Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes

Alexia Gandolière

▶ **To cite this version:**

Alexia Gandolière. Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01734483

HAL Id: hal-01734483
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734483

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

MÉMOIRE
du DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le jeudi 30 avril 2015

Par Alexia GANDOLIÈRE (épouse HERMITTE)
Née le 21 juillet 1983

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

THÈSE
pour le DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR en PHARMACIE

Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes

---

Membres du Jury

Président :	Christophe GANTZER,	Professeur en Microbiologie Environnementale, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine
Directeur :	Grégory RONDELOT,	Pharmacien hospitalier - CHR Metz Thionville
Juges :	Thierry LAVIGNE	MCU-PH Médecin hygiéniste – Faculté de Médecine et CHU de Strasbourg
	Béatrice DEMORÉ,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Caroline TREINS DELESTRE	Directrice – Direction des affaires Générales, Juridiques et de la Qualité – CHR Metz-Thionville

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

MÉMOIRE
du DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le jeudi 30 avril 2015

Par Alexia GANDOLIÈRE (épouse HERMITTE)
Née le 21 juillet 1983

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

THÈSE
pour le DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR en PHARMACIE

Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes

---

Membres du Jury

Président :	Christophe GANTZER,	Professeur en Microbiologie Environnementale, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine
Directeur :	Grégory RONDELOT,	Pharmacien hospitalier - CHR Metz Thionville
Juges :	Thierry LAVIGNE	MCU-PH Médecin hygiéniste – Faculté de Médecine et CHU de Strasbourg
	Béatrice DEMORÉ,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Caroline TREINS DELESTRE	Directrice – Direction des affaires Générales, Juridiques et de la Qualité – CHR Metz-Thionville

FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

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
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
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 POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
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*	*Eau, Santé, Environnement*
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 DES UNIVERSITÉS - 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*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
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*

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

**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 :

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

Ð'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.

Ðe 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 À LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À Monsieur Christophe GANTZER,

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.

À Monsieur Grégory RONDELOT,

Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville

Pour m'avoir proposé ce travail et pour m'avoir fait l'honneur de le diriger. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée, le temps que tu m'as consacré, pour ton soutien, ta bonne humeur et tes conseils tout au long de mon parcours d'interne.

À Madame Béatrice DEMORÉ,

Maître de Conférences des Universités en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy – Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre engagement auprès des étudiants, votre disponibilité, vos conseils et votre écoute tout au long de mon internat.

À Monsieur Thierry LAVIGNE,

Maître de Conférences des Universités à la Faculté de Médecine de Strasbourg – Médecin hygiéniste, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg.

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt que vous y avez porté.

À Madame Caroline TREINS-DELESTRE,

Directrice – Direction des affaires Générales, Juridiques et de la Qualité – Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Je tenais à vous remercier également pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet et pour votre disponibilité.

À Monsieur Bernard GUSTIN,

Pharmacien, Chef de Pôle, Chef de Service de la Pharmacie - Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville.

Pour votre accueil, votre disponibilité et vos conseils, recevez mes profonds remerciements.

À l'équipe pharmaceutique du Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville

Pour ces bons moments, votre bonne humeur et pour votre confiance.

À l'équipe du CCLIN Est,

Pour le traitement des données.

À toutes les personnes avec qui j'ai travaillé au cours de mes quatre années d'internat et qui m'ont permis de grandir professionnellement. Et à toutes les personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail.

Je dédie cette thèse,

À ***mon époux Romain*** qui m'a suivie tout au long de mon parcours d'étudiante. Je te remercie pour ta patience, ton aide, ton soutien, tes encouragements et ton amour depuis ces dix dernières années.

À ***Liam*** et ***Tom*** mes deux petits amours qui m'ont rendue encore plus forte et plus motivée.

À ***mes parents*** qui me soutiennent sans faille depuis le début. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets.

À ***mes grands-mères*** qui m'ont encouragée et qui ont suivi avec intérêt toutes mes années d'étude.

À ***mes sœurs***, pour tous nos moments de complicité.

À ***mon parrain*** et à ***ma marraine***, pour toutes vos attentions.

À ***ma famille*** et à ***ma belle-famille*** pour tous nos bons moments passés ensemble.

À tous ***mes amis*** et à toutes les belles rencontres que j'ai faites pendant mes études (plus particulièrement, à Julie, ma petite Séverine et ma petite Padawan).

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES **2**

INTRODUCTION **5**

1. LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES 7
   - *1.1 Historique des actions internationales menées dans la cadre de la politique de bon usage des antibiotiques depuis ces dernières années* *7*
   - *1.2 Historique des actions nationales menées dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques depuis ces dernières années* *9*
   - *1.3 Historique des actions menées dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques au niveau régional* *16*
2. POLITIQUE ANTIBIOTIQUE ACTUELLE DANS LE CADRE DU PLAN ANTIBIOTIQUE 2011-2016 19
3. ÉTAT DES LIEUX DES MÉTHODES DE SUIVI DES ANTIBIOTIQUES ET DES INDICATEURS UTILISÉS 22
   - *3.1 Méthodologie de surveillance des consommations en antibiotiques* *22*
   - *3.2 Méthodologie de surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques* *27*
   - *3.3 Confrontation des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes selon Monnet* *31*
   - *3.4 Modalités de calcul et de classement de l'ICATB et de l'ICATB 2* *33*
4. DESCRIPTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES AUX ANTIMICROBIENS EN FRANCE ET EN EUROPE 36
   - *4.1 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle européenne* *36*
   - *4.2 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle nationale* *39*
   - *4.3 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle régionale* *43*
   - *4.4 État des lieux des résistances bactériennes en France et au niveau international* *44*
5. ÉTUDE RÉALISÉE 56
   - *5.1 Objectifs du travail* *56*
   - *5.2 Matériel et méthode* *57*
   - *5.3 Résultats* *75*
   - *5.4 Discussion et perspectives* *122*

CONCLUSION **133**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES **134**

LISTE DES TABLEAUX **143**

LISTE DES FIGURES **144**

LISTE DES ANNEXES **146**

TABLE DES MATIERES **147**

RESUME **158**

ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ABRC	:	*Acinetobacter baumannii* Résistant aux Carbapénèmes
ABRI	:	*Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipenem
ANAES	:	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANDEM	:	Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation médicale
ARS	:	Agence Régionale de Santé
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	:	*Anatomical Therapeutic Chemical*
BHRe	:	Bactérie Hautement Résistante émergente
BLSE	:	Bêta-Lactamases à Spectre Étendu
BMR	:	Bactérie Multi Résistante
CBU	:	Contrat de Bon Usage
CCLIN	:	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CHRMT	:	Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CLIN	:	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME	:	Commission Médicale d'Établissement
CMI	:	Concentration Minimale Inhibitrice
CNAMTS	:	Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNR	:	Centres Nationaux de Référence
COMEDIMS	:	Commission du MÉdicament et des DIspositifs Médicaux Stériles
CPOM	:	Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens
CQGRE	:	Commission Qualité, Gestion des Risques et Évaluation
CTIN	:	Comité Technique des Infections Nosocomiales
CTINILS	:	Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins
C3G	:	Céphalosporines de Troisième Génération
DDD	:	*Defined Daily Dose*
DDJ	:	Dose Définie Journalière
DGS	:	Direction Générale de la Santé
DGOS	:	Direction Générale de l'Offre de Soins
DPJ	:	Doses Prescrites Journalières
DREES	:	Direction de la Recherche, des Études de l'Évaluation et de la Statistique
EARSS	:	*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*
EARS-Net	:	*European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network*
EBLSE	:	Entérobactéries Productrices de ß-Lactamase à Spectre Étendu
EIAS	:	Évènements Indésirables Associés aux Soins
ECDC	:	*European Center for Disease prevention and Control*
EOH	:	Équipe Opérationnelle d'Hygiène
EPC	:	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
EPP	:	Évaluation des Pratiques Professionnelles

ERG	:	Entérocoques Résistant aux Glycopeptides
ERV	:	Entérocoques Résistant à la Vancomycine
ES	:	Établissement de Santé
ESAC	:	*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*
FDA	:	*Food and Drug Administration*
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HDJ	:	Hospitalisation De Jour
HGE	:	Hépato-Gastro-Entérologie
HPST	:	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
IAS	:	Infection Associée aux Soins
ICA-BMR	:	Indicateur Composite de maîtrise de la diffusion des Bactéries Multi-Résistantes
ICALIN	:	Indice Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales
ICA-LISO	:	Indicateur Composite de Lutte contre les Infections du Site Opératoire
ICATB	:	Indicateur Composite de bon usage des Antibiotiques
ICSHA	:	Indicateur de Consommation de Solutions Hydro-Alcooliques
IDSA	:	*Infectious Diseases Society of America*
IN	:	Infection Nosocomiale
InVS	:	Institut de Veille Sanitaire
ISO	:	Infection du Site opératoire
IV	:	IntraVeineuse
JH	:	Journées d'Hospitalisation
KPC	:	*Klebsiella pneumoniae* Productrice de Carbapénèmase
LABM	:	Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale
LIN	:	Lutte Contre les Infections Nosocomiales
MCO	:	Médecine Obstétrique Chirurgie
MOHPE	:	Micro-Organismes à Haut Potentiel Épidémique
OMEDIT	:	Observatoire des Médicaments des Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques
OMA	:	Organisation, Moyens, Actions
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	:	Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PDD	:	*Prescribed Daily Dose*
PH	:	Praticien Hospitalier
PLP	:	Protéines de Liaison aux Pénicillines
PNSPIAS	:	Plan National Stratégique de Prévention des Infections Associées aux Soins
PROPIN	:	PROgramme de Prévention des Infections Nosocomiales
PUI	:	Pharmacie à Usage Intérieur
RAISIN	:	Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
RCP	:	Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM	:	*Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline
SFAR	:	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SHEA	:	*Society for Healthcare Epidemiology of America*
SPA	:	Surveillance de la Prescription des Antibiotiques
SPILF	:	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SSR	:	Soins de Suite et de Réadaptation
SURVISO	:	Surveillance des Infections du Site Opératoire
TATFAR	:	*Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance*
UE	:	Union Européenne
UF	:	Unité Fonctionnelle
UNESCO	:	*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*
WAAAR	:	*World Alliance Against Antibiotic Resistance*
WHO	:	*World Health Organization*

INTRODUCTION

En 1928, Alexander Flemming découvre fortuitement l'action antibactérienne d'un champignon le *Penicillium* [1]. Le contexte de la seconde guerre mondiale amène un essor décisif à l'industrie pharmaceutique favorisant la production industrielle de la pénicilline [2]. Par le biais d'un programme de recherche systématique des propriétés bactéricides des champignons, un nouvel antibiotique la streptomycine est mis en évidence en 1943. Les premiers traitements antibiotiques sont réservés principalement aux militaires et restent peu accessibles à la population générale.

Par la suite, de nouveaux antibiotiques sont découverts et les procédés de fabrication se simplifient permettant une meilleure accessibilité aux traitements antimicrobiens. L'usage des antibiotiques s'est alors largement banalisé et est devenu la panacée de la médecine. Dans les années 1960, l'ère des antibiotiques est à son apogée. La quasi-totalité des souches antimicrobiennes sont isolées avant 1965, et les nouvelles découvertes se tarissent au début des années 1970 [1].

Les antibiotiques constituent une grande découverte au XXème siècle, ils ont permis de faire considérablement diminuer la mortalité. Cependant leur utilisation massive, répétée et parfois inappropriée en santé humaine et animale a favorisé le développement de souches bactériennes résistantes [3]. Le mésusage des antibiotiques par le biais de posologie ou de durée de traitement inadaptée a également contribué au développement de ces résistances [4].

L'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens sont le résultat d'une pression sélective exercée par les antibiotiques et de la transmission de bactéries résistantes [5]. De plus, le risque de dissémination des agents pathogènes résistants aux antimicrobiens entre les différents pays est amplifié par le phénomène de mondialisation du commerce et des voyages[6].

La progression mondiale de la résistance aux antibactériens est actuellement un problème de santé publique dramatique [7]. Ce problème est d'autant plus inquiétant que la recherche en molécules antibiotiques est pauvre [8]. Le développement des résistances bactériennes progresse plus rapidement que le développement de nouveaux antimicrobiens favorisant les impasses thérapeutiques et les diagnostics défavorables pour les patients. Au cours des 30 dernières années, seulement trois nouvelles classes d'antibiotiques ont été commercialisées, à savoir les oxazolidinones représentés par le linezolide, les lipopeptides cycliques représentés par la daptomycine et les lactones macrocycliques représentés par la fidaxomicine [9], [10].

L'essor des résistances bactériennes constitue donc une menace non négligeable au niveau mondial. Depuis 1990, un ensemble de mesures concernant la promotion du juste usage des antibiotiques et du contrôle des résistances bactériennes a été adopté, sur le plan international, européen et national. Devant la gravité de la situation, ces dernières années les recommandations sur l'usage rationnel des antibiotiques se sont intensifiées.

Ce travail de thèse intervient dans la politique antibiotique actuelle en :

- permettant une analyse des mesures mises en place dans la politique de bon usage des antibiotiques au Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville (CHRMT) entre 2007 et 2014,
- évaluant la sensibilité des indicateurs de suivi des consommations des antibiotiques, des données de résistances bactériennes aux antimicrobiens et des indicateurs de qualité (ICATB) vis à vis de la politique antibiotique de l'établissement,
- se positionnant au regard de la politique de juste utilisation des antibiotiques au niveau local, national et international,
- en proposant des perspectives et des recommandations afin de maintenir une dynamique interne concernant l'usage rationnel des antibiotiques,
- en permettant des actions concertées dans le but d'optimiser les moyens thérapeutiques et de contribuer à la sécurité des patients et du personnel soignant en limitant la dissémination de souches bactériennes résistantes.

1. Le bon usage des antibiotiques

1.1 Historique des actions internationales menées dans la cadre de la politique de bon usage des antibiotiques depuis ces dernières années

Le problème de la résistance aux antibiotiques n'est pas récent il a été très nettement mis en évidence par le biais d'études menées dans les années 1970 [11]. La première résolution de l'Assemblée mondiale de la santé concernant l'usage modéré des antibiotiques est adoptée en 1984 [9]. Dans un article publié en 1988, il ressort que 50 % des prescriptions d'antibiotiques étaient considérées comme incorrectes [12]. C'est la même année que *l'Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publie ses premières recommandations pour améliorer l'usage des antibiotiques à l'hôpital. Un certain nombre d'autres recommandations sont ensuite prises durant les années 1990 et de nombreuses études soulignent d'ailleurs le fait de suivre les consommations d'antibiotiques et les résistances bactériennes dans les établissements de soins [13].

Suite aux Recommandations de Copenhague publiées en 1998 et afin de lutter contre la croissance des résistances bactériennes, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) accompagnée des autorités de la santé en Europe plaide pour une utilisation plus rationnelle des antimicrobiens [14]. Sous l'impulsion de la Commission européenne, *l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), nouvellement renommée *l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network* (EARS-Net) est créée en Europe en septembre 1998. Ce système de surveillance des résistances bactériennes est coordonné par le centre européen de la prévention et du contrôle des maladies *l'European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

En 2001 l'OMS publie une stratégie sur la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens et avec la participation des pays de l'Union Européenne (UE) les premiers plans d'action nationaux sont élaborés en réponse à ces recommandations [15]. En France, deux plans nationaux d'action sur les antibiotiques ont précédé le plan actuel de 2011-2016. La France participe donc depuis 2001 à la surveillance de la résistance aux antibiotiques [16].La même année, suite à la recommandation du Conseil Européen concernant l'utilisation prudente des

antimicrobiens en médecine humaine *l'European Surveillance Antibiotic Consumption* (ESAC) ou réseau de surveillance de la consommation en antibiotique est créé, il permet un recueil précis de données dans 34 pays européens, dont les 27 États membres de l'UE et donne ainsi une bonne vision de l'état des consommations d'antimicrobiens [13].

En 2002, la Commission européenne suggère par le biais d'une recommandation la mise en place d'une stratégie concernant la surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne. Cette recommandation doit inclure l'élaboration d'actions d'amélioration dans l'utilisation des antimicrobiens, de prévention et de contrôle des maladies infectieuses [17]. En 2005, la résolution WHA 58.27 incite les pays à améliorer leurs actions face à la croissance du problème de résistance aux antibactériens. L'IDSA et la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) émettent en 2007 des recommandations pour le développement d'un programme institutionnel concernant l'amélioration de l'usage des antimicrobiens dans le secteur hospitalier [18]. En 2008, et dans le but de renforcer la politique antibiotique déjà mise en place, Le Conseil européen encourage les coopérations entre la Commission européenne, les agences et les états membres [19]. *L'European Workshop* publie en novembre 2008 une campagne de sensibilisation du grand public et des professionnels de santé sur l'utilisation prudente des antibiotiques [20]. Cette journée européenne d'information sur les antibiotiques est reconduite chaque année et est axée autour d'un message « les antibiotiques si nécessaire » ou « *only when necessary* ».

Plus récemment, en 2009 et 2010 à l'issue de la présidence suédoise et des présidences belges et espagnoles, des experts techniques ont réfléchi à plusieurs directions possibles en ce qui concerne la mise en application de la stratégie mondiale de l'OMS en cherchant notamment à promouvoir la recherche sur de nouveaux antibiotiques efficaces [9]. Dans le but de renforcer la politique antibiotique, la *Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance* (TATFAR) est créée en 2009, ce groupe de travail allie les États-Unis et l'UE, il a pour objectifs de faciliter la compréhension des programmes déjà en cours, de favoriser le dialogue entre les différents acteurs et d'apporter de nouvelles idées quant à la lutte contre la résistance aux antibiotiques [21]. En 2011, la Commission Européenne émet un plan de douze actions sur cinq ans visant à combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens [19].

Une stratégie 2012-2016 est publiée par le *National Antimicrobial Resistance Monitoring System* (NARMS) pour éviter la surconsommation en médecine humaine et vétérinaire des antibiotiques en évaluant l'impact de l'utilisation des antimicrobiens [22].

Très récemment, en juin 2014, la *World Alliance Against Antibiotic Resistance* (WAAAR) a proposé dix actions dans le but de sauvegarder l'efficacité des antibiotiques et de réduire l'émergence des résistances bactériennes. Ces recommandations consistent en :

- la prise de conscience par l'ensemble des acteurs (professionnels de santé et grand public) de l'importance du danger représenté par les résistances microbiennes,
- l'organisation d'un plan national dans chaque pays concernant la lutte contre les résistances,
- la surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances aux antimicrobiens dans les différents pays,
- l'utilisation et le développement de tests de diagnostics rapides,
- l'utilisation prudente et contrôlée des anti-infectieux (*Antibiotic stewardship*),
- la prévention et le contrôle des résistances,
- l'information et l'éducation de l'ensemble des acteurs,
- le développement de la recherche pour l'élaboration de nouveaux produits,
- l'accès permanent aux antibiotiques essentiels et de qualité notamment dans les pays en développement,
- la demande auprès de l'*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* (UNESCO) d'inscrire le « concept d'antibiotique » au patrimoine mondial de l'humanité [23].

La politique de juste utilisation des antibiotiques possède une portée mondiale et malgré la montée en puissance ces dernières années des mesures et plans d'actions proposés, la résistance aux antimicrobiens reste une priorité en santé publique.

1.2 Historique des actions nationales menées dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques depuis ces dernières années

La France, à la fin des années 1990 était le plus important consommateur d'antibiotiques avec environ 100 millions de prescriptions annuelles [20]. En 1996, l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation médicale (ANDEM) devenue l'Agence

Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) puis la Haute Autorité de Santé (HAS) publie des recommandations sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital [24]. Les principales actions étaient :

- d'établir la liste des antibiotiques disponibles sur l'établissement en précisant ceux qui étaient à dispensations contrôlées, et de proposer les modalités de leur contrôle,
- de diffuser régulièrement les consommations et les coûts des antimicrobiens,
- de confronter la consommation des antibiotiques aux résistances bactériennes,
- d'élaborer des bonnes pratiques d'utilisation (réévaluation du patient après 72 heures, désescalade thérapeutique lorsque celle-ci est possible),
- de créer des supports d'aide à la prescription des antibiotiques limitant les durées de traitement à 5 jours pour les indications probabilistes et de 7 à 10 jours concernant les infections documentées,
- de produire et d'évaluer les protocoles d'antibiothérapie mis en place dans les services de soins.

Devant le risque croissant d'antibiorésistance, le premier plan d'actions pluriannuel 2001-2005 est établi. La France souhaite au travers de ce plan maîtriser et rationnaliser la prescription des antimicrobiens. Ce plan a également permis à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) de mettre en place des campagnes destinées au grand public telles que « les antibiotiques c'est pas automatique ». En 2002, la conférence de consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) met en avant l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie dans le but de préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient [25]. La même année la circulaire n°2002-272 du 2 mai 2002 insiste sur le juste usage des antibiotiques dans les Établissements de Santé (ES) et la mise en place de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux [26]. Sous l'influence de la Commission du MÉdicament et des DIspositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) et du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), cette circulaire insiste, sur la nécessité pour les ES de se doter d'une Commission des Anti-Infectieux (CAI) [26].

En mars 2006, la circulaire N°2006-139 du 23 mars 2006 publiée par le Ministre de la santé, Xavier Bertrand, met à disposition un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les ES et en ville [27]. La même année, l'arrivée de l'accord-cadre relatif

au bon usage des antibiotiques au niveau national, s'inscrit dans un programme national de LIN, d'EPP ainsi que dans le Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments [28], [29].

Dans un deuxième temps, l'élaboration du plan 2007-2010 permet la continuité des actions menées lors du plan 2001-2005 et propose de nouvelles réflexions (pour exemples : la qualité des pratiques médicales en matière d'antibiothérapie et le lien entre la politique antibiotique et le risque infectieux) [30]. En 2008, la HAS émet des recommandations professionnelles sur les stratégies d'antibiothérapie et la prévention des résistances bactériennes qui contiennent des règles utiles à la prescription, ainsi que les éléments essentiels à une politique antibiotique à l'hôpital (précision du rôle des acteurs institutionnels COMEDIMS, CAI, référents et des acteurs non institutionnels). Ces recommandations sont accompagnées de grilles d'Évaluation de Pratiques Professionnelles (EPP) et chaque ES doit d'ailleurs utiliser ces recommandations pour mettre en place une politique antibiotique consensuelle [31].

Le troisième plan a pour titre « plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 », il met en évidence une menace majeure de santé publique devant l'augmentation des situations menant lieu à une impasse thérapeutique et devant le développement des résistances aux antimicrobiens [32].

Par la suite, la circulaire de 2013 précise, en vue d'assurer la mise en œuvre des actions de bon usage des antibiotiques, la désignation d'un référent en antibiothérapie nommé par le représentant légal de l'établissement en concertation avec le président de la Commission Médicale d'Établissement (CME) [33]. De plus, à la fin de cette même année, en réponse à la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques organisée chaque année par l'ECDC, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publie un rapport incitant au renforcement des mesures d'encadrement au regard des enjeux de la multi-résistance. Il serait question de surveiller spécifiquement les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (céphalosporines, fluoroquinolones, association amoxicilline-acide clavulanique) et les antibiotiques de dernier recours (daptomycine, linezolide, colistine injectable, tigecycline, pénèmes, fosfomycine injectable, phénicolés) [34].

Parallèlement à toutes ces mesures de nombreuses actions sont menées au sujet des risques nosocomiaux.

Historique des actions nationales menées dans le cadre de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (LIN)

Le CLIN a été institué à partir du décret n°88-657 du 6 mai 1988, il oblige tous les ES à organiser la LIN [35]. Le Ministère de l'emploi et de la solidarité en 1999 au travers des « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des Infections Nosocomiales (IN) » apporte des orientations pour la mise en œuvre d'un programme de LIN au sein des ES en abordant tous les aspects de la maîtrise de ces infections (l'organisation du travail du CLIN, la formation des personnels, la surveillance et les méthodes de prévention des principales infections). En 1992 sont ensuite créés le Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN) ainsi que les 5 Centres de Coordination interrégionaux de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) qui ont pour objectif de renforcer l'organisation de réseaux à l'échelle régionale [36].

Le premier plan de LIN (1995-2000) est publié fin 1994, il a pour but de diminuer la fréquence des infections liées aux soins et le portage des Bactéries Multirésistantes (BMR). À la suite des ordonnances d'avril 1996 précisant la procédure de certification des ES, les actions de prévention et de LIN sont renforcées pour promouvoir la qualité et la sécurité de soins [35].

Successivement à la loi du 1er juillet 1998, tous les ES ont eu pour obligation d'intégrer un CLIN et de se munir d'une Équipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH). En 2001, un partenariat entre les 5 CCLIN et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) permet la création d'un Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) qui a pour objet de coordonner les réseaux de surveillance et de faciliter l'émission d'alertes à l'échelle nationale [37]. Le fruit du partenariat entre les 5 CCLIN a permis également la mise en place de site *internet* tel que NosoBase permettant l'accès à une base de données bibliographiques informatives régulièrement alimentée et mise à jour par les dernières actualités.

Le deuxième programme (2005-2008) de LIN s'articule autour de 5 grands axes :

- l'adaptation des structures et l'évolution du dispositif de LIN,
- l'amélioration des pratiques professionnelles et de l'organisation des soins,
- l'optimisation et l'utilisation des outils, des données de surveillance, et du signalement des IN,

— l'information du patient sur le risque des infections liées aux soins,
— la promotion de la recherche [37].

Suite au décret du 15 mai 2006 les CLIN ont évolué vers une sous-commission de la CME contribuant à la qualité et à la sécurité des soins notamment en matière de bon usage des antibiotiques [38]. Les Agences Régionales de Lutte Contre les Infections Nosocomiales (ARLIN) sont mises en place et permettent d'assurer un relais de proximité des CCLIN auprès des établissements. En 2010, le décret du 12 novembre relatif aux Évènements Indésirables Associés aux Soins (EIAS) impose aux établissements à se munir d'une EOH qui possède une expertise reconnue dans la prévention des risques infectieux sans obligation de posséder un CLIN [39].

En 2006, le Ministère et la HAS ont généré des indicateurs de qualité reposant sur des priorités de santé publique et d'organisation des soins, associés à des possibilités d'amélioration. Ces indicateurs permettent de suivre et de comparer les ES au cours du temps et ils constituent le tableau de bord des IN [40]. Il existe deux grandes familles de 6 indicateurs dont l'une d'entre elles concerne la LIN. Cette famille est composée de :

— l'Indice Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (ICALIN) qui mesure l'Organisation, les Moyens et les Actions (OMA) de LIN mise en œuvre,
— l'Indicateur de Consommation de Solutions Hydro-Alcooliques (ICSHA) qui mesure la quantité de solution hydro-alcoolique utilisée par les soignants pour l'hygiène des mains avant et après les soins,
— l'indicateur de Surveillance des Infections du Site Opératoire (SURVISO) qui mesure le nombre de services de chirurgie participant à la surveillance,
— l'Indice Composite de bon usage des antibiotiques (ICATB) qui renseigne sur l'organisation, les modalités de la prescription (protocoles), la dispensation (informatisation) et la quantité d'antibiotiques consommés au sein de l'ES,
— l'indice du taux de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline (SARM) qui représente le taux lissé sur trois années des SARM pour 1000 Journées d'hospitalisations (JH) [41].

L'ICATB correspond donc au niveau d'engagement d'un ES dans les stratégies d'optimisation concernant l'efficacité des traitements antibiotiques. Il décrit l'organisation mise en place pour promouvoir l'usage rationnel des antibiotiques et contribue à la maîtrise

des résistances bactériennes. Plus son score est élevé et plus le niveau d'engagement est important.

En 2014, ces indicateurs dits de première génération ont été remplacés par des indicateurs de deuxième génération (ICATB2, ICALIN2, ICSHA2). L'Indicateur Composite de Lutte contre les Infections du Site Opératoire (ICA-LISO) remplace les SURVISO et un nouvel indicateur l'Indicateur Composite de maîtrise de la diffusion des Bactéries Multi-Résistantes (ICA-BMR) est mis en place. L'ICA-BMR rend disponible le niveau d'engagement de l'ES dans la maîtrise de la diffusion des Bactéries Multi-Résistantes (BMR). Les indicateurs étant devenus plus nombreux, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et la HAS ont opté pour un principe de recueil en alternance.

En complément de l'ICATB, la SPILF et l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) proposent depuis 2009 des enquêtes sur la Surveillance de la Prescription des Antibiotiques (SPA), auxquelles les ES français peuvent participer dans le but, d'évaluer la proportion de patients recevant des antibiotiques ou des antifongiques, de décrire les conditions de prescriptions des antimicrobiens et de rendre la participation française à l'ESAC plus représentative :

- la SPA 1 (2009) : enquête pilote de prévalence (un jour donné) et de bon usage des antibiotiques dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité de l'enquête avec quelques centres hospitaliers volontaires [42],
- la SPA 2 (2010) : enquête de prévalence et de bon usage des antibiotiques à grande échelle dans les établissements Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) et Soins de Suite et de Réadaptation (SSR),
- la SPA 3 « carb » (2011) : troisième enquête multicentrique portée sur l'utilisation des carbapénemes dans les ES,
- la SPA 4 (2012) : enquête centrée sur l'organisation pratique de la politique de juste usage des antibiotiques, de ses acteurs et des moyens disponibles pour améliorer la prescription au sein des établissements,
- la SPA 5 « AMI SPA » (2013) : cinquième enquête multicentrique axée sur la prescription des aminosides dans le but d'évaluer l'application des recommandations nationales suite à la publication du référentiel de l'ANSM en 2011,

— la SPA 6 « SPA-BACT » (2014) : sixième enquête multicentrique concernant la surveillance de la prescription des antibiotiques dans les ES, centrée sur la prise en charge des bactériémies [43].

Par le biais de ces enquêtes chaque établissement peut bénéficier d'un retour d'informations immédiat et peut obtenir un certificat de participation servant d'élément de preuve dans le cadre de l'ICATB [44].

L'objectif final de ces enquêtes et de l'utilisation de ces indicateurs tel que l'ICATB est de faire un bilan de la situation en France et de permettre aux ES de se comparer entre eux dans une démarche de *benchmarking*.

De plus, en aout 2009, la circulaire n°2009-272 vient résumer les six orientations du programme national de prévention des IN de 2009-2013 [45], à savoir :

— la promotion d'une culture partagée de qualité et sécurité des soins,
— l'optimisation du recueil et de l'utilisation des données de surveillance,
— l'anticipation et la détection de l'émergence d'agents pathogènes à potentiel épidémique,
— le maintien de l'usager au centre du dispositif,
— l'amélioration de l'organisation du dispositif de prévention IN,
— la promotion de la recherche sur les IN.

Le plan stratégique national de 2009-2013 vient renforcer la prévention des Infections Associées aux Soins (IAS) dans les ES et les centres médico-sociaux [46]. Il regroupe le Plan National Stratégique de Prévention des IAS (PNSPIAS), le plan national actuel de préservation de l'efficacité des antibiotiques, le plan d'action national de maîtrise des bactéries multi résistantes et le Programme de Prévention des IN (PROPIN). Les axes principaux du PROPIN étant de promouvoir une culture partagée de qualité et de sécurité des soins, d'optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance, d'anticiper et de détecter l'émergence de pathogènes à potentiel épidémique, de maintenir l'usager au centre du dispositif, d'améliorer l'organisation du dispositif de prévention des IN et de promouvoir la recherche concernant les IN [41].

La maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques est une priorité de santé publique qui nécessite des actions concertées, tant en médecine de ville que dans les établissements de

santé. La prévention de la transmission croisée et la réduction de la pression de sélection, par un usage rationnel des antibiotiques, en sont les deux composantes essentielles. La circulaire de 2010 demande aux ES de réunir leur instance chargée du bon usage des agents anti infectieux en vue d'inscrire les carbapénèmes dans la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours [47].

Le plan de lutte contre les BMR intervient dans le cadre de la LIN. Ce plan doit s'opérer au sein des ES. Les mesures principales reposent notamment, sur l'application pour tous les patients, des précautions d'hygiène "standard" lors de soins potentiellement à risque de contamination. Lorsqu'une BMR est suspectée, des mesures d'isolement complémentaires, adaptées aux modes de transmission du germe en cause, sont à mettre en œuvre. Les patients porteurs de BMR sont signalisés et la transmission de l'information aux services ou établissements recevant ces patients lors d'un transfert et d'une réhospitalisation doit être effectuée.

Très récemment, en janvier 2014, la DGOS et la Direction Générale de la Santé (DGS) ont diffusé par le biais d'une instruction des recommandations sur la détection et la prise en charge des patients colonisés ou infectés par des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) aux antimicrobiens. Ces recommandations précisent l'organisation des ES, elles ont pour but de rendre plus efficace la mise en application de la lutte contre la dissémination des BHRe en pratique courante [48].

1.3 Historique des actions menées dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques au niveau régional

Les acteurs régionaux sont représentés par les CCLIN-ARLIN, les Agences Régionale de Santé (ARS) et l'Observatoire des Médicaments des Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT). L'ensemble de ces acteurs va avoir un rôle dans l'organisation, le développement de la formation, l'information, la sensibilisation et le suivi des mesures relatives au juste usage des antibiotiques.

Les ARS sont nées de la loi HPST de juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [49]. Ce sont des pilotes fondamentaux pour la réalisation des plans de santé publique (plans antibiotiques), elles ont pour rôle :

— de favoriser la mobilisation des ES par l'intermédiaire des Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens (CPOM) qui contractualisent les actions nécessaires avec des indicateurs adaptés de consommation et de surveillance,
— de rassembler les professionnels de santé en ville et en ES,
— de contrôler les actions relevant des acteurs du système de santé,
— d'organiser l'offre régionale en matière d'aide et de conseils aux prescripteurs,
— de diminuer les inégalités territoriales par le biais d'actions spécifiques,
— de servir de relais concernant les actions mises en place au niveau national.

Dans le cadre des IAS et de leur prévention, l'Agence Régionale de Santé en relation avec les CCLIN-ARLIN a un rôle fondamental dans le maintien du dynamisme régional et l'élaboration de nouveaux projets relatifs à la santé. Au niveau local, il est indispensable que les professionnels de santé puissent obtenir des renseignements et des conseils via des personnes référentes en antibiothérapie. Les premiers réseaux de ce type ont été créés dans deux régions en France. Il s'agit du réseau MEDQUAL dans le Pays de la Loire et du réseau ANTIBIOLOR en Lorraine [50]. Ces réseaux ont été mis en place en réponse au plan antibiotique de 2001 et à la circulaire 2002-272 de mai 2002 [26].

Le réseau MEDQUAL assure une surveillance des résistances bactériennes, il suit avec l'aide de l'Assurance Maladie les consommations en antibiotiques, diffuse des informations concernant l'écologie bactérienne au niveau régional et propose des formations aux professionnels de santé.

Le réseau ANTIBIOLOR est créé en 2003 à l'initiative du service de maladies infectieuses et tropicales du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy. Il apporte aux professionnels de santé en ville et à l'hôpital des référentiels contribuant au juste usage des antibiotiques (Antibioguide et Antibioville). En complément de ces supports, ce réseau propose un service de conseil téléphonique accessible tous les jours de la semaine, développe les pratiques d'évaluation dans le domaine du bon usage des antimicrobiens, propose des formations aux professionnels de santé, participe au développement de la recherche épidémiologique et clinique et donne accès à des systèmes informatisés spécifiques permettant d'interfacer les données cliniques, microbiologiques et pharmaceutiques (ConsoRes) [51].

À l'échelon national, le reflet des consommations en antibiotiques est géré par le réseau RAISIN, l'ANSM, la Direction de la Recherche, des Études de l'Évaluation et de la Statistique (DREES) et par le biais de l'ICATB. Le reflet des résistances bactériennes est contrôlé par RAISIN-BMR, les Centres Nationaux de Référence (CNR) et l'ONERBA. Le CCLIN Est et le réseau Lorrain par le biais de ConsoRes proposent à l'aide de méthodes validées un recueil des consommations des antibiotiques et des résistances bactériennes pour permettre ainsi une analyse croisée de la consommation au regard de la résistance aux antimicrobiens. Ce système informatisé Lorrain évite les disparités liées à l'existence de multiples bases de données. Il simplifie ainsi l'analyse des résultats, la confrontation directe des données de consommation et de résistance et l'élaboration de rapports.

2. Politique antibiotique actuelle dans le cadre du plan antibiotique 2011-2016 [32]

Dans la continuité des deux plans nationaux sur les antibiotiques de 2001-2005 et 2007-2010, le plan de 2011-2016 constitue une alerte visant à maîtriser et rationnaliser la prescription des antibactériens devant l'augmentation des diagnostics défavorables pour les patients et l'émergence des résistances bactériennes. Il cherche à mobiliser l'ensemble des acteurs impliqués dans le circuit des antibiotiques à savoir principalement les populations, les professionnels de santé et acteurs de soins, les patients et leurs proches, les ES et centres médicaux sociaux, les laboratoires, les experts, les chercheurs, les agences de santé. Ce plan se divise en trois axes principaux :

- l'amélioration de la prise en charge des patients,
- la préservation de l'efficacité des antimicrobiens,
- la promotion de la recherche.

Afin d'améliorer la qualité de prise en charge des patients, il est recommandé de fournir à l'ensemble des médecins des outils d'aide à la prescription et de proposer une formation spécifique concernant l'usage des antibiotiques, les différents types d'infections et résistances bactériennes. Ce premier axe se subdivise en trois mesures :

- l'amélioration des règles concernant la prise en charge thérapeutique du patient (mise en place de protocoles et de référentiels de prescription, mise à disposition de tests d'orientation diagnostic),
- l'information et la formation des acteurs de soins (renforcement de la formation initiale des prescripteurs, EPP, auto-évaluation à l'aide d'indicateurs spécifiques),
- la sensibilisation des populations au juste usage des antibiotiques et à la juste prise en charge (campagnes publicitaires destinées au grand public).

Dans le but d'améliorer et de préserver l'efficacité des antimicrobiens il est nécessaire de :

- connaître les menaces,
- renforcer la surveillance des consommations des antibiotiques et le suivi des antibiotiques générateurs de résistances bactériennes (carbapénèmes, céphalosporines, fluoroquinolones, association amoxicilline-acide clavulanique),

— contrôler les résistances bactériennes en diminuant la pression de sélection des antimicrobiens,
— prévenir la diffusion des BMR,
— d'encadrer et de limiter la prescription des antibactériens (économie des antibiotiques de dernier recours comme les pénèmes, la tigecycline, la colistine, la fosfomycine, la daptomycine, le linezolide et les phénicolés).

Afin de promouvoir la recherche, il est nécessaire de définir les priorités en matière de recherche et d'encourager le développement de nouvelles molécules antibactériennes.

Le présent plan apporte deux évolutions importantes, les actions à mener prennent une dimension européenne et internationale incontournable et la mise en œuvre de l'ensemble des mesures au niveau du territoire est coordonnée par les ARS.

Actuellement trois plans sont au centre de la politique de juste utilisation des antibiotiques :
— le plan d'alerte national sur les antibiotiques de 2011-2016,
— le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire qui vise à :
    - promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs à la notion d'antibiorésistance,
    - développer des alternatives afin d'éviter le recours aux antibiotiques,
    - renforcer l'encadrement et limiter les pratiques à risque,
    - conforter le dispositif de suivi concernant la consommation des antimicrobiens et de l'antibiorésistance,
    - promouvoir les approches et les initiatives européennes [52].
— le plan d'action de la Commission Européenne pour combattre les menaces croissantes de résistance aux antibactériens qui cherche notamment à :
    - développer l'utilisation appropriée des antibactériens dans l'ensemble des États membres,
    - renforcer la prévention et la lutte contre les infections dans les ES,
    - renforcer la surveillance de la consommation des antibactériens en médecine humaine,
    - favoriser la recherche et le développement de nouvelles molécules,

- renforcer la réglementation pour les médicaments vétérinaires et les aliments médicamenteux pour les animaux,
- accroitre les recommandations pour l'utilisation prudente des antibiotiques en médecine vétérinaire,
- élaborer une législation nouvelle en matière de santé animale,
- renforcer le système de surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire,
- encourager les efforts qui visent à analyser l'emploi de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire,
- favoriser et/ou renforcer les engagements multilatéraux et bilatéraux concernant la prévention et la lutte contre la résistance aux antibiotiques dans tous les secteurs [19].

3. État des lieux des méthodes de suivi des antibiotiques et des indicateurs utilisés

3.1 Méthodologie de surveillance des consommations en antibiotiques

En France, dans le cadre de la circulaire N°2006-139 du 23 mars 2006 [27], le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a mis à disposition des professionnels de santé différents outils servant au calcul des consommations d'antibiotiques. Ceux-ci s'adressent aux établissements de santé et à l'Assurance maladie afin de permettre une méthodologie de calcul homogène en favorisant *in fine* l'interprétation des résultats [53].

Dans les établissements de santé, les destinataires de ces outils sont en priorité les pharmaciens, les équipes d'hygiène, les présidents de CCLIN, le responsable de la commission des antiinfectieux, le (les) médecins(s) référents(s) en antibiothérapie, la COMEDIMS, les microbiologistes et le directoire.

3.1.1 Les indicateurs de mesure de la consommation en antibiotiques

La surveillance des consommations en antibiotiques se fait donc par le biais d'indicateurs de suivi qui doivent pouvoir tenir compte de l'exposition et de la population étudiée. De ce fait, un indicateur comporte un numérateur, reflétant cette exposition, et un dénominateur, reflétant la population susceptible d'être exposée.

3.1.1.1. Les numérateurs :

Trois types d'indicateurs sont retrouvés :

- la Dose Définie Journalière (DDJ) traduction de la *Defined Daily Dose* (DDD),
- le nombre d'individus exposés (ou nouvellement exposés) par unité de temps,
- le nombre de traitements (ou de nouveaux traitements) par unité de temps.

3.1.1.1.a. La DDJ

La DDJ est une unité définie par l'OMS, elle est utilisée d'une manière générale pour comparer la consommation de médicaments entre différentes populations. Depuis 1996, un groupe de l'OMS, le « *World Health Organization* (WHO) *International Working Group for Drug Statistics Methodology* », est en charge de l'actualisation des DDJ [54]. La classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) associée à la DDJ constitue une méthode de référence internationale pour mesurer l'amélioration de la qualité de l'utilisation d'un médicament et pour comparer la consommation d'un médicament à une échelle locale ou internationale [55].

La DDJ a été retenue par le programme européen de surveillance de la consommation des antibiotiques ou ESAC en 2001. C'est l'ECDC qui coordonne la surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens via le réseau ESAC-Net en recueillant et analysant les données sur la consommation d'antimicrobiens de l'UE, que ce soit au niveau communautaire ou dans le secteur hospitalier [56].

La DDJ correspond à une posologie quotidienne de référence, censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale d'un principe actif. Pour calculer le nombre de DDJ (journées de traitement à la posologie de référence), il suffit donc de disposer de la quantité totale en grammes de l'antibiotique concerné et diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même antibiotique. Les DDJ ne sont en aucun cas des recommandations de posologie et certaines DDJ sont d'ailleurs très différentes des posologies pratiquées en France car elles sont le reflet d'un compromis basé sur la revue des doses moyennes journalières dans différents pays [57][58].

Pour chaque antibiotique, il existe une DDJ. Néanmoins, dans le cas d'un antibiotique associé avec une molécule non considérée comme un antibiotique (Ex : inhibiteur de bêta-lactamase), la DDJ de la combinaison est équivalente à la DDJ de l'antibiotique seul. En revanche si deux antibiotiques sont associés, alors la DDJ de la combinaison est égale à la somme des DDJ de chaque antibiotique (Ex : la DDJ de la combinaison orale sulfaméthoxazole et triméthoprime est équivalente à la somme des DDJ du sulfaméthoxazole et du triméthoprime oral).

L'intérêt d'utiliser cet indicateur est de pouvoir comparer la consommation d'un antibiotique donné entre zones géographiques différentes puisque le nombre d'unités vendues est exprimé sous une référente commune, il permet donc d'effectuer des études épidémiologiques visant à comparer la consommation entre différents établissements, et ceci indépendamment des variations de prix ou de taille du contenant

Cet indicateur présente cependant certaines limites :

- les comparaisons en fonction des distributions d'âge des populations sont impossibles, les DDJ n'étant définies que pour les adultes,
- il suppose une homogénéité des patients posant problème pour des médicaments nécessitant un ajustement en cas d'insuffisance rénale [59],
- il ne renseigne pas à lui seul sur le nombre de personnes exposées durant la période, la DDJ est de ce fait difficilement interprétable pour matérialiser l'importance de l'exposition aux antibiotiques en dehors d'un contexte de comparaisons géographiques ou temporelles,
- il utilise une seule valeur pour chaque antibiotique alors que différentes posologies du même antibiotique sont souvent utilisées en pratique [60],
- les DDJ étant actualisées tous les ans, les comparaisons de consommation d'antibiotiques entre les différents hôpitaux ne sont valables que si elles s'appuient sur la même version des DDJ [61].

3.1.1.1.b. Le nombre d'individus exposés (ou nouvellement exposés) par unité de temps

L'estimation de cet indicateur *a priori* idéal reste difficile à partir des données accessibles en routine puisque qu'il nécessite de disposer des Doses Prescrites Journalières (DPJ) ou *Prescribed Daily Dose* (PDD) terme anglo-saxon, des durées effectives de traitement, ainsi que d'une information quantifiée sur le principe actif non consommé par l'individu pour lequel l'antibiotique a été délivré. L'accessibilité de ces informations n'est possible que par la réalisation d'enquêtes *ad hoc* quasi incompatibles avec un suivi de la consommation des antibiotiques durable dans le temps et géographiquement étendu.

Les DPJ sont beaucoup plus représentatives des posologies réelles des antibiotiques que la DDJ, elles correspondent aux doses habituellement prescrites dans un pays ou un ES [62]. Les DPJ sont adaptées aux consommations hospitalières, mais elles varient en fonction de

l'établissement où elles sont définies, rendant ainsi les comparaisons des consommations d'antibiotiques entre hôpitaux impossibles à moins que ces derniers n'utilisent strictement les mêmes DPJ [63][64].

3.1.1.1.c. Le nombre de traitements

Cet indicateur se calcule facilement en dénombrant les nouvelles prescriptions d'antibiotiques par unité de temps. L'information peut être disponible dans certaines pharmacies hospitalières lorsque la dispensation est nominative ou par l'analyse des données issues des caisses d'Assurance maladie. Le nombre de traitements intervient en complément de la DDJ et permet une bonne approximation du nombre d'individus exposés (ou nouvellement exposés) par unité de temps, mais il ne donne pas d'information sur les quantités d'antibiotiques délivrées à une population.

3.1.1.2. Les dénominateurs

Le dénominateur reflète la population susceptible d'être exposée, il doit donc représenter la population à risque en lien avec le numérateur. De ce fait, les unités d'hospitalisation présentes au numérateur doivent être les mêmes que celles au dénominateur.

Deux types d'indicateurs sont fréquemment retrouvés :

- le nombre de journées d'hospitalisation,
- le nombre d'admissions ou de sorties.

3.1.1.2.a. Le nombre de journées d'hospitalisation

Les JH représentent le nombre de journées facturées par le bureau des entrées ou la structure équivalente. Elles prennent en compte l'ensemble des hospitalisations ainsi que les Hospitalisations De Jour (HDJ) et les hospitalisations de semaine. Le jour de l'admission et le jour de la sortie ne comptent généralement que pour une seule journée d'hospitalisation, ainsi le nombre de JH ou nombre de patients-jour est donc égal à l'ensemble des journées où le patient est présent moins un jour [65]. C'est le dénominateur le plus utilisé dans les ES.

3.1.1.2.b. Le nombre d'admissions ou de sorties

S'il est comparé au JH, c'est un indicateur relativement stable au cours du temps. Son utilisation reste cependant occasionnelle car il risque de surestimer la consommation en long et moyen séjour, le nombre d'admissions y étant réduit.

Dans un souci de cohérence, l'indicateur qui exprime le nombre de DDJ/1000 JH (ou communément appelé « densité d'incidence ») est recommandé par l'OMS. Le Ministère de la santé dans le cadre du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a de ce fait retenu cet indicateur. Cette méthodologie commune permet d'effectuer un suivi en parallèle de l'exposition aux antibiotiques et des taux de résistance bactérienne observés dans les infections nosocomiales. L'ensemble des données recueillies est donc comparable à l'échelon européen.

3.1.2 Surveillance épidémiologique de la consommation en antibiotiques dans les établissements de santé

La surveillance de la consommation d'antibiotiques dans les ES peut être réalisée par deux types d'enquêtes :

- enquête de prévalence transversale qui est le reflet un jour donné de la consommation en antibiotiques dans l'ES,
- enquête d'incidence qui vient souvent en complément de l'enquête de prévalence et qui tient compte de la population étudiée et de l'exposition. La mesure de l'exposition se fait à l'aide des indicateurs de surveillance de la consommation précédemment expliqués qui sont composés d'un numérateur et d'un dénominateur.

De plus, l'EPP au niveau des ES constitue une démarche complémentaire indispensable dans le suivi et l'évaluation de la stratégie de bon usage des antibiotiques.

3.2 Méthodologie de surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques

En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur de nombreux partenaires et réseaux de surveillance dont la coordination est placée sous l'égide de l'InVS (**Annexe I**). Cette surveillance repose sur le volontariat des laboratoires participants, dans les établissements de santé ou en ville. Afin de prendre part aux actions de surveillance de la résistance au niveau local, national ou encore européen, les microbiologistes doivent suivre une méthodologie comparable. Chacun des laboratoires doit utiliser des définitions et des thésaurus communs. Le Conseil Scientifique de l'ONERBA a rédigé un guide de recommandations en 2000 sur la méthodologie et la pratique de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques destiné aux microbiologistes de ville, hospitaliers et vétérinaires [66]. Ces recommandations ont servi à la rédaction des recommandations européennes. À l'échelon européen, les données concernant la résistance aux antibiotiques sont collectées par l'intermédiaire du Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-net), géré par l'ECDC. La Surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens ou ESAC compile des données sur l'usage des antimicrobiens dans 34 pays européens, dont les 27 États membres de l'UE [9].

D'après l'ONERBA dans le cadre du programme de surveillance de la résistance bactérienne, quatre types d'informations sont indispensables et complémentaires, ils sont destinés à différentes catégories d'acteurs impliqués dans l'utilisation des antibiotiques et se distinguent par leur mode de présentation et leurs principes de recueil. Ils concernent :

- l'analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité, au sein des principales espèces,
- les statistiques globales de résistance pour les principales espèces bactériennes
- la résistance bactérienne dans les infections documentées (statistiques et facteur de risque)
- la prévalence, l'incidence et les caractéristiques des BMR.

