



**HAL**  
open science

# Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy

Jean-Louis Talansier

► **To cite this version:**

Jean-Louis Talansier. Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01738961

**HAL Id: hal-01738961**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738961>**

Submitted on 20 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2011

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE**

**Du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**De PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Evaluation des pratiques professionnelles : Revue  
de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes  
au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy

Présentée et soutenue publiquement

**Le 21 Octobre 2011**

par Jean-Louis TALANSIER  
né le 14 Septembre 1983 à Epinal (88)  
Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tenant lieu de

**THESE**

**Pour LE DIPLOME D'ETAT**

**De DOCTEUR en PHARMACIE**

Membres du Jury

Président : Mr. C. GANTZER, Professeur – Laboratoire microbiologie environnementale Nancy  
Directeur : Mr. G. RONDELLOT, Pharmacien praticien hospitalier – Hôpital Bonsecours Metz  
Jury : Mme. T. LECOMPTE, Médecin praticien hospitalier– Hôpital Brabois Adulte Nancy  
Jury : Mlle. B DEMORE, Pharmacien MCU-PH, Hôpital Brabois Adulte Nancy  
Jury : Mr. F. JEHL, Pharmacien MCU-PH, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE**

**Du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**De PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Evaluation des pratiques professionnelles : Revue  
de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes  
au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy

Présentée et soutenue publiquement

**Le 21 Octobre 2011**

par Jean-Louis TALANSIER  
né le 14 Septembre 1983 à Epinal (88)  
Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 4 octobre 1988 tenant lieu de

**THESE**

**Pour LE DIPLOME D'ETAT**

**De DOCTEUR en PHARMACIE**

Membres du Jury

Président : Mr. C. GANTZER, Professeur – Laboratoire microbiologie environnementale Nancy  
Directeur : Mr. G. RONDELLOT, Pharmacien praticien hospitalier – Hôpital Bonsecours Metz  
Jury : Mme. T. LECOMPTE, Médecin praticien hospitalier– Hôpital Brabois Adulte Nancy  
Jury : Mlle. B DEMORE, Pharmacien MCU - PH, Hôpital Brabois Adulte Nancy  
Jury : Mr. F. JEHL, Pharmacien MCU-PH - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

**UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2010-2011**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Mobilité ERASMUS et Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :** Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :** Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :** Jean-Michel SIMON  
**Pharmaceutique Hospitalier**

**DOYEN HONORAIRE**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
François MORTIER  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Andrée IMBS  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Jean-Louis MONAL  
Dominique NOTTER  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

## **ENSEIGNANTS**

### **PROFESSEURS**

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER .....	Biochimie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....	Physiologie
Jean-Louis MERLIN .....	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et santé
Isabelle BERTRAND .....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER .....	Chimie Physique
Cédric BOURA .....	Physiologie
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE .....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Roudayna DIAB .....	Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE .....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY .....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS .....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....	Hématologie - Génie Biologique

Adil FAIZ .....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....	Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO.....	Expertise biopharmacologique
Stéphane GIBAUD .....	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT .....	Chimie organique
Frédéric JORAND .....	Santé et environnement
Olivier JOUBERT .....	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ .....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI .....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....	Informatique
Christine PERDIAKIS .....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....	Pharmacologie
Virginie PICHON .....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....	Santé publique
Gabriel TROCKLE .....	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU .....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....	Pharmacie galénique

### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Marie SOCHA.....	Pharmacie clinique
Julien PERRIN .....	Hématologie

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER .....	Sémiologie
--------------------------	------------

### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD .....	Anglais
--------------------------	---------

### **Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET .....	Directeur
---------------------------	-----------



## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

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

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

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

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

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

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

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

## REMERCIEMENTS

**A Mr Christophe GANTZER**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider mon jury et de juger ce travail.  
Merci de votre confiance et acceptez mon profond respect et mon entière reconnaissance.

**A Mr Gregory RONDELOT**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet.  
Pour tes conseils (personnels et professionnels) et ta disponibilité (y compris les week-ends).  
Pour ta confiance quant à ce travail et durant ces deux années passées au CHR,  
Tu trouveras ici le témoignage de mon plus profond respect, de ma plus vive reconnaissance et de ma sincère amitié.

**A Mme Thanh LÉCOMPTÉ**

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.  
Pour vos conseils avisés et votre disponibilité.  
J'espère avoir la chance de travailler un jour à nouveau avec vous  
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

**A Béatrice DEMORE**

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.  
Pour avoir été la première à me faire aimer la pharmacie hospitalière et l'infectiologie.  
Pour votre disponibilité, vos conseils avisés, votre patience pour la correction de mes mémoires, votre sympathie et votre permanente bonne humeur.  
Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

**A François JEHL**

Qui me fait l'honneur de juger ce travail.  
Pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail  
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

**A Mr Bernard GUSTIN**

Pour avoir été un chef de service exemplaire, ouvert et à l'écoute de son équipe.  
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A Mlle Marie WEBER et Mr Paul BRAVETTI**

Sans votre aide pour le recueil des données à Nancy je n'aurais jamais pu arriver au bout de cette thèse.  
Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

***A Mélanie***

*Pour ta présence au quotidien, ta patience et ton écoute.  
J'espère profiter encore de longues années à tes côtés.  
Sois assurée de mon Amour.*

***A Mr Muhamet DEVECIOGLU (Alias Memet)***

*Sans qui je ne serais certainement pas arrivé jusqu'ici.  
Pour tes conseils, ton amitié, ton soutien et ta présence à mes côtés depuis maintenant plus de 15 ans.  
Sois assuré de mon éternelle amitié et de mes sentiments les plus fraternels.*

***A mes parents et ma sœur sans qui tout cela n'aurait pas été possible,***

*Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris.  
Pour avoir supporté mes sauts d'humeur et mes colères avant mes examens et être toujours là quand j'ai besoin de vous.  
Pour avoir trop souvent corrigé mes mémoires avec leurs longues listes de fautes d'orthographe.  
Merci pour votre confiance et votre amour soyez assuré qu'ils soient réciproques.*

***A ma famille et belle famille***

*Une mention spéciale à Olivier, tu es un exemple pour moi et tes conseils personnels et professionnels me sont toujours précieux.  
A ma belle famille, pour m'avoir ouvert vos bras et accueilli chez vous*

***A mes co-internes, collègues pharmaciens et préparateurs de la Pharmacie***

*Vous m'avez accepté parmi vous avec beaucoup de simplicité.  
C'est avec toute mon amitié que je vous en remercie.*

***A mes nombreux amis (Abdel, Adiel, Adrien, Anthony, Eric, Jean-André, Karim, Marie, Mathilde, Matthieu, Perrine, Pauline, Riad, Sandra, Soufien, Thomas, Yassine ...) et aux ex internes de thionville***

*Pour votre présence et vos conseils lorsque j'en ai eu besoin.  
Mille excuses à ceux que je n'ai pas cités, la place manque sur cette page mais pas dans mon cœur.*

***A Mme Claire Jacques***

*Pour sa participation et celle de son laboratoire afin que je puisse partager ce moment avec les personnes qui me sont chères*

# Sommaire

## Liste des abréviations

### **1<sup>ère</sup> partie : Introduction**

### **2<sup>ème</sup> partie : Bibliographie : Contexte de l'étude**

- 1 Développement de résistance chez les entérobactéries
- 2 Epidémiologie des entérobactéries BLSE
- 3 Mise en place de mesures au niveau national
- 4 Mise en place d'une politique antibiotique au niveau local
- 5 Consommations antibiotique et évolution des résistances locales
- 6 Evaluation des pratiques professionnelles et revue de pertinence

### **3<sup>ème</sup> partie : Etude clinique : Revue de pertinence de la prescription des Carbapénèmes**

- 1 Matériel et Méthode
- 2 Résultats
- 3 Discussion
- 4 Conclusion

## **Bibliographie**

## **Table des Matières**

## **Table des Figures**

## **Table des Tableaux**

## **Table des Annexes**

## Liste des abréviations

ACC :	Audit Clinique Ciblé
AMDEC :	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ATB :	Antibiotique
BLSE :	Béta Lactamase à Spectre Etendu
BMR :	Bactérie Multi Résistante
CAI :	Commission des Anti-Infectieux
C3G :	Céphalosporine de troisième Génération
CBP :	Carbapénème
CHRMT :	Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CCLIN :	Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME :	Commission Médicalisé d'Etablissement
CoMeDiMS :	Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
DDJ :	Dose définie Journalière
DPC :	Développement Professionnel Continu
EARSS :	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EASAC:	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
EBLSE :	Entérobactérie productrice de Béta Lactamase à Spectre Etendu
EPC :	Entérobactérie Productrice de Carbapénémase
EPP :	Evaluation des Pratiques Professionnelles
ERG :	Entérocoque Résistant aux Glycopeptides
FMC :	Formation Médicale Continue
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCSP :	Haut Conseil de la Santé Publique
HPST :	Hôpital, Patient, Santé, Territoire
IAT :	Index d'Adéquation Thérapeutique
ICALIN :	Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiale
ICATB :	Indice Composite de bon usage des Antibiotiques
ICSHA :	Indicateur de Consommation de Solutions Hydro-Alcooliques
INVS:	Institut de Veille Sanitaire
JH:	Journée d'hospitalisation
MSPS :	Maîtrise Statistique des Processus en Santé
ONERBA :	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PCR :	Protéine C Réactive
PCT :	Procalcitonine
PDCA:	Plan, Do, Check, Act
SARM :	Staphylocoque Aureus Résistant à la Méthicilline
SPILF :	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

# **INTRODUCTION**

Ces dernières années, l'usage des carbapénèmes (CBP), classe d'antibiotiques de la famille des bêtalactamines, est croissant<sup>1</sup>. En témoigne l'augmentation des consommations de CBP au Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville (CHRMT) qui passent de 2.98 à 5.4 DDJ/1000JH entre 2006 et 2010. Une des causes de cette augmentation est l'émergence au niveau mondiale d'entérobactérie productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE)<sup>2</sup>. En France, par exemple, l'incidence des EBLSE a été multipliée par 8 entre 2002 et 2008<sup>3,4</sup>. Sur le CHRMT, la tendance est également à la hausse avec une incidence des EBLSE multipliée par 6 entre 2003 et 2009. Cette situation épidémiologique très préoccupante fait craindre un recours trop large aux CBP, bien au-delà des seuls cas d'infections cliniques documentées à EBLSE. En effet, une utilisation excessive risquerait de nous exposer à des impasses thérapeutiques avec des bactéries productrices de carbapénémases<sup>5,6</sup>. Ces situations émergent d'ailleurs déjà dans plusieurs pays proches de nous comme la Grèce, Israël, Chypre et la Turquie<sup>3</sup>.

C'est pourquoi, devant l'augmentation des consommations de CBP et dans un souci d'amélioration de la qualité des soins, nous avons décidé de mettre en place, au niveau des 2 principaux centres Hospitaliers de Lorraine (le CHR de Metz-Thionville et le CHU de Nancy), une revue de pertinence sur la prescription de carbapénèmes. Cette étude s'inscrit dans les travaux du réseau régional d'antibiologie Lorrain « ANTIBIOLOR ».

L'objectif principal de notre étude est d'améliorer les prescriptions de CBP afin de limiter l'émergence de Bactéries Multi résistantes. Pour cela, la première évaluation devrait nous permettre de mieux appréhender le contexte et les situations des prescriptions de CBP sur les 2 centres hospitaliers ainsi que les non-conformités pour lesquelles nous proposerons des actions d'améliorations.

Dans la première partie de mon travail, nous situerons le contexte de l'étude. Nous y verrons comment se sont développées les résistances chez les entérobactéries ainsi que l'épidémiologie des Entérobactéries BLSE au niveau Européen et Français. Nous aborderons ensuite les mesures mises en place au niveau national pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et celles pour limiter l'émergence des EBLSE. Puis, pour chacun des centres hospitaliers, nous reprendrons la mise en place des politiques antibiotiques, l'évolution des consommations de CBP et de l'incidence des EBLSE. Nous terminerons cette première partie



par un point sur l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dans les établissements de santé et les différentes approches.

Dans la seconde partie de mon travail, je décrirai la revue de pertinence sur les prescriptions des CBP que nous avons réalisée au CHRMT et au CHU de Nancy. Nous verrons tout d'abord le matériel et la méthode utilisés et mis en place puis nous présenterons les résultats comparant le premier et le second tour de l'étude, ainsi que les actions d'amélioration mises en œuvre entre les deux tours. Enfin nous dresserons un bilan de l'étude et nous discuterons les résultats.

## **BIBLIOGRAPHIE : Contexte de l'étude**

## 1) Développement de résistances chez les entérobactéries

La résistance aux antibiotiques survient au hasard par des mécanismes qui sont sans doute hérités de la compétition naturelle entre microorganismes. Les mécanismes de résistance aident les germes dans leur compétition pour les niches dans la nature; ils sont donc des éléments fondamentaux de la vie microbienne et représentent des phénomènes évolutifs naturels.

Malheureusement, ces phénomènes sont amplifiés par l'utilisation, appropriée ou non, des antimicrobiens.

Depuis longtemps, les  $\beta$ -lactamases constituent le principal mécanisme de résistance aux  $\beta$ -lactamines. Dans les années 60, apparaissait chez *E.coli*, la première bétalactamase plasmidique, TEM-1, enzyme entraînant la résistance à l'amoxicilline désormais présente dans le monde entier chez environ 50% des souches de *E.coli* responsable d'infections contractées tant en ville qu'à l'hôpital.

Depuis, ce mécanisme de résistance s'est étendu et on distingue 4 classes de bétalactamases A, B, C et D (classification d'Ambler). Les enzymes des classes A, C et D sont dites à sérine active, alors que le classe B regroupe les métallo- $\beta$ -lactamases, qui ont besoin de d'ions  $Zn^{++}$ .

Dans les années 1980, avec la commercialisation des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, de l'aztréonam et des carbapénèmes, nous avons assisté à l'émergence de nouvelles enzymes, chez les bacilles à Gram négatifs cliniquement important (enterobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*). Ces enzymes sont capables de conférer la résistance à ces nouvelles molécules.

Les événements génétiques identifiés sont de deux ordres :

- Evolution d'enzymes « anciennes » telles que TEM, SHV, OXA par mutation
- Apparition de « nouveaux » gènes transférables au sein d'éléments génétiques particuliers comme les intégrons.

Les BLSE appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler sont dérivées de mutations ponctuelles dans la séquence génétique codant pour le site actif des  $\beta$ -lactamases de type TEM, SHV, CTX-M (classe A) et OXA (classe D). D'autres mutations génétiques non apparentées ont aussi été décrites mais sont pour le moment moins nombreuses (PER, VEB, GES, TLA, SFO et IBC)<sup>7,8,9</sup>.

### Evolution chronologique :

La première BLSE décrite en Allemagne en 1983 chez *Klebsiella pneumoniae* et *Serratia marcescens*, dérivait d'une pénicillinase de type SHV-1 et a été nommée par analogie SHV-2<sup>10</sup>. En 1984, une souche de *K. pneumoniae* productrice d'une BLSE dérivée d'une pénicillinase de type TEM, nommée TEM-3, a été caractérisée en France<sup>11</sup>. Dans les deux cas le déterminant génétique était plasmidique et transférable par conjugaison. Les espèces *K.pneumoniae* et *Enterobacter aerogenes* ont été plus fréquemment impliquées dans des épidémies de BLSE type TEM et SHV, les autres espèces beaucoup moins.

Au cours des années 90, la situation a changé et de nouvelles enzymes ont émergé : les CTX-M. Ces BLSEs sont exprimées par *E.coli* et sont le type le plus répandu<sup>3</sup>. Elles hydrolysent très efficacement notamment le cefotaxime, d'où son nom. A ce jour, plus de 84 variants CTX-M ont été identifiés, regroupés en 5 groupes (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 et CTX-M-25). L'espèce *E.coli* est la plus souvent impliquée dans ces épidémies, suivie de *K.pneumoniae* et ceci dans le monde entier mais les types de CTX-M diffèrent selon les pays<sup>12</sup>.

### Actuellement :

Comme nous le montrent de nombreuses études, soumise à la pression de sélection des nouvelles molécules, l'incidence des EBLSE a augmenté dans le monde entier. Les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu, sont des enzymes qui hydrolysent aussi bien les pénicillines que les oxyiminocéphalosporines (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone...) et les monobactams (aztreonam). Les céphamycines (céfotétan, latamoxef) et les carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème et doripénème) restent actifs alors que les activités des fluoroquinolones de deuxième génération (ofloxacine, ciprofloxacine...), des céphalosporines de quatrième génération (céfépime, cefpirome) et celles des associations bétalactamines/inhibiteurs de bétalactamases (amoxicilline/ac. clavulanique, ticarcilline/ac. clavulanique, piperacilline/tazobactam) sont variables<sup>13,14,15</sup>.

L'augmentation de la fréquence relative des EBLSE a été observée aussi bien dans les centres de soins qu'en dehors<sup>16,17,18,19</sup>. Leur dissémination, marquée par de grandes disparités géographiques est, à l'heure actuelle, un problème de santé publique à l'échelle mondiale.

Parmi ces entérobactéries, les *Escherichia Coli* responsables de 90 % voire plus des infections urinaires communautaires et un des germes les plus fréquents des infections urinaires nosocomiales, a connu une fulgurante augmentation de son niveau de résistance aux

antibiotiques<sup>20,21</sup>. De plus, l'implication des souches *d'E.coli* BLSE dans les infections tant communautaires que nosocomiales est croissante<sup>22</sup>.

### Les risques :

Cette situation épidémiologique très préoccupante fait craindre un recours trop large aux carbapénèmes (CBP), qui exposerait à un risque majeur d'extension de la résistance plasmidique aux CBP chez les entérobactéries (enzymes KPC, VIM, IMP, NDM certaines OXA, etc....)<sup>23</sup>.

Cette résistance commence à toucher l'Europe et la France. Depuis 2004, 32 épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) ont été signalés par l'Institut de Veille sanitaire (InVS) en France, dont 17 sur la seule année de 2010 alors que seulement 2 avaient été signalés en 2004. Ces épisodes ont entraîné 34 décès soit une létalité observée de 30% et la majorité des ces cas étaient en lien direct avec un pays étranger (88% des épisodes)<sup>24</sup>.

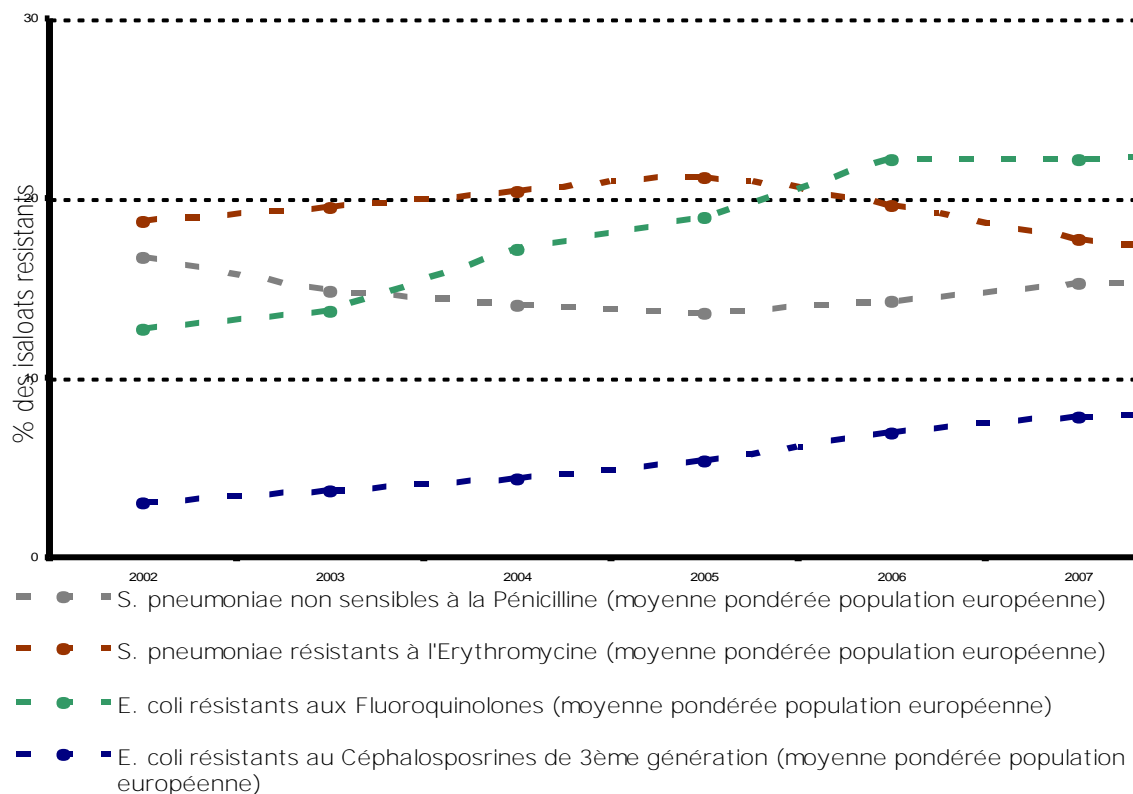
Cette **augmentation de la résistance aux CBP** dans les établissements de santé nous place **en position d'impasse thérapeutique** pour les patients en état critique limitant ainsi fortement leur chance de survie, étant donnée l'absence de nouvelles molécules antibiotiques.

## **2) Epidémiologie des entérobactéries BLSE**

### **2.1) Au niveau européen**

La progression de la résistance aux antibiotiques est un problème important de santé publique : les bactéries résistantes sont devenues une préoccupation quotidienne dans les établissements de santé en Europe.

La figure 1, graphique issu des données du réseau européen de surveillance des résistances aux antibiotiques (EARSS), représente l'augmentation de l'incidence des souches *d'E.coli* résistant aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération<sup>3</sup>.



**Figure 1. Evolution des résistances bactériennes aux antibiotiques (infections invasives), période 2002-2008**

Comme l'illustrent les annexes 1 à 4, la répartition des résistances n'est pas uniforme en Europe, ainsi on retrouve dans les pays de l'Europe du Sud des taux d'*E.coli* résistant aux C3G et aux fluoroquinolones beaucoup plus important que dans les pays d'Europe du Nord. On constate également sur ces cartes d'Europe que les taux d'*E.coli* résistant ont dangereusement augmenté entre 2002 et 2009<sup>25</sup>.

L'évolution des résistances et leur répartition en Europe va de pair avec les consommations d'antibiotiques. En effet, on constate dans l'annexe 5 que les pays avec les plus forts taux de résistance aux antibiotiques sont également ceux avec les plus grandes quantités d'antibiotiques consommées<sup>26</sup>.

## 2.2) Au niveau français

En France, depuis le début des années 2000, les taux d'incidence des EBLSE ont beaucoup augmenté. Dans son rapport 2008 intitulé « Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France » le réseau national de surveillance des bactéries multirésistantes Raisin rapporte une augmentation de l'incidence (par 1000 journées d'hospitalisations) des EBLSE de 0,13 à 0,37 entre 2002 et 2009 (Figure 2). La principale bactérie en cause dans cette augmentation est *Escherichia coli* BLSE pour laquelle le taux d'incidence est passé de 0,02 à 0,16 entre 2002 et 2008<sup>4</sup>.

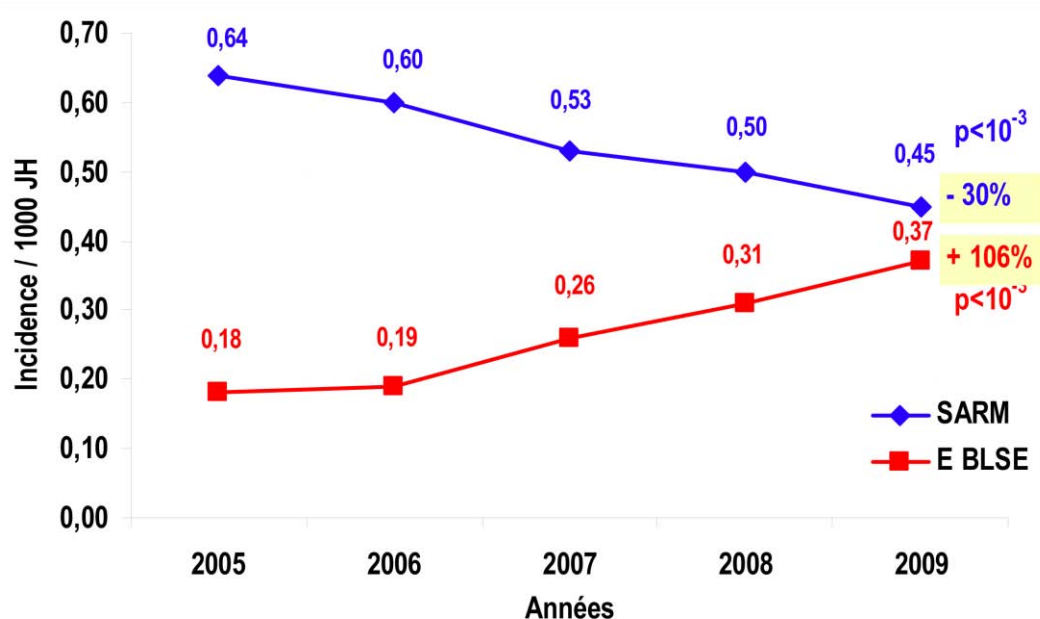


Figure 2 Evolution de l'incidence des entérobactéries BLSE et des SARM, France, 2005 à 2009, BMR-Raisin9

### 3) Mise en place de mesures au niveau national

#### 3.1. Contexte règlementaire de bon usage des antibiotiques

##### Les plans antibiotiques :

En France, dès novembre 1994 le Ministre de la santé, Philippe Douste-Blazy, lance un plan quinquennal (1995-2000) de lutte contre les infections nosocomiales, l'objectif étant de réduire d'un tiers les infections nosocomiales et de diminuer le taux de bactéries résistantes. Ce plan comportait cinq axes : la réalisation de deux guides de bonne pratique hospitalière ; la formation et la sensibilisation du personnel hospitalier aux risques nosocomiaux ; le renforcement des structures de lutte contre les infections nosocomiales ; l'incitation des établissements à adopter une politique de prévention des infections

nosocomiales ; le développement d'un programme de surveillance des infections nosocomiales.<sup>27</sup>

En 2002, Mr Kouchner, alors ministre de la santé, lance un programme quadri annuel (2002-2005) proposant des actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Ce plan était axé sur l'information, la formation, le développement d'outils d'aide aux professionnels ainsi que l'amélioration de l'interface ville/hôpital et du suivi des consommations et des résistances.<sup>28</sup>

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) organise alors le 6 mars 2002, la 14<sup>ème</sup> Conférence de Consensus intitulée « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? » afin de proposer des actions d'amélioration<sup>29</sup>. Celle-ci est concrétisée par la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 qui prévoit entre autres la création d'une commission des Antibiotiques et la présence d'un référent en antibiothérapie dans chaque service pour promouvoir les actions de bon usage définies par cette nouvelle commission des Antibiotiques<sup>30</sup>.

Plus récemment le plan national 2005-2008 de lutte contre les infections nosocomiales est défini par la circulaire DHOS/DGS/E2/5C/2004/599 du 13 décembre 2004. Il s'appuie sur les moyens déjà en place et insiste sur l'intérêt de la recherche sur les infections nosocomiales ainsi que l'optimisation de leur surveillance et de l'organisation des soins<sup>31</sup>.

En 2006, l'accord cadre national sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé prévoit l'amélioration des pratiques en matière de prescription d'antibiotiques ce qui devrait se traduire par une réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques. Cet accord cadre introduit également des objectifs chiffrés dont objectif global national en volume d'évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements est fixé à – 10% sur 3 ans.

### **Recommandations HAS 2008 :**

Les recommandations HAS 2008 ont pour objectif le bon usage des antibiotiques, et plus particulièrement la mise en place au sein des établissements de santé de stratégies d'antibiothérapie les plus efficaces et permettant de prévenir l'émergence des résistances



bactériennes : elles correspondent à l'actualisation des recommandations publiées en 1997 par l'Anaes sur « le bon usage des antibiotiques à l'hôpital ».

Tous les professionnels de santé, y compris les gestionnaires, ont leur part de responsabilité, et donc un rôle dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Ces recommandations précisent :

- les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital ;
- le rôle des acteurs institutionnels, dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), Commission des anti-infectieux (CAI) et référents ;
- les rôles des acteurs hospitaliers non institutionnels dans le cadre du bon usage des antibiotiques ;
- les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Ces recommandations sont accompagnées de grilles d'évaluation des pratiques professionnelles destinées à faciliter l'appropriation et l'utilisation de ces recommandations dans les établissements de santé.

### **Antibiothérapie et certification V2010:**

La certification est un dispositif qui contribue à la régulation des établissements de santé par la qualité. La certification poursuit 2 objectifs complémentaires, elle évalue :

- la mise en place d'un système de pilotage incluant l'existence d'un processus d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.
- l'atteinte d'un niveau de qualité sur des critères thématiques jugés essentiels. La HAS s'est attachée pour cette raison à renforcer ses méthodes d'évaluation afin de permettre des mesures reproductibles de la qualité sur des points primordiaux, les "pratiques exigibles prioritaires"

Parmi les critères thématiques jugés essentiels 2 nous intéressent plus particulièrement :

- *le critère 8.g* : Maîtrise du risque infectieux
- *le critère 8.h* : Bon usage des antibiotiques

Le critère 8.g fait l'objet d'une pratique exigible prioritaire, c'est-à-dire qu'il fait partie

des critères que l'HAS a jugé fondamentaux pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. La non atteinte d'un niveau de conformité sur cette exigence conduira systématiquement à une décision de certification péjorative.

