



HAL
open science

Effet d'une liste de vérification sur la thérapie antimicrobienne au Centre hospitalier de l'université de Montréal

Pauline Pistre

► **To cite this version:**

Pauline Pistre. Effet d'une liste de vérification sur la thérapie antimicrobienne au Centre hospitalier de l'université de Montréal. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01947083

HAL Id: hal-01947083

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947083>

Submitted on 19 Oct 2020

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

N° d'identification : 10023

TITRE :

**EFFET D'UNE LISTE DE VÉRIFICATION SUR LA THÉRAPIE
ANTIMICROBIENNE AU CENTRE HOSPITALIER
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

Thèse soutenue le 25 septembre 2017

Par Pauline Pistre

RÉSUMÉ:

Aux États-Unis, on estime que la moitié des patients hospitalisés recevra un antibiotique pendant leur séjour. 20 à 50% de ces prescriptions sont inappropriées. Les conséquences sont multiples. Des programmes de gérance des antimicrobiens existent mais peu d'outils standardisés sont développés. Les pharmaciens du comité de gérance des antimicrobiens du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal ont élaboré une liste de vérification utilisée par les pharmaciens en clinique pour améliorer l'utilisation des antimicrobiens. Cette liste a été établie d'après les onze indicateurs de qualité en infectiologie. A l'aide d'un devis de type séries chronologiques interrompues, l'objectif est d'évaluer l'impact de cette liste sur l'utilisation des antimicrobiens (en termes de Days Of Therapy (DOT), Length Of Therapy (LOT)) et sur le taux de documentations des notes pharmaceutiques. La population à l'étude était composée de patients traités pour une infection avérée ou suspectée sur une unité de soins où exerce un pharmacien en clinique. La période de recrutement a duré 16 semaines. 1819 patients ont été inclus. Suite à l'implantation de la liste de vérification, la DOT totale par mille jours-présence a diminué de façon non significative ($p=0,45$) contrairement à la DOT des antimicrobiens à large spectre par mille jours-présence ($p=0,005$). Le devis utilisé a démontré l'impact de la liste sur la DOT des antimicrobiens à large spectre et sur la LOT mais cet effet n'a pas perduré dans le temps. Aucune différence significative n'a été démontrée sur les autres paramètres d'évaluation (durée de séjour, mortalité à 30 jours). Le taux de documentation des notes pharmaceutiques a doublé, faisant de la liste de vérification un support adéquat pour réaliser des notes pharmaceutiques structurées. L'implantation du nouvel outil s'est accompagnée d'une résistance au changement de la part des professionnels de santé. Il serait intéressant d'implanter l'outil au sein des hôpitaux français.

MOTS-CLÉS : ANTIMICROBIENS ; LISTE DE VÉRIFICATION ; DAYS OF THERAPY ; PHARMACIEN

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Anita ANG M. Mathieu BOULIN	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 6

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

EFFET D'UNE LISTE DE VÉRIFICATION SUR LA THÉRAPIE ANTIMICROBIENNE AU CENTRE
HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Pauline PISTRE

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2017**

FACULTÉ DE PHARMACIE

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Soutenu devant le Jury interrégional

Le 25 septembre 2017

Par **Pauline PISTRE**

Née le 31 juillet 1990 à Montpellier (34)

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

**Thèse pour l'obtention du DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR en
PHARMACIE**

**EFFET D'UNE LISTE DE VÉRIFICATION SUR LA
THÉRAPIE ANTIMICROBIENNE AU CENTRE
HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

Membres du Jury

Président :

M. Yves ARTUR

Professeur des Universités, DIJON

Directeurs :

Mme Anita ANG

M. Mathieu BOULIN

Pharmacien, MONTRÉAL

MCU-PH, DIJON

Juges :

Mme Emmanuelle BOSCHETTI

Mme Béatrice DEMORÉ

M. Philippe FAGNONI

PH, NANCY

MCU-PH, NANCY

MCU-PH, DIJON

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2017

FACULTÉ DE PHARMACIE

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Soutenu devant le Jury interrégional

Le 25 septembre 2017

Par **Pauline PISTRE**

Née le 31 juillet 1990 à Montpellier (34)

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

**Thèse pour l'obtention du DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR en
PHARMACIE**

**EFFET D'UNE LISTE DE VÉRIFICATION SUR LA
THÉRAPIE ANTIMICROBIENNE AU CENTRE
HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

Membres du Jury

Président :

M. Yves ARTUR

Professeur des Universités, DIJON

Directeurs :

Mme Anita ANG

M. Mathieu BOULIN

Pharmacien, MONTRÉAL

MCU-PH, DIJON

Juges :

Mme Emmanuelle BOSCHETTI

Mme Béatrice DEMORÉ

M. Philippe FAGNONI

PH, NANCY

MCU-PH, NANCY

MCU-PH, DIJON

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAZ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✎ En attente de nomination

* Disciplines du Conseil National des Universités :

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

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

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

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

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

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

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

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



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

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur du jury, Monsieur le Professeur Yves ARTUR, Professeur des Universités à l'UFR des sciences de santé de l'Université de Bourgogne,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Madame Anita Ang, pharmacien au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal,

Merci pour ton accueil chaleureux lors de mon arrivée sur Montréal. J'aurais aimé t'amener à Saint Luc en luge mais Alfred en a décidé autrement. Mon année canadienne aurait été différente sans toi. Merci d'avoir fait le déplacement jusqu'ici aujourd'hui, que tu sois là me touche beaucoup.

A Monsieur le Docteur Mathieu Boulin, Maître de conférences Universitaire en pharmacie clinique à l'UFR des sciences de santé de l'université de Bourgogne,

Je suis honorée que tu fasses partie de ce jury aujourd'hui, toi qui as toujours été là. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. Tu m'as encouragée à vivre cette merveilleuse aventure canadienne et tu avais tant raison, cette année était la plus belle de toute ma vie. Merci pour ton dynamisme et ton enthousiasme. N'oublie jamais que tu es au top!

A Madame le Docteur Béatrice Demoré, Maitre de conférences Universitaire en pharmacie clinique à l'UFR des sciences de santé de l'université de Lorraine, Praticien Hospitalier au CHU de Nancy,

Je suis honorée que vous soyez présente aujourd'hui, merci d'avoir fait le déplacement et d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurée d'une très grande estime de ma part.

A Madame Emmanuelle Boschetti, Praticien Hospitalier au CHU de Nancy, Merci d'avoir accepté de juger mon travail à la dernière minute. Merci pour vos commentaires si précieux.

A Monsieur le Docteur Philippe Fagnoni, Maitre de conférences Universitaire en pharmacie clinique à l'UFR des sciences de santé de l'université de Bourgogne, Praticien Hospitalier au CHU de Dijon,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous prie de recevoir l'expression de ma grande reconnaissance.

A Catherine, Audrey, Steph, Jeannie, Michèle, pour votre dévouement et votre intérêt pour ce travail.

A Maude, Victor et Mariam, pour ce beau projet que nous avons mené à bien, merci pour votre soutien. Tabarnak, j'ai envie d'une poutine !

A mes parents, pour l'amour que vous me portez chaque jour, merci. Je ne vous le dis pas souvent mais je vous aime.

A Marion, Camille, Clément, à mon Jules, merci de m'avoir soutenue tout au long de mon parcours, je vous aime tant.

A vous les gars Cousk, Max, Paul, Dave, Marco, Manu. Depuis toutes ces années nous ne nous sommes pas quittés. Il ne manquait qu'une pharmacienne dans le groupe, c'est fait.

A Clara, pour ton amitié et ton soutien, tu sais déjà tout le reste.

A H, pour ce que tu es depuis tellement longtemps.

A Perrine, tu as été la première à me faire véritablement aimer ce métier.

A Coco, pour ces années passées à tes côtés.

Aux pharmaciens, aux assistants et aux préparateurs qui ont été présents tout au long de mon internat.

A Caro, l'irremplaçable. Que dire de plus. Forever together ma poule.

A Ledu, Pog, Poch, Pedipedou, Djo, à tous mes co-internes de Dijon et à l'équipe de la pharmacie.

A ASL et Dede, pour cet été rosé-terrasse.

A Mémé, j'aurai aimé que tu sois là. Un jour, ma fille s'appellera Rose, je te le promets.

A toi Doud, tout cela c'est grâce à toi. J'espère qu'aujourd'hui tu es fière de moi. Merci pour ces années de bonheur à tes côtés.

C'est ça la recherche, sinon ça s'appellerait juste «cherche»...

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ANNEXES	9
ABBRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : L'UTILISATION DES ANTIMICROBIENS	16
I) LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES	16
1. <i>La naissance des antibiotiques</i>	16
2. <i>L'utilisation des antibiotiques dans le monde</i>	17
3. <i>La surconsommation des antibiotiques</i>	20
II) PROGRAMME DE GERANCE DES ANTIMICROBIENS	28
1. <i>Historique</i>	28
2. <i>Définition</i>	29
3. <i>Outils proposés</i>	30
4. <i>Impact des programmes de gérance des antimicrobiens</i>	34
III) IMPLICATION DU PHARMACIEN	36
1. <i>Rôle du pharmacien clinicien en infectiologie</i>	36
2. <i>Rôle du pharmacien dans le comité de gérance des antimicrobiens</i>	38

3.	<i>Impact du pharmacien en infectiologie</i>	39
IV)	LISTE DE VERIFICATION	41
1.	<i>Définition</i>	41
2.	<i>Impact d'une liste de vérification dans différents domaines</i>	42
3.	<i>Impact en infectiologie</i>	43
PARTIE II : EFFET DE L'UTILISATION D'UNE LISTE DE VÉRIFICATION EN INFECTIOLOGIE		46
I)	OBJECTIFS	47
II)	MATERIELS ET METHODES	47
1.	<i>Définition de la population à l'étude</i>	47
2.	<i>Mode de sélection des sujets</i>	48
3.	<i>Définition des variables</i>	50
4.	<i>Méthode de collecte de données et déroulement de l'étude</i>	53
5.	<i>Analyse des données</i>	55
6.	<i>Calcul de la taille d'échantillon</i>	56
III)	RESULTATS	57
IV)	DISCUSSION	74
CONCLUSION		86
BIBLIOGRAPHIE		87
ANNEXES		99
A.	LISTE DE VERIFICATION	99

B.	DEROULEMENT DE L'ETUDE	101
C.	DIAGRAMME CAUSAL	102
D.	DEFINITION DES PARAMETRES	103
E.	GUIDE D'UTILISATION DE LA LISTE DE VERIFICATION	108

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Avantages et inconvénients des mesures restrictives (16)</i>	<i>32</i>
<i>Tableau II : Avantages et inconvénients des mesures persuasives (16)</i>	<i>33</i>
<i>Tableau III : Critères d'inclusion/exclusion de l'étude</i>	<i>50</i>
<i>Tableau IV : Raisons d'exclusions des patients pour les périodes pré et post-intervention (n (%))</i>	<i>57</i>
<i>Tableau V : Caractéristiques des populations</i>	<i>58</i>
<i>Tableau VI : Infections, par type, pour l'ensemble des populations</i>	<i>60</i>
<i>Tableau VII : Classes d'antimicrobiens les plus utilisées en période pré et post-historique</i>	<i>62</i>
<i>Tableau VIII : Classes d'antimicrobiens les plus utilisées en période pré et post-intervention</i>	<i>63</i>
<i>Tableau IX : Caractéristiques et gravité des séjours</i>	<i>64</i>
<i>Tableau X : Utilisation globale des antimicrobiens pour les périodes historiques</i>	<i>65</i>
<i>Tableau XI : Utilisation globale des antimicrobiens pour les périodes d'intervention</i>	<i>66</i>
<i>Tableau XII : Série chronologique évaluant l'effet d'une liste de vérification de la thérapie antimicrobienne par les pharmaciens du CHUM</i>	<i>70</i>
<i>Tableau XIII : Suivi du traitement antimicrobien par les pharmaciens</i>	<i>71</i>

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Consommation mondiale en unité standard par classe d'antibiotiques en 2000 et 2010 (28)</i>	18
<i>Figure 2 : Consommation par classes d'antibiotiques pour 6 pays entre 2000 et 2010 (unités standards) (28)</i>	19
<i>Figure 3 : Dates de découverte des principales classes d'antibiotiques et des principaux phénomènes de résistances (35)</i>	21
<i>Figure 4 : Évolution du taux de SARM dans 7 pays entre 1999 et 2014 (%) (42)</i>	23
<i>Figure 5 : Taux d'E.Coli productrice de BLSE par pays (données les plus récentes entre 2011 et 2014) (%) (42)</i>	23
<i>Figure 6 : Taux de K.Pneumoniae résistante aux carbapénèmes par pays (données les plus récentes entre 2011 et 2014) (%) (42)</i>	24
<i>Figure 7 : Propagation de la souche New Delhi productrice de bêta-lactamase (en année) (42)</i>	25
<i>Figure 8 : DOT des antimicrobiens/1000 jours-présence à l'hôpital (ITSA)</i>	67
<i>Figure 9 : DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours-présence à l'hôpital (ITSA)</i>	68
<i>Figure 10 : LOT par 1000 jours-présence à l'hôpital (ITSA)</i>	69
<i>Figure 11 : Répartition des services des pharmaciens répondeurs (%)</i>	72
<i>Figure 12 : Raisons de la non-documentation des interventions pharmaceutiques (%)</i>	73
<i>Figure 13 : Raisons de la non-utilisation de la liste (%)</i>	73

LISTE DES ANNEXES

Annexe A : Liste de vérification

Annexe B : Déroulement de l'étude

Annexe C : Diagramme causal

Annexe D : Définition des paramètres

Annexe E : Guide d'utilisation de la liste de vérification

ABBREVIATIONS

AmpC : AmpC-producing *Enterobacteriaceae*

APES : Association des Pharmaciens des Établissements de Santé du Québec

ASHP : American Society Of Health-System Pharmacists

ATM : Antimicrobiens

BGN : Bacille Gram Négatif

BLSE : β -Lactamase à Spectre Etendue

BRICS : Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud

C3G : Céphalosporines de 3^e Génération

CAUdAC : Comité pour l'Amélioration de l'Utilisation des Antimicrobiens au CHUM

CDC : Center for Disease Control and Prevention

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

DDD : Defined Daily Dose

DOT : Days of Therapy

DSQ : Dossier Santé Québec

EC : Ecart-Type

EIQ : Intervalle InterQuartile

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

ERC : Entérobactéries Résistantes aux Carbapénémases

HAS : Haute Autorité de Santé

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IMC : Indice de Masse Corporelle

INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

Kg : Kilogramme

KPC : *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase

IC : Intervalle de Confiance

ICD : Infection à *Clostridium Difficile*

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LOT : Length of Therapy

MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique

MRSA : Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

NA : Non Applicable

NDM-1 : New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PRSA : Penicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*

RR : Risque Relatif

SAMS : *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline

SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline

SCAS : Service Central d'Additifs au Soluté

SCI : Séries Chronologiques Interrompues

SHEA : Society for Healthcare Epidemiology of America

SNC : Système Nerveux Central

VRE : Vancomycin-Resistant *Enterococcus*

VRSA : Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Vs : *versus*

INTRODUCTION

En Amérique du nord, on estime que la moitié des patients hospitalisés recevra un antibiotique pendant leur séjour hospitalier (1). L'utilisation inappropriée des antimicrobiens est un problème fréquemment rencontré dans les hôpitaux. Par exemple, jusqu'à 75% des antibiotiques sont prescrits dans un contexte d'infections respiratoires basses malgré une étiologie souvent virale (2). Les conséquences associées à l'utilisation des antibiotiques sont multiples. À court terme, les surinfections comme la diarrhée causée par le *Clostridium difficile* et la survenue d'effets indésirables peuvent prolonger la durée d'hospitalisation et ainsi causer une augmentation importante des coûts (3). À long terme, l'usage inadéquat des agents antimicrobiens et notamment l'utilisation inadaptée d'antibiotiques à large spectre a un impact direct sur l'émergence de résistance bactérienne (4). Le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, principale agence gouvernementale américaine de santé publique) a évalué en 2013 que les bactéries multirésistantes étaient responsables de plus de deux millions d'infections et de 23 000 morts chaque année aux États-Unis, entraînant un coût direct de 20 milliards de dollars (5). Le CDC estime également qu'une réduction de 30% de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre pourrait empêcher 26% des cas d'infections à *Clostridium difficile* secondaire à l'utilisation d'antibiotiques. Sans réaction de la communauté internationale, d'ici 2050, les coûts cumulés associés à l'antibiorésistance dépasseront 100 000 milliards de dollars et les bactéries multirésistantes pourraient entraîner plus de dix millions de décès (6).

Face à cette menace planétaire, plusieurs agences nationales et internationales ont inscrit l'antibiorésistance parmi leurs priorités. En 2010, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) présente son initiative « 10x20 » (7). Elle incite au développement d'ici 2020 de 10 nouveaux antibiotiques efficaces contre les bactéries dites *ESKAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter species*) qui constituent la grande majorité des germes responsables d'infections nosocomiales (8). Les conséquences de ce programme restent néanmoins mitigées (9). Le 26 mai 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a adopté un plan d'action

mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (10). En février 2017, ce même organisme présente officiellement une liste des bactéries pour lesquelles la recherche de nouveaux antibiotiques s'avère prioritaire (11). Cette liste est sous divisée en trois catégories de priorité : critique, élevée ou moyenne. Parmi les bactéries « critiques », on retrouve l'*Acinetobacter baumannii*, le *Pseudomonas aeruginosa* et les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Au niveau québécois, en 2007, le Conseil du médicament a élaboré un programme cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier (12). Ce document a pour objectif de soutenir les professionnels de santé dans la mise en place de programmes structurés de suivi et d'optimisation de l'usage des antimicrobiens au sein de leurs établissements. En juin 2011, une circulaire du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec a demandé aux établissements de santé d'identifier dans les plus brefs délais une entité interne responsable de la mise en place d'un programme de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Elle spécifie également que ce programme doit être fonctionnel le plus rapidement possible (10). Un an plus tard, une pratique organisationnelle requise d'Agrement Canada a été publiée sur les programmes de gérance des antimicrobiens. Elle préconise le développement, au sein de chaque centre hospitalier, d'un programme de gérance des antimicrobiens (appelé aussi comité d'antibiogouvernance). Ils sont définis comme « des interventions multidisciplinaires et coordonnées conçues pour améliorer et mesurer l'utilisation des antimicrobiens en aiguillant le choix du régime posologique optimal, notamment le dosage, la durée du traitement et le mode d'administration » (13). A l'aide de méthodes restrictives (formulaire restrictif, protocole pré-établi) ou persuasives (dépistage prospectif d'ordonnances non-conformes), ces programmes ont pour objectif d'optimiser l'utilisation des antimicrobiens afin de diminuer le risque d'infections, de réduire ou de stabiliser le niveau de résistance aux antibiotiques et de promouvoir la sécurité des patients. Ces comités, composés d'une équipe multidisciplinaire dont le pharmacien fait partie intégrante, ont démontré leur impact dans de nombreuses études (14–16). Les membres de ces programmes sont appelés à développer des outils de surveillance et d'analyse. Le programme de gérance des antimicrobiens au CHUM, appelé Comité Pour l'Amélioration de l'Utilisation des Antimicrobiens au CHUM (CAUdAC) a été créé en juillet 2012. Il est composé de quatre microbiologistes, quatre pharmaciens, deux intensivistes (représentant le corps médical) et une infirmière. Souhaitant

élaborer un outil systématique susceptible d'optimiser l'usage des antimicrobiens dans les établissements du CHUM, les pharmaciens du CAUdAC ont suggéré le développement d'une liste de vérification pour le suivi de l'utilisation des antimicrobiens. Ayant prouvé leurs utilités dans différents domaines, les listes de vérification sont des outils permettant de diminuer le risque d'erreurs (17–19). Une liste de vérification, dont les items ont été déterminés par les indicateurs de qualité de l'utilisation des antimicrobiens, a donc été développée par le comité. Conjointement, une évaluation de la qualité de l'acte pharmaceutique réalisée durant l'été 2016 au CHUM a démontré que seulement 24,1% des notes en infectiologie réalisées par les pharmaciens en clinique étaient inscrites au dossier médical du patient. Suite à ces résultats, les pharmaciens du comité de gérance des antimicrobiens ont évalué la pertinence de la réalisation d'une étude impliquant les pharmaciens en clinique à utiliser une liste de vérification en infectiologie. La liste permettrait de s'assurer, entre autres, du respect des règles d'utilisation spécifiques des antimicrobiens du centre hospitalier. Le pharmacien en clinique jouerait ainsi le rôle d'agent multiplicateur dans les activités d'antibiogouvernance ce qui lui permettrait d'optimiser l'usage des antimicrobiens au CHUM. De plus, la liste de vérification permettrait de standardiser les analyses pharmaceutiques en infectiologie et d'augmenter le nombre de notes et d'interventions écrites du pharmacien. Ce processus permettrait ainsi d'optimiser le suivi des antimicrobiens par les pharmaciens en clinique. Une étude prospective a donc été réalisée selon un devis quasi-expérimental. Elle vise à évaluer l'impact de la liste de vérification utilisée par les pharmaciens en clinique sur la thérapie antimicrobienne des patients hospitalisés au CHUM d'août 2016 à mai 2017.

Ce mémoire abordera dans une première partie la consommation des antibiotiques dans le monde puis les conséquences potentielles associées et les programmes mis en place pour l'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens. Dans un second temps, la méthodologie et les résultats de l'étude seront présentés.

PARTIE 1 : L'UTILISATION DES ANTIMICROBIENS

I) LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

1. La naissance des antibiotiques

Le terme antibiotique provient du préfixe grec « *anti* » qui signifie « contre » et du terme « *biōtikos* » qui « concerne la vie, qui sert à l'entretien de la vie » (20). Un antibiotique est défini comme « une substance, d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections causées par les bactéries » (21).

La pyocyanase fut la première substance antibiotique étudiée en 1889 par l'allemand Rudolf Emmerich. Découverte par hasard, elle avait la capacité de détruire de nombreuses bactéries pathogènes dont la fièvre typhoïde, la diphtérie ou la peste. Par la suite, elle se révéla toxique et instable, réduisant son utilisation à des pommades utilisées contre les dermatoses (22). Quelques années plus tard, un autre allemand, Paul Ehrlich, associa l'arsenic avec une substance nouvelle, le salvarsan, et obtint des résultats encourageants sur la syphilis (23). Néanmoins, la toxicité de cette molécule entraîna le déclin de son utilisation. En 1887, le français Ernest Duchesne fut le premier à découvrir le pouvoir antibactérien des moisissures du genre *Penicillium* et à envisager des possibilités thérapeutiques mais son travail trop précurseur n'eut pas de suite (24). C'est en 1928, à l'hôpital Sainte-Marie de Londres que le docteur Alexander Fleming redécouvrit ce phénomène (25). Alors qu'il effectuait des recherches sur les staphylocoques, il remarqua que la croissance des colonies de bactéries se trouvant proches de la moisissure *Penicillium* était inhibée dans l'une de ses boîtes de Pétri. Quelques années plus tard, l'équipe de chercheurs composée d'Howard Florey, Ernst Chain et Norman Heatley poursuivit les travaux de Fleming en produisant et en purifiant la pénicilline (26). Durant la seconde guerre mondiale, les travaux se développèrent et s'étendirent vers la fabrication en grandes quantités de la pénicilline dans l'objectif de fournir un médicament traitant les blessés de guerre. Ainsi, les antibiotiques

commencèrent à devenir le remède aux maladies infectieuses. Selman Waksman découvrit en 1943 une seconde substance antibiotique produite par un micro-organisme, *Streptomyces griseus* : la streptomycine (27). Elle se révéla efficace contre les bactéries responsables de la méningite ou de la tuberculose. C'est avec la streptomycine que les premiers phénomènes de résistance furent découverts. Certaines bactéries devenaient résistantes au cours même du traitement, ce qui était encore méconnu jusqu'ici. Comme la streptomycine avait des effets secondaires importants à hautes doses, les chercheurs essayèrent de trouver des substances chimiquement proches. Le développement de nouveaux antibiotiques devint alors une préoccupation majeure. Les chercheurs ne cessaient de créer des variétés semi-synthétiques à partir de molécules déjà existantes pour obtenir une plus grande efficacité. Les bases de l'antibiothérapie et les conséquences associées étaient posées. Dans les années suivantes, sous les pressions croisées de la population, des laboratoires pharmaceutiques et du développement de la médecine moderne, le phénomène de surconsommation d'antibiotiques débutait.

2. L'utilisation des antibiotiques dans le monde

Une étude publiée en 2014 sur la consommation globale d'antibiotiques entre 2000 et 2010 regroupe les données de consommations de 71 pays incluant celles des pays à revenus faibles et intermédiaires (28). Ces estimations ont été obtenues en combinant les données de ventes directes des fabricants et les ventes indirectes auprès des grossistes afin d'estimer le volume total des antibiotiques vendus à l'hôpital et aux pharmacies d'officine. Durant cette décennie, la consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 36%. Les céphalosporines, les pénicillines à large spectre et les fluoroquinolones sont les trois familles d'antibiotiques dont l'augmentation absolue entre 2000 et 2010 est la plus importante (Figure 1). Parallèlement, ce sont pour les monobactames (2031%), les glycopeptides (233%) et les céphalosporines (93%) que l'augmentation relative est la plus importante durant cette décennie. En 2010, les pénicillines et les céphalosporines représentent près de 55% de la consommation totale au sein des 71 pays, correspondant à une augmentation de 41% par rapport à l'an 2000 (Figure 1).

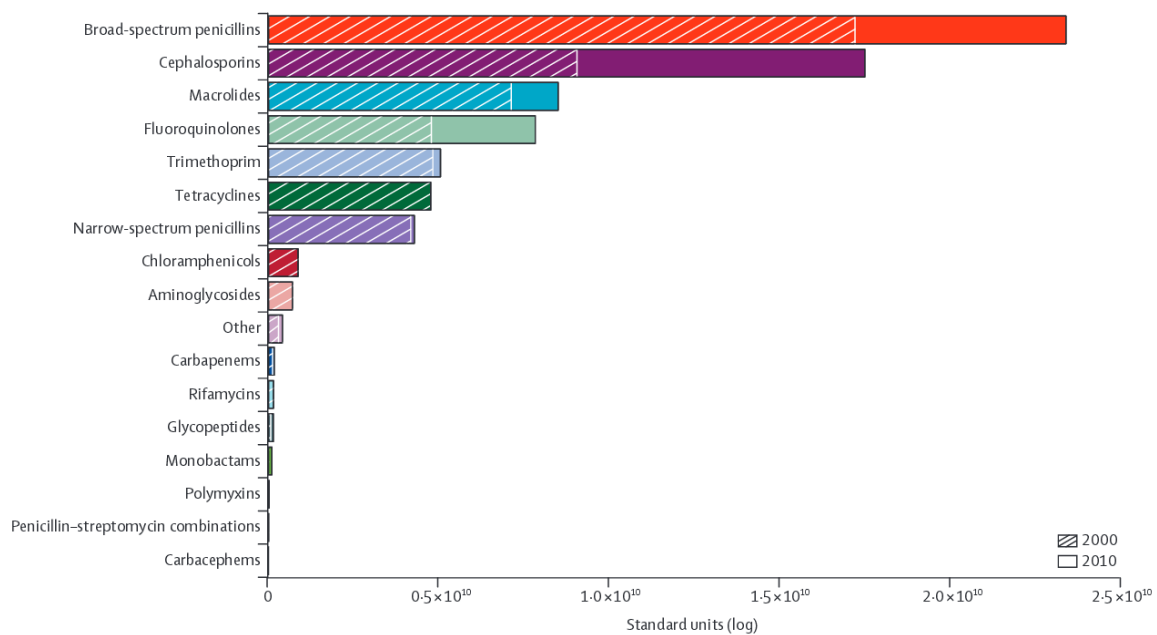


Figure 1 : Consommation mondiale en unité standard par classe d'antibiotiques en 2000 et 2010 (28)
 L'unité standard se définit comme une unité de dose (gélule, capsule, ampoule etc...)