Ils ont pour enjeux de :

- contribuer à la définition des valeurs critiques délimitant les trois catégories cliniques des antibiotiques (sensible, intermédiaire, résistant),

— contribuer à la définition et l'actualisation des spectres d'activités des Résumés des Caractéristiques des Produit (RCP) (classe sensible, modérément sensible, résistante),
— contribuer à la définition thérapeutique des antibiotiques,
— contribuer à établir les recommandations concernant l'antibiothérapie et le bon usage des antibiotiques,
— détecter l'apparition des bactéries de comportement anormal vis-à-vis des antibiotiques (fonction d'alerte),
— surveiller les BMR

3.2.1. Indicateurs de mesure des résistances bactériennes aux antibiotiques [66]

En fonction des espèces bactériennes et des antibiotiques, les résultats peuvent être exprimés en catégories cliniques (S, I, R), en valeurs quantitatives (diamètre de la zone d'inhibition, Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)), en phénotype de résistance, ou en résultats de tests qualitatifs (détection de pénicillinase, de Protéines de Liaison aux Pénicillines 2a (PLP 2a)).

Dans le cadre de la surveillance de la résistance d'une espèce bactérienne, une souche d'une combinaison espèce/antibiotype ne doit être comptabilisée qu'une seule fois pour un même sujet.

Une souche non redondante est appelée originale ou initiale, c'est une souche dont la combinaison espèce/antibiotype n'a jamais été répertoriée pour un sujet donné et qui n'a jamais été incluse dans la base de données. Le doublon épidémiologique est une souche bactérienne dont la combinaison espèce/antibiotype est identique à celle d'une souche déjà incluse (en tant que souche originale ou initiale) pour le même sujet.

En revanche, dans le cadre particulier de la surveillance de la résistance d'une espèce bactérienne pour un site de prélèvement donné (Ex : hémoculture), une souche d'une combinaison espèce/antibiotype donnée n'est comptabilisée qu'une seule fois pour ce site et pour un même sujet. Cette souche de même combinaison doit donc être comptabilisée une fois pour chacun des autres sites dont elle a été isolée et pour lesquels, il est nécessaire de surveiller la résistance.

La définition des doublons épidémiologiques requiert une identification des bactéries jusqu'au niveau de l'espèce et une définition de la durée de la période de référence. La question des doublons épidémiologiques se pose essentiellement pour les ES ce qui n'est pas le cas pour la surveillance de la résistance en ville où les prélèvements itératifs chez un même sujet sont rares.

Dans la base de données ces doublons épidémiologiques ne sont pas supprimés, ils sont simplement identifiés et marqués et leur comptabilisation se fera ou non selon le type d'analyse statistique.

Les résultats de la surveillance de la résistance sont souvent accompagnés de dénominateurs permettant de juger les caractéristiques de l'activité médicale de la structure où s'effectue cette surveillance et vont aider l'extrapolation des résultats. Ces indicateurs minimaux sont :

- le nombre de lits aigus (MCO), de lits de réanimation, de lits de réadaptation-rééducation fonctionnelle et de lits de soins de suite/soins de longue durée,
- pour les ES le nombre de JH ou le nombre d'admissions ou de sorties,
- pour les Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale (LABM) le nombre de dossiers/jour de médecins généralistes et de spécialistes.

3.2.2. Indicateurs de mesure des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé [66]

Le terme BMR sous-entend que la bactérie a développé des mécanismes de résistances multiples à plusieurs antimicrobiens (ou résistances acquises). En santé publique, le contrôle et la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques requièrent des actions concertées, tant en médecine de ville que dans les ES. L'usage rationnel des antibiotiques afin de réduire la pression de sélection est un des éléments fondamentaux [24]. L'existence d'une multi-résistance bactérienne diminue considérablement les moyens thérapeutiques et peut avoir un impact défavorable sur le pronostic. Par conséquent, la maîtrise de la diffusion des BMR et des BHRe doit inclure une double stratégie à savoir la réduction des prescriptions d'antibiotiques et la prévention de la diffusion à partir des patients porteurs [67].

Les BMR sont représentées par les SARM et les Entérobactéries Productrices de ß-Lactamase à Spectre Étendu (EBLSE) majoritairement *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*[68]. Les

Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) dont les Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases (EPC) sont des BHRe. Lors de la prise en charge de tout patient, les précautions standards d'hygiène doivent être applicables par tous les professionnels de santé. En revanche, des mesures plus spécifiques, complémentaires des précautions standard, sont recommandées pour des patients porteurs de BMR en situation sporadique ou épidémique[67]. Et enfin, des précautions encore plus ciblées peuvent être proposées à des populations particulièrement à risque d'infection ou de colonisation par des BHRe [67].

La lutte contre les BMR s'intègre dans une politique globale de prévention des Infections Nosocomiales (IN) visant à protéger le personnel soignant et les patients [69]. Cette lutte contre les BMR requiert l'adhésion de l'ensemble de la communauté hospitalière, médicale, paramédicale et administrative. Les mesures mises en place afin de lutter contre les BMR font partie intégrante des indicateurs d'activité et de qualité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé [18]. Le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) a participé à l'élaboration de ces indicateurs.

Le numérateur est constitué par le nombre de BMR isolées des prélèvements à visée diagnostique pour les patients hospitalisés pendant la durée de l'enquête en excluant les doublons épidémiologiques.

Les dénominateurs utilisés sont :

- les bactéries appartenant aux mêmes espèces, isolées dans des conditions similaires (doublons épidémiologiques exclus), ceci permettant de générer des indicateurs de prévalence au sein de l'espèce,
- le nombre d'admissions directes (passages intérieurs exclus) et complètes (supérieures à 24 heures),
- le nombre de JH.

Le nombre d'admissions et le nombre de JH vont permettre de générer des indicateurs d'incidence.

Afin de connaître le délai d'acquisition des BMR au sein d'un ES, il peut être utile de calculer le délai entre la date d'hospitalisation et la date de prélèvement. La définition du caractère acquis/importé permet de mettre en évidence l'efficacité de la lutte contre la diffusion des BMR dans un établissement.

3.3 Confrontation des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes selon Monnet

La prévalence des résistances aux antibiotiques varie en fonction des zones géographiques (pays, régions), du secteur (hôpital, ville) et de l'unité d'hospitalisation [70]. Pour chaque établissement ou encore chaque unité de soins, il est précieux de réaliser un état des lieux des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes afin de prévoir l'adaptation des pratiques professionnelles dans le temps et de proposer des axes d'amélioration adaptés au contexte épidémiologique. Un diagramme comparant le niveau de résistance aux antibactériens (pourcentage de résistance) en fonction du niveau de leur consommation en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation est couramment utilisé à cet effet [70].

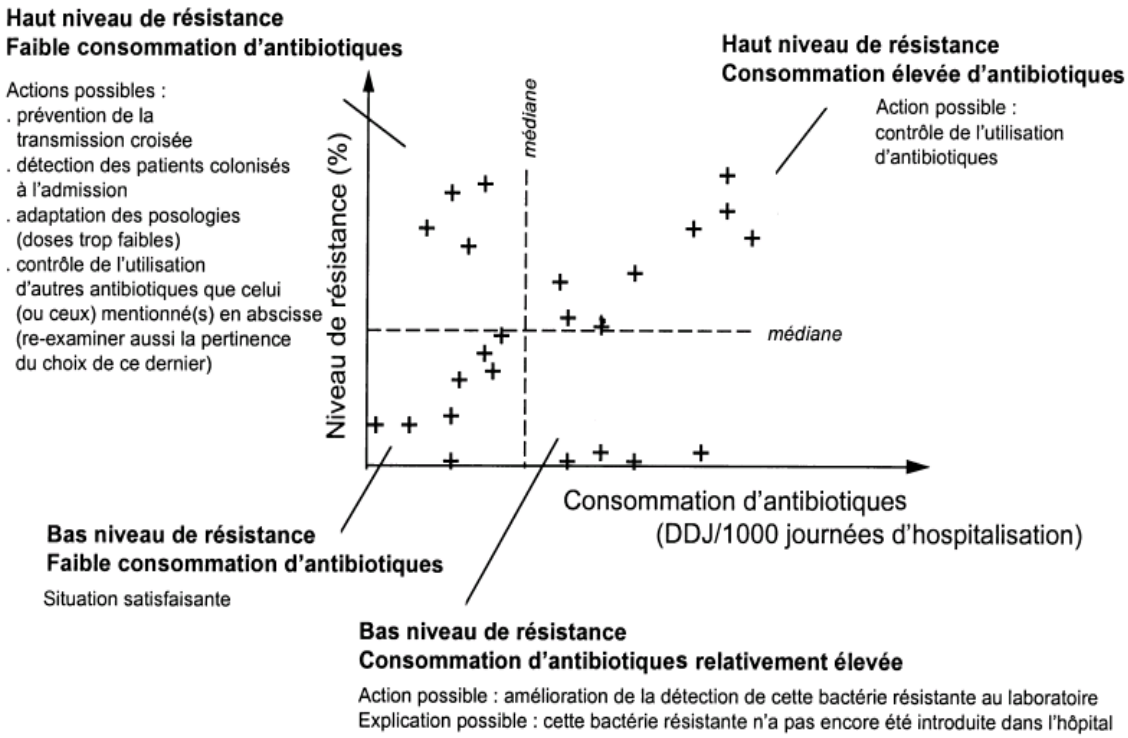


Figure 1 : *Diagramme d'aide à la décision d'après Monnet et al [70]*

D'après la **Figure 1**, ce diagramme comporte quatre zones distinctes [70] :

— la zone située à gauche de la médiane verticale et au-dessus de la médiane horizontale est identifiée comme une zone où le taux de résistance est élevé mais la consommation en antibiotiques est faible. Dans ce cas de figure, il n'est pas utile de mettre en place de nouvelles mesures de restriction concernant l'usage des

antibiotiques, cependant, il est conseillé d'établir de nouvelles recommandations, quant au contrôle de la transmission croisée, sur l'identification à l'admission des patients colonisés, sur le contrôle de l'utilisation des antibiotiques à une posologie et une durée de traitement adéquates. Il reste néanmoins fondamental d'étudier au préalable les données de la littérature concernant la bactérie et son mode de résistance afin de faire l'analyse avec l'antibiotique ou la classe d'antibiotique le plus adapté pour ne pas se retrouver faussement dans ce cas de figure.

— la zone située à droite de la médiane verticale et au-dessus de la médiane horizontale est identifiée comme une zone où les taux de résistance et la consommation d'antibiotiques sont importants. Dans ce cas de figure il apparaît donc nécessaire de mettre en place rapidement de nouvelles mesures de restriction quant à l'utilisation des antibiotiques afin de limiter leur emploi.

— la zone située à droite de la médiane verticale et en bas de la médiane horizontale constitue une zone où le niveau de résistance est faible mais la consommation en antibiotiques relativement élevée. Dans ce cas de figure, le contrôle ou l'amélioration des procédés de détection de la résistance de cette bactérie au laboratoire doit être envisagé.

— la zone située à gauche de la médiane verticale et en bas de la médiane horizontale constitue la zone idéale dans laquelle le niveau de consommation et taux de résistance sont faibles.

Ces diagrammes sont utiles pour une analyse instantanée (à un moment donné) de la situation mais ils ne prennent pas en compte l'évolution dans le temps des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. De plus, ces diagrammes d'aide à la décision ne considèrent en aucun cas le typage des souches isolées au niveau des patients, du personnel soignant et de l'environnement qui reste très utile dans l'analyse de la situation locale.

Même si l'utilisation abusive des antibiotiques apparaît comme un facteur essentiel dans le développement des résistances bactériennes, elle n'en demeure cependant pas la seule fautive (hygiène, maîtrise environnementale) et certains facteurs favorisants semblent être inhérents à la situation clinique comme par exemple l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le

poids, l'immunodéficience associée, la sévérité de l'infection, la présence de matériel, l'état nutritionnel [70].

3.4 Modalités de calcul et de classement de l'ICATB et de l'ICATB 2

L'ICATB est un indicateur du tableau de bord des IN qui mesure l'OMA mis en place pour promouvoir le bon usage des antibiotiques dans un ES. Son score est calculé sur 20, il permet d'attribuer une classe à l'établissement allant de A jusqu'à F (la classe A montrant les établissements ayant le plus haut niveau d'engagement). D'après le **Tableau I** ci-après. Les items de l'ICATB sont divisés en trois catégories (organisation, moyens, résultats) [71].

Tableau I : *Tableau de pondération des items de l'ICATB 2006 organisés par fonctions et sous-fonctions [71]*

N1	N2	N3	Items	N1	N2	N3	Items
O	ICATB1		Existence d'une « commission antibiotiques » (1)	20	4	4	4
M	ICATB2-Référent antibiotiques		Existence d'un référent en antibiothérapie		8	4	4
	ICATB5-Système d'information		ICATB5a-Connexion informatique			3	1
			ICATB5b-Prescription du médicament informatisée (2)				2
	ICATB6-Formation		Formation nouveaux prescripteurs			1	1
A	A1-Prévention (4)	ICATB3	Protocoles relatifs aux antibiotiques (3)		8	2	2
		ICATB4	ICATB4a-Liste d'antibiotiques disponibles			1	0,25
			ICATB4b-Liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée				0,5
			ICATB4c-Contrôlée avec durée limitée				0,25
	A2-Surveillance	ICATB8	Surveillance de la consommation des antibiotiques			2.5	2,5
	A3-Evaluation	ICATB7	Evaluation de la prescription des antibiotiques			2.5	2,5

(1) : CAI : une réunion par an = 1 point, deux réunions par an = 2 points, supérieur ou égal à 3 réunions par an = 4 points.

(2) : Prescription informatisée des médicaments : non = 0 point, informatisation partielle = 1 point, informatisation totale = 2 points.

(3) : Protocoles relatifs aux antibiotiques : non = 0 point, oui = 2 points selon une pondération établie dans la méthodologie.

(4) : Ces deux items sont reliés à l'item sur l'existence d'une CAI dans l'ICATB1. La CAI est chargée de valider les protocoles et les listes d'antibiotiques. Si la commission existe attribution de la totalité des points d'ICATB3 et ICATB4 mais si la commission n'existe pas apport de 25% des points d'ICATB3 et ICATB4.

Depuis mars 2013, la DGS propose la pondération des items pour l'ICATB dans sa version 2, applicable dès 2014 sur les données 2013. Le score est rendu sur 100 et il regroupe de la même manière les trois catégories citées précédemment sur l'indicateur de première version. Les critères évalués dans l'ICATB 2 sont présentés dans le **Tableau II** [72].

Cette version 2 est plus complète et plus exigeante, elle pose par exemple la question de la confrontation des données de consommation des anti-infectieux avec les données de résistances bactériennes aux antibiotiques (ATBA8) et celle de la nécessité pour les établissements de posséder un ou plusieurs référents ayant les compétences adaptées en matière d'antibiothérapie. Certains items existent déjà dans les recommandations de la circulaire de 2002 relative au bon usage des antibiotiques [26].

Cet indicateur a été mis à jour afin d'améliorer la prise en charge des patients et de prévenir l'évolution des résistances bactériennes vis-à-vis des antimicrobiens [72].

D'après le rapport de la DGOS, la progression individuelle d'un ES sur plusieurs années et son positionnement par rapport aux autres établissements de même catégorie permettent de mieux approcher sa performance globale dans la gestion du risque infectieux. Cependant, cette comparaison ne peut se faire que pour des indicateurs de même génération.
Par conséquent, les indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales dits de première génération ne sont pas comparables avec ceux de deuxième génération [40].

Tableau II : *Tableau de pondération des items de l'ICATB 2 organisés par fonctions et sous-fonctions*

Fonctions	Items		ICATB.2	Total	N1	N2	N3
Organisation	Politique	ATB01	Le programme d'action relatif au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux comprend un volet sur les antibiotiques	100	16	4	4
	Accès à conseil	ATB02	Chaque prescripteur a accès à un conseil diagnostique et thérapeutique en antibiothérapie			8	4
		ATB03	Les modalités de collaboration entre le référent en antibiothérapie, le pharmacien, le microbiologiste et l'infectiologue le cas échéant, sont définies				4
	Alerte	ATB04	Il existe une procédure d'alerte validée par la CME pour une réévaluation de l'antibiothérapie			4	4
Moyens	Informatique	ATBM1	Il existe une connexion informatique entre les secteurs d'activités des prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie		38	12	6
		ATBM2	La prescription des antibiotiques est informatisée[2]				6
	Humains	ATBM3	Il existe un (des) référent(s)en antibiothérapie			16	4
		ATBM4a	Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions				2
		ATBM4b	Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement				2
		ATBM5	Atteinte de l'objectif cible en termes de nombre d'ETP spécifiquement affectés au(x) référent(s) antibiotique intervenant dans l'établissement[3]				8
	Formation	ATBM6	Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques			10	10
Actions	Prévention	ATBA1	Il existe une liste d'antibiotiques « ciblés » dans l'établissement		46	18	4
		ATBA2	Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1ère intention des principaux sites d'infection actualisé				4
		ATBA3	Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient				5
		ATBA4	Les modalités de contrôle/réévaluation sont déterminées par l'établissement				3
		ATBA5	Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence				2
	Surveillance	ATBA6	Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en doses définies journalières DDJ rapportée à l'activité			10	2
		ATBA7	Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau				2
		ATBA8	Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celles de la résistance aux antibiotiques				2
		ATBA9	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes				2
		ATBA 10	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME				2
	Evaluation-audit	ATBA11a	Evaluation du respect de la molécule recommandée			18	2
		ATBA11b	Evaluation de la posologie de l'antibiotique				2
		ATBA11c	Evaluation de la durée de l'antibiothérapie				2
		ATBA11d	Evaluation de la réévaluation, réadaptation de traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste etc)				3
		ATBA12	Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes				5
		ATBA13	Les résultats des évaluations sont restitués à la CME				4

4. Description des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes aux antimicrobiens en France et en Europe

Depuis une dizaine d'année de nombreuses actions ont été menées tant au niveau français qu'européen afin de promouvoir le juste usage des antibiotiques et de limiter le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques.

4.1 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle européenne

En France, dès le début des années 2000, l'utilisation massive des antibiotiques est prise en compte et mise en évidence au niveau européen. Malgré l'ensemble des mesures mises en place ces dernières années, la consommation d'antibiotiques en France reste importante et se situe nettement au-dessus de la moyenne européenne. Les données concernant les consommations en antibiotiques dans le secteur communautaire et le secteur hospitalier sont accessibles via le site de l'ECDC sur le réseau ESAC-Net depuis les années 1997 à 2013.

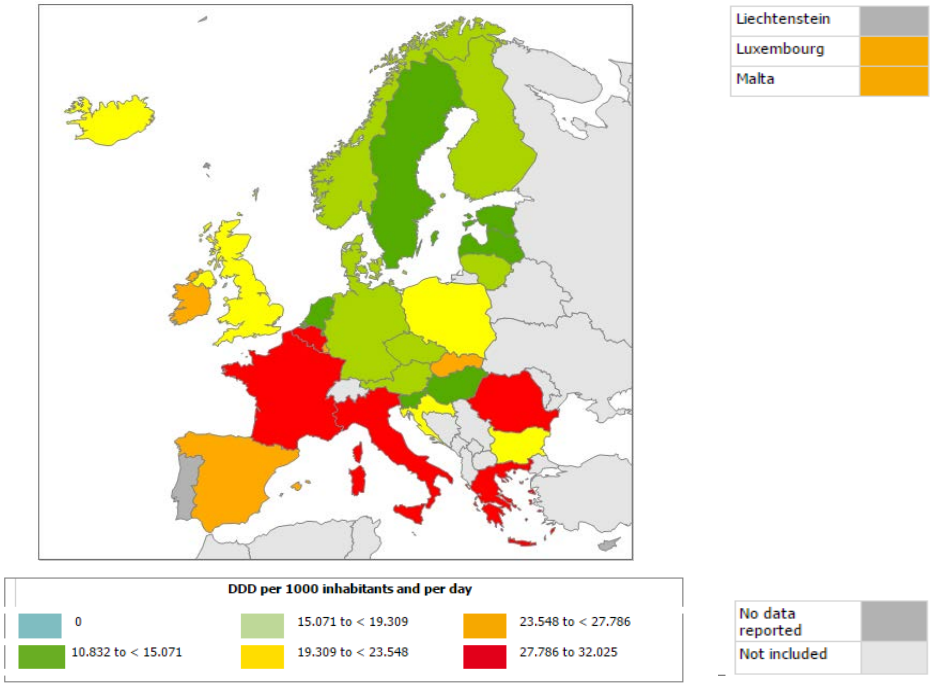


Figure 2 : *Consommation totale en ville des antimicrobiens à usage systémique en Europe en 2013 exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour[73].*

Les antimicrobiens à usage systémique de la classe ATC/DDD J01 sont représentés par les tétracyclines (J01A), les phénicolés (J01B), l'ensemble des bêta-lactamines (J01C et J01D), les sulfamides (J01E), les macrolides, lincosamides et synergistines (J01F), les aminosides (J01G), les quinolones (J01M), les combinaisons d'antibactériens (J01R), et les autres antibactériens (J01X) comme les glycopeptides, les polymyxines (colistine), les antibactériens stéroïdes (acide fucidique), les imidazolés, les nitrofuranes, la daptomycine, la fosfomycine et le linezolide [74].

D'après la **Figure 2**, la consommation des antibiotiques en ville entre les différents pays européens en 2013 reste disparate et irrégulière. Les pays scandinaves affichent une consommation en antibiotiques à usage systémique beaucoup plus raisonnable (< 15,1 DDJ 1000 habitants/jour) que la France, l'Italie, la Grèce et la Roumanie qui montrent une consommation très importante en antimicrobiens (> 27,8 DDJ 1000 habitants/jour). Les pays du bassin méditerranéen apparaissent donc comme de forts consommateurs d'antibactériens.

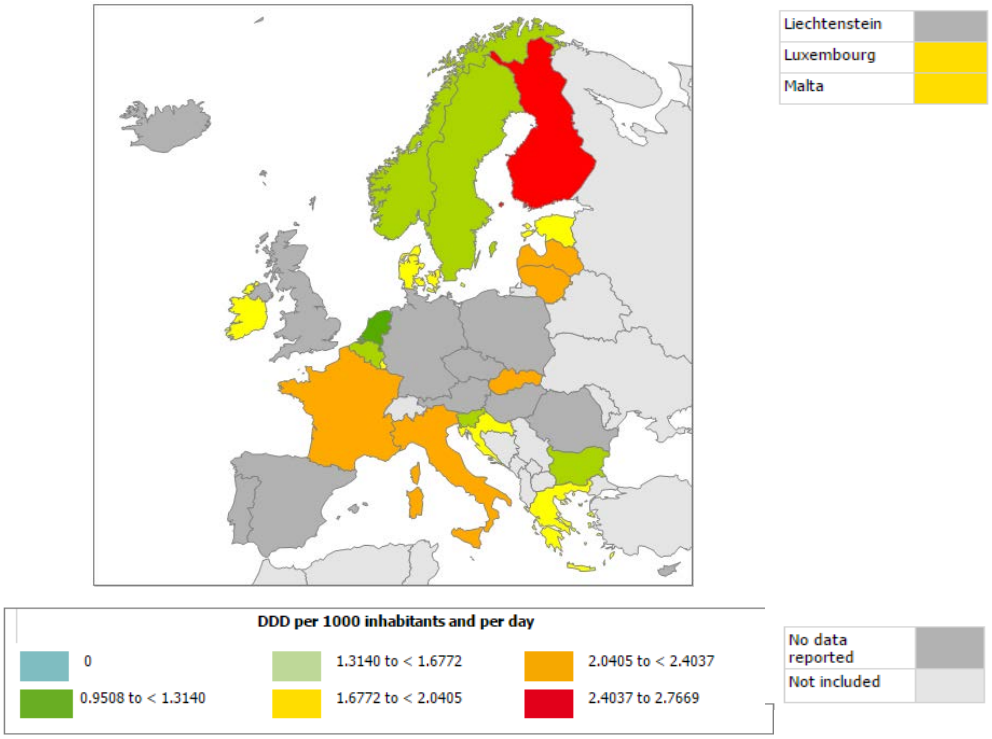


Figure 3 : *Consommation totale dans le secteur hospitalier des antimicrobiens à usage systémique en Europe en 2013 exprimée en DDJ pour 1000 habitants par jour [73].*

D'après la **Figure 3**, les données européennes concernant les consommations des antimicrobiens dans le secteur hospitalier en 2013 sont peu rapportées par l'ensemble des

pays. La carte reste peu représentative. La Norvège et la Suède ont une consommation inférieure à 1,3 DDJ habitants/jour ; la France et l'Italie semblent avoir une consommation plus contrôlée dans le secteur hospitalier qu'en ville malgré une consommation néanmoins importante (< 2,4 DDJ habitants/jour) et la Finlande affiche les résultats les plus élevés (> à 2,4 DDJ habitants/jour).

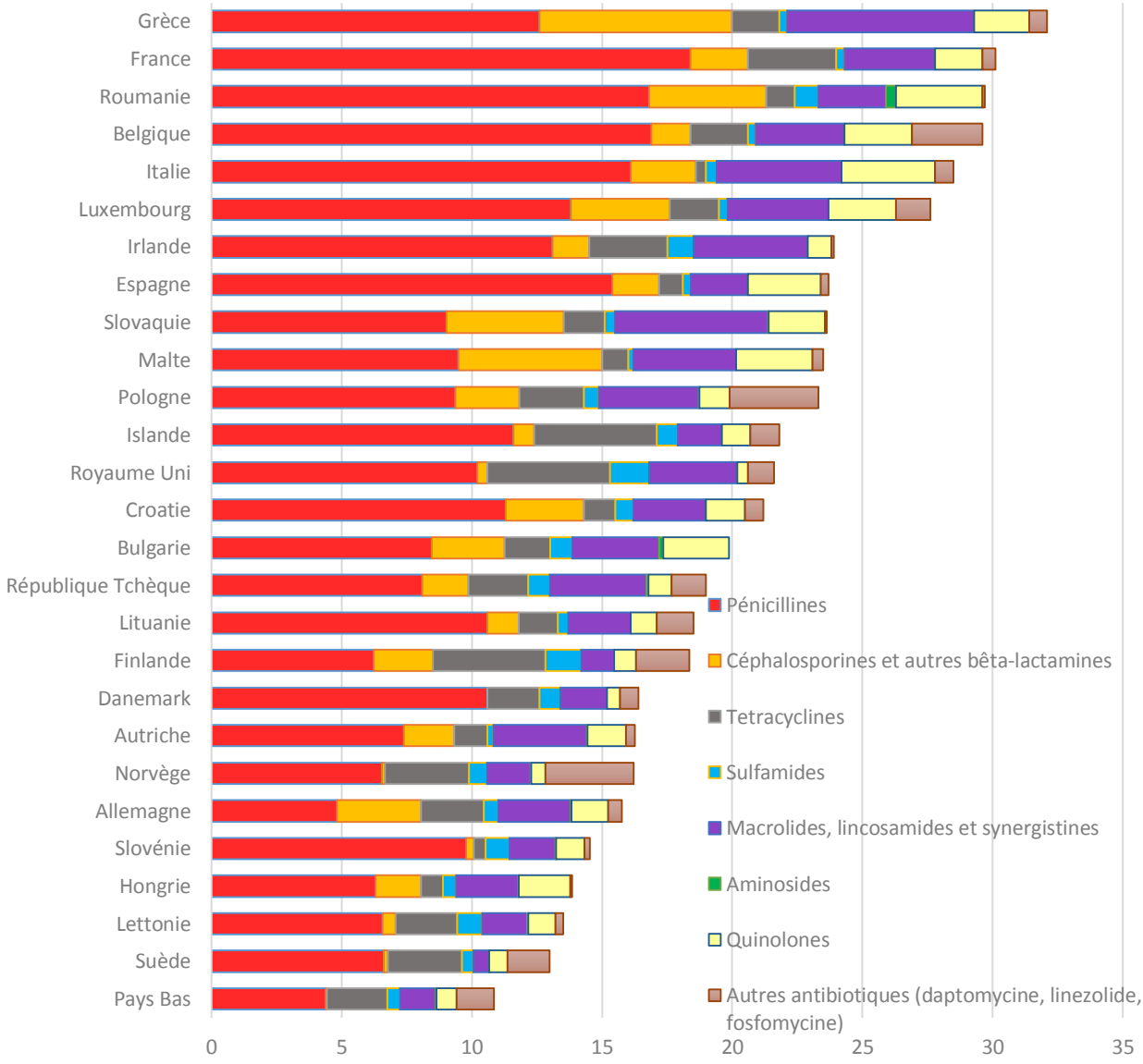


Figure 4 : *Consommation des antibactériens à usage systémique par classe d'antibiotiques en ville dans les différents pays européens en 2013 exprimée en DDJ pour 1000 habitants par jour[73].*

En 2011, la France siège parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques en occupant le quatrième rang derrière la Belgique, Chypre et la Grèce. En 2013 (**Figure 4**), elle talonne la Grèce (résultats de Chypre non disponibles) et montre une situation des plus critiques avec une évolution à la hausse des consommations totales (**Figure 5**). Elle compte une

consommation importante en bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), en macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines), en tétracyclines et en quinolones. La France reste également le pays qui utilise le plus de Pénicillines, sa seule consommation équivaut à la consommation totale en antibiotiques de la Finlande.
Les données européennes doivent cependant être interprétées avec prudence car quelques pays comme par exemple la Grèce ou encore l'Espagne délivrent encore certains antibiotiques sans prescriptions médicales, ceux-ci n'étant alors pas comptabilisés dans le rendu des résultats des consommations totales en antimicrobiens [75].

En 1999, la France occupait la place de leader en matière de consommation. Même si de nombreux efforts restent encore à fournir en matière de juste usage des antibiotiques, la promotion de la politique contre l'utilisation trop massive des antimicrobiens ces quinze dernières années a permis de contenir l'évolution trop massive des consommations en France.

4.2 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle nationale

La consommation d'antibiotiques en France reste très élevée et se situe à un niveau nettement supérieur à la moyenne européenne. Depuis deux ans, les données de consommation des antibiotiques sont publiées annuellement sous la forme d'un rapport synthétique par l'ANSM. Elles sont obtenues à partir des déclarations de ventes dont dispose l'ANSM et des données de remboursements de la CNAMTS de la population affiliée au régime général. De 2002 à 2013, la consommation en antibiotiques a diminué de 10,7% mais a augmenté de 5,9% ces cinq dernières années [75]. D'après le rapport de novembre 2014 de l'ANSM, 90% de la consommation des antibiotiques se fait en ville (dont 70% dans un contexte respiratoire) contre 10% en secteur hospitalier.

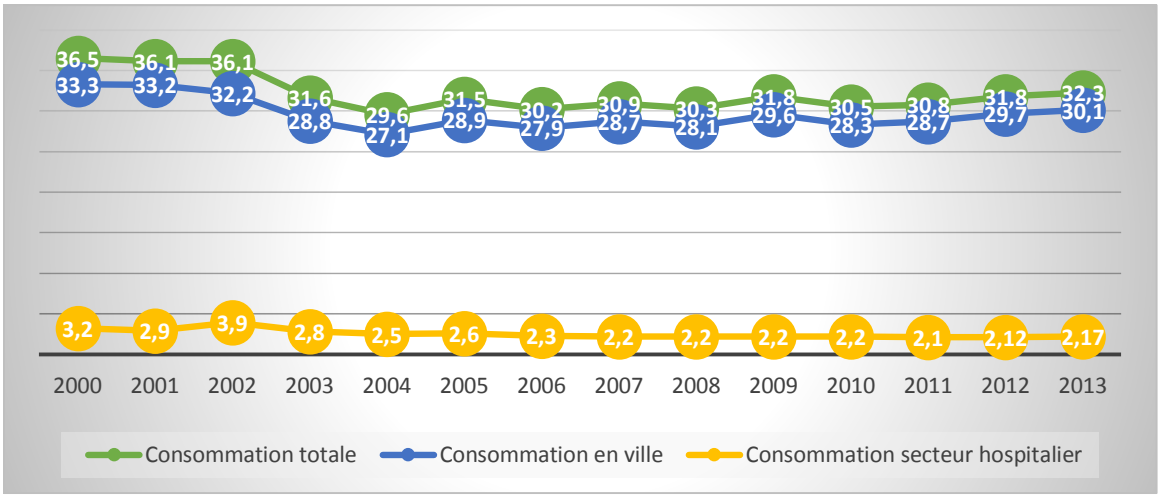


Figure 5 : *Évolution de la consommation en antibiotiques à usage systémique en France entre 2000 et 2013, exprimée en DDJ pour 1000 habitants par jour[75].*

D'après la **Figure 5**, la consommation totale des antibiotiques a diminué entre 2000 et 2004 en passant de 36,5 à 29,6 DDJ pour 1000 habitants. Au niveau européen, la résolution de 1999 et les recommandations de 2001 invitaient les états membres de l'UE à adopter des stratégies concernant le juste usage des antibiotiques afin de limiter les résistances bactériennes. Le premier plan antibiotique national a fait effet entre 2001 et 2005. Toutes ces mesures ont montré un impact positif sur les consommations totales d'antibiotiques. Entre 2005 et 2010, les consommations ont ensuite évolué de façons irrégulières avec un maximum à 31,8 DDJ pour 1000 habitants en 2009 et un minimum de 30,2 DDJ pour 1000 habitants en 2006. Depuis 2010, les consommations semblent reparties à la hausse et la dynamique mise au point autour des antibiotiques pourrait être en train de s'essouffler.

L'ANSM estime malgré tout un impact plutôt positif de toutes ces mesures en relevant une baisse de la consommation totale en antibiotiques de 10,7 % entre 2000 et 2013. Cette baisse de la consommation résulte notamment d'une diminution significative des prescriptions médicales en ville et à l'hôpital. La consommation en antibiotiques en ville de la **Figure 5** suit le tracé de la consommation totale contrairement au secteur hospitalier où cette consommation semble régulière et beaucoup plus contrôlée.

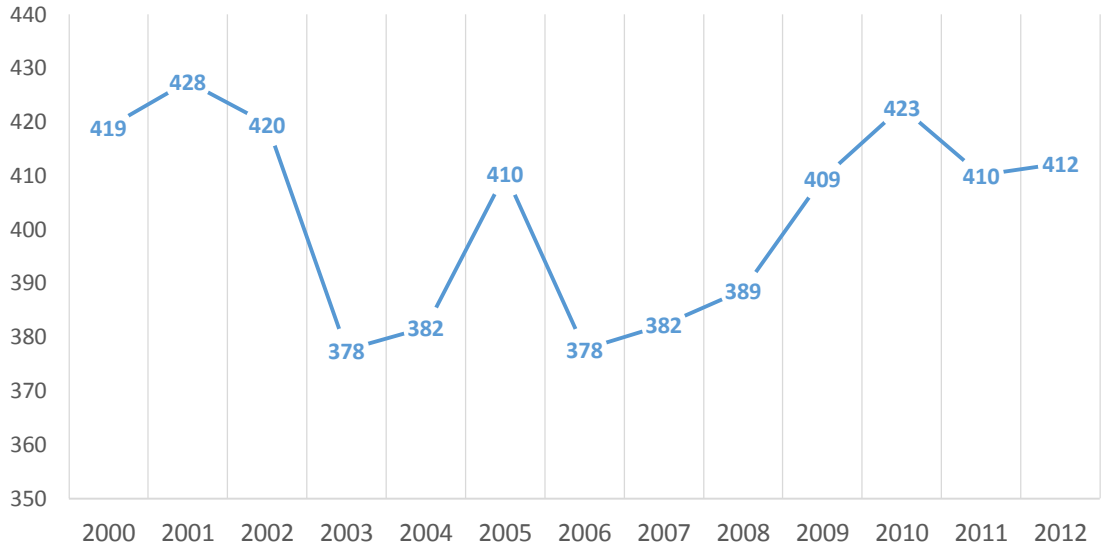


Figure 6 : *Évolution de la consommation en antibiotiques à usage systémique dans le secteur hospitalier en France entre 2000 et 2013, exprimée en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation [75].*

D'après la **Figure 6**, quatre patients hospitalisés sur dix en 2012 ont eu au moins une dose d'antibiotique soit presque un patient sur deux, or les chiffres en ville sont inférieurs à 30 patients pour 1000 [75]. D'après ces données, l'exposition aux anti-infectieux apparaît donc majeure et très irrégulière dans le secteur hospitalier. Ce deuxième indicateur est lié directement à l'activité hospitalière et paraît plus représentatif de la consommation réelle en antibiotiques. Dans la **Figure 5**, en DDJ pour 1000 habitants la consommation paraît stable, en effet, le nombre de JH diminue avec les années alors que la population française augmente.

Le **Tableau III** ci-après décrit en fonction des principales classes ATC d'antibiotiques, les consommations à l'hôpital entre 2000 et 2011.

Tableau III : *Évolution pour les principales classes d'antibiotiques de la consommation à l'hôpital entre 2000 et 2013 par classification ATC en DDJ pour 1000 habitants par jour [75]*

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	variation globale
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,5	1,48	1,3	1,18	1,24	1,23	1,23	1,24	-17,7%
J01CA - Pénicillines à large spectre	0,58	0,54	0,46	0,43	0,43	0,42	0,41	0,40	-31%
J01CR - Association de pénicillines	0,84	0,85	0,77	0,7	0,74	0,74	0,75	0,76	-9,4%
• *J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme*	0,82	0,82	0,75	0,68	0,72	0,71	0,72	0,74	-9,5%
• *J01CR05 - Piperacilline et inhibiteur d'enzyme*	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	103,8%
J01D - Autres bêta-lactamines	0,39	0,28	0,23	0,25	0,23	0,3	0,29	0,31	-20,8%
J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	0,16	0,08	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	-60,4%
J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	0,09	0,06	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	-77,4%
J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	0,12	0,13	0,13	0,15	0,13	0,18	0,19	0,18	58,6%
J01DH - Carbapénèmes	0,014	0,016	0,018	0,021	0,024	0,029	0,032	0,033	144,9%
J01E - Sulfamides et trimethoprime	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	-18,6%
J01F – Macrolides, lincosamides et synergistines	0,18	0,18	0,15	0,13	0,13	0,11	0,11	0,10	-43,4%
J01G - Aminosides	0,13	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	-56,6%
J01M - Quinolones	0,33	0,34	0,34	0,35	0,31	0,31	0,27	0,26	-20,9%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	0,12	0,12	0,14	0,13	0,13	0,14	0,13	0,14	17%
Autres classes (J01A et J01B)	0,07	0,13	0,11	0,07	0,03	0,01	0,01	0,02	-70,1%
Total (nombre DDJ/1000H/J)	**2,77**	**2,67**	**2,39**	**2,22**	**2,18**	**2,2**	**2,12**	**2,17**	**-21,9%**

Ces treize dernières années, la consommation a diminué dans la plupart des classes d'antibiotiques, excepté pour certaines pénicillines en association (Ex : piperacilline et inhibiteur d'enzyme), les carbapénèmes, les Céphalosporines de Troisième Génération (C3G) et la classe des associations J01R et autres antimicrobiens J01X (**Tableau III**).

La consommation des C3G semble se stabiliser depuis 2013, la ceftriaxone est la C3G la plus prescrite, elle représente 66%de la consommation totale des C3G [75]. Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés que ce soit en ville ou à l'hôpital et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique représenterait près d'un quart des prescriptions en ville et un tiers des prescriptions à l'hôpital alors qu'il représente l'un des antibiotiques les plus

générateurs de résistance [75]. De plus, la consommation des carbapénèmes est préoccupante du fait de sa constante progression [75].

Les quinolones ont en revanche une tendance à la baisse depuis 2008 mais elles restent selon les derniers rapports la seconde classe la plus prescrite à l'hôpital après les bêta-lactamines.

La présentation de ces différentes données à l'échelle nationale permet une vision générale des consommations d'antibiotiques. La situation en France est cependant loin d'être idéale et d'après le rapport de l'ANSM de novembre 2014, l'extension de l'usage des céphalosporines de troisième génération, des pénicillines et inhibiteurs d'enzymes (notamment association amoxicilline / acide clavulanique), de la colistine et des carbapénèmes est jugée préoccupante. Le développement des résistances bactériennes crée des situations d'impasse thérapeutique [75].

4.3 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle régionale

Grâce aux données des déclarations de ventes dont dispose l'ANSM et des données de remboursements de la CNAMTS de la population affiliée au régime général, un état des lieux des consommations d'antibiotiques en ville est disponible sur le plan régional. La répartition de ces consommations apparaît d'ailleurs très disparate.

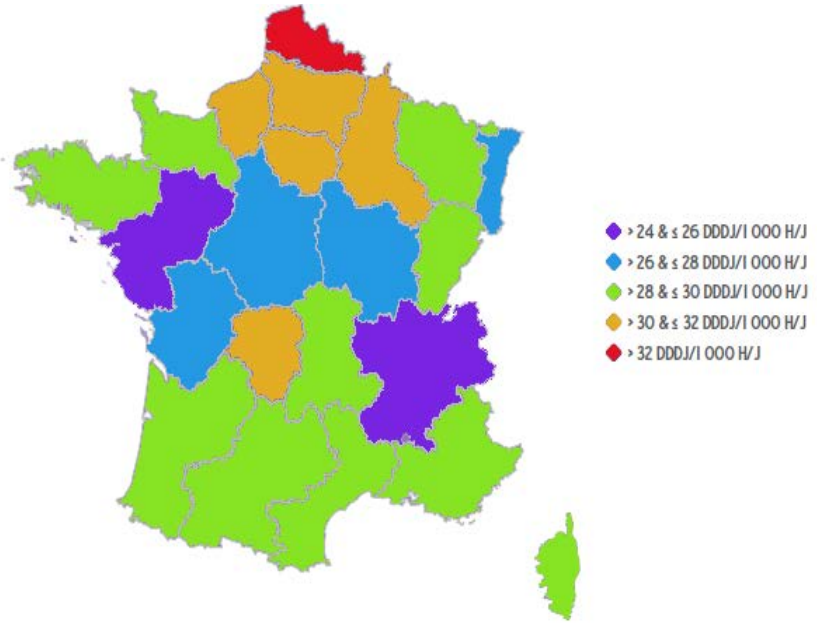


Figure 7 : *Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France en 2011 en DDJ pour 1000 habitants par jour [76].*

D'après la **Figure 7**, la consommation d'antibiotiques en 2011 au niveau régional paraît plus importante au nord qu'au sud où elle reste inférieure à 30 DDJ pour 1000 habitants par jour.
Il faut cependant garder un œil critique sur l'analyse globale de la répartition des consommations sur le territoire car celle-ci reste complexe. En effet, pour être représentative il faudrait notamment prendre en compte certains paramètres pouvant varier d'une région à l'autre comme par exemple l'état de santé des populations, l'espérance de vie, l'offre de soins proposée, l'activité médicale, la pyramide des âges, la structure familiale, la prévalence des maladies infectieuses, les inégalités socio-économiques ou encore les taux d'activité [75].
Mais, cette analyse globale reste cependant intéressante car son évolution au cours du temps permet, de se positionner au regard des différents plans antibiotiques mis en place, de tirer des enseignements et de proposer de nouveaux axes d'amélioration quant au juste usage des antibiotiques en France.

4.4 État des lieux des résistances bactériennes en France et au niveau international

La résistance bactérienne représente la capacité d'une bactérie à résister contre les effets d'un antibiotique ou d'un biocide censé la contrôler ou la tuer. Une bactérie est dite multirésistante lorsqu'elle résiste à plusieurs antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens [77].
Outre le phénomène de résistance naturelle d'une bactérie à un antibactérien, plusieurs mécanismes de résistance peuvent être élaborés par une bactérie, en réponse notamment :

- à une pression de sélection antibiotique (inactivation enzymatique de l'antibiotique par la synthèse d'une enzyme, mécanisme d'efflux actif, modification de la cible de l'antibiotique et diminution de la perméabilité de la bactérie à l'antibiotique),
- à l'augmentation de la dissémination des bactéries favorisée par l'évolution des modes de vie et la mondialisation des déplacements [78].

Les mécanismes de résistance d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques sont donc susceptibles d'évoluer dans le temps et l'utilisation massive et non contrôlée des antimicrobiens favorise l'évolution de ces mécanismes. De nos jours, certaines espèces bactériennes comme par exemple les SARM, *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumannii* sont concernées par ces phénomènes de résistances acquises aux antibiotiques. Ces bactéries sont d'ailleurs très souvent retrouvées dans les ES et peuvent être impliquées dans les IN.

4.4.1. SARM

Staphylococcus aureus ou Staphylocoque doré résistant à la méticilline est l'une des causes les plus fréquentes d'IN au niveau international. Les Staphylocoques peuvent être responsables d'une multitude d'infections, notamment la cellulite, les furoncles, les abcès cutanés, les infections du champ opératoire, l'endocardite, l'ostéomyélite et la bactériémie. La résistance du Staphylocoque à la méticilline apparaît dans le début des années 1970 et n'a cessé de croître au fil des années [79].

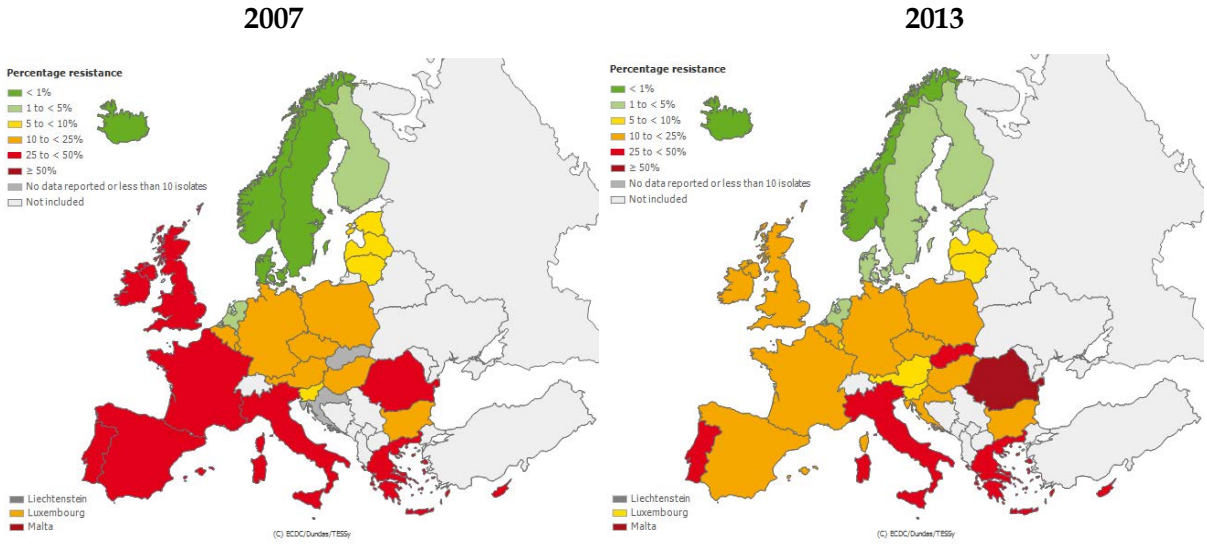


Figure 8 : *Évolution du pourcentage de résistance du Staphylococcus aureus résistant à la méticilline, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

D'après la **Figure 8**, dans la majorité des pays, l'évolution du pourcentage de SARM en Europe paraît se stabiliser notamment pour l'Italie, la Belgique, l'Allemagne, la Norvège, la Grèce, le Portugal, les Pays Bas ; décroître pour l'Irlande, le Royaume Uni, l'Espagne, la France, la Suède, le Danemark, l'Autriche. En revanche, pour la Slovaquie et la Roumanie la situation semble s'aggraver. Néanmoins, le pourcentage moyen de SARM en Europe a diminué significativement au cours des quatre dernières années, témoignant d'une tendance à la baisse dans de nombreux pays européens [80]. Le SARM demeure un problème majeur de santé publique. En 2012, le pourcentage moyen de SARM reste malgré tout élevé (18%) et sept pays européens ont des pourcentages de SARM au-dessus de 25%, principalement au niveau méridional et oriental [80].

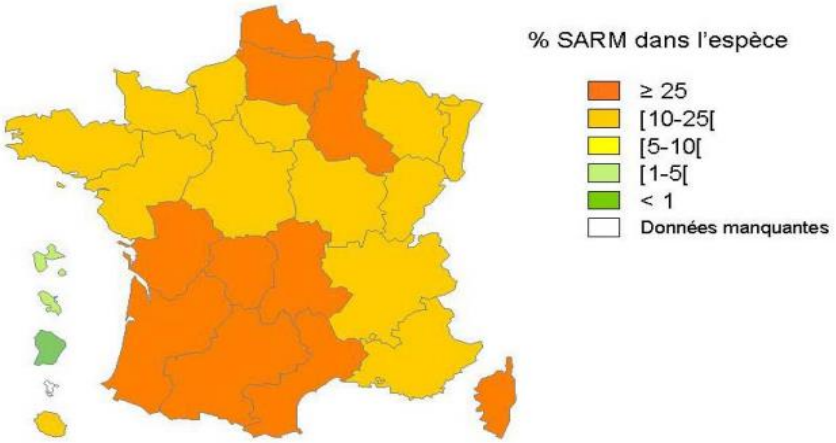


Figure 9 : *Répartition régionale dans les ES du pourcentage de SARM en France, en 2011 [81].*

D'après la **Figure 9**, le pourcentage de SARM en France reste plus faible dans un large quart Nord-Ouest et sur la bande frontalière à l'Est. L'interprétation de cette figure doit cependant rester prudente car les différences observées peuvent illustrer des particularités régionales (influence des politiques régionales de prévention dans la transmission croisée ou dans la politique de bon usage des antibiotiques) mais aussi être liées aux types d'ES ou de patients présents dans chaque région (densité de population, offre de soins). Le rapport du réseau BMR-RAISIN concernant les résultats 2011 confirme également une diminution ces dernières années du pourcentage de SARM pour la France [81].

4.4.2. *Acinetobacter baumannii*

Les bactéries du genre *Acinetobacter spp.* sont ubiquitaires, elles sont largement distribuées dans le sol, l'eau et se développent très facilement dans l'environnement [82]. *Acinetobacter baumannii* est strictement commensal de l'être humain naturellement, il est présent sur la peau, les muqueuses et dans le tube digestif. Ce germe est principalement responsable d'IN, sa pathogénicité s'exprimant plus favorablement sur un terrain d'immunodépression, un patient fragilisé (patient de réanimation, grand brûlé) ou après une inoculation directe [83].

Dans les années 1970, au niveau international, la plupart des isolats cliniques d'*Acinetobacter spp.* étaient sensibles aux différents antibiotiques comme par exemple l'ampicilline, l'acide nalidixique et la gentamicine [84]. Cependant, à partir des années 1975, une augmentation de la résistance apparaît pour presque toutes les classes de médicaments (pénicillines, céphalosporines, fluoroquinolones, aminosides) [84]. À la fin des années 1990, devant la

propagation des souches résistantes, les carbapénèmes représentent une alternative intéressante.