Pour ces deux critères l'HAS a prévu l'utilisation d'indicateurs nationaux pour contribuer à la mesure de la qualité. Les indicateurs une fois rendus publics, permettent d'informer les usages sur les établissements de santé et incitent des établissements à progresser.

Cinq indicateurs déjà présents dans le tableau de bord des infections nosocomiales reflètent la maîtrise du risque infectieux (Critère 8.g) et le niveau d'engagement des établissements dans la prévention des infections nosocomiales

- **L'Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales : ICALIN** (publié depuis 2004)(score sur 100 points) . Il objective l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans l'établissement, les moyens qu'il a mobilisés et les actions mises en œuvre.
- **L'indicateur de consommation de produits ou solutions hydro-alcooliques pour l'hygiène des mains : ICSHA** (publié depuis 2005), marqueur indirect de la mise en œuvre effective de l'hygiène des mains. Exprimé en pourcentage, c'est le rapport entre le volume de produits hydro-alcooliques consommé réellement par l'établissement et son objectif personnalisé de consommation déterminé à partir d'un référentiel national.
- **L'indicateur de réalisation d'une surveillance des infections du site opératoire (ISO) : SURVISO** (publié depuis 2005) L'indicateur SURVISO rend visible l'engagement de l'établissement dans une démarche d'évaluation et d'amélioration des pratiques et de maîtrise du risque infectieux en chirurgie.
- **L'indice composite de bon usage des antibiotiques : ICATB** (nouvel indicateur portant sur 2006)(score sur 20 points). L'ICATB objective l'organisation mise en place pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre.
- **L'index composite agrégat des précédents**

Le bon usage des antibiotiques (Critère 8.h) doit permettre d'apporter le meilleur traitement possible au patient et de limiter l'émergence de bactéries résistantes. Il repose sur un effort collectif de l'ensemble des professionnels de santé, y compris des gestionnaires. Ce critère peut être évalué par 2 indicateurs :

- **l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB)**
- **La réévaluation à 48-72 heures justifiée dans le dossier du patient.**

### **3.2. Mise en place de mesures pour éviter l'émergence des E.BLSE**

Devant cet état des lieux alarmant la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en Avril 2008 des recommandations professionnelles pour la « Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé »<sup>32</sup>. Ces recommandations ont pour objectif principal le bon usage des antibiotiques.

**En février 2010**, le Haut Conseil de la Santé Publique met en place les « recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination »<sup>33</sup>, celles-ci sont plus spécifiques et centrées sur les entérobactéries BLSE.

Cinq thèmes principaux quadrillent ces recommandations de février 2010:

- 1) **L'information et la formation** de l'ensemble du **des professionnels de santé** (médecins, dentistes, paramédicaux et libéraux) de la diffusion épidémique de *E.coli* BLSE qui expose, à terme, au risque d'impasse thérapeutique. On insistera sur le caractère particulièrement sélectionnant des C3G et des fluoroquinolones ainsi que sur les alternatives envisageables. Ces recommandations insistent aussi sur le fait de faire prendre conscience **à la population** de l'émergence d'un péril sanitaire qui découle de l'usage excessif des antibiotiques et de la diffusion épidémique de souches résistantes par manque de respect des règles d'hygiène de base.
- 2) Le maintien et la consolidation de la **surveillance épidémiologique** de l'évolution des résistances de type BLSE par les systèmes en place (Raisin-BMR, EARSS France, Onerba) ainsi que la mise en place de cette surveillance par des études spécifiques dans les établissements de santé.
- 3) **Le bon usage et le moindre usage des antibiotiques** passant par :

- a. une meilleure connaissance des situations pour lesquelles il est recommandé de ne pas prescrire d'antibiotiques.
  - b. Le recours à des antibiotiques autres que les C3G et les fluoroquinolones.
  - c. **Réserver l'usage des CBP à la prise en charge des infections sévères afin de ne pas favoriser le développement de carbapénémases.**
- 4) **Des mesures d'hygiène accrues** afin de lutter contre la transmission croisée des entérobactéries BLSE. Ces mesures passent par la maîtrise de certains points critiques comme : l'hygiène des mains tant pour le personnel soignant que pour les patients infectés ; la gestion des *excrétas* et des déchets associés aux soins et du linge souillé. Elle passe aussi par une recherche de colonisation digestive chez tous les patients à risques et chez les sujets contact d'un cas. **Les traitements visant à décoloniser les patients porteurs de EBLSE ne sont pas recommandés.**
- 5) Avancer sur **la recherche** avec des travaux complémentaires sur les facteurs de risques individuels et environnementaux.

**En Mai 2010**, le haut conseil de la santé publique (HCSP) publie des recommandations relatives au dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et à la maîtrise de leur diffusion<sup>34</sup> et à l'occasion de l'apparition au niveau mondial de souches d'entérobactéries productrices de métallo enzymes les rendant résistantes à quasiment tous les antibiotiques. À l'instar des règles décrites en cas de découverte d'un patient porteur d'Entérocoque résistant aux Glycopeptides (ERG) (recommandations du HCSP 2009), elles reposent sur :

- une politique de dépistage systématique à recherche d'un éventuel portage digestif d'une des bactéries cibles,
- la mise en œuvre de précautions d'hygiène de haut niveau,
- l'alerte de l'équipe d'hygiène avec signalement aux autorités sanitaires.

**En Novembre 2010**, l'HCSP publie de nouvelles recommandations qui s'intitulent « Maîtrise de la diffusion des BMR importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger »<sup>35</sup>. Cette nouvelle version actualise le rapport « Recommandations relatives au dépistage du portage digestif des bactéries commensales

multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion » du 18 mai 2010. Ce nouveau rapport a été élargi aux patients ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger dans les douze mois.

Faisant suite à ces deux textes, une circulaire d'application relative à la mise en œuvre de mesure de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases est publiée le **3 décembre 2010**<sup>36</sup>.

Puis, dans le même temps, en décembre 2010, paraîtront les « recommandations de bon usage des carbapénèmes »<sup>37</sup> (publiées par la commission des anti-infectieux de l'assistance publique - Hôpitaux de Paris) afin d'encourager leur usage de façon raisonnée et aussi limiter autant que possible l'usage des quatre molécules disponibles de la classe.

#### ***4) Mise en place d'une politique antibiotique au niveau local***

##### **4.1) Au CHU de Nancy**

En parallèle des diverses mesures européennes et nationales, il s'organise au niveau du CHU de Nancy, la mise en place d'une politique antibiotique d'établissement avec la création en 1990 de la Commission d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (CACAI) sous la présidence du chef de service des Maladies Infectieuses, composée de cliniciens, de bactériologistes et de pharmaciens. Cette commission se réunit de façon mensuelle pour aborder et débattre de l'actualité en infectiologie en général et décide de la marche à suivre pour le CHU<sup>38</sup>.

Un des projets de la commission a été, en 1995, la rédaction d'un référentiel local de prescription : l'Antibioguide<sup>39</sup>. En 1 an, les différentes situations infectieuses nécessitant une antibiothérapie curative documentée ou probabiliste, ainsi que le domaine de l'antibioprophylaxie ont été passés en revue afin de déterminer les antibiothérapies qui pouvaient être proposées en précisant mode d'administration, posologie et durée de traitement. Il est réactualisé régulièrement (1999, 2001, 2004, 2006, 2008 et 2010) et diffusé à l'ensemble des prescripteurs du CHU y compris à chaque changement d'internes puis à des établissements de santé dans toute la Lorraine.

La commission a également promu, sur le CHU, l'utilisation d'un référentiel électronique disponible sur l'intranet de l'hôpital : l'Antibiogarde. Ce logiciel permet d'intégrer les recommandations locales en antibiothérapie ainsi que les données relatives à l'écologie locale pour le choix thérapeutique<sup>40</sup>.

En 1997, en accord avec la pharmacie le service des Maladies Infectieuses a débuté l'utilisation d'un support spécifique de prescription nominative pour les antibiotiques dans sept services pilotes au CHU. Ces ordonnances sont pré imprimées, nominatives, divisées en trois parties (prophylaxie, probabiliste, documenté) et à durée limitée (un jour pour la prophylaxie, quatre jours en probabiliste et sept à dix jours en documenté).

Début 2006, devant des consommations élevées, il a été décidé de renforcer la politique antibiotique du CHU, en particulier en généralisant l'utilisation du support de prescription à tous les services et à toutes les molécules. L'analyse pharmaceutique des prescriptions, par un pharmacien spécifiquement formé, est renforcée avec une vérification de la conformité des prescriptions par rapport au référentiel local.

Puis en mars 2006, après quelques mois de fonctionnement, les pharmaciens responsables de la validation des antibiotiques mettent en évidence un certain nombre de situations cliniques particulières pour lesquelles l'avis d'un expert est nécessaire et indispensable (contexte clinique complexe, situations infectieuses non référencées dans l'Antibioguide). Cette demande des pharmaciens en commission antibiotique a vu dans les jours qui ont suivi la création de l'Equipe Opérationnelle d'Infectiologie (EOI) où un infectiologue est détaché, de façon variable, une à deux fois par semaine à la pharmacie pour reprendre avec le pharmacien les ordonnances préalablement mises de cotés pour cause de litige. L'infectiologue et le pharmacien revoient avec les prescripteurs comment optimiser l'antibiothérapie et améliorer la prise en charge du patient.

Ces dernières années, le CHU de Nancy a continué sa démarche d'amélioration sur les anti infectieux comme le montre l'amélioration progressive du score ICATB d'indice composite du bon usage des antibiotiques. En 2007 ce score était de 11/20, puis 15 en 2008 et 18 en 2009.

#### **4.2) Au CHR de Metz-Thionville**

Au Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville (CHRMT), la politique Antibiotique s'est institutionalisée en 2006 suite à une recommandation de l'HAS issue de la première visite de certification sur : « Absence de formalisme des travaux et des résultats du groupe de Travail Antibiotiques ». Cela a débuté par la définition d'une politique de bon usage des Antibiotiques définie au sein du CHR qui est déclinée en programme annuel d'actions d'améliorations. Il y a eu tout d'abord la nomination d'un médecin référent en ATB pour le CHR et la définition d'une organisation pour la prescription et la dispensation. La mise en place de ces actions a permis l'amélioration progressive de l'indice composite du bon usage des antibiotiques (score ICATB) passant de 12/20 en 2006 à 17/20 en 2007 puis maintenu à 19/20 depuis 2008.

Parmi les points clés mis en place progressivement sur l'ensemble du CHRMT on note :

- La mise en place d'une **politique de bonne pratique** de prescriptions et de dispensation des ATB définie au sein du groupe de travail ATB du CHR et qui est déclinée en **programme annuel**.
- La **nomination d'un médecin référent** en antibiothérapie pour le CHR
- La dynamisation et la multidisciplinarité de la commission des antibiotiques constituée de biologistes, hygiénistes, médecins et pharmaciens.
- La mise en place d'un procès de **dispensation des antibiotiques** (prescription, validation et dispensation) réalisée de façon **nominative et informatique** pour la quasi totalité des services du CHRMT. La dispensation se fait après validation pharmaceutique avec confrontation de la prescription et de l'indication au référentiel (Antibioguide) et elle adaptée à la réévaluation à 48-72h.
- La mise à disposition des prescripteurs d'une liste des ATB disponibles au CHR, d'une liste d'ATB à prescription restreinte et d'un support adapté.
- La mise en place d'une organisation institutionnelle et d'une **standardisation des pratiques** pour maîtriser les règles de bonne pratique de l'antibioprophylaxie

chirurgicale avec des ordonnances pré-imprimées support du protocole, de la prescription et de la traçabilité de la prescription ainsi que des kits d'antibioprophylaxie pour verrouiller le flux produit. L'organisation et la pratique de l'antibioprophylaxie sont **évaluées annuellement** (méthodologie ACC HAS).

- **Un référentiel régional de prescription** des antibiotiques, l'ANTIBIOGUIDE, a été adopté et **diffusé à tous les prescripteurs**. Ce référentiel est délivré à tous les nouveaux prescripteurs à l'occasion d'une réunion semestrielle d'information et de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. Ce référentiel a été élaboré par un ensemble d'experts cliniciens, microbiologistes, et pharmaciens hospitaliers en s'appuyant sur les recommandations nationales ou, en leur absence, sur un consensus régional de leurs pratiques. En complément de ce référentiel le CHRMT a acquis, en 2010, un référentiel d'antibiothérapie en ligne l'ANTIBIOGARDE disponible à partir de l'intranet de l'hôpital et accessible rapidement par l'ensemble des soignants.
- Les **consommations antibiotiques sont étudiées** (en DDJ/1000JH) pour chaque service et pour l'ensemble du CHRMT à chaque semestre et ces résultats sont **confrontés à l'évolution de l'écologie bactérienne** sur l'établissement. Il est alors fait un rendu aux services des données de consommations et de l'écologie comparées aux données nationales.
- Des **actions d'évaluations des pratiques professionnelles et d'audits internes** sont mises en place comme le veulent les procédures d'accréditation des établissements de santé. Ont déjà été réalisés un audit interne sur la pratique de l'antibioprophylaxie chirurgicale avec suivi d'indicateurs comme le préconise l'HAS et une revue de pertinence de l'utilisation des fluoroquinolones impulsée par le réseau lorrain d'antibiologie (ANTIBIOLOR).
- L'intégration progressive des internes en pharmacie dans les services de soins (Réanimation, chirurgie cardiaque, médecine gériatrique, médecine interne) afin d'effectuer un suivi des traitement anti infectieux. Les internes effectuent le suivi de divers paramètres biologiques (leucocytes, CRP, PCT, dosage des taux résiduels d'antibiotiques) qu'ils mettent en regard de l'évolution clinique présentée par les



médecins. Plusieurs travaux ont d'ailleurs été réalisés par les internes sur ces pratiques<sup>41,42</sup>.

- La participation au réseau ANTIBIOLOR, aux réunions multidisciplinaires, à la mise à jour du référentiel régional, aux missions d'EPP régionales comme la revue de pertinence des prescriptions de fluoroquinolones<sup>43</sup>.

### **4.3) Le réseau régional : ANTIBIOLOR**

C'est en 2003 qu'a été déposé le dossier de création du réseau et les premières actions ont été menées dès 2004 avec le référentiel de prescription des antibiotiques pour la pratique en ville d'une part et en établissement de soins d'autre part.

Le réseau est composé de soignants exerçant en établissement de soins ou en ambulatoire, médecins, biologistes, pharmaciens, dentistes.

L'objectif principal que s'est fixé Antibolor est d'apporter aux prescripteurs et aux établissements une aide pour organiser le meilleur usage des antibiotiques dans notre région Lorraine.

Ses missions sont :

- Elaborer, valider, diffuser et utiliser les référentiels régionaux suite à une démarche consensuelle, collective et volontaire, validée par des commissions spécifiques.
- Promouvoir des prescriptions normées d'anti-infectieux.
- Développer les pratiques d'évaluation dans le domaine du bon usage des anti-infectieux (Audit clinique ciblé, revue de pertinence...).
- Organiser et réaliser des réunions de concertation pluridisciplinaires en antibiothérapie pour l'ensemble des prescripteurs lorrains.
- Mettre en place des systèmes informatisés permettant d'interfacer les données cliniques, microbiologiques et pharmaceutiques
- Contribuer au développement de la recherche épidémiologique et clinique des anti-infectieux
- Mettre en place une permanence de conseil téléphonique en antibiothérapie accessible à tous les membres du réseau et assurée par un référent en antibiothérapie

## 5) Consommations antibiotiques et évolution des résistances

### En France :

Plusieurs études semblent montrer que l'évolution des résistances bactériennes serait corrélée avec l'évolution des consommations des antibiotiques<sup>44,33</sup>. L'étude de PM. Leppet et al. nous montre l'évolution des résistances de *P.aeruginosa* à l'imipénème en fonction des consommations d'imipénème<sup>45</sup>.

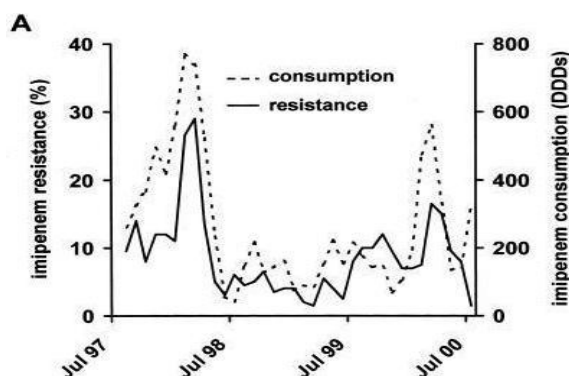


Figure 3 Evolution de la sensibilité de *P.aeruginosa* à l'imipénème en fonction des consommations d'imipénème<sup>33</sup>

L'évolution des consommations de CBP en France de 1999 à 2009 présentée figure 4 est donc inquiétante et fait craindre une évolution des résistances parallèles chez les entérobactéries. D'ailleurs, on constate sur cette figure que le pourcentage d'augmentation des consommations correspond sensiblement à celui de l'incidence de *E.coli* BLSE figure 2.

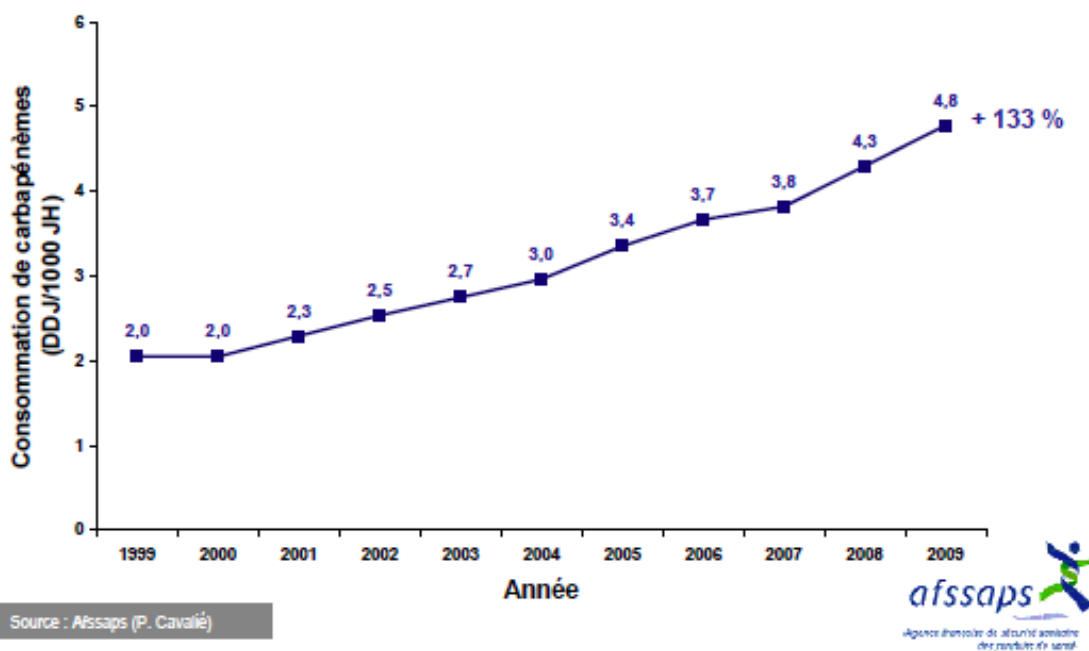


Figure 4 Evolution des consommations de carbapénème en France entre 1999 et 2009.

## **Au niveau local exemple du CHR :**

Au CHR, le recueil de ces données de consommation et d'évolution des résistances nous a ainsi permis de constater une augmentation voir une surconsommation de la classe des CBP par rapport aux chiffres nationaux.

Entre 2009 et 2010, les consommations de CBP pour le CHR passent 3,5 à 5.2 DDJ/1000JH soit près de trois à cinq fois les 0.9 DDJ/1000JH moyens indiqués par le CCLIN Paris-Nord (regroupement des données de consommations d'antibiotique pour 236 établissements de santé de l'inter-région Paris-Nord). Un autre paramètre inquiétant, tout comme de CCLIN Paris-Nord nous notons une augmentation de la consommation des céphalosporines de troisième génération (C3G) de 46 à 50 DDJ/1000JH de 2009 à 2010 alors que l'exposition à cette classe antibiotique est un des principaux facteurs de risque pour le développement de EBLSE<sup>46,47</sup>.

Dans un même temps, l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE sur le CHRMT a été multipliée par 6 entre 2003 et 2009, passant de 0,03 à 0,18/1000JH. Au CHRMT, en 2002, nous relevions 11 entérobactéries BLSE sans compter le dépistage et en 2009 nous en comptons 29 soit presque trois fois plus.

Cette situation épidémiologique, locale et nationale, très préoccupante nous fait craindre à juste titre à la vue de nos consommations un trop large recours aux CBP en dehors des cas d'infections documentées à BLSE. Cette surconsommation nous expose donc à un risque majeur de voir s'étendre la résistance plasmidique aux CBP chez les patients du CHRMT.

## ***6) Evaluation des pratiques professionnelles et revue de pertinence***

### **6.1) La mise en place d'une démarche qualité dans les établissements de santé**

Depuis quelques années et de manière croissante, les patients eux-mêmes, puis les gestionnaires ont appuyé cette demande faite aux médecins d'une évaluation des pratiques de plus en plus explicite.

Un des premiers textes législatif introduisant cette notion de qualité des soins et d'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé, publics ou privés, date du 31 juillet 1991 avec la loi 91-748 du CSP<sup>48</sup>.

Le 24 avril 1996, création de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) et de la procédure d'accréditation régis par l'ordonnance 96-346<sup>49</sup>. L'accréditation est une procédure externe d'évaluation qui sera menée par l'ANAES. Le rôle de cet organisme était de porter une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement, d'un ou plusieurs services ou activités, à l'aide d'indicateurs, de critères et de référentiels portant sur les procédures et les bonnes pratiques cliniques.

Le 13 août 2004, un nouveau dispositif légal<sup>50</sup>, introduit la notion de formation médicale continue ou FMC qui a pour objectif le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité des soins et du mieux être du patient. Cette FMC constitue alors une **obligation pour tous les médecins**. Elle peut être satisfaite par tout moyen permettant d'évaluer les compétences et les pratiques professionnelles.

Le 14 avril 2005, le décret n° 2005-346<sup>51</sup> fait **obligation pour tous les médecins** d'entrer dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Son but est d'inciter les médecins à intégrer dans leur pratique une dimension d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles. L'EPP consiste en « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée et validée par la HAS et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration ». **L'EPP fait partie intégrante de la FMC.**

Le 15 mai 2006, le rôle des sous commissions de la commission médicale d'établissement (CME) est fixé par un décret<sup>52</sup>. Ces sous commissions doivent :

- 1- Participer à l'évaluation des pratiques des différents secteurs d'activité de l'établissement
- 2- Apprécier l'impact de la mise en œuvre des mesures adoptées par le conseil d'administration
- 3- Elaborer un programme annuel d'actions et formuler des recommandations, notamment en matière de formation des personnels.

Plus récemment, la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) du 21 juillet 2009<sup>53</sup> regroupe toutes ces obligations dans la notion de développement professionnel continu (DPC) qui comprend :

- 1- l'évaluation des pratiques professionnelles
- 2- le perfectionnement des connaissances
- 3- l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins
- 4- la prise en compte des priorités de santé publique
- 5- la maîtrise médicalisée des dépenses de santé

## 6.2) EPP et certification des établissements de santé

Les références et critères EPP de la **version 2 (v2007)**<sup>54</sup> ont permis d'une part l'impulsion de démarches d'évaluation et d'amélioration dans le champ des soins dans les établissements où cette culture n'existait pas ou peu et d'autre part de valoriser les démarches déjà mises en œuvre par de nombreuses équipes.

Exemple d'actions spécifiques d'EPP de la v2 :

- Réf 44 : les professionnels évaluent la pertinence de leur pratique
- Réf 45 : les professionnels évaluent les risques liés aux soins
- Réf 46 : la prise en charge des pathologies et des problèmes de santé principaux fait l'objet d'une évaluation

Dans le manuel **V2010**<sup>55</sup>, les exigences de l'EPP sont renforcées en termes de structuration institutionnelle et de déploiement des démarches ou programmes d'EPP dans les secteurs cliniques et médico-techniques. Il n'y a désormais plus de nombre imposé de démarches. C'est aux établissements de repérer et de valoriser les démarches d'EPP, étant entendu qu'il est demandé que chaque secteur soit engagé dans ces démarches.

Place de l'EPP dans la v2010 :

- Critère 1f : *politique et organisation de l'EPP*, ce critère formule la stratégie, la structuration, l'organisation, le suivi des démarches et de leur impact
- Critère 28a : *mise en œuvre des démarches d'EPP*, ce critère formule des exigences relatives à un déploiement de la démarche attendu dans l'ensemble des secteurs d'activité et des exigences spécifiques en termes d'organisation pour certains secteurs (existence de démarches d'analyse de la morbidité-mortalité en chirurgie-anesthésie-réanimation, et cancérologie, mise en œuvre de réunions de concertation pluridisciplinaires en cancérologie)

- Critère 28b : *pertinence des soins*, l'analyse de la pertinence mesure le caractère approprié des prescriptions des soins et des hospitalisations
- Critère 28c : *démarche d'EPP liées aux indicateurs de pratique clinique*

La HAS souhaite au travers de la certification favoriser l'intégration des démarches d'EPP dans le quotidien des professionnels et l'acquisition d'une culture pérenne de l'évaluation.

### 6.3) Principe de l'évaluation des pratiques professionnelles

L'EPP est donc une démarche structurée comprenant d'une part l'utilisation de références scientifiques validées et d'autre part une méthode d'amélioration de la qualité des soins. Ce concept d'amélioration continue de la qualité a été développé par W.E. Deming et est schématisé par le cycle PDCA (Plan, do, check, act ou planifier, mettre en place, évaluer, agir) ou roue de Deming (figure 2)<sup>56</sup>. Ce concept permet de repérer avec simplicité les étapes à suivre pour améliorer la qualité dans une organisation.

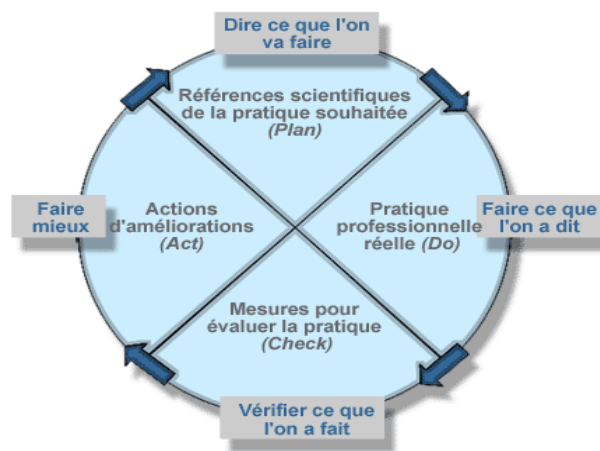


Figure 5 Roue de Deming.

La première étape, *Plan*, permet l'identification du problème, la recherche des causes et des solutions avec écriture du cahier des charges et établissement d'un planning. L'étape *Do* est la construction, le développement, la mise en œuvre. Elle est suivie de l'étape *Check*, qui consiste à contrôler l'aptitude de la solution mise en place à résoudre le problème rencontré. Sont employés à cet effet des moyens de contrôle divers, tels que les indicateurs de performance. Puis l'étape *Act* consiste à agir et réagir, c'est-à-dire corriger et améliorer la solution mise en place, voire à standardiser cette solution<sup>17</sup>.

L'EPP se traduit alors par la mise en relation des pratiques médicales avec les recommandations de bonne pratique, implique l'analyse de données cliniques et permet la confrontation et le suivi des résultats et entraîne une actualisation des modalités de prise en charge et une amélioration continue de la qualité des soins.

Plusieurs approches avec des objectifs différents sont référencées par l'HAS, dans le cadre des EPP et ayant pour but l'amélioration de la qualité des soins :

- 1- Approche **par comparaison à un référentiel** : qui a pour but de **réaliser** le bilan d'une pratique au regard de l'état de l'art (ex : audit clinique ciblé, revue de pertinence des soins, enquête de pratique...)
- 2- Approche **par processus** : qui a pour but d'**optimiser** ou améliorer une prise en charge ou un processus donné et **Maîtriser** les risques d'un secteur ou d'une activité (ex : analyse de processus, méthode AMDEC...)
- 3- Approche **par problème** : qui a pour but de **traiter** un dysfonctionnement **Analyser** et traiter des événements indésirables (revue de morbi-mortalité, analyse des causes...)
- 4- Approche **par indicateur** : qui a pour but de **Surveiller** un phénomène important et agir en fonction du résultat (ex : suivi des indicateurs et maîtrise statistique des processus en santé MSPS)

Nous nous intéresserons principalement à l'approche par comparaison et en particulier deux méthodes d'amélioration de la qualité que sont :

- l'audit clinique : la plus utilisée
- la revue de pertinence la plus adaptée à l'évaluation d'un traitement

#### **6.4) Audit clinique<sup>57</sup>**

L'audit clinique revient à comparer une pratique clinique à une démarche optimale exprimée dans des recommandations et traduite dans un référentiel d'évaluation. Le référentiel doit être finalisé à partir de données récentes, validées et tenir compte de la réglementation. Il réunit l'ensemble des critères d'évaluation. Ces critères sont des éléments concrets, observables permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique ou du thème étudié.

Le référentiel se présente sous la forme d'une grille de recueil de données. Le guide d'utilisation qui l'accompagne, précise le sens du libellé des critères et prévoit les situations

où la réponse « Non applicable » est possible et apporte les instructions relatives au recueil des données.

Un plan d'amélioration découlera des conclusions de l'audit clinique. Il est décidé et mis en œuvre par les professionnels de santé concernés puis évalué.