En 2010, les trois pays consommant le plus d'antibiotiques sont, par ordre d'importance, l'Inde, la Chine et les Etats Unis. Cette consommation est stable ou a légèrement diminué dans les pays à revenu élevé entre 2000 et 2010, à deux exceptions près : l'Australie et la Nouvelle-Zélande. En revanche, elle a considérablement augmenté dans les pays en voie de développement, avec les taux les plus élevés retrouvés dans les pays BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) et en Afrique occidentale. Entre 2000 et 2010, 76% de l'augmentation globale de la consommation d'antibiotiques mondiale est attribuable à ces pays. Parallèlement, seulement 33% de l'augmentation globale de la population mondiale a eu lieu dans les pays BRICS durant cette décennie. Cela suggère que la consommation d'antibiotiques dans ces pays a été alimentée par d'autres facteurs que la démographie (croissance économique, augmentation des dépenses dans le secteur médical, facilité d'accès aux antibiotiques) (4,29). Chaque classe d'antibiotiques possède ses propres tendances. Par exemple, les antibiotiques de la famille des glycopeptides, carbapénèmes, polymyxines et monobactames sont utilisés dans de nombreux pays, indépendamment de leurs revenus. En revanche, l'augmentation de la consommation des céphalosporines et des fluoroquinolones s'observe principalement dans les pays à revenus intermédiaires tels que l'Inde et la Chine (Figure 2).

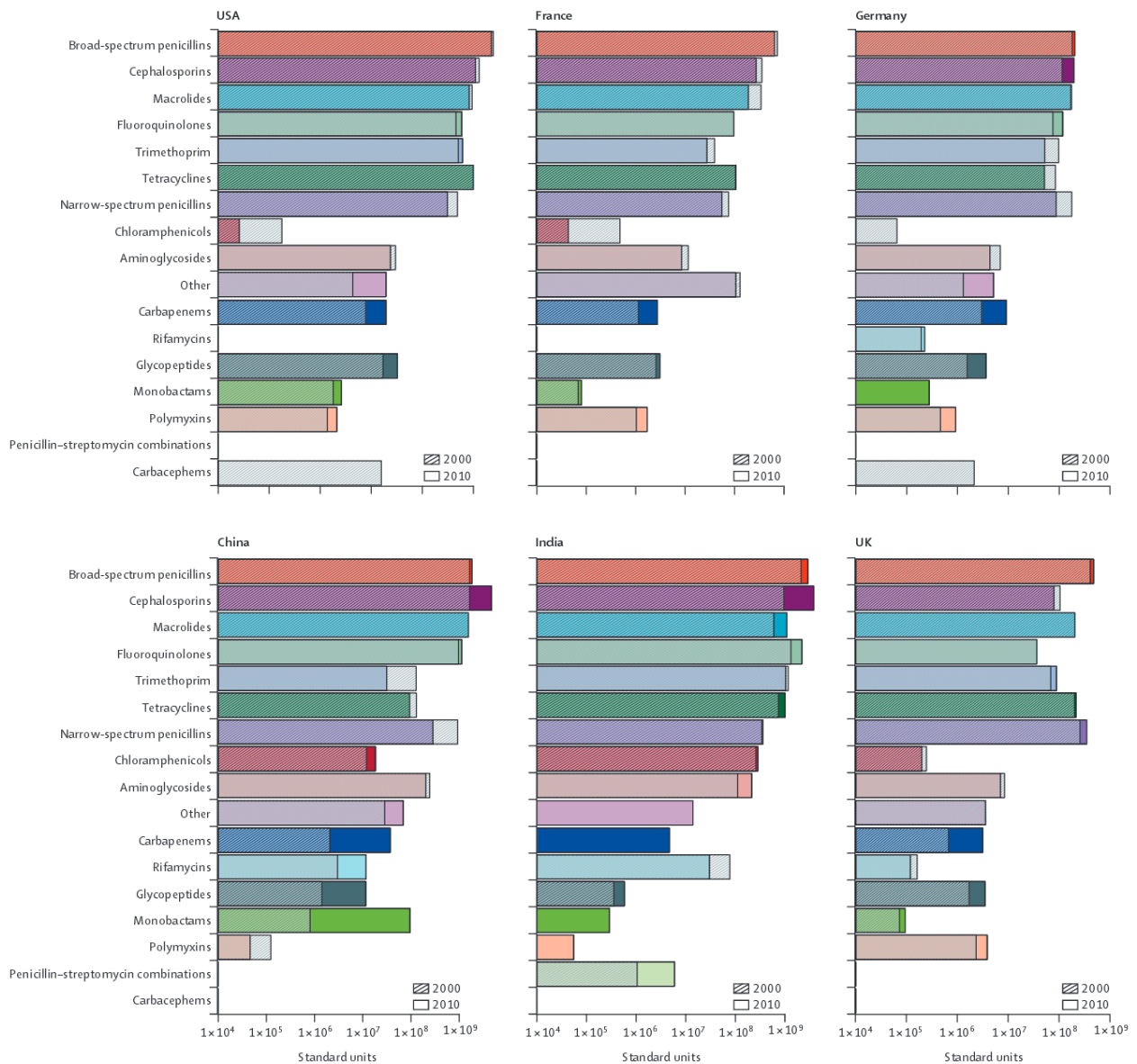


Figure 2 : Consommation par classes d'antibiotiques pour 6 pays entre 2000 et 2010 (unités standards) (28)

L'unité standard se définit comme une dose unique (gélule, capsule, ampoule etc...)

Ces disparités s'expliquent par l'émergence de résistances. Par exemple, la croissance de l'utilisation des glycopeptides et des carbapénèmes peut s'expliquer par l'augmentation de l'incidence des souches de *Staphylococcus Aureus* Résistants à la Méthicilline (SARM) et des bactéries productrices de β -Lactamases à Spectre Etendue (BLSE). De même, l'augmentation de l'utilisation d'antibiotiques de la famille des polymyxines, utilisés initialement en dernier recours,

pourrait être due en partie à l'augmentation des Enterobactéries Résistantes aux Carbapénémases (ERC). Cependant, les causes de l'augmentation de l'utilisation des monobactames sont encore à définir (28).

3. La surconsommation des antibiotiques

En Amérique du nord, environ la moitié des patients hospitalisés recevra un antibiotique pendant leur séjour hospitalier (1). Pour ces patients, le CDC rapporte que 20 à 50% des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées (prescription d'antibiotiques pour des infections d'origine virale, utilisation d'antibiotiques à large spectre dans des conditions non nécessaires, dosage sus ou sous optimal) (30). Une étude réalisée chez 296 patients ayant reçu de la vancomycine par voie intraveineuse rapporte des erreurs de prescription de l'antibiotique dans plus d'un tiers des cas (5). Parmi ces erreurs, on retrouve des hémocultures réalisées après l'instauration de l'antibiotique, des erreurs de doses, des omissions de réévaluations de la thérapie aux 48 heures ou des durées d'administrations trop longues. Dans une étude portant sur six hôpitaux américains en 2009 et 2010, un traitement antibiotique a été initié empiriquement chez 30% des patients alors qu'ils ne présentaient ni fièvre ni leucocytose (31). Des cultures ont été réalisées chez 59% des patients dont 58% sont revenues négatives. Au 5^e jour de traitement, 66% des traitements sont restés inchangés en dépit de cultures négatives. Cette surconsommation d'antibiotiques se retrouve également dans les pays à revenus modérés ou faibles. Par exemple, les taux de prescriptions inappropriées d'antibiotiques dans les hôpitaux au Népal vont de 10 à 42% (32,33).

L'exposition inutile aux antibiotiques entraîne de nombreux risques : augmentation de l'incidence d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, de surinfections ou une prolongation de la durée d'hospitalisation. De surcroît, cette surexposition inutile est responsable d'un problème de santé publique majeur à l'heure actuelle : l'émergence de résistances bactériennes (34).

a) Conséquences sur l'environnement

Bien que la découverte des antibiotiques soit une révolution pour la médecine, de nombreuses espèces bactériennes développèrent au fil des années des mécanismes de résistance à une ou plusieurs classes d'antibiotiques (Figure 3).

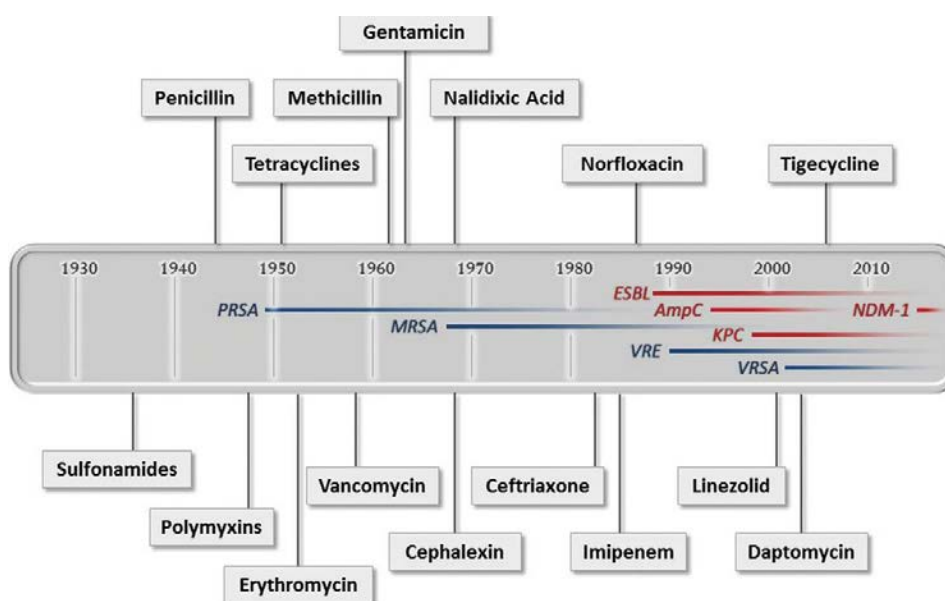


Figure 3 : Dates de découverte des principales classes d'antibiotiques et des principaux phénomènes de résistances (35)

AmpC-producing Enterobacteriaceae (AmpC) ; Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (BLSE) ; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (KPC) ; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ; New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing Enterobacteriaceae (NDM-1) ; Penicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (PRSA) ; Vancomycin Resistant *Enterococcus* (VRE) ; Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)

Le lien entre l'utilisation d'antibiotiques et l'émergence de résistance bactérienne est clair : l'usage inapproprié de ces molécules favorise le phénomène d'émergence (36). Elle est due à la pression de sélection imposée par l'utilisation d'antibiotiques. L'intensité de ce phénomène naturel est entraînée par la quantité d'antibiotiques consommés au sein d'une population, que l'utilisation soit appropriée ou non. En effet, les antibiotiques sont différents des autres médicaments : en plus d'avoir un effet thérapeutique « individuel », ils ont un impact sur le milieu environnant et l'écologie globale (37). Neuhauser et ses collaborateurs ont mis en évidence une corrélation entre la consommation de fluoroquinolones et l'apparition de souches résistantes à cette classe d'antibiotiques chez les bactéries à Gram négatif aux Etats-Unis (38). Les conséquences sont nombreuses : augmentation de la morbidité et de la mortalité, augmentation des coûts des soins

de santé causée par des hospitalisations plus longues et nécessité d'utiliser des médicaments souvent plus coûteux et plus toxiques.

Deux types de résistances sont à distinguer : la résistance intrinsèque et la résistance acquise. Des espèces bactériennes peuvent être naturellement résistantes à certains antibiotiques, c'est la résistance intrinsèque. Ces espèces possèdent des caractéristiques fonctionnelles ou structurales qui leur confèrent une résistance à un antibiotique ou à l'ensemble d'une classe. Cela peut s'expliquer par un manque d'affinité de l'antibiotique pour la cible bactérienne (acide nalidixique et gyrase des entérocoques), une inaccessibilité de la molécule à la bactérie (glycopeptides et bactéries à Gram négatif), une expulsion de l'antibiotique par des pompes à efflux chromosomiques (fluoroquinolones et *Pseudomonas Aeruginosa*) ou encore une inactivation enzymatique innée de l'antibiotique (production d'une β -lactamase AmpC chez certaines Enterobactéries). En revanche, certaines résistances apparaissent chez des bactéries jusqu'alors définies comme sensibles à certaines familles d'antibiotiques, c'est la résistance acquise. Elle résulte de la modification de l'équipement génétique de la bactérie suite à une exposition répétée à un antibiotique. Deux phénomènes majeurs sont à la base de l'acquisition de ce type de résistance, soit par modification du génome bactérien, à savoir des mutations responsables des résistances endogènes, soit par l'acquisition horizontale de matériel génétique étranger responsable de résistances exogènes. Enfin, certaines résistances résultent de l'association de ces deux phénomènes.

Les premiers phénomènes de résistances sont apparus avec la découverte des souches de SARM. Ce phénomène entraîne la résistance de ces souches à l'ensemble des antibiotiques de la famille des pénicillines mais aussi des fluoroquinolones. Le traitement de premier choix contre les SARM est aujourd'hui la vancomycine. Entre les années 2000 et 2007, l'incidence des infections à SARM n'a cessé d'accroître, faisant de cette résistance, un problème de santé publique. Des mesures d'hygiène, de prévention de la transmission croisée et de dépistage systématique des patients colonisés SARM à l'entrée de l'hôpital ont été mises en place (39–41). Ainsi, depuis 2007, en Europe et aux États-Unis, l'incidence des souches de SARM tend à diminuer, passant respectivement de 22% à 18% et de 53% à 44% (Figure 4) (42). Une diminution du taux de SARM a également été notée au Canada depuis 2009, passant de 21% à 16% (43).

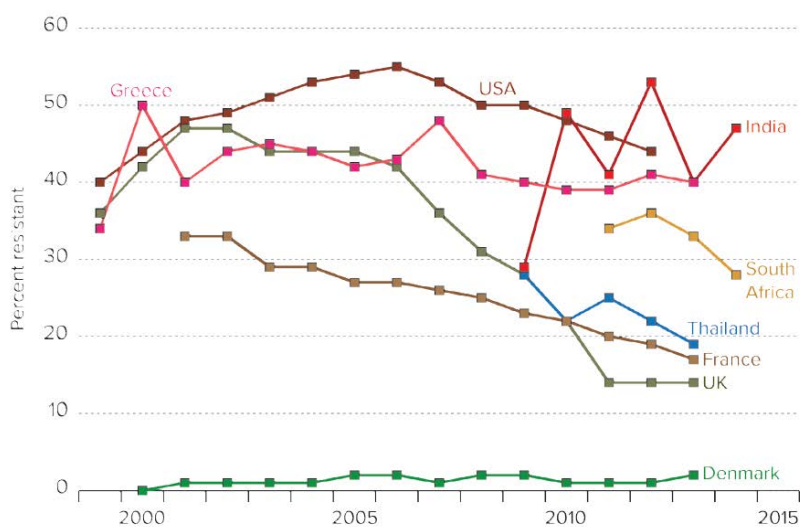


Figure 4 : Évolution du taux de SARM dans 7 pays entre 1999 et 2014 (%) (42)

Les BLSE sont, quant à elles, une famille d'enzymes produites par les bactéries à Gram négatif. Elles inactivent toutes les pénicillines, incluant les Céphalosporines de 3^e Génération (C3G) et les monobactames. En Europe, le taux d'*E.Coli* productrices de BLSE varie entre 10 et 19% (Figure 5) (42). Cette incidence est identique pour des souches de *Klebsiella Pneumoniae* productrices de BLSE. Aux Etats Unis, les souches d'Enterobactéries productrices de BLSE représentent 14% des souches d'*E.Coli* et 23% des souches de *K.Pneumoniae* en 2013 (5). Au Canada en 2012, 7% des souches isolées d'*E.Coli* et 4% des souches de *K.Pneumoniae* sont productrices de BLSE (44).

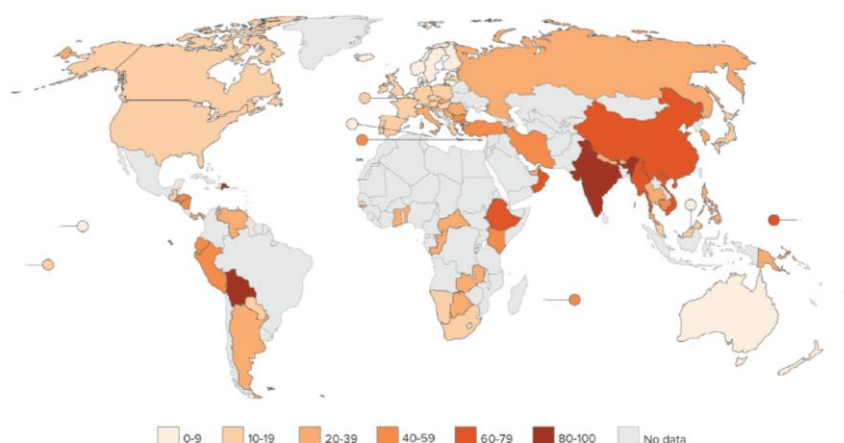


Figure 5 : Taux d'*E.Coli* productrice de BLSE par pays (données les plus récentes entre 2011 et 2014) (%) (42)

Les premières souches d'Enterobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) ont été isolées au milieu des années 1990. Ce phénomène est un véritable problème de santé publique car les carbapénèmes sont les antibiotiques de choix pour traiter les infections sévères ou causées par des germes résistants du fait de leur stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases naturelles ou acquises (y compris les BLSE). Plusieurs types de carbapénémases existent, notamment les β -lactamases de type *Klebsiella Pneumoniae* Carbapénémases (KPC), IMP/VIM et OXA 48. Au sein des pays de l'Union Européenne, les KPC représentent 10% de l'ensemble de souches de *K. Pneumoniae*. Aux Etats-Unis en 2012, 11% des souches isolées de *K. Pneumoniae* étaient résistantes aux carbapénèmes (Figure 6) (42).

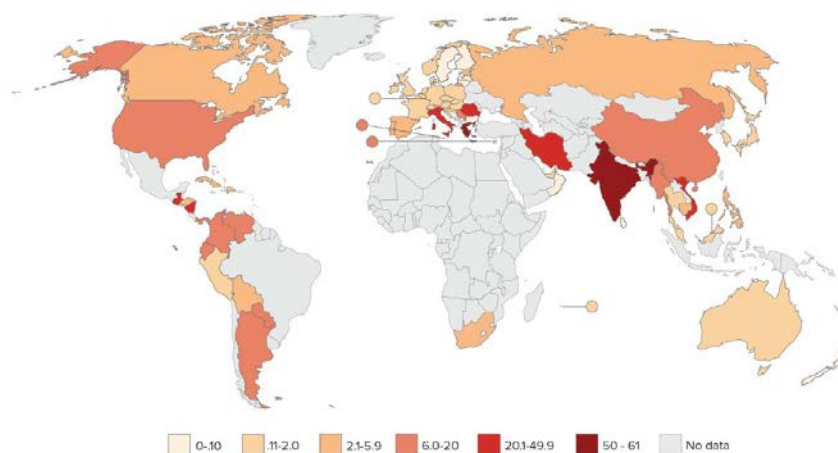


Figure 6 : Taux de *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes par pays (données les plus récentes entre 2011 et 2014) (%) (42)

Les Entérobactéries productrices de β -lactamase de type New Delhi (NDM-1) font partie des bactéries résistantes les plus récemment découvertes. Elles ont été décrites pour la première fois en 2008 chez un patient suédois hospitalisé en Inde (45). Depuis sa découverte en 2008, les Entérobactéries NDM ont été retrouvées dans plus de 70 pays (Figure 7). Auparavant détectées chez des patients ayant récemment voyagés en Inde, on les retrouve maintenant dans des populations n'ayant eu aucun contact avec ces pays, suggérant ainsi une transmission locale. Les antibiotiques de la famille des polymyxines sont à l'heure actuelle les seuls traitements des infections causées par ces germes.

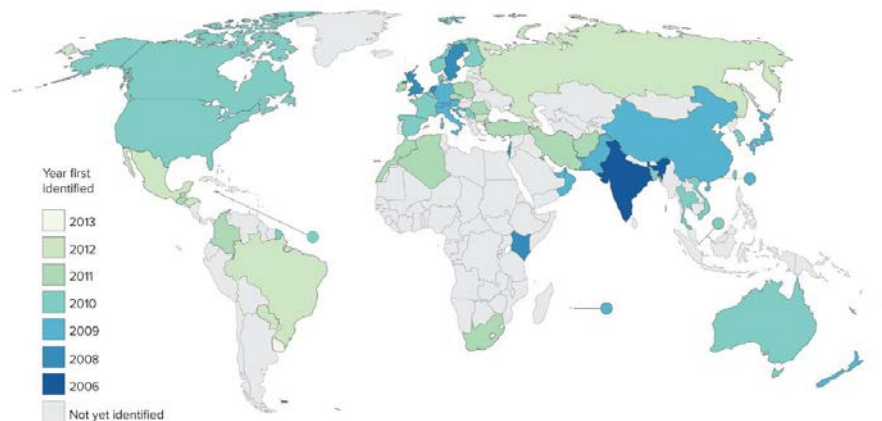


Figure 7 : Propagation de la souche New Delhi productrice de bêta-lactamase (en année) (42)

b) Conséquences sur le patient

Selon l’OMS, les patients présentant des infections causées par des bactéries résistantes sont généralement exposés à un risque accru d’issues cliniques critiques et consomment davantage de ressources de soins de santé que les patients infectés par les mêmes souches non résistantes (46).

- La durée d’hospitalisation

Il a été prouvé que les bactéries multirésistantes prolongeaient la durée d’hospitalisation des patients comparativement aux bactéries sensibles. Cosgrove *et al.* ont démontré une augmentation de la durée d’hospitalisation chez les patients atteints de bactériémies à SARM comparativement à ceux ayant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* sensibles (RR=1,29 ; $p=0,016$) (47). Lors d’une étude cas-témoins, Cosgrove *et al.* ont également évalué les répercussions cliniques (mortalité, durée d’hospitalisation) et économiques de l’émergence de la résistance aux C3G chez des espèces d’*Enterobacter* (48). Dans une analyse multi-variée, l’émergence de résistance a été reliée à une augmentation de la durée d’hospitalisation (RR=1,47 ; IC95%=1,25-1,72 ; $p<0,001$). La durée médiane d’hospitalisation pour les patients infectés par une souche d’*Enterobacter* résistante est allongée de 9 jours comparativement aux infections par des souches sensibles. Une autre étude portant sur des infections nosocomiales

causées par des BGN résistants a évalué la corrélation entre la durée d'hospitalisation et les bactéries résistantes. Elle démontre une augmentation de la durée d'hospitalisation de 24% lors d'infections causées par des BGN résistants par rapport à celles engendrées par des BGN sensibles ($p=0,0003$) (49).

- Les surinfections

Une surinfection se définit comme « une infection par un nouveau germe d'un organisme déjà infecté » (50). En agissant contre les pathogènes responsables d'infection, les antimicrobiens détruisent également les pathogènes commensales de notre flore. Une revue systématique de la littérature réalisée par une équipe espagnole a évalué le taux de surinfections reliées au traitement antibiotique. Les antimicrobiens les plus fréquemment associés à une surinfection étaient la ciprofloxacine (38%), la céfotaxime (23%), l'imipénème (12%), le méropénème (10%) et la céfépime (6%). Le plus faible pourcentage de surinfection a été observé avec la pipéracilline-tazobactam (5%). Les microorganismes le plus souvent impliqués dans les surinfections étaient, par ordre d'importance : *Candida spp.* (42%), *Enterococcus spp.* (19%), les entérobactéries (14%), *Staphylococcus spp.* (9,5%) et le *Pseudomonas aeruginosa* (7%) (51).

L'infection à *Clostridium difficile* est la principale cause identifiable de diarrhée associée aux antibiotiques (15-25%) (52). La clindamycine, l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et les C3G sont les antibiotiques les plus souvent associés aux infections à *Clostridium difficile* (53,54). Plus récemment, l'usage des fluoroquinolones respiratoires a été directement relié au développement de la souche de *Clostridium difficile* hypervirulente et hypersécrétrice de toxines (NAP-1/027) (55). Cette souche s'est propagée dans plusieurs régions en Amérique du Nord et en Europe. Elle est responsable d'infections plus sévères, particulièrement chez les personnes âgées, et d'un taux de mortalité multiplié par quatre (5,7% vs 1,5% ; $p<0,001$) (55).

- La mortalité

Il a été prouvé une augmentation de la mortalité lors d'infections causées par des germes résistants. Une étude portant sur les bactériémies causées par des BGN résistants aux antibiotiques a évalué le taux de mortalité entre une population recevant un traitement initial adéquat (lorsque la bactérie était sensible à l'antibiotique) et une population pour qui le traitement initial était inadéquat (lorsque la bactérie était résistante à l'antibiotique). Elle

démontre que les taux de mortalité sont plus élevés chez les patients ayant reçu un traitement initial inadéquat comparativement aux patients ayant reçu un traitement approprié (OR=3,64 ; IC95%=1,13-11,72 ; $p=0,03$) (56). L'étude précédemment citée de Cosgrove *et al.* affirme également que les patients infectés par un *Enterobacter sp.* résistant aux C3G présentent un risque de mortalité cinq fois plus élevé que ceux infectés par un *Enterobacter sp.* sensible (RR=5,02 ; IC95%=1,10-22,9). Les bactériémies à Entérocoques résistants à la vancomycine ont un taux de mortalité de 30% plus élevé que celles causées par des souches sensibles (57).

c) Conséquences économiques

Les coûts engendrés par la résistance aux antimicrobiens sont difficiles à évaluer (58). Les coûts d'hospitalisation chez les patients infectés par des *Enterobacter sp.* résistantes aux C3G sont plus élevés que ceux des patients infectés par des *Enterobacter sp.* sensibles (RR=1,51 ; IC95%=1,27-1,80) (48). Il en est de même pour les infections nosocomiales causées par des BGN résistants, qui entraînent une augmentation de 29,3% des coûts d'hospitalisation comparativement aux infections causées par des BGN sensibles (49). Une augmentation des coûts d'hospitalisation a également été démontrée chez les patients atteints de bactériémies à SARM par rapport aux bactériémies causées par des *Staphylococcus aureus* sensibles (RR=1,36 ; $p=0,017$) (47). Deux études ont démontré que la proportion de patients en situation de choc septique était statistiquement plus élevée chez les patients infectés par des bactéries résistantes aux fluoroquinolones. Ces derniers nécessitent ainsi davantage de soins de santé donc une augmentation des coûts, comparativement aux patients infectés par des souches sensibles (59,60). Dans les études médico-économiques les plus récentes, les coûts engendrés par la résistance aux antimicrobiens s'expliquent la plupart du temps par une augmentation de la durée d'hospitalisation chez les patients infectés par des bactéries multirésistantes comparativement à ceux infectés par des bactéries sensibles. Dans des études plus anciennes, Wakefield *et al.* ont comparé spécifiquement le surcoût d'une infection nosocomiale à SARM par rapport à une infection à *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline (SASM). Ils expliquent ce surcoût par différents facteurs : allongement de la durée de séjour de 71%, coûts des examens et des antibiotiques augmentés respectivement de 33% et de 43% dans le groupe SARM vs SASM (61).