De nos jours, la sensibilité d'*Acinetobacter baumannii* aux carbapénèmes diminue considérablement et la résistance à la colistine à récemment émergée en Europe, provoquant des impasses thérapeutiques inquiétantes et de plus en plus fréquentes [85]. Les mécanismes de résistance aux carbapénèmes sont majoritairement dus à la production d'une carbapénèmase, le plus souvent de type oxacillinases (OXA-23, OXA-24/40 et OXA-58) et plus rarement de type métallo-β-lactamases (VIM, IMP ou NDM).
La multirésistance de cette espèce est reconnue pour être parmi les plus difficiles à contrôler et à traiter [82]. De nombreuses épidémies dans les ES sont constatées au niveau national et international et la mortalité associée aux infections à *Acinetobacter baumannii* est importante [86]. Les sites infectieux fréquemment rencontrés sont représentés par les voies respiratoires (37%), les bactériémies et septicémies (18.9%) et les voies urinaires (12.6%) [87].
Les infections et les colonisations à *Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipenem (ABRI) peuvent faire l'objet d'un signalement à l'ARS et au CCLIN dans le cadre du Signalement réglementaire des Infections Nosocomiales (SIN) par les ES [87]. L'ARS transmet les SIN à l'InVS via une application *web* (e-Sin) depuis janvier 2012.
Entre août 2001 et mai 2011 inclus, l'analyse rétrospective des SIN reçus par l'InVS montre une augmentation régulière des ABRI, ceux-ci représentant, entre 2003 et 2008, 2 à 3% des SIN, en 2009 3.2%, en 2010 5.1% et 11.1% sur la période de janvier à mai 2011 inclus [87].

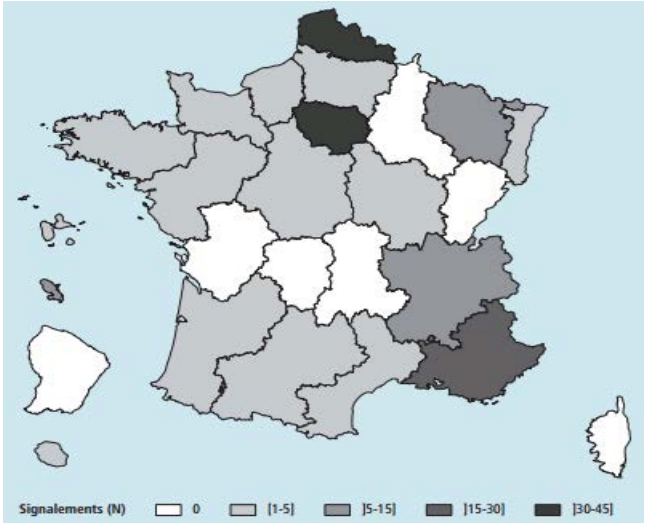


Figure 10 : *Distribution régionale des signalements pour les infections ou les colonisations à ABRI reçus à InVS, en France, entre janvier 2010 et mai 2011 inclus (N=142)*

D'après la **Figure 10**, les régions françaises ayant signalé le plus grand nombre de SIN entre janvier 2010 et mai 2011 sont l'Île de France (27%), le Nord-Pas-de-Calais (18%), l'Aquitaine (9%), la Provence-Alpes-Côte d'Azur (8%) et le Midi-Pyrénées (8%).

Une surveillance renforcée sur les ABRI parait donc nécessaire au niveau local (microbiologistes, cliniciens, hygiénistes), régional (CCLIN-ARLIN, ARS) et national (CNR, InVS). Récemment, la surveillance au niveau de l'Europe de la résistance aux antibiotiques du genre *Acinetobacter* a été incluse dans le réseau EARSS-Net, cependant en raison d'un faible taux d'isolats dans la plupart des pays, l'interprétation des résultats doit être prudente [80].

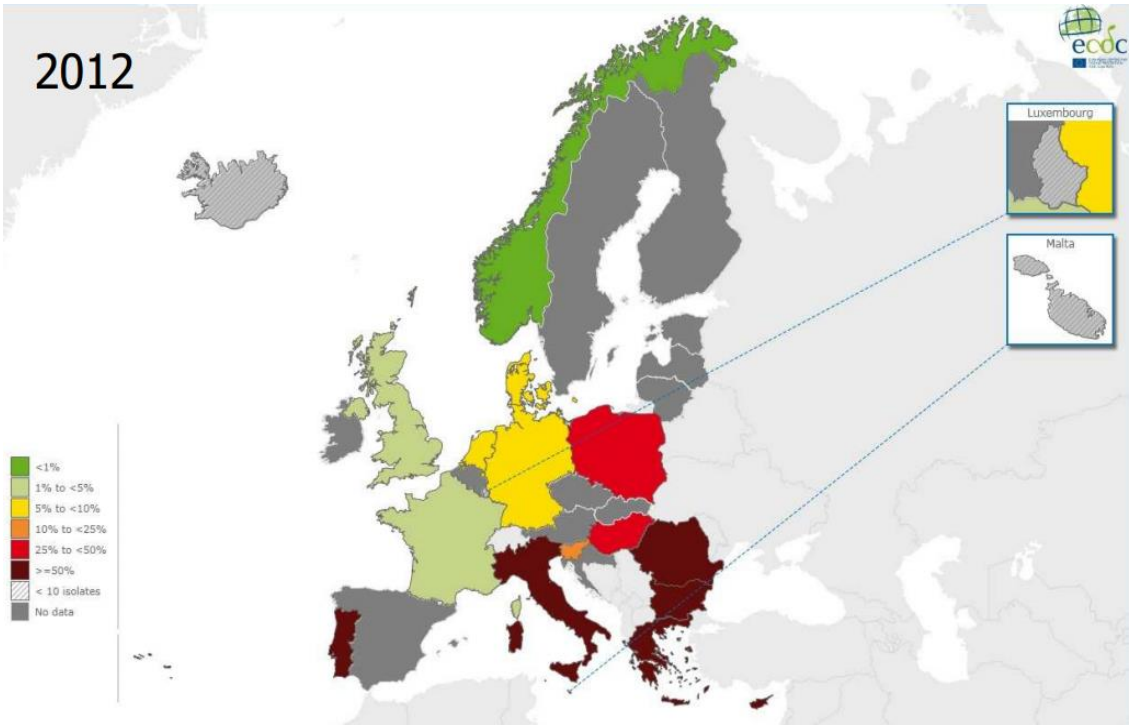


Figure 11 : *Acinetobacter sp. : pourcentage de souches isolées d'infections invasives avec une résistance au carbapénèmes, en Europe, en 2012 [80].*

D'après la **Figure 11**, il y a une grande hétérogénéité en Europe dans la résistance aux carbapénèmes du genre *Acinetobacter* avec un gradient de plus en plus important du Nord vers le Sud et cette résistance aux carbapénèmes est supérieure à 25% dans 8 pays (Portugal, Italie, Pologne, Hongrie, Roumanie, Bulgarie, Grèce, Turquie).

4.4.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ou bacille pyocyanique est l'espèce la plus pathogène du genre *Pseudomonas*. En France, en 2006 ce germe est responsable d'environ 10% des IN [88]. C'est

une bactérie ubiquitaire résistante dans l'environnement, les réservoirs d'eau communautaires ou en ES (nébulisateurs, canalisations, respirateurs). Les sources de contamination sont donc multiples et surviennent soit par portage endogène à l'admission, soit par acquisition de souches en cours d'hospitalisation par transmission croisée entre les patients, soit par le biais de l'environnement [89]. C'est un germe fréquemment retrouvé dans les services de brûlés, de soins intensifs et de réanimation du fait de l'existence de nombreuses niches écologiques appropriées.

Le portage reste rare chez les sujets sains et augmente donc significativement en fonction de la durée d'hospitalisation et de la pression de sélection exercée par les antibiotiques et peu atteindre jusqu'à 40% dans les services de soins les plus propices [90]. De plus, cette bactérie possède une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques, limitant ainsi les possibilités thérapeutiques. La liste standard des antibiotiques pouvant être actifs sur ce germe est constituée par la ticarcilline, la piperacilline, la ceftazidime, l'imipenem, le meropenem, le doripenem, l'aztreonam, la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine, la cirpofloxacine et la colistine [90]. Il existe également une liste complémentaire d'antibiotiques actifs constituée par la ticarcilline/acide clavulanique, la piperacilline/tazobactam, le cefepime, la netilmicine, la levofloxacine, les sulfamides, la fosfomycine et la rifampicine [90]. Selon le rapport REA-RAISIN de 2009, les principaux sites d'infections sont représentés à 21,2% au niveau pulmonaire, 14,8% au niveau urinaire et 11,9% pour les bactériémies [91].

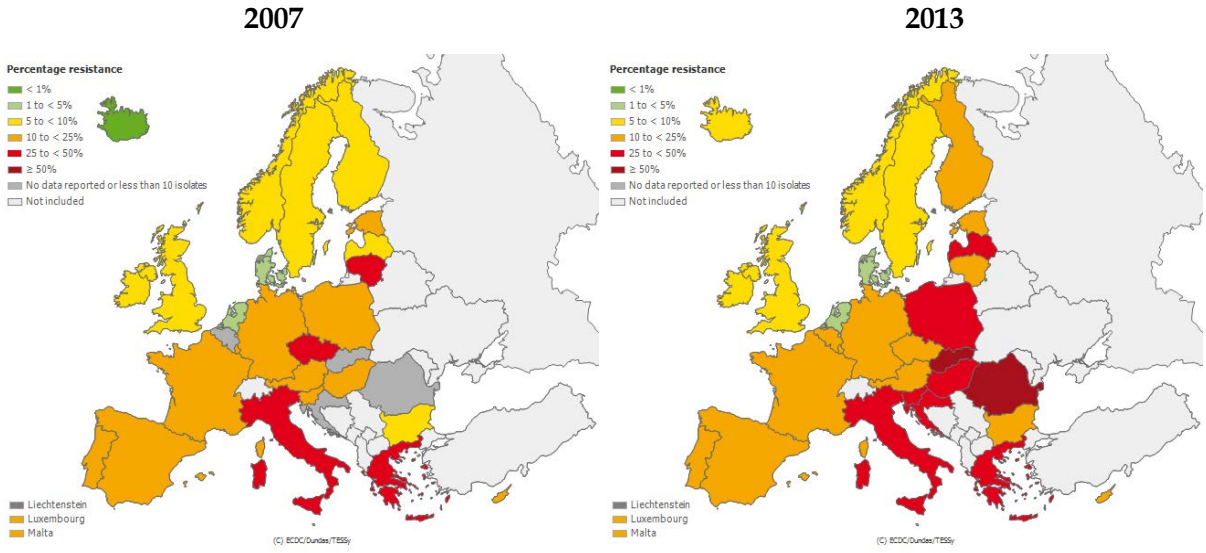


Figure 12 : *Évolution du pourcentage de résistance du Pseudomonas aeruginosa résistant aux carbapénèmes, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

D'après la **Figure 12** ci-dessus, le pourcentage de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes semble se stabiliser en Europe entre 2007 et 2013, excepté pour, l'Islande, la

Belgique, la Finlande, la Lettonie, la Pologne, la République Tchèque, la Croatie, la Hongrie, la Slovaquie, la Slovénie, la Roumanie et la Bulgarie avec un gradient de plus en plus important du Nord vers le Sud.

La **Figure 13** ci-après montre une amélioration ou une stabilisation du pourcentage de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftzazidime dans les différents pays européens entre 2007 et 2013 sauf pour la France, la Norvège, la Suède et la Lettonie.

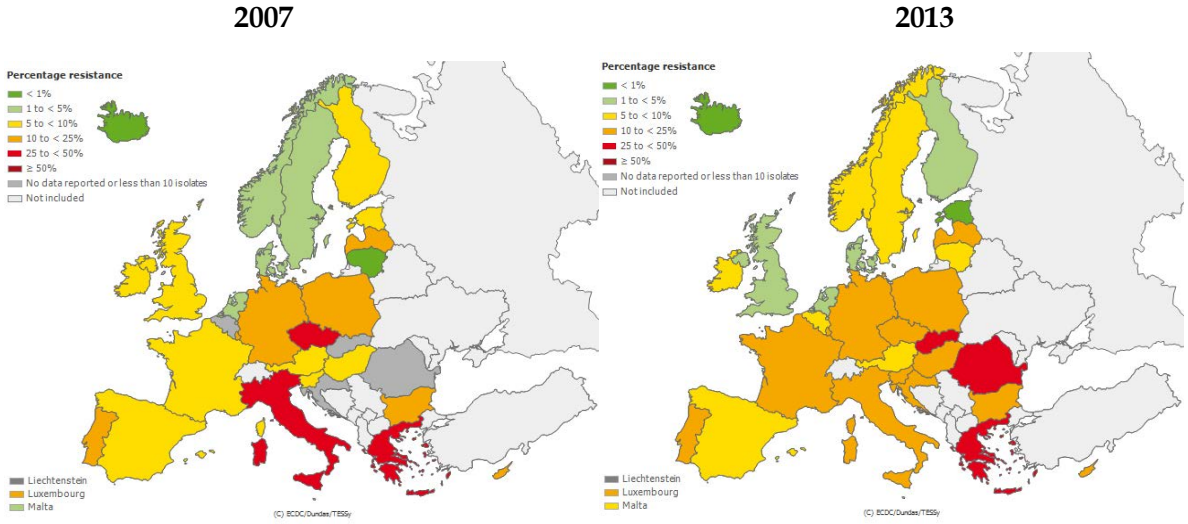


Figure 13 : *Évolution du pourcentage de résistance du Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

La **Figure 14**, illustre le pourcentage de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* au fluroquinolones, l'évolution de la carte entre 2007 et 2013 montre une situation inquiétante avec une forte augmentation des résistances dans la plupart des pays européens.

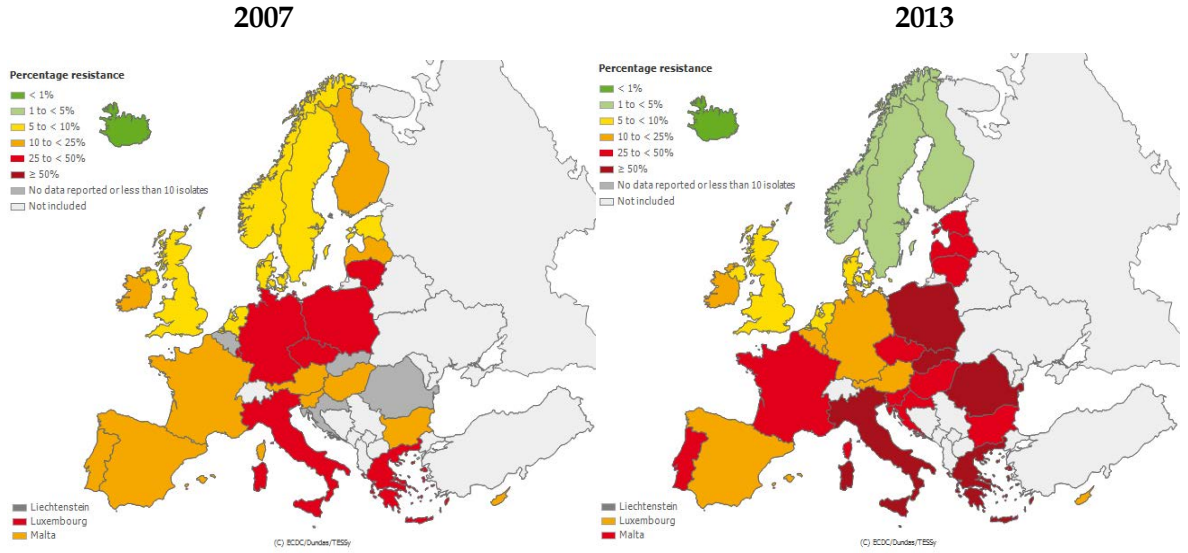


Figure 14 : *Évolution du pourcentage de résistance du Pseudomonas aeruginosa résistant aux fluoroquinolones, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

Les proportions de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques apparaissent de plus en plus élevées en Europe surtout dans l'Est. De plus, les épidémies liées à des souches multirésistantes sont de plus en plus rapportées [92]. Devant la capacité de cette bactérie à produire de multiples facteurs de virulence et à résister aux divers antibiotiques, il paraît donc nécessaire de favoriser la surveillance épidémiologique locale des résistances acquises, de promouvoir l'usage contrôlé des antimicrobiens et de maintenir et développer la mise en place de mesures d'hygiène hospitalière pour limiter l'émergence et la dissémination des souches résistantes.

4.4.4. *Escherichia coli*

Escherichia coli ou colibacille appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*, c'est une bactérie présente naturellement dans le tube digestif de l'homme et de l'animal. Sa présence dans l'environnement (l'eau, les aliments) signe une contamination fécale. De plus, ce germe représente la cause la plus fréquente de bactériémies et d'infections urinaires dans le monde tant au niveau communautaire que nosocomial [80].

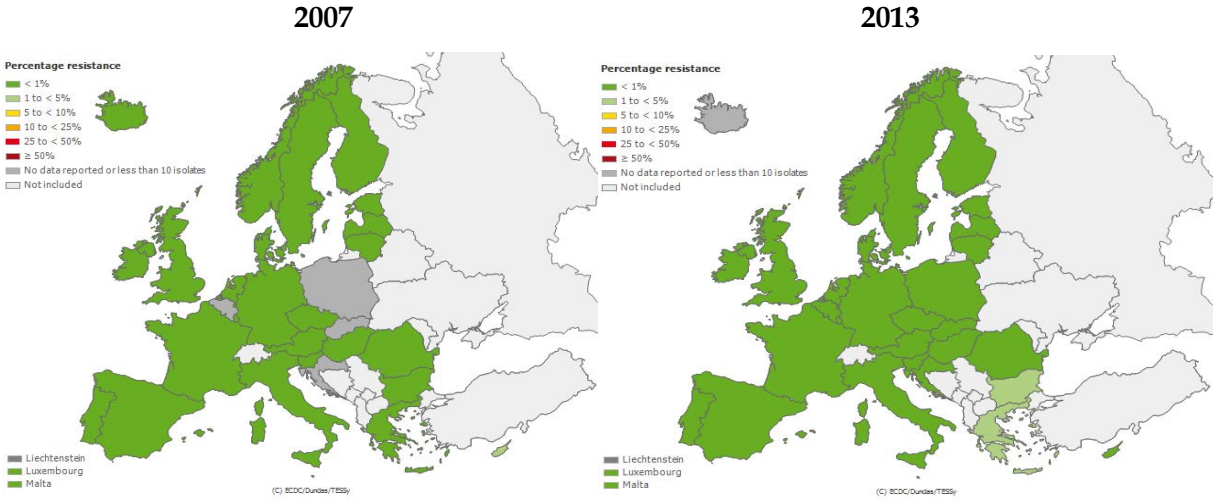


Figure 15 : *Évolution du pourcentage de résistance d'Escherichia coli résistant aux carbapénèmes, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

D'après la **Figure 15**, la résistance d'*Escherichia coli* aux carbapénèmes reste faible au niveau européen. Néanmoins, depuis 2009 en France, le signalement des IN permet de mettre en évidence l'émergence de ces souches [93].

Concernant les C3G, le pourcentage de résistance du colibacille est resté stable en France entre 2002 et 2005 (environ 2%), mais s'accroit depuis quelques années (8.6% en 2010 soit le 11ème rang au niveau européen) dont les deux tiers de ces souches sont productrices de Bêta-

Lactamases à Spectre Etendu (BLSE) (enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des carbapénèmes et des cephamycines) [94].

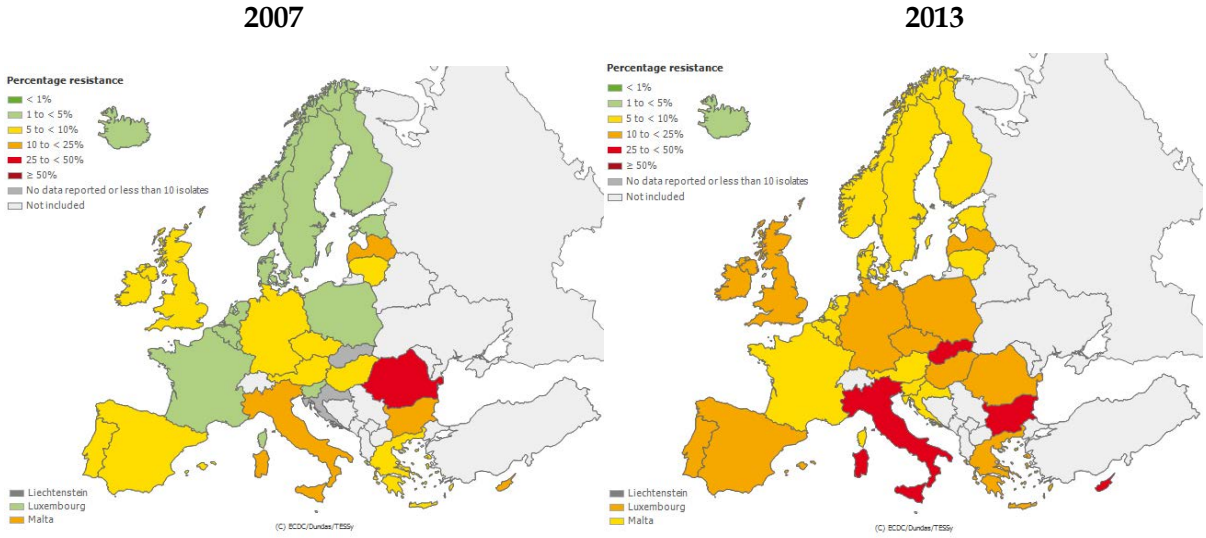


Figure 16 : *Évolution du pourcentage de résistance d'Escherichia coli résistant aux céphalosporines de 3ème génération, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

La situation entre 2007 et 2013 concernant la résistance au C3G illustrée dans la **Figure 16** s'aggrave dans la quasi-totalité des pays européens y compris pour les pays scandinaves.
Concernant la France, l'évolution croissante entre 2001 et 2010 des résistances aux C3G est globalement homogène, les proportions de résistance étant plus élevées en 2010 en réanimation (13.2%) et plus faibles en gynécologie obstétrique (1.5%) [94].

La résistance du colibacille aux fluroroquinolones est également suivie à l'échelle européenne.

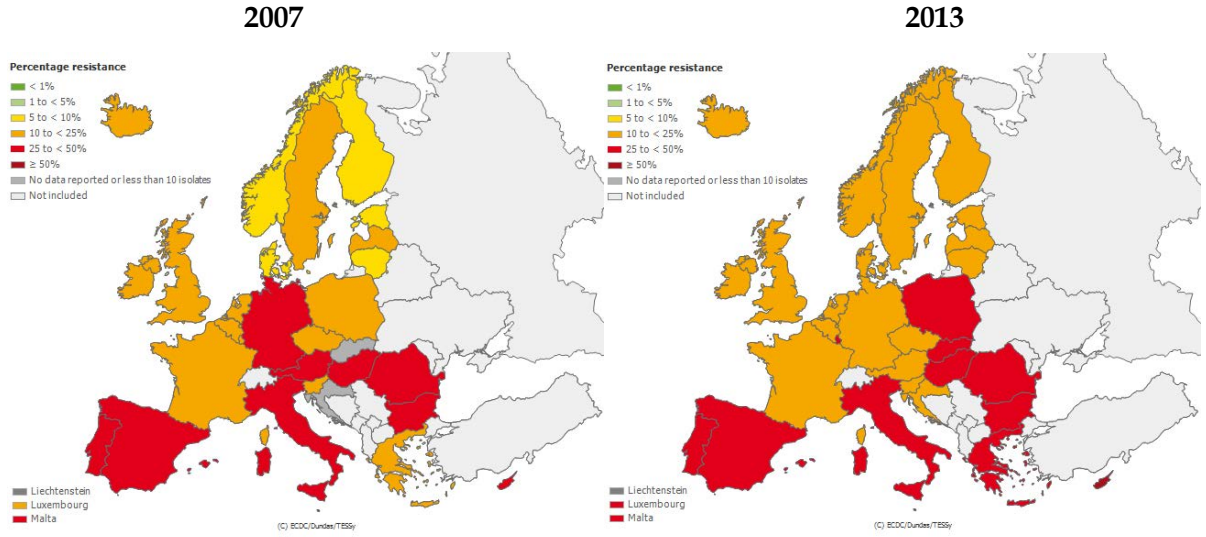


Figure 17 : *Évolution du pourcentage de résistance d'Escherichia coli résistant aux fluoroquinolones, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

Entre 2007 et 2013 (**Figure 17**), les proportions croissantes et homogènes des résistances aux fluoroquinolones sont de plus en plus préoccupantes dans l'ensemble des pays en Europe, excepté pour l'Allemagne.

L'ensemble des données européennes présentées montrent donc une diminution importante et inquiétante de la sensibilité du colibacille aux antibiotiques de large spectre (C3G, fluoroquinolones) et une augmentation des souches productrices de BLSE. Il apparaît donc nécessaire de suivre pour ce germe les consommations d'antibiotiques et l'évolution de son profil de résistance celui-ci étant très fréquemment responsable d'infections dans les ES.

4.4.5. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae appartient à la même famille qu'*Escherichia coli*. C'est un germe commensal du tube digestif et des voies aériennes supérieures qui peut être responsable d'infections communautaires et d'IN (notamment des infections urinaires, respiratoires, intra-abdominales et bactériémies). Le rapport de l'ONERBA de 2008 place cette bactérie au troisième rang des bactéries à Gram négatif responsables de bactériémies nosocomiales (après *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) [95].

Les premières souches de Klebsiella pneumoniae productrices de carbapénémase sont décrites en France en 2004 [96]. La surveillance des résistances de cette bactérie aux antibiotiques fait partie intégrante du protocole EARS-Net depuis 2005, notamment pour les carbapénèmes, les C3G et les fluoroquinolones.

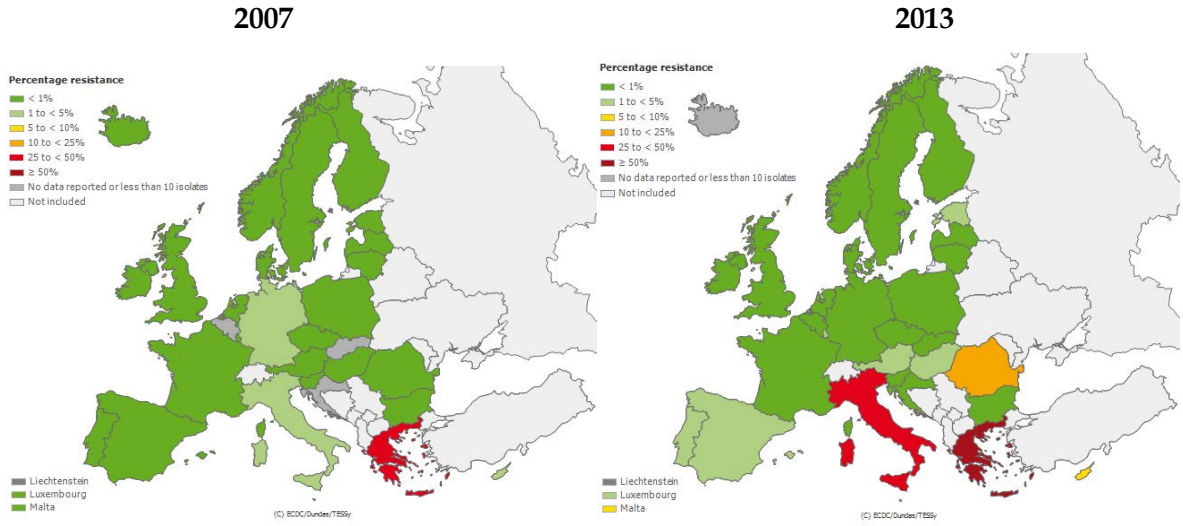


Figure 18 : *Évolution du pourcentage de résistance du Klebsiella pneumoniae résistant aux carbapénèmes, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

La France, comme la majorité des pays européens possède des souches résistantes aux carbapénèmes *(Klebsiella pneumoniae* Productrice de Carbapénèmase (KPC)) inférieure à 1% [96]. Néanmoins, d'après la **Figure 18**, en Europe les proportions de résistance évoluent à la hausse et sont supérieures à 5% pour quatre pays (Italie, Roumanie, Grèce et Chypre) et dépassent 30% pour l'Italie et 70% pour la Grèce [80]. En France, le nombre de souches résistantes est en augmentation et deux épidémies régionales ont été constatées en Auvergne et en Ile de France [97].

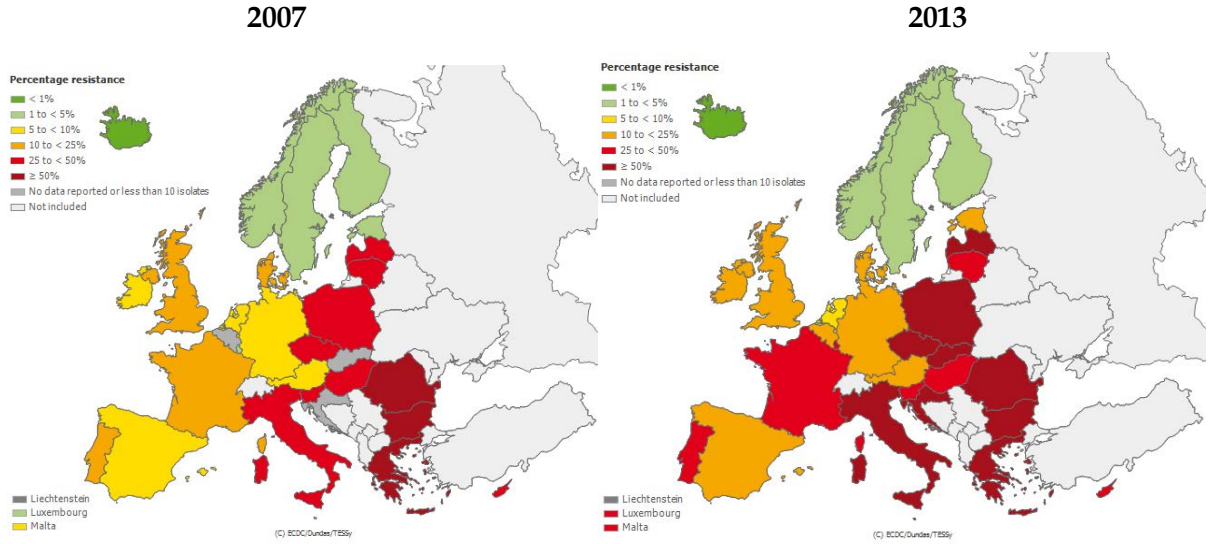


Figure 19 : *Évolution du pourcentage de résistance du Klebsiella pneumoniae résistant aux céphalosporines de 3ème génération, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

Ces dernières années la résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux C3G augmente de façon assez importante. Entre 2005 et 2010, elle passe de 4.9% à 19.3% et environ 75% des souches intermédiaires et résistantes au cefotaxime produisent une BLSE [94]. La **Figure 19**, montre une situation favorable entre 2007 et 2013 pour la Norvège, la Suède et la Finlande qui compte moins de 5% de résistance. Concernant le Royaume-Uni la situation semble stable avec un taux inférieur à 25% de résistance. En revanche, pour les autres pays d'Europe, les proportions de résistance augmentent, notamment dans l'Est de l'Europe où elles deviennent critiques avec des taux de résistance supérieurs à 55%.

Cette résistance aux C3G est très souvent associée à une résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides et favorise l'utilisation d'antibiotiques de dernier recours tels que les carbapénèmes [94].

D'après la **Figure 20**, la résistance globale aux fluoroquinolones s'accroît également depuis ces dernières années dans la plupart des pays, notamment dans l'Est et le Sud européen. La situation devient critique, six pays ont un pourcentage de résistance supérieur à 50% et dix

pays dont la France ont un pourcentage compris entre 25%et 50%. Cependant, entre 2007 et 2013 les proportions de résistance semblent s'améliorer pour le Nord européen (Pays scandinaves, Islande, Royaume-Uni).

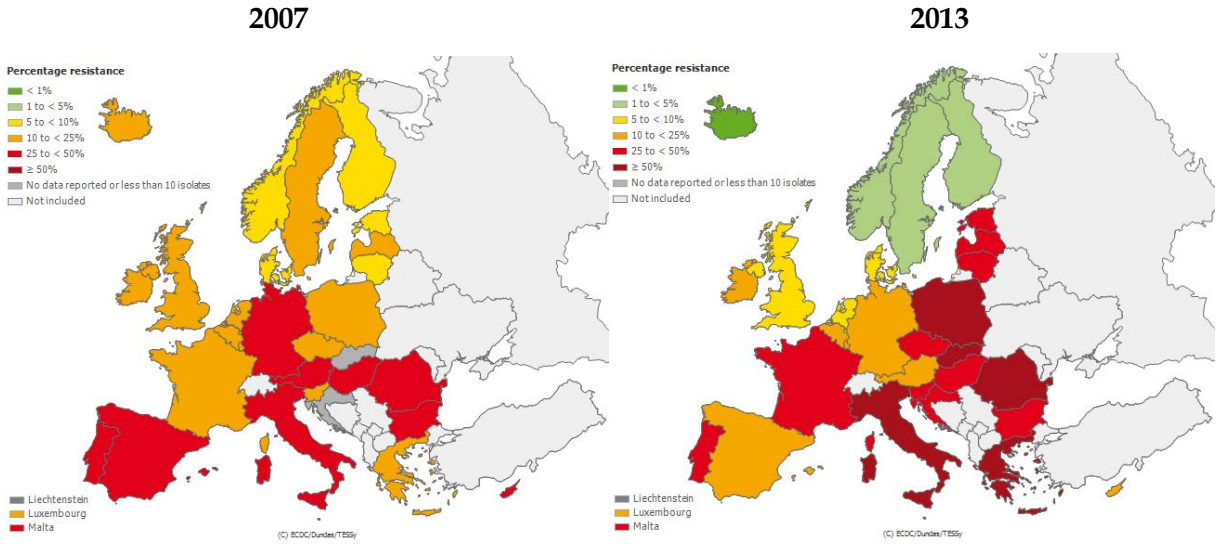


Figure 20 : *Évolution du pourcentage de résistance du Klebsiella pneumoniae résistant aux fluoroquinolones, en Europe, entre 2007 et 2013 [73].*

Escherichia coli et *Klebsiella pneumoniae* sont des germes susceptibles de coloniser les patients longtemps après la fin d'une hospitalisation favorisant ainsi leur dissémination au sein de la population générale [98]. Les autres bactéries appartenant à la famille des *Enterobacteriacea* comme par exemple *Enterobacter claocae* vont présenter les mêmes capacités de dissémination. La diffusion des EBLSE s'effectue à partir du tube digestif des individus constituant ainsi un réservoir beaucoup plus important que celui des SARM (peau, rhinopharynx) et favorisant leur diffusion au sein de la population [98]. Les enquêtes de prévalence de 2006 et 2012 montrent une augmentation globale de 38% des Entérobactéries résistantes aux C3G [99]. D'après l'InVs, en 2012 les infections à EBLSE représentent environ 60% des infections à Entérobactéries résistantes aux C3G [99].

En 2013, l'enquête européenne sur les Entérobactéries productrices de carbapénèmases (ou projet EuSCAPE) financée par l'ECDC et concernant 38 pays européens a évalué la propagation des EPC et des *Acinetobacter baumannii* Résistant aux Carbapénèmes (ABRC). Depuis 2010, les EPC et les ABRC deviennent de plus en plus fréquents en Europe imposant aux pays la mise en place des recommandations afin de faciliter le contrôle et de limiter la diffusion de ces BMR et/ou BHRe [100].

5. Étude réalisée

Le bon usage des antibiotiques possède deux composantes :

- une composante individuelle avec la maîtrise de l'antibiothérapie, incluant la pertinence des prescriptions antibiotiques et celle de prise en charge du patient,
- une composante collective associée aux mesures d'hygiène concernant la prévalence de la résistance bactérienne et l'impact de la transmission croisée.

5.1 Objectifs du travail

Dans le domaine de la santé, le bon usage des antibiotiques permet de contrôler la pression de sélection et ainsi de limiter l'émergence de résistances bactériennes. De plus, la bonne prise en charge des patients qui inclut notamment la pertinence des prescriptions, tient une part importante dans ce juste usage des antibactériens.

Les indicateurs retenus au niveau des établissements pour évaluer cette bonne utilisation des antimicrobiens sont représentés principalement par le suivi des consommations des antibiotiques, les scores ICATB/ICATB2 (indicateurs de qualité) et l'évolution des résistances bactériennes.

L'objectif de ce travail est d'analyser la sensibilité (variation) de ces indicateurs au regard de la politique antibiotique et de la pertinence de la prise en charge des patients (juste prescription des antibiotiques).

Dans un premier temps une évaluation descriptive de la politique de bon usage des antibiotiques au CHRMT entre 2007 et 2014 a été réalisée. Cette étape s'est faite au travers d'une technique de recueil d'informations qualitatives utilisant des entretiens semi-directifs et par la synthèse des actions et de l'organisation mises en place dans le cadre de cette politique (analyse des comptes rendus des CAI, des rapports de certifications et des différents travaux menés sur l'établissement).

Dans un deuxième temps, une évaluation descriptive des données de consommation, des scores de l'ICATB/ICATB2 et des résistances bactériennes a été effectuée entre 2007 et 2014.

Et dans un dernier temps, les données recueillies précédemment ont été confrontées et comparées par le biais de tests statistiques (analyse de tendance par régression linéaire, et comparaisons de moyennes par des tests de Student) afin de pouvoir juger de la sensibilité des différents indicateurs vis-à-vis de la politique antibiotique et de la pertinence de la prise en charge du patient.

L'évaluation de la sensibilité de ces indicateurs parait également essentielle au regard de la qualité des soins.

Cette analyse doit permettre de proposer *in fine* de nouvelles perspectives dans le domaine de l'antibiothérapie afin de maintenir une dynamique interne au sein de l'établissement concernant l'usage rationnel des antibiotiques rapporté aux patients.

5.2 **Matériel et méthode**

Le CHRMT est un établissement multisite qui dispose d'une capacité de 2 055 lits réalisant au total 662 899 JH [101]. Les différents sites se répartissent sur l'Hôpital de Mercy, l'Hôpital Femme Mère Enfant, l'Hôpital Félix Maréchal, l'Hôpital Bel-Air, l'Hôpital Beauregard, l'Hôpital d'Hayange, et les Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD)).
Durant ces dernières années, le CHRMT a subi d'importants remaniements avec notamment la construction d'un nouvel Hôpital (l'Hôpital de Mercy) ouvert depuis fin 2012 remplaçant le site de L'Hôpital Bon-Secours à Metz, la construction de l'Hôpital Femme Mère Enfant à Mercy ouvert depuis début 2013 remplaçant le site de l'Hôpital Maternité Sainte-Croix à Metz, la restructuration des Hôpitaux de Thionville (rénovation des unités hospitalières de l'Hôpital Bel-Air pour accueillir les services de l'Hôpital Beauregard) et l'intégration depuis 2012 de l'Hôpital d'Hayange au sein du groupement hospitalier.
La plus grande activité en termes de JH se concentre donc essentiellement à Metz à l'Hôpital de Mercy, à l'Hôpital Femme Mère Enfant et à Thionville sur le site de l'Hôpital Bel-Air.

Le juste usage des antibiotiques dans un ES implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale. Des moyens humains, matériels et informatiques sont nécessaires pour obtenir une politique antibiotique efficace. L'organisation de cette politique est centrée

autour de différents intervenants à savoir, les acteurs institutionnels (Direction, CME, CAI, CLIN, COMEDIMS) et quatre groupes d'acteurs qui se doivent de collaborer pour contribuer au bon usage des anti-infectieux :

- le référent,
- le laboratoire de microbiologie,
- la pharmacie,
- les services cliniques.

Les acteurs institutionnels impliqués au niveau des ES sont représentés principalement par la COMEDIMS qui est chargée conformément aux exigences réglementaires de promouvoir et de veiller au bon usage des médicaments, de mettre en place des enquêtes d'utilisation et un suivi des consommations, d'optimiser les dépenses en médicaments et de favoriser la recherche thérapeutique.

Le CLIN a été institué à partir du décret n°88-657 du 6 mai 1988, il oblige tous les ES à organiser, à planifier et à animer la LIN mise en application par l'EOHH et l'ensemble des professionnels dans le cadre de la gestion des risques. Le CLIN travaille en collaboration étroite avec l'EOHH ; il est composé de plusieurs catégories de professionnels :

- des membres de la profession médicale (médecin et pharmacien),
- des membres de la profession paramédicale (soins ou médico-techniques),
- des membres de la profession administrative, logistique et technique,
- l'EOHH,
- des représentants des usagers (à titre consultatif).

Dans le cadre la circulaire n°2002-272 du 2 mai 2002, le CHRMT s'est doté d'une Commission des antibiotiques appelée CAI [26]. Cette CAI est en relation avec la COMEDIMS, elle coordonne les actions en matière de bon usage des anti-infectieux par la mise en place d'une organisation autour du suivi et de l'évaluation des prescriptions, de la diffusion d'informations sur la consommation des antibiotiques et de la définition d'actions de formation à mettre en œuvre pour les personnels médicaux et paramédicaux [102].
La composition de cette CAI repose sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et rassemble des infectiologues, des pharmaciens référents en matière d'antibiothérapie, des biologistes, des membres de l'EOHH, de la COMEDIMS et des

médecins de différentes spécialités médicales concernés par l'utilisation fréquente des antimicrobiens et l'émergence de résistances bactériennes [102].

La CAI a plus précisément pour rôle :

- d'établir et de valider la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée et des antibiotiques disponibles sur l'établissement,
- de rédiger, valider et diffuser les recommandations faisant l'objet d'un consensus entre les différents professionnels de santé concernés,
- de participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services de soins,
- d'organiser des audits de prescription,
- de coordonner avec la COMEDIMS la diffusion des données relatives aux consommations, coûts et nouveaux antibiotiques,
- d'examiner avec l'EOHH la consommation des anti-infectieux vis-à-vis de l'activité médicale et des résistances bactériennes [102].

La CAI doit également fournir à la CME un rapport annuel.

Dans le cadre de la loi HPST, le président de la CME agit comme coordinateur médical et fonctionne en binôme avec le directeur de l'établissement. C'est une instance qui doit être consultée et informée dans tous les domaines de la vie de l'établissement (organisation, investissements, financement). Elle a pour rôle de contribuer à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et l'élaboration de projets concernant les modalités d'accueil et de prise en charge des usagers. Dans le domaine de l'antibiothérapie, la CME valide les modalités de contrôle de dispensation des antibiotiques [103]. Dans le cadre du décret n°2013-841 du 20 septembre 2013, le représentant légal d'un ES désigne, en concertation avec le président de la CME, un référent en antibiothérapie qui assiste la CME dans la proposition des actions de bon usage des antibiotiques et l'élaboration des indicateurs de suivi de mise en œuvre de ces mesures et organise le conseil thérapeutique et diagnostique de l'établissement [33].

En résumé, les acteurs institutionnels vont mettre en place, élaborer et évaluer la politique de l'ES et les acteurs opérationnels vont assurer quotidiennement sa mise en pratique.

5.2.2 Plan de projet

Le processus de recueil de données s'est déroulé en février et mars 2015 afin d'inclure les données 2014 à ce projet.

Sur une durée totale de deux mois, sept périodes ont été programmées selon un *timing* bien précis détaillé sur la **Figure 21** ci-après :

- 1ère période : réalisation des entretiens semi-directifs,
- 2ème période : synthèse des entretiens semi-directifs,
- 3ème période : recueil des données qualitatives hors entretiens,
- 4ème période : synthèse du recueil des données qualitatives hors entretiens,
- 5ème période : recueil des données quantitatives (ConsoRes, données laboratoire),
- 6ème période : analyse des résultats et tests statistiques,
- 7ème période : discussion des résultats et perspectives.

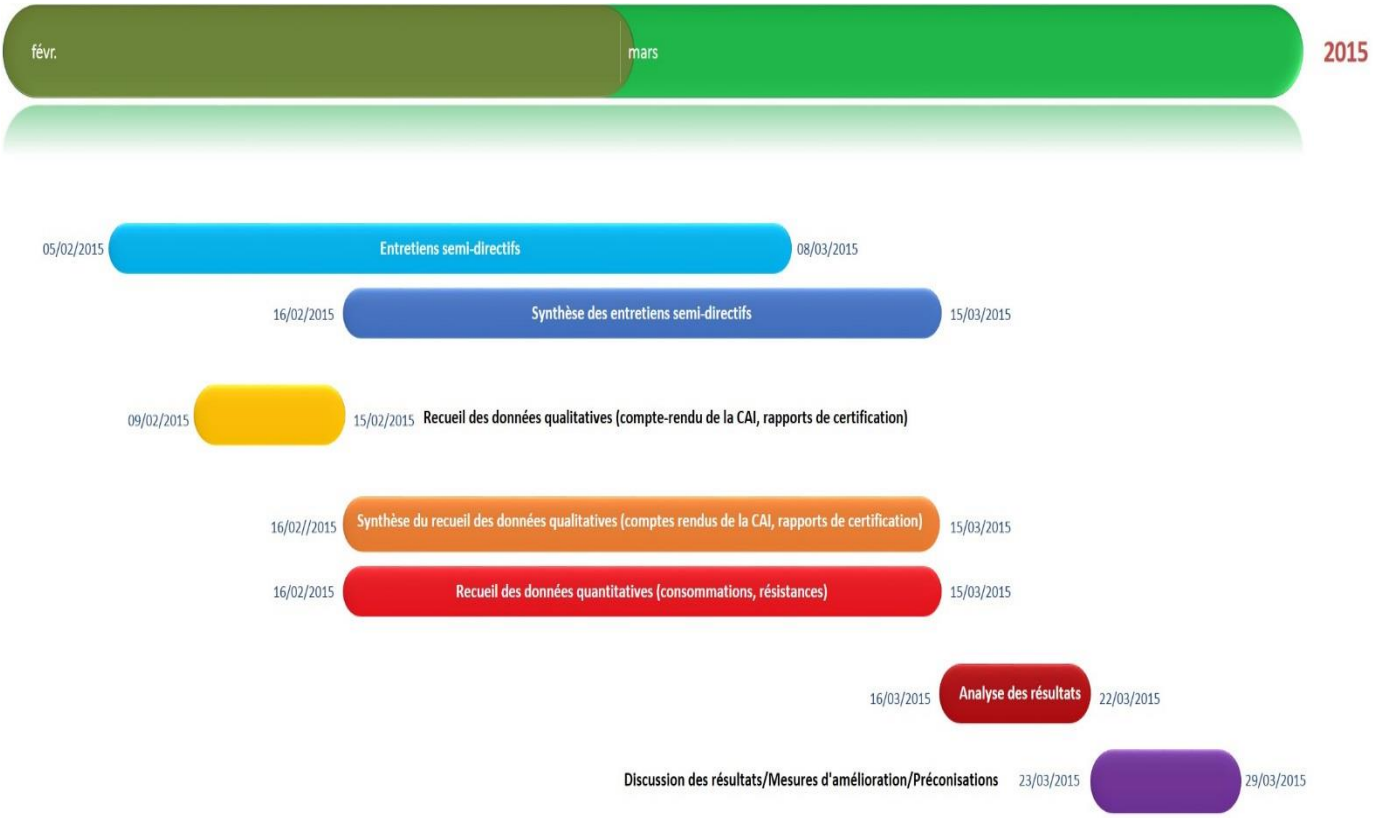


Figure 21 : *Plan de projet général de l'étude réalisée dans le cadre de ce travail de thèse*

Le recueil de données qualitatives et quantitatives doit permettre de :

(1) Décrire la politique antibiotique de l'établissement ces huit dernières années par le biais des entretiens semi-directifs, des comptes rendus de la CAI et des rapports de certification.
(2) Dégager des sous périodes en fonction des différentes actions mises en place entre 2007 et 2014 dans le cadre de cette politique.
(3) Décrire l'évolution des consommations antibiotiques, du score ICATB/ICATB2 et des résistances bactériennes dans le temps.
(4) Mettre en lien et d'analyser l'évolution des indicateurs au regard de la politique antibiotique par une analyse de tendance de 2007 et 2014 (régression linéaire) puis par sous périodes (comparaison de moyennes).
(5) Comparer l'évolution des consommations après la réalisation de certaines EPP (comparaisons de moyenne).

5.2.2 Les entretiens semi-directifs [104]

5.2.2.1 Définition

Afin de dresser un état des lieux de la politique de bon usage des antibiotiques au CHRMT, plusieurs entretiens individuels ont été réalisés directement auprès des acteurs impliqués dans la politique antibiotique de l'établissement.

La méthodologie utilisée consiste en une technique qualitative de recueil d'informations utilisant des entretiens semi-directifs (ni totalement ouverts, ni totalement fermés) qui permettent de centrer le discours des personnes interrogées autour d'un thème défini. Ce type d'entretien est employé lors de recherches d'informations relativement standardisées sur un programme étudié. Il a pour but de ne pas enfermer le discours de la personne interrogée dans des questions prédéfinies ou dans un cadre complètement fermé et il guide le questionneur et le questionné autour des différents thèmes devant être abordés dans le fil discursif [104].

Par le biais de ces entretiens, différents types d'informations vont pouvoir être recueillies comme par exemple des faits, des valeurs, des opinions, des comportements, des points de vue, des analyses, des propositions ou encore des réactions. Cette technique permet donc

d'accomplir un tour d'horizon du thème à évaluer en identifiant les problèmes, les besoins et les améliorations nécessaires [105].

Cependant, cette méthode possède certaines limites qu'il faut prendre en considération. C'est un mode de recueil chronophage dans lequel il reste difficile d'établir des conclusions générales. De plus, la qualité des informations recueillies dépend des enquêteurs, des personnes interrogées et de leur volonté à bien vouloir répondre [104].

5.2.2.2 La sélection des personnes interrogées

Le choix des personnes à interroger est fondamental, car il va conditionner la qualité du recueil des données. Cette méthode d'analyse suit normalement le « principe de saturation », c'est à dire qu'en théorie les entretiens devraient être stoppés lorsqu'il n'y a plus de nouvelles informations à apprendre et cela survient en général après 10 à 30 entretiens [104].
De plus, la diversité professionnelle des personnes interrogées est un atout supplémentaire car elle permet une plus grande pluralité des points de vue.

L'échantillon nécessaire pour mener les entretiens doit être de taille plus réduite que pour des enquêtes par questionnaire et le nombre d'entretiens dépend du thème de l'étude et des moyens disponibles (rarement plus de 60 entretiens) [105].