### **6.5) Revue de pertinence des soins<sup>58</sup>**

La revue de pertinence est une des méthodes préconisées par l'HAS permettant d'évaluer l'adéquation d'un soin, d'une pratique ou en l'occurrence d'un traitement aux besoins des patients comme défini dans la démarche d'EPP. Elle s'applique à l'objet de l'étude et peut porter sur l'indication, l'initiation ou la poursuite des soins<sup>59</sup>.

Son objectif est de déterminer un ensemble de critères explicites qui, si l'un d'entre eux est présent, indiquent que le soin, la pratique ou le traitement est approprié.

La méthode se déroule en quatre étapes :

- **Définition et validation des critères** : seront listés tous les critères impliquant l'utilisation appropriée du traitement en question
- **Elaboration et test de l'outil de mesure** : les critères sont listés en fonction du traitement et présentés sous formes de grille de saisie. La grille est testée sur quelques cas (~10 cas) avant d'être utilisée à plus grande échelle. Les résultats du test peuvent conduire à la modifier.
- **Recueil des données** : une grille est remplie pour chaque malade, par un évaluateur externe à l'unité de soins.
- **Analyse et diffusion des résultats** : lorsque les causes de non-conformité des traitements ont été validées par un superviseur ou un pair, elles sont présentées sous forme de chiffre et de graphique aux instances compétentes en vue de décider des actions correctives appropriées.

Cette méthode peut être adaptée pour étudier la pertinence d'un traitement, ainsi dès 1992, Gyssens et coll. se sont intéressés à la pertinence des prescriptions en proposant un algorithme d'analyse<sup>60</sup> : antibiothérapie justifiée → molécule adaptée → durée adaptée → modalité d'administration adaptée. Ils ont montré que moins de la moitié des prescriptions d'antibiotiques analysées réunissaient tous ces critères.



## **6.6) Démarche participative<sup>26</sup>**

Plusieurs éléments conduisent à mettre en place une démarche de nature participative :

- l'obtention de la qualité suppose une mobilisation de l'ensemble du personnel autour des objectifs qualité.

Cette mobilisation ne peut être obtenue que par une appropriation des objectifs « via » une participation réelle. C'est une condition préalable à la conduite du changement ;

- l'amélioration des processus suppose une réflexion de ceux qui mettent en œuvre ces processus au quotidien ; une démarche participative permet d'identifier et de mettre en œuvre les actions d'amélioration pertinentes.

La démarche participative signifie que les objectifs sont définis avec les acteurs, qu'ils sont expliqués et compris pour permettre leur appropriation. Les modalités de déclinaison des objectifs font largement appel à la responsabilité et à l'autonomie des acteurs.

## **ETUDE CLINIQUE :**

**Revue de pertinence de la prescription des Carbapénèmes au  
CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy**

# 1) Matériel et méthode

## 1.1) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'améliorer les pratiques de prescription des CBP au CHR de Metz-Thionville (CHRMT) et au CHU de Nancy.

L'objectif secondaire est d'harmoniser les pratiques au niveau locorégional et de faire évoluer notre référentiel.

De plus, cette étude devra nous permettre de déterminer un ensemble de critères explicites qui si ils sont présents indiquent que le traitement par CBP est approprié.

Pour ce faire, la première étape de cette étude consistera à évaluer les pratiques de prescriptions de CBP par rapport aux indications présentes dans l'Antibioguide et par rapport aux besoins des patients.

## 1.2) Matériel

### 1.2.1) Lieu d'étude

L'étude se déroule sur deux sites hospitaliers, le CHRMT et le CHU de Nancy. Ces deux sites hospitaliers sont approximativement de taille égale en terme de lits et de journées d'hospitalisation.

#### Le CHR de Metz-Thionville

Structure de 1919 lits de court, moyen et long séjour réalisant en moyenne 56000 journées d'hospitalisations annuelles. Le CHR de Metz-Thionville est divisé en cinq hôpitaux dont quatre seront à l'étude :

- L'Hôpital Bon Secours (Metz)
- L'Hôpital Félix maréchal (Metz)
- L'Hôpital Bel Air (Thionville)
- L'Hôpital Beau Regard (Thionville)

## Le CHU de Nancy

Structure d'environ 1350 lits composés de deux principaux hôpitaux :

L'Hôpital de Brabois Adulte et seule la partie Adultes participera à l'étude

L'Hôpital Central

Ces deux hôpitaux réalisent en moyenne 55000 journées d'hospitalisation annuelles.

Les hôpitaux pédiatriques n'ont pas été retenus pour les deux sites à l'étude car nous n'analysons que les prescriptions chez l'adulte.

### **1.2.2) Médicaments à l'étude**

Sur le CHRMT, seul trois des quatre carbapénèmes commercialisés sont référencés et disponibles, c'est à dire Tienam® (Imipénème), Invanz® (Ertapénème) et Doribax® (Doripénème). Seul le Méronem® (méro-pénème) n'est pas référencé par le comité des anti-sinfectieux (CAI)

Sur le CHU de Nancy les quatres pénèmes sont référencés et disponibles.

### **1.2.3) Référentiel thérapeutique et indications**

Nous avons pris comme référentiel celui en vigueur sur ces établissements c'est à dire l'Antibioguide® version 2010<sup>61</sup>. Ce référentiel s'appuie sur les recommandations nationales ou en leur absence sur un consensus régional des pratiques en infectiologie.

Nous avons également utilisé les indications référencées dans les libellés d'AMM des spécialités et les conférences de consensus (tableau I).

**Tableau I Récapitulatif des indications présent dans l'AMM des produits et dans l'Antibioguide 2010**

	Doripénème	Ertapénème	Imipénème
Spécialité	Doribax® (Janssen-Cilag)	Invanz® (MSD-Chibret)	Tienam® (MSD Chibret)
Indications (AMM)	<p>Pneumonies nosocomiales</p> <p>Infections intra-abdominales</p> <p>Infection des voies urinaires compliquées</p>	<p>Pneumonies communautaires</p> <p>Infections gynécologiques aiguës</p> <p>Infection de la peau et des tissus mous du pied diabétique</p> <p>Prophylaxie post opératoire en chirurgie colorectale</p>	<p>Infections sévères dues aux germes sensibles notamment dans les manifestations abdominales</p> <p>Bronchopulmonaire</p> <p>Gynécologiques</p> <p>Septicémique</p> <p>Géniro-urinaire</p> <p>Cutanées et des parties molles</p> <p>Endocardiologiques</p>
Indications (Antibioguide)	<p>Non référencé</p> <p>Décision de la CAI de le référencé uniquement si nécessité de perfusion en continue</p>	<p>Peritonites par perforation d'organe creux</p> <p>Sépsis sévère chez le diabétique et entérobactéries BLSE</p> <p>Infections documentées à entérobactérie BLSE sensible</p>	<p>Péritonite post-opératoire</p> <p>Abcès intra-abdominaux</p> <p>Abcès hépatique documenté</p> <p>Infection urinaire documentée</p> <p>Pneumopathie sévère chez la personne âgée avec ou sans comorbidité et si suspicion de pyocyanique</p> <p>Pneumopathie nosocomiale tardivedocumentée ou chez BPCO avec antécédent de portage</p> <p>Pyomyosite</p> <p>Infection ostéo-articulaire à entérobactérie documentée</p> <p>Endophtalmie</p> <p>Sépsis sévère chez le diabétique</p> <p>Neutropénie fébrile après échec du Fortum ou de la Tazocilline</p>

## **1.3) Méthode**

### **1.3.1) Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective (rétrospective au 1<sup>er</sup> tour sur CHRMT), observationnelle, de type revue de pertinence de la qualité des prescriptions des CBP au sein des établissements hospitalo-universitaire du CHR de Metz-Thionville et du CHU de Nancy.

### **1.3.2) Choix de la méthode**

Hormis les libellés d'AMM des spécialités décrites tableau I, ci dessus, il n'existe pas de recommandations sur l'utilisation précise des CBP. C'est pourquoi nous avons opté pour la revue de pertinence qui va nous permettre d'évaluer l'adéquation du traitement par CBP aux besoins des patients. Pour cela nous utiliserons 7 critères définis par l'HAS pour réaliser une prescription antibiotique conforme aux bonnes pratiques de prescription. Lorsque tous ces critères seront conformes pour une même prescription cela signifiera que le traitement est approprié.

Conformément à la méthodologie décrite par l'HAS, notre revue de pertinence comportera deux tours d'évaluation des prescriptions :

- Un 1<sup>er</sup> tour afin de poser les bases méthodologiques de notre étude, d'évaluer les prescriptions de CBP sur les deux centres hospitalier, d'analyser les problèmes et proposer des pistes d'améliorations.
- Un 2<sup>ème</sup> tour qui une fois les pistes d'améliorations diffusées à l'ensemble des prescripteurs permettra par comparaison d'évaluer l'amélioration des prescriptions.

### **1.3.3) Périodes d'études**

Deux phases de recueil de données sont nécessaires à notre étude (Tableau II) :

**1<sup>ère</sup> phase :** se déroule du 1<sup>er</sup> novembre 2010 au 31 janvier 2011, cette période doit d'après nos estimations nous permettre de disposer d'un nombre suffisant de dossiers nécessaire à la significativité de l'étude.

Lors de cette première phase, le centre de Metz Thionville a opté pour un recueil rétrospectif en récupérant les dossiers des patients ayant reçu un traitement par CBP l'année précédente (novembre 2009 à janvier 2010). Ce choix de recueil est motivé par le fait qu'en rétrospectif nous disposons dans le dossier patient de l'ensemble des données de la séquence de traitement (durée totale de traitement, bactériologie, adaptation de traitement, réussite du traitement..).

Le centre de Nancy a pour la première période, effectué un recueil prospectif, c'est à dire qu'à chaque initiation de traitement la personne en charge du recueil se déplace dans le service afin de collecter les informations nécessaires au remplissage de la fiche de recueil.

**2<sup>ème</sup> phase :** se déroule du 1<sup>er</sup> juillet au 31 Aout 2011, la deuxième période de recueil vient après la diffusion des résultats du premier tour et leur communication à l'ensemble des services de soins. Cette deuxième phase s'effectue en prospectif sur les deux sites afin de mettre en évidence d'éventuelles améliorations dues aux communications du premier tour.

**Tableau II Type de recueil de données pour chaque site en fonction du tour d'étude**

	1 <sup>er</sup> tour d'étude	2 <sup>ème</sup> tour d'étude
CHR Metz-Thionville	Rétrospectif	Prospectif
CHU Nancy	Prospectif	Prospectif

#### **1.3.4) Critère d'inclusion**

Les patients adultes ayant eu une prescription de CBP validée par les pharmacies à usage intérieur des établissements de l'étude (CHU et CHR) durant les deux périodes de recueil d'information.

#### **1.3.5) Déroulement de l'étude**

L'annexe 6 est un diagramme de Gant représentant la planification de la revue de pertinence sur toute la durée de l'étude.

L'étude peut se diviser en 5 grandes phases détaillées dans l'annexe 6 :

1. La préparation de la revue de pertinence
2. Le Recueil des données du premier tour de la revue de pertinence
3. L'analyse du premier tour et le rendu des résultats
4. La réalisation du deuxième tour de la revue de pertinence
5. L'analyse du deuxième tour et le rendu des conclusions de l'étude

### 1.3.5.1) Préparation de la revue de pertinence

#### a) Genèse du projet

La mise en place du projet a été initiée lors d'une réunion de la CAI du CHR Metz-Thionville devant l'inquiétante augmentation des consommations de CBP et de l'incidence croissante des entérobactéries BLSE.

Le projet d'EPP a alors été présenté à la commission en charge de l'évaluation des pratiques professionnelles du CHR, commission jouant le rôle de pilotage et en charge de suivre l'avancement du projet, de valider les actions à mettre en œuvre et de juger de la possibilité de l'éventuelle attribution de moyens.

Le projet a ensuite été présenté à la présidente du réseau Antibior, le Madame le Docteur T.LECOMPTE, infectiologue membre du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy, qui nous a permis d'étendre le projet au site nancéen et avec qui nous avons pu travailler sur la méthodologie et l'élaboration de la fiche de recueil.

#### b) Elaboration d'une fiche de recueil de données (annexe 7)

De Septembre à Octobre 2010, nous avons élaboré la fiche de recueil de données. Cette fiche a été conceptualisée sur un logiciel spécifique d'enquête statistique (SPHINX Plus<sup>2</sup>).

Cette fiche a été créée afin de permettre aux experts extérieurs de disposer de suffisamment d'informations pour juger de la pertinence de la prescription.

La fiche fournira des informations tant sur l'état de santé du patient, ses antécédents médicaux que sur le traitement lui-même (durée, dose, posologie).

La fiche de recueil se divise en quatre grandes parties (Tableau III, Annexe 7).



**Tableau III Précisions sur certains critères évalués dans la fiche de recueil**

Parties de la fiche	Questions	Intérêt particulier du critère
Données du patient	1) Age; Sexe; Poids; Taille; IMC; 2) Spécialité médicale; UF d'hospitalisation	1) Description globale de la population étudiée 2) Rendu personnalisé par service des résultats
Diagnostique	1) Indication  2) Facteurs de risque de BMR  3) Infection documentée Type de prélèvement positif Germe identifié 4) Créatininémie	1) Précision du contexte infectieux (texte libre)  2) Facteurs corrélés à la présence de BLSE  3) Utilisation des CBP (documenté/probabiliste) et adaptation  4) Evaluation de l'adaptation posologique
Traitement	1) Nb de jour d'hospitalisation avant la prescription de CBP  2) Antibiotique prescrit en association  3) Réévaluation justifiée à 48-72 heures	1) Connaissance du contexte nosocomial et indication sur la durée de traitement des lignes précédentes. 2) Evaluation de l'association suivant les lignes précédentes 3) Présence d'une trace écrite de réévaluation (certification V2011/ Reco HAS)
Synthèse		Saisie de la conformité des critères par rapport au référentiel

c) Test de la fiche de recueil de données

Après avoir réalisé la fiche de recueil de données nous l'avons testée pour chaque centre sur dix dossiers de patients afin de savoir si les experts évaluateurs disposeraient de tous les éléments de contexte nécessaire. Durant la période de Octobre à Novembre 2010, trois versions de la fiche de recueil ont été modifiées pour aboutir à la version utilisée pour le premier tour. Cette version a été validée lors de la réunion semaine 49 (Annexe 6).

1.3.5.2) Recueil des données de l'étude

a) Recherche des prescriptions

Sur le CHRMT, la quasi totalité des prescriptions d'antibiotiques sont nominatives et sur un support spécifique. Ces prescriptions sont validées par un interne en pharmacie spécifiquement formé aux pratiques d'antibiothérapie. Puis toutes les dispensations d'antibiotiques sont saisies nominativement sur notre logiciel PHARMA.

Nous avons donc créé une requête informatique sur le logiciel PHARMA nous permettant d'extraire sur la période d'étude définie, les noms des patients pour lesquels nous avons dispensé un CBP, le service où se trouve le patient, les dates auxquelles nous avons délivré les traitements, les antibiotiques associés et la quantité de traitement dispensé.

Une fois cette liste de patients constituée nous avons récupéré dans les archives de la pharmacie des ordonnances papier correspondantes aux prescriptions afin d'avoir une première idée des indications de prescription.

Sur le CHU de Nancy, les ordonnances d'antibiotiques sont également en prescription nominatives et sur un support spécifique. Toutes les prescriptions sont validées quotidiennement par un interne en pharmacie spécifiquement formé aux pratiques en antibiothérapie. Par contre les dispensations sont saisies de façon globale pour les services ce qui ne permet pas de récupérer informatiquement les données par patient. Les ordonnances papier de CBP sont donc directement mises de côté par l'interne responsable de la validation pour la personne en charge de l'étude sur Nancy.

#### b) Demande d'accès aux dossiers patients

Pour le CHRMT et le CHU, avant le début de l'étude, un courriel de demande d'autorisation a été envoyé à tous les médecins chefs des services dans lesquels nous devons consulter les dossiers, en précisant le cadre institutionnel de l'étude, le nombre de dossiers que nous avons à consulter dans leur service et les noms des patients correspondant (Annexe 8). Une copie de chaque mail est communiquée aux responsables de la pharmacie, au président de la commission d'évaluation des pratiques professionnelles.

Pour Nancy, tous les chefs de services ont été mis au courant par mail de la venue d'un étudiant dans leur service afin de consulter les dossiers des patients ayant reçu des CBP.

Dès réception des réponses des chefs de services nous prenons contact avec les secrétariats des services pour accéder aux dossiers médicaux des patients.

#### c) Consultation des dossiers des patients et remplissage des fiches de recueil

Pour chaque services nous prenons contact avec le secrétariat afin d'avoir les dossiers des patients concernés mis de côté.

Pour chaque séquence de traitement par CBP nous remplissions une fiche de recueil. Pour un même patient plusieurs fiches pouvaient être remplies à condition que les traitements soient prescrits pour des épisodes infectieux distincts.

### 1.3.5.3) Traitement des résultats

#### a) Soumission des fiches remplies au binôme d'expert infectiologue et pharmacien

Après chaque phase de recueil de données (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tour) dans les dossiers des patients, nous avons réuni un binôme d'expert infectiologue et pharmacien afin d'évaluer la pertinence des prescriptions en référence à l'Antibioguide.

Les experts présents étaient :

- Madame le Docteur Thanh Lecompte, infectiologue praticien hospitalier dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales de Nancy Brabois.
- Mlle Béatrice Demore, pharmacien praticien hospitalier et maître de conférence universitaire à Nancy
- Mr Gregory Rondelot, pharmacien praticien hospitalier à Metz

Conformément aux recommandations de la haute autorité de santé (HAS) concernant les bonnes pratiques en antibiothérapie curative nous avons évalué la conformité de **sept critères**. Pour chaque fiche était évaluée la conformité du critère principal qu'est l'indication de la famille des CBP. Si le critère principal était conforme alors le binôme évaluait la conformité de 6 autres critères secondaires pour juger de la pertinence globale de la prescription.

#### b) Calcul d'IAT et analyse des résultats

En fonction des réponses des experts à chacun des critères nous attribuons un score à la réponse nous permettant de calculer un index global d'adéquation thérapeutique adapté à la revue de pertinence.

Le critère principal est « l'indication des CBP », où trois choix sont possibles à ce niveau. Soit l'utilisation d'un CBP est indiquée d'après le référentiel et le critère est quotté conforme avec un score de 0. Soit l'indication n'est pas dans le référentiel et est aberrante, le

critère est quotté non conforme, la prescription sort alors du calcul de l'IAT et nous n'évaluons pas la pertinence des critères secondaires. Soit l'indication n'est pas dans le référentiel mais l'emploi d'un CBP peut se justifier à la vue de la clinique, la prescription est quottée discutable avec un score de 1.

Dans les cas où l'indication des CBP est conforme ou discutable nous évaluons les six critères secondaires comme mentionnés dans le tableau 2.

Pour chacun des critères secondaires le score de 0 sera attribué en cas de conformité, le score de 1 si le choix est discutable et de 2 si le choix est non conforme

A la fin de l'évaluation nous calculons l'IAT en ajoutant les scores obtenus à chacun des 7 critères (tableau IV).

Tableau IV Grille de calcul de l'Index d'Adéquation thérapeutique

Pathologie : Molécule : N° de fiche :	Score attribué		
	Indication des Carbapénèmes : conforme au référentiel	non conforme	1 discutable
Indication de la molécule : conforme au référentiel	2 non conforme	1 discutable	0 conforme
Posologie : conforme au référentiel	2 non conforme	1 discutable	0 conforme
Durée du traitement conforme au référentiel	1 non conforme		0 conforme
Si association : conforme au référentiel	2 non conforme	1 discutable	0 conforme
Cohérence de la prescription par rapport à l'antibiogramme :	2 Non conforme	1 discutable	0 conforme
Réévaluation justifiée à 48-72h :	2 Non	1 discutable	0 conforme

Ainsi, plus une prescription sera conforme au référentiel plus son IAT sera faible et moins une prescription sera conforme plus son IAT sera grand.

Afin de standardiser nos pratiques nous avons défini la conformité de chaque critère d'étude de la façon présentée dans le tableau V.

Tableau V Définition des conformités pour les critères d'étude

---

**1- L'indication des carbapénèmes est :**

---

« conforme » lorsqu'elle est incluse dans le référentiel utilisé ou dans le libellé d'AMM.

« discutable » lorsqu'elle n'est pas présente dans le référentiel mais que le contexte clinique le justifie ou que la littérature en fait état.

« non conforme » lorsqu'elle n'apparaît ni dans le référentiel utilisé, ni dans la littérature scientifique et qu'elle n'apparaît pas de mise par rapport au contexte de la maladie (facteurs de risques, prescription probabiliste/documentée, infection nosocomiale/communautaire...) et/ou le(s) germe(s) identifié(s) comme responsable(s) de l'infection.

---

**2- Le choix de la molécule est :**

---

« conforme » si la molécule utilisée est présente dans le référentiel ou le libellé d'AMM, dans l'indication pour laquelle elle est utilisée.

« non conforme » si la molécule utilisée n'est pas présente dans le référentiel pour l'indication ou ne couvre pas le spectre du germe documenté.

« discutable » si la molécule utilisée couvre le spectre bactérien mais qu'elle n'est pas le choix le plus approprié pour éviter la pression de sélection et qu'il n'existe pas de recommandation dans le référentiel utilisé.

---

**3- La durée de traitement est :**

---

« conforme » lorsqu'elle correspond à celle présente dans le référentiel soit la plupart du temps 7 à 14 jours (sauf context particulier).

« non conforme » (<7 jours ou >14 jours) quand elle s'applique à des patients avec des pathologies particulières et où la durée de traitement peut être modifiée suivant l'évolution de la maladie.

« non applicable » si le patient est décédé sous pénèmes, transféré dans un autre établissement ou manquant

---

**4- La posologie est :**

---

« conforme » lorsqu'elle correspond à celle des référentiels, ou adaptée à un facteur de comorbidité ou un signe de gravité.

« discutable » lorsqu'elle n'est pas adaptée au patient selon ses comorbidités (IRA, IRC...) mais qu'elle est adaptée selon la gravité de l'infection.

« non conforme » dans les autres cas.

---

**5- L'association à d'autres molécules est :**

---

« conforme » lorsqu'elle figure dans le référentiel ou si l'antibiogramme la justifie.

« discutable » si elle ne figure pas dans le référentiel mais que l'antibiogramme ou le contexte clinique le justifie

« non conforme » si elle n'est pas dans le référentiel et que ni le contexte ni l'antibiogramme n'en justifie l'emploi

---

**6- La réévaluation justifiée à 48-72 heures est :**

---

« conforme » si après ce délai le choix antibiotique est infirmé ou confirmé dans le dossier du patient à la vue de la documentation ou de l'évolution clinique

« discutable » si elle est faite dans un délai supérieur alors qu'une documentation est effective

« non conforme » si aucune trace de réévaluation de l'état infectieux du patient n'est présente dans le dossier

---

**7- L'adaptation de la prescription à la documentation est :**

---

« conforme » d'après l'antibiogramme et la cinétique de la molécule

« discutable » si la bactérie est sensible mais que le spectre peut être restreint

« non conforme » si l'antibiotique n'est pas adapté au germe isolé ainsi qu'à sa localisation

---

### 1.3.5.4) Rendu des résultats

**Au CHR de Metz-Thionville**, les résultats du premier et second tour ont fait l'objet d'un rendu personnalisé aux principaux services dans lesquels nous avons consulté des dossiers de patients.

Pour les deux tours de l'étude et pour les principaux services (Hématologie, réanimation de Metz et de Thionville, urologie) nous avons présenté en plus des résultats de la revue de pertinence l'évolution annuelle de leurs consommations antibiotiques depuis 2006. Nous comparons également leurs chiffres de consommations à ceux publiés au niveau national par l'institut de veille sanitaire (INVS) pour des services équivalents<sup>1</sup>.

Le 23 mai 2011, les résultats ont été présentés à la CAI du CHR afin de montrer l'avancement du projet et les premières conclusions aux principaux acteurs de l'établissement en infectiologie et au président de la commission d'EPP et de la CME alors présent.

De plus, un courriel interne (annexe 8), présentant les résultats du premier tour de l'étude et les pistes d'améliorations a également été diffusé à l'ensemble des prescripteurs du CHR de Metz-Thionville après validation par la CAI de l'établissement.

**Le CHU de Nancy**, a opté pour une communication des résultats par mail (annexe 10) à destination de tous les médecins chefs de services et ceux par l'intermédiaire du chef de service du service de Maladie Infectieuses et sous couvert de la CAI de l'établissement.

Les résultats préliminaires du premier tour ont également été présentés le 21 Février 2011 en **assemblée générale du réseau régional d'antibiologie, ANTIBIOLOR**.

Les résultats définitifs du premier tour ont été présentés le 17 mai 2011 en **Commission Régionale des anti infectieux**.

## **2) Résultats**

### ***2.1) Résultats généraux***

Pendant la période d'étude nous avons eu 181 prescriptions de CBP correspondant à 160 patients différents. L'effectif du premier tour (T1) était de 86 prescriptions et celui du deuxième tour (T2) de 95 prescriptions.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (60,8%). L'âge moyen était de 64,51 ans (min-max 18-91) et 66,9% de la population avait plus de 60 ans. (Tableau VI).

Vingt cinq patients sont décédés (11 au 1<sup>er</sup> tour et 14 au 2<sup>ème</sup>) alors qu'ils étaient sous traitement par CBP, cela représente 13,8 % des patients.

Concernant les facteurs de risque de BMR tel qu'ils ont été définis dans la fiche de recueil 79,6% des patients avaient des antécédents d'hospitalisation récente (< 6 mois), 51,4%

avaient reçu un traitement antibiotique récemment (< 3mois), 35,4% étaient porteur d'un dispositif invasif, 26% étaient immunodéprimés, 16% des patients étaient des porteurs connus de BLSE, et seulement 1,7% provenaient d'un des pays listés dans les recommandations de l'HCSP (Tableau VI).

La majorité des prescriptions de CBP ont été réalisés pour des patients hospitalisés en service de réanimation (35,9%), Hématologie (13,8%) et Urologie-Néphrologie (8,3%) (Tableau VI).

**Tableau VI Caractéristiques démographiques et médicales des patients**

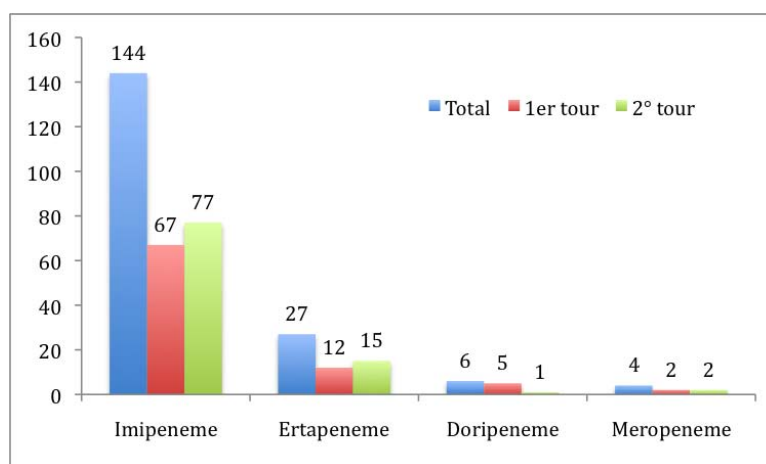
Caractéristiques	N (%)	1er tour		2ième tour		Significativité	
		CHU	CHR	CHU	CHR	p CHU	p CHR
Fiches	181	41(47)	45(52)	55(57)	40(42)	0,0411	0,4423
Décès sous CBP	25	5	6	8	6	0,2265	-
Sexe masculin	110 (60)	21 (51)	29 (64)	30 (54)	30 (75)	0,0702	0,8539
âge moyen	64,51	64,37	66,67	60,73	67,45	-	-
<b>Service d'hospitalisation</b>							
Réanimation	73 (40)	15 (36)	27 (60)	15 (27)	16 (40)	-	0,0247
Hématologie	25 (13)	2 (5)	7 (15)	6 (10)	10 (25)	0,0209	0,2958
Uro/Néphro	15 (8)	1 (2)	6 (13)	5 (9)	3 (7)	0,0019	0,1336
Maladies infectieuses	14 (7)	5 (12)	-	9 (16)	-	0,1147	-
Chirurgie digestive	9 (5)	2 (4)	3 (6)	3 (5)	1 (2)	-	-
Chirurgie thoracique	9 (5)	4 (12)	-	3 (5)	2 (5)	-	-
Gériatrie	9 (5)	5 (12)	-	2 (3)	1 (2)	0,0759	-
Autre	28 (15)	7 (17)	2 (4,4)	12 (22)	7 (17)	-	-
<b>Facteurs de risque de BMR</b>							
Hospitalisation <6mois	144 (79)	33 (80)	33 (73)	47 (85)	31 (77)	0,0246	0,7235
Traitement antibiotique <3mois	93 (5)	18 (44)	7 (16)	43 (78)	25 (62)	0,0001	0,0001
Dispositifs invasifs	64 (35)	3 (7)	8 (18)	41 (74)	12 (30)	0,0001	0,1967
Immunodépression	47 (26)	8 (19)	13 (29)	15 (27)	11 (27)	0,0302	0,5623
Portage	29 (16)	11 (27)	2 (4)	11 (20)	5 (12)	0,7679	0,0759
Originaire pays listés	3 (1,7)	2 (5)	-	1 (1,8)	-	-	-

Il faut noter dans le tableau VI une différence importante entre les 2 tours pour le nombre de fiches de Réanimation au CHR, la part de ce service passe alors entre ces tours de 60 à 40%, la différence est significative (p=0,0247).