Les conséquences multiples associées à l'utilisation massive d'antibiotiques démontrent l'importance de mettre en œuvre des actions évitant une hausse de la résistance et préservant l'efficacité des médicaments existants pour les générations futures.

II) Programme de gérance des antimicrobiens

1. Historique

Les premières lignes directrices officielles concernant l'amélioration de l'utilisation des antimicrobiens dans les hôpitaux ont été émises par l'IDSA en 1988 (37). Cet organisme recommande la création d'une équipe multidisciplinaire au sein de chaque établissement composée, entre autres, d'un spécialiste en maladies infectieuses, d'un représentant de la prévention des infections, d'un microbiologiste et d'un pharmacien. Cette équipe a pour objectif d'optimiser l'usage des antimicrobiens par différents moyens et de surveiller leurs utilisations. En 1997, l'IDSA et la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) ont publié conjointement leurs recommandations pour contrer la résistance aux antimicrobiens en accordant une grande importance au contrôle de l'utilisation des antibiotiques (62). En 2007, l'IDSA et la SHEA ont poursuivi la publication de lignes directrices en évoquant le fait que l'utilisation appropriée d'antimicrobiens est un aspect essentiel de la sécurité des patients devant faire l'objet d'une supervision attentive (63). Ces lignes directrices ont été validées par l'*American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP). L'ASHP a publié à son tour un guide servant d'outil pour l'implantation d'un programme de surveillance de l'utilisation des antibiotiques pour les pharmaciens d'établissements de santé (64). En 2016, l'IDSA et la SHEA ont publié des dernières lignes directrices sur le développement d'un programme de gérance des antimicrobiens (16).

Concernant spécifiquement le Canada, en 1990, l'organisme issu du ministère fédéral de la santé, Santé Canada, a émis des lignes directrices sur la surveillance quantitative et qualitative des antibiotiques en milieu de soins. Elles incluent la surveillance de la résistance et des effets indésirables des médicaments (65). Quelques années plus tard, en 2003, suite à une épidémie de *Clostridium difficile* dans les hôpitaux du Québec, le gouvernement a proposé des actions afin de

prévenir et de réduire la transmission des infections nosocomiales. Par la suite, le Conseil du Médicament (Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INNESS)) a élaboré « le cadre de référence relatif à l'usage optimal des antimicrobiens et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier » (12). Il préconise de créer, au sein de chaque établissement de santé, « un comité interdisciplinaire pour assurer le suivi de l'usage des antibiotiques ou de confier cette responsabilité à une structure interdisciplinaire existante (...) Il devrait tisser des liens étroits tant avec le comité de prévention et de contrôle des infections qu'avec le comité de pharmacologie. » En juin 2011, une circulaire du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec a demandé aux établissements de santé d'identifier dans les plus brefs délais une entité interne responsable de la mise en place d'un programme de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Elle spécifie également que ce programme doit être fonctionnel le plus rapidement possible (10). Ainsi, dans le cadre du plan de lutte contre l'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques, une pratique organisationnelle requise d'Agreement Canada a été publiée en 2012 sur les programmes de gérance des antimicrobiens (66).

2. Définition

Les programmes de gérance des antimicrobiens (appelé également programmes d'antibiogouvernance) font référence à « des interventions multidisciplinaires et coordonnées conçues pour améliorer et mesurer l'utilisation des antimicrobiens en aiguillant le choix du régime posologique optimal, notamment le dosage, la durée du traitement et le mode d'administration » (13). L'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens doit permettre de réduire la résistance microbienne, les effets secondaires, la durée d'hospitalisation, les coûts directs et indirects de l'antibiothérapie et les surinfections (16). Les programmes de gérance des antimicrobiens possèdent cinq principes :

- favoriser l'usage optimal des antimicrobiens,
- améliorer l'issue clinique de patients ayant une maladie infectieuse,
- suggérer des traitements antimicrobiens plus appropriés,
- établir des durées optimales de traitements,

- éduquer les médecins.

Les comités de gérance des antimicrobiens sont responsables de ces programmes. Ils sont composés de microbiologistes infectiologues, de pharmaciens et d'un responsable de la prévention des infections. La plupart des lignes directrices suggèrent que le comité soit sous la gouvernance du comité de pharmacologie des établissements (63). Les principales responsabilités du comité sont de :

- mettre en œuvre des programmes locaux de surveillance de l'usage des antimicrobiens et coordonner les diverses activités s'y rattachant,
- établir des liens avec le comité de prévention des infections et le département de pharmacie,
- élaborer des plans d'action permettant de planifier et prioriser les activités de façon optimale et structurée afin d'identifier les problèmes liés à l'utilisation des antimicrobiens en développant une banque de données de leur utilisation et en l'analysant régulièrement,
- rendre ces données disponibles pour l'institution et le personnel,
- implanter des mesures éducationnelles visant à contrôler l'utilisation des antimicrobiens (63).

3. Outils proposés

L'IDSA décrit deux types d'interventions applicables par les membres du comité de gérance des antimicrobiens : les interventions restrictives et persuasives (16). Ces interventions peuvent être réalisées conjointement dans un but commun : optimiser l'utilisation des antimicrobiens.

a) Interventions restrictives

Les mesures restrictives ou de pré-autorisation sont des mesures globales de prise en charge des patients au sein des établissements de santé. Elles permettent d'optimiser l'utilisation des antimicrobiens en limitant l'utilisation de ces molécules à certains médecins, certains critères ou à des populations spécifiques de patients (63). Ces mesures passent notamment par la mise en

place de formulaires restrictifs propres à chaque établissement. Les décisions menant au choix des différentes molécules présentes sur le formulaire sont supportées par le comité de pharmacologie de l'établissement à la suite d'une évaluation des données scientifiques probantes et des besoins locaux. Un antimicrobien peut être restreint à une indication particulière ou être disponible si certains critères prédéterminés sont respectés (63). Par exemple, des protocoles concernant la prophylaxie chirurgicale peuvent être établis au sein des établissements de santé afin de standardiser les pratiques et d'éviter notamment les antibioprophyllaxies post-chirurgicales prolongées. Les mesures restrictives nécessitent également le développement de rapports d'antibiogrammes sélectifs. Ils permettent de sélectionner le choix des molécules à tester pour définir le profil de sensibilité des bactéries en tenant compte du formulaire thérapeutique de l'établissement et du profil de sensibilité local. Ces méthodes permettent notamment de diminuer l'utilisation de molécules coûteuses ou à large spectre (63). L'instauration d'une durée de validité pré-établie de prescriptions d'antibiotiques est également une méthode restrictive. A la fin de cette période de validité, le prescripteur doit, s'il le juge nécessaire, prescrire à nouveau le ou les antibiotique(s) sinon la délivrance n'est pas effectuée. Cette mesure oblige ainsi une réévaluation systématique de la thérapie. Dans la même lignée, les substitutions automatiques peuvent être un outil adéquat pour optimiser l'utilisation des antimicrobiens. Cela implique le remplacement d'un médicament, d'un régime posologique ou d'une voie d'administration par une alternative basée sur des données probantes et approuvée par le comité de pharmacologie de l'établissement. Les avantages et inconvénients des mesures restrictives sont rassemblés dans le tableau I.

Tableau I : Avantages et inconvénients des mesures restrictives (16)

<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
Réduction de l'utilisation d'antimicrobiens en absence d'infections	Impact uniquement sur certains agents antimicrobiens, qui pourrait entraîner des phénomènes de résistance
Optimisation du choix du traitement empirique	Action plus ciblée sur l'initiation du traitement et non sur la globalité de la thérapie
Réduction des coûts liés à l'utilisation d'antimicrobiens	Retard dans l'optimisation de la thérapie
Proposition d'alternatives thérapeutiques en cas de rupture de stock de médicaments	Diminution de l'autonomie du prescripteur
Contrôle direct sur l'utilisation des antimicrobiens	Possibilité de manipulation du système (erreur lors des demandes d'approbations)

b) Interventions persuasives

Les interventions persuasives (ou prospectives avec rétroaction) nécessitent une analyse pharmaceutique des ordonnances et un dépistage prospectif lors de non-conformité vis-à-vis de certains paramètres choisis (51). Elles entraînent une interaction directe avec le prescripteur afin d'optimiser la thérapie antimicrobienne lorsque le patient est encore hospitalisé. Ces interventions peuvent être accompagnées de formations théoriques, l'éducation des professionnels de santé étant considérée comme un élément essentiel des programmes de gérance des antimicrobiens (63). Les interventions persuasives comprennent également l'élaboration, au sein de chaque établissement, d'un guide thérapeutique local sur la prise en charge des infections. En effet, bien qu'il existe des lignes directrices nationales ou internationales pour la prise en charge de la majeure partie des infections, ces dernières doivent être adaptées à chaque structure de soins en tenant compte de l'épidémiologie locale ou des profils de sensibilités propres à chaque établissement (63). Ce guide peut également inclure des lignes directrices, des algorithmes de traitement, des guides d'ajustements posologiques ou d'autres outils pertinents. La méthode de *Streamlining* (ou de rationalisation) est également citée dans les lignes

directrices. Elle incite à une désescalade thérapeutique suite à l'obtention des résultats de culture afin de cibler l'agent responsable de l'infection. Les programmes de gérance des antimicrobiens peuvent également utiliser des outils technologiques tels que des logiciels d'antibiogouvernance (Antibiokos®, Nosokos®, APSS®) ou des outils d'aide à la décision clinique. Ces derniers peuvent optimiser l'utilisation des antimicrobiens par un ciblage plus efficace des interventions antimicrobiennes à effectuer mais également par le suivi des profils de résistance, l'identification des infections nosocomiales et des événements indésirables liés aux médicaments (63). Néanmoins, ces procédures d'informations sont longues, coûteuses, nécessitent une formation adéquate et une adaptation des pratiques quotidiennes pour les utilisateurs. Les avantages et les inconvénients des mesures persuasives sont rassemblés dans le tableau II.

Tableau II : Avantages et inconvénients des mesures persuasives (16)

<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
Augmentation des échanges entre professionnels de santé	Nécessité d'une compliance de la part du prescripteur
Importance du contexte clinique pour adapter individuellement les thérapies	Nécessité d'avoir des ressources importantes
Réalisation de formations théoriques en tout temps sur des situations en temps réel	Variabilité de l'acceptation de la démarche selon les intervenants
Maintien de l'autonomie du prescripteur	
Optimisation de la désescalade thérapeutique et de la durée de la thérapie antimicrobienne	
Réalisation quotidienne non systématique si les ressources sont limitées	
Augmentation de la liberté dans le choix de la thérapie antimicrobienne	

4. Impact des programmes de gérance des antimicrobiens

Il a été démontré qu'une gérance des antimicrobiens efficace combinée à un programme complet de prévention des infections limitent l'émergence et la transmission de bactéries résistantes aux antimicrobiens. Les études révèlent que les programmes de gérance des antimicrobiens sont rentables et qu'ils permettent de réaliser des économies par la réduction des coûts en médicaments, tout en évitant la résistance aux antibiotiques (15).

a) Impact des interventions restrictives

Plusieurs études ont démontré que les interventions restrictives entraînent une diminution de l'utilisation de certains antimicrobiens, de leurs coûts et des résistances associées (67,68). Une analyse multicentrique a notamment évalué sur une période de cinq ans l'impact de la mise en place d'un formulaire restrictif au sein de 22 hôpitaux universitaires sur l'utilisation des carbapénèmes (68). Sur ces 22 hôpitaux, neuf utilisaient un formulaire restrictif. Une diminution significative de l'utilisation des carbapénèmes au sein de ces neuf hôpitaux a été notée, comparativement à ceux qui n'en utilisaient pas ($p=0,04$). De plus, une diminution du taux de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes a été notée au sein de ces neuf structures ($p=0,01$). Feazel *et al.* ont également démontré dans une méta-analyse que les interventions restrictives étaient associées à une diminution des surinfections à *Clostridium difficile* pour certains antimicrobiens à haut risque (69). Toutefois, la réduction de l'utilisation de certains antimicrobiens s'accompagne parfois d'une augmentation parallèle de l'utilisation d'autres molécules et de résistances associées. En effet, Rahal *et al.* ont prouvé une diminution de l'incidence des *Klebsiella* résistants aux céphalosporines suite à la mise en place d'un formulaire restrictif. Parallèlement, une augmentation de 69% de l'incidence de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à l'imipénème a été détectée ($p<0,01$).

b) Impact des interventions persuasives

Les interventions persuasives peuvent, quant à elles, éviter les conséquences néfastes des interventions restrictives en agissant sur l'ensemble des antimicrobiens. Dans une étude multicentrique de Cosgrove *et al.*, les interventions persuasives ont entraîné une diminution de la

fréquence des prescriptions inappropriées d'antibiotiques (70). De plus, une diminution des jours de traitement (*Days of Therapy, DOT*) de 574 à 534 jours d'antibiotiques étudiés/1000 patients-jours a été observée après la réalisation de ce type d'interventions (70). L'effet était néanmoins inconstant au sein des cinq hôpitaux étudiés. Les hôpitaux universitaires ayant mis en place des programmes précis et structurés ont obtenu de meilleurs résultats. Une étude prospective réalisée sur sept ans a également noté une diminution de 22% de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre suite à la mise en place de revues de dossiers prospectives dans le cadre d'un programme précis et structuré ($p < 0,0001$) (71). La même étude a prouvé une diminution significative des infections nosocomiales à *C.difficile* ou à des Enterobactéries résistantes ($p = 0,002$) (71). L'impact des interventions persuasives sur l'émergence de résistance a également été évalué dans une autre étude prospective (72). Une étude menée selon un devis de type séries chronologiques interrompues aux soins intensifs a démontré l'impact positif des mesures persuasives sur la DOT ($p = 0,0054$) (73). Une étude canadienne a récemment été effectuée sur deux unités de soins intensifs : un service de neuro-traumatologie chirurgicale et un service de chirurgie médicale. Elle a évalué l'impact de la mise en place de mesures persuasives sur l'utilisation des antimicrobiens (en terme de *Daily Defined Dose (DDD)*), les coûts associés et l'impact clinique sur les patients (74). L'utilisation d'antimicrobiens dans l'unité de neuro-traumatologie chirurgicale a diminué de 375 DDD par 1000 patients-jours immédiatement après l'intervention ($p < 0,0009$), suivie d'une tendance non significative à la baisse de l'utilisation de -9 DDD par 1000 patients-jours ($p = 0,56$). Aucun changement significatif dans l'utilisation des antimicrobiens n'a été identifié dans l'unité de chirurgie médicale. Conjointement, aucun changement n'a été observé dans la mortalité, la durée de séjour, le taux de réadmission, l'incidence de surinfection à *C. difficile* ou les profils de résistance d'*E. Coli* et *P. aeruginosa* dans l'une ou l'autre des unités de soins intensifs (74).

Ainsi, de multiples études illustrent les bénéfices des interventions de revues de dossiers et de rétroactions sur l'amélioration de la quantité (DOT, DDD) et de la qualité (diminution de la résistance ou des infections à *Clostridium difficile*) des prescriptions des antimicrobiens mais ne proposent pas de méthode systématique pour réaliser ces interventions.

III) IMPLICATION DU PHARMACIEN

La pratique pharmaceutique dans les établissements de santé au Québec a considérablement évolué au cours des dernières décennies passant d'un modèle centré sur le médicament vers un modèle centré sur le patient ainsi que sur la qualité et la sécurité des soins (75). Le pharmacien est dorénavant présent à chaque étape du parcours de santé du patient : au sein des équipes de soins lors de son passage à l'hôpital et en milieu communautaire (76). Les pharmaciens sont ainsi définis comme les spécialistes de la pharmacothérapie avancée tant au niveau théorique que pratique.

1. Rôle du pharmacien clinicien en infectiologie

Selon l'Association des Pharmaciens des Établissements de Santé du Québec (APES), « le pharmacien d'établissement doit répondre de façon optimale aux besoins des patients par la prestation de soins pharmaceutiques généraux et spécialisés » (77). La notion de soins pharmaceutiques a été développée d'après la définition de « Pharmaceutical Care » élaborée par Helper et Strand (78). Les soins pharmaceutiques sont définis comme : « l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient, afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative » (77). Dans les établissements de santé du Québec, la prestation de soins pharmaceutiques directs aux patients est principalement réalisée par les pharmaciens en clinique. Les six missions du pharmacien en clinique sont établies par l'Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ) (79). Il doit procéder à la collecte des renseignements du patient (consultation du Dossier Santé Québec (DSQ), appel à la pharmacie communautaire, discussion avec le patient). Suite à cela, il doit évaluer les ordonnances et analyser la situation d'un point de vue clinique et pharmacologique. Il réalise ensuite des interventions afin d'optimiser la thérapie du patient. Il évalue l'impact de la thérapie médicamenteuse sur la santé du patient en termes d'efficacité, de sécurité et d'adhésion au traitement. Il doit par la suite transmettre les informations nécessaires sur l'ajustement de la thérapie à l'équipe traitante et au patient. Afin de documenter ses interventions, toute implication du pharmacien doit être apposée au dossier médical.

Ces six missions sont donc transposables au domaine de l'infectiologie. Etant donné leur présence physique dans une équipe de soins, les pharmaciens en clinique peuvent directement intervenir au niveau de l'utilisation des antimicrobiens. Pour une utilisation optimale de ces molécules, les missions des pharmaciens sur les unités de soins doivent s'effectuer selon les principes généraux de soins pharmaceutiques et requièrent notamment les actions suivantes :

- évaluer le patient,
- établir ses facteurs de risque de résistance ou d'échec au traitement standard (prise d'antibiotiques antérieure, comorbidité, colonisation à des germes résistants, etc.),
- réaliser son bilan médicamenteux d'entrée à l'aide du DSQ,
- tenir compte des données de résistance locale,
- prendre en considération le contexte clinique et les antimicrobiens prescrits, leur pharmacodynamie et leur pharmacocinétique, la dose, la durée et la voie d'administration,
- réévaluer et réajuster, au besoin, la thérapie,
- interpréter les résultats de culture,
- effectuer un suivi régulier de la thérapie antimicrobienne :
 - ajuster le spectre antimicrobien lorsque les résultats de culture et de sensibilité sont disponibles,
 - ajuster le choix de l'agent selon la tolérance et les allergies du patient, la posologie selon la fonction rénale ou hépatique ou la cible visée,
 - effectuer le suivi pharmacocinétique des agents antimicrobiens,
 - porter une attention particulière aux possibles interactions médicamenteuses ou à l'apparition d'effets indésirables,
- prescrire et interpréter des analyses de laboratoire pour le suivi de la thérapie antimicrobienne,
- cesser les antimicrobiens prescrits empiriquement lorsque l'indication n'est plus pertinente,
- prolonger une ordonnance lorsque le médicament est prescrit pour une période de temps indéterminée et si la condition du patient le nécessite, selon les lignes directrices locales de l'établissement,

- effectuer le transfert des soins avec la pharmacie communautaire,
- enseigner aux patients l'importance de la thérapie afin d'obtenir une meilleure observance lors de son congé.

Les activités du pharmacien en clinique en infectiologie sont donc complexes et variées. Elles sont centrées sur le patient ce qui permet au pharmacien d'avoir une vision plus « médicale » de la thérapie antimicrobienne envisagée et d'avoir une action proactive en agissant dès l'instauration du traitement. Il se doit de suggérer une thérapie optimale tant au niveau du choix de l'agent, que de la dose ou de la fréquence, en fonction des caractéristiques cliniques du patient.

2. Rôle du pharmacien dans le comité de gérance des antimicrobiens

Il est évident que les activités des pharmaciens du comité de gérance des antimicrobiens sont différentes de celles effectuées par le pharmacien en clinique. L'implication du pharmacien dans la gérance des antimicrobiens repose sur deux aspects. Le premier est quantitatif et permet de mesurer l'utilisation d'antimicrobiens selon une méthode standardisée, pour l'ensemble de l'établissement, par service ou par unité de soins. Le second aspect est qualitatif en évaluant la qualité de l'ordonnance, la pertinence et la rationalité d'utilisation des antimicrobiens selon des critères préétablis. Les activités du pharmacien au sein du comité sont nombreuses :

- élaborer des lignes directrices ou des algorithmes de traitement,
- évaluer les traitements non optimaux en termes d'indications, de choix, de dosage, de voie d'administration de durée pour les patients hospitalisés sous antimicrobiens,
- établir des formulaires pour le bon usage des antimicrobiens et créer des ordonnances collectives,
- mettre en place des stratégies d'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens,
- contribuer à la formation théorique des autres professionnels de santé,
- réaliser fréquemment des revues de littérature afin d'être la source d'information principale pour les pharmaciens et les autres professionnels de la santé,

- participer au comité de pharmacologie et de prévention des infections,
- participer à des fins de publications et à la recherche.

Ainsi, au sein du programme de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens, la participation active d'un pharmacien attitré ayant une formation ou des connaissances à jour en infectiologie est essentielle. Le pharmacien identifié pour le programme doit posséder une certaine expertise en microbiologie, des notions fondamentales de pharmacodynamie et de pharmacocinétique des antimicrobiens et maîtriser la pharmacothérapie des infections (80).

3. Impact du pharmacien en infectiologie

a) Impact du pharmacien en clinique

L'impact du pharmacien en clinique en infectiologie a été démontré dans de nombreuses études. Par exemple, une revue systématique concernant l'impact clinique et économique des interventions des pharmaciens cliniciens en antibiothérapie a été réalisée par Von Gunten *et al.* en 2007 (14). Quarante-cinq articles ont été retenus. Parmi les interventions documentées, on retrouve des recommandations spécifiques aux patients, des activités d'éducation et des suivis des concentrations plasmatiques de médicaments. L'étude conclut que les interventions des pharmaciens entraînent un bénéfice sur l'utilisation des antimicrobiens et une diminution des coûts associés malgré quelques résultats contradictoires et un manque d'études contrôlées (14). Une revue de la littérature effectuée par Gallagher *et al.* en 2014 a évalué l'impact économique des interventions d'un pharmacien clinicien (81). Vingt études ont été retenues. Bien que la qualité de ces dernières soient variables et que l'impact des interventions n'ait pas été quantifié, les auteurs ont conclu que l'intervention de pharmaciens cliniciens concernant l'antibiothérapie des patients avait un impact positif sur le budget des établissements (81). Une étude monocentrique réalisée dans un hôpital chinois a évalué l'impact de l'intervention d'un pharmacien chez des patients présentant des infections respiratoires (82). Le coût total de l'hospitalisation, le coût des antibiotiques et la durée du séjour hospitalier ont été comparés entre un groupe ayant bénéficié de l'intervention d'un pharmacien clinicien et un groupe contrôle. Le

coût total d'hospitalisation et le coût des antibiotiques dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention d'un pharmacien étaient significativement inférieurs comparés au groupe contrôle (respectivement 1442\$ ± 685 vs 1730 ± 774 ; $p < 0,001$, 832 \$ ± 373 vs 944\$ ± 41 ; $p = 0,01$). La durée d'hospitalisation était plus courte dans le groupe d'intervention comparativement au groupe contrôle (14 jours ± 6 vs 16 jours ± 6 ; $p = 0,03$) (82). Une étude rétrospective de Yen *et al.* a évalué l'intervention d'un pharmacien clinicien sur le relais de la lévofloxacine de la forme intraveineuse à orale (83). Elle démontre une diminution des coûts de 12\$ par traitement (569\$ en pré-intervention vs 449\$ en post-intervention, $p = 0,044$) (83). Ils ont également noté une diminution de la durée de séjour hospitalier suite à l'intervention du pharmacien (27 jours ± 19 à 16 jours ± 9 en moyenne ; $p = 0,001$) (83). L'impact en infectiologie de la présence d'un pharmacien clinicien à l'urgence a été évaluée dans une étude de Randolph TC *et al.* (84). Ils prouvent que le suivi des cultures par le pharmacien diminue de façon significative le taux de réadmission non planifiée à l'urgence dans les 96 heures suivant le congé.

b) Impact du pharmacien dans le comité de gérance des antimicrobiens

Les dernières lignes directrices pour l'implantation d'un programme de gérance des antimicrobiens rappellent l'importance de la présence du pharmacien au sein de l'équipe (16). En effet, les activités du pharmacien dans ces programmes ont démontré une utilité dans de nombreuses publications. C'est le cas notamment d'une étude rétrospective qui prouve que l'absence temporaire (3 mois) d'un pharmacien de l'équipe de gérance des antimicrobiens est associée à une augmentation des taux d'utilisation inappropriée des agents antimicrobiens et à une augmentation conséquente de la durée moyenne du traitement pour trois molécules : l'imipénème, le linézolide et la micafungine (85). Cette absence a également entraîné une augmentation significative des cas de *Clostridium difficile* (85). Magendanz *et al.* ont évalué l'impact du pharmacien dans le programme de gérance des antimicrobiens en réalisant une étude quasi-expérimentale en trois volets (sans programme puis avec un médecin infectiologue seul puis avec un pharmacien). Ils concluent que l'ajout du pharmacien au sein de l'équipe du programme permettait une réduction de la consommation de fluoroquinolones, clindamycine et pipéracilline-tazobactam au profit des céphalosporines de 1ère génération (86). Ils ont également prouvé que la mise en place du programme de gérance avec une équipe multidisciplinaire

entraînait une réduction significative de 69% des coûts associés à l'utilisation d'antibiotiques ($p < 0,001$) (86).

La réduction de la consommation d'antibiotiques (en termes de DOT ou de DDD) suite à la participation du pharmacien dans le programme de gérance des antimicrobiens a également été démontrée dans de nombreuses études (72,73,85–90). Elle s'applique en particulier aux antimicrobiens à large spectre comme les carbapénèmes, la vancomycine, les céphalosporines de 3^e génération, les fluoroquinolones et la pipéracilline-tazobactam.

Une étude rétrospective effectuée dans un hôpital de Washington aux États-Unis a évalué l'impact d'un programme de gérance des antimicrobiens mené par des pharmaciens sur les coûts et l'utilisation des antibiotiques (14). Ils ont démontré une diminution de l'utilisation de la vancomycine, des fluoroquinolones et des carbapénèmes, une optimisation des durées de traitement ainsi qu'une diminution de 7% des dépenses totales liées aux antimicrobiens (14).

Une étude américaine a également rapporté que des interventions prospectives effectuées par des pharmaciens diminuaient la durée de traitement (en termes de *Length of Therapy* (LOT)) et amélioraient la prescription des antimicrobiens selon des critères de bon usage pré-définis (indication, culture, lignes directrices et spectre antibiotique) (91).

IV) Liste de vérification

1. Définition

Il a été prouvé que les erreurs humaines sont inévitables, particulièrement dans des conditions de stress ou de fatigue intense et peuvent conduire à des erreurs de jugement ou une diminution des compétences (92). Des domaines comme l'aéronautique, requérant une importante concentration et dont la sécurité et la précision sont primordiales, ont appris à compter en grande partie sur des outils simples pour aider à réduire l'impact de l'erreur humaine. Ils ont pour cela mis en place un outil clé : la liste de vérification. Une liste de vérification est un outil contenant une série d'actions ou de critères disposés dans un ordre systématique. Il permet à un utilisateur de vérifier si tous les éléments clés ont été considérés et appliqués. Les listes peuvent être perçues comme un outil aide-mémoire ou de standardisation des pratiques. Quelle que soit la

nature de cette liste, son but principal est la réduction des erreurs ou une meilleure adhérence à la pratique. Une liste de vérification se définit comme « un support pratique qui s'intègre dans les évolutions managériales et organisationnelles et doit permettre de faire progresser les pratiques ». C'est un outil de partage d'informations essentielles et de vérification croisée de points critiques entre les membres d'une équipe (93). Elle est établie par des professionnels pour être utilisée au quotidien par des professionnels. Elle doit être simple : ni trop courte pour être efficace et crédible, ni trop longue pour éviter lassitude et abandon. Elle doit être applicable partout et par tous et doit permettre de refléter la qualité des pratiques. Une liste de vérification doit être adaptée au contexte local de l'établissement et aux disciplines. Elle doit être intégrée à la pratique du quotidien et respecter le flux de travail. La mise en place de cette liste doit être soutenue par la hiérarchie et s'intégrer dans un contexte d'amélioration continue des pratiques. Son utilisation nécessite un retour d'expérience suite à une phase d'implantation afin d'en améliorer le contenu. C'est donc en se basant sur l'utilisation par d'autres corps de métier tel que l'aviation ou l'industrie, que les listes de vérification se sont implantées dans le milieu de la santé. Elles ont pour but de diminuer le risque d'erreurs et notamment le risque d'erreurs humaines entraînant une amélioration de la prise en charge et de la sécurité des patients ainsi qu'une optimisation de l'utilisation des ressources.