Afin d'évaluer la politique antibiotique dans son ensemble, les personnes interrogées regroupent des acteurs institutionnels et non institutionnels intervenant au cœur de la politique antibiotique de l'établissement.

5.2.2.3 Le plan d'entretien

Le plan d'entretien sert de base méthodologique, il doit rassembler différentes informations et il est réalisé avant le guide d'entretien qui contient les différents entretiens.
Le plan d'entretien contient notamment l'objectif général de l'étude, les thèmes qui vont composer le guide d'entretien, il détaille la durée moyenne des entretiens et leur déroulement, précise les paramètres de confidentialité des données recueillies et l'usage qui en sera fait.

Le plan d'entretien est consultable en **Annexe II**. Il a été élaboré avec l'aide du pharmacien référent en antibiothérapie et responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse au CHRMT. Ce plan aborde les thèmes suivants :

- la présentation générale des personnes interviewées,
- l'état des lieux de la politique antibiotique d'un point de vue général (au niveau international, national et régional),
- l'état des lieux de la politique antibiotique mise en place au CHRMT (organisation, actions et mesures mises en place, impact dans la pratique quotidienne),
- la place de la politique antibiotique dans la qualité et la sécurité des soins,
- l'élaboration des décisions et le suivi des actions, travaux et EPP à mettre en œuvre dans le cadre de cette politique,
- l'implication des différents acteurs autour de cette politique.

5.2.2.4 Le guide d'entretien

Dans le cadre de ce travail de thèse, le guide d'entretien a été élaboré spécifiquement sur la base du plan d'entretien. Ce guide est orienté sur la politique de juste usage des antibiotiques menée depuis 2007 au CHRMT. Il comprend trois trames d'entretien différentes, l'une concernant l'entretien des acteurs institutionnels, des référents et membres de la CAI, une autre trame destinée aux membres institutionnels de la qualité et de la gestion des risques (coordonnateur, directeur) et enfin une dernière trame ciblant les acteurs « opérationnels » de la politique de juste utilisation des antibiotiques.

Dans le but de faciliter la synthèse ultérieure des entretiens, chaque trame d'entretien est conçue autour d'un squelette commun permettant d'évaluer sensiblement les mêmes aspects et paramètres de la politique antibiotique. Cependant ces trames possèdent également des particularités ou spécificités s'adaptant à la personne interrogée (intitulés des thèmes et sous thèmes modulés). Les entretiens s'articulent tous autour de différents thèmes déterminés dans le plan d'entretien et sont accompagnés ou non de sous thèmes. L'entretien doit être comparé à « un entonnoir » dans lequel chaque thème abordé au fil de l'entretien devient de plus en plus précis. Les questions thématiques restent cependant très générales et les sous-thèmes proposés viennent affiner la réflexion générale du thème abordé.
Le guide d'entretien composé de ces trois trames d'entretiens est consultable en **Annexe III**.

5.2.2.5 Le déroulement de l'entretien

L'intervieweur lors d'un entretien ne se contente pas de réponses ponctuelles, mais de « réponses – discours », il laisse l'interviewé parler, développer son point de vue sans chercher à lui imposer ses propres idées ou à l'influencer. La qualité de l'entretien dépend donc de la capacité de l'enquêteur à établir une relation d'écoute et d'échange, et à mettre en confiance la personne questionnée.
Le déroulement de l'entretien se fait également sur la base du plan d'entretien (**Annexe II**).

La prise des rendez-vous s'est faite par mail, téléphone ou contact direct avec la personne à interroger. Afin d'équilibrer le nombre de rencontres par jour et dans le temps et pour limiter la fatigue de l'enquêteur, chaque rendez-vous a été renseigné dans un planning (**Annexe IV**).

Pour une plus grande représentativité et dans le but de limiter les biais liés à l'enquêteur, toutes les personnes interrogées ont été questionnées par le même interlocuteur.

Chaque personne interrogée a été informée en début d'entretien de l'objectif du travail. La durée des entretiens n'est pas fixe et dépend de chaque entretien. Afin d'instaurer un climat détendu entre les deux interlocuteurs (climat de confiance), le lieu de l'entretien a été choisi par la personne interrogée et les entretiens n'ont pas été enregistrés (la prise de note a été réalisée directement pendant l'entretien par l'enquêteur).

Chaque entretien a également fait l'objet d'une synthèse propre *a posteriori* pouvant être relue si nécessaire à la demande de l'interviewé.

5.2.2.6 L'analyse des résultats

L'ensemble des entretiens a été analysé de façon transversale. Afin de faciliter l'analyse, l'interprétation, et la comparaison des informations recueillies communes et divergentes, une grille d'analyse basée sur les axes généraux des guides d'entretiens a été élaborée. Cette grille s'articule sur des méthodes de comparaison systématique d'entretiens retranscrits. Dans un souci de confidentialité des entretiens, cette grille explicative anonymisée n'a pas été présentée dans ce travail.

Pour construire cette grille, il a fallu mettre en évidence les mots clés et unités thématiques élémentaires de chaque entretien afin de dégager tous les thèmes abordés dans l'entretien puis homogénéiser tous ces mots clés dans des catégories assez larges pour regrouper l'ensemble des entretiens au sein de cette même grille [106].

Dans le rendu final de cette analyse, présenté dans ce travail, les idées sources des entretiens ont été regroupées. Les opinions explicitées correspondent uniquement à celles des personnes interrogées. De plus, certaines citations permettent d'étayer et de justifier les avis avancés.

5.2.3 Les autres sources de recueil : comptes rendus de CAI et rapports de certification

Outre les entretiens semi-directifs, le recueil des informations a été complété par l'analyse des comptes rendus de CAI et des rapports de certification de l'HAS de 2007 à 2014 inclus.

Les comptes rendus des CAI ont été apportés par le vice-président de la CAI (pharmacien référent antibiotique de l'établissement) et les rapports de certification ont été téléchargés directement sur le site de l'HAS.

Le travail de synthèse effectué à partir de ces différents supports s'est fait en respectant la chronologie des évènements. Il a permis d'effectuer un schéma récapitulatif de type « frise chronologique » des principaux évènements mis en place ces dernières années dans le cadre de la politique antibiotique (**Figure 23**).

Pour finir, l'analyse des entretiens semi-directifs, des comptes rendus et des rapports de certification a permis l'élaboration d'une courbe temporelle dans laquelle se dégage des sous périodes contenant des actions ponctuelles et des actions prolongées qui vont permettre la réalisation des tests statistiques ultérieurs.

5.2.5 Les indicateurs de consommation des antibiotiques, de qualité et de suivi des résistances bactériennes

5.2.4.1. Les sources de recueil

Concernant le recueil des données chiffrées, différentes sources ont été exploitées :

- les comptes rendus de CAI et de certification pour la récupération des scores d'ICATB/ICATB2,
- la base de données ConsoRes pour les consommations des antibiotiques,
- les logiciels de gestion des laboratoires et les données de surveillance des BMR-RAISIN de l'hygiène au sujet des résistances bactériennes.

La consommation des antibiotiques et la base de données ConsoRes

L'analyse des données de consommation de l'établissement s'est faite principalement à partir de la base de données ConsoRes. Cette base est née d'un projet initié par le CCLIN Est en 2008. Par la suite, une collaboration s'est mise en place avec d'autres CCLIN et réseaux de conseil en antibiothérapie comme Medqual (région Pays de la Loire) et Antibiolor (région Lorraine) [107].

ConsoRes est un e-outil de recueil gratuit mis à disposition des établissements publics, privés et EHPAD qui en font la demande auprès du CCLIN Est. En 2014, 340 établissements utilisent cette base (**Figure 22**).

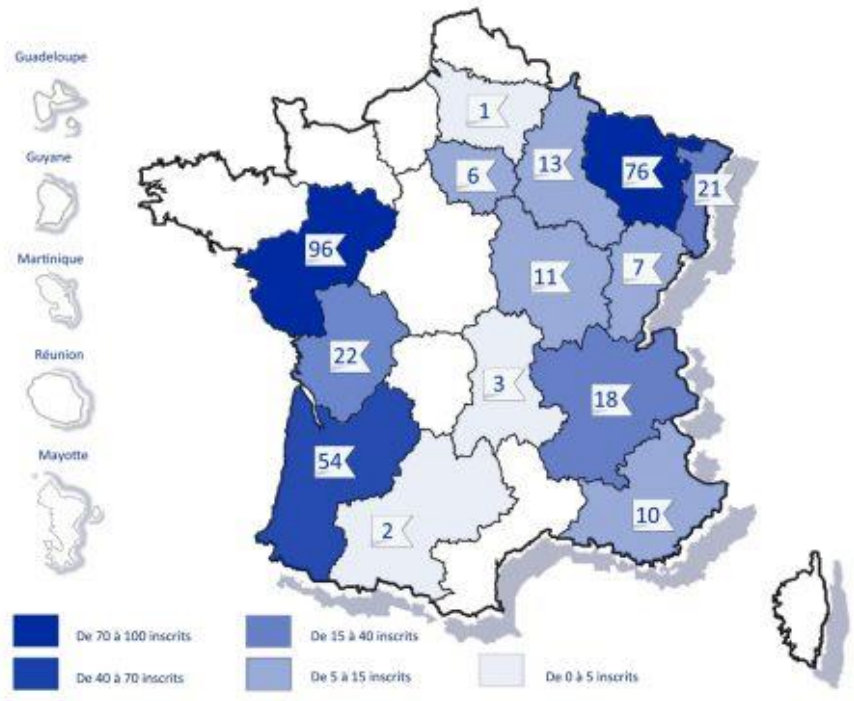


Figure 22 : *Répartition régionale des établissements de santé utilisant ConsoRes en France en 2014 [107].*

ConsoRes est disponible directement en ligne sur http ://www.consores.net/ à tous les acteurs qui en font la demande, qu'ils aient une activité sectorisée (cliniciens) ou transversale (pharmaciens, microbiologistes, référent en antibiothérapie, COMEDIMS) et ne nécessite aucune installation au préalable [108]. Cette base de données met également à disposition des professionnels de santé un site d'information concernant l'outil en lui-même, avec la proposition de modules de formation portant sur l'utilisation de la base (http ://www.club-consores.fr/) [107].

Chaque établissement après avoir renseigné le fichier de structure de ses unités médicales, vient nourrir trimestriellement ou annuellement la base en important directement ses propres données de consommation et de résistances bactériennes. Chaque utilisateur peut importer ou analyser les données sur son périmètre. Les établissements inscrits peuvent suivre sans délai, l'évolution de leurs consommations d'antibiotiques et de leurs résistances bactériennes et se comparer à d'autres structures « identiques » (comparaison anonymisée). De plus, chaque prescripteur peut accéder aux données de son unité [107].

Les données de consommation sont exprimées en DDJ/1000JH pour chaque molécule, les données de résistance sont rendues en pourcentage de souches résistantes (R) et intermédiaires (I).

Les limites de la méthode :

- Les données de consommation sont directement importées à partir des logiciels de gestion des pharmacies (pour exemple le logiciel Pharma®). En fonction des établissements la gestion des retours des antibiotiques non utilisés de l'unité de soins vers la pharmacie peut être ou non déduite des consommations globales. De ce fait, les établissements ne prenant pas en compte les retours surestiment leurs consommations dans la base. La gestion des retours est variable d'un établissement à l'autre et peut donc influencer les résultats.
- La comparaison entre les établissements reste macroscopique car elle confronte par exemple des établissements n'ayant pas forcément les mêmes disciplines médicales, ni les mêmes moyens en terme de politique antibiotique.
- La modification des fichiers de structure au niveau d'un établissement par la création, la suppression ou la modification d'unités fonctionnelles peut poser des problèmes dans l'analyse des données au cours du temps.
- L'Unité Fonctionnelle (UF) d'un service de soins n'est pas un indicateur adéquat sur de longues périodes car l'US d'aujourd'hui n'est pas forcément celle de demain (augmentation ou diminution du nombre de lits, changements des médecins, changements des pratiques).

La base de données ConsoRes propose la possibilité de ne pas inclure les EHPAD dans le rendu des consommations des antibiotiques. Les EHPAD augmentent fortement le nombre de JH et donc diminuent par conséquent le rapport des DDJ pour 1000JH.

Les données de résistances bactériennes

À Mercy le système de gestion du laboratoire passe par DxLab®. Ce système inclut un module d'épidémiologie insatisfaisant pour les biologistes depuis plusieurs années. C'est pourquoi, à partir de 2012 le laboratoire de Mercy a utilisé en plus le logiciel SIR® dans sa version simple (sans module d'épidémiologie) afin de gérer plus facilement les données de résistances. Pour des raisons financières l'extension du module épidémiologie du SIR® n'a pas été retenue sur Mercy. Le module d'épidémiologie étant normalement censé fonctionner dans DxLab®.

À Thionville le laboratoire ne dépend pas du système DxLab® et possède le module d'épidémiologie du logiciel SIRWEB® rendant le suivi des données de résistances beaucoup plus simple et permettant une exploitation possible des données avant 2012.

Le recueil des données des deux laboratoires s'est fait à partir des logiciels SIR® avec ou sans module d'épidémiologie. Une procédure de dédoublonnage a été effectuée. Les résultats obtenus ont concerné tous les types de prélèvements cliniques à l'exception des prélèvements de dépistage.

Le profil « intermédiaire » a été associé au profil « résistant ». Les résultats ont été rendus par les laboratoires de chaque site :

- en nombre de souches totales testées pour une espèce de bactérie,
- en nombre de souches résistantes à un antibiotique.

Les données de Thionville et de Metz ont été totalisées afin d'obtenir les résultats pour tous l'établissement.

Il est important de préciser que l'analyse des données de résistances par spécialités médicales n'a pas été réalisée du fait d'une perte de données trop importante (environ 5 mois). Après le déménagement de Bon Secours vers Mercy en fin d'année 2012 et début d'année 2013 certains prélèvements se sont rangés dans un groupe appelé « divers ». Ce groupe ne permet pas d'attribuer le prélèvement à une spécialité médicale. Par conséquent, lors d'une analyse par UF, il est possible que certains prélèvements ne soient pas comptabilisés, l'UF divers n'étant pas relié. Ce problème n'est pas dérangeant lors de l'analyse totale des résistances bactériennes sur l'établissement, le groupe divers étant pris en compte.

Certaines données de résistances bactériennes ont été récupérées auprès de l'équipe d'hygiène de l'établissement concernant la surveillance des BMR du réseau BMR-RAISIN.
En effet, les prélèvements positifs à BMR recensés au niveau du laboratoire sont retransmis de façon quotidienne au service d'hygiène hospitalière qui se charge de mettre en place les mesures d'hygiène nécessaires. Les hygiénistes exploitent les informations générées par le laboratoire dans le cadre notamment de la surveillance des BMR.

La maîtrise de la diffusion des BMR est un point important du programme national de lutte contre les IAS dans les ES. Depuis 2002, l'InVS avec le réseau d'alerte RAISIN

procèdent à une surveillance annuelle des SARM et des EBLSE. Les souches incluses dans l'enquête sont celles isolées de prélèvements à visée diagnostique (dépistages exclus) chez des patients hospitalisés au moins 24 heures (hospitalisations de jour et séances de dialyse ou soins ambulatoires exclus). Les SARM et les EBLSE sont les plus fréquentes des BMR rencontrées à l'hôpital, leurs principaux mécanismes de dissémination étant la transmission croisée et la pression de sélection antibiotique. Cette surveillance est organisée 3 mois par an, d'avril à juin. Ces données ont été récupérées auprès du service d'hygiène de l'établissement, elles ont permis le suivi des SARM et des EBLSE de 2002 à 2014.

5.2.4.2. Traitement des données

Les données de consommation extraites de la base ConsoRes, les scores ICATB et ICATB2 et les données de résistances bactériennes ont été traités par le logiciel Excel®.
Les données de résistances bactériennes ont été traitées par la biostatisticienne du CCLIN Est dans le but de réaliser des diagrammes de Monnet. En effet, le système d'information et l'organisation mise en place au niveau de l'établissement ne sont pas conçus pour permettre un suivi des résistances bactériennes par trimestres et par UF (réalisation des diagrammes de Monnet impossible dans ConsoRes).

5.2.4.3. La durée du recueil

Les consommations d'antibiotiques ont été étudiées entre 2007 et 2014. Les différents systèmes de gestion des laboratoires ont permis une récupération des données de résistances bactériennes entre 2012 à 2014 (le logiciel du laboratoire de Mercy ne permettant pas de remonter davantage dans le temps). Pour finir, les données du réseau BMR-RAISIN apportées par l'hygiène s'étendent de 2002 à 2014 pour les SARM et les EBLSE.

5.2.4.4. Analyse descriptive des indicateurs

Description de la consommation des antibiotiques

La description des données de consommation extraite à partir de ConsoRes a été réalisée en trois étapes. Dans un premier temps, les consommations totales d'antibiotiques et les consommations par familles ou classes d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, macrolides et apparentés, quinolones, glycopeptides, imidazolés, carbapénèmes,

tétracyclines, sulfamides aminosides et le groupe des « autres antibiotiques ») ont été étudiées sur le CHRMT entre 2007 et 2014.

Dans un deuxième temps, les consommations totales au niveau de l'établissement par molécules de 2007 à 2014 ont été exploitées. Les molécules ciblées ont été pour :

- les fluoroquinolones : la levofloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine,
- les C3G : la ceftriaxone, le cefotaxime, la ceftazidime et le cefepime,
- les carbapénèmes : l'imipenem, l'ertapenem, le meropenem et le doripenem,
- les autres antibiotiques : la daptomycine et le linézolide.

Ces molécules antibiotiques ont été choisies en fonction des recherches bibliographiques effectuées précédemment et des travaux menés sur l'établissement (EPP). En effet, les C3G et les fluoroquinolones sont des antibiotiques fréquemment employés et à risque de sélection de bactéries résistantes [109]. Par conséquent, il est intéressant de faire un état des lieux détaillé de la consommation des molécules qui composent ces familles. De plus, il est nécessaire, dans le but de préserver les ressources du futur, d'observer les consommations des antibiotiques de réserve telle que les pénèmes, la daptomycine et le linezolide.

Dans un dernier temps, les consommations d'antibiotiques ont été décrites pour certaines spécialités médicales et pour certaines molécules ou familles de 2007 à 2014. Les spécialités médicales et les antibiotiques concernés sont :

- les UF de réanimation pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides, la daptomycine et le linezolide,
- les UF d'hématologie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides, la daptomycine et le linezolide,
- les UF de gériatrie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones et les glycopeptides,
- les UF de pneumologie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones et les glycopeptides,
- les UF de chirurgie digestive et viscérale pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones et les glycopeptides,
- les UF d'HGE pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones et les glycopeptides.

Les services de réanimation et d'hématologie ont été choisis car ils sont parmi les services de soins les plus concernés par la résistance bactérienne (utilisation fréquente des antibiotiques, patients fragilisés) [110]. De plus, d'autres spécialités médicales comme par exemple les chirurgies, la gériatrie, la pneumologie, les maladies infectieuses sont concernées par la prescription des anti-infectieux [110]. Par conséquent, les spécialités médicales étudiées dans ce travail ont été les services de réanimation, d'hématologie, de gériatrie, de pneumologie, d'HGE et de chirurgie digestive et viscérale.

Les scores ICATB et ICATB2

Le score attribué pour une année est toujours basé sur les données de l'année précédente (le score 2007 est réalisé sur les données 2006). L'ICATB version 1 concerne les années 2007 à 2013 et l'ICATB version 2 l'année 2014. L'ICATB2 permet d'obtenir une note sur 100 qui a été ramenée sur 20 afin de pouvoir la positionner, à titre indicatif, au regard de l'ICATB1 dans le temps et sur les huit dernières années. La DGOS insistant sur le fait que les indicateurs de première génération ne sont pas comparables avec ceux de deuxième génération [40].

Les données de résistances bactériennes

Les données de résistances bactériennes obtenues ont été transférées au CCLIN Est pour réalisation des diagrammes de Monnet. L'équipe du CCLIN Est a positionné le CHRMT sur les graphiques initialement réalisés dans le cadre du rapport ATB RAISIN de la surveillance inter-régionale de l'année 2012 et de l'année 2013 pour les couples et les consommations suivants :

- *Staphylococcus aureus* et résistance à l'oxacilline au regard de la consommation des fluoroquinolones,
- *Escherichia coli* et résistance au cefotaxime et à la ceftriaxone au regard de la consommation des C3G,
- *Escherichia coli* et résistance à la ciprofloxacine au regard de la consommation des fluoroquinolones,
- *Pseudomonas aeruginosa* et résistance à la ceftazidime au regard de sa consommation,
- *Pseudomonas aeruginosa* et résistance à la ciprofloxacine au regard de sa consommation,
- *Pseudomonas aeruginosa* et résistance à l'imipenem au regard de sa consommation.

Il n'a pas été possible de réaliser ces diagrammes pour 2014 car les données de cette période n'étaient pas encore consolidées au niveau du CCLIN Est.

La description des résultats du réseau BMR-RAISIN récupérés auprès du service d'hygiène a été réalisée à partir du suivi de l'évolution des densités d'incidence pour le SARM et l'EBLSE au cours du temps.

5.2.4.5. Analyse de sensibilité des indicateurs

Cette partie du travail a ciblé au regard de la politique antibiotique, l'analyse de la sensibilité (variation) des indicateurs suivants :

- Suivi des consommations des antibiotiques,
- Suivi de l'ICATB/ICATB2.

L'hypothèse testée dans cette analyse est de pouvoir déterminer si l'amélioration de la pertinence de l'antibiothérapie est corrélée ou non à une baisse des consommations d'antibiotiques et une amélioration du score ICATB/ICATB2.

Analyse de sensibilité de l'indicateur de suivi de la consommation des antibiotiques

Dans un premier temps, une analyse de tendance concernant les huit dernières années et la consommation totale des antibiotiques par année a été réalisée (droite de tendance). Dans un second temps, la synthèse des résultats (comptes rendus de CAI, rapports de certifications, entretiens semi-directifs) a permis le découpage de la politique antibiotique par période. Sur ces périodes une analyse de tendance a été également effectuée concernant la consommation totale des antibiotiques.

Dans un troisième temps, différents test statistiques ont été réalisés :

- test de Student (test t ou de comparaison de moyennes) bilatéral pour les périodes 1 et 2,
- test t bilatéral pour les périodes 2 et 3,
- test t bilatéral avant et après le 1er tour d'EPP sur les fluoroquinolones),
- test t bilatéral avant et après le 2ème tour d'EPP sur les fluoroquinolones),
- test t bilatéral avant et après les deux tours d'EPP sur les fluoroquinolones),
- test t bilatéral avant et après les deux premiers tours d'EPP sur les carbapénèmes).

Les différentes EPP réalisées sur l'établissement permettent de mesurer l'écart entre ce que font les professionnels et ce qui doit être fait au regard du référentiel de l'établissement (Antibioguide, Antibiogarde®) ou *Gold standard*. Par conséquent, les différents tests de comparaison de moyennes avant et après EPP, ainsi que l'analyse de tendance effectuée sur les consommations d'antibiotiques doivent permettre de répondre à l'hypothèse citée précedemment.

Ces différents tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel XLSTAT® V2015.1.03.1528 compatible avec le logiciel Excel®.

Analyse de sensibilité de l'indicateur ICATB/ICATB2

Cette analyse a été réalisée de façon descriptive en confrontant les scores ICATB/ICATB2 au regard de la politique antibiotique menée au CHRMT entre 2007 et 2014.

Comme pour l'analyse des consommations d'antibiotiques, l'analyse descriptive réalisée sur les scores ICATB/ICATB2 doit permettre de répondre l'hypothèse citée précedemment.

5.3 **Résultats**

5.3.1. Synthèse des comptes rendus de CAI et des rapports de certification de l'établissement

Le compte rendu de la certification V1 de 2006 concernant le CHRMT souligne un usage des antibiotiques non corrélé à l'évolution des résistances bactériennes et formule une recommandation concernant le renforcement de la mise en œuvre des dispositions sur le bon usage des antibiotiques [111]. La même année, l'arrivée de l'accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques au niveau national, s'inscrit dans un programme national de LIN, d'EPP ainsi que dans le Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments [28]. Cet accord-cadre signé en juin 2006 engage le CHRMT à mener une action sur la consommation des anti-infectieux en ciblant l'ensemble des prescriptions réalisées au sein de l'établissement.

Les éléments de 2006 favorisent une réorganisation de l'établissement autour de la politique antibiotique. En 2007, se met en place un nouveau groupe de travail antibiotique qui comprend notamment un pharmacien référent et un médecin référent en antibiothérapie pneumologue et président de la CAI. Ce médecin est nommé par le CHRMT en attendant la désignation officielle d'un référent en infectiologie. Ce remaniement permet la mise en place et le suivi d'un certain nombre de nouvelles actions en CAI.
Ces dernières années, cette commission s'est réunie en moyenne deux fois par an. Chaque année, les membres de la CAI se sont vus présenter lors du premier rassemblement le bilan de l'année précédente en comparaison des années antérieures (consommations, coûts, résistances) et les objectifs de l'année en cours. Le second rassemblement permettait de montrer le bilan du premier semestre de l'année en cours en comparaison avec le premier semestre de l'année précédente et de faire un point sur l'état d'avancement des objectifs fixés. À ces différents bilans sont venus se greffer les diverses actions mises en place et leur suivi, les nouveaux référencements et les différents travaux et projets envisagés ou en cours de réalisation (présentation des résultats ou état d'avancement).

La **Figure 23** ci-après illustre sous la forme d'une frise chronologique les actions menées par la CAI entre 2007 et 2014. Le **Tableau IV** récapitule et synthétise les travaux et actions décidés en CAI.

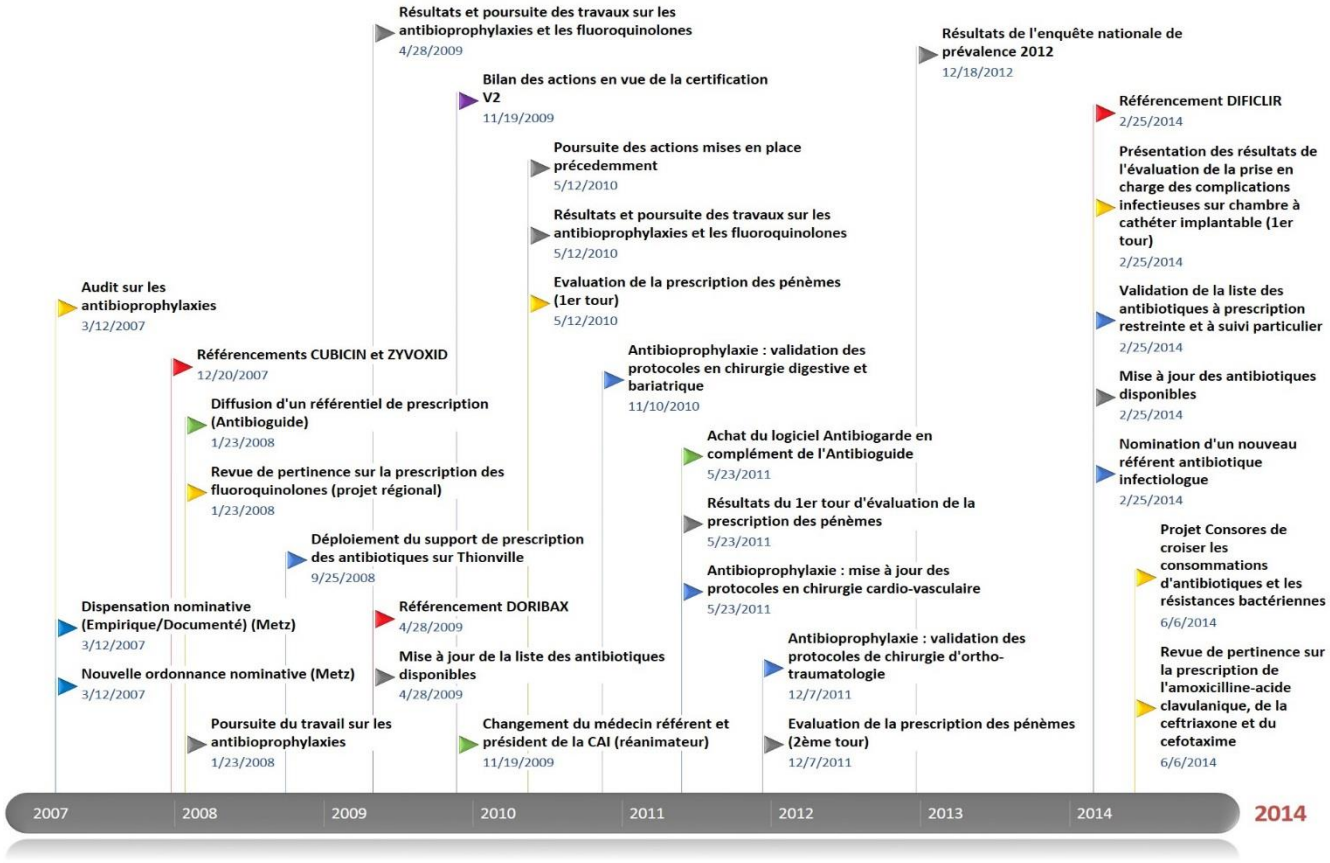


Figure 23 : *Chronologie des actions abordées en CAI au CHRMT de 2007 à 2014.*

Tableau IV : *Tableau récapitulatif des actions menées en CAI au CHRMT de 2007 à 2014*

Années	Actions menées
2007	— Les **résultats de l'audit portant sur l'antibioprophylaxie** montrent que celle-ci est administrée dans 95% des cas lorsqu'elle est indiquée (résultat supérieure aux données nationales qui sont de 70%) et qu'elle n'est jamais administrée au-delà de 48h. — Mise en place d'un **nouveau support de prescription** papier des antibiotiques à visée curative déployé sur le site de Metz (**Annexe V**) : • les antibiotiques à dispensation contrôlée correspondent aux antibiotiques listés, • la dispensation des antibiotiques par la pharmacie se fait en fonction des renseignements fournis sur l'ordonnance (maximum 4 jours en « empirique » et maximum 7 à 10 jours en « documenté »).
2008	Deux démarches essentielles sont discutées : — **sensibilisation des praticiens à une prescription rigoureuse** s'appuyant sur les données cliniques, microbiologiques et étayée par les recommandations d'un référentiel, — **mise en place d'EPP** (pierre angulaire de la nouvelle procédure de

	certification des établissements qui constitue une obligation réglementaire et qui devrait favoriser la mise en place des référentiels en antibiothérapie, leur diffusion et leur utilisation). La CAI prévoit : — la mise en place d'une **revue de pertinence portant sur l'évaluation de l'utilisation des fluoroquinolones systémiques** (ofloxacine, ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine) IntraVeineuses (IV) ou orales. Le travail doit s'effectuer en deux tours de manière à mesurer lors du 2ème tour le taux de conformité des prescriptions des fluoroquinolones après intervention. Cet EPP concerne l'ensemble des établissements publics ou privés de la région Lorraine qui le souhaitent. — le **déploiement du support de prescription de Metz sur Thionville** pour une uniformisation des pratiques, — un maintien de la **diffusion du référentiel local d'antibiothérapie (Antibioguide)** aux nouveaux prescripteurs et en particulier aux nouveaux internes, — une **sensibilisation des prescripteurs à la prescription des aminosides** : dose unique journalière et aux durées de traitement courtes (3 à 4 jours).
2009	— **Mise à jour de la liste des antibiotiques** disponibles sur le CHRMT. — **Les supports de prescriptions nominatifs** des antibiotiques sont effectifs à 100% sur Metz et 80% sur Thionville concernant les antibioprophylaxies et à 100% sur les deux sites concernant l'antibiothérapie curative. Les **résultats du premier tour concernant l'EPP des fluoroquinolones** montrent une indication conforme au référentiel Antibioguide dans 64% des prescriptions au niveau régional et **71%** des prescriptions au CHRMT (non conformités plus fréquentes avec la levofloxacine et dans les indications pulmonaires) [112]. La CAI discute au sujet de : — l'**accessibilité informatique au logiciel de bactériologie** notamment pour la validation pharmaceutique des prescriptions nominatives, — l'**informatisation de la prescription** et la **formalisation de la formation** des prescripteurs. En septembre, la composition du groupe de travail sur les antibiotiques change avec le départ du médecin pneumologue référent et président de la CAI remplacé par un médecin réanimateur.
2010	Dans le rapport de certification de 2010, l'organisation mise en place en matière d'antibiothérapie au niveau de l'établissement depuis la V1 a permis de lever la recommandation [113].

	La CAI décide : — pour **préparer la prescription informatisée des anti-infectieux dans le futur dossier patient informatisé**, de dresser à partir des items de la V2010 un cahier des charges qui sera transmis au groupe « dossier patient » avec comme points essentiels : o la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24ème heure et la 72ème heure à inscrire et à justifier dans le dossier patient, o la justification d'une poursuite d'antibiothérapie probabiliste au-delà de 3 à 4 jours, o la durée d'une antibiothérapie ne devant pas dépasser une semaine sans justification (3 à 5 jours pour les aminosides et les fluoroquinolones IV), o l'accès à l'historique du traitement antibiotique du patient, o pour les antibiotiques à dispensation contrôlée, l'indication et/ou les données bactériologiques précisées afin de permettre à la pharmacie de vérifier la conformité de la prescription antibiotique avec les recommandations de la CAI, voire avec l'avis du référent, — de **faire le point sur les recommandations et sur les protocoles d'antibioprophylaxie** en vigueur au CHRMT suite à la nouvelle conférence de consensus concernant l'antibioprophylaxie éditée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) [114], — la **mise en place d'une EPP sur la prescription des carbapénèmes** devant l'augmentation des consommations de pénèmes et l'écologie défavorable à EBLSE (augmentation d'environ 30% des EBLSE entre 2004 et 2010 au CHRMT). Cette EPP régionale est menée conjointement avec le CHU de Nancy dans le cadre du réseau Antibiolor. Les **résultats du deuxième tour de l'EPP sur les fluoroquinolones** montrent un taux de non-conformité au niveau régional de 21% soit une baisse de 42% et de **4%** au CHRMT soit **une baisse de 86% entre le premier et le deuxième tour d'audit** avec un impact positif des mesures correctives [112]. En fin d'année, les **nouveaux protocoles d'antibioprophylaxie en chirurgie digestive et en chirurgie bariatrique** sont validés.
2011	La CAI valide deux nouveaux protocoles d'antibioprophylaxie en chirurgie cardio-vasculaire et en orthopédie-traumatologie. L'achat du **logiciel Antibiogarde®** est effectif. Ce logiciel est disponible en plus de l'Antibioguide. Concernant les travaux en cours : — **le premier tour d'EPP des carbapénèmes** révèle 14% de prescriptions non conformes au niveau régional (CHU/CHRMT) et **20%** au CHRMT. Les actions d'amélioration retenues sont essentiellement de la sensibilisation sur le bon usage des carbapénèmes [115],

	— **le deuxième tour d'EPP des carbapénèmes** permet de mettre en évidence **une diminution de presque 50% des non conformités** de prescription des pénèmes (7,5% de non conformités CHU/CHRMT et **10%** CHRMT) [115].
2012	La CAI : — présente les résultats de l'enquête nationale de prévalence, — poursuit le travail de mise à jour des protocoles d'antibioprophylaxies. L'enquête nationale de prévalence des IN de 2012 a permis de mettre en évidence : — une prévalence de 5,3% (57/1085) concernant les infections acquises et de 0,4% (4/1085) concernant les infections importées, — 20% de SARM et 30% d'Entérobactéries BLSE résistantes aux C3G (ou C3-R BLSE), — une utilisation plus fréquente de la ceftriaxone suivie de l'amoxicilline acide clavulanique, — une majorité d'infections pulmonaires (84/326), intra-abdominales (53/326), peau et tissus mous (40/326), urinaires basses (33/326) et hautes (11/3026).
2013	Suite au déménagement de l'Hôpital Bon Secours sur le site de Mercy, la CAI n'a pas pu se rassembler.
2014	Le CHRMT accueille un **nouveau référent infectiologue** dont les missions sont : — d'assister la CME dans la proposition des actions de bon usage des antibiotiques et l'élaboration des indicateurs de suivi de mise en œuvre de ces mesures, — d'organiser le conseil thérapeutique et diagnostique, — de participer aux travaux de la CAI notamment en matière de référencement des antibiotiques et d'évaluation des bonnes pratiques, — de réaliser des consultations d'infectiologie ouvertes aux patients hospitalisés et aux patients adressés par les médecins de ville (notamment pour le suivi des patients VIH), — de créer une équipe opérationnelle en infectiologie (infectiologues, pharmaciens, microbiologistes) afin d'assurer la promotion du bon usage des antibiotiques, — de participer à la formation des nouveaux prescripteurs et en particulier des internes en début de chaque semestre. L'arrivée de l'infectiologue permet également la mise à jour en CAI des modalités de prescription et de dispensation des antibiotiques en trois catégories : — **les antibiotiques de première intention** (prescription nominative argumentée et dispensation nominative contrôlée), — **les antibiotiques à suivi particulier** (indication spécifique à justifier devant correspondre au référencement de l'établissement), — **les antibiotiques à prescription restreinte** nécessitant un avis infectiologue (carbapénèmes, moxifloxacine, tygecycline, cefepime,

colimycine, daptomycine, linezolide, fosfomycine, fidaxomicine).

La liste des antibiotiques disponibles sur le CHRMT correspond à la liste des antibiotiques testés par le laboratoire.

La CAI présente les résultats :

- de **l'évaluation de la prise en charge des complications infectieuses sur chambres à cathéter implantables** (1er tour et mesures correctives),
- du **premier tour de l'EPP sur les prescriptions de trois antibiotiques communautaires** qui montrent un taux de conformité des prescriptions de l'**amoxicilline/acide clavulanique à 69%**, de la **ceftriaxone à 69%** et du **cefotaxime à 90%**.

Le groupe de travail sur les anti-infectieux envisage également le projet ConsoRes (suivi des consommations d'antibiotiques et confrontation aux données de résistances bactériennes par UF dans le logiciel du CCLIN ConsoRes) afin de réaliser des tests pour le rendu trimestriel d'un rapport par mail automatique pour quatre services tests identifiés (pneumologie Mercy, pneumologie Bel-Air, réanimation Mercy, réanimation Bel-Air).

Un schéma récapitulatif du circuit des antibiotiques au CHRMT présenté en CAI en 2009 est exposé dans la **Figure 24** ci-après.

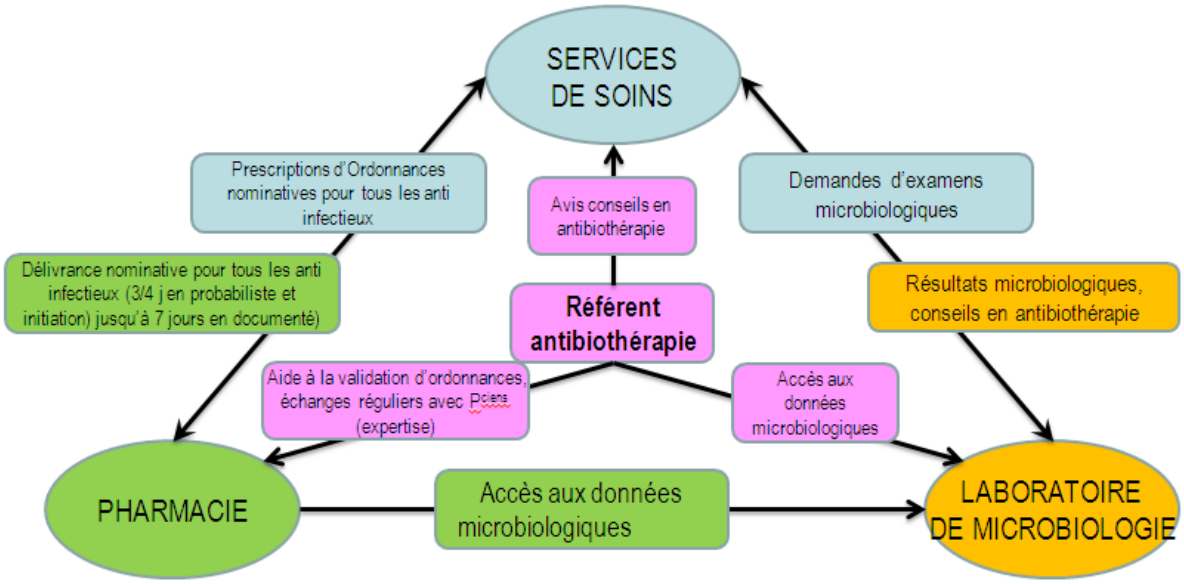


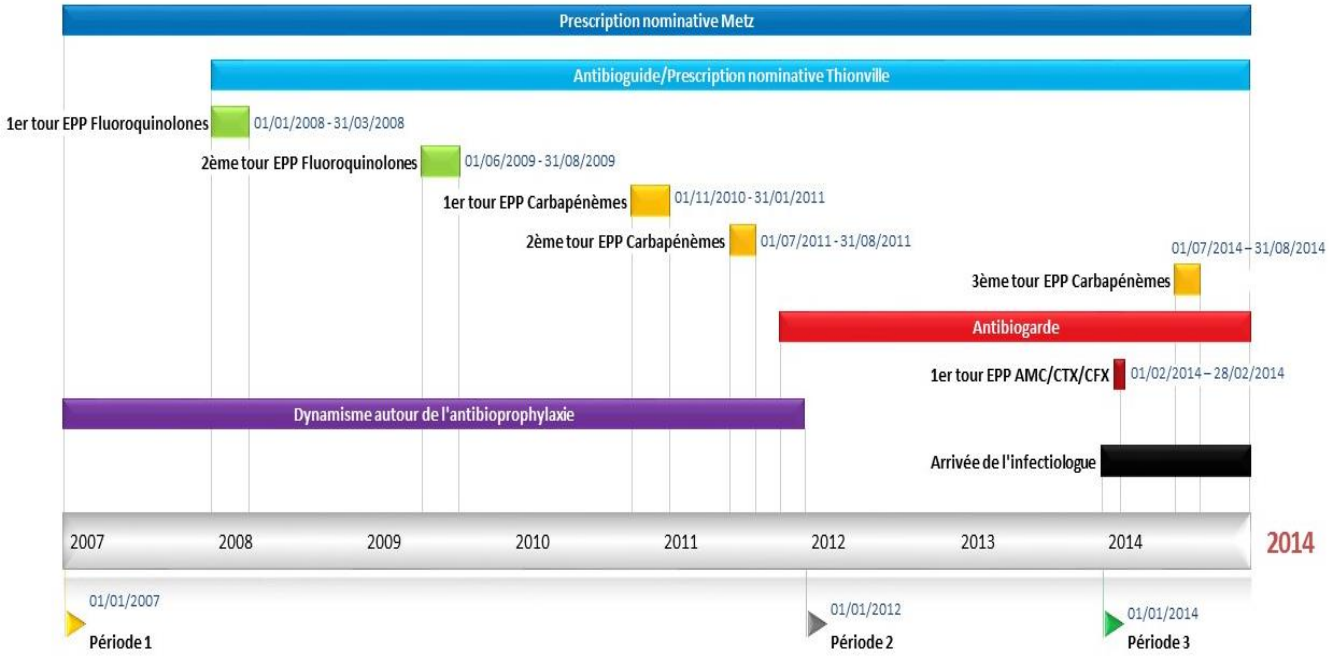
Figure 24 : *Schéma représentant l'organisation du circuit des antibiotiques au CHRMT en 2009*

Cette **Figure 24** montre les liens entre les quatre acteurs principaux de ce circuit des antibiotiques à savoir les services de soins comprenant les prescripteurs, le laboratoire de microbiologie pour le traitement des prélèvements bactériologiques, la pharmacie pour la

validation des prescriptions et la délivrance nominative des anti-infectieux et le référent en antibiothérapie pour les conseils, les avis et le contrôle de certaines prescriptions (antibiotique à prescription restreinte). Le référent tient une position centrale. Les résultats microbiologiques sont consultables par tous les acteurs.

Courant 2014, un troisième tour d'EPP a été réalisé concernant l'évaluation de la prescription des carbapénèmes. Les résultats de ce troisième tour d'EPP sur les carbapénèmes ont permis de mettre en évidence une diminution de 14% des non conformités de prescription des pénèmes (8,6% de non conformités des indications au CHRMT). Ces résultats seront présentés en CAI en 2015.

L'ensemble des actions marquantes déroulées en CAI entre 2007 et 2014 a permis de mettre en évidence trois périodes illustrées dans la **Figure 25** ci-après.



AMC : amoxicilline acide clavulanique, CTX : ceftriaxone, CFX : cefotaxime

Figure 25 : *Schéma récapitulatif des grandes actions de la politique antibiotique de l'établissement divisé par périodes*

D'après la **Figure 25**, la première période s'étend de 2007 à 2011, elle regroupe une bonne partie des actions menées par la CAI (**Figure 23** et **Tableau IV**). À la fin de la première

période, l'antibioprophylaxie au CHRMT est au cœur d'un système qui fonctionne très bien et auquel moins d'énergie est consacrée à partir de 2012.
La deuxième période se situe entre 2012 et 2013, elle englobe le déménagement de Bon Secours vers Mercy. Dans cette période l'ensemble des actions mises en place en première période a été maintenu mais peu de nouvelles actions ont été réalisées.
La troisième période en 2014 met en évidence un changement important avec l'arrivée de l'infectiologue sur l'établissement ainsi que la réalisation et la reprise d'EPP (3ème tour des carbapénèmes et 1er tour de l'EPP sur les antibiotiques communautaires tels que l'amoxicilline acide clavulanique, la ceftriaxone et le cefotaxime.

5.3.2. Rendu de l'analyse des entretiens semi-directifs

Dans ce travail de thèse 18 entretiens ont été réalisés sur les 19 prévus initialement. Ces entretiens se répartissant de la manière suivante :

- deux Praticiens Hospitaliers (PH) microbiologistes basés sur les sites de Mercy et de Bel Air,
- deux PH hygiénistes de l'EOHH et membres de la CAI,
- trois PH médecins et membres de la CAI répartis sur les sites de Mercy et Bel Air dont un réanimateur (président de la CAI), un gériatre (président de la Commission Qualité, Gestion des Risques et Évaluation (CQGRE), membre de la COMEDIMS et de la CME) et un infectiologue,
- cinq PH médecins non membres de la CAI et de différentes spécialités médicales dont un oncologue, deux chirurgiens (chirurgie digestive et chirurgie orthopédie-traumatologie), deux réanimateurs.
- deux PH pharmaciens répartis sur les sites de Mercy et de Bel Air dont le vice-président de la CAI également responsable du système de management de la qualité et de la prise en charge médicamenteuse,
- le chef de pôle et chef de service de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) du CHRMT et président de la COMEDIMS,
- le cadre supérieur de santé du pôle pharmacie, référent également de la prise en charge médicamenteuse et du projet de déploiement du dossier de soins informatisés,
- la directrice en charge des affaires générales, juridiques et de la qualité et de la gestion des risques,

— la coordonnatrice de la gestion des risques associé aux soins anciennement hygiéniste.

L'entretien avec le deuxième infectiologue de l'établissement basé sur le site de Bel Air n'a pas pu être réalisé pour des problèmes de disponibilités.

L'ordre des entretiens s'est déroulé en plusieurs vagues. Dans un premier temps, le chef de pôle de la pharmacie et les personnes référentes en matière d'antibiothérapie (pharmaciens référents, hygiénistes, infectiologues, microbiologistes) ont composé la première vague d'entretiens dans le but de tester la faisabilité et d'adapter si nécessaire le guide d'entretien en ajustant et/ou modifiant les fils discursifs à aborder autour de la politique antibiotique. Ensuite, le directeur en charge des affaires générales, juridiques et de la qualité et de la gestion des risques, le coordonnateur de la gestion des risques anciennement hygiéniste, les membres restants de la CAI ont composé la deuxième vague. Dans un troisième temps, les acteurs opérationnels ont été interrogés. Le planning des entretiens est présenté en **Annexe IV**.

Les entretiens ont duré en moyenne 70 minutes et ont permis l'analyse qui va suivre.

La politique de juste utilisation des antibiotiques d'un point de vue général existe depuis de nombreuses années, elle offre une quantité d'informations importante, qui ne cesse de s'accroître et au sein de laquelle il n'est pas toujours facile de se retrouver. Il faut se dégager du temps pour se documenter et se maintenir à jour car ce qui est vrai aujourd'hui ne l'est pas forcément demain.

Le travail mis en œuvre autour de cette politique semble néanmoins être positif. De plus en plus de professionnels de santé et de patients intègrent la nécessité de ce juste usage. Cependant beaucoup d'efforts restent à fournir car il ne peut pas y avoir un infectiologue derrière chaque prescripteur et la pression du patient sur le médecin est encore couramment rencontrée.

Le juste usage des antibiotiques semble plus facile à contrôler à l'hôpital qu'en ville, les moyens et les liens entre les différents acteurs étant plus accessibles (laboratoire, pharmacie, cliniciens, hygiénistes, infectiologues, liens entre les logiciels métier). Les médecins exerçant

en ES sont également confrontés à des situations cliniques plus lourdes (patients hospitalisés pour complications ou dans un état grave) et peuvent se retrouver dans des impasses thérapeutiques, les sensibilisant davantage sur la nécessité de ce bon usage des antimicrobiens. L'escalade thérapeutique et la prescription de certaines molécules antibiotiques en ville sont parfois gênantes pour le choix d'une antibiothérapie adaptée aux recommandations et référentiels actuels dans le secteur hospitalier.

Néanmoins, certains mauvais reflexes de prescription perdurent « les antibiotiques ce n'est pas automatique, mais c'est plus pratique ! ». Les formations des professionnels de santé sont encore trop peu nombreuses et rassemblent peu d'adeptes. Il y a malheureusement peu de temps durant les études médicales dédié à l'apprentissage de la prescription des antibiotiques et la formation des internes n'impose pas un semestre obligatoire en infectiologie.

Malgré le dynamisme de la région par le biais du réseau Antibiolor, les médecins de ville utilisent encore trop peu l'astreinte infectiologie (Antibiotel). La prescription d'un antibiotique doit être raisonnée et réfléchie en fonction du patient et de sa situation clinique. Il n'existe pas de règle ni de conseil uniques d'où la nécessité de se former continuellement à l'art de l'antibiothérapie. La question à se poser devant chaque patient n'est pas « Quel antibiotique vais-je prescrire ? » mais « Est-il utile de prescrire un antibiotique ? ». Cependant, deux paramètres sont à prendre en considération, à savoir, une meilleure prescription ainsi qu'une moindre prescription des antibiotiques. En effet la désescalade thérapeutique ne diminue pas les consommations pourtant elle est favorable d'un point de vue écologique.