## 2.2) Comparaison des deux tours d'étude

### Molécules

L'Impipénème représente 79,6 % (n=144) des prescriptions, l'Ertapénème 14,9 % (n=27), le doripénème 3,3 % (n=6) et le méropénème 2,2 % (n=4). Le Doripénème et le méropénème n'ont été utilisés que sur le site du CHU pour les deux phases de l'étude.

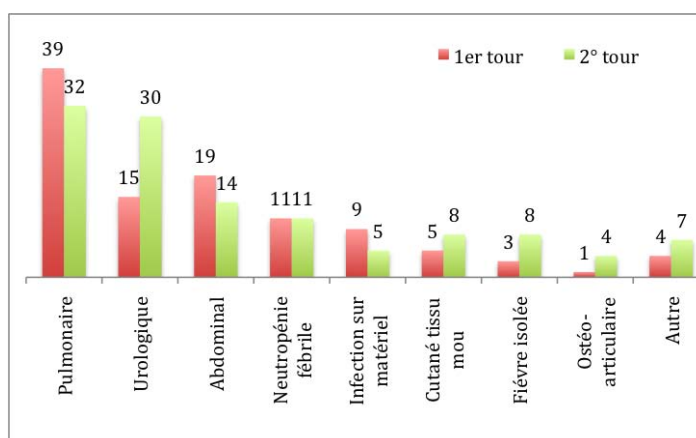


**Figure 6 Répartition des prescriptions en fonction du CBP utilisé pour chaque tour d'étude**

On constate sur la figure 6 une faible augmentation (non significative) de l'utilisation de l'ertapénème au deuxième tour de l'étude. La part des prescriptions d'ertapénème passe de 13,9% (12/86) à 15,7% (15/95) au deuxième tour de l'étude.

### Foyers infectieux

Les principales indications des CBP étaient des infections pulmonaires (n=71-31,56%), urologiques (n=45 - 20%), abdominales (n=33 - 14,67%), neutropénies fébriles (n=22 - 9,8%) et infections sur matériel (n=14 - 6,2%). Comme nous pouvons le voir figure 7 nous avons, pour les infections urinaires, une forte augmentation au deuxième tour (p=0,0008).



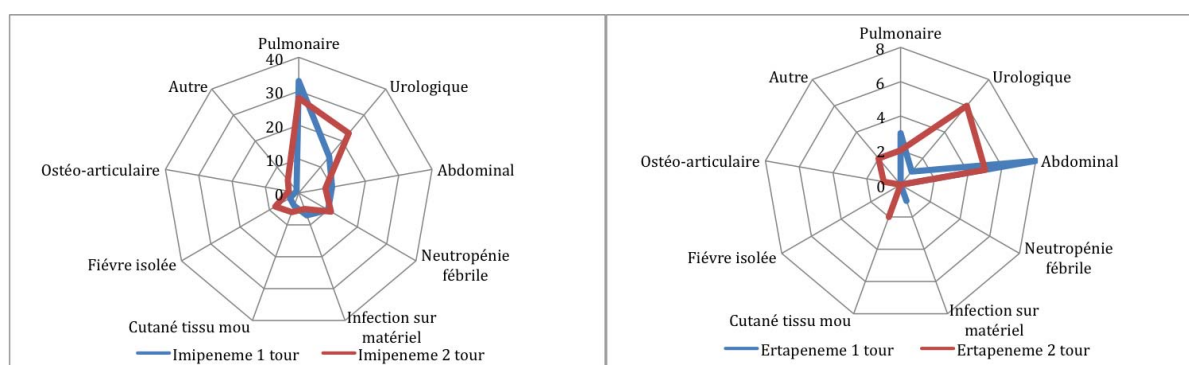
**Figure 7 Répartition des foyers infectieux retrouvés en fonction du tour de l'étude**

### Relation entre la molécule et les foyers infectieux

Comme nous l'avons vu ci dessus l'imipénème est le CBP le plus utilisé pour les deux tours, les trois principaux foyers infectieux pour lesquels il est utilisé sont : infections



pulmonaires (n=61), infections urinaires (n=37) et pour des neutropénies fébriles (n=21). L'ertapénème a été utilisé majoritairement dans : les infections abdominales (n=13), les infections urinaires (n=7) et les infections pulmonaires (n=5). La figure 8 et le tableau VII représentent la répartition des prescriptions d'imipénème et d'ertapénème selon les foyers infectieux et pour chaque tour de l'étude. On constate une plus grande utilisation de l'imipénème et de l'ertapénème dans les foyers urinaires au second tour de l'étude. Dans les foyers urinaires, pour l'imipénème et l'ertapénème la différence entre les deux tour est significative ( $p_{imip}=0,031$  ;  $p_{erta}< 0,0001$ ). Pour les foyers pulmonaires la différence n'est pas significative entre les deux tours pour ces 2 molécules.



**Figure 8 Répartition de l'utilisation de l'imipénème et de l'ertapénème en fonction du foyer infectieux pour chaque tour de l'étude**

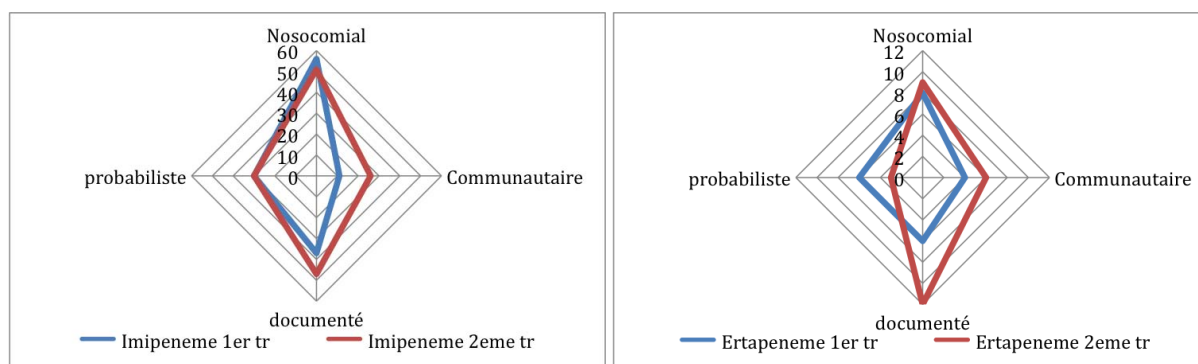
On constate que 86% des infections pulmonaires sont traitées par imipénème et 5% par ertapénème. Les infections abdominales sont traitées à 54% par imipénème et à 39% par ertapénème. L'utilisation du doripénème et du mérépénème reste limitée pour les deux tours de l'étude et ne laisse ressortir aucune spécificité d'utilisation.

**Tableau VII Répartition des prescriptions en fonction des foyers infectieux pour chaque tour et pour chaque molécule.**

	Total	Imipeneme		Ertapeneme		Doripeneme		Meropeneme	
		1 tr	2 tr	1 tr	2 tr	1 tr	2 tr	1 tr	2 tr
Pulmonaire	71	33	28	3	2	1	0	2	2
Urologique	45	14	23	1	6	0	1	0	0
Abdominal	33	10	8	8	5	1	0	0	1
Neutropénie fébrile	22	10	11	0	0	1	0	0	0
Infection sur matériel	14	7	5	1	0	1	0	0	0
Cutané tissu mou	13	4	6	0	2	1	0	0	0
Fièvre isolée	11	3	8	0	0	0	0	0	0
Ostéo-articulaire	5	1	3	0	1	0	0	0	0
Autre	11	1	5	0	2	3	0	0	0

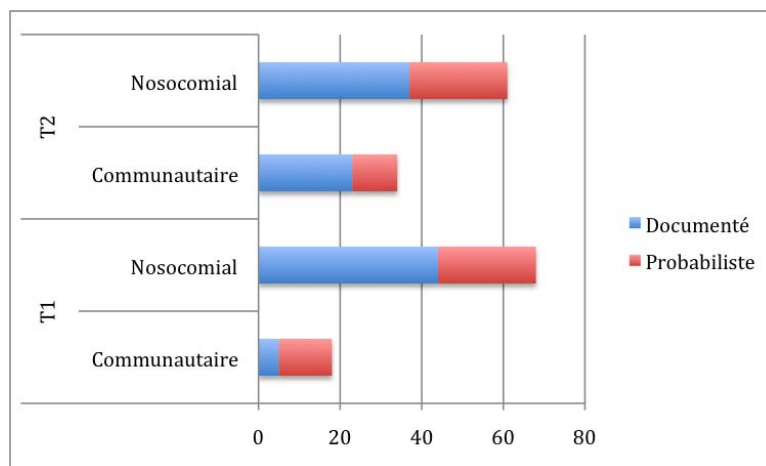
### Relation entre le caractère Nosocomial et Documenté des prescriptions

Dans 71,2 % des cas les CBP ont été utilisé pour traiter une infection nosocomiale, dans 28,8% une infection communautaire. La part du traitement des infections communautaire a augmenté entre les deux tours, elle est passée de 20,9% à 35,7%, cette différence est significative ( $p=0,001$ ). Lorsque l'on regarde la figure 9, on s'aperçoit que cette augmentation est significative pour l'imipénème où la part de communautaire passe de 16,4% à 33,7% ( $p < 0,0001$ ). Pour l'ertapénème l'augmentation n'est pas significative elle passe de 33% à 40% ( $p = 0,3613$ ).



**Figure 9 Répartition des prescriptions d'imipénème et d'ertapénème selon la documentation et le caractère nosocomial ou non pour chaque tour de l'étude**

Lors de l'instauration d'un traitement par CBP l'infection était majoritairement documentée (60,2% ;  $n=109$ ). On note sur la figure 9, que la part des prescriptions documentées a augmenté au second tour pour l'imipénème et l'ertapénème. Pour l'imipénème leur part passe de 55% au premier tour à 61% au deuxième et pour l'ertapénème de 50 à 80%. La différence entre les deux tours est peu significative pour l'imipénème ( $p= 0,12$ ) mais elle est significative pour l'ertapénème ( $p= 0,034$ ).

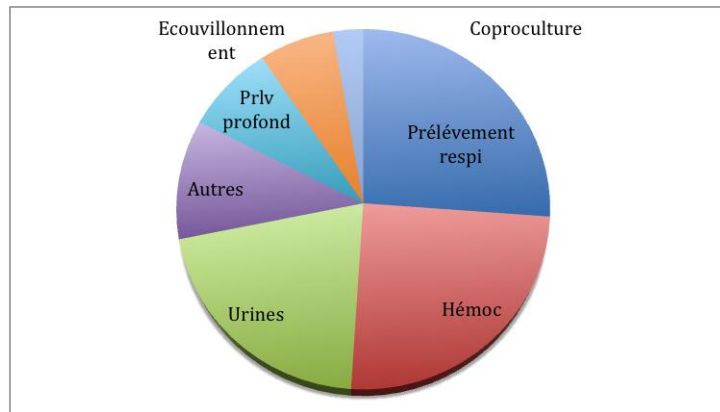


**Figure 10 Données croisées des infections documentées et nosocomiales**

Sur la figure 10, on constate qu'au moment de leurs instaurations les traitements des infections nosocomiales sont majoritairement documentés. On note à nouveau sur cette figure l'augmentation des traitements d'infections communautaire en T2 qui sont eux aussi majoritairement documentés.

### Type de prélèvements

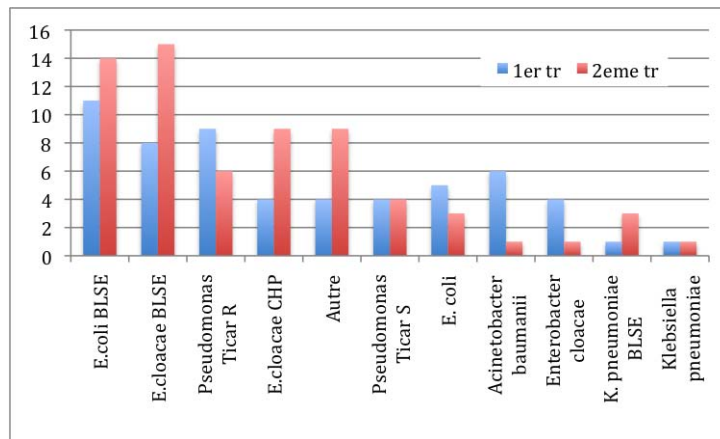
La figure 11 représente la répartition par type de prélèvement lorsque l'infection est documentée. Pour 109 prescriptions documentées, les types de prélèvements le plus souvent retrouvés positifs sont des prélèvements respiratoires (35,8%), des hémocultures (33,3%), des prélèvements d'urines (28,4%) et des prélèvements profonds (11%). On trouve 9,2% de traitement documentés avec un écouvillonnage et 3,7% avec une coproculture.



**Figure 11 Répartition des prescriptions documentées en fonction du type de prélèvements.**

### Bactéries isolées

Au total, 123 bactéries ont été identifiées, les principales souches isolées sont : 41 *Enterobacter cloacae* (23 sont producteurs de BLSE et 13 de céphalosporinases hyper-produites), 33 *Escherichia coli* (25 sont producteurs de BLSE), 23 *Pseudomonas aeruginosa* (13 sont ticarcilline R et 1 imipénème I) et 7 *Acinetobacter baumannii* (figure 12).



**Figure 12 Répartition des prescriptions documentées en fonction de la bactérie identifiée et pour chaque tour de l'étude**

Sur l'ensemble de l'étude nous avons isolé **24 bactéries multirésistantes** (entérobactérie BLSE ou CHP, *Pseudomonas aeruginosa* ticarcilline résistant) **d'origine communautaires** soit un ratio de 19,4% (24/124) par rapport à l'ensemble des bactéries isolées.

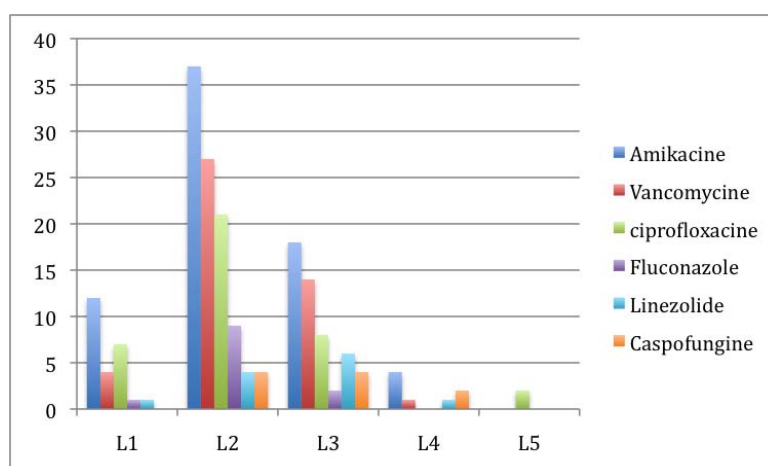
### Durées de traitement

Concernant les durées de traitement la moyenne est de 11,2 jours (min : 1 – max : 42). Le tableau VIII résume la répartition des prescriptions en fonction de leur durée et précise si il y a eu réévaluation à 48-72 heures et changement de traitement précoce.

**Tableau VIII Répartition des prescriptions en fonction de la durée de prescription et justification de la durée de traitement**

Durée de traitement	Effectif (%)	Justification
< 72 heures	11 prescriptions (6,1%)	5 patients décédés 6 Réévaluation avec résultats bactériologiques
De 3 à 7 jours	37 prescriptions (20,4%)	10 patients décédés 10 dues à réévaluation du traitement tardive 11 traitements trop court 6 traitements non réévalués mais adaptés
De 7 à 14 jours	73 prescriptions (40,3%)	39 dossiers avec réévaluation 34 dossiers sans réévaluation 7 patients décédés
> 14 jours	54 prescriptions (29,8%)	24 dossiers avec réévaluation 30 dossiers sans réévaluation 2 patients décédés
Donnés manquantes	6 prescriptions (3,3%)	Transfert des patients dans autre établissement

## Traitements antibiotiques associés



**Figure 13 Traitements antibiotiques associés au CBP en fonction de la ligne de traitement**

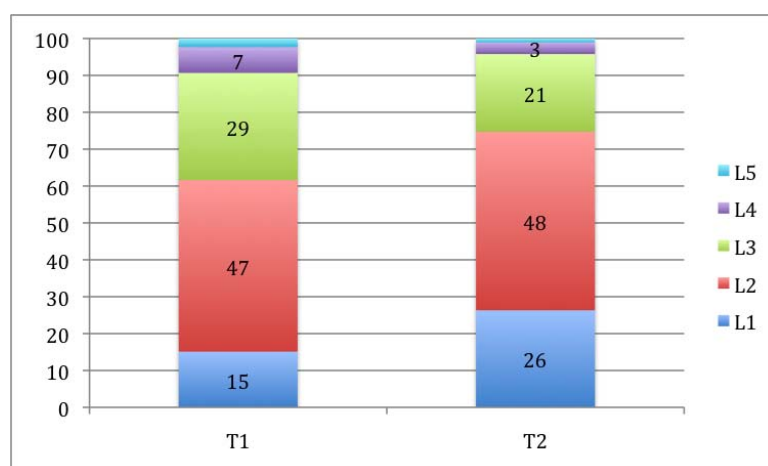
Dans 39% (n = 71/181) des prescriptions de CBP, on retrouve une association avec de l'amikacine et cela principalement quand les CBP sont utilisés en deuxième ligne de traitement (37/71).

Le deuxième antibiotique le plus souvent retrouvé associé aux CBP est la vancomycine (25,4% - n= 46/181), le plus souvent en deuxième ou troisième ligne.

Le troisième antibiotique le plus utilisé en association aux CBP est la ciprofloxacine (21%- n=38/181).

Les six antibiotiques les plus retrouvés en associations permettent une couverture quasi complète de bacilles gram – et des cocci gram + ainsi qu'une couverture antifongique.

## Ligne de traitement

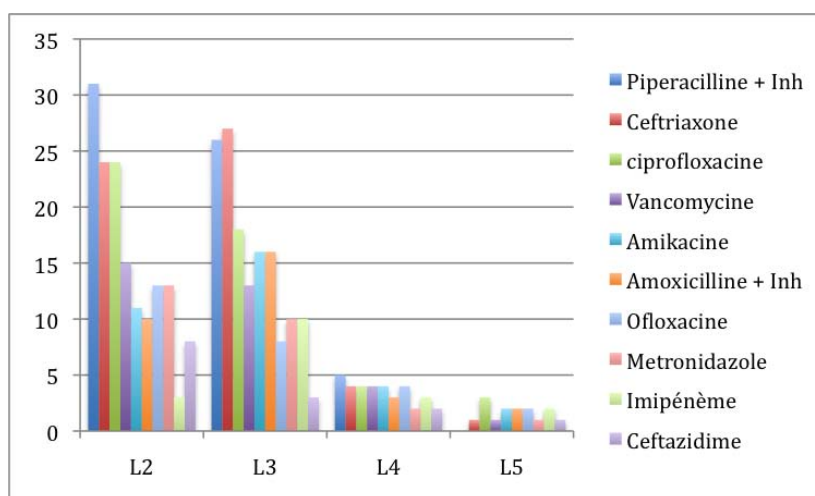


**Figure 14 Répartition des prescriptions en fonction du tour et de la ligne de traitement (L1,L2,L3,L4,L5)**

La figure 14 nous apprend que 47,5% des prescriptions totales de CBP sont réalisées en deuxième ligne (L2) de traitement (T1= 47% ; T2= 48%). Ils sont ensuite prescrits à 25% en troisième ligne et en première ligne (L1). Il n’y a pas de différence significative entre les répartitions par ligne entre les deux tours.

Lorsque les CBP sont utilisés en première ligne de traitement ceux ci sont dans 60% des cas documentés, il reste donc 40% de traitement probabiliste en première ligne.

### Relation entre le Traitement antibiotique antérieur et la Ligne de traitement des CBP



**Figure 15 Historique des antibiotiques utilisés en fonction de la ligne de prescription des CBP**

Sur la figure 15, l’utilisation de l’association piperacilline + tazobactam est la plus fréquente dans les lignes précédant l’utilisation d’un CBP (34% - n= 62/181). Nous voyons figure 15 la répartition des antibiotiques utilisés avant les CBP en fonction de la ligne du CBP.

Lorsque les CBP étaient utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne (L2), les principaux antibiotiques utilisés lors de la première ligne étaient : piperacilline+tazobactam (36%), ceftriaxone et ciprofloxacine (27,9% chacune) et vancomycine (17,4%).

Lorsque les CBP étaient utilisées en 3<sup>ème</sup> ligne (L3), les principaux antibiotiques utilisés lors des 2 premières lignes étaient : ceftriaxone (60%), piperacilline+tazobactam (57,8%), ciprofloxacine (40%), amikacine et augmentin (35,8%).

### **2.3) Cartographie de l’utilisation des CBP**

Le tableau IX récapitule les principaux résultats obtenus pour chacun des paramètres étudiés afin de mettre en évidence les pratiques de prescription des CBP et leur champ d’utilisation.

**Tableau IX Cartographie générale de l'utilisation des CBP**

<b>Paramètres</b>	<b>Résultats majoritaires</b>	<b>Taux (%)</b>
Sexe	Homme	60
Age moyen	> 60 ans	66,9
Facteurs de risque	Antécédents d'hospitalisation <6mois	79,4
	Traitement ATB <3mois	51,4
Service	Réanimation	40
	Hématologie	13
Molécule	Imipénème	79,8
	Ertapénème	14,9
Foyer infectieux	Pulmonaire	31,5
	Urologique	20
	Abdominal	14,7
Foyer/Molécule	Imipénème - Pulm/Uro/Neutropénie Ertapénème - Uro/Abdo	
Nosocomial/Communautaire	Nosocomial	71,2
Probabiliste/Documenté	Documenté	60
Type de prélèvement	Respiratoire	35,8
	Hémoculture	33,3
	Urines	28,4
Bactérie	<i>E.coli</i> BLSE	20,3
	<i>E. cloacae</i> BLSE	18,7
	<i>Pseudomonas</i> ticar R	12,2
Durée du traitement moyenne	11,2 jours	
Posologie	Imipénème 1000mg x3	38,9
	Imipénème 500mg x 3	29,2
Molécule associée	Amikacine	39
	Vancomycine	25,4
	Ciprofloxacine	21
Ligne de traitement	2ème ligne	47,5
ATB précédent	Tazocilline	34
	Ceftriaxone	28,2
	Ciprofloxacine	27,1

#### ***2.4) Pistes d'améliorations présentées aux praticiens après le premier tour***

Pour les principaux services concernés par le premier tour au CHR, nous avons organisé des présentations personnalisées où nous leurs exposons leurs consommations annuelles de CBP ainsi que les résultats des l'étude pour leur service. Puis nous avons communiqué plus largement les résultats et les pistes d'améliorations du premier tour :

- en assemblée générale à Antibolor (21 février 2011)
- en commission régionale des anti-infectieux (7 mai 2011)
- par courriel à tous les praticiens (7 juillet 2011)

Nous avons à nouveau présenté l'objectif principal :

- Améliorer les prescriptions de CBP (diminuer les non conformités du critère principal et améliorer l'IAT moyen)

Nous avons insisté auprès des prescripteurs sur le respect de 4 points essentiels :

- Privilégier l'utilisation de l'ertapénème dans les infections documentées à entérobactérie productrice de BLSE. Principalement dans les foyers urinaires et abdominaux.
- Réévaluer l'antibiothérapie à 48-72 heures et la justifier dans le dossier du patient. Nous avons pour cela insisté auprès des prescripteurs sur l'aspect réglementaire du critère qui est l'un des indicateurs de la certification V2010 des établissements de santé.
- Se conformer aux durées indiquées sur l'Antibioguide. Principalement pour le traitement des infections urinaires chez l'homme.
- Garder la classe des CBP en tant que molécule de réserve, c'est à dire limiter leur utilisation en première ligne dans des infections probabilistes et favoriser d'autres classes thérapeutiques au spectre plus étroit.

Nous avons également présenté une modification de la méthodologie de recueil sur le site du CHRMT afin de gagner en représentativité.

## 2.5) Analyse des conformités

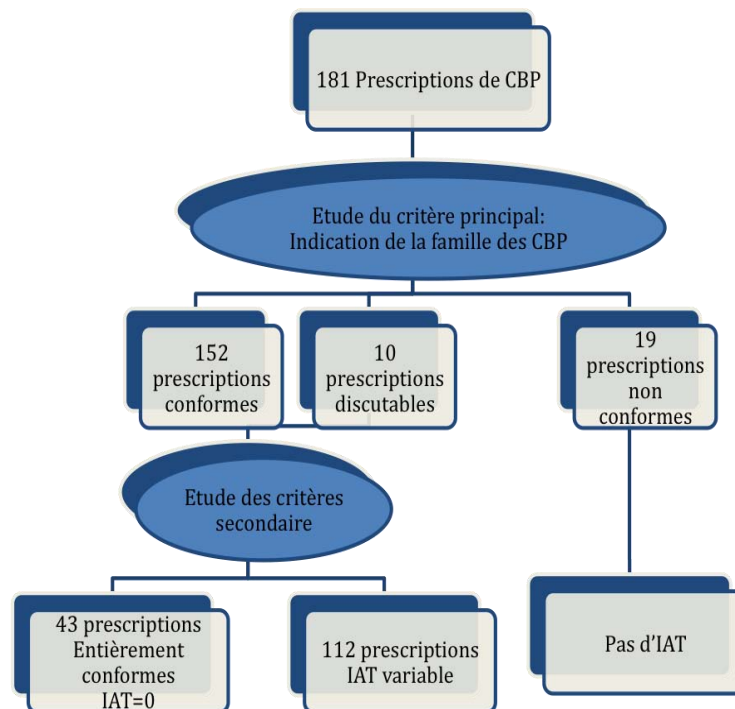
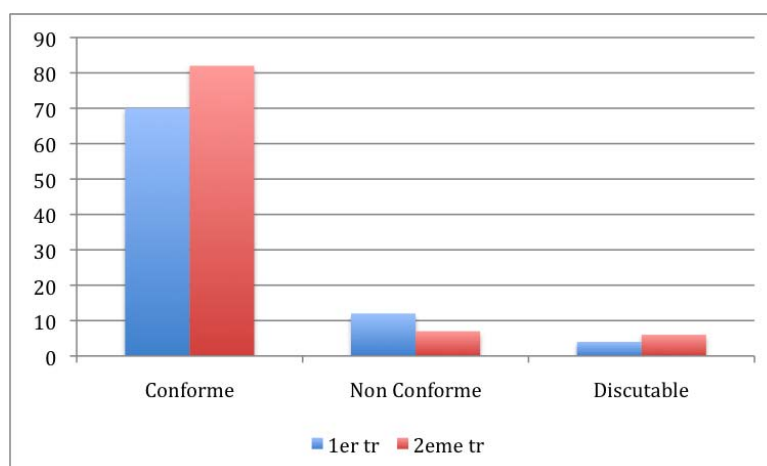


Figure 16 Représentation de la répartition des prescriptions de CBP en fonction de leur conformité



Nous avons tout d'abord analysé la conformité du critère principal de l'étude c'est à dire l'indication de la famille des CBP. D'après nos critères de cotation trois choix sont possibles conforme, non conforme et discutable. Nous analyserons tout d'abord les prescriptions non conformes afin de mettre en évidence des dérives par rapport aux référentiels. Puis nous nous intéresserons aux prescriptions conformes et discutables pour lesquels les critères secondaires seront analysés ce qui nous permettra de calculer l'index d'adéquation thérapeutique.

En regard des critères d'évaluation issus de l'AMM et des recommandations inhérentes au référentiel local (l'Antibioguide 2010) et après l'analyse par les binômes d'experts, l'indication de la famille des CBP (**Critère principal**) a été jugée **non conforme dans 10,5% des cas (n=19)** (conformes = 84% (n=152) ; discutables = 5,5% (n=10))(Figure 16).



**Figure 17 Répartition des prescriptions en fonction de leur conformité pour les 2 tours de l'étude**

On constate ici une baisse du nombre de prescription non conforme (de 12 à 7) entre les deux tours et une augmentation des prescriptions conformes de (70 à 82)(Figure 17).

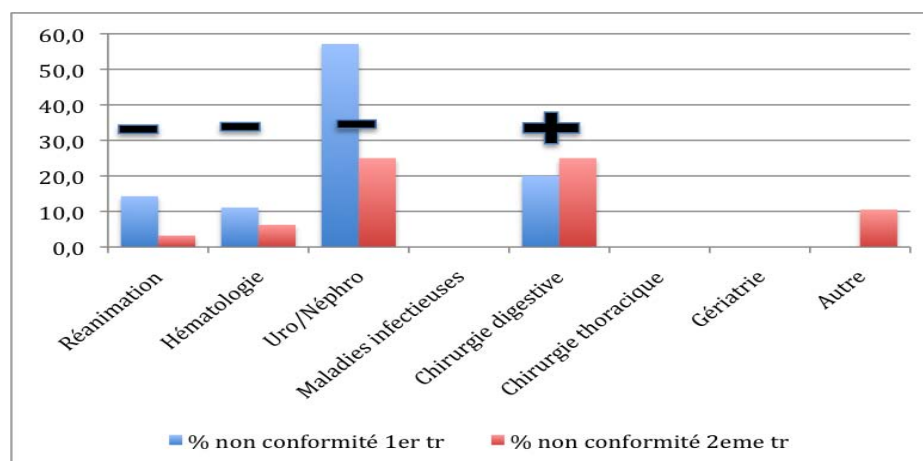
### **2.3.1) Indication des CBP non conforme (NC)**

Le nombre de fiches non conformes passe de 12/86 (13,9%) au 1<sup>er</sup> tour à 7/95 (7,4%) au 2<sup>ème</sup> tour, la différence entre les deux tour est peu significative (p=0,0927).

La non conformité concernait 16 prescriptions d'imipénème et 3 prescriptions d'ertapénème, soit 11% des prescriptions de chaque molécule.

