



HAL
open science

Mise en place et résultats d'une action visant à améliorer la pertinence des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique per os au CHU de Dijon

Paul Jourdan

► To cite this version:

Paul Jourdan. Mise en place et résultats d'une action visant à améliorer la pertinence des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique per os au CHU de Dijon. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297968

HAL Id: hal-03297968

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297968v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 Octobre 2019, sur un sujet dédié à :

**MISE EN PLACE ET RESULTATS D'UNE ACTION VISANT A AMELIORER LA PERTINENCE
DES PRESCRIPTIONS D'AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE PER OS AU CHU DE DIJON**

Pour obtenir le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Paul JOURDAN**

Né le **30 Janvier 1991**

Membres du Jury

Président

Madame B.DEMORE Professeur universitaire – chef de pôle PUI CHU de NANCY

Directeur

Monsieur C.BORDES Pharmacien assistant spécialiste – PUI CHU de DIJON

Juges

Madame C.NEUWIRTH Professeur universitaire – Bactériologie médicale CHU de DIJON

Monsieur P.FAGNONI Maître de conférences universitaire – PUI CHU de DIJON

Monsieur A.GOUGEARD Pharmacien assistant spécialiste – PUI CHU de DIJON

Madame C.MALBRANCHE Pharmacien PH – PUI CHU de DIJON

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

PROFESSEURS EMERITES

Chantal FINANCE

Jeffrey ATKINSON

Francine PAULUS

Max HENRY

Claude VIGNERON

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE

François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérald CATAU

Thérèse GIRARD

Jean-Claude CHEVIN

Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
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	Hématologie, Biologie cellulaire
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
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

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie

Marie SOCHA 81 Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

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

Section CNU

*

ENSEIGNANTS (suite)

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	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 ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *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 DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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

Aux membres du jury,

A ma présidente de thèse, Professeur Béatrice DEMORE,

Chef de pôle de la pharmacie à usage intérieur du CHU de Brabois, Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de présider ce jury. Soyez assurée de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Docteur Charles BORDES,

Pharmacien assistant spécialiste au CHU de Dijon.

Je ne saurais te remercier suffisamment pour toutes les fois où tu m'as aidé et supervisé dans mes travaux. Je te remercie pour ta patience en tant que formateur, pour tes conseils judicieux, pour tout ce que tu m'as appris et pour ton implication dans ce travail. C'était un plaisir et un honneur de travailler avec toi.

Aux membres de mon jury,

Au Professeur Catherine NEUWIRTH,

Chef du laboratoire de bactériologie sur le PTB du CHU de Dijon.

Votre présence honore cette thèse. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à l'évaluation de mon travail.

Au Docteur Philippe FAGNONI,

Pharmacien maître de conférences universitaire au CHU de Dijon.

Je vous remercie pour la qualité de votre encadrement durant mon internat et vos précieux conseils dans mon orientation professionnelle.

Au Docteur Charlotte MALBRANCHE,

Pharmacien praticien hospitalier au CHU de Dijon

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de m'avoir encadré durant mes deux stages successifs sur le poste des anti-infectieux.

Au Docteur Antoine GOUGEARD,

Pharmacien assistant spécialiste au CHU de Dijon.

Je te remercie pour ton accueil chaleureux au moment où nous étions co-interne et pour l'immense quantité d'informations que tu m'as fournies afin que je réalise cette thèse. N'oublions pas que c'est grâce à ton travail que je suis en mesure de faire cette présentation aujourd'hui. J'espère que ce manuscrit t'aidera à trouver de nouvelles pistes pour améliorer la qualité et l'efficacité de ton poste.

A ma famille,

A mes parents, à mon frère

Je vous remercie pour votre soutien et pour toute l'aide que vous m'avez apportée pendant ces dix années d'études. François, je te remercie de m'avoir prêté ton bureau magique qui t'a permis de réussir brillamment tes études de pharmacie. Sans cela, je ne me trouverai probablement pas là devant toi aujourd'hui. Mum, je te remercie pour les sessions de tennis endiablées, les séjours au ski extrêmement bien rentabilisés et globalement tous ces superbes moments que l'on passe ensemble en famille. Vinc, tu peux être fier de toi pour ce que tu es entrain d'accomplir. Aujourd'hui, c'est en tant que grand frère, que je te remercie pour ton exemplarité dans la vie de tous les jours et au travail. Sache que ton caractère de baroudeur imperturbable m'a beaucoup inspiré dans ma prise de décision récente de partir à l'aventure à mon tour ; donc un grand merci à toi!

A mes grands-parents, à mes grands oncles et grandes tantes

A Papi & Nanou,

Je vous remercie pour vos encouragements et tous les efforts que vous avez fait pour essayer de rester à la page durant mon parcours étudiant. Si cela peut vous rassurer, même les meilleurs s'y sont égarés.

A Amany,

Je te remercie Many pour toutes tes prières qui ont largement contribuées à la réussite de mes études depuis que j'ai attaqué le collège.

A Jean & Jacqueline,

Je vous remercie tous les deux pour ces superbes moments passés sur Saint-Cyr avec les copains ou en famille. Il faudrait que l'on se refasse une soirée découverte avec les copains pour célébrer ma thèse à l'occasion. Je vous remercie également pour votre grand soutien durant mes études.

A oncle Jean, tante Béa et les Mathiot,

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre accueil lorsque j'ai fait mes premiers pas sur Dijon et que je n'avais pas d'endroit où dormir puisque le locataire que je succédais ne voulait pas partir de mon logement. On se connaissait peu et pourtant vous m'avez accueilli les bras ouverts. Merci pour votre aide et pour ces moments très conviviaux que l'on a partagés ensemble par la suite.

Aux Clauzier et à oncle Claude,

Cela me touche beaucoup que vous soyez venu assister à ma thèse. Je vous remercie pour tous ces bons moments que l'on passe à chaque fois que l'on se voit.

Aux Robins,

Je vous remercie d'avoir fait le déplacement depuis Nantes pour venir assister à ma thèse. J'espère que ma présentation sera à la hauteur des perspectives professionnelles et des attentes de Louis. J'espère qu'elle vous sensibilisera également sur vos pratiques médicales. Je vous remercie également pour tous ces bons moments passés dans les Landes et ailleurs.

A Lorrain et Morgane,

Je vous remercie d'avoir fait le déplacement pour représenter fièrement la famille Bañuls. Merci à vous deux pour ces road trips inoubliables passés ensemble en Espagne et en Amérique du Nord. Sachez que vous serez toujours les bienvenus dans mon futur domicile dans les Antilles.

Aux autres oncles, tantes, cousins, cousines,

Je ne pourrai pas vous remercier tous individuellement. Néanmoins j'aurai une grosse pensée pour chacun d'entre vous le jour de ma thèse. Je vous remercie pour tous ces instants familiaux.

A la famille Berthier

Je vous remercie pour votre gentillesse et pour votre accueil dans votre grande famille. Je vous remercie également pour votre hospitalité et pour tous ces bons moments déjà passés ensemble. J'espère que nous continuerons à passer d'excellents moments ensemble, dans les alentours de Mâcon ou ailleurs !

A l'Ekouroy alias l'ekoukou

Je te remercie pour ta présence à mes côtés et pour tous ces instants heureux déjà passés ensemble. Je te remercie également pour tout ce que tu fais pour moi et pour ta patience exemplaire dans le cadre de ma thèse. On peut dire que c'est grâce à toi si le nombre de fautes d'orthographe est limité aujourd'hui dans ma thèse. J'ai vraiment hâte que nos nouveaux projets démarrent ! En avant les ... !

A mes amis et mes amies de la faculté,

A Florian,

Pour ton esprit de camaraderie et ton « leadership » (terme technique industriel). Je ne saurai te dire le nombre d'heures que l'on a passé ensemble durant mes études (stages en commun, salle de sport, soirées, weekend avec le groupe). Je suis content que tu aies trouvé ta voie mon ami et que tu gagneras le bif nécessaire pour réaliser toutes tes ambitions (garde-robe géante, salle de muscu privative, etc.).

A Pauline,

A ces fameuses randonnées et tous ces autres moments plus joyeux passés ensemble depuis l'époque du cartable. Je te remercie d'avoir été à la hauteur de la sœur que je n'ai jamais eue.

La distance physique ne nous aura jamais éloigné, ça ne fait aucun doute que notre amitié tiendra ; même après ma petite excursion dans les Antilles françaises.

A Corentin,

A cette époque où l'on ne se connaissait pas et où le tissage de liens en était à son balbutiement. Il nous aura fallu finalement peu de temps pour que ce lien se rigidifie (aussi rigide qu'un câble de téléphérique comme l'a annoncé un grand poète durant l'un de nos skis pharma) et que l'on devienne inséparables durant le restant de nos études. Merci mon ami pour ces superbes années passées ensemble.

A Héloïse,

Je te remercie pour le nombre incalculable de fois où tu m'as hébergé chez toi. Je laisse à Clément le privilège de t'acheter ce fameux écran plat que l'on devait t'offrir pour nous excuser de toutes les fois où l'on a été infernaux avec toi. Tu es comme une deuxième mère pour moi. Merci pour tous ces bons moments ; gros. Merci également pour *le Cune reserva* et les gambas royales.

A Clément,

Je te remercie d'exister mon ami. Tu es une source d'inspiration sans limite à mes yeux. Grosse pensée pour ces milliers d'heures à trainer ensemble et à tous ces moments de franche camaraderie.

A Clotilde,

Merci fillotte pour tous ces moments passés ensemble. J'espère que tu seras fière de ton parrain aujourd'hui.

A Olivier,

Je te remercie d'avoir fait quatre heures et demie de route pour venir me voir à Remiremont. C'est à ça que l'on reconnaît les vrais amis. Même ma famille n'est pas venue me voir! A toutes ces truites que l'on aura pêchées ensemble et à tous ces moments inoubliables durant nos études de pharma.

A David,

Merci pour tous ces grands moments passés ensemble mon poulet. Le sanctuaire du shamrock se souviendra de nos prouesses durant de nombreuses années. Je vous souhaite plein de bonheur à toi, ton épouse Tiffen et à ta petite Lise.

A Erwan,

Merci Rforce one alias le corail pour tous ces bons moments passés ensemble. Je suis très fier de pouvoir dire aux gens autour de moi que j'ai un ami hybride breton-corse que l'on surnomme le corail et qui est super sympa. Je vous souhaite plein de bonheur à toi, Juju et à votre petite Rose.

A Hexa,

Avant toute chose, n'oublions pas que dans les quenouilles il y a des grenouilles... Merci Hexa pour ces soirées technos et les entraînements de boxes. C'est un luxe de pouvoir se former aux côtés d'Hitman en personne. La morale de l'histoire, on n'a pas besoin d'être nombreux pour être heureux.

A Alex,

Au grand père Alex qui m'a donné la passion de la Science. Merci pour toute l'inspiration que tu m'as donnée et pour tous ces grands moments inoubliables passés ensemble à la faculté. Je te souhaite toute ma réussite dans tes projets à venir. Bonne chance pour les ECN !

Aux autres membres du groupe des tocards et du groupe des freds,

Je n'ai malheureusement pas le temps de tous vous remercier individuellement pour tout le bonheur que vous m'avez apporté durant mes études de pharma. Sachez que j'aurai une grande pensée, pour chacun d'entre vous, le jour de ma thèse.

A mes amis et amies de l'internat, à mes collègues,

Merci à chacun d'entre vous pour votre accueil. Il n'est pas évident de s'intégrer dans une ville quand tout le monde se connaît et pourtant vous m'avez accepté dans votre tribu ! Merci pour la bonne humeur, votre soutien infaillible et votre aide dans les moments où ça se corsait à la pharmacie (le soir ou le weekend notamment). Merci pour votre camaraderie avec ces soirées et ces virées dans le Jura ou au ski qui auront été vraiment de superbes moments. Merci pour

vosre bonne humeur contrairement à la mienne parfois. Merci Vanessa de m'avoir supporté. Je sais que c'est un sujet qui te porte à cœur les moments où je pète des câbles. A notre duo premier semestre bocage à terminer à 22h et tous les autres moments plus rigolos. Merci Jonathan pour ton aide durant mes premières gardes avec les quelques frayeurs et pour ton accueil chaleureux sur Dijon. Merci Laura et Laurine pour ce semestre aux chimios. Que de péripéties et de rebondissements, on aura bien rigolé et on se sera également bien soutenus. Ça a été un luxe pour moi de vous avoir toutes les deux en co-internes à ce moment-là. Merci Antoine pour ton accueil et pour m'avoir relevé ce loquet rouge de temps en temps. On aura passé un bon hiver 2018 en « face to face ». Merci Sébastien et Jeffrey pour vos petites blagues ; on ne s'en lasse jamais. Merci Flora pour tes cris aigus ultrasoniques et ta bonne humeur exemplaire. Merci Amélie pour ton soutien à travers les épreuves et ton accent marseillais qui revient spontanément quand tu communique un numéro de téléphone. Merci Chantale alias Chanchan pour notre complicité. Tu m'auras bien gâté pendant mes nombreux semestres sur Dijon. J'espère que tu te trouveras un interne ami des gueux tout aussi gentil que moi après mon départ. Je t'enverrai des cartes postales ! Un grand merci à tout le reste de l'équipe de la pharmacie que je n'ai pas cité en détail. Merci à vous tous !

Table des matières

INTRODUCTION.....	7
LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	9
1) Etat des lieux	9
2) Les mesures internationales.....	12
3) Les mesures Européennes.....	14
4) Les mesures nationales	15
5) Les mesures régionales	17
6) Les actions menées au CHU de DIJON.....	18
Le dispositif Amoxicilline-acide clavulanique	20
1) Rappels sur l'association amoxicilline-acide clavulanique	20
a) L'amoxicilline	20
b) L'amoxicilline-acide clavulanique ou l'AMC.....	21
c) L'amoxicilline-acide clavulanique : un antibiotique critique.....	22
2) Mise en place du dispositif	22
a) Contexte de mise en place	22
b) Aménagement du dispositif (prérequis)	23
3) Méthodologie du dispositif.....	28
a) Extraction des prescriptions	28
b) Consultation du dossier patient informatisé (DPI) et contact avec le prescripteur	28
c) Situations cliniques complexes et groupe de travail.....	28
MATERIEL ET METHODES	29
1) Objectifs.....	29
2) Schéma de l'étude.....	29
3) Critères d'inclusion.....	29
4) Critères d'exclusion.....	29
5) Recueil des données.....	29
III. RESULTATS	33
1) Population étudiée	33
2) Diagnostic initial.....	34
3) Répartition des consommations et des prescriptions en AMC	35
a) Utilisation des sachets d'AMC dans les services de médecine	36
b) Utilisation des sachets d'AMC dans les services de chirurgie	39
c) Utilisation des sachets d'AMC dans les services de réanimation soins intensifs.....	41

4) Bilan sur l'activité déployée autour du dispositif.....	45
a) Compte rendu des réunions avec les services.....	45
DISCUSSION	50
CONCLUSION	56

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des consommations en AMC en fonction de CHU en 2017	23
Figure 2 : Extrait d'une partie de la grille de pertinence.....	24
Figure 3 : Première partie du questionnaire pharmaceutique.....	25
Figure 4 : Deuxième partie du questionnaire pharmaceutique.....	26
Figure 5 : Troisième partie du questionnaire pharmaceutique.....	27
Figure 6 : Représentation graphique des indications retenues pour chaque prescription d'AMC per os.	34
Figure 7 : Pourcentage de prescriptions non pertinentes en AMC par site infectieux	34
Figure 8 : Répartition graphique des consommations en AMC per os selon la spécialité médicale.	35
Figure 9 : Répartition graphique des prescriptions en AMC per os selon la spécialité médicale.	35
Figure 10 : Quantité de sachets utilisés par service de médecine.	36
Figure 11 : Proportion de prescriptions non pertinentes sur les trois services de médecine les plus consommateurs en sachets d'AMC.	36
Figure 12 : Proportion de prescriptions non pertinentes sur les autres services de médecine.	37
Figure 13 : Taux d'acceptation des IP sur les trois services de médecine les plus consommateurs en sachets d'AMC.	37
Figure 14 : Taux d'acceptation des IP sur les autres services de médecine.	38
Figure 15 : Quantité de sachets utilisés par service dans les services de chirurgie.....	39
Figure 16 : Proportion de prescriptions non pertinentes par service de chirurgie.....	39
Figure 17 : Taux d'acceptation des IP par les services de chirurgie.	40
Figure 18 : Quantité de sachets utilisés par service de réanimation soins intensifs.....	41
Figure 19 : Proportion de prescriptions non pertinentes par service de réanimation soins intensifs	41
Figure 20 : Taux d'acceptation des IP par service de réanimation soins intensifs.....	42

Liste des tableaux

<u>Tableau I</u> : Répartition des services et des unités de médecine.....	31
<u>Tableau II</u> : Répartition des services et des unités de chirurgie.....	32
<u>Tableau III</u> : Répartition des services et des unités de réanimation soins intensifs.....	32
<u>Tableau IV</u> : Caractéristiques de la population étudiée.....	33
<u>Tableau V</u> : Analyse des prescriptions en AMC.....	44
<u>Tableau VI</u> : Evolution des consommations en sachets d'AMC sur le CHU de Dijon.....	45

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMC : Amoxicilline - acide clavulanique
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ARLIN : Agence régionale de lutte contre les infections nosocomiales
ARS : Agences régionales de santé
BFC : Bourgogne-Franche-Comté
BLSE : Bêtalactamases à spectre étendu
BMR : Bactéries multi résistantes
CAESAR : Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale
CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CCLIN : Centre de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales
CCVT : Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
CE : Commission européenne
CGFL : Centre George François Leclerc
CHU : Centre hospitalier universitaire
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
COMAI : Commissions médicales des anti-infectieux
CPIAS : Centre de prévention des infections associées aux soins
DDJ : Doses définies journalières
DGCS : Direction générale de la cohésion sociale
DGOS : Direction générale de l'offre de soins
DGS : Direction générale de la santé
DPI : Dossier patient informatisé
DSI : Direction du service informatique
EARS-Net : Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EHPAD : Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMS : Etablissement médico-social

EOH : Equipe opérationnelle d'hygiène
ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine
ES : Etablissement de santé
FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
GLASS : Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
HC : Hospitalisation complète
HGE : Hépto-gastro-entérologie
HS : Hospitalisation de semaine
HSCP : Haut comité de santé public
IAS : Infections associées aux soins
IDE : Infirmière diplômée d'état
IN : Infections nosocomiales
INVS : Institut national de veille sanitaire
IP : Intervention pharmaceutique
IV : Intraveineuse
LIN : Lutte contre les infections nosocomiales
MIR : Médecine intensive réanimation
NDA : Numéro de dossier administratif
NTC : Neurotraumatologique et crânienne
OIE : Organisation mondiale de la santé animale
OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique
OMS : Organisation mondiale de la santé animale
OSCAR : Observatoire de la consommation en antibiotique et de la résistance bactérienne
PLP : Protéines de liaison des pénicillines
PNAA : Premier plan national d'alerte sur les antibiotiques
PPSB : Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et aux macrolides
PROPIAS : Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins
PROPIN : Programme national de prévention des infections nosocomiales
RAM : Résistance aux antimicrobiens
ReLAVRA : Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Amérique latine
RREVA : Réseaux régionaux de vigilance et d'appui
SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline
SC : Surveillance continue

SI : Soins intensifs

SEHH : Service d'épidémiologie et d'hygiène hospitalière

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

SSR : Services de soins de suites et de réadaptation

UE : Union européenne

UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée

UPOC : Unité polyvalente chirurgicale

USIC : Unité de soins intensifs cardiologie

USINV : Unité de soins intensifs neuro-vasculaires

WHA : Assemblée mondiale de la santé

INTRODUCTION

Au vu de la progression menaçante de l'antibiorésistance en Europe et de la surconsommation en antibiotiques en France, le ministère de la santé français prône depuis le début du XXI^e siècle, une politique intensive du bon usage des anti-infectieux au sein de notre système de santé. Cette démarche se traduit par des actions nationales et locales visant à diminuer nos consommations en incitant les médecins à moins prescrire et mieux prescrire les antibiotiques. En effet, la surexposition aux antibiotiques accroît le risque de développement de résistances bactériennes. C'est dans ce contexte que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a entrepris la rédaction d'une liste d'antibiotiques « critiques » en 2013, réactualisée en 2015, pour lesquels un suivi hospitalier est recommandé. Compte tenu des difficultés à envisager des pistes pour encadrer les prescriptions en amoxicilline - acide clavulanique (AMC), antibiotique qui est largement utilisé en ville comme à l'hôpital, et de l'impact majeur de cette association sur la flore anaérobique de l'Homme, cette association a naturellement été incluse à cette liste. Le centre hospitalier universitaire (CHU) de Dijon étant placé parmi les hôpitaux universitaires les plus consommateurs en AMC per os, il a été décidé institutionnellement de mettre en place une action afin de limiter la consommation de cet antibiotique. Une équipe regroupant la bactériologie, le service d'épidémiologie et d'hygiène hospitalière (SEHH), l'infectiologie et la pharmacie a été composée afin de réfléchir à la mise en place d'un dispositif. La stratégie décidée a été d'identifier et d'analyser toutes les prescriptions d'AMC per os en routine et de discuter avec les prescripteurs quand l'indication était évaluée non pertinente. Notre étude présente les résultats à huit mois de ce dispositif.

LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

1) Etat des lieux

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés en médecine courante pour prévenir ou traiter les infections bactériennes affectant l'homme ou l'animal.

Il existe deux types de résistances bactériennes :

➤ La résistance naturelle :

Elle touche toutes les bactéries de l'espèce considérée. Cette résistance est stable et sera transmise à la descendance de l'espèce bactérienne puisque le gène codant va se trouver sur le chromosome bactérien. Cette résistance n'est pas ou peu transmissible sur le mode horizontal, c'est-à-dire, d'une bactérie à l'autre entre espèces différentes (1).

➤ La résistance acquise :

Elle ne concerne normalement qu'une partie des souches d'une espèce donnée. Ce type de résistance est moins stable que la résistance naturelle mais elle a la capacité de se propager très facilement dans le monde bactérien. La résistance acquise correspond à une modification du capital génétique de la bactérie liée à la pression de sélection exercée par l'activité bactéricide d'un ou de plusieurs antibiotiques. La souche bactérienne va spontanément s'adapter pour survivre à son environnement. Cette résistance aux antibiotiques peut être la conséquence d'une mutation d'un gène chromosomique déjà présent dans la bactérie (phénomène rare) ou de la modification du plasmide bactérien par échange d'ADN extra-chromosomique avec des bactéries de la même espèce ou d'espèces différentes (2).

Les bactéries sont des micro-organismes qui évoluent vite avec en moyenne une répliation par jour et qui forment de grandes colonies avec un ADN très instable. La capacité de générer rapidement des résistances en réponse à l'utilisation récurrente d'un anti-infectieux est donc importante. L'apparition d'une ou de plusieurs résistances sera fortement favorisée par la fréquence d'utilisation des antibiotiques sur une souche bactérienne (3). Les résistances

acquises ont souvent un impact large qui va concerner toute la famille de l'antibiotique. La résistance qui apparaît chez un micro-organisme ou dans un endroit déterminé peut aussi se propager rapidement et de façon imprévisible, par exemple par l'échange de matériel génétique entre différentes bactéries, et affecter l'antibiothérapie utilisée contre un large éventail d'infections et de maladies. Les bactéries qui deviennent résistantes sont susceptibles de provoquer des infections qui ne répondent plus correctement aux traitements existants et sont donc plus difficiles à éradiquer. Or la résistance aux anti-infectieux est un phénomène que l'on constate partout dans le monde, qui concerne un large éventail de micro-organismes et dont la prévalence accrue menace la santé humaine et animale (4).

Les conséquences directes d'une infection par des micro-organismes résistants peuvent être graves : durée plus longue de la maladie, hausse de la mortalité, hospitalisation prolongée, protection affaiblie lors d'une intervention chirurgicale ou d'autres actes médicaux. En plus des risques que cela implique pour le patient, la résistance microbienne entraîne un coût de prise en charge supplémentaire non négligeable pour les systèmes de santé. En effet, le patient peut nécessiter des traitements plus chers (antibiotiques innovants et/ou de dernier recours) et des soins additionnels. Le système de santé peut également être mené à devoir mettre en place des mesures préventives pour éviter la diffusion des épidémies : fermeture d'un ou de plusieurs services dans un établissement de santé, éduquer les services aux mesures d'hygiène, établir une stratégie éducative et publicitaire de santé publique au sein d'une société (5).

Les conséquences indirectes de la résistance aux antimicrobiens correspondent aux répercussions d'une santé publique fragilisée sur le développement de la société. La résistance aux antimicrobiens a un lourd impact sur l'économie mondiale du fait de pertes économiques liées à la baisse de la productivité générale provoquée par la maladie de l'homme et de l'animal. La surconsommation en antibiotiques engage des coûts supplémentaires. Le marché de l'antibiorésistance manque d'un modèle économiquement attractif puisque les industries peinent à réaliser un retour sur investissement intéressant dans ce secteur. En effet, une nouvelle classe d'antibiotique ne sera prescrite par les médecins qu'après échec des traitements déjà disponibles sur le marché (6). De plus, le mésusage de l'antibiotique entraînera inévitablement l'apparition de nouvelles résistances et une perte d'efficacité du produit. Les pays les plus développés doivent mettre à disposition des pays en voie de développement des aides financières et techniques, pour améliorer leurs moyens techniques, pour qu'ils puissent participer à la lutte contre l'antibiorésistance (de meilleurs outils diagnostics, une meilleure

santé publique avec des programmes de vaccination, d'hygiène, d'éducation, etc.). En effet, les souches bactériennes résistantes ne s'arrêtent pas aux frontières des pays. Pour être véritablement efficace, la lutte contre l'antibiorésistance doit concerner tous les pays sans exception.

Lorsque le germe acquiert une résistance à l'ensemble des thérapeutiques disponibles pour une pathologie donnée, alors on dit que le patient se retrouve en situation d'impasse thérapeutique. Il peut alors succomber à son infection qui, en temps normal, est guérissable. La résistance bactérienne constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. L'inaction risquerait de coûter la vie à des millions de personnes dans le monde. En effet, il a été estimé que la résistance aux antimicrobiens pourrait causer davantage de décès que le cancer à l'horizon 2050 (7).

La résistance aux antibiotiques progresse et il n'y a guère de perspectives de mise au point de nouvelles classes d'antibiotiques à court terme. En effet, les médicaments qui ne sont plus efficaces perdent leur valeur dans le secteur pharmaceutique. Aucune nouvelle grande classe d'antibiotiques n'a été découverte depuis 1987 et trop peu d'agents antibactériens sont en cours de mise au point pour combattre la poly-antibiorésistance. Néanmoins, les industries pharmaceutiques peuvent être des partenaires efficaces dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. En effet, elles peuvent inciter à un usage plus responsable de leur antibiotique et prolonger dans ce sens leur efficacité et leurs bénéfices. Elles peuvent également miser sur la recherche et le développement de molécules et d'outils innovants pour traiter ou prévenir l'antibiorésistance. Il faudra trouver de nouveaux concepts pour stimuler l'innovation et promouvoir la coopération entre les responsables politiques, les milieux universitaires et l'industrie pharmaceutique. On prend toutefois largement conscience aujourd'hui de la nécessité de combattre la résistance aux antimicrobiens. Le soutien politique en faveur de cette lutte est considérable. Ce soutien est multisectoriel et l'on assiste à une collaboration croissante entre les secteurs concernés, en particulier ceux de la santé humaine, santé animale et de l'agriculture (y compris une collaboration tripartite entre la FAO, l'OIE et l'OMS). La nécessité d'une intervention d'urgence est conforme à une approche de précaution. L'action et la collaboration multisectorielles nationales et internationales ne doivent pas être entravées par le manque de connaissances.

2) Les mesures internationales

Devant la progression inquiétante des souches multirésistantes dans le monde et de la complexité à maîtriser cette pandémie sans une stratégie globale, l'assemblée mondiale de la santé (WHA), organe décisionnel suprême de l'organisation mondiale de la santé (OMS), s'est réunie en Mai 2015 pour adopter un plan d'action mondial dans la lutte contre l'antibiorésistance. Ce plan a pour but de permettre à la population mondiale de continuer à disposer, dans les années à venir, de moyens performants de traitement et de prévention contre les maladies infectieuses. Pour cela, les pays devront élaborer leur propre plan d'action national pour combattre les résistances aux antimicrobiens en s'alignant sur le plan d'action mondial. Le plan d'action mondial a pour vocation de servir de cadre aux plans d'action nationaux. Il énonce les mesures essentielles que chaque pays doit adopter durant les cinq à dix prochaines années afin de lutte contre l'antibiorésistance.

Ces mesures s'articulent autour de cinq objectifs stratégiques :

- Mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficace.
- Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche.
- Réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.
- Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale.
- Dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.

Ce programme souligne la nécessité d'une approche efficace selon le principe « un monde, une santé », impliquant une coordination de nombreux secteurs et acteurs internationaux, parmi lesquels la médecine humaine et vétérinaire, l'agriculture, les finances, l'environnement et des consommateurs bien informés. Le Plan d'action convient et tient compte à la fois de la variabilité des ressources dont disposent les nations pour combattre la résistance aux antimicrobiens et des facteurs économiques qui dissuadent l'industrie pharmaceutique de mettre au point de nouveaux antimicrobiens (3).

L'un des cinq objectifs stratégiques du Plan d'action mondial consiste à enrichir nos connaissances sur la résistance microbienne en intensifiant, dans un premier temps, les activités mondiales de surveillance et de recherche. Cette surveillance est la pierre angulaire de tout effort visant à évaluer la charge de la résistance aux antimicrobiens et à recueillir les informations nécessaires à la mise en œuvre de stratégies locales, nationales et mondiales.

Des programmes de surveillance mondiale portant sur la résistance d'agents pathogènes spécifiques existent depuis de nombreuses années. En outre, plusieurs programmes de surveillance régionaux assurent déjà un suivi de la résistance bactérienne dans des zones géographiques particulières, par exemple le Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale (CAESAR), le Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) ou encore le Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Amérique latine (ReLAVRA).

Malgré la réussite de ces programmes, qui prodiguent des données depuis de nombreuses années, il reste d'importantes lacunes dans la surveillance de nombreuses autres bactéries pathogènes responsables d'infections courantes chez l'homme. Ces lacunes, ainsi que l'absence de normes communes de méthodologie, de partage des données et de coordination aux niveaux local, national, régional et mondial, entravent les efforts entrepris pour recueillir des données significatives à l'échelle mondiale et assurer ainsi un suivi et une analyse complets de la survenue et de l'évolution de la résistance microbienne dans le monde.

Le plan d'action mondial a nécessité la mise en place d'un système de surveillance mondiale de la résistance aux antimicrobiens appelé système GLASS. Ce dispositif a été mis en place pour collecter, analyser et transmettre des données validées, comparables et normalisées sur la résistance aux antimicrobiens. Ces informations croisées et analysées par l'OMS permettront de guider le processus décisionnaire de chaque pays en les orientant sur des actions locales bien précises et d'établir une base factuelle sur laquelle fonder les activités d'intervention et de sensibilisation. Compte tenu des difficultés associées à la collecte de toutes ces données, les pays devront envisager une mise en œuvre progressive des normes de surveillance proposées dans le manuel GLASS en fonction de leurs priorités et de leurs ressources (8).

3) Les mesures Européennes

Le plan d'action européen est fondé sur la démarche globale « One Health » (« Une seule santé ») depuis le plan d'action 2011 de la Commission européenne (CE). Ce terme est utilisé pour décrire le principe selon lequel la santé humaine et la santé animale sont intimement liées et que les mesures de lutte doivent concerner autant l'homme que l'animal (9). L'antibiorésistance serait la cause de 25000 décès par an dans l'Union européenne (UE). Les coûts qui résultent en soins de santé et en perte de productivité liés à ce phénomène sont estimés à 1.5 milliard d'euros/an en UE (10). En réponse au plan d'action mondial voté en Mai 2015, le conseil européen lance un nouveau plan d'action global contre la résistance aux antimicrobiens pour l'UE en Juin 2016. Ce nouveau plan continuera de s'appuyer sur le principe « One Health ».

Les principaux objectifs de ce plan s'articuleront autour de trois grands axes :

- Faire de l'UE une région de pratiques d'excellences avec des bases factuelles de meilleure qualité, une coordination et une surveillance renforcée, ainsi que des mesures de contrôle plus efficaces. L'UE aura pour but d'aider ses états membres dans l'établissement, la mise en œuvre et le suivi de leurs propres plans d'actions nationaux fondés sur le principe « One Health » pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.
- Stimuler la recherche, le développement et l'innovation en comblant les lacunes actuelles en termes de connaissances, apporter des solutions et des outils novateurs pour prévenir et traiter les maladies infectieuses et améliorer le diagnostic afin d'enrayer la propagation de la résistance aux antimicrobiens.
- Intensifier les efforts déployés par l'UE à l'échelle mondiale en vue de donner corps aux objectifs mondiaux relatifs à la résistance aux antimicrobiens et aux risques qui y sont liés dans un monde de plus en plus interconnecté.

Ce nouveau plan prévoit des actions concrètes dotées d'une valeur ajoutée européenne, que la commission européenne mettra sur pied et renforcera s'il y a lieu dans les années à venir (11).

Le réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) est le plus grand système de surveillance financé par des fonds publics pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens (RAM) en Europe. Les données d'EARS-Net jouent un rôle important dans

la sensibilisation au niveau politique, parmi les responsables de la santé publique, dans la communauté scientifique et auprès du grand public. L'accès du public aux données descriptives (cartes, graphiques et tableaux) est disponible via l'Atlas de surveillance des maladies infectieuses du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). Des analyses plus détaillées sont présentées dans les rapports annuels et les publications scientifiques.

4) Les mesures nationales

Les consommations mondiales en antibiotiques dans le milieu de la santé humaine et animale ont fortement augmenté entre les années 2000 et 2015 (12). A l'inverse, on observe une diminution des consommations durant cette même période en France grâce aux actions mises en œuvre depuis le début des années 2000 pour inciter à un moindre et meilleur usage des antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité. Néanmoins, la tendance s'infléchit ces dernières années avec un léger retour à la hausse des consommations nationales (13).

Depuis 2001, l'évolution du contexte réglementaire et le déploiement de plans antibiotiques nationaux, régionaux et locaux, ont contribué à l'évolution maîtrisée de la consommation des antibiotiques en France (14).

Le premier plan national d'alerte sur les antibiotiques (PNAA), entre 2001 et 2005, a favorisé l'élaboration et la diffusion de recommandations harmonisées en matière d'hygiène médicale et de maîtrise des épidémies à bactéries multi résistantes (BMR) sur le territoire français (15). La surveillance des infections nosocomiales (IN) est devenue une activité obligatoire pour les établissements de santé et des indicateurs ont été élaborés pour permettre aux autorités sanitaires de suivre l'implication des hôpitaux et de les comparer entre eux.

Le deuxième PNAA (2007-2010) a initié une remise en question profonde des pratiques d'utilisation des antibiotiques en France. La qualité des pratiques médicales en matière d'antibiothérapie et l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé ont été minutieusement examinées. Les programmes de recherche et de réflexions autour des antibiotiques et des résistances bactériennes ont été encouragés. Un système d'information a également été mis en place pour sensibiliser le public sur les résistances aux antibiotiques. Ce plan est à l'origine de la création des commissions médicales des anti-infectieux (COMAI) dans les structures hospitalières, d'équipes opérationnelles en infectiologie et de la nomination de

correspondants dans le domaine de l'antibiothérapie dans chaque service. L'encadrement de la prescription est mis en avant avec l'élaboration de formulaires « types » d'ordonnances nominatives spécifiques avec obligation de réévaluation à 48h-72h et à J7. Le bilan est positif avec l'évolution favorable de certaines résistances, notamment la diminution du nombre de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et aux macrolides (PPSB), de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et le maintien d'un taux bas d'entérocoques résistants aux glycopeptides (16).

Le troisième PNAA (2011-2016) souligne le nombre inquiétant d'impasses thérapeutiques liées aux résistances bactériennes en France (17). L'institut national de veille sanitaire (INVS) rapporte en Novembre 2015 que 158000 personnes contractent une infection à BMR chaque année en France et que 12500 en décéderaient. Le troisième plan insiste sur l'harmonisation du bon usage des antibiotiques au niveau national en responsabilisant et en donnant plus de moyens aux agences régionales de santé (ARS) dans la lutte contre l'antibiorésistance. Les ARS doivent désormais se doter d'un chargé de mission sur l'antibiorésistance dont le rôle sera de structurer et coordonner le réseau des référents en antibiothérapie du territoire, d'identifier les actions à mener avec un souci de partage interrégional des expériences, de participer à l'information et à l'implication du patient dans l'usage raisonné des antibiotiques et de coordonner cet ensemble dans le cadre des réseaux régionaux de vigilance et d'appui (RREVA). De façon plus générale, les ARS ont pour rôle de contractualiser les actions nécessaires auprès des établissements de santé et médico-sociaux, structurer l'offre régionale, réduire les inégalités régionales en matière de santé, relayer les actions nationales au niveau régional. En parallèle, sont mis en place des protocoles et des référentiels de prescription, le développement d'outils d'aide à la prescription, l'élargissement des tests rapides diagnostiques, une offre de conseil en antibiothérapie associant établissements de santé et centres de conseils pour les prescripteurs de ville, la généralisation de la prescription nominative et la promotion de la recherche en antibiothérapie (18).

