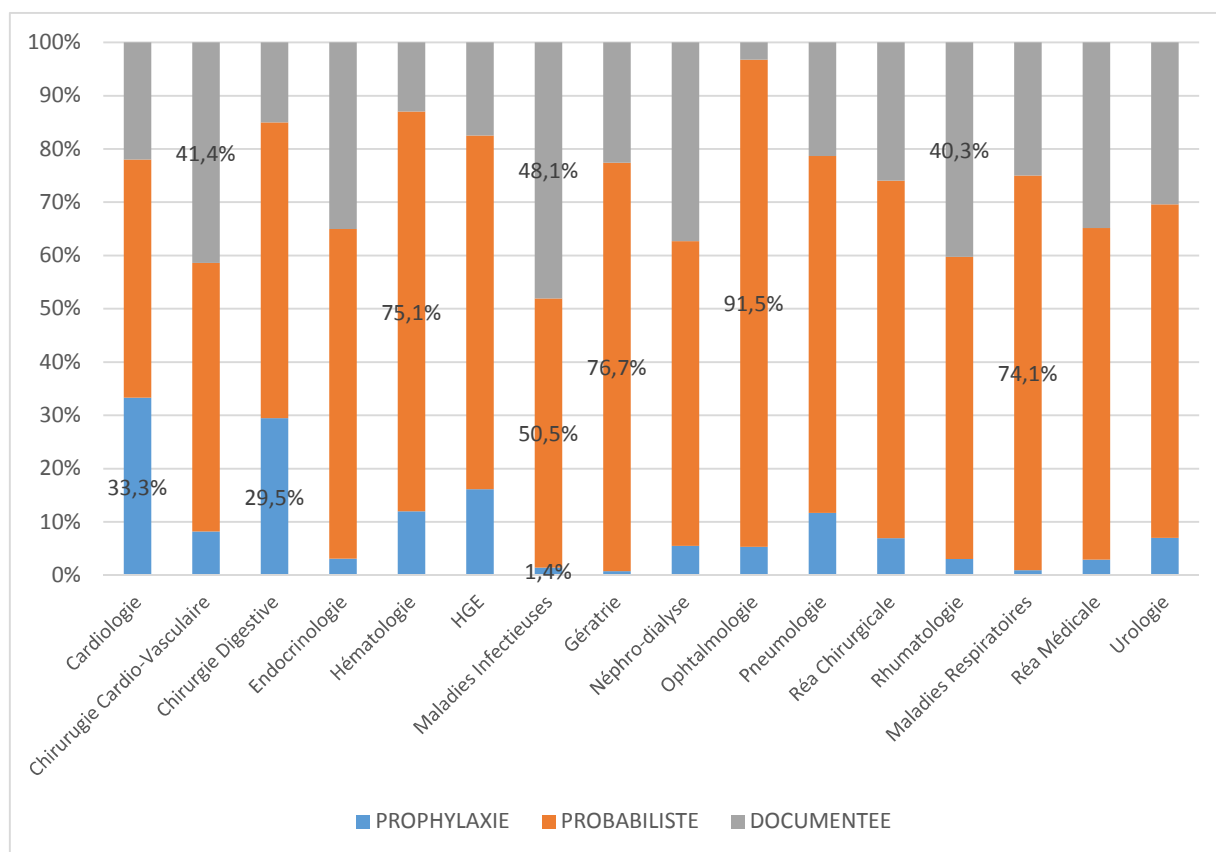


Figure 13 : Evolution de la répartition des types d'antibiothérapie entre 2006 et 2012 pour tous les services

Il existe de **grandes inégalités entre les services** illustrées par la Figure 14.

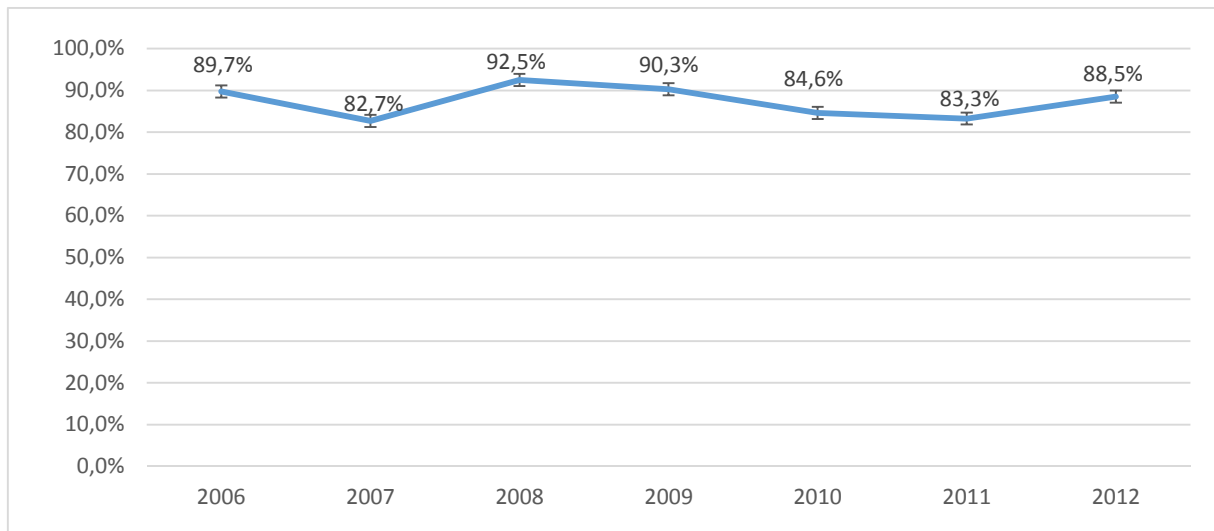


**Figure 14 : Répartition des types d'antibiothérapie par service entre 2006 et 2012**

Seulement 1,4% des prescriptions de MIT sont faites dans le cadre d'une antibioprofylaxie alors que ces prescriptions représentent environ 30% des ordonnances antibiotiques des services de cardiologie ou de chirurgie digestive (implantation de dispositifs médicaux ou réalisation de gestes chirurgicaux). Certains services prescrivent essentiellement des antibiothérapies probabilistes comme l'ophtalmologie (91,5%), la gérontie (76,7%), l'hématologie (75,1%) ou le service de maladies respiratoires (74,1%). Ceci peut s'expliquer par la difficulté à réaliser un prélèvement (site infectieux comme l'œil ou le poumon, patient âgé) ou l'absence de bactérie isolée (hématologie). Le service des MIT (48,1%), la chirurgie cardio-vasculaire (41,4%) et la rhumatologie (40,3%) présentent en revanche un pourcentage plus élevé d'antibiothérapies documentées.

#### 4.3.1.3. Qualité du remplissage des ordonnances

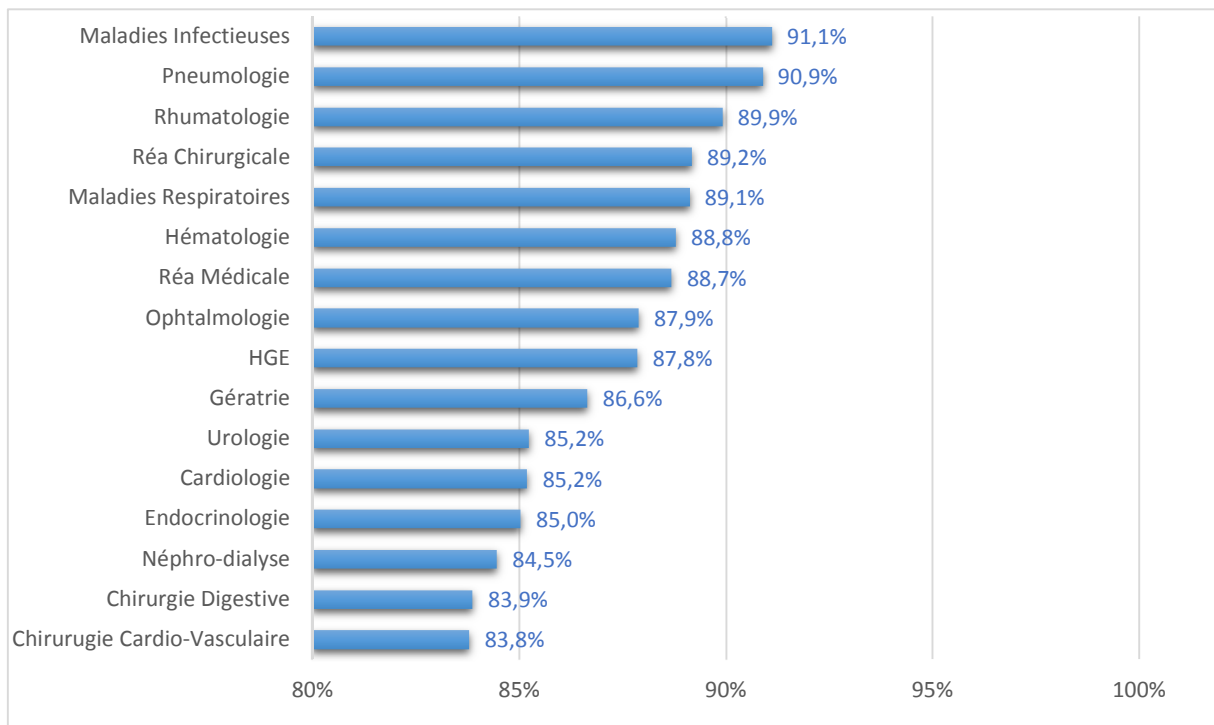
La Figure 15 représente l'évolution du taux moyen de conformité du remplissage pour l'ensemble des services de soins de l'établissement.



**Figure 15 : Evolution du taux moyen de conformité du remplissage des ordonnances entre 2006 et 2012**

Selon les critères définis auparavant, en moyenne **87,4%** des ordonnances antibiotiques validées par la pharmacie pour l'ensemble des services de Brabois Adultes étaient correctement remplies. Au cours de cette période la qualité du remplissage a toujours été supérieure à 80% et est restée constante au cours du temps.

Il existe cependant des différences entre les services (cf. Figure 16)



**Figure 16 : Taux moyen de conformité du remplissage des ordonnances par service de 2006 à 2012**

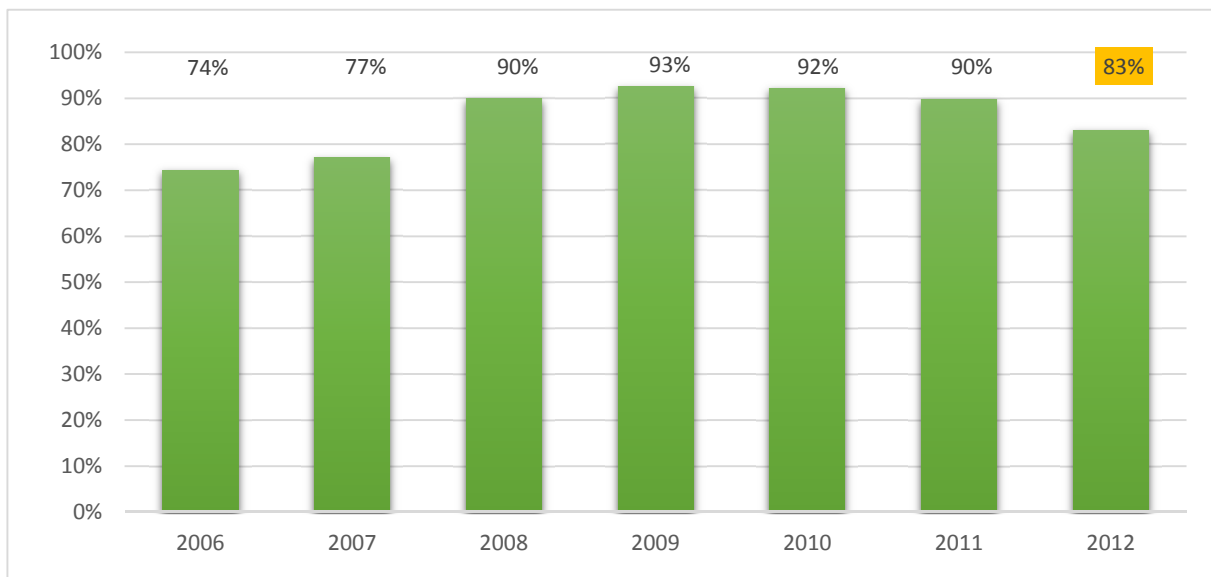
Le taux de conformité du remplissage s'élève à plus de 90% pour les MIT (91,1%) et la Pneumologie (90,9%) et descend en-dessous de 84% pour la Chirurgie Digestive (83,9%) et la Chirurgie Cardio-vasculaire (83,8%) qui sont pourtant deux services parmi ceux qui prescrivent le plus (Figure 12).

Les non-conformités de remplissage des ordonnances antibiotiques concernent essentiellement les prescriptions à visée curative. Les informations les plus souvent mal renseignées sont le foyer infectieux présumé ou identifié et la(les) bactérie(s) isolée(s) ainsi que son(leur) profil de résistance, nécessitant, pour les compléter, la consultation des résultats biologiques, bactériologiques et des comptes-rendus de radiologie ou l'appel au prescripteur.

La voie d'administration est un élément régulièrement oublié qui peut soit être retrouvé par l'interne à l'aide du logiciel Pharma<sup>TM</sup> pour les services en prescription informatisée, soit nécessiter un appel au service.

#### 4.3.1.4. Conformité des prescriptions

Le **taux de conformité** des prescriptions antibiotiques de l'Hôpital Brabois Adultes selon les recommandations locales, nationales et internationales, s'élève en moyenne à **85,6%** tous services confondus. La Figure 17 représente l'évolution de ce taux de conformité au cours de la période d'étude.

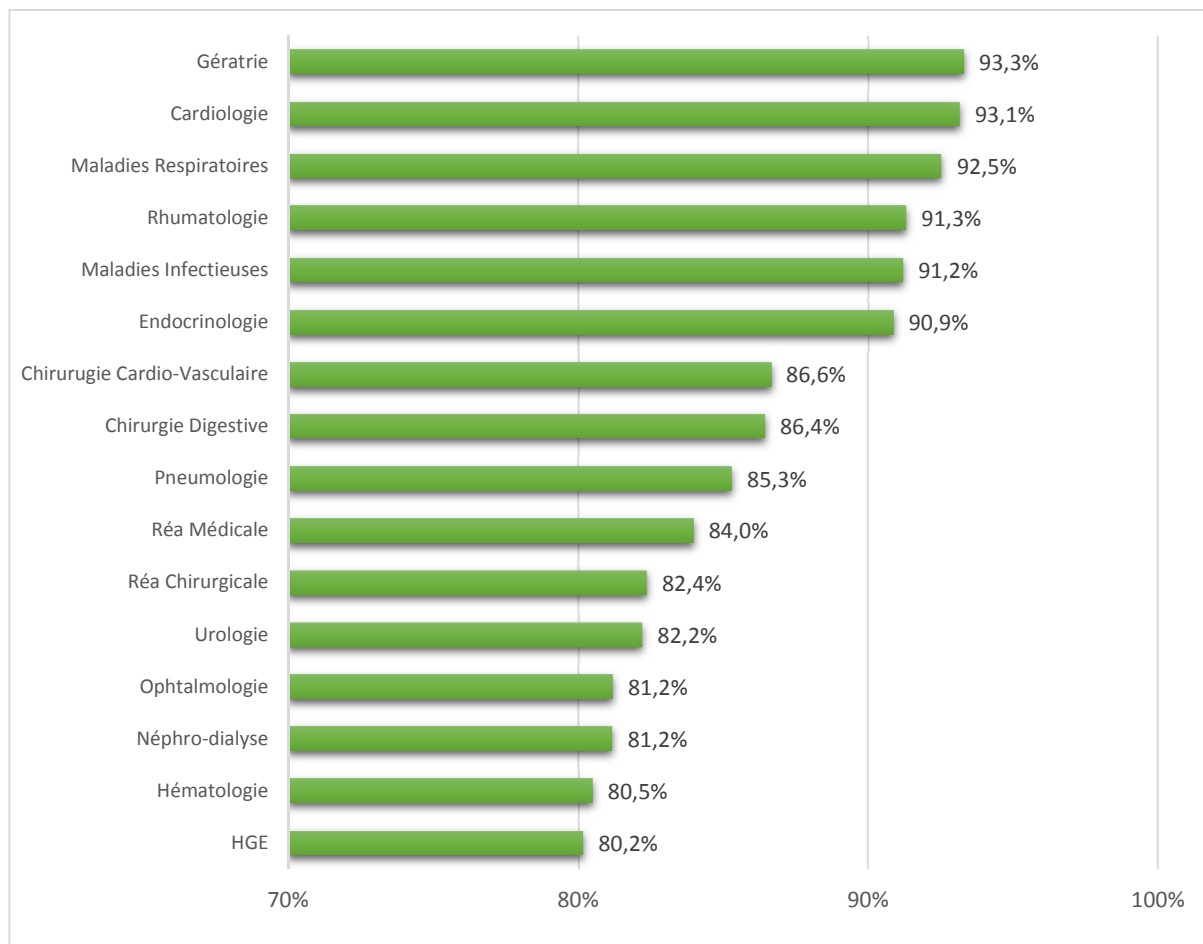


**Figure 17 : Evolution du taux moyen de conformité des prescriptions d'antibiotiques entre 2006 et 2012**

La conformité des prescriptions s'est améliorée rapidement dès la mise en place de la politique actuelle de bon usage des antibiotiques en 2006 pour se stabiliser dès 2008 avec un taux moyen de conformité supérieur à 90%. Ce résultat est encourageant, néanmoins ce taux chute en 2012 à seulement 83% mais reste supérieur au taux de départ. Il est important de déterminer si cette

diminution correspond à une baisse de vigilance des prescripteurs quant à la juste prescription des antibiotiques et/ou à une augmentation de la « sévérité » des cotations faites par l'interne à la pharmacie.

Là encore, il existe des différences selon les services de soins illustrées par la Figure 18.



**Figure 18 : Taux moyen de conformité des prescriptions par service de 2006 à 2012**

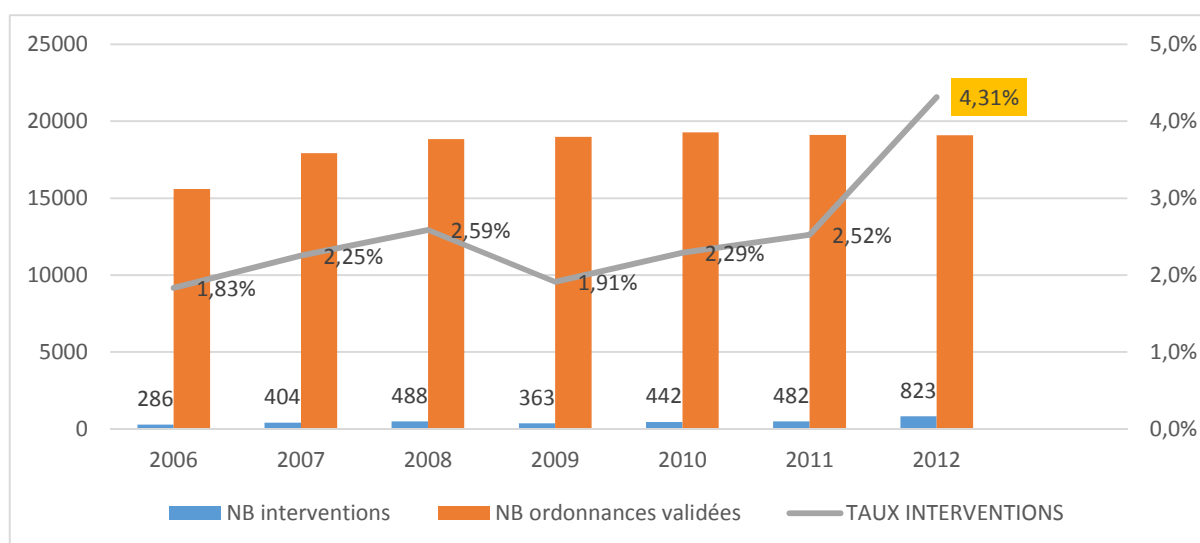
Les différences sont mineures puisque tous les services prescrivent dans plus de 80% des cas des antibiotiques de façon conforme aux recommandations, avec au maximum 93,3% de conformité pour les ordonnances de gériatrie et au minimum 80,2% pour celles d'HGE. Les prescriptions antibiotiques issues du service de MIT sont conformes dans 91,2% des cas.