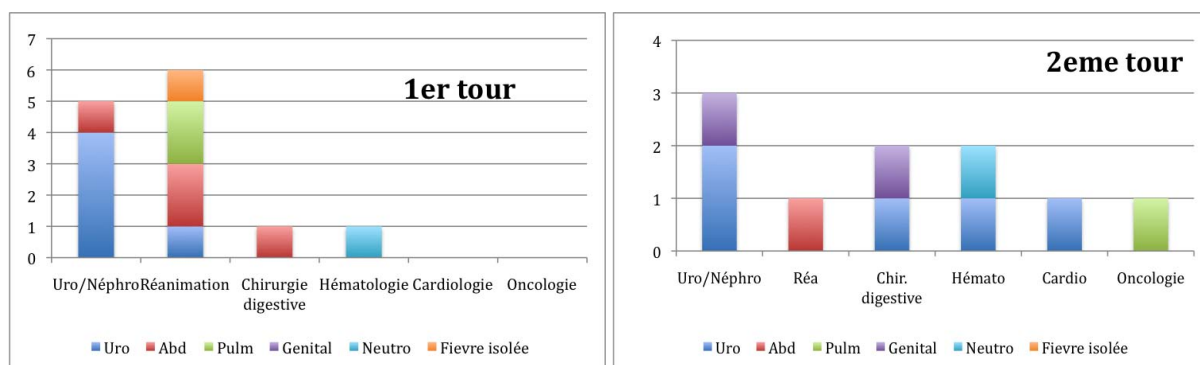
Sur la figure 18 nous pouvons voir la répartition par service des taux de non conformité pour le critère principal, c'est à dire le choix de la famille des CBP. Le taux de

non conformité diminue entre les 2 tours pour 3 services : Réanimation (14,3 à 3,2%), Hématologie (11,1 à 6,3%) et Uro/Néphro (57,1 à 25%) mais aucune de ces diminution n'est significative. On trouve une augmentation du taux de non-conformité en chirurgie digestive qui passe de 20 à 25%.



**Figure 18 Taux de non conformité du critère principal en fonction des services et pour les 2 tours de l'étude**

Voyons pour ces services quels sont les foyers infectieux pour lesquelles l'utilisation des CBP n'était pas requise. Dix des 19 prescriptions non conformes ont été réalisées dans le cadre de la prise en charge d'infections d'origine urinaire (5 prescriptions à chaque tour) (figure 19). Le foyer abdominal est le deuxième foyer où il y a le plus de prescriptions non conformes (n=5), le nombre de prescription non conforme passe de 4 à 1 entre les deux tours.



**Figure 19 Répartition des prescriptions NC par service et en fonction du type d'infection**

#### Détails des infections urinaires non conformes :

- 6 prescriptions documentées avec des bactéries sensibles (3 *E.coli* C3G sensible, 1 *pseudomonas* ticarcilline sensible et 1 *Proteus mirabilis* C3G sensible). Deux de ces traitements ont été instaurés en première ligne et 4 en deuxième ligne après trois jours de l'association Rocephine + oflocet.

- 3 prescriptions ont été réalisées en probabiliste dont 2 dans la prise en charge d'abcès rénaux ou pelviens sans chirurgie préalable. Deux de ces traitements ont été instaurés dans un cadre communautaire après 4 jours de traitement par rocephine et oflocet.
- 1 prescription documentée à *pseudomonas* ticarcilline résistant dans le cadre de la prise en charge d'une hématurie macroscopique.

Détails des infections abdominales non conforme :

- 4 prescriptions dont 3 au premier tour et une au second tour.
- 2 traitements probabilistes en 1<sup>ère</sup> ligne :
  - péritonite par perforation d'organe creux, d'après notre référentiel le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est ceftriaxone + imidazole
  - pancréatite aigue, d'après notre référentiel le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est Tazocilline + amikacine
- 1 traitement d'angiocholite documenté par une hémoculture à *E.coli* multi sensible.
- 1 traitement d'une colite ischémique documentée par une coproculture à *E.coli* BLSE.

Cartographie de l'utilisation non conforme des CBP

**Tableau X Cartographie des prescriptions de CBP non conformes**

Paramètre	Résultat majoritaire	taux (%)
Tour	T1	63,2
Sexe	Homme	52,6
Age moyen	> 60 ans	52,6
Facteurs de risque	Antécédents d'hospitalisation <6mois	73,7
	Traitement ATB <3mois	36,8
Service	Urologie	31,6
	Réanimation	31,6
Molécule	Imipénème	84,2
Foyer infectieux	Urologique	52,6
	Abdominal	21,1
Foyer/Molécule	Imipénème - Urinaire Ertapénème - Abdominal	
Nosocomial/Communautaire	Nosocomial	57,9
Probabiliste/Documenté	Documenté	52,5
Type de prélèvement	Urines	33,3
	Hémoculture	26,7
	Coproculture	13,3
Bactérie	E.coli C3G sensible	40
	E.coli BLSE	30
	Pseudomonas ticar S	20
Durée du traitement moyenne	8,9 jours	
Molécule associée	Ciprofloxacine	29,2
	Ofloxacine	16,7
Ligne de traitement	2ème ligne	47,3
ATB précédent	Ceftriaxone	24,1
	Ofloxacine	24,1

## 2.3.2) Indication des CBP conforme ou discutable

### 2.3.2.1) Description générale des prescriptions

Pour les prescriptions où l'indication d'un traitement par CBP est C ou discutable (**162 prescriptions**), 88 l'ont été au deuxième tour de l'étude avec un taux de conformité global pour l'indication de la famille des CBP qui passe de 81,4% au 1<sup>er</sup> tr à 86,3% au 2<sup>ème</sup> tr.

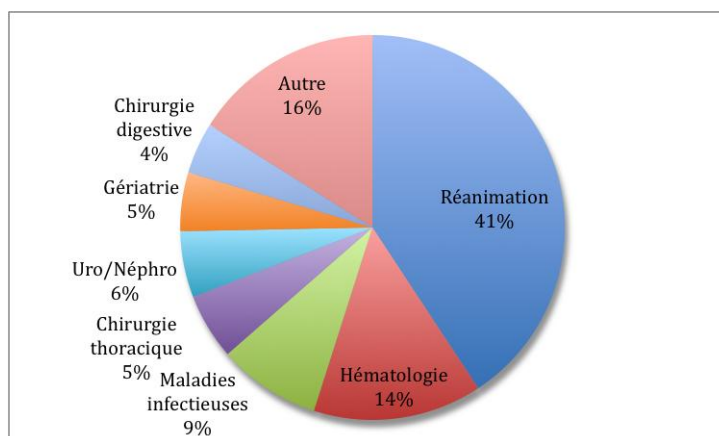


Figure 20 Répartition des prescriptions conforme en fonction des services

Comme le montre la figure 20 la majorité des prescriptions conforme ou discutable provient des services de Réanimation (n = 66 ; 41%), Hématologie (n = 23 ; 14%), maladies infectieuses (n=14 ; 9%) et la chirurgie thoracique ainsi que l'uro/néphro (n=9 ; 6%).

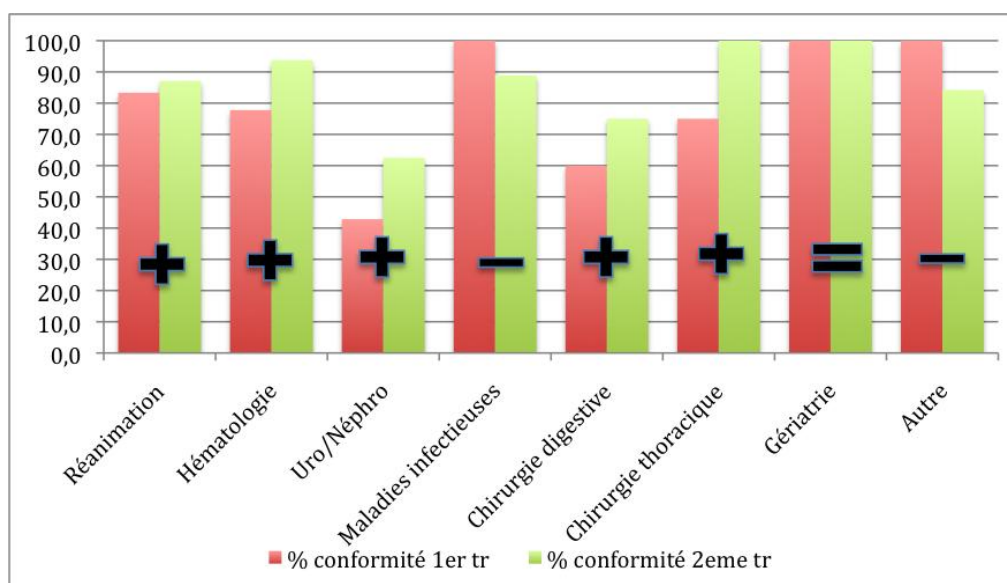


Figure 21 Taux de prescriptions conformes en fonction des services pour l'évaluation du critère principal

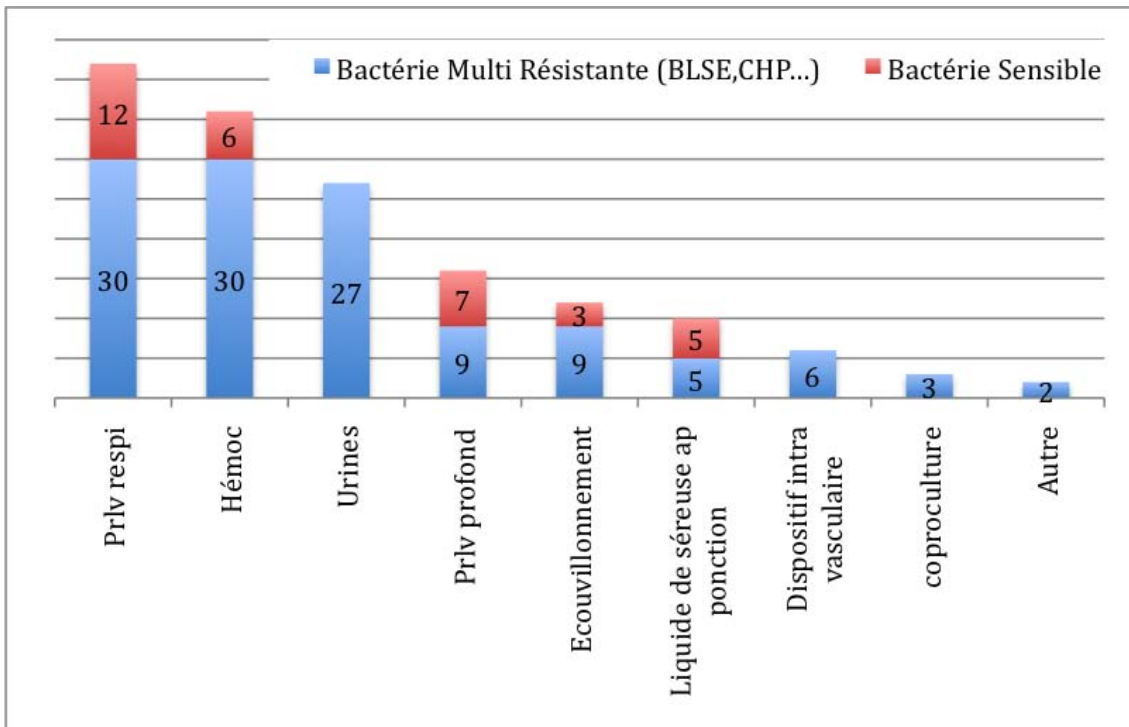
Le taux de conformité des prescriptions augmente entre les deux tours de l'étude dans 5 spécialités médicales (Réanimation, Hématologie, Uro/Néphrologie, Chirurgie digestive et chirurgie thoracique) et il reste stable à 100% de conformité en gériatrie (Figure 21). Le taux de conformité ne diminue qu'en maladies infectieuses où il passe de 100 (n = 5/5) à 88% (n = 8/9) de conformité, avec 1 prescription dont l'indication des CBP a été évaluée discutable.

**Tableau XI Caractéristiques générales des prescriptions conformes et discutables**

	Total	1er tr	2eme tr	Significativité (p)
Documenté	99	44	55	0,1157
Probabiliste	63	30	33	0,5926
Nosocomial	118	60	58	0,7945
Communautaire	44	14	30	0,0003
<b>Foyer infectieux</b>				
pulmonaire	69	38	31	0,2309
Urinaire	35	10	25	0,0001
Abdominal	28	15	13	0,592
Neutropénie fébrile	20	10	10	-
Infection sur materiel	14	9	5	0,1147
<b>Molécule</b>				
Imipénème	128	57	71	0,0783
Ertapénème	24	10	14	0,2416
Doripénème	6	5	1	-
Meropénème	4	2	2	-
<b>Germe identifié</b>				
E.coli BLSE	23	10	13	
E.cloacae BLSE	23	8	15	
E.cloacae CHP	13	4	9	
Pseudomonas ticar R	13	8	5	

Dans les prescriptions conformes, le nombre de traitement d'infection d'origines communautaires a augmenté de manière significative entre les deux tours ( $p=0,0003$ ) alors que la part du traitement des infections nosocomial n'est pas différente. On remarquera également l'augmentation significative du nombre de traitement pour des foyers infectieux urinaires ( $p<0,0001$ ) (Tableau XI).

Les prescriptions documentées représentent 61% (n =99/162) de l'ensemble des prescriptions de CBP conformes. Les quatre principales bactéries retrouvées dans les prescriptions documentées sont rappelées dans le tableau XI. Parmi les prescriptions documentées 154 bactéries ont été mises en évidence dont 78,6% (n= 121/154) sont multi résistantes (productrice de BLSE, productrice de Céphalosporinases haut niveau, acinetobacter multi résistant...) (Figure 22).



**Figure 22 Répartition des bactéries isolées en fonction du type de prélèvement**

La majorité (68% ; n=105) des prélèvements positifs sont des prélèvements clinique : pulmonaires protégés ou non, urinaires et des hémocultures. Les principales bactéries en cause dans la mise en place de traitement par CBP sont : *E.coli* BLSE (n=23 ; 14,2%), *E.cloacae* BLSE (n=23 ; 14,2%), *E.cloacae* CHP (n=13 ; 8%), *Pseudomonas aeruginosa* ticar R (n=13 ; 8%) et *Acinetobacter baumannii* (n=7 ; 4,3%).

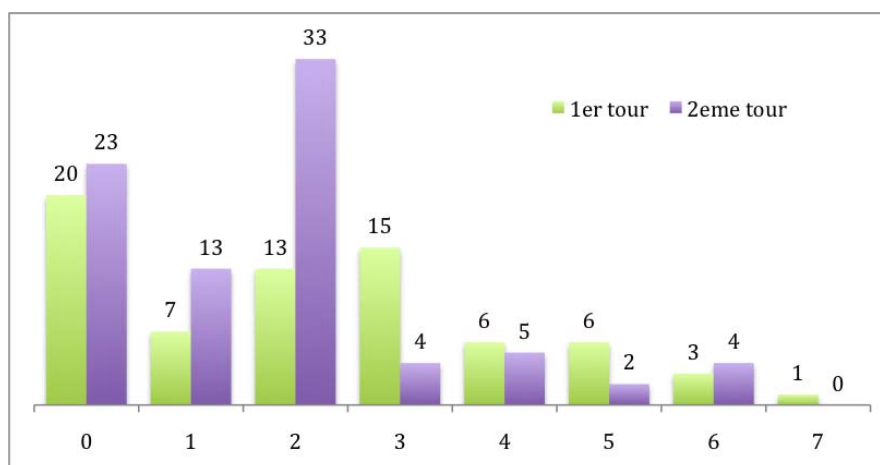
Il y a très peu de mise en place de traitement (n=3) issu d'une documentation par portage.

### 2.3.2.2) Analyse des critères secondaires

#### Indexe d'adéquation thérapeutique

Pour les fiches où l'utilisation de la famille des CBP était conforme, nous avons calculé l'index d'adéquation thérapeutique (IAT) et isolé les non conformités pour chacun des critères secondaires (le choix du CBP, la durée de traitement, le type d'association thérapeutique, la posologie, l'adaptation à la documentation bactériologique et la présence d'une réévaluation justifiée à 48-72 heures dans le dossier du patient). L'IAT est obtenu en additionnant le score obtenu à chacun des critères secondaires selon la grille du paragraphe 1.3.5.3.

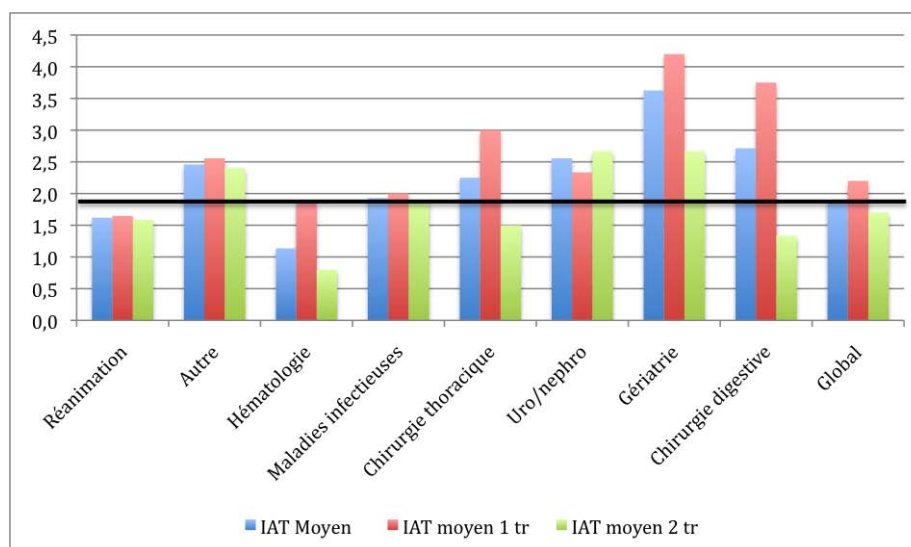
Quarante trois prescriptions sont entièrement conformes au référentiel, c'est à dire qu'elles ont eu un score de 0 (conforme) pour les sept critères évalués. Parmi ces prescriptions entièrement conforme 20 ont été obtenu au 1<sup>er</sup> tour et 23 au 2<sup>ème</sup> tour de l'étude (Figure 23).



**Figure 23 Index d'Adéquation Thérapeutique pour chaque tour**

La Figure 23 représente la répartition du score de l'index d'adéquation thérapeutique pour chacun des 2 tours (fiches de non conformité exclues). L'IAT moyen pour le premier tour est de 2,21 et de 1,73 pour le deuxième tour. La différence entre ces deux IAT moyens est peu significative ( $t = 1,73$  ;  $p = 0,082$ ).

Sept fiches n'ont pas de score et correspondent à des prescriptions pour lesquels nous n'avons pas pu évaluer au moins un des critères secondaire soit parce que les patients sont décédés, soit transférés, ou des dossiers médicaux incomplets.



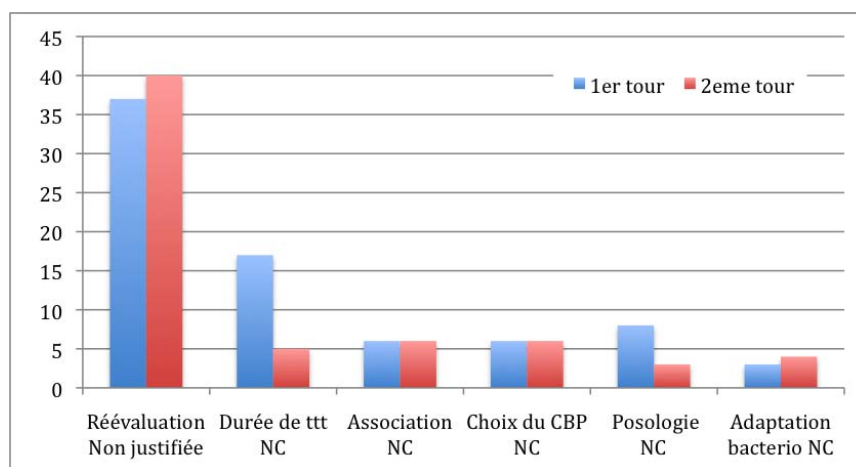
**Figure 24 Répartition des IAT calculés par service pour chaque tour de l'étude**

On constate sur la figure 24 que l'IAT est en baisse pour tous les services au 2<sup>ème</sup> tour. Seul le service d'urologie/Néphrologie a un IAT qui passe de 2,3 à 2,7, cette différence reste toutefois non significative ( $t=0,39$  ;  $p=0,705$ ).

Au 2<sup>ème</sup> tour cinq services (Réanimation, Hématologie, maladies infectieuses, chirurgie thoracique et chirurgie digestive) ont un IAT calculé inférieur ou égal à l'IAT moyen de l'étude ( $IAT_{moy}=1,9$ ). Au 1<sup>er</sup> tour, seul les services de réanimation et d'hématologie étaient  $\leq IAT_{moy}$  (figure 20). Si l'on considère l' $IAT_{moy}$  à 1,9 nous avons 27 prescriptions inférieures au premier tour et 36 au deuxième tour, cette évolution est peu significative ( $p=0,1052$ ).

La différence d'IAT est significative pour le service de chirurgie digestive ( $t=2,85$  ;  $p=0,036$ ), pour le service d'hématologie et de gériatrie la différence est peu significative ( $t_{hémato}=1,92$  ;  $p_{hémato}=0,066$  –  $t_{gériatrie}=2,4$  ;  $p_{gériatrie}=0,052$ ) et pour les autres la différence d'IAT est non significative entre les 2 tours.

### Type de non conformité



**Figure 25 Répartition des non conformités pour les critères secondaires d'étude**

La réévaluation justifiée dans le dossier médical du patient est le critère avec le plus grand nombre de non conformité. Néanmoins le taux de non conformité de ce critère est en légère baisse entre les deux tours, il passe de 52,8% à 48,7% (différence non significative).

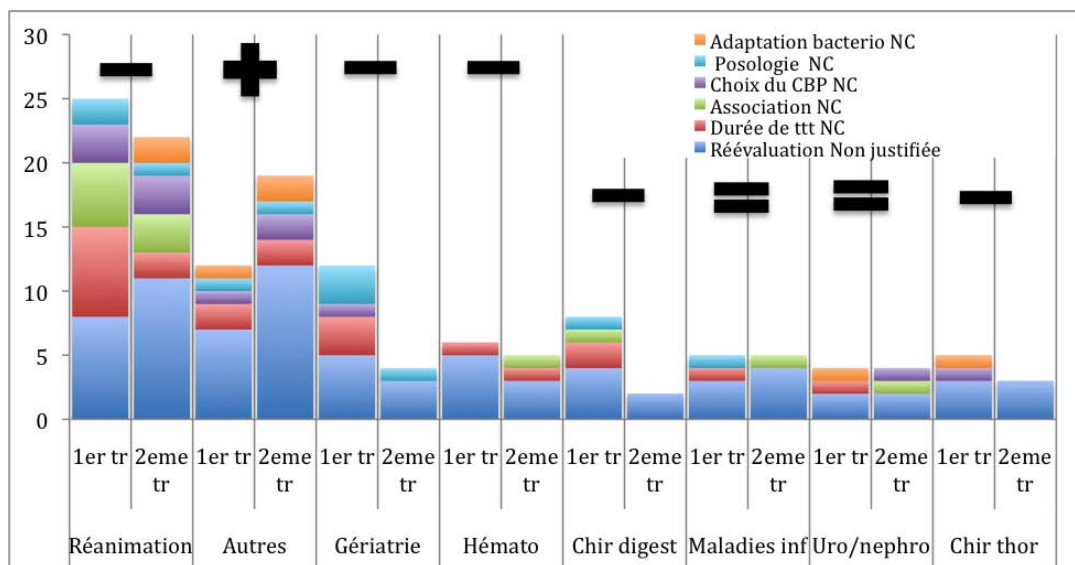
La durée de traitement est le deuxième critère avec le plus de non conformité, 22 au total, mais on constate une amélioration entre les deux tours de 17 à 5 non conformités, cette baisse est significative entre les 2 tours ( $p < 0,0001$ ). Ne figure pas sur ce graphique les 33 prescriptions où la durée de traitement a été quottée « non applicable ». Elle comprend : les prescriptions de patients décédés pour qui le traitement n'est pas complet, des patients



transférés dans d'autres établissements pour lesquels nous n'avons pas eu la durée effective de traitement et les prescriptions pour lesquelles nous ne disposons pas de suffisamment d'information pour juger. Quinze prescriptions provenaient de réanimation (11 décès), 6 d'hématologie (3 décès).

Nous notons également une amélioration pour le critère des posologies qui passent de 8 à 3 non conformités ( $p=0,0167$ ).

Les critères d'association et de choix du CBP n'évoluent pas (Figure 25).



**Figure 26 Répartition du type de non-conformité en fonction des services**

Nous avons également croisé les différents types de non-conformité avec le type de service dans lequel nous les avons rencontrés (figure 26). Le service dans lequel nous avons le plus de non-conformité est la réanimation avec un total de 47 non conformités différentes pour les 2 tours et dont la principale est la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h non justifiée dans le dossier du patient ( $n=19$ ). Le deuxième service avec le plus grand nombre de non-conformité est le service de gériatrie avec 16 non-conformités, parmi celles-ci la plus importante est la justification de la réévaluation ( $n=8$ ). On constate tout de même une baisse du nombre de non-conformité dans 5 services.

### 3) Discussion

Le bon usage des antibiotiques est une problématique de santé publique comme en témoigne les multiples campagnes nationales et conférences menées par les sociétés savantes. Le bon usage doit à la fois intégrer des données de consommation des antibiotiques, une surveillance étroite de la résistance bactérienne mais il doit aussi intégrer des méthodes d'évaluation de la conformité des prescriptions par rapport aux référentiels en vigueur<sup>10</sup>.

#### Méthodologie

Depuis quelques années, l'augmentation régulière des consommations des molécules de la famille des CBP, ainsi que l'augmentation de l'incidence des infections dues à des entérobactéries BLSE nous a incité à mettre en place une méthode d'évaluation des pratiques de prescription des CBP. Conformément aux méthodes décrites par l'HAS pour l'évaluation des pratiques professionnelles (audit clinique, étude de prévalence...) nous avons mis en place cette étude afin d'améliorer les pratiques de prescription des CBP. Notre travail n'est pas à proprement parlé un audit (méthode permettant de comparer les pratiques de soins à des références) mais une revue de pertinence qui permet d'évaluer l'adéquation de la prescription des CBP à une situation infectieuse donnée. Le choix de cette méthode d'étude a été fait par analogie à la revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine menée par le réseau Antibior<sup>62</sup>. Notre étude repose sur la comparaison de deux périodes d'études avant et après la mise en place de recommandations locales sur l'utilisation des CBP. La mise en place de recommandations locales a déjà démontré son efficacité dans d'autres établissements. Aux Etats-Unis, une étude de type « avant/après » la diffusion de recommandations locales dans la prise en charge des pneumonies acquises en institution mettait en évidence une amélioration de 35% du taux de conformité (46 à 81), associée à une diminution significative du taux de mortalité<sup>63</sup>. L'audit clinique mené par Raymond S et al., basé sur une évaluation « avant/après » la diffusion de recommandation locales avait montré une amélioration significative du taux de conformité, passant de 26 à 57%<sup>64</sup>.

Comme Navas D. nous avons fait le choix d'utiliser l'IAT comme indicateur du caractère approprié du traitement. Mais contrairement à lui, à cause du manque d'exhaustivité des informations contenues dans les dossiers de patients, nous n'avons pas pu rapprocher ce critère du coût et de la gravité (score IGS II)<sup>65</sup>. L'informatisation à venir du dossier patient nous permettra peut être de l'intégrer. Nous avons donc choisi l'IAT car il est un reflet du

jugement que l'on porte sur la thérapeutique et intègre la notion du caractère justifié ou non de chaque composante de la prescription.

A la fin du premier tour de l'étude, deux limites sur ont été mises en évidence au CHRMT concernant le choix de la méthode de recueil. La première, son caractère rétrospectif, les auditeurs ne disposaient alors que des informations disponibles dans les dossiers des patients. Il pouvait donc y avoir une interprétation de diagnostic de leur part lorsque l'indication des CBP n'était pas clairement écrite ou justifiée. La deuxième, son manque de représentativité des services, car pour l'un des hôpitaux les dispensations nominatives d'antibiotiques n'étaient saisies informatiquement que pour le service de réanimation. Nous avons donc eu sur ce site une surexpression des prescriptions de CBP en réanimation. Pour le second tour nous avons donc réalisé la totalité du recueil en prospectif et toutes les prescriptions de CBP étaient mises de côté par les pharmaciens après leur validation. Pour le CHRMT, au 2<sup>ème</sup> tour, nous avons donc gagné en représentativité. La part des prescriptions de réanimation a diminué passant de 60 à 40% et cette baisse est significative ( $p= 0,0247$ ) et la part des prescriptions dans des services autres que ceux du 1<sup>er</sup> tour est passée de 4 à 17%.

L'une des clefs de ce travail fut la coordination de l'étude sur les deux sites mise en place avec le réseau régional Antibior. L'expérience de ce réseau dans les études du même type<sup>62</sup> nous a permis le recrutement des personnes nécessaires à la réalisation du projet, c'est à dire les auditeurs en charge du recueil des informations dans les dossiers des patients et la constitution des binômes d'experts infectiologues et pharmaciens nécessaires à l'évaluation des fiches de recueil. Par l'intermédiaire de ce réseau nous avons pu présenter et diffuser les résultats des deux tours de l'étude et les recommandations locales de prescriptions des CBP à la fin du premier tour.