Il est difficile de maintenir un sujet au cœur de l'actualité plusieurs années consécutives tout en gardant le même dynamisme. Depuis quelques années cette lutte semble s'essouffler avec une réaugmentation des consommations d'antibiotiques. Mais il faut garder en tête que les efforts même à petite échelle ne sont pas vains notamment concernant l'évolution à la baisse du pourcentage de résistance du SARM. Les quelques épidémies rencontrées au niveau de la région Lorraine (ERV, *Acinetobacter*) ont été maîtrisées par les mesures d'hygiène mises en place. Les moyens utilisés pour endiguer ces menaces ont été importants mais efficaces « un marteau pour tuer une mouche ! ».

La politique antibiotique reste une pédagogie de tous les jours, elle doit être sans cesse revue pour rester dans l'air du temps et pérenniser son dynamisme. D'autres batailles sont encore à mener. Contrairement au SARM, les EBLSE sont plus difficiles à contrôler du fait de leur localisation communautaire et hospitalière et de leur mode de transmission lié au péril fécal. La mise en évidence des EBLSE en laboratoire de microbiologie est aujourd'hui de plus en plus fréquente.

Malgré les exigences réglementaires encadrant cette politique, elle repose principalement sur la bonne volonté des acteurs. La prescription non contrôlée de certains antibiotiques et l'évolution des résistances favorisent le déclin de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique. Malheureusement, les industriels ont désinvesti le champ de la recherche.

L'alliance contre les BMR est en quelque sorte l'échec des politiques antibiotiques, elle vise à mettre en place des actions de *lobbying* pour limiter l'évolution des résistances bactériennes. Néanmoins, il y a un impact certain de la médecine vétérinaire sur l'évolution des résistances.

Le système de santé de la France par rapport aux autres pays est difficilement comparable, il est très particulier, il est basé sur la solidarité nationale. Le système d'assurance maladie contribue à la consommation d'antibiotiques par les patients (remboursement des antibiotiques). La préservation de notre modèle social passe avant tout par la préservation de ses ressources, cette politique antibiotique doit s'inscrire pleinement dans le plan d'économie en matière de santé prévu pour 2015-2017. Mais les économies ne doivent pas se faire au détriment de la qualité et de la sécurité des soins « le coût de la qualité doit rester inférieur au coût de la non qualité ».

À l'échelle de l'établissement, cette politique apparaît plutôt dynamique. Elle est cohérente avec la politique du CHRMT en termes d'économie avec un retour à l'équilibre financier en 2014.

Les différents acteurs participant à cette politique (hygiénistes, pharmaciens, laboratoires, infectiologues) en dehors des commissions (CAI, COMEDIMS) sont bien connus des cliniciens. La cohésion et la collaboration entre ces différents acteurs sont souvent mises en avant et appréciées des professionnels de santé. L'efficacité des acteurs institutionnels repose

sur la bonne volonté des acteurs qui y participent. Un référent ne peut pas porter à lui seul cette politique, il est fondamental d'avoir un entourage énergique avec de bonnes connexions (pharmacie, EOHH, infectiologie, laboratoire).

Depuis 2007, l'établissement ne possède plus de CLIN mais l'EOHH tient une place importante dans cette politique, elle contribue indirectement à la baisse des consommations des antibiotiques (éviction des épidémies et des transmissions croisées par les précautions d'hygiène standards et les isolements des patients contagieux). La présence et la disponibilité de l'EOHH dans les secteurs de soins sont souvent mises en avant. Il existe d'ailleurs un protocole des bonnes pratiques de maîtrise du risque infectieux structuré qui permet aux US de pouvoir se débrouiller dans 99,9% des situations.

En réanimation il y a une accessibilité facile aux rapports REA-RAISIN. L'épidémie d'*Acinetobacter baumannii* résistant à Metz dans ce même service de soins entre 2010 et 2011 avait donné lieu à un travail de thèse impliquant la pharmacie, la réanimation et l'hygiène. Ce travail visait à évaluer l'impact de l'antibiothérapie sur les *Acinetobacter* multirésistants.
Dans les services de chirurgie le suivi des Infections du Site Opératoire (ISO) par l'hygiène est très apprécié des chirurgiens.
Actuellement, l'hygiène travail avec l'oncologie et l'hématologie sur la prise en charge des patients présentant une infection de la chambre à cathéter implantable.

Les Micro-Organismes à Haut Potentiel Épidémique (MOHPE) comme les BMR sont listés quotidiennement par l'hygiène et l'isolement adapté est directement discuté avec l'US. Différents audits sont également mis en place avec les US :

- participation à un audit national pour le Groupe de l'Évaluation des Pratiques en Hygiène Hospitalière (GREPHH) sur la connaissance du type de précautions à mettre en place en fonction de certaines situations,
- audit réalisé par les infirmières de l'hygiène pour constater si tous les moyens nécessaires à la mise en place des précautions complémentaires sont disponibles et sont effectifs,
- audits d'observation et de connaissance concernant les mesures d'hygiène standards.

Les demandes d'avis infectieux auprès de l'infectiologue nouvellement arrivé sur Mercy sont de plus en plus nombreuses mais sont réalisées souvent par les même US (les réanimations,

la chirurgie digestive, la cardiologie). D'autres services comme l'orthopédie-traumatologie ou encore l'hématologie n'ont pas recours à des demandes de conseils infectieux. En revanche, certains cliniciens travaillant sur Mercy et Bel Air évoquent des préconisations différentes en matière de conseils infectieux entre les sites et les référents. Ce manque d'homogénéité dans les avis donne un sentiment de désordre à cette politique. L'arrivée de l'infectiologue sur Mercy apporte une expertise précieuse. Les demandes d'avis en infectiologie auprès du CHU sont moins nombreuses depuis 2014. De plus, la collaboration de la pharmacie avec l'infectiologue permet un bon appui dans cette politique (visite de l'infectiologue deux fois par semaine à la pharmacie ce qui permet un contrôle des prescriptions comportant les antibiotiques nécessitant un avis infectiologue et la réalisation d'interventions montantes de l'infectiologue vers les cliniciens sur les prescriptions le nécessitant).

Devant le manque de référents locaux en Moselle concernant les infections ostéo-articulaires, l'orthopédie-traumatologie présente régulièrement les cas d'infections ostéo-articulaires au Centre de Références des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) à Nancy.

Le CHRMT possède un laboratoire de microbiologie sur le site de Mercy et un laboratoire sur le site de Thionville. Ces laboratoires ne fonctionnent pas sur le même logiciel de bactériologie (SIR® sur Bel Air et DxLab® sur Mercy). Par conséquent, le système d'information détenu sur Metz rend plus difficile le suivi des résistances bactériennes « module d'épidémiologie médiocre ». L'existence de deux laboratoires montre quelques disparités en termes d'organisation et d'implication. Le laboratoire de Bel Air est fréquemment sollicité pour des avis infectieux et revoit quotidiennement pour la contre-visite, les résultats bactériologiques et les traitements antibiotiques directement avec les prescripteurs du service de réanimation.

Le développement du dossier patient informatisé pose actuellement de nombreux problèmes concernant la remontée de certaines informations du laboratoire dans le logiciel DxCare®. Les cliniciens ont un problème de fiabilité et de lisibilité sur le rendu des antibiogrammes (décalage des antibiogrammes lors de prélèvements polymicrobiens, perte de données lors de l'utilisation des filtres de recherche, perte des commentaires du biologiste, pas de distinction entre les types de prélèvements s'ils sont réalisés à la même heure). Ces différents problèmes imposent un double système à savoir un rendu des résultats informatique et

papier. Le rendu papier des résultats de délai plus long est actuellement le support le plus fiable en attendant la résolution des problèmes rencontrés sur la version informatique.
De plus, beaucoup de cliniciens recalculent la clairance à la créatinine afin d'adapter les antibiotiques à la fonction rénale. La remontée des informations (poids, taille) vers le laboratoire ne se fait pas entre les logiciels. Le rendu systématique concernant l'état de la fonction rénale du patient quand elle est compatible avec les examens biologiques réalisés serait apprécié des cliniciens. Les moyens en termes de dosages des antibiotiques sur l'établissement sont trop restreints pour certaines spécialités médicales comme les réanimations ce qui ne facilite pas l'adaptation des antibiotiques en fonction d'un patient hémofiltré ou dialysé.

Malheureusement, il semble que les antibiotiques soient prescrits plus souvent pour traiter des prélèvements que des infections ce qui devrait être l'inverse. Actuellement, et afin d'éviter les antibiothérapies injustifiées, le laboratoire ne rend les antibiogrammes que lorsque le germe est suspect (exemple : moins d'antibiogrammes rendus sur les crachats). Le clinicien s'il le souhaite peut demander un antibiogramme en complément s'il le juge nécessaire.

Cette politique s'intègre complétement dans la qualité et la sécurité des soins. L'arrêté du 6 avril a permis de donner une feuille de route. Les obligations autour de cette politique (indicateurs d'établissement, suivi des consommations, certifications) stimulent et favorisent le maintien d'un certain dynamisme concernant les acteurs institutionnels. Les indicateurs d'établissement apportent un point de départ, une base importante. Mais ces indicateurs (type ICATB) ne sont pas parlants pour les cliniciens, ils sont réservés à ceux qui les manipulent.

Dans la préparation de la certification, il y avait un axe sur le médicament très important à considérer. En post certification, aujourd'hui, il y a de très bons retours.

La CAI est plutôt reconnue dans l'établissement auprès des acteurs institutionnels. Cette commission a la capacité de faire passer des actions avec une grande facilité, c'est un des groupes de travail les plus actifs de l'établissement. Mais les freins de cette politique reposent uniquement sur la bonne volonté de chacun. Le système de qualité intervient également pour valoriser les travaux qui ont été réalisés par la CAI.

La qualité et la gestion des risques et tout ce qu'elles englobent, restent nébuleux pour quelqu'un qui n'est pas directement impliqué. Au sein de l'établissement, cette organisation a été schématisée afin de simplifier et d'informer l'ensemble des acteurs. Le but est de rendre lisible et transparente la politique de l'établissement et de montrer comment elle peut être déployée au sein des pôles.

La mise en place des référentiels Antibioguide et Antibiogarde® est appréciée car elle permet un accès synthétique à des informations récentes en matière d'antibiothérapie et elle canalise la prescription des anti-infectieux. À partir de 2007, il y a eu un gros travail de restructuration autour de la prescription, de l'analyse, de la validation et de la délivrance (dispensation nominative) des antibiotiques. Aujourd'hui ce circuit nominatif est proche de 100%, la seule part de globale restante est représentée par les dotations d'antibiotiques localisées dans les US et adaptées à leurs besoins. Ce support de prescription spécifique contribue à limiter les traitements antibiotiques longs.

Maintenant il reste un travail important à réaliser, il faut repenser tout le système de juste utilisation des antibiotiques autour du dossier patient informatisé ce qui nécessite une organisation nouvelle qui va dépendre des nouveaux acteurs impliqués (informaticiens).

L'implication des acteurs dans le juste usage des antibiotiques n'est pas générationnelle mais elle est individu dépendante, il est évoqué que « certains bricolent dans leur coin ou se basent sur des anciens acquis non remis à jour et d'autres réfléchissent, se posent des questions et se concertent ». Globalement, pour que les messages passent il faut qu'il y ait une présence physique des référents en clinique « compagnonnage nécessaire ». Les cliniciens mettent en avant le besoin de contact et de relationnel, les connaissances de chacun doivent être partagées pour avancer et être dans un système dynamique. Les visites régulières (participation aux staffs) de la pharmacie et de l'hygiène en réanimation sont appréciées au sein du service. Cependant, l'implication et la participation en termes de discussion et d'intervention des internes en pharmacie en réanimation dépendent des semestres.

Les actions mises en places doivent être pédagogiques, la politique de juste utilisation des antibiotiques ne se mène pas uniquement en réunion ou derrière un écran, il faut aller sur le

terrain. Le pharmacien ne doit pas avoir un rôle de « gendarme » mais il doit être là pour conseiller et apporter son expertise en fonction du contexte clinique du patient. Les actions à mettre en place doivent être réalisées au fil du temps, il ne faut pas essayer d'aller trop vite, mieux vaut faire les choses par thématique. Tout ne doit pas être entrepris en même temps. Il y a une dimension stratégique à prendre en considération pour avancer et mettre en place de nouveaux projets.

D'un point de vue général, la désescalade thérapeutique se fait plus favorablement entre deux sous familles différentes d'antibiotiques (pénèmes vers pénicilline ou céphalosporine) mais elle n'est pas un réflexe et elle reste difficile au sein de la même sous famille (amoxicilline acide clavulanique vers amoxicilline ou encore imipenem vers ertapenem). La réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h n'est pas systématiquement tracée dans les dossiers des patients par manque de temps et en fonction des vagues d'internes. Malheureusement, les travaux effectués sur la réévaluation à 48-72h ne permettent de mettre en évidence que la traçabilité de celle-ci dans le dossier clinique du patient. La surveillance étroite, le suivi biologique régulier des patients et les staffs quotidiens favorisent en réanimation la réévaluation des patients et l'adaptation de l'antibiothérapie.

Le circuit des antibioprophylaxies a donné beaucoup de satisfaction entre 2007 et 2011, il a servi d'exemple aux assureurs et a été mis en exergue lors de la certification, cependant les acteurs y ont détaché moins d'énergie ces dernières années et aujourd'hui ce système ne fonctionne plus très bien (kit d'antibioprophylaxie non retourné à la pharmacie pour renouvellement après utilisation). Aujourd'hui il faut se donner les moyens pour faire refonctionner ce qui ne marche plus en l'adaptant au dossier patient informatisé.

Certains arguments sont favorables en termes d'écologie mais sont peu ou pas réalisables en pratique quotidienne. Pour exemple, à spectre équivalent la ceftriaxone est davantage pourvoyeuse de résistances bactériennes que le cefotaxime du fait de sa pharmacocinétique mais l'utilisation de la ceftriaxone est beaucoup plus facile chez la personne âgée (adaptation au rein facile, manque de voie d'abord), de plus l'administration du cefotaxime est plus coûteuse, demande beaucoup de moyens infirmiers et reste plus lourde d'un point de vue organisationnel « action contre-productive sur la prise en charge médicamenteuse ».

Les pratiques en matière d'antibiothérapie réalisées entre les spécialités médicales sont différentes et la compréhension des pratiques des cliniciens les uns par rapport aux autres n'est pas toujours évidente, il est évoqué lors des entretiens « un bombardement des patients hospitalisés en hématologie avec des molécules de très large spectre pendant plusieurs semaines ». Actuellement, il semble y avoir un malaise entre les pratiques de réanimation et d'hématologie (la prescription des antibiotiques concernant les patients d'hématologie devrait être moins protocolisée, moins systématique et moins mécanique).

Les cliniciens aimeraient se voir rapporter les consommations d'antibiotiques et l'évolution des résistances bactériennes propres à leur service de soins sous la forme d'un rapport annuel ou semestriel. Ce rapport aurait pour but de mettre en évidence les points forts ou les points à améliorer afin d'adapter les pratiques.

La méthodologie des EPP (audit clinique, revue de pertinence) n'apportent souvent que des valeurs chiffrées peu parlantes pour les médecins, sans amélioration probante derrière. Un récent travail d'évaluation sur les antifongiques a été réalisé en 2014 sur l'établissement. Ce travail de « revue de dossiers » était plus simple, plus pratico-pratique et plus parlant. Les actions probantes mises en place à l'issue de ce travail ont été la protocolisation de la prescription de certains antifongiques et le repositionnement sur l'utilisation des antifongiques qui étaient mal employés. La méthodologie a été vue directement avec les médecins à partir des dossiers patients. Ce type de travail plus spécifique serait intéressant dans le domaine de l'antibiothérapie pour permettre d'adapter certaines pratiques.

De futurs travaux pourraient être proposés concernant :

- le devenir des prescriptions d'antibiotiques après le passage aux urgences « sont-elles réévaluées et au bout de combien de temps ? »,
- le traitement des patients porteurs d'une sonde urinaire,
- les stratégies d'antibiothérapie pour les patients hospitalisés dans les services d'hématologie,
- le travail à réitérer sur le délai entre l'injection de l'antibioprophylaxie et l'incision au bloc opératoire.

Les cliniciens soulignent d'une manière générale un manque d'information et de communication au sein de l'établissement. Mais ils n'ont pas le temps de prendre part à

toutes les commissions, ils doivent avant tout soigner des patients. La création d'une *newsletter* diffusée par mail, intranet, courrier (en accompagnement de la fiche de paie) a très souvent été évoquée lors des entretiens. La multiplication des supports est proposée pour cibler davantage de monde. Cette note aurait pour but de favoriser de façon très synthétique la redescente des informations décidées ou mises en place en CAI, des actualités nécessaires aux cliniciens dans leurs pratiques. Malgré tout, le fait de se documenter et de se tenir au courant dépend de chacun « il n'est pas possible de forcer à boire un âne qui n'a pas soif ».

En termes de formation, les cliniciens seraient intéressés par :

- des staffs antibiotiques ciblés sur les situations cliniques fréquemment rencontrées au sein de leur US (la place de l'antibiothérapie n'étant pas la même dans toutes les spécialités médicales),
- des formations à la lecture des antibiogrammes et aux subtilités d'interprétation (groupe d'Entérobactéries, mécanismes de résistances),
- des formations à l'utilisation des aminosides et des glycopeptides (dosages, adaptation des posologies).

Les dernières formations organisées lors de la journée d'accueil des internes par l'infectiologue de Mercy ont rassemblé peu d'adeptes et les entretiens ont montré que peu de cliniciens étaient au courant de cette formation destinée aux internes en début de semestre. Il est malgré tout important de cibler les internes car ils représentent les plus gros prescripteurs en termes de quantité sur l'établissement. La formation des internes à leur arrivée pourrait être proposée sous la forme d'un quizz, qcm ou mise en situation anonyme pour évaluer le niveau de la « fournée » d'internes en début de semestre avec une cotation sur 20. Une formation cognitive pourrait ensuite être proposée (*e-learning*) avant de réaliser une seconde évaluation.

Les formations pour rassembler du monde devraient se faire périodiquement et revenir selon des cycles réguliers pour rentrer dans les esprits au fil du temps, elles pourraient également être proposées en soirée et cibler certaines thématiques. D'une manière générale, ces formations doivent être différentes en fonction des acteurs ciblés mais l'ensemble du personnel doit pouvoir en bénéficier « les infirmier(e)s doivent savoir ce qu'ils ou elles manipulent ». Une plateforme *e-learning* devrait être proposée et disponible à tout moment à

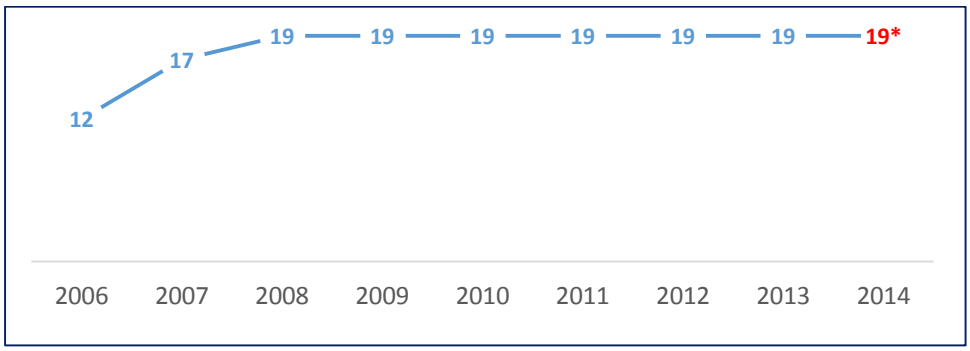
ceux qui le souhaitent. Avec le *turn over* des équipes soignantes, il faut constamment reformer et évaluer le personnel afin de maintenir une bonne dynamique.

Il serait intéressant de développer davantage les retours d'expérience dans le domaine de l'antibiothérapie (traitements non adaptés ou non réévalués et conséquences *in fine)*. Les retours d'expérience permettent d'aller vers les cliniciens et d'établir un contact, une discussion. L'évaluation de cette politique aujourd'hui est essentielle, les effets bénéfiques des actions mises en place doivent être ressentis par les différents acteurs pour être pérennisés.

5.3.4. Analyse descriptive des indicateurs

5.3.3.1. Indicateur de qualité : ICATB

Le niveau d'engagement du CHRMT entre 2006 et 2014 concernant les stratégies d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques (organisation, modalités de la prescription, dispensation, quantité d'antibiotiques consommés) est présenté dans la **Figure 26**.



** Score ICATB2 (95/100) ramené sur 20*

Figure 26 : *Évolution des scores ICATB et ICATB2 sur 20 au CHRMT entre 2006 et 2014*

En 2007, le score ICATB évolue de cinq points et passe de 12 à 17 sur 20. À partir de 2008 le score atteint 19/20 et se stabilise les années suivantes.

5.3.3.2. Résultats des consommations d'antibiotiques

Les consommations totales d'antibiotiques au CHRMT

Depuis 2007 le CHRMT saisit ses consommations d'antibiotiques dans la base de données ConsoRes. Les données de consommation totale pour le CHRMT, pour les établissements de santé de plus de 300 lits dont les CHU issus de la base de données ConsoRes et pour les établissements de santé du rapport ANSM sont présentées dans la **Figure 27**. Le nombre de CHU et établissements supérieurs à 300 lits dans ConsoRes correspond à 4 en 2009, 5 en 2010, 5 en 2011, 9 en 2012, 13 en 2013, 6 en 2014.

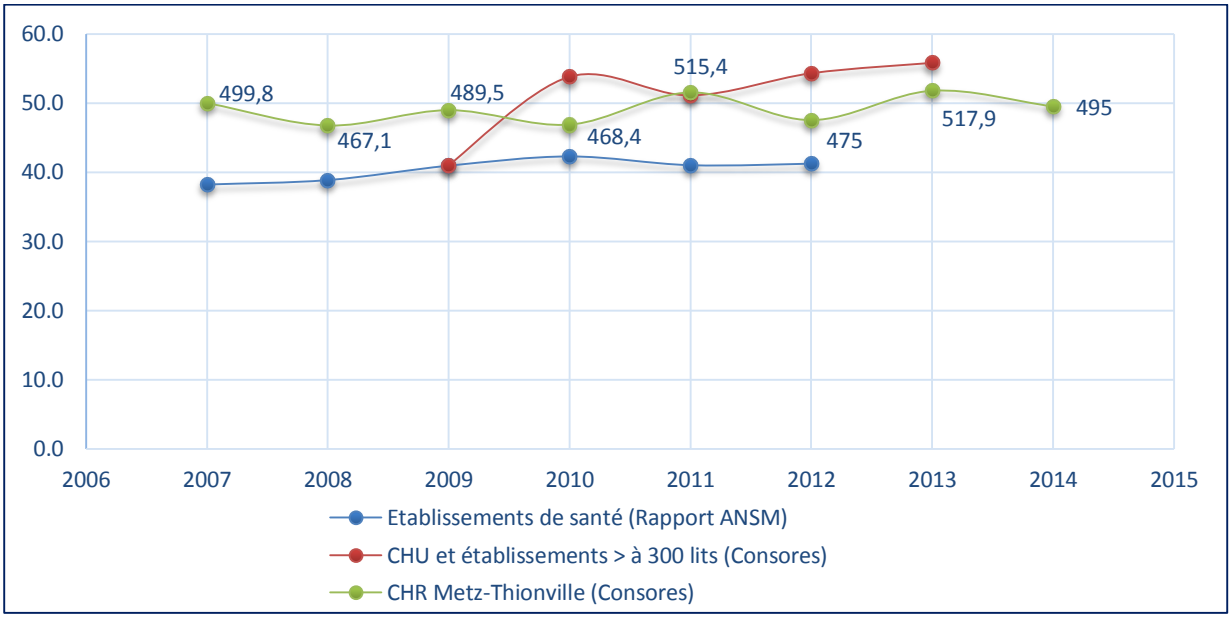


Figure 27 : *Consommations totales des antibiotiques du CHRMT en comparaison avec d'autres établissements de santé en DDJ/1000JH de 2007 à 2014.*

D'après la **Figure 27**, le CHRMT tient une position moyenne en termes de consommation au regard des CHU/établissements supérieurs à 300 lits et le rapport de l'ANSM mélangeant tous les types d'établissements. De plus, l'évolution des consommations au CHRMT est d'aspect fluctuant. Néanmoins, les consommations restent dans une fourchette assez étroite avec un minimum à 467,1 DDJ/1000JH en 2008 et un maximum de 517,9 DDJ/1000JH en 2013.

Les consommations totales d'antibiotiques par familles ou classes d'antibiotiques au CHRMT

Les consommations totales pour les différentes familles ou classes d'antibiotiques sont présentées dans la **Figure 28** ci-après.

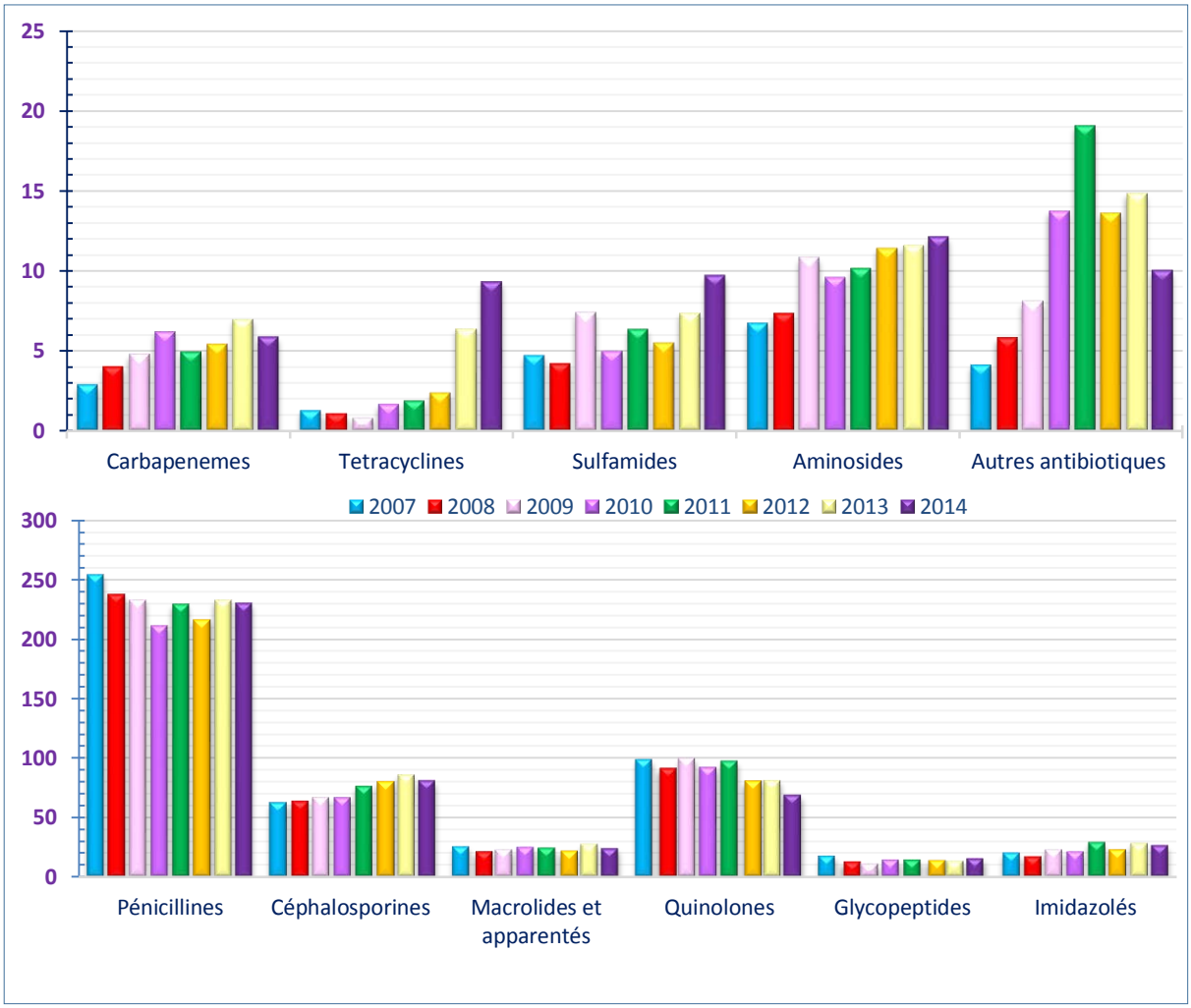


Figure 28 : *Consommations totales par familles d'antibiotiques au CHRMT en DDJ/1000JH de 2007 à 2014*

D'après la **Figure 28**, la classe la plus consommée au CHRMT est celle des pénicillines. Entre 2007 et 2010 la consommation de cette classe a diminué fortement en passant de 254,5 DDJ/1000JH en 2007 à 211,2 DDJ/1000JH en 2010. À partir de 2011, la consommation des pénicillines évolue de façon irrégulière (216,4 DDJ/1000JH en 2012, 232,9 DDJ/1000JH en 2013 et 230,7 DDJ/1000JH en 2014). Globalement ces huit dernières années une moyenne de 230,7 DDJ/1000JH est constatée.

La classe des céphalosporines montre en revanche une augmentation de 37% entre 2007 et 2013 en passant de 62,6 DDJ/1000JH à 85,9 DDJ/1000JH. La consommation des céphalosporines en 2014 en revanche évolue à la baisse (81,5 DDJ/1000JH).

Entre 2007 et 2014, la famille des quinolones montre une baisse de consommation d'environ 30% (99 DDJ/1000JH en 2007 et 69,4 DDJ/1000JH en 2014). Cette baisse ne s'opère réellement qu'à partir de 2012 (80,7 DDJ/1000JH).

La consommation des glycopeptides reste dans une fourchette relativement constante (maximum de 17,6 DDJ/1000JH en 2007 et minimum de 11,1 DDJ/1000JH en 2009). Le même constat peut être fait pour les imidazolés (maximum de 29,6 DDJ/1000JH en 2010 et minimum de 17,2 DDJ/1000JH 2008).

Les familles des tétracyclines, des sulfamides et des aminosides montrent une augmentation régulière de 2007 à 2014 (tétracyclines : 1,3 DDJ/1000JH en 2007, 0,8 DDJ/1000JH en 2009 et 9,3 DDJ/1000JH en 2014 ; sulfamides : 4,7 DDJ/1000JH en 2007 et 9,7 DDJ/1000JH en 2014 ; aminosides : 6,7 DDJ/1000JH en 2007 et 12,1 DDJ/1000JH).

La consommation des carbapénèmes croit de 2007 (2,9 DDJ/1000JH) à 2010 (6,2 DDJ/1000JH), décroit en 2011 (5 DDJ/1000JH) et réaugmente de 2012 à 2013 (5,4 DDJ/1000JH et 7 DDJ/1000JH). Néanmoins, en 2014, la consommation des carbapénèmes diminue de nouveau (5,9 DDJ/1000JH). Malgré tout, il y a une tendance à la hausse des consommations des carbapénèmes ces dernières années.

La classe des autres antibiotiques incluant notamment la colistine, le linozolide, les nitrofuranes, la daptomycine, la fosfomycine évolue à la hausse de 2007 (4,1 DDJ/1000JH) à 2011 (19,1 DDJ/1000JH). En 2014 la consommation montre une évolution à la baisse (10 DDJ/1000JH).

Les consommations totales d'antibiotiques par molécules au CHRMT

Les résultats qui vont suivre récapitulent la consommation de certaines molécules d'antibiotiques au sein d'une même classe ou d'une même famille.

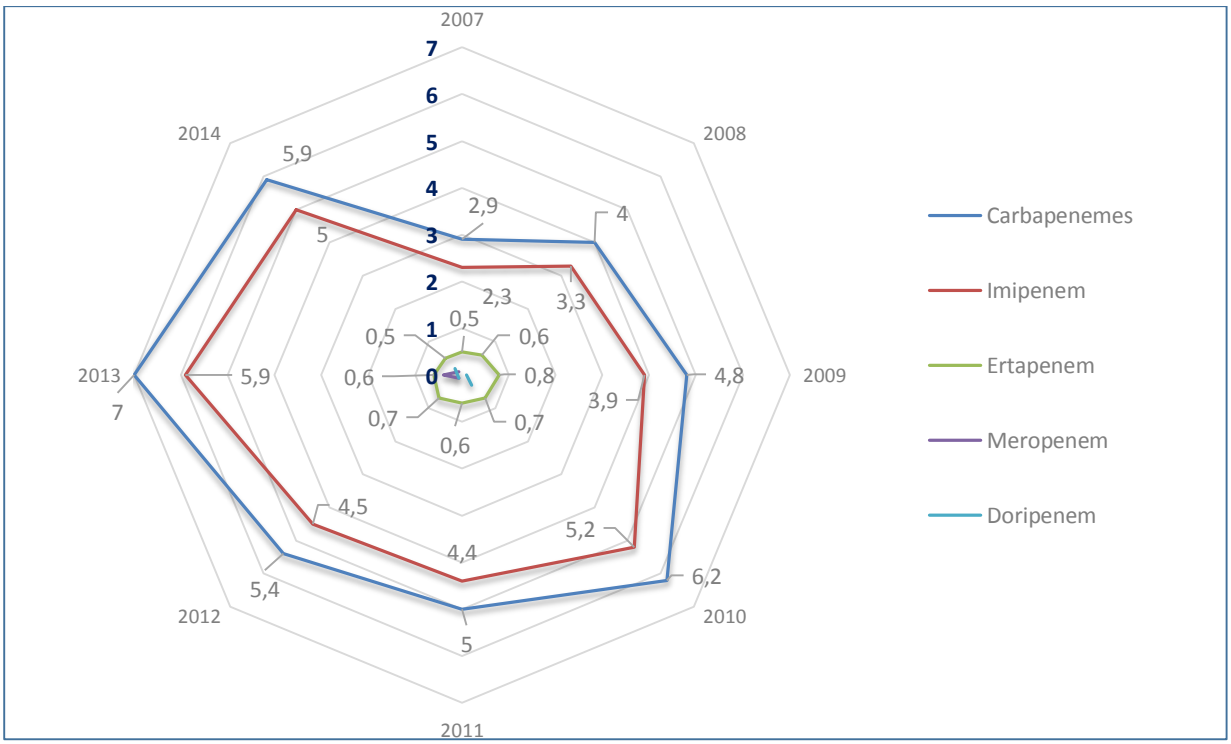


Figure 29 : *Consommations détaillées des carbapénèmes (imipenem, ertapenem, meropenem et doripenem) au CHRMT de 2007 à 2014 en DDJ/1000JH*

D'après la **Figure 29**, l'imipenem constitue le principal carbapénème employé. Sa consommation au cours du temps suit et talonne celle des carbapénèmes. La consommation de l'imipenem croit de 2007 (2,3 DDJ/1000JH) à 2010 (5,2 DDJ/1000JH), décroit en 2011 (4,4 DDJ/1000JH) et réaugmente de 2012 à 2013 (4,5 DDJ/1000JH et 5,9 DDJ/1000JH). Néanmoins, en 2014, la consommation de l'imipenem diminue de nouveau (5 DDJ/1000JH).

La consommation de l'ertapenem a été relativement stable ces huit dernières années (en moyenne 0,6 DDJ/1000JH). Le meropenem n'a été utilisé qu'en 2012 (0,1 DDJ/1000JH), 2013 (0,4 DDJ/1000JH) et 2014 (0,1 DDJ/1000JH) sur l'établissement et le doripenem a été consommé en moyenne à 0,15 DDJ/1000JH ces dernières années avant son retrait de commercialisation.

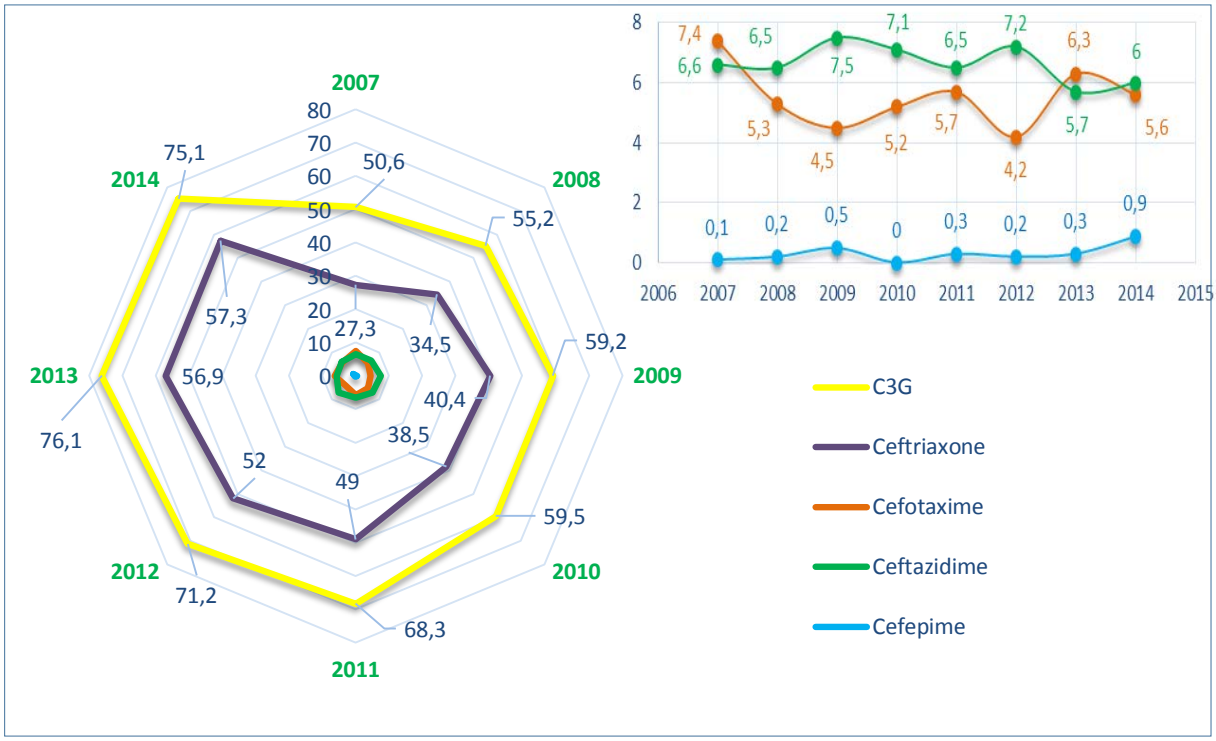


Figure 30 : *Consommations détaillées des C3G (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefepime) au CHRMT de 2007 à 2014 en DDJ/1000JH*

La **Figure 30** montre une consommation très importante de la ceftriaxone qui ne cesse d'augmenter au regard des autres C3G (27,3 DDJ/1000JH en 2007 et 57,3 DDJ/1000JH en 2014). La consommation du cefotaxime donne un aspect irrégulier avec des périodes de baisse de 2007 à 2009 (7,4 à 4,5 DDJ/1000JH), de 2011 à 2012 (5,7 à 4,2 DDJ/1000JH) et de 2013 à 2014 (6,3 à 5,6 DDJ/1000JH). La ceftazidime montre un tracé assez régulier avec un minimum de 5,7 DDJ/1000JH en 2013 et un maximum de 7,5 DDJ/1000JH en 2009. La consommation du cefepime est restée globalement stable entre 2007 et 2013 (en moyenne 0,26 DDJ/1000JH) et augmente en 2014 (0,9 DDJ/1000JH).

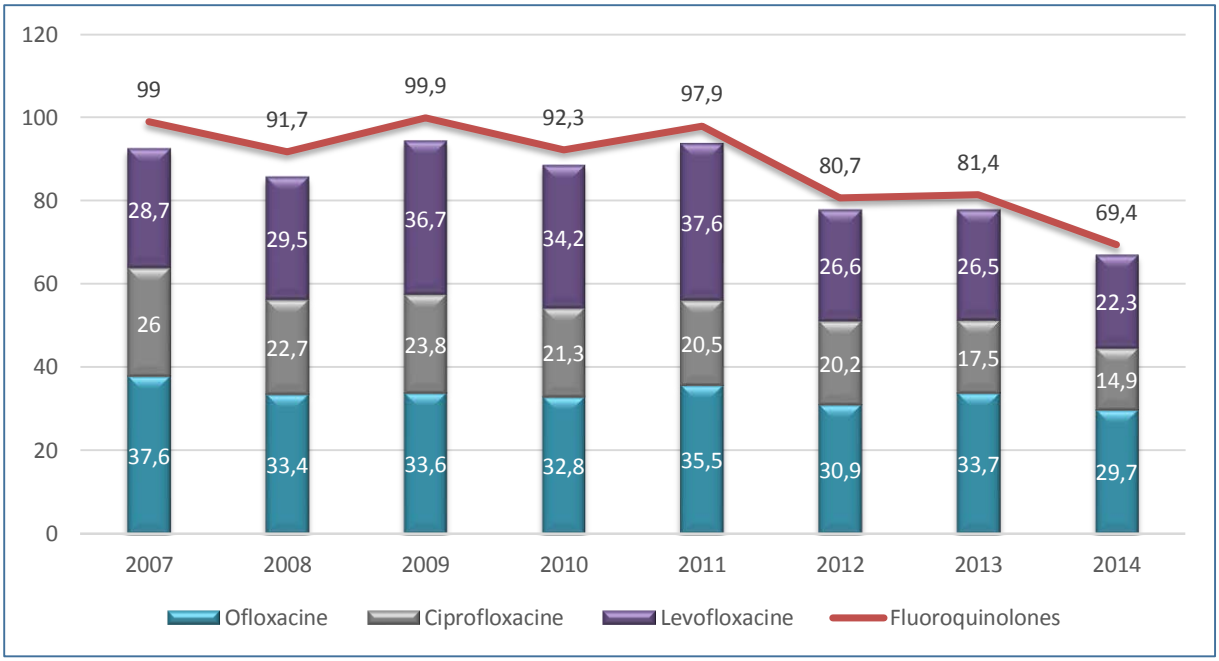


Figure 31 : Consommations détaillées des fluoroquinolones (levofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine) au CHRMT de 2007 à 2014 en DDJ/1000JH

D'une manière générale d'après la **Figure 31**, la consommation des fluoroquinolones a baissé pour la levofloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine ces huit dernières années. La levofloxacine passe de 28,7 DDJ/1000JH en 2007, à 22,3 DDJ/1000JH en 2014 avec un pic à 37,6 DDJ/1000JH en 2011. Le même constat peut être fait pour l'ofloxacine qui affiche une valeur de 37,6 DDJ/1000JH en 2007, à 29,7 DDJ/1000JH en 2014 avec un pic à 35,5 DDJ/1000JH en 2011.En revanche, la consommation de la ciprofloxacine affiche une diminution régulière depuis 2007 (26 DDJ/1000JH en 2007 à 14,9 DDJ/1000 JH en 2014).

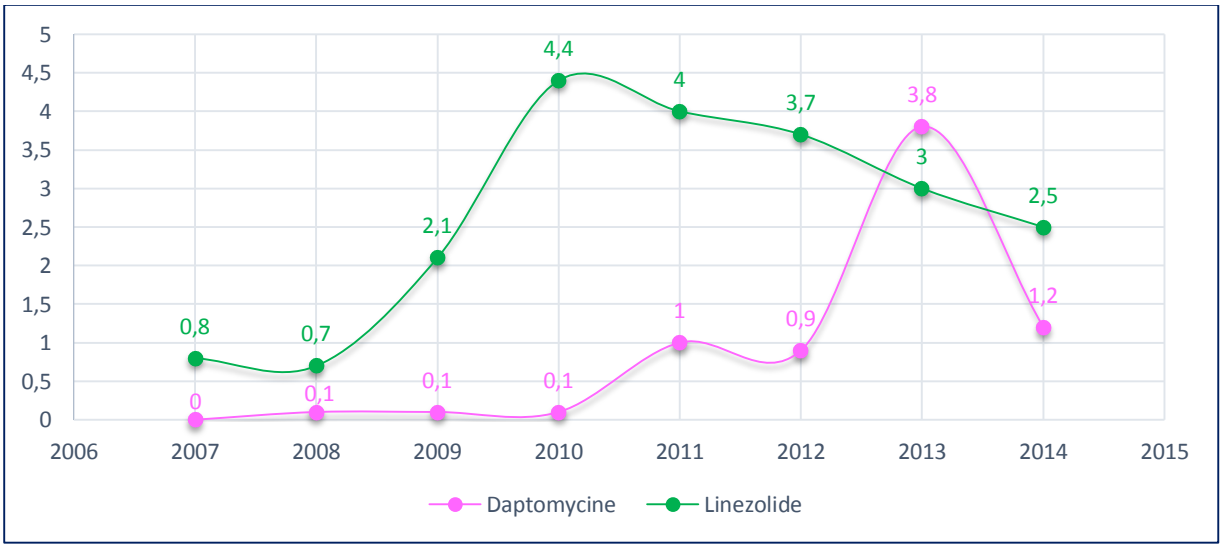


Figure 32 : Consommations des antibiotiques pour la daptomycine et le linozolide au CHRMT de 2007 à 2014 en DDJ/1000JH

D'après la **Figure 32**, le linezolide affiche une consommation croissante de 2007 (0,8 DDJ/1000JH) à 2010 (4,4 DDJ/1000JH). En revanche, à partir de 2011 une diminution régulière des consommations est observée (2,5 DDJ/1000JH en 2014).

L'utilisation de la daptomycine augmente entre 2010 (0,1 DDJ/1000JH) et 2013 (3,8 DDJ/1000JH). Cette progression semble être stoppée en 2014 avec une évolution à la baisse des consommations (1,2 DDJ/1000JH).

Les consommations totales d'antibiotiques par spécialités médicales au CHRMT

Les figures suivantes illustrent :

- les consommations des antibiotiques des services de réanimation, d'hématologie, de pneumologie, de gériatrie, de chirurgie digestive et viscérale et d'HGE (**Figure 33**),
- les consommations des antibiotiques par classe ou par famille dans les différents services cités précédemment (figures 33, 34, 35, 36, 37 et 38).

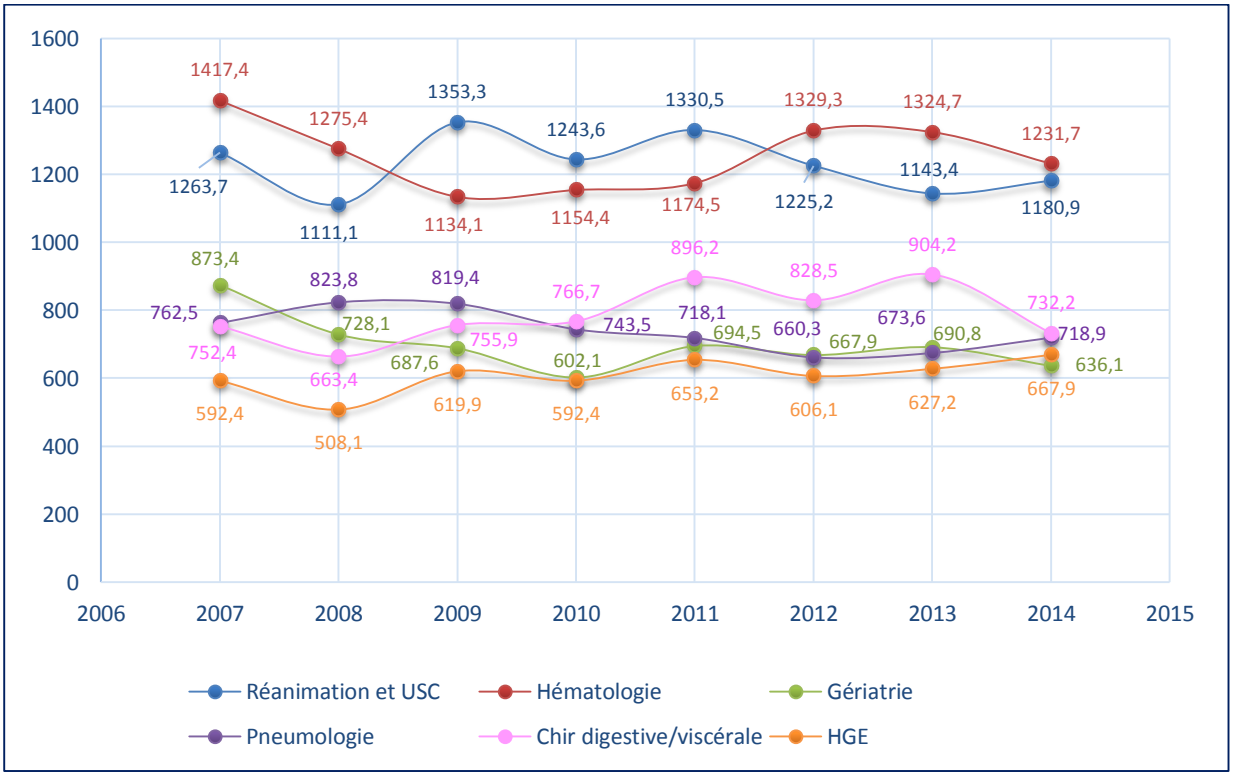


Figure 33 : *Consommations totales des antibiotiques pour les services de réanimation, d'hématologie, de gériatrie, de pneumologie, de chirurgie digestive et viscérale et l'hépato-gastro-entérologie de 2007 à 2014 en DDJ/1000JH*

D'après la **Figure 33**, l'HGE montre une évolution à la hausse des consommations d'antibiotiques ces dernières années (508,1 DDJ/1000JH en 2008 et 667,9 DDJ/1000JH en 2014). En revanche, en gériatrie entre 2007 et 2010 les consommations d'antibiotiques baissent fortement (773,4 à 602,1 DDJ/1000JH), depuis 2011 elles semblent s'être stabilisées.
Les consommations en pneumologie restent assez linéaires dans le temps avec un minimum à 660,3 DDJ/1000JH en 2012 et un maximum à 823,8 DDJ/1000JH en 2008.
Concernant la chirurgie digestive l'utilisation des antibiotiques apparaît croissante entre 2008 (663,4 DDJ/1000JH) et 2011 (896,2 DDJ/1000JH), en 2014 les consommations tombent à 732,2 DDJ/1000JH.
Les consommations des services de réanimation et d'hématologie sont oscillantes. L'hématologie montre depuis 2011 des consommations à 1300 DDJ/1000JH en moyenne. Depuis 2011, les DDJ/1000JH sont globalement en baisse avec une légère augmentation en 2014 pour la réanimation.