Malgré ces progrès, la consommation d'antibiotiques en France en 2015 était 30% supérieure à la moyenne européenne et presque trois fois supérieure à celle des Pays-Bas, de la Suède ou de la Norvège (19). Cette surexposition aux antibiotiques accroît le risque de développement des résistances bactériennes. L'antibiorésistance prolonge l'état morbide, ce qui augmente les coûts et le risque de mortalité. Par exemple, les infections à SARM comportent une surmortalité et un surcoût par rapport aux sujets porteurs de SASM (20). Ainsi, le gouvernement français a

souhaité intensifier sa politique de maîtrise de l'antibiorésistance menée depuis les années 2000 en lançant en novembre 2016 un programme interministériel de maîtrise de l'antibiorésistance. Ce programme s'articule autour de 5 axes : mieux sensibiliser le public, mieux utiliser les antibiotiques, soutenir davantage la recherche et l'innovation, renforcer la surveillance et l'engagement de la France dans la lutte internationale contre l'antibiorésistance (21). Les actions concernant la santé humaine sont en partie intégrées dans le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS), celles concernant la santé animale sont intégrées dans le plan EcoAntibio2. Par ailleurs, la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 comprend un chapitre sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques .

Le PROPIAS a été mis en place pour optimiser les mesures de prévention des infections associées aux soins (IAS) durant le parcours patient dans les secteurs : établissement de santé (ES), établissement médico-social (EMS) et en ville. Il fait suite à l'évaluation par le Haut comité de santé public (HSCP) du Programme national de prévention des infections nosocomiales (PROPIN) et du plan stratégique national 2009-2013 de prévention des IAS. La stratégie du PROPIAS se dresse autour de trois perspectives essentielles : développer la prévention des IAS en impliquant les patients et les résidents, renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance, réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs. Ce dispositif est piloté par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), la Direction générale de la cohésion sociale (DGCS) et la Direction générale de la santé (DGS) (22).

Le protocole national ATB-RAISIN de surveillance de la consommation des antibiotiques s'intègre dans la politique nationale de lutte contre l'antibiorésistance du PROPIAS. Il permet de suivre la réduction de la consommation des antibiotiques au niveau national.

5) Les mesures régionales

L'arrêté du 7 Mars 2017 relatif au cahier des charges des missions régionales décrit les rôles des différents acteurs de la santé au niveau régional. Il s'agit de missions d'expertise et d'appui, d'animation territoriale, d'accompagnement et de formation, de surveillance et d'investigation en appui aux ARS. Le décret du conseil d'état du 3 février 2017 a également été à l'origine d'une réforme territoriale et d'une restructuration des vigilances. Les Centres de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) en lien avec les agences

sanitaires nationales (InVS, HCSP, DGS, DGOS et DGCS) et les Antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (ARLIN), en lien avec les correspondants locaux (équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) et lutte contre les infections nosocomiales (LIN)) s'associent pour former une seule entité : les centres de prévention des infections associées aux soins (CPIAS). Ces centres régionaux deviennent le lien unique entre les acteurs locaux et nationaux de la lutte contre les infections associées aux soins. En France, la politique régionale du médicament est réalisée par les observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT). En Bourgogne-Franche-Comté (BFC), les missions régionales de santé sont supervisées par l'OMEDIT BFC, la commission des anticancéreux (réseau OncoBFC impliquant le CHU de Dijon et le Centre George-François-Leclerc (CGFL)), la Commission des anti-infectieux (CPIAS BFC) et la Commission de la sécurisation du circuit du médicament impliquant le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV BFC) ainsi que le CHU de Dijon.

Cinq actions régionales ont été élaborées sur la thématique anti-infectieuse :

- Rédaction d'un annuaire des référents en antibiothérapie du secteur sanitaire.
- Déploiement de l'Observatoire de la consommation en antibiotique et de la résistance bactérienne (OSCAR).
- Pérennisation de la journée Symposium Antibioticum.
- Développement d'outils d'aide au bon usage des antibiotiques.
- Création d'une activité de « référents antibiotiques de territoire » dans le territoire Morvan Nord Saône et Loire.

La politique régionale menée dans la région est active et transversale. Différents évènements sont organisés, avec une participation d'un grand nombre d'établissements de la région.

6) Les actions menées au CHU de DIJON

Le CHU met tout en œuvre pour respecter le Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) de l'ARS BFC signé en Juillet. Ce contrat inclut des mesures socles pouvant faire l'objet d'un audit par l'ARS. De plus en plus d'indicateurs de suivi sont attribués à la vigilance et au bon usage des antibiotiques au CHU. Avoir une procédure de réévaluation interne des prescriptions d'antibiotiques et un taux de traitements antibiotiques réévalués à 48h-72h en progression font partis de notre CAQES (23). La COMAI coordonne

avec le CLIN les actions à mener sur le CHU autour du bon usage des anti-infectieux. Ce groupe est constitué d'infectiologues, de pharmaciens, de bactériologistes, d'hygiénistes et d'un référent antibiotique défini pour chaque service. Toute personne souhaitant y participer est également la bienvenue. Ce groupe se réunit quatre à six fois par an et un membre de l'ARS est systématiquement invité. Le rôle de ce groupe est d'élaborer une politique institutionnelle sur la thématique de l'antibiothérapie avec la rédaction et la mise à disposition de recommandations internes à l'établissement. Il a également pour rôle de superviser et d'orienter les actions de bon usage des antibiotiques. Les résultats et les perspectives de ces actions sont communiqués en interne une fois que la COMAI s'est réunie.

Conformément aux recommandations de l'ANSM, la COMAI du CHU de Dijon a proposé une liste d'antibiotiques critiques faisant l'objet d'un circuit de dispensation et de suivi spécifique. Cette liste est mise à jour régulièrement par la commission qui les désignent en fonction de leurs critères d'impact écologique global et local, de leurs coûts et des difficultés d'approvisionnement liées aux ruptures. Cette liste locale se base sur les recommandations de la liste nationale des antibiotiques critiques apparue en 2013 et réactualisée en 2015. L'ANSM avait décidé d'intégrer l'AMC à cette liste en raison de l'action délétère de cet antibiotique sur la flore commensale anaérobie humaine. En effet, il a démontré qu'une utilisation récurrente et prolongée en AMC sur l'organisme humain augmentait le risque d'émergence d'entérocoques résistants tels que des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Elle augmente aussi le risque d'implantation d'espèces pathogènes telles que des souches virulentes de *Clostridium difficile* ou de *Salmonella* (24)(25)(26). L'ANSM avait également décidé d'intégrer l'AMC à cette liste car il a été reconnu que l'élaboration d'une stratégie efficace pour encadrer l'utilisation de cet antibiotique serait extrêmement complexe. En effet, sur le volume global d'antibiotiques consommés en France en 2017, l'AMC représentait 30.9% des consommations en antibiotiques sur le secteur hospitalier et 23.8% des consommations en antibiotiques en ville (27).

Le dispositif Amoxicilline-acide clavulanique

1) Rappels sur l'association amoxicilline-acide clavulanique

a) L'amoxicilline

L'amoxicilline fait partie de la classe thérapeutique des bêtalactamines et de la famille des aminopénicillines (Pénicilline A). Cette molécule va entraîner l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) qui sont des composants essentiels de la paroi bactérienne. En effet, le peptidoglycane assure une protection mécanique contre la pression osmotique présente dans l'environnement dans lequel évolue la bactérie. Le cycle bêta-lactame de l'amoxicilline va entrer en compétition avec le substrat naturel des enzymes bactériennes intervenant à la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane. La paroi cellulaire des bactéries Gram+ est essentiellement constituée de peptidoglycane contrairement à celle des bactéries Gram- qui est seulement constituée d'une fine couche de peptidoglycane située entre la membrane plasmique et la membrane externe. Pour chaque espèce bactérienne, l'affinité des bêtalactamines pour les différentes PLP conditionne leur activité. La résistance naturelle aux bêtalactamines des bactéries Gram- provient essentiellement de leur capacité à réduire la diffusion de ces molécules au niveau des porines situées sur leur membrane externe. Une modification des porines peut entraîner une diminution de la pénétrabilité des antibiotiques hydrophiles ou faire apparaître des phénomènes d'efflux pouvant chasser l'antibiotique hors de la cellule. La modification structurale des PLP est un mécanisme de résistance acquise aux bêtalactamines que l'on retrouve principalement chez les Cocci Gram+ avec la PLP2a chez le SARM et la PLP mosaïque chez le Pneumoque à sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP). La production de bêtalactamases (plasmidiques ou chromosomiques) est un mécanisme d'hydrolyse enzymatique de la bêtalactamine. C'est un processus de résistance acquise aux bêtalactamines que l'on peut retrouver chez certains staphylocoques avec une production spontanée de pénicillinases et que l'on observe largement chez les bactéries gram- avec la production de plusieurs types d'enzymes hydrolytiques telles que des pénicillinases, des céphalosporinases, des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et des carbapénémases (28). L'amoxicilline fait partie des pénicillines à spectre élargi. Dans des conditions optimales, le spectre de l'amoxicilline couvre une grande partie des bactéries Gram+ et certaines bactéries Gram-. En comparaison à la pénicilline G, l'amoxicilline détruit la majorité des streptocoques et a une meilleure activité contre la listeria et les entérocoques ;

notamment contre *Enterococcus faecalis*. L'amoxicilline bénéficie en plus d'une activité contre *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, les actinomyces, les salmonelles, les shigelles, les corynébactéries, certaines espèces de clostridium et certains *Escherichia coli*. Pour ce qui est de la pharmacocinétique, la biodisponibilité orale de l'amoxicilline est de 80%, la diffusion de l'amoxicilline est bonne au niveau des tissus sauf au niveau des yeux et de la prostate. Une diffusion efficace au niveau du LCR nécessitera des posologies plus élevées et un mode d'administration par voie intra-veineuse (IV). L'élimination se fait à 15% par voie biliaire et 70% par voie urinaire sous forme active (29). Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'amoxicilline sont des réactions de type immuno-allergiques (10% des patients), des diarrhées, des nausées, des vomissements et des cristalluries notamment avec la forme IV chez les patients avec une fonction rénale altérée (30).

b) L'amoxicilline-acide clavulanique ou l'AMC.

L'acide clavulanique est un inhibiteur de bêtalactamases. C'est une bêtalactamine dont l'activité antibactérienne intrinsèque est très faible mais qui est capable de se lier de façon irréversible avec les bêtalactamases. L'acide clavulanique est souvent associé avec certaines bêtalactamines afin d'en restaurer l'activité antibactérienne (couplage moléculaire fixe). Il sert de cible aux enzymes hydrolytiques produites par les germes ayant développés ce mécanisme de résistance. L'acide clavulanique restaure l'activité antibactérienne de l'amoxicilline contre les pénicillinases des bactéries Gram- et Gram+, contre les bêtalactamases des pathogènes anaérobies stricts et contre certaines BLSE. Les céphalosporinases chromosomiques sécrétées par les BGN sont en règle générale résistantes à l'AMC. L'adjonction d'acide clavulanique ne restaure pas l'activité antibactérienne de l'amoxicilline sur les staphylocoques oxa-R et ne l'améliore pas sur les PSDP. Les indications listées dans le Vidal pour l'AMC sont la sinusite bactérienne aiguë diagnostiquée de façon appropriée, l'otite moyenne aiguë, l'exacerbation aiguë de bronchite chronique diagnostiquée de façon appropriée, la pneumonie aiguë communautaire, la cystite, la pyélonéphrite, les infections de la peau et des tissus mous en particulier la cellulite, les morsures animales, les abcès dentaires sévères avec propagation de cellulite, les infections des os et des articulations en particulier l'ostéomyélite (31). Pour ce qui est de la pharmacocinétique, la biodisponibilité orale de l'AMC est de 70%, la diffusion de l'AMC est similaire à celle de l'amoxicilline. L'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux. Les effets indésirables de l'AMC sont ceux des bêtalactamines avec en plus des candidoses cutanéomuqueuses fréquentes (32).

c) L'amoxicilline-acide clavulanique : un antibiotique critique

Les antibiotiques critiques sont répartis en deux catégories depuis l'actualisation de la liste des antibiotiques critiques en 2015 :

- Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (catégorie 1)
- Les antibiotiques de dernier recours (catégorie 2)

L'amoxicilline acide-clavulanique fait partie de la catégorie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (catégorie 1) de la liste des antibiotiques critiques. Dans cette liste figure également certaines céphalosporines (les céphalosporines administrées par voie orale, les céphalosporines de 3^e/4^e génération et la ceftriaxone), les fluoroquinolones et la témocilline (33). En principe, cette catégorie regroupe les antibiotiques ayant une activité anti-anaérobie intrinsèque forte, qui ont un impact présumé important sur la flore commensale. La perturbation du microbiote intestinal favorise l'implantation d'espèces pathogènes (*Salmonella spp*, *Clostridium difficile*) et favorise l'échange de gènes de virulence et/ou de résistance entre les espèces bactériennes. L'AMC fait partie de ces antibiotiques large spectre qui appauvrissent les espèces « indigènes » de la flore digestive et qui sélectionnent les souches résistantes d'entérobactéries. La surconsommation en AMC serait en lien avec le développement de souches résistantes de *Bactéroïde fragilis* (34), l'implantation de *Clostridium difficile* (35), l'implantation de *Salmonella spp* (36) et l'augmentation du nombre de souches d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (37).

2) Mise en place du dispositif

a) Contexte de mise en place

La stratégie nationale de la santé prévoit une diminution des consommations en antibiotiques de 25% sur le territoire français d'ici 2020 (38). Or, les consommations en antibiotiques du CHU de Dijon sont plus élevées, en moyenne, que dans les autres CHU de France. C'est dans ce contexte qu'un groupe de réflexion pluridisciplinaire réunissant l'hygiène, la pharmacie, la microbiologie et l'infectiologie a été mis en place, à la demande de la direction générale du CHU de Dijon en Janvier 2018, pour réfléchir à des mesures afin de diminuer judicieusement les consommations en antibiotiques de notre établissement. D'après le réseau ConsoRes, le

CHU de Dijon fait partie des six principaux CHU consommateur en AMC sur le territoire. Une action pour réduire les consommations en AMC a donc été mise en place sur le CHU.

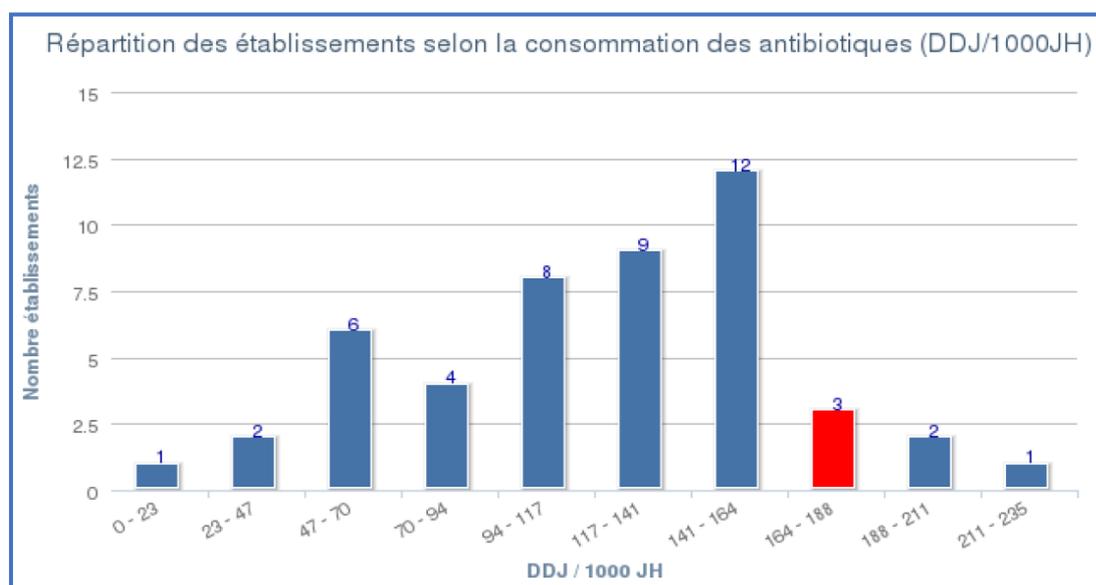


Figure 1 : Répartition des consommations en AMC en fonction de CHU en 2017

Source : Réseau ConsoRes 2017

b) Aménagement du dispositif (prérequis)

Le groupe de réflexion a décidé de mettre en place une action pour encadrer la primo-prescription en AMC per os car le CHU de Dijon faisait partie des établissements les plus consommateurs sur cette forme. Cette action sur l'AMC per os débute officiellement en Novembre 2018. Dès lors, la PUI devait contrôler la pertinence de toute nouvelle prescription d'AMC per os et appeler le prescripteur en cas de prescription non pertinente. Le lancement de ce dispositif a nécessité l'ouverture d'un poste de pharmacien assistant spécialiste à temps complet pour superviser cette nouvelle activité. Ce dispositif était actif cinq jours sur sept et durant les heures ouvrables de la PUI. En cas d'absence, le pharmacien assistant spécialiste était remplacé par un autre pharmacien qui veillait à la continuité de l'activité.

Afin de garantir des interventions pertinentes et reproductibles, la pharmacie a rédigé, en collaboration avec le département d'infectiologie, une grille de pertinence des indications pour faciliter l'analyse des prescriptions d'AMC par des pharmaciens. Cette grille a été élaborée à partir des recommandations internes en infectiologie du CHU de Dijon. Cet outil réflexe est doté d'un système de voyants orange, rouge et vert qui permettent au pharmacien de visualiser

rapidement le niveau de pertinence d'une indication. Si l'indication est non pertinente ou qu'il existe une alternative disponible, la grille présente la thérapeutique la plus adaptée pour l'indication concernée, qui sera à communiquer au prescripteur.

Indication niveau 1	Indication niveau 2	Position Amoxicilline-acide clavulanique	1ère intention	Alternatives ou situations particulières
Infections peau et tissus mous	Gangrène gazeuse	En 2ème intention Amoxicilline ac. clavulanique IV 2gx3 /j pendant 21 jours	Penicilline G IV 24 MU/j en 4 à 6 fois + Clindamycine IV 600 mgx4/j pendant 21j	En 2ème intention Penicilline G IV 24 MU/j en 4 à 6 fois + Metronidazole IV 500 mgx3/j pendant 21 jours Céfotaxime IV 60-100mg/kg + Metronidazole IV 500 mgx3/j pendant 21 jours
	Folliculite, furoncle et furonculose et abcès	Pas d'indication pour l'amoxicilline-ac.clavulanique	Pristinamycine PO 1g x2/j pendant 3 jours	
	Fasciite nécrosante des membres	En 1ère intention Amoxicilline ac. clavulanique IV 100 mg/kg/j en 4 à 6 injections et clindamycine IV 600mg x3/j pendant 14-21 jours et désescalade après antibiogramme		Si allergie aux beta-lactamines: Clindamycine IV 600mg x3/j + lévofloxacine IV 500mg/j pendant 14 à 21 jours et désescalade après antibiogramme

Figure 2 : Extrait d'une partie de la grille de pertinence.

Le feu orange correspond à une indication pour laquelle la prescription d'AMC reste pertinente mais pour laquelle il existe une ou plusieurs alternatives thérapeutiques possibles. Le groupe de travail avait décidé que cette catégorie d'indication n'était pas prioritaire et que la pharmacie n'interviendrait pas dans un premier temps sur ces prescriptions-là.