### Résultats généraux

Parmi les 181 prescriptions recensées au cours de l'étude, 79,8% étaient de l'imipénème, celle de l'ertapénème de 14,9% et celle des deux autres pénèmes de 5%. Bien que les effectifs ne soient pas identiques (68 imipénème, 3 ertapénème et 2 méropénème), cette répartition semble correspondre à celle de l'étude de Lefebure A. qui évalue l'usage des CBP dans un centre hospitalier universitaire parisien<sup>66</sup>. La part de l'ertapénème a augmenté entre les deux tours de notre étude, de 13,9 à 15,8%, cette faible augmentation est probablement en lien avec l'une des pistes d'amélioration que nous avons présentées à la fin du 1<sup>er</sup> tour. Nous proposons une plus large utilisation de l'ertapénème dans les infections documentées à entérobactérie productrice de BLSE et sensible à cet antibiotique. Nous nous

étions interrogés sur sa faible utilisation dans les infections urinaires (1 sur 12 prescriptions d'ertapénème) documentée (5 sur 12) pour laquelle son utilisation est efficace<sup>38,67,68</sup>. De plus, l'ertapénème de part sa bonne élimination urinaire représente un traitement de choix pour le traitement des infections urinaires à bactéries multi résistantes (à l'exception du pyocyanique)<sup>69</sup>. Après ces recommandations sur l'utilisation de l'ertapénème, au 2<sup>ème</sup> tour de l'étude, on constate que son utilisation dans les infections urinaires augmente significativement ( $p < 0,0001$ ) ainsi que son utilisation en documenté ( $p = 0,034$ ). D'après la littérature l'ertapénème pourrait également être recommandé dans les pneumopathies précoces communautaires où un germe multi résistant n'est pas suspecté, bien que son spectre ne couvre pas *pseudomonas aeruginosa*<sup>70,71,72</sup>. Etant donné le trou dans le spectre antibiotique de l'ertapénème et le manque de données sur la diffusion pulmonaire de l'ertapénème, nous proposerons de ne pas retenir cette molécule dans les infections pulmonaires probabilistes même communautaires.

Dans notre étude 71% des prescriptions de CBP sont faites pour des infections nosocomiales et elles sont à 60% documentées au moment de leur réalisation. Les études de D.Navas<sup>73</sup> à Nantes et A. Lefebure<sup>66</sup> à Paris rapportent des taux d'infections nosocomiales équivalents aux nôtres (respectivement 76 et 73%) par contre dans ces deux études les taux de traitement documentés sont bien inférieurs (25 et 9%). Cette forte différence est peut-être due à une incidence plus importante des entérobactéries BLSE sur nos établissements, on a d'ailleurs remarqué une augmentation des bactéries multirésistantes en communautaire. Nous avons retrouvé un pourcentage de traitement documenté plus proche du nôtre, 52%, dans une étude en zone endémique d'Asie de l'Est<sup>74</sup>.

On relèvera dans notre étude que 19,4% des infections communautaires sont documentées à entérobactérie BLSE. Deux études nous apprennent que ce phénomène est croissant. Pour celles ci, la plupart des patients traitaient pas CBP sont des personnes de plus de 60 ans (notre étude : 66,9%) et hospitalisés au moins une fois dans les six mois précédents (notre étude : 79,4%). Parmi ces études, celle du CHU d'Amiens où 68,3% des patients infectés par *E.coli* BLSE avaient plus de 65 ans et 44,2% des patients avaient été hospitalisés dans les 6 mois<sup>75</sup>. De la même façon dans l'étude de Brignante G. 34% des patients porteurs de BLSE avaient plus de 60 ans et avaient été hospitalisés au moins une fois<sup>76</sup>.

La durée moyenne de traitement dans notre étude est de 11,2 jours, ce qui semble comparable aux durées de traitement retrouvées dans les études de Navas<sup>73</sup> (10 jours) et de Y.X.liew<sup>74</sup> (15 jours). Par contre, nous ne nous expliquons pas la faible durée de traitement retrouvée par l'étude de Lefebure avec 4,7 jours en moyenne<sup>66</sup>. R. Gauzit dans ses

recommandations de bon usage des CBP recommande une durée de traitement la plus courte possible n'excédant pas 7 à 10 jours<sup>37</sup>, nous sommes donc légèrement supérieurs à cette moyenne.

Quarante pourcents de nos prescriptions ont été faites en réanimation ce qui nous semble justifié au vu du caractère généralement grave et particulier des infections à bactéries multi résistantes. L'utilisation du score IGS II, au minimum pour les patients de réanimation, nous apportera un critère de jugement de la pertinence supplémentaire pour les réévaluations à venir. De plus les traitements par CBP sont principalement instaurés en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (47,5%). On peut associer cette prise en charge en réanimation suite à l'échec d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne bien menée et à la dégradation de l'état des patients. Lefebure<sup>66</sup> et Navas<sup>73</sup> ont des taux de prescription en réanimation de 63 et 56% comparables aux nôtres.

#### Non conformité du critère principal

Notre étude a mis en évidence que l'adéquation des prescriptions de CBP était peu significativement améliorée par la diffusion des pistes d'améliorations issues du 1<sup>er</sup> tour ( $p = 0,0927$ ). Ainsi le taux de non conformité des prescriptions de CBP s'améliore légèrement et passe de 13,9% au premier tour à 7,4% au deuxième. Cette faible amélioration peut être due à un délai trop court entre la diffusion des recommandations sur chacun des sites et la mise en place du 2<sup>ème</sup> tour d'évaluation. Gilles L. dans son étude des pratiques d'antibioprophylaxie en chirurgie réalise la deuxième évaluation 15 jours après la mise en place de ses recommandations et constate d'avantage de cas de non conformité<sup>77</sup>. Un délai minimum de trois mois entre la présentation des recommandations et l'obtention de résultats significativement positifs a été retrouvée dans l'étude de Talon D. Dans son étude le taux de prescriptions inappropriées passe de 69% à 18% ( $p = 0,012$ )<sup>78</sup>. Les courtes périodes (recueil, diffusion des pistes d'améliorations et réévaluation) de notre étude s'expliquent par le fait que ce travail d'EPP a été mené dans le cadre de ma thèse (sur 1 an). Nous étions donc limités dans le temps, la difficulté du travail résidait dans la coordination des équipes sur les deux sites, la diffusion simultanée des informations ainsi que la tenue de notre calendrier prévisionnel.

D'autre part, la faible amélioration de la non conformité peut aussi être imputée au plan de communication inégal sur les 2 sites de l'étude. Sur le site du CHRMT, en plus du courriel à l'intention de tous les prescripteurs, les principaux services prescripteurs du 1<sup>er</sup> tour de l'étude ont bénéficié d'un rendu individuel des résultats accompagné d'une analyse de leurs consommations antibiotiques sur les 4 dernières années. Alors que sur le site du CHU,

seul le courriel a été diffusé sans aucune communication interne. Plusieurs études montrent pourtant que les objectifs doivent être définis avec les acteurs (les cliniciens), qu'ils sont expliqués et compris pour permettre leur appropriation. Les modalités de déclinaison des objectifs font largement appel à la responsabilité et à l'autonomie des acteurs<sup>26,79</sup>. Après le premier tour de la revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine la restitution des résultats de chaque service/établissement participant s'est faite individuellement entre octobre et Décembre 2008. La réévaluation 1 an après a permis une amélioration des non conformités de 36 à 21 %<sup>62</sup>.

Les 10,5% de non conformité retrouvés dans notre étude sont inférieurs à ceux retrouvés dans les 3 études sur les CBP dont les taux sont respectivement de 36,2% (Navas D et al)<sup>73</sup>, 37,8% (Y.X.liew et al)<sup>74</sup> et 30% (Thuong M et al)<sup>80</sup>. Tout d'abord cette différence peut s'expliquer par une majorité de prescriptions faites en réanimation, service avec le plus d'expérience de ces molécules. Pour l'étude asiatique, la différence s'explique par un volume de prescription de CBP très supérieur en lien l'incidence supérieure des entérobactéries BLSE en Asie. Pour l'étude française, la différence peut s'expliquer par le fait que l'article date des années 2000 et que les recommandations actuelles sur l'utilisation des CBP n'existait pas encore. On peut aussi l'expliquer par le fait que 78% des prescriptions n'avaient pas fait l'objet d'un avis d'infectiologue. Dans notre étude, la plupart des prescriptions sont initiées après l'avis d'infectiologues ou sur appel à l'assistance téléphonique organisée par le réseau Antibiolor (cette donnée n'a pas été quantifiée).

Le service dans lequel nous avons trouvé les plus forts taux de non conformité à la fin du 1<sup>er</sup> tour est le service d'urologie – néphrologie avec 57,1% de leurs prescriptions non conformes pour le critère principal. Ce taux de non conformité diminue à 25% au deuxième tour mais la différence est non significative. La majorité de ces traitements ont été déclarés non conformes car les infections prises en charges étaient documentées et auraient dû bénéficier d'antibiotique à spectre plus étroit.

Dans le traitement des neutropénies fébriles, 1 des 7 prescriptions de l'étude a fait l'objet d'une non conformité de part son utilisation en première ligne. L'Antibioguide 2010 retient l'utilisation de l'imipénème uniquement en deuxième ligne de traitement après l'utilisation de tazocilline ou ceftazidime. L'étude de la littérature nous apprend que ces trois traitements sont considérés au même niveau, le choix du schéma thérapeutique sera fonction de l'écologie bactérienne locale<sup>81</sup>.

### Conformité du critère principal

Dans notre étude les prescriptions conformes ont augmentées de façon non significative entre les deux tours, elle passe de 81,4% au 1<sup>er</sup> tr à 86,3% au 2<sup>ème</sup> tr. Notre taux de conformité est comparable aux 81% retrouvés dans une étude parisienne qui évalué tout comme nous l'usage des CBP dans un centre hospitalier universitaire de 950 lits<sup>66</sup>. Ce taux est par contre supérieur aux 70 et 63,8% de conformité retrouvés dans l'étude de M. Thuong<sup>71</sup> et D. Navas<sup>73</sup>.

Quand l'indication de la famille des CBP était conforme nous calculions ensuite l'IAT basé sur l'évaluation et la cotation des 6 critères secondaires (durée de traitement, choix de la molécule, posologie, adaptation bactériologique, association et réévaluation justifiée dans le dossier du patient). L'IAT moyen était de 2,21 au premier tour, après la diffusion des recommandations et la sensibilisation des services à la prescription des CBP l'IAT moyen du 2<sup>ème</sup> tour a diminué, il est maintenant de 1,73. La différence avec l'IAT moyen du 1<sup>er</sup> tour est peu significative ( $p= 0,082$ ) mais tout de même en baisse. Comme pour le taux de non conformité cette faible diminution peut s'expliquer par le faible délai entre la diffusion des recommandations et le 2<sup>ème</sup> tour de l'étude. Néanmoins, les valeurs de l'IAT au premier et deuxième tour de l'étude restent inférieures à l'IAT moyen de 3 retrouvé dans l'étude de D.Navas sur l'étude de l'utilisation de l'imipénème<sup>73</sup>.

Pour le 1<sup>er</sup> tour, l'étude des critères secondaires a mis en évidence un taux élevé de non conformité de 52,8% pour la réévaluation à 48-72 heures justifiée dans le dossier médical des patients. Ce critère fait pourtant parti de la grille d'EPP définie par l'HAS pour le bon usage des antibiotiques<sup>10</sup> et constitue l'un des indicateurs contrôlés par l'HAS lors des visites de certification V2010<sup>82</sup>. Au second tour, le taux de non conformité de ce critère a diminué à 48,7% mais la différence entre les deux tours n'est pas significative. Nous ne pouvons donc pas conclure à une amélioration de ce critère. De nombreuses études s'accordent à dire que la réévaluation de l'antibiothérapie est un paramètre clé pour le bon usage des antibiotiques<sup>66,69</sup>. Elle permettrait une diminution des durées de traitement, une meilleure adaptation bactériologique et une diminution des consommations<sup>83,84,85</sup>. Pour E.Meyer la prolongation des traitements antibiotiques, sans justification d'efficacité anti-infectieuse est une des causes de la surconsommation antibiotique<sup>86</sup>

Parmi les critères secondaires, nous avons également insisté dans les pistes d'amélioration sur les durées de traitement et les posologies pour lesquelles les taux de non conformité étaient respectivement de 23,4% et 11,2%. Pour ces deux critères la baisse est

significative au deuxième tour de l'étude. Parmi les durées de traitement non correct nous avons souvent retrouvé des traitements d'infections urinaires chez des hommes. Le traitement de ces infections nécessite normalement au moins 20 jours de traitement alors que dans l'étude ils ne bénéficiaient que de 10 jours. Le nombre de 33 prescriptions quottées « non applicable » pour la durée de traitement témoigne de la difficulté d'évaluer ce paramètre. Par exemple, dans le cas des neutropénies fébriles l'arrêt du traitement antibiotique est fonction de la sortie d'aplasie et de la persistance de la fièvre<sup>87</sup>. Malheureusement, ces données ne sont pas toujours présentes dans le dossier médical du patient.

Lors de la présentation des pistes d'améliorations à la fin du premier tour nous avons également insisté sur l'intérêt de garder les CBP comme « antibiotique de recours », c'est à dire limiter son utilisation dans les traitement empirique de première ligne. Nous constatons que 47,5% des traitements de CBP sont fait en 2<sup>ème</sup> ligne et 25% en 3<sup>ème</sup> ligne. Nous avons également 25% de traitement par CBP en 1<sup>ère</sup> ligne mais 60% de ces traitements sont documentés. De plus lorsque les CBP sont utilisés en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, pour 43,5% des prescriptions l'antibiotique précédent était piperacilline+tazobactam et pour 38,9% ceftriaxone. Ces données sont donc bien en accord avec les recommandations de R.Gauzit qui demande « d'utiliser chaque fois que possible une des alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à des BLSE, sous réserve de la vérification de la sensibilité des souches ». « Dans le but de limiter, autant que faire se peut la consommation des CBP et donc la pression de sélection»<sup>37</sup>.

Les taux de conformités sont élevés dans notre étude mais nous n'atteignons pas 100%, il conviendra donc de poursuivre un suivi régulier de cette famille d'antibiotique. Ce suivi s'opère déjà sur nos établissements à travers le suivi semestriel des consommations antibiotiques classe par classe et leur confrontation à l'évolution des résistances bactériennes. Afin de compléter cette étude nous aurions d'ailleurs pu croiser les données de non conformités ou celle d'IAT obtenu avec d'autres indicateurs déjà disponibles comme les consommations par service (DDJ/1000JH) ou la gravité par patient (IGS).

Afin de s'assurer de la poursuite des améliorations de prescription pour les CBP, il faudra continuer à communiquer à ce sujet au cours des différentes réunions d'infectiologie et auprès de l'ensemble des prescripteurs. D'ailleurs, du 1<sup>er</sup> octobre au 31 Décembre 2011, l'ONERBA et la SPILF lance une étude au niveau national visant elle aussi à répertorier « en détails tous les tenants et les aboutissants » des prescriptions de CBP. Cette étude s'inscrit comme la notre dans le contexte de diffusion des entérobactéries BLSE et des



carbapénèmes et fait suite à la circulaire DGS 2010-413<sup>36</sup> qui impose la mise en place de politiques de gestion des CBP à l'hôpital.

Le rendu des résultats du second tour nous permettra de sensibiliser à nouveau les prescripteurs sur l'utilisation de cette famille d'antibiotique. Nous disposerons ainsi une période plus large pour la diffusion de l'information et l'appropriation par les praticiens des pistes d'améliorations. Nous pourrons alors réaliser un troisième tour d'évaluation avec les indicateurs comme l'IAT et le taux de non conformité. L'arrivée du dossier patient informatisé sur les établissements du CHRMT nous permettra de calculer et d'intégrer d'autres indicateurs comme le score IGS afin de rapprocher la gravité des infections aux prescriptions.

Comme l'utilisation des CBP n'est pas fréquente dans certains services, on y trouve souvent des prescriptions non conformes. Afin de maintenir un taux de non conformité suffisamment bas l'idéal serait la consultation d'un référent lors de chaque instauration de traitement par CBP. La dispensation des médicaments par la pharmacie ne serait effective qu'après cet avis. Cela permettra tout d'abord d'apporter le regard d'un clinicien extérieur au service et cela limitera la facilité de l'accès à ces médicaments dans certaines structures.

Certaines choses restent toutefois perfectibles comme la réévaluation de l'antibiothérapie à 72 heures justifiée dans le dossier médical des patients dont le taux avoisine les 50% de non-conformité. Nous insisterons à nouveau sur ce paramètre lors du rendu des résultats finaux aux services. Afin de mieux cerner la réalisation de cette étape cruciale du bon usage des antibiotiques la SPILF propose un EPP prêt à l'emploi qui pourrait venir en complément de notre étude<sup>88</sup>. L'arrivée prochaine du dossier patient informatisé et de la prescription connectée peut être l'une des solutions à ce problème. Ainsi la mise en place d'alertes automatiques à 48-72 heures permettra aux prescripteurs de justifier la poursuite du traitement sous peine de non dispensation des médicaments. Cela nous permettra également d'avoir un meilleur contrôle des indications et une plus grande application des référentiels.

Afin d'améliorer l'efficacité des traitements par CBP il pourrait également être envisagé la mise en place d'études de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) afin d'adapter les posologies des traitements à chaque patient de la même façon que les adaptations avec la vancomycine. J.Lemachatti propose une étude PK/PD de l'imipénème pour dans l'importance du suivi thérapeutique des concentrations résiduelles. Cette étude malgré un effectif faible semble montrer une amélioration de l'éradication bactérienne avec un ajustement thérapeutique fonction des concentrations sériques résiduelles<sup>89</sup>.

## 4) Conclusion

L'évolution des résistances chez les bacilles à Gram négatif, en France comme dans beaucoup de pays européens, fait craindre une augmentation de l'utilisation des CBP en raison, de l'incidence des infections par des souches résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (en particulier les entérobactéries productrices de BLSE). Elle impose donc une prudence accrue dans l'utilisation des antibiotiques à large spectre tels que les CBP en raison du risque de l'émergence et du risque de diffusion des mécanismes de résistances à ces antibiotiques. Dans ce contexte, par l'intermédiaire de la circulaire DGS 2010-413<sup>36</sup>, le gouvernement impose la mise en place de politiques de gestion des CBP à l'hôpital.

Afin de limiter le développement des résistances au niveau local et pour répondre aux directives nationales, nous avons décidé de mettre en place une revue de pertinence des prescriptions de CBP sur deux établissements universitaires régionaux (le CHR Metz-Thionville et le CHU de Nancy) dans le but d'améliorer les prescriptions des CBP. La conformité des prescriptions au référentiel local était évaluée au travers d'un index d'adéquation thérapeutique synthétisant la conformité de 7 critères.

Cette étude nous a permis de faire un état des lieux des pratiques de prescriptions de cette famille d'antibiotique. Nous avons pu remarquer que la part des traitements d'infections communautaires et documentées à bactéries productrices de BLSE était en augmentation. La majorité des prescriptions étaient bien en accord avec notre référentiel avec 84% de conformité. A la fin du premier tour nous avons sensibilisé l'ensemble des prescripteurs des établissements sur les pratiques de prescriptions des CBP et nous leurs avons proposés des éléments d'amélioration de leurs pratiques. Bien que le délai entre la diffusion des recommandations et la mise en place du 2<sup>ème</sup> tour d'évaluation ait été court, nous constatons une diminution de moitié du taux de prescription non conforme (de 13,9 à 7,4%) et de l'IAT moyen (2,21 à 1,73) entre les deux tours. Suite aux recommandations du 1<sup>er</sup> tour, nous remarquons une augmentation de l'utilisation adaptée de l'ertapénème dans les infections urinaires à BLSE.

Les derniers résultats feront à nouveau l'objet d'un rendu aux prescripteurs afin d'accentuer l'information et la sensibilisation aux règles de bon usage des CBP. Les services les plus sujets à la prescription des CBP (Réanimation, hématologie et urologie) seront à sensibiliser régulièrement sur l'état de leurs consommations. Nous insisterons sur le respect des posologies et des durées de traitements du référentiel et sur de la réévaluation de

l'antibiothérapie justifiée dans le dossier médical du patient (audit clinique ciblé envisagé). Nous planifierons un troisième tour d'évaluation dans un an afin de voir si la dynamique d'amélioration des pratiques se confirme.

En attendant ce troisième tour d'évaluation, les résultats de l'étude menée prochainement par la SPILF et l'ONERBA sur les prescriptions de CBP nous permettront peut être d'envisager d'autres pistes d'améliorations de nos pratiques en complément de celle que nous avons déjà proposé sur nos établissements.

## Bibliographie

---

- 1 Institut de veille sanitaire — Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2009
- 2 Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram négative infections : what are the treatment option ? *Drugs* 2009;69 :1879-901
- 3 Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual Report of th European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2009.
- 4 Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France – Réseau BMR-Raisin – Résultats 2008 — Institut de veille sanitaire
- 5 Schwaber MU, Klarfeld Lidji S et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect on mortality. *Antimicrob Agent Chemother* 2008;52 :1028-33
- 6 Rodriguez-Martiner JM, Poirel L et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem résistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Agent Chemother* 2009;53 :4783-8
- 7 Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005; 352:380-391
- 8 Canton R, Novais A et al. Prevalence and spread of extended  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 144-153
- 9 Falagas ME, Karageorgopoulos DE. *Journal of Hospital infection*. 2009;73:345-354
- 10 Knothe H, Shah P et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandol and cefuroxim in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcesens*. *Infection* 1983; 11: 315-317.
- 11 Sirot D, Sirot J et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* : identification of CTX-1, a novel  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrobial Chemother* 1987; 20: 323-334
- 12 Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases : the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48: 1-14
- 13 Rupp and ME, Fey PD. Extended spectrum betalactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention, and drug treatment. *Drugs* 2003;63:353-65
- 14 David L. Paterson. Resistance in gram-negative bacteria : Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006;34(5 suppl 1):S20-8
- 15 Bradford PA. Extended spectrum betalactamase in the 21<sup>st</sup> century: charaterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51

- 
- 16 Nijssen S, Florijin A and al. Betalactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(6):585-91
- 17 Kim YK, Pai H and al. Bloodstream infections by extended spectrum betalactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1481-91
- 18 Arpin C, Dubois V and al. Extended spectrum betalactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(11):3506-14
- 19 Woodford N, Ward ME et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum betalactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(4):735-43
- 20 Rodriguez-Bano J, Alcalá JC et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 ;168 :1897-1902
- 21 Gupta K, Hooton TM et al. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135(1):41-50
- 22 Brigante G, Luzzaro F et al. Evolution of CTX-M-type betalactamase in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(2):157-62
- 23 Nordmann P, Poirel L et al. *J antimicrob Chemother*. 2010 ; 66 : 689-692
- 24 Institut de Veille sanitaire. Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan des signalements, Raisin, 2004-2010. CClin Paris-Nord. 10 Décembre 2010
- 25 Site internet European Center for Disease Prevention and control.  
[ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/map_reports.aspx)  
(consulté le 25/06/2011)
- 26 Muller A, Coenen S, Monnet D et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005. *Euro Surveill*. 2007;12(41):pii=3284.  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3284> (consulté le 25/06/2011)
- 27 Anonyme. Journée « Infections nosocomiales », 1994, Paris. Discours d'ouverture de M. Philippe DOUSTE-BLAZY, Ministre délégué à la santé. *Hygiènes*, 1994 ; 7 :15-20
- 28 Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan national pour préserver l'efficacité des Antibiotiques.  
<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/antibio/sommaire.htm> (consulté le 15 mai 2009).
- 29 Société de pathologie infectieuse de langue française. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins? 14ème conférence de consensus. Paris

---

SPILF, 6 mars 2002.

[http://infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/atb-02.pdf](http://infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/atb-02.pdf) (consulté le 15 mai 2009).

30 Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E2- DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux

31 Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire n°DHOS/DGS/E2/5C/2004/599 du 13 décembre 2004 relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005/2008 dans les établissements de santé.

[http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/tab\\_bord/circ04\\_599.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/tab_bord/circ04_599.pdf) (consulté le 15 mai 2010).

32 Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Haute autorité de santé Avril 2008.

33 Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Haut conseil de la santé publique. Février 2010.

34 Haut conseil de la santé publique. Recommandation. Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et à la maîtrise de leur diffusion. Edition du 18 Mai 2010.

[http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100518\\_bmrimportees.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100518_bmrimportees.pdf) (consulté le 15 Aout 2011)

35 Haut conseil de la santé publique. Recommandation. Maîtrise de la diffusion des BMR importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger. Edition du 16 Novembre 2010.

[http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20101116\\_bmrimport.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20101116_bmrimport.pdf) (consulté le 15 Aout 2011)

36 Circulaire n° DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010

37 Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C et al. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. J antibiothérapie. 2010 ;xxx : xxx-xxx

38 Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Instruction DHOS no 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.

<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2006/06-03/a0030031.htm> (consulté le 15 mai 2010).

39 Antibio-guide, Référentiel Lorrain d'Antibiologie en établissement de soins. May T, Chabot F, Lecompte Th et al. Edition 2010, 223p

- 
- 40 AntibioGARDE - Allaouchiche B, Bru JP, Caillon J et al Edition 2008. 567p
- 41 Talansier JL, Bartecki P et al. Impact of Clinical Pharmacist on Antimicrobial Consumption in Cardiac Surgery Department. (Poster ESCP Lyon 2010)
- 42 Talansier JL, Bartecki P et al. Effect of a regular clinical pharmacist intervention on the anti-infective agents based on procalcitonine kinetic survey in critically ill patients. (poster ESCP Lyon 2010)
- 43 Doco-Lecompte T, Demore B et al. Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. *Medecine et maladies infectieuses* 2010 ;40 :106-111
- 44 EJC. Goldstein, DM. Citron et al. Induction of Ertapenem into Hospital Formulary: Effect on Antimicrobial Usage and Improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*. 2009;53(12):5122-6
- 45 Philipp M Lepper, E. Grusa et al. Consumption of imipenem correlates with  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*. 2002;46:2920-25
- 46 Asensio A, Olivier A et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit : antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:55-60
- 47 Harris A, Kotetishvili M et al. How important is patient –to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *E.coli* acquisition. *Am J Infect Control*. 2007;35(3):97-101
- 48 Loi 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. [CSP Art L.710-3 et L710-4]
- 49 Ordonnance 96-346 du 24 avril 1996 relative à la réforme de l'hospitalisation publique et privée. [CSP Art.L.710-5]
- 50 Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relatives à l'assurance maladie. [CSP Art. L. 4133-1-1]
- 51 Décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. [CSP Art. D. 4133-0-1]
- 52 Décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement. [CSP Art. R. 6144-30-1]
- 53 Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
- 54 Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé et guide de cotation. Edition 2007.  
[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/20070601\\_manuelv2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/20070601_manuelv2007.pdf)  
(consultée le 25/06/2011)
- 55 Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010.  
[www.has-](http://www.has-)

---

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200812/20081217\\_manuel\\_v2010\\_nouvelle\\_maquette.pdf](http://sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200812/20081217_manuel_v2010_nouvelle_maquette.pdf) (consulté de 25/06/2011)

56 Chardonnet A, Thibaudon D. Le guide du PDCA de Deming. Progrès continu et management. Éditions d'Organisation ed. Paris; 2003.

57 L'Audit Clinique : bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. Haute Autorité de Santé. Avril 1999.

58 Service évaluation des pratiques. Revue de pertinence des soins. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Paris : Anaes ; Novembre 2004.

59 Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Paris ; Anaes; 2000.

60 Gyssens IC, Van den Broek PJ et al. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. J antimicrobial Chemother. 1992 ;30(5) :724-7

61 Antibio-guide 2010. Référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soins.

62 Doco-Lecompte T, Demore B. et al. Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. Med. Maladie infectieuses 2010 ;40 :106-111.