Les consommations d'antibiotiques par familles ou classes d'antibiotiques et par spécialités médicales au CHRMT

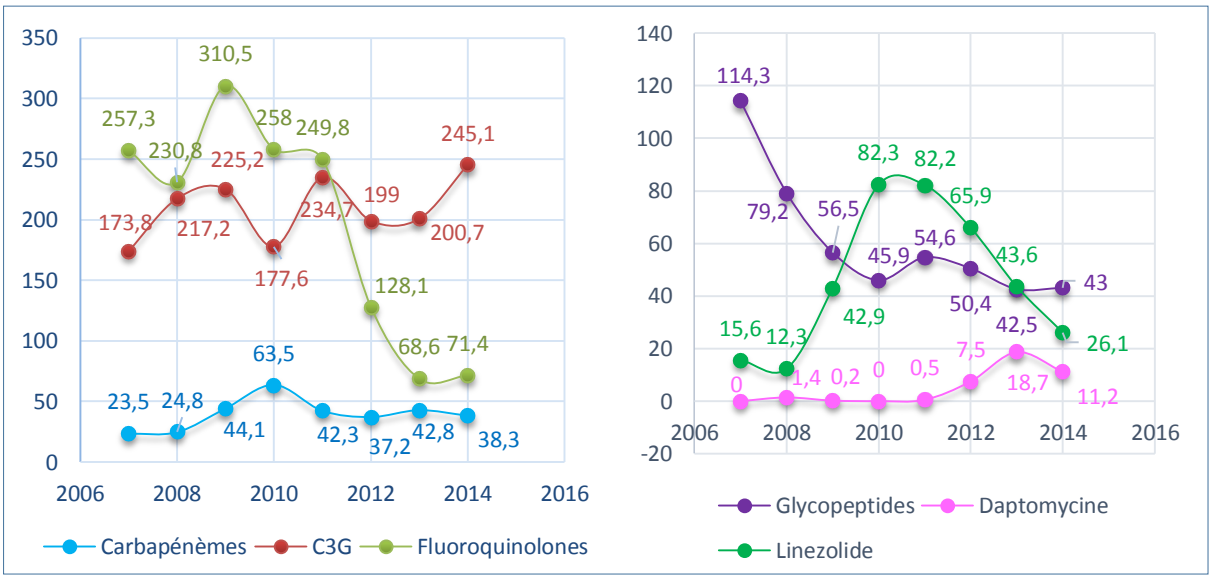


Figure 34 : *Consommations des antibiotiques des services de réanimation pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides, la daptomycine et le linezolide de 2007 à 2014 au CHRMT en DDJ/1000JH*

En réanimation (**Figure 34**), l'utilisation des fluoroquinolones a fortement diminué depuis 2011 en passant de 249,8 à 71,4 DDJ/1000JH. Les consommations des carbapénèmes sont relativement stables depuis 2009, elles sont en moyenne de 44,7 DDJ/1000JH. Les C3G évoluent de manière plus irrégulière et atteignent une valeur maximale de 245,1 DDJ/1000JH

en 2014. Depuis 2007 les consommations des glycopeptides sont en baisse (114,3 DDJ/1000JH en 2007 et 43 DDJ/1000JH en 2014). Les tracés du linezolide et de la daptomycine sont semblables à ceux de la **Figure 32** (baisse observée depuis 2011 pour le linezolide et 2014 pour la daptomycine).

En hématologie les consommations sont plus élevées qu'en réanimation pour les six familles d'antibiotiques.

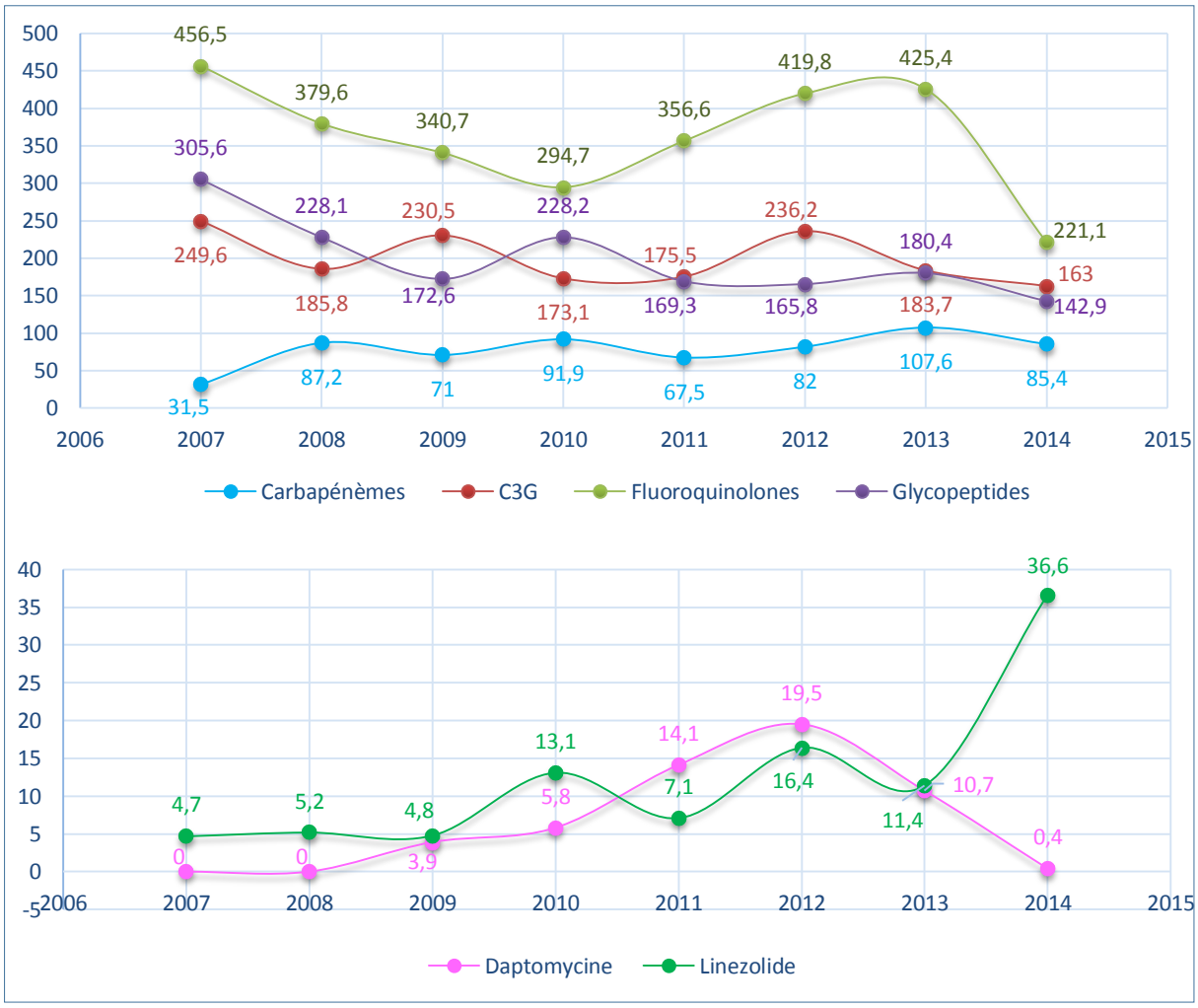


Figure 35 : *Consommations des antibiotiques des services d'hématologie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides, la daptomycine et le linezolide de 2007 à 2014 au CHRMT en DDJ/1000JH*

D'une manière générale la **Figure 35** montre une augmentation des consommations des carbapénèmes ces dernières années avec un maximum de 107,6 DDJ/1000JH en 2013, cependant une diminution a été récemment observée en 2014 (85,4 DDJ/1000JH). Le constat inverse est observable pour les glycopeptides avec tracé globalement descendant entre 2007

et 2014 (minimum de 142,9 DDJ/1000JH atteint en 2014). Le tracé des fluoroquinolones en revanche, est différent de celui des consommations totales constatées dans cette famille sur le CHRMT (**Figure 31**). La consommation des fluoroquinolones est décroissante de 2007 (456,5 DDJ/1000JH) à 2010 (294,7 DDJ/1000JH), croissante jusqu'en 2013 (425,4 DDJ/1000JH) et elle amorce une nouvelle chute en 2014 (221,1 DDJ/1000JH). D'une manière générale, les consommations pour l'ensemble des familles d'antibiotiques de la **Figure 35** ont baissé en 2014 sauf pour le linezolide. En effet, les consommations ne cessent d'évoluer à la hausse depuis ces huit dernières années (4,7 DDJ/1000JH en 2007 et 36,6 DDJ/1000JH en 2014). Pour finir, la daptomycine montre une évolution croissante de 2009 (3,9 DDJ/1000JH) à 2012 (19,5 DDJ/1000JH) et décroissante à partir de 2013.

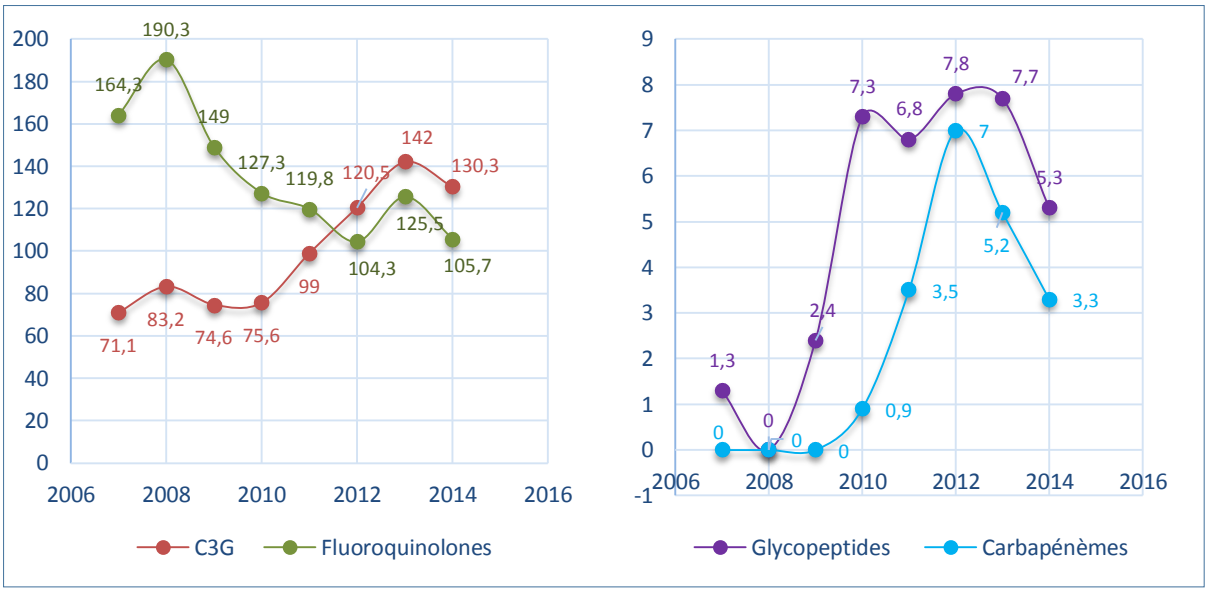


Figure 36 : *Consommations des antibiotiques des services de gériatrie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides de 2007 à 2014 au CHRMT en DDJ/1000JH*

Concernant la gériatrie (**Figure 36**), les consommations de C3G, de glycopeptides et de carbapénèmes sont fortement croissantes (pour les carbapénèmes 0,9 DDJ/1000JH en 2007 et 7 DDJ/1000JH en 2012, pour les C3G 71,1 DDJ/1000JH en 2007 et 142 DDJ/1000JH en 2013, enfin pour les glycopeptides 1,3 DDJ/1000JH en 2007 et 7,7 DDJ/1000JH en 2013). En revanche, en 2014 ces trois familles amorcent une descente. Les fluoroquinolones sont de moins en moins employées depuis 2008 (190,3 DDJ/1000JH en 2008 et 105,7 DDJ/1000JH en 2014).

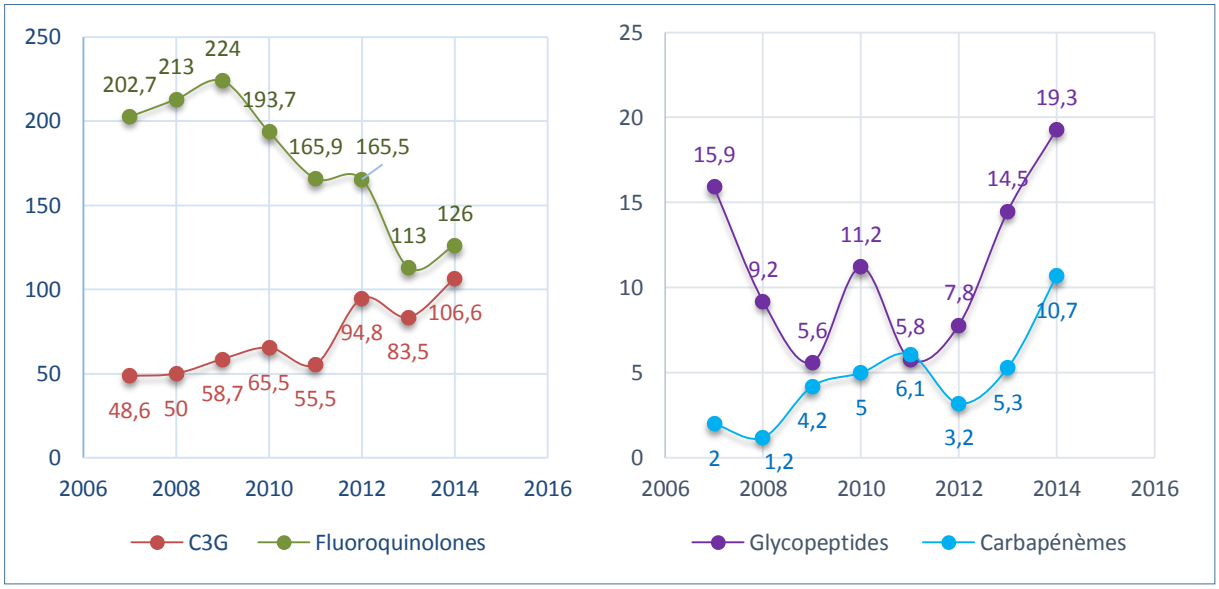


Figure 37 : Consommations des antibiotiques des services de pneumologie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides de 2007 à 2014 au CHRMT en DDJ/1000JH

En pneumologie (**Figure 37**), d'une manière générale les consommations des C3G (48,6 DDJ/1000JH en 2007 et 106,6 DDJ/1000JH en 2014) et des carbapénèmes (1,2 DDJ/1000JH en 2008 et 10,7 DDJ/1000JH en 2014) ont augmenté ces dernières années. Les consommations des glycopeptides apparaissent en revanche assez irrégulières mais elles sont reparties à la hausse depuis 2012 (7,8 DDJ/1000JH en 2012 et 19,3 DDJ/1000JH en 2014). L'utilisation des quinolones a globalement diminué ces dernières années même si une légère augmentation est constatée en 2014 (126DDJ/1000JH).

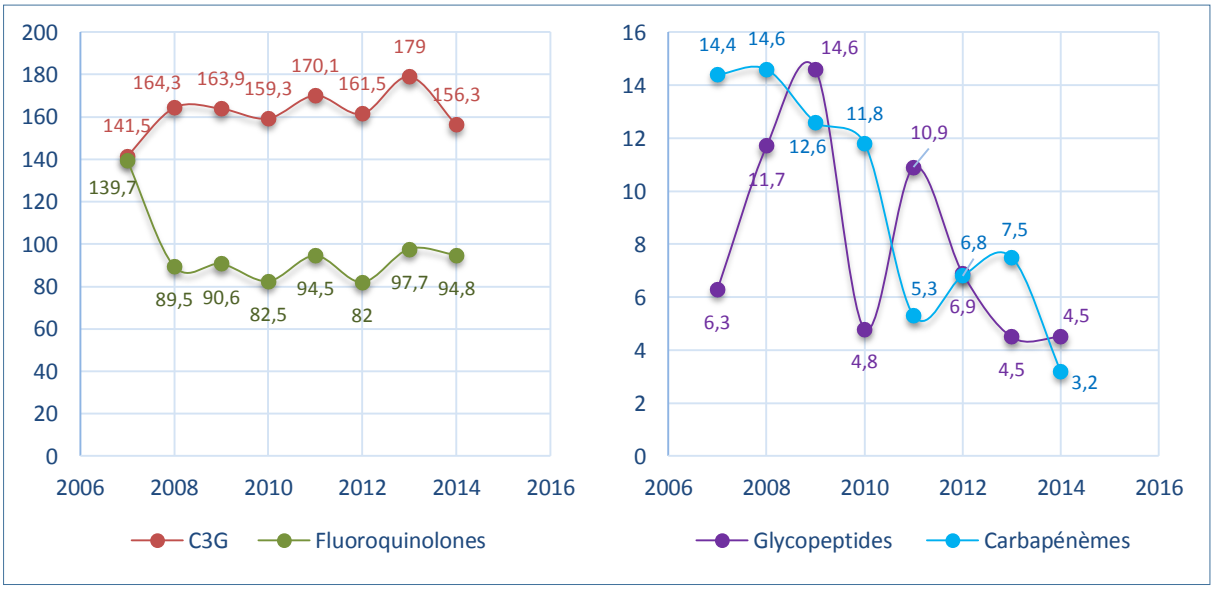


Figure 38 : Consommations des antibiotiques des services de chirurgie digestive et viscérale pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides de 2007 à 2014 au CHRMT en DDJ/1000JH

Depuis 2008 en chirurgie digestive (**Figure 38**), les consommations des fluoroquinolones et des C3G sont relativement stables avec un minimum à 82 DDJ/1000JH en 2012 et un maximum à 97,7 DDJ/1000JH en 2014 pour les quinolones et un minimum à 159,3 DDJ/1000JH en 2010 et un maximum à 179 DDJ/1000JH en 2013 pour les C3G. Pour les glycopeptides, les consommations apparaissent beaucoup plus irrégulières (pic à 14,6 DDJ/1000JH en 2009, à 10,9 DDJ/1000JH en 2011) mais elles semblent se stabiliser depuis 2013 à 4,5 DDJ/1000JH. L'utilisation des carbapénèmes diminue de 2007 (14,4 DDJ/1000JH) à 2011 (5,3 DDJ/1000JH), augmente jusqu'en 2013 (7,5 DDJ/1000JH). Néanmoins, en 2014, la consommation des carbapénèmes baisse de nouveau (3,2 DDJ/1000JH).

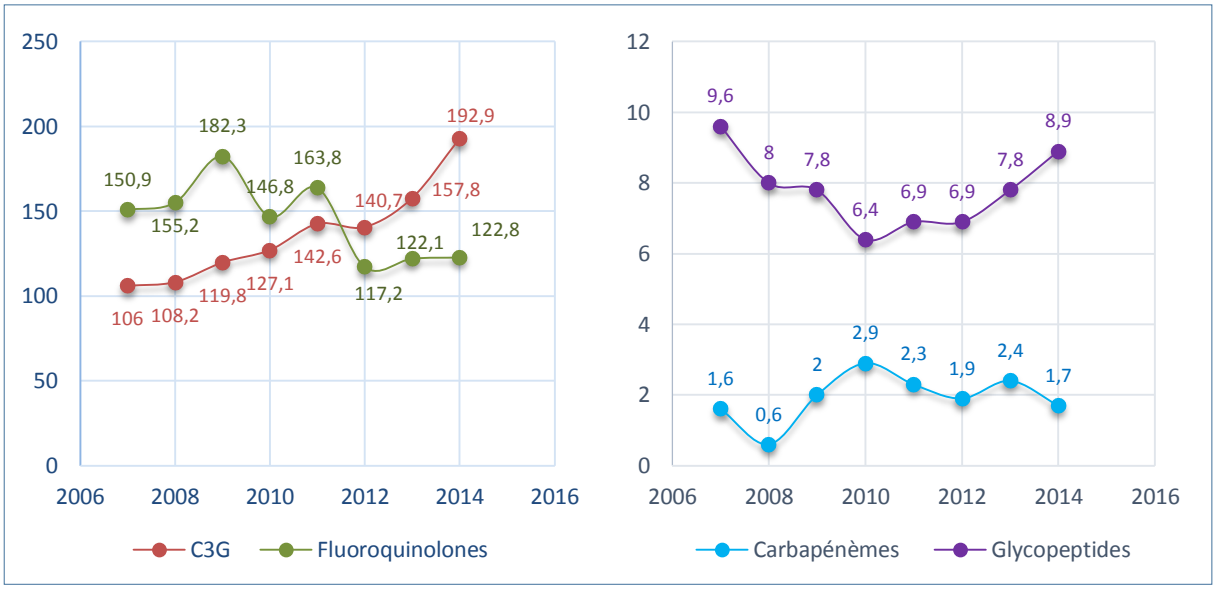


Figure 39 : *Consommations des antibiotiques des services d'hépato-gastro-entérologie pour les carbapénèmes, les C3G, les fluoroquinolones, les glycopeptides de 2007 à 2014 au CHRMT en DDJ/1000JH*

En HGE (**Figure 39**), les consommations des C3G sont de plus en plus importantes (106 DDJ/1000JH en 2007 et 192,9 DDJ/1000JH en 2014. L'utilisation des quinolones a diminué de 2011 (163,8 DDJ/1000JH) à 2012 (117,2 DDJ/1000JH) et semble s'être stabilisée depuis. Les glycopeptides ont été moins employés de 2007(9,6 DDJ/1000JH) à 2010 (6,4 DDJ/1000JH) mais ils sont repartis à la hausse depuis 2011. Pour les carbapénèmes le tracé est assez régulier depuis 2010 avec un minimum à 1,7 DDJ/1000JH en 2014 et un maximum à 2,9 DDJ/1000JH en 2010.

Les résultats des consommations rapportés aux spécialités médicales permettent de montrer une répartition différente de l'utilisation des classes ou familles d'antibiotiques en fonction du domaine médical.

Le **Tableau V** présenté ci-après récapitule les différentes consommations d'antibiotiques vues précédemment.

Tableau V : *Tableau récapitulatif des consommations d'antibiotiques totales, par spécialités médicales et par familles, classes ou molécules d'antibiotiques au CHRMT entre 2007 et 2014 en DDJ/1000JH*

		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
TOTALE AU CHRMT	**CHRMT**	**499,8**	**467,1**	**489,5**	**468,4**	**515,4**	**475**	**517,9**	**495**
	Pénicillines	**254,5**	**237,4**	**233,1**	**211,2**	**229,6**	**216,4**	**232,9**	**230,7**
	Amox/ac clav	166,9	140,2	144,8	137,4	148,3	132,7	135,4	124
	C3G	**50,6**	**55,2**	**59,2**	**59,5**	**68,3**	**71,2**	**76,1**	**75,1**
	– Ceftriaxone	27,3	34,5	40,4	38,5	49	52	56,9	57,3
	– Cefotaxime	7,4	5,3	4,5	5,2	5,7	4,2	6,3	5,6
	– Ceftazidime	6,6	6,5	7,5	7,1	6,5	7,2	5,7	6
	Fluoroquinolones	**99**	**91,7**	**99,9**	**92,3**	**97,9**	**80,7**	**81,4**	**69,4**
	– Ofloxacine	37,6	33,4	33,6	32,8	35,5	30,9	33,7	29,7
	– Ciprofloxacine	26	22,7	23,8	21,3	20,5	20,2	17,5	14,9
	– Levofloxacine	28,7	29,5	36,7	34,2	37,6	26,6	26,5	22,3
	Glycopeptides	**17,6**	**13**	**11,1**	**14,7**	**14,4**	**14,3**	**13,8**	**15,6**
	Carbapénèmes	**2,9**	**4**	**4,8**	**6,2**	**5**	**5,4**	**7**	**5,9**
	– Imipenem	2,3	3,3	3,9	5,2	4,4	4,5	5,9	5
	– Ertapenem	0,5	0,6	0,8	0,7	0,6	0,7	0,6	0,5
RÉANIMATION	**C3G**	**173,8**	**217,2**	**225,2**	**177,6**	**234,7**	**199**	**200,7**	**245,1**
	Fluoroquinolones	**257,3**	**230,8**	**310,5**	**258**	**249,8**	**128,1**	**68,6**	**71,4**
	Carbapénèmes	**23,5**	**24,8**	**44,1**	**63,5**	**42,3**	**37,2**	**42,8**	**38,3**
	Glycopeptides	**114,3**	**79,2**	**56,5**	**45,9**	**54,6**	**50,4**	**42,5**	**43**
	Daptomycine	**0**	**1,4**	**0,2**	**0**	**0,5**	**7,5**	**18,7**	**11,2**
	Linezolide	**15,6**	**12,3**	**42,9**	**82,3**	**82,2**	**65,9**	**43,6**	**26,1**
HÉMATOLOGIE	**C3G**	**249,6**	**185,8**	**230,5**	**173,1**	**175,5**	**236,2**	**183,7**	**163**
	Fluoroquinolones	**456,5**	**379,6**	**340,7**	**294,7**	**356,6**	**419,8**	**425,4**	**221,1**
	Carbapénèmes	**31,5**	**87,2**	**71**	**91,9**	**67,5**	**82**	**107,6**	**85,4**
	Glycopeptides	**305,6**	**228,1**	**172,6**	**228,2**	**169,3**	**165,8**	**180,4**	**142,9**
	Daptomycine	**0**	**0**	**3,9**	**5,8**	**14,1**	**19,5**	**10,7**	**0,4**
	Linezolide	**4,7**	**5,2**	**4,8**	**13,1**	**7,1**	**16,4**	**11,4**	**36,6**
GÉRIATRIE	**C3G**	**71,1**	**83,2**	**74,6**	**75,6**	**99**	**120,5**	**142**	**130,3**
	Fluoroquinolones	**164,3**	**190,3**	**149**	**127,3**	**119,8**	**104,3**	**125,5**	**105,7**
	Carbapénèmes	**0**	**0**	**0**	**0,9**	**3,5**	**7**	**5,2**	**3,3**
	Glycopeptides	**1,3**	**0**	**2,4**	**7,3**	**6,8**	**7,8**	**7,7**	**5,3**
PNEUMOLO-GIE	**C3G**	**48,6**	**50**	**58,7**	**65,5**	**55,5**	**94,8**	**83,5**	**106,6**
	Fluoroquinolones	**202,7**	**213**	**224**	**193,7**	**165,9**	**165,5**	**113**	**126**
	Carbapénèmes	**2**	**1,2**	**4,2**	**5**	**6,1**	**3,2**	**5,3**	**10,7**
	Glycopeptides	**15,9**	**9,2**	**5,6**	**11,2**	**5,8**	**7,8**	**14,5**	**19,3**
HGE	**C3G**	**106**	**108,2**	**119,8**	**127,1**	**142,6**	**140,7**	**157,8**	**192,9**
	Fluoroquinolones	**150,9**	**155,2**	**182,3**	**146,8**	**163,8**	**117,2**	**122,1**	**122,8**
	Carbapénèmes	**1,6**	**0,6**	**2**	**2,9**	**2,3**	**1,9**	**2,4**	**1,7**
	Glycopeptides	**9,6**	**8**	**7,8**	**6,4**	**6,9**	**6,9**	**7,8**	**8,9**
CHIRURGIE DIGESTIVE	**C3G**	**141,5**	**164,3**	**163,9**	**159,3**	**170,1**	**161,5**	**179**	**156,3**
	Fluoroquinolones	**139,7**	**89,5**	**90,6**	**82,5**	**94,5**	**82**	**97,7**	**94,8**
	Carbapénèmes	**14,4**	**14,6**	**12,6**	**11,8**	**5,3**	**6,8**	**7,5**	**3,2**
	Glycopeptides	**6,3**	**11,7**	**14,6**	**4,8**	**10,9**	**6,9**	**4,5**	**4,5**

5.3.3.3. Les résultats BMR-RAISIN

Au niveau national, une diminution progressive de la densité d'incidence du SARM est observée depuis 2003 correspondant à une baisse de plus de 48% en 10 ans (**Figure 40**). Depuis six ans, une tendance à la stagnation est constatée au niveau national et au niveau de l'inter-région Est. Au CHRMT la densité d'incidence est stable depuis 12 ans (légère hausse en 2013).

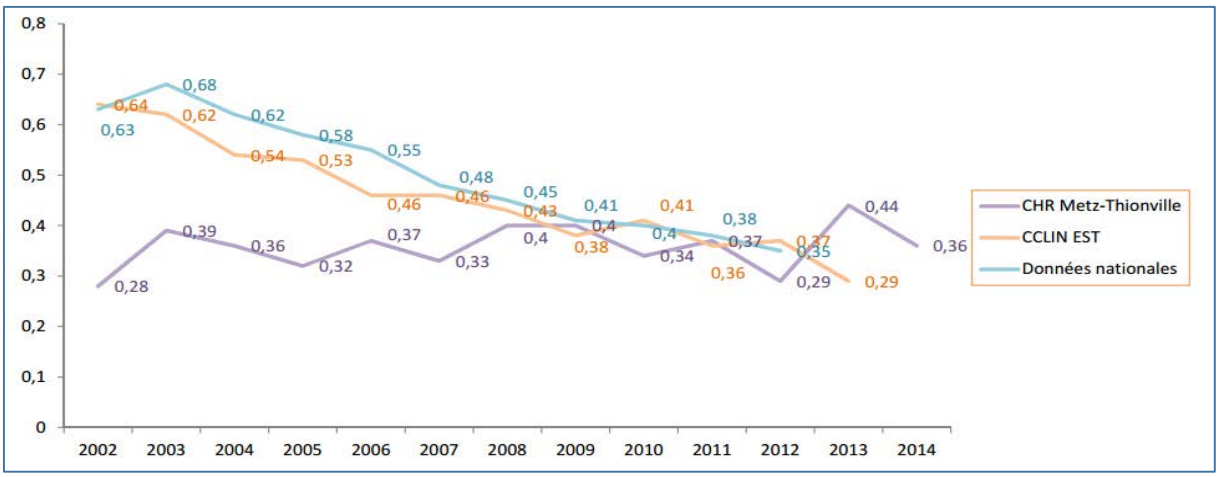


Figure 40 : *Évolution de la densité d'incidence des SARM de 2002 à 2014 au CHRMT pour 1000JH*

D'après la **Figure 41**, une forte augmentation de la densité d'incidence des EBLSE est observée, elle est supérieure à celle du SARM depuis 2011. En dix ans, au niveau national, cette densité a quadruplé et elle a doublé en cinq ans en passant de 0,13 en 2002 à 0,53 en 2012. Au CHRMT, le constat est identique avec une augmentation de 270% des EBLSE ces cinq dernières années.

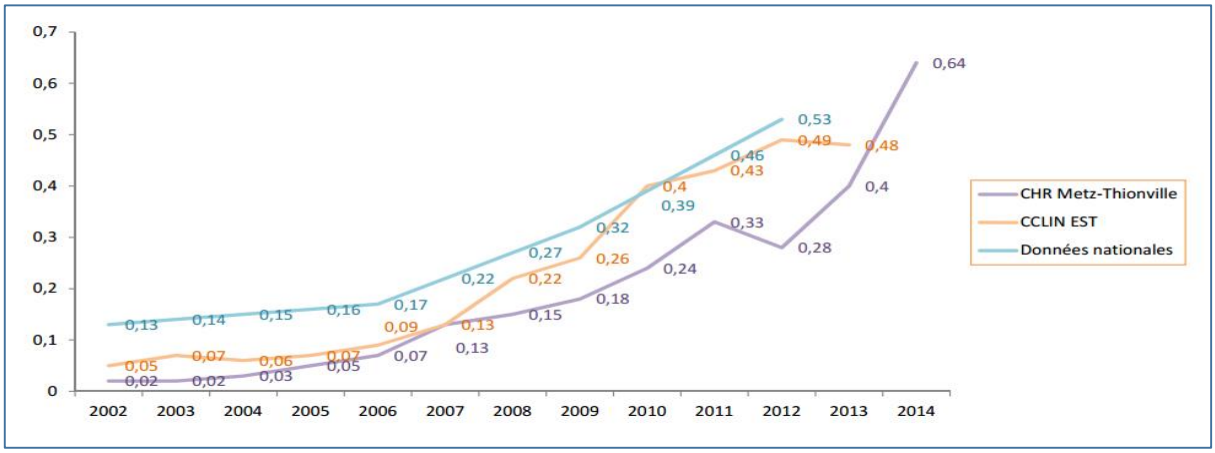


Figure 41 : *Évolution de la densité d'incidence des EBLSE de 2002 à 2014 au CHRMT pour 1000JH*

5.3.3.4. Les Diagrammes de Monnet

Les figures présentées ci-après confrontent certaines données de consommations d'antibiotiques aux résistances bactériennes. Les médianes sont calculées sur l'ensemble des établissements ayant participé aux rapports 2012 et 2013 du CCLIN Est [116].

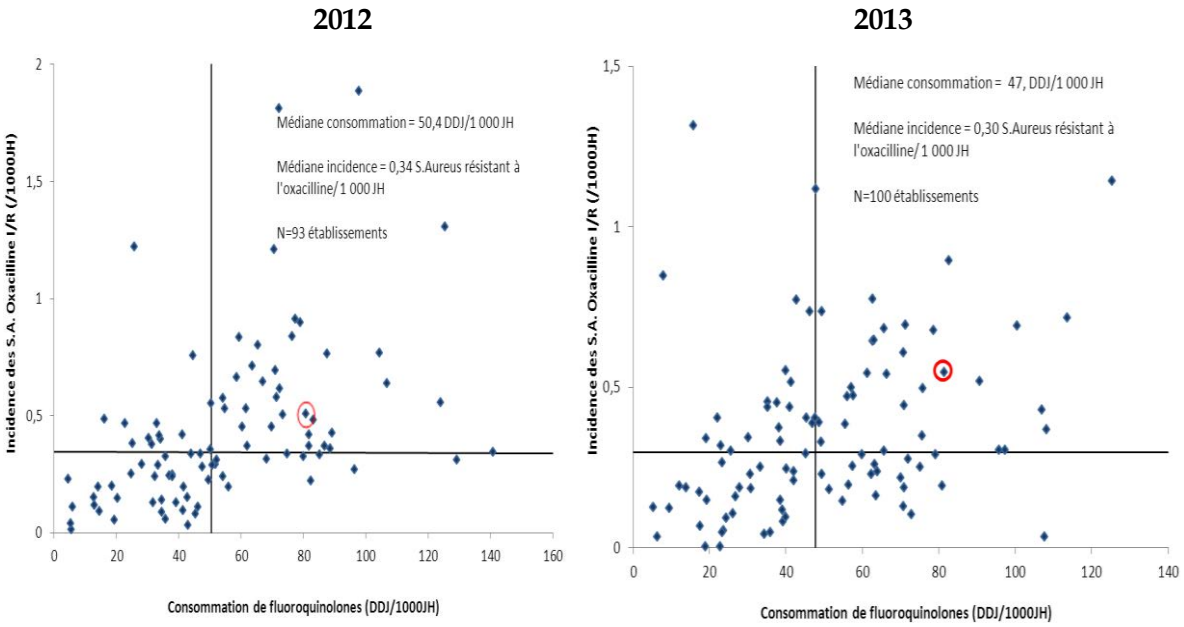


Figure 42 : *Consommation de fluoroquinolones et résistance de Staphylococcus aureus à l'oxacilline en 2012 et 2013*

Entre 2012 et 2013 il y a peu d'évolution (position stable) concernant l'utilisation des fluoroquinolones au CHRMT et le taux d'incidence des *Staphylococcus aureus* à l'oxacilline (**Figure 42**). Cependant, les diagrammes montrent une consommation élevée et un taux de résistance important.

La **Figure 43** met en évidence une consommation importante des C3G sur l'établissement et des résistances d'*Escherichia coli* au cefotaxime ou à la ceftriaxone. La situation évolue dans le sens d'une augmentation des consommations et des résistances entre 2012 et 2013. En 2013, le CHRMT s'éloigne davantage de la médiane.

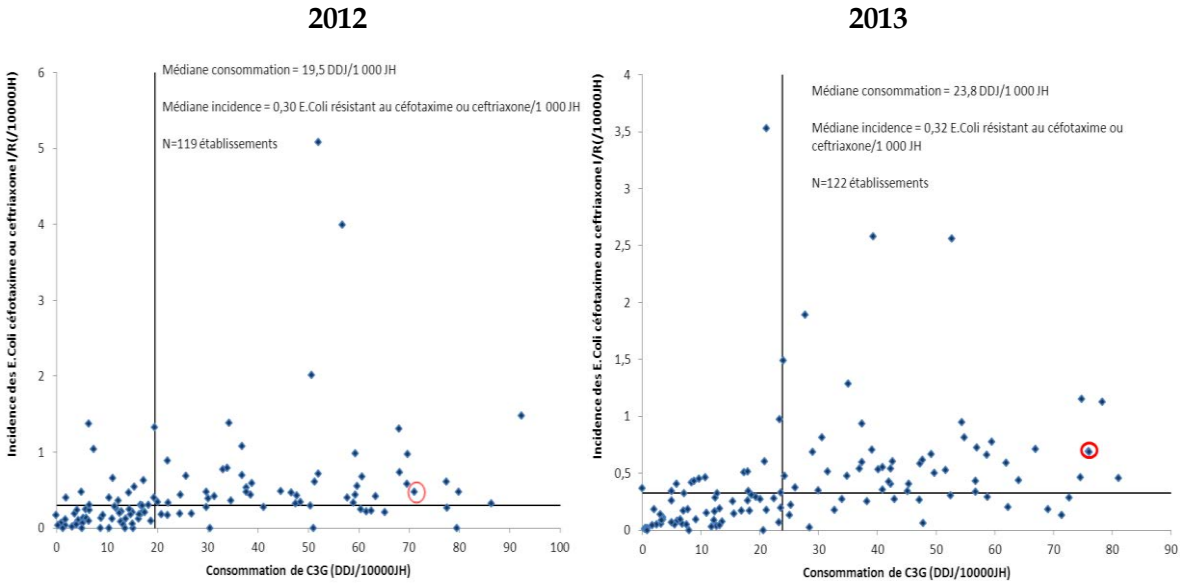


Figure 43 : *Consommation des C3G et résistance d'Escherichia coli au cefotaxime et à la ceftrixone en 2012 et 2013*

Concernant la résistance d'*Escherichia coli* à la ciprofloxacine la situation de 2012 est peu différente de celle de 2013. Les diagrammes montrent une consommation élevée et un taux de résistance important au regard des autres établissements (***Figure 44***).

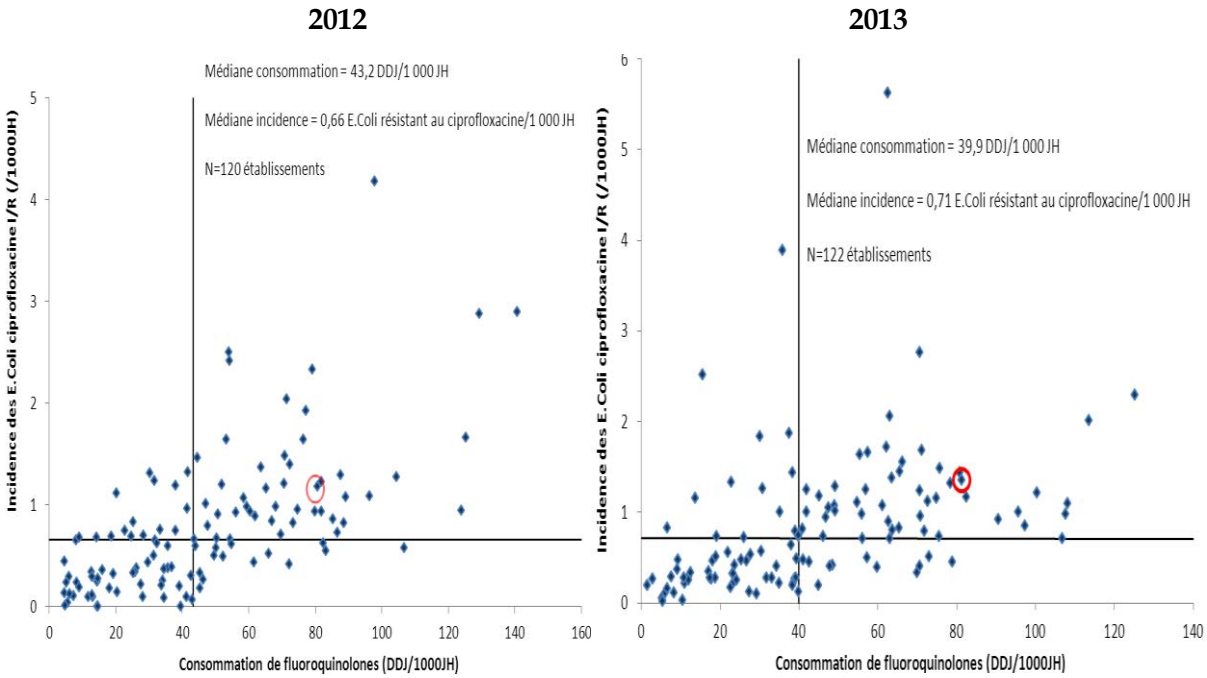


Figure 44 : *Consommation des fluoroquinolones et résistance d'Escherichia coli à la ciprofloxacine en 2012 et 2013*

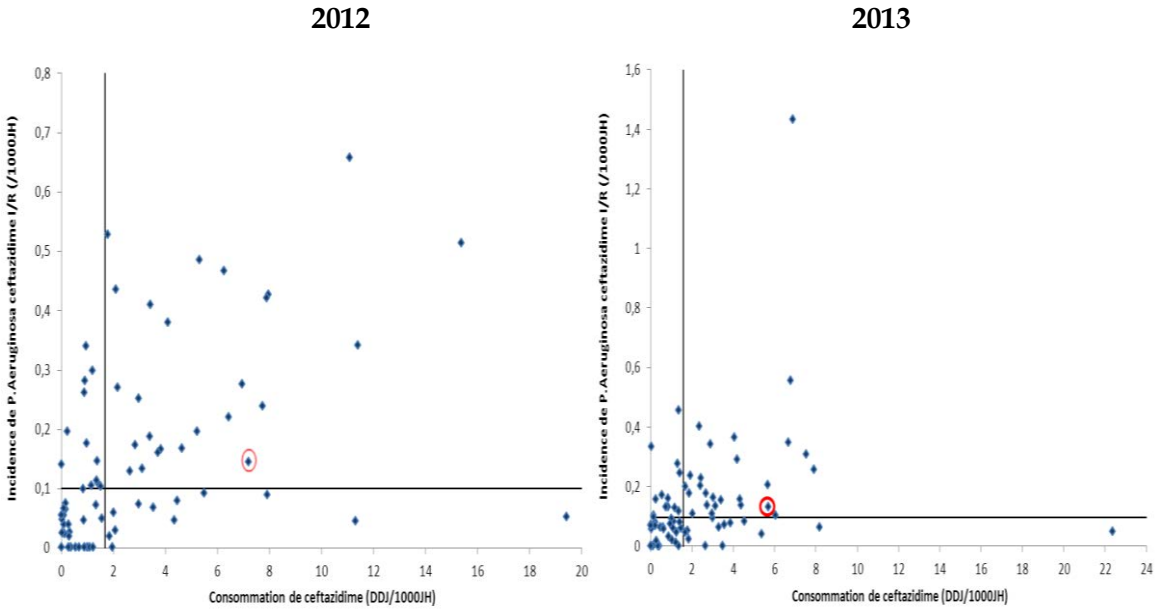


Figure 45 : *Consommation de la ceftazidime et résistance de Pseudomonas aeruginosa à la ceftazidime en 2012 et 2013*

D'après la **Figure 45**, la situation concernant le *Pseudomonas aeruginosa* et la ceftazidime semble s'améliorer en 2013 (rapprochement vers la médiane, diminution des consommations et de l'incidence de la résistance).

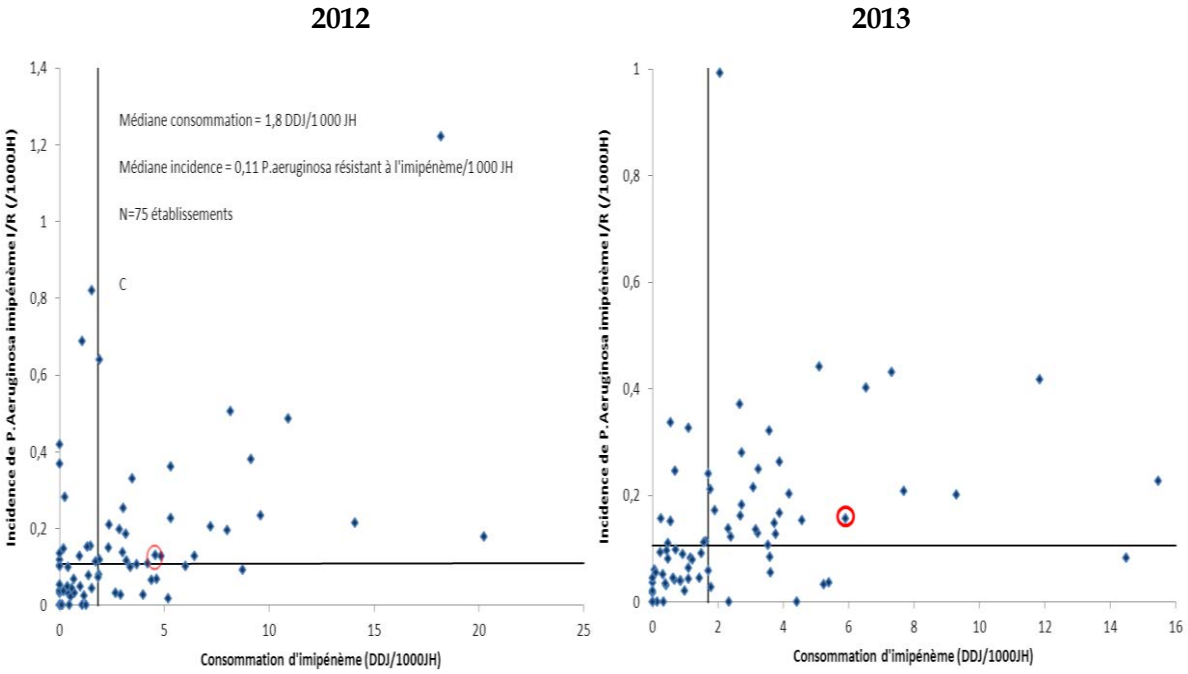


Figure 46 : *Consommation de l'imipenem et résistance de Pseudomonas aeruginosa à l'imipenem en 2012 et 2013*

La **Figure 46** met en évidence une aggravation concernant la position du CHRMT au niveau du diagramme en 2013 (augmentation des consommations d'imipenem sans évolution de l'incidence des résistances du *Pseudomonas aeruginosa*).

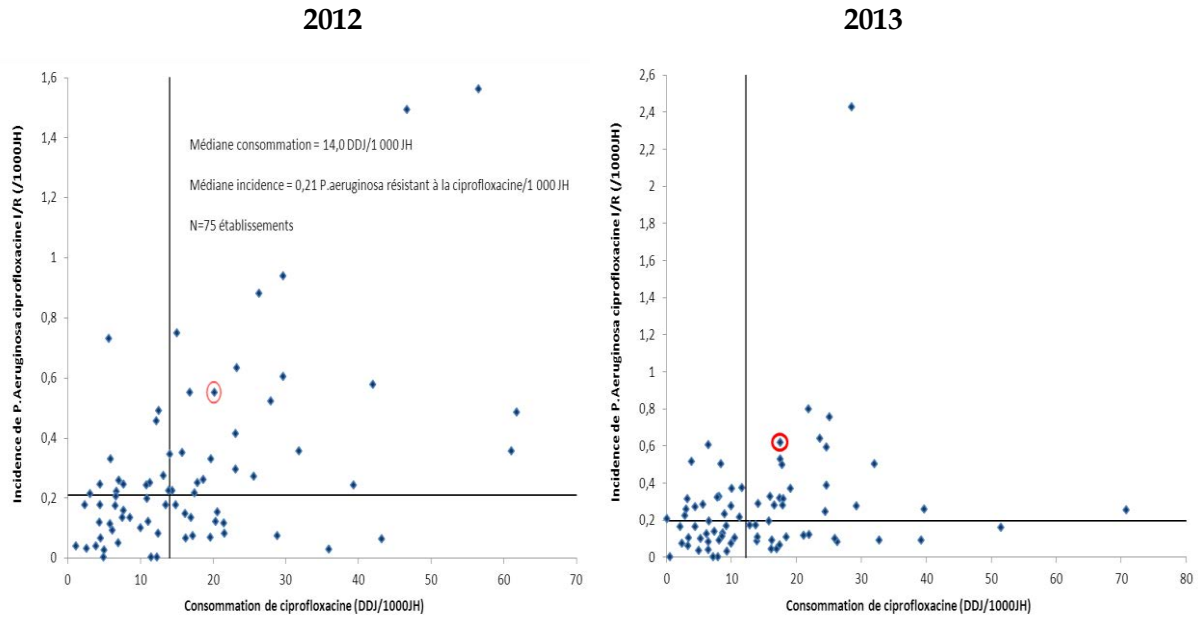


Figure 47 : *Consommation de la ciprofloxacine et résistance de Pseudomonas aeruginosa à la ciprofloxacine en 2012 et 2013*

Concernant le couple ciprofloxacine / *Pseudomonas aeruginosa* la situation n'évolue pas entre 2012 et 2013 (**Figure 47**).

Globalement, l'ensemble de ces diagrammes révèle une très forte incidence des résistances et des consommations d'antibiotiques au regard des autres établissements pour tous ces couples testés.

5.3.5. Analyse de sensibilité de l'indicateur de suivi de la consommation des antibiotiques

Analyse de tendance des consommations d'antibiotiques ces huit dernières années

Dans un premier temps, une analyse de tendance de la consommation globale des antibiotiques au CHRMT ces huit dernières années est présentée **Figure 48** (droite de régression).