Le feu rouge correspond à une indication jugée non pertinente. Dans cette situation, le pharmacien appelait le prescripteur pour discuter avec lui de la stratégie antibiotique et pour lui recommander une alternative.

Le feu vert correspond à une indication jugée pertinente d'après les recommandations. Dans cette situation, la pharmacie n'intervenait pas auprès du service prescripteur.

En plus de l'analyse de l'indication, le pharmacien devait également vérifier la durée de l'antibiothérapie par AMC per os et si l'adaptation posologique à la fonction rénale avait été faite.

Dans le but de tracer cette activité pharmaceutique et de réaliser des extractions régulières des données générées par le dispositif, la pharmacie a travaillé en collaboration avec la Direction du service informatique (DSI) du CHU de Dijon pour élaborer un questionnaire permettant de tracer les prescriptions d'AMC. Le pharmacien était missionné de remplir ce questionnaire avant, pendant et après l'analyse pharmaceutique.

Le questionnaire pharmaceutique était constitué de trois volets :

Le premier volet du questionnaire servait à regrouper les informations requises pour que le pharmacien puisse préparer son analyse pharmaceutique de la ligne de prescription en AMC. Ainsi, il était en mesure de renseigner dans cette partie : l'indication principale retenue justifiant l'antibiothérapie par AMC, les paramètres physiques et biologiques du patient, la posologie de l'antibiotique et la durée prévue de traitement exprimée en jour. Ces deux derniers paramètres permettaient de calculer un nombre prévu de doses définies journalières (DDJ) et d'estimer le coût théorique du traitement par AMC.

SUIVI AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE Commentaire

SERVICE : AVANT ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Indication

Age (ans)

Poids (kg) 123

Clairance créatinine 123

Récapitulatif avant analyse pharmaceutique

Posologie prévue amoxicilline/ac clav.

Durée prévue traitement amoxicilline/ac clav. (j) 123

Nombre prévu DDJ amoxicilline/ac clav. (DDJ) 123

Coût théorique amoxicilline/ac clav. (euros) 123

Figure 3 : Première partie du questionnaire pharmaceutique.

Le deuxième volet du questionnaire servait à tracer les données de l'analyse pharmaceutique. Dans cette partie, le pharmacien renseignait son évaluation de la pertinence de l'indication de la prescription en AMC. Il y traçait également les éventuelles propositions d'adaptation transmises au prescripteur. Ainsi, cette partie était dotée d'une rubrique concernant les propositions faites par la pharmacie sur la ligne de prescription en AMC où la posologie et la durée proposées étaient renseignées s'il y avait eu une intervention de la part de la pharmacie. Cette partie était également dotée d'une rubrique concernant l'antibiotique qui pouvait

potentiellement remplacer l'AMC avec la possibilité de renseigner la posologie et la durée proposées.

ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Analyse de la prescription d'amoxicilline/ac clav.

- prescription pertinente
- pas de proposition
- prescription indiquée mais proposition d'une alternative
- prescription non indiquée et proposition d'une alternative
- adaptation durée traitement amoxicilline/ac clav.
- adaptation posologie amoxicilline/ac clav.
- adaptation durée traitement et posologie amoxicilline/ac clav.
- arrêt amoxicilline/ac clav.
- modification de la voie d'administration
- Données manquantes dans le DPI

Proposition sur amoxicilline/acide clavulanique (si concerné)

Posologie proposée

Durée traitement proposée (j) 123

Proposition d'un autre antibiotique (si concerné)

Nouvel antibiotique proposé

avec posologie

pour une durée de (j) 123

Figure 4 : Deuxième partie du questionnaire pharmaceutique.

Le troisième volet du questionnaire servait à renseigner la décision médicale finale du service et à dresser une courte synthèse de l'intervention pharmaceutique (IP). Dans cette partie, le pharmacien devait cocher la décision médicale finale du service. Ce volet était également doté d'une partie récapitulative à remplir à la fin du traitement hospitalier par AMC. Le pharmacien renseignait dans cette partie : la posologie effective, la durée effective et le nombre de jours de prescription d'AMC exécutés à l'hôpital et en ville si le patient venait à sortir de l'hôpital avec une prescription encore en cours. A partir de ces données, le pharmacien pouvait calculer le nombre de DDJ effectifs qui représentait le nombre de DDJ probablement économisés par notre intervention. Le pharmacien pouvait également renseigner dans cette partie : le nom, la posologie effective et la durée effective du nouvel antibiotique proposé en remplacement de l'AMC. A partir de ces données, le pharmacien était en mesure d'indiquer le nombre de DDJ effectifs du nouvel antibiotique et le coût engendré.

SERVICE : APRES ANALYSE PHARMACEUTIQUE	
Décision médicale finale du service	
<input type="checkbox"/> poursuite traitement par amoxicilline/ac clav. <input type="checkbox"/> changement d'antibiothérapie <input type="checkbox"/> adaptation durée traitement amoxicilline/ac clav. <input type="checkbox"/> adaptation posologie amoxicilline/ac clav. <input type="checkbox"/> adaptation durée traitement et posologie amoxicilline/ac clav. <input type="checkbox"/> arrêt amoxicilline/ac clav. <input type="checkbox"/> refus [proposition non acceptée]	
Récapitulatif (à remplir en fin de traitement)	
Posologie effective amoxicilline/ac clav.	▲▼
Durée traitement effective amoxicilline/ac clav. (j)	123
Nombre de jours exécutés en ville (si concerné)	123
Nombre DDJ effectif amoxicilline/ac clav. (DDJ)	123
Coût amoxicilline/ac clav. effectif (euros)	123
Nouvel antibiotique proposé et administré (si concerné)	
	▲▼
Posologie effective nouvel ATB	▲▼
Durée traitement effective nouvel ATB (j)	123
Nombre jours exécutés en ville (si concerné)	123
Nombre effectif DDJ nouvel ATB (DDJ)	123
Coût effectif nouvel ATB (euros)	123

Figure 5 : Troisième partie du questionnaire pharmaceutique.

Afin de rendre des comptes à la direction et de présenter le dispositif aux différents services consommateurs en AMC sur le CHU, plusieurs indicateurs de suivi ont été mis en place.

Des indicateurs de suivi sur les patients, les prescriptions et les taux d'acceptations :

- Le nombre de patients inclus dans le dispositif.
- Le nombre de patients ayant une prescription pertinente (feu vert, feu orange)
- Le nombre de propositions formulées pour les patients :
 - Avec une indication non pertinente (feu rouge)
 - Avec une durée de traitement non adaptée.
 - Avec une posologie non adaptée.
- Le taux d'acceptation des propositions formulées et la décision médicale finale du service

Des indicateurs de suivi sur les consommations en AMC sur le CHU de Dijon :

- Le nombre de jours de traitement « économisés » : à l'hôpital.
- Le nombre de DDJ de traitement « économisés »
- Le gain économique
- L'évolution de la consommation globale.

Ces indicateurs de suivis font l'objet d'extractions de données régulières à partir des questionnaires pharmaceutiques, remplis par le pharmacien, accessibles via DxCare®.

3) Méthodologie du dispositif

a) Extraction des prescriptions

Le pharmacien était chargé d'extraire deux fois par jour l'ensemble des prescriptions en AMC formulation sachet buvable sur le CHU de Dijon. Ces extractions informatiques avaient lieu généralement à 9h et 14h. Elles concernaient les prescriptions informatisées disponibles sur le logiciel DXCare®. Pour les services non informatisés, il était demandé aux externes en pharmacie présents dans ces services de tenir le pharmacien informé en cas d'initiation de traitement par AMC ; notamment en service de Médecine intensive réanimation (MIR).

b) Consultation du dossier patient informatisé (DPI) et contact avec le prescripteur

Pour chaque patient, le pharmacien devait consulter le DPI afin de cibler l'indication principale de l'AMC. Il analysait ensuite la pertinence de l'indication avec sa grille de pertinence et renseignait le questionnaire dans le logiciel DxCare. Il appelait ensuite le prescripteur si le cas le justifiait. Après cela, le pharmacien devait tracer les modifications entreprises par le service concernant l'antibiothérapie du patient.

c) Situations cliniques complexes et groupe de travail

Devant certaines situations complexes, le pharmacien était en mesure de faire appel aux infectiologues pour discuter du cas clinique.

MATERIEL ET METHODES

1) Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de présenter les premiers résultats d'une action mise en place sur le CHU de Dijon afin d'améliorer la pertinence des prescriptions en AMC.

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'analyser les pratiques autour de la prescription en AMC et de constater le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques par service.

2) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et rétrospective sur 8 mois.

3) Critères d'inclusion

Ont été inclus dans ce dispositif les patients ayant bénéficiés d'une prescription informatisée sur le logiciel DxCare® en AMC formulation sachet buvable entre le 5 Novembre 2018 et le 30 Juin 2019 sur l'ensemble des services du CHU de DIJON.

4) Critères d'exclusion

Ont été exclus de ce dispositif les patients des services de pédiatrie, de néonatalogie, de MIR et de pneumologie soins intensifs en raison de la non-informatisation de ces services. En effet, dans ces services, les prescriptions ne sont disponibles que sous format papier et sont donc naturellement plus difficile d'accès.

5) Recueil des données

Le recueil de données s'est effectué à l'aide des questionnaires pharmaceutiques accessibles sur le DPI via le logiciel DxCare®. Une requête informatique réalisée grâce au logiciel BusinessObjects® a été nécessaire pour extraire et regrouper l'ensemble des données de ces questionnaires sur la période de notre étude.

Les données recueillies ont été celles du questionnaire DxCare à savoir :

- Le numéro de dossier administratif (NDA)
- Le nom du patient
- Le prénom du patient
- L'âge du patient
- Le poids du patient
- La clairance de la créatinine
- L'indication principale retenue
- La posologie en AMC
- La durée de la prescription en AMC
- Le service dans lequel la prescription en AMC a été initiée
- Le suivi de l'évolution de la prescription correspondant aux IP le cas échéant, et le calcul de la consommation antibiotique à la fin du traitement

Nous avons divisé l'ensemble des services du CHU en 3 catégories :

- Les services de médecine
- Les services de chirurgie
- Les services de réanimation soins intensifs

Afin de clarifier nos résultats, nous avons regroupé les services à l'intérieur de ces 3 catégories par spécialité comme présenté dans le tableau I ci-dessous.

En effet, certaines unités fonctionnent avec des médecins/chirurgiens en communs et peuvent également partager leurs dotations en sachets d'AMC compte tenu de leur emplacement dans l'hôpital.

Tableau I : Répartition des services et des unités de médecine.

Service ou unité générale	Services ou unités constituantes
Médecine interne	Unité de médecine interne 1 et 2 Unité de médecine polyvalente
Dermato-rhumatologie	Unités de dermatologie et de rhumatologie
Ortho-traumatologie	Unités d'orthopédie et de traumatologie
Hépatogastro-entérologie (HGE)	Unité d'HGE hospitalisation complète (HC) Unité d'HGE hospitalisation de semaine (HS)
Endocrinologie	Unité d'endocrinologie et d'endocrinologie HS
Neurologie	Unité de neurologie 1 et 2
Pneumologie	Unité de pneumologie HC Unité de pneumologie surveillance continue (SC)
Cardiologie	Unité de cardiologie générale HC Unité de cardiologie SC Unité de rythmologie et insuffisance cardiaque HC
Néphrologie	Unité de néphrologie HC et SC Unité de néphrologie dialyses replis et hospitalisations
Urologie	Unité d'urologie hospitalisation
Maladies infectieuses	Unité de maladies infectieuses HC et SC
Urgences	Unité accueil adulte Unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD)
Soins de suite et de réadaptation (SSR)	Service de rééducation neurologique HC Service de rééducation cardiovasculaire HC Service de réadaptation polyvalente HC
SSR gériatrique	SSR HC B2 et F3
Gériatrie	Unités de gériatrie courte durée D1 et D2 Unités de gériatrie moyenne durée B1/B3/F1/F2 Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes E1/E3 (EHPAD) Unité de la mirandière
Psy-addictologie	Unités de psychiatrie et de pédopsychiatrie Unité la chartreuse Unité d'addictologie
Cardio-pneumologie	Unité de cardio-pneumologie HJ et HS

Tableau II : Répartition des services et des unités de chirurgie.

Service ou unité générale	Services ou unités constituantes
Chirurgie digestive	Unité de chirurgie digestive hospitalisation Unité de chirurgie endocrinienne hospitalisation Unité de chirurgie générale et urgence hospitalisation Unités médico-chirurgicale et médico-chirurgicale SC
Unité polyvalente de chirurgie (UPOC)	Unités O.R.L et O.R.L ambulatoire Unité de chirurgie maxillo-faciale hospitalisation Unité de chirurgie maxillo-faciale consultation Unité d'odontologie hospitalisation Unité de parodontologie et réhabilitation orale Unités de CMF SC et CMF ambulatoire
Chirurgie cardiovasculaire et thoracique (CCVT)	Unité de chirurgie cardiaque HC Unité de chirurgie vasculaire HC Unité de chirurgie thoracique HC Unité de chirurgie cardiovasculaire SC
Chirurgie neurologique	Unité de neurochirurgie Unité de neurochirurgie SC

Tableau III : Répartition des services et des unités de réanimation soins intensifs.

Service ou unité générale	Services ou unités constituantes
Unités de soins intensifs	Unité de soins intensifs neuro-vasculaires (USINV) Unité de soins intensifs cardiologie (USIC) Unité de néphrologie soins intensifs (SI) Unité de pneumologie SI
Unités de réanimation	Unité de réanimation polyvalente Unité de réanimation neuro-traumatologique et crânienne (NTC) Unité de réanimation cardiovasculaire Unité de médecine intensive réanimation (MIR)

III. RESULTATS

1) Population étudiée

Les données des questionnaires pharmaceutiques accessibles sur le logiciel DxCare® nous ont permis d'inclure 1934 patients répartis sur 28 services identifiés entre le 5 Novembre 2018 et le 30 Juin 2019 inclus.

Tableau IV : Caractéristiques de la population étudiée.

	No. (%)*
	Ensemble des patients N = 1934
Age, moyenne (écart-type), années	68 (47-89)
Poids, moyenne (écart-type), kilogrammes	73 (55-90)
Clairance de la créatinine, moyenne (écart-type), ml/min	77 (44-109)
Clairances de la créatinine non enregistrées, nombre de patients	266 (13.8)
Clairances de la créatinine inférieures strictes à 30 ml/min, nombre de patients	139 (8.33)

* Les valeurs sont rapportées en pourcentage (%) sauf indication contraire.

Le tableau ci-dessus nous indique que la grande majorité des patients de notre cohorte avait une bonne fonction rénale. La clairance de la créatinine a été calculée par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration). Une partie des patients de notre étude n'ont eu aucun dosage de leur créatininémie plasmatique. Ces patients proviennent essentiellement des services de court séjour et ne représente qu'un faible pourcentage des patients de notre étude.

2) Diagnostic initial

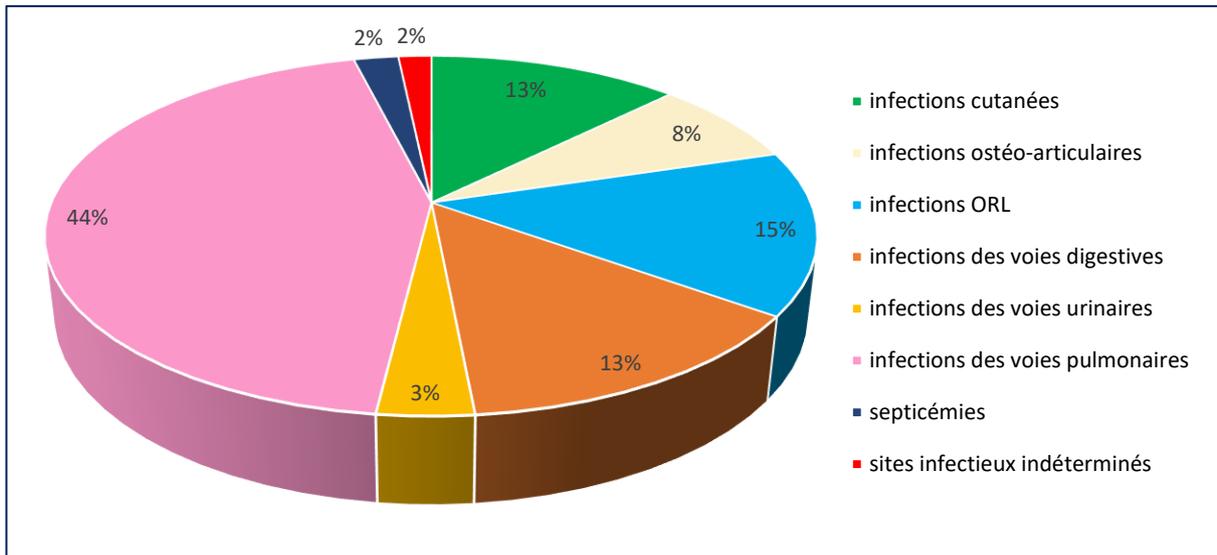


Figure 6 : Représentation graphique des indications retenues pour chaque prescription d'AMC per os.

Les différents types d'infections qui ont nécessités la mise en place d'une prescription en AMC sont présentés dans le graphique ci-dessus. On observe que l'AMC est principalement prescrite dans le cadre d'infections des voies respiratoires (infections des voies pulmonaires et infections ORL).