63 Soo Hoo GW, Wen YE et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005 ;128(4) :2778-827.

64 Raymond S, Bourdelin M et al. Antibiothérapie chez le sujet âgé : impact d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles. Med et Maladies Infectieuses 2011 ;41 :330-335

65 Navas D, Caillon J et al. Evaluation des pratiques professionnelles de prise en charge des pneumopathies communautaires. Presse Médicale 2005 ;34 :1687-95

66 Lefebure A, Diamantis S et al. Evaluation de l'usage des carbapénèmes dans un centre hospitalo-universitaire. Abstract O-04. 11<sup>ème</sup> Journées Nationales d'Infectiologie 9-11 juin 2011

67 Po-Ren Hsueh, Daryl J Hoban et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. Journal of Infection 2011 ; 63 :114-23

68 Wagenlehner F, Weidner W et al. Emerging drug for bacterial urinary tract infections. Expert Opin. Emerging Drugs 2010 ; 15(3) :375-97

69 Zhanel GG, Hisanaga TL et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates : final results from the North American Urinary tract infection collaborative alliance. Int J Antimicrob Chemother. 2006 ; 27(6) :468-475

70 Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin. Pharmacother. 2008 ;9(4) :561-575



- 
- 71 American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator pneumonia, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Care Med* 2005 ;171 :388-416
- 72 Bassetti M, Righi E et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J antimicrob Chemother.* 2007 ;60(2) :433-5
- 73 Navas D, Paille C et al. Revue de pertinence de la prescription d'imipénème : utilisation de l'index d'adéquation thérapeutique. Poster RICAI 2010.
- 74 Y.X. Liew, W. Lee et al. Inappropriate carbapenem use in Singapore public hospitals: opportunities for antimicrobial stewardship. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011 ; 37 : 82–92
- 75 Adjidé CC, Biendo M et al. Escherichia coli producteurs de bétalactamases à spectre étendu : de nouvelles menaces nosocomiales. *Pathologie Biologie* 2006 ;54 :510-7
- 76 Brigante G, Luzzaro F et al. Evolution of CTX-M-type  $\beta$ -lactamases in isolates of Escherichia coli infecting hospital and community patients. *Int Journal Antimicrob Agent* 2005 ; 25 :175-162.
- 77 Gilles L, Favier B et al. Audits des pratiques d'antibioprophylaxie en chirurgie. *J Pharm Clin* 2002 ; 21(2) :91-8
- 78 Talon D, Mourey F et al. Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis before and after implementation of local guidelines. *J Hospital Infection* 2001 ;49 :193-198
- 79 Juste M. Elaboration et mise en place de recommandations pour l'antibioprophylaxie chirurgicale : de l'étude préliminaire à l'adhésion médicale. *Pharm Hosp* 1996 ;31 :17-21
- 80 Thuong M, Shortgen F et al. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals : the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2000 ;46 :501-508
- 81 Oztoprak N, Piskin N et al. Piperacillin-tazobactam Versus Carbapenem therapy with and without ampicillin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patient : results of a randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 ;40(8):762-767.
- 82 Manuel de certification des établissements de santé V2010. HAS Juin 2009.
- 83 Manuel O, Burnand B et al. Impact of standardized review of intravenous antibiotic therapy 72 hours after prescription in two internal medicine wards. *Journal of Hospital Infection* 2010 ; 74 :326-31
- 84 Senn L, Burnand B et al. Improving appropriateness of antibiotic therapy : randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004 ; 53 :1062-7

---

85 Pulcini C, Defres S et al. Design of a « day 3 bundle » to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008 ; 61 : 1384-8

86 Meyer E, Buttler J et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs : duration of treatment for pneumonia in neurosurgical ICU is reduced. Journal Antimicrobial Chemother 2007 ; 59 :1148-54

87 Mokart D, Sannini A et al. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. Réanimation 2008 ; 17 : 213-224.

88 P. Rogeaux, M.Garre et al. Protocole de l'audit clinique ciblé. Evaluation de l'antibiothérapie à 48-72 heures dans les services hospitaliers, publics ou privés. SPILF. <http://infectiologie.com/site/medias/EPP/EPP-ATB72-SPILF.doc> (consulté le 12 septembre 2011)

89 J. Lemachatti, O. Martinet et al. PK/PD de l'imipénème : importance du suivi thérapeutique des concentrations résiduelles.

# Table des Matières

INTRODUCTION .....	1
BIBLIOGRAPHIE : Contexte de l'étude .....	4
1) Développement de résistances chez les entérobactéries .....	5
2) Epidémiologie des entérobactéries BLSE.....	7
2.1) Au niveau européen .....	7
2.2) Au niveau français .....	9
3) Mise en place de mesures au niveau national.....	9
3.1. Contexte règlementaire de bon usage des antibiotiques.....	9
3.2. Mise en place de mesures pour éviter l'émergence des E.BLSE .....	13
4) Mise en place d'une politique antibiotique au niveau local.....	15
4.1) Au CHU de Nancy .....	15
4.2) Au CHR de Metz-Thionville .....	16
4.3) Le réseau régional : ANTIBIOLOR.....	19
5) Consommations antibiotiques et évolution des résistances .....	20
6) Evaluation des pratiques professionnelles et revue de pertinence.....	21
6.1) La mise en place d'une démarche qualité dans les établissements de santé .....	21
6.2) EPP et certification des établissements de santé.....	23
6.3) Principe de l'évaluation des pratiques professionnelles.....	24
6.4) Audit clinique .....	25
6.5) Revue de pertinence des soins .....	26
6.6) Démarche participative <sup>26</sup> .....	27
ETUDE CLINIQUE : .....	28
Revue de pertinence de la prescription des Carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy.....	28
1) Matériel et méthode.....	29
1.1) Objectifs de l'étude.....	29
1.2) Matériel.....	29
1.2.1) Lieu d'étude.....	29
1.2.2) Médicaments à l'étude .....	30
1.2.3) Référentiel thérapeutique et indications.....	30
1.3) Méthode.....	32
1.3.1) Design de l'étude .....	32
1.3.2) Choix de la méthode .....	32
1.3.3) Périodes d'études .....	32
1.3.4) Critère d'inclusion .....	33
1.3.5) Déroulement de l'étude.....	33
2) Résultats .....	40
2.1) Résultats généraux .....	40
2.2) Comparaison des deux tours d'étude.....	41
2.3) Cartographie de l'utilisation des CBP.....	48
2.4) Plan d'amélioration des prescriptions de CBP présenté après le premier tour .....	49
2.5) Analyse des conformités.....	50
2.3.1) Indication des CBP non conforme (NC).....	51
2.3.2) Indication des CBP conforme ou discutable .....	54
3) Discussion.....	60
4) Conclusion .....	68
Bibliographie.....	70
Table des Matières.....	77
Table des Figures.....	78
Table des tableaux .....	79
Table des Annexes .....	80

## Table des Figures

Figure 1. Evolution des résistances bactériennes aux antibiotiques (infections invasives), période 2002-2008 .....	8
Figure 2 Evolution de l'incidence des entérobactéries BLSE et des SARM, France, 2005 à 20009, BMR-Raisin9 .....	9
Figure 3 Evolution de la sensibilité de <i>P.aeruginosa</i> à l'imipénème en fonction des consommations d'imipénème <sup>33</sup> .....	20
Figure 4 Evolution des consommations de carbapénème en France entre 1999 et 2009.....	20
Figure 5 Roue de Deming. ....	24
Figure 6 Répartition des prescriptions en fonction du CBP utilisé pour chaque tour d'étude .....	42
Figure 7 Répartition des foyers infectieux retrouvés en fonction du tour de l'étude.....	42
Figure 8 Répartition de l'utilisation de l'imipénème et de l'ertapénème en fonction du foyer infectieux pour chaque tour de l'étude.....	43
Figure 9 Répartition des prescriptions d'imipénème et d'ertapénème selon la documentation et le caractère nosocomial ou non pour chaque tour de l'étude.....	44
Figure 10 Données croisées des infections documentées et nosocomiales .....	44
Figure 11 Répartition des prescriptions documentées en fonction du type de prélèvements. ....	45
Figure 12 Répartition des prescriptions documentées en fonction de la bactérie identifiée et pour chaque tour de l'étude .....	46
Figure 13 Traitements antibiotiques associés au CBP en fonction de la ligne de traitement .....	47
Figure 14 Répartition des prescriptions en fonction du tour et de la ligne de traitement (L1,L2,L3,L4,L5).....	47
Figure 15 Historique des antibiotiques utilisés en fonction de la ligne de prescription des CBP .....	48
Figure 16 Représentation de la répartition des prescriptions de CBP en fonction de leur conformité.....	50
Figure 17 Répartition des prescriptions en fonction de leur conformité pour les 2 tours de l'étude.....	51
Figure 18 Taux de non conformité du critère principal en fonction des services et pour les 2 tours de l'étude .....	52
Figure 19 Répartition des prescriptions NC par service et en fonction du type d'infection.	52
Figure 20 Répartition des prescriptions conforme en fonction des services.....	54
Figure 21 Taux de prescriptions conformes en fonction des services pour l'évaluation du critère principal .....	54
Figure 22 Répartition des bactéries isolées en fonction du type de prélèvement.....	56
Figure 23 Index d'Adéquation Thérapeutique pour chaque tour.....	57
Figure 24 Répartition des IAT calculés par service pour chaque tour de l'étude.....	57
Figure 25 Répartition des non conformités pour les critères secondaires d'étude .....	58
Figure 26 Répartition du type de non conformité en fonction des services.....	59

## Table des tableaux

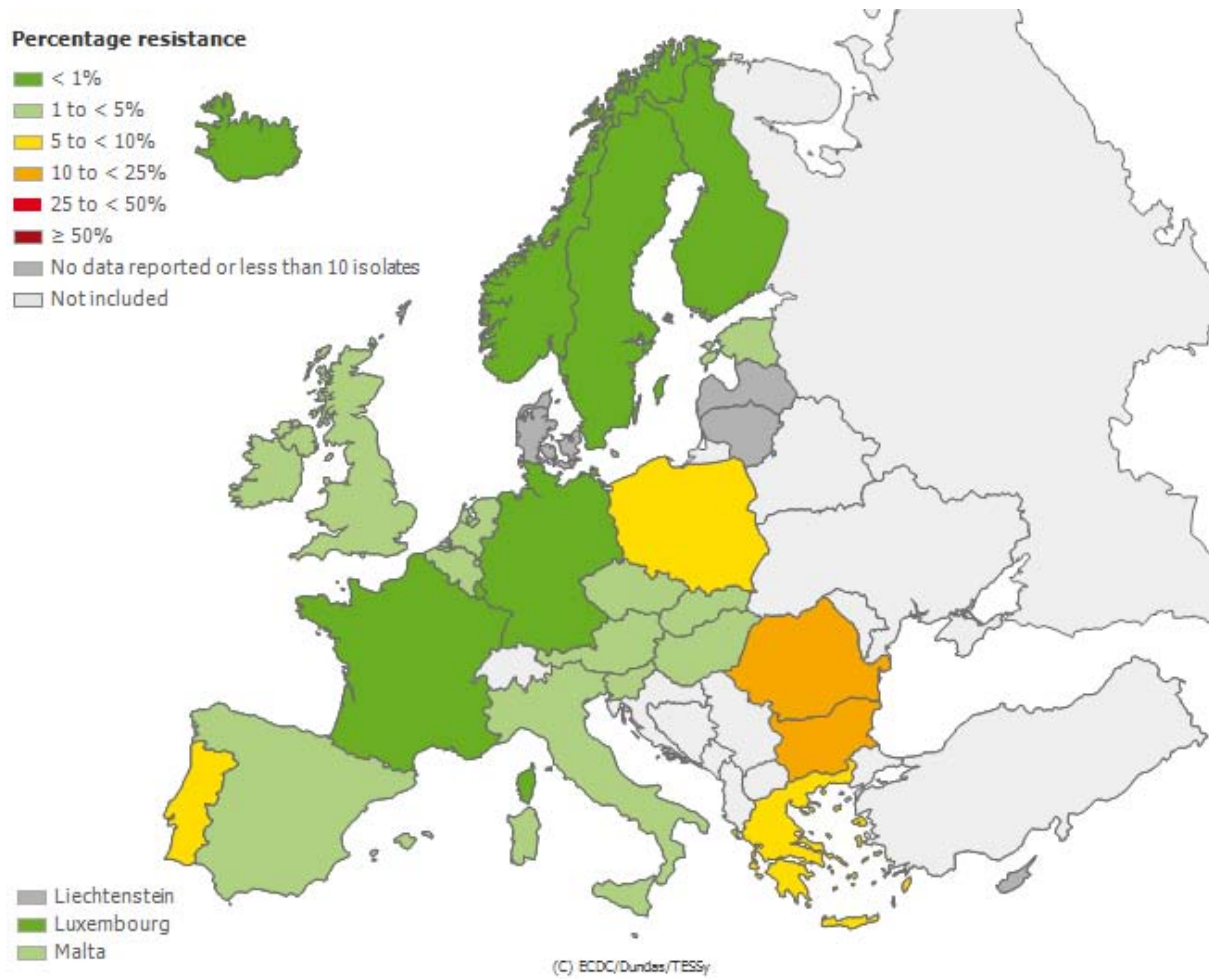
Tableau I Récapitulatif des indications présentent dans l'AMM des produits et dans l'Antibioguide 2010.....	31
Tableau II Type de recueil de données pour chaque site en fonction du tour d'étude .....	33
Tableau III Précisions sur certains critères évalués dans la fiche de recueil .....	35
Tableau IV Grille de calcul de l'Index d'Adéquation thérapeutique .....	38
Tableau V Définition des conformités pour les critères d'étude.....	38
Tableau VI Caractéristiques démographiques et médicales des patients.....	41
Tableau VII Répartition des prescriptions en fonction des foyers infectieux pour chaque tour et pour chaque molécule.....	43
Tableau VIII Répartition des prescriptions en fonction de la durée de prescription et justification de la durée de traitement .....	46
Tableau IX Cartographie générale de l'utilisation des CBP .....	49
Tableau X Cartographie des prescriptions de CBP non conformes .....	53
Tableau XI Caractéristiques générales des prescriptions conformes et discutables .....	55

## Table des Annexes

Annexe 1 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux C3G en 2002.....	82
Annexe 2 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux C3G en 2009.....	83
Annexe 3 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux fluoroquinolones en 2002.....	84
Annexe 4 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux fluoroquinolones en 2009.....	85
Annexe 5 : Consommation antibiotique (classe ATC J01) des patients ambulatoire pour 25 pays européens en 2005.....	86
Annexe 6 : Planification de la revue de pertinence des prescriptions de carbapénèmes selon un diagramme de gant.....	87
Annexe 7 : Fiche de recueil standardisée pour dossier patient.....	89
Annexe 8 : Mail envoyé aux chefs de service pour leurs demander l'autorisation d'accéder aux dossiers de leurs patients.....	95
Annexe 9 : Mail aux prescripteurs du CHR présentant les résultats du premier tour de l'EPP et les pistes d'améliorations.....	96

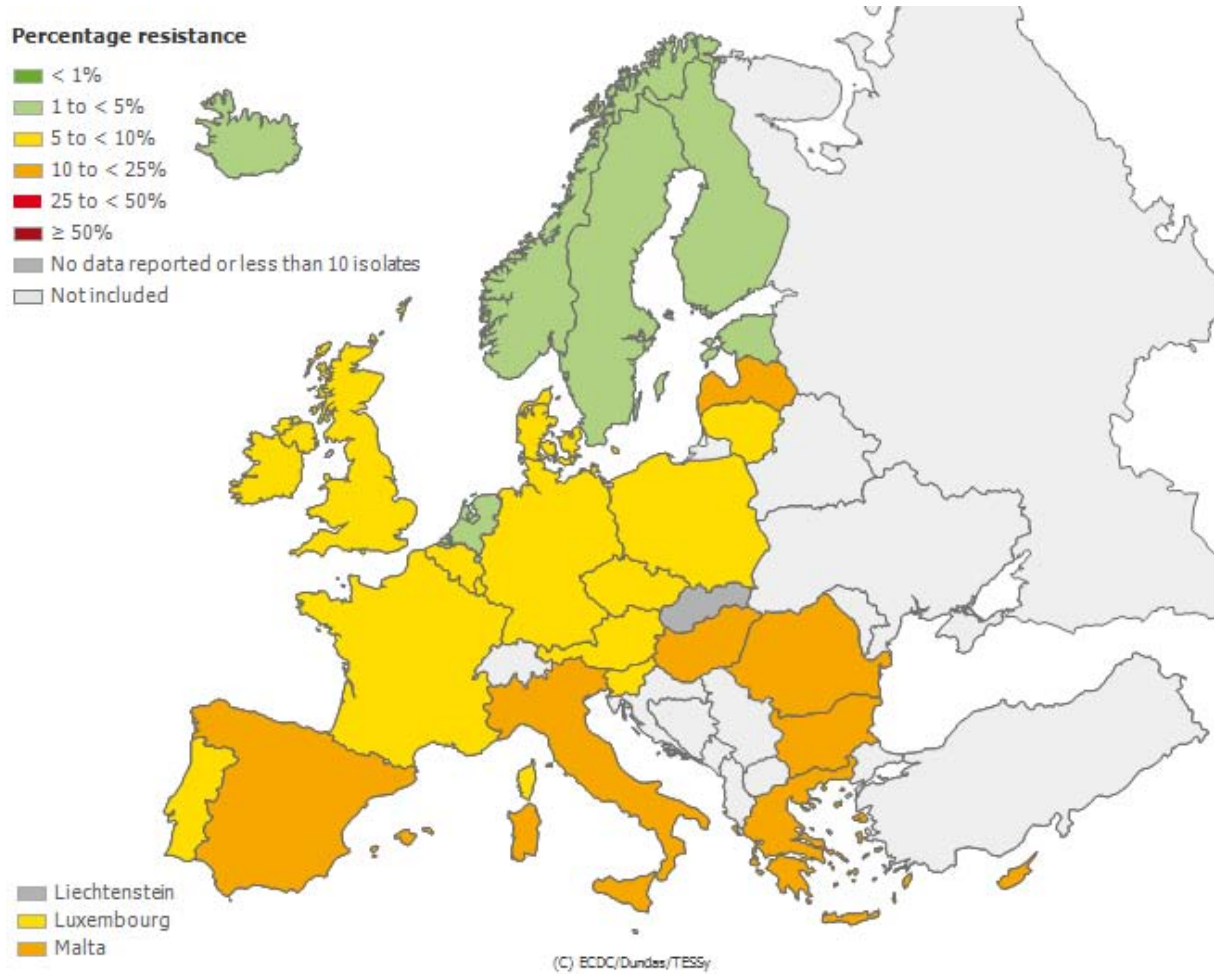
## **Annexe**

## Annexe 1 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux C3G en 2002

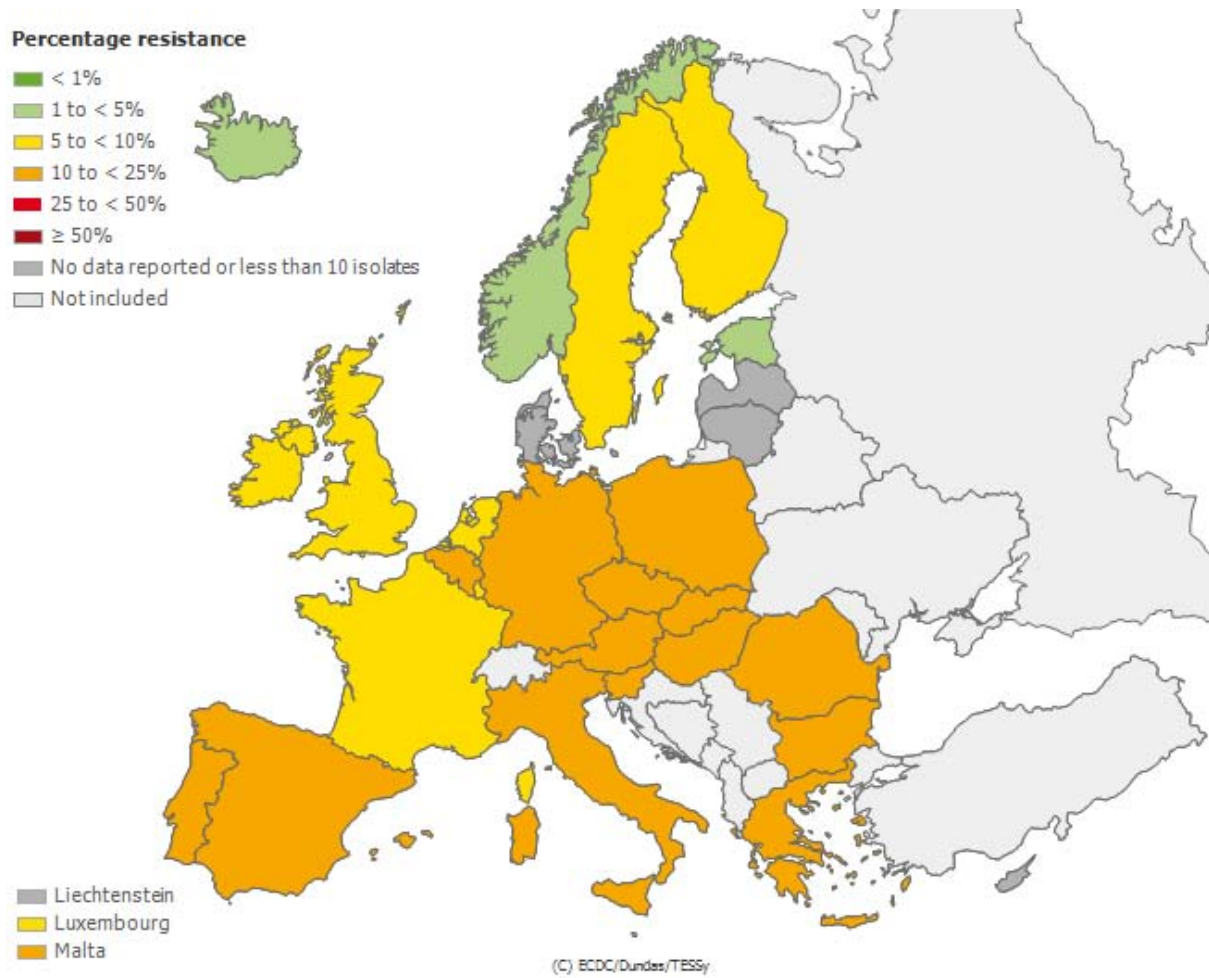




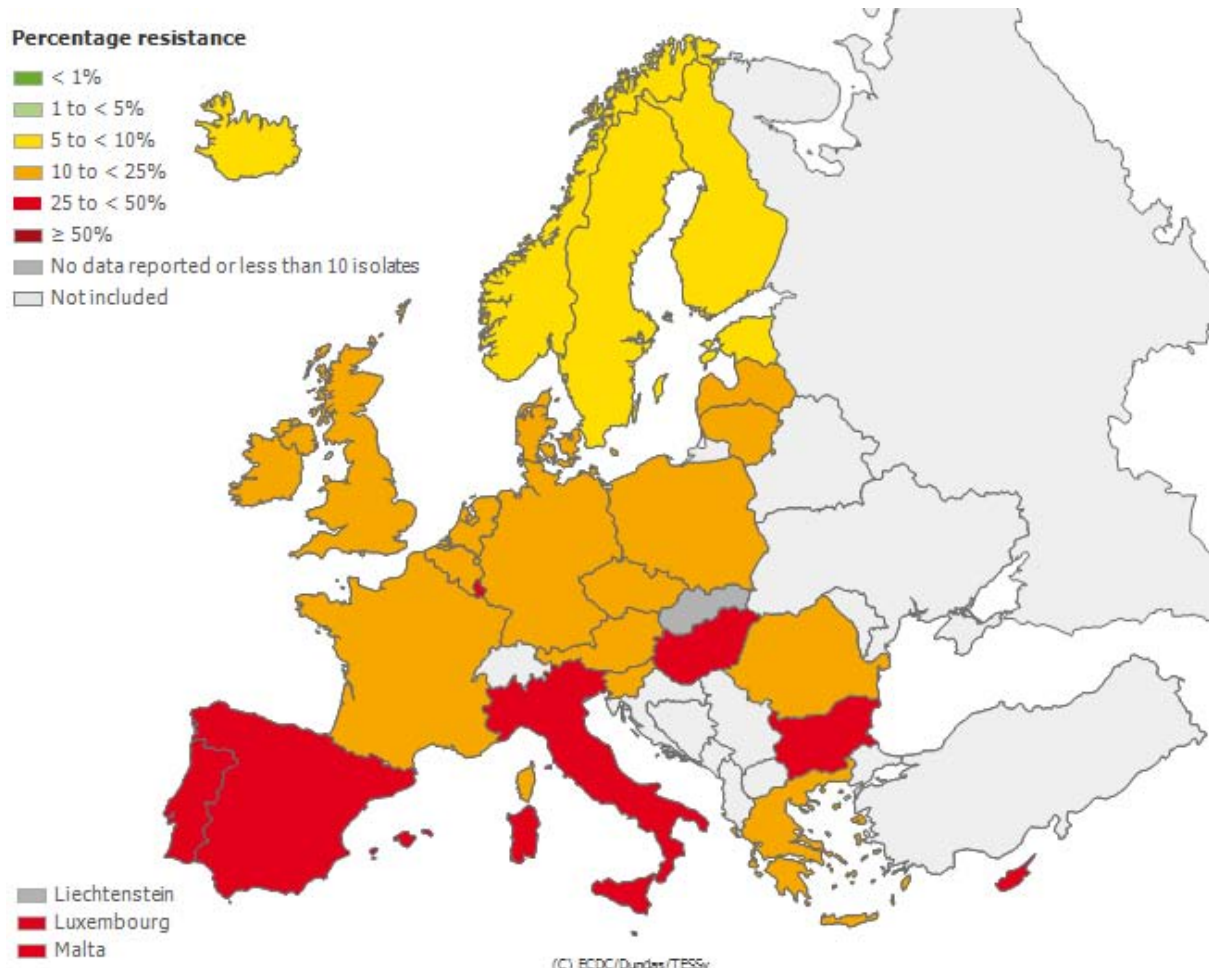
## Annexe 2 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux C3G en 2009



**Annexe 3 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux fluoroquinolones en 2002**



## Annexe 4 : Proportion des souches d'E.coli résistantes aux fluoroquinolones en 2009

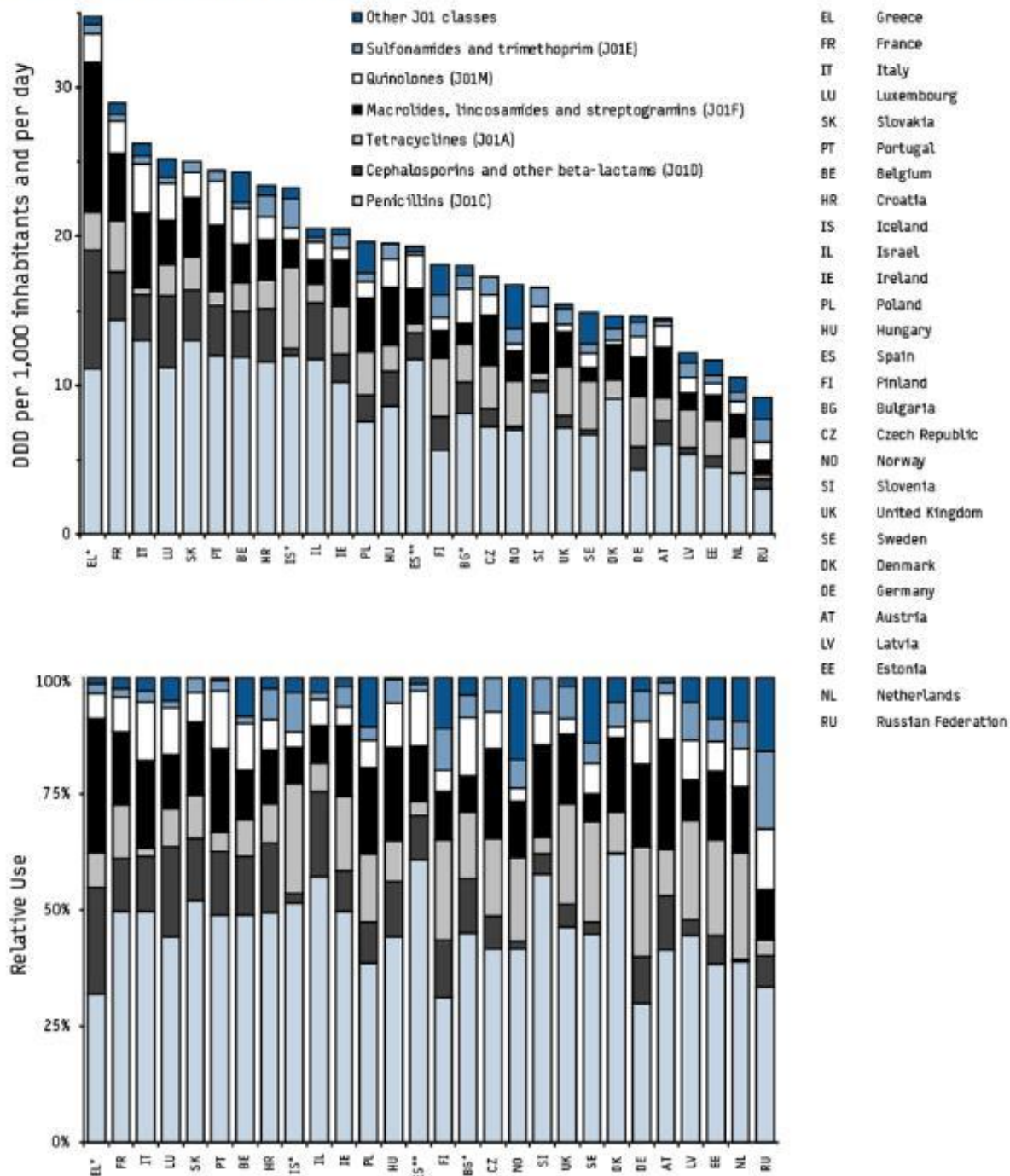


## Annexe 5 : Consommation antibiotique (classe ATC J01) des patients ambulatoire pour 25 pays européens en 2005

FIGURE 1

### Outpatient antibiotic use (ATC group J01) in 28 European countries, 2005

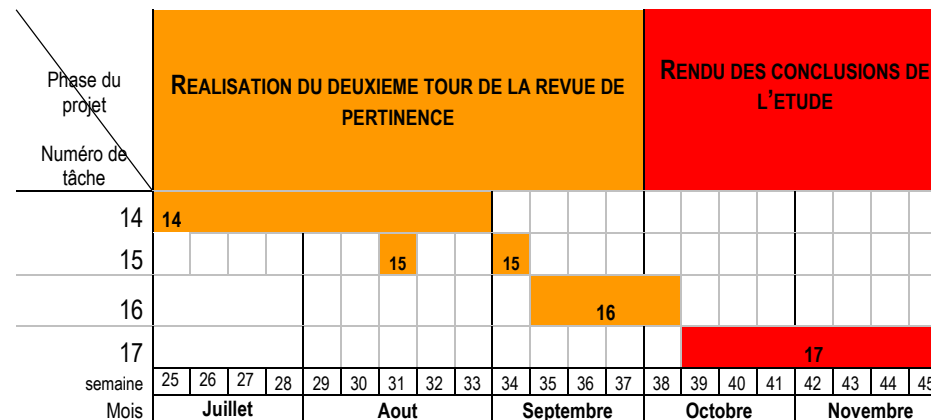
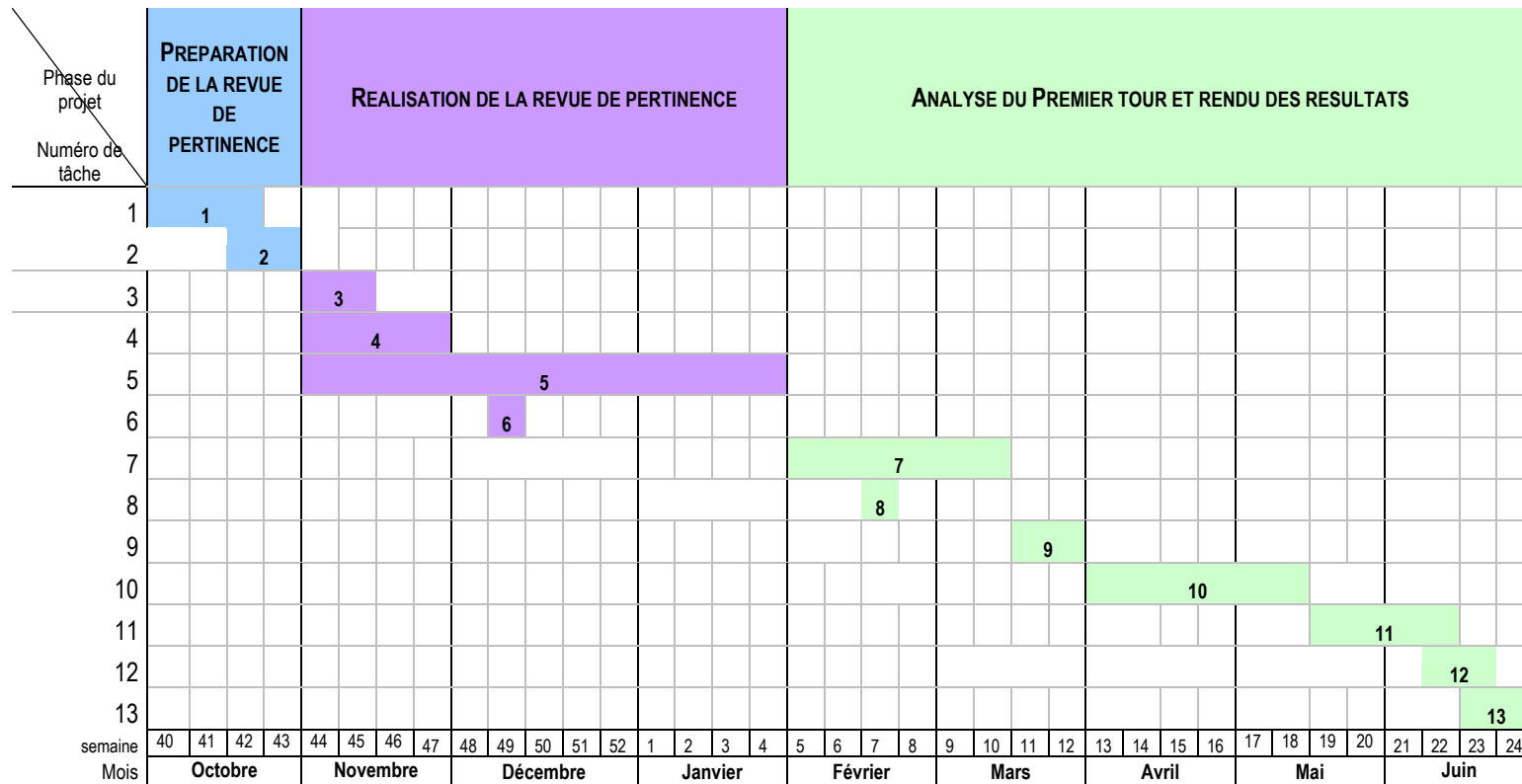
1A: absolute values; 1B: relative values



\* BG, EL and IS: total use, i.e. including the hospital sector.

\*\* ES: reimbursement data, which do not include over-the-counter sales without a prescription.

**Annexe 6 : Planification de la revue de pertinence des prescriptions de carbapénèmes selon un diagramme de gant.**



1	Conception du projet et de la fiche de recueil	10	Analyse des résultats
2	Recueil des ordonnances concernées et envoi des demandes aux chefs de services	11	Communication des résultats et des pistes d'améliorations aux services concernés et en commission régionale
3	Explication du contexte et formation de l'étudiant nancéen au recueil des données	12	Modification de la fiche de recueil pour le deuxième tour
4	Test de la fiche de recueil	13	Présentation du projet et de la fiche au nouvel étudiant nancéen
5	1 <sup>er</sup> Recueil des données	14	2 <sup>ème</sup> phase de recueil de données
6	Réunion de concertation pour validation de la fiche testée sur les 2 sites	15	Réunion de validation des fiches
7	Primo analyse des résultats	16	Analyse des résultats du second tour et rendu des conclusions
8	Présentation des résultats préliminaire AG antibiolor (21/02/2011)	17	Rendu des résultats aux services
9	Réunion de validation des fiches CHR et CHU (09 et 29 mars)		

## Annexe 7 : Fiche de recueil standardisée pour dossier patient

### Revue Pertinence des Carbapénèmes sur le CHRU NANCY-BRABOIS

A définir - CHRU Nancy Brabois

Evaluation de la pertinence de la prescription des ATBs de la familles des carbapénèmes sur le CHRU Nancy Brabois.

#### Données sur le patient

1. Numéro de la fiche

2. Initiale du patient (2 premières lettres du nom et première lettre du prénom)

3. Site d'étude

1. CHU  2. CHR

4. Tour d'évaluation

1. 1  2. 2

5. Age du patient au moment de la prescription

6. Sexe du patient

1. Homme  2. Femme

7. Poids du patient en kilos

8. Taille du patient en centimètres

9. Indice de Masse Corporelle (IMC) en kg/m<sup>2</sup>

La question n'est pertinente que si 0 <= Poids < 1000 et 0 <= Taille < 1000

10. Spécialité médicale

1. Cardiologie  
 2. Pneumologie  
 3. Urologie, Néphrologie  
 4. Chirurgie Digestive  
 5. Ortho-Traumatologie  
 6. Hématologie  
 7. Réanimation Polyvalente  
 8. Réanimation Chirurgicale  
 9. Gériatrie  
 10. Maladies infectieuses et tropicales  
 11. Endocrinologie  
 12. O.R.L.  
 13. Neurologie  
 14. Chirurgie Thoracique  
 15. Autre

11. Service d'hospitalisation (UF)

1. 1001  2. 1032  3. 1041  4. 1042  
 5. 1055  6. 1057  7. 1092  8. 1104  
 9. 1223  10. 1241  11. 1247  12. 1302  
 13. 1434  14. 2043  15. 2051  16. 2083  
 17. 2095  18. 2185  19. 2211  20. 2402  
 21. 3001  22. 3201  23. 6009  24. 6104  
 25. 6610  26. 6650  27. 7010  28. 7321  
 29. 7325  30. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

## Diagnostic

### 12. Foyer(s) infectieux(x)

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Pulm.             | <input type="checkbox"/> 2. ORL            |
| <input type="checkbox"/> 3. Urol.             | <input type="checkbox"/> 4. Cut. tissu mou |
| <input type="checkbox"/> 5. Cardio-vasc       | <input type="checkbox"/> 6. Neuro-méningé  |
| <input type="checkbox"/> 7. Matériel, Cath.   | <input type="checkbox"/> 8. Génital        |
| <input type="checkbox"/> 9. Abd               | <input type="checkbox"/> 10. Oeil          |
| <input type="checkbox"/> 11. Neutropénie      | <input type="checkbox"/> 12. Fièvre isolée |
| <input type="checkbox"/> 13. Autre (en clair) | <input type="checkbox"/> 14. Ostéo-art     |
| <input type="checkbox"/> 15. Inconnu          |  |

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).

### 13. Autre foyer infectieux

La question n'est pertinente que si Foyer(s) infectieux(x) = "Autre (en clair)"

### 14. Indication(s) de la prescription des pénèmes

### 16. Si 'Autre', précisez :

La question n'est pertinente que si Comorbité(s) associée(s) = "Autre"

### 17. Facteurs de risque d'infections à BMR lors de la prescription de pénèmes

- 1. Hospitalisation < 30 jours
- 2. Traitement antibiotique < 90 jours
- 3. Portage
- 4. Immunodépression
- 5. Dispositif Invasif
- 6. Originaire Pays Listé

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

### 15. Comorbité(s) associée(s)

- 1. Insuffisance rénale aiguë
- 2. Bronchectasie
- 3. Bronchite chronique
- 4. BPCO
- 5. Insuffisance respiratoire aiguë
- 6. Insuffisance respiratoire chronique
- 7. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
- 8. Cardiopathie ischémique
- 9. Insuffisance cardiaque
- 10. Phlébite des membres inférieurs
- 11. Ascite
- 12. Cirrhose alcoolique (du foie)
- 13. Adénome de la prostate
- 14. Calcul du rein
- 15. Calcul de l'uretère
- 16. Insuffisance rénale chronique
- 17. Uropathie obstructive (et par reflux)
- 18. Dialyse rénale
- 19. Hyperthermie (d'origine inconnue), après accouchement
- 20. Complication consécutive à un avortement, une G.E.U. et molaire
- 21. Grossesse à haut risque
- 22. Grossesse normale
- 23. Accident vasculaire cérébral
- 24. Hémiplégie
- 25. Tétraplégie
- 26. Alcoolisme chronique
- 27. Toxicomanie
- 28. Ulcère de décubitus
- 29. Agranulocytose d'origine médicamenteuse
- 30. Déficit immunitaire SAI
- 31. Pancytopenie acquise SAI
- 32. Diabète sucré insulino-dépendant
- 33. Diabète sucré non insulino-dépendant
- 34. Autre
- 35. Emphysème

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

### 18. Infection communautaire ou nosocomiale

1. Communautaire    2. Nosocomiale



**19. Infection documentée au moment de la prescription de pénèmes**

1. Documentée  2. Probabiliste

**20. Type de prélèvement positif à la prescription (Classification ONERBA)**

1. Coproculture  
 2. Dispositifs Intravasculaires  
 3. Ecouvillonnage  
 4. Hémoculture  
 5. Liquide de séreuse obtenu par ponction  
 6. Prélèvement ostéo-art  
 7. Prélèvement profond  
 8. Prélèvements respiratoires protégés ou distaux  
 9. Prélèvements respiratoires non protégés  
 10. Prélèvement urétral et cervicovaginal  
 11. Urine

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).  
La question n'est pertinente que si Infection documentée = "Documentée"*

**21. Germes identifiés à la prescription de pénèmes**

1. Acinetobacter baumannii  
 2. Ecoli  
 3. Ecoli BLSE  
 4. Enterobacter cloacae  
 5. E. cloacae BLSE  
 6. Klebsiella pneumoniae  
 7. K. pneumoniae BLSE  
 8. Pseudomas Aeruginosa TicarS  
 9. Pseudomas TicarR  
 10. Autre

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).  
Aller à '22-Si 'Autre', précisez : ' si Germe identifié = "Klebsiella pneumoniae"  
La question n'est pertinente que si Germe identifié = "Autre"*

**22. Si 'Autre', précisez :**

**23. AntibioGramme du ou des germes en rapport avec la prescription de carbapénème**

1. oui  2. non

**24. Nombre de Globules Blancs à la prescription de pénèmes**

**25. PCR à la prescription de pénèmes**

**26. Calcul clairance créatinine**

**27. Créatininémie à la prescription des pénèmes**

**Traitement**

**28. Carbapénème prescrit**

1. Imipénème  2. Ertapénème  3. Doripénème  
 4. Méropénème

**29. Qualité du prescripteur**

1. Sénior  2. junior

**30. Nombre de jours d'hospitalisation avant la prescription de pénème (Date d'entrée - Date de prescription)**

**31. Posologie journalière**

1. 500mg x3  2. 500mg x4  3. 1000mg x3  
 4. 1000mg x4  5. 500mg x2  6. 1000mg x2  
 7. 1000mg  8. Autre

**32. Si 'Autre', précisez :**

**33. Pénèmes prescrits en association ?**

1. En Association  2. Monothérapie

**34. Antibiotiques prescrits en association**

- 1. AMIKACINE
- 2. AMOXICILLINE
- 3. AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 4. AMPHOTERICINE B
- 5. CASPOFUNGINE
- 6. CEFEPIME
- 7. CEFIXIME
- 8. CEFOTAXIME
- 9. CEFOXITINE
- 10. CEFPODOXIME
- 11. CEFTAZIDIME
- 12. CEFTRIAZONE
- 13. CIPROFLOXACINE
- 14. CLARITHROMYCINE
- 15. CLINDAMYCINE
- 16. CLOXACILLINE
- 17. COLISTINE
- 18. DAPTOMYCINE
- 19. DORIPENEM
- 20. DOXYCYCLINE
- 21. ERTAPENEM
- 22. ERYTHROMYCINE
- 23. FLUCONAZOLE
- 24. FOSFOMYCINE
- 25. FUSIDIQUE ACIDE
- 26. GENTAMICINE
- 27. IMIPENEM ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 28. ITRACONAZOLE
- 29. JOSAMYCINE
- 30. KETOCONAZOLE
- 31. LEVOFLOXACINE
- 32. LINEZOLIDE
- 33. METRONIDAZOLE
- 34. MICA FUNGINE
- 35. MINOCYCLINE
- 36. MOXIFLOXACINE
- 37. NETILMICINE
- 38. NITROFURANTOINE
- 39. NORFLOXACINE
- 40. OFLOXACINE
- 41. ORNIDAZOLE
- 42. OXACILLINE
- 43. PIPERACILLINE
- 44. PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 45. POSACONAZOLE
- 46. PRISTINAMYCINE
- 47. RIFAMPICINE
- 48. ROXITHROMYCINE
- 49. SPIRAMYCINE
- 50. SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME
- 51. TEICOPLANINE
- 52. TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 53. TIGECYCLINE
- 54. TOBRAMYCINE
- 55. VANCOMYCINE
- 56. VORICONAZOLE

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

La question n'est pertinente que si Pénèmes prescrits en association ? =

**35. Numéro de lignes de traitement pour les pénèmes**

- 1. 1ère ligne
- 2. 2nde ligne
- 3. 3ème ligne
- 4. 4ème ligne
- 5. 5ème ligne

**36. Durée de chaque ligne précédente de traitement**

--

**37. Traitements antibiotiques antérieurs lors de l'hospitalisation**

- 1. AMIKACINE
- 2. AMOXICILLINE
- 3. AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 4. AMPHOTERICINE B
- 5. CASPOFUNGINE
- 6. CEFEPIME
- 7. CEFIXIME
- 8. CEFOTAXIME
- 9. CEFOXITINE
- 10. CEFPODOXIME
- 11. CEFTAZIDIME
- 12. CEFTRIAZONE
- 13. CIPROFLOXACINE
- 14. CLARITHROMYCINE
- 15. CLINDAMYCINE
- 16. CLOXACILLINE
- 17. COLISTINE
- 18. DAPTOMYCINE
- 19. DORIPENEM
- 20. DOXYCYCLINE
- 21. ERTAPENEM
- 22. ERYTHROMYCINE
- 23. FLUCONAZOLE
- 24. FOSFOMYCINE
- 25. FUSIDIQUE ACIDE
- 26. GENTAMICINE
- 27. IMIPENEM ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 28. ITRACONAZOLE
- 29. JOSAMYCINE
- 30. KETOCONAZOLE
- 31. LEVOFLOXACINE
- 32. LINEZOLIDE
- 33. METRONIDAZOLE
- 34. MICA FUNGINE
- 35. MINOCYCLINE
- 36. MOXIFLOXACINE
- 37. NETILMICINE
- 38. NITROFURANTOINE
- 39. NORFLOXACINE
- 40. OFLOXACINE
- 41. ORNIDAZOLE
- 42. OXACILLINE
- 43. PIPERACILLINE
- 44. PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 45. POSACONAZOLE
- 46. PRISTINAMYCINE
- 47. RIFAMPICINE
- 48. ROXITHROMYCINE
- 49. SPIRAMYCINE
- 50. SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME
- 51. TEICOPLANINE
- 52. TICARCILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME
- 53. TIGECYCLINE
- 54. TOBRAMYCINE
- 55. VANCOMYCINE
- 56. VORICONAZOLE

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).*

**38. Réévaluation justifiée à 48-72h**

1. Oui  2. Non

**39. Durée de traitement par pénème**

**40. Evolution de l'épisode infectieux**

1. Amélioration  2. Etat stationnaire  
 3. Décès sous pénème

## Synthèse

### 41. Indication des Carbapénèmes pertinentes

1. Oui  2. Discutable  3. Non

### 42. Choix de la molécule Appropriée

1. Oui  2. Discutable  3. Non

### 43. Durée de Traitement

1. Adaptée  2. Non Adaptée

### 44. Posologie Justifiée

1. Oui  2. Discutable  3. Non

### 45. Association Justifiée

1. Oui  2. Discutable  3. Non

### 46. Réévaluation Justifiée à 48-72h1

1. Oui  2. Discutable  3. Non

### 47. Adaptation de la prescription à la documentation bactériologique justifiée

1. Oui  2. Discutable  3. Non  
 4. Pas d'antibiogramme

### 48. Index d'Adéquation Thérapeutique

- 1.0  2.1  3.2  4.3  
 5.4  6.5  7.6  8.7  
 9.8  10.9  11.10

### 49. Synthèse des Non Conformités

1. Durée de TTT NC  
 2. Association NC  
 3. Réévaluation Non Justifiée  
 4. Choix du CBP NC  
 5. Adaption bactériologique NC  
 6. Posologie NC

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).*

## ***Annexe 8 : Mail envoyé aux chefs de service pour leurs demander l'autorisation d'accéder aux dossiers de leurs patients.***

Gmail - RE EPP pertinence prescription carbapénèmes

01/08/11 23:07



Jean-louis Talansier <jltalansier@gmail.com>

### **RE EPP pertinence prescription carbapénèmes**

1 message

**v.girot@chr-metz-thionville.fr** <**v.girot@chr-metz-thionville.fr**>

**3 janvier 2011 16:23**

À: **jl.talansier@chr-metz-thionville.fr**

Cc: **g.rondelot@chr-metz-thionville.fr, j.sellies@chr-metz-thionville.fr, n.blettner@chr-metz-thionville.fr**

OK pour moi  
V GIROT

▼ Jean-Louis Talansier---03/01/2011 15:32:31---Dr Girot, Dans le contexte actuel d'augmentation des consommations de carbapénèmes au CHR Metz-Thio

**Jean-Louis  
Talansier/MZ/CHRMT**

03/01/2011 15:31

AVincent Girot/MZ/CHRMT@CHRMT  
Jocelyne Sellies/MZ/CHRMT@CHRMT, Noel  
ccBlettner/MZ/CHRMT@CHRMT, Gregory  
Rondelot/MZ/CHRMT@CHRMT  
ObjetEPP pertinence prescription carbapénèmes

Dr Girot,

Dans le contexte actuel d'augmentation des consommations de carbapénèmes au CHR Metz-Thionville, depuis 2008 et selon les recommandations nationales sur les BLSE et enterobactéries productrices de carbapénémases, il paraît nécessaire de préserver cette classe thérapeutique. C'est pourquoi une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions de carbapénèmes a été déposé en CME pour le CHR de Metz-Thionville. Pour mener à bien cet EPP institutionnel nous aurions besoin de votre accord pour consulter les dossiers des patients hospitalisés dans votre services et ayant bénéficié de traitement par carbapénèmes.

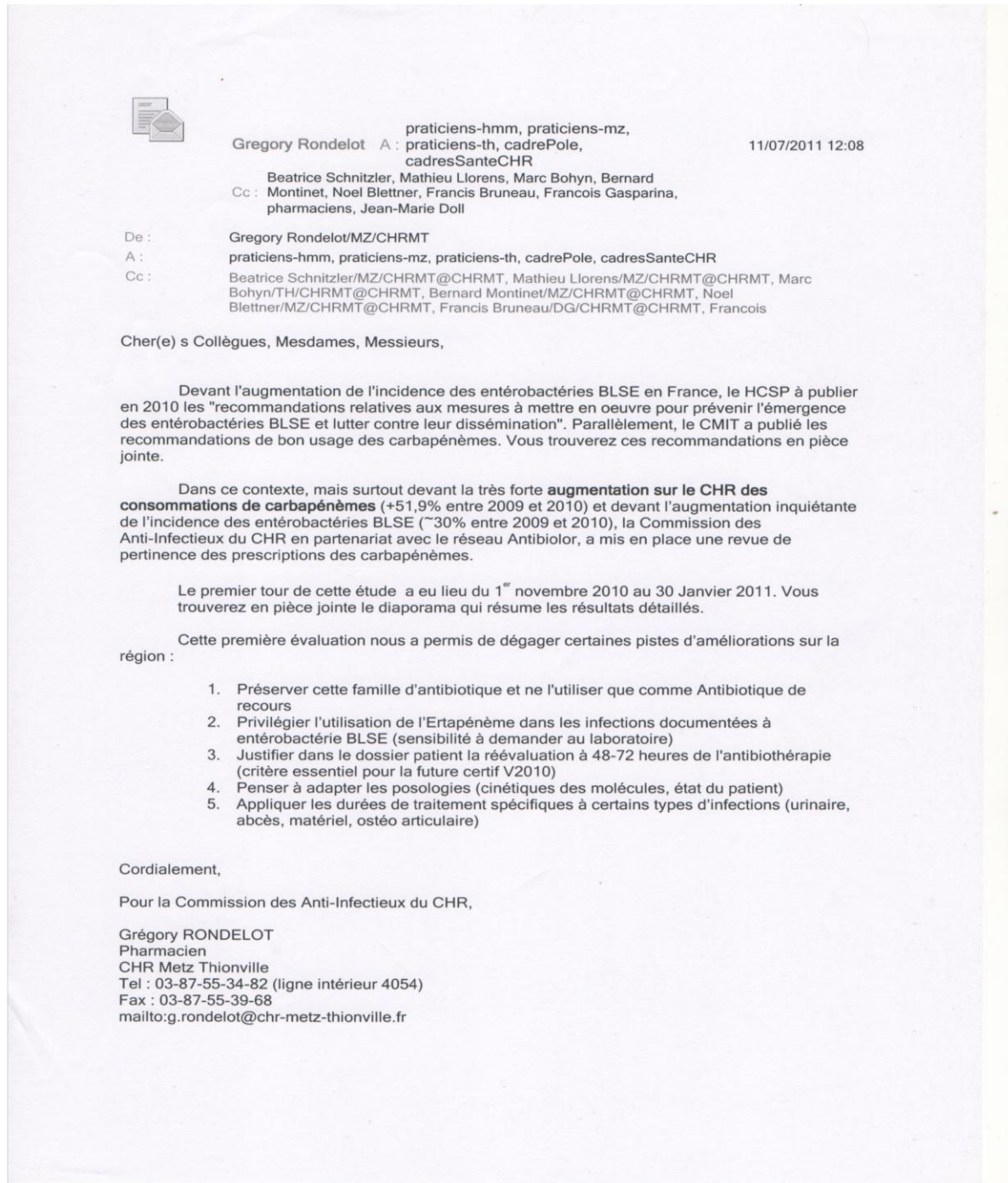
Cordialement.

TALANSIER Jean-Louis  
Interne Pharmacie hospitalière  
Hôpital BEL AIR - CHR Metz-Thionville  
Tél : 03.82.55.81.57  
[@ : jl.talansier@chr-metz-thionville.fr](mailto:jl.talansier@chr-metz-thionville.fr)



**pic00491.gif**  
2K

**Annexe 9 : Mail aux prescripteurs du CHR présentant les résultats du premier tour de l'EPP et les pistes d'améliorations.**



***Annexe 10: Mail aux prescripteurs du CHR présentant les résultats du premier tour de l'EPP et les pistes d'améliorations.***

De : Antibiolor

Envoyé : jeudi 7 juillet 2011 17:18

À : BOLLAERT Pierre-Edouard; LEVY Bruno; GERARD Alain; BENETOS Athanasios; FEUGIER Pierre; BRESLER Laurent; GROSDIDIER Gilles; HUBERT Jacques

Cc : LECOMPTE Marthe do dan; DEMORE Beatrice

Objet : revue de pertinence des pénèmes

Cher Confrère, cher Ami,

Veillez trouver ci-joint le diaporama sur le premier tour de la revue de pertinence des pénèmes réalisé par le réseau Antibiolor au CHU de Nancy et CHR de Metz-Thionville entre novembre 2010 et janvier 2011 et auquel vous avez participé. Ce diaporama a été présenté lors de la dernière séance de la commission régionale des antibiotiques. Un 2ème tour est prévu cet été après avoir proposé des mesures correctives pour un meilleur usage des pénèmes, figurant sur la dernière diapositive mais que nous vous rappelons ci-dessous :

- Privilégier l'invanz pour les infections à BLSE
- Revoir les durées de traitement pour certains type d'infections (urinaire, abcès, matériel)
- Justification de la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h (élément de preuve)
- Penser à adapter les posologies (cinétique molécule, état patient)
- Molécule de réserve (escalade progressive).

Si vous en êtes d'accord, le 2ème tour se déroulera à l'identique du premier à savoir :

- recueil dans votre service des données cliniques des patients ayant reçu des pénèmes ; c'est Marie Weber, interne en pharmacie, qui se chargera de ce recueil et nous vous remercions de lui faciliter la tâche,
- analyse des fiches en binôme infectiologue-pharmacien,
- résultats.

Nous vous remercions de votre collaboration, restons à votre disposition pour toute demande d'information complémentaire et vous prions de recevoir nos salutations les plus cordiales.

B. Demoré

T. Doco-Lecompte

Réseau Antibiolor  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy  
Tél : 03 83 15 35 14  
Site web : <http://www.antibiolor.org>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 Octobre 2011

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par TALANSIER Jean-Louis</p> <p><u>Sujet</u> : Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Professeur C. GANTZER Directeur : Dr. G. RONDELOT</p> <p>Juges : Dr. T. LECOMPTE Dr. B. DEMORE Dr. F. JEHL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21/09/2011</p> <p align="center">Le Président du Jury      Le Directeur de Thèse</p> <p align="center"><i>[Signature]</i>      <i>[Signature]</i></p> <p align="center">M. le Professeur GANTZER      M. RONDELOT</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 26.09.11</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 30.9.2011</p> <p align="center">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p align="center">Pour le Président et par Délégation, Le Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire.</p> <p align="center"><i>[Signature]</i> Jean-Pierre FINANCE</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 3793.</p>



N° d'identification :

**TITRE**

Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy

Thèse soutenue le 21 Octobre 2011

Par TALANSIER Jean-Louis

**RESUME :**

Devant l'augmentation des consommations de carbapénèmes (CBP) et de l'incidence des entérobactéries productrices de BLSE nous avons décidé de mettre en place, au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy, une revue de pertinence sur la prescription de CBP.

L'objectif principal de notre étude est d'améliorer les prescriptions de CBP afin de limiter l'émergence de Bactéries Multi résistantes. Dans une première partie nous avons analysé les pratiques de prescriptions, puis proposer des pistes d'amélioration et enfin nous avons évalué l'impact de ces mesures avec un deuxième tour d'évaluation.

Pour les besoins de l'étude, nous avons rédigé et testé une fiche de recueil qui comprend 40 items, nous permettant d'évaluer 7 critères pour chaque prescription : l'indication de l'utilisation des CBP, la posologie, la durée, le type d'association, le choix de la molécule, la réévaluation justifiée dans le dossier patient à 48-72h et l'adaptation bactériologique. Un binôme d'expert pharmacien/infectiologue a ensuite vérifié la pertinence de chaque prescription par rapport au référentiel régional, et établi un index d'adéquation thérapeutique (IAT) représentant la conformité globale de la prescription. Plus le score d'IAT est faible et plus la conformité des prescriptions est grande.

Sur les deux tours de l'étude 181 fiches ont été remplies (T1 :86 ; T2 :95). 40% de ces prescriptions provenaient de réanimation et 71,2% dans le cadre d'infections nosocomiales. La part respective de la prescription de chaque CBP était : imipénème : 79,8%, ertapénème : 14,9%, doripénème : 3,3% et le méropénème 2,2%. Les types d'infection les plus fréquentes étaient : pulmonaire 31,6% (n=71), urologique 20% (n=45), abdominal 14,7% (n=33), et neutropénies fébriles 9,8% (n=22). On constate entre les deux tours de l'étude une légère amélioration du taux de prescription non conforme (de 13,9 à 7,4%) et de l'IAT moyen (2,21 à 1,73). Au total 43 prescriptions étaient entièrement conformes (IAT=0). Au 2<sup>ème</sup> tour de l'étude, on constate que l'utilisation de l'ertapénème augmente significativement (p<0,0001) dans les infections urinaires ainsi que son utilisation en documenté (p=0,034). Nous avons également noté une amélioration pour le critère réévaluation justifiée de l'antibiothérapie (52,8 à 48,7%), critère le moins conforme au 1<sup>er</sup> tour.

Les résultats de l'étude nous montre que l'utilisation des CBP est relativement conforme au référentiel local avec 84% de conformité. Le bilan reste toutefois mitigé, certains paramètres comme la réévaluation de l'antibiothérapie justifiée dans le dossier médical du patient et les durées de traitement sont encore perfectibles. Les services les plus sujets à la prescription des CBP (Réanimation, hématologie et urologie) seront à sensibiliser régulièrement sur l'état de leurs consommations et des micros audits ciblés sur ces services pourront être réalisés.

**MOTS CLES :** Carbapénèmes; Evaluation des pratiques professionnelles, bon usage antibiotique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. RONDELOT Pharmacien praticien hospitalier	Pharmacie usage intérieur Hôpital Bonsecours METZ CHR Metz-Thionville	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>  Thème 6

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