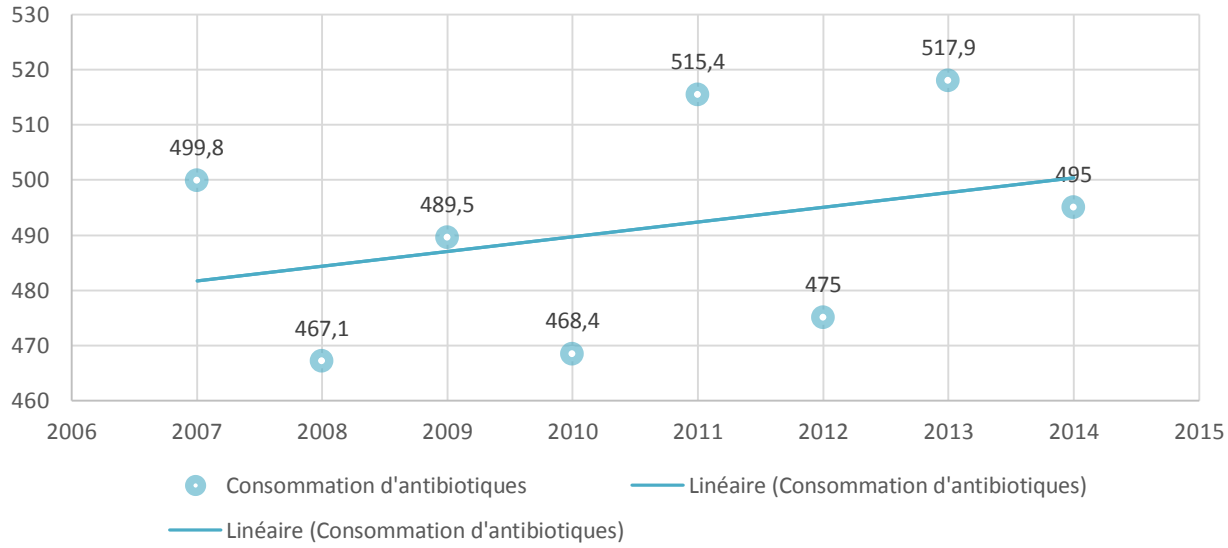


Figure 48 : *Analyse de tendance des consommations totales d'antibiotiques au CHRMT entre 2007 et 2014*

Malgré de nombreuses actions mises en place ces dernières années, la tendance de la consommation des antibiotiques au CHRMT est croissante (**Figure 48**).

Afin d'affiner cette analyse, le même processus (régression linéaire) peut être réalisé par période. Ces périodes ont été définies précédemment en **Figure 25** dans la synthèse des comptes rendus de CAI.

Analyse de tendance des consommations d'antibiotiques par périodes

La **Figure 49** montre une tendance à la hausse pour la première et la deuxième période. Malgré les actions et les travaux mis en place dans la première période, la tendance d'évolution de consommation des antibiotiques est croissante. La troisième période ne comporte qu'une valeur qui est à la baisse par rapport à celle de 2013 (**Figure 48**).

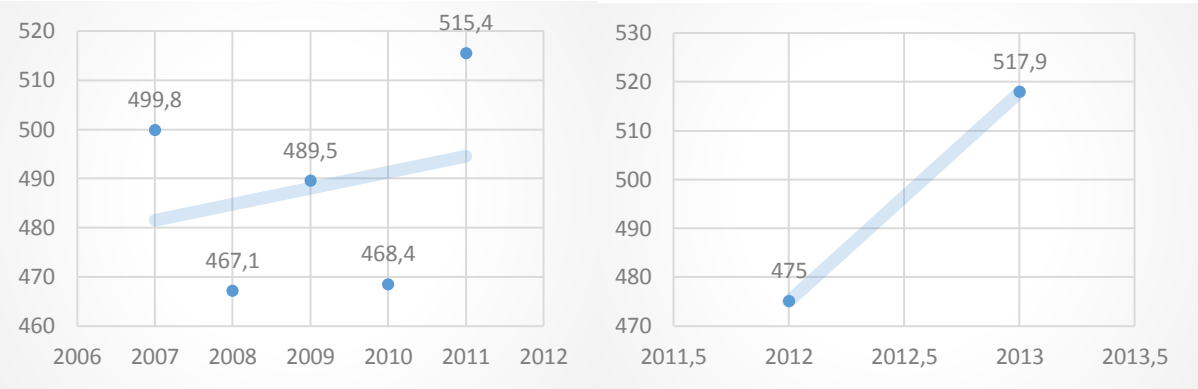


Figure 49 : *Analyse de tendance des consommations totales d'antibiotiques par périodes au CHRMT (période 1 à droite et 2 à gauche)*

En résumé, les tendances des consommations d'antibiotiques pour les périodes une et deux sont à la hausse. Néanmoins, la valeur unique de la consommation totale d'antibiotiques dans la période trois est en baisse.

L'analyse de la sensibilité (variation) des consommations d'antibiotiques se poursuit par des tests statistiques de comparaison de moyennes (Test de Student). Les tests statistiques suivants comparent les différentes périodes entre elles en utilisant comme indicateur les consommations d'antibiotiques en DDJ/1000JH pour chacune de ces périodes.

Comparaison des consommations d'antibiotiques entre les différentes périodes (1, 2 et 3)

Pour les tests suivants les consommations des antibiotiques ont été analysées par trimestre (les valeurs sont disponibles en **Annexe VI**)

Test t pour deux échantillons indépendants (période 1 et période 2) / Test bilatéral :

Tableau VI : *Tableau XLSTAT® de statistiques descriptives concernant la période 1 et la période 2*

Variable	Observations	Observations avec données manquantes	Observations sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Période 1	20	0	20	418,100	540,900	487,960	32,645
Période 2	8	0	8	458,800	555,900	496,300	32,242

Annexe VI : Période 1 : valeurs de T1, T2, T3 et T4 pour 2007, 2008, 2009, 2010 et 2011
Période 2 : valeurs de T1, T2, T3 et T4 pour 2012 et 2013

— H0 : La différence entre les moyennes est égale à 0

— Ha : La différence entre les moyennes est différente de 0

Distribution normale de X, $\sigma^2_1 = \sigma^2_2$, n_1 et $n_2 < 30$.

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :]-36,318 ; 19,638[

Différence	-8,340
t (Valeur observée)	-0,613
|t| (Valeur critique)	2,056
DDL	26
p-value (bilatérale)	0,545
alpha	0,05

Interprétation du test :

Étant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil alpha=0,05, l'hypothèse nulle H0 ne peut être rejetée. Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H0 alors qu'elle est vraie est de 54,54%.

Test t pour deux échantillons indépendants (période 2 et période 3) / Test bilatéral :

Tableau VII : *Tableau XLSTAT® de statistiques descriptives concernant la période 2 et la période 3*

Variable	Observations	Observations avec données manquantes	Observations sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Période 2	8	0	8	458,800	555,900	496,300	32,242
Période 3	4	0	4	488,000	499,500	494,975	5,222

Annexe VI: Période 2 : valeurs de T1, T2, T3 et T4 pour 2012 et 2013
Période 3 : valeurs de T1, T2, T3 et T4 pour 2014

— H0 : La différence entre les moyennes est égale à 0

— Ha : La différence entre les moyennes est différente de 0

Distribution normale de X, $\sigma^2_1 = \sigma^2_2$, n_1 et $n_2 < 30$.

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :]-35,688 ; 38,338[

Différence	1,325
t (Valeur observée)	0,080
|t| (Valeur critique)	2,228
DDL	10
p-value (bilatérale)	0,938
alpha	0,05

Interprétation du test :

Étant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil alpha=0,05, l'hypothèse nulle H0 ne peut être rejetée. Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H0 alors qu'elle est vraie est de 93,80%.

Les tests suivants ne permettent pas de montrer une différence significative entre les consommations d'antibiotiques malgré les différentes actions et travaux menés sur l'établissement au cours de ces périodes dans le cadre de la politique antibiotique.

Le suivi de la consommation totale des antibiotiques dans le temps est un indicateur macroscopique qui ne permet pas d'évaluer la politique antibiotique en général.

Cette même analyse est réalisée en fonction des différents EPP menés à l'échelle de l'établissement :

- EPP sur les fluoroquinolones (2 tours),
- EPP sur les carbapénèmes (3 tours).

L'EPP sur les antibiotiques communautaires : amoxicilline acide clavulanique, ceftriaxone, cefotaxime n'a pas pu être analysé car le recul après le premier tour est insuffisant.

Comparaison des consommations d'antibiotiques avant et après les travaux d'EPP menés sur l'établissement

Test t pour deux échantillons indépendants (avant et après le 1er tour d'EPP sur les fluoroquinolones) / Test bilatéral :

Tableau VIII : *Tableau XLSTAT® de statistiques descriptives (avant et après le 1er tour d'EPP sur les fluoroquinolones*

Variable	Observations	Observations avec données manquantes	Observations sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Avant 1e tour (FQ)	4	0	4	93,000	103,500	99,150	4,493
Après 1e tour (FQ)	4	0	4	83,700	105,500	92,575	9,555

Annexe VI : Avant 1er tour : valeurs pour T1, T2, T3 et T4 pour 2007 FQ = fluoroquinolones
Après 1er tour : valeurs pour T2, T3, T4 2008 et T1 2009

— H0 : La différence entre les moyennes est égale à 0

— Ha : La différence entre les moyennes est différente de 0

Distribution normale de X, $\sigma^2_1 = \sigma^2_2$, n_1 et $n_2 < 30$

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :]-6,346 ; 19,496[

Différence	6,575
t (Valeur observée)	1,245
|t| (Valeur critique)	2,448
DDL	6
p-value (bilatérale)	0,259
alpha	0,05

Interprétation du test :

Étant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil alpha=0,05, l'hypothèse nulle H0 ne peut être rejetée. Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H0 alors qu'elle est vraie est de 25,94%.

Test t pour deux échantillons indépendants (avant et après le 2ème tour d'EPP sur les fluoroquinolones) / Test bilatéral :

Tableau IX : *Tableau XLSTAT® de statistiques descriptives (avant et après le 2ème tour d'EPP sur les fluoroquinolones*

Variable	Observations	Observations avec données manquantes	Observations sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Avant 2e tour (FQ)	4	0	4	83,700	105,500	92,575	9,555
Après 2e tour (FQ)	21	0	21	66,900	103,600	85,276	11,071

Annexe VI : Avant 2ème tour : valeurs pour T2, T3, T4 2008 et T1 2009 FQ = fluoroquinolones

Après 2ème tour : valeurs pour T2, T3, T4 2008 et T1, T2, T3, T4 pour 2009 à 2014

— H0 : La différence entre les moyennes est égale à 0

— Ha : La différence entre les moyennes est différente de 0

Distribution normale de X, $\sigma^2_1 = \sigma^2_2$, n_1 et $n_2 < 30$

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :]-4,985 ; 19,583[

Différence	7,299
t (Valeur observée)	1,229
|t| (Valeur critique)	2,069
DDL	23
p-value (bilatérale)	0,231
alpha	0,05

Interprétation du test :

Étant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil alpha=0,05, l'hypothèse nulle H0 ne peut être rejetée. Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H0 alors qu'elle est vraie est de 23,14%.

Test t pour deux échantillons indépendants (avant et après les deux tours d'EPP sur les fluoroquinolones) / Test bilatéral :

Tableau X : *Tableau XLSTAT® de statistiques descriptives (avant et après les 2 tours d'EPP sur les fluoroquinolones*

Variable	Observations	Observations avec données manquantes	Observations sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Avant 1e tour	4	0	4	93,000	103,500	99,150	4,493
Après 2e tour	21	0	21	66,900	103,600	85,276	11,071

Annexe VI : Avant les 2 tours : valeurs pour T1, T2, T3 et T4 pour 2007

Après les 2 tours : valeurs pour T2, T3, T4 2008 et T1, T2, T3, T4 pour 2009 à 2014

- H0 : La différence entre les moyennes est égale à 0
- Ha : La différence entre les moyennes est différente de 0

Distribution normale de X, $\sigma^2_1 = \sigma^2_2$, n_1 et $n_2 < 30$

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :]2,080 ; 25,667[

Différence	13,874
t (Valeur observée)	2,434
|t| (Valeur critique)	2,069
DDL	23
p-value (bilatérale)	0,023
alpha	0,05

Étant donné que la p-value calculée est inférieure au niveau de signification alpha=0,05, l'hypothèse nulle H0 doit être rejetée et il faut retenir l'hypothèse alternative Ha. Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H0 alors qu'elle est vraie est de 2,31%.

Les tests comparant les consommations avant et après chaque tour concernant l'EPP sur les fluoroquinolones ne permettent pas de montrer une différence significative.

Cependant le test comparant les consommations avant et après les deux tours d'EPP met en évidence une différence significative. Il y a eu une baisse dans les consommations de fluoroquinolones sur ces deux périodes.

Test t pour deux échantillons indépendants (avant et après les deux premiers tours d'EPP sur les carbapénèmes) / Test bilatéral :

Les deux premiers tours d'EPP sur les carbapénèmes ont été regroupés car la durée séparant les deux tours était trop courte et elle ne permettait pas une analyse séparée en fonction des trimestres. Les consommations recueillies s'arrêtant au trimestre 4 de 2014, le troisième tour d'EPP n'a pas pu être étudié par un test statistique.

Tableau XI : *Tableau XLSTAT® de statistiques descriptives (avant et après les 2 tours d'EPP sur les carbapénèmes*

Variable	Observations	Observations avec données manquantes	Observations sans données manquantes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Avant les 2 tours	15	0	15	2,200	8,800	4,293	1,745
Après les 2 tours	11	0	11	3,400	8,600	5,836	1,539

Annexe VI : Avant les 2 tours : valeurs de T1 2007 à T3 2010
Après les 2 tours : valeurs de T4 2011 à T2 2014

- H0 : La différence entre les moyennes est égale à 0
- Ha : La différence entre les moyennes est différente de 0

Distribution normale de X, $\sigma^2_1 = \sigma^2_2$, n_1 et $n_2 < 30$

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :]-2,905 ; -0,181[

Différence	-1,543
t (Valeur observée)	-2,338
|t| (Valeur critique)	2,064
DDL	24
p-value (bilatérale)	0,028
alpha	0,05

Interprétation du test :
Étant donné que la p-value calculée est inférieure au niveau de signification alpha=0,05, l'hypothèse nulle H0 doit être rejetée et il faut retenir l'hypothèse alternative Ha. Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H0 alors qu'elle est vraie est de 2,80%.

Le même constat que pour le test des fluoroquinolones avant le premier et après le deuxième tour d'EPP peut être fait (différence significative). Cependant, il y a eu une hausse significative dans les consommations de carbapénèmes après les deux tours d'EPP.

L'indicateur de suivi des consommations des antibiotiques ramené à une famille ou une molécule semble plus sensible que lors du suivi des consommations globales des antibactériens sur l'établissement.

5.3.6. Analyse de la sensibilité de l'indicateur ICATB/ICATB2

D'après la **Figure 26** vue précédemment le score ICATB atteint 19/20 en 2008 et n'évolue plus les années suivantes malgré de nombreuses actions et travaux menés au CHRMT. Le point manquant concerne la prescription totale du médicament informatisée (action en cours de mise en place).
En 2014, le CHRMT recrute un infectiologue dédié au conseil thérapeutique et diagnostique en antibiothérapie et met en place une équipe opérationnelle d'infectiologie composée notamment d'infectiologues, de bactériologistes et de pharmaciens afin de répondre aux nouveaux items de l'ICATB2. Le score ICATB 2 est à 95/100 (19/20) soit déjà presque à son maximum.

Par conséquent, cet indicateur manque de sensibilité, il ne permet pas d'évaluer la politique antibiotique ainsi que la juste prise en charge du patient (une fois les objectifs atteints l'ICATB/ICATB2 n'évolue plus dans le temps). Cependant il est utile pour tracer une feuille de route concernant l'OMA à mener dans les ES au sujet de la politique antibiotique.

5.4 **Discussion et perspectives**

Le CHRMT possède différents acteurs institutionnels impliqués dans cette politique (CME, COMEDIMS, CAI, EOH). La CAI se réunit réglementairement en moyenne deux à trois fois par an.

Au niveau régional, l'établissement participe au réseau Antibiolor. Cette collaboration est importante car elle permet un dynamisme supplémentaire avec la participation, à des travaux à l'échelle régionale, à la mise à jour et à la diffusion du référentiel Antibioguide et elle permet l'ouverture sur des discussions autour des anti-infectieux avec les différents professionnels de santé qui composent ce réseau (médecins, infectiologues, pharmaciens, microbiologistes).

Le recueil des données qualitatives (comptes rendus de CAI, rapports de certification, entretiens semi-directif) a été essentiel dans ce travail pour permettre :

- de faire un état des lieux de la politique antibiotique entreprise au CHRMT au regard des exigences réglementaires et de la politique antibiotique menée au niveau régionale, nationale et internationale,
- d'organiser spécifiquement cette politique par périodes en fonction des différents travaux et actions menées,
- d'affiner et de guider l'analyse des données chiffrées telles que les scores ICATB/ICATB2, les consommations d'antibiotiques, les résistances bactériennes et l'analyse de la sensibilité (variation) des indicateurs ICATB/ICATB2 et de suivi des consommations au regard de la politique antibiotique menée sur l'établissement,
- de comprendre et de discuter plus facilement les résultats.

Les entretiens semi-directifs se sont révélés très intéressants car ils ont permis une évaluation qualitative de la politique en interrogeant des professionnels de santé de spécialités différentes ainsi que des acteurs institutionnels ou non. Le ressenti personnel de chaque personne interrogée s'est révélé très informatif. Ces entretiens ont permis de mettre en avant les points positifs comme par exemple la bonne dynamique et la disponibilité des acteurs institutionnels de la politique antibiotique, certains points à améliorer comme la redescente des informations auprès des cliniciens des actions décidées en CAI ainsi que le manque de

formation et d'autres points négatifs comme les problèmes liés à la remontée des antibiogrammes dans le logiciel DxCare®.

L'harmonisation des pratiques et des conseils autour des anti-infectieux n'est pas simple dans un établissement multisite. De plus, les remaniements du fichier de structure de l'établissement au cours des dernières années ont compliqué l'analyse des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes (création/modification/suppression d'UF) occasionnant dans certaines situations des pertes de données (groupe divers des prélèvements bactériologiques n'étant pas attribué à une UF en particulier).

L'analyse des données de consommation a été facilitée par la base de données ConsoRes qui permet de suivre sans délai, l'évolution des consommations d'antibiotiques au cours du temps, en fonction des différentes familles, classes ou molécules antibiotiques.

Cependant, la volonté de vouloir intégrer les données de 2014 (arrivée du référent en infectiologie) a imposé un recueil de données délicat concentré sur une très courte période (2 mois). Le CHR a réalisé une économie de 200 000 euros en 2014 concernant les anti-infectieux, par conséquent, il était intéressant de prendre en compte l'arrivée de ce référent dans l'évaluation de cette politique antibiotique sur une année complète.

L'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens sont le résultat d'une pression sélective exercée par les antibiotiques et de la transmission de bactéries résistantes [5]. Ce travail de thèse a donc permis de dresser différents bilans concernant l'évolution des résistances bactériennes, les consommations d'antibiotiques, les scores ICATB/ICATB2 enfin les actions et les travaux menés dans le cadre de la politique de juste utilisation des antibiotiques.

5.4.1. Bilan concernant les résistances bactériennes aux antibiotiques associées aux consommations d'antimicrobiens

Les analyses précédentes ont permis de faire le constat suivant concernant la surveillance des BMR du réseau BMR-RAISIN au CHRMT :

— stabilité de la densité d'incidence du SARM ces douze dernières années,

— forte augmentation de la densité d'incidence des EBLSE (facteur 32 entre 2002 et 2014).

Les diagrammes de Monnet ont permis de montrer un haut niveau de résistance et une forte consommation pour les couples suivants :

— *Staphylococcus aureus* et résistance à l'oxacilline au regard de la consommation des fluoroquinolones,
— *Escherichia coli* et résistance au cefotaxime et à la ceftriaxone au regard de la consommation des C3G,
— *Escherichia coli* et résistance à la ciprofloxacine au regard de la consommation des fluoroquinolones,
— *Pseudomonas aeruginosa* et résistance à la ceftazidime au regard de sa consommation,
— *Pseudomonas aeruginosa* et résistance à la ciprofloxacine au regard de sa consommation,
— *Pseudomonas aeruginosa* et résistance à l'imipenem au regard de sa consommation.

Cependant il faut rester vigilant sur ces résultats car ils sont macroscopiques (comparaison avec plusieurs structures de soins différentes en termes d'activité médicale). Actuellement, le système d'information et l'organisation mise en place au niveau de l'établissement ne sont pas conçus pour permettre un suivi des résistances bactériennes par trimestres et par UF (réalisation des diagrammes de Monnet impossible dans ConsoRes). L'item de l'ICATB2 (ATBA8 du **Tableau II**) portant sur le croisement des données de consommation aux données de résistance est peu précis. Malgré une analyse très macroscopique concernant ce croisement de données au niveau de l'établissement l'item apparaît comme validé même si de nombreuses améliorations seraient essentielles à apporter afin d'affiner le suivi de ces deux paramètres ensembles.

Malgré une épidémie d'*Acinetobacter* multi-résistant en réanimation ayant nécessité la fermeture temporaire du service pour désinfection totale des locaux il y a quelques années, l'écologie de l'établissement ressentie par les hygiénistes et les microbiologistes reste plutôt favorable. L'énergie dépensée autour des précautions d'hygiène et de l'utilisation des antibiotiques paraissent favorables.

Plusieurs études suggèrent que l'exposition aux fluoroquinolones pourrait influencer la résistance du *Staphylococcus aureus* à la méthicilline [117], [118]. De plus, l'exposition des patients à des concentrations sub-inhibitrices de la ciprofloxacine serait associée à une augmentation de l'adhésion et du portage de SARM [119]. De nombreux auteurs préconisent donc de limiter l'utilisation des fluoroquinolones aux situations le nécessitant et de contrôler la durée des traitements [120].

Ces dernières années au CHRMT les consommations des fluoroquinolones n'ont cessé de diminuer (baisse de consommation d'environ 30% montrant 99 DDJ/1000JH en 2007 et 69,4 DDJ/1000JH en 2014) et la résistance du *Staphylococcus aureus* à la méthicilline reste maîtrisée et stable. De plus, le premier et le deuxième tour d'EPP portant sur les fluoroquinolones montrent respectivement une indication conforme des prescriptions de 29 et de 4%. Dans l'ensemble les fluoroquinolones sont bien employées au CHRMT.

En revanche le constat est plus lourd concernant les bactéries EBLSE. Contrairement au SARM, les EBLSE sont plus difficiles à contrôler du fait de leur localisation communautaire et hospitalière. Les Entérobactéries sont présentes dans le tube digestif de chacun d'entre nous, qu'elles soient sensibles ou résistantes aux antimicrobiens ou qu'elles soient ou non responsables d'infections. Cette famille constitue un réservoir de taille très important. Les EBLSE sont susceptibles d'être disséminées entre les patients et de contaminer l'environnement. Leur diffusion est donc fortement liée au péril fécal. Le rôle de l'EOHH par le biais des précautions standard (comme par exemple l'hygiène des mains, la blouse de protection, le port de gants, les prélèvements biologiques, la gestion des surfaces et du matériel, le circuit du linge et les déchets), de la détection précoce des porteurs lors de leur admission à l'hôpital, de l'isolement des patients provenant de l'étranger et des patients porteurs, concoure à limiter cette dissémination.

Le recrutement des patients à l'hôpital est un phénomène aléatoire sur lequel il est impossible d'agir sans procéder à de la discrimination. De plus en plus de patients sont porteurs d'EBLSE avant d'être hospitalisés. Il est donc fondamental de maintenir un juste usage des antibiotiques et de bonnes mesures d'hygiènes. La lutte contre l'émergence et la diffusion des souches d'entérobactéries résistantes aux antibiotiques passe également par une meilleure et moindre utilisation des antibiotiques.

Un récent article met en avant certaines associations d'antibiotiques pouvant favoriser des résistances (amoxicilline acide clavulanique et résistance de l'*Enterobacter cloacae* au cefotaxime, ofloxacine/ciprofloxacine et haut niveau de sélection de résistances, ceftriaxone et résistance d'*Escherichia coli*). Pour le *Pseudomonas aeruginosa* la ceftazidime est moins sélectionnante que les carbapénèmes ou la ciprofloxacine [109].

Les consommations du cefotaxime sont relativement stables au CHRMT ces dernières années et bien inférieures à celles de la ceftriaxone qui sont de plus en plus importantes (27,3 DDJ/1000JH en 2007 et 57,3 DDJ/1000JH en 2014). Il serait intéressant pour l'avenir de préférer, quand la situation clinique s'y prête, le cefotaxime à la ceftriaxone pour limiter l'émergence des *Escherichia coli* BLSE. L'EPP réalisé en février 2014 concernant les antibiotiques communautaires montre des taux de conformité des prescriptions relativement élevés (69% pour l'amoxicilline/acide clavulanique, 69% pour la ceftriaxone et 90% pour le cefotaxime à 90%). Un deuxième tour est prévu concernant cette évaluation afin d'augmenter la qualité et la pertinence de la prescription de ces antibiotiques.

En France *Pseudomonas aeruginosa* est la troisième bactérie nosocomiale la plus fréquente. Un article publié en 2011, montre que l'émergence des résistances chez *Pseudomonas aeruginosa* serait liée à une trop forte utilisation des fluoroquinolones (ciprofloxacine) et de l'imipenem [121].

Le premier, deuxième et troisième tour d'EPP portant sur les carbapénèmes révèlent respectivement 20, 10 et 8,6% de prescriptions non conformes au CHRMT. Pourtant depuis ces huit dernières années, la tendance des consommations des carbapénèmes est à la hausse. Le maintien du dynamisme autour de cette famille d'antibiotiques paraît donc essentiel pour préserver les ressources du futur et éviter la pression de sélection et l'émergence de nouvelles résistances. De plus, le contrôle des prescriptions de carbapénèmes depuis 2014 par l'infectiologue (appartenance à la liste des antibiotiques à prescription restreinte) permet un encadrement supplémentaire.

Pour finir, le fait de limiter le rendu des antibiogrammes paraît intéressant car il semble que les antibiotiques soient souvent prescrits pour traiter des prélèvements plutôt que des infections ce qui devrait être l'inverse. Cette mesure concoure à la limitation de la prescription des antibiotiques.

5.4.2. Bilan concernant les consommations d'antibiotiques

Les données bibliographiques précédentes ont permis de montrer une consommation des antimicrobiens en France supérieure à la consommation moyenne en Europe. Même si le système de santé français est difficilement comparable, le niveau élevé de la consommation est très préoccupant. De plus, la comparaison des établissements entre eux offrent une vision très macroscopique (comparaison de structures de santé n'ayant pas la même activité médicale, ni les mêmes moyens en termes de politique antibiotique).

Ces dernières années les données de consommations totales des antibiotiques au CHRMT sont restées dans une fourchette assez étroite avec un minimum à 467,1 DDJ/1000JH en 2008 et un maximum de 517,9 DDJ/1000JH en 2013. De nombreuses familles comme les macrolides, les pénicillines, les glycopeptides, les imidazolés sont restées globalement stables. En revanche les familles des tétracyclines, des sulfamides, des aminosides et la classes des autres antibiotiques ont évolué à la hausse (tétracyclines : 1,3 DDJ/1000JH en 2007, 0,8 DDJ/1000JH en 2009 et 9,3 DDJ/1000JH en 2014 ; sulfamides : 4,7 DDJ/1000JH en 2007 et 9,7 DDJ/1000JH en 2014 ; aminosides : 6,7 DDJ/1000JH en 2007 et 12,1 DDJ/1000JH).

Le suivi des consommations totales à l'échelle de l'établissement est cependant utile pour suivre de façon macroscopique l'évolution des tendances afin d'initier des interventions ciblées et de préconiser des nouveaux travaux ou EPP. Les professionnels de santé sont les acteurs principaux de la mise en œuvre de la stratégie de bonne utilisation des antibiotiques. Par conséquent, l'évaluation de leurs pratiques permet de concourir à la qualité des prescriptions et à la juste prise en charge du patient [122].

D'après les entretiens semi-directifs, les prescripteurs avouent pratiquer la désescalade thérapeutique plus favorablement entre deux sous familles différentes d'antibiotiques (pénèmes vers pénicilline ou céphalosporine) mais difficilement au sein d'une même sous famille (amoxicilline acide clavulanique vers amoxicilline ou encore imipenem vers ertapenem). Par conséquent, de nombreuses perspectives peuvent être envisagées pour améliorer la désescalade thérapeutique.

Le suivi des consommations par spécialités médicales est intéressant car il offre une répartition différente en fonction des secteurs d'activité. Les services de soins les plus

consommateurs au CHRMT sont les services de réanimation (minimum à 1111,1 en 2008 et maximum à 1353,3 DDJ/1000JH en 2009) et d'hématologie (minimum à 1134,1 en 2009 et maximum à 1417,4 DDJ/1000JH en 2007). La présence des pharmaciens, des hygiénistes, des infectiologues, des microbiologistes dans ses spécialités comme il en est le cas au CHRMT est importante pour conserver un bon usage des antibiotiques et limiter l'émergence des résistances bactériennes. De nombreux auteurs mettent en exergue l'importance d'une présence pharmaceutique dans les services de soins [123], [124].

Les professionnels interrogés dans le cadre des entretiens semi-directifs ont souvent mis en avant la nécessité du contact et du relationnel avec les différents acteurs de la politique antibiotique. Pour une bonne dynamique, il apparaît donc nécessaire d'occuper le terrain. Les médecins ont également fait très souvent la demande d'un rapport semestriel ou annuel propre à leur service comportant les consommations des antibiotiques et les résistances bactériennes dans le but d'adapter leurs pratiques. Des actions ciblées pourraient être proposées en fonction des différentes spécialités médicales afin de concourir à un meilleur usage des antibiotiques.

Dans les services de gériatrie les consommations de C3G, de glycopeptides et de carbapénèmes ont une tendance à la hausse (pour les carbapénèmes 0,9 DDJ/1000JH en 2007 et 7 DDJ/1000JH en 2012, pour les C3G 71,1 DDJ/1000JH en 2007 et 142 DDJ/1000JH en 2013 et pour les glycopeptides (1,3 DDJ/1000JH en 2007 et 7,7 DDJ/1000JH en 2013). L'utilisation de la ceftriaxone versus cefotaxime est beaucoup plus facile chez la personne âgée (adaptation au rein facile, manque de voie d'abord).

En pneumologie l'utilisation des fluoroquinolones a fortement diminué ces dernières années, cependant les consommations de C3G, de glycopeptides et de carbapénèmes sont à la hausse.

Ces différents constats montrent une évolution différente des consommations en fonction des spécialités médicales. De plus, la possibilité de pouvoir suivre dans ConsoRes, les consommations d'antibiotiques par trimestre est très utile pour l'interprétation saisonnière des consommations (période virale importante sur les mois d'hiver). Depuis l'arrivée du référent infectiologue sur l'établissement en 2014, les consommations d'antibiotiques totales et pour certaines familles d'antibiotiques (carbapénèmes, autres antibiotiques,

céphalosporines) ont amorcé une diminution. Par conséquent, il serait intéressant d'observer si cette baisse de consommation se pérennise en 2015 (**Figure 27** et **Figure 28**).

5.4.3. Bilan concernant l'évaluation de la politique et de la sensibilité des indicateurs (consommation des antibiotiques et ICATB/ICATB2)

L'ICATB correspond au niveau d'engagement d'un ES dans les stratégies d'optimisation concernant l'efficacité des traitements antibiotiques. Il décrit l'organisation mise en place pour promouvoir l'usage rationnel des antibiotiques et contribue à la maîtrise des résistances bactériennes. Au CHRMT, le score ICATB est à 12 en 2006, 17 en 2007 et il atteint 19/20 en 2008 puis se stabilise. Néanmoins, depuis 2008, de nombreuses actions et travaux ont été menés au CHRMT. De plus un article en 2010 a mis en évidence l'absence de relation directe quantitative entre un score ICATB1 élevé et une consommation antibiotique basse [125]. Par conséquent, l'indicateur ICATB/ICATB2 manque de sensibilité et ne permet pas d'évaluer la politique antibiotique ainsi que la juste prise en charge du patient une fois que les points sont atteints. Mais cet indicateur permet de donner un cadre et une feuille de route pour guider les actions à entreprendre.

Le plan d'actions 2014-2016 concernant le bon usage des antibiotiques dans le cadre de l'indicateur ICATB2 est :

- d'organiser la procédure d'alerte pour la réévaluation de l'antibiothérapie dans DxCare® (item ATBO4),
- de former et de sensibiliser au bon usage des antibiotiques (item ATBM6),
- d'organiser la prescription/dispensation des antibiotiques à suivi particulier (item ATBA1),
- de formaliser les modalités de contrôle/réévaluation des prescriptions d'antibiotiques à 72h et à 7 jours (item ATBA4),
- d'améliorer la confrontation des données de surveillance de consommation à celles de la résistance aux antibiotiques (item ATBA8),
- d'évaluer le bon usage des antibiotiques en proposant de nouveaux travaux et EPP (item ATBA11).

Les étapes de recueils qualitatifs dans ce travail ont permis de dresser un schéma récapitulatif, par périodes, des grandes actions menées dans le cadre de la politique

antibiotique de l'établissement. Plusieurs tests statistiques (tests de Student de comparaison de deux moyennes) ont été effectués. Les premiers tests comparant les consommations des antibiotiques en fonction des différentes périodes n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative. Malgré les différentes actions et travaux menés sur l'établissement au cours de ces périodes dans le cadre de la politique antibiotique, les consommations antibiotiques n'ont pas évolué.

De plus, les tests comparant les consommations avant et après chaque tour d'EPP sur les fluoroquinolones ne montrent pas de différence significative. Pourtant, les résultats de l'EPP dévoilent une évolution à la baisse des non conformités d'indications passant de 29 à 4%.

Malgré tout, lors des tests statistiques une différence significative est observée entre les moyennes comparant les consommations avant et après les deux tours d'EPP sur les fluoroquinolones et sur les carbapénèmes. Les travaux menés sur l'établissement montrent un impact positif sur les pratiques médicales de prescription (augmentation des conformités d'indications). Cependant, cet impact ne se répercute pas forcément sur les consommations d'antibiotiques. En effet, une baisse significative de la consommation des fluoroquinolones après deux tours d'EPP est observée mais le constat inverse est constaté pour les carbapénèmes (moyenne des consommations des carbapénèmes avant le premier tour inférieure à celle des consommations après le deuxième tour. Une juste prescription ne sous-entend pas forcément une moindre prescription.

Par conséquent, l'indicateur de suivi des consommations manque de sensibilité et reste un indicateur macroscopique pour évaluer la politique antibiotique. Le suivi de cet indicateur ne renseigne pas sur les pratiques cliniques telles que les durées de traitement ou les indications des antibiotiques et il ne fournit dès lors que peu d'informations sur l'adéquation des prescriptions. Ce même constat a été évoqué dans la littérature, les années précédentes [55], [126].

Un nouvel indicateur composite, comme par exemple la mesure du taux de recours à un infectiologue et de son taux d'intervention, pourrait être suggéré pour mettre en évidence la qualité des prescriptions et la juste prise en charge du patient.

5.4.4. Perspectives évoquées lors des entretiens

Les entretiens semi-directifs ont permis de mettre l'accent sur différents points à améliorer ou à proposer pour maintenir une bonne dynamique de la politique antibiotique au CHRMT comme par exemple le rendu systématique des clairances à la créatinine afin de faciliter l'adaptation des antibiotiques à la fonction rénale, la proposition de nouvelles EPP, de retours d'expériences ou de nouvelles revues de dossiers et la création d'une *newsletter* pour faciliter la redescente des informations décidées en CAI et la diffusion d'actualités.

Un travail sur la révision du circuit de l'antibioprophylaxie avec la montée de l'informatisation va être également entrepris sur l'établissement.

Comme il a été évoqué durant ces entretiens, de futurs travaux pourraient être proposés concernant :

- le devenir des prescriptions d'antibiotiques après le passage aux urgences « sont-elles réévaluées et au bout de combien de temps ? »,
- le traitement des patients porteurs d'une sonde urinaire,
- les stratégies d'antibiothérapie pour les patients hospitalisés dans les services d'hématologie,
- le travail à réitérer sur le délai entre l'injection de l'antibioprophylaxie et l'incision au bloc opératoire.

La proposition de nouvelles formations pourraient être suggérées :

- des staffs antibiotiques ciblés sur les situations cliniques fréquemment rencontrées au sein de leur US (la place de l'antibiothérapie n'étant pas la même dans toutes les spécialités médicales),
- des formations à la lecture des antibiogrammes et aux subtilités d'interprétation (groupe d'Entérobactéries, mécanismes de résistances),
- des formations à l'utilisation des aminosides et des glycopeptides (dosages, adaptation des posologies ;
- la formation des internes à leur arrivée pourrait être réalisée sous la forme d'un quizz, qcm ou mise en situation anonyme pour évaluer le niveau de la « fournée »

d'internes en début de semestre avec une cotation sur 20. Une formation cognitive pourrait ensuite être proposée (*e-learning*) avant de réaliser une seconde évaluation,

— la proposition d'une plateforme *e-learning* disponible à tout moment pour ceux qui le souhaitent.

CONCLUSION

Afin de préserver les ressources du futur et d'éviter l'émergence et la dissémination des bactéries multirésistantes, il est essentiel de promouvoir un usage rationnel des antibiotiques. Ce bon usage doit être cohérent avec une juste prise en charge du patient et une pertinence des prescriptions.

Ce travail de thèse a permis de montrer que les indicateurs (suivi des consommations, ICATB/ICATB2) mis à disposition des établissements de santé sont utiles et nécessaires mais présentent des limites. En effet, ils ne permettent pas de mettre en évidence la qualité des prescriptions d'antibiotiques. Une meilleure prescription ne sous-entend pas forcément une moindre prescription pour exemple la désescalade thérapeutique ne diminue pas les consommations pourtant elle est favorable d'un point de vue écologique. Néanmoins, limiter l'utilisation des antibiotiques permet d'éviter l'émergence des résistances bactériennes par la pression de sélection.

Le recrutement des patients à l'hôpital est un phénomène aléatoire sur lequel il est impossible d'agir sans procéder à de la discrimination. De multiples facteurs interfèrent dans le juste usage des antibiotiques comme la formation des professionnels de santé en matière d'antibiothérapie, le rôle de l'hygiène hospitalière (éviction des épidémies et des transmissions croisées par les précautions d'hygiène standards et les isolements des patients contagieux) et la bonne volonté des cliniciens. De plus, de nombreux acteurs ont un rôle à jouer (microbiologistes, référents en antibiothérapie, infectiologues, hygiénistes) pour contribuer et encadrer la pertinence des prescriptions.
Le *turn over* régulier des équipes soignantes impose une politique antibiotique dynamique et effective. La bataille autour des antibiotiques est un combat de chaque instant : mise à jour continuelle, évaluations, apports de nouvelles idées ou perspectives.

L'usage des antibiotiques doit s'inscrire dans une politique d'économie en matière de santé mais ces économies ne doivent pas se faire au détriment de la qualité et de la sécurité des soins. Par conséquent, pour évaluer de manière plus fine la politique antibiotique d'un établissement il faudrait développer de nouveaux indicateurs plus sensibles reflétant la qualité et la pertinence des prescriptions comme par exemple la mesure du taux de recours à un infectiologue et de son taux d'intervention.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] C. Rabier, « Les antibiotiques ont 30 ans - Jalons pour l'histoire du temps présent », *Ina.fr*, févr-1981. [En ligne]. Disponible sur: http://fresques.ina.fr/jalons/fiche-media/InaEdu01451/les-antibiotiques-ont-30-ans.html. [Consulté le: 29-janv-2014].

[2] Vidal, « L'histoire des antibiotiques », *Eurekasante.fr par Vidal*, févr-2009. [En ligne]. Disponible sur: http://www.eurekasante.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html?pb=histoire. [Consulté le: 29-janv-2014].

[3] D. Guillernot, P. Weber, et R. Leclercq, « Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 34, p. 106‑108, juin 2004.

[4] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Journée Européenne d'Information sur les antibiotiques », nov-2014. [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC. [Consulté le: 01-mars-2015].

[5] G. S. Simonsen, J. W. Tapsall, B. Allegranzi, et al., « The antimicrobial resistance containment and surveillance approach--a public health tool. », *Bull. World Health Organ.*, vol. 82, nº 12, p. 928‑934, déc. 2004.

[6] Euro Surveillance, « Bulletin européen sur les maladies transmissibles », vol. 6, nº 1, p. 1‑16, janv. 2001.

[7] L'Association Médicale Mondiale, « WMA Statement on Resistance to Antimicrobial Drugs », oct-2008. [En ligne]. Disponible sur: http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/a19/. [Consulté le: 29-janv-2014].

[8] B. Spellberg, J. H. Powers, E. P. Brass, et al., « Trends in antimicrobial drug development: implications for the future », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 38, nº 9, p. 1279‑1286, mai 2004.

[9] Organisation Mondiale de la Santé Europe, « Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques », juin-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/147735/wd14F_Antibiotics_1113811.pdf. [Consulté le: 11-janv-2014].

[10] V. Cattoir et P. Tattevin, « Fidaxomicine, un nouveau traitement pour les infections à Clostridium difficile », *J. Anti-Infect.*, vol. 15, nº 1, p. 32‑38, mars 2012.

[11] W. E. Scheckler et J. V. Bennett, « Antibiotic usage in seven community hospitals », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 213, nº 2, p. 264‑267, juill. 1970.

[12] J. J. Marr, H. L. Moffet, et C. M. Kunin, « Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America », *J. Infect. Dis.*, vol. 157, nº 5, p. 869‑876, mai 1988.

[13] P. Cavalié, B. Amadeo, H. Goossens, et A. Muller, « Consommation antibiotique hospitalière en France, 1997–2007 : résultats du projet européen ESAC », *Antibiotiques*, vol. 11, nº 4, p. 212‑217, déc. 2009.

[14] The Invitional EU Conference, « The Copenhagen Recommendations. The Mircobial Threat », sept-1998. [En ligne]. Disponible sur: http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet_1998.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[15] Commission des Communautés Européennes, « Recommandation du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine », juin-2001. [En ligne]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0333:REV1:FR:PDF. [Consulté le: 18-janv-2014].

[16] D. Trystam, H. Chardon, Y. Péan, et al., « Réseau européen de surveillance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe », *Bull. Epidémiologique Hebd.*, vol. 42‑43, p. 477‑479, nov. 2012.

[17] Official Journal of the European Communities, « Council recommendation of 15 november 2001 on the prudent use antimicrobial agents in human medecine », *Official Journal of the European Communities*, 2002. [En ligne]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:en:pdf. [Consulté le: 18-janv-2014].

[18] T. H. Dellit, R. C. Owens, J. E. McGowan, et al., « Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, nº 2, p. 159‑177, janv. 2007.

[19] Commission Européenne. Direction générale de la santé et des consommateurs, « Communication de la Commission au Parlement européen et au Conseil. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. », nov-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[20] Atelier Européen, « Campagnes de sensibilisation du grand public sur l'utilisation prudente des antibiotiques », nov-2008. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_blanc_Ministere.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[21] Food and Drug Administration, « Europe - Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.fda.gov/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/EuropeanUnion/ucm261588.htm. [Consulté le: 19-janv-2014].

[22] The National Antimicrobial Resistance Monitoring System, « Strategic Plan 2012-2016 », mai-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM236283.pdf. [Consulté le: 18-janv-2014].

[23] J. Carlet, « Déclaration WAAAR », juin-2014. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ac2bmr.fr/index.php/fr/. [Consulté le: 27-juill-2014].

[24] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en santé, « Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne », aout-1996. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sfmu.org/documents/consensus/rbpc_atbhosp.pdf. [Consulté le: 14-janv-2014].

[25] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, « 14ème Conférence de Consensus », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 32, p. 320‑8, mars 2002.

[26] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5A N°2002-272 de 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 », mai-2002. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm. [Consulté le: 18-janv-2014].

[27] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Circulaire DGS/DHOS/DSS/5S/E2/2006/136 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 », mars-2006. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/outils-de-calcul-des-consommations-d-antibiotiques,13616.html. [Consulté le: 02-janv-2014].

[28] Ministère de la Santé et des Solidarités, « Instruction DHOS n°2006-111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé », mars-2006. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-03/a0030031.htm. [Consulté le: 01-mars-2015].

[29] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 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 », 27-sept-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20130929&numTexte=3&pageDebut=16235&pageFin=16236. [Consulté le: 05-avr-2015].

[30] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Plan antibiotiques 2007-2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase de plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. », nov-2007. [En ligne].

Disponible sur: http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf. [Consulté le: 02-janv-2014].

[31] Haute Autorité de Santé, « Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de sante. Recommandations et grilles d'évaluation des pratiques professionnelles », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 39, nº 3, p. 146‑163, mars 2009.

[32] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 ». nov-2011.

[33] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé », 20-sept-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20130922&numTexte=2&pageDebut=15814&pageFin=15815. [Consulté le: 11-sept-2014].

[34] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Les antibiotiques considérés comme "critiques" : premières réflexions sur leur caractérisation. », déc-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.informationhospitaliere.com/actualite-22515-antibiotiques-consideres-critiques-premieres-reflexions-caracterisation.html. [Consulté le: 22-janv-2014].

[35] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales », 1999. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[36] Haut Comité de la Santé Publique, « Plan de lutte contre les infections nosocomiales », déc-1994. [En ligne]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad090607.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[37] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, « Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008 », 2005. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_2005_2008.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[38] Ministère de la Santé et des Solidarité, « Décret N°2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement », mai-2006. [En ligne]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2006/Decret/150506.pdf. [Consulté le: 19-janv-2014].

[39] Ministère de la Santé et des Sports, « Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé », 12-nov-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023086417&dateTexte&categorieLien=id. [Consulté le: 01-mars-2015].

[40] Direction Générale de l'Offre de Soins, « Rapport national 2013 du tableau de bord des infections nosocomiales », nov-2014. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_national_TdBIN_2013_DGOS_Novembre_2014_bis.pdf. [Consulté le: 05-avr-2015].

[41] Agence Régionale de Santé Midi-Pyrénées, « La lutte contre les infections associées aux soins - extraits des recommandations 2010 de la SFHH », sept-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ars.midipyrenees.sante.fr/fileadmin/MIDI-PYRENEES/0_INTERNET_ARS_MIP/QUALITE/Securite_des_soins/CCREVI/Guide_LIN_2011.pdf. [Consulté le: 20-juill-2014].

[42] J. Robert, Y. Péan, E. Varon, et al., « Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009 », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 67, nº 4, p. 1020‑1026, janv. 2012.

[43] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. », mars-2011.

[En ligne]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides.pdf. [Consulté le: 29-juin-2014].

[44] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, « Surveillance de la prescription des antibiotiques ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/index.php. [Consulté le: 29-juin-2014].

[45] Ministère de la Santé et des Sports, « Circulaire N°DHOS/E2/DGS/RI/2009/272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009/201 », *Santé.gouv.fr*, aout-2009. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_272_260809-2.pdf. [Consulté le: 02-janv-2014].

[46] Ministère de la Santé et des Sports, « Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins. », juill-2009. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_strategique_national_2009-2013_de_prevention_des_infections_associees_aux_soins.pdf. [Consulté le: 28-janv-2014].

[47] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, « Circulaire DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre des mesures de contrôles des cas importés d'Entérobactéries productrices de carbapénèmases », déc-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf. [Consulté le: 05-avr-2015].

[48] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Instruction N°DGOS/PF2/DGS/RI1/2014/08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée hautement résistantes aux antibiotiques émergentes. », janv-2014. [En ligne]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2014/Instruction/14012014.pdf. [Consulté le: 28-janv-2014].

[49] *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*. 2009.

[50] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé et Direction générale de la santé, « Actes du colloque : Déclinaison régionale de la lutte contre les résistances aux antibiotiques dans le cadre du plan antibiotiques 2011-2016 », avr-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Actes_colloque_declinaison_regionale_lutte_contre_l_antibioresistance.pdf. [Consulté le: 26-janv-2014].

[51] S. Boussat, S. Clément, S. Hénard, et al., « Déploiement à grande échelle de ConsoRes : retours d'expériences », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 43, nº 4 HS, p. 79, juin 2013.

[52] 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 », nov-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/2011_antibiotiques_veterinaire_ministere.pdf. [Consulté le: 27-juill-2014].

[53] Comité National de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, « Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville », *Médicaments.gouv.fr*, 2006. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-2.pdf. [Consulté le: 02-janv-2014].

[54] World Health Organization Internationnal Working Group for Drugs Statistics Methodology, « Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 », déc-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. [Consulté le: 09-janv-2014].

[55] B. Amadeo, « Consommation des Antibiotiques dans les Établissements de Santé: Description, Critères d'Ajustement et Relation avec la Politique de Bon Usage des Antibiotiques », Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2010.

[56] P. 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 », Thèse d'exercice, Université de Lorraine, Nancy, 2013.

[57] S. Natsch, Y. A. Hekster, R. de Jong, et al., « Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 17, p. 20‑4, janv. 1998.
[58] A. Muller, D. L. Monnet, D. Talon, et al., « Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 61, nº 5, p. 585‑591, mai 2006.
[59] R. E. Polk, C. Fox, A. Mahoney, et al., « Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 44, nº 5, p. 664‑670, mars 2007.
[60] R. Janknegt, A. Oude Lashof, I. M. Gould, et J. W. van der Meer, « Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996 », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 45, nº 2, p. 251‑256, févr. 2000.
[61] E. I. Kritsotakis et A. Gikas, « Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 12, nº 8, p. 701‑704, aout 2006.
[62] K. de With, H. Bestehorn, M. Steib-Bauert, et W. V. Kern, « Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption », *Infection*, vol. 37, nº 4, p. 349‑352, aout 2009.
[63] K. de With, L. Maier, M. Steib-Bauert, et al., « Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? », *Infection*, vol. 34, nº 2, p. 91‑94, avr. 2006.
[64] W. V. Kern, K. de With, M. Steib-Bauert, et al., « Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002 », *Infection*, vol. 33, nº 5‑6, p. 333‑339, oct. 2005.
[65] D. L. Monnet, « Quels sont les outils d'évaluation de la quantité et de la qualité des prescriptions antibiotiques à titre collectif ? », in *Médecine et maladies infectieuses. Supplément*, vol. 32, p. 309s‑321s.
[66] L'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), « Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie », 2000. [En ligne]. Disponible sur: http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf. [Consulté le: 11-janv-2014].
[67] Haut Conseil de la Santé Publique, « Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes », juill-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372. [Consulté le: 05-avr-2015].
[68] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, « Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques », mars-2009. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html. [Consulté le: 14-janv-2014].
[69] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, « Circulaire N° DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé », avr-1998. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_249_20_avril_1998.pdf. [Consulté le: 14-janv-2014].
[70] D. L. Monnet, « Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 19, nº 5, p. 409‑417, mai 2000.
[71] Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, « Modalités de calcul et de classement de l'indice composite du bon usage des antibiotiques », 2006. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_technique_icatb.pdf. [Consulté le: 25-mars-2015].
[72] Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, « Indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB.2) - Cahier des charges et répartition des points attribués pour le calcul de l'indicateur », mars-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-08/ste_20120008_0100_0042.pdf. [Consulté le: 25-mars-2015].
[73] European Centre for Disease Prevention and Control, « Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net) », 2015-2005. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx. [Consulté le: 25-janv-2015].