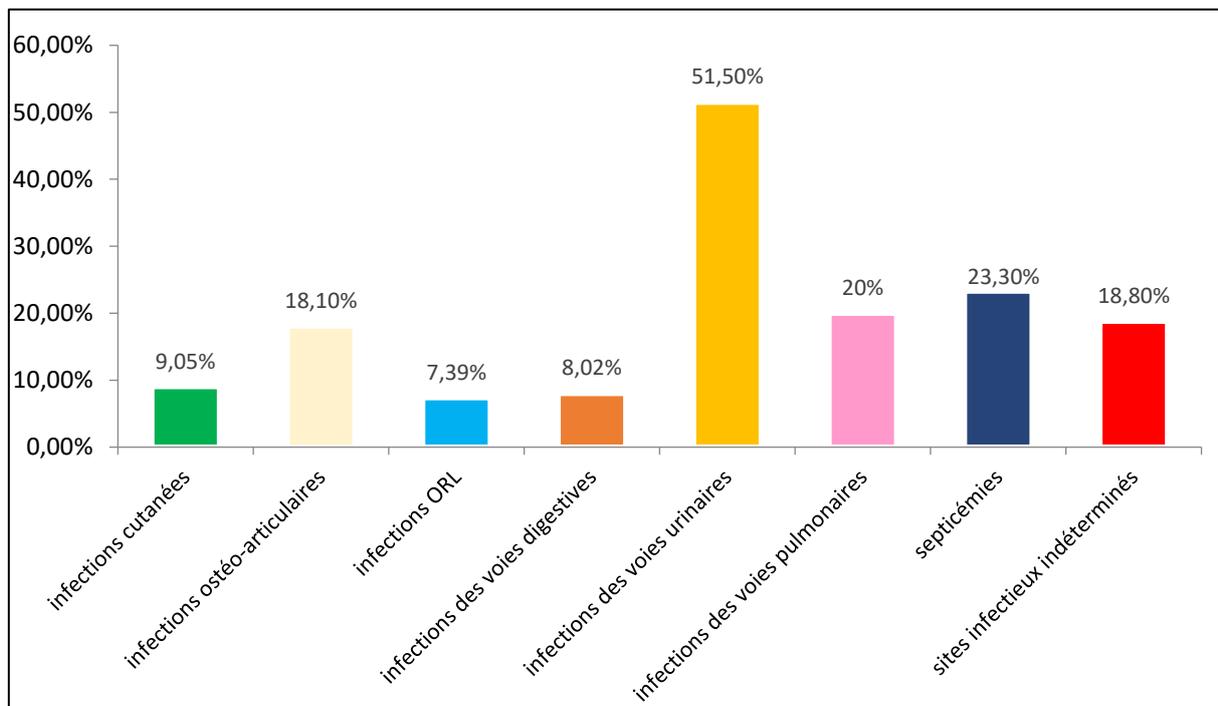


Figure 7 : Pourcentage de prescriptions non pertinentes en AMC par site infectieux

D'après cet histogramme, on observe que le pourcentage de prescriptions non pertinentes en AMC per os est plus important lorsque l'indication concerne une infection des voies urinaires, une septicémie ou une infection des voies pulmonaires.

3) Répartition des consommations et des prescriptions en AMC

Les services inclus dans notre étude ont été regroupés en trois groupes distincts (les groupes services de médecine, services de chirurgie et services de réanimation soins intensifs).

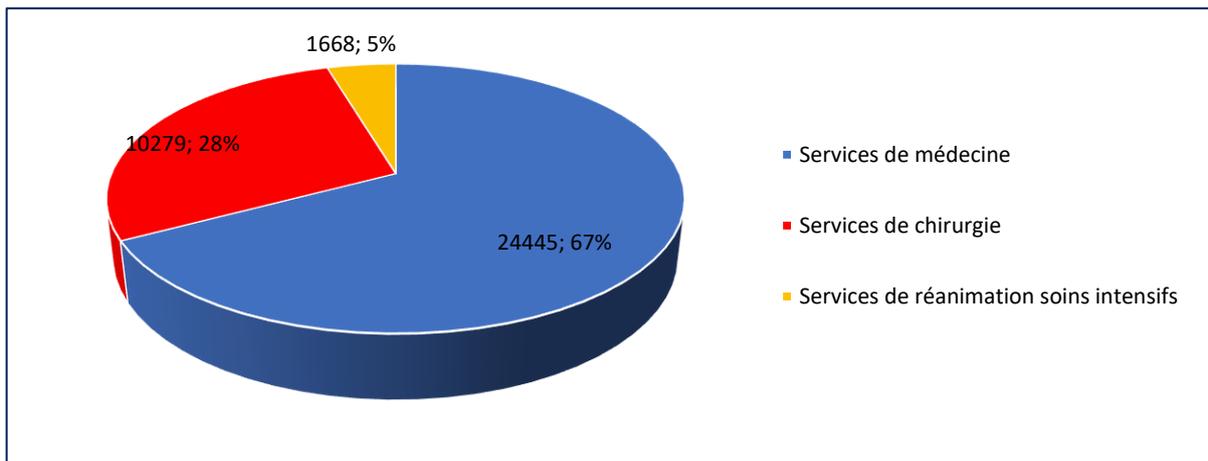


Figure 8 : Répartition graphique des consommations en AMC per os selon la spécialité médicale.

Ce graphique nous montre que les services de chirurgie du CHU de Dijon consomment un peu plus d'un quart du nombre total de sachets en AMC dispensés par la pharmacie.

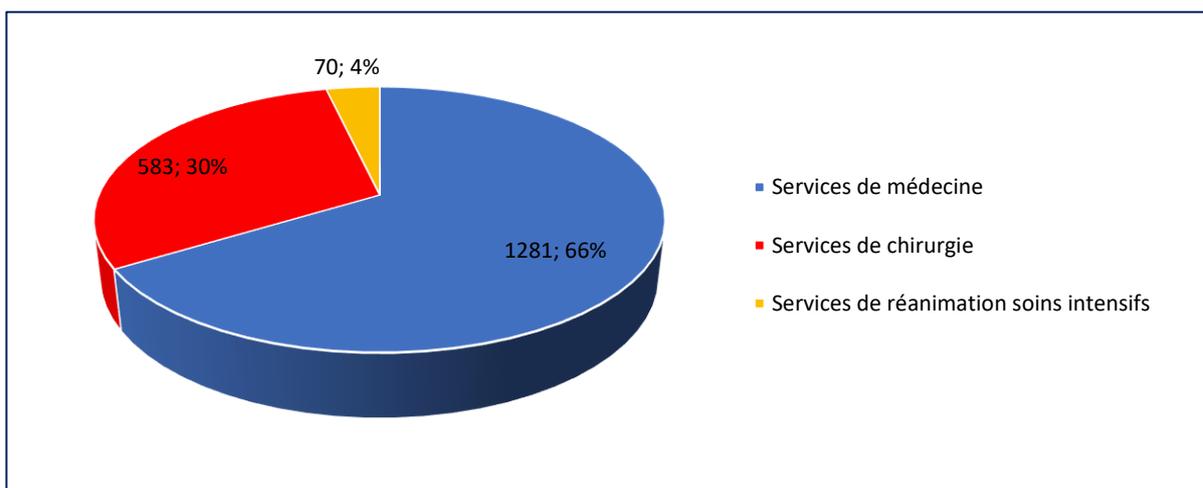


Figure 9 : Répartition graphique des prescriptions en AMC per os selon la spécialité médicale.

Les deux graphiques ci-dessus nous montrent qu'il n'y a pas de différence de répartition entre les consommations et le nombre de prescriptions d'AMC per os entre les trois groupes.

a) Utilisation des sachets d'AMC dans les services de médecine

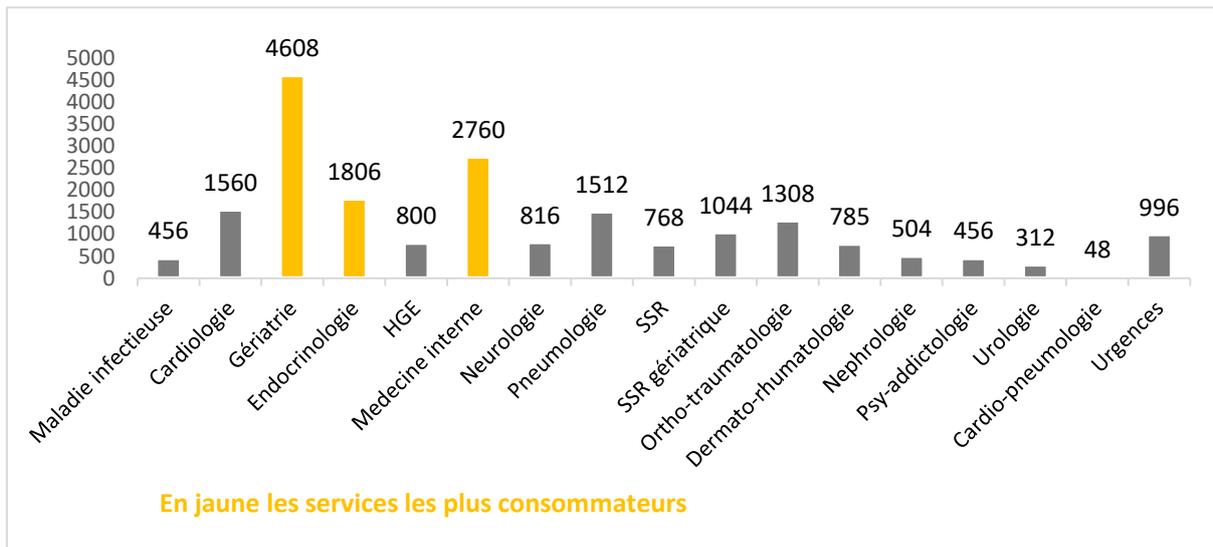


Figure 10 : Quantité de sachets utilisés par service de médecine.

Cet histogramme nous montre que les services de gériatrie, de médecine interne et de diabétologie font partie des trois plus grands consommateurs en sachets d'AMC sur les services de médecine au CHU de Dijon.

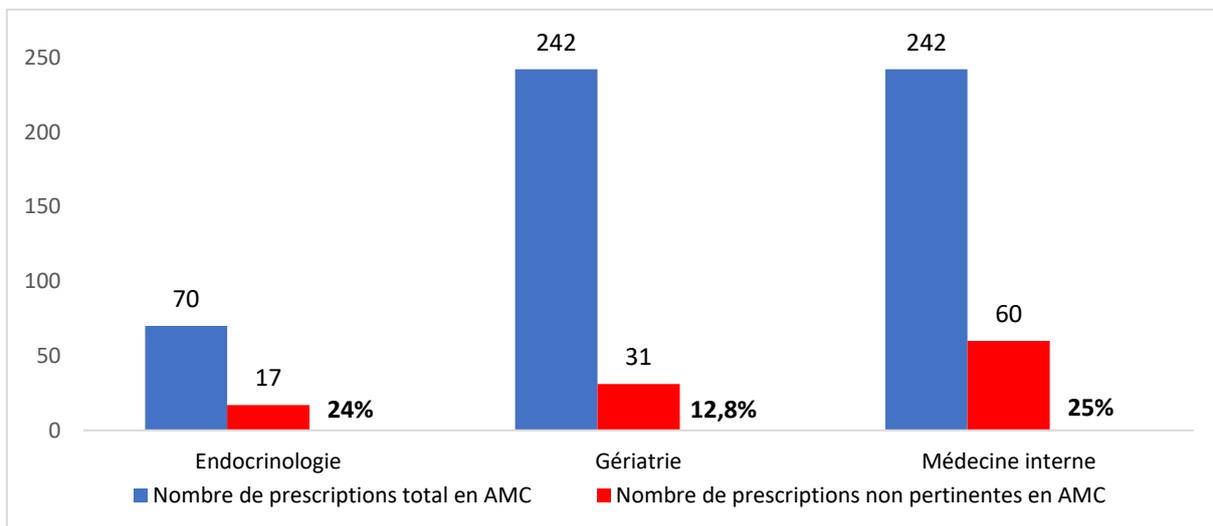


Figure 11 : Proportion de prescriptions non pertinentes sur les trois services de médecine les plus consommateurs en sachets d'AMC.

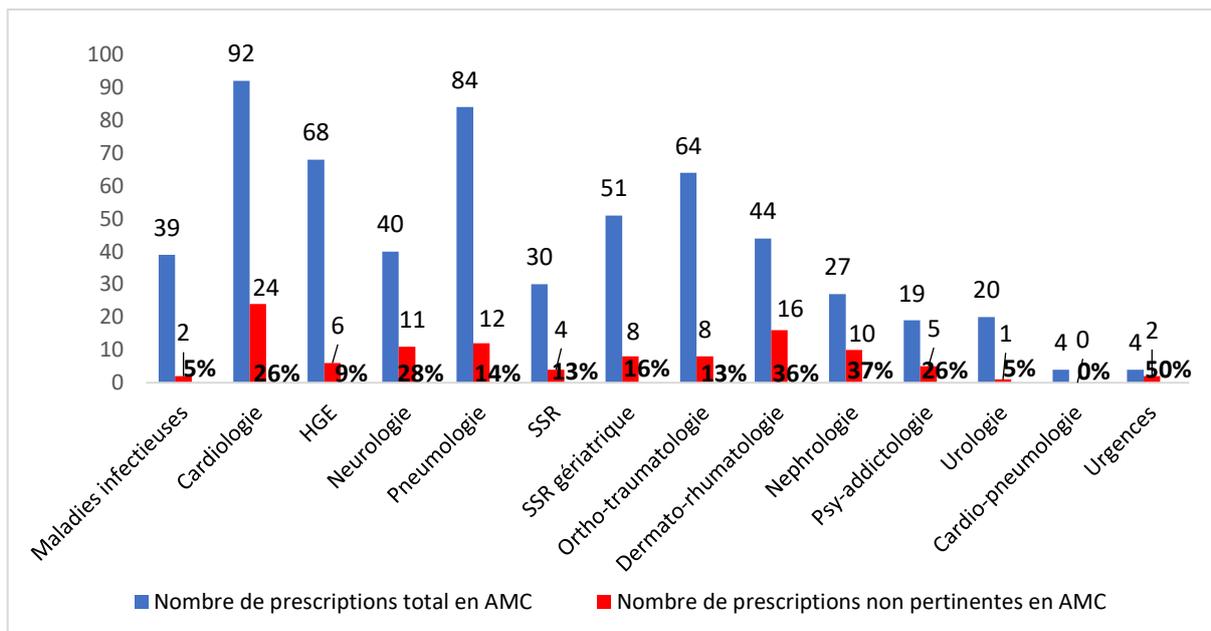


Figure 12 : Proportion de prescriptions non pertinentes sur les autres services de médecine.

217 prescriptions non pertinentes ont été identifiées dans le groupe services de médecine. Cela représente 69.6% de la somme totale des prescriptions non pertinentes détectées sur l'ensemble du CHU durant la période de notre analyse. Ces deux histogrammes identifient les services de médecine pour lesquels on retrouve le plus de prescriptions non pertinentes. On observe que les services de médecine interne, de gériatrie et de cardiologie sont les trois services avec le plus grand nombre de prescriptions non pertinentes.

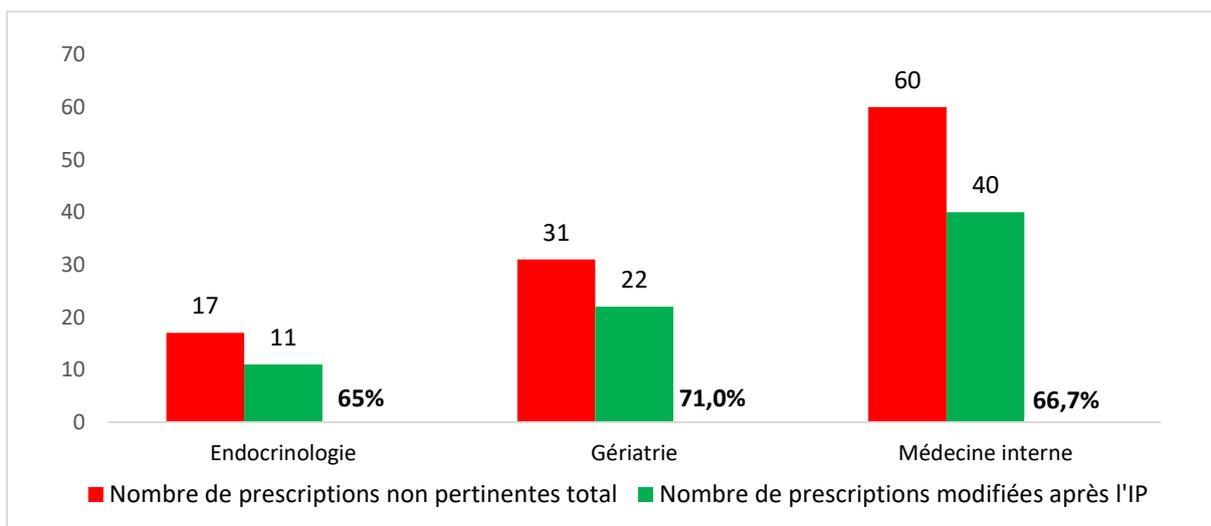


Figure 13 : Taux d'acceptation des IP sur les trois services de médecine les plus consommateurs en sachets d'AMC.

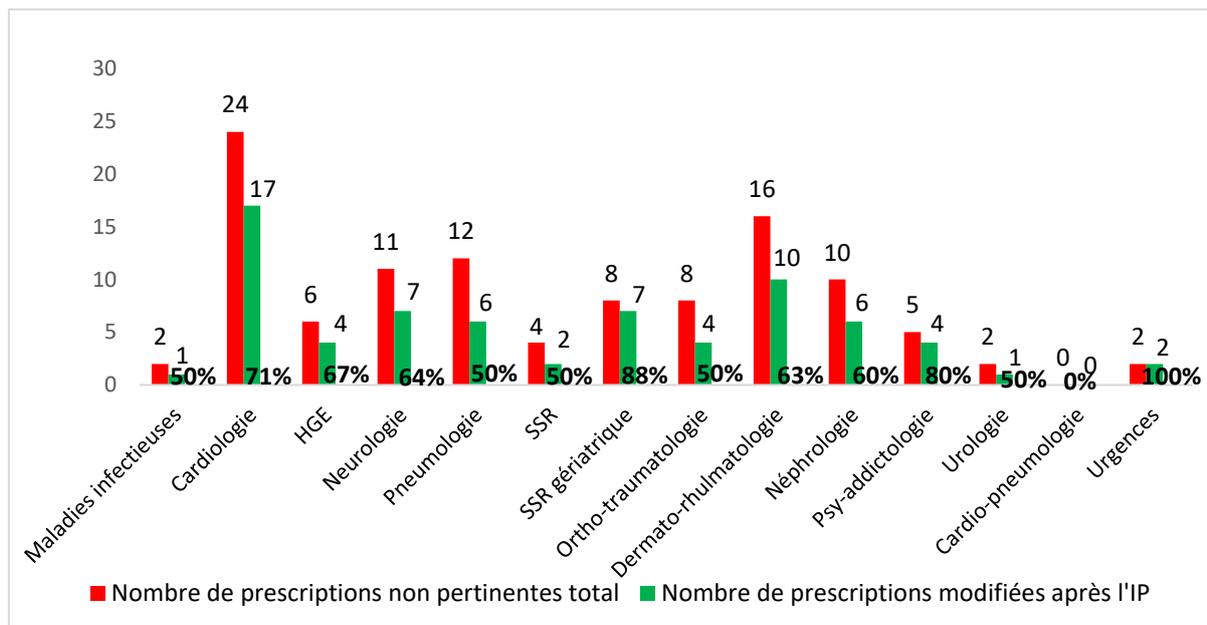


Figure 14 : Taux d'acceptation des IP sur les autres services de médecine.

144 IP ont été acceptées par les services de médecine. Cela représente un taux de 66.1% d'acceptation. Cet histogramme nous permet d'identifier les services de médecine les moins enclins à adapter leurs prescriptions en AMC aux recommandations proposées par la PUI par le biais d'un coup de fil téléphonique. Il nous permettra éventuellement de prendre la décision de réaliser des réunions afin de mieux comprendre les pratiques des services concernés.