2. Impact d'une liste de vérification dans différents domaines

L'impact d'une liste de vérification a été établi dans différents domaines de la santé. En chirurgie par exemple, l'utilisation de listes de vérification est grandement répandue et son utilité est reconnue. Une méta-analyse illustre une diminution de la mortalité (RR=0,59 ; IC95%=0,42-0,85) et des complications chirurgicales lors de l'utilisation d'une liste de vérification (RR=0,64 ; IC95%=0,57-0,71) (94). D'autres auteurs ont démontré une réduction de la mortalité et de la morbidité des patients, de la durée des chirurgies et des coûts opérationnels, ainsi qu'une amélioration de l'esprit d'équipe et des communications au sein de l'équipe suite à l'implantation d'une liste de vérification (95). Une étude prospective « avant-après » de 13 mois menée par Lingard *et al.* a été réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité de l'implantation d'une rencontre pré-opératoire organisée sur le modèle d'une liste de vérification (96). Ce travail a démontré la

faisabilité d'une procédure en routine qui nécessite d'une à quatre minutes. L'efficacité de cette méthode a été évaluée et a permis de mettre en évidence une réduction significative des défauts de communication de 3,9% à 1,3% ($p < 0,001$), d'améliorer l'efficacité et le flux des interventions et de diminuer les tensions dans les équipes. Concernant son acceptabilité, 92% des professionnels étaient d'accord pour reconnaître que la liste permettait d'identifier et de résoudre des problèmes et 81% des répondants étaient d'accord pour reconnaître son intérêt (96).

L'utilisation de listes de vérification par les équipes traitantes a également été étudiée dans d'autres spécialités médicales. Aux soins intensifs néonataux, deux études ont illustré une amélioration des communications et des paramètres cliniques suite à l'implantation d'une liste de vérification (97,98). En cardiologie, une étude menée par Wolff *et al.* a évalué l'impact de l'utilisation quotidienne d'une liste de vérification sur la prise en charge des patients hospitalisés admis pour un infarctus du myocarde ou pour un accident vasculaire cérébral aigu (19). Cette étude a démontré une amélioration significative de la pratique grâce à la liste de vérification avec notamment une administration plus adéquate de l'acide acétylsalicylique aux urgences ou un dépistage de la dysphagie dans les 24 heures suivant l'admission par rapport à la période précédant l'étude. Dans un autre domaine, la gynécologie oncologique, la mise en place d'une liste a entraîné une diminution de la durée d'hospitalisation (4,5 jours en pré-intervention et 3,5 jours en post) (99).

3. Impact en infectiologie

C'est au sein des unités de soins intensifs que les listes de vérification en infectiologie ont été les plus décrites. Une étude multicentrique a notamment été menée dans des unités de soins intensifs au Michigan (100). Elle a pour but d'évaluer l'impact de l'utilisation par les médecins d'une liste de vérification sur l'incidence des bactériémies liées aux cathéters veineux centraux (100). Elle démontre une diminution du taux d'incidence de ces infections passant de 2,7 pour 1000 jours de pose de cathéter à 0 pour 1000 jours de pose de cathéter, 3 mois après l'implantation de la liste de vérification. Une étude de cohorte a également été réalisée dans une unité de soins intensifs d'un hôpital de Chicago par Weiss *et al.* (101). Elle démontre que l'utilisation d'une liste de vérification par les pharmaciens et les médecins est d'autant plus

efficace lorsque son implantation est concomitante à une phase de soutien et de suivi des équipes. Trois groupes de patients sont comparés : un groupe pré-intervention, un groupe de patients sur lesquels une liste de vérification associée à un protocole de soutien est utilisée et un autre groupe sur lequel une liste est utilisée mais sans aucun protocole de soutien. Une diminution de l'utilisation des antibiotiques instaurés empiriquement et une diminution de la durée de pose des cathéters veineux centraux ont été démontrées, entre autres, dans le groupe utilisant une liste de vérification associée à une phase de soutien comparativement aux deux autres groupes. *Lee et al.* ont aussi évalué l'impact de la révision des traitements antimicrobiens des patients d'un département de médecine interne sur les coûts en antibiotiques et leur consommation à l'aide d'un devis de type Séries Chronologiques Interrompues (SCI) (102). L'intervention étudiée consistait en une formation mensuelle et en l'utilisation d'une liste de vérification par le médecin résident. L'étude a illustré une réduction de 46% des coûts associés à la consommation d'antibiotiques. Les résultats n'étaient pas significatifs quant à la réduction de la consommation d'antibiotiques, excepté pour la moxifloxacine (-1,9 DDD par 1000 patients-jours). Dans 15% des cas, une modification de la thérapie était effectuée. Aucune différence sur la durée d'hospitalisation et sur le taux d'admission aux soins intensifs n'a été retrouvée suite à l'utilisation de la liste.

Cette revue de la littérature permet donc de conclure quant à l'intérêt certain de l'implantation d'une liste de vérification au sein des services de soins : rigueur dans les suivis, standardisation des interventions, minimisation du risque d'erreur pouvant diminuer la qualité des soins et parfois même mettre la vie du patient en danger. En outre, les pharmaciens semblent avoir un impact favorable quant à l'utilisation des antimicrobiens dans les centres hospitaliers que ce soit par leur présence physique pour les pharmaciens en clinique ou par leur implication au sein du programme de gérance des antimicrobiens. De par leurs activités diverses mais complémentaires, il serait utile d'allier la compétence du pharmacien en clinique et du pharmacien en gérance des antimicrobiens pour améliorer l'utilisation des antimicrobiens. En effet, le pharmacien en clinique apporte un point de vue plus pratique dans la gestion de la thérapie de par le fait qu'il se trouve physiquement auprès du patient. Étant donné sa présence quotidienne à l'unité, il peut évaluer l'évolution de l'infection et l'état clinique du patient afin

d'adapter la thérapie en conséquence. De surcroît, il peut plus facilement échanger avec les médecins sur le devenir de la thérapie antimicrobienne. Parallèlement, le pharmacien en antibiogouvernance possède une vision plus globale de l'utilisation des antimicrobiens avec une connaissance peut être plus approfondie des différentes lignes directrices internes, étant donné sa participation à leurs rédactions. Il est considéré comme « l'expert en infectiologie » et pourra amener les notions théoriques nécessaires à la prise en charge optimale d'un patient.

Les pharmaciens du CAUdAC ont donc évalué que les données disponibles dans la littérature étaient suffisantes pour justifier l'implantation d'une liste de vérification pour l'utilisation des antimicrobiens dans les services cliniques comprenant un pharmacien. En collaboration avec les pharmaciens des unités jouant le rôle d'agent multiplicateur, les responsables du CAUdAC ont élaboré une liste de vérification en se basant sur les indicateurs de qualité pertinents en infectiologie.

PARTIE II : EFFET DE L'UTILISATION D'UNE LISTE DE VÉRIFICATION EN INFECTIOLOGIE

Une étude publiée en 2015 dans le *Clinical Infectious Diseases* a établi 11 indicateurs de bon usage des antibiotiques. Ils portent sur le patient, l'agent antibiotique et la rédaction de notes au dossier médical (103). Ces indicateurs peuvent servir de point de départ au développement d'une liste de vérification en infectiologie. Les listes de vérification sont des outils permettant la standardisation des processus et l'atteinte d'indicateurs de bon usage. Malgré des résultats encourageants retrouvés dans la littérature, le bénéfice de l'utilisation d'une liste de vérification en infectiologie à l'aide d'une étude contrôlée n'a pas été clairement établi. Les précédentes études ont utilisé la plupart du temps une méthodologie avant/après dont les biais restent nombreux (100,104).

Une évaluation interne de la qualité de l'acte pharmaceutique réalisée en mai 2016 au CHUM a démontré que seulement 24,1% des notes portant sur la thérapie antimicrobienne étaient documentées par les pharmaciens cliniciens dans le dossier médical des patients. Cette analyse montre un manque certain de documentation du travail du pharmacien en clinique. La mise en place d'une liste de vérification concernant la thérapie antimicrobienne pourrait être un outil adéquat pour augmenter le nombre d'interventions écrites, améliorer le suivi pharmaceutique et servir ainsi d'argument tangible pour justifier le rôle du pharmacien en clinique en établissement de santé.

Ainsi, une liste de vérification élaborée selon les critères de bon usage des antibiotiques a été développée par le CAUdAC (Annexe A). Son impact a été évalué selon les paramètres choisis en accord avec les objectifs internationaux de la gérance des antimicrobiens (16). Si sa mise en place démontre un effet bénéfique sur les paramètres d'évaluation, son implantation définitive au sein des services disposant d'un pharmacien en clinique serait pertinente, d'autant plus que son implantation est simple et peu coûteuse.

I) Objectifs

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer l'impact de l'utilisation d'une liste de vérification en infectiologie par des pharmaciens en clinique sur la consommation d'antimicrobiens (en termes de *Days Of Therapy* (DOT)) utilisés dans le traitement d'une ou plusieurs infections chez les patients hospitalisés au CHUM.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer si l'implantation de la liste de vérification a un impact sur la qualité de l'usage des antimicrobiens (en termes de *Length Of Therapy* (LOT), durée de séjour et mortalité à 30 jours) et sur le taux de documentation des notes et interventions pharmaceutiques concernant la thérapie antimicrobienne.

II) Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective s'appuyant sur un devis quasi-expérimental de type séries chronologiques interrompues réalisée sur 16 semaines (du 29 août 2016 au 18 décembre pour la période pré-intervention et du 16 janvier au 7 mai 2017 pour la période post-intervention). L'intervention était définie comme l'implantation de la liste de vérification au sein des services disposant d'un pharmacien en clinique. Deux groupes témoins (appelés groupe pré-historique et post-historique) dont les données ont été collectées rétrospectivement (du 24 août 2015 au 11 décembre 2015 pour le groupe pré-historique et du 18 janvier 2016 au 6 mai 2016 pour le groupe post-historique) ont également été réalisés.

1. Définition de la population à l'étude

La population à l'étude était composée des patients adultes (>18 ans) hospitalisés au CHUM (Hôpitaux Notre-Dame, Hôtel-Dieu et Saint-Luc) et traités pour une infection suspectée ou avérée sur une unité de soins où exerce un pharmacien en clinique. Ces unités étaient l'urgence, la médecine interne, la cardiologie, l'hépatologie, la transplantation, l'hématologie, les grands brûlés, l'unité coronarienne et les soins intensifs.

2. Mode de sélection des sujets

La période de recrutement a duré 16 semaines. Le recrutement du groupe pré-intervention a eu lieu du 29 août 2016 au 18 décembre 2016. Une période d'implantation de la liste de vérification, durant laquelle aucun recrutement n'était effectué, s'est déroulée du 3 au 15 janvier 2017. Le recrutement du groupe post-intervention a eu lieu du 16 janvier 2017 au 7 mai 2017. Le déroulement de l'étude est schématisé en annexe B. Les patients inclus recevaient un traitement antimicrobien (antibiotique, antifongique, antiviral, antiparasitaire) par voie intraveineuse pour le traitement d'une infection sur une unité en présence d'un pharmacien depuis au moins 24 heures, afin de laisser un délai à celui-ci pour débiter la prise en charge du patient. Le pharmacien était considéré présent sur une unité du lundi au vendredi (excluant les jours fériés). Pour un patient entrant à l'hôpital le vendredi, il était considéré éligible s'il était admis, par exemple, à 16 heures le vendredi et encore hospitalisé à 16 heures le lundi (24 heures de présence pharmacien) et qu'il avait reçu 24 heures d'antimicrobiens intraveineux pendant cette période.

Les patients exclus de l'étude étaient ceux recevant uniquement des antimicrobiens intraveineux en prophylaxie en raison de leur courte durée (moins de 24 heures en contexte chirurgical) ou de leur réévaluation non nécessaire car leur durée est souvent fixe (exemple : prophylaxie pour cytomégalovirus). Les traitements d'antimicrobiens reçus pour une autre indication que pour une infection (exemple : prokinétiques) étaient également exclus de l'étude, étant donné que la liste de vérification ne concernait pas ce type de traitement. Cependant, un patient qui recevait à la fois des antimicrobiens pour une infection soupçonnée et pour une indication autre pouvait être inclus et les données concernant l'antimicrobien utilisé pour une indication autre qu'une infection étaient exclues du calcul de la DOT.

Les patients admis avant le 15 août 2016 pour la période pré-intervention et avant le 3 janvier 2017 pour la période post-intervention étaient exclus pour éviter que leurs longues durées de séjour précédant l'entrée à l'étude influencent nos paramètres d'évaluation. Les patients admis du 2 au 15 janvier 2017 inclusivement ne devaient pas avoir reçu d'antimicrobiens intraveineux pour être recrutés dans l'étude, étant donné qu'ils auraient pu être exposés à la liste durant la période d'implantation. Afin d'uniformiser le recrutement, les patients admis du 15 au 28 août et ayant reçu des antimicrobiens intraveineux ont été exclus de la période pré-intervention.

Les patients admis dans la période pré-intervention mais toujours hospitalisés le 3 janvier 2017 (correspondant au moment d'implantation de la liste de vérification) auraient pu être exposés à la liste. Ils ont donc été exclus rétrospectivement de la cohorte pré-intervention. Par souci d'uniformisation des critères d'exclusion pour les deux périodes, les patients pour qui l'hospitalisation dépassait le même délai de deux semaines après la fin de recrutement, c'est-à-dire le 21 mai 2017, étaient exclus rétrospectivement. Un patient se présentant une seconde fois au courant d'une même période (pré ou post) n'était pas considéré pour cette seconde hospitalisation afin de ne pas dupliquer ses caractéristiques.

Les données des deux groupes témoins ont été récoltées rétrospectivement avec la même méthodologie que les groupes à l'étude mais l'année précédente. Ainsi, les patients du groupe pré-historique étaient recrutés du 24 août 2015 au 11 décembre 2015. Les patients du groupe post-historique étaient recrutés du 18 janvier 2016 au 6 mai 2016. Les patients admis avant le 9 août pour la période pré-historique et avant le 3 janvier pour le post-historique étaient exclus. Les patients admis après le 9 août et après le 3 janvier ne devaient pas avoir reçu d'antimicrobiens respectivement entre le 9 et le 23 inclus pour la période pré-historique et entre le 3 et le 17 janvier inclusivement pour la période post-historique. Les patients étaient exclus s'ils étaient toujours hospitalisés après le 25 décembre pour la période pré-historique et après le 20 mai pour la période post-historique. Un patient inclus en pré-historique était exclu de la période post-historique.

Le tableau III récapitule les critères généraux d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Tableau III : Critères d'inclusion/exclusion de l'étude

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Âge \geq 18 ans - Prise d'un antimicrobien (antibiotique, antifongique, antiviral, antiparasitaire) intraveineux depuis au moins 24 heures en présence d'un pharmacien (du lundi au vendredi, excluant les jours fériés) pour le traitement d'une infection confirmée ou suspectée - Hospitalisation dans au moins un des trois sites du CHUM sur une unité de soins où un pharmacien exerce des activités cliniques depuis au moins 24 heures (du lundi au vendredi) (unités considérées : urgence, médecine interne, cardiologie, hépatologie, transplantation, hémato-oncologique, grands brûlés, unité coronarienne et soins intensifs) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise d'un antimicrobien pour une indication autre que pour une infection (ex : antibioprofylaxie prolongée ou chirurgicale, prokinétiques) - Patient hospitalisé depuis plus de 2 semaines avant le début du recrutement - Patient ayant débuté son traitement antimicrobien (IV, PO ou IM) pour une infection durant les deux semaines précédant le début du recrutement - Patient inclus toujours hospitalisé plus de 2 semaines après la fin du recrutement

3. Définition des variables

Un diagramme représentant les principales variables étudiées est présenté en annexe C. L'exposition étudiée était l'utilisation par le pharmacien en clinique d'au moins une liste de vérification laissée au dossier du patient, indépendamment de la qualité de son utilisation ou de la quantité de listes de vérification utilisées.

- Paramètres d'évaluation

Pour mesurer la consommation d'antimicrobiens, la DDD et la DOT sont fréquemment utilisées (105). La DDD est encore recommandée par l'OMS (106). Elle est toutefois inappropriée en pédiatrie et chez les insuffisants rénaux car elle sous-estime la consommation d'antimicrobiens chez ce type de patients. La DOT n'a pas ces limites mais elle ne prend pas en considération la dose et ne reflète pas la durée réelle de la thérapie. Toutefois, selon les dernières lignes directrices de l'IDSA, la DOT est la méthode à privilégier pour évaluer les programmes de gérance des antimicrobiens (16), ce qui en a fait notre paramètre primaire d'évaluation.

Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la LOT, la durée d'hospitalisation, la durée de séjour sans antimicrobiens, la mortalité intra-hospitalière toutes causes confondues à 30 jours, le nombre de notes du pharmacien (incluant celles écrites sur la liste) et le nombre d'interventions du pharmacien (incluant celles sur la liste). Ces paramètres secondaires sont aussi considérés comme des outils d'évaluation des programmes de gérance des antimicrobiens ou des indicateurs de qualité de l'usage des antibiotiques (103,105,107).

- Variables pronostiques

Les variables pronostiques propres au patient étaient l'âge, le sexe, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), les comorbidités (Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC), diabète, immunosuppression et Insuffisance Rénale Chronique (IRC)), la colonisation ou l'infection par des pathogènes résistants (ERV, BLSE, SARM, EPC), la durée de séjour aux soins intensifs et l'usage d'antibiotiques, antifongiques ou antiviraux dans les trois derniers mois. En effet, les patients âgés, obèses ou avec plusieurs comorbidités sont davantage à risque de complications lorsqu'ils contractent une infection (99–103). Pour les infections urinaires, par exemple, le sexe masculin est un facteur de risque d'un traitement plus long (112). Un passage ou une hospitalisation complète aux soins intensifs est indicatif d'un mauvais état général, ce qui pourrait nécessiter un traitement prolongé. Un usage récent d'antimicrobiens pourrait sélectionner des pathogènes résistants, rendant l'infection plus difficile à traiter avec un traitement empirique (113). La présence d'un pathogène résistant pourrait également entraîner un retard de prise en charge et nécessiter une association d'antimicrobiens, augmentant ainsi la DOT. Par exemple, une augmentation de la durée de séjour a été remarquée chez les patients avec une infection à

bacilles produisant des BLSE due à un retard dans l'initiation d'un traitement efficace (114). Les variables pronostiques propres à l'infection et susceptibles d'influencer la DOT étaient le système atteint et la durée de traitement. En effet, si l'objectif de traitement n'était pas la guérison mais une suppression de la propagation de l'infection, comme cela peut être le cas lors d'une ostéomyélite chronique, le traitement pourrait être plus long. Les traitements longs, définis comme des traitements d'une durée supérieure ou égale à 28 jours, pourraient rendre les DOT incomparables si leurs proportions différaient entre les deux groupes à l'étude. Si la prévalence d'un type d'infection différait dans les groupes, ceci pourrait avoir un impact sur les paramètres évalués, notamment la mortalité et la durée de la thérapie, par exemple pour les endocardites.

- Variables confondantes

Une variable confondante était l'implication d'un médecin microbiologiste-infectiologue dans le dossier. Sa présence pourrait soit favoriser une diminution de la DOT par son expertise, soit faire en sorte que le pharmacien néglige l'utilisation de la liste de vérification chez un patient. L'implication du CAUdAC dans le dossier pourrait être une variable confondante au même titre que l'implication du microbiologiste. Néanmoins, ce cas de figure devait être minime car les interventions du CAUdAC n'étaient réalisées que sur les unités exemptées de pharmacien clinicien.

- Variables prédictives

Les variables prédictives à l'adhésion à la liste de vérification étaient le ratio patient/pharmacien (nombre de patients sous la responsabilité du pharmacien), l'absence temporaire d'un pharmacien, la présence d'une tournée médicale ou la résistance au changement des pharmaciens. Un ratio pharmacien-patient (incluant les résidents et les étudiants en pharmacie) plus faible signifierait que le pharmacien en charge pourrait suivre ses dossiers de façon rapprochée, remplir plus de listes de vérification et ainsi améliorer la qualité et la quantité de ses interventions. Au contraire, si le pharmacien était absent ou que le ratio patient/pharmacien était élevé, le suivi pharmaceutique pourrait être moins rapproché. Ces deux situations pourraient modifier l'utilisation de la liste et donc influencer la DOT. Ces variables n'étaient pas mesurables car il n'existe aucune méthode fiable et valide pour les comptabiliser avec les ressources de

l'hôpital. La présence d'une tournée médicale au sein d'une unité devrait faciliter l'utilisation de la liste de vérification, le pharmacien ayant possiblement des informations supplémentaires à celles notées dans le dossier. Inversement, la présence d'une tournée pourrait aussi se traduire par une diminution des interventions écrites et une augmentation des interventions verbales. Cette variable n'était pas mesurée car la présence d'une tournée médicale variait sur une même unité dépendamment du médecin traitant. Aussi, bien que le département de pharmacie demandait une utilisation systématique et obligatoire de la liste de vérification (sans mesure coercitive), certains pharmaciens pourraient avoir de la difficulté à l'intégrer à leur routine et à être observant à son utilisation, pour des raisons techniques ou personnelles. Ceci pourrait impacter sur le taux d'utilisation de la liste de vérification. L'adhérence à la liste était déterminée par le nombre d'items complétés.

Toutes les variables précédemment citées sont décrites dans le dictionnaire présent en annexe D.

4. Méthode de collecte de données et déroulement de l'étude

- **Élaboration et implantation de la liste de vérification**

La liste de vérification a été élaborée par les pharmaciens du CAUdAC en début d'année 2016. Elle a été établie d'après les onze indicateurs de qualité en infectiologie (103). Deux listes de vérifications ont été créées : une pour l'évaluation initiale de la thérapie et une pour le suivi de la thérapie antimicrobienne. La liste d'évaluation initiale contenait cinq items : résultat de la culture, choix de l'antimicrobien, posologie, interactions médicamenteuses et durée prévue de la thérapie. La liste de suivi comptait sept items : choix de l'antimicrobien, posologie, pharmacocinétique, voie d'administration, effets indésirables, interactions médicamenteuses et durée prévue de la thérapie. Pour chaque item, le pharmacien clinicien pouvait choisir de cocher les réponses « oui/non » ou « adéquat/à optimiser » et pouvait rajouter certaines informations, notamment pour guider son choix ou expliquer sa décision concernant la fonction rénale ou la voie d'administration. Une partie de la liste était également dédiée aux suggestions, résumant ainsi la conduite à tenir selon le pharmacien en clinique pour la suite de la thérapie antimicrobienne du patient. Les deux listes de vérification sont disponibles en annexe A. La liste a été établie après plusieurs révisions par les pharmaciens du CAUdAC. Elle a été envoyée à de

multiples reprises aux pharmaciens en clinique avant le début de la période post-intervention afin de l'ajuster à leurs commentaires et suggestions pour qu'elle soit la plus adaptée à leur pratique clinique quotidienne. Les listes ont ensuite été présentées en réunion de département puis présentées et approuvées par le comité de pharmacologie. Concernant l'utilisation de cette liste, les pharmaciens disposaient d'un guide d'utilisation, disponible en tout temps sur le serveur commun informatique de la pharmacie (Annexe E). La liste de vérification a été implantée au même moment dans les trois sites du CHUM, le 3 janvier 2017. Une période d'adaptation de deux semaines a suivi afin de permettre aux pharmaciens de se familiariser avec l'outil.

- Recrutement des patients et collecte de données

Concernant le recrutement, les sujets potentiellement inclus étaient identifiés quotidiennement à partir de la liste du Service Centrale d'Additifs aux Solutés (SCAS) générée par le logiciel Centricity Pharmacy®, logiciel de revue d'utilisation des médicaments. Cette liste incluait tous les patients hospitalisés au CHUM recevant des antimicrobiens intraveineux. Un tri était ensuite réalisé à l'aide du logiciel AntibioKos®. Les données étaient recueillies à l'aide du dossier patient informatique Oacis® dans un fichier Excel®. Puisque l'étude constituait une évaluation de la qualité d'un nouvel outil de travail, une évaluation par le comité d'éthique de la recherche du CHUM n'était pas nécessaire mais a tout de même été effectuée pour des fins de publication. Pour la même raison, le consentement des patients n'était pas nécessaire. Les patients recrutés n'encouraient pas de risque en participant à l'étude. Les données de la collecte étaient conservées dans un fichier sécurisé par un code d'accès connu uniquement par les investigateurs. Tout document papier contenant des informations non-agrégées était conservé dans un classeur verrouillé dans le bureau du CAUdAC. Les données permettant d'identifier les patients appartiennent au CHUM et seront détruites dans les deux années suivant la fin du projet. Aucun financement pour le projet de recherche n'a été obtenu et il n'y a pas de conflit d'intérêt à déclarer.

- Suivi de l'utilisation de la liste de vérification

La liste de vérification étant une activité développée par le département de pharmacie, il était nécessaire de s'assurer de la participation active des pharmaciens au projet. Pour cela, une surveillance de l'utilisation de la liste était réalisée chaque semaine à partir du début du recrutement de la période post-intervention. Les dossiers des patients sous antimicrobiens intraveineux étaient consultés et le nombre de liste présentes dans ces dossiers était répertorié. Suite à ces résultats, des rappels généraux ou dirigés vers les unités n'utilisant pas systématiquement la liste étaient réalisés sous forme de courriels ou de rappels verbaux.

- Questionnaire de satisfaction

Une étude de satisfaction de la liste de vérification a été réalisée entre le 14 et le 29 mars 2017. Un questionnaire électronique via GoogleForm® a été élaboré et envoyé par courriel à l'ensemble des pharmaciens du CHUM exerçant dans un service clinique. Le questionnaire comportait vingt-trois questions, divisées en neuf sections. La première contenait des informations générales sur le pharmacien (secteur clinique et lieu principal d'exercice). La seconde portait sur la documentation globale des interventions pharmaceutiques au dossier médical (importance, fréquence, support de la documentation des interventions concernant la thérapie antimicrobienne). Les parties suivantes abordaient la liste de vérification : niveau d'utilisation, temps consacré à son remplissage, degrés d'utilité, qualité des items et viabilité de la liste. Une dernière partie était dédiée aux commentaires et aux suggestions d'optimisation de la liste de vérification. Deux relances ont été faites à une semaine d'intervalle.

5. Analyse des données

Une comparaison des proportions entre chaque groupe a été effectuée pour les variables suivantes : sexe, porteur de pathogène résistant (ERV, SARM, EPC, ESBL), usage antérieur d'antimicrobien(s), raison d'admission (chirurgicale ou médicale), types d'infections, maladie pulmonaire obstructive chronique, insuffisance rénale chronique, diabète et immunosuppression. Les variables d'âge et d'IMC ont été comparées par leur moyenne et leur écart-type. Afin de répondre à l'objectif principal, une régression de Poisson segmentée a été effectuée

($\alpha < 0,05$) pour les périodes pré et post-intervention en considérant la variable indépendante sous forme dichotomique (utilisation de la liste ou non). Son utilisation et son applicabilité dans le cadre d'études de type SCI ont été démontrées par plusieurs auteurs (106–108).