[74] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, « ATC/DDD Index ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01. [Consulté le: 25-janv-2015].
[75] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 », nov-2014. [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information. [Consulté le: 14-janv-2014].
[76] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 », juin-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf. [Consulté le: 14-janv-2014].
[77] Scientific Commitee on Emerging and Newly Identified Health Risks, « Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides », janv-2009. [En ligne]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_021.pdf. [Consulté le: 07-juill-2014].
[78] S. Bevilacqua, « Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy », Thèse de doctorat, Université de Lorraine, Nancy, 2011.
[79] Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, « Mise à jour sur le Staphylococcus aureus résistant à la méticilline », févr-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://microbiology.mtsinai.on.ca/research/tibdn/tibdnnews/TIBDN_Newsletter_FR1.pdf. [Consulté le: 10-juill-2014].
[80] European Centre for Disease Prevention and Control, « Résumé des données récentes sur la résistance aux antibiotiques dans l'Union européenne », oct-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Donnees_europeennes_de_resistance_aux_antibiotiques_octobre_2013.pdf. [Consulté le: 10-juill-2014].
[81] RAISIN, « Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France », *Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins*, année-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cclinparisnord.org/BMR/BMR2011.pdf. [Consulté le: 02-janv-2014].
[82] G. M. Eliopoulos, L. L. Maragakis, et T. M. Perl, « Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, nº 8, p. 1254‑1263, avr. 2008.
[83] Nosobase, « Nosothème : Acinetobacter baumannii », mars-2008. [En ligne]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/Nosotheme/acinetobacter/nosotheme_acinetobacter.html#epidemiologie. [Consulté le: 06-juill-2014].
[84] V. Manchanda, S. Sanchaita, et N. P. Singh, « Multidrug Resistant Acinetobacter », *J. Glob. Infect. Dis.*, vol. 2, nº 3, p. 291‑304, 2010.
[85] A. C. Gales, R. N. Jones, et H. S. Sader, « Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004) », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 12, nº 4, p. 315‑321, avr. 2006.
[86] M. E. Falagas et P. I. Rafailidis, « Attributable mortality of Acinetobacter baumannii: no longer a controversial issue », *Crit. Care*, vol. 11, nº 3, p. 134, 2007.
[87] Institut de Veille Sanitaire, « Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire ». juill-2012.
[88] Institut de Veille Sanitaire, « Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, juin 2006 », rapport final de-2009. [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/enp2006_resultats_preliminaires/. [Consulté le: 20-juill-2014].
[89] X. Bertrand, C. Slekovec, P. Cholley, et D. Talon, « Épidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 41, nº 435, p. 35‑40, oct. 2011.

[90] A. Mérens, P. Jault, L. Bargues, et J.-D. Cavallo, « Infections à Pseudomonas aeruginosa », *EMC - Mal. Infect.*, vol. 10, nº 1, p. 1‑18, févr. 2013.
[91] RAISIN, « Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte », 2009. [En ligne]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=146. [Consulté le: 20-juill-2014].
[92] C. Y. Wang, J. S. Jerng, K. Y. Chen, et al., « Pandrug-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 12, nº 1, p. 63‑68, janv. 2006.
[93] Institut de Veille Sanitaire, « Résistance aux anti-infectieux. Données par pathogène : Escherichia coli », déc-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Donnees-par-pathogene. [Consulté le: 27-juill-2014].
[94] D. Trystram, H. Chardon, Y. Péan, et al., « Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001–2010 pour la France et place en Europe », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 26, nº 1, p. 73‑78, févr. 2013.
[95] l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), « Rapport d'activité 2008 », déc-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.onerba.org/IMG/pdf/onerba_rapport2008_LD.pdf. [Consulté le: 27-juill-2014].
[96] Institut de Veille Sanitaire, « Résistance aux anti-infectieux. Données par pathogène : Klebsiella pneumoniae », déc-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Donnees-par-pathogene. [Consulté le: 27-juill-2014].
[97] V. Lequien, « Surveillance des épidémies à Klebsiella pneumoniae multirésistantes », *Option Bio*, vol. 23, nº 468, p. 11, mars 2012.
[98] I. Arnaud, V. Jarlier, A. Carbonne, et al., « Bactéries multirésistantes en milieu hospitalier : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et Staphylococcus aureus résistants à la méticilline, réseau BMR-RAISIN 2002-2010 », vol. BEH, p. 42‑43, nov. 2012.
[99] Institut de Veille Sanitaire, « Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. Alerte sur la résistance aux antibiotiques des Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et émergence des Entérobactéries productrices de carbapénèmases. », nov-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC. [Consulté le: 27-juill-2014].
[100] European Centre for Disease Prevention and Control, « Résumé d'une enquête sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes en Europe, 2013. », oct-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/EuSCAPEresume-v15-11.pdf. [Consulté le: 27-juill-2014].
[101] CHR Metz -Thionville, « Chiffres clés 2013 ». juin-2014.
[102] CHU de Clermont-Ferrand et CCLIN Sud-Est, « Antibioguide du CHU de Clermont-Ferrand et des établissements de santé de la région Auvergne », 2009. [En ligne]. Disponible sur: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Doc_Reco/guides/Antibioguide_2011.pdf. [Consulté le: 01-sept-2014].
[103] Ministère de la Santé et des Sports, « La Loi HPST à l'Hôpital. Les clés pour comprendre », 2009. [En ligne]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf. [Consulté le: 01-sept-2014].
[104] Euréval, « Center for European Expertise and Evaluation ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.eureval.org/-L-entretien-semi-directif-.html. [Consulté le: 17-août-2014].
[105] European Commission, « Le Guide EuropeAid ». [En ligne]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/europeaid/evaluation/methodology/tools/too_itw_how_rdv_fr.htm. [Consulté le: 17-août-2014].
[106] P. Combessie, « L'analyse d'entretiens dans une enquête de terrain », 2011-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.etudier.com/dissertations/Analyse-d%27Entretien/613938.html. [Consulté le: 11-sept-2014].

[107] S. Boussat, « Découvrir ConsoRes ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.club-consores.fr/. [Consulté le: 27-juill-2014].
[108] S. Boussat, « ConsoRes : la surveillance en réseau de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.consores.net/. [Consulté le: 30-janv-2015].
[109] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, « Ceftriaxone, ofloxacine et ciprofloxacine : à haut risque d'émergence de résistances bactériennes? », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, nº 1, p. 47‑48, janv. 2014.
[110] Haute Autorité de Santé, « Recommandations professionnelles. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. », avr-2008. [En ligne]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/has/2008_antibiotiques_grilles_HAS.pdf. [Consulté le: 27-juin-2014].
[111] Haute Autorité de Santé, « Compte-rendu d'accréditation du centre hospitalier régional Metz-Thionville », nov-2006. [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/1588-crac_certification.pdf. [Consulté le: 01-mars-2015].
[112] Réseau Antibiolor, « Revue de pertinence des fluoroquinolones dans les établissements de santé en Lorraine : résultats après le 2ème tour », 2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI10/CL/JNI2010-Doco-lecompte.pdf. [Consulté le: 08-mars-2015].
[113] Haute Autorité de Santé, « Rapport de certification Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville », déc-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/6017_rac1_vd.pdf. [Consulté le: 26-févr-2015].
[114] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), « Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle », 2010. [En ligne]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfar/2010_Antibioprophylaxie_SFAR.pdf. [Consulté le: 11-févr-2015].
[115] J.-L. Talensier, « Évaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy », Thèse d'exercice, Université de Lorraine, Nancy, 2011.
[116] CCLIN Est et S. Boussat, « Surveillance inter régionale de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes. Résultats de l'inter région Est : année 2013 », 2014. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cclin-est.org/UserFiles/File/Surveillance/ATB/ATB%202013/Rapportcclinest%20ATBRAISIN2013fin.pdf. [Consulté le: 30-mars-2015].
[117] P. Berger, L. Pascal, C. Sartor, et al., « Generalized additive model demonstrates fluoroquinolone use/resistance relationships for Staphylococcus aureus », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 19, nº 5, p. 453‑460, 2004.
[118] M. Larrouy, « Résistance à la méticilline de Staphylococcus aureus et pression de sélection des antibiotiques : étude faite à l'hôpital de Bayonne », *Antibiotiques*, vol. 3, nº 1, p. 42‑47, mars 2001.
[119] S. Nseir, F. Ader, C.-H. Marquette, et A. Durocher, « Impact de l'utilisation des fluoroquinolones sur l'émergence des bactéries multirésistantes », *Pathol. Biol.*, vol. 53, nº 8‑9, p. 470‑475, nov. 2005.
[120] A. Mérens et A. Servonnet, « Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010 », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 40, nº 422, p. 33‑41, mai 2010.
[121] K. Miliani, F. L'Hériteau, L. Lacavé, et al., « Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant Pseudomonas aeruginosa in hospitals in northern France », *J. Hosp. Infect.*, vol. 77, nº 4, p. 343‑347, avr. 2011.
[122] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, « Plan national antibiotiques d'alerte sur les 2011–2016 », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 25, nº 1, p. 54‑69, févr. 2012.
[123] P. Benoit, K. Mangerel, I. Garreau, et al., « Évaluation des moyens mis en œuvre et acceptation d'une présence pharmaceutique dans les services de soins », vol. 26, nº 2, juin 2007.
[124] B. Bertrand, S. Leotard, N. Negrin, et al., « Pharmacien clinicien en réanimation: bilan et axes d'amélioration pour le bon usage des antibiotiques dans un CHG », *Pharm. Hosp. Clin.*, vol. 49, nº 2, p. e91‑e92, juin 2014.

[125] S. Henard, D. Rahib, L. Léon, et al., « Consommation des antibiotiques rapportée via les bilans standardisés de lutte contre les infections nosocomiales et relation avec l'ICATB », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 41, nº 4, p. 197‑205, avr. 2011.

[126] C. Plüss-Suard, « Suivi de la consommation des antibiotiques pour la promotion de leur bon usage et la maîtrise de la résistance bactérienne dans les hôpitaux de soins aigus: mise en place et exemples d'utilisation », Thèse d'exercice, Université de Genève, Lausanne, 2012.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : TABLEAU DE PONDÉRATION DES ITEMS DE L'ICATB 2006 ORGANISÉS PAR FONCTIONS ET SOUS-FONCTIONS 33
TABLEAU II : TABLEAU DE PONDÉRATION DES ITEMS DE L'ICATB 2 ORGANISÉS PAR FONCTIONS ET SOUS-FONCTIONS 35
TABLEAU III : ÉVOLUTION POUR LES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES DE LA CONSOMMATION À L'HÔPITAL ENTRE 2000 ET 2013 PAR CLASSIFICATION ATC EN DDJ POUR 1000 HABITANTS PAR JOUR 42
TABLEAU IV : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ACTIONS MENÉES EN CAI AU CHRMT DE 2007 À 2014 76
TABLEAU V : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES TOTALES, PAR SPÉCIALITÉS MÉDICALES ET PAR FAMILLES, CLASSES OU MOLÉCULES D'ANTIBIOTIQUES AU CHRMT ENTRE 2007 ET 2014 EN DDJ/1000JH.....107
TABLEAU VI : TABLEAU XLSTAT® DE STATISTIQUES DESCRIPTIVES CONCERNANT LA PÉRIODE 1 ET LA PÉRIODE 2.....114
TABLEAU VII : TABLEAU XLSTAT® DE STATISTIQUES DESCRIPTIVES CONCERNANT LA PÉRIODE 2 ET LA PÉRIODE 3 115
TABLEAU VIII : TABLEAU XLSTAT® DE STATISTIQUES DESCRIPTIVES (AVANT ET APRÈS LE 1ER TOUR D'EPP SUR LES FLUOROQUINOLONES.....117
TABLEAU IX : TABLEAU XLSTAT® DE STATISTIQUES DESCRIPTIVES (AVANT ET APRÈS LE 2ÈME TOUR D'EPP SUR LES FLUOROQUINOLONES.....118
TABLEAU X : TABLEAU XLSTAT® DE STATISTIQUES DESCRIPTIVES (AVANT ET APRÈS LES 2 TOURS D'EPP SUR LES FLUOROQUINOLONES.....119
TABLEAU XI : TABLEAU XLSTAT® DE STATISTIQUES DESCRIPTIVES (AVANT ET APRÈS LES 2 TOURS D'EPP SUR LES CARBAPÉNÈMES 120

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : DIAGRAMME D'AIDE À LA DÉCISION D'APRÈS MONNET ET AL 31
FIGURE 2 : CONSOMMATION TOTALE EN VILLE DES ANTIMICROBIENS À USAGE SYSTÉMIQUE EN EUROPE EN 2013 EXPRIMÉE EN DDJ POUR 1000 HABITANTS ET PAR JOUR 36
FIGURE 3 : CONSOMMATION TOTALE DANS LE SECTEUR HOSPITALIER DES ANTIMICROBIENS À USAGE SYSTÉMIQUE EN EUROPE EN 2013 EXPRIMÉE EN DDJ POUR 1000 HABITANTS PAR JOUR 37
FIGURE 4 : CONSOMMATION DES ANTIBACTÉRIENS À USAGE SYSTÉMIQUE PAR CLASSE D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE DANS LES DIFFÉRENTS PAYS EUROPÉENS EN 2013 EXPRIMÉE EN DDJ POUR 1000 HABITANTS PAR JOUR 38
FIGURE 5 : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION EN ANTIBIOTIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2013, EXPRIMÉE EN DDJ POUR 1000 HABITANTS PAR JOUR 40
FIGURE 6 : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION EN ANTIBIOTIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE DANS LE SECTEUR HOSPITALIER EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2013, EXPRIMÉE EN DDJ POUR 1000 JOURNÉES D'HOSPITALISATION 41
FIGURE 7 : RÉPARTITION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE DANS LES RÉGIONS DE FRANCE EN 2011 EN DDJ POUR 1000 HABITANTS PAR JOUR 43
FIGURE 8 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU STAPHYLOCOCCUS AUREUS RÉSISTANT À LA MÉTICILLINE, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 45
FIGURE 9 : RÉPARTITION RÉGIONALE DANS LES ES DU POURCENTAGE DE SARM EN FRANCE, EN 2011. 46
FIGURE 10 : DISTRIBUTION RÉGIONALE DES SIGNALEMENTS POUR LES INFECTIONS OU LES COLONISATIONS À ABRI REÇUS À INVS, EN FRANCE, ENTRE JANVIER 2010 ET MAI 2011 INCLUS (N=142) 47
FIGURE 11 : ACINETOBACTER SP. : POURCENTAGE DE SOUCHES ISOLÉES D'INFECTIONS INVASIVES AVEC UNE RÉSISTANCE AU CARBAPÉNÈMES, EN EUROPE, EN 2012 48
FIGURE 12 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA RÉSISTANT AUX CARBAPÉNÈMES, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013. 49
FIGURE 13 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA RÉSISTANT À LA CEFTAZIDIME, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 50
FIGURE 14 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA RÉSISTANT AUX FLUOROQUINOLONES, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 50
FIGURE 15 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE D'ESCHERICHIA COLI RÉSISTANT AUX CARBAPÉNÈMES, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 51
FIGURE 16 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE D'ESCHERICHIA COLI RÉSISTANT AUX CÉPHALOSPORINES DE 3ÈME GÉNÉRATION, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 52
FIGURE 17 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE D'ESCHERICHIA COLI RÉSISTANT AUX FLUOROQUINOLONES, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 52
FIGURE 18 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU KLEBSIELLA PNEUMONIAE RÉSISTANT AUX CARBAPÉNÈMES, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013 53
FIGURE 19 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU KLEBSIELLA PNEUMONIAE RÉSISTANT AUX CÉPHALOSPORINES DE 3ÈME GÉNÉRATION, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013. 54
FIGURE 20 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE RÉSISTANCE DU KLEBSIELLA PNEUMONIAE RÉSISTANT AUX FLUOROQUINOLONES, EN EUROPE, ENTRE 2007 ET 2013. 55
FIGURE 21 : PLAN DE PROJET GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE RÉALISÉE DANS LE CADRE DE CE TRAVAIL DE THÈSE 60
FIGURE 22 : RÉPARTITION RÉGIONALE DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ UTILISANT CONSORES EN FRANCE EN 2014 67
FIGURE 23 : CHRONOLOGIE DES ACTIONS ABORDÉES EN CAI AU CHRMT DE 2007 À 2014. 76
FIGURE 24 : SCHÉMA REPRÉSENTANT L'ORGANISATION DU CIRCUIT DES ANTIBIOTIQUES AU CHRMT 80
FIGURE 25 : SCHÉMA RÉCAPITULATIF DES GRANDES ACTIONS DE LA POLITIQUE ANTIBIOTIQUE DE L'ÉTABLISSEMENT DIVISÉ PAR PÉRIODES 81
FIGURE 26 : ÉVOLUTION DES SCORES ICATB ET ICATB2 SUR 20 AU CHRMT ENTRE 2006 ET 2014 94
FIGURE 27 : CONSOMMATIONS TOTALES DES ANTIBIOTIQUES DU CHRMT EN COMPARAISON AVEC D'AUTRES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ EN DDJ/1000JH DE 2007 À 2014. 95
FIGURE 28 : CONSOMMATIONS TOTALES PAR FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES AU CHRMT EN DDJ/1000JH DE 2007 À 2014 96
FIGURE 29 : CONSOMMATIONS DÉTAILLÉES DES CARBAPÉNÈMES (IMIPENEM, ERTAPENEM, MEROPENEM ET DORIPENEM) AU CHRMT DE 2007 À 2014 EN DDJ/1000JH 98
FIGURE 30 : CONSOMMATIONS DÉTAILLÉES DES C3G (CEFTRIAXONE, CEFOTAXIME, CEFTAZIDIME, CEFEPIME) AU CHRMT DE 2007 À 2014 EN DDJ/1000JH 99
FIGURE 31 : CONSOMMATIONS DÉTAILLÉES DES FLUOROQUINOLONES (LEVOFLOXACINE, OFLOXACINE, CIPROFLOXACINE) AU CHRMT DE 2007 À 2014 EN DDJ/1000JH 100

FIGURE 32 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES POUR LA DAPTOMYCINE ET LE LINOZOLIDE AU CHRMT DE 2007 À 2014 EN DDJ/1000JH....100
FIGURE 33 : CONSOMMATIONS TOTALES DES ANTIBIOTIQUES POUR LES SERVICES DE RÉANIMATION, D'HÉMATOLOGIE, DE GÉRIATRIE, DE PNEUMOLOGIE, DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET VISCÉRALE ET L'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE DE 2007 À 2014 EN DDJ/1000JH....101
FIGURE 34 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES DES SERVICES DE RÉANIMATION POUR LES CARBAPÉNÈMES, LES C3G, LES FLUOROQUINOLONES, LES GLYCOPEPTIDES, LA DAPTOMYCINE ET LE LINEZOLIDE DE 2007 À 2014 AU CHRMT EN DDJ/1000JH....102
FIGURE 35 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES DES SERVICES D'HÉMATOLOGIE POUR LES CARBAPÉNÈMES, LES C3G, LES FLUOROQUINOLONES, LES GLYCOPEPTIDES, LA DAPTOMYCINE ET LE LINEZOLIDE DE 2007 À 2014 AU CHRMT EN DDJ/1000JH....103
FIGURE 36 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES DES SERVICES DE GÉRIATRIE POUR LES CARBAPÉNÈMES, LES C3G, LES FLUOROQUINOLONES, LES GLYCOPEPTIDES DE 2007 À 2014 AU CHRMT EN DDJ/1000JH....104
FIGURE 37 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES DES SERVICES DE PNEUMOLOGIE POUR LES CARBAPÉNÈMES, LES C3G, LES FLUOROQUINOLONES, LES GLYCOPEPTIDES DE 2007 À 2014 AU CHRMT EN DDJ/1000JH....105
FIGURE 38 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES DES SERVICES DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET VISCÉRALE POUR LES CARBAPÉNÈMES, LES C3G, LES FLUOROQUINOLONES, LES GLYCOPEPTIDES DE 2007 À 2014 AU CHRMT EN DDJ/1000JH 105
FIGURE 39 : CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES DES SERVICES D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE POUR LES CARBAPÉNÈMES, LES C3G, LES FLUOROQUINOLONES, LES GLYCOPEPTIDES DE 2007 À 2014 AU CHRMT EN DDJ/1000JH 106
FIGURE 40 : ÉVOLUTION DE LA DENSITÉ D'INCIDENCE DES SARM DE 2002 À 2014 AU CHRMT POUR 1000JH....108
FIGURE 41 : ÉVOLUTION DE LA DENSITÉ D'INCIDENCE DES EBLSE DE 2002 À 2014 AU CHRMT POUR 1000JH....108
FIGURE 42 : CONSOMMATION DE FLUOROQUINOLONES ET RÉSISTANCE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS À L'OXACILLINE EN 2012 ET 2013 109
FIGURE 43 : CONSOMMATION DES C3G ET RÉSISTANCE D'ESCHERICHIA COLI AU CEFOTAXIME ET À LA CEFTRIXONE EN 2012 ET 2013....110
FIGURE 44 : CONSOMMATION DES FLUOROQUINOLONES ET RÉSISTANCE D'ESCHERICHIA COLI À LA CIPROFLOXACINE EN 2012 ET 2013 110
FIGURE 45 : CONSOMMATION DE LA CEFTAZIDIME ET RÉSISTANCE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA À LA CEFTAZIDIME EN 2012 ET 2013 111
FIGURE 46 : CONSOMMATION DE L'IMIPENEM ET RÉSISTANCE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA À L'IMIPENEM EN 2012 ET 2013 111
FIGURE 47 : CONSOMMATION DE LA CIPROFLOXACINE ET RÉSISTANCE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA À LA CIPROFLOXACINE EN 2012 ET 2013....112
FIGURE 48 : ANALYSE DE TENDANCE DES CONSOMMATIONS TOTALES D'ANTIBIOTIQUES AU CHRMT ENTRE 2007 ET 2014 ...113
FIGURE 49 : ANALYSE DE TENDANCE DES CONSOMMATIONS TOTALES D'ANTIBIOTIQUES PAR PÉRIODES AU CHRMT (PÉRIODE 1 À DROITE ET 2 À GAUCHE) 114

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : ORGANIGRAMME DES ACTEURS IMPLIQUÉS DANS LA SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES 149
ANNEXE II : LE PLAN D'ENTRETIEN DES QUESTIONNAIRES SEMI-DIRECTIFS 150
ANNEXE III : LE GUIDE D'ENTRETIEN COMPOSÉ DE SES 3 TRAMES D'ENTRETIEN SEMI DIRECTIF P148-50 151
ANNEXE IV : PLANNING DES ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS 154
ANNEXE V : SUPPORT NOMINATIF DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DU CHR METZ-THIONVILLE EN 2007 155
ANNEXE VI : TABLEAU DE DONNÉES DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES (CARBAPÉNÈMES, FLUOROQUINOLONES, AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE, CEFTRIAXONE, CEFOTAXIME) EN FONCTION DES TRIMESTRES DE 2007 À 2014 AU CHRMT 156

TABLE DES MATIERES

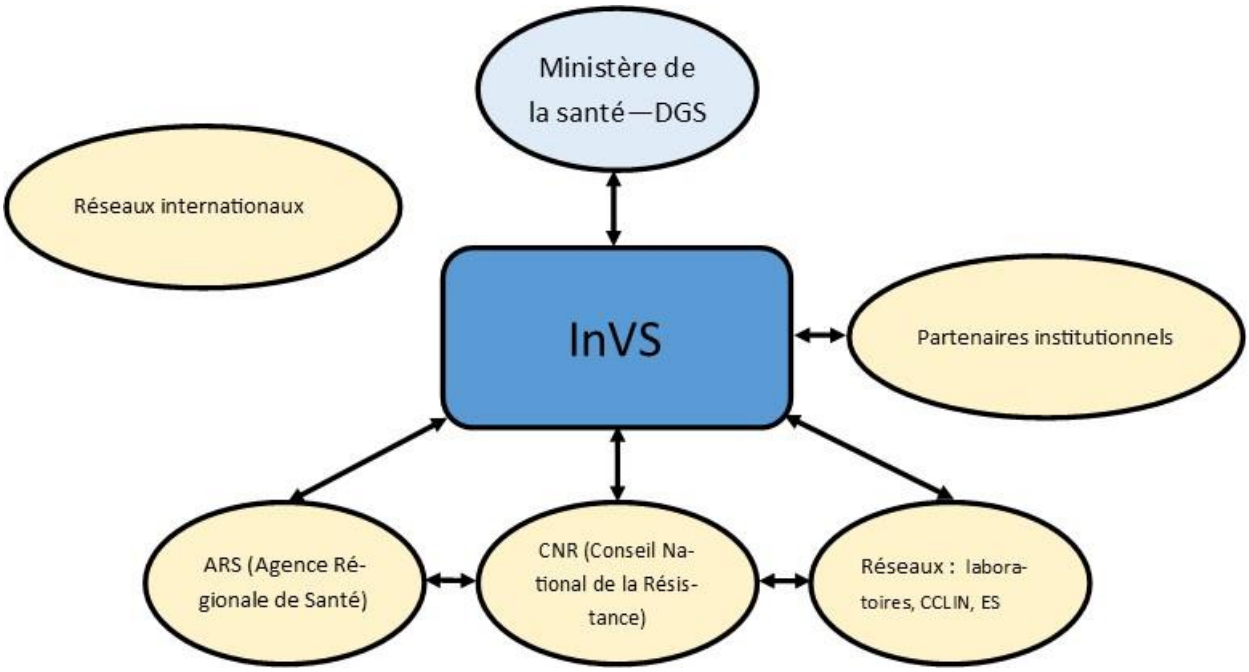
ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES **2**

INTRODUCTION **5**

1. LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES 7
1.1 Historique des actions internationales menées dans la cadre de la politique de bon usage des antibiotiques depuis ces dernières années *7*
1.2 Historique des actions nationales menées dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques depuis ces dernières années *9*
1.3 Historique des actions menées dans le cadre de la politique de bon usage des antibiotiques au niveau régional *16*
2. POLITIQUE ANTIBIOTIQUE ACTUELLE DANS LE CADRE DU PLAN ANTIBIOTIQUE 2011-2016 19
3. ÉTAT DES LIEUX DES MÉTHODES DE SUIVI DES ANTIBIOTIQUES ET DES INDICATEURS UTILISÉS 22
3.1 Méthodologie de surveillance des consommations en antibiotiques *22*
3.1.1 Les indicateurs de mesure de la consommation en antibiotiques 22
3.1.1.1. Les numérateurs : 22
3.1.1.1.a. La DDJ 23
3.1.1.1.b. Le nombre d'individus exposés (ou nouvellement exposés) par unité de temps 24
3.1.1.1.c. Le nombre de traitements 25
3.1.1.2. Les dénominateurs 25
3.1.1.2.a. Le nombre de journées d'hospitalisation 25
3.1.1.2.b. Le nombre d'admissions ou de sorties 26
3.1.2 Surveillance épidémiologique de la consommation en antibiotiques dans les établissements de santé 26
3.2 Méthodologie de surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques *27*
3.2.1. Indicateurs de mesure des résistances bactériennes aux antibiotiques [66] 28
3.2.2. Indicateurs de mesure des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé [66] 29
3.3 Confrontation des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes selon Monnet *31*
3.4 Modalités de calcul et de classement de l'ICATB et de l'ICATB 2 ..... *33*
4. DESCRIPTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES AUX ANTIMICROBIENS EN FRANCE ET EN EUROPE 36
4.1 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle européenne *36*
4.2 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle nationale *39*
4.3 État des lieux des consommations en antibiotiques à l'échelle régionale *43*
4.4 État des lieux des résistances bactériennes en France et au niveau international *44*
4.4.1. SARM 45
4.4.2. *Acinetobacter baumannii* 46
4.4.3. *Pseudomonas aeruginosa* 48
4.4.4. *Escherichia coli* 51
4.4.5. *Klebsiella pneumoniae* 53
5. ÉTUDE RÉALISÉE 56
5.1 Objectifs du travail *56*
5.2 Matériel et méthode *57*
5.2.2 Plan de projet 60
5.2.2 Les entretiens semi-directifs 61
5.2.2.1 Définition 61
5.2.2.2 La sélection des personnes interrogées 62
5.2.2.3 Le plan d'entretien 62
5.2.2.4 Le guide d'entretien 63
5.2.2.5 Le déroulement de l'entretien 64
5.2.2.6 L'analyse des résultats 64
5.2.3 Les autres sources de recueil : comptes rendus de CAI et rapports de certification 65
5.2.5 Les indicateurs de consommation des antibiotiques, de qualité et de suivi des résistances bactériennes 66
5.2.4.1. Les sources de recueil 66
5.2.4.2. Traitement des données 70
5.2.4.3. La durée du recueil 70
5.2.4.4. Analyse descriptive des indicateurs 70
5.2.4.5. Analyse de sensibilité des indicateurs 73
5.3 Résultats *75*
5.3.3.1. Indicateur de qualité : ICATB 94
5.3.3.2. Résultats des consommations d'antibiotiques 95
5.3.3.3. Les résultats BMR-RAISIN 108
5.3.3.4. Les Diagrammes de Monnet 109

5.5 Discussion et perspectives *122*
5.4.1. Bilan concernant les résistances bactériennes aux antibiotiques associées aux consommations d'antimicrobiens 123
5.4.2. Bilan concernant les consommations d'antibiotiques 127
5.4.3. Bilan concernant l'évaluation de la politique et de la sensibilité des indicateurs (consommation des antibiotiques et ICATB/ICATB2) 129
5.4.4. Perspectives évoquées lors des entretiens 131
CONCLUSION **133**
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES **134**
LISTE DES TABLEAUX **143**
LISTE DES FIGURES **144**
LISTE DES ANNEXES **146**
TABLE DES MATIERES **147**
RESUME **158**

Annexe I : *Organigramme des acteurs impliqués dans la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques*



PLAN D'ENTRETIEN

- **Objectif de l'étude** : faire un état des lieux et évaluer la politique de juste utilisation des antibiotiques mise en place entre 2007 et 2014 au CHR Metz-Thionville.
- **Thèmes abordés dans le guide d'entretien :**
  - l'état des lieux de la politique antibiotique d'un point de vue général (au niveau international, national et régional),
  - l'état des lieux de la politique antibiotique mise en place au CHR Metz-Thionville (organisation, actions et mesures mises en place, impact dans la pratique quotidienne),
  - la place de la politique antibiotique dans la qualité et la sécurité des soins,
  - l'élaboration des décisions et le suivi des actions, travaux et EPP à mettre en œuvre dans le cadre de cette politique,
  - l'implication des différents acteurs autour de cette politique.
- **Durée de chaque entretien** : 70 minutes en moyenne.
- **Lieu des entretiens :** il est choisi par la personne interrogée dans le but d'instaurée une ambiance décontractée.
- **Modalités et déroulement des entretiens** :
  - La prise des rendez-vous peut se faire par mail, téléphone ou contact direct avec la personne à interroger.
  - Chaque rendez-vous est renseigné dans un planning afin d'équilibrer le nombre de rencontres par jour et dans le temps.
  - Afin d'instaurer un climat détendu entre les deux interlocuteurs (climat de confiance) :
    - les entretiens ne seront pas enregistrés (prises de notes de l'enquêteur directement pendant l'entretien),
    - la discussion se fera librement autour des thèmes et sous thèmes établis sans influencer la personne interrogée.
  - Toutes les personnes interrogées seront questionnées par le même interlocuteur.
  - Chaque entretien fera l'objet d'une synthèse *a posteriori* pouvant être relue si nécessaire à la demande de l'interviewé.
- **Ordre des entretiens :** ils se sont déroulés dans un premier temps avec le chef de pôle de la pharmacie et les personnes référentes en matière d'antibiothérapie (pharmaciens référents, hygiénistes, infectiologues) dans le but de tester la faisabilité et d'adapter si nécessaire le guide d'entretien en ajustant et/ou modifiant les fils discursifs à aborder autour de la politique antibiotique. Ensuite, le directeur de l'établissement, le président de la CME, les membres restants de la CAI et pour finir les acteurs opérationnels ont été interrogés.
- **Synthèse des résultats :** chaque entretien fera l'objet d'une synthèse propre *a posteriori* pouvant être relue si nécessaire à la demande de l'interviewé. L'ensemble des entretiens sera également analysé de façon transversale. Afin de faciliter l'analyse, l'interprétation, et la comparaison des informations recueillies communes et divergentes, une grille d'analyse sera élaborée.
- **Paramètres de confidentialité :** anonymisation des entretiens dans le rendu des résultats (analyse transversale et grille d'analyse anonymisée).

ENTRETIEN DES ACTEURS INSTITUTIONNELS (RÉFERENTS, MEMBRES DE LA CAI)

➔ **Quelles sont vos fonctions dans l'établissement ? Et depuis combien de temps ?**

➔ **Que pouvez-vous me dire concernant la politique de juste utilisation des antibiotiques d'un point de vue général (politique internationale, nationale, régionale) ?**
- Quels sont les objectifs de cette politique ?
- Quelles sont les recommandations et évolutions réglementaires mises en place autour de cette politique ?
- Considérez-vous que ces recommandations et exigences réglementaires ont eu un impact important au cours des dernières années ? Si oui, lequel et pourquoi ?
- Quelle est la tendance actuelle concernant l'évolution des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes ? Quel est l'enjeu pour les établissements de santé ?

➔ **Pouvez-vous me décrire l'organisation mise en œuvre au CHR Metz-Thionville autour de la politique antibiotique ?**
- Quels sont les groupes de travail et acteurs mobilisés autour de cette politique ?
    - Quels sont les liens entre les différents groupes de travail et leurs différentes fonctions ?
    - Quel est votre rôle et vos liens avec les acteurs de cette politique ?
- Quels rôles joue la CAI ? Combien de fois se réunit-elle en moyenne par an ?

➔ **Comment intervient cette politique au regard de la qualité et de la sécurité des soins ?**

➔ **Quelles sont les actions mises en place dans le cadre de cette politique et quel en est l'impact sur le quotidien des professionnels de santé de l'établissement ?**
- Comment formez ou informez-vous les acteurs de cette politique au sujet des pratiques à mettre en œuvre quotidiennement ?
- Vous sentez-vous directement concerné par ces actions ?
- Réalisez-vous quotidiennement ces actions ? D'après vous, sont-elles majoritairement réalisées par les professionnels de santé de l'établissement ?
- Quelles sont les conséquences de ces actions dans le cadre de la pratique quotidienne ?

➔ **Comment sont décidées et suivies les actions à mettre en œuvre ?**
- Quels sont les travaux et EPP qui ont été menés au niveau de l'établissement ?
    - Qu'ont-ils permis de mettre en évidence ? Ou de proposer ?
- Quels travaux pourraient être proposés au sein de l'établissement ?
- Quelles améliorations pourraient être envisagées ?
- Quelles sont les avancées les plus notables de ces dernières années ?

➔ **Quelle est l'implication des professionnels de l'établissement autour de cette politique ?**
- Les professionnels connaissent-ils l'organisation interne mise en place ?
- Quels sont les professionnels les plus impliqués ?
    - Comment sensibiliser d'avantage les acteurs de cette politique ?
    - Avez-vous participé à des travaux et EPP sur l'établissement ?
    - Les professionnels s'investissent-ils facilement dans les travaux et EPP liés à cette politique?

➔ **Souhaitez-vous évoquer d'autres éléments concernant la politique de juste utilisation des antibiotiques ?**

ENTRETIEN CELLULE QUALITÉ ET GESTION DES RISQUES

➔ **Décrivez vos fonctions dans l'établissement ? Et depuis combien de temps ?**

➔ **Que pouvez-vous dire au sujet de la politique de juste utilisation des antibiotiques d'un point de vue général (politique internationale, nationale, régionale) ?**

- Quels sont les objectifs de cette politique ?
- Quelles sont les recommandations et évolutions réglementaires mises en place autour de cette politique ?
- Considérez-vous que ces recommandations et exigences réglementaires ont eu un impact important au cours des dernières années ? Si oui, lequel et pourquoi ?
- Quelle est la tendance actuelle concernant l'évolution des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes ? Quel est l'enjeu pour les établissements de santé ?

➔ **Pouvez-vous me décrire l'organisation mise en œuvre au CHR Metz-Thionville autour de la politique antibiotique ?**

- Quels sont les groupes de travail et acteurs mobilisés autour de cette politique ?
    - Quels sont les liens entre les différents groupes de travail et leurs différentes fonctions ?
    - Quel est votre rôle et vos liens avec les acteurs de cette politique ?
- Quels rôles joue la CAI ? Combien de fois se réunit-elle en moyenne par an ?

➔ **Comment intervient la politique de juste utilisation des antibiotiques au regard de la qualité et de la sécurité des soins ?**

➔ **Quelles sont les actions mises en place dans le cadre de cette politique et quel en est l'impact sur le quotidien des professionnels de santé de l'établissement ?**

- Comment sont formés ou informés les acteurs de cette politique au sujet des pratiques à mettre en œuvre quotidiennement ?
- Ces actions sont-elles majoritairement réalisées par les professionnels de santé de l'établissement ?
- Quelles sont les conséquences de ces actions dans le cadre de la pratique quotidienne ?

➔ **Comment sont décidées et suivies les actions à mettre en œuvre ?**

- Quels sont les travaux et EPP qui ont été menés au niveau de l'établissement ?
- Quels travaux pourraient être proposés au sein de l'établissement ?
- Quelles sont les avancées les plus notables de ces dernières années ?

➔ **Quelle est l'implication des professionnels de l'établissement autour de cette politique ?**

- Les professionnels connaissent-ils l'organisation interne mise en place ?
- Quels sont les professionnels les plus impliqués ?
- Comment sensibiliser d'avantage les acteurs de cette politique ?

➔ **Souhaitez-vous évoquer d'autres éléments concernant la politique de juste utilisation des antibiotiques ?**

ENTRETIEN DES ACTEURS OPÉRATIONNELS

➔ **Quelles sont vos fonctions dans l'établissement ? Et depuis combien de temps ?**

➔ **Que pouvez-vous me dire concernant la politique de juste utilisation des antibiotiques d'un point de vue général (politique internationale, nationale, régionale) ?**

- Quels sont les objectifs de cette politique ?
- Quelles sont les recommandations et évolutions réglementaires mises en place autour de cette politique ?
- Considérez-vous que ces recommandations et exigences réglementaires ont eu un impact important au cours des dernières années ? Si oui, lequel et pourquoi ?
- Quelle est la tendance actuelle concernant l'évolution des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes ? Quel est l'enjeu pour les établissements de santé ?

➔ **Pouvez-vous me décrire l'organisation mise en œuvre au CHR Metz-Thionville autour de la politique antibiotique ?**

- Quels sont les groupes de travail et acteurs mobilisés autour de cette politique ?
    - Quels sont les liens entre les différents groupes de travail et leurs différentes fonctions ?
- Quels rôles joue la CAI dans l'établissement ? Et combien de fois se réunit-elle en moyenne sur une année ?

➔ **Quelles sont les actions mises en place dans le cadre de cette politique et quel en est l'impact sur le quotidien dans les unités de soin ?**

- Comment êtes-vous formés et informés des pratiques à mettre en œuvre quotidiennement dans le cadre de cette politique ?
- Vous sentez-vous concerné par ces actions ?
- Réalisez-vous quotidiennement ces actions ? D'après vous, sont-elles majoritairement réalisées par les professionnels de santé de l'établissement ?
- Quelles sont les conséquences de ces actions dans le cadre de votre pratique quotidienne ?

➔ **Comment sont décidées et suivies les actions à mettre en œuvre ?**

- Pouvez-vous me parler des travaux et EPP menés sur de l'établissement dans le cadre de cette politique ?
    - D'après vous, qu'ont-ils permis de mettre en évidence ? Ou de proposer ?
- Quels travaux pourraient être proposés au sein de l'établissement ?
- Quelles améliorations pourraient être envisagées ?
- Quelles sont les avancées les plus notables de ces dernières années ?

➔ **Quelle est l'implication des professionnels de l'établissement autour de cette politique ?**

- Quel est votre ressenti vis à vis des acteurs et groupes de travail impliqués directement dans cette politique ?
- Vous investissez-vous facilement dans les travaux et EPP liés à cette politique ?
- Comment sensibiliser l'ensemble des professionnels de l'établissement ?

➔ **Souhaitez-vous évoquer d'autres éléments concernant la politique de juste utilisation des antibiotiques**

Annexe IV : *Planning des entretiens semi-directifs*

Codage	Fonctions	Sites	Services	Prises de contact	Présence pour l'entretien	Ordre	Calendrier	Membre CAI	Temps (min)	Temps moyen (min)
E5	Biologiste	Thionville	Laboratoire	GR	AH	1ére vague	11/02/2015	Oui	90	72,50
E9	Biologiste	Mercy	Laboratoire	GR	AH	1ére vague	17/02/2015	Oui	110	
E10	Hygiéniste (biologiste)	Mercy + Thionville	Hygiène hopitalière	GR	AH	1ère vague	18/02/2015	Oui	80	
E11	Hygiéniste (pharmacien)	Mercy + Thionville	Hygiène hopitalière	GR	AH	1ère vague	18/02/2015	Oui	80	
E12	Médecin	Mercy	Gériatrie	GR	AH	2e vague	19/02/2015	Oui	60	
E1	Médecin	Mercy	Réanimation	GR	AH	1e vague	05/02/2015	Oui	70	
E13	Médecin	Mercy	Réanimation	AH	AH	3e vague	19/02/2015	Non	80	
E15	Médecin	Mercy	Réanimation	AH	AH	3e vague	24/02/2015	Non	70	
E16	Médecin	Mercy	Chirugie orthopédique et traumatologique	GR	AH	3e vague	02/03/2015	Non	50	
E17	Médecin	Mercy	Chirurgie digestive	GR + AH	AH	3e vague	06/03/2015	Non	55	
E6	Médecin infectiologue	Mercy	Médecine polyvalente	GR	AH	1ère vague	12/02/2015	Oui	60	
	Médecin infectiologue	Thionville	Néphrologie	GR	AH	1ère vague	INDISPONIBLE	Oui		
E18	Médecin	Mercy	Oncologie	GR + AH	AH	3e vague	10/03/2015	Non	50	
E2	Pharmacien	Mercy	Pharmacie	AH	AH	1ère vague	06/02/2015	Oui	115	
E4	Pharmacien	Thionville	Pharmacie	GR	AH	1ère vague	10/02/2015	Oui	70	
E7	Pharmacien	Mercy + Thionville	Pharmacie	AH + GR	AH	1ère vague	11/02/2015	Oui	80	
E8	Directeur des affaires Générales, Juridiques et de la qualité	Mercy + Thionville	Direction	GR	AH + GR (début)	2e vague	13/02/2015	Oui	55	
E3	Cadre supérieur pharmacie	Mercy + Thionville	Pharmacie	AH + GR	AH	2e vague	09/02/2015	Non	80	
E14	Affaires générales, juridiques, (Hygiéniste biologiste), coordonnateur de la gestion des	Mercy + Thionville	Direction	GR	AH	2e vague	19/02/2015	Oui	50	

Annexe V : *Support nominatif de prescription des antibiotiques du CHR Metz-Thionville en 2007*

CHR METZ-THIONVILLE Version Décembre 2006

ORDONNANCE NOMINATIVE DES ANTI-INFECTIEUX

Etiquette du patient
PLUS 1 ETIQUETTE
SUPPLEMENTAIRE

Poids:

☐ 1ère prescription
☐ Renouvellement
☐ Modification

☐ traitement empirique (dispensation pour 3-4j)
☐ traitement documenté (dispensation pour 7-10j)

Site d'infection suspecté.....
Germe isolé.....
Profil de résistance: .....

Antibiotique prescrit	posologie usuelle	CTJ* (euros)	Posologie journalière	Durée Ttment	Quantité délivrée jusqu'à: N° d'unités
AMIKLIN	15 mg/Kg/J	5			
CIFLOX cp	750mg x 2	3,4			
CIFLOX iv	400mg x 2	44			
CLAVENTIN	5g x 3	30			
FORTUM	2g x 3	90			
FOSFOCINE	4g x 3	41			
GENTAMICINE	3 mg/Kg	1,5			
INVANZ	1g x 1	40,8			
IZILOX	400 mg x 1	3			
NETROMYCINE	5 mg/Kg/j	10,4			
OFLOCET cp	200mg x 2	1,5			
OFLOCET iv	200 mg x 2	17			
TARGOCID	6 mg/Kg/J	90			
TAVANIC cp	500mg x 2	4			
TAVANIC iv	500 mg x 2	44			
TAZOCILLINE	4g x 3	48			
TIENAM	500mg x 3	36			
TRIFLUCAN cp	100 mg	6			
TRIFLUCAN cp	200mg	12			
TRIFLUCAN iv	400 X 1	47,5			
VANCOCINE	1g x 2	7			
ZYVOXID cp	600mg x2	126			
ZYVOXID iv	600mg x 2	126			

* Coût du traitement journalier

Date : .....
Prescripteur:.....
Signature:.....

Date : .....
Pharmacien:.....
Avis:.....

En absence de référence ou de justification et en accord avec la délibération de la CME, les ATB pourront ne pas être délivrés au-delà de 48 h

Annexe VI : *Tableau de données des consommations d'antibiotiques (carbapénèmes, fluoroquinolones, amoxicilline acide clavulanique, ceftriaxone, cefotaxime) en fonction des trimestres de 2007 à 2014 au CHRMT*

	2007				2008				2009				2010				2011				2012				2013				2014			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
CBP	3,2	3	3	2,2	4,4	4,1	3,3	4,1	6,8	4,1	3,7	4,6	2,9	6,2	8,8	7	4,5	6,4	5,7	3,4	4,2	4,9	6,2	6	5,1	8,1	8,6	6,5	5,3	5,9	5,8	6,7
FQ	103,5	101,1	99	93	101,9	83,7	87,4	93,7	105,5	93,4	96,7	103,6	89,9	93,8	96,6	89	101,4	95,3	97,9	96,9	86	78,9	79,5	78,6	79,4	78,8	85,9	81,6	69,7	69,9	71,2	66,9
AMC	170,4	157,6	145,1	192,8	158,1	120,1	129,6	152,7	164,9	139,3	134,8	139,5	129,3	136,8	133,1	150,7	152,5	141,9	139,7	158,6	151,8	133,1	112	133,5	136,7	137,3	138	129,9	134,1	118,7	115	127,8
CFX	8,8	8	6,6	6,1	5,9	4,8	5	5,4	4,7	3,2	5,4	4,8	4,6	5,1	5,2	5,9	7	5,8	4,3	5,5	4,2	3,8	3,7	5,1	6,8	6,8	6	5,7	6,4	3,9	5,5	6,8
CTX	27,7	28,1	28,6	24,9	32,7	30,5	35,7	39,2	40,2	38,8	37	45,1	32,2	36,4	47,8	38,2	48,8	49,3	48	49,7	48,9	52,1	51,8	55	59,5	53,9	60,8	53,7	54,9	57,9	56	60,5
T	494,9	500,6	488,7	514,3	509,4	424,3	456	478	532,3	476,1	453,6	493,3	418,1	457,5	494,1	507,8	540,9	496,6	501,7	521	504,3	458,8	461,5	474,2	494,4	502,3	555,9	519	494	488	498,4	499,5

CBP = carbapénème, FQ = fluoroquinolone, AMC = amoxicilline acide clavulanique, CFX = ceftriaxone, CTX = ceftriaxone, T = Total

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 30 avril 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : GANDOLIÈRE (épouse HERMITTE) Alexia

Sujet :
ÉVALUATION DE LA POLITIQUE DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES DU CHR DE METZ-THIONVILLE DE 2007 À 2014 : CONFRONTATION AU SUIVI DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

Jury :

Président : M C. GANTZER, Professeur en pharmacie
Directeur : M G. RONDELOT, Pharmacien hospitalier
Co-directeur : M C. GANTZER, Professeur en pharmacie
Juges : M T.LAVIGNE, Maître de Conférences en médecine
Mme B. DEMORÉ, Maître de Conférences en pharmacie
Mme C. TREINS-DELESTRE, Directeur d'établissement

Vu,
Nancy, le 29/03/2015

Le Président du Jury M. GANTZER

Directeur de Thèse M. RONDELOT

Vu et approuvé,
Nancy, le 30.03.2015

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

Béatrice FAIVRE
Vice-Doyen,

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 17 AVR. 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6872.

N° d'identification : 6872

TITRE

Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes

Thèse soutenue le jeudi 30 avril

Par Alexia GANDOLIÈRE (épouse HERMITTE)

RESUME

Le bon usage des antibiotiques permet de contrôler la pression de sélection et ainsi de limiter l'émergence de résistances bactériennes. De plus, la bonne prise en charge des patients qui inclut notamment la pertinence des prescriptions, tient une part importante dans ce juste usage des antibactériens. Les indicateurs retenus au niveau des établissements pour évaluer ce juste usage sont représentés principalement par le suivi des consommations d'antibiotiques, les scores ICATB/ICATB2 et l'évolution des résistances bactériennes.

L'objectif de ce travail est d'analyser la sensibilité (variation) de ces indicateurs au regard de la politique antibiotique et de la pertinence de la prise en charge des patients (juste prescription des antibiotiques) entre 2007 et 2014.

Pour ce faire, une analyse descriptive de la politique antibiotique a été réalisée par le biais d'entretiens semi-directifs, d'une synthèse des comptes rendus des Commissions d'Anti-Infectieux (CAI), des rapports de certification et des différents travaux menés sur l'établissement. De plus, un état des lieux concernant l'évolution des consommations antibiotiques, des scores ICATB/ICATB2 et des résistances bactériennes a été effectué sur cette même période. Enfin, l'évolution des indicateurs au regard de la politique antibiotique a été étudié par le biais d'une analyse de tendance et par des tests de comparaison de moyennes (Student).

Les résultats ont permis de montrer, que le suivi des consommations totales des antibiotiques à l'échelle de l'établissement était utile pour suivre de façon macroscopique l'évolution des tendances afin d'initier des interventions ciblées et de préconiser des nouveaux travaux ou EPP, que l'indicateur ICATB/ICATB2 ne permettait pas d'évaluer la politique antibiotique ainsi que la juste prise en charge du patient une fois que les points étaient atteints et enfin que l'indicateur de suivi des consommations d'antibiotiques manquait de sensibilité car il ne renseignait pas sur les pratiques cliniques telles que les durées de traitement ou les indications des antibiotiques et il ne fournissait dès lors que peu d'informations sur l'adéquation des prescriptions.

Par conséquent, il serait intéressant de développer de nouveaux indicateurs, comme par exemple la mesure du taux de recours à un infectiologue et de son taux d'intervention, dans le but d'évaluer la qualité des prescriptions et la juste prise en charge du patient.

MOTS CLES : POLITIQUE ANTIBIOTIQUE, CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES, RÉSISTANCES BACTERIENNES, INDICATEURS, ICATB

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Grégory RONDELOT **Pr Christophe GANTZER**	**LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET MICROBIOLOGIE POUR L'ENVIRONNEMENT**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☐ **Travail personnel** ◯

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**