Analyse de la nature des IP des services de médecine

Pour les services de gériatrie, une IP a été émise sur l'adaptation de la durée ou sur une adaptation de la posologie du traitement dans 80.6% des prescriptions non pertinentes. Une IP a été émise sur l'indication dans 19.4% des prescriptions non pertinentes. Pour les services de médecine interne, les IP formulées sur les prescriptions non pertinentes étaient principalement des IP concernant une adaptation de la durée du traitement (65.0%). Une IP a été émise sur l'indication dans 25.0% des prescriptions non pertinentes. Pour le service d'endocrinologie, les IP émises sur les prescriptions non pertinentes étaient majoritairement des IP concernant l'indication du traitement (70.6%).

b) Utilisation des sachets d'AMC dans les services de chirurgie

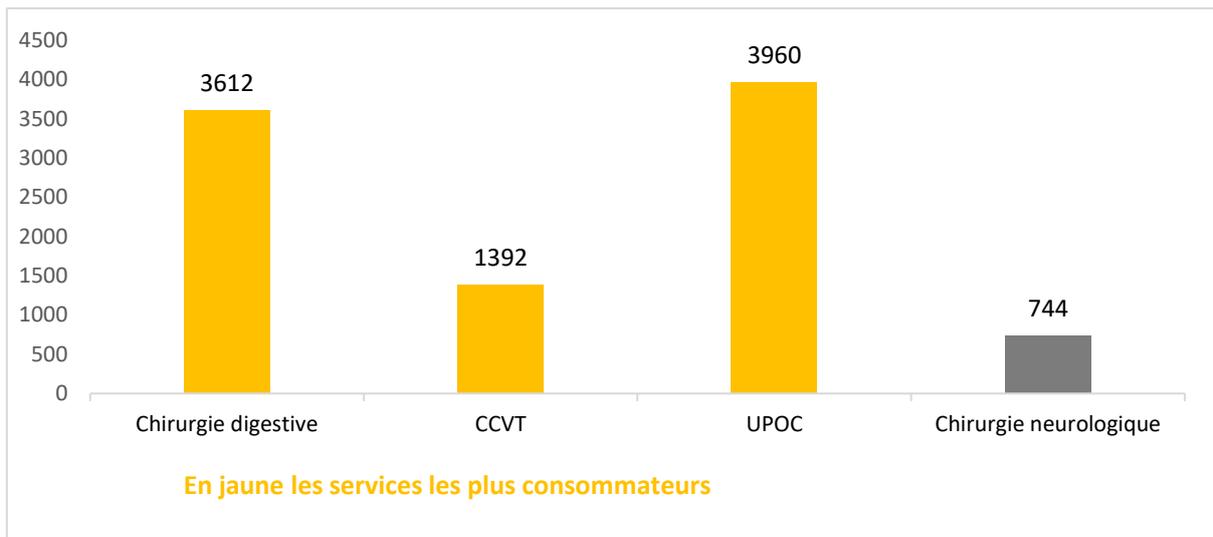


Figure 15 : Quantité de sachets utilisés par service dans les services de chirurgie

Cet histogramme nous montre que les services de chirurgie digestive, de CCVT et d'UPOC sont les trois plus grands consommateurs en sachets d'AMC dans le groupe services de chirurgie au CHU de Dijon.

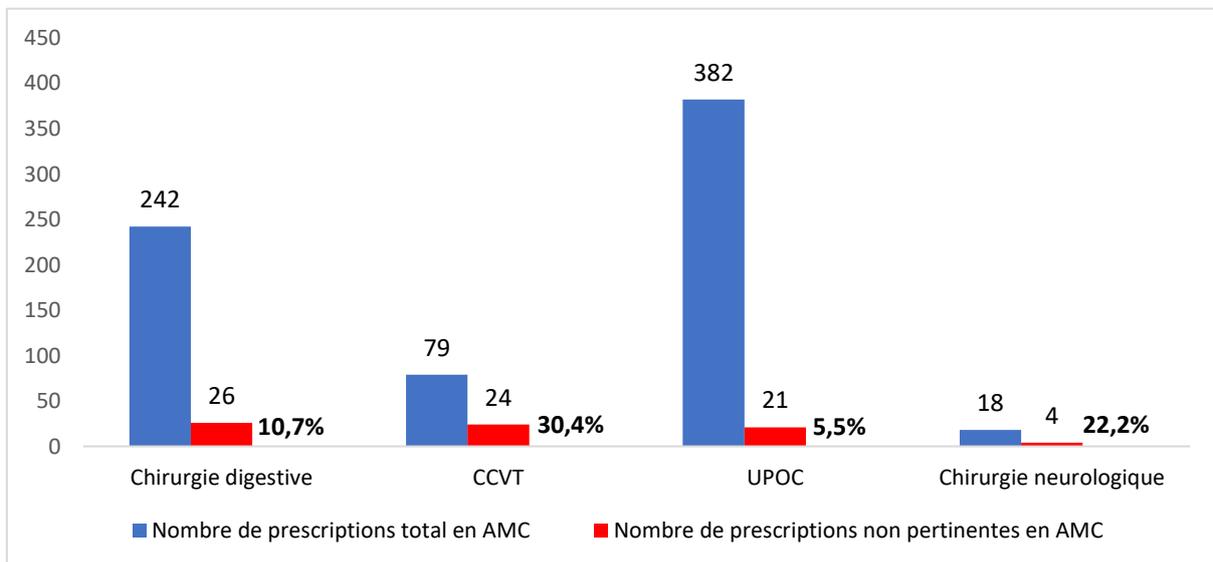


Figure 16 : Proportion de prescriptions non pertinentes par service de chirurgie.

75 prescriptions non pertinentes ont été identifiées dans les services de chirurgie. Cela représente 24.0% de la somme totale des prescriptions non pertinentes détectées sur l'ensemble du CHU durant la période de notre analyse. Cet histogramme identifie les services de chirurgie pour lesquels on retrouve le plus de prescriptions non pertinentes. On observe que les services

de chirurgie digestive, de CCVT et d'UPOC sont les trois services avec le plus grand nombre de prescriptions non pertinentes.

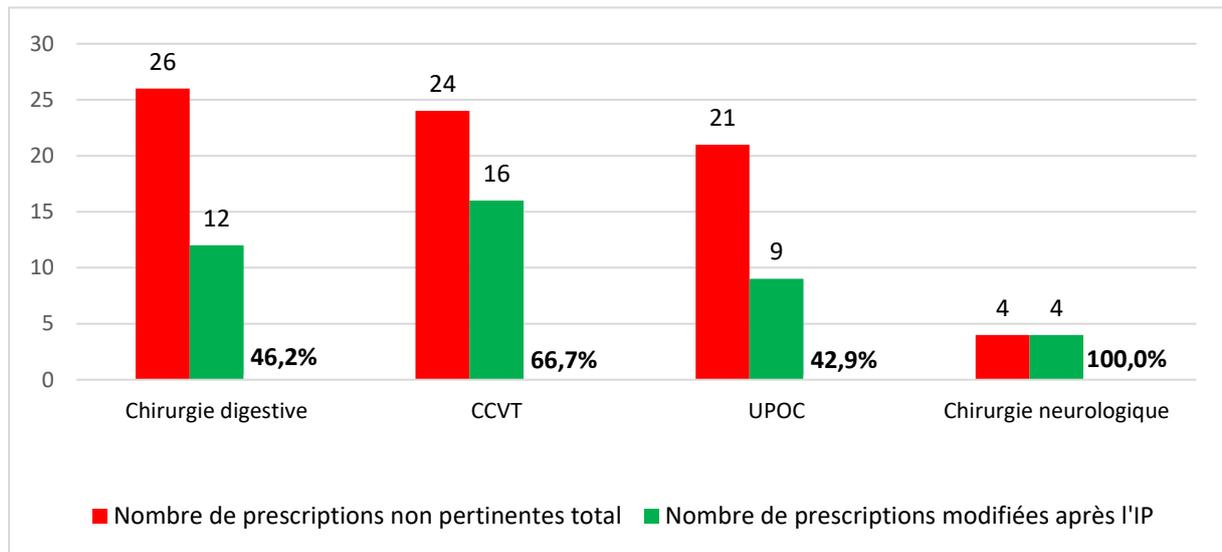


Figure 17 : Taux d'acceptation des IP par les services de chirurgie.

41 IP ont été acceptées par les services de chirurgie. Cela représente un taux de 54.7% d'acceptation. Cet histogramme nous permet d'identifier les services de chirurgie les moins enclins à adapter leurs prescriptions en AMC aux recommandations proposées par la PUI par le biais d'un coup de fil téléphonique. Il nous permettra éventuellement de prendre la décision de réaliser des réunions afin de mieux comprendre les pratiques des services concernés.

Analyse de la nature des IP des services de chirurgie

Pour les services de chirurgie digestive, une IP a été émise sur l'adaptation de la durée et/ou sur une adaptation de la posologie du traitement dans 69.2% des prescriptions non pertinentes. Une IP a été émise sur l'indication du traitement dans 30.8% des prescriptions non pertinentes. Pour les services de CCVT, une IP a été émise sur l'adaptation de la durée et/ou sur une adaptation de la posologie du traitement dans 70.8% des prescriptions non pertinentes. . Une IP a été émise sur l'indication du traitement dans 29.2% des prescriptions non pertinentes. Pour les services d'UPOC, les IP formulées sur les prescriptions non pertinentes étaient majoritairement des IP sur la pertinence de l'indication (52.4%).

c) Utilisation des sachets d'AMC dans les services de réanimation soins intensifs

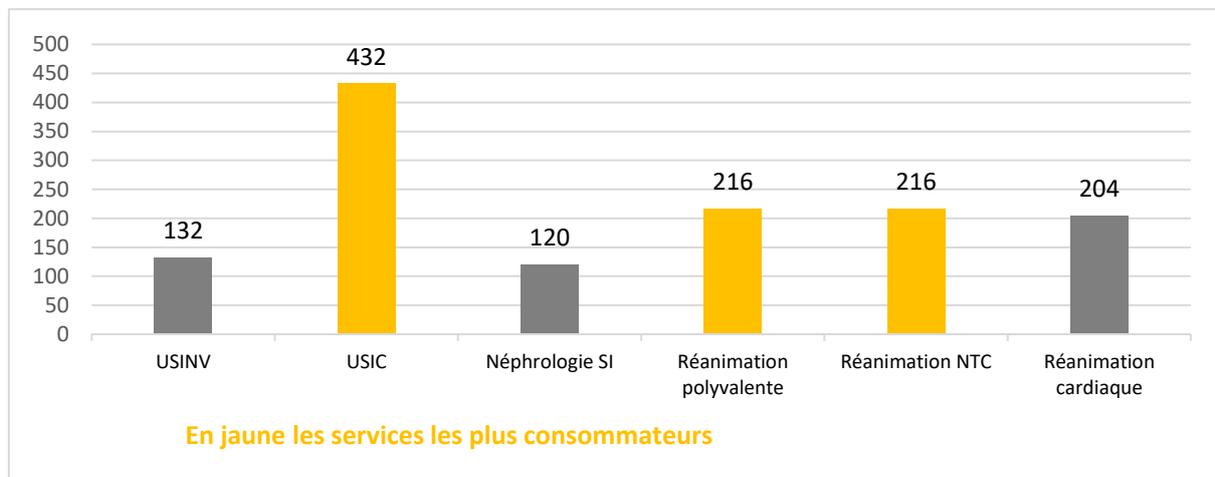


Figure 18 : Quantité de sachets utilisés par service de réanimation soins intensifs.

Ce graphique nous indique que les services d'USIC, de réanimation polyvalente et de réanimation NTC sont les trois plus grands consommateurs en sachets d'AMC dans le groupe services de réanimation soins intensifs au CHU de Dijon.

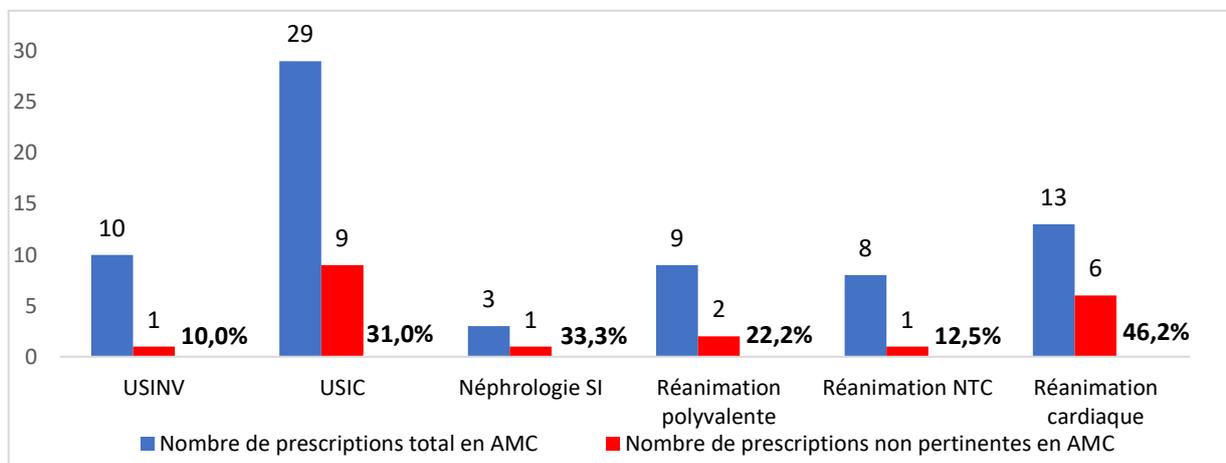


Figure 19 : Proportion de prescriptions non pertinentes par service de réanimation soins intensifs

20 prescriptions non pertinentes ont été identifiées dans le groupe services de réanimation soins intensifs. Cela représente 6.41% de la somme totale des prescriptions non pertinentes détectées sur l'ensemble du CHU durant notre période d'étude. Cet histogramme identifie les services de réanimation soins intensifs pour lesquels on retrouve le plus de prescriptions non pertinentes. On observe que les services d'USIC, de réanimation cardiaque et de réanimation polyvalente sont les trois services avec le plus grand nombre de prescriptions non pertinentes.

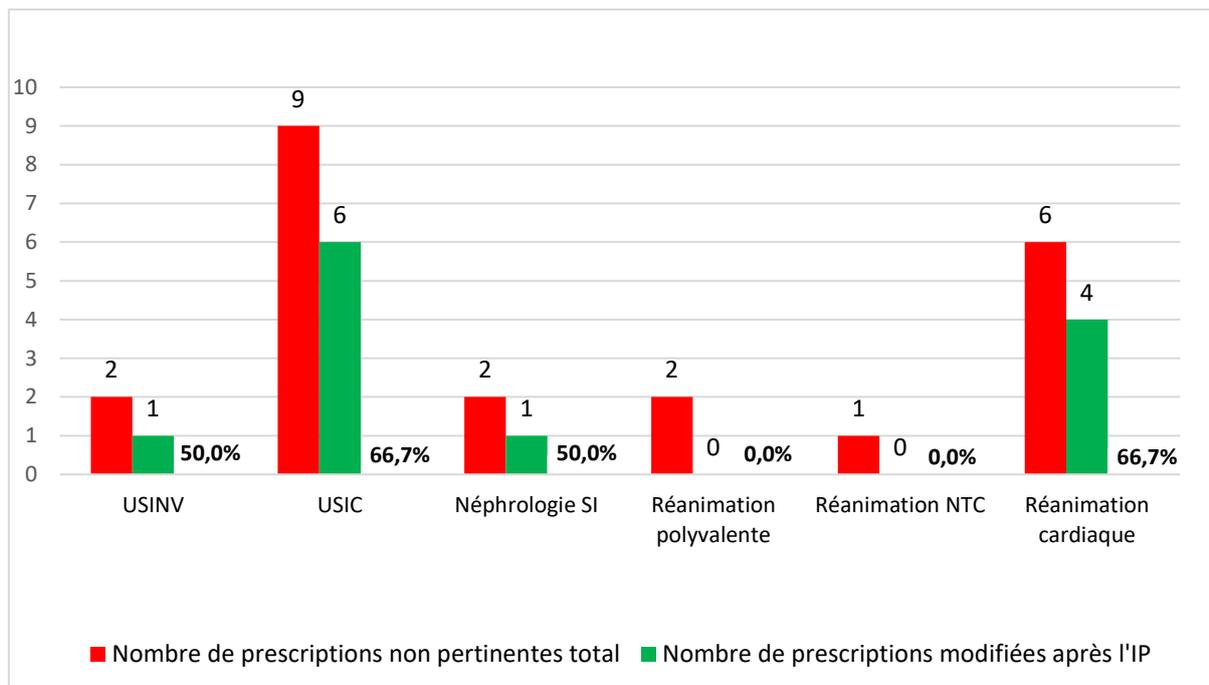


Figure 20 : Taux d'acceptation des IP par service de réanimation soins intensifs.

12 IP ont été acceptées par les services de réanimation soins intensifs. Cela représente un taux d'acceptation de 54.6%. L'histogramme ci-dessus nous permet d'identifier les services de réanimation soins intensifs les moins enclins à adapter leurs prescriptions en AMC aux recommandations proposées par la PUI par le biais d'un coup de fil téléphonique. Il nous permettra éventuellement de prendre la décision de réaliser des réunions afin de mieux comprendre les pratiques des services concernés.

Analyse de la nature des IP des services de réanimation soins intensifs.

Pour le service de l'USIC, les IP formulées sur les prescriptions non pertinentes étaient toutes des IP d'adaptation de la durée et/ou des IP concernant la posologie du traitement. Pour le service de réanimation polyvalente, les IP émises sur les prescriptions non pertinentes étaient uniquement des IP sur la pertinence de l'indication du traitement. Pour le service de réanimation neurotraumatologique et crânienne, la seule IP formulée par la PUI, concernant une prescription non pertinente, était une IP concernant la pertinence de l'indication du traitement.

Tableau V : Analyse des prescriptions en AMC

	No. (%)*
Nombre de prescriptions en AMC N = 1934	
Prescriptions pertinentes	1586 (82.0)
Prescriptions non pertinentes	312 (16.1)
Pas de proposition ou données manquantes	36 (1.90)
Propositions pharmaceutiques sur les prescriptions non pertinentes N = 312	
Proposition d'adaptation de la durée	158 (50.6)
Proposition d'adaptation de la posologie	46 (14.7)
Proposition d'adaptation de la durée et de la posologie	10 (3.21)
Proposition d'arrêt de la prescription	22 (7.05)
Prescription non indiquée et alternative possible	76 (24.4)
Décision médicale finale concernant les prescriptions non pertinentes N = 312	
Adaptation de la durée du traitement par AMC	60 (19.2)
Adaptation de la posologie du traitement par AMC	36 (11.5)
Adaptation de la durée et de la posologie du traitement par AMC	20 (6.41)
Arrêt de la prescription d'AMC	25 (8.01)
Changement d'antibiothérapie	44 (14.1)
Refus de la proposition pharmaceutique	127 (40.7)
Proportion de refus selon l'IP formulée N = 127	
Adaptation de la durée du traitement par AMC	46.2 %
Adaptation de la posologie du traitement par AMC	21.7%
Adaptation de la durée et de la posologie du traitement par AMC	30,0%
Arrêt de la prescription d'AMC	54.5%
Changement d'antibiothérapie	38.2%

* Les valeurs sont rapportées en pourcentage (%) sauf indication contraire.