Puisque cette étude était prospective, il était impossible d'identifier à priori des variables temporelles confondantes. Une attention a été portée à leurs survenues lors du déroulement de l'étude (période de grippe). Si une ou plusieurs variables temporelles confondantes étaient identifiées, elles étaient incluses lors de la régression, afin de contrôler leur effet. Finalement, en ajustant les variations saisonnières, les tendances à long-terme et les variables temporelles confondantes, l'autocorrélation résiduelle était généralement minime et non problématique. Un test de Durbin-Watson a été employé pour évaluer cette autocorrélation résiduelle (118).

La même analyse a été menée pour les objectifs secondaires dont les observations étaient mesurées sous forme de taux (LOT par 1000 jours-présence). Pour les objectifs secondaires dont les observations étaient de nature dichotomique (mortalité), un test de 2 proportions a été effectué ($\alpha < 0,05$). Le logiciel Stata®, version 14,0, Texas a été utilisé pour la réalisation des statistiques.

6. Calcul de la taille d'échantillon

Peu d'études se sont concentrées sur le développement de techniques méthodologiques permettant de calculer la puissance statistique d'études de type série chronologique interrompue (118). Cependant, des auteurs ont démontré l'impact de divers facteurs sur la puissance statistique de ce type de devis. En effet, ils ont déterminé que la puissance statistique augmentait lorsque la taille d'échantillon et la taille d'effet augmentaient. Inversement, elle diminuait lorsque l'autocorrélation des variables augmentait. De plus, ils ont remarqué qu'en assurant une distribution symétrique des données entre les groupes pré et post-intervention, la puissance statistique augmentait (119). Le nombre attendu de patients était d'environ 50 par semaine.

III) Résultats

- Patients exclus

Pour la période pré-intervention, 172 patients ont été exclus. Pour la période post-intervention, 210 patients ont été exclus. Les raisons d'exclusions sont retrouvées dans le tableau IV.

Tableau IV : Raisons d'exclusions des patients pour les périodes pré et post-intervention (n (%))

Raisons d'exclusions	Pré-intervention	Post-intervention
	n (%)	n (%)
Hospitalisation depuis plus de 2 semaines avant le début du recrutement	31 (18)	9 (4)
Début du traitement antimicrobien (IV, PO ou IM) pour une infection durant les deux semaines précédant le début du recrutement	46 (27)	54 (26)
Prise d'un antimicrobien pour une indication autre que pour une infection (ex : antibioprophylaxie prolongée ou chirurgicale, prokinétiques)	22 (13)	27 (13)
Hospitalisation en cours plus de deux semaines après la fin du recrutement	73 (42)	43 (20)
Patient inclus en période pré-intervention	NA	77 (37)

NA = Non Applicable

- Caractéristiques des populations

1819 patients ont été inclus dans l'étude : 100 pour la période pré-historique, 100 pour la période post-historique, 800 pour la période pré-intervention et 819 pour la période post-intervention. Pour la période pré-intervention, la population était composée de 57,5% d'hommes et 42,5% de femmes. La moyenne d'âge des patients était de 61,3 ans avec un IMC moyen de 27,1. 31,5% des patients étaient diabétiques, 21% présentaient une IRC, 19,4% souffraient d'une MPOC et 33,5% étaient immunosupprimés. 17,5% des patients étaient admis à l'hôpital pour une raison chirurgicale. Concernant la population de la période post-intervention, 57,8% étaient des hommes et 42,2% de femmes. La moyenne d'âge était de 62 ans avec un IMC moyen de 26,9. La proportion de patients présentant un diabète, une IRC, une MPOC ou une immunosuppression

était respectivement de 29,4%, 16,6%, 18,9% et 32,8%. 21,1% des patients étaient hospitalisés pour un motif chirurgical. Les caractéristiques des populations de chaque période sont décrites dans le tableau V.

Tableau V : Caractéristiques des populations

Variable	Pré-historique[*] (n=100)	Post-historique (n=100)	Pré-intervention (n=800)	Post-intervention (n=819)
Sexe				
Féminin	44 (44,0)	43 (43,0)	340 (42,5)	346 (42,2)
Masculin	56 (56,0)	57 (57,0)	460 (57,5)	473 (57,8)
Age				
Moyenne (EC)	65,6 (15,4)	66,5 (13,1)	61,3 (17,6)	62,0 (17,4)
IMC	(n=54)	(n=57)	(n=412)	(n=414)
Moyenne (EC)	26,2 (7,1)	27,6 (7,2)	27,1 (7,1)	26,9 (6,7)
BLSE				
Oui	2 (2,0)	2 (2,0)	23 (2,9)	14 (1,7)
EPC				
Oui	2 (3,0)	0 (0,0)	30 (3,8)	8 (1,0)
ERV				
Oui	11 (11,0)	2 (2,0)	49 (6,1)	30 (3,7)
SARM				
Oui	8 (8,0)	4 (4,0)	41 (5,1)	36 (4,4)
Diabète				
Oui	40 (40,0)	32 (32,0)	252 (31,5)	241 (29,4)
IRC				
Oui	16 (16,0)	12 (12,0)	168 (21,0)	136 (16,6)
MPOC				
Oui	23 (23,0)	25 (25,0)	155 (19,4)	155 (18,9)
Immunosuppression				
Oui	33 (33,0)	36 (36,0)	268 (33,5)	269 (32,8)

**Nombre (pourcentage) sauf si indication contraire,*

BLSE = Béta-Lactamase à Spectre Étendue ; EC = écart-type ; ERV = Entérocoques Résistant à la Vancomycine ;

IRC = Insuffisance Rénale Chronique ; MPOC = Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique ;

SARM = Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline

Quelle que soit la période de l'étude, moins de 5% des patients ont reçu un antifongique ou un antiviral dans les trois mois précédents leur hospitalisation. 42% des patients ont reçu un antibiotique dans les trois derniers mois pour la période pré-historique, 42% pour la période post-historique, 45% pour la période pré-intervention et 43,8% pour la période post-intervention. Quatre caractéristiques diffèrent statistiquement entre les périodes pré et post intervention : les proportions d'EPC et d'ERV ($p=0,0002$ et $p=0,021$), la proportion de patients IRC ($p=0,024$) et la proportion de patients ayant reçu des antiviraux dans les trois derniers mois ($p=0,027$). Les autres valeurs présentées dans le tableau précédent sont toutes non statistiquement différentes entre les groupes pré et post-intervention ($p>0,05$).

- Unités de soins lors des séjours

Une large majorité des patients a débuté son séjour hospitalier par un passage aux urgences, respectivement 85%, 88%, 77,1% et 76,2% pour les périodes pré-historique, post-historique, pré-intervention et post-intervention.

Concernant les périodes historiques, les trois services les plus largement représentés sont la médecine interne (56 séjours en pré-historique et 63 séjours en post-historique), les soins intensifs (26 passages en pré-historique et 20 en post-historique) et l'hépatologie (13 séjours en pré-historique et 7 séjours en post historique). Pour les périodes d'interventions, les trois services les plus représentés sont les soins intensifs (207 passages en pré-intervention et 222 en post-intervention), la médecine interne (161 passages en pré-intervention et 150 en post-intervention) et l'hépatologie (82 séjours en pré-intervention et 73 séjours en post-intervention). L'unité de soins des grands brûlés est le service le moins représenté, toutes périodes confondues. Aucune différence significative n'est à déclarer entre les périodes pré et post-intervention ($p>0,05$) pour les unités de soins.

- Types d'infections

163 épisodes infectieux ont été retrouvés en période pré et post-historique. 1135 épisodes ont été rapportés en période pré-intervention et 1182 en période post-intervention. Les infections les plus fréquemment retrouvées sont : les infections pulmonaires, les infections de la peau et des tissus mous, les infections génito-urinaires et les infections abdominales. Les types d'infections retrouvés dans chacune des périodes de l'étude sont rassemblés dans le tableau VI.

Tableau VI : Infections, par type, pour l'ensemble des populations

	Pré-historique [*] (n=100)	Post-historique (n=100)	Pré-intervention (n=800)	Post-intervention (n=819)
Nombre total	163	163	1135	1182
d'infections				
Abdominale	17 (17,0)	12 (12,0)	123 (15,4)	137 (16,7)
Articulaire	3 (3,0)	0 (0,0)	12 (1,5)	9 (1,1)
<i>C. difficile</i>	9 (9,0)	7 (7,0)	47 (5,9)	39 (4,8)
Cardiaque	4 (4,0)	1 (1,0)	13 (1,6)	11 (1,3)
Foyer inconnu	4 (4,0)	1 (1,0)	54 (6,8)	66 (8,1)
Génito-urinaire	16 (16,0)	22 (22,0)	143 (17,8)	144 (17,6)
Grippe	0 (0,0)	6 (6,0)	11 (1,4)	48 (5,9)
Infections virales [‡]	0 (0,0)	3 (3,0)	15 (1,9)	1 (0,1)
Médiastinite	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	2 (0,2)
Neutropénie fébrile	2 (2,0)	1 (1,0)	18 (2,3)	12 (1,5)
Ophtalmique	1 (1,0)	0 (0,0)	5 (0,6)	1 (0,1)
ORL	4 (4,0)	5 (5,0)	31 (3,9)	41 (5,0)
Os	10 (10,0)	9 (9,0)	22 (2,8)	27 (3,3)
Peau et tissus mous	23 (23,0)	31 (31,0)	200 (25,0)	175 (21,4)
Prophylaxie prolongée	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	3 (0,4)
Pulmonaire	40 (40,0)	43 (43,0)	286 (35,8)	330 (40,3)
Sang	27 (27,0)	21 (21,0)	137 (17,1)	113 (13,8)
SNC	3 (3,0)	1 (1,0)	12 (1,5)	23 (2,8)

Nombre (pourcentage) sauf si indication contraire,

*La valeur indiquée pour l'ensemble des épisodes peut ne pas correspondre à la somme de chacun des épisodes car plus d'un épisode peut impliquer le même site d'infection

[‡] Regroupe herpès, infection à cytomegalovirus et zona
 ORL : Oto-Rhino-Laryngologie, SNC : Système Nerveux Central

Il apparaît une différence statistiquement significative d'infections grippales (11 vs 48 ; $p < 0,0001$) et d'infections virales autres (herpes, infections à cytomégalovirus et zona) (15 vs 1 ; $p = 0,0003$) entre les périodes pré et post-intervention. Il n'existe pas d'autres différences statistiquement significatives entre les groupes d'interventions pour les variables présentées ci-dessus ($p > 0,05$). Durant la période pré-historique, 12% des infections étaient considérées comme des infections longue durée, nécessitant un traitement d'une durée supérieure ou égale à 28 jours. 10% des infections de ce type ont été retrouvés dans la période post-historique. Les microbiologistes sont intervenus dans 29% des dossiers de la période pré-historique et 26% des dossiers de la période post-historique. Lors des périodes d'interventions, 7,5% des infections ont nécessité un traitement de longue durée dans la période pré-intervention et 6,8% dans la période post-intervention. 34,1% des dossiers de la période pré-intervention et 34,9% de ceux de la période post-intervention ont bénéficié de l'intervention des microbiologistes. Aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux périodes d'intervention pour ces variables ($p > 0,05$).

- Antimicrobiens les plus utilisés

En période pré-historique, les cinq antimicrobiens les plus prescrits étaient la pipéracilline-tazobactam (74 prescriptions), la vancomycine IV (58 prescriptions), la ciprofloxacine (26 prescriptions), le méropénem (20 prescriptions) et la céfazoline (17 prescriptions). En période post-historique, la pipéracilline-tazobactam (73 prescriptions), la vancomycine IV (36 prescriptions), la ciprofloxacine (24 prescriptions), l'azithromycine (19 prescriptions) et le méropénem (16 prescriptions) ont été les plus prescrits.

En période pré-intervention, 723 patients (90,4%) ont reçu au moins un antimicrobien à large spectre durant leur hospitalisation. Les cinq antimicrobiens les plus prescrits sont la pipéracilline-tazobactam (538 prescriptions), la vancomycine IV (289 prescriptions), le méropénem (205 prescriptions), la ciprofloxacine (189 prescriptions) et la céfazoline (117 prescriptions). En période post-intervention, 749 patients (91,5%) des patients ont reçu au moins un antimicrobien à large spectre durant leur hospitalisation. La pipéracilline-tazobactam (598 prescriptions), la vancomycine IV (263 prescriptions), la ciprofloxacine (213 prescriptions), le méropénem (175 prescriptions) et l'azithromycine (111 prescriptions) ont été les plus prescrits.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les périodes pré et post-intervention concernant le nombre de patients ayant reçu au moins un antimicrobien à large

spectre ($p=0,045$). Les classes d'antimicrobiens les plus couramment utilisées pour les périodes historiques et les périodes d'interventions sont regroupées dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII : Classes d'antimicrobiens les plus utilisées en période pré et post-historique

Antimicrobiens	Pré-historique[*] (n=100)	Post-historique (n=100)
Pénicillines [*]	74 (74,0)	70 (70,0)
Pipéracilline–tazobactam	65 (65,0)	68 (68,0)
Céphalosporines [†]	37 (37,0)	35 (35,0)
Première génération [‡]	21 (21,0)	16 (16,0)
Troisième génération [§]	16 (16,0)	19 (19,0)
Carbapénèmes	23 (23,0)	19 (19,0)
Fluoroquinolones [¶]	38 (38,0)	32 (32,0)
Aminosides ^a	2 (2,0)	4 (4,0)
Vancomycine IV	34 (34,0)	34 (34,0)
Macrolides ^b	15 (15,0)	18 (18,0)
Clindamycine	5 (5,0)	6 (6,0)
Linézolide	0 (0,0)	2 (2,0)
Métronidazole	9 (9,0)	9 (9,0)
Vancomycine PO	7 (7,0)	7 (7,0)
Caspofungine	5 (5,0)	4 (4,0)
Imidazolés ^c	7 (7,0)	4 (4,0)
Oseltamivir	0 (0,0)	7 (7,0)
Antiherpétiques ^d	4 (4,0)	6 (6,0)

IV= intraveineuse; PO= per os

* Amoxicilline, ampicilline, amoxicilline–clavulanate, cloxacilline, pénicilline G, pipéracilline–tazobactam

† Céphalosporines de 1ère ou 3ème génération : céfadroxil, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone

‡ Céfadroxil, céfazoline

§ Céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone

|| Ertapénème, méropénème

¶ Ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine

a Amikacine, gentamicine, tobramycine

b Azithromycine, clarithromycine

c Fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole

d Acyclovir, valacyclovir

Tableau VIII : Classes d'antimicrobiens les plus utilisées en période pré et post-intervention

Antimicrobiens	Pré-intervention (n=800)	Post-intervention (n=819)
Pénicillines [†]	537 (67,1)	580 (70,8)
Pipéracilline–tazobactam	501 (62,6)	549 (67,0)
Céphalosporines [‡]	257 (32,1)	235 (28,7)
Première génération [‡]	128 (16,0)	110 (13,4)
Troisième génération [§]	129 (16,1)	125 (15,3)
Carbapénèmes	212 (26,5)	186 (22,7)
Fluoroquinolones [¶]	263 (32,9)	262 (32,0)
Aminosides ^a	28 (3,5)	14 (1,7)
Vancomycine IV	247 (30,9)	234 (28,6)
Macrolides ^b	80 (10,0)	112 (13,7)
Clindamycine	42 (5,3)	56 (6,8)
Doxycycline	7 (0,9)	7 (0,9)
Linézolide	11 (1,4)	12 (1,5)
Métronidazole	75 (9,4)	80 (9,8)
Triméthoprimé–sulfaméthoxazole	28 (3,5)	24 (2,9)
Vancomycine PO	42 (5,3)	42 (5,1)
Caspofungine	47 (5,9)	31 (3,8)
Imidazoles ^c	43 (5,4)	37 (4,5)
Oseltamivir	12 (1,5)	51 (6,2)
Antiherpétiques ^d	33 (4,1)	38 (4,6)

IV= intraveineuse; PO= per os

* Amoxicilline, ampicilline, amoxicilline–clavulanate, cloxacilline, pénicilline G, pipéracilline–tazobactam

† Céphalosporines de 1ère ou 3ème génération : céfadroxil, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone

‡ Céfadroxil, céfazoline

§ Céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone

|| Ertapénème, méropénème

¶ Ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine

a Amikacine, gentamicine, tobramycine

b Azithromycine, clarithromycine

c Fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole

d Acyclovir, valacyclovir

L'utilisation des aminosides ou de la caspofungine était significativement plus importante en période pré-intervention qu'en période post-intervention (respectivement $p=0,0241$; $p=0,0497$). L'utilisation des macrolides et de l'oseltamivir était significativement plus importante en période post-intervention qu'en période pré-intervention (respectivement $p=0,022$; $p < 0,0001$).

- Gravité globale des infections et utilisation des ressources hospitalières

La gravité (hospitalisation, nombre de jours aux SI, décès dans les 30 jours) et les caractéristiques des séjours sont regroupées dans le tableau IX.

Tableau IX : Caractéristiques et gravité des séjours

	Pré-historique *	Post-historique	Pré-intervention	Post-intervention
Jours présence à l'hôpital				
Moyenne (EC)	(<i>n=100</i>) 15,8 (14,4)	(<i>n=100</i>) 15,5 (13,0)	(<i>n=800</i>) 14,7 (14,8)	(<i>n=819</i>) 14,7 (14,1)
Hospitalisation aux SI				
Oui	(<i>n=100</i>) 28 (28,0)	(<i>n=100</i>) 20 (20,0)	(<i>n=800</i>) 207 (25,9)	(<i>n=819</i>) 222 (27,0)
Durée d'hospitalisation SI				
Moyenne (EC)	(<i>n=28</i>) 9,9 (6,5)	(<i>n=20</i>) 13,2 (8,0)	(<i>n=207</i>) 10,3 (10,2)	(<i>n=222</i>) 8,5 (6,8)
Jours d'hospitalisation sans ATM				
Moyenne (EC)	(<i>n=58</i>) 7,8 (12,3)	(<i>n=53</i>) 9,0 (9,8)	(<i>n=491</i>) 7,2 (9,7)	(<i>n=499</i>) 8,0 (9,9)
Thérapie antimicrobienne pour autre indication				
Oui	(<i>n=100</i>) 19 (19,0)	(<i>n=100</i>) 14 (14,0)	(<i>n=800</i>) 211 (26,4)	(<i>n=819</i>) 188 (23,0)
Traitement ambulatoire				
Oui	(<i>n=100</i>) 43 (43,0)	(<i>n=100</i>) 39 (39,0)	(<i>n=800</i>) 336 (42,0)	(<i>n=819</i>) 358 (43,7)
Décès dans les 30 jours				
Oui	(<i>n=100</i>) 14 (14,0)	(<i>n=100</i>) 15 (15,0)	(<i>n=800</i>) 66 (8,3)	(<i>n=819</i>) 88 (10,7)

* Nombre (pourcentage) sauf si indication contraire ; ATM = antimicrobiens ; EC=écart-type ; SI = soins intensifs

La durée d'hospitalisation aux soins intensifs était significativement plus longue en période pré-intervention qu'en post-intervention (10,3 jours vs 8,5 jours ; $p=0,036$). Il n'existait pas d'autres différences statistiquement significatives entre les groupes d'interventions pour les autres variables présentées ci-dessus ($p>0,05$). Concernant l'utilisation des ressources hospitalières, le CAUdAC est intervenu dans deux dossiers de la période pré-intervention et dans un dossier de la période post intervention. Aucune intervention du CAUdAC n'a été retrouvée dans les deux groupes historiques.

- Utilisation globale des antimicrobiens

Les données concernant l'utilisation globale des antimicrobiens lors des périodes d'études historiques sont retrouvées dans le tableau X. Celles concernant les périodes d'interventions sont compilées dans le tableau XI.

Tableau X : Utilisation globale des antimicrobiens pour les périodes historiques

	Pré-historique*	Post-historique
DOT totale	<i>(n=100)</i>	<i>(n=100)</i>
Moyenne (EC)	16,5 (14,5)	17,6 (16,7)
DOT des ATM à large spectre	<i>(n=87)</i>	<i>(n=94)</i>
Moyenne (EC)	11,7 (9,3)	10,6 (10,3)
LOT	<i>(n=100)</i>	<i>(n=100)</i>
Moyenne (EC)	11,2 (8,9)	10,7 (8,6)
DOT totale par 1000 jours-présence	<i>(n=100)</i>	<i>(n=100)</i>
Moyenne (EC)	1188 (527)	1287 (719)
DOT des ATM à large spectre par 1000 jours-présence	<i>(n=87)</i>	<i>(n=94)</i>
Moyenne (EC)	819 (380)	780 (473)
LOT par 1000 jours-présence	<i>(n=100)</i>	<i>(n=100)</i>
Moyenne (EC)	823 (16)	791 (257)

* Moyenne (EC) ; ATM=antimicrobiens ; DOT=Days Of Therapy ; EC=écart-type ; LOT=Length Of Therapy

Tableau XI : Utilisation globale des antimicrobiens pour les périodes d'intervention

	Pré-intervention	Post-intervention	<i>p</i>
DOT totale	(<i>n</i> =800)	(<i>n</i> =819)	
Moyenne (EC)	16,2 (19,8)	15,6 (21,2)	<i>p</i> =0,58
DOT des ATM à large spectre	(<i>n</i> =723)	(<i>n</i> =749)	
Moyenne (EC)	11,9 (13,0)	10,7 (11,2)	<i>p</i> =0,056
LOT	(<i>n</i> =800)	(<i>n</i> =819)	
Moyenne (EC)	10,3 (9,7)	9,8 (9,3)	<i>p</i> =0,37
DOT totale par 1000 jours-présence	(<i>n</i> =800)	(<i>n</i> =819)	
Moyenne (EC)	1196 (612)	1173 (602)	<i>p</i> =0,45
DOT des ATM à large spectre par 1000 jours-présence	(<i>n</i> =723)	(<i>n</i> =749)	
Moyenne (EC)	867 (453)	805 (410)	<i>p</i>=0,006
LOT par 1000 jours-présence	(<i>n</i> =800)	(<i>n</i> =819)	
Moyenne (EC)	793 (236)	776 (253)	

Moyenne (EC) ; ATM=antimicrobiens ; DOT=Days Of Therapy ; EC=écart-type ; LOT=Length Of Therapy

L'analyse non-ajustée des DOT/1000 jours-présence est représentée sous forme de séries chronologiques interrompues dans la figure 8.

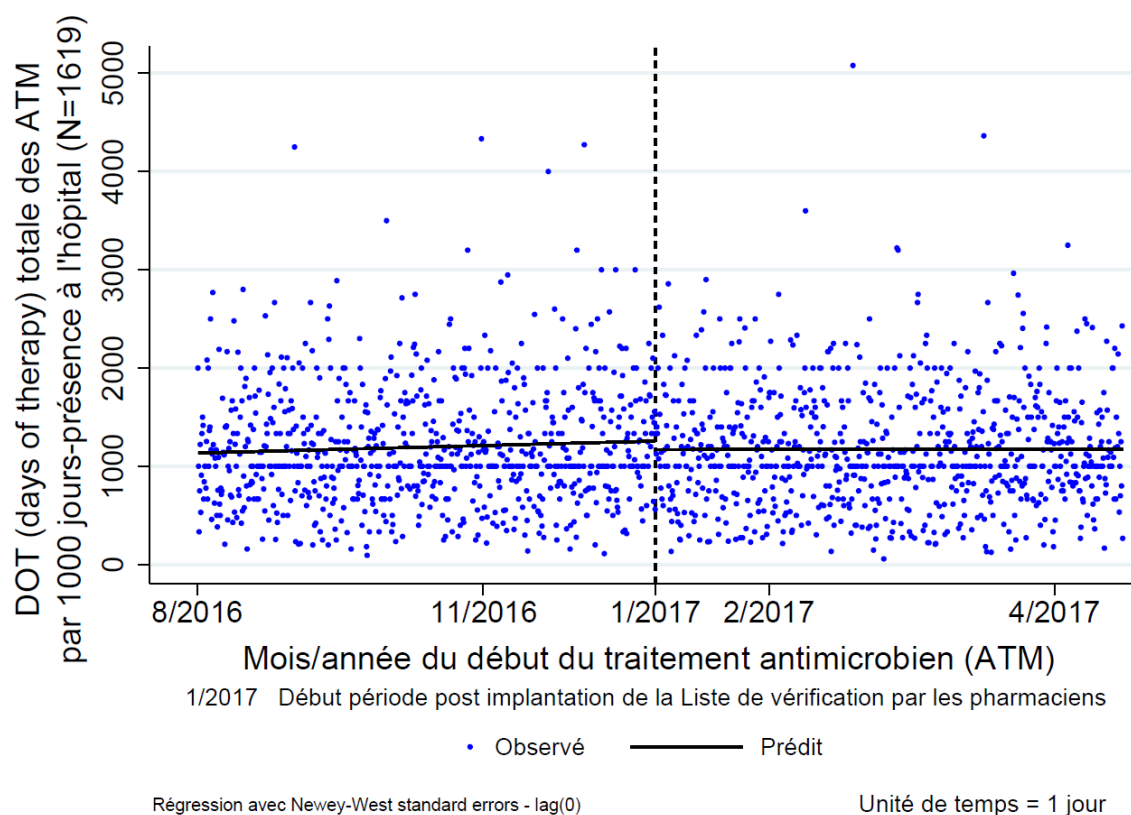


Figure 8 : DOT des antimicrobiens/1000 jours-présence à l'hôpital (ITSA)

L'analyse non-ajustée des DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours-présence est représentée sous forme de séries chronologiques interrompues dans la figure 9.

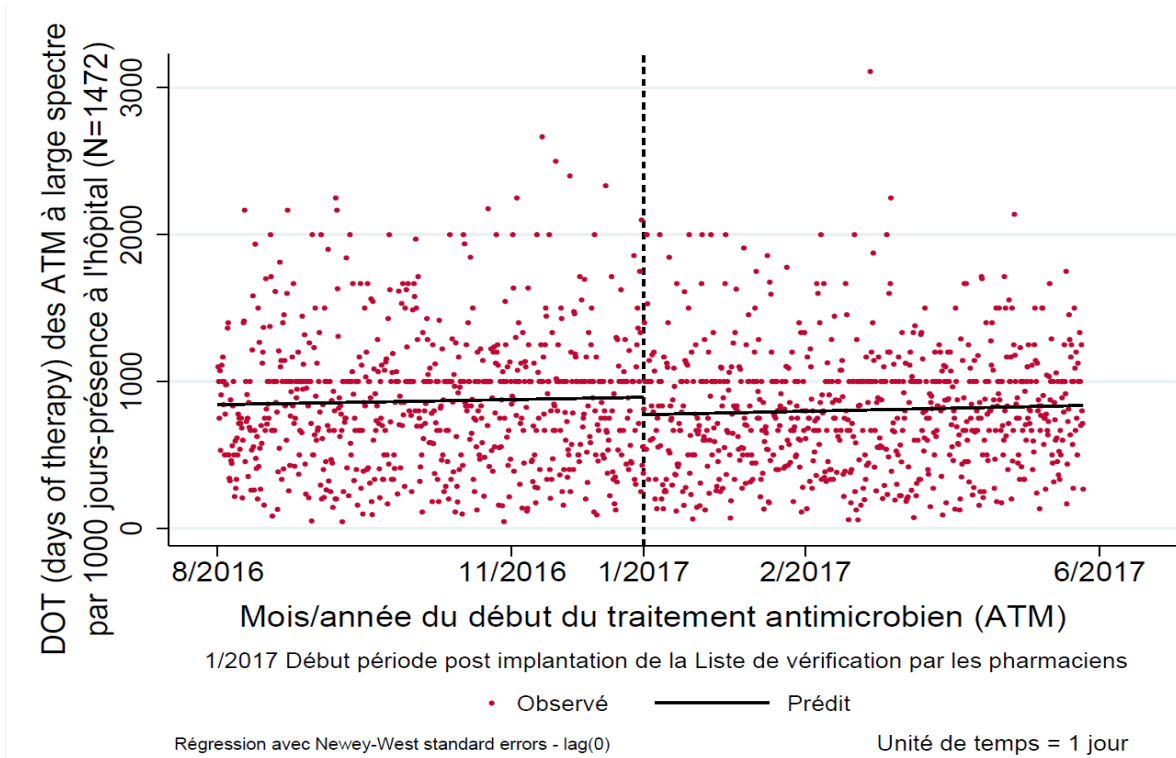


Figure 9 : DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours-présence à l'hôpital (ITSA)

L'analyse non-ajustée de la LOT/1000 jours-présence est représentée sous forme de séries chronologiques interrompues dans la figure 10.

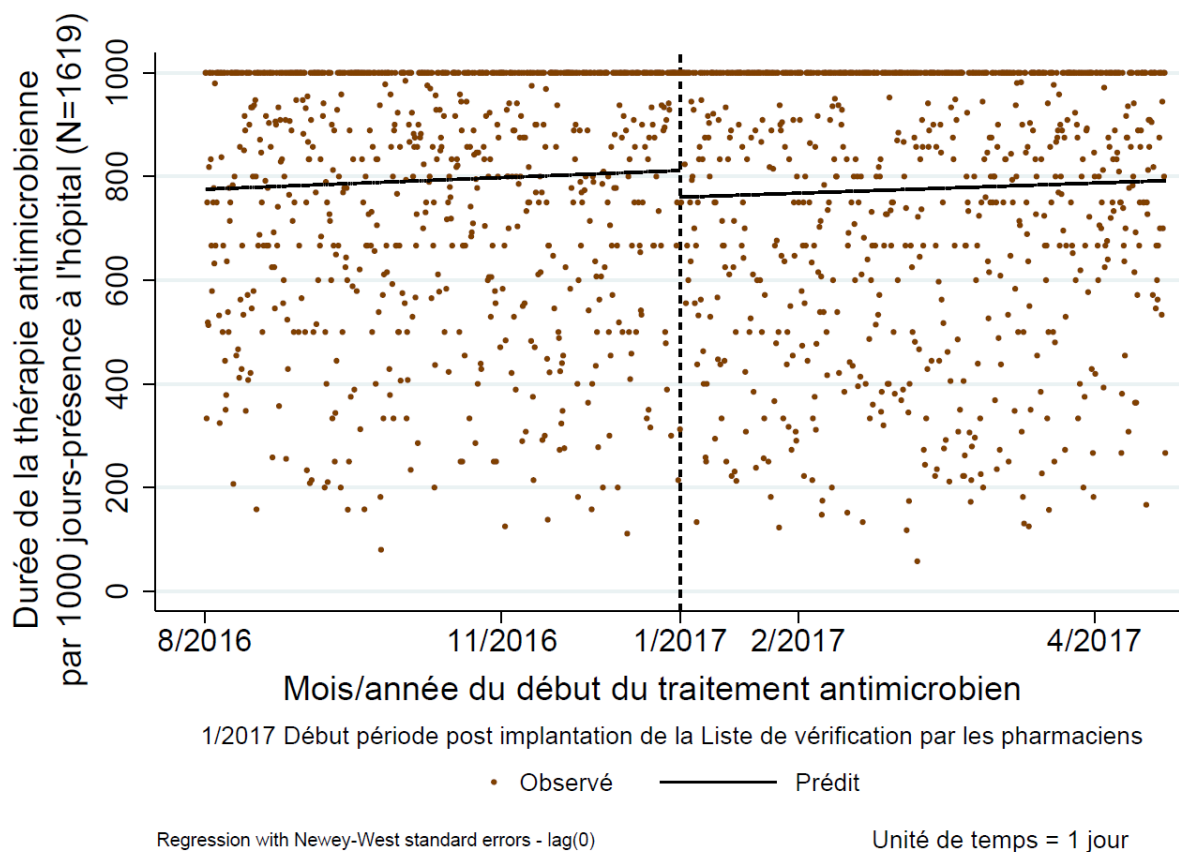


Figure 10 : LOT par 1000 jours-présence à l'hôpital (ITSA)

Les coefficients de régression β_2 lors de l'analyse non-ajustée montrent un impact significatif de la liste de vérification sur la DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours-présence et sur la LOT/1000 jours-présence. L'effet n'est pas significatif pour la DOT totale/1000 jours-présence. Ces coefficients sont présentés dans le tableau 12.

Tableau XII : Série chronologique évaluant l'effet d'une liste de vérification de la thérapie antimicrobienne par les pharmaciens du CHUM

Tendance	DOT des ATM par 1000 jours-présence	DOT des ATM à large spectre par 1000 jours-présence	LOT par 1000 jours-présence
Tendance pré-implantation (β_1)	0,15 (-0,03 à 0,33)	0,07 (-0,09 à 0,23)	0,05 (-0,03 à 0,12)
Tendance post-implantation ($\beta_1 + \beta_3$)	0,01 (-0,15 à 0,18)	0,08 (-0,05 à 0,22)	0,04 (-0,03 à 0,11)
Effet immédiat (β_2)	-87 (-206 à 31)	-118 (-209 à -28)	-51 (-99 à -4)
Tendance de l'effet dans le temps (β_3)	-0,14 (-0,39 à 0,10)	0,01 (-0,19 à 0,22)	-0,01 (-0,10 à 0,09)

Estimé ponctuel (IC95%)

- Suivi du traitement antimicrobien par les pharmaciens

Les résultats concernant l'implication du pharmacien dans les dossiers patients ainsi que le nombre de jours présence sur unité avec pharmacien sont compilés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Suivi du traitement antimicrobien par les pharmaciens

	Pré-historique [*]	Post-historique	Pré-intervention	Post-intervention
Jours présence sur unité avec pharmacien				
Moyenne (EC)	(n=100) 15,2 (14,0)	(n=100) 14,2 (11,0)	(n=800) 10,5 (11,9)	(n=819) 9,6 (10,6)
Note du pharmacien				
Oui	(n=100) 24 (24,0)	(n=100) 31 (31,0)	(n=800) 192 (24,0)	(n=819) 461 (56,3)
Nombre de notes du pharmacien au dossier				
Moyenne (EC)	(n=24) 1,4 (0,8)	(n=31) 1,5 (0,9)	(n=192) 1,6 (1,2)	(n=461) 1,5 (1,1)
Nombre d'items par note du pharmacien[†]				
Moyenne (EC)	(n=24) 2,1 (2,1)	(n=31) 2,5 (2,0)	(n=192) 2,0 (1,5)	(n=461) 6,6 (4,8)
Intervention du pharmacien				
Oui	(n=100) 35 (35,0)	(n=100) 38 (38,0)	(n=800) 275 (34,4)	(n=819) 435 (53,1)
Nombre d'interventions du pharmacien				
Moyenne (EC)	(n=35) 2,2 (1,8)	(n=38) 3,4 (3,8)	(n=275) 2,8 (2,2)	(n=435) 2,7 (2,2)
Liste accompagnée de note du pharmacien				
Ni note ni liste	--	--	--	(n=819) 358 (43,7)
Note sans liste	--	--	--	49 (6,0)
Liste ± notes	--	--	--	412 (50,3)
Nombre de listes				
Moyenne (EC)	--	--	--	(n=412) 1,3 (0,7)
1	--	--	--	330 (80,1)
2	--	--	--	62 (15,1)
3	--	--	--	11 (2,7)
Nombre d'items par liste de vérification				
Moyenne (EC)	--	--	--	(n=412) 6,8 (4,2)

* Nombre (pourcentage) sauf si indication contraire;

[†]La somme des colonnes peut ne pas correspondre au total des observations car le tableau ne rapporte pas la totalité des données

--= non-applicable

EC = Ecart type

Le nombre de patients présentant des interventions et des notes de pharmacien dans leur dossier médical a augmenté significativement entre les deux groupes d'interventions ($p < 0,0001$). Il en est de même pour le nombre d'items par note du pharmacien ($p < 0,0001$).

- Questionnaire de satisfaction

Vingt réponses ont été retournées (71%). Neuf pharmaciens travaillaient sur plusieurs structures et quatre pharmaciens étaient rattachés à différentes unités de soins. Les deux services les plus représentés étaient les soins intensifs et l'urgence, respectivement 25% et 21% (Figure 11).

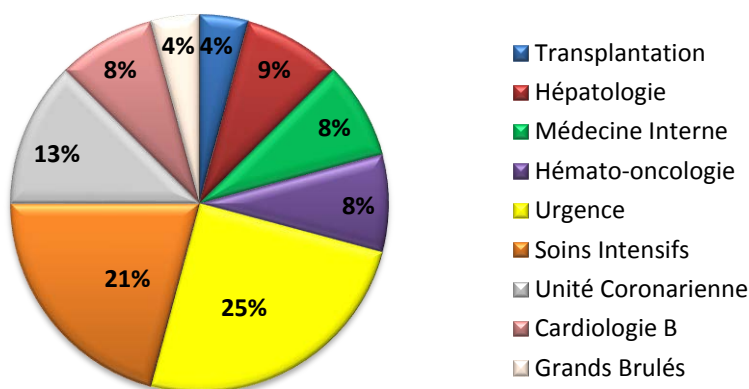


Figure 11 : Répartition des services des pharmaciens répondants (%)

90% des pharmaciens considéraient la documentation de leurs interventions comme une étape importante de leurs activités quotidiennes, voire très importante. Selon 85% des pharmaciens, leurs interventions écrites étaient appréciées par les autres professionnels de santé. Concernant la fréquence de la documentation des interventions sur la thérapie antimicrobienne, 10% des répondants évoquaient qu'ils documentaient systématiquement leurs interventions, 45% les documentaient souvent tandis que 40% avouaient les documenter peu. Les principales raisons de cette non-documentation étaient la charge de travail trop élevée (25%), les interventions verbales privilégiées (18%) et l'hospitalisation de courte durée (18%) (Figure 12).

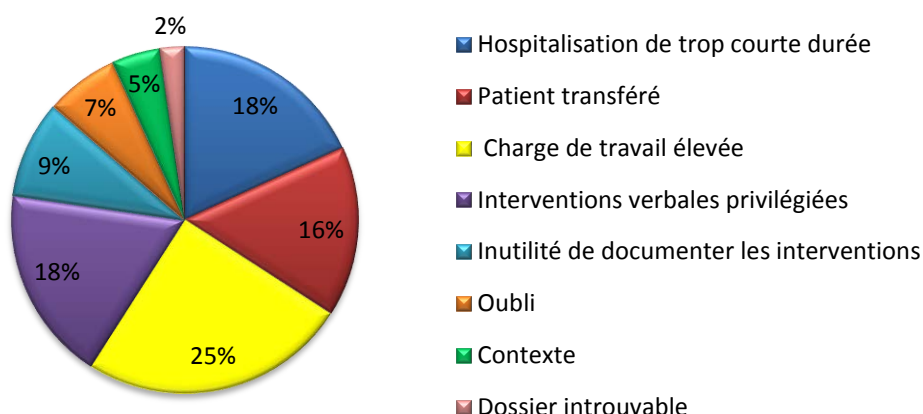


Figure 12 : Raisons de la non-documentation des interventions pharmaceutiques (%)

Au sujet de l'usage quotidien des listes de vérification, 10% des répondants l'utilisaient souvent, 50% avouaient l'utiliser pour 50% de leurs dossiers, 30% l'utilisaient peu et 10% ne l'utilisaient pas. Les principales raisons de non-utilisation de la liste étaient la charge de travail trop élevée (24%), les courtes durées d'hospitalisations (17%) et la non-efficacité de la liste selon les pharmaciens (13%) (Figure 13).

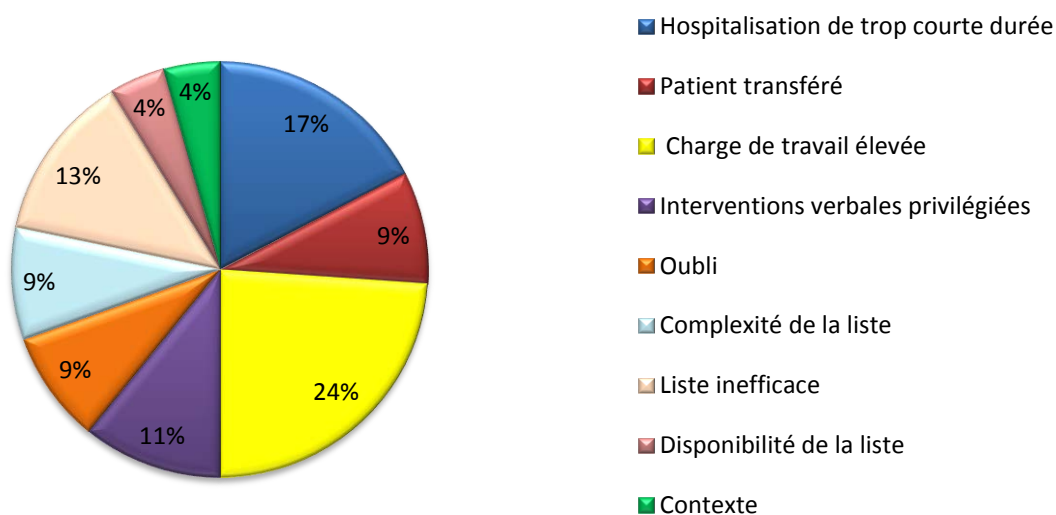


Figure 13 : Raisons de la non-utilisation de la liste (%)

Près de la moitié des pharmaciens (45%) consacrait moins de 5 minutes à la rédaction d'une note pharmaceutique sur la thérapie antimicrobienne, 35% y consacrait environ 10 minutes et 1 pharmacien y consacrait 30 minutes ou plus. Le temps nécessaire pour remplir une liste de vérification était estimé à moins de 5 minutes pour 33% des pharmaciens, 10 minutes pour 50% des pharmaciens et 30 minutes pour un pharmacien. 65% des pharmaciens évoquaient que la liste de vérification était peu pratique en termes de temps car son utilisation dédoublait le travail. La liste de vérification était considérée comme utile pour 65%, peu utile pour 20% et inutile pour 15% des pharmaciens.

Concernant les principaux commentaires retrouvés dans le sondage, plusieurs pharmaciens évoquaient le dédoublement de travail avec l'utilisation de la liste et donc l'augmentation de la charge de travail. Quelques questions persistaient sur l'utilisation de la liste pour les antimicrobiens en prophylaxie et la section « allergie » qui semblait peu claire. L'utilisation de deux listes semblait également complexe pour les utilisateurs.

IV) Discussion

Dans une volonté d'amélioration de la qualité de l'utilisation des antimicrobiens au CHUM, les pharmaciens du CAUdAC ont élaboré une liste de vérification en infectiologie utilisée par les pharmaciens en clinique. Pour répondre à la question de recherche, l'utilisation d'un devis d'étude expérimental était inadéquate. En effet, une randomisation normale ou en grappe (par établissement, par pharmacien ou par unité de soins) n'était pas possible, puisque les pharmaciens pratiquaient sur plusieurs unités ou dans plusieurs établissements du CHUM. Les pharmaciens auraient pu ainsi, volontairement ou non, améliorer leurs évaluations de la thérapie antimicrobienne pour le groupe contrôle. Pour éviter cette contamination, les deux groupes comparés ont été séparés dans le temps, rendant la randomisation impossible. Le choix s'est donc tourné vers un devis de type quasi-expérimental. Il consiste en une évaluation pré et post-intervention (l'intervention correspondant à l'implantation de la liste de vérification) avec groupe témoin de type séries chronologiques interrompues. A l'aide de plusieurs points de collectes de données avant et après l'implantation de l'intervention, la SCI a permis de conclure si

l'intervention avait un effet significatif sur le phénomène mesuré. Ce devis permet d'évaluer le niveau et la tendance de l'intervention (contrairement à une comparaison d'une moyenne pré et post intervention). Le devis a donc permis d'apprécier la variation de la tendance des observations dans le temps, afin d'estimer l'impact de l'intervention à long terme, malgré la durée relativement courte de l'étude (120).

- Caractéristiques de la population

Avec une proportion générale de 57,7% d'hommes et une moyenne d'âge de 61,7 ans, la population à l'étude (période pré et post-intervention) reflète les populations habituellement retrouvées dans les hôpitaux. L'IMC des patients en pré et post-intervention démontre une population en surpoids, en accord avec l'IMC moyen retrouvé au Canada (121). Concernant la présence de germes résistants (colonisation ou infection), nos résultats démontrent des taux plus faibles de BLSE, ERC, EPC et SARM que ceux retrouvés dans la population générale du Canada (122). Cette diminution globale peut s'expliquer par les nombreuses mesures d'hygiène et de dépistage obligatoire mises en place ces dernières années pour diminuer l'incidence des germes résistants. De plus, les proportions d'EPC (3,8% vs 1,0% ; $p=0,0002$), d'ERV (6,1% vs 3,7% ; $p=0,0021$) et de patients IRC (21,0% vs 16,6% ; $p=0,024$) sont significativement plus élevées en période pré-intervention qu'en post-intervention (respectivement $p=0,0002$, $p=0,021$). Ces différences ne semblent pas être reliées à des phénomènes saisonniers (été vs hiver) et sont engendrées par une répartition aléatoire des patients. Les populations pré et post-intervention sont donc, pour la grande majorité des variables étudiées, statistiquement non différentes et représentative des populations retrouvées habituellement dans les études.

- Types d'infections et antimicrobiens les plus utilisés

Les classes d'antimicrobiens les plus utilisées sont en corrélation avec les systèmes atteints les plus retrouvés lors de notre étude. Il existe par exemple une augmentation significative du nombre de gripes en période post-intervention (11 épisodes vs 48 épisodes ; $p<0,0001$), ce qui coïncide avec l'apparition de la période hivernale. De ce fait, il est normal que l'utilisation de l'oseltamivir soit significativement augmentée en période post-intervention (12 vs 51 ; $p<0,0001$). En revanche, les variations significatives de l'utilisation des macrolides, de la caspofungine ou des aminosides ne semblent pas être corrélées à l'apparition d'une infection

particulière. Ces changements sont probablement liés à des modifications de pratiques quotidiennes suite à l'arrivée d'un nouveau praticien ou des tensions d'approvisionnement de certaines molécules.

- Utilisation globale des antimicrobiens

Afin de standardiser les pratiques, la consommation d'antimicrobiens est exprimée sous forme de ratio de la DOT sur le nombre de jours présence à l'hôpital. Suite à l'implantation de la liste de vérification, la DOT totale par mille jours présence a diminué de façon non significative (1196 vs 1173, $p=0,45$). En revanche, la DOT des antimicrobiens à large spectre par mille jours-présence a diminué significativement, passant de 867 à 805 ($p=0,006$). Les pénicillines, et notamment la pipéracilline-tazobactam, ont été les antimicrobiens les plus largement utilisés lors de notre étude, et ce, quelle que soit la période concernée. La pipéracilline-tazobactam a été prescrite chez 62,6% des patients de la période pré-intervention et chez 67% des patients de la période post-intervention. Il est donc probable que l'intervention la plus souvent réalisée par les pharmaciens visait à diminuer le spectre des antimicrobiens, réduisant ainsi la DOT des antimicrobiens large spectre. Ce résultat est d'une grande importance car la diminution de l'utilisation des antimicrobiens à large spectre est associée à une diminution de l'apparition de résistances bactériennes (4). Lors de l'analyse non-ajustée sous forme de séries chronologiques interrompues, aucun changement significatif dans la valeur de la pente n'a été démontré, que ce soit pour la DOT totale/1000 jours-présence ou la DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours présence. La mise en place de la liste de vérification a donc entraîné une diminution de la DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours-présence mais cet effet n'a pas été intensifié dans le temps. Cela peut s'expliquer par une lassitude des pharmaciens à remplir les listes de vérification et par les mesures d'atténuation mises en place dans certaines unités (notamment l'urgence). En revanche, l'implantation de la liste de vérification a eu un effet immédiat significatif (représenté par le coefficient β_2) sur la DOT des antimicrobiens large spectre/1000 jours-présence et sur la durée de la thérapie antimicrobienne par mille jours-présence. Une analyse supplémentaire a évalué les variables, autres que la liste de vérification, pouvant impacter sur les paramètres d'évaluation primaires. Plusieurs variables reviennent significatives : les infections abdominales, l'âge et le nombre d'interventions pharmaceutiques. Ces variables ont un

impact sur la DOT totale par 1000 jours-présence et ce, indifféremment de l'utilisation de la liste de vérification : la présence d'une infection abdominale augmenterait la DOT totale par 1000 jours-présence. En revanche, l'âge avancé serait relié à une diminution de la DOT totale par 1000 jours-présence, de même pour la présence d'interventions pharmaceutiques au dossier. Ainsi, un nouveau modèle ajusté sous formes de séries chronologiques interrompues est en cours de création. Les paramètres d'évaluation secondaire comme la durée de séjour ou la mortalité à 30 jours n'ont pas diminué de façon significative suite à l'implantation de la liste de vérification. Bien qu'aucune étude à l'heure actuelle n'ait évalué l'impact (en termes de DOT) d'une liste de vérification utilisée par les pharmaciens en clinique, les résultats de notre étude se rapprochent de certains résultats publiés récemment. Par exemple, Lee *et al.* ont publié en 2014 une étude sur l'impact de l'utilisation d'une liste de vérification par le médecin résident dans une unité de médecine interne. Les résultats n'ont pas montré de diminution significative quant à la réduction de l'utilisation des antibiotiques, excepté pour la moxifloxacine (-1,9 DDD par 1000 patients-jours, [-3,8;-0,02]) (102). Dans notre étude, la moxifloxacine était considérée comme un antimicrobien large spectre. Bien que le marqueur d'évaluation de l'utilisation des antimicrobiens diffère, les résultats de l'étude de Lee coïncident sur ce point avec ceux obtenus lors de notre travail.

- Suivi de la thérapie par les pharmaciens

L'un des objectifs secondaires de l'étude était l'évaluation de l'impact de la liste de vérification sur le taux de documentations des notes pharmaceutiques au dossier médical. En période pré-intervention, le taux de documentations des notes pharmaceutiques était de 24,0%, en accord avec l'étude évaluative de la qualité de l'acte réalisée en mai 2016. L'implantation de la liste de vérification a entraîné une augmentation significative du nombre de notes (24,0% en pré-intervention vs 56,3% en post-intervention ; $p < 0,0001$) et du nombre d'interventions pharmaceutiques (34,4% vs 53,1% ; $p < 0,0001$) en période post-intervention. Parmi ces 56,3%, la liste de vérification en représente 89,4%. Il est donc important de noter que les listes de vérification ont permis de doubler le nombre de notes pharmaceutiques dans le dossier du patient. Ce résultat est d'une grande importance car un projet de loi concernant le financement à l'activité est à l'étude actuellement au Canada. En prévision de ceci, l'impact du pharmacien va probablement être réévalué. Afin de laisser une trace concrète de leur travail, les pharmaciens

devront donc documenter davantage leurs interventions. L'utilisation d'un modèle de note pré-définie sous forme de listes de vérification semble donc être un outil pertinent pour valoriser le travail du pharmacien. De plus, la qualité des notes pharmaceutiques a également été augmentée de façon significative, passant de 2,0 items par note en période pré-intervention à 6,6 items par note en période post-intervention ($p < 0,0001$). Le nombre d'items par note en période post-intervention (6,6) était corrélé au nombre d'items remplis de la liste de vérification (6,8), suggérant ainsi que la liste de vérification semble être un support adéquat pour la rédaction de notes pharmaceutiques. Il est important de noter que la liste de vérification a été établie selon les indicateurs de qualité de bon usage des antimicrobiens (103). Parmi eux on retrouve : la réalisation d'hémocultures avant le début de l'antibiothérapie, la réévaluation à 48-72 heures, l'adaptation posologique selon la fonction rénale, le suivi pharmacocinétique des aminoglycosides ou de la vancomycine, le changement de la voie intraveineuse à per os et la documentation (103). Concernant le taux d'intervention sur le changement de la voie intraveineuse à la voie orale, une augmentation significative a été notée après l'intervention ($p < 0,0001$). L'implantation de la liste de vérification a donc permis de réaliser des notes pharmaceutiques plus structurées, de réévaluer l'ensemble des éléments indispensables au bon usage des antimicrobiens et donc d'améliorer la prise en charge pharmaceutique globale de la thérapie antimicrobienne des patients hospitalisés.

- Comparaison avec les groupes historiques

La réalisation des deux groupes historiques avait pour objectif de mettre en évidence la présence ou non de l'effet Hawthorne (123). Les pharmaciens ont été mis au courant au préalable du projet, en participant notamment à la réalisation de la liste de vérification. Ils auraient pu, volontairement ou non, modifier leurs pratiques et tenter d'améliorer le suivi des patients sous antimicrobiens avant l'implantation de la liste de vérification. Cela se serait traduit par une diminution de la DOT/1000 jours-présence lors des périodes d'intervention comparativement à celle des périodes historiques. Or, aucune différence significative n'a été notée entre ces deux périodes, éliminant donc le possible effet Hawthorne qui aurait pu se produire. Cette conclusion est tout de même à moduler, du fait du petit effectif ($n=100$) des périodes historiques.