## 4.3.2. Bilan des Interventions de l'Equipe Opérationnelle en Infectiologie

### 4.3.2.1. Généralités

De 2006 à 2012, **3288** interventions ont été réalisées par les pharmaciens seuls ou par l'EOI pour l'ensemble des services de l'hôpital Brabois Adultes du CHU de Nancy.

La Figure 19 représente, par année, le nombre d'ordonnances validées, le nombre d'interventions réalisées ainsi que le taux d'intervention calculé à partir de ces données.



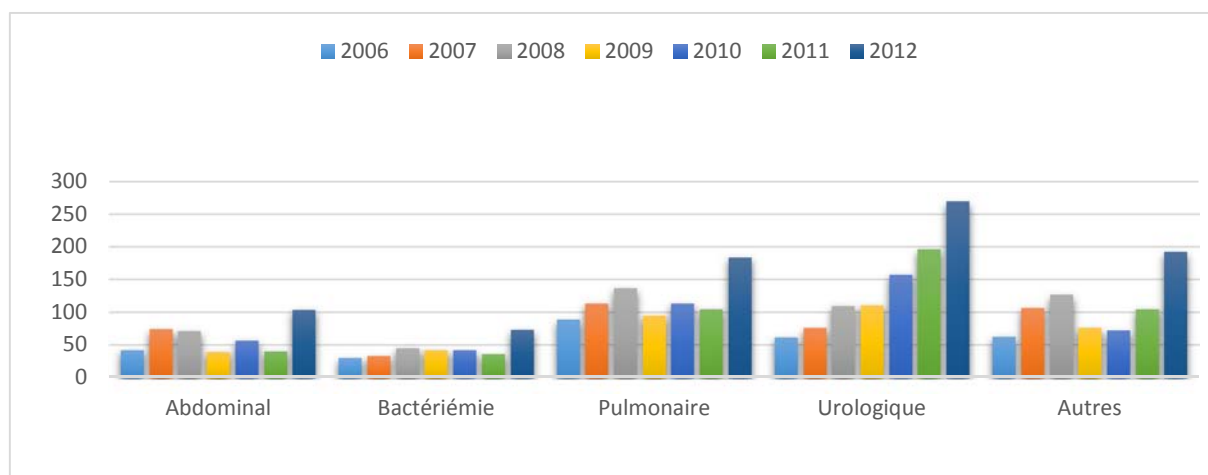
**Figure 19 : Nombre d'interventions par rapport au nombre d'ordonnances validées pour tous les services entre 2006 et 2012 (taux d'intervention %)**

Le nombre d'interventions a augmenté entre 2006 et 2007 pour se stabiliser jusqu'en 2011 à environ 435 par an puis ce nombre a presque doublé en 2012 avec 823 interventions alors que comme nous l'avons vu précédemment, le nombre d'ordonnances validées est stable depuis 2008 (environ 19000/an). Il en résulte un taux d'intervention quasi constant entre 2006 et 2011 (en moyenne 2,2%) et ce taux est presque multiplié par deux en 2012 puisqu'il s'élève à 4,3%. Ce résultat est cohérent avec la baisse de conformité des prescriptions antibiotiques en 2012 mais reste à savoir s'il s'agit réellement d'une baisse de la conformité ou s'il s'agit d'un problème de cotation.

Les données suivantes vont permettre de caractériser les différentes interventions réalisées.

### 4.3.2.2. Foyers infectieux

La figure 20 illustre la répartition des foyers infectieux des prescriptions à l'origine d'interventions et leur évolution entre 2006 et 2012.



**Figure 20 : Répartition des types de foyers infectieux à l'origine d'interventions entre 2006 et 2012**

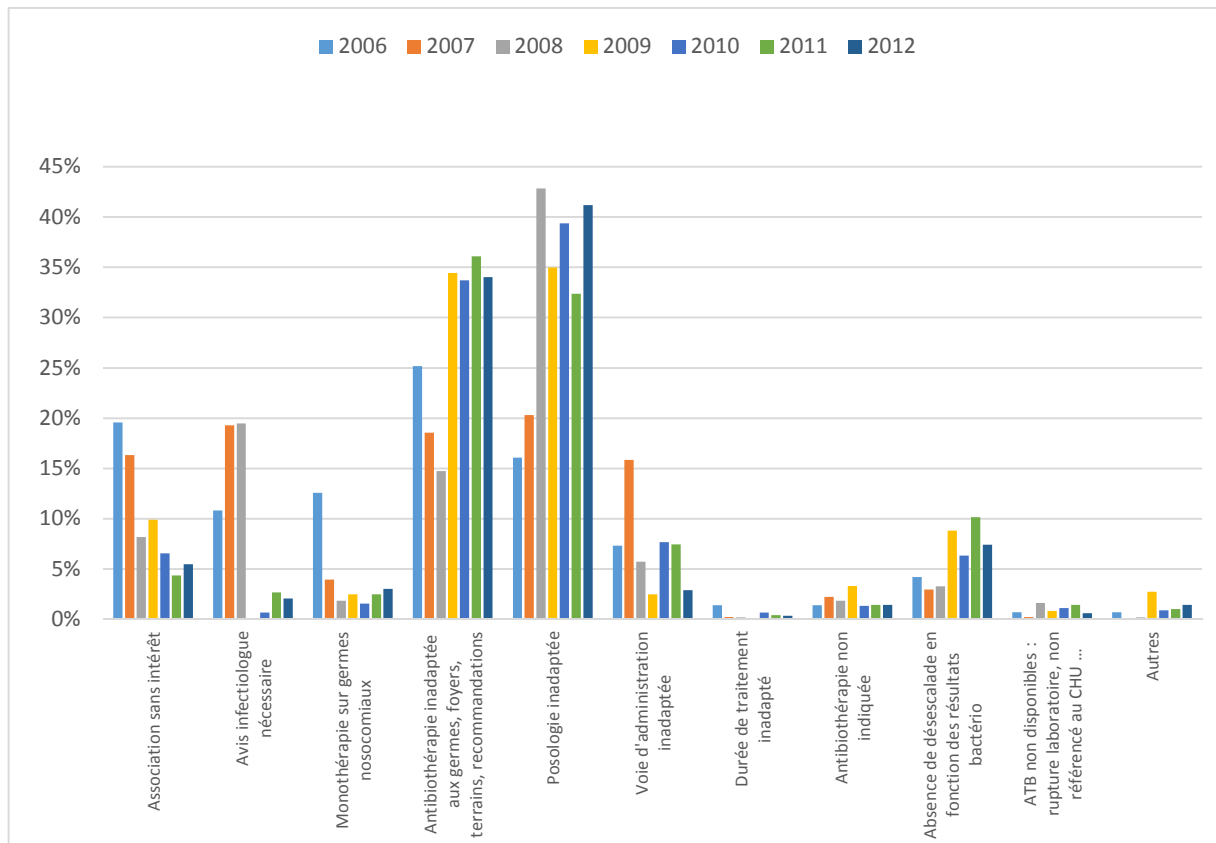
Les interventions réalisées étaient principalement pour des prescriptions faites dans le cadre d'**infections urologiques** (30%), **pulmonaires** (25%), **abdominales** (13%) ou de **bactériémies** (9%).

Les infections les plus fréquentes sont donc celles qui posent le plus de problèmes. En effet, ces infections sont traitées dans tous types de services cliniques dans lesquels les prescripteurs ne sont pas nécessairement experts en infectiologie. Les patients ayant une infection plus rare sont hospitalisés dans des services spécialisés, par exemple les endocardites infectieuses (EI) en cardiologie ou toute autre infection rare et/ou grave en MIT (IOA, EI, ...).

Mise à part l'année 2012, le nombre d'interventions par foyer est constant au cours de l'étude sauf pour les infections urinaires qui sont à l'origine d'un nombre d'interventions qui croît chaque année. Peut-on attribuer cette augmentation à l'émergence des BMR de type BLSE par exemple retrouvées dans les ECBU à l'hôpital et en ville ou au fait que ces infections soient traitées par tous types de prescripteurs dont la formation initiale est insuffisante ?

#### 4.3.2.3. Analyse des causes d'intervention pharmaceutique et/ou de l'équipe opérationnelle d'infectiologie entre 2006 et 2012

La Figure 21 représente la répartition des différents problèmes rencontrés et leur évolution entre 2006 et 2012. Ces résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à l'ensemble des problèmes relevés sur l'année concernée afin de s'affranchir du taux d'intervention doublé en 2012.



**Figure 21 : Répartition des problèmes rencontrés entre 2006 et 2012**

Même si le nombre d'interventions est constant dans le temps (sauf 2012), il existe des modifications de la répartition entre les différents problèmes rencontrés.

Certains types de **problèmes régressent** pouvant signifier que certains messages de bon usage promus par l'EOI ont été acquis par les prescripteurs :

- les « **associations sans intérêt** » représentaient environ **20%** des causes d'intervention en 2006 alors que depuis 2010 elles ne représentent plus que **5%**. Il s'agit essentiellement de l'association d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (associé à une  $\beta$ -lactamine) et d'un imidazolé type métronidazole dans le traitement d'une pneumopathie d'inhalation sans suspicion de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*,
- les « **monothérapies sur bactéries nosocomiales** » ne posent presque plus de problème aujourd'hui (**moins de 5%**) alors qu'elles étaient responsables de **plus de 10%** des interventions en 2006, reflétant la prise de conscience des médecins de la nécessité de traiter ces bactéries par des bithérapies afin de ne pas favoriser l'émergence de résistances,
- les problèmes de « **voie d'administration inadaptée** » ont également diminué de **15%** en 2007 à **moins de 5%** en 2012, résultat d'une action ciblée du relais per os précoce et systématique des fluoroquinolones (expliquant la forte cotation en 2007 puis la baisse



dès 2008). Toutefois nous pouvons également observer une tendance à la ré-augmentation depuis 2010, signifiant qu'il faut maintenir « la pression » auprès des prescripteurs,

- les « **avis infectiologue nécessaires** » sont en forte diminution depuis 2009 en raison de la mise en place en 2008 d'une nouvelle grille plus précise de cotation des problèmes. La diminution de ce type de problèmes peut aussi être le reflet de la plus grande compétence des pharmaciens qui peuvent intervenir davantage seuls devant des prescriptions non conformes.

A l'inverse, d'autres sont **en progression**, il s'agit des problèmes de :

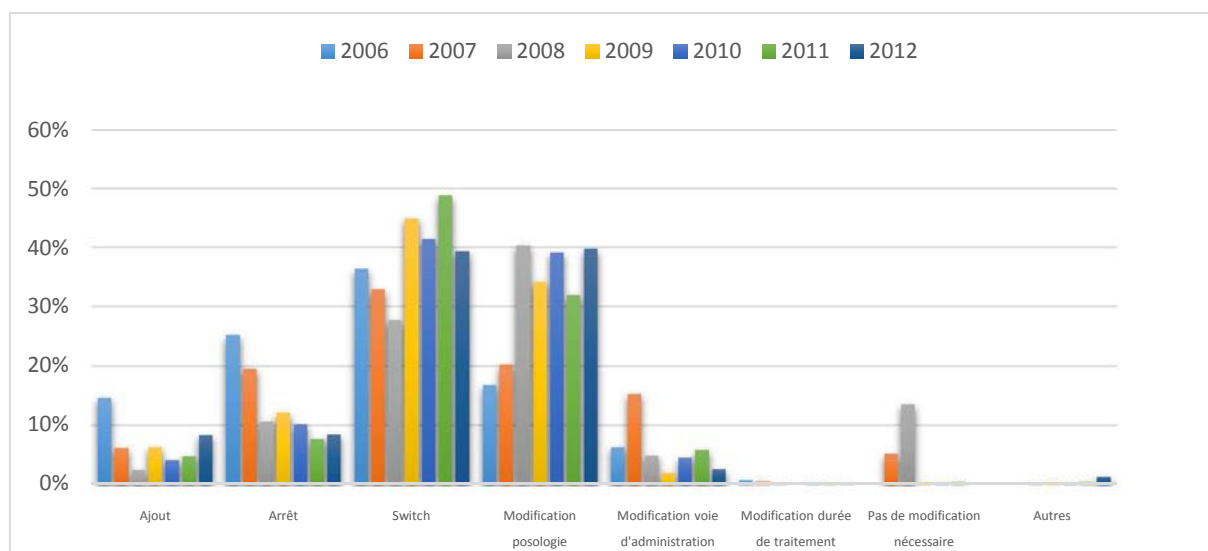
- « **posologie inadaptée** », de 15% en 2006 à en moyenne 38% depuis 2008,
- « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** », de 25% en 2006 à environ 35% depuis 2009,
- « **absence de désescalade en fonction des résultats bactériologiques** », de moins de 5% en 2006 à presque 10% depuis 2009.

Les augmentations de cotation de ces problèmes résultent en partie du report des « avis infectiologue nécessaires » depuis 2009 (absence de « posologie inadaptée » auparavant).

Néanmoins ces **trois problèmes** demeurent les **principales sources d'interventions** en 2012 et représentent à elles seules **plus de 80%** des causes d'interventions, ce qui en font des cibles préférentielles pour les actions à mener à l'issue de ce travail.

Concernant la **durée des traitements antibiotiques**, les résultats montrent un très faible nombre d'interventions, vraisemblablement non pas à cause d'une parfaite adéquation des pratiques aux recommandations mais plutôt à cause de **difficultés de détection**. En effet, l'ordonnance nominative limite la prescription des antibiothérapies probabilistes et documentées à respectivement quatre et dix jours or certaines infections comme les endocardites ou les IOA nécessitent un traitement de plusieurs semaines. Le suivi avec ce support est donc difficile au vue du nombre d'ordonnances validées chaque jour, d'autant que les prescriptions achevées sont régulièrement archivées (au moins une fois par mois) et que les patients peuvent changer de services (rangement des ordonnances par service). Autre facteur limitant au suivi de la durée des antibiothérapies, les traitements instaurés en ville avant hospitalisation du patient (début parfois mal renseigné dans le dossier patient).

La Figure 22 montre les interventions réalisées par l'EOI suite aux problèmes précédemment décrits.



**Figure 22 : Répartition des interventions réalisées pour tous les services entre 2006 et 2012**

De façon attendue, les principaux types d'intervention correspondent aux problèmes les plus souvent rencontrés :

- « **adaptation de posologie** » pour « posologie inadaptée » avec la même augmentation de 2006 à 2008 puis **stabilisation à partir de 2008**,
- « **switch** » pour « antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » et pour « absence de désescalade aux résultats bactériologiques » avec une tendance à l'**augmentation**,
- « **arrêt** » pour « antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » et pour « association sans intérêt » en **diminution** comme le nombre d'associations injustifiées.

Les interventions de type « ajout » ont fortement diminué dès 2007 en raison de la diminution du nombre de « monothérapies sur bactéries nosocomiales ».

La Figure 22 montre un pic de « modification de voie d'administration » en 2007 à mettre en lien avec l'action ciblée de relais per os précoce et systématique des fluoroquinolones la même année.

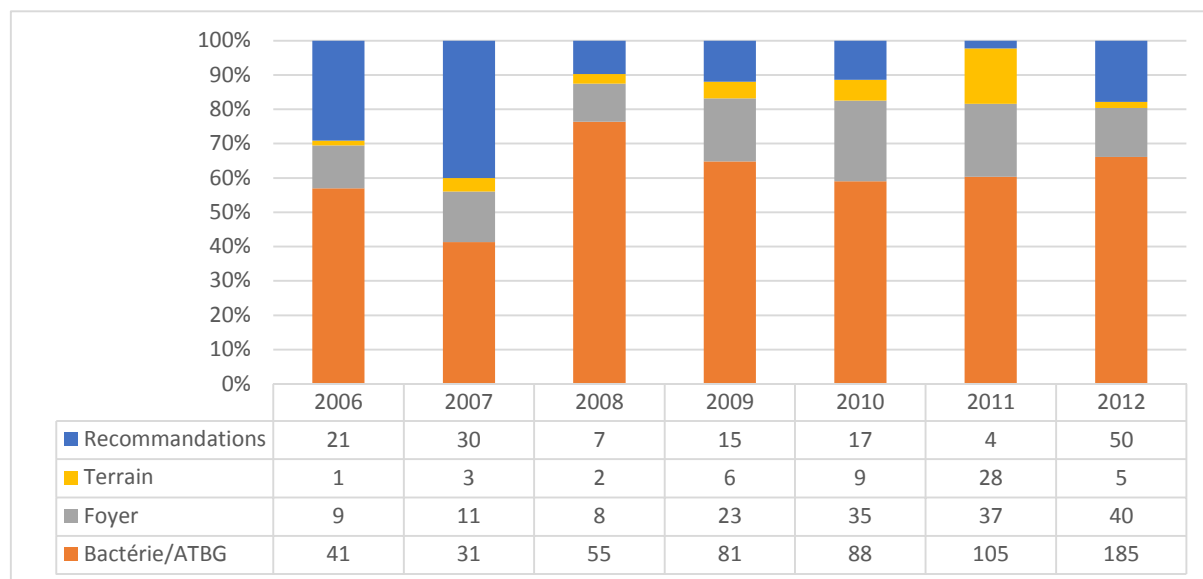
L'ensemble de ces résultats est donc cohérent avec les données précédentes.

Ci-dessous, sont détaillés les deux problèmes les plus fréquemment rencontrés, à savoir une « antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la clinique » et une « posologie inadaptée ».

#### 4.3.2.3.1. *Antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique*

Les problèmes d'« antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » conduisent le plus souvent à un « **switch** » (changement d'antibiotique), dans **85%** des cas par exemple en 2011.

Ce type de problème regroupe diverses situations et peut être subdivisé en quatre sous-types dont la répartition et l'évolution sont illustrées par la Figure 23.



**Figure 23 : Détail des antibiothérapies inadaptées à la bactérie ou à la situation clinique entre 2006 et 2012**

➤ *Sous-type « Bactérie/Antibiogramme (ATBG) »*

Ce sous-type est **le plus fréquent** (entre 40 et 75%) et persiste au cours du temps témoignant d'un défaut de formation des prescripteurs concernant les spectres des antibiotiques. L'antibiothérapie peut être inadaptée soit aux bactéries suspectées dans le cadre d'un traitement probabiliste, c'est-à-dire aux bactéries les plus souvent retrouvées selon le foyer infectieux, soit à la bactérie identifiée (antibiothérapie documentée). Dans ce cas, la résistance de la bactérie à l'antibiotique peut être naturelle comme celle des entérocoques aux céphalosporines de troisième génération ou acquise (selon antibiogramme) comme les entérobactéries productrices de BLSE.

➤ *Sous-type « Foyer »*

Ce sous-type représente **10 à 20%** des problèmes entre 2006 et 2012. L'antibiothérapie peut être adaptée aux bactéries suspectées ou identifiées mais pas au foyer infectieux en raison par exemple d'un problème de diffusion des médicaments (pénicilline M per os en relais d'une bactériémie par exemple) ou d'accessibilité du site (prostate, neuro-méningé, IOA).

➤ *Sous-type « Recommandations »*

Entre 2006 et 2011 nous pouvons observer une **diminution** de l'incidence de ce sous-type de problème (de 35 à moins de 5% en 2001) alors qu'en 2012 une ré-augmentation est à noter (environ 20%).

L'antibiothérapie prescrite peut être efficace sur la(les) bactérie(s) suspectée(s) ou identifiée(s) et diffuser correctement jusqu'au site infectieux sans pour autant correspondre aux recommandations de bon usage. Ce sous-type de problème concerne le plus souvent les fluoroquinolones, par exemple la ciprofloxacine (réservée au traitement des bactéries nosocomiales comme le bacille pyocyanique) prescrite dans le cadre d'une prostatite à *Escherichia coli* sensible à l'ofloxacine.

Pouvons-nous attribuer ce phénomène à une moindre diffusion de l'Antibioguide en 2012 ?

➤ *Sous-type « Terrain »*

La proportion d'antibiothérapie inadaptée au terrain est **stable** entre 2006 et 2012 (environ 5% sauf en 2011). L'antibiothérapie peut être inadaptée au terrain particulier du patient. Par exemple, nous pouvons citer les traitements néphrotoxiques (aminosides et glycopeptides) chez les insuffisants rénaux sévères ou l'utilisation des fluoroquinolones chez les personnes âgées d'autant plus si elles sont déjà atteintes de démence.

#### 4.3.2.3.2. *Posologie inadaptée*

La quasi-totalité des problèmes de posologies inadaptée conduit à une **adaptation** de celle-ci.