Ce tableau nous indique que plus de la moitié des demandes d'adaptation de la durée de la prescription en AMC par la pharmacie sont refusées par les services. On observe également que les services ont des difficultés à substituer l'AMC par une autre antibiothérapie. La case « pas de prescription ou données manquantes dans le DPI » regroupe les indications complexes, souvent hors référentiel, donc compliquées à évaluer pour la pharmacie. Dans cette case se trouvaient des antibiothérapies réalisées à partir d'antibiogrammes de ville non disponibles dans le DPI donc impossible à réévaluer en raison du manque de données par exemple.

Tableau VI : Evolution des consommations en sachets d'AMC sur le CHU de Dijon

Mois	Année n-1	Année du dispositif	% de réduction
Janvier	6147	5479	-10.9%
Février	5518	5019	-9.04%
Mars	5629	4167	-26.0%
Avril	4728	4507	-4.67%
Mai	4941	4101	-17.0%
Juin	4647	4146	-10.8%
Juillet	4474	4300	-3.89%
Août	4918	2962	-39.8%
Septembre	4228	3787	-10.4%
Octobre	5123	N/A	N/A
Novembre	5021	4156	-17.2%
Décembre	5197	5058	-2.68%

En rouge les consommations durant la période de notre étude de novembre 2018 à juin 2019 inclus

N/A : non applicable

Si l'on compare les consommations durant la période de notre étude avec cette même période l'année précédente, alors on observe une baisse des consommations en sachets d'AMC sur le CHU de Dijon de - 12.4%. Les consommations sur les mois de juillet, août et septembre 2019 ont été ajoutées dans le tableau pour information. En raison du faible prix d'un sachet d'AMC (0.11 centimes d'euros/sachet), nous n'avons pas recueilli les données concernant les économies financières réalisées par nos interventions pharmaceutiques. On suppose que le gain économique de ce dispositif sur le court terme est négligeable. Sur les 2647 jours de traitement programmés et non justifiés d'après nos recommandations, les interventions de notre groupe de travail ont permis d'interrompre 1329 jours de traitement. De même, sur les 11281 DDJ programmés, les interventions du groupe ont permis d'économiser 6474 DDJ.

4) Bilan sur l'activité déployée autour du dispositif

L'analyse des prescriptions et les échanges téléphoniques avec les prescripteurs depuis le lancement du dispositif ont permis de mieux cerner les pratiques des services autour de l'utilisation de l'AMC per os. Ces différents échanges nous ont permis de mieux structurer les réunions entre le groupe de travail et les services grands consommateurs et/ou avec des pratiques hors référentiel. Le but était d'abord de présenter le fonctionnement et l'objectif du dispositif H24 et ensuite de discuter avec les prescripteurs des différentes indications ayant conduit à la prescription d'AMC per os. Des propositions étaient intégrées au diaporama pour permettre une discussion.

a) Compte rendu des réunions avec les services

- **Réunion UPOC**

L'UPOC est le premier consommateur en AMC per os sur le CHU en 2018 avec une consommation s'élevant à 6 200 sachets sur 60 000 sachets dispensés par la PUI (11%). Cette consommation a doublé en l'espace de 6 ans (consommations < 3000 sachets en 2012).

L'UPOC est un service multidisciplinaire dans lequel se trouvent plusieurs spécialités chirurgicales : la chirurgie ORL et cervico-faciale, la chirurgie ophtalmique, la chirurgie odontologique, la chirurgie maxillo-faciale (CMF), la chirurgie stomatologique, la chirurgie plastique, la chirurgie réparatrice et la chirurgie de la main. Les principales indications observées qui témoignent de l'utilisation d'AMC per os dans ce service étaient dans un ordre de fréquence décroissante : la mammoplastie, l'abdominoplastie, le curage ganglionnaire, la fracture de la mandibule et le bodylift. Il a été observé avant la réunion qu'une antibioprofylaxie par AMC per os était fréquemment prescrite sur une durée de 7 jours après une mammoplastie ou une abdominoplastie.

Le groupe de travail a organisé une réunion le 26 Mars 2019 avec les chirurgiens de l'unité de CMF pour présenter le groupe de travail sur l'AMC per os, discuter de l'usage de cette association dans le service et proposer des alternatives. En effet, le service réalisait de nombreuses prescriptions d'AMC per os, dans le cadre d'une antibioprofylaxie, sur des durées pouvant aller jusqu'à 7 jours. Les appels téléphoniques journaliers au démarrage du dispositif

n'ont pas permis de modifier les pratiques et le choix a été fait de ne plus appeler les prescripteurs dans cette indication avant la réunion. L'indication était rentrée comme pertinente dans le questionnaire pour pouvoir cibler les autres indications non pertinentes qui ne relevaient pas de l'antibioprophylaxie. Ainsi, dans le but de réduire l'utilisation de l'AMC per os, il a été convenu d'essayer de poursuivre la céfazoline en IV pendant 48h en post-opératoire dans certaines indications de chirurgie plastique ; notamment lorsque les patients sortent à J2 (abdominoplastie/hypertrophie mammaire). Une dotation de céfazoline a également été mise en place dans le service pour faciliter le travail des infirmières diplômées d'état (IDE). Les recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) présentées lors de cette réunion n'étaient pas celles utilisées dans le service. Nous avons demandé au service de nous communiquer les recommandations utilisées par les prescripteurs afin d'améliorer notre pertinence dans l'analyse des prescriptions en AMC per os.

Depuis la réunion en UPOC, 29 patients ont été opérés en CMF entre le 26/03/19 et le 31/07/19, ce qui semble correspondre à une diminution du nombre de prescriptions. De plus, on observe une diminution des consommations en AMC per os sur cette période et une augmentation des consommations en céfazoline IV

Le groupe de travail a organisé une réunion le 28 Juin 2019 avec les chirurgiens ORL pour présenter le groupe de travail sur l'AMC per os, discuter de l'usage de cette association dans le service et proposer des alternatives. Il a été confirmé que l'utilisation d'AMC per os dans ce service était purement prophylactique. Il a été observé qu'aucun consensus n'existait sur les durées de prescription d'AMC en post opératoire dans l'unité. Néanmoins, un document dans le service mentionne une durée de 48h concernant l'antibioprophylaxie. Une discussion a eu lieu sur plusieurs indications. Il a été évoqué trois indications pour lesquelles la pharmacie pourrait téléphoner en cas de prescription d'AMC per os. Il s'agit de la parotidectomie qui ne nécessite pas d'antibioprophylaxie, du méchage pour lequel l'utilisation d'amoxicilline seule est suffisante et du curage qui ne nécessite pas d'antibioprophylaxie sauf pour les curages « extrêmes » (gestes sales ou post-radiques). Il a également été affirmé à l'unanimité que la panendoscopie ne tenait pas lieu à une antibioprophylaxie par AMC per os. Il a été émis l'idée durant cette réunion d'essayer de suivre les recommandations SFAR, c'est-à-dire de ne pas dépasser 24h d'antibioprophylaxie.

- **Echange avec l'unité de soins somatiques (USS)**

L'USS est le deuxième consommateur en AMC per os sur le CHU en 2018 avec une consommation totale s'élevant à 3 800 sachets consommés sur les 60 000 au total (6.3%).

L'USS est localisée à la Maison d'arrêt de Dijon et plusieurs médecins du CHU sont affectés par demi-journée dans cette unité. Les consommations de ce service sont relativement élevées puisque la totalité du traitement est exécutée au sein de l'unité. Ainsi, les prescriptions sont généralement conduites sans interruption contrairement aux autres services du CHU. Il a été observé que la quasi-totalité des prescriptions en AMC étaient en lien avec un abcès dentaire.

Le groupe de travail a adressé un e-mail aux prescripteurs de l'USS le 10 Janvier 2019 afin de rappeler les recommandations 2011 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) concernant l'antibiothérapie en cas d'abcès dentaire. L'AMC per os se situant dans les traitements de deuxième intention avec l'association spiramycine-métronidazole (BIRODOGYL®), il a été demandé aux médecins de préférer cette association afin d'épargner l'AMC per os.

- **Réunion Endocrinologie**

Le service d'endocrinologie hospitalisation complète est le troisième consommateur en AMC per os sur le CHU en 2018 avec une consommation totale s'élevant à 2 900 sachets (4.8%). La consommation en AMC avait largement diminué entre 2014 et 2017. Néanmoins, elle est de nouveau en hausse depuis 2017 (+25% en 1 an).

Le service d'endocrinologie est composé de 44 lits et bénéficie d'une activité de consultation. Il prend en charge les pathologies endocriniennes (thyroïde, parathyroïde, surrénales, hypophyse, ovaires, testicules), le diabète, les hyperlipidémies et les troubles de la nutrition (obésité, dénutrition). Il a été observé que la grande majorité des prescriptions en AMC étaient en lien avec des indications de plaies et/ou d'ostéites chez le patient diabétique.

Avec le groupe de travail, il a été discuté de l'indication de l'AMC per os dans les ostéites. En effet, la diffusion de l'acide clavulanique dans l'os est mauvaise. Cette molécule n'a donc pas sa place dans cette indication. Cependant l'ostéite est très souvent associée à une plaie. Ainsi, en probabiliste et dans l'attente des résultats, il semblait compliqué d'orienter les prescripteurs vers une autre molécule car l'AMC couvre bien l'indication de plaie. Le message essentiel était donc d'éviter l'AMC per os dans les ostéites documentées.

Ainsi, le groupe de travail a organisé une réunion le 29 mai 2019. Les endocrinologues ont confirmé la stratégie entrevue à savoir AMC per os en probabiliste pour éviter la dégradation de l'état du patient puis réévaluation après les résultats des prélèvements. Sur ce point nous discutons des molécules utilisées car l'AMC per os avait été retrouvée sur des ostéites documentées. Les médecins sont d'accord pour ne plus mettre d'AMC per os dans cette situation et acceptent que la pharmacie les appelle si le cas se présente.

Lors de notre réunion, de nouvelles recommandations sur la prise en charge du pied diabétique venaient d'être publiées. Après consultation de ces recommandations, le choix des molécules reste assez vague et ne permet pas de définir une stratégie optimale et reproductible (39).

- **Réunion chirurgie digestive et chirurgie générale**

La chirurgie digestive & cancérologie et la chirurgie générale & urgence hospitalisation sont deux unités appartenant au service de « chirurgie digestive, cancérologique, générale et d'urgence ». Le nombre de sachets d'AMC total consommés par ces deux unités est de 4000 sachets (6,7%). Le service de « chirurgie digestive, cancérologique, générale et d'urgence » comptabilise 40 lits. Ce service dispose également d'une activité de chirurgie ambulatoire annexe et bénéficie d'une unité intermédiaire avec le service d'HGE HC nommée « UMC HC/HS » qui est dotée de 16 lits supplémentaires. Les principales indications observées qui témoignent de l'utilisation d'AMC per os dans ce service étaient dans un ordre de fréquence décroissante : la cholécystite & la cholécystectomie, l'abcès, l'appendicite, la sigmoïdite et la péritonite. Il a été observé, en amont de la réunion, que l'antibiothérapie était souvent initiée par voie IV pour ces différentes indications avec utilisation de l'association ceftriaxone-métronidazole IV ou d'AMC IV. Il a également été observé que la durée des prescriptions en AMC était, par défaut, programmée pour 8 jours sur les ordonnances intra-hospitalières ou sur les ordonnances de sortie sur le logiciel DxCare®.

Le groupe de travail a organisé une réunion le 28 Août 2019 avec les chirurgiens du service de « chirurgie digestive, cancérologique, générale et d'urgence » pour présenter le dispositif sur l'AUGMENTIN®, discuter de l'usage de cette association dans le service et proposer des alternatives. Le service a donné son accord pour faire retirer cette valeur par défaut de 8 jours que l'on retrouvait dans les deux protocoles anti-infectieux informatisés en AMC (IV et per os) du service. Cette initiative obligera le prescripteur à remettre systématiquement en question la durée de la prescription en AMC qu'il prescrira sur DxCare® puisque cette valeur devra

désormais être rentrée manuellement. Le service a également affirmé à l'unanimité que l'AMC per os n'était pas indiquée en cas de cholécystectomie ou d'appendicectomie.

- **Présentation du dispositif**

Le groupe de travail a également réalisé une présentation du dispositif dans plusieurs services afin d'informer et de sensibiliser les prescripteurs sur cette action en cours. Ces réunions ont eu lieu dans les services de cardiologie, de pneumologie, de neurologie, de médecine interne 2 et de gériatrie court séjour.

DISCUSSION

Dans le but de mieux comprendre les pratiques des services, nous avons étudié dans un premier temps les indications des prescriptions de sachets d'AMC dans notre ES. L'indication la plus représentée correspondait à l'infection des voies pulmonaires (44%) suivie des infections ORL (15%) et des infections cutanées (13%). Ce résultat est comparable avec les données retrouvées dans la littérature (40). Néanmoins, nous pouvons nous interroger sur la fiabilité de notre répartition. En effet, notre étude est réalisée sur un intervalle de temps de huit mois incluant l'ensemble de la période hivernale. Le nombre de pneumopathies étant important à ce moment-là, cela peut avoir une légère conséquence sur ces résultats. Nous avons également voulu savoir s'il y avait une probabilité plus importante de retrouver une prescription non pertinente selon le site infectieux. Notre étude nous montre que les infections urinaires (51.5%), les infections systémiques non documentées (23.3%) et les infections des voies pulmonaires (20%) sont les indications où l'on retrouve le plus de divergences avec les recommandations. Ces résultats sont comparables avec l'étude de Pasquier (40) qui met en évidence des durées de prescription d'AMC trop longues lorsqu'il s'agit de traiter des infections des voies respiratoires et des non indications, lorsqu'il s'agit de traiter des infections urinaires probabilistes ou masculines avec de l'AMC. Nous avons ensuite analysé la répartition des consommations et des prescriptions dans notre CHU. Nous observons que les services de chirurgie sont responsables de 28% des consommations en sachets d'AMC per os dans notre établissement. Ce taux peut être légèrement surestimé par la non-intégration des services non informatisés à l'étude. En effet, la grande majorité de ces services fait partie des services de médecine et de réanimation soins intensifs. Néanmoins, cette proportion reste inhabituellement élevée par rapport aux consommations moyennes retrouvées dans le rapport Santé public France de Mars 2018 (41). En effet, ce document indique que la part de consommation en AMC per os par les services de chirurgie est en moyenne de 13.1% dans les ES français. Cette différence peut s'expliquer par l'absence d'actions préalables visant l'antibioprophylaxie peropératoire et postopératoire dans notre CHU. En effet, la grande majorité des prescriptions en AMC per os dans les services de chirurgie était réalisée dans le cadre d'une antibioprophylaxie. Ces antibioprophylaxies avaient régulièrement des durées largement supérieures à 48h. Les recommandations infectieuses sur l'antibioprophylaxie postopératoire par la SFAR sont pourtant claires sur ce sujet. Il faut limiter l'antibioprophylaxie à la période opératoire, parfois à 24 heures et exceptionnellement à 48 heures mais jamais au-delà (42).

Cependant, on observe dans la littérature que ces recommandations sont rarement respectées. Cette tendance à prolonger les antibiophylaxies sur de longues durées est en partie liée aux pressions juridiques de plus en plus importantes exercées sur les chirurgiens qui redoutent que leurs patients se réinfectent après leur retour à domicile (43). Nous avons également pu noter que l'antibiophylaxie peropératoire n'était pas toujours réalisée au bloc. Ce point peut être à l'origine d'un autre travail qui aurait pour but d'évaluer cette pratique et de l'améliorer afin de diminuer la consommation antibiotique et les infections postopératoires. Nous avons ensuite analysé les consommations et les taux d'acceptation des IP en fonction des services. La gériatrie justifie cette utilisation intensive par l'incidence du pneumocoque qui est cinq fois plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. En effet, l'AMC constitue le traitement de première ligne dans l'infection pulmonaire non documentée chez le sujet âgé avec comorbidités (44). Le nombre élevé de prescriptions en AMC per os peut s'expliquer aussi par le fait que cette voie est préférée chez le sujet âgé (patients fragiles avec capital veineux faible). De plus, dans les unités d'EHPAD, les patients réalisent la totalité de leur cure au sein de l'établissement ce qui justifie la consommation élevée dans ces services. Les IP émises sur les prescriptions non pertinentes dans ce service étaient principalement en lien avec une adaptation de la durée et/ou de la posologie (80.6%). D'après l'étude de Siauve (45), la tendance à l'allongement des durées des prescriptions en AMC peut s'expliquer par le fait que la majorité des prescriptions sont réalisées par les internes qui n'ont pas forcément notion des dernières recommandations sur la durée de prescription de l'AMC dans la pneumopathie du sujet âgé. Cela peut être le cas chez nous puisque les internes de notre hôpital sont souvent menés à prescrire de l'AMC en probabiliste en journée ou en garde ; et la durée de la prescription n'est pas forcément toujours réévaluée après. Les erreurs posologiques peuvent être liées au fait que la fonction rénale chez le sujet âgé a tendance à se dégrader rapidement et que l'adaptation de la posologie de l'antibiotique à la fonction rénale est méconnue ou banalisée. On peut constater que les services de gériatrie répondent très bien aux IP formulées par téléphone puisque le taux d'acceptation est supérieur à 70%. Ce taux relativement élevé peut être lié à la présence d'un pharmacien extérieur au dispositif sur place qui va faciliter la transmission de l'information avec une meilleure écoute probable du corps médical. Le service de médecine interne est le deuxième plus gros consommateur des services de médecine. Environ un quart des prescriptions fait l'objet d'une IP avec un taux d'acceptation estimé à 66.7%. La majorité des IP formulées sur les prescriptions non pertinentes concernait une demande d'adaptation de la durée du traitement (65.0%). Cela peut s'expliquer par le fait que l'AMC était majoritairement prescrit dans le cadre d'infections des voies respiratoires dans ce service. En effet, la médecine interne s'agrandit

durant la période hivernale avec l'ouverture de l'unité médicale polyvalente afin de mieux prendre en charge les épidémies de pneumonie. Le taux de prescription non pertinentes avec une indication non conforme était de 25% dans ce service. La mise en place d'une réunion pour discuter des alternatives et rappeler les recommandations (durée/indication) sur l'AMC per os pourrait être une piste d'amélioration. Le service d'endocrinologie est le troisième plus grand consommateur des services de médecine. Le nombre de prescriptions dans ce service est relativement faible par rapport à sa consommation. Ce constat peut être lié à des prescriptions et des hospitalisations probablement plus longues dans la prise en charge anti-infectieuse du pied diabétique. La proportion de prescriptions non pertinentes est élevée (23.4%) et le taux d'acceptation des IP est plus faible que les deux autres services ci-dessus (64.7%). Une IP a été émise sur l'indication du traitement dans 70.6% des prescriptions non pertinentes. Une réunion a été organisée avec ce service le 29 Mai 2019 et un rappel des recommandations a été fait. Il est malheureusement encore trop tôt pour estimer l'impact de cette réunion.