- Questionnaire de satisfaction

Le questionnaire de satisfaction a été réalisé dans le but d'améliorer l'outil mis en place et d'augmenter son taux d'utilisation. Suite à ce questionnaire, seulement 10% des pharmaciens avouent avoir rempli quotidiennement les listes de vérification, malgré une grande proportion de pharmaciens (70%) pour qui la documentation des interventions est importante. Cependant, d'après les résultats d'un projet d'évaluation de la qualité de l'acte en 2016, seulement 24,1% des notes pharmaceutiques concernant la thérapie antimicrobienne étaient réellement inscrites dans le dossier médical du patient avant l'utilisation de la liste de vérification. Suite à l'implantation de la liste, 56,3% des dossiers étudiés contenaient une note pharmaceutique sur la thérapie antimicrobienne. Une discordance importante existe donc entre les attentes des pharmaciens en clinique (importance de documenter leurs interventions) et la réalité de leurs pratiques. Les raisons principales de non-documentation de leurs interventions et de non-utilisation des listes de vérification étaient similaires (25% et 23% respectivement pour la justification « charge de travail trop élevée » et 18% et 17% respectivement pour la raison « hospitalisation de courte durée »). Ainsi, les faibles taux d'utilisation des listes ne seraient pas forcément dus à l'outil lui-même mais à de multiples facteurs liés à la pratique quotidienne des pharmaciens. Par exemple, la majorité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire exerce au sein de deux services spécifiques : les soins intensifs (25%) et l'urgence (21%). A l'urgence, les patients ont des durées d'hospitalisation relativement courtes (en général moins de 24 heures, justifiant ainsi la raison « hospitalisation de courte durée »). Par ailleurs, des mesures d'atténuation sur les unités de l'urgence des hôpitaux de Notre-Dame et Hôtel-Dieu ont eu lieu lors de l'étude. En raison d'une coupure d'effectifs de pharmaciens à la distribution, les pharmaciens de l'urgence de ces deux structures devaient pallier à ce manque de personnel en abandonnant leurs activités cliniques. Ceci a donc contribué à la raison « charge de travail élevée » des pharmaciens et pourrait donc expliquer en partie le faible taux d'utilisation des listes de vérification par les pharmaciens. Aux soins intensifs, plus de la moitié des patients ont un antimicrobien intraveineux. Ainsi, documenter une intervention ou remplir une liste de vérification pour chaque patient contribuerait à la raison « charge de travail trop élevée ». Bien que ces raisons de non-utilisation de la liste soient compréhensibles, ces résultats sont décevants. En effet, les soins intensifs et l'urgence sont deux services majoritairement représentés au cours de notre étude et la plupart des travaux

publiés à l'heure actuelle sur l'impact du pharmacien en infectiologie sont réalisées dans ces deux unités. Par exemple, Fedorenko *et al.* ont évalué le nombre de jours durant lequel l'ajustement des doses d'antimicrobiens proposés par les pharmaciens était conforme aux lignes directrices établies par l'établissement pour les patients sous dialyse en continue comparativement aux recommandations proposées par d'autres consultants (124). Les recommandations des pharmaciens étaient en accord avec les lignes directrices dans 94% des cas comparativement à 82% avec celles des néphrologues et 80% avec celles des microbiologistes-infectiologues. Une étude publiée par Sistanizad *et al.* a démontré que les interventions du pharmacien aux soins intensifs diminuaient l'émergence de résistance aux antimicrobiens. Six mois après l'instauration d'une politique de restriction de l'utilisation de carbapénèmes (entraînant une diminution de 60% de l'utilisation de cette classe), la sensibilité du *P.aeruginosa* a augmenté ($p<0,01$) (125). Concernant les urgences, Randolph *et al.* ont démontré que le suivi des cultures par un pharmacien diminuait de façon significative le taux de réadmission non planifiée à l'urgence dans les 96 heures suivant la sortie du patient (84). Une autre étude publiée par Frates *et al.* a évalué l'impact du pharmacien à l'urgence sur la conformité du traitement des pneumonies nosocomiales (126). Chez les patients admis durant les heures de service des pharmaciens, 49% des patients recevaient un traitement antibiotique empirique conforme aux recommandations locales par rapport à 25,7% en l'absence d'un pharmacien.

Suite au questionnaire, plusieurs pharmaciens ont rapporté une idée de dédoublement de travail avec l'utilisation des listes de vérification. Cette idée consistait à croire qu'il était nécessaire d'effectuer une note pharmaceutique en plus de l'utilisation de la liste. Cette confusion pourrait donc également expliquer les raisons « charge de travail élevée » et « liste inefficace ». D'après les résultats de notre étude, 57 dossiers (12,4%) de la période post-intervention contenaient des notes de pharmacien en plus des listes de vérification. Le dédoublement de travail semble donc être une fausse idée. L'hypothèse la plus probable quant à la non utilisation de la liste de vérification semble être l'inefficacité de la liste. En effet, plus de la moitié des pharmaciens (60%) n'était pas convaincue de l'intérêt des listes de vérification pour l'amélioration de l'utilisation des antimicrobiens. Il aurait été nécessaire de réaliser une formation à mi-parcours pour pallier aux éventuelles interrogations des pharmaciens cliniciens et rappeler les précédentes études ayant prouvé l'utilité des listes de vérification en infectiologie. Concernant la durée

nécessaire au remplissage d'une liste ou à la rédaction d'une note pharmaceutique, les réponses sont une nouvelle fois similaires (10 minutes au moins). Paradoxalement, plus de la moitié des pharmaciens (65%) a également répondu que l'utilisation des listes de vérification n'était pas pratique en termes de temps. Cette discordance peut probablement être reliée à la notion de dédoublement de travail que les pharmaciens ont rapporté. Concernant la satisfaction globale de l'outil mis en place, les pharmaciens sondés n'expriment pas d'avis tranché sur la question. Le questionnaire de satisfaction ayant été réalisé 3 mois après l'instauration de l'outil, les pharmaciens ne disposaient peut-être pas d'assez de recul pour répondre objectivement à la question. Le faible taux d'utilisation de la liste peut également être expliqué par un autre facteur : l'implication préalable des microbiologistes dans le dossier des patients. En effet, 34,1% des dossiers de la période pré-intervention et 34,9% de ceux de la période post-intervention ont bénéficié de l'intervention des microbiologistes. Certains pharmaciens ont fait part de la réticence générale des microbiologistes à leurs interventions dans les dossiers des patients, entraînant leurs moindres implications au sujet de la thérapie antimicrobienne. Cette opposition interprofessionnelle a donc possiblement entraîné une sous-utilisation de la liste, non liée à l'outil lui-même mais au climat de travail général.

L'intégration des listes de vérification dans la pratique a donc été difficile. Sa mise en place nécessite de l'engagement, le soutien et la mobilisation non seulement des équipes mais aussi celles des responsables. Il est bien établi que des obstacles techniques ou culturels existent pour l'utilisation de ces types d'outils (127). Concernant l'implantation de nouvelles pratiques dans le domaine de la santé, il est extrêmement difficile de standardiser certains processus à cause, notamment, des variations au sein des populations de patients. Des événements imprévus défavorables (absence imprévue d'un pharmacien), les conditions concomitantes (mesures d'atténuation à l'urgence), et d'autres facteurs humains imprévisibles (résistance importante au changement) peuvent influencer les pratiques rendant ainsi la conception et la mise en œuvre d'un nouvel outil difficile. Culturellement, l'utilisation d'outils aide-mémoire est souvent assimilée à un aveu de faiblesse, de manque de compétences ou de connaissances médicales, ce qui peut contribuer à des attitudes négatives vis à vis de ce type de ressources. En outre, les cliniciens considèrent souvent l'utilisation d'outils standardisés tels que les listes de vérification, comme une limitation de leur jugement clinique et de la prise de décision autonome. Lors des

rappels généraux et personnels réalisés par l'équipe du CAUdAC, il a été rappelé que la liste de vérification était un outil d'aide et non une charge de travail supplémentaire.

- Avantages de l'étude

L'un des avantages de notre étude est la taille de l'échantillon. En effet, avec 800 patients inclus en pré-intervention et 819 inclus en post-intervention, la puissance statistique attendue pour réaliser une SCI a été atteinte. En effet, d'après la littérature, plus le nombre d'observations situées de part et d'autre de l'intervention est important, meilleure est la puissance de l'étude. Le nombre d'observations optimal varie selon les études mais il se situe généralement entre 700 et 1000, confirmant donc la puissance suffisante de notre étude (128). La population à l'étude est diversifiée grâce aux larges critères d'inclusion et d'exclusion. De ce fait, la possibilité de généraliser les résultats à la population cible est augmentée. L'étude est prospective, ce qui a facilité la détection de facteurs autres que l'intervention pouvant influencer nos résultats et a permis d'évaluer l'implantation de la liste de vérification en contexte réel de pratique. Cela a également minimisé le risque d'omettre des patients admissibles à l'étude. Dans un modèle de séries chronologiques interrompues, l'hypothèse d'indépendance entre les observations est réalisée. Dans le cadre de notre étude, suite à la réalisation d'un test de Dubin-Watson, aucune autocorrélation n'a été mise en évidence durant nos périodes, renforçant la validité interne de notre travail. L'utilisation des groupes historiques pour les périodes pré et post-intervention a permis de tenir compte du fait que les pharmaciens, étant au courant de l'implantation de la liste de vérification et ayant participé à la confection de celle-ci, auraient pu changer leur pratique sans directement utiliser la liste de vérification au cours de l'année 2016. Le fait d'impliquer l'ensemble des pharmaciens a été une valeur ajoutée à la puissance de notre étude car à l'heure actuelle aucune publication sur l'impact d'une liste de vérification n'implique le pharmacien.

- Limites de l'étude

Cette étude possède néanmoins certaines limites. Plusieurs personnes ont participé au recueil de données introduisant ainsi un biais d'informations. Afin de pallier à ce biais et d'assurer une collecte uniforme, chaque variable a été définie précisément dans un dictionnaire. Pour la moitié des patients, une double vérification de la collecte de données a également été réalisée. De plus, l'étude s'est déroulée dans un milieu universitaire, limitant dont la validité

externe à d'autres centres primaires et secondaires (notamment pour le taux d'utilisation des antimicrobiens large spectre). Néanmoins, un programme de gérance des antimicrobiens ne s'applique pas seulement aux grands hôpitaux universitaires. Tout établissement de santé devrait être en mesure d'élaborer un programme selon les besoins du milieu. Par exemple, une étude observationnelle dans un hôpital communautaire de 554 lits a démontré qu'il est aussi possible, avec des ressources limitées en pharmacien, de maintenir un programme avec un pharmacien non-spécialisé en maladies infectieuses à temps partiel. Ce dernier était épaulé par des résidents et des étudiants en pharmacie et réalisait une tournée d'une heure avec le médecin 3 fois par semaine (129). La résistance au changement des pharmaciens a été un frein à la réalisation de l'étude. Le taux d'utilisation de la liste a difficilement atteint les 50% malgré de nombreux rappels. Ainsi, l'impact de l'intervention a probablement été sous-estimé. Dans notre étude, le choix de la variable d'évaluation de l'utilisation des antimicrobiens est discutable. En effet, afin de mesurer la consommation d'antibiotiques, la DDD est à l'heure actuelle préconisée par l'OMS (106). Elle se définit comme « la dose quotidienne moyenne pour un médicament utilisé pour son indication principale chez les patients adultes de 70 kilos ». La DDD se concentre sur les paramètres démographiques et suppose que les patients et les hôpitaux sont des entités homogènes. Cela entraîne donc une sur ou sous-estimation de l'utilisation des antimicrobiens dans des situations particulières (insuffisance rénale, population pédiatrique, combinaison d'antimicrobiens). Néanmoins, sa mesure est relativement aisée au sein des centres hospitaliers car les services pharmaceutiques disposent généralement de logiciels pouvant délivrer cette information. La DOT représente le nombre de jours durant lequel un patient reçoit au moins un antibiotique, et ce, quelle que soit la dose. Cependant, cette mesure possède aussi des limites car elle se base sur l'hypothèse que la dose d'antibiotique utilisée est adéquate. Elle ne permet pas non plus de capter l'effet de toutes les interventions permettant une bonne utilisation des antimicrobiens (conversion IV/PO ou réduction appropriée du spectre). Bien que les deux mesures aient des limites, les résultats sont souvent corrélés. Il serait néanmoins intéressant de poursuivre cette étude en utilisant la DDD comme mesure d'évaluation de la consommation d'antibiotiques et de comparer les résultats.

- Perspectives françaises

Entre 2000 et 2010, la consommation d'antibiotiques a baissé de 10,7% en France mais a augmenté de 5,9% entre 2010 et 2013 et ne cesse d'accroître. 4 patients sur 10 reçoivent un antimicrobien pendant leur séjour hospitalier. Cette surconsommation entraîne également l'apparition de résistances bactériennes. Selon l'étude BURDEN menée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) en 2014 et 2015, 12 500 décès ont été liés à une bactérie multi-résistante sur 158 000 infections (130). Depuis les années 2000, la France a mis en place plusieurs plans afin de réduire la consommation d'antibiotiques. Malgré des progrès effectués entre 2002 et 2005, la France consomme encore 30% d'antibiotiques de plus que la moyenne européenne, entraînant un surcoût de 71 millions d'euros. Concernant les consommations hospitalières, la France se situe au 7^{ème} rang européen (131). Bien que les causes de ces habitudes thérapeutiques ne soient pas encore clairement identifiées, il existe un phénomène culturel français de consommation de la santé, notamment pour les antibiotiques, à la différence des pays scandinaves ou de l'Allemagne. Pourtant, la situation française n'est pas totalement négative en termes d'antibiorésistance. En effet, alors que dans certains pays comme les Etats-Unis, la prévalence d'ERV ne cesse de croître, elle se limite à quelques phénomènes épidémiques en France. Grâce à des politiques d'hygiène (friction des mains avec des solutions hydro-alcooliques), la prévalence des SARM a été divisée par deux en 15 ans. Enfin, le nombre de cas de colites liées à *Clostridium difficile* reste relativement limité en France comparativement à d'autres pays comme les Etats-Unis. Ces taux encourageants peuvent s'expliquer par la présence importante de réseaux de surveillance de la consommation d'antibiotiques, de la résistance bactérienne ou par le développement d'indicateurs d'hygiène et de bon usage des antibiotiques. Au niveau organisationnel, le système de santé français est différent du système canadien. La notion de pharmacien en clinique est encore méconnue et les missions de ce dernier sont moins développées qu'en Amérique du Nord. Bien que le développement de la pharmacie clinique soit en plein essor à l'heure actuelle, la présence quotidienne d'un pharmacien au sein d'une unité clinique est encore rare. La réalisation de cette étude a permis de mettre en avant les difficultés à implanter un nouvel outil au sein d'un système dans lequel le rôle du pharmacien clinicien est déjà établi. La mise en œuvre d'une liste de vérification utilisée par les pharmaciens en clinique en France nécessiterait donc l'implication de l'ensemble du personnel de la pharmacie et des

unités de soins. Au CHUM, la résistance au changement a été grande, avec seulement un taux d'utilisation de 50,3% de la liste. Cette résistance au changement était générée par de multiples facteurs : réticence à l'utilisation d'un nouvel outil, peur de la réaction des autres membres de l'équipe, surcharge de travail. Si la liste de vérification s'implante dans le système français, il sera donc doublement important de réaliser de multiples rencontres pluridisciplinaires afin d'exposer les bénéfices du pharmacien et d'une liste de vérification à l'ensemble du personnel soignant. De plus, cette liste de vérification pourrait permettre d'instaurer le travail des pharmaciens cliniciens en France, en leur permettant de collaborer avec les équipes médicales à l'aide de la liste.

CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques a rapidement évolué au cours du temps et constitue un problème de santé majeur à l'échelle mondiale. L'usage abusif des antibiotiques est principalement responsable de l'émergence de résistances. Chaque année, au Canada, plus de 18 000 patients hospitalisés contractent des infections résistantes aux antimicrobiens. Pendant de nombreuses années, les progrès pharmaceutiques permettaient de répondre aux impasses thérapeutiques résultant de l'apparition de phénomènes de résistance. Aujourd'hui, le ralentissement important du développement de nouvelles molécules accroît la gravité de la situation. L'arsenal thérapeutique devenant de plus en plus limité, d'anciens antibiotiques délaissés en raison de toxicité et d'efficacité moindre sont à nouveau d'intérêt. Le 30 avril 2014, le sous-directeur général de l'OMS, Dr Keiji Fukuda a déclaré : « *A moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures, soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer* » (132). La mise en place de programme de gérance des antimicrobiens au sein des hôpitaux est donc primordiale et nécessite le développement d'outils structurés. Au travers de cette étude, l'utilisation d'une liste de vérification par les pharmaciens en clinique a démontré un impact sur l'utilisation des antimicrobiens large spectre et sur la LOT par 1000 jours-présence. De plus, elle a permis d'augmenter significativement le nombre de notes pharmaceutiques au dossier, valorisant ainsi le travail du pharmacien. Néanmoins, elle n'a pas prouvé son utilité sur la DOT totale par 1000 jours-présence ou sur la durée de séjour. L'enquête de satisfaction réalisée au courant de l'étude a fait ressortir certaines interrogations des pharmaciens au sujet de l'utilisation des listes de vérification et notamment la complexité de la mise en place des deux listes. La mise en place d'une liste de vérification étant peu coûteuse et nécessitant peu de moyens, la transposition de cette étude aux systèmes de soins français pourrait être envisageable. Elle pourrait être utilisée par les médecins ou les pharmaciens présents quotidiennement aux seins des unités de soins dans le même objectif : améliorer l'utilisation des antimicrobiens dans les hôpitaux et diminuer ainsi l'émergence de résistances.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reddy SC, Jacob JT, Varkey JB, Gaynes RP. Antibiotic use in US hospitals: quantification, quality measures and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juill 2015;13(7):843- 54.
2. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 1993;341(8844):511- 4.
3. Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review. *J Hosp Infect.* sept 2014;88(1):12- 21.
4. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* décembre 2013;13(12):1057- 98.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [Internet]. [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
6. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques - rapport_antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
7. The 10 × '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2010;50(8):1081- 3.
8. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 15 avr 2008;197(8):1079- 81.
9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* janv 2009;48(1):1- 12.
10. Circulaire - Mise en oeuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015c bc3/64dda98c0e305cc4852578b70065be3c/\\$FILE/2011-021.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015c bc3/64dda98c0e305cc4852578b70065be3c/$FILE/2011-021.pdf)
11. Antibiorésistance : l'OMS publie la liste des bactéries pour lesquelles la recherche de nouveaux antibiotiques est prioritaire [Internet]. *Le Quotidien du Médecin.* [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/02/27/antibioresistance-loms->

publie-la-liste-des-bacteries-pour-lesquelles-la-recherche-de-nouveaux-antibiotiques-est-prioritaire_845107

12. Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Cadre-antiinfectueux-200810.pdf>
13. America S for HE of, America IDS of, Society PID. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):322- 7.
14. Gunten V von, Reymond J-P, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci.* 2 févr 2007;29(3):146- 63.
15. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a Hospital-Based Antimicrobial Management Program on Clinical and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis.* 8 janv 2001;33(3):289- 95.
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2016;62(10):e51-77.
17. Hart EM, Owen H. Errors and omissions in anesthesia: a pilot study using a pilot's checklist. *Anesth Analg.* juill 2005;101(1):246- 250, table of contents.
18. Runciman W, Kluger M, Morris R, Paix A, Watterson L, Webb R. Crisis management during anaesthesia: the development of an anaesthetic crisis management manual. *Qual Saf Health Care.* juin 2005;14(3):e1.
19. Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust.* 18 oct 2004;181(8):428- 31.
20. Antibiotique : Etymologie de antibiotique [Internet]. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/etymologie/antibiotique>
21. Larousse É. Définitions : antibiotique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antibiotique/3959>
22. Levy SB. *The Antibiotic Paradox: How Miracle Drugs Are Destroying the Miracle.* Springer; 2013. 284 p.

23. Paul Ehrlich - Biographical [Internet]. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrllich-bio.html
24. Darmon P. L'homme et les microbes XVIIIe-Xxe siècle. Fayard; 1999. 409 p.
25. Scientific W. Nobel Lectures, Physiology Or Medicine, 1942-1962 [Internet]. Vol. 3. World Scientific; 1999 [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: <https://books.google.com/books>
26. Universalis E. Howard Walter Florey [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/howard-walter-florey/>
27. Selman A. Waksman - Biographical [Internet]. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/waksman-bio.html
28. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* août 2014;14(8):742- 50.
29. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *The Lancet.* 17 janv 2009;373(9659):240- 9.
30. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs | Get Smart for Healthcare | CDC [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>
31. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Uslan DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* décembre 2014;14(12):1220- 7.
32. Paudel KR, Sharma M, Das BP. Prevalence of antimicrobial chemotherapy in hospitalized patients in the department of internal medicine in a tertiary care center. 2008 [cité 4 févr 2017]; Disponible sur: <http://imsear.li.mahidol.ac.th/handle/123456789/46910>
33. Shankar PR, Pai R, Dubey AK, Upadhyay DK. Prescribing patterns in the orthopaedics outpatient department in a teaching hospital in Pokhara, western Nepal. *Kathmandu Univ Med J KUMJ.* mars 2007;5(1):16- 21.
34. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 9 janv 2014;14:13.
35. Molton JS, Tambyah PA, Ang BSP, Ling ML, Fisher DA. The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia. *Clin Infect Dis.* 5 janv 2013;56(9):1310- 8.

36. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Madr Spain*. mars 1996;12(1):9- 16.
37. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis*. mai 1988;157(5):869- 76.
38. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 19 févr 2003;289(7):885- 8.
39. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, Spurchise LS, Datta R, Miroshnik I, et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2006;43(8):971- 8.
40. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. oct 2008;29 Suppl 1:S62-80.
41. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA*. 12 mars 2008;299(10):1149- 57.
42. The State of the World's Antibiotics, 2015 [Internet]. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP). [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015
43. Canada PHA of. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System Report 2016 [Internet]. 2016 [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-report-2016.html>
44. Denisuik A, Simner P, Tailor F, Adam H, Lagace-Wiens P, Mulvey M, et al. Dramatic Increase in the Prevalence of ESBL-Producing *Escherichia coli* in Canadian Hospitals over a 5-year Period. In: 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 9–12 [Internet]. 2012 [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.canr.com/posters/ICAAC2012/AD.ESBL.ICAAC.2012.PDF%20\[FINAL\].pdf](http://www.canr.com/posters/ICAAC2012/AD.ESBL.ICAAC.2012.PDF%20[FINAL].pdf)
45. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 12 janv 2009;53(12):5046- 54.

46. OMS | Résistance aux antimicrobiens [Internet]. WHO. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/>
47. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2005;26(2):166- 74.
48. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med.* 28 janv 2002;162(2):185- 90.
49. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable Hospital Cost and Length of Stay Associated with Health Care-Associated Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 2010;54(1):109- 15.
50. Larousse É. Définitions : surinfection - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/surinfection/75747>
51. Alvarez C, Ramos JM, San Juan R, Lumbreras C, Aguado JM. [Risk of superinfection related to antibiotic use. Are all antibiotics the same?]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* mars 2005;18(1):39- 44.
52. DePestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection. *J Pharm Pract.* oct 2013;26(5):464.
53. Kunin CM, Chambers S. Responsibility of the infectious disease community for optimal use of antibiotics: views of the membership of the Infectious Diseases Society of America. *Rev Infect Dis.* août 1985;7(4):547- 59.
54. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2004;38(5):646- 8.
55. See I, Mu Y, Cohen J, Beldavs ZG, Winston LG, Dumyati G, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2014;58(10):1394- 400.
56. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2005;49(2):760- 6.

57. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis.* déc 1983;5(6):1033- 48.
58. Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance [Internet]. 2014 [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: http://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html
59. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother.* mars 2009;63(3):568- 74.
60. Jeon JH, Kim K, Han WD, Song SH, Park KU, Rhee JE, et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2012;56(6):3043- 6.
61. Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, Mori M, Pfaller M. Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control.* oct 1988;16(5):185- 92.
62. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* avr 1997;18(4):275- 91.
63. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2007;44(2):159- 77.
64. Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control - SpecificStAntimicrob.aspx [Internet]. [cité 19 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/SpecificStAntimicrob.aspx>
65. Guidelines for antimicrobial utilization in health care facilities. *Can J Infect Dis.* 1990;1(2):64- 70.
66. Accréditation Canada. Livret sur les Pratiques organisationnelles requises 2014 [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: https://accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2014-fr_0.pdf
67. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using

- a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* sept 2008;62(3):608- 16.
68. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2009;53(5):1983- 6.
 69. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* juill 2014;69(7):1748- 54.
 70. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, et al. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* avr 2012;33(4):374- 80.
 71. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2003;24(9):699- 706.
 72. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control.* août 2012;40(6):526- 9.
 73. Ellingsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* avr 2012;33(4):354- 61.
 74. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:480.
 75. Histoire de la pharmacie hospitalière au Québec.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/lapes/histoire/histoire-de-la-pharmacie-hospitaliere-au-quebec/6448.pdf>
 76. Ordre des pharmaciens du Québec - Pharmacien en établissements de santé - OPQ [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/le-pharmacien/pharmacien-en-etablissements-de-sante/#soins-pharmaceutiques>
 77. Mission, vision et valeurs [Internet]. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. 2014 [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.apesquebec.org/lapes/mission>

78. The role of the pharmacist in the health care system.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2995e/h2995e.pdf>
79. Ordre des pharmaciens du Québec [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://guide.standards.opq.org/guides/proceder-a-la-collecte-des-renseignements>
80. Dickerson LM, Mainous AG, Carek PJ. The pharmacist's role in promoting optimal antimicrobial use. *Pharmacotherapy*. juin 2000;20(6):711- 23.
81. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm*. déc 2014;36(6):1101- 14.
82. Shen J, Sun Q, Zhou X, Wei Y, Qi Y, Zhu J, et al. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital. *Int J Clin Pharm*. déc 2011;33(6):929- 33.
83. Yen Y-H, Chen H-Y, Wuan-Jin L, Lin Y-M, Shen WC, Cheng K-J. Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan. *Int J Clin Pharmacol Ther*. févr 2012;50(2):136- 41.
84. Randolph TC, Parker A, Meyer L, Zeina R. Effect of a pharmacist-managed culture review process on antimicrobial therapy in an emergency department. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mai 2011;68(10):916- 9.
85. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health Syst Pharm*. 15 juin 2013;70(12):1065- 9.
86. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm*. avr 2012;34(2):290- 4.
87. Lin Y-S, Lin I-F, Yen Y-F, Lin P-C, Shiu Y-C, Hu H-Y, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control*. nov 2013;41(11):1069- 72.
88. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope D a. I, Jacklin A, Holmes A, Antimicrobial Stewardship Group of Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Health Care Associated Infections (ASG-ARHAI). The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother*. nov 2013;68(11):2675- 81.
89. Dresser L, Nelson S. Practice Spotlight: Pharmacists in an Antimicrobial Stewardship Program. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(4):328- 9.

90. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm.* 1 sept 2012;69(17):1500- 8.
91. Carreno JJ, Kenney RM, Bloome M, McDonnell J, Rodriguez J, Weinmann A, et al. Evaluation of pharmacy generalists performing antimicrobial stewardship services. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 août 2015;72(15):1298- 303.
92. Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ.* 18 mars 2000;320(7237):745- 9.
93. Check list.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/check_list_document_accompagnement.pdf
94. Biccard BM, Rodseth R, Cronje L, Agaba P, Chikumba E, Du Toit L, et al. A meta-analysis of the efficacy of preoperative surgical safety checklists to improve perioperative outcomes. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 9 mai 2016;106(6).
95. Cadman V. The impact of surgical safety checklists on theatre departments: a critical review of the literature. *J Perioper Pract.* avr 2016;26(4):62- 71.
96. Lingard L, Regehr G, Orser B, et al. Evaluation of a preoperative checklist and team briefing among surgeons, nurses, and anesthesiologists to reduce failures in communication. *Arch Surg.* 1 janv 2008;143(1):12- 7.
97. Katheria A, Rich W, Finer N. Development of a strategic process using checklists to facilitate team preparation and improve communication during neonatal resuscitation. *Resuscitation.* nov 2013;84(11):1552- 7.
98. DeMauro SB, Douglas E, Karp K, Schmidt B, Patel J, Kronberger A, et al. Improving delivery room management for very preterm infants. *Pediatrics.* oct 2013;132(4):e1018-1025.
99. Diaz-Montes TP, Cobb L, Ibeanu OA, Njoku P, Gerardi MA. Introduction of checklists at daily progress notes improves patient care among the gynecological oncology service. *J Patient Saf.* déc 2012;8(4):189- 93.
100. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med.* décembre 2006;355(26):2725- 32.
101. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, Singer BD, Szleifer I, Amaral LAN, et al. Prompting Physicians to Address a Daily Checklist and Process of Care and Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2011;184(6):680- 6.

102. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic Self-stewardship: Trainee-Led Structured Antibiotic Time-outs to Improve Antimicrobial Use. *Ann Intern Med.* 18 nov 2014;161(10_Supplement):S53- 8.
103. van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):281- 91.
104. Effect of a Comprehensive Surgical Safety System on Patient Outcomes - SQAN-Teamwork-Communication-Workshop-June-7-8-De-Vries.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://bcpsqc.ca/documents/2012/12/SQAN-Teamwork-Communication-Workshop-June-7-8-De-Vries.pdf>
105. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014;6(2):101- 12.
106. Ibrahim OM, Polk RE. Benchmarking antimicrobial drug use in hospitals. *Expert Rev Anti Infect Ther.* avr 2012;10(4):445- 57.
107. Septimus E. Antimicrobial stewardship-qualitative and quantitative outcomes: the role of measurement. *Curr Infect Dis Rep.* nov 2014;16(11):433.
108. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* févr 2016;4(2):148- 58.
109. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J.* juin 2010;35(6):1209- 15.
110. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* sept 2009;23(3):535- 56.
111. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis.* juill 2006;6(7):438- 46.
112. Thirion D. Thirion's Snippets for snappy antimicrobial therapy : a concise Canadian guide 2013 [Internet]. [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: <http://catalogue.cssslaval.qc.ca/i-Record.htm?idlist=0&record=19273717124910919999>
113. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc.* févr 2011;86(2):156- 67.
114. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2008;52(3):813- 21.

115. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol.* 9 juin 2016;dyw098.
116. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ.* 2015;350:h2750.
117. Bhaskaran K, Gasparrini A, Hajat S, Smeeth L, Armstrong B. Time series regression studies in environmental epidemiology. *Int J Epidemiol.* août 2013;42(4):1187- 95.
118. Touzet S, Beissel A, Denis A, Pillet F, Gauthier-Moulinier H, Hommey S, et al. Effectiveness of a nurse educational oral feeding programme on feeding outcomes in neonates: protocol for an interrupted time series design. *BMJ Open.* 15 avr 2016;6(4):e010699.
119. Zhang F, Wagner AK, Ross-Degnan D. Simulation-based power calculation for designing interrupted time series analyses of health policy interventions. *J Clin Epidemiol.* nov 2011;64(11):1252- 61.
120. Linden A, others. A comprehensive set of postestimation measures to enrich interrupted time-series analysis. *Stata J.* 2017;17(1):73–88.
121. Indice de masse corporelle chez les adultes (IMC) [Internet]. [cité 11 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-229-x/2009001/status/abm-fra.htm>
122. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens – Rapport de 2016 [Internet]. aem. 2016 [cité 23 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/systeme-canadien-surveillance-resistance-antimicrobiens-rapport-2016.html#a4-2-3>
123. Schultz R. Manufacturing Knowledge: A History of the Hawthorne Experiments. *Hist Rev New Books.* 1 janv 1993;21(2):56- 56.
124. Fedorenko M, Lam SW, Harinstein LM, Neuner EA, Demirjian S, Bauer SR. Compliance With Institutional Antimicrobial Dosing Guidelines in Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodialysis. *J Pharm Pract.* août 2015;28(4):380- 6.
125. Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2013;12(3):503- 9.
126. DeFrates SR, Weant KA, Seamon JP, Shirakbari A, Baker SN. Emergency pharmacist impact on health care-associated pneumonia empiric therapy. *J Pharm Pract.* avr 2013;26(2):125- 30.

127. Hales BM, Pronovost PJ. The checklist--a tool for error management and performance improvement. *J Crit Care*. sept 2006;21(3):231- 5.
128. Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC Resources for review authors. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2013. Available at: <http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors>. Last accessed March 10, 2015.
129. Laible BR, Nazir J, Assimacopoulos AP, Schut J. Implementation of a pharmacist-led antimicrobial management team in a community teaching hospital: use of pharmacy residents and pharmacy students in a prospective audit and feedback approach. *J Pharm Pract*. déc 2010;23(6):531- 5.
130. Rapport Burden.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/116892/409658/version/1/file/Rapport_DMI_RATB_Burden_BAT.PDF
131. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2016 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2016 [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2016-0>
132. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. WHO. [cité 30 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>

ANNEXES

A. Liste de vérification



- HÔTEL-DIEU
 HÔPITAL NOTRE-DAME
 HÔPITAL SAINT-LUC

OBSERVATIONS MÉDICALES
(NOTES D'ÉVOLUTION)

EVALUATION PHARMACEUTIQUE DE LA THÉRAPIE ANTIMICROBIENNE INITIALE

DATE	NOTES ET SIGNATURES		
a. m. j.	<i>Thérapie(s) antimicrobiennes(s) actuelle(s) :</i>		
	<i>Diagnostic(s) au dossier :</i>		
	CULTURES		
	Antimicrobiens débutés après la prise de culture		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> S/O <input type="checkbox"/>
	CHOIX DE L'ANTIMICROBIEN		
	Allergie		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Facteurs de risque de résistance		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Choix conforme aux lignes directrices et au contexte clinique		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	POSOLOGIE	Fonction rénale :	Fonction hépatique : Adéquat <input type="checkbox"/> À optimiser <input type="checkbox"/>
		Poids :	
	INTERACTION(S) MÉDICAMENTEUSE(S)		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	DURÉE PRÉVUE	Oui <input type="checkbox"/> S/O <input type="checkbox"/>	Durée proposée :
	SUGGESTIONS DE LA PHARMACIE		
			<i>Signature :</i>

26002 Avril 2010

OBSERVATIONS MÉDICALES



- HÔTEL-DIEU
- HÔPITAL NOTRE-DAME
- HÔPITAL SAINT-LUC

OBSERVATIONS MÉDICALES
(NOTES D'ÉVOLUTION)

**SUIVI PHARMACEUTIQUE DE
LA THÉRAPIE ANTIMICROBIENNE**

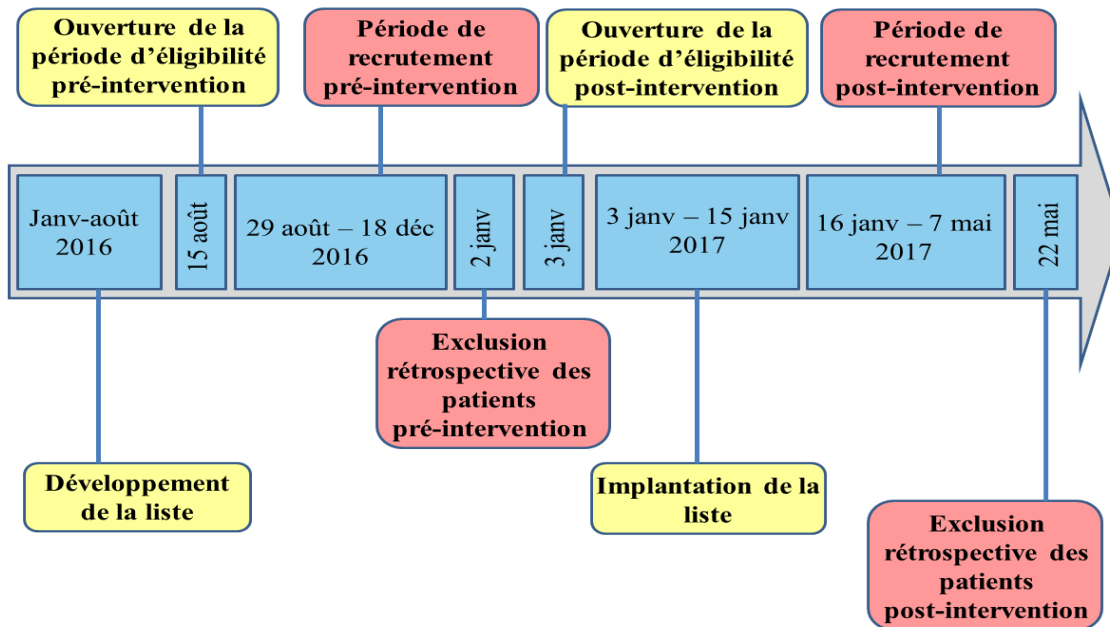
DATE	NOTES ET SIGNATURES
a. m. j.	<i>Thérapie(s) antimicrobiennes(s) actuelle(s) :</i>
	<i>Diagnostic(s) au dossier :</i>
	CHOIX DE L'ANTIMICROBIEN
	Spectre d'activité adapté Cultures : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> S/O <input type="checkbox"/>
	POSOLOGIE Fonction rénale : Fonction hépatique : Adéquat <input type="checkbox"/> À optimiser <input type="checkbox"/>
	Poids :
	PHARMACOCINÉTIQUE Pic : Cible visée : Adéquat <input type="checkbox"/> À optimiser <input type="checkbox"/>
	Creux: S/O <input type="checkbox"/>
	VOIE D'ADMINISTRATION GB : T° : Adéquat <input type="checkbox"/> À optimiser <input type="checkbox"/>
	Po possible: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	EFFETS INDÉSIRABLES Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	INTERACTION(S) MÉDICAMENTEUSE(S) Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	DURÉE PRÉVUE Oui <input type="checkbox"/> S/O <input type="checkbox"/> Durée proposée :
	<i>SUGGESTIONS DE LA PHARMACIE</i>
	<i>Signature :</i>

20002 Avril 2010

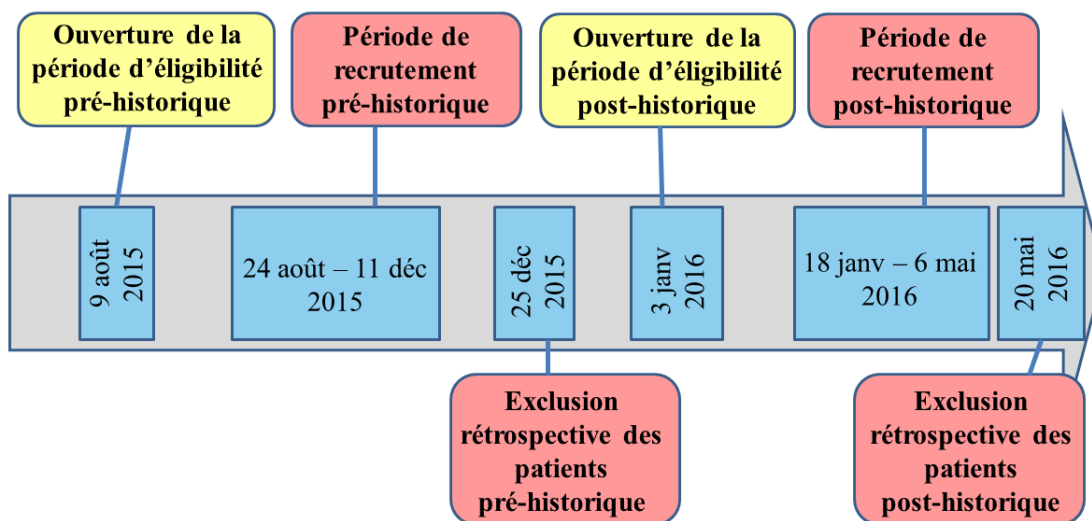
OBSERVATIONS MÉDICALES

B. Déroulement de l'étude

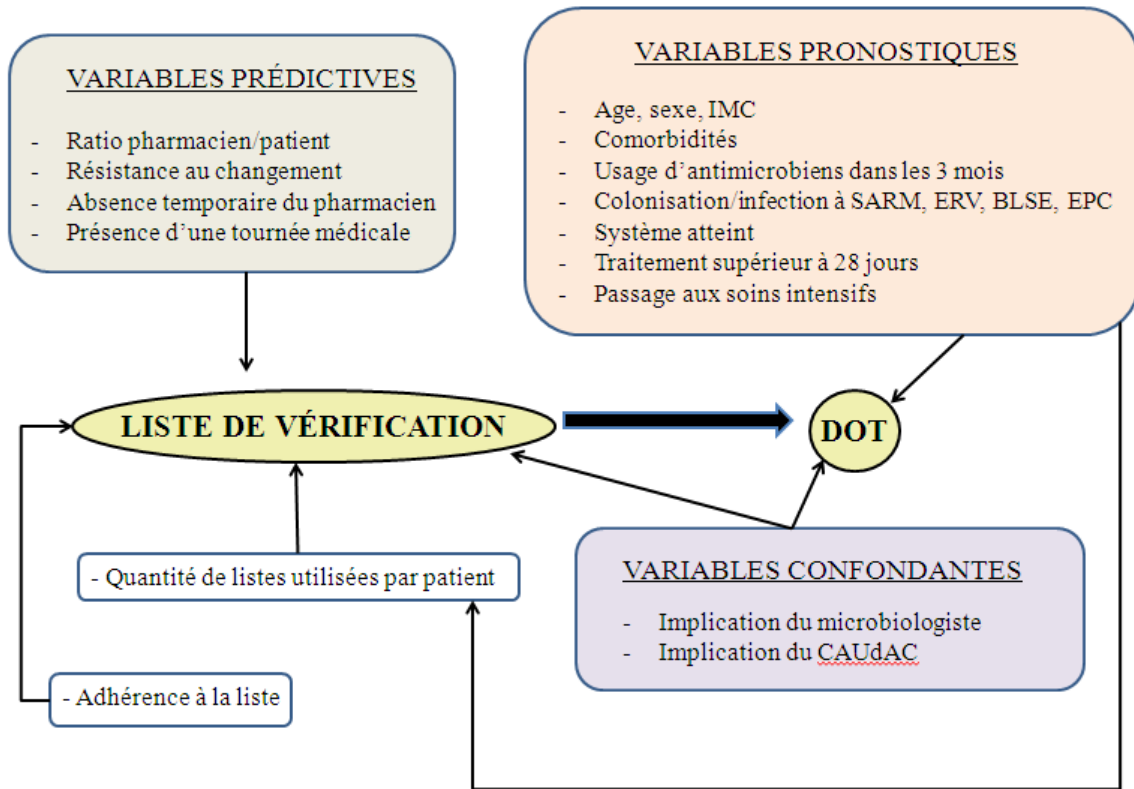
a) Groupes à l'étude



b) Groupes témoins



C. Diagramme causal



D. Définition des paramètres

Nom du paramètre	Description	Méthode de collecte
Exposition		
Utilisation de la liste de vérification	Présence dans le dossier d'une liste de vérification	Dossier patient (Échelle dichotomique)
Paramètre principal		
DOT (<i>Days of Therapy</i>)	Nombre de jours d'administration de tout antimicrobien spécifique pour une infection suspectée ou avérée	Logiciel de la pharmacie et dossier patient (Échelle continue)
Paramètres secondaires		
LOT (<i>Length of therapy</i>)	Nombre de jours où au moins un antimicrobien a été administré	Logiciel de la pharmacie et dossier patient (Échelle continue)
Durée d'hospitalisation	Nombre de jours d'hospitalisation	
Durée de séjour sans antimicrobiens	Durée d'hospitalisation - LOT	
DOT des antimicrobiens à large spectre	<i>DOT</i> spécifique à - amphotéricine B, - ceftriaxone, ceftazidime, céfépime, céfixime, céfotaxime, ceftolozane-tazobactam - méropénème, imipénème, ertapénème - linézolide - ciprofloxacine, moxifloxacine,	

	lévofloxacine - pipéracilline/tazobactam, - posaconazole - vancomycine IV	
Mortalité toute cause à 30 jours	Décès confirmé dans les 30 jours suivant le début de l'hospitalisation si patient toujours hospitalisé	Dossier patient (Échelle dichotomique)
Nombre de notes du pharmacien	Nombre de notes d'évolution où la thérapie antimicrobienne est abordée (inclus les listes de vérification pour la période post-intervention)	Dossier patient (Échelle continue)
Nombre d'interventions du pharmacien	Nombre d'interventions du pharmacien concernant la conduite à tenir pour la thérapie antimicrobienne (inclus la partie «suggestion» de la liste de vérification)	
Nombre de listes de vérification	Nombre de listes présentes au dossier patient	
Nombre d'items de la liste	Nombre d'items de la liste remplie	
Facteurs pronostiques		
Âge	Âge du patient lors de son hospitalisation	Calculé avec la date d'entrée à l'étude (Échelle continue)
Sexe	Sexe du patient	Dossier patient (Échelle nominale)

Indice de masse corporelle (IMC)	Ratio du poids (kg) sur la taille au carré (m ²)	Valeurs au dossier patient ou au dossier de la pharmacie, selon la date la plus récente avant l'admission (Échelle continue)
Comorbidités - MPOC	Présence de diagnostic de MPOC ou d'emphysème dans le dossier à l'admission	Dossier patient (Échelle dichotomique)
Comorbidités - Diabète	Patient présentant un diagnostic de diabète de type I ou II au dossier à l'admission	
Comorbidités - Immunosuppression	Maladie hématologique active, déficit immunitaire constitutionnel, neutropénie, prise de prednisone >0,3 mg/kg x 3 semaines ou équivalent, chimiothérapie, lymphome/neutropénie, cancer actif, immunosuppresseurs anti-lymphocyte T, VIH à l'admission	
Comorbidités - Insuffisance rénale chronique	Clairance à la créatinine < 60 mL/min depuis plus de 3 mois ou condition clairement identifiée dans le dossier patient par le médecin à l'admission	
Usage antérieur d'antimicrobiens (antiviral, antifongique, antibiotique)	Usage d'un antimicrobien (quelquesoit la voie d'administration ou l'indication) dans les 3 mois précédant l'entrée à l'hôpital	
		Liste des médicaments à domicile du patient (Échelle dichotomique) ou BCM rempli par le pharmacien ou selon notes d'évolution

		médicales
Traitement longue durée	Durée totale de la thérapie supérieure à 28 jours	Dossier patient (Échelle dichotomique)
Colonisation ou Infection	Colonisation active à ERV, SARM, EPC et BLSE ou développement d'une infection à ERV, SARM, EPC, BLSE durant l'hospitalisation	Dossier patient (Échelle dichotomique)
Système atteint	Abdominale, articulaire, <i>C. difficile</i> , cardiaque, foyer inconnu, génito-urinaire, médiastinite, neutropénie fébrile, otorhino-laryngologique, os, peau et tissus mous, pulmonaire, ophtalmique, sang, SNC	Dossier patient et équipe traitante (Échelle nominal)
Durée séjour aux soins intensifs	Nombre de jour où le patient était à l'unité des soins intensifs	Dossier patient (Échelle continue)
Autre caractéristique des patients		
Type d'hospitalisation	Patient admis dans un service chirurgical ou médical	Dossier patient (Échelle dichotomique)
Paramètres confondants		
Microbiologiste impliqué	Implication du microbiologiste dans la thérapie antimicrobienne du patient (pour une infection donnée)	Présence d'une consultation ou d'une note d'un microbiologiste dans le dossier du patient (Échelle dichotomique)

Implication du CAUdAC	Implication d'un pharmacien du CAUdAC dans la thérapie antimicrobienne du patient (pour une infection donnée)	Présence d'une consultation ou d'une note du CAUdAC dans le dossier du patient (Échelle dichotomique)
-----------------------	---	---

E. Guide d'utilisation de la liste de vérification

Afin d'aider les pharmaciens en clinique, les résidents et étudiants en pharmacie en rotation au CHUM, un guide est développé pour faciliter une utilisation la plus uniforme possible de la liste de vérification en infectiologie dans le cadre du projet de résidence 2016-2017. Seuls les patients recevant des antimicrobiens (antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires et antiviraux) administrés par voie parentérale (voie intraveineuse ou intramusculaire) depuis plus de 24 heures, en présence d'un pharmacien seront évalués à l'aide de la liste de vérification. L'évaluation de la thérapie antimicrobienne du patient se fait en deux temps, soit une évaluation initiale qui survient < 36 heures après le début du traitement et une évaluation de suivi qui a lieu 3 à 5 jours après le début du traitement antimicrobien. Étant donné que la couverture clinique n'est pas 24h/24 et 7j/7, certaines données ne pourront pas être collectées à l'intérieur de cette fenêtre.

D'abord, pour un patient donné, une liste de vérification doit être remplie pour chaque indication pour laquelle le patient reçoit un antimicrobien parentéral (par exemple, un patient sous ciprofloxacine IV pour une infection urinaire et sous céfazoline IV pour une cellulite aura 2 listes de vérification à remplir).

- **Liste d'évaluation initiale de la thérapie antimicrobienne**

Thérapie antimicrobienne actuelle

Indiquer tous les antimicrobiens (antibiotiques, antifongiques et antiviraux, quelle que soit la voie d'administration) reçus par le patient.

Diagnostic(s) au dossier

Inscrire le ou les diagnostic(s) posé(s) par l'équipe médicale et inscrit(s) dans les notes d'évolution ou sur une feuille d'ordonnance médicale. Voici la marche à suivre suggérée pour quelques situations particulières :

- 1- Diagnostic non indiqué au dossier : inscrire "non précisé",
- 2- Plusieurs origines infectieuses suspectées : énumérer les différents foyers infectieux séparés d'un "ou",

3- Plusieurs infections en même temps requérant un traitement identique : indiquer les différentes indications (par exemple : cystite et cellulite).

Culture(s) - antimicrobiens débutés après prise de culture

Cocher “oui” si les cultures ont été faites avant de débiter la prise des antimicrobiens. Si non, cocher “non” et dans la partie blanche inscrire la possibilité de décapitation de l'échantillon.

Choix de l'antimicrobien – Allergie

Cocher “oui” ou “non” selon les antécédents du patient. Si oui, dans la partie blanche préciser le type de réaction allergique (rash, angio-oedème, diarrhée...) Ou intolérance selon le cas.

Choix de l'antimicrobien - Facteurs de risque de résistance:

Certains patients sont plus à risque de développer des infections causées par des germes résistants. Voici certains facteurs de risque :

- SARM : utilisateurs de drogues intraveineuses, colonisation SARM ou antécédent d'infection à SARM, administration d'antibiotiques dans les 8 dernières semaines, admission dans un centre hospitalier dans les 12 derniers mois,
- ERV : colonisation ERV ou antécédent d'infection à ERV

Citez les facteurs de risque de résistance du patient.

Choix de l'antimicrobien - conforme aux lignes directrices et contexte clinique

Afin de standardiser les lignes directrices auxquelles chaque pharmacien se rapporte, voici les références suggérées :

- Lignes directrices CHUM : infections urinaires, neutropénie fébrile, méningite
- IDSA : Pneumonie acquise en communauté et nosocomiale

Posologie

Les items “fonctions rénales”, ”fonctions hépatiques” et “poids” sont des éléments de réflexions pour le choix de la posologie. Pour “fonction rénale”, inscrire la valeur de la créatinine ou de la clairance à la créatinine. Pour le poids, l'inscrire s'il est disponible ou faire peser le patient si cela vous semble pertinent pour l'adaptation de la posologie. Cocher “adéquat” si la posologie prescrite est adéquate. Il est possible de justifier un ajustement qui diffère de ce qui est suggéré

dans les références. Dans ce cas, cochez la case “à optimiser” et préciser dans la partie blanche votre réflexion.

Interaction(s) médicamenteuse(s)

Cocher “oui” ou “non” la présence de tout type d’interaction médicamenteuse. Décrire le mécanisme de l’interaction et la résultante (effet additif QTc, changement de concentrations plasmatiques, variation INR, etc) dans les commentaires.

Durée prévue

Si le prescripteur indique une durée de traitement lors de la prescription initiale, il est possible de l’inscrire sur la liste. Aussi, si le diagnostic est déjà posé par l’équipe traitante, il est possible de proposer une durée de traitement selon les lignes directrices.

Suggestions

Résumer les informations de votre analyse et proposer vos suggestions pour une thérapie la plus adéquate. Si tout est conforme, inscrire “poursuivre idem”.

Le remplissage de la liste ne remplace pas vos interventions. Penser à faire vos suggestions dans les ordonnances médicales.

Penser à signer votre liste de vérification.

- **Liste de suivi pharmaceutique de la thérapie antimicrobienne**

Thérapie antimicrobienne actuelle

Indiquer tous les antimicrobiens (antibiotiques, antifongiques et antiviraux, quelle que soit la voie d’administration) que le patient reçoit.

Diagnostic(s) au dossier

Inscrire le ou les diagnostic(s) posé(s) par l’équipe médicale et inscrit(s) dans les notes d’évolution ou sur une feuille d’ordonnance médicale. Voici la marche à suivre suggérée pour quelques situations particulières :

- 1- Diagnostic non indiqué au dossier: inscrire “non précisé”,
- 2- Plusieurs origines infectieuses suspectées: énumérer les différents foyers infectieux séparés

d'un "ou",

3- Plusieurs infections en même temps requérant un traitement différent: indiquer les différentes indications (par exemple : cystite et cellulite).

Choix de l'antimicrobien - Spectre d'activité adapté aux résultats de culture

Ecrire les résultats de culture s'il y en a. Cocher "oui" s'il y a des résultats de culture, "non" si aucun résultat et "non applicable" si pas de culture réalisée.

Posologie

Les items "fonctions rénales", "fonctions hépatiques" et "poids" sont des éléments de réflexions pour le choix de la posologie. Pour le poids, l'inscrire s'il est disponible ou faire peser le patient si cela vous semble pertinent pour l'adaptation de la posologie. Cocher "adéquat" si la posologie prescrite est adéquate. Il est possible de justifier un ajustement qui diffère de ce qui est suggéré dans les références. Dans ce cas, cochez la case "à optimiser" et préciser dans la partie blanche votre réflexion.

Pharmacocinétique

Cette partie s'applique aux antimicrobiens nécessitant un suivi (glycopeptides, aminosides, azolés). Pour tous les autres, cocher S/O et passer à l'item suivant.

- pour le pic : inscrire la valeur obtenue du dernier prélèvement de C_{max} disponible
- pour le creux : inscrire la valeur du dernier prélèvement de C_{min} disponible
- cible visée : selon la note au dossier ou les données de la littérature

Si la cible visée est atteinte, cocher "adéquat". Sinon, "à optimiser" et faites vos suggestions pour la conduite à tenir dans la partie "Suggestions".

Voie d'administration

GB : noter la dernière valeur de globules blancs disponible à partir de Oacis®

T : noter la dernière valeur de température obtenue notée au dossier

Per os possible : si patient non intubé, pouvant déglutir cocher "oui", sinon "non"

Conclure par "adéquat" ou "à optimiser", et si "à optimiser", faire une suggestion dans la partie adéquate.

Interactions médicamenteuses

Cocher “oui” si présence de tout type d’interaction médicamenteuse. Décrire l’interaction médicamenteuse, son mécanisme et la résultante (effet additif QTc, changement de concentrations plasmatiques, variation INR, etc) dans la partie adéquate.

Durée prévue

Cocher “oui” si le médecin a déjà prévu une durée de thérapie. Cochez “S/O” si traitement empirique ou infection non encore documentée donc impossibilité de prévoir une durée. En proposer une, si possible, si aucune durée inscrite.

Suggestions

Résumer les informations de votre analyse et proposer vos suggestions pour une thérapie la plus adéquate. Si tout est conforme, inscrire “poursuivre idem”.

Le remplissage de la liste ne remplace pas vos interventions. Penser à faire vos suggestions dans les ordonnances médicales.

Penser à signer votre liste de vérification.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/09/2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Pauline PISTRE

Sujet : Effet d'une liste de vérification sur la thérapie antimicrobienne au Centre Hospitalier de l'Université de MontréalJury :

Président : M. Yves ARTUR, Professeur des Universités

Directeur : Mme Anita ANG, B-pharm

Co-directeur : Mr Mathieu BOULIN, MCU-PH

Juges : Mme Emmanuelle BOSCHETTI, PH

Mme Beatrice DEMORE, MCU-PH

Mr Philippe FAGNONI, MCU-PH

Vu, 18/09/17

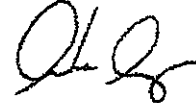
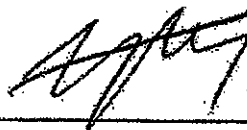
Nancy, le

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

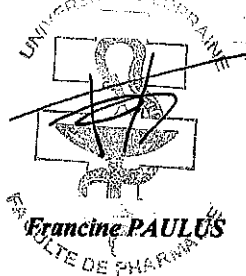
M. Yves Artur

M. Anita Ang



Vu et approuvé,


Nancy, le 18.09.2017

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

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10023