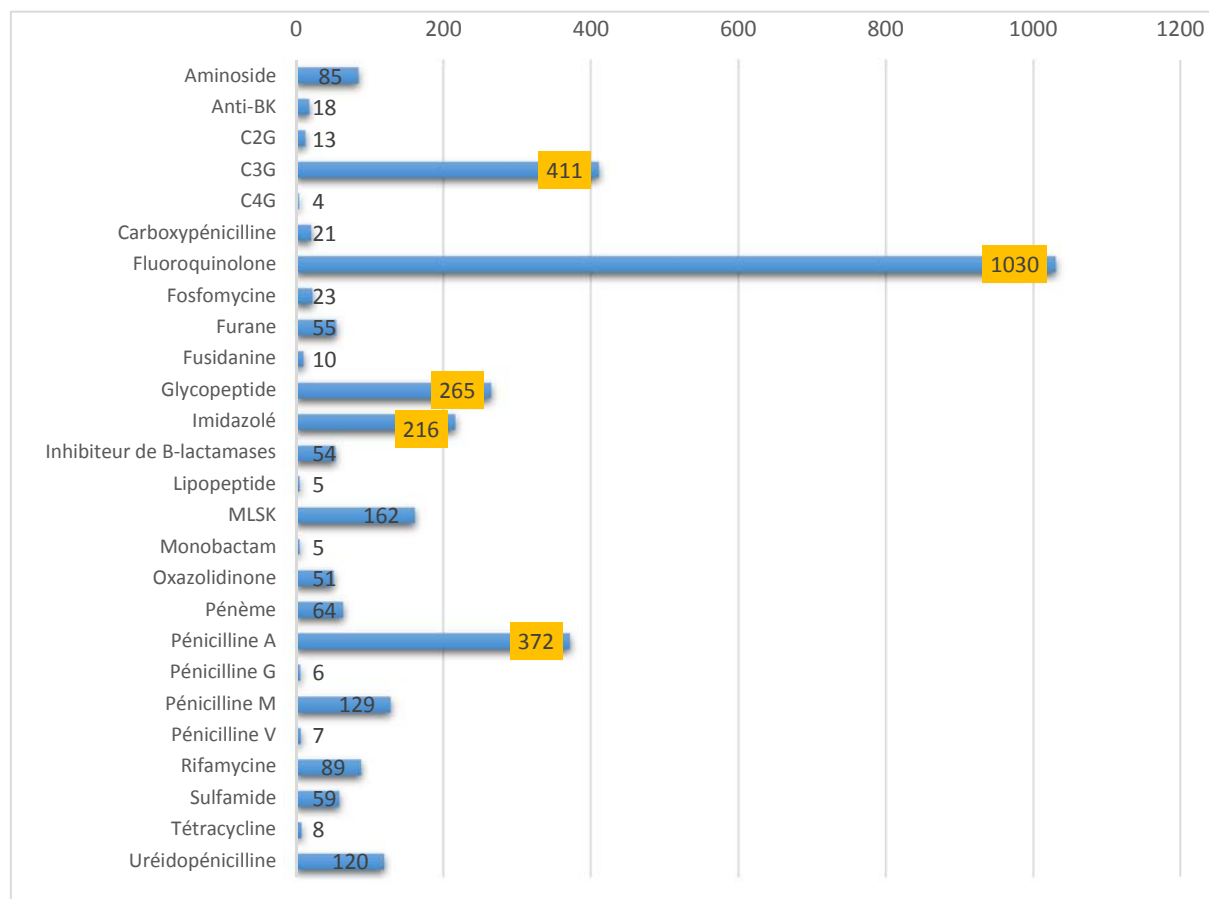
Il existe différentes causes à l'origine de ce type d'interventions, le plus souvent il s'agit d'une **mauvaise ou d'une absence d'adaptation posologique à la fonction rénale** des patients. Par exemple en 2011, les interventions d'adaptation de posologie par l'EOI étaient réalisées dans **34%** des cas chez des insuffisants rénaux.

Les autres causes à l'origine d'une intervention d'adaptation de la posologie sont diverses :

- **erreur de prescription** due à une mauvaise connaissance de l'antibiotique,
- **erreur de calcul** (aminosides en dose-poids),
- **confusion** entre molécules (cefotaxime/ceftriaxone, gentamycine/amikacine, ciprofloxacine IV/PO),
- **mauvaise ou absence d'adaptation aux dosages sériques** (glycopeptides),
- posologie insuffisante pour un foyer profond ou une infection grave (IOA, EI),
- adaptation de posologie chez des patients non insuffisants rénaux,
- mauvaise ou absence d'adaptation de posologie à l'insuffisance hépatique,
- terrain particulier (obésité, dénutrition, âge).

#### 4.3.2.4. Classes thérapeutiques

L'ensemble des classes thérapeutiques d'antibiotiques peuvent être à l'origine des interventions de l'EOI néanmoins la répartition entre les différentes classes est très hétérogène (Figure 24).



**Figure 24 : Répartition du nombre d'interventions par classes thérapeutiques réalisées entre 2006 et 2012**

En effet certaines molécules peu prescrites n'amènent que très rarement à une intervention comme les lipopeptides ou les tétracyclines (moins de dix entre 2006 et 2012). À l'inverse seulement un tiers des classes thérapeutiques (dix) sont à l'origine de 96% des interventions et cinq représentent à elles seules 70% des interventions. Il s'agit des **fluoroquinolones**, des **C3G**, des **pénicillines A**, des **glycopeptides** et des **imidazolés**.

Ces classes thérapeutiques à l'origine de nombreuses interventions sont aussi les plus consommées. Depuis 2006, la répartition des consommations des différentes classes thérapeutiques est toujours la même au CHU de Nancy. Les pénicillines sont les plus consommées (280 DDJ/1000JH en moyenne), suivies par les céphalosporines/carbapénèmes (110 DDJ/1000JH en moyenne) puis les fluoroquinolones (105 DDJ/1000JH en moyenne) et enfin les « autres antibiotiques » comprenant notamment les glycopeptides et les imidazolés (95 DDJ/1000JH en moyenne). Toutefois, une diminution marquée de la consommation des fluoroquinolones et des « autres antibiotiques » a été observée entre 2006 et 2011.

Par la suite, nous allons décrire plus en détails l'évolution du nombre d'interventions entre 2006 et 2012 et les types de problèmes rencontrés avec ces classes à l'exception des imidazolés qui étaient surtout incriminés dans les « associations sans intérêt » avec les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases avant 2010.

#### 4.3.2.4.1. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont les antibiotiques qui posent le plus de problème avec **plus de 30%** des interventions réalisées depuis 2006. Le nombre d'interventions liées à la prescription des fluoroquinolones est en augmentation constante depuis 2009 (Figure 25).

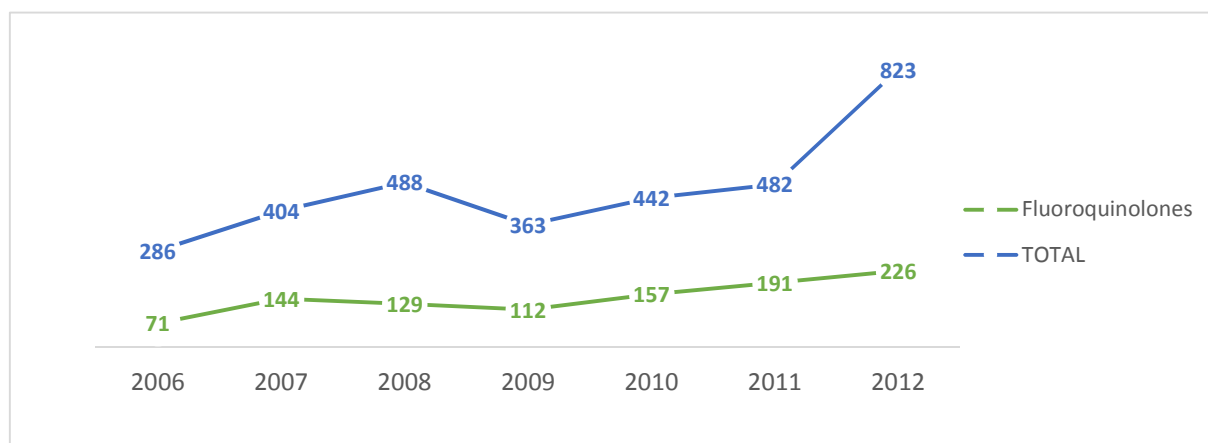


Figure 25 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les fluoroquinolones entre 2006 et 2012

La Figure 26 représente l'évolution des causes des interventions liées aux fluoroquinolones.

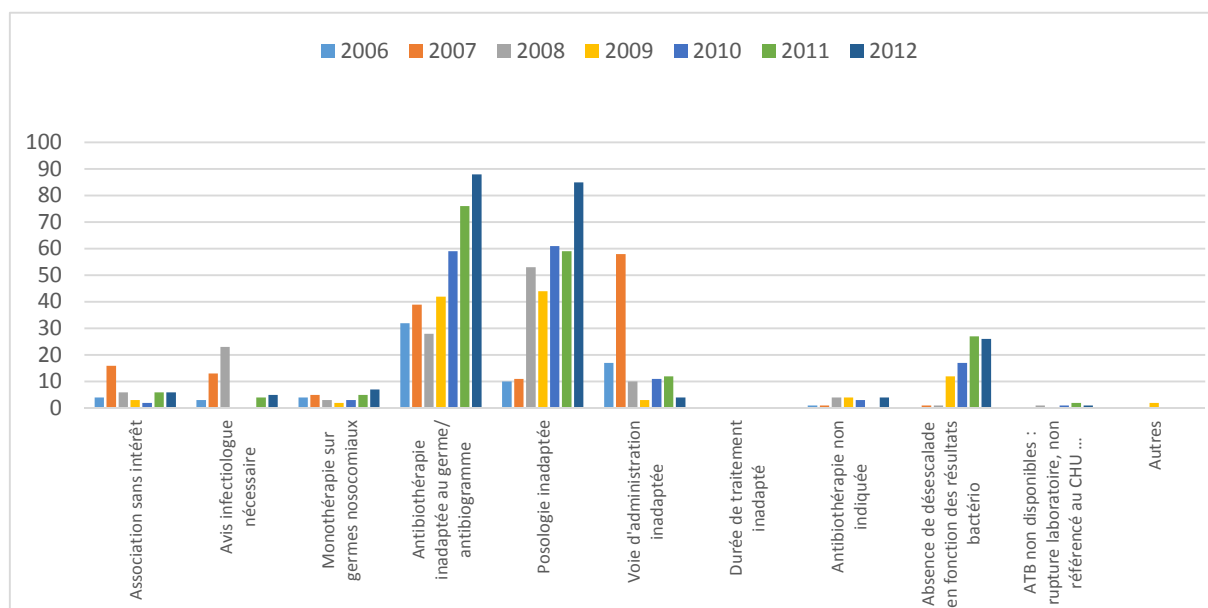


Figure 26 : Evolution des problèmes rencontrés avec les prescriptions de fluoroquinolones de 2006 à 2012

Le principal problème rencontré est une « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** », et l'**augmentation** constante du nombre d'interventions depuis 2009 (Figure 26) explique en partie l'évolution du nombre total d'interventions pour cette classe.

Il s'agit essentiellement de problèmes liés à la **résistance des bactéries** à ces molécules :

- résistances acquises (selon antibiogramme),
- résistance naturelle des entérocoques et streptocoques à l'ofloxacin et à la ciprofloxacine,
- résistance naturelle de *Pseudomonas aeruginosa* à l'ofloxacin.

Un certain nombre d'interventions concerne une inadéquation aux recommandations locales, par exemple la prescription de ciprofloxacine en première intention dans le traitement des prostatites à la place de l'ofloxacin ou l'utilisation de la lévofloxacine pour des infections autres que pulmonaire et ce sans justification bactériologique.

Il existe également des erreurs liées au **foyer infectieux** comme l'utilisation de la norfloxacine pour le traitement des prostatites à bactérie sensible.

Le deuxième problème le plus fréquemment rencontré avec la prescription des fluoroquinolones est celui des « **posologies inadaptées** ». Leur nombre est **constant** depuis 2007, excepté une forte augmentation en 2012 (Figure 26). A l'origine des interventions d'adaptations de posologie, on retrouve principalement :

- une mauvaise adaptation chez l'**insuffisant rénal** (50% en 2011) ou chez la **personne âgée**,
- une confusion entre les posologies de l'ofloxacin et de la ciprofloxacine,
- une confusion entre les posologies de la ciprofloxacine injectable et voie orale,
- une confusion entre les posologies de la lévofloxacine selon les différents foyers infectieux,
- une posologie insuffisante des fluoroquinolones dans des infections profondes de type IOA.

La **voie d'administration** n'est que faiblement à l'origine d'interventions de l'EOI sauf en **2007**, année de l'**action ciblée sur le relais PO précoce et systématique** de ces molécules. La diminution de ce type de problème au cours des autres années signifie-t-elle une amélioration des pratiques ou plutôt un défaut de détection ?

Les « **absences de désescalade en fonction des résultats bactériologiques** » posent **de plus en plus** problème depuis 2009 (Figure 26), essentiellement pour les infections urinaires et ce, pour l'ensemble des services. Il s'agit par exemple de l'utilisation de la ciprofloxacine pour des infections à bactéries sensibles à l'ofloxacin ou de la prescription de fluoroquinolones sur des infections à entérobactéries sensibles à l'amoxicilline.

Les autres problèmes rencontrés avec les fluoroquinolones sont beaucoup moins fréquents et correspondent à des situations complexes nécessitant l'avis d'un infectiologue.

#### 4.3.2.4.2. Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

La deuxième classe thérapeutique la plus incriminée dans les interventions de l'EOI entre 2006 et 2012 sont les C3G. Le nombre d'interventions est **stable jusqu'en 2011** et est doublé en 2012 (cf. Figure 27).

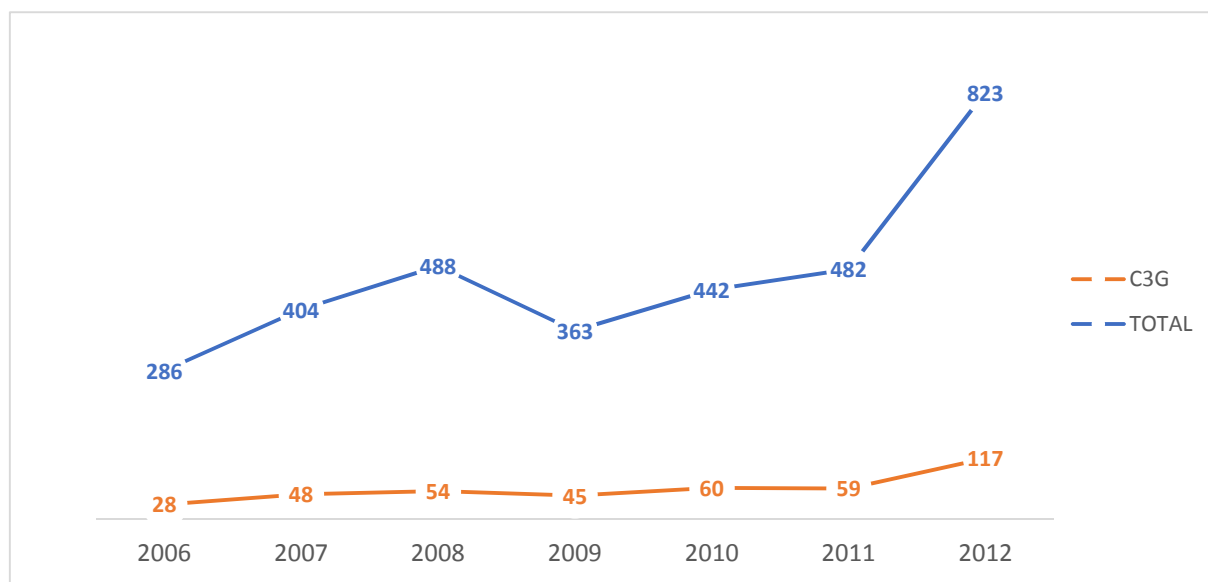


Figure 27 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les C3G entre 2006 et 2012

Les problèmes d' « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » sont majoritaires avec les C3G (supérieurs à 50%), leur nombre est en augmentation depuis 2006 et a doublé entre 2011 et 2012. Les interventions portent sur :

- leur prescription dans des infections à bactéries résistantes comme les entérobactéries à céphalosporinases hyperproduites ou à BLSE, les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, les staphylocoques résistant à la méticilline,
- l'utilisation des C3G per os pour le traitement de sites infectieux où elles ne diffusent pas suffisamment comme la prostate,
- la prescription non recommandée de la ceftriaxone en antibioprofylaxie.

Environ un quart des problèmes liés aux prescriptions de C3G sont des problèmes de « **posologie inadaptée** » qui concernent :

- la confusion entre les posologies usuelles de ceftriaxone (dose unique journalière) et de cefotaxime,
- des sites infectieux nécessitant une posologie plus élevée (neuro-méningé, IOA,...),
- une mauvaise adaptation à la fonction rénale des patients.

Les « associations sans intérêt » entre  $\beta$ -lactamines par exemple semblent être en diminution alors que les « absences de désescalades thérapeutiques » progressent pour les infections à BGN multi-sensibles et à streptocoques sensibles à l'amoxicilline.



#### 4.3.2.4.3. Pénicillines A

L'évolution du nombre d'interventions liées aux pénicillines A, illustrée par la Figure 28, est également similaire à l'évolution générale entre 2006 et 2012.

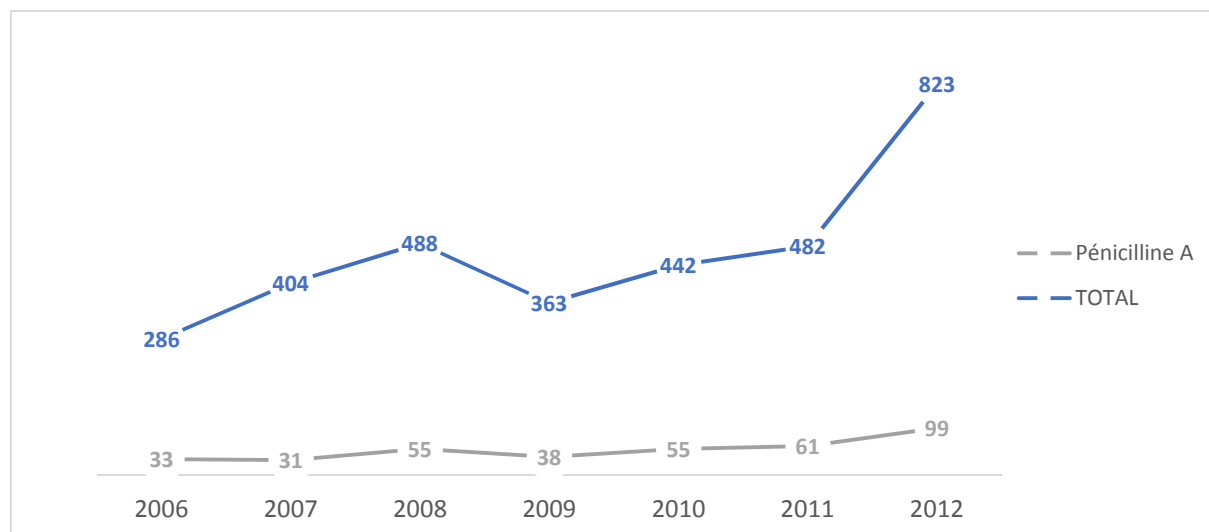


Figure 28 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les pénicillines A entre 2006 et 2012

Les « **antibiothérapies inadaptées à la bactérie ou à la situation clinique** » et les « **posologies inadaptées** » représentent chacune un tiers des problèmes rencontrés avec les prescriptions de pénicillines A.

L'antibiothérapie est inadaptée soit :

- à la **bactérie suspectée** (amoxicilline seule pour une infection abdominale ou une pneumopathie d'inhalation donc avec suspicion de bactéries anaérobies),
- à la **bactérie retrouvée** sur l'antibiogramme,
- au **site** de l'infection comme l'amoxicilline per os prescrite dans le cadre d'une prostatite, à entérocoque par exemple, alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques per os diffusant mieux dans le tissu prostatique.

Les problèmes de posologie rencontrés avec les pénicillines A correspondent à :

- une mauvaise adaptation à la **fonction rénale**,
- à une posologie insuffisante dans le traitement des prostatites, des endocardites ou des bactériémies,
- des erreurs de posologie de l'amoxicilline dans les schémas d'éradication d'*Helicobacter pylori* ou en antibioprofylaxie.

Les pénicillines A sont également parfois prescrites en redondance avec d'autres  $\beta$ -lactamines à spectre plus large comme les uréidopénicillines, avec des glycopeptides (infections cutanées) ou avec des fluoroquinolones (infections urinaires).

#### 4.3.2.4.4. Glycopeptides

Le nombre d'intervention incriminant les glycopeptides suit la même évolution de 2006 à 2012 que le nombre total d'interventions toutes classes confondues comme le montre la Figure 29.

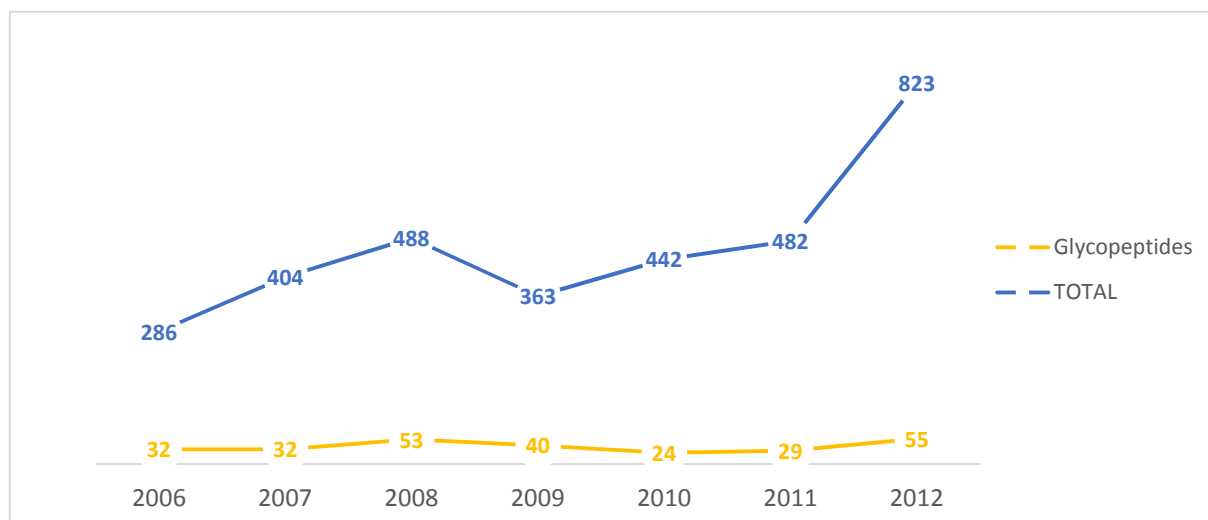


Figure 29 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les glycopeptides entre 2006 et 2012

**Plus de 30%** des problèmes rencontrés avec les glycopeptides sont liés à une « **posologie inadaptée** » due à :

- une **mauvaise adaptation** chez les **insuffisants rénaux** et surtout aux **dosages sériques**,
- la posologie incorrecte de la vancomycine utilisée PO, en deuxième intention dans le traitement des colites pseudomembraneuses à Clostridium difficile, soit à cause de la confusion avec la posologie du métronidazole utilisé en première intention soit à cause d'une adaptation inutile au poids ou à la fonction rénale du patient,
- des posologies incohérentes avec les spécialités commercialisées (calcul dose-poids non arrondi ou mauvaise adaptation après dosage sérique ; par exemple vancomycine passée de 1g à 1,4g pour dosage sérique insuffisant au lieu de 1,5g).

Les « **antibiothérapies inadaptées** » représentent environ **20%** des interventions concernant les glycopeptides, ce qui est stable sauf en 2012, sont en cause :

- des bactéries résistantes (selon antibiogramme),
- des prélèvements plurimicrobiens,
- un terrain particulier du patient (insuffisance rénale),
- une inadéquation aux recommandations (la teicoplanine étant réservée aux patients insuffisants rénaux car induit un surcoût par rapport à la vancomycine).

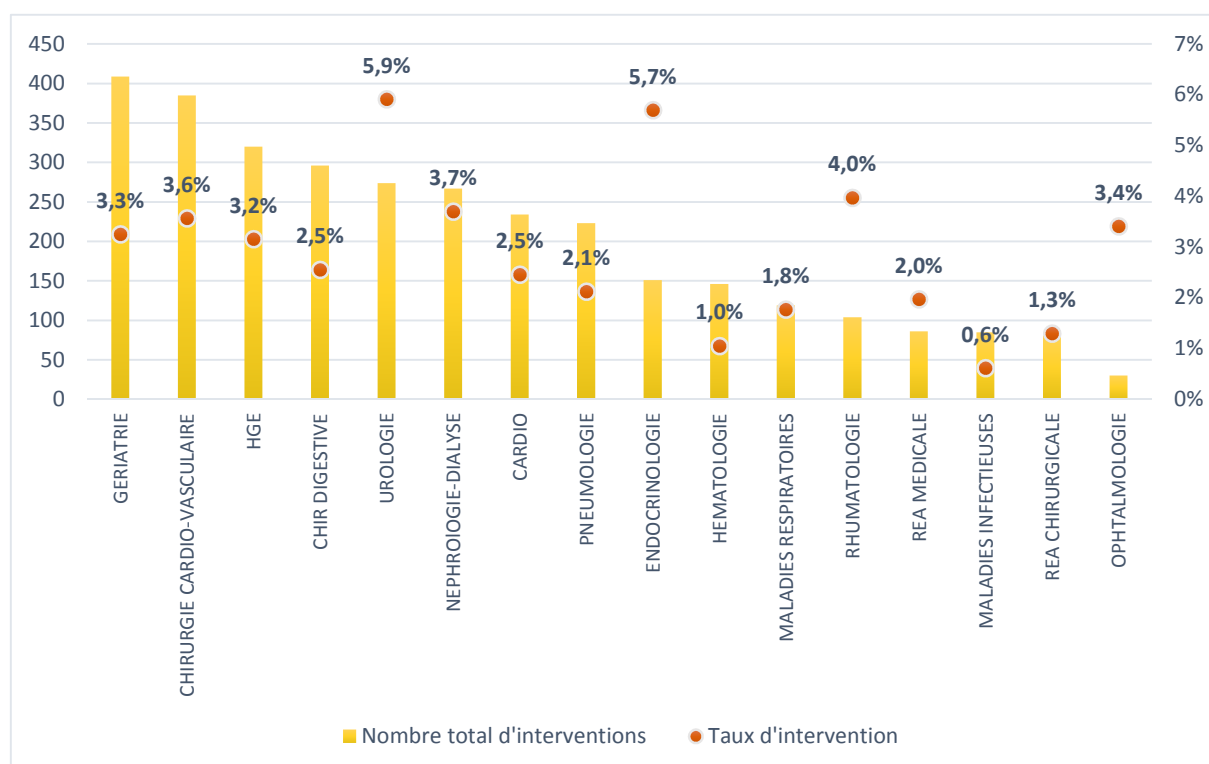
Les « **absences de désescalade thérapeutique** » représentent également **20%** des problèmes liés aux prescriptions de glycopeptides. Il s'agit essentiellement de prescriptions pour des

infections à staphylocoques sensibles à la méticilline mais aussi pour des infections à streptocoques ou entérocoques sensibles à l'amoxicilline ou à une autre  $\beta$ -lactamine.

Les glycopeptides sont prescrits dans **10%** des cas dans des situations complexes sur le plan clinique ou microbiologique nécessitant l' « avis de l'infectiologue » (IOA plurimicrobiennes par exemple).

#### 4.3.2.5. Services de soins

La Figure 30 représente le nombre total d'interventions réalisées par service (par ordre décroissant) entre 2006 et 2012 ainsi que le taux d'intervention correspondant (nombre d'interventions rapporté au nombre d'ordonnances validées).



**Figure 30 : Nombre total d'interventions et taux d'intervention par service entre 2006 et 2012**

Le taux d'intervention moyen tous services confondus s'élève à 2,9%. Par contre il existe des disparités entre les services, en effet ce taux est de 5,9% au maximum pour l'urologie et de 0,6% au minimum pour les MIT.

A partir du nombre total et du taux d'interventions, ce graphique nous permet de définir trois groupes de services cliniques selon « le risque de mauvais usage des antibiotiques » permettant de cibler et de hiérarchiser les actions futures :

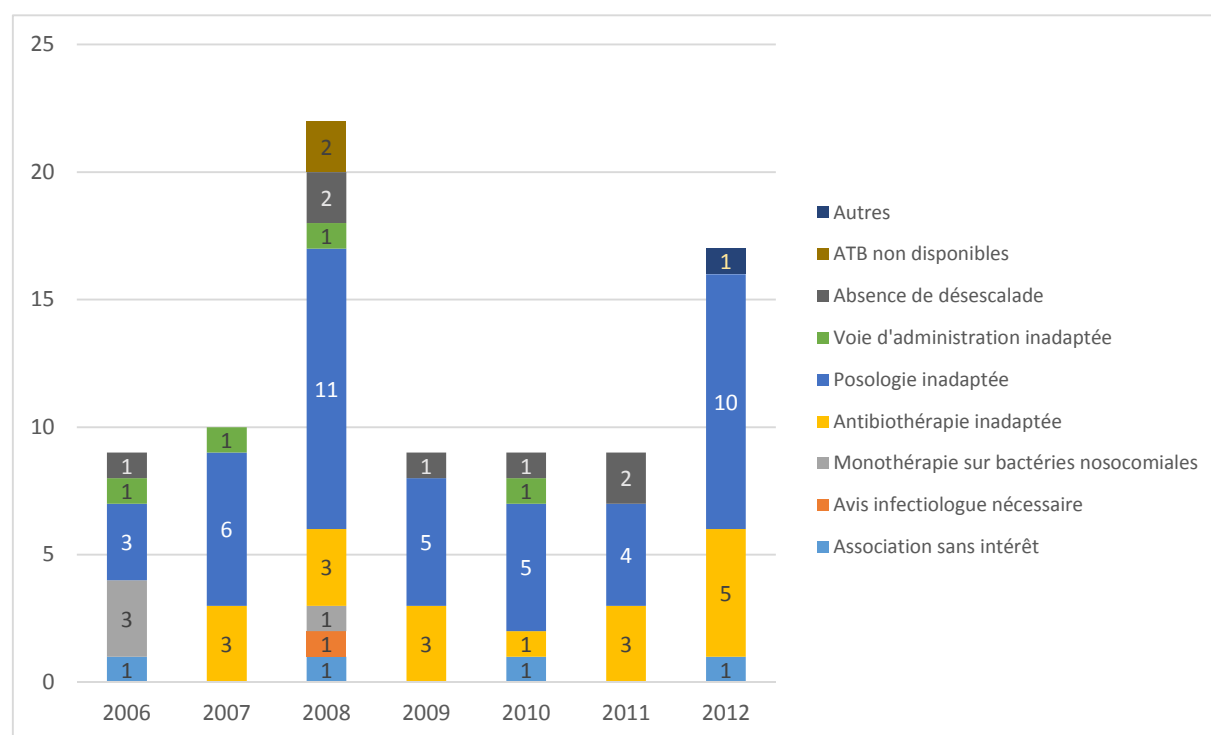
- « **services à risque élevé** » : services à l'origine de nombreuses interventions de l'EOI et avec un taux élevé d'intervention (urologie, néphrologie-dialyse et chirurgie cardio-vasculaire),
- « **services à risque intermédiaire** » : services ayant un taux d'intervention acceptable mais donnant lieu à de nombreuses interventions (gériatrie et HGE),
- « **services à faible risque** » : services à l'origine d'un nombre limité d'interventions mais ayant un taux d'intervention élevé (endocrinologie, rhumatologie et ophtalmologie).

Les autres services (environ la moitié) ne semblent pas présenter de risque particulier, néanmoins les efforts sont à poursuivre afin de maintenir ces résultats dans le temps.

#### 4.3.2.5.1. Service de référence : Maladies Infectieuses et Tropicales

Avec 13806 ordonnances validées et seulement 85 interventions entre 2006 et 2012 (soit le taux d'intervention le plus bas à 0,6%) et un taux de conformité des prescriptions antibiotiques supérieur à 90%, le service de MIT constitue logiquement le service de référence quant au bon usage des antibiotiques. Les ordonnances antibiotiques de ce service sont également bien remplies (91%) et sont faites dans 50% des cas sur documentation bactériologique.

La Figure 31 montre la répartition des problèmes à l'origine d'interventions sur les prescriptions de MIT ainsi que leur évolution entre 2006 et 2012.



**Figure 31 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de MIT de 2006 à 2012**

Le nombre d'interventions pour ce service est donc relativement **stable** depuis 2006 et inférieur à dix interventions par an sauf en 2008 et en 2012 où le nombre de prescriptions avec « posologie inadaptée » est doublé par rapport aux autres années.

Quelle que soit l'année, les interventions réalisées par l'EOI concernent essentiellement des problèmes de « **posologie inadaptée** » (**plus de 50%** des interventions depuis 2007).

Les problèmes d'« **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » représentent **20%** de l'ensemble des interventions réalisées à partir des prescriptions de MIT mais ne s'élève qu'à 18 au total pour les 7 années étudiées. Ces interventions ne concernent que des antibiothérapies inadaptées à la bactérie après identification.

Seules sept « absences de désescalades thérapeutiques » ont été observées depuis 2006.

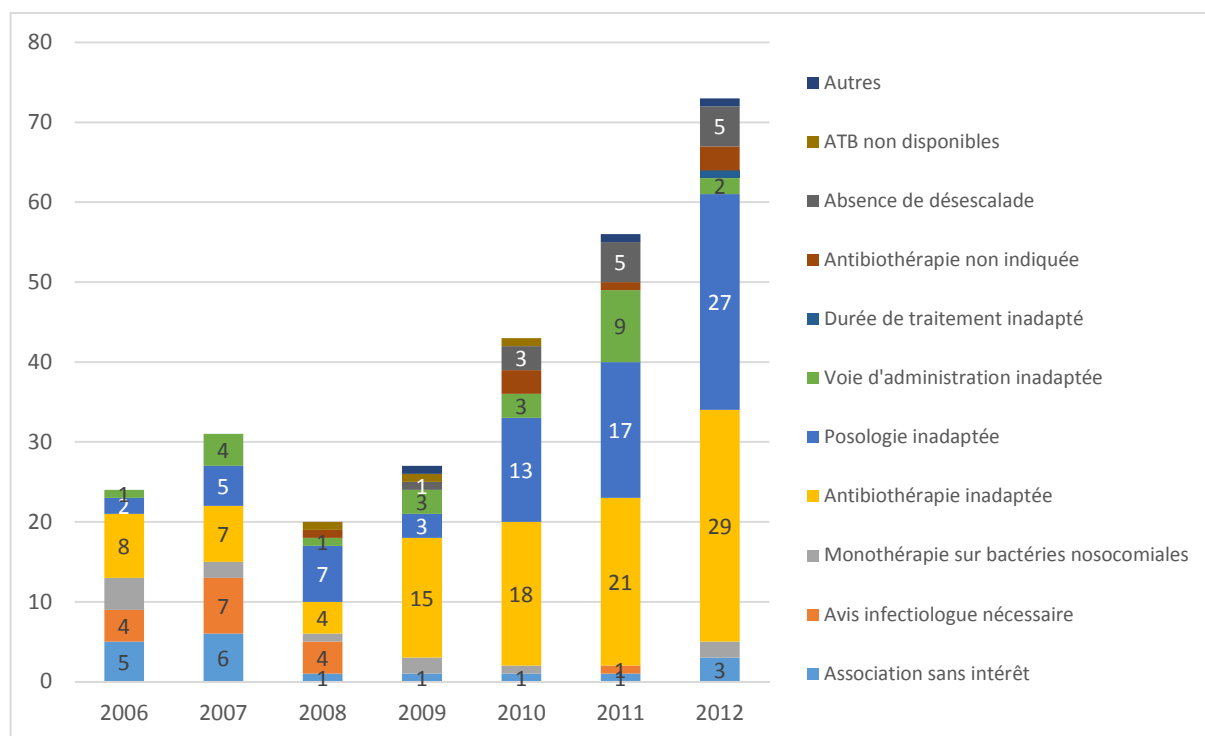
L'ensemble de ces interventions est donc négligeable étant donné le volume de prescription des MIT et correspondent vraisemblablement le plus souvent à des erreurs commises par des internes ou au fait que l'EOI ait pu consulter les résultats bactériologiques avant le prescripteur (« antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » et « absence de désescalade »).

#### 4.3.2.5.2. *Services à risque élevé : nombreuses interventions et taux d'intervention élevé*

##### ➤ *Urologie*

Avec 4364 ordonnances émises entre 2006 et 2012 qui conduisent dans **5,9%** des cas à une intervention, l'urologie présente le taux d'intervention le plus élevé des services de l'hôpital Brabois Adultes. La qualité du remplissage et la conformité de prescriptions aux référentiels sont également inférieures à la moyenne. Par contre les antibiotiques sont prescrits dans 30% des cas avec documentation bactériologique.

La Figure 32 montre que les interventions faites par l'EOI, pour les prescriptions antibiotiques de ce service, sont en **augmentation** depuis 2008.



**Figure 32 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service d’Urologie de 2006 à 2012**

Les interventions les plus fréquentes concernent des problèmes :

- d’ « **antibiothérapie inadaptée** » (37%),
- de « **posologie inadaptée** » (27%), notamment des fluoroquinolones,
- de « **voie d’administration inadaptée** » (8%).

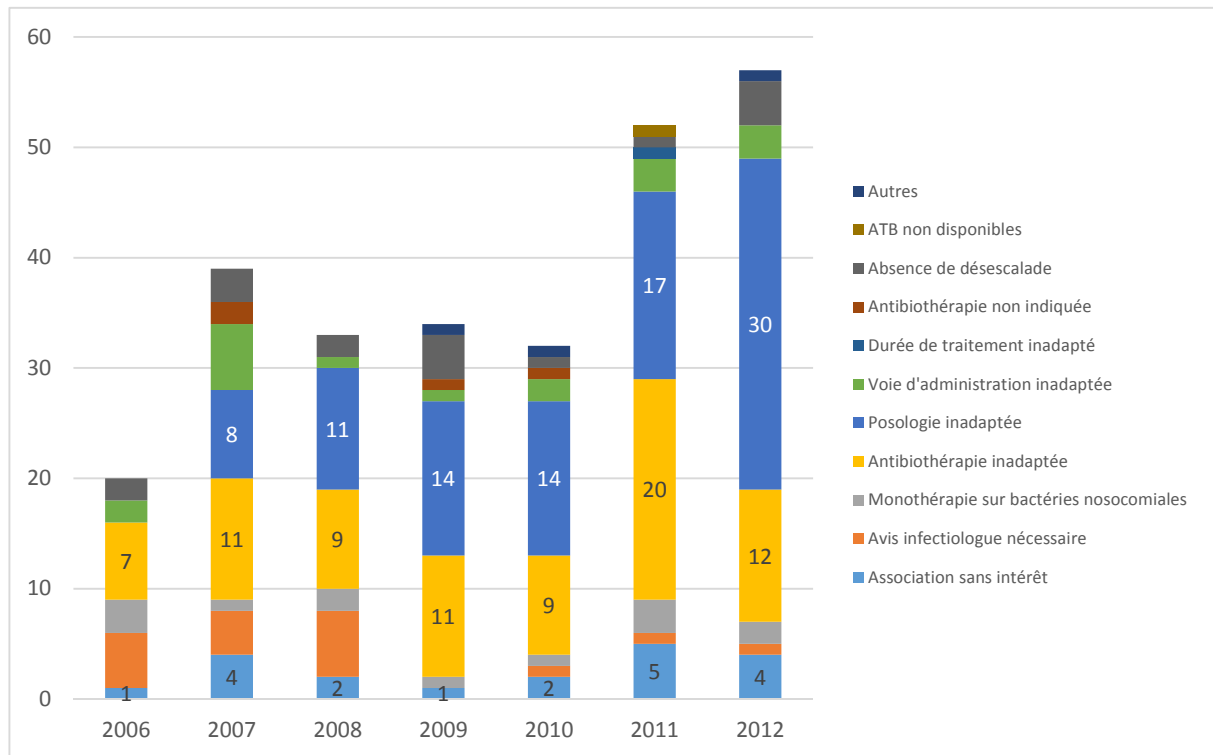
Les deux premiers sont **en progression** ces dernières années comme les problèmes d’ « absence de désescalade » alors que les « avis infectiologue nécessaires » et les « associations sans intérêt » diminuent.

Au total, il n’y a pas d’amélioration des prescriptions antibiotiques de ce service et il y a même une **dégradation de la qualité** de celles-ci depuis 2010.

### ➤ *Néphrologie-dialyse*

Avec 7218 ordonnances antibiotiques validées et 267 interventions de l’EOI entre 2006 et 2012, le service de néphrologie-dialyse a un taux d’intervention de **3,7%**. La qualité de remplissage des ordonnances de ce service et leur conformité aux référentiels de bon usage sont inférieures à la moyenne néanmoins une documentation bactériologique est disponible dans presque 40% des cas.

L’évolution depuis 2006 et la répartition des causes d’interventions pour ce service sont représentées sur la Figure 33.



**Figure 33 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Néphrologie-dialyse de 2006 à 2012**

Le nombre d'interventions comme le nombre de prescriptions émises, étaient stables entre 2007 et 2010 avec en moyenne 35 interventions par an. En 2011 et 2012, nous avons pu constater une **augmentation** à 55 interventions en moyenne par an. Là encore, il semblerait que la qualité des prescriptions antibiotiques se soit dégradée.

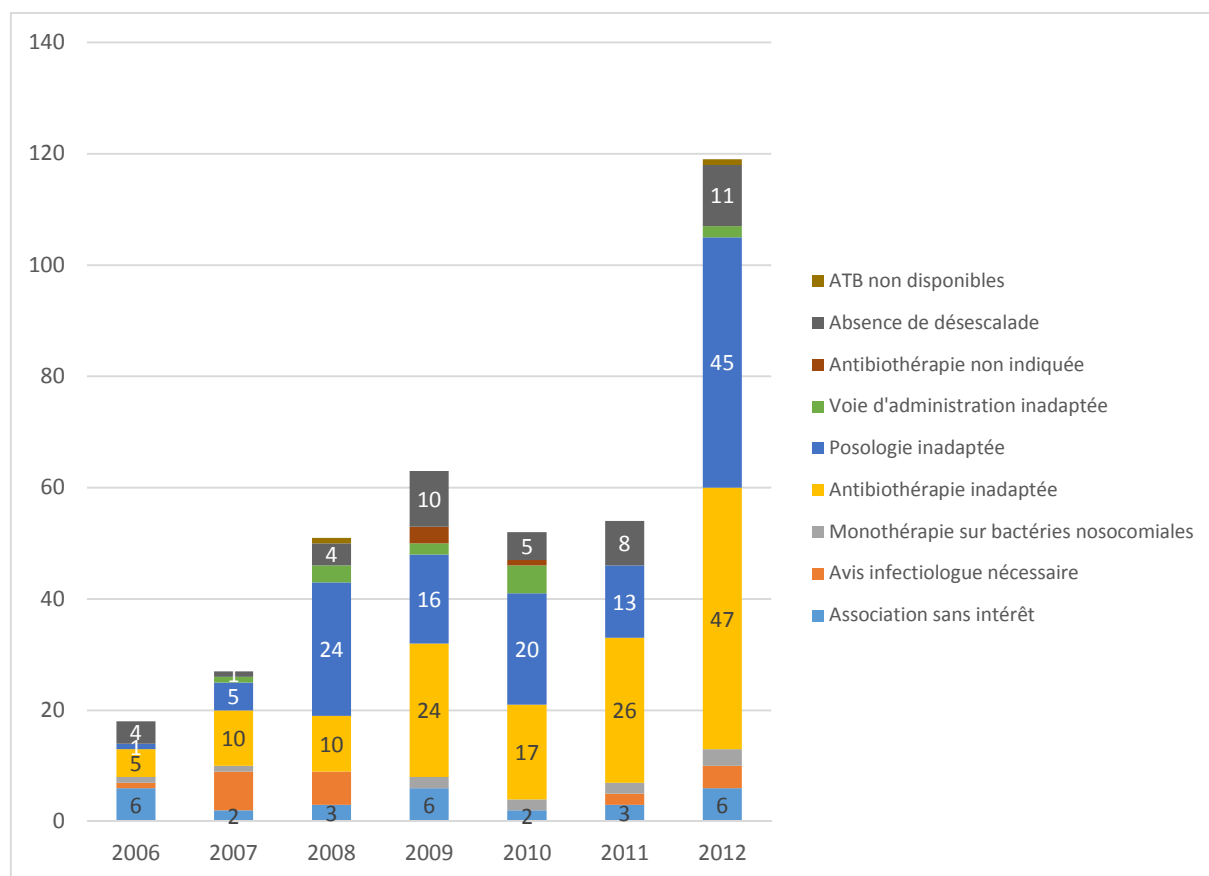
Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont :

- une « **posologie inadaptée** » (35%, mauvaise adaptation à la fonction rénale le plus souvent),
- une « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » (30%),
- une « **association sans intérêt** » (7%).

### ➤ *Chirurgie cardio-vasculaire*

Le service de chirurgie cardio-vasculaire, avec plus de 10000 ordonnances validées entre 2006 et 2012, est un des plus gros prescripteurs d'antibiotiques. Au cours de cette période, **3,6%** des prescriptions de ce service ont conduit à une intervention de l'EOI. Les prescriptions antibiotiques de ce service sont conformes aux référentiels dans 86,6% des cas (légèrement supérieur à la moyenne) et sont documentées dans plus de 40% des cas. Par contre le remplissage des ordonnances est de mauvaise qualité.

La Figure 34 illustre la répartition des différents problèmes rencontrés par l'EOI avec les prescriptions antibiotiques de ce service ainsi que son évolution entre 2006 et 2012.



**Figure 34 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Chirurgie cardio-vasculaire de 2006 à 2012**

Après une augmentation entre 2006 et 2008, le nombre d'interventions s'est stabilisé jusqu'en 2011 (environ 55 interventions par an) pour ensuite doubler en 2012.

Les causes d'intervention les plus fréquentes sont les suivantes :

- une « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » (36%, doublé en 2012),
- une « **posologie inadaptée** » (32%, doublé en 2012),
- une « **absence de désescalade thérapeutique** » (11%),
- une « association sans intérêt » (7%).



#### 4.3.2.5.3. Services à risque intermédiaire : nombreuses interventions et taux d'intervention légèrement élevé

##### ➤ Gériatrie

Le service de Gériatrie est le troisième plus gros prescripteur d'antibiotiques de l'hôpital Brabois Adultes. En effet 12580 ordonnances ont été validées entre 2006 et 2012 et 409 d'entre-elles ont conduit à une intervention, soit un taux d'intervention de **3,3%**. Ce taux n'est que légèrement supérieur à la moyenne mais c'est pour ce service que les interventions de l'EOI sont les plus nombreuses. Les prescriptions antibiotiques de gériatrie sont essentiellement probabilistes (76,7%) et le plus souvent en conformité avec les recommandations de bon usage (93,3%). La qualité du remplissage est bonne (86,6%).

Le nombre d'ordonnances émises par le service de Gériatrie augmente chaque année depuis 2006 alors que le nombre d'interventions est **stable** (sauf en 2012). Il en résulte une diminution du taux d'intervention au cours de l'étude. Il semblerait donc qu'il y ait une **amélioration** des pratiques dans ce service.

L'évolution de la répartition des problèmes détectés par l'EOI entre 2006 et 2012 est décrite par la Figure 35.

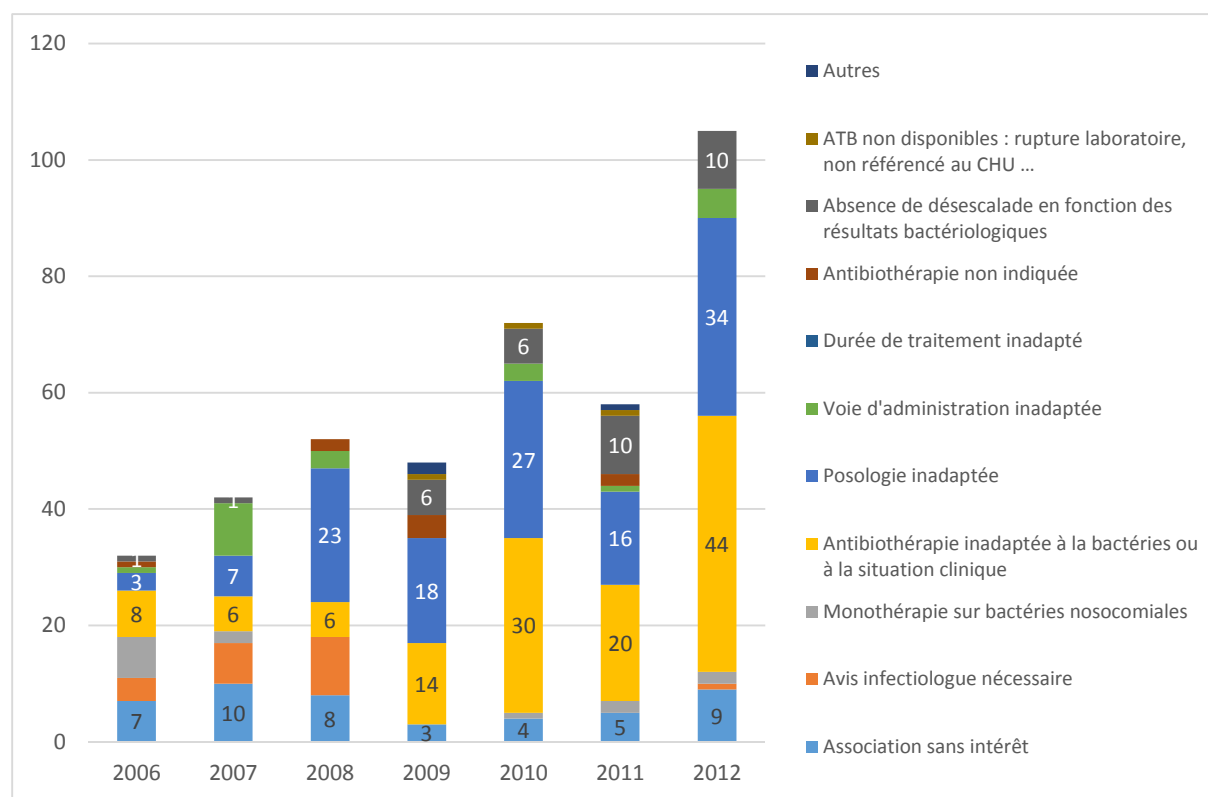


Figure 35 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Gériatrie de 2006 à 2012

Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont :

- une « **posologie inadaptée** » (31% en moyenne et stable depuis 2008), essentiellement due à une mauvaise adaptation des posologies à la fonction rénale des personnes âgées,
- une « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » (31% en moyenne et en augmentation).

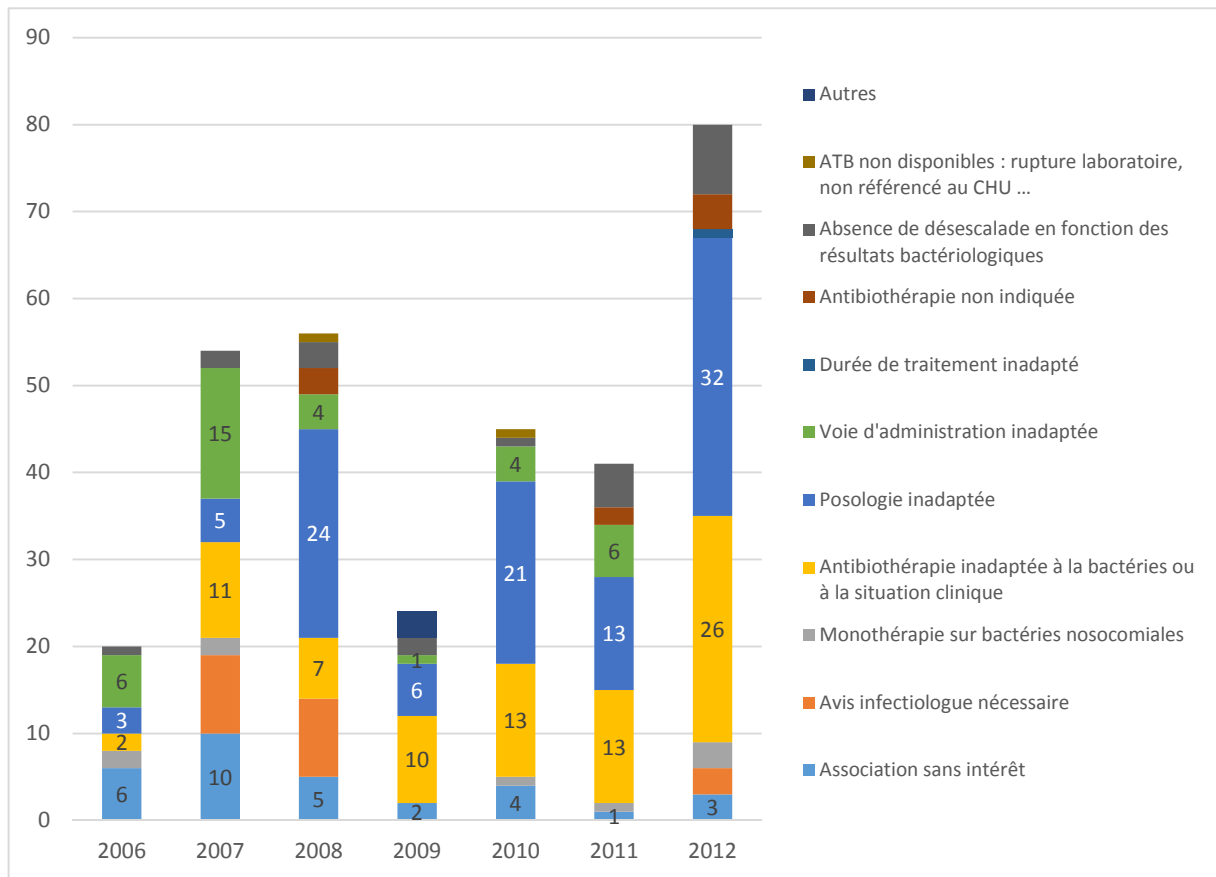
Les « **associations sans intérêt** » sont stables et représentent 11% des problèmes. Il s'agit le plus souvent de l'association d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases et d'un imidazolé dans le traitement des pneumopathies d'inhalation.

Les « **absences de désescalade** » ont tendance à augmenter depuis 2009 et représentent 8% des causes d'intervention en moyenne entre 2006 et 2012.

### ➤ *Hépto-Gastro-Entérologie*

Le service d'HGE fait partie des plus gros prescripteurs d'antibiotiques, ayant émis plus de 10000 ordonnances entre 2006 et 2012. Avec 320 interventions au cours de la période étudiée, le taux d'intervention pour ce service s'élève à **3,2%** ce qui est proche du taux moyen pour l'hôpital Brabois Adultes. Par contre, la conformité des prescriptions est de 80,2% et les ordonnances sont correctement remplies dans 87,8% des cas. Les antibioprofylaxies sont plus nombreuses que la moyenne (16%) et les infections documentées moins fréquentes (17,5%).

La Figure 36 montre l'évolution de la répartition des problèmes rencontrés avec les ordonnances antibiotiques d'HGE entre 2006 et 2012.



**Figure 36 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service d’HGE de 2006 à 2012**

Le nombre d’interventions est globalement stable ainsi que le nombre d’ordonnances émises. Toutefois, une augmentation de ces interventions est observée en 2012 alors que le nombre de prescriptions est constant, il en résulte un taux d’intervention supérieur à 5,3% en 2012, ramenant le taux moyen à 2,7% entre 2006 et 2011.

Les trois principaux problèmes rencontrés suivent la même évolution et sont en nombre quasi-constant entre 2006 et 2011, il s’agit des problèmes de :

- « **posologie inadaptée** » (33%),
- « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » (26%),
- « **voie d’administration inadaptée** » (11%).

Par contre, les « **associations sans intérêt** » (10% en moyenne), correspondant le plus souvent à l’association d’un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases et d’un imidazolé dans les infections abdominales, sont en diminution.

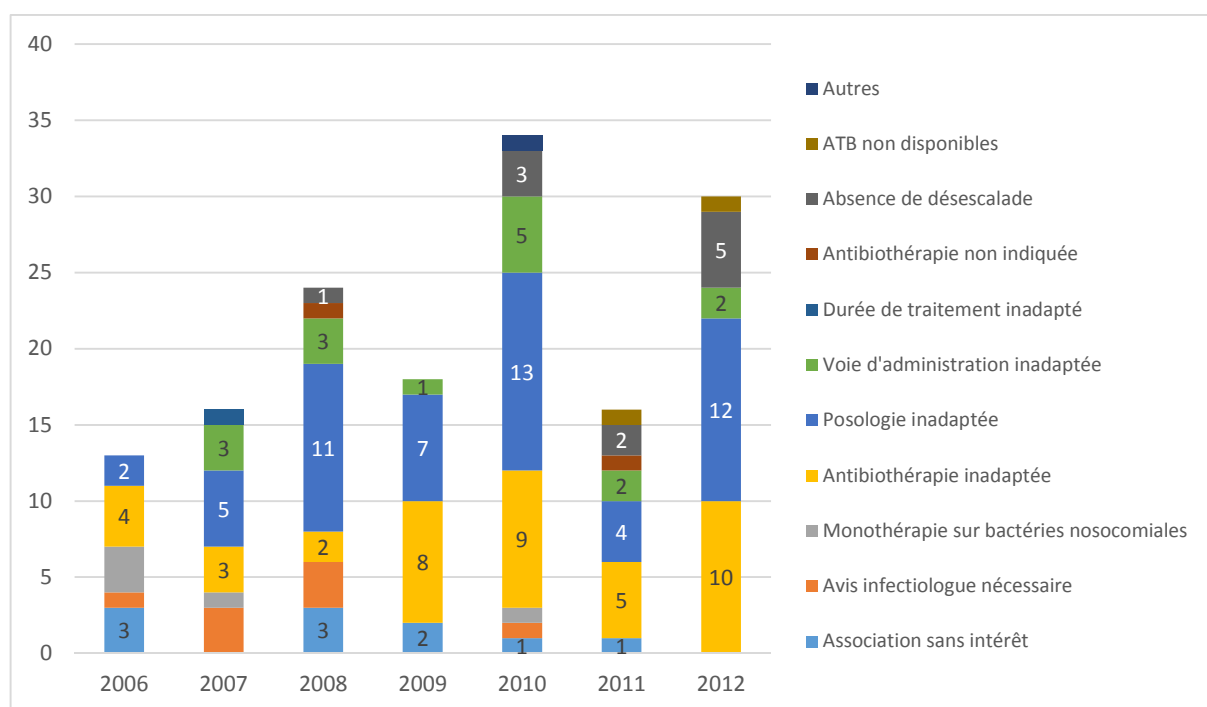
#### 4.3.2.5.4. Services à faible risque : peu d'interventions mais un taux d'intervention élevé

##### ➤ Endocrinologie

Le service d'endocrinologie prescrit peu d'antibiotiques, seulement 2650 ordonnances ont été validées entre 2006 et 2012. Néanmoins, 151 d'entre-elles ont nécessité une intervention ce qui fait de ce service le deuxième pour ce qui est du taux d'intervention (5,7% en moyenne) alors que le taux de conformité des prescriptions est bon (90,9%). La qualité du remplissage des ordonnances est moins bonne que la moyenne mais reste acceptable (85%).

En endocrinologie, les antibiotiques sont prescrits dans 35% des cas avec une documentation bactériologique.

L'évolution de la répartition des différents problèmes rencontrés par l'EOI avec les ordonnances antibiotiques d'endocrinologie est décrite par la Figure 37.



**Figure 37 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service d'Endocrinologie de 2006 à 2012**

Le nombre moyen d'interventions pour ce service est de 22 par an et il est resté globalement stable entre 2006 et 2012 comme le nombre d'ordonnances émises.

Les principaux problèmes à l'origine d'interventions sont :

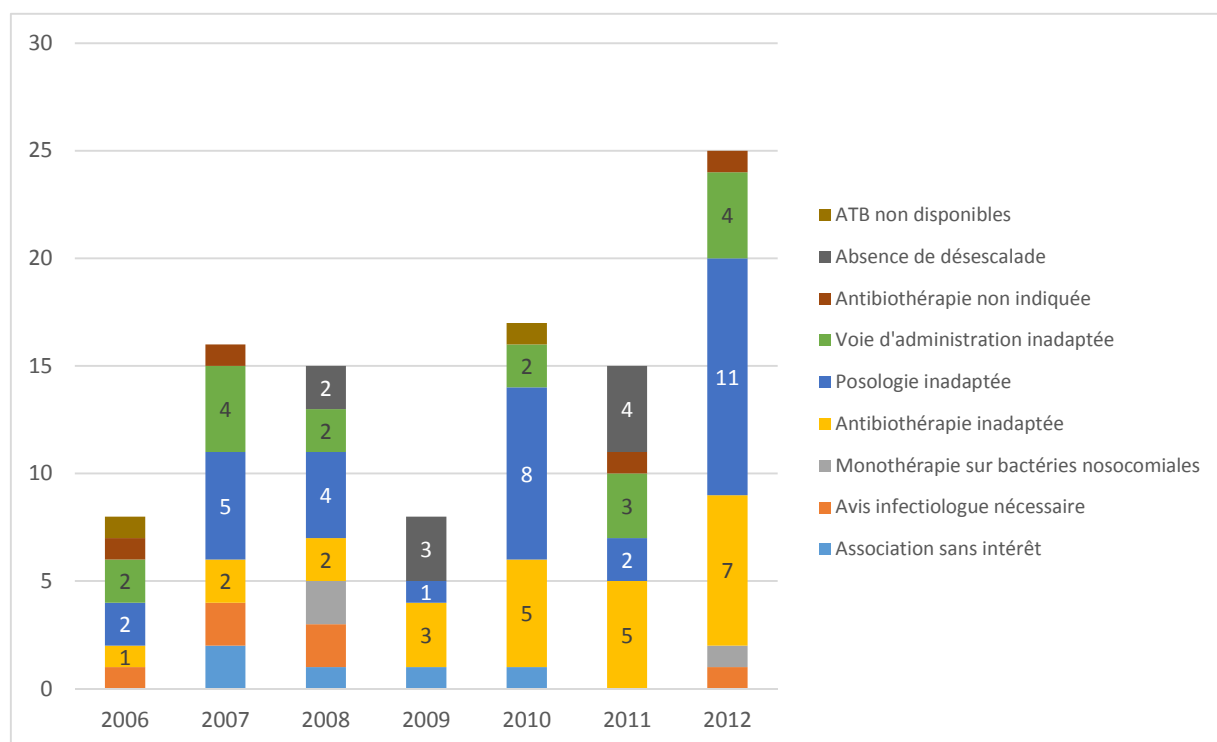
- une « **posologie inadaptée** » (36%),
- une « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » (27%),

- une « **voie d'administration inadaptée** » (11%),
- une « absence de désescalade thérapeutique » (7%),
- une « association sans intérêt » (7%).

### ➤ *Rhumatologie*

Le service de rhumatologie fait partie des services qui prescrivent le moins d'antibiotiques. Seules 2620 ordonnances ont été validées de 2006 à 2012 et environ 90% étaient bien remplies. Les antibiothérapies prescrites étaient essentiellement probabilistes (56,7%) et documentées (40,3%) et sont conformes aux recommandations de bon usage dans plus de 90% des cas. Néanmoins, avec 104 interventions de l'EOI nécessaires pendant les sept années étudiées, le taux d'intervention s'élève à **4%**.

La Figure 38 montre l'évolution de la répartition des causes d'interventions de l'EOI à partir des ordonnances antibiotiques de rhumatologie.



**Figure 38 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Rhumatologie de 2006 à 2012**

Une dizaine d'interventions sont réalisées chaque année sur les prescriptions de ce service, néanmoins une augmentation est à noter en 2012 comme pour la quasi-totalité des services cliniques de l'hôpital Brabois Adultes (en moyenne 13 interventions par an de 2006 à 2011 versus 15 de 2006 à 2012).

Ces interventions font suite principalement à des problèmes de :

- « **posologie inadaptée** » (32%),
- « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à clinique** » (24%),
- « **voie d'administration** » (16%),
- « absence de désescalade thérapeutique » (9%).

La répartition entre ces différentes causes est sensiblement la même entre 2006 et 2012 mis à part une augmentation des « antibiothérapies inadaptées à la bactérie ou à la situation clinique » et une diminution des « associations sans intérêt » et des « avis infectiologue nécessaires ».

### ➤ *Ophthalmologie*

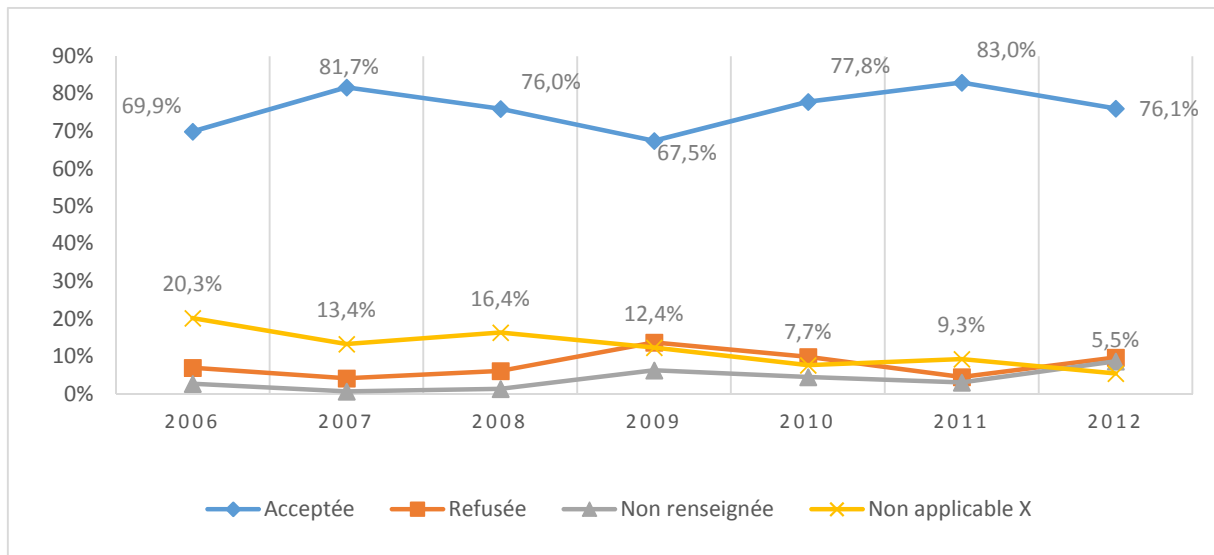
Le service d'ophtalmologie est le plus petit prescripteur de l'hôpital Brabois Adultes avec 881 ordonnances validées entre 2006 et 2012 (soit une centaine par année). Le taux d'intervention pour ce service s'élève à **3,4%** mais le nombre d'interventions réalisées pendant les sept années d'étude est **négligeable**. En effet avec seulement trente interventions en sept ans (soit en moyenne quatre par an), des actions spécifiques ne sont pas à envisager.

Les deux principaux problèmes rencontrés étant, comme pour la plupart des services, une « **posologie inadaptée** » (53% des cas) et une « **antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique** » (30%), ce service devra bénéficier d'actions d'amélioration générales visant à réduire ces deux types de problèmes.

#### 4.3.2.6. Taux d'acceptation

Une des informations supplémentaires renseignée dans le fichier de recueil des interventions est le devenir de celles-ci. Les propositions d'amélioration des prescriptions antibiotiques faites par l'EOI peuvent soit être **acceptées** par le prescripteur entraînant une modification rapide de l'ordonnance, soit être **refusées** sans justification de bon usage ou avec justification par des éléments dont l'EOI n'avait pas connaissance (situation clinique particulière comme une allergie à la pénicilline), l'intervention est alors enregistrée comme « **non applicable** ». Le prescripteur peut aussi donner un accord de principe mais ne pas donner suite, il s'agit des situations classées « **non renseignées** ».

Les résultats du « devenir » des interventions de l'EIO pour tous les services de l'hôpital Brabois Adultes ainsi que leur évolution au cours du temps sont représentés sur la Figure 39.



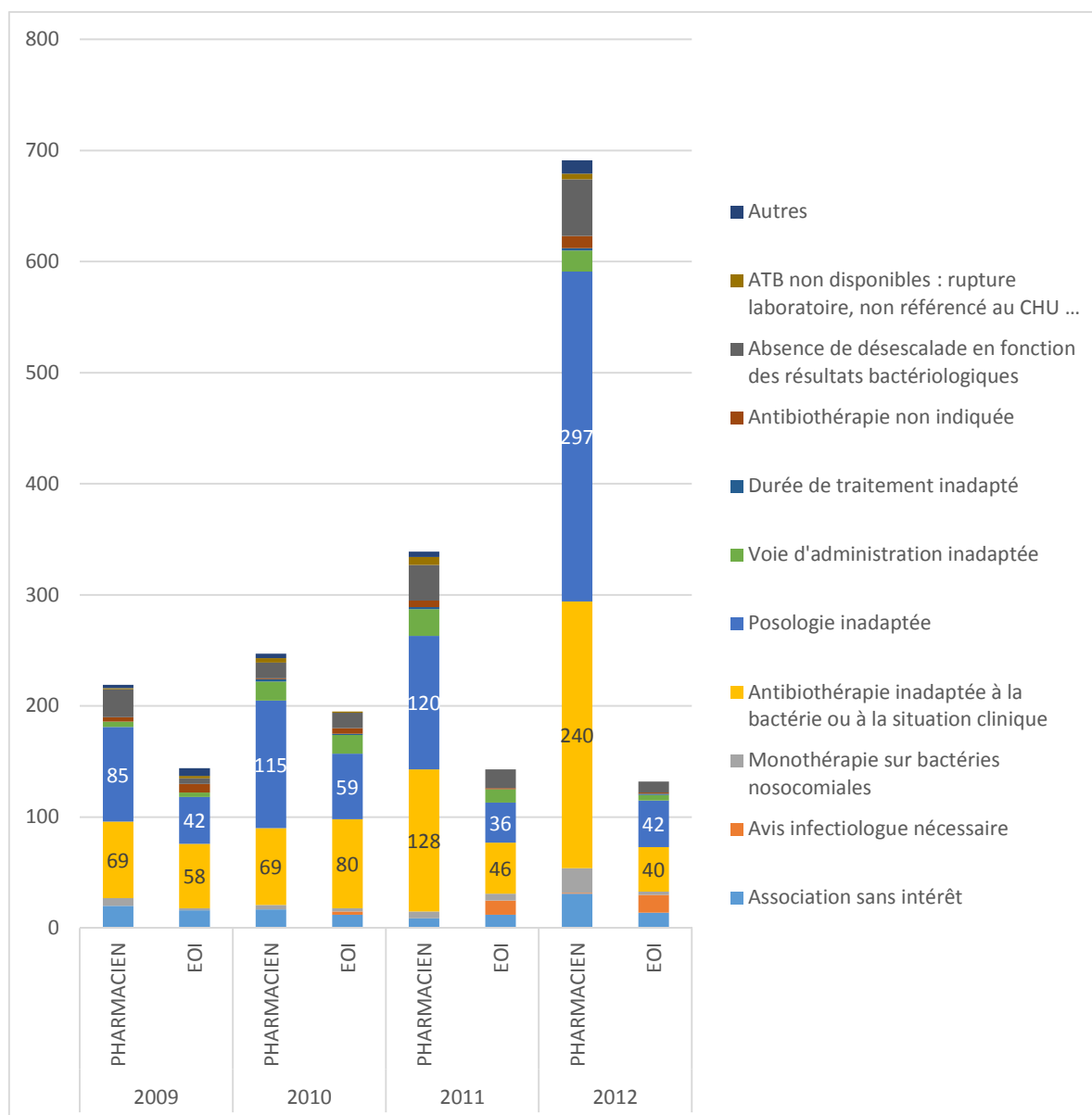
**Figure 39 : Evolution du taux moyen d'acceptation tous services confondus entre 2006 et 2012**

Le taux d'acceptation s'élève en moyenne à **76%** et reste globalement stable sur la période étudiée. Les refus ne concernent que 13,8% des interventions au maximum en 2009 et semblent diminuer. Les interventions non applicables sont en régression et témoignent de l'**amélioration** de l'adéquation des propositions faites par l'EOI aux situations cliniques et microbiologiques. L'ensemble de ces résultats est donc particulièrement encourageant. Néanmoins cette information est parfois difficile à obtenir et un certain nombre d'interventions sont classées « non renseignées » témoignant du caractère non exhaustif de cet indicateur.

#### 4.3.2.7. Différences EOI/pharmacien seul

A partir de 2009, un item a été ajouté au fichier « interventions » afin de distinguer les interventions réalisées par l'équipe infectiologue/pharmacien de celles effectuées par le pharmacien seul.

La Figure 40 représente l'évolution de la répartition des causes d'interventions entre 2009 et 2012, d'une part par l'EOI et d'autre part par le pharmacien seul.



**Figure 40 : Répartition des interventions pharmacien/EOI entre 2009 et 2012**

Les problèmes de « posologie inadaptée » sont principalement résolus par les pharmaciens alors que ceux concernant une « antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » le sont de façon équivalente par l’EOI et par le pharmacien.

Au cours de cette période, une nette augmentation du nombre d’interventions réalisées par le pharmacien est à noter (surtout depuis 2011) alors que le nombre d’interventions de l’EOI reste stable.

Au total, les **pharmaciens** sont à l’origine de **71%** des interventions de bon usage des antibiotiques entre 2009 et 2011. Grâce à sa collaboration avec l’infectiologue au sein de l’équipe opérationnelle, le pharmacien a acquis des compétences qui lui permettent d’intervenir seul sur bon nombre de prescriptions antibiotiques non-conformes.



## **4.4. Discussion générale**

### **4.4.1. Eléments de réflexion**

Aujourd'hui encore au CHU de Nancy, tous les services prescrivent tous les antibiotiques à l'aide du support spécifique créé en 2006. L'ensemble des ordonnances antibiotiques sont analysées par un pharmacien et certaines sont revues avec l'infectiologue au sein de l'équipe opérationnelle. Notre travail réalisé sur sept ans (de 2006 à 2012 inclus) nous permet donc d'avoir un recul intéressant sur cette activité. Il vient en complément de l'étude d'impact sur les consommations d'antibiotiques (en DDJ et en euros), réalisée suite à la mise en place de l'EOI, en s'attachant à l'aspect qualitatif des interventions, nous permettant ainsi de voir les évolutions au sein des services.

Après une phase de mise en place de ce dispositif en 2006 et 2007, l'activité de prescription des antibiotiques est stable (nombre d'ordonnances validées constant) et se maintient à un bon niveau depuis 2008 que ce soit en termes de conformité des prescriptions (sauf en 2012), de conformité du remplissage des ordonnances spécifiques ou de répartition des types d'antibiothérapie.

Concernant les interventions, leur nombre est stable chaque année depuis 2007, à l'exception de l'année 2012. Les premiers résultats de l'année 2013 semblent montrer que cette augmentation du nombre d'interventions (360 interventions jusqu'en août 2013) et cette baisse de la conformité des prescriptions (proche de 90% pour huit mois en 2013) observées en 2012 relèvent plutôt d'un problème de cotation des ordonnances au niveau de la pharmacie que d'une réelle dégradation de la qualité des prescriptions antibiotiques. En effet, il est reconnu qu'il peut exister une variabilité interindividuelle lors de la validation pharmaceutique nécessitant de standardiser au maximum cette activité [74-75]. Le phénomène observé en 2012 amène à se poser plusieurs questions : est-il dû à un problème dans la formation au poste « antibiotiques », ou plutôt à un défaut de compréhension des internes ? Y a-t-il eu un relâchement dans l'encadrement de l'activité par les pharmaciens référents ? Afin d'éviter que cela ne se reproduise, il est nécessaire d'envisager toutes ces hypothèses et de proposer des améliorations de l'organisation permettant de limiter au maximum les différences entre les pharmaciens.

Toutefois, le taux d'acceptation des interventions par les prescripteurs avoisine 80% quelle que soit l'année, ce qui est très satisfaisant par rapport aux études de ce type [74, 76].

L'analyse des interventions entre 2006 et 2012 a permis de mettre en exergue au certain nombre d'évolutions au cours du temps. Une amélioration est à noter pour les problèmes d'« associations sans intérêt », de « monothérapie sur bactéries nosocomiales » et de « voie d'administration inadaptée », notamment grâce à une action ciblée du relais précoce et systématique des fluoroquinolones en 2007-2008 pour ce dernier problème. Les problèmes d'« antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » et de « posologie inadaptée »

restent majoritaires. Même si elles sont moins fréquentes, les « absences de désescalades en fonction des résultats bactériologiques » demeurent problématiques car peu de prescripteurs, à part les infectiologues, sont sensibilisés ou n'osent changer une antibiothérapie efficace.

L'analyse des interventions par service nous a permis de distinguer différents niveaux de risque de mésusage des antibiotiques selon deux critères par service : le volume d'intervention et le taux d'intervention (nombre d'interventions rapporté au nombre d'ordonnances émises). Néanmoins le taux d'intervention reste faible quel que soit le service car il n'excède pas 6% [74-76]. Cette analyse par service nous a permis d'identifier des problèmes récurrents dans tous les services pour lesquels nous allons développer des actions générales et des problèmes spécifiques à certains services nous permettant de cibler les actions futures.

Au sein de cette équipe, le rôle du pharmacien est de valider toutes les prescriptions antibiotiques grâce à une formation théorique et pratique et surtout de détecter celles pour lesquelles l'avis d'un infectiologue est nécessaire. Grâce à cette collaboration, le pharmacien profite de l'expérience de l'infectiologue pour compléter sa formation et ainsi développer ses compétences de pharmacien clinicien.

Le principal point fort de notre étude est que le recueil de données a été effectué sur sept ans. Le second est que les données brutes concernant les interventions ont été homogénéisées avant d'être analysées. En effet, toutes les saisies d'intervention ont été reprises au préalable afin de standardiser les résultats pour comptabiliser chaque intervention dans la bonne catégorie, permettant à nos résultats d'être les plus fiables possibles. Cette étape est primordiale d'autant que le recueil des données au quotidien a été effectué par des personnes différentes pendant sept années. Malgré la formation de chaque intervenant au sein de la pharmacie, les résultats 2012 montrent qu'il peut y avoir une faille même si cette organisation est globalement satisfaisante depuis 2006.

Néanmoins, la principale limite de notre étude est que le recueil a été fait par les internes qui travaillent au quotidien sur l'activité ne permettant pas de garantir la reproductibilité de la traçabilité (mis en évidence en 2012). Pour s'affranchir de ce problème, une expertise externe, via un audit par exemple, devrait être envisagée si une nouvelle étude devait être mise en place.

Le deuxième point faible de ce travail qualitatif est que nous n'avons pas étudié les causes et/ou contextes des situations cliniques ayant conduit à identifier un problème lors de la prescription (nature du prescripteur, motivation des prescriptions « inhabituelles »,...).

Enfin, notre travail est une description de ce qui se passe dans chaque service. Afin d'identifier ce qui pourrait être amélioré, il faudrait reprendre les ordonnances concernées par une intervention et effectuer un retour aux prescripteurs en partant de la prescription et non de la cotation faite au sein de la pharmacie.

Contrairement aux données de la littérature qui concernent essentiellement l'impact en termes de consommations et de coût de la mise en place d'équipes opérationnelles en infectiologie [77-

84], notre étude est qualitative. Aucune autre étude de ce type concernant à la fois l'analyse de la conformité des prescriptions et des interventions d'une équipe opérationnelle pour tous les antibiotiques et pour tous les services n'a été publiée à notre connaissance. En effet, l'organisation au sein de notre établissement est « lourde » à mettre en place et permet un suivi complet de l'usage des antibiotiques, notre travail permet de montrer que malgré cela, les mesures prises en 2006 se poursuivent autant du côté pharmacie que du côté infectiologie.

D'autres travaux concernent uniquement la mise en place d'un support spécifique de prescription ou se sont attachés à évaluer l'impact d'actions ciblées sur certaines classes thérapeutiques comme les fluoroquinolones [68, 85-87] ou les carbapénèmes [88-89], sur certains types d'infections, ou au sein de certains services comme les services de réanimation, de soins intensifs ou de long séjour [90-94].

#### **4.4.2. Propositions d'amélioration**

##### **4.4.2.1. Au sein de la Pharmacie**

Afin d'éviter le problème mis en évidence en 2012, il serait justifié de rédiger des procédures pour encadrer la cotation des ordonnances antibiotiques analysées et d'approfondir la formation des internes en ce qui concerne cette cotation mais aussi la saisie des interventions. D'autre part, le fichier de traçabilité des interventions doit être revu afin de favoriser la standardisation des saisies en ajoutant trois items (trois colonnes dans le tableau Excel) : le type d'antibiothérapie, le foyer infectieux et la classe thérapeutique. Pour chaque item, des listes doivent être définies pour faciliter la saisie grâce à des menus déroulants. Enfin le problème « antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » sera dorénavant subdivisé en quatre sous-types selon qu'il s'agit d'une « antibiothérapie inadaptée à la bactérie » (suspectée ou documentée), d'une « antibiothérapie inadaptée au foyer infectieux », d'une « antibiothérapie inadaptée aux recommandations » ou d'une « antibiothérapie inadaptée au terrain du patient ».

Par ailleurs, il convient de définir une liste des antibiotiques pour lesquels il est essentiel de renforcer le suivi (large spectre et/ou coûteux). Cette liste devra être réévaluée régulièrement en fonction des données de consommation d'antibiotiques et d'écologie bactérienne et être intégrée aux procédures formalisant l'activité du poste « antibiotique ».

Des études prospectives doivent être réalisées concernant l'usage des carbapénèmes par exemple car, même si les consommations de ces molécules sont stables et qu'elles sont rarement à l'origine d'interventions, la diffusion des EBLSE et l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases justifient un tel suivi.

En complément des mesures globales, certaines actions ciblées sont à mettre en place suite à notre étude. Premièrement, il nous faut améliorer le suivi des durées de traitements en suivant

davantage les historiques médicamenteux. Ce suivi serait facilité par l'informatisation des prescriptions antibiotiques, à la condition qu'un module « antibiotiques » soit disponible dans le logiciel PHARMA™ ou dans un autre logiciel. La dispensation nominative informatique des antibiotiques permet également une meilleure traçabilité de la durée des traitements. La mise en place du dossier patient informatisé donnerait accès à la pharmacie aux données cliniques concernant les patients afin d'améliorer la validation pharmaceutique des antibiotiques en particulier. Deuxièmement, il faudrait reprendre l'action concernant la voie d'administration avec le relais précoce et systématique des fluoroquinolones, voire des autres antibiotiques ayant une excellente biodisponibilité (imidazolés) en accord avec les infectiologues. Troisièmement, l'organisation actuelle ne s'attache pas particulièrement au suivi des antibioprofylaxies. Vraisemblablement, toutes les prescriptions ne font pas l'objet d'une ordonnance validée à la pharmacie et certaines ne sont pas conformes aux recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [95]. Un audit dans les blocs opératoires permettrait de faire un état des lieux pour obtenir l'exhaustivité des prescriptions d'antibioprofylaxie [96].

#### 4.4.2.2. Au sein des services de soins

Notre travail a permis d'identifier les problèmes récurrents dans les différents services de soins. Pour améliorer ces points critiques, plusieurs mesures peuvent être prises. Par exemple, une formation systématique de tous les internes en médecine au juste usage des antibiotiques à chaque début de semestre (avec présentation de l'ordonnance spécifique et de l'Antibioguide) [84], doit permettre de diminuer les problèmes de « posologie inadaptée » ou d'« antibiothérapie inadaptée » essentiellement dus à un défaut de connaissance des posologies et des spectres antibactériens. Des réunions d'information à destination des prescripteurs doivent être mises en place pour tous les services de soins ou pour les plus demandeurs. Des réunions d'information ciblées peuvent être également organisées pour les services à « haut risque » de mésusage.

Par ailleurs, il est primordial que chaque service clinique dispose d'un référent en antibiologie ou que le nombre d'infectiologues travaillant en transversal soit augmenté, notamment dans les services à risque ou pour certains types d'infections.

#### 4.4.2.3. Au sein de l'équipe opérationnelle

Selon les recommandations, les équipes opérationnelles en infectiologie doivent être pluridisciplinaires en associant infectiologues, pharmaciens et microbiologistes. Il paraît donc indispensable d'intégrer le laboratoire de microbiologie pour compléter l'actuelle EOI du CHU de Nancy. Tout en conservant l'organisation actuelle, des alertes pourraient également être émises par les microbiologistes devant toute identification de BMR ou des informations transmises pour certains types de prélèvements (hémocultures par exemple) comme c'est le cas au CHU de Nice notamment [84, 97]. Cette équipe travaille à l'aide d'un tableau de bord où sont tracées toutes les interventions qu'elles soient demandées par les cliniciens, la pharmacie

ou la microbiologie. Ce type de support permettant d'échanger les informations entre les différents acteurs serait un atout considérable dans notre organisation car il permettrait d'obtenir une vision encore plus complète de l'usage des antibiotiques dans notre établissement et donc de cibler davantage les actions à entreprendre pour tendre à la juste utilisation de ces molécules.

Depuis peu, une EOI est en cours de développement au niveau des hôpitaux urbains mais les prescriptions antibiotiques de l'hôpital d'enfants ne sont toujours pas concernées par ce suivi. Leur validation devrait prochainement être intégrée au niveau de la pharmacie Brabois adultes.

## CONCLUSION

---

La politique de bon usage des antibiotiques mise en place en 2006 dans notre établissement, renforcée par une ordonnance nominative spécifique pour tous les antibiotiques et tous les services et une équipe opérationnelle en infectiologie, est toujours menée aujourd'hui.

Le nombre d'ordonnances validées entre 2006 et 2012 par les pharmaciens est constant et les trois indicateurs de qualité sont stables au cours du temps.

Au cours de la période étudiée, certaines causes d'intervention sont de moins en moins fréquentes (« association sans intérêt ») alors que d'autres restent récurrentes. Les problèmes de « posologie inadaptée » et d'« antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique » restent largement majoritaires dans tous les services et doivent faire l'objet d'une information aux prescripteurs. L'analyse de la répartition de l'évolution des causes d'interventions par service de soins a permis de mettre en évidence les services les plus à risque de mésusage des antibiotiques nécessitant un suivi plus approfondi par l'EOI et éventuellement une information ciblée sur les problèmes les plus fréquemment rencontrés avec les prescriptions de ces services. Les interventions sont les plus nombreuses avec les familles d'antibiotiques les plus consommées (fluoroquinolones, C3G, pénicilline A, glycopeptides) et dans les infections les plus fréquentes (urinaires, respiratoires, abdominales et bactériémies). Grâce à leur collaboration avec les infectiologues, les pharmaciens ont acquis au cours de ces années des connaissances complémentaires à leur formation, leur permettant de développer leurs compétences de pharmaciens cliniciens. Ainsi ils interviennent de plus en plus seuls sur certains types de non-conformités.

Ce travail a permis de confirmer la bonne acceptation de ce dispositif sept ans après sa mise en place. En effet, le support de prescription est très largement utilisé et les interventions réalisées par l'EOI ou le pharmacien seul sont acceptées dans près de 80% des cas par les cliniciens.

Néanmoins, cette étude a montré que notre organisation présentait des failles. En 2012, le taux de conformité relevé est en baisse et le nombre d'intervention est doublé alors que l'activité de prescription des antibiotiques est constante. L'analyse approfondie des interventions concernées et les premiers résultats de l'année 2013 semblent prouver que ce phénomène est plutôt dû à un problème de cotation des ordonnances au sein de la pharmacie qu'à une véritable dégradation de l'usage des antibiotiques dans notre établissement.

Bien que le bilan soit globalement très encourageant, un certain nombre de propositions d'amélioration ont ainsi été faites à l'issue de ce travail avec comme objectif, l'amélioration continue de l'usage des antibiotiques au CHU de Nancy, afin de tendre à la juste utilisation de ces molécules décrite par le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Par exemple, il s'agirait d'intégrer le laboratoire de microbiologie au sein de l'équipe opérationnelle en infectiologie conformément aux recommandations.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [1] Commission européenne. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. COM (2011) 748. Novembre 2011.  
Disponible à : [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/docs/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf)  
[Consulté le 22/02/2013]
- [2] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 18 novembre 2011.  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)  
[Consulté le 11/01/2013]
- [3] ECDC. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe. Surveillance report, 2010  
Disponible à : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf> [Consulté le 22/02/2013]
- [4] ECDC. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union, ESAC-Net, November 2012.  
Disponible à : <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/ESAC-Net-summary-antibiotic-consumption.pdf> [Consulté le 22/02/2013]
- [5] WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013, 16th edition.  
Disponible à : [http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf) [Consulté le 22/02/2013]
- [6] ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Juin 2013.  
Disponible à : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf) [Consulté le 07/03/2013]
- [7] Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire\\_230306.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_230306.pdf) [Consulté le 07/03/2013]
- [8] Innovative Medicines Initiative. COMBACTE, Combatting Bacterial Resistance in Europe.  
Disponible à : <http://www.imi.europa.eu/content/combacte> [Consulté le 07/03/2013]
- [9] Ministère de la santé et des sports/DGS. Bilan du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. Avril 2006  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_plan.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan.pdf) [Consulté le 12/03/2013]
- [10] Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues AM, Bertrand X; on behalf of the ATB-RAISIN network steering committee. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. J Antimicrob Chemother 2013; 68(2): 461-70
- [11] ATB-Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques. Résultats 2011.  
Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/raisin/> [Consulté le 12/03/2013]
- [12] InVS-Raisin. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Chiffres clés 30/04/2013  
Disponible à : [www.invs.sante.fr/content/download/.../1/.../enp\\_2012\\_chiffres\\_clefs.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/.../1/.../enp_2012_chiffres_clefs.pdf) [Consulté le 22/05/2013]
- [13] OIE. Code sanitaire pour les animaux terrestres, 2012.  
Disponible à : <http://www.oie.int/index.php?id=169&L=1&htmfile=sommaire.htm> [Consulté le 20/06/2013]

- [14] ANSES-ANMV. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011. Volume et estimation de la consommation d'antibiotiques chez les animaux. Octobre 2012  
 Disponible à : <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/ANMV-Ra-Antibiotiques2011.pdf>  
 [Consulté le 20/06/2013]
- [15] Demoré B., Grare M., Duval R. et al. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et Principes d'utilisation. In : Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. 4e ed. / CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., AULAGNER G. Elsevier-Masson, Paris, 2012,801-838
- [16] InVS (Institut de Veille Sanitaire). Dossier thématique « Résistance aux anti-infectieux – Points sur les connaissances »  
 Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances> [Consulté le 21/06/2013]
- [17] ECDC. « About EARS-Net ».  
 Disponible à : [http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/about\\_EARS-Net/Pages/about\\_network.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/about_EARS-Net/Pages/about_network.aspx) [Consulté le 21/06/2013]
- [18] ECDC. Rapport de surveillance. Surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe – 2011.  
 Disponible à : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf> [Consulté le 21/06/2013]
- [19] ECDC. Rapport de surveillance. Rapport épidémiologique annuel – 2012.  
 Disponible à : <http://ecdc.europa.eu/fr/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf> [Consulté le 21/06/2013]
- [20] ECDC – InVS. EARS-Net France, 2002-2010.  
 Disponible à : [www.invs.sante.fr/fr/.../synthese\\_ears-net\\_france\\_2002\\_2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/fr/.../synthese_ears-net_france_2002_2011.pdf) [Consulté le 10/07/2013]
- [21] InVS – CNRP. Rapport d'activité 2011, Epidémiologie 2010.  
 Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/content/download/48913/210452/version/1/file/Rapport\\_activites\\_CNRP2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/48913/210452/version/1/file/Rapport_activites_CNRP2011.pdf) [Consulté le 10/07/2013]
- [22] BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Résultats 2011  
 Disponible à : [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8853](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8853) [Consulté le 10/07/2013]
- [23] BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) n°42-43. Numéro thématique, 13 novembre 2012. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques.  
 Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/content/download/49787/213071/version/6/file/BEH\\_42\\_43\\_2012.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/49787/213071/version/6/file/BEH_42_43_2012.pdf) [Consulté le 10/07/2013]
- [24] Haut conseil de la santé publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français. 2010. 19 pages.  
 Disponible à : [http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090219\\_ERG.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090219_ERG.pdf) [Consulté le 10/07/2013]
- [25] 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. 2010. 71 pages.  
 Disponible à : [http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202\\_enterobactBLSE.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf) [Consulté le 10/07/2013]
- [26] Circulaire n°DGS/ RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)  
 Disponible à : [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2010/12/cir\\_32240.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf) [Consulté le 10/07/2013]



- [27] OMS. Overcoming Antimicrobial Resistance. World Health Organization Report on Infectious Diseases; 2000.  
Disponible à : <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/index.html> [Consulté le 20/07/2013]
- [28] OMS. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2  
Disponible à : [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal\\_Strat.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf) [Consulté le 20/07/2013]
- [29] Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. J Infect Dis. 1988;157(5):869-76
- [30] IDSA/SHEA. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship  
Disponible à : [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/Antimicrobial%20Stewardship.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/Antimicrobial%20Stewardship.pdf) [Consulté le 20/07/2013]
- [31] FDA. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). Strategic plan 2012-2016  
Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM236283.pdf> [Consulté le 20/07/2013]
- [32] Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Denmark. Report from the European Union Conference on 'The Microbial Threat', Copenhagen Recommendations, Copenhagen, Denmark; 9-10 September 1998
- [33] Commission des communautés européennes. Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine 2002/77/CE. JOCE du 5 février 2002.  
Disponible à : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0333:REV1:FR:PDF> [Consulté le 20/07/2013]
- [34] Commission Européenne. Direction générale de la santé et des consommateurs. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. Plan d'actions pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. 2011.  
Disponible à : [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/docs/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf) [Consulté le 20/07/2013]
- [35] One Health initiative. « One Health Initiative will unite human and veterinary medicine ». Disponible à : <http://www.onehealthinitiative.com/index.php> [Consulté le 20/07/2013]
- [36] ECDC. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Recommendations for future collaboration between the U.S. and the EU. 2011.  
Disponible à : [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911\\_TATFAR\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf) [Consulté le 20/07/2013]
- [37] Haute autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – Recommandations, Paris : HAS 2008 (actualisation du document de l'ANDEM de 1996).
- [38] Agence Nationale pour l'Accréditation des Etablissements de Santé (ANAES). Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris : ANDEM ; 1996
- [39] Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.  
Journal officiel de la République française n°288 du 11 décembre 1992
- [40] Haute autorité de santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles, Paris : HAS 2008

- [41] Kouchner B. Arrêté du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales  
Disponible à : [http://www.cclin-arlin.fr/Arrete\\_03081992.pdf](http://www.cclin-arlin.fr/Arrete_03081992.pdf) [Consulté le 11/07/2013]
- [42] Cclin Sud-est. Plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales 1995-200.  
Disponible à : [http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/LIN/Programme\\_LIN/Programme\\_1995\\_2000.pdf](http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/LIN/Programme_LIN/Programme_1995_2000.pdf)  
[Consulté le 11/07/2013]
- [43] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5C n°2001-383 du 30 juillet 2001 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients en matière d'infections nosocomiales dans les établissements de santé.  
Disponible à : <http://www.hosmat.eu/circulaires/textes01/383.pdf> [Consulté le 11/07/2013]
- [44] Ministère de la santé et de la protection sociale. Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008.  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme\\_2005\\_2008.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_2005_2008.pdf) [Consulté le 11/07/2013]
- [45] Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. CIRCULAIRE N°DHOS/DGS/E2/5C/2004/599 du 13 décembre 2004 relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005/2008 dans les établissements de santé.  
Disponible à : <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2004/Circulaire/131204.pdf> [Consulté le 11/07/2013]
- [46] Ministère de la santé et des sports/DHOS. Bilan du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008. Rapport définitif.  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan\\_PLIN\\_2005-08.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan_PLIN_2005-08.pdf) [Consulté le 13/07/2013]
- [47] Ministère de la santé et des sports/Secrétariat d'Etat à la solidarité. Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins, juillet 2009.  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_strategique\\_national\\_2009-2013\\_de\\_prevention\\_des\\_infections\\_associees\\_aux\\_soins.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_strategique_national_2009-2013_de_prevention_des_infections_associees_aux_soins.pdf) [Consulté le 13/07/2013]
- [48] Circulaire DHOS/E2/DGS/RI n° 2009-272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013.  
Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire\\_272\\_260809-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_272_260809-2.pdf) [Consulté le 13/07/2013]
- [49] Ministère délégué à la Santé. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, novembre 2001.  
Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-du-20-novembre-2001.html> [Consulté le 11/01/2013]
- [50] Arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.  
Journal officiel de la République française n°105 du 5 mai 2002
- [51] Société de pathologie infectieuse de langue française. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient. Conférence de consensus, mars 2002. Med Mal Inf 2002; 32:320-8.
- [52] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.  
Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>. [Consulté le 21/05/2013]
- [53] Ministère délégué à la Santé. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005, avril 2006.  
Disponible à : [http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan\\_du\\_plan\\_national\\_pour\\_preserver\\_l\\_efficacite\\_des\\_antibiotiques.pdf](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Bilan_du_plan_national_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques.pdf) [Consulté le 21/05/2013]
- [54] Ministère délégué à la Santé. Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, novembre 2007.  
Disponible à : [http://www.medqual.fr/PlanATB\\_2007-10.pdf](http://www.medqual.fr/PlanATB_2007-10.pdf) [Consulté le 21/05/2013]

- [55] Ministère délégué à la Santé. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010, septembre 2010.  
 Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_du\\_plan\\_pour\\_preserver\\_l\\_efficacite\\_des\\_antibiotiques\\_2007-2010.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_du_plan_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques_2007-2010.pdf) [Consulté le 21/05/2013]
- [56] Haut Conseil de la Santé publique. Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Février 2011.  
 Disponible à : [http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110204\\_pnpeantibio.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110204_pnpeantibio.pdf) [Consulté le 21/05/2013]
- [57] Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST)  
 Journal officiel de la République française n°0167 du 22 juillet 2009
- [58] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. CIRCULAIRE N°DGOS/PF2/2011/416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé  
 Disponible à : [Consulté le 22/08/2013]
- [59] CCLIN Sud-Est. Loi HPST et conséquences du décret du 12 novembre 2010.  
 Disponible à : [http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/Auvergne/Journee/2011/11\\_04\\_11/1\\_AS\\_Consequences\\_d%C3%A9cret\\_du\\_12%20nov2010.pdf](http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/Auvergne/Journee/2011/11_04_11/1_AS_Consequences_d%C3%A9cret_du_12%20nov2010.pdf) [Consulté le 22/08/2013]
- [60] Décret n° 2011-2116 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des médecins.  
 Journal officiel de la République française n°0001 du 1<sup>er</sup> janvier 2012
- [61] ANSES. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport d'expertise, janvier 2006  
 Disponible à : <http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf> [Consulté le 20/06/2013]
- [62] Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Note tripartite conceptuelle, avril 2010. Position commune approuvée par les directeurs généraux de l'OMS, la FAO et l'OIE.  
 Disponible à : <http://www.oie.int/doc/ged/D10854.pdf> [Consulté le 20/06/2013]
- [63] Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Rapport de la réunion du groupe ad hoc de l'OIE sur l'antibiorésistance. Paris, 15–17 novembre 2004  
 Disponible à : <http://www.oie.int/doc/ged/D3392.PDF> [Consulté le 20/06/2013]
- [64] Commission du Codex alimentarius. Lignes directrices pour l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire, CAC/GL 77-2011  
 Disponible à : [http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/11776/CXG\\_077f.pdf](http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/11776/CXG_077f.pdf) [Consulté le 20/06/2013]
- [65] Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du territoire. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Paris, novembre 2011  
 Disponible à [http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_ABR-171111.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf) [Consulté le 20/06/2013]
- [66] Antibiolor, le réseau lorrain d'antibiologie. « Antibiolor – Le réseau »  
 Disponible à : [http://www.antibiolor.org/site/reseau\\_presentation.php](http://www.antibiolor.org/site/reseau_presentation.php) [Consulté le 28/07/2013]
- [67] May T, Burty C, Demoré B, Aissa N, Birgé J, Rabaud C, Doco-Lecompte T. antibiolor, the Lorraine antibiography network: Update on 7 years of activity. *Med Mal Infect* 2012;42:355-360
- [68] Gendrin V, Letranchant L, Henard S, et al. Impact of corrective measures on fluoroquinolones prescriptions for urinary tract infections during a 2-round relevance study. *Presse Med* 2012;41(1):10-14

- [69] Boussat S (CClin Est). « ConsoRes, le nouvel e-outil de surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances dans chaque unité médicale »  
 Disponible à : [http://www.antibiolor.org/site/medias/documents\\_partages/6\\_eme\\_Journee\\_Regionale/ConsoRes\\_Boussat.pdf](http://www.antibiolor.org/site/medias/documents_partages/6_eme_Journee_Regionale/ConsoRes_Boussat.pdf) [Consulté le 28/07/2013]
- [70] Antibiolor, le réseau lorrain d'antibiologie. « Commission spécialisée des anti-infectieux »  
 Disponible à : [http://www.antibiolor.org/site/element\\_1688.php](http://www.antibiolor.org/site/element_1688.php) [Consulté le 28/07/2013]
- [71] Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale  
 Journal officiel de la République française n°198 du 26 août 2005
- [72] Bevilacqua S, Demoré B, Boschetti E, Doco-Lecompte T, May I, May T, Rabaud C, Thilly N. 15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital. *Med Mal Infect* 2011;41:532-539
- [73] Bevilacqua S, Demoré B, Erpelding ML, Boschetti E, May T, May I, Rabaud C, Thilly N. Effects of an operational multidisciplinary team on hospital antibiotic use and cost in France: a cluster controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2011;33(3):521-528
- [74] Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge. Evaluation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2011;46:146-155
- [75] Coursier S, Bontemps H. Quantification des activités de pharmacie clinique : utilisation au quotidien de l'outil proposé par la Société française de pharmacie clinique. *J Pharm Clin* 2009;28(4):207-211
- [76] Demange C. Analyse pharmaceutique des prescriptions en unité de soins à l'aide de la fiche d'intervention de la Société française de pharmacie clinique. *J Pharm Clin* 2007;26(1):45-52
- [77] Gums JG, Yancey RW, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1369-77
- [78] Gyssens IC, Kullberg BJ, van der Meer JW. Clinical results and costs due to improved antibiotics policies. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2361-4
- [79] Von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffé P, Reymond JP. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(3):362-6
- [80] Mach R, Vlcek J, Prusavo M, Batka P, Rysavy V, Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech Hospital. *Pharm World Sci* 2007;29(5):565-72
- [81] Robert RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-84
- [82] Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J. Growing a 'positive culture' of antimicrobial stewardship in a community hospital. *Can J Hosp Pharm* 2011;64(5):314-20
- [83] Michaels K, Mahdavi M, Krug A, Kuper K. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a community hospital: results of a three-year analysis. *Hosp Pharm* 2012;47(8):608-16
- [84] Mondain V, Lieutier F, Dumas S, Gaudart A, Fosse T, Roger PM, Bernard E, Farhad R, Pulcini C. An antibiotic stewardship program in a French teaching hospital. *Med Mal Infect* 2013;43:17-21
- [85] Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients : a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006;42:778-84

- [86] Pulcini C, Mondain V, Lieutier F, Mousnier A, Roger PM, Dellamonica P. Fluoroquinolone prescriptions in a teaching hospital: a prospective audit. *Scand J Infect Dis* 2007;39(11-12):1013-7
- [87] Willemsen I, Cooper B, van Buitenen C, Winters M, Andriess G, Kluytmans J. Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3763-9
- [88] Galas M, Dunoyer G, Olive C, Théodose R, Legris-Allusson V, Coyo C, Lengellé F, Cabié A, Jacquens Y, Hochede P. Mise en place d'un contrôle des prescriptions de carbapénèmes : expérience d'une équipe pluridisciplinaire au CHU de Fort-de-France, Martinique. *BEH* 42-43 / 13 novembre 2012
- [89] Bogan C, Marchaim D. The role of antimicrobial stewardship in curbing carbapenem resistance. *Future Microbiol* 2013;8:979-91
- [90] Roger PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T. Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use. *Presse Med* 2000;29:1640-4
- [91] Roger PM, Farhad R, Pulcini C, Mariette A, Taurel M, Oualid H, et al. Elderly patients presenting with fever and respiratory problems in an intensive care unit. Diagnostic, therapeutic and prognostic impact of a systematic infectious disease consultation. *Presse Med* 2003 ;32(36) :1699-704
- [92] Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infectious: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(4):816-25
- [93] Chahwakilian P, Huttner B, Schlemmer B, Harbarth S. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(12):2872-9
- [94] Bornard L, Dellamonica J, Hyvernat H, Girard-Pipau F, Molinari N, Sotto A, et al. Impact of an assisted reassessment of antibiotic therapies on the quality of prescriptions in an intensive care unit. *Med Mal Infect* 2011;41(9):480-5
- [95] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010  
Disponible à : <http://www.sfar.org/docs/articles/Antibio prophylaxie version 2010.doc.pdf> [Consulté le 24/08/2013]
- [96] Carles M, Gindre S, Aknouch N, Goubaux B, Mousnier A, Raucoules-Aime M. Improvement of surgical antibiotic prophylaxis: a prospective evaluation of personalized antibiotic kits. *J Hosp Infect* 2006 ;62(3) :372
- [97] Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih M, Thébault A, Chouaïd C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect* 2003;53:177-82

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

ALEA	Animal Level of Exposure to Antimicrobials
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARLIN	Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales
ARS	Agence Régionale de Santé
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BLSE	Béta-Lactamase à Spectre Étendu
BMR	Bactérie MultiRésistante
C2G	Céphalosporine de 2 <sup>ème</sup> Génération
C3G	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> Génération
C4G	Céphalosporine de 4 <sup>ème</sup> Génération
CBUM	Contrat de Bon Usage des Médicaments
CClin	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNRP	Centre National de Référence des Pneumocoques
CPOM	Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens
DDJ	Dose Définie Journalière
DPC	Développement Professionnel Continu
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBLSE	Entérobactérie productrice de Béta-Lactamase à Spectre Étendu
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines
ECDC	European Center for Disease prevention and Control
EI	Endocardite Infectieuse
EOI	Équipe Opérationnelles en Infectiologie
EOH	Équipe Opérationnelles d'Hygiène
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmes

EPP	Évaluation des Pratiques Professionnelles
ES	Établissement de Santé
ESMS	Établissement Médico-Sociaux
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
HAS	Haute Autorité de Santé
HGE	Hépatogastro-entérologie
HPST	Loi portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires
IAS	Infection Associée aux Soins
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IN	Infection Nosocomiale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IOA	Infection fOstéo-Articulaire
JH	Journée d'Hospitalisation
LIN	Lutte contre les Infections Nosocomiales
MIT	Maladies Infectieuses et Tropicales
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System
OIE	Organisation mondiale de la santé animale (anciennement Office International des Epizooties)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PSDP	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
PSPH	Établissements de santé privés Participant au Service Public Hospitalier
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SIMV	Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
URPS	Unions Régionales des Professionnels de Santé

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau I : Système de codification des problèmes rencontrés par l'EOI, des interventions proposées et de leur devenir .....	48
Tableau II : Nombre d'ordonnances validées par service de l'hôpital Brabois Adultes et par année entre 2006 et 2012.....	52



## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Consommation totale d'antibiotiques à usage systémique dans la communauté exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour, 2010 (Source : ESAC-Net).....	4
Figure 2 : Répartition dans les principales classes d'antibiotiques de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en pratique de ville, 26 pays, 2010 (Source ESAC-Net)...	5
Figure 3 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France en DDJ/1000H/J (Source : ANSM).....	6
Figure 4 : Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France métropolitaine, 2011 (Source : ANSM).....	8
Figure 5 : Répartition des dix antibiotiques les plus consommés à l'hôpital en 2012 (Source : InVS-Raisin).....	9
Figure 6 : Pourcentage de <i>P. aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes en Europe (Source : ECDC 2011-2012).....	13
Figure 7 : Pourcentage d'entérobactéries résistantes aux C3G et aux carbapénèmes en Europe (Source : ECDC 2011-2012).....	13
Figure 8 : Pourcentage de <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline et d'entérocoques résistants aux glycopeptides (Source ECDC 2011-2012).....	14
Figure 9 : Evolution du pourcentage de PSDP en France depuis 1984 (Source : CNRP).....	15
Figure 10 : Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH, cohorte de 292 établissements (Source : BMR-Raisin).....	16
Figure 11 : Nombre d'ordonnances antibiotiques validées par la Pharmacie Brabois Adultes entre 2006 et 2012.....	50
Figure 12 : Nombre total d'ordonnances validées par service entre 2006 et 2012.....	51
Figure 13 : Evolution de la répartition des types d'antibiothérapie entre 2006 et 2012 pour tous les services.....	53
Figure 14 : Répartition des types d'antibiothérapie par service entre 2006 et 2012.....	54
Figure 15 : Evolution du taux moyen de conformité du remplissage des ordonnances entre 2006 et 2012.....	55
Figure 16 : Taux moyen de conformité du remplissage des ordonnances par service de 2006 à 2012.....	55
Figure 17 : Evolution du taux moyen de conformité des prescriptions d'antibiotiques entre 2006 et 2012.....	56
Figure 18 : Taux moyen de conformité des prescriptions par service de 2006 à 2012.....	57
Figure 19 : Nombre d'interventions par rapport au nombre d'ordonnances validées pour tous les services entre 2006 et 2012 (taux d'intervention %).....	58
Figure 20 : Répartition des types de foyers infectieux à l'origine d'interventions entre 2006 et 2012.....	59
Figure 21 : Répartition des problèmes rencontrés entre 2006 et 2012.....	60
Figure 22 : Répartition des interventions réalisées pour tous les services entre 2006 et 2012.....	62
Figure 23 : Détail des antibiothérapies inadaptées à la bactérie ou à la situation clinique entre 2006 et 2012.....	63
Figure 24 : Répartition du nombre d'interventions par classes thérapeutiques réalisées entre 2006 et 2012.....	65
Figure 25 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les fluoroquinolones entre 2006 et 2012.....	66
Figure 26 : Evolution des problèmes rencontrés avec les prescriptions de fluoroquinolones de 2006 à 2012.....	66
Figure 27 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les C3G entre 2006 et 2012.....	68

Figure 28 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les pénicillines A entre 2006 et 2012.....	69
Figure 29 : Evolution du nombre d'interventions impliquant les glycopeptides entre 2006 et 2012.....	70
Figure 30 : Nombre total d'interventions et taux d'intervention par service entre 2006 et 2012.....	71
Figure 31 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de MIT de 2006 à 2012.....	72
Figure 32 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service d'Urologie de 2006 à 2012.....	74
Figure 33 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Néphrologie-dialyse de 2006 à 2012.....	75
Figure 34 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Chirurgie cardio-vasculaire de 2006 à 2012.....	76
Figure 35 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Gériatrie de 2006 à 2012.....	77
Figure 36 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service d'HGE de 2006 à 2012.....	79
Figure 37 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service d'Endocrinologie de 2006 à 2012.....	80
Figure 38 : Evolution de la répartition des différents problèmes relevés pour le service de Rhumatologie de 2006 à 2012.....	81
Figure 39 : Evolution du taux moyen d'acceptation tous services confondus entre 2006 et 2012.....	83
Figure 40 : Répartition des interventions pharmacien/EOI entre 2009 et 2012.....	84

# TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Bactéries et résistances aux antibiotiques : un problème de santé publique au niveau mondial</b> .....	<b>3</b>
1.1. Evolution des consommations en antibiotiques .....	3
1.1.1. En Europe.....	3
1.1.2. En France .....	5
1.1.2.1. Consommations d’antibiotiques en médecine de ville.....	6
1.1.2.2. Consommations d’antibiotiques à l’hôpital .....	8
1.1.2.3. Consommations d’antibiotiques chez les animaux .....	10
1.2. Etat des lieux des résistances bactériennes .....	11
1.2.1. Définitions .....	11
1.2.2. Données européennes.....	12
1.2.3. Données nationales .....	14
1.2.3.1. Streptococcus pneumoniae – CNRP .....	14
1.2.3.2. Surveillance des BMR dans les établissements de santé - Réseau BMR-Raisin .....	15
<b>2. Politiques de juste utilisation des antibiotiques et de lutte contre les résistances bactériennes</b> .....	<b>18</b>
2.1. Politique internationale et européenne.....	18
2.2. Politique nationale .....	19
2.2.1. Recommandations professionnelles.....	19
2.2.2. Politique de lutte contre les infections nosocomiales .....	21
2.2.2.1. Historique.....	21
2.2.2.2. Plan stratégique national de prévention des infections associées aux soins 2009-2013 .....	22
2.2.3. Plans antibiotiques .....	23
2.2.3.1. Plan national pour préserver l’efficacité des antibiotiques 2001-2005 et 2007-2010.....	23
2.2.3.2. Bilan de la première phase 2001-2005.....	24
2.2.3.3. Bilan contrasté de la seconde phase 2007-2010.....	25
2.2.3.4. Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016 .....	26
2.2.4. Loi HPST 2009 .....	29
2.2.5. Politique de réduction des risques d’antibio-résistance en médecine vétérinaire fondée sur le plan « Ecoantibio 2017 ».....	30
2.3. Politique régionale basée sur le réseau Lorrain en antibiologie Antibiolor et la Commission Spécialisée des anti-infectieux .....	32
2.3.1. Réseau Lorrain en antibiologie Antibiolor.....	32
2.3.2. Commission Spécialisée des Anti-infectieux.....	34
<b>3. Politique de bon usage des antibiotiques au CHU de Nancy : renforcement à partir de 2006</b> .....	<b>36</b>
3.1. Contexte .....	36
3.1.1. Commission des anti-infectieux.....	36
3.1.2. Modalités de prescription et de dispensation des antibiotiques .....	37
3.2. Réorganisation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques .....	39
3.2.1. Nouvelle ordonnance antibiotique nominative .....	39
3.2.2. Suivi de l’ensemble des prescriptions antibiotiques .....	40
3.2.2.1. Description de la nouvelle organisation.....	41
3.2.2.2. Recueil des données.....	42
3.2.3. Equipe opérationnelle infectiologue/pharmacien.....	42
3.2.3.1. Contexte .....	42

3.2.3.2.	Description et rôles des différents acteurs .....	43
3.2.3.3.	Traçabilité des interventions .....	44
3.3.	Evaluation et impact de cette nouvelle organisation.....	44
<b>4.</b>	<b>Etude réalisée .....</b>	<b>46</b>
4.1.	Objectifs.....	46
4.2.	Matériels et méthode.....	46
4.2.1.	Conception de l'étude .....	46
4.2.2.	Recueil et analyse des données .....	46
4.3.	Résultats / discussion .....	50
4.3.1.	Suivi de l'activité et de la conformité des prescriptions .....	50
4.3.1.1.	Nombre d'ordonnances validées .....	50
4.3.1.2.	Types d'antibiothérapie.....	52
4.3.1.3.	Qualité du remplissage des ordonnances.....	54
4.3.1.4.	Conformité des prescriptions .....	56
4.3.2.	Bilan des Interventions de l'Equipe Opérationnelle en Infectiologie .....	58
4.3.2.1.	Généralités .....	58
4.3.2.2.	Foyers infectieux .....	58
4.3.2.3.	Analyse des causes d'intervention pharmaceutique et/ou de l'équipe opérationnelle d'infectiologie entre 2006 et 2012 .....	59
4.3.2.3.1.	Antibiothérapie inadaptée à la bactérie ou à la situation clinique .....	62
4.3.2.3.2.	Posologie inadaptée .....	64
4.3.2.4.	Classes thérapeutiques .....	65
4.3.2.4.1.	Fluoroquinolones.....	66
4.3.2.4.2.	Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération.....	68
4.3.2.4.3.	Pénicillines A .....	69
4.3.2.4.4.	Glycopeptides.....	70
4.3.2.5.	Services de soins .....	71
4.3.2.5.1.	Service de référence : Maladies Infectieuses et Tropicales .....	72
4.3.2.5.2.	Services à risque élevé : nombreuses interventions et taux d'intervention élevé.....	73
4.3.2.5.3.	Services à risque intermédiaire : nombreuses interventions et taux d'intervention légèrement élevé .....	77
4.3.2.5.4.	Services à faible risque : peu d'interventions mais un taux d'intervention élevé .....	80
4.3.2.6.	Taux d'acceptation.....	82
4.3.2.7.	Différences EOI/pharmacien seul.....	83
4.4.	Discussion générale .....	85
4.4.1.	Eléments de réflexion.....	85
4.4.2.	Propositions d'amélioration.....	87
4.4.2.1.	Au sein de la Pharmacie .....	87
4.4.2.2.	Au sein des services cliniques de soins.....	88
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>91</b>
	<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>98</b>
	<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>100</b>
	<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>101</b>
	<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>105</b>

## **LISTE DES ANNEXES**

---

- Annexe I     Modèle d'ordonnance nominative d'antibiotiques
- Annexe II    Fichier Excel de suivi des prescriptions antibiotiques – 2<sup>ème</sup> trimestre 2011
- Annexe III   Fichier Excel de suivi des interventions – 2011
- Annexe IV    Fiche d'intervention pharmaceutique SFPC





# Annexe III : Fichier Excel de suivi des interventions – 2011

interventions 2011 (Mode de compatibilité) - Excel

Pauline Gaudel

	A	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	Date	Service d'hospit.	Situation clinique et thérapeutique	Pb.	12 = Autres (à renseigner)	Intervention	9 = Autres (à renseigner)	Devenir de l'intervention	Intervenant	Commentaire
1										
5	06/01/11	HGE	Vancocinémie trop faible chez patient allergique aux pénicillines traité pour Listéria	5		4		1	Equipe opérationnelle	Augmentation posologie
6	06/01/11	HGE	Ciflox IV sur E. coli Oflo S	4		3		1	Equipe opérationnelle	Passage à Oflocet per os 200 x2/j
7	06/01/11	Pneumo	Augmentin IV 1g/j chez patient IR (MDRD à 20 mL/min)	5		4		1	Equipe opérationnelle	Augmentation posologie à 1g x2/j
8	06/01/11	Hémato	Rifampicine per os à 600 x2/j chez patiente de 100kg, infection ostéoarticulaire	5		4		1	Equipe opérationnelle	Augmentation posologie à 900 x2/j
9	10/01/10	TD 6	Listéria. Allergie pénicillines. Transféré en réa. Prescription tazocilline 4gx3/j	12	patient allergique aux pénicillines	3		x	pharmacien	Proposition vanco acceptée mais patient décédé
10	09/01/11	CCVT	Noroxine sur ITU chez un homme	9		3		1	Equipe opérationnelle	Passage à oflocet 200x2/j
11	11/01/11	Uro	oflocet 200j	5	pas d'IR	4		1	Pharmacien	passage à oflocet 200x2/j
12	09/01/11	Méd B	Tazo / cflox sur pyo cflox R	4		3		1	Pharmacien	passage à tazo / amiklin
13	13/01/11	endoc	Ciflox sur E. coli cflox R	4		3		1	pharmacien	passage à rocéphine 1g/j
14	13/01/11	Néphro	augmentin IV 1gx2/j chez patient 123kg sur ITU	5	pas d'IR	4		1	Pharmacien	passage à rocéphine 2g/j

Intervention ATB Résultats Graph résultats 2 Résultats 2 Feuil3

NB (NON VIDES) : 468

PRÊT 115 %



## Annexe IV : Fiche d'intervention pharmaceutique SFPC

### FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

☞ DATE : / / ☞ N° FICHE :

☞ N° CENTRE :

#### IDENTITE PATIENT :

Nom :  
Prénom :

Age : ans / Poids : Kg

Sexe :  M  F

#### 1- PROBLEME (1 choix) :

- 1  Non conformité aux référentiels / contre-indication
- 2  Indication non traitée
- 3  Sous-dosage
- 4  Surdosage
- 5  Médicament non indiqué
- 6  Interaction
  - A prendre en compte
  - Précaution d'emploi
  - Association déconseillée
  - Association contre-indiquée
  - Publiée (= hors GITAM de l'AFSSAPS)
- 7  Effet indésirable
- 8  Voie/administration inappropriée
- 9  Traitement non reçu
- 10  Monitoring à suivre

#### 2- INTERVENTION (1 choix) :

- 1  Ajout (prescription nouvelle)
- 2  Arrêt
- 3  Substitution/Echange
- 4  Choix de la voie d'administration
- 5  Suivi thérapeutique
- 6  Optimisation modalités d'administration
- 7  Adaptation posologique

#### SERVICE D'HOSPITALISATION :

- Psychiatrie
- Séjour Court (MCO)
- Séjour Long
- Soins de Suite et Réadaptation

#### DCI MEDICAMENT :

#### 3- FAMILLE MEDICAMENT (ATC) :

- A Voie digestives /Métabolisme
- B Sang /Organes hématopoïétiques
- C Système cardiovasculaire
- D Médicaments dermatologiques
- G Système génito-urinaire/Hormones Sex.
- H Hormones systémiques
- J Anti-infectieux systémiques
- L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs
- M Muscle et squelette
- N Système nerveux
- P Antiparasitaires, insecticides
- R Système respiratoire
- S Organes sensoriels
- V Divers

#### 4- DEVENIR DE L'INTERVENTION :

- Acceptée
- Non acceptée
- Non renseigné

**DETAILS** ⇒ S'il y a lieu, préciser : Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème déposé ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

Contextes

Problème

Intervention

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 octobre 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Pauline Gaudel

Sujet : Juste usage des antibiotiques à l'hôpital  
de Brabois Adultes CHU de Nancy :  
Bilan du rôle du pharmacien et de l'équipe  
opérationnelle en infectiologie de 2006 à 2012

Jury :

Président : Raphaël DUVAL

Directeur : Béatrice DEMORÉ


Juges : Sibylle BEVILACQUA  
Emmanuelle BOSCHETTI  
Philippe FAGNONI

Vu,

Nancy, le 30/08/2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse




Vu et approuvé,

Nancy, le 6.09.2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 13.09.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6552