D'après nos résultats, le service de l'UPOC est le plus grand consommateur en sachets d'AMC au sein des services de chirurgie de notre CHU. Le taux de prescriptions non pertinentes de ce service est faible (5.5%) et le taux d'acceptation des IP est le plus faible (42.9%). Les IP réalisées sur les prescriptions non pertinentes portaient principalement sur la pertinence de l'indication (52.4%). Ces résultats s'expliquent par le fait que la pharmacie a été rapidement confrontée à des pratiques de services sur lesquelles elle ne pouvait avoir aucun impact par téléphone. En effet, les prescripteurs refusaient de réduire la durée de leurs antibioprofylaxies par AMC per os. Afin de mieux cibler les autres véritables prescriptions non pertinentes (erreur posologique, germe résistant, etc.), nous avons fait le choix de catégoriser ces pratiques de service comme étant pertinentes jusqu'à la réunion. Ainsi, le nombre de prescriptions non pertinentes dans les services de chirurgie de notre CHU est probablement plus important puisque l'on a jugé comme acceptable les prescriptions en AMC dans le cadre d'une antibioprofylaxie. Comme vu précédemment, la mise en place d'une action sur l'antibioprofylaxie au bloc opératoire pourrait constituer un axe d'amélioration majeur du dispositif. En effet, sur une période de 4 mois, nous avons pu remarquer que l'antibioprofylaxie n'avait pas été tracée dans le dossier de 10 patients sur 29. Nous pouvons nous demander si cela correspond à un véritable oubli de prophylaxie ou seulement à un oubli de sa traçabilité. Le deuxième service de chirurgie le plus consommateur est le service de chirurgie digestive. Le pourcentage de prescriptions non pertinentes est deux fois plus important qu'à l'UPOC (10.7%) et le taux d'acceptation des IP est faible puisque moins d'une IP sur deux

est acceptée (46.2%). Les IP formulées sur les prescriptions non pertinentes concernaient principalement une adaptation de la durée et/ou de la posologie du traitement (69.2%). Le pourcentage de prescriptions non pertinentes avec une indication qui ne respectait pas les recommandations était de 30.8%. Ces résultats peuvent s'expliquer par une banalisation de l'utilisation de l'AMC et par la présence de protocoles anti-infectieux informatisés en AMC IV et per os, avec une valeur par défaut de 8 jours. Néanmoins, les prescripteurs ont accepté toutes les alternatives thérapeutiques proposées. Le troisième service de chirurgie le plus consommateur est le service de chirurgie cardiaque. Le taux de prescriptions non pertinentes est le plus important (30.4%) et le taux d'acceptation des IP est moyennement élevé (66.7%). Les propositions d'alternatives sont bien acceptées par ce service et l'adaptation de la durée du traitement pour les prescriptions non pertinentes figurait comme l'IP la plus récurrente. La bonne acceptation des IP peut être liée à la présence d'un pharmacien dans le service qui peut faire le relai entre le pharmacien du dispositif et le prescripteur.

Les services de réanimations soins intensifs sont des services peu consommateurs en AMC per os et les prescriptions sont majoritairement pertinentes. Les consommations de ces services sont actuellement trop faibles pour mener une action avec un impact significatif par le groupe de travail.

Ainsi, 16.1% des prescriptions analysées par notre dispositif présentaient au moins une divergence avec notre référentiel. La proportion de prescriptions avec une indication non pertinente était de 5.1% et la proportion de prescriptions avec une posologie et/ou une durée qui n'étaient pas conformes était de 11%. Ces résultats sont nettement inférieurs à la plupart des études. D'après l'étude de Dupont (46), 27% des prescriptions avaient une indication jugée discutable ou inacceptable. Cet écart avec notre étude peut s'expliquer par l'évolution positive des pratiques de prescription des antibiotiques en France depuis 2004. D'après l'étude de Siauve (45), qui est plus récente, l'indication était adéquate dans seulement 66% des cas, la posologie n'était pas adéquate dans 13% des cas et la durée n'était pas adéquate dans 47% des cas. Notre différence avec les résultats de cette étude peut s'expliquer par une divergence au niveau des services consommateurs analysés. En effet, les études de Siauve intègrent une majorité de services pédiatriques alors que la nôtre n'en inclut aucun. Or la variabilité des infections prises en charge par les services de pédiatrie peut influencer la conformité des prescriptions en AMC. De plus, notre étude se base principalement sur des informations présentes dans le dossier informatisé du patient. Lorsque l'indication ne figurait pas dans le recueil médical, alors nous

étions en mesure d'appeler le prescripteur pour lui poser la question. Néanmoins, nous n'avons jamais remis en cause le diagnostic du prescripteur indiqué à l'écrit ou évoqué à l'oral. Il est donc possible, par exemple, que certaines prescriptions d'AMC per os aient été faites pour une pneumopathie diagnostiquée et renseignée dans le dossier, alors que cela n'en était pas une. Cet élément est le point faible du dispositif. Le groupe intervenait sur l'antibiothérapie mise en place pour un diagnostic donné mais n'intervenait pas sur le diagnostic en lui-même. D'après deux de nos indicateurs de suivi, notre groupe de travail aura permis d'interrompre 1329 jours de traitement et de faire économiser 6474 DDJ au CHU. En réalité, il est compliqué de chiffrer notre impact avec ces deux indicateurs puisque l'on émet l'hypothèse que le prescripteur ne réévaluera à aucun moment la durée de sa primo prescription en AMC. Dans notre étude, les IP transmises par la pharmacie dans le cadre de l'action sur l'AMC étaient acceptées dans 59.1% des cas. Ces résultats sont cohérents avec ce que l'on trouve dans la littérature (47). La demande d'adaptation de la durée du traitement était l'IP la plus transmise par la pharmacie (19,2%) mais son taux de refus associé été élevé (46.2%). Ces résultats peuvent être la conséquence d'une banalisation des prescriptions en AMC, d'une mauvaise sensibilisation des médecins et chirurgiens aux nouvelles recommandations de la SFAR sur la réduction des durées des antibiothérapies et par l'idée erronée qu'une antibiothérapie plus longue est plus efficace avec un risque de récurrence septique moindre. La demande d'arrêt de la prescription en AMC était l'IP la moins acceptée (54.5%). Cela peut s'expliquer par le nombre important d'antibioprophylaxies mises en place avec de l'AMC per os dans notre étude. Néanmoins, on observe des arrêts de prescriptions et des changements d'antibiothérapies après appel de la pharmacie pour une adaptation de posologie ou de durée (6.1%). On peut supposer qu'un appel téléphonique de la pharmacie incite parfois le prescripteur à réévaluer l'intérêt de son antibiothérapie et/ou demander un avis infectieux qui peut conduire à un arrêt ou à une substitution de l'antibiothérapie.

CONCLUSION

La lutte contre l'antibiorésistance constitue un défi majeur mondial de santé publique. En réponse aux objectifs de l'OMS, le système de santé français promet de faire diminuer de 25% les consommations en antibiotiques sur le territoire national d'ici 2020. C'est dans ce contexte que la direction de notre CHU décide de mettre en place un groupe de travail qui a pour objectifs de réduire le mésusage des antibiotiques et de faire baisser les consommations de notre établissement. En effet, il existe un lien entre l'usage intensif d'un antibiotique et le mésusage de celui-ci. Notre étude avait pour objectif de présenter l'organisation déployée autour de cette action et de discuter des premiers résultats. On observe que la combinaison appel téléphonique par un pharmacien et réunions de service avec le groupe de travail semble avoir un impact sur la consommation d'AMC per os. En effet, les services ciblés se mettent à adopter des pratiques plus en lien avec nos recommandations notamment avec la limitation des prescriptions d'AMC dans le cadre d'antibioprophylaxie péri- ou post- chirurgicales et la mise en place d'alternatives. Les consommations en AMC de notre CHU tendent à diminuer depuis le lancement de l'action en Novembre 2018. En effet, on observe une diminution de 12.4% des consommations en AMC per os sur le CHU entre la période de notre étude et cette même période sur 2017/2018. Notre étude nous montre que les appels téléphoniques ne suffiront pas à eux seuls à améliorer les pratiques puisque le taux d'acceptation est peu élevé dans notre hôpital (59.1%). Néanmoins, nos prescripteurs acceptent facilement l'organisation de réunions multidisciplinaires. Chargé de veiller à la juste utilisation des médicaments, le pharmacien clinicien a sa place dans la lutte contre l'antibiorésistance par le bon usage des antibiotiques au côté du SEHH et des services de bactériologie et d'infectiologie. Son activité transversale lui permettant d'accéder à l'ensemble des prescriptions, notamment par l'informatisation des services, fait de lui un acteur majeur dans la lutte contre le mésusage et la propagation des germes multirésistants. Afin de poursuivre son action, le groupe devra probablement étendre son dispositif à d'autres antibiotiques et trouver de nouveaux moyens pour mieux sensibiliser les prescripteurs et améliorer les pratiques.

Bibliographie

1. ARCHAMBAUD.M. Mode d'action des antibiotiques. Laboratoire Bactériologie-Hygiène CHU Rangueil Toulouse. Mars 2009 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>
2. HAS (Haute autorité de santé). Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.
3. OMS (Organisation mondiale de la santé). Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Bibliothèque de l'OMS. 2016 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf?sequence=1>
4. KARDAS-SLOMA L. Coût de la résistance bactérienne [Internet]. 2017 oct; INSERM-IAME, Paris, France AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France Séminaire DESC d'Infectiologie. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-jeudi-12-oct/cout-de-la-resistance-lkardas-sloma.pdf>
5. COMMUNIQUE DE PRESSE « Enjeux économiques de l'antibiorésistance et de sa maîtrise en médecine humaine, vétérinaire, et dans l'environnement ». Colloque interministériel du 17 novembre 2016.
6. BERTHUIIN J, MIRAS M. LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE ET ECONOMIQUE. Domaine santé Direction de l'Expertise Bpifrance; 2018.
7. CE (Commission Européenne). Communiqué de presse - Nouveau plan d'action de l'Union sur la résistance aux antimicrobiens – Questions et réponses [Internet]. 2017 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-17-1723_fr.htm
8. OMS (Organisation mondiale de santé). Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens : Manuel de mise en oeuvre initiale. Bibliothèque de l'OMS. 2016. pdf [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/247196/9789242549409-fre.pdf?sequence=1>
9. L'antibiorésistance concerne les hommes mais aussi les animaux et l'environnement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux-et-l>

10. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
11. CE (Commission européenne). Plan d'action européen fondé sur le principe «Une seule santé» pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Bruxelles. Juin 2017 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/FR/COM-2017-339-F1-FR-MAIN-PART-1.PDF>
12. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! nov 2017;11.
13. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Janvier 2017 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf
14. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques. 2013.
15. POUJOL I, SAVEY A. Un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Juin 2002 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.cpias-auvergnernhonealpes.fr/Newsletter/2002/20/3_antibiotique.pdf
16. HCSP (Haut conseil de la santé publique). Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007 - 2010. Collection Évaluation. Février 2010.
17. Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Novembre 2011 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
18. ARS (Agence régionale de santé). PROJET RÉGIONAL DE SANTÉ 2018-2028 - Cadre d'orientation stratégique 2018-2028. Juin 2018 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-06/04_20180618_PRS_2018-2028_GE_COS.pdf
19. CARLET J, LE COZ P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. 2015.
20. BRUN-BUISSON C. Morbidité et Mortalité des Infections à SARM. 2010 nov; Clin AP-HP Service de réanimation médicale GH Henri Mondor, Créteil.
21. Lutte et prévention en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

22. PROPIAS (Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins). Juin 2015.
23. CAQES (Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins). Rapport d'Etape Annuel - Indicateurs de Suivis. Région Bourgogne - Franche - Comté. 2017-BFC2017.pdf.
24. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Novembre 2014.
25. DINH A, CUDENNEC T, TEILLET L. Une infection à Clostridium difficile sévère et récidivante avec complications : perspectives thérapeutiques. Rev Gériatrie. 2015;6.
26. DUMITRESCU O. Dommages collatéraux des antibiotiques : pression de sélection, colonisation. 2016 sept; Faculté de Médecine Lyon Sud « Ch. Mérieux » Laboratoire de Bactériologie, CHLS.
27. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). La consommation d'antibiotiques en France en 2016. Décembre 2017.
28. CHALLAN BELVAL T. Les Bêta-lactamines. 2016 déc; DUCIV Lyon Service d'infectiologie CH Alpes-Léman.
29. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. UE6 - N173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
30. CTPV (Comité technique de pharmacovigilance). RAPPORT D'EXPERTISE Enquête officielle CLAMOXYL® AUGMENTIN®. Septembre 2017.
31. CT (Commission de la transparence). Avis sur amoxicilline et inhibiteur d'enzyme. Mars 2016 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14819_AUGMENTIN_PIS_RI_Avis2_CT14819.pdf
32. ANSM (Agence nationale de santé du médicament) NOTICE AUGMENTIN 2 g/200 mg ADULTES, poudre pour solution pour perfusion Amoxicilline/Acide clavulanique, 2017 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f0bccfea9166be2286f188f89048d8a.pdf
33. VITTECOQ D. Critères pour établir une liste des antibiotiques critiques en médecine humaine [Internet]. 2015 [cité 25 oct 2019]; Service des maladies infectieuses et tropicales Hôpital de Bicêtre Hôpitaux Universitaires Paris-Sud. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/criteres_pour_etablir_une_liste_des_antibiotiques_critiques_en_medecine_humaine.pdf
34. DUBREUIL L. N'oubliez pas les ANAEROBIES ces inconnus maltraités [Internet]. 2016 [cité 25 oct 2019]; Université de Lille II, France. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/anaerobies-dubreuil-duciv-sept-2016.pdf>

35. HSCP (Haut Conseil de la santé publique) avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français, 2008.
36. THEOPHILE MK, ARCHIPPE BM, DAVID LM, et al. 2018. Antibio-résistance des souches de *Salmonella* ssp isolées des hémocultures à Bukavu en RD Congo. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2018 [cité 25 oct 2019]; Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/29/42/full/>
37. MAJA O. Les antibiotiques critiques : Pourquoi et comment s'en passer ? [Internet]. 2014 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4829/4832/4853.pdf
38. Stratégie nationale de santé 2018-2022 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf
39. IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes, 2019 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/06-IWGDF-recommendations-wound-healing-2019.pdf>
40. PASQUIER P, OUFELLA A, BOULDOUYRE M-A, et al. 2016. Évaluation des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique dans un centre hospitalier général : adéquation aux recommandations. *Pharm Hosp Clin.* déc 2016;51(4):347-8.
41. Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES, 2019 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.cpias-auvergnerrhonealpes.fr/Reseaux/ATB/Rapport/RAISIN/atb_raisin_2017.pdf
42. SFAR (Société française d'anesthésie et de réanimation). Actualisation de recommandations. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes), 2018.
43. OMEDIT (Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique) pays de la loire. ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE Protocole régional, 2018.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/61/00026138-d5c4da82ab9c8f4a0e280078cc0574d7/201808023_protocole_regional_v5.pdf
44. GERARD S. Pneumopathies du sujet âgé. 2018; CHU TOULOUSE Gérontopôle.
45. SIAUVE J. Bon usage des antibiotiques : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association amoxicilline – acide clavulanique au centre hospitalier d'Arras. UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE; 2016.
46. DUPONT C, MASSE C, AUVERT B, et al. Évaluation des prescriptions d'amoxicilline–acide clavulanique dans un CHU de la région parisienne. *Rev Médecine Interne.* janv 2008;29(3):195-9.
47. JARRE C, BOUCHET J, HELLOT-GUERSING M, et al. Analyse pharmaceutique ciblée des prescriptions à l'hôpital : évaluation d'une méthode de sélection des ordonnances. *Ann Pharm Fr.* nov 2017;75(6):463-72.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22/10/19

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIEprésenté par : **PAUL JOURDAN**

Sujet :
MISE EN PLACE ET RESULTATS D'UNE ACTION VISANT A
AMELIORER LA PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS
D'AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE PER OS AU CHU
DE DIJON

Jury :

Président :
Pr. BEATRICE DEMORE, PROFESSEUR

Directeur :
Dr. CHARLES BORDES, PHARMACIEN ASSISTANT

Juges :
Pr. CATHERINE NEUWIRTH, PROFESSEUR
Dr. PHILIPPE FAGNONI, MAITRE DE CONFERENCES
Dr. ANTOINE GOUGEARD, PHARMACIEN ASSISTANT
Dr. CHARLOTTE MALBRANCHE, PHARMACIEN PH

Vu,

Nancy, le 1^{er} octobre 2019

Le Président du Jury Directeur de Thèse

*Pr. Béatrice DEMORE**Dr. Charles BORDES*

Vu et approuvé,

Nancy, le 7 octobre 2019

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


Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 14 OCT. 2019

Le Président de l'Université de Lorraine,


Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10944

N° d'identification :

TITRE :

Mise en place et résultats d'une action visant à améliorer la pertinence des prescriptions d'amoxicilline acide clavulanique per os au CHU de Dijon

Thèse soutenue le 22/10/2019

Par JOURDAN Paul

RESUME :

En juin 2016, l'Union Européenne (UE) s'est engagée à devenir une région de pratiques d'excellences dans l'usage des antibiotiques et le système de santé français s'est fixé comme objectif de faire diminuer de 25% ses consommations sur son territoire d'ici 2020. C'est dans ce contexte que la direction de notre centre hospitalier universitaire (CHU) a mis en place un groupe de travail qui a pour mission de faire baisser les consommations en antibiotiques en réduisant leur mésusage. Notre CHU figurant parmi les six plus grands consommateurs en amoxicilline acide clavulanique (AMC) sur le territoire français, une action pilotée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) a été lancée en Novembre 2018 dans le but d'évaluer la pertinence des prescriptions de cet antibiotique sur l'hôpital. L'objectif de cette étude est de présenter l'organisation déployée pour mettre en œuvre et assurer la performance d'un dispositif sur le bon usage des antibiotiques. Cette étude a montré que le dispositif était en mesure d'entraîner une remise en question des pratiques dans les services les plus consommateurs en combinant le ciblage des prescriptions non pertinentes avec appel téléphonique et l'organisation de réunions de sensibilisation avec les services. Les résultats préliminaires de cette action sont très encourageants avec une baisse des consommations en AMC par le CHU estimée à 12.4% en comparaison avec l'année précédente. Afin d'optimiser le respect des bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux, la collaboration pluridisciplinaire est devenue incontournable. L'informatisation des hôpitaux met à la disposition du pharmacien clinicien de nouveaux outils pour superviser la prescription médicamenteuse et faire appliquer les recommandations. Cette étude nous montre qu'il peut avoir une place essentielle dans la stratégie de lutte contre l'antibiorésistance.

MOTS CLES : Amoxicilline-acide clavulanique – Pertinence – Prescription - Résistance bactérienne

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
BORDES Charles	CHU DIJON	Travail personnel (enquêtes, statistiques...) Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle