



HAL
open science

Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy : essai d'intervention contrôlé

Sibylle Bevilacqua

► **To cite this version:**

Sibylle Bevilacqua. Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy : essai d'intervention contrôlé. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. NNT : 2011NAN10076 . tel-01746235

HAL Id: tel-01746235

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746235>

Submitted on 29 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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>

École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement).

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par Sibylle BEVILACQUA

Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie
sur la consommation et le coût des antibiotiques
au CHU de Nancy. (Essai d'intervention contrôlé)

Le 14 novembre 2011

Membres du Jury :

Rapporteur : Mr Pascal Astagneau	PUPH, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
Rapporteur: Me Anne-Marie Rogues	PUPH, Université Victor Segalen, Bordeaux II
Examineur: Mr Christian Rabaud	PUPH, CHU Nancy, Directeur de thèse, Nancy I
Examineur : Me Nathalie Thilly	MCUPH, Université Henri Poincaré, Nancy I Co-directeur de thèse
Examineur: Mr Yazdan Yazdanpanah	PUPH, hôpital Bichat Claude Bernard, Paris VII

EA 4360, Unité de recherche Maladies chroniques, santé perçue et processus
d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques

A ma famille

A Stéphane

A mon petit ange Raphaël

A mes amis

A la mémoire du Pr Ph Canton

Remerciements

Je tiens à remercier mes deux rapporteurs, les Professeurs Pascal Astagneau et Anne-Marie Rogues, pour avoir accepté d'examiner notre travail. Je remercie également le Pr Yazdan Yazdanpanah d'avoir accepté de participer à mon jury de soutenance.

Je remercie mon directeur de thèse, le Professeur Christian Rabaud qui a accepté de co-diriger ce travail de doctorat et ce malgré des circonstances un peu difficiles.

Je remercie ma co-directrice de thèse, le Docteur Nathalie Thilly qui a accepté de diriger ce travail de doctorat. Je vous remercie pour votre patience, votre disponibilité et vos conseils.

Je tiens à remercier le Dr Beatrice Demoré et le Dr Emmanuelle Boschetti ainsi que tous les internes de la pharmacie de l'hôpital de Brabois. Sans mes collègues pharmaciens, ce travail n'aurait pas été possible. Nous avons partagé une expérience enrichissante que je l'espère se poursuivra.

Merci à Marie Jo Desbrosses et Colette Sarrazin, mes deux relectrices de choc.

Sommaire

Remerciements	3
Production Scientifique	6
Publications d'articles originaux	6
Présentations dans les congrès scientifiques	6
Liste des Abréviations, Sigles et Acronymes	8
Introduction	9
Chapitre I : Antibiothérapie:Résistances, Consommations et Politiques de bon usage	13
1.1 L' Ere Nouvelle des Antibiotiques	13
1.1.1 Mécanismes de résistances bactériennes	14
1.1.2 Support et Mécanisme biochimique des résistances	15
1.2 Evolution des Résistances	25
1.2.1 Les bactéries pathogènes potentiellement résistantes	26
1.2.2 Evolution des résistances en Europe	27
1.2.3 Evolution des résistances en France	32
1.3 Evolution des Consommations ATB	34
1.3.1 Consommation antibiotique en Europe	35
1.3.1.1 Consommations en Médecine de ville	37
1.3.1.2 Consommation Hospitalière	38
1.3.1.3 Consommation ATB en France	38
1.4. Politique bon usage des ATB	39
1.4.1 La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	40
1.4.2 Les actions de l'Union européenne	41
1.4.3 La stratégie Française	43
1.4.4 La politique de bon usage au CHU de NANCY	53
Chapitre II : Evaluation des interventions en santé	59
2.1 Introduction	59

2.2	Les différents types d'indicateurs	61
2.3	Evaluation de recherche	63
2.4	Intervention en santé	63
2.5	Méthodologie de l'évaluation des interventions en santé	65
2.5.1	L'essai contrôlé randomisé (études expérimentales)	67
2.5.2	Etudes quasi – expérimentales	70

Chapitre III : Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des ATB au CHU de Nancy

3.1	Objectif de la Thèse	74
3.2	Matériel et Méthodes	74
3.3	Résultats	78
3.4	Discussion et Perspectives	83
3.5	Conclusion	97

Références

112

Annexes

136

Production Scientifique

Publication d'Articles Originaux

Bevilacqua S, Demoré B, Erpelding ML, Boschetti E, May T, May I, Rabaud C, Thilly N. Effects of an operational multidisciplinary team on hospital antibiotic use and cost in France: a cluster controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2011 Jun;33(3):521-8.

Bevilacqua S, Demoré B, Boschetti E, Doco-Lecompte T, May I, May T, Rabaud C, Thilly N. 15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital. *Medecine et Maladies Infectieuses*. In Press

Présentations dans en Congrès Scientifiques (Communications Orales, Posters)

Bevilacqua S, Thilly N, Boschetti E, Rabaud C, May I, May T, Demoré B. Impact d'une politique de bon usage sur la consommation des ATB au CHU de Nancy. 12e Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), 8-10 juin 2011, Toulouse, France (Communication Orale)

Bevilacqua S, Boschetti E, Desmots E, Rabaud C, May T, Demore B. Impact of the antimicrobial stewardship program on antibiotic consumption in University Hospital Center of Nancy. **48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. ICAAC** October 25 - 28, 2008, Washington, DC, USA (poster)

Bevilacqua S, Boschetti E, Desmots E, Rabaud C, May T, Demore B. Contrôle des prescriptions d'antibiotiques par une équipe opérationnelle Infectiologue - Pharmacien au CHU de Nancy. **9e Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)**, 4-6 juin 2008, Marseille, France (Poster)

Bevilacqua S, Boschetti E, Rabaud C, May T, Demore B. Comment améliorer l'usage des antibiotiques. **2ème Journée Régionale d'Infectiologie**, 20 Octobre 2007, Nancy, France (Communication Orale)

Bevilacqua S , Boschetti E , Lozniewski A , Rabaud C , May T. Politique de bon usage des antibiotiques :exemple du CHU de Nancy . **8e Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)**, 13-15 juin 2007, Dijon, France (Poster)

Abréviations, Sigles et Acronymes

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ANDEM	Agence Nationale du Développement et d'Evaluation Médicale
ARS	Agence régionale de santé
ATB	Antibiotique
ATC	Anatomical therapeutical chemical
BLSE	Bêtalactamase à spectre étendu
BMR	Bactéries multirésistantes (aux antibiotiques)
CAI	Commission des Anti-Infectieux
C3G	Céphalosporines de troisième génération
CCLIN	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés
COMEDIMS	Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME	Commission Médicale d'Etablissement
CTIN	Comité technique des infections nosocomiales
CTINILS	Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
DDD	Defined Daily Dose
DDJ	Dose définie journalière
DGS	Direction Générale de la Santé
EAAD	European antibiotic awareness day
EARSS	European antimicrobial resistance surveillance system : réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques
ECDC	European centre for disease prevention and control
EIO	Equipe Opérationnelle en Infectiologie
ES	Etablissement de santé
ESAC	European surveillance of antimicrobial consumption : réseau européen de surveillance de la consommation d'anti-infectieux

JH	Journées d'hospitalisation
HAS	Haute autorité de santé
IAS	Infections associées aux soins
ICALIN	Indice Composite d'Activité Lutte contre les Infections Nosocomiales
ICATB	Indice composite du bon usage des antibiotiques
ICSHA	Indice de Consommation de Solutions ou de produits Hydro-Alcooliques
IDSA	infectious Diseases Society of America
InVS	Institut de veille sanitaire
PO	Per Os
OMEDIT	Observatoire régional des médicaments, des dispositifs médicaux et des Innovations thérapeutiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONERBA	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
RAISIN	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
SHA	Solution Hydro-Alcoolique
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SFAR	Société française d'Anesthésie et de Réanimation;
UE	Union européenne
USI	Unité de soins intensifs

Introduction

Le XX^e siècle est sans nul doute le siècle des découvertes scientifiques et du progrès technologique. Parmi toutes ces innovations, la découverte et le développement des antibiotiques (ATB) ont constitué un progrès majeur qui a révolutionné l'histoire de la médecine. En 1928, Alexander Fleming découvre la pénicilline et son fantastique pouvoir sur les bactéries ; enfin on ne mourrait plus d'infection [1]. En effet, ces nouveaux médicaments ont permis l'amélioration du pronostic des infections bactériennes jusqu'alors fatales [2]; associés au développement des mesures d'hygiène publique et au développement de la vaccination, ils ont permis une chute de la mortalité causée par les maladies infectieuses, dans les pays industrialisés. Mais dès 1945 le « père » de la pénicilline avait prévenu des risques liés à une mauvaise utilisation de sa découverte : Dans un article publié dans le New York Time - *Penicillin's finder Assay its future* - il indiquait qu'un usage massif des antibiotiques « aboutirait, non à l'élimination de l'infection, mais à apprendre aux microbes à résister à la pénicilline, microbes qui seraient ensuite transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait plus guérir ».

Les déclarations de ce scientifique clairvoyant allaient se confirmer dans les années soixante. On découvre alors les conséquences sur écologie bactériennes de l'usage des antibiotiques [3,4,5]. Si dans un premier temps, les médecins ont espéré que le développement de nouvelles molécules compenserait l'apparition de ces résistances, ils étaient loin d'anticiper la situation actuelle. Aujourd'hui, nous connaissons les conséquences de l'amplification de ces phénomènes de résistance bactérienne [6, 7] - l'impact des ATB sur l'évolution de la sensibilité des bactéries, l'émergence de souches multi résistantes responsables d'infections graves pouvant aboutir à l'échec thérapeutique, la propagation de ces bactéries soit en milieu hospitalier soit en milieu communautaire - autant de problèmes auxquels sont actuellement confrontés les praticiens.

Le lien entre la consommation d'ATB et le développement de la résistance est un fait établi et admis par l'ensemble du monde médical [8,9]. Nous savons que les bactéries ont des résistances « naturelles » vis-à-vis de certains ATB, mais elles sont pourvues également d'un extraordinaire pouvoir d'adaptation. Cette « adaptabilité » est en partie liée à des facteurs bactériens que l'on qualifie d'intrinsèques et qui concernent le mécanisme de résistance et son expression, la nature épidémique du mécanisme de résistance (plasmides ou transposons) et le pouvoir épidémique de la souche bactérienne comme c'est le cas pour l'Entérocoque Résistant aux Glycopeptides (ERG) [10, 11, 12]. D'autres facteurs liés au contexte clinique interviennent : les patients de grand âge, les hospitalisations multiples, le terrain débilisé et les comorbidités peuvent favoriser l'émergence de résistance et leurs propagations [13,14,]. Mais l'élément principal favorisant l'émergence de ces bactéries résistantes est bel et bien la surconsommation et la mauvaise utilisation des antibiotiques. Les indications inappropriées, la durée de traitement inadaptée, des posologies insuffisantes ou l'usage de molécules à large spectre sans désescalade thérapeutique sont autant de situations que l'on doit pouvoir corriger [15, 16, 17,18].

L'explosion de ces résistances, l'émergence de bactéries « super résistantes » comme les souches exprimant une carbapénémase de type oxa 48 est un problème de santé publique qui touche autant le monde hospitalier que la médecine de ville [19, 20, 21]. Et à l'heure de la mondialisation, il s'agit d'un problème qui n'épargne aucun continent ; la mobilité accrue des individus mais aussi des denrées alimentaires constitue autant de réservoirs propices à la dissémination de souches résistantes.

À l'échelle européenne, la France est l'un des plus gros consommateurs ATB tant en ville qu'à l'Hôpital [22, 23, 24, 25]. Elle fait également partie des pays où les taux de résistances bactériennes sont les plus élevés. Conscient de ces situations dramatiques, une prise de conscience collective a permis dès 1996 la mise en place d'un suivi de la consommation des antibiotiques et d'une politique de bon usage de ces médicaments [26]. La circulaire n° 272 du 2 mai 2002 définit clairement les mesures à instaurer pour maîtriser la surconsommation des antibiotiques et réduire ainsi la pression de sélection de bactéries multirésistantes (BMR). Les évaluations

de l'efficacité de ces mesures sur un plan national restent peu nombreuses. Bien que beaucoup d'actions soient menées aux seins des établissements, il reste difficile évaluer leur impact réel tant sur la consommation ATB que sur l'évolution des résistances bactériennes.

Les principales interrogations concernant l'usage des ATB sont :

- La corrélation entre émergence des résistances bactérienne et surconsommation des ATB
- L'impact de l'usage inapproprié des ATB
- L'influence de la mise en place d'action, de programme voire de politique de bon usage des antibiotiques au plan national et local.

L'objectif de ce travail de thèse porte sur ce dernier point et, plus particulièrement, l'évaluation, dans une étude avant après, ici ailleurs, de l'efficacité d'une action (la mise en place d'une équipe opérationnelle en infectiologie) sur la consommation des ATB au niveau d'un établissement de santé.

Le premier chapitre correspond à une synthèse bibliographique qui définira le contexte mondial et national de l'état des résistances ainsi que de la surconsommation et les pratiques inappropriées des ATB, les résistances qu'elles engendrent et les politiques publiques pour maîtriser ces phénomènes. Le Chapitre II est la synthèse des différentes méthodologies utilisables pour évaluer une intervention en santé. Le troisième chapitre porte sur le travail réalisé au CHU de Nancy pour maîtriser la surconsommation et les pratiques inappropriées en matière d'antibiothérapie

CHAPITRE I:

Antibiothérapie: Résistances, Consommation et Politiques

de bon usage

Nous exposons dans ce chapitre le contexte dans lequel s'inscrit notre travail. Dans un premier temps, nous reviendrons sur les mécanismes de résistance bactérienne en relation avec l'usage des ATB. Nous décrivons ensuite des facteurs favorisant l'émergence de ces résistances et nous ferons l'état des lieux des résistances, ainsi que la répartition et l'évolution des consommations antibiotiques en Europe et en France et des différentes politiques existantes de lutte contre l'usage inapproprié de ATB

1.1 L'Ere Nouvelle des Antibiotiques

Les premiers ATB, substances naturelles, ont probablement été utilisés bien avant la découverte de leurs propriétés thérapeutiques au XX^e siècle. L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine débutera avec la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, et la mise en évidence du pouvoir antibactérien *in Vivo* par Florey et Chain en 1938 [27] qui signera l'entrée dans la médecine moderne. L'avènement des antibiotiques a constitué un formidable progrès thérapeutique, leur utilisation a permis de réduire considérablement la mortalité liée aux infections bactériennes souvent voire toujours fatales comme la tuberculose et les méningites bactériennes [28]. Les ATB contribueront également à la réduction de la morbidité et la mortalité liées aux infections chez les patients fragilisés sous chimiothérapies immunosuppressives ; ils permettront également la réalisation de certaines interventions chirurgicales comme les transplantations d'organes.

Des effets indésirables individuels, à court et à moyen terme

Un antibiotique, comme tout médicament, expose au risque d'interaction médicamenteuse en réduisant ou augmentant l'effet d'autres traitements ainsi qu'au risque d'effets indésirables. Ceux-ci dépendent de la famille chimique (pénicillines,

céphalosporines, fluoroquinolones, macrolides) ou de la molécule elle-même (moxifloxacine, érythromycine, amoxicilline, vancomycine) et peuvent être ou non réversibles [29] : insuffisance rénale, effets sur l'appareil digestif, tendinites, photosensibilisation.

D'autres effets secondaires non désirés sont liés à l'activité antimicrobienne elle-même : par son impact sur la flore bactérienne, l'antibiotique peut favoriser la prolifération de certaines espèces qui seront à l'origine d'infections secondaires [30]. Les colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* liées à l'utilisation de lincosamides, d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ou, plus récemment, des fluoroquinolones, notamment la moxifloxacine pour la souche virulente de ribotype 027, des céphalosporines de troisième génération, de l'imipénème, sont autant d'exemples [31,32, 33, 34].

Depuis les années 1940, la consommation des ATB n'a cessé de croître, l'industrie pharmaceutique découvrant et développant de nouvelles molécules au cours du temps répondant ainsi aux attentes des cliniciens confrontés aux premières résistances. Cette révolution dans le domaine médical qui a permis des progrès considérables dans la lutte contre les maladies infectieuses a un prix. En effet, l'utilisation pas toujours raisonnée de ces molécules au cours du temps a engendré l'émergence de résistance chez les bactéries. Dès 1944, les premières souches de staphylocoques résistant à la pénicilline apparaissent [35]. Dans les années 50, une première prise de conscience de ce problème des résistances aboutit à des publications [36, 37, 38,39] qui n'auront malheureusement que peu d'écho dans le monde médical, l'industrie pharmaceutique palliant chaque émergence de résistance par la mise au point de molécules nouvelles rétablissant ainsi la balance thérapeutique [40]. Cette escalade thérapeutique aboutit à l'apparition de bactéries « super résistante » comme les souches d'entérobactéries exprimant des carbapénémases comme NDM1 contre lesquelles pratiquement toutes les classes antibiotiques à notre disposition sont inefficaces [41, 42, 43, 44, 45].

1.1.1 Les mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques

Outre les résistances naturelles des bactéries, il existe un nombre important de mécanismes de résistance développés par les bactéries en réponse à la pression de

sélection ATB. Ces résistances relèvent d'un mécanisme biochimique dont le support est génétique et elles peuvent être transmissibles à d'autres bactéries [3, 11, 46].

1.1.2 Support et Mécanisme biochimique des résistances

Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les ATB sont au nombre de quatre :

- L'inactivation enzymatique par la sécrétion d'une enzyme
- L'efflux actif
- La modification de la cible
- La diminution de la perméabilité (porines) à l'antibiotique

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance

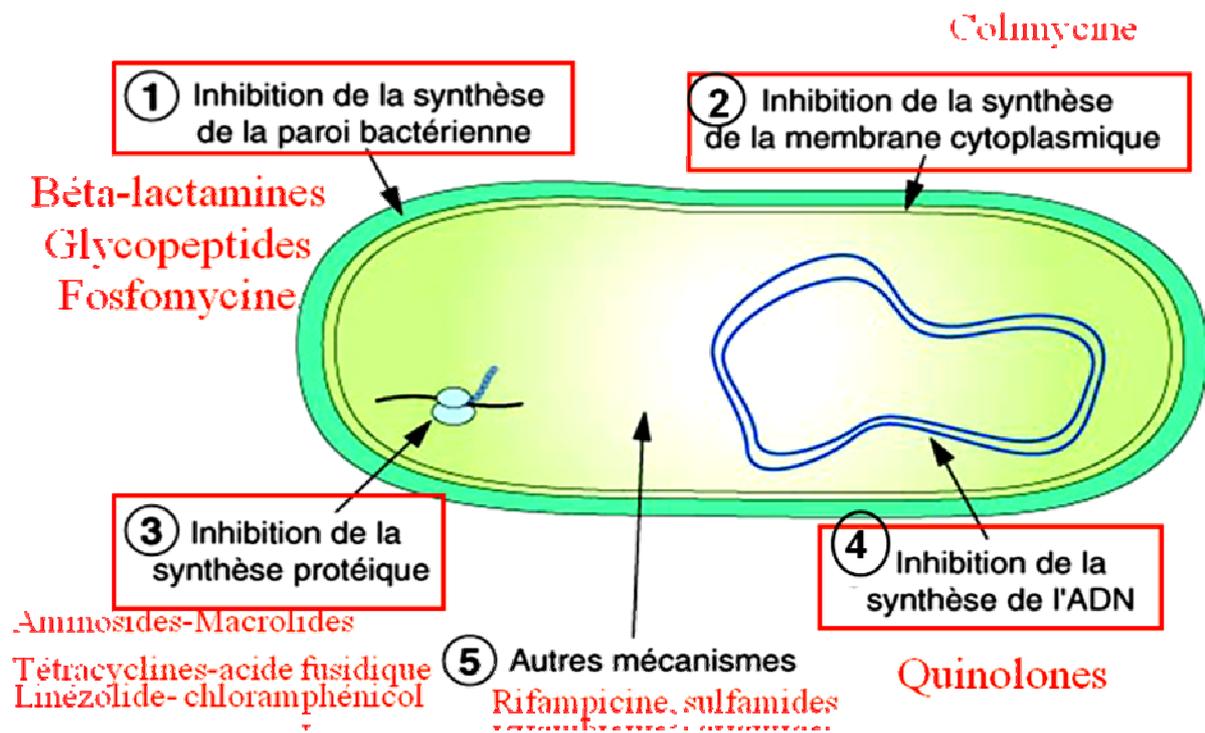


Figure 1 : Différents mécanismes de résistance des bactéries

1.1.2.1 L'inactivation enzymatique

Par ce mécanisme, la bactérie acquiert la capacité d'inactiver l'action des ATB par la sécrétion d'enzymes avant même qu'ils n'aient pénétré au sein du micro-organisme [47]. Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont les β -lactamines les macrolides-lincosamimides-streptogramines (MLS), les aminosides et les phénicolés.

Les β -lactamases :

La production de bétalactamase est un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries Gram positives que Gram négative, il s'agit du mode de résistance le plus courant. Le support génétique qui code pour ces enzymes est soit d'origine plasmidique soit chromosomique. Les β -lactamases sont des **enzymes d'inactivation** de type sérine (classes A, C et D) ou métalloenzymes (classe B) dont les substrats sont des β -lactamines et qui peuvent être classées en sous-groupes selon la structure du noyau de base (pénème, oxapénème, pénème, céphème, oxacéphème, azétididone). Compte tenu de l'extrême diversité de ce groupe enzymatique, les besoins d'une classification sont anciens. La première classification basée sur des critères scientifiques a été proposée dans les années 75 par Ambler. Elle prend en compte les analogies de séquence peptidique, en particulier celles du site enzymatique. Ainsi, quatre classes (A, B, C, et D) ont été identifiées

- La classification fonctionnelle de Bush, Jacoby, Medeiros reflète mieux le spectre exact des enzymes, prenant en compte le profil de substrat (pénicilline, oxacilline, carbénicilline, céphaloridine, C3G, imipénème), ainsi que le profil d'inhibition. Ainsi apparaît la notion de groupe fonctionnel tel le groupe 2b qui se subdivise en sous-groupes 2ba, 2bc..... Mais ce type d'enzyme a un potentiel évolutif et une seule mutation (ponctuelle) peut changer le profil d'inactivation et celui d'inhibition : groupe 2b se subdivise alors en 2be. Néanmoins, elle est peu utilisée en pratique médicale. [48, 49, 50].

Les aminosides

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme de résistance le plus souvent observé. Il permet d'expliquer la résistance de plus de 95% des souches d'entérobactéries résistantes aux aminosides, de 95% des souches de *Acinetobacter* spp., de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif .[51,52]

Tous les aminosides possèdent des groupements aminés et des groupements hydroxyles nécessaires à leur activité et ces groupements peuvent être la cible de trois classes d'enzymes. [53 ,51 ,54 ,55]

Les phosphotransférases ou APH transfèrent, un groupement phosphate sur les groupements hydroxyles

Les nucléotidyltransférases ou O-adénylyl (ANT ou AAD) agissent par adénylations des groupements hydroxyles

Les acétyltransférases ou AAC catalysent l'acétylation des groupements aminés.

Il convient de noter les points suivants :

- Un seul aminoside peut être inactivé par plusieurs enzymes
- Une seule enzyme peut inactiver plusieurs antibiotiques.
- Une seule souche peut produire plusieurs enzymes.

Toutes ces enzymes ont une localisation intracellulaire et elles peuvent être codées par des gènes chromosomiques ou par des plasmides ou par des éléments génétiques transposables ou par des intégrons.

La résistance d'origine chromosomique est peu importante, car les gènes sont soit peu exprimés et les souches qui les portent sont faiblement résistantes, soit ils sont non exprimés et les souches sont parfaitement sensibles.

Un codage par des plasmides ou des éléments génétiques transposables ou des intégrons est plus fréquent. Il explique la diffusion importante des gènes de résistance aux aminosides parmi les souches bactériennes.

Le gène majeur de résistance aux aminosides, rencontré chez les bactéries à Gram positif, code pour une enzyme qui inactive la kanamycine, la gentamicine, la sisomicine, la tobramycine et la dibékacine. Ce gène est porté par des transposons composites ce qui aurait permis sa dissémination chez de nombreuses espèces de bactéries à Gram positif. Le gène codant pour l'APH(3')-III présent, notamment, chez *Staphylococcus aureus*, a été également retrouvé chez *Campylobacter jejuni*.

Les phénicolés

Pour le chloramphénicol et le thiamphénicol, l'inactivation enzymatique est le mécanisme de résistance le plus fréquent. Elle agit par acétylation par une chloramphénicol acétyltransférase du groupement hydroxyle de la molécule. On a identifié 3 enzymes chez les bactéries à Gram négatif et cinq chez les bactéries à Gram positif [46, 47]. A l'exception de *Streptococcus pneumoniae*, ces enzymes sont codées par des plasmides. Les chloramphénicol acétyltransférases sont cependant inactifs sur le florfenicol

1.1.2.2 Le mécanisme d'Efflux actif

Ce sont des mécanismes de transport membranaire universellement répandus chez des organismes vivants. Ils ont un rôle clé dans la physiologie bactérienne : préserver l'équilibre physico-chimique du milieu intracellulaire en s'opposant à l'accumulation de substances naturelles ou synthétiques toxiques transport de substances nutritives et export de substances toxiques.

On différencie les pompes à efflux par :

- spécificité ou non des molécules exportées
- structure : une à trois protéines
- type d'énergie nécessaire : ATP ou force proton-motrice
- mode expression : inductible ou constitutif

Il existe cinq grandes familles des systèmes d'efflux actif

- **ABC** : ATP binding cassette transporter:

- 12 domaines transmembranaires et un domaine de fixation de ATP
- **RND** : resistance / nodulation /cell division avec trois composants :
 - protéine de transport dans la membrane cytoplasmique
 - Protéine dans le périplasme formant un canal reliant les deux membranes
 - protéine dans la membrane externe type porine expulsant le substrat
- **MFS ou MF**: major facilitator superfamily
 - avec 12 ou 14 domaines transmembranaires
- **SMR** : small multidrugresistance
 - avec 4 domaines transmembranaires
- **MATE** : multidrug and toxic exclusion

Chez les bactéries, il existe des pompes présentes uniquement chez les Gram négatif c'est le cas de la Pompe RND, alors que chez les gram positifs ce sont les pompes MFS et ABC qui sont les plus répandus.

Le mécanisme de résistance par le système des Efflux réside dans l'excrétion active de l'ATB par les pompes à protons, il s'agit là d'un mode résistance intrinsèque des bactéries, toutefois l'exposition aux antibiotiques entraîne la surexpression par mutation de transporteurs, ce qui entraîne une hausse des résistances bactériennes qui peut être simultanée à des ATB non reliés structurellement [57,58].

Exemples de résistances acquises dues aux pompes à efflux chez les Gram positif :

Surproduction d'un système existant, par mutation [59,60]

- CMI augmentées modérément : de 4 à 8 fois
- Exemples E. coli et Gonocoque AcrAB-TolC et MtrCDE : résistance bas niveau Tét, Macro et CMP et sensibilité conservée de FQ et BL
- Exemple Pyo : surexpression de MexAB-OprM : résistance à Tic et Azt et certaines FQ

Acquisition de gènes étrangers : tet, cmlA, flo, qac

- Modification ou hydrolyse de l'antibiotique
- Faible affinité de l'antibiotique sur sa cible
- Imperméabilité ou efflux actif

Exemples de résistances acquises dues aux pompes à efflux chez les Gram positif [61,62]

- **Hyperproduction des pompes d'efflux**

- *S. pneumoniae* avec hyperexpression de prmA entraînant une augmentation de CMI des quinolones hydrophiles; la réserpine diminuant le niveau de CMI vis-à-vis de la norfloxacine
- *S. aureus* : accroissement de la synthèse de la pompe NorA : les FQ hydrophiles (CIP et NOR) sont plus touchées que les hydrophobes (OFL, MOX, GAT)
-

- **Acquisition de gène d'efflux**

- Staphylocoques :
 - tétracyclines: gènes Tet K et Tet L, protéine MFS, (différent gène T et M (protection ribosomique); touche que la tétracycline et pas la minocycline.
 - MLSB : résistance plasmidique msrA touche C14 et C15 et SB [63].

1.1.2.3 Modification de la cible

Modification d'affinité de la cible

Ce mécanisme est en relation avec une modification d'affinité d'une ou plusieurs cibles de type PLP ou PBP (Penicillin Binding Protein) comme chez *Streptococcus pneumoniae* définissant une résistance de niveau variable : BNR (bas niveau de résistance) et **HNR** (haut niveau de résistance). La résistance des entérocoques aux pénicillines telle l'ampicilline peut être en relation avec une

hyperproduction de PLP d'affinité médiocre telle PLP5. Il est principalement présent chez les bactéries Gram négatif [64,65].

Substitution de cible

Ce mécanisme est de moindre importance dans le monde bactérien. Cependant, l'exemple majeur est la résistance intrinsèque ou méticillino-résistance de *Staphylococcus aureus* qui est liée d'une part, à la présence d'une nouvelle PLP de faible affinité, dénommée PLP2a et d'autre part à son hyperproduction. La conséquence clinique est importante, car il y aura résistance croisée entre β -lactamines.

Altération des précurseurs de la paroi bactérienne

Les glycopeptides (vancomycine, et teicoplanine) ont une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane comportant le dipeptide D-alanyl-D-alanine. Les cibles potentielles sont donc soit intra cytoplasmiques soit situées au niveau de la paroi en formation. Ces cibles ne sont pas toutes atteintes, car elles ne sont pas toutes accessibles aux glycopeptides.

Aucune cible n'est atteinte chez les bactéries à Gram négatif, car ces antibiotiques ne peuvent pas traverser la membrane externe. Ceci explique que les glycopeptides ont un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif (principalement streptocoques, entérocoques et staphylocoques). Chez les bactéries à Gram positif, ces antibiotiques diffusent librement à travers les mailles du peptidoglycane. En revanche, ils ne peuvent traverser la membrane cytoplasmique et leur action s'exerce sur la paroi en formation. Grâce à des liaisons hydrogènes, les glycopeptides forment un complexe avec les dipeptides D-alanyl-D-alanine présents dans la paroi en formation. Du fait de l'encombrement stérique induit par la présence de ces grosses molécules, il y a inhibition des transglycosylases et des transpeptidases. L'élongation de la paroi et la croissance bactérienne sont inhibées (effet bactériostatique), puis d'autres mécanismes doivent intervenir, car les glycopeptides ont un effet bactéricide lent. Ce mode de résistance est codé par des gènes qui sont présents sur des transposons localisés sur le chromosome ou sur un plasmide autotransférable [46,66].

Altération de la synthèse des acides nucléiques

Des mutations dans le gène *gyrA* peuvent modifier la sous unité A de l'ADN gyrase (une des cibles des quinolones) et diminuer l'affinité des quinolones pour leur cible ce qui provoque une résistance croisée, à des degrés divers, pour l'ensemble des quinolones. Ces modifications sont situées dans la sous-unité A au niveau d'un domaine d'environ 40 acides aminés et nommé « région déterminant la résistance aux quinolones » (ou QRDR : Quinolone Resistance-Determining Region). Ces modifications, étudiées notamment chez *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter jejuni* et des mycobactéries, confèrent une résistance qui atteint de 10 à 100 fois la CMI. L'association de deux mutations aboutit à de hauts niveaux de résistance (plus de 100 fois la CMI) et incluant les fluoroquinolones.

Des mutations dans le gène *gyrB* (codant pour la sous-unité B de l'ADN gyrase) peuvent modifier les acides aminés 426 ou 447 chez *Escherichia coli* ou les acides aminés 437 ou 458 chez *Staphylococcus aureus* (ces acides aminés déterminent le QRDR de la sous-unité B).

Une substitution de l'acide aminé 426 d'*Escherichia coli* ou 437 de *Staphylococcus aureus* augmente de 8 fois les CMI de toutes les quinolones. Une substitution de l'acide aminé 447 d' *Escherichia coli* ou 458 de *Staphylococcus aureus* est observée chez des souches résistantes à l'acide nalidixique, à l'acide oxolinique et à la fluméquine mais sensibles à l'acide pipémidique et aux fluoroquinolones.

L'association d'une mutation dans le gène *gyrA* et dans le gène *gyrB* a été observée chez une souche de *Staphylococcus aureus*.

In vivo, les mutations du gène *gyrA* sont beaucoup plus fréquentes que celles du gène *gyrB*.

Des mutations du gène *parC*, codant pour les sous-unités ParC de la topo-isomérase IV (deuxième cible des quinolones), provoquent également un phénotype de résistance aux quinolones. De telles souches résistantes ont été isolées au sein des espèces *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*. La localisation et la nature des modifications de la sous-unité ParC, observées chez les

souches résistantes, sont homologues de celles de la sous-unité A de la gyrase et on définit un domaine QRDR de la sous-unité ParC [67,68].

Altération des sites de liaison ribosomale.

Des substitutions d'acides aminés dans la protéine S12 de la sous-unité 30 S du ribosome provoquent une résistance à la streptomycine. Ces mutations ont été caractérisées chez *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Chez *Mycobacterium tuberculosis*, un autre type de mutation est impliqué dans la résistance à la streptomycine. Il s'agit d'une mutation dans le gène *rrs*, codant pour l'ARNr 16S, et qui a pour conséquence d'altérer la fixation de la streptomycine sur les ribosomes.

L'acquisition d'un plasmide portant les gènes *erm* (erythromycin ribosome methylation) conduit à la synthèse d'une méthylase qui méthyle l'ARNr 23S et empêche la fixation des macrolides, des lincosamides et des streptogramines de type B (résistance MLSB). La synthèse de cette méthylase peut être constitutive ou inductible. Lorsqu'elle est constitutive, on note d'emblée une résistance à l'ensemble des MLS. Lorsqu'elle est inductible, sa synthèse est déclenchée par l'érythromycine et l'oléandomycine.

La résistance à la clarithromycine de *Mycobacterium avium* et de *Helicobacter pylori* est provoquée par la mutation du gène codant pour l'ARNr 23S.

1.1.2.4 Diminution de la perméabilité de la membrane

Pour agir, les antibiotiques doivent pénétrer dans la cellule bactérienne. Beaucoup d'antibiotiques utilisent les systèmes de transport propres à la bactérie pour ses échanges avec l'extérieur pour entrer [69]. Pour résister, la bactérie contrecarre cette entrée de toxiques en diminuant la perméabilité de sa membrane par :

- Une altération des porines : ce mode de résistance n'affecte que les bactéries Gram négatif. Chez ces bactéries, la membrane externe

constitue une barrière de diffusion très efficace. L'antibiotique ne peut traverser cette barrière qu'en empruntant des structures particulières : les porines (protéines formant les pores de la membrane). Le passage des antibiotiques à travers les porines est d'autant plus facile que les molécules sont de petite taille, neutres et très hydrophiles. Toute modification des porines rend le passage des molécules hydrophobes (comme la famille des bêta-lactamines) encore plus difficile.

- L'absence de passage ou l'augmentation du temps de passage protège les bactéries et les rend résistantes.
- Une inhibition du transport actif
- Une inhibition de la pénétration à travers les peptidoglycanes recouvrant la membrane plasmique chez les bactéries Gram positives.
- La modification de la composition du lipopolysaccharide (LPS), soit dans le polysaccharide, soit dans le core, peut aussi être à l'origine d'une diminution de la perméabilité.

Ce mécanisme n'est, cependant, pas très performant, car il suffit d'augmenter les doses d'antibiotiques pour faire face à cette baisse de la perméabilité membranaire. Néanmoins, ce système, lorsqu'il est associé à d'autres systèmes de résistance, peut protéger de façon efficace la bactérie même à des doses importantes d'antibiotiques [70]

1.2 Evolution des Résistances

Il est admis par tous que l'utilisation des antibiotiques expose au risque collectif de sélection de souches bactériennes résistantes et de facilitation de leur diffusion dans la collectivité. De nombreux travaux ont étudié et quantifié le lien entre consommation d'antibiotiques et résistance, tant au niveau individuel que collectif. La relation est complexe, dépendant de nombreux facteurs liés à l'hôte et son environnement, au microorganisme, au médicament anti-infectieux. Cette corrélation dépendante également du couple bactérie-antibiotique étudié, et d'un ensemble

d'autres facteurs : consommation d'autres familles d'ATB, influence du temps d'observation et de la répétition des mesures (méthode des séries temporelles), de la pression de colonisation et respect des règles d'hygiène [71,72, 73,74]. Globalement, au niveau d'une collectivité, une consommation élevée d'antibiotiques est associée à une plus grande fréquence de résistance bactérienne. L'augmentation de la fréquence des résistances bactériennes serait d'autant plus importante que la pression écologique exercée par les ATB est grande à l'échelle d'une population donnée [75,76]. La crainte de la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR) aux ATB peut conduire au traitement inadéquat de patients porteurs, colonisés et non infectés, dont l'effet pervers est l'augmentation de la pression de sélection [77].

L'apparition de résistance oblige à recourir à des ATB autres que ceux qui sont utilisés habituellement. Il s'agit généralement d'antibiotiques de spectre plus large, exposant eux aussi à l'émergence de souches résistantes [78]. Les infections à BMR sont, de plus, à l'origine d'une morbi-mortalité et d'un coût de prise en charge importants [79, 80,81].

Les effets indésirables collectifs sont plus complexes à prendre en compte par les médecins qui envisagent le rapport bénéfice/risque individuel pour le patient soigné. Ce problème de santé publique a justifié la mobilisation internationale. Ainsi, les conséquences pour la collectivité d'un usage excessif et/ou inapproprié des ATB sont : la survenue d'effets indésirables qui aurait pu être évitée, un coût injustifié [82], une modification de l'écologie laissant émerger des espèces bactériennes résistantes posant des difficultés thérapeutiques. Un autre risque, peu exploré à ce jour, est le risque écologique : de nombreux ATB sont éliminés sous une forme encore active, qui peut persister longtemps dans l'environnement après leur excrétion, contribuant au problème posé par le rejet de quantités importantes de substances médicamenteuses actives. Ces rejets pourraient jouer un rôle dans la résistance observée chez des bactéries isolées de l'environnement et ces bactéries résistantes pourraient contribuer à la diffusion des résistances aux antibiotiques en pathologie humaine [83, 84,85, 86].

L'ensemble de ces paramètres a engendré au cours des décennies l'apparition progressive de bactéries de plus en plus résistantes qui ont diffusé autour du globe.

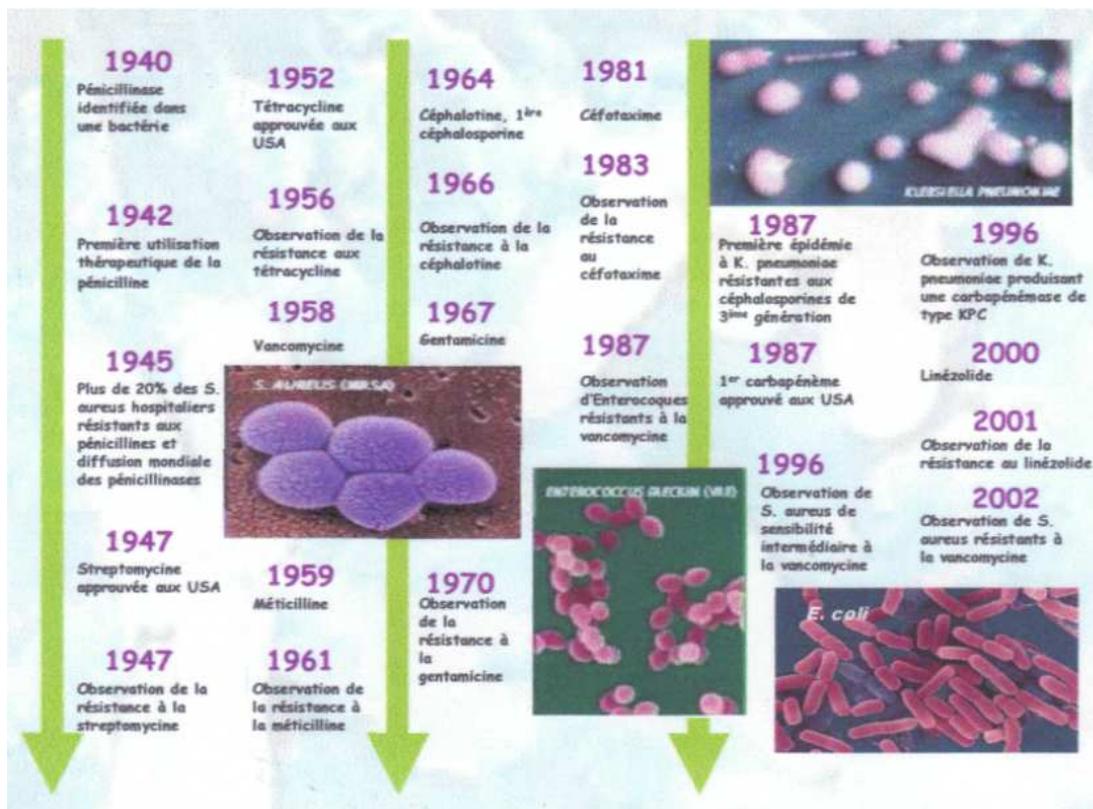


Figure 2 : évolution des résistances au cours du temps d'après Taubes [87]

1.2.1 Les bactéries pathogènes potentiellement résistantes

Actuellement, on compte un peu moins d'une dizaine d'espèces bactériennes concernées par la résistance aux ATB. Ces bactéries sévissent pour la grande majorité en milieu hospitalier et en milieu institutionnel ; c'est le cas pour *Staphylococcus aureus* méricilline Résistant (SAMR), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*, notamment la souche 027, *Enterococcus* résistants aux glycopeptides (EVR) et plus récemment l'émergence de bactéries « super résistantes » entérobactéries BLSE (β -lactamases Spectre Etendue) principalement impliquées dans des infections nosocomiales [88,89,90]. D'autres bactéries sont plutôt communautaires ; c'est le cas du *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline et d'*Escherichia coli* BLSE [91,92]. Certaines de ces bactéries évoluent soit sur un mode pandémique se propageant de façon certaine sur tous les continents ; c'est le cas du SAMR que l'on retrouve également en milieux communautaires depuis quelques années [93].

D'autres, en revanche évoluent sur un mode plutôt épidémique ; c'est le cas de *Clostridium difficile* [94], des ERV [95] et des entérobactéries BLSE KP oxa 48 [78].

1.2.2 Evolution des résistances en Europe

En septembre 1998 sous l'impulsion de la Commission européenne, un réseau de surveillance des résistances bactériennes a été mis en place en Europe, sous le nom d'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Ce réseau est coordonné par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) et l'institut néerlandais de santé publique et de l'environnement (RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid Milieu). Les objectifs sont de rassembler et de communiquer des données valides et comparables entre pays sur la résistance bactérienne, grâce au travail commun des systèmes de surveillance nationaux disponible dans 32 pays européens.

Il en est de même pour le réseau européen de surveillance de la consommation des antibiotiques appelé ESAC (European Surveillance Antibiotic Consumption) créé le 15 novembre 2001, dont le but est la collecte des données de consommation des antibiotiques standardisées et harmonisées dans le milieu communautaire et aussi hospitalier.

SAMR

Rapidement, les études menées par le réseau européen EARSS ont montré que la résistance bactérienne n'était pas homogène dans tous les pays de l'Europe. Les résistances varient beaucoup entre les pays d'Europe du nord (Scandinavie, Finlande et le Pays-Bas) et les pays d'Europe du sud et sud-est. C'est le cas notamment du *S.aureus*, le rapport annuel de 2008 publié par EARSS [96], montrait que 25% des souches étaient résistantes à la méticilline dans 11 pays d'Europe, principalement du sud et sud-est contre une proportion inférieure à 5% dans les pays d'Europe du Nord (figure 3). Cependant l'augmentation de la méticillino résistance observée depuis 1999 dans l'ensemble des pays européens semble s'être stabilisée, elle a même diminué, dans certains pays comme la France et la Slovénie.

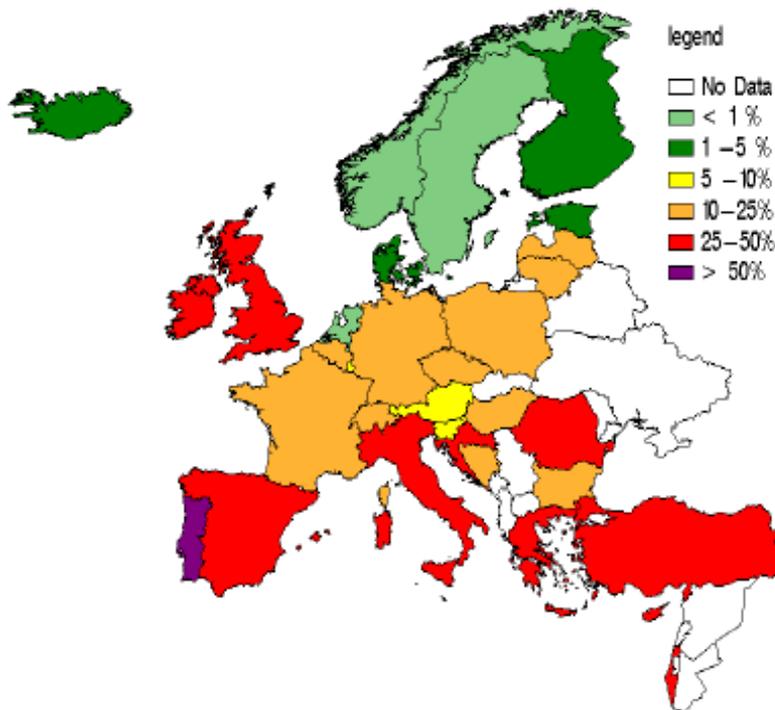


Figure 3 : Proportion de souches résistantes de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en Europe (Source : données EARSS 2008)

Streptococcus pneumoniae

En ce qui concerne *Streptococcus pneumoniae*, on constate également l'existence d'une proportion de résistance plus importante dans les pays du Sud de l'Europe. En 2009, la proportion de non sensibilité à la pénicilline était généralement restée stable en Europe, trois pays avec importante tendance à la hausse et trois autres avec de fortes tendances à la baisse. 14 des 26 pays ont déclaré des taux de non sensibilité en dessous de 10%. La proportion de non sensibilité aux macrolides a considérablement diminué dans six pays. Néanmoins, 14 pays sur 25 ont signalé un taux de résistance supérieure à 10%. La double résistance à la pénicilline et aux macrolides était supérieure à 10% dans huit pays sur 25 pays. Les plus forts taux de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline et / ou aux macrolides ont été rapportés dans les pays d'Europe méridionale et orientale, seule exception la Finlande.

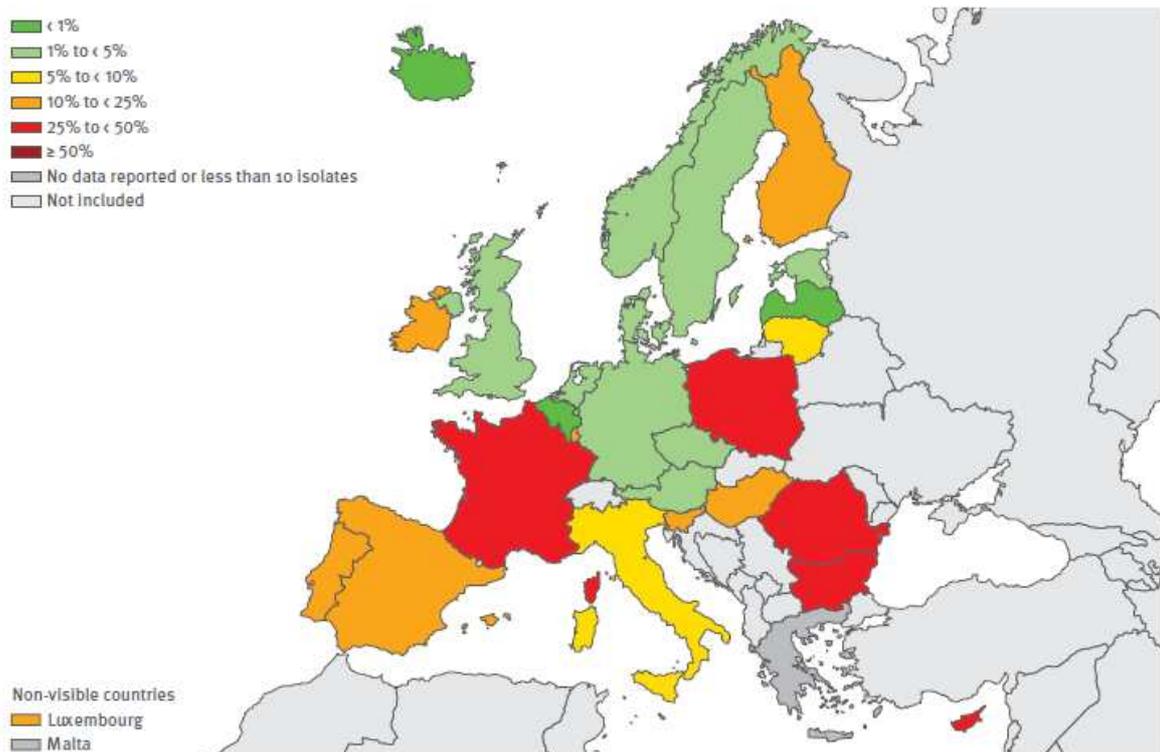


Figure 4 : Taux de pneumocoques présentant une résistance à la pénicilline dans les différents pays d'Europe en 2009 [97].

Entérocoques

La grande majorité (environ 80%) des infections à entérocoques chez les humains sont causées par *Enterococcus faecalis*. Les données épidémiologiques recueillies au cours des deux dernières décennies ont mis en évidence l'émergence d'entérocoques, et notamment *E. faecium* dont des clones d' *E. faecalis* et *E. faecium* résistants aux glycopeptides et aux aminosides.

En 2009, 28 pays ont déclaré la présence d'entérocoques résistants. Trois pays ont déclaré des taux de résistance supérieure à 25% (Irlande, Luxembourg et Grèce) et cinq pays ont déclaré des taux entre les résistants 10% et 25%, tandis que la majorité des pays (18 des 26) ont rapporté des proportions inférieures à 10% résistants. Plusieurs pays même moins de 1% (Bulgarie, Estonie, Finlande, France, Norvège, Roumanie et Suède) ce qui est plutôt rassurant compte tenu des épidémies récentes qu'a connu la France [95]. Au cours de ces quatre dernières années, on note une augmentation en Autriche. En revanche, 4 pays (Grèce, Allemagne, Italie et

France) ont signalé de fortes tendances à la baisse. Considérant les données sur une période de quatre ans, la tendance à la baisse a été la plus importante pour la Grèce et l'Italie (Figure 5).

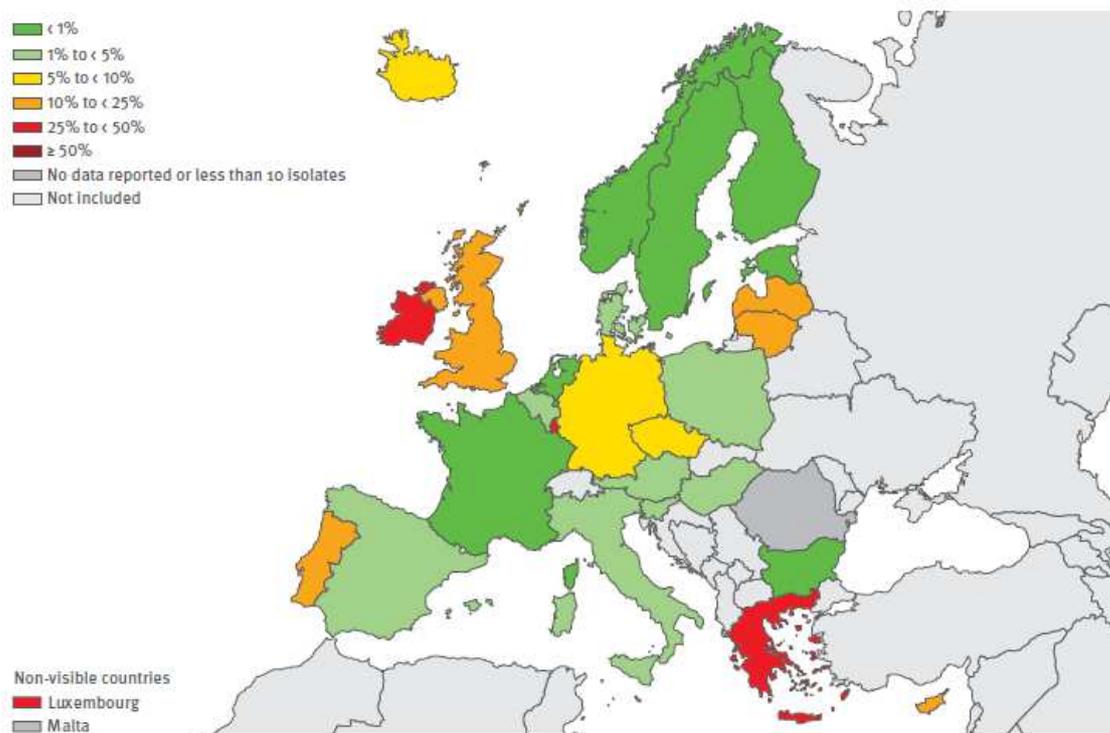


Figure 5 : Taux d'entérocoque résistants à la vancomycine dans les différents pays d'Europe en 2009 [97]

E. coli

La baisse constante de la sensibilité aux principales classes ATB d' *E. coli* est observée à l'échelle européenne depuis plusieurs années. Les plus forts taux de résistance chez *E. coli* ont été déclarés pour aminopénicillines allant jusqu'à 66,5%. Quel que soit le niveau de résistance (simple ou multiple), les taux continuent à progresser dans plusieurs pays, y compris ceux qui ont déjà des taux de résistance supérieurs à 50%.

Au cours des quatre dernières années, la résistance aux céphalosporines de troisième génération a augmenté de manière significative dans plus de la moitié des pays déclarants avec une proportion élevée (85-100% identifiée comme positive BLSE). Ces données indiquent que la production de BLSE est très répandue dans les hôpitaux européens. La résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* continue également à croître par rapport aux années précédentes. Les phénotypes de

résistance les plus fréquents chez *E. coli* sont la résistance aux aminopénicillines seule (33,3%), suivie par une double résistance aux aminopénicillines et aux fluoroquinolones (8,7%). La résistance combinée aux quatre ATB a été signalée pour 3,3% des isolats. Ces résultats indiquent que la perte de la sensibilité aux ATB chez *E. coli* peut être qualifiée de préoccupante ce qui nécessite une surveillance étroite.

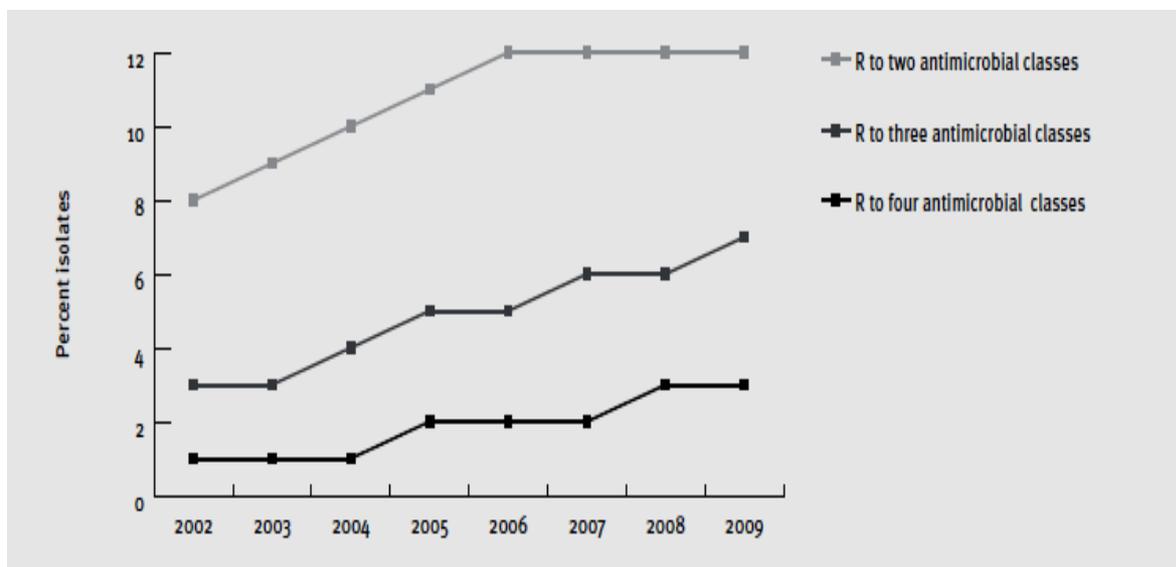


Figure 6 : Résistance combinée d'*E. coli* pour les aminopénicillines, les C3G, les fluoroquinolones et les aminosides [98]

Pseudomonas aeruginosa

Des proportions élevées de résistance de *P. aeruginosa* aux ATB ont été rapportées par de nombreux pays surtout dans le sud et l'est de l'Europe. Les résistances combinées sont également fréquentes, avec dans 16% des isolats une résistance à au moins trois classes d'antibiotiques (multirésistance) et avec 5% d'isolats résistants à l'ensemble des cinq classes d'ATB sous surveillance. En dépit de la haute proportion de la résistance, la situation semble être généralement stable en Europe peu de pays signalent des hausses ou une diminution significative. Les pays où on note l'augmentation de la multirésistance sont : France, Hongrie, Italie, Malte et l'Espagne. En 2009, la Grèce déclarait la plus forte proportion de multirésistance (40%) même si une tendance significative à la baisse avait été observée de 2006 à 2009.

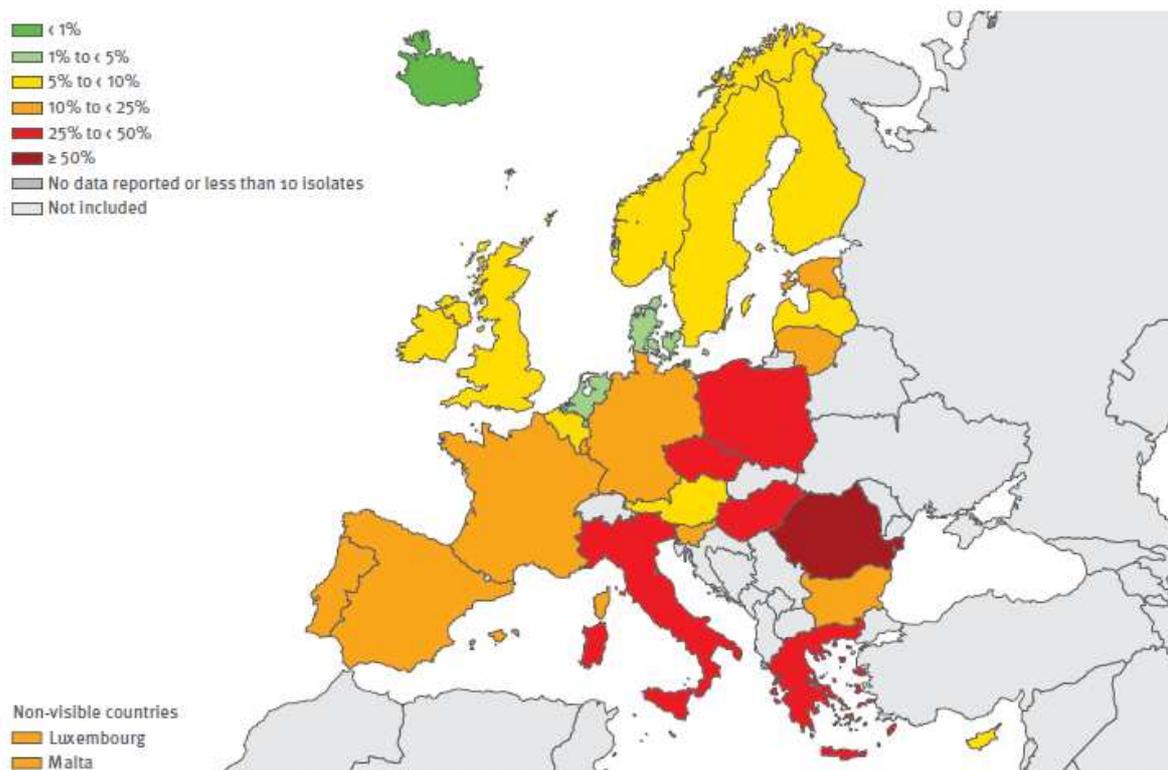


Figure 7 : Taux de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux Carbapénèmes in 2009[97].

1.2.3 Evolution des résistances en France

La France contribue au réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARSS) créé en 1988. Ce réseau cible 7 espèces bactériennes : *S. aureus* et *S. pneumoniae* depuis 1999, *E. coli*, *E. faecalis* et *E. faecium* depuis 2001, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* depuis 2005. La résistance aux antibiotiques des autres espèces bactériennes à travers l'Europe est suivie dans le cadre de réseaux dédiés à ces espèces.

Les données recueillies nous permettent de dresser un état des lieux des résistances, ainsi la proportion de SARM en France était parmi plus élevée en Europe mais tend à diminuer depuis plusieurs années, contrairement à ce qui est observé dans la majorité des autres pays. En effet, le suivi des résistances bactériennes entre 2005 et 2008 montre une diminution des souches résistantes pour les pneumocoques passant de 36% de souche non sensible à la pénicilline en 2005 à 30% en 2008 et pour les SAMR de 27% en 2005 à 24% en 2008. En ce qui

concerne les *E coli*, on assiste à une augmentation lente mais certaine des résistances aux 4 classes d'ATB actives, aminopénicilline, fluoroquinolones, C3G et aminosides ; en 2005, la proportion de résistance était respectivement de 50%,11%,1% et 5% ; ces taux sont passés à 54%,16%,4% et 7% en 2008. Si pour le *P. aeruginosa* la résistance aux fluoroquinolones a beaucoup diminué en passant de 27% en 2005 à 8% en 2008, la résistance à la ceftazidime a en revanche augmenté de 9% en 2005 à 14% en 2008 [94]

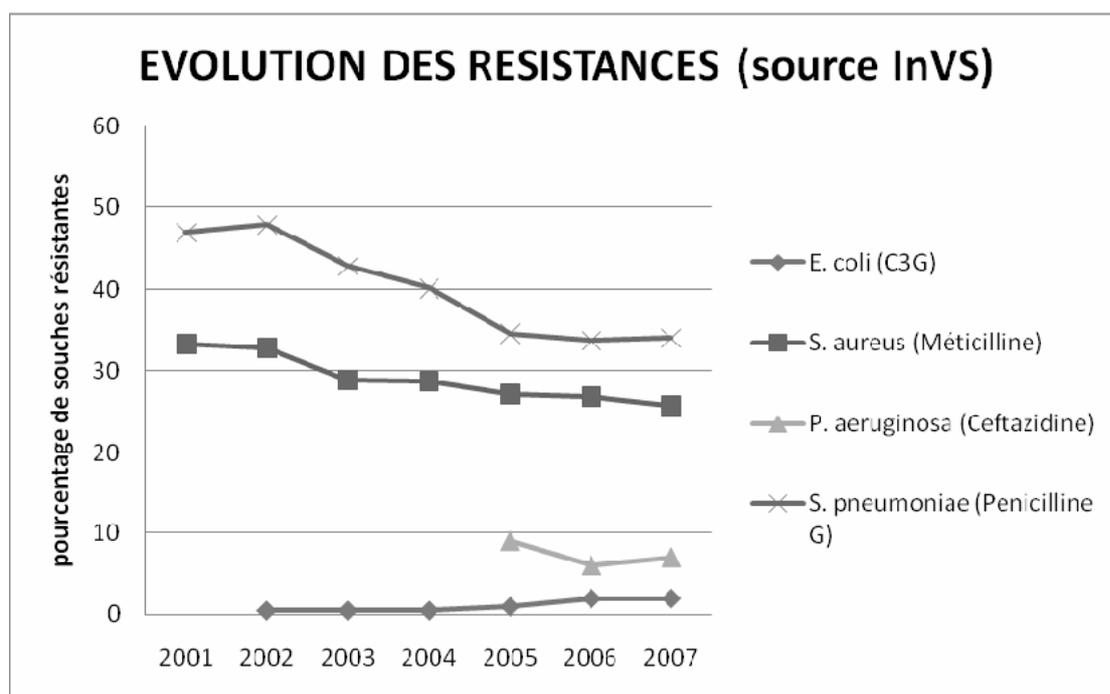


Figure 8 : Evolution des résistances en France de 2001 à 2007 (INVS)

D'autres résistances ont progressé en France comme dans toute l'Europe, c'est le cas chez *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae* BLSE. L'émergence de ces bactéries multi résistantes est plus que préoccupante ; on estime entre 2002 et 2008 qu'on est passé d'une proportion < 1% à 3,8%, avec une présence en communautaire non négligeable [99]

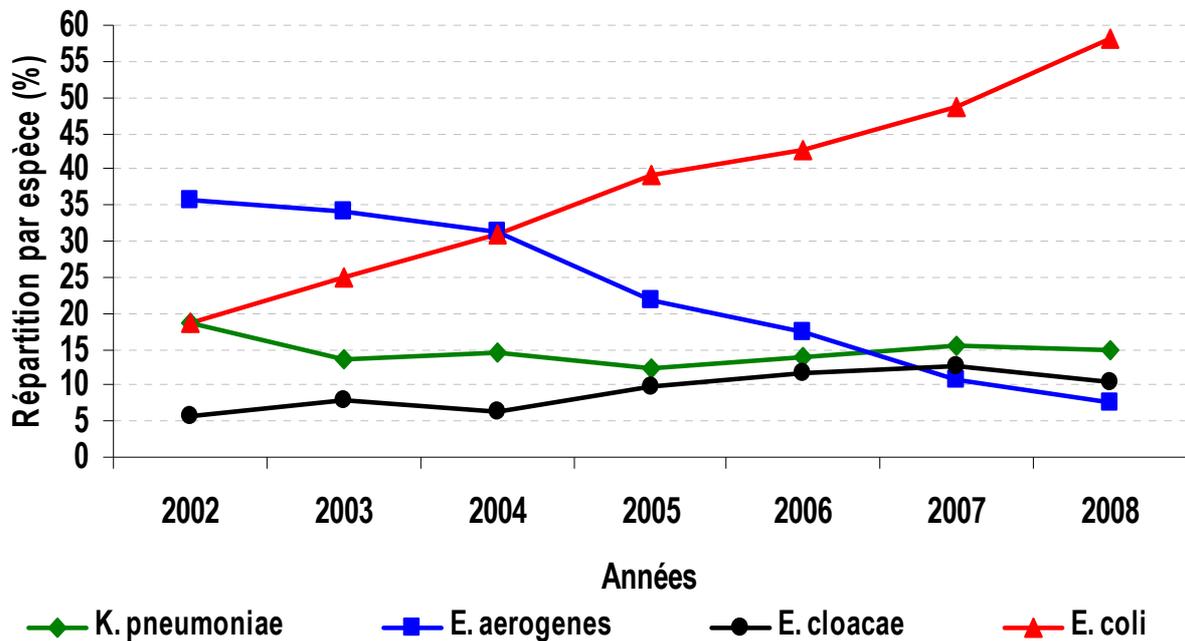


Figure 9 : Evolution de la répartition des espèces de EBLSE dans les ES de français, Réseau BMR-Raisin Source : adapté de A. Carbonne, I. Arnaud, B. Coignard, N. Marty, C. Dumartin, et al. for the MDRB surveillance national Steering group (BMR-Raisin). Multidrug Resistant Bacteria (MDRB) surveillance through a lab network in France: a 6-year experience. Raisin Network, 2002–2008. SHEA 2010, Atlanta (USA).

1.3 Evolution des Consommations ATB

1.3.1 Consommation antibiotique en Europe.

La création de l'ESAC en 2001 a permis le recueil de données suffisamment précises pour avoir une bonne vision de l'état de la consommation des ATB tant en ville qu'à l'hôpital. Le suivi de ces consommations permet d'apprécier l'évolution pour chaque pays, et de constater ou non l'influence des différentes politiques mises en œuvre.

1.3.1.1 Consommations en Médecine de ville.

On peut constater qu'au cours du temps une évolution des consommations qui est très variable d'un pays à l'autre. Ainsi, la France qui depuis des années s'active à

promouvoir une politique de bon usage des ATB, a vu baisser ses consommations de façon significative perdant ainsi sa place de leader au classement des plus gros consommateurs d'ATB (1999). Il est à noter par ailleurs que la tendance dans les différents pays sur les 10 dernières années est soit une stabilité dans les consommations soit une augmentation.

Country	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Austria	13.1	12.3	11.8	11.8	12.5	12.5	14.5	14.3	14.7	14.6
Belgium	26.2	25.3	23.7	23.8	23.8	22.7	24.3	24.2	25.4	27.7
Bulgaria ⁴⁾	15.1	20.2	22.7	17.3	15.5	16.4	18.0	18.1*	19.8*	20.6
Croatia		18.4	18.5	22.6	23.4	23.0	23.4	21.2	22.5	23.4
Cyprus ¹⁾								31.9	33.9	32.8
Czech Rep.	18.6				16.7	15.8	17.3	15.9	16.8	17.4
Denmark	12.1	12.3	12.8	13.2	13.5	14.1	14.6	15.2	16.0	16.0
Estonia				11.7	11.1	10.4	11.7		12.7*	11.9
Finland	18.4	19.0	19.8	17.9	18.7	17.2	18.1	17.4	18.3	18.4
France	34.1	33.2	33.2	32.2	28.9	27.0	28.9	27.9	28.6	28.0
Germany	13.6	13.6	12.8	12.7	13.9	13.0	14.6	13.6	14.5*	14.5
Greece ¹⁾	30.7	31.7	31.8	32.8	33.6	33.0	34.7	41.1*	43.2*	45.2
Hungary	23.5	18.5	18.6	17.1	19.1	18.2	19.5	17.2	15.5	15.2
Iceland ²⁾	21.7	20.5	20.0	20.6	20.3	21.4	23.2	20.0	20.1*	20.6
Ireland	18.0	17.6	18.7	18.7	20.1	20.2	20.5	21.2	23.0	22.5
Israel				19.6	20.1	19.6	20.5	22.2	20.2	22.0
Italy	24.5	24.0	25.5	24.3	25.6	24.8	26.2	26.7	27.6	28.5
Latvia				11.0		11.8	12.1	12.0	13.0	11.0
Lithuania ¹⁾								22.7*	24.11	25.1
Luxembourg	26.8	25.9	26.5	26.4	27.5	24.1	25.2	23.9	25.6	25.1
Malta									18.0*	
Norway			15.6	15.7	15.6	15.7	16.8	14.8*	15.5*	15.5
Poland	22.2	22.6	24.8	21.4		19.1	19.6		20.9*	20.7
Portugal	25.2	24.9	24.5	26.5	25.1	23.8	24.5	22.7	21.8	22.6
Russian Federation					9.8	9.3	9.1	9.6	10.2	10.0
Slovakia	25.7	27.6	29.1	26.7	27.6	22.5	25.1	22.5	24.8	23.4
Slovenia	19.8	18.0	17.4	16.3	17.0	16.7	16.3	14.7	16.0	15.0
Spain ³⁾	20.0	19.0	18.0	18.0	18.9	18.5	19.3	18.7	19.9	19.7
Sweden	15.8	15.5	15.8	15.2	14.7	14.5	14.9	15.3	15.5	14.6
Switzerland						9.0				
The Netherlands	10.0	9.8	9.9	9.8	9.8	9.7	10.5	10.8	11.0	11.2
United Kingdom	14.8	14.3	14.8	14.8	15.1	15.0	15.4	15.3*	16.5*	17.0

1) Cyprus, Greece, Lithuania: total use, including the hospital sector.

2) Iceland: total use until 2005, outpatient use from 2006.

3) Spain: reimbursement data, does not include over-the-counter sales without prescriptions.

4) Bulgaria: total use until 2005, outpatient use from 2006. Change of data provider in 2006.

* updated data

Tableau 1 : Total de ATB utilisés en Europe de 1999 à 2008 exprimé en DDJ /1000 habitant et par jour en Médecine de ville [101]

Les pénicillines représentent la classe ATB la plus fréquemment prescrite dans tous les pays 30,1% (Allemagne) à 62,6% (Danemark) de l'utilisation totale d'ATB en ambulatoire. Pour céphalosporines, l'utilisation proportionnelle variait de 0,2% au Danemark à 21,1% en Grèce, pour les tétracyclines de 1,9% en Italie à 25,6% en

Islande. En ce qui concerne les fluoroquinolones, il existe une grande disparité entre les pays de 3,1% au Royaume-Uni à 17,0% dans la Fédération de Russie. Ces consommations sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Country	Penicillins (J01C)	Cephalosporins and other beta-lactams (J01D)	Tetracyclines (J01A)	Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	Quinolones (J01M)	Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	Other J01 classes	Total J01
Greece*	14.92	9.51	2.41	11.54	3.05	0.42	3.35	45.20
Cyprus*	14.86	6.57	2.74	3.45	4.29	0.41	0.46	32.78
Italy	15.17	2.78	0.54	5.27	3.44	0.50	0.75	28.45
France	14.73	2.53	3.43	4.14	2.08	0.47	0.61	27.99
Belgium	15.48	2.02	2.19	2.78	2.41	0.38	2.39	27.66
Luxembourg	11.98	3.99	2.02	3.16	2.61	0.34	1.04	25.13
Lithuania*	13.04	3.20	2.36	2.04	1.56	0.01	2.89	25.10
Slovakia	9.53	3.89	1.54	5.93	2.00	0.48	0.04	23.41
Croatia	10.99	3.99	1.77	3.32	1.44	1.20	0.65	23.37
Portugal	11.60	1.98	0.82	3.87	3.05	0.43	0.85	22.61
Ireland	11.34	1.56	3.18	4.11	1.04	0.99	0.20	22.42
Israel	11.70	4.08	1.18	1.80	1.39	0.00	1.89	22.04
Poland	10.13	2.21	2.49	3.66	1.21	0.95	0.05	20.69
Iceland	10.88	0.26	5.29	1.61	0.77	1.35	0.48	20.64
Bulgaria†	9.75	2.08	2.16	3.20	2.08	0.99	0.30	20.56
Spain**	12.23	1.65	0.60	1.92	2.42	0.30	0.58	19.70
Finland	6.11	2.32	4.03	1.55	0.88	1.43	2.04	18.36
Malta^	8.81	2.99	0.93	3.22	1.71	0.20	0.14	18.00
Czech Republic	7.25	1.39	2.51	3.33	1.24	0.87	0.83	17.41
United Kingdom	7.95	0.71	3.72	2.47	0.52	1.13	0.42	16.93
Denmark	9.99	0.03	1.55	2.32	0.52	0.77	0.79	15.97
Norway	6,76	0,14	2,79	1,89	0,50	0,77	2,68	15,53
Hungary	6,14	1,86	1,39	3,06	1,75	0,69	0,29	15,18
Slovenia	9.37	0.44	0.52	2.47	1.11	1.12	0.00	15.03
Austria	6.17	1.70	1.33	3.65	1.31	0.29	0.20	14.64
Sweden	7.37	0.30	3.22	0.45	0.83	0.57	1.87	14.60
Germany	4.38	1.92	3.21	2.39	1.42	0.81	0.41	14.54
Estonia	4.73	0.85	2.17	2.25	0.88	0.47	0.52	11.88
The Netherlands	4.42	0.04	2.63	1.48	0.90	0.58	1.17	11.24
Latvia	5.01	0.49	2.28	0.95	0.98	0.84	0.39	10.95
Russian Federation	3.30	0.37	0.90	1.53	1.89	0.86	1.11	9.96

* Cyprus, Greece, Lithuania: total use, including the hospital sector.

** Spain: reimbursement data, does not include over-the-counter sales without prescription.

† Bulgaria: total use until 2005, outpatient use from 2006.

^ Malta: data for the year 2007.

Tableau 2 : Répartition par classe ATB des consommations en Médecine de ville en Europe en 2008 [101]

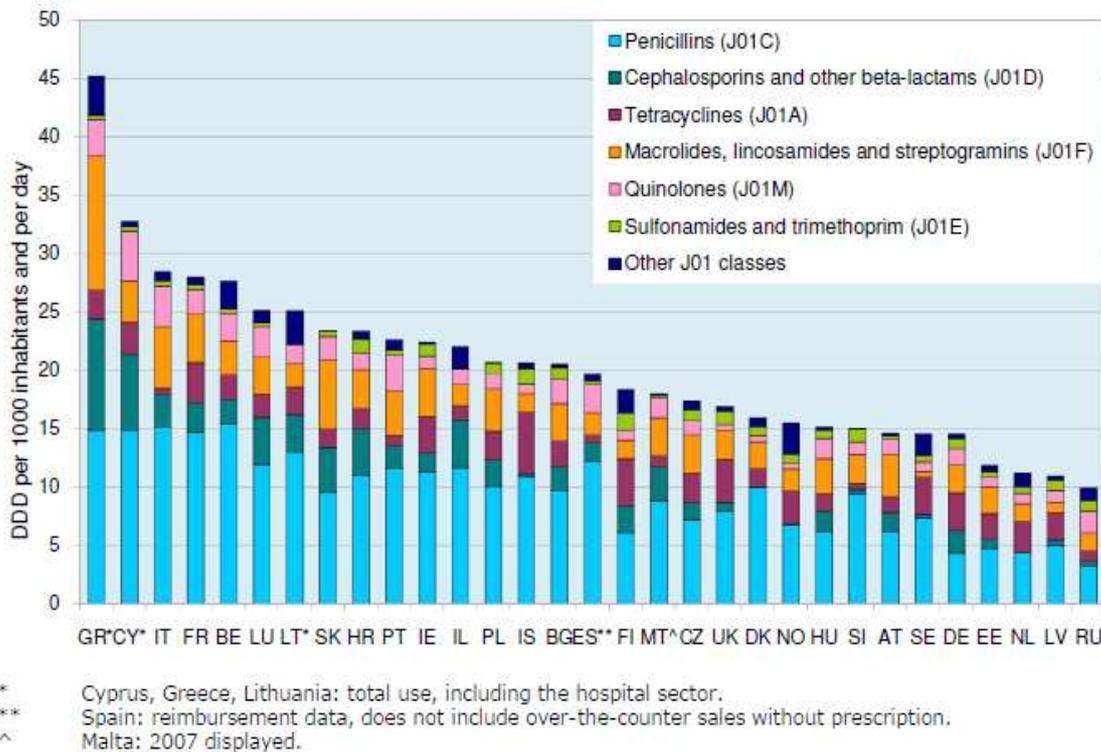


Figure 10 : Répartition des consommations par classe d'ATB et par pays en 2007 [101]

1.3.1.2 Consommation Hospitalière.

Sur les 35 pays participants, 19 ont été en mesure de fournir des données sur l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux 2008, La proportion de pénicillines utilisées variait de 17,9% en Finlande à 56,9% en France. Neuf des 17 pays avaient une proportion de l'utilisation des pénicillines supérieure à un tiers. L'usage des céphalosporines reste élevé en Bulgarie (44,5%), et faible en Irlande (8,4%). L'utilisation de tétracycline était la plus élevée en Suède (12,4%). Il existe également une grande disparité dans la consommation des fluoroquinolones à l'hôpital soit 6,9% en Norvège contre 21,8% en Hongrie.

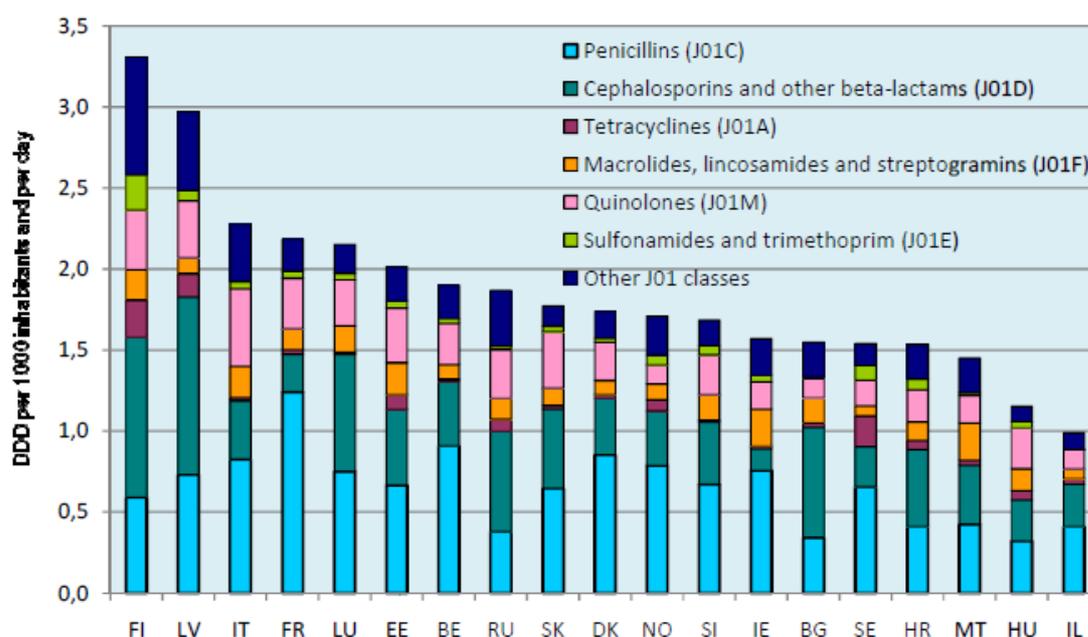


Figure 11 : Répartition par classe ATB des consommations en secteur hospitalier en Europe en 2008 [101].

1.3.1.3 Consommation ATB en France.

Malgré une campagne de grande envergure, la France se situe toujours dans les quatre premiers pays consommateurs d'antibiotiques en 2008 : au 4e rang européen en ville (derrière la Grèce et Chypre) et au 4e rang à l'hôpital derrière la Finlande, la Lituanie et l'Italie avec environ 100 millions de prescriptions d'antibiotiques par an dont 80% en ville. Néanmoins il faut noter les progrès incontestables, au début des années 2000 la France occupait le premier rang et il en va de même pour la consommation en milieu hospitalier [100,101]

J01 classes	Ambulatory care	Hospital care
Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C)	14.73	1.24
Other beta-lactam antibacterials (J01D)	2.53	0.23
Tetracyclines (J01A)	3.43	0.03
Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	4.14	0.13
Quinolone antibacterials (J01M)	2.08	0.31
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	0.47	0.04
Other J01 substances	0.61	0.20
Total J01 classes	27.99	2.18

Tableau 3 : Consommation ATB globale en France en DDI/1000h/j en 2008 [101].

Les données de 2008 confirment la tendance à la baisse observée au cours des années précédentes. Dans le secteur ambulatoire, la consommation d'antibiotiques (J01) a diminué de 2,2% par rapport à 2007[101]. Les campagnes nationales ont semble t-il réussi à réduire l'utilisation d'antibiotiques. La consommation française d'antibiotiques reste cependant une des plus élevées en Europe et les résultats doivent être renforcés par de nouvelles actions et les disques. Pour les soins ambulatoires, la répartition de la consommation confirme la prédominance de la pénicilline (en particulier l'amoxicilline et l'amoxicilline associée à un inhibiteur de l'enzyme) et confirme la diminution de céphalosporines. Aucune évolution significative n'a été observée dans les autres classes. Dans les soins hospitaliers, la consommation s'est stabilisée en 2008, seule la consommation des fluoroquinolones semble s'infléchir.

1.4 Politique bon usage des ATB

Les maladies infectieuses pouvant se propager rapidement d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre grâce aux moyens de transports, des programmes efficaces et coordonnés de prévention et de maîtrise des infections sont à développer en Europe et au delà [102].

Quelques exemples de la dernière décennie illustrent cette évidence. Deux phénomènes épidémiques ont nécessité la prise de mesures par plusieurs pays : l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine, apparus d'abord aux Etats Unis, puis en France en 2005 [103], puis face à la diffusion d'une souche de *Clostridium difficile* 027, particulièrement virulente et résistante aux fluoroquinolones, qui, après avoir touché l'Amérique du Nord, a sévi au Royaume-Uni puis en Belgique avant d'atteindre la France en 2006 [104,105]. Enfin, d'autres souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques ont largement diffusé sur tous les continents comme certaines souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème [106]. Plus récemment, la diffusion au Royaume-Uni depuis l'Inde, d'entérobactéries porteuses d'un nouveau mécanisme de résistance aux carbapénèmes, NDM-1 [107], et l'identification de cas importés en France ont encore souligné la globalisation du problème de la résistance bactérienne.

Dans ces cas identifiés, comme dans les situations à venir, les réponses apportées reposent sur deux volets complémentaires : la prévention des infections et l'usage

raisonné des ATB afin de prévenir la sélection des micro-organismes résistants et d'assurer un traitement efficace des infections. Pour une meilleure efficacité, les actions sont à conduire de façon coordonnée en Europe et au delà, y compris dans les pays en développement.

1.4.1 La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Dès 1998, la résolution adoptée par l'Assemblée Mondiale de la Santé soulignait l'urgence de développer une stratégie de prévention et de maîtrise de la résistance aux anti-infectieux, (Fifty-first World Health Assembly, Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance). Deux ans plus tard, en mai 2001, la 54ème assemblée mondiale appelait à l'élaboration d'une stratégie mondiale, qui a été lancée en septembre 2001[108]. Cette stratégie mondiale pour la limitation et la surveillance de la résistance aux anti-infectieux vise à impliquer tous les pays, soulignant que le fait qu'aucun Etat, aussi efficace soit-il dans sa lutte contre les résistances sur son territoire, n'est à l'abri de l'importation d'agents pathogènes résistants.

Les recommandations formulées concernent la formation, l'information et l'appel à la responsabilité de tous les acteurs : les consommateurs, les prescripteurs et les dispensateurs, les vétérinaires, les administrateurs d'établissements hospitaliers et de laboratoires d'analyses, ainsi que les gouvernements nationaux, l'industrie pharmaceutique, les syndicats professionnels et les organismes internationaux.

L'adoption de législations sur l'autorisation de mise sur le marché, sur la distribution et la vente des anti-infectieux, le développement des capacités de diagnostic, le recours à des guides de prescription, la surveillance des résistances et des consommations d'anti-infectieux sont également encouragés. Il s'agit aussi pour les pays en développement d'assurer l'accès aux soins et à des médicaments de qualité. En 2005, une nouvelle résolution de l'assemblée mondiale de la Santé appelait à intensifier encore les actions et à évaluer régulièrement l'évolution de la situation. Cette stratégie s'intègre dans une politique globale d'usage rationnel des médicaments, ainsi que dans le programme lancé en 2004 sur la sécurité des patients (**patient safety programme**) [109]. Dans le cadre de ce programme mondial, deux campagnes ont été conduites pour :

- la promotion de l'hygiène en milieu de soins « *Clean care is safer care* » : un soin plus propre, un soin plus sûr, a été lancé par l'OMS en 2005
- la sécurité en chirurgie en 2008 : « *Safe surgery saves lives* ».

Le troisième volet, débuté en 2008, concerne l'intensification de la lutte contre les résistances aux anti-infectieux.

1.4.2 Les actions de l'Union européenne :

Une stratégie pour coordonner les politiques nationales, favoriser la coopération internationale et soutenir la recherche. A l'issue d'un colloque organisé à Copenhague en 1999, face au constat de la nécessité d'une action à l'échelon communautaire et non seulement national, le Conseil de l'Union européenne a adopté une résolution visant à développer une stratégie et des actions communes et coordonnées pour combattre la résistance bactérienne [110]. Ce texte s'appuyait sur un avis de 1998 du Comité économique et social sur la résistance aux antibiotiques qui avait proposé des pistes d'actions.

La résolution invitait les Etats membres à élaborer des politiques pour enrayer le développement de la résistance aux ATB. Les actions à conduire concernaient notamment :

- l'application de la législation concernant le statut de médicament à prescription médicale obligatoire pour les antibiotiques
- la surveillance de la résistance et de l'utilisation des antibiotiques,
- la promotion de la prévention des infections et du bon usage des antibiotiques,
- la formation et la sensibilisation des professionnels de santé et du grand public,
- l'incitation et la promotion de la recherche.

C'est dans la continuité de ces principes d'actions qu'a été définie la stratégie communautaire exposée dans la communication de la Commission européenne du 20 Juin 2001 [111]. Cette stratégie s'est traduite par l'adoption de la recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents

antimicrobiens en médecine humaine et par le financement de projets de recherche, en particulier pour le développement de méthodes et réseaux de surveillance [112].

La recommandation de 2001 prévoit six axes de travail : la surveillance, la maîtrise de la diffusion des résistances, la prévention, la formation des professionnels, l'information des professionnels et du public, et enfin la recherche.

Une réflexion sur les mesures de maîtrise des infections a conduit à l'adoption en juin 2009 de la recommandation sur la sécurité des patients y compris la prévention des infections associées aux soins, largement inspirée par les principes et l'organisation développés en France depuis plus de 15 ans [113].

La mise en œuvre de ces stratégies est encouragée lors de l'élaboration des programmes d'actions en matière de santé et des programmes de recherche et de développement technologique. De plus, la résistance aux antibiotiques fait partie des priorités de santé définies par les présidences de l'UE successives depuis 2008 (Slovénie, France, République Tchèque, Suède, Espagne, Belgique et Hongrie). Ainsi, l'UE s'est dotée d'une stratégie spécifique à l'usage prudent des anti-infectieux et à la maîtrise des résistances bactériennes. Cette démarche s'appuie sur la recommandation du Conseil, sur les programmes de santé publique, sur les mesures d'alerte et de préparation de réponse face aux agents infectieux transmissibles et est coordonnée avec les mesures de renforcement de la sécurité des soins aux patients. Un des autres aspects de ces politiques de bon usage est la mobilisation de l'Europe pour étudier les réponses possibles au problème de l'absence de développement de nouveaux antibiotiques [114, 115, 101].

Les deux grands champs d'action sont :

- l'encouragement du développement de nouveaux antibiotiques, en agissant sur les freins (coût du développement et adaptation des exigences d'évaluation en particulier)
- la préservation de l'efficacité des antibiotiques disponibles. Sous la présidence suédoise de l'UE, un atelier rassemblant décideurs politiques et experts a été organisé en septembre 2009. Les experts réunis ont débattu sur la base d'un rapport conjoint de l' European centre for disease prevention and control (ECDC) et de l' European Medicines Agency (EMA), « The bacterial challenge : time to react »[116], qui dressait le bilan du fossé existant entre l'augmentation du

nombre des bactéries multirésistantes et la probabilité de mise sur le marché dans un futur proche de nouveaux antibiotiques qui seraient efficaces sur ces bactéries.

Les principaux constats du rapport étaient les suivants :

- Quinze ATB à visée systémique, avec un mécanisme d'action novateur ou une nouvelle cible d'action bactérienne étaient en cours de développement et pourraient apporter une réponse au problème de la résistance bactérienne. La plupart était en phase précoce de développement et visait initialement des bactéries pour lesquelles des traitements étaient déjà disponibles
- Un manque de molécules nouvelles avec de nouveaux mécanismes d'actions ou de nouvelles cibles bactériennes : seuls deux agents potentiellement efficaces étaient ainsi en tout début de développement.

Le rapport soulignait la nécessité d'une stratégie de réponse urgente et globale au niveau européen .Ces travaux ont conduit le conseil de l'UE à adopter, en décembre 2009 des conclusions sur les incitations innovantes pour des antibiotiques efficaces invitant les Etats membres à [117] :

- Mettre en place une stratégie d'information et de sensibilisation du public et des professionnels de santé.
- Développer des stratégies cohérentes et intégrées à l'activité quotidienne pour réduire la résistance bactérienne ainsi que les infections associées aux soins ;
- Encourager les établissements de soins à établir des structures et des programmes d'action coordonnés pour améliorer le diagnostic des infections, le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections.
- Renforcer les incitations à la recherche et au développement de nouveaux antibiotiques.

1.4.3 La stratégie Française

Comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation des résistances en France est associée à un niveau élevé de consommation des antibiotiques par rapport à d'autres pays européens [118,119, 120] .En réaction à ce constat désastreux, une

politique visant à favoriser le bon usage des antibiotique a vu le jour dans les années 1990 et 2000, comporte trois principaux axes [121, 122, 123,124] :

- Une amélioration de la prise en charge du patient et de la qualité des soins.
- Une maîtrise des résistances bactériennes
- Une diminution des coûts directs et indirects lié à l'antibiothérapie

On comprend mieux alors les réformes et les nouvelles mesures qui ont été entreprises, ces dernières années, à différentes échelles(annexe 3) : que ce soit au niveau national avec le Plan antibiotiques, au niveau des établissements de santé (certification), des praticiens (accréditation des médecins exerçants des spécialités dites à risques, évaluation des pratiques professionnelles) ou de certains domaines particuliers (comme par exemple l'hygiène ou la lutte contre les infections nosocomiales). Ces mesures sont les étapes d'un long processus complexe et ambitieux pour promouvoir l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins [125,126].

1.4.3.1 Le Plan Antibiotiques 2001-2005

Au début des années 2000, le ministère de la santé a décidé de réagir en élaborant un plan d'action pluriannuel sur 4 ans (2001 a 2005) avec pour objectif une maîtrise et une rationalisation des prescriptions d'antibiotiques.

Les sept grands axes du plan 2001-2005 visaient :

- **L'amélioration de l'information** : du grand public par des campagnes de communication : « les antibiotiques, c'est pas automatique ! » Initiée par la CNAMTS. L'Affsaps a également ajouté des informations concernant l'efficacité des antibiotiques et les résistances bactériennes dans les notices des antibiotiques [127].
- **La diffusion d'outils pour aider les professionnels** : notamment, la mise en place de tests de diagnostic rapide des angines (TDR) [128].
- **L'amélioration du bon usage des antibiotiques à l'hôpital** : une circulaire a été élaborée et adressée à l'ensemble des établissements de santé, leur demandant de mettre en place un comité des antibiotiques, de diffuser des

référentiels, de désigner des médecins référents et de généraliser la prescription nominative : il s'agit de la circulaire DHOS/E2/DGS/SD5A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé [129]

- **L'amélioration des échanges d'information entre la ville et l'hôpital** : cette même circulaire prévoyait également la mise en place de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins de ville, en centres hospitaliers dans les régions volontaires. Les missions de ces centres de conseil en antibiothérapie étant : le conseil téléphonique, l'élaboration de référentiels locaux et régionaux en liaison avec les unions régionales des médecins libéraux, la diffusion d'informations épidémiologiques locales. Selon les informations disponibles, quelques centres ont été mis en place, mais il s'agit d'initiatives locales [130]
- **L'amélioration de la formation des professionnels** : deux axes sont envisagés : la formation initiale et la formation médicale continue (FMC), mais les réformes n'ont pas pu être réellement mises en place à la fin du plan en 2005.
- **L'amélioration de la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes** : elle passe par le renforcement des structures de surveillance épidémiologique.
- Une coordination nationale des actions avec la création d'un comité national de suivi du plan.

Toutes les actions proposées dans le plan n'ont pas pu être engagées, notamment en ce qui concerne la formation et l'information des professionnels de santé.

Ce qui aboutira à la mise en place d'une deuxième phase de ce plan.

1.4.3.2 Le Plan Antibiotiques 2007-2010

Le but de cette « phase II » est la poursuite des actions déjà en cours et la mise en œuvre des actions qui n'ont pas été engagées. Huit axes principaux ont été définis et sont divisés en 22 propositions. Ils reprennent les principales orientations du Plan 2001-2005 et sont complétés par des propositions du comité de suivi du Plan [131].

- Pratiques médicales : formation initiale, formation continue des professionnels de santé, mise à disposition d'outils d'aide à la prescription, mise en place d'un site
- Internet du Plan, amélioration du diagnostic, évaluation des modalités de prescriptions dans le cadre de l'évaluation des pratiques.
- Actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance : sensibilisation du grand public, formation sur les antibiotiques dans l'enseignement scolaire, formation des professionnels de la petite enfance et des parents de jeunes enfants.
- Intégration de la politique « antibiotiques » dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux : amélioration de la couverture vaccinale, promotion des mesures d'hygiène des mains dans les établissements de santé, amélioration de l'utilisation des antibiotiques chez les personnes âgées, articulation avec les actions menées en santé animale.
- Spécificités de la déclinaison du Plan antibiotiques dans les établissements de santé : coordination des actions, amélioration de la qualité des prescriptions.
- Mise en place d'un système d'information du plan : recueil, analyse des informations et mesure de l'impact du plan (surveillance résistances, consommation d'antibiotiques...), participation aux projets européens (ESAC, EARRS)
- Communication et valorisation des actions et résultats obtenus pour préserver l'efficacité des antibiotiques.
- Recherche : encourager la recherche de nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses et de nouveaux tests de diagnostic rapide équivalents au TDR pour l'angine
-

1.4.3.3 Les recommandations de la H.A.S.

Suite aux recommandations de l'ANDEM (août 1996) et de l'ANAES (1997) et à la circulaire du 2 mai 2002 [129], la HAS propose en avril 2008 des dispositions visant à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques [132].

La prescription des antibiotiques à l'hôpital

Le texte rappelle, tout d'abord, l'aspect réglementaire de la prescription d'ATB : les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative, datée et signée, mentionnant la durée prévisionnelle du traitement. Elle doit être transmise à la pharmacie (Arrête du 31 mars 1999, article R0253 du code de la Santé Publique).

L'accent est sur l'informatisation pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations.

La HAS évoque également certaines techniques permettant d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :

- Rédaction et utilisation de protocoles issus de recommandations.
- Listes d'ATB réservées à certaines indications et délivrées sur justifications écrites.
- Validation par un référent de la prescription de certains antibiotiques.
- Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription.
- La réévaluation entre la 24e et la 72e heure et non plus entre le 3e et 5e jour (recommandations de 1996) est qualifiée d'essentielle au bon usage et permet d'apprécier l'évolution clinique et d'obtenir les données microbiologiques.
- La poursuite du traitement nécessite la réévaluation de l'état du patient et sera soumise à l'avis d'un médecin senior.
- Une attention particulière doit être portée à la durée utile de l'antibiothérapies (des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées).

Bien consciente des inégalités entre établissements de soins, il est précisé, cependant, qu'il revient à chaque commission des ATB de déterminer la stratégie la plus adaptée à la situation locale.

1. L'antibiothérapie curative

Il convient de limiter l'antibiothérapie aux infections, probables ou documentées pour lesquelles d'autres mesures ne sont pas suffisantes.

Il est nécessaire de respecter les posologies et modalités d'administration (voie d'administration, dose de charge, rythme, ...) de façon à assurer des concentrations

appropriées au site de l'infection. Il faut éviter les sous dosages, cause d'échec du traitement, et les surdosages pouvant être à l'origine de pathologies iatrogènes.

Entre antibiotiques à efficacité comparable, il faut préférer ceux dont le spectre est le plus étroit. Dans les infections sévères, il est important de débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques.

2. Les associations d'antibiotiques

Une monothérapie ATB est suffisante pour la plupart des infections. Le recours aux associations peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux (action synergique), mais peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les associations doivent être strictement limitées à des situations bien définies (infections sévères et microbiologiquement non documentées, infections à *P. aeruginosa*, couple bactérie-antibiotique à risque d'émergence de résistances).

Le maintien de l'association doit être discuté lors de la réévaluation du traitement.

3. Le cycling-mixing

Cette pratique vise à substituer périodiquement un antibiotique par un autre non exposé aux mêmes mécanismes de résistance [133].

Cependant, en cas d'apparition d'une résistance bactérienne, la restriction temporaire du ou des antibiotiques potentiellement incriminés dans l'apparition de résistances peut trouver sa place, mais uniquement en association au renforcement des mesures d'hygiène et non de façon programmée et *a priori*.

4. Les acteurs hospitaliers du bon usage des antibiotiques : le choix de la multidisciplinarité

Les acteurs institutionnels : la commission des médicaments et dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) et Commission des anti-infectieux [134,135].

Conformément aux dispositions réglementaires, la COMEDIMS est chargée :

- de promouvoir et de veiller au bon usage des médicaments
- de mettre en place des enquêtes d'utilisation et un suivi des consommations
- d'optimiser les dépenses en médicaments
- de favoriser la recherche thérapeutique.

En matière d'antibiothérapie, ces missions sont confiées à une sous-commission : la Commission des Anti Infectieux (CAI) encore appelée commission des antibiotiques. Cette dernière est chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques, en association avec le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et la COMEDIMS.

La CAI doit se réunir au moins 3 fois par an. Elle est composée de cliniciens dont les spécialités sont fortement concernées par la prescription d'anti-infectieux ainsi que des praticiens compétents en antibiothérapie : pharmacien, microbiologiste, membres de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH), membres du CLIN et de la COMEDIMS. Lorsque l'importance de la structure ne justifie pas la constitution d'une CAI, il convient d'étudier un rapprochement avec un autre établissement disposant d'une telle commission.

Les principales actions de la CAI sont :

- la validation de la liste des antibiotiques utilisables dans l'établissement et sa réactualisation au moins une fois par an.
- l'établissement de la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer des modalités de distribution.
- la rédaction et/ou la validation et la diffusion des recommandations faisant l'objet d'un consensus des professionnels de santé concernés.
- l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.

L'organisation d'audits de prescription

- l'organisation de la diffusion régulière par la pharmacie des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés.
- l'examen avec le CLIN de la consommation d'antibiotiques au regard des activités médicales et des résistances bactériennes.

Les référents en antibiothérapie

Il s'agit de praticiens formés à l'antibiothérapie, désignés afin d'aider les prescripteurs à choisir la meilleure antibiothérapie et de participer aux actions de formation et d'évaluation en la matière.

De nombreux travaux ont démontré l'effet bénéfique d'un avis spécialisé en infectiologie sur le bon usage des antibiotiques en termes de qualité de l'antibiothérapie, de réduction des prescriptions et des coûts des traitements anti-infectieux [136,137].

Les correspondants locaux en antibiothérapie

Chaque service ou pôle doit désigner les interlocuteurs de la CAI pour faciliter la mise en œuvre des bonnes pratiques au sein des services.

Le laboratoire de microbiologie

Chaque établissement doit bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie.

Un système d'information médicale est fondamental ; il doit permettre le rendu le plus rapide possible des résultats dans les services cliniques, la gestion des dossiers patients et la surveillance épidémiologique.

En matière d'antibiothérapie, le laboratoire de microbiologie a trois grands rôles : [138, 139]

- Une aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au suivi de l'antibiothérapie : il contribue à l'amélioration de la pertinence, du nombre et de la qualité des prélèvements, veille à la rapidité et la précision du diagnostic bactériologique et par ses connaissances de

pharmacocinétique et pharmacodynamie, il collabore avec les cliniciens pour une optimisation de l'antibiothérapie.

- Une surveillance épidémiologique de l'écologie locale et des résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques (SARM par exemple), avec production de statistiques de résistances.
- Un système d'alerte, prévenant les services en cas de profil de résistance particulier et permettant de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie).

La pharmacie

En matière d'antibiothérapie, le service de pharmacie a quatre principales missions définies par la loi n°92-1279 :

1. La gestion, l'approvisionnement et la détention des médicaments : la pharmacie achète et met à disposition des prescripteurs les antibiotiques admis par la COMEDIMS. Elle détient en permanence les antibiotiques considérés comme indispensables et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients en veillant à ce que la continuité des traitements soit assurée.

2. La dispensation : les ATB administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnances nominatives. Le pharmacien, après analyse et validation de l'ordonnance peut dispenser les médicaments. Pour les antibiotiques, le pharmacien pourra disposer d'un système d'information permettant de vérifier la conformité de la prescription avec les recommandations de la CAI. En cas de non-conformité, le prescripteur devra être contacté et l'avis du référent en antibiothérapie pourra être sollicité.

3. L'information : la pharmacie doit participer à l'actualisation de la liste des ATB disponibles, des recommandations de bonnes pratiques d'administration et des coûts de traitement journalier. Certaines de ces informations doivent être accessibles au prescripteur. Elles sont plus efficaces si elles passent par un contact direct avec les cliniciens.

4. L'évaluation : la pharmacie a des missions d'évaluation en matière pharmaco-épidémiologique, pharmaco-écologique et de pharmacovigilance. L'évaluation des pratiques de prescriptions ainsi que les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques s'intègrent à ces missions. La pharmacie doit fournir de façon régulière (au moins une fois par an), les données concernant les consommations en ATB, exprimées en coût et en doses définies journalières (DDJ/1000 journées d'hospitalisation) en distinguant les principaux types d'activité médicale [140].

Les services cliniques

Les cliniciens sont au cœur du processus de décision en matière d'antibiothérapie. L'élaboration de recommandations, formulées sous la forme de protocoles écrits et adaptés aux situations cliniques les plus fréquentes, est nécessaire. Ces protocoles doivent être approuvés par la CAI et leur observance doit faire l'objet d'évaluations périodiques. La prescription initiale et sa réévaluation doivent être inscrites dans le dossier patient. Les informations concernant l'antibiothérapie doivent être écrites dans la lettre de sortie du patient.

L'équipe soignante doit veiller à l'administration effective, aux modalités d'administration et à la traçabilité des antibiotiques prescrits.

Les échecs d'une antibiothérapie doivent faire l'objet d'une analyse.

La formation et l'information

Afin d'optimiser la prise en charge des patients infectés, de surveiller les résistances et d'en analyser les facteurs favorisants et les conséquences, tous les acteurs du bon usage des antibiotiques doivent communiquer leurs informations aux autres. La CAI doit présenter une fois par an au minimum, une synthèse de ces informations à la Commission Médicale d'Etablissement (CME).

Des programmes de formation du personnel de santé doivent être mis en place. Cette formation peut se situer à plusieurs niveaux :

- Enseignement sur les antibiotiques et les résistances bactériennes des étudiants en médecine, pharmacie, aux infirmières mais aussi aux autres professionnels (administration, responsable des soins infirmiers).
- Formation des internes au début de chaque semestre.
- Formation des prescripteurs centrée sur leurs pratiques.

- Formation continue des correspondants locaux en antibiothérapie.
- Incitation des établissements à mettre en place des évaluations des pratiques visant à tester l'efficacité des formations réalisées.
- Relais au sein des campagnes nationales de sensibilisation.
- Les firmes pharmaceutiques peuvent contribuer également à une meilleure connaissance des médicaments et à la formation du personnel.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, les audits cliniques et le suivi des consommations visent à améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes.

Les recommandations de la HAS rappellent donc les principales règles de bons usages déjà évoqués dans les recommandations de l'ANAES en 1996 en ajoutant la nécessité d'une structure opérationnelle en trois niveaux, chacun interagissant avec les autres:

- La CAI, responsable de la politique antibiotique de l'établissement.
- Une Equipe Opérationnelle d'Infectiologie (EOI) associant clinicien référent, bactériologiste, hygiéniste et pharmacien (conférence de consensus du 06/03/2002) afin de promouvoir cette politique.
- Des correspondants locaux dans chaque service qui sont un relais indispensable.

Cette politique repose sur la multidisciplinarité et la concertation entre les différents acteurs. L'accent est porté sur la formation des praticiens, car c'est un domaine en constante évolution, ainsi que sur l'information et la communication au sein de l'établissement.

1.4.4 La politique de bon usage au CHU de NANCY

Au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy, l'utilisation des ATB est au cœur des préoccupations depuis de nombreuses années. En accord avec les différents textes et décrets promulgués au cours du temps, une politique de bon usage destinée à améliorer la qualité et le volume des prescriptions ATB a été élaborée et mise en place au cours des 10 dernières années.

1.4.4.1 Commission des Anti-Infectieux

Sous l'impulsion du service des Maladies Infectieuses et Tropicales, une Commission d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (CACAI), dont l'objectif est de favoriser le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, a été créée dès 1990. Elle se compose principalement d'infectiologues, de réanimateurs, de bactériologistes, de pharmaciens et est ouverte à toute personne ayant un intérêt pour l'antibiothérapie. Cette commission se réunit une fois par mois pour traiter des thèmes d'actualité en infectiologie et en antibiothérapie, elle intervient également dans la décision de référencement des nouvelles molécules anti-infectieuses.

1.4.4.2 Astreinte en Infectiologie

La CACAI a jugé nécessaire d'apporter en plus une aide sous la forme de conseils en antibiothérapie aux médecins les moins familiarisés dans ce domaine. Ainsi, les infectiologues du CHU ont accepté d'être sollicités par les prescripteurs pour avis sur les stratégies thérapeutiques antibiotiques dans le cadre d'astreintes téléphoniques mises en place 7j/7 et 24h/24. L'expérience pratique de ces astreintes a permis de révéler certaines incohérences en termes de prise en charge des infections dans certains services qui aboutira plus tard à la mise en place de référents dans certains services ciblés

1.4.4.3 Création du Référentiel

En 1995 du premier référentiel de prescription des anti-infectieux : « **l'Antibioguide du CHU de NANCY** ». Il aborde les différentes situations cliniques relevant d'une antibiothérapie curative, probabiliste, ou prophylactique. Dans chaque situation, un traitement de première intention, ainsi que les alternatives envisageables, sont proposés en précisant le mode d'administration, la posologie et la durée du traitement. Ce référentiel a fait l'objet d'une édition en format de poche, réactualisé en 1999 puis révisé tous les 2 ans et adressé gracieusement à tous les prescripteurs potentiels de l'établissement.

1.4.4.4 Ordonnance nominative (Annexe 2).

A partir de 1997, le mode de dispensation des antibiotiques au CHU a été progressivement modifié. Alors que l'antibiothérapie était jusqu'alors délivrée par la pharmacie globalement pour chaque service à partir de bons de commande établis par l'infirmière, la CACAI a proposé qu'elle soit désormais délivrée nominativement à partir d'une prescription médicale individuelle sur un support spécifique (ordonnance nominative), et après analyse pharmaceutique. Cette ordonnance renseigne notamment l'identité du patient, l'indication thérapeutique ainsi que la nature des germes impliqués [141]. La prescription initiale est limitée à une durée maximale de 10 jours dans le cas d'infections documentées, 5 jours dans le cas d'antibiothérapies probabilistes et 24 h pour l'antibioprophylaxie. Si le prescripteur désire poursuivre le traitement au delà de cette durée, il doit à nouveau compléter une ordonnance en motivant sa prescription. Les objectifs de cette mesure étaient de sécuriser la prescription des antibiotiques par une analyse pharmaceutique des ordonnances, de limiter leur utilisation au long cours, d'inciter le prescripteur à réévaluer régulièrement le traitement afin de l'adapter au mieux aux données bactériologiques et envisager une éventuelle désescalade thérapeutique. Testée tout d'abord dans 5 services volontaires du CHU (médecine et chirurgie), il s'est avéré que l'adhésion des prescripteurs et la qualité de remplissage de l'ordonnance ont été satisfaisantes.

Parallèlement, la CACAI a proposé de restreindre la prescription de certains antibiotiques, en particulier ceux à spectre large récemment commercialisés. Cette restriction peut porter, selon les molécules, sur l'indication thérapeutique (qui peut être plus limitée que celle de l'Autorisation de Mise sur le Marché), le site infectieux, ou le germe identifié ou suspecté.

1.4.4.5 Création de la Consultation Transversale et des Référents

La CACAI a proposé, comme cela a été fait ailleurs avec un impact favorable sur le bon usage des antibiotiques [142,143], de créer 2 postes de médecins référents en antibiothérapie.

Il s'agit de praticiens infectiologues qui sont détachés du service de Maladies Infectieuses et Tropicales pour exercer une activité transversale de conseil en antibiothérapie dans un certain nombre de services ciblés de l'hôpital. Ils s'y rendent plusieurs fois par semaine pour discuter des dossiers difficiles avec les praticiens en charge des patients, et établir une stratégie thérapeutique accompagnée d'un suivi régulier. Cette initiative s'est vue confortée *a posteriori* par la circulaire du 2 Mai 2002 [129] qui définit la fonction et le rôle de médecins référents en antibiothérapie.

En complément de cette activité transversale de conseil, une réunion de concertation pluridisciplinaire s'est organisée en 1999 autour de la problématique des infections ostéo-articulaires, essentiellement en raison de la complexité de leur prise en charge. Cette réunion mensuelle convie tous les acteurs régionaux de la prise en charge des infections osseuses : chirurgiens, bactériologistes, radiologues, médecins de médecine nucléaire, rhumatologues, pharmaciens et infectiologues. Les dossiers posant problème y sont discutés et une conduite à tenir est proposée au chirurgien qui a en charge le patient.

1.4.4.6 Vers un renforcement de la politique existante

Malgré l'ensemble des mesures mises en oeuvre, un bilan réalisé fin 2005 a montré une poursuite de l'augmentation de la consommation et des coûts d'antibiothérapie au CHU ainsi qu'une évolution inquiétante de l'écologie bactérienne. En effet, l'hôpital était confronté à cette période à une épidémie d'entérocoques résistants aux glycopeptides et à l'émergence de bactéries productrices de β - lactamases à spectre élargi.

La mise en place d'une politique de maîtrise de la consommation antibiotique plus agressive, comprise et adoptée par l'ensemble des acteurs hospitaliers était alors nécessaire. Elaborée par la CACAI et validée par la CME, cette nouvelle politique inclut les mesures suivantes :

- Une information spécifique concernant la politique intérieure de maîtrise de la consommation antibiotique à l'intention de tous les chefs de services et médecins seniors du CHU. Cette démarche vise à sensibiliser les

prescripteurs à la nécessité de réformer les habitudes de prescriptions et à leur faire accepter au mieux la politique mise en place.

- Une diffusion de l'Antibioguide à tous les prescripteurs du CHU accompagnée d'une présentation systématique par un infectiologue de cet ouvrage à tous les internes, à l'occasion d'une journée de formation.
- Mais surtout, la généralisation de la prescription individuelle nominative de tous les antibiotiques à tous les services à partir de janvier 2006. A cette occasion, l'ordonnance type a été révisée et complétée (Annexe 2) en faisant apparaître le référentiel de prescription utilisé (Antibioguide, avis d'un infectiologue). En cas de non-conformité de la prescription aux recommandations, le pharmacien délivre le traitement pour une durée maximale de 48h. Une justification ou une révision du traitement doit être apportée dans ce laps de temps.

La généralisation de la prescription nominative des antibiotiques a placé la pharmacie hospitalière au centre de la politique de maîtrise de l'antibiothérapie, puisqu'elle a dû gérer rapidement une très forte augmentation du nombre d'ordonnances qui lui parvient quotidiennement. L'analyse de ces prescriptions a été confiée à un interne en pharmacie formé à l'antibiothérapie, sous la responsabilité d'un pharmacien référent dans le domaine. L'interne est l'interlocuteur privilégié des services de soins et a pour missions, outre l'analyse et validation des ordonnances, de leur fournir un certain nombre d'informations et conseils concernant par exemple la stabilité des molécules, les posologies, les modalités d'administration et les interactions médicamenteuses possibles.

Dans l'objectif d'évaluer l'activité et la qualité de la prescription antibiotique, le service de pharmacie a mis en place un recueil quotidien d'indicateurs, au moment de la validation des ordonnances. Parmi ces indicateurs, on retrouve la répartition des prescriptions entre antibiothérapie prophylactique, probabiliste et documentée, le pourcentage d'ordonnances correctement remplies, et le pourcentage de prescriptions conformes au référentiel. Le pourcentage de prescriptions correspondant à des situations cliniques non définies dans le référentiel était également recueilli ainsi que, en cas de prescriptions non-conformes au référentiel, le pourcentage de celles qui apparaissent justifiées. En cas de prescription

incomplète ou non-conforme au référentiel, il a été décidé que le pharmacien contacte le prescripteur pour complément d'informations et/ou éventuelle révision de la prescription. En pratique, n'ayant accès ni au dossier patient ni aux données bactériologiques, le pharmacien s'est parfois trouvé en difficulté pour discuter des prescriptions non-conformes avec les cliniciens, qui eux-mêmes vivaient négativement cette intervention extérieure. Les pharmaciens ont alors évoqué en réunion de la CACAI, début 2006, la nécessité de disposer de l'avis d'un expert en infectiologie pour assurer une aide à l'analyse des prescriptions et favoriser le contact avec le clinicien en cas de non-conformité de la prescription.

1.4.4.7 Création d'une Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EOI) infectiologue /pharmacien. (Annexe 3)

En février 2006 répondant aux problèmes soulevés par les pharmaciens et après concertation avec les infectiologues, il a été décidé de créer une Equipe Opérationnelle en Infectiologie composée d'un pharmacien et d'un infectiologue. Le CHU de Nancy comprend 1400 répartie sur 2 sites dont 940 sur le site de Brabois là où se trouve le service de maladies infectieuses, c'est donc sur ce site que l'EIO interviendra. Ses principaux objectifs étaient de favoriser le bon usage des ATB, ainsi que de diminuer l'usage systématique et prolongé de molécules large spectre et/ou coûteuses Cette équipe a rapidement confirmé que les éléments cliniques et bactériologiques disponibles sur l'ordonnance étaient insuffisants pour apprécier la pertinence de la prescription. Il a donc été décidé que, en cas de non-conformité de la prescription au référentiel et/ou de prescription de certains antibiotiques (large spectre, coûteux, fluoroquinolones injectables), l'EIO se rend dans le service de soins pour consulter le dossier patient et discuter du cas en face à face avec le clinicien. Cette initiative a conduit à une meilleure acceptation par le prescripteur d'une intervention extérieure, qu'il considère même « pédagogique » pour les internes en formation. Le fait que, au final, celui-ci reste toujours libre de modifier ou non sa prescription était également un élément important de cette acceptation. Les interventions de l'EIO dans les services de soins sont quotidiennement enregistrées sur une fiche prévue à cet effet qui précise la nature de l'intervention (demande de renseignements complémentaires ou proposition de modification de la prescription), le type de problème soulevé (choix de l'ATB, posologie, voie administration), la

solution proposée (modification de la prescription, de la posologie) et l'acceptation ou non par le prescripteur de l'avis donné. Au terme de 1 an de fonctionnement de l'EOI, les indicateurs d'activité et de qualité de la prescription ATB et les indicateurs d'interventions de l'EOI ont été présentés en CACAI et en Commission Médicale d'Etablissement. Devant les résultats encourageants de cette expérience, il a été décidé d'augmenter le temps d'infectiologues dédié à cette activité (de 2 demi-journées par semaine à 4 demi-journées par semaine) et de permettre au service de pharmacie, à partir du réseau informatique, d'avoir un accès direct en temps réel aux résultats de laboratoire. Cet accès aux données bactériologiques permet notamment à l'EOI d'intervenir rapidement dans des situations d'antibiothérapie documentée pour proposer un schéma de désescalade thérapeutique, mais également d'assurer un contrôle des dosages de certains ATB comme les glycopeptides ou les aminosides. Par ailleurs, certaines situations cliniques complexes bénéficient d'un suivi particulier avec une interaction privilégiée entre le praticien en charge du patient et l'infectiologue de l'EOI. Il en va de même avec les pharmaciens qui sont sollicités régulièrement pour des avis concernant les posologies, les voies d'administration possibles et les interactions médicamenteuses.

L'ensemble des éléments de cette politique ainsi renforcée devait permettre d'améliorer la qualité des prescriptions et d'influencer favorablement le volume des consommations au sein du CHU de Nancy. L'EIO constituant sans nul doute une des entités essentielles de cette politique, il était indispensable de déterminer l'impact et l'efficacité réelle de l'intervention de cette équipe sur les consommations ATB.

Chapitre II : Evaluation des interventions en Santé

2.1 Introduction

Dans le domaine de la santé, l'action correspond à un ensemble d'opérations à entreprendre afin d'améliorer la santé d'une population. Ces actions peuvent être éducatives ou préventives ou curatives [144]. Elles doivent être organisées, structurées en termes d'objectifs d'activités et de ressources pour répondre à des besoins identifiés d'un milieu ou d'une collectivité. De la même façon une intervention peut se concevoir comme un système organisé d'action visant, dans un environnement donné, durant une période de temps donnée, à modifier le cours prévisible d'un phénomène pour corriger une situation problématique.

Lorsque les actions et/ou les interventions sont regroupées et coordonnées, on parle alors de programme de santé, et un ensemble de programmes forment une politique. Afin de déterminer si ces actions ont un impact et si les objectifs qui lui sont assignés sont atteints, il est nécessaire de les évaluer.

2.1.1 Evaluation en Santé

L'évaluation est un processus d'analyse quantitative ou qualitative qui consiste à apprécier le déroulement d'une action ou d'un programme ou encore d'en mesurer leurs effets [145]. Evaluer c'est aussi apprécier objectivement l'efficacité de telle ou telle stratégie pour permettre un choix optimal pour le patient. Cela permet également de mettre en place les procédures de vérifications de sa bonne réalisation, d'en détecter et d'en quantifier les écarts afin de mettre en place des éléments de corrections.

De façon générale, l'évaluation repose sur trois éléments :

- Le premier correspond à la collecte d'information d'ordre qualitatif ou quantitatif. C'est la **dimension cognitive** de l'évaluation,
- Le second est l'appréciation critique ou encore les jugements de valeur, résultant de la comparaison d'informations sous formes de critères et d'indicateurs à des références ou « normes ». Ce qui correspond en

médecine à des conférences de consensus des recommandations ou des avis d'experts. C'est la **dimension normative** de l'évaluation,

- Le troisième élément correspond à la **dimension utilitaire** ou instrumentale de l'évaluation qui englobe les propositions qui contribuent à la prise de décision.

L'évaluation d'une action ou d'une intervention peut concerner des aspects très divers de la Santé. Néanmoins, A. Donabedian [146] a défini trois composantes différentes que l'on peut évaluer et qui sont :

- **Les moyens** : qui englobent les ressources, les structures et les organisations sanitaires. Ce domaine concerne l'ensemble des moyens en personnel (effectifs, qualification ...), en matériel (imagerie, médicaments...) et financiers. La méthode d'évaluation est de type administratif ; elle permet de vérifier la conformité à des normes définies. Comme par exemple dans la certification des ES [147]
- **Les processus** : qui correspondent aux activités, procédures ou stratégies médicales mises en œuvre au cours d'une action. Soit dans le domaine de la prévention, du diagnostic ou de la thérapeutique. Cela concerne l'évaluation de la pratique professionnelle qui peut se faire entre autre par le truchement de la méthode de l'audit clinique à analyser les écarts entre les pratiques observées et recommandées. Le but étant l'amélioration de la qualité des soins [148].
- **Les résultats** : qui sont mesurés en terme de mortalité, morbidité, handicap (séquelles, incapacité), de qualité et confort de vie. Dans le domaine de la pharmacologie, un exemple d'évaluation des résultats est la phase III d'un essai thérapeutique [149].

2.1.2. Evaluation des résultats

L'évaluation des résultats repose généralement sur la comparaison de deux groupes : l'un d'eux ne bénéficie pas de l'intervention à évaluer (groupe A) et l'autre bénéficie de cette intervention (groupe B). À partir de cette comparaison, on souhaite d'abord porter un jugement statistique (est-ce que les résultats dans le groupe B sont meilleurs que dans le groupe A), et ensuite interpréter les résultats [150].

Cette comparaison aboutit à deux types de conclusions :

- un jugement de **signification** : la différence entre les 2 groupes correspond-elle à une différence réelle et non au hasard d'une observation particulière ?
- un jugement de **causalité** : si la différence est significative, est-ce dû à l'intervention ?

Il faut alors considérer 2 facteurs, d'une part les différences initiales entre les 2 groupes comparés, d'autre part les autres interventions intercurrentes.

S'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en terme de résultats, il faut déterminer si cela est lié à l'inefficacité de l'intervention, à sa mauvaise application ou à un manque de puissance (nombre de sujets ou durée de l'étude insuffisant).

Il faut donc avoir défini à l'avance les indicateurs nécessaires à l'évaluation en fonction de l'intervention, des objectifs poursuivis et du mode de constitution des groupes de comparaison.

2.2 Les différents types d'indicateurs.

Quatre types d'indicateurs doivent être mesurés :

2.2.1- Les indicateurs de résultats

Ils correspondent aux critères de jugement et doivent porter aussi bien sur les effets positifs que sur les effets négatifs des interventions. Ce qui est à différencier de

l'impact qui inclut l'ensemble des conséquences médicales économiques et sociales sur l'ensemble de la population et pas seulement la population cible.

Dans une intervention de nature éducative, les indicateurs de résultats peuvent porter sur les différents aspects suivants :

- **Amélioration des connaissances** des sujets sur l'objet de l'intervention
Ex : prévention des accidents domestiques des enfants par aménagement de l'environnement
- **Amélioration du comportement** des sujets soumis à l'intervention
Ex : adaptation de l'environnement
- **Amélioration de l'état de santé** des sujets
Ex : diminution de l'incidence et/ou de la gravité des accidents domestiques

2.2.2- Les indicateurs de l'application de l'intervention évaluée

Ce groupe d'indicateurs a pour but de vérifier que l'intervention a bien été appliquée selon le protocole prévu ou dans quelle mesure le protocole observé s'écarte de ce qui était prévu . Ces indicateurs doivent permettre, en l'absence d'effet significatif de l'intervention de trancher entre l'inefficacité de l'intervention et sa mauvaise application.

Il faut distinguer les **indicateurs de couverture** qui correspondent aux sujets effectivement touchés par l'intervention (exemple : dépistage : sujets qui ont reçu l'invitation), des **indicateurs des résultats intermédiaires** (exemple : nb sujets dépistés).

2.2.3. Les indicateurs du niveau de risque des groupes avant intervention

Pour conclure en terme de causalité (la différence de résultats est liée à l'intervention), il faut qu'ils ne diffèrent que par l'intervention évaluée, qu'ils aient le même niveau initial de risque et que les autres interventions soit semblables dans les deux groupes.

Les données recueillies doivent donc inclure des indicateurs socio-démographiques (âge, sexe,..), des indicateurs de niveau de risque au départ.

Par exemple, pour une campagne de prévention des risques d'accidents domestiques, il faut s'assurer que l'environnement était le même au départ dans les groupes comparés.

2.2.4. Les indicateurs sur les interventions intercurrentes

Ils permettent de s'assurer que c'est bien l'intervention évaluée et elle seule, qui est à l'origine des résultats constatés. Il doit s'agir d'indicateurs permettant d'estimer le recours aux soins que l'on sait être liés aux résultats étudiés et qui peuvent introduire un effet de confusion.

Par exemple, dans le dépistage du cancer du sein par mammographie, on relèvera des indicateurs permettant d'estimer l'utilisation d'autres techniques comme l'échographie ou l'IRM.

2.3 Evaluation de recherche

Elle a pour objectif de démontrer l'existence d'une relation entre la mise en œuvre de d'actions (ou de l'interventions) et l'obtention de résultats exprimés en termes d'effet sur la santé.

Un exemple de ce type de recherche est l'essai thérapeutique, où l'efficacité d'un traitement est comparée à celle d'un traitement de référence ou, à défaut, un placebo. La méthode de référence en évaluation de recherche est l'essai contrôlé randomisé individuel dans lequel on affecte les sujets de façon aléatoire (par tirage au sort) dans le groupe intervention ou dans le groupe témoin. Dans l'évaluation de recherche, l'évaluateur peut conclure de façon formelle en terme de causalité à la condition que les 2 groupes comparés ne diffèrent pas initialement et que pendant le suivi le seule différence concerne la nature de l'intervention à évaluer.

2.4 Intervention en santé

Une intervention peut se concevoir comme un système organisé d'action visant, dans un environnement donné, durant une période de temps donnée, à modifier le cours prévisible d'un phénomène pour corriger une situation problématique [151]. Ce système organisé d'action regroupant 5 composantes : une structure, des acteurs et

leurs pratiques, des processus d'action, une ou des finalités un environnement. En Santé Publique, elles se définissent comme des actions visant à améliorer l'état de santé d'un groupe. En pratique, on peut distinguer :

- **Les interventions simples** qui visent à résoudre des problèmes convergents pouvant se schématiser en situant les uns par rapport aux autres : la situation problématique à corriger, les objectifs de l'intervention, les ressources mobilisées et leur organisation, les biens ou les services produits (objectifs de production), les effets obtenus le contexte dans lequel l'intervention a lieu [151].

- **Les interventions complexes** qui peuvent se concevoir comme un système organisé d'action visant à agir sur des problèmes divergents dans un contexte donné, au cours du temps. Elle contiennent plusieurs éléments qui interagissent Les problèmes divergents sont des problèmes qui ne sont pas facilement quantifiables ou vérifiables. De plus, ils ne semblent pas y avoir une seule solution. Plus on les analyse avec rigueur et précision, plus les solutions auxquelles on arrive tendent à diverger ou à devenir contradictoires ou opposées. Il n'y a pas de frontière nette entre les interventions simples et complexes.

Les interventions complexes sont ouvertes sur l'environnement. Les acteurs concernés sont interdépendants et disposent de marges d'autonomie importantes (tension entre coopération et compétition). Chaque groupe d'acteurs (les médecins, le personnel soignant, les gestionnaires) occupe une position particulière qui l'amène à concevoir et à agir selon une conception particulière de ce qu'est le système, de ce qu'il doit faire, et de ce que sont ses finalités. Les processus (façon dont les ressources sont mobilisées et employées pour produire des biens et des services) résultent des pratiques des acteurs. Lesquelles sont déterminées par les structures (physique, organisationnelle, symbolique) du système en même temps qu'elles agissent sur les structures. Par ailleurs, ces interventions ont des finalités multiples, souvent contradictoires, difficiles à identifier, divergentes, des relations d'autorités diffuses, un horizon temporel non défini. Elles ont une forme qui est dépendante du

contexte ; dynamique permanente d'auto-reorganisation et il est donc impossible de concevoir une intervention sans prendre en compte son contexte. Il existe plusieurs niveaux d'analyse ; la logique de l'intervention repose sur des relations causales complexes ; les phénomènes rétroagissent les uns avec les autres. Il est possible également que plusieurs agencements différents des ressources donnent le même résultat).

Si la méthode de référence pour évaluer des interventions simples est l'essai contrôlé randomisé, ce type de méthodologies est souvent difficile à appliquer dans le cadre de l'évaluation d'interventions complexes.

L'évaluation des interventions complexes nécessite un certain nombre d'adaptations méthodologiques / à la méthode de référence qu'est l'essai contrôlé randomisé comme:

- La recherche du lien entre déterminant et état de santé et la définition d'indicateurs intermédiaires de résultats, en amont des résultats de santé.
- La démonstration de l'efficacité des interventions complexes, qui peut nécessiter d'élaborer des modalités d'évaluations adaptées, expérimentales
- La démonstration de la validité externe des interventions et de la transférabilité de leurs résultats dans un contexte donné, pour laquelle les méthodologies expérimentales semblent peu adaptés [152].

Les exemples d'interventions complexes sont nombreux, comme l'évaluation des réseaux de santé, les programmes d'éducation ou encore l'évaluation des actions de promotion de la santé, et de prévention à caractère collectif.

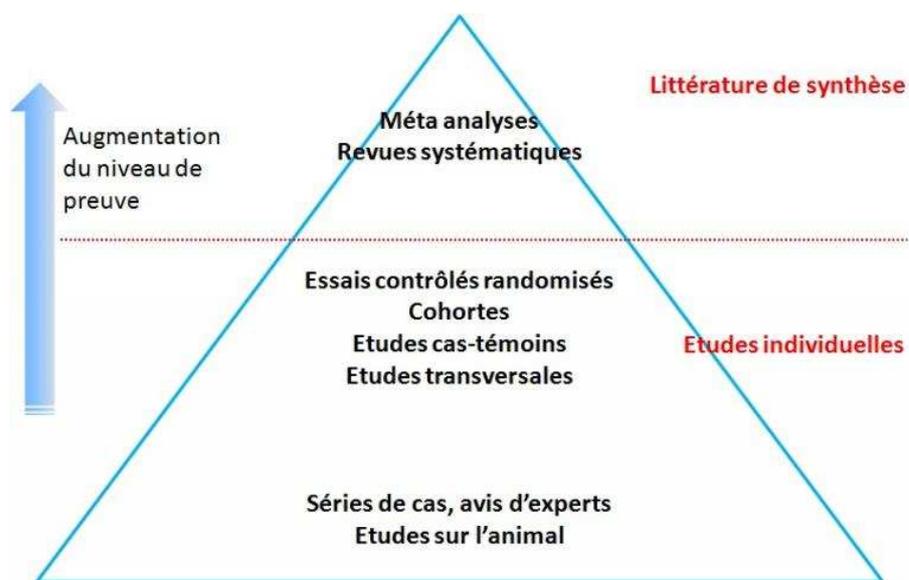
2.5 Méthodologie de l'évaluation des interventions en santé

Arriver à définir le meilleur type d'étude que l'on doit choisir pour évaluer une intervention est un point essentiel. En effet, les types études peuvent être hiérarchisés les unes par rapport aux autres, en fonction du niveau de preuve qu'elles génèrent.

Une des classifications les plus courantes est la pyramide de preuve [153]. Elle classe la synthèse de la littérature (méta-analyses, revues systématiques) au dessus

des études individuelles. Concernant les études individuelles, on considère que les essais contrôlés randomisés ont le plus haut niveau de preuve.

Pyramide de preuve des différentes études



Niveau de preuve selon la question posée

Le choix du meilleur type d'étude individuelle selon le type de question posée est résumé dans le **tableau 5**.

Type de question	Niveau de preuve décroissant
Thérapeutique / prévention	Essai contrôlé randomisé > cohorte > étude cas-témoins > série de cas
Diagnostic	Dans l'idéal: étude comparative, prospective, en aveugle, versus Gold standard
Etiologique	Essai contrôlé randomisé > cohorte > étude cas-témoins > série de cas
Pronostic	Cohorte > étude cas-témoins > série de cas

Tableau 5 : Hiérarchisation du type d'étude en fonction du niveau de preuve [153]

Il existe des classifications plus élaborées du niveau de preuve (en fonction des paramètres propres à chaque étude) a été proposée par le Centre for Evidence Based Medicine, Oxford University [154].

En ce qui concerne les études individuelles, ce sont les études expérimentales (les essais contrôlés randomisés) qui constituent le meilleur choix.

2.5.1 L'essai contrôlé randomisé (études expérimentales)

L'essai contrôlé randomisé représente la méthode de référence pour évaluer l'efficacité d'une intervention en santé.

Il s'agit d'une étude expérimentale contrôlée (avec un aspect comparatif), où les sujets éligibles, sélectionnés pour une intervention, sont répartis de manière aléatoire en 2 groupes: le premier groupe reçoit l'intervention (groupe intervention), tandis que le second ne la reçoit pas (groupe témoin ou control en anglais). La randomisation se fait par tirage au sort est le seul moyen d'attribuer l'intervention afin d'assurer la comparabilité initiale des deux groupes, ce qui est l'une des conditions nécessaires pour pouvoir porter un jugement de causalité.

Le principal **avantage** de ce type d'essai est que toute différence observée sera probablement due à l'intervention et non à des facteurs potentiels d'interférence (il faut en plus que le suivi soit identique dans les 2 groupes). A condition que en plus, le suivi et l'évaluation du critère de jugement soient identiques entre les groupes. Le tirage au sort permet d'éviter l'attribution de patients plus malades dans un groupe que dans l'autre. Et donc cela permet que les 2 groupes soient initialement comparables

Les **limites** de l'essai randomisé et qu'il exige une population homogène où la pathologie étudiée est prédominante, voire la seule, afin de mieux tester la valeur de l'intervention. De ce fait, l'essai contrôlé randomisé élimine une grande quantité de patients présentant des comorbidités ou des facteurs de risques particuliers (diminution du nombre de patients considérés comme éligibles). Ce type d'étude est très coûteux et très long et pose quelques fois des problèmes d'éthique.

2.5.1.1 Essais en aveugle

Pour s'assurer que dans un essai contrôlé randomisé, le suivi et l'évaluation du critère de jugement soient faits de façon identique dans les 2 groupes et maintenir ainsi leur comparabilité, l'usage de l'aveugle est la référence.

- On parle d'essai en simple aveugle si seul le sujet ignore la nature de l'intervention [155].
- On parle d'essai en double aveugle si le sujet et le médecin ignorent de l'intervention [156].

L'aveugle limite les risques d'inégalité car par exemple si le sujet ignore la nature du traitement qu'il reçoit, les modifications éventuelles de son comportement se feront de la même façon dans les deux groupes. De même si le médecin ne connaît pas le traitement, il ne pourra pas influencer les comportements du sujet traité et gardera son objectivité dans l'appréciation du critère de jugement.

Pour que les essais en aveugle soit réalisables, il faut que les interventions soient indiscernables. Avec par exemple, un aspect du médicament, une posologie et un mode d'administration qui soient strictement identiques. En fonction de la nature de l'intervention, l'aveugle n'est pas toujours possible. Ex : possible si intervention = administration d'un médicament (essai thérapeutique) mais pas possible pour interventions de nature éducatives, préventives

2.5.1.2 Randomisation individuelle

Le plus souvent, les essais randomisés sont des essais à unité de randomisation individuelle, c'est-à-dire un essai où les individus sont randomisés, et se voient attribuer l'intervention A ou l'intervention B. La randomisation permet d'obtenir que tous les facteurs pouvant influencer sur l'effet de l'intervention, qu'il s'agisse de facteurs connus mais également inconnus, soient équitablement répartis entre les deux groupes de l'essai. Ainsi les 2 groupes sont initialement comparables [157].

Les essais à unité de randomisation individuelle sont rarement utilisés dans le domaine de l'évaluation des interventions visant à améliorer la qualité des soins. En effet, si l'on désire comparer deux interventions de type éducative, destinées à des médecins et ayant pour but d'améliorer la qualité des soins (par exemple, mise en oeuvre de recommandations *versus* absence de mise en oeuvre de ces recommandations), il est peu probable d'imaginer qu'un médecin va appliquer une recommandation pour le malade affecté de manière aléatoire à l'intervention A, puis oublier l'existence de cette recommandation pour le malade affecté de manière aléatoire à l'intervention B.

La randomisation individuelle ou collective dépend de la nature de l'intervention on préférera les randomisations collectives dès lors qu'il y a des risques de contamination entre les groupes

La réalisation d'un essai randomisé à unité de randomisation collective, appelé essai en cluster ou en grappes (l'ensemble des malades suivis par un même médecin ou par une même structure de soins constitue une grappe) semble plus adaptée.

2.5.1. 3 Randomisation collective (en grappe ou en cluster)

Dans ce cas, ce ne sont donc plus des individus qui sont randomisés, mais des groupes d'individus (hôpitaux, services hospitaliers, unités de soins, médecins, infirmières, etc.). La randomisation a donc lieu à un niveau collectif (médecins, services, etc.). L'avantage majeur des essais en cluster est de limiter ou d'éviter le risque de contamination, c'est-à-dire le risque, par exemple que les médecins randomisés dans le bras-témoin soient influencés par les professionnels du bras intervention, et améliorent leurs pratiques.

On peut être confronté à certaines difficultés en termes d'analyse au cours de ce type d'essais. Sachant que le nombre de cluster à randomiser est généralement limité, on s'expose au risque que la répartition aléatoire des clusters entre les groupes fasse que les groupes ne soient pas initialement comparables. Si dans les essais à randomisation individuelle, ce risque est faible car le nombre d'unités de randomisation est élevé (fréquemment supérieur à 100 ou 200), ce risque est majeur dans les essais à randomisation collective, où l'on randomise parfois moins de 10 unités (hôpitaux, structures de soins ou médecins). Bien évidemment, plus le nombre

d'unités de randomisation disponible est faible, plus le risque d'un déséquilibre dû au hasard entre les groupes-témoins et les groupes intervention est élevé. Il n'est pas rare dans les études en cluster que les hôpitaux, services ou médecins qui se voient assigner une intervention qui ne leur convient pas (par exemple s'ils sont randomisés groupe-témoins) refusent finalement de participer à l'étude ce qui peut perturber la comparabilité initiale entre les groupes. Enfin, l'analyse des essais en cluster est plus complexe que l'analyse des essais à unité de randomisation individuelle. Fréquemment, ces essais sont analysés de la même façon que sont analysés les essais à randomisation individuelle, ce qui est incorrect au plan statistique [158]. Or il faut tenir compte du fait que 2 individus d'un même cluster se ressemblent plus que 2 individus de 2 clusters différents. Il faut alors vérifier en calculant un coefficient de corrélation intra-classe qui mesure le degré de ressemblance des patients au sein d'une grappe. Un coefficient nul indique qu'il y a indépendance entre les patients d'une même grappe. À l'inverse, plus le coefficient est élevé, plus les patients d'une même grappe sont semblables. Il faut en tenir compte dans l'analyse le cas échéant [159]. Si coefficient de corrélation $> 0,05$, il est recommandé d'utiliser des modèles d'analyse multiniveaux ou modèle hiérarchiques. Dans le cas contraire ($< 0,05$), les modèles classiques (régression logistique, analyse de variance) peuvent être utilisés pour comparer les données.

2.5. 2 Etudes quasi - expérimentales

2.5.2.1 Etude avant/après

Dans ce type d'étude, on mesure le résultat avant et après mise en place de l'intervention et on conclut à l'efficacité probable de l'intervention si le résultat s'est amélioré entre les deux mesures [160]

La situation avant sert de référence pour évaluer l'efficacité après l'intervention. Mais cela est rarement suffisant pour conclure formellement en terme de causalité, car on ne peut exclure qu'une différence observée après l'intervention est due à :

- la seule évolution spontanée
- à d'autres interventions concomitantes

- à l'effet Hawthorne (l'effet positif observé peut être lié au fait que les sujets changent leur comportement simplement parce qu'ils se sentent observés) [161,162].

2.5.2.2. Etude ici /ailleurs

Dans ce type d'étude, on compare au même moment des communautés distinctes géographiquement, dont l'une reçoit l'intervention et l'autre pas. L'intervention pouvant concerner une zone géographique entière ou seulement une partie de la population. Par exemple, deux services hospitaliers appliquant des politiques différentes dans un domaine comme la surveillance et le conseil donné au mère pour limité la prématurité [163].

Les difficultés d'analyses et d'interprétation de ce type d'enquêtes reposent sur le fait que les 2 groupes comparés ne sont pas forcément initialement comparables. Les méthodes utilisées pour pallier ces difficultés sont les méthodes habituelles de l'épidémiologie telles que appariement, le choix d'une région-témoin ayant les mêmes caractéristiques que la région d'intervention, la standardisation ou l'ajustement sur les facteurs de confusion au moment de l'analyse. Ce type d'enquête est utilisé lorsque le choix de la population à laquelle l'intervention est appliquée ne dépend pas de l'épidémiologiste. En revanche, il lui appartient de faire en sorte que la population témoin soit le plus semblable possible à la population bénéficiant de l'intervention ; Il faut que les niveaux de risque initiaux des deux populations ne diffèrent pas et l'utilisation des moyens de prévention et de traitement soit identique en dehors de l'intervention étudiée [164]

2.5.2.3 Etudes avant/après et ici /ailleurs

On cherche une population témoin ayant les mêmes caractéristiques que la population qui va subir l'intervention, et on recueille les données avant et après interventions dans les deux populations étudiées. Si les sites témoins sont étudiés de manière contemporaine aux sites interventions, ce plan expérimental permet d'éviter certains problèmes classiques inhérents aux études avant/après simples.

La principale difficulté de ce type d'étude est de trouver une population témoin comparable à la population intervention (comme pour les études ici / ailleurs). Et le risque est la non comparabilité initiale des groupes. Cet effet est minimisé car le critère de jugement est l'évolution du résultat entre après et avant et non pas une simple comparaison des résultats entre les 2 groupes après intervention. C'est l'intérêt des études avant / après ici / ailleurs par rapport aux simples études ici / ailleurs ou l'on ne tient pas compte du niveau initial de risque.

2.5.2.4 Séries chronologiques

Les études de type séries chronologiques permettent de détecter si une intervention a permis de modifier une tendance préexistante. Ce type d'étude est surtout utile dans deux situations :

- lorsqu'il est impossible de randomiser, car l'intervention ne peut être limitée à une partie des centres, c'est le cas par exemple d'une campagne télévisée visant à réduire le tabagisme des jeunes ;
- lorsque l'on dispose d'un système d'informations permettant d'obtenir des données enregistrées systématiquement depuis de nombreuses années. Pour réaliser une telle étude, il est nécessaire de disposer de multiples points avant l'intervention, pour évaluer la tendance préexistante et les variations saisonnières éventuelles. Il est également nécessaire de disposer de multiples points après l'intervention, pour déterminer l'effet de l'intervention en prenant en compte la tendance sous-jacente. De nombreuses techniques d'analyse statistique sont disponibles, selon qu'il y ait ou non autocorrélation entre les différents points (selon que les points de mesure effectués à des périodes rapprochées ont plus tendance à être similaires que des points de mesure collectés à des dates éloignées [165]. Il existe un problème d'interprétation en terme de causalité lié à l'absence de groupe témoin (on ne sait pas si la tendance n'aurait pas été la même en l'absence d'intervention).

2.5.2.5 Séries en périodes alternées

Dans certaines situations, il peut être intéressant de réaliser une série chronologique en périodes alternées (*alternate-month design*), c'est-à-dire des alternances de périodes d'une durée plus ou moins courte (par exemple de 1 mois), avec et sans intervention correspondant à une répétition d'études avant/après. Ce schéma expérimental ne peut être utilisé qu'en l'absence d'effet rémanent de l'intervention lors des périodes sans intervention. Ce type d'étude fournit des résultats plus robustes qu'une simple étude avant/après avec un niveau de preuve plus élevé, puisque les interventions sont répétées dans le temps. Il permet de plus d'évaluer l'effet d'apprentissage au cours du temps. Ce qui peut être particulièrement intéressant lorsque l'on souhaite évaluer l'effet d'une intervention dans une seule structure de soins. Il impose cependant que l'événement à mesurer soit suffisamment fréquent et rapidement disponible [166].

Chapitre III :

Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des ATB au CHU de Nancy.

3.1 Objectifs de la Thèse

3.1.1 Objectif général

- Evaluer, dans une étude avant/après ici /ailleurs, l'efficacité de la mise en place d'une équipe opérationnelle en infectiologie « EIO », sur la consommation globale des ATB au niveau d'un établissement de santé (ES), CHU de Nancy.

3.1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires cherche à :

- Evaluer l'influence de l'action sur la consommation par classe d'antibiotiques
- Evaluer l'influence de l'action sur le coût de l'Antibiothérapie.
- Evaluer l'acceptation de l'action par les prescripteurs

3.2. Matériel et Méthodes

Le CHU de Nancy regroupe 1800 lits répartis sur 3 entités physiques : Hôpital Central, Hôpitaux Brabois adultes et Hôpital d'enfants. L'activité des différents services englobe la médecine, la chirurgie, la réanimation et la psychiatrie soit 1400 lits adultes.

Pour notre étude, nous avons identifié 2 sites, le site 1 correspond à Hôpital Central et Site 2 à Hôpital Brabois adultes. Sur Site 2, existe un service de Maladies Infectieuses et Tropicales de 44 lits où six infectiologues travaillent à temps plein.

3.2.1 Conception de l'étude

Nous avons effectué une étude « avant après » « ici ailleurs » analysant l'évolution des volumes de consommations d'antibiotiques et les coûts des prescriptions, avec le « service » comme unité d'analyse. La période « **avant** » (T1), est l'année (2005) qui précède le renforcement de la politique de bon usage des antibiotiques au sein

du CHU. La période « **après** » (T2), va de Juillet 2007 à Juin 2008, période pendant laquelle les modalités de prescriptions des antibiotiques et de leur dispensation sont apparues « stabilisées » dans tous les services du CHU après une re-organisation complète, et lorsque l'Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EIO) a été pleinement active sur le site 2, « **Groupe d'intervention** ».

Le «**Groupe contrôle**» inclut 6 services de médecine, réanimation ou de chirurgie soit 484 lits au total. Dans ce groupe, l'EIO n'est pas intervenue.

Le «**Groupe d'intervention**» comprenait 11 unités médicales ou chirurgicales (720 lits), était situé dans le Site 2, où l'EIO était opérationnelle. Le service des Maladies Infectieuses et Tropicales a été exclu de l'étude ; il en a été de même pour les services qui bénéficiaient de l'expertise régulière d'un référent en infectiologie. Pour l'analyser, les données recueillies sur l'utilisation des antibiotiques sur les coûts, aucune approbation du comité d'éthique n'a été nécessaire.

3.2.2 Organisation de la prescription d'antibiotiques et de délivrance au CHU.

Avant 2006, les cliniciens notaient les antibiotiques prescrits sur une ordonnance simple au nom du patient, et la pharmacie de l'hôpital assurait la délivrance. Aucune donnée clinique ou bactériologique n'étant renseignée, il était alors impossible d'apprécier la pertinence de la prescription.

Depuis 2006, une prescription nominative des antibiotiques sur un formulaire spécifique (annexe1) a été progressivement diffusée dans tous les services des hôpitaux de Nancy. Cette ordonnance comprend le nom du patient, âge, poids, nom du clinicien, le diagnostic, le schéma thérapeutique ou prophylactique d'antibiothérapie, l'origine communautaire ou nosocomiale de l'infection, la bactérie impliquée dès lors qu'elle a été identifiée, les antibiotiques prescrits, leur dosage, la durée du traitement et enfin la signature du clinicien. Toute prescription de nouveaux antibiotiques est envoyée à la pharmacie de l'hôpital, où elle est évaluée par un pharmacien qui déterminera sa conformité par rapport aux recommandations nationales ou locales. La délivrance de l'antibiotique est limitée à 24 h pour l'antibioprophylaxie, à 4 jours pour le traitement probabiliste et à 10 jours lorsque le microorganisme a été identifié (antibiothérapie documentée). Au delà de ces délais, une nouvelle ordonnance doit être faite.

Afin de permettre une gestion efficace de ces ordonnances et d'avoir une expertise cohérente de la conformité des prescriptions, la Comité des Anti infectieux (CAI) a suggéré la création de l'EIO. Idéalement, l'EIO devrait être composée d'au moins un médecin spécialiste en infectiologie, d'un pharmacien clinique et un microbiologiste [9-11]. Toutefois, en raison des ressources humaines limitées, l'EIO s'est limité à un « mi -temps » infectiologue et pharmacien. Ce pharmacien ayant bénéficié d'une formation d'un an dans le domaine des maladies infectieuses et de l'antibiothérapie, il est titulaire du Diplôme Universitaire en antibiothérapie et a fait un stage de 6 mois dans le service des maladies infectieuses. Par ailleurs une supervision est assurée par un pharmacien senior qui donne un avis en cas de doute sur la conformité d'une prescription. L'infectiologue est un praticien hospitalier temps plein dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy qui se rend 5 fois par semaine à la pharmacie. Pour des raisons logistiques, cette équipe a été mise en place sur le site 2, où se trouvait le service de Maladies Infectieuses et Tropicales ; l'équipe a été pleinement opérationnelle dans tous les services de ce site à compter de Juillet 2007.

L'intervention de l'EIO était la suivante, dans un premier temps, les ordonnances nominatives étaient analysées par le pharmacien de l'équipe qui « arrêtaient » systématiquement les prescriptions antibiotiques non conformes aux référentiels (Antibioguide) ou aux recommandations nationales (comme par exemple l'usage au cours d'une infection urinaire de norfloxacine chez l'homme ou encore les bithérapies associant une bêtalactamine et une fluoroquinolone). Il en était de même pour les ordonnances insuffisamment renseignées (problème d'indication, de posologie, de durée de traitement, absence de désescalade thérapeutique malgré la documentation) comme par exemple la poursuite d'un traitement par vancomycine dans une infection documentée à SAMS. Dans un deuxième temps, les prescriptions « stoppées » par le pharmacien étaient soumises et discutées avec l'infectiologue. Le jour même l'infectiologue et le pharmacien se déplaçaient dans le service concerné pour établir un contact face à face avec le prescripteur. Le prescripteur était alors libre de changer, ou non, la prescription.

Les principaux objectifs de l'EIO étaient de limiter les prescriptions non conformes aux actuelles directives (ex: choix du médicament, posologie, voie d'administration), de diminuer l'utilisation systématique et prolongée de molécules large spectre et/ou des antibiotiques coûteux et de réduire la prescription de médicaments injectables

non justifiée, en particulier pour les fluoroquinolones. Si l'action de l'EIO se révèle être un moyen efficace de réduire significativement la consommation d'antibiotiques et des coûts, il est envisagé qu'une deuxième équipe soit établie sur le site 1.

Il est à noter qu'aucune autre intervention concernant la gestion des problèmes infectieux ou des thérapies antimicrobiennes n'a été lancée lors de la période d'étude (2005-2008) et ce sur les 2 sites. Il n'y a pas eu de changement dans l'organisation de fonctionnement des services entre T1 et T2. La politique d'isolement des patients porteurs d'agents pathogènes transmissibles a été la même durant les deux périodes, le nombre et le type de patients hospitalisés ou transférés dans le service des Maladies Infectieuses n'a pas été significativement modifié.

3.2.3 Recueil des données

Nous nous sommes intéressés aux principales classes d'antibiotiques présentant un pouvoir de pression de sélection potentiellement important. Nous avons retenu la ceftazidime, le céfépime, l'imipénème, l'amikacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine, la vancomycine, la teicoplanine et le linézolide ainsi que certaines classes thérapeutiques comme les pénicillines large spectre, céphalosporines de troisième génération.

Les résultats incluent les variations de consommations et de coûts entre T1 (2005) et T2 (07 2007-2008) dans les deux groupes (contrôle et d'intervention), de façon globale et pour chaque classe d'antibiotique. Les données sur la consommation d'antibiotiques et les coûts ont été fournis par la pharmacie. La consommation a été enregistrée sur un système informatisé normalisé en se basant sur les doses définies journalières (DDJ) par patient, par 1000 jours, établie par l'OMS en 2007 [167]. Les données de coût ont été exprimées en euros (€) pour 1000 journées d'hospitalisation. Pour neutraliser l'effet des variations de coûts d'achat d'antibiotiques au fil du temps, tous les coûts ont été normalisés en prenant comme référence les prix du marché de 2007.

$$Nb\ DDJ = \left(\frac{Nb\ de\ boîtes\ distribuées \times Nb\ de\ comprimés\ par\ boîte \times Nb\ de\ grammes\ par\ comprimé}{DDJ\ en\ grammes} \right)$$

3.2.4 Analyses statistiques

Les données de consommation et de coût sont présentés sous la forme de moyennes par période (T1 et T2) et par groupe (contrôle et intervention), et d'évolution moyenne entre les 2 temps de mesure (T2 – T1) par groupe.

On a tout d'abord utilisé un test de Mann-Whitney Wilcoxon pour comparer la consommation moyenne et le coût des ATB entre les groupes avant mise en œuvre de l'EOI (T1), afin de déterminer si leurs profils de consommation des ATB étaient initialement comparables.

Nous avons ensuite comparé l'évolution des consommations et des coûts (T2-T1) entre les groupes contrôle et intervention pour chaque molécule, chaque classe thérapeutique et l'ensemble des antibiotiques. Pour cela, nous avons eu recours à un modèle linéaire mixte (modèle multiniveaux) avec mesures répétées en utilisant le groupe, la période et l'interaction groupe * période comme variables à effets fixes et le service emboîté dans le groupe comme variable à effets aléatoires.

Les analyses ont été réalisées en considérant un risque de première espèce de 5%. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Inc, Cary, N.C.).

3.3 Résultats

Après la mise en œuvre de la prescription nominative dans tous les services du CHU de Nancy, il a été estimé qu'environ 1 400 à 1 800 ordonnances arrivaient chaque mois à la pharmacie de l'hôpital pour les sites 1 (groupe contrôle) et 2 (groupe intervention). De Juillet 2007 à Juin 2008, l'EIO a fait 445 visites aux prescripteurs sur le site 2 afin de discuter de certaines prescriptions et dans 72% des cas cela a abouti à une modification du traitement par le praticien.

3.3.1 Comparaison initiale (T1) entre le groupe contrôle et le groupe intervention

En 2005, considérant l'ensemble des antibiotiques, le taux moyen de prescription était de 355,6 DDJ pour 1 000 jours d'hospitalisation dans le groupe témoin et de 660,4 dans le groupe intervention ($p = 0,025$). Ainsi, pour une même « activité » (en nombre de journées d'hospitalisation), les médecins du groupe intervention ont prescrit presque le double d'antibiotiques par rapport à ceux du groupe contrôle.

Cette excès de consommation était statistiquement significatif pour « l'ensemble des antibiotiques », pour différentes classes thérapeutiques (aminosides, fluoroquinolones par voie orale, glycopeptides), ainsi que pour certaines molécules (céfépime, ciprofloxacine, teicoplanine). De même, pour le coût « global des antibiotiques », la moyenne était € 5 316 par patient pour 1.000 JH dans le groupe contrôle est de € 9 186 dans le groupe intervention ($p = 0,125$).

3.3.2 Variation de la consommation d'antibiotiques entre les groupes

La consommation « globale » des antibiotiques entre les périodes T1 et T2 a diminué dans les deux groupes, de 33,6% dans le **groupe intervention** et de 3,3% dans le groupe témoin (**tableau n°6**)

Dans le **groupe intervention**, l'utilisation de chaque molécule ou classe considérée a diminué entre T1/T2, à l'exception des aminoglycosides et des fluoroquinolones par voie orale. Dans le **groupe de contrôle**, les résultats sont plus mitigés ; la consommation d'environ la moitié des molécules ou classes a augmenté (ceftazidime, imipénème, ciprofloxacine, le linézolide, pénicillines, fluoroquinolones injectable) et la consommation de l'autre moitié a diminué (céfépime, l'amikacine, la lévofloxacine, vancomycine, la teicoplanine, céphalosporines de troisième génération, aminosides, fluoroquinolones par voie orale). Par rapport au groupe témoin, la diminution de consommation d'antibiotiques dans le groupe d'intervention a également été significativement plus grande pour les pénicillines à large spectre, fluoroquinolones injectable, les glycopeptides (particulièrement la teicoplanine), l'imipénème, la ciprofloxacine. Inversement, la baisse de la consommation de l'amikacine était significativement supérieure dans le **groupe contrôle** que dans le **groupe intervention** (**Figures 12 et 13**)

DDJ/P/1000JH

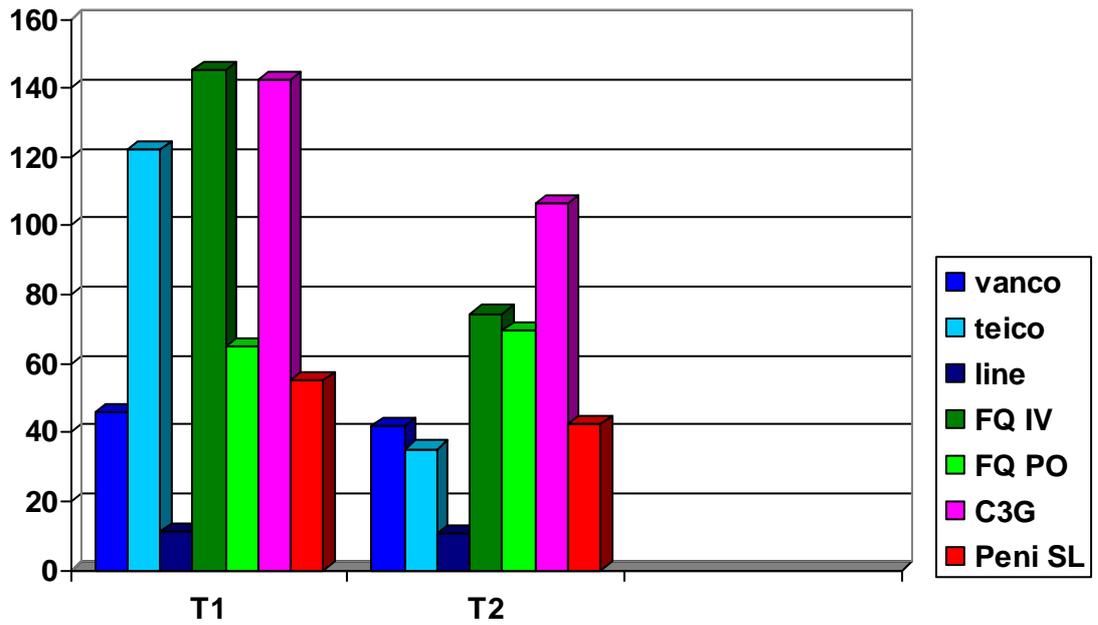


Figure N°12 : Evaluation des DDJ/Patient/1000JH pour le groupe Intervention pour période T1/T2

DDJ/P/1000JH

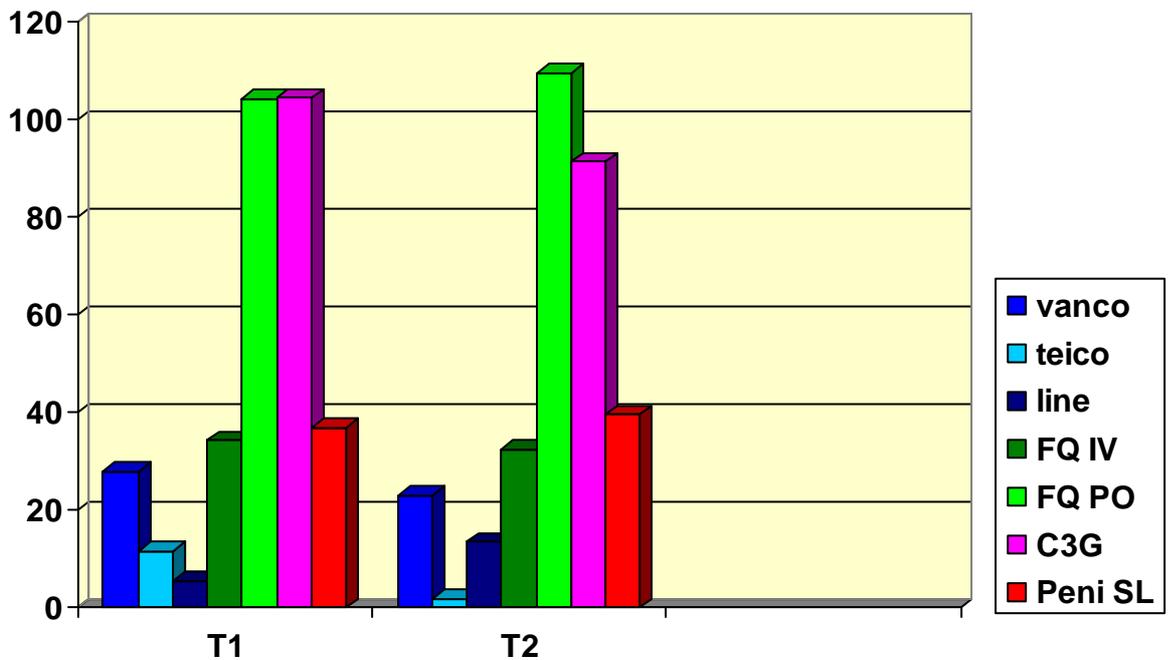


Figure N°13 : Evaluation des DDJ/Patient/1000JH pour le groupe contrôle pour période T1/T2

3.3.3 Variation des coûts d'antibiotiques entre les groupes

Les résultats de l'analyse statistique de la variation des coûts sont en adéquation avec les variations enregistrées sur les consommations. Le coût pour 1000 JH/ patient sur la globalité des antibiotiques en T2 par rapport à T1 a diminué de 43,1% dans le **groupe intervention**, et augmenté de 7,0% dans le **groupe contrôle** ; la variation moyenne du coût des antibiotiques a été significativement plus grande dans le groupe d'intervention entre les 2 périodes.

La diminution des coûts a également été significativement plus élevée dans le **groupe intervention** pour les grandes pénicillines à large spectre ($P = 0,041$), les fluoroquinolones injectable ($P \leq 0,001$), les glycopeptides ($P = 0,003$) et en particulier la teicoplanine ($P = 0,002$), l'imipénème ($P = 0,033$), la ciprofloxacine ($p = 0,002$).

Si on considère les économies sur une année et non plus par patient / 1000 JH, la réduction du coût s'élevant à environ 603.900 € dans le **groupe intervention** pour la période T1 / T2.

Dans le **groupe contrôle**, on observe aussi une réduction des coût du à l'achat d'antibiotiques (17 600 €) mais qui est moindre que dans le groupe « intervention » et s'explique par une diminution du nombre moyen de journées d'hospitalisation dans les secteurs du groupe « contrôle » durant la période T2 par rapport à T1, et cela en dépit de l'augmentation de coût antibiotique par 1000 JH dans le groupe « contrôle »

Ainsi, pour la même activité, les économies ont été 14 fois plus élevées dans le **groupe intervention** que dans le **groupe contrôle**.

	Groupe intervention			Groupe contrôle			P values†
	T1	T2	Change	T1	T2	Change	
Number of patient-days	137,494	126,198		57,236	50,415		
Consommation en DDJ :							
Ceftazidime	24.0	17.3	- 6.8	15.4	17.0	+ 1.5	0.156
Cefepime	27.9	1.7	- 26.2	5.0	0.3	- 4.7	0.089
Imipeneme + cilastatine	50.6	27.7	- 22.9	15.1	18.1	+ 3.0	0.049
Amikacine	6.4	12.4	+ 6.0	9.5	8.9	- 0.5	0.032
Levofloxacin	40.8	29.9	- 10.9	61.9	49.7	- 12.1	0.901
Ciprofloxacine	91.9	58.0	- 33.9	44.7	63.4	+ 18.7	<0.001
Vancomycine	45.8	41.7	-4.1	27.9	23.0	- 4.9	0.924
Teicoplanine	122.3	35.2	- 54.0	11.6	1.8	- 9.8	0.003
Linezolid	11.2	10.8	- 0.4	5.5	13.4	+ 8.0	0.130
Consommation en DDJ :							
Penicilline large spectre	55.2	42.6	- 12.6	37.0	39.2	+ 2.6	0.049
Cephalosporines III	142.5	106.5	- 36.1	104.5	91.4	- 13.1	0.186
Aminoglycosides	22.7	29.2	+ 6.5	15.4	14.9	- 0.5	0.198
Fluoroquinolones	64.8	69.7	+ 4.9	34.3	32.4	- 1.9	0.345
- per os	145.2	74.8	- 70.5	104.2	109.6	+ 5.3	<0;001
- injectable							
Glycopeptides	168.1	76.9	- 91.2	39.5	24.8	- 14.7	0.006
Consommation globale	660.4	438.2	- 222.2	355.6	343.8	- 11.8	0.003
Coût global (€/patient/1000JH)	9 186.4	5 223.3	-3 963.1	5 316.8	5 687.7	+370.9	0.001

Tableau 6 : Consommation d'ATB et le coût global aux périodes T1 et T2 pour le groupe contrôle et le groupe d'intervention

3.4 Discussion et Perspectives

3.4.1 Discussion

Dans ce travail, nous avons exposé la problématique de la surconsommation des antibiotiques ainsi que les différentes stratégies et politiques de bon usage mises en place depuis la fin des années 1990. La réalisation de ce travail de recherche a permis d'évaluer l'impact de l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire, sur la consommation des ATB et sur les dépenses liées à cette consommation. Rappelons que la mise en place de telles équipes – en France – a été préconisée par la conférence de consensus ... - mais n'avait à ce jour pas fait l'objet de réelle évaluation. Cette intervention venait renforcer la politique de bon usage déjà en cours au sein d'un CHU.

L'utilisation inadéquate des antibiotiques a été décrite dans le monde entier depuis environ 25 ans, tant en médecine de ville [168] qu'en milieux hospitaliers [169, 170]. Dans les hôpitaux, les antibiotiques sont prescrits chez 25-50% des patients hospitalisés [171] et peuvent représenter jusqu'à 30% du budget en médicaments d'un établissement [172]. Par ailleurs, des enquêtes ont montré que 22-65% des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées ou incorrectes [173, 174]. En plus de son effet délétère sur les patients (iatrogénie), l'utilisation abusive d'antibiotiques peut mener à l'émergence de résistances bactériennes et augmenter le coût d'hospitalisation [175,176]. En réaction à cette situation, plusieurs organisations ont publié des plans visant à contrôler la consommation des antibiotiques en espérant ainsi limiter la pression de sélection sur les bactéries. Cependant, changer les habitudes de prescription reste une mission complexe et délicate. Depuis 1988, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [177] recommande un approche multidisciplinaire du problème avec entre autre, la création d'équipes appelées aussi Antimicrobial Stewardship Team (AST) composées idéalement d'infectiologues, de microbiologistes, de pharmaciens et d'hygiénistes et ce dans tous les hôpitaux. Par la suite, l'Union Européenne [178] avec les «Recommandations de Copenhague» et Organisation Mondiale de la Santé avec son rapport « pour vaincre la résistance antimicrobienne » [108] lui emboîteront le pas.

Sensible à ce problème, le CHU de Nancy qui compte 1400 lits adultes répartis sur 2 sites géographiques, l'hôpital Central et les hôpitaux de Brabois, a depuis les années 1990 progressivement mis en place une politique de bon usage des antibiotiques. Cette politique englobant la création du CAI, d'un référentiel de prescription antibiotique, d'une astreinte en infectiologie, de référents assurant une consultation transversale. Malgré toutes ces mesures, la consommation en antibiotique n'a cessé de progresser. A partir de 2006, devant ce constat, il a été décidé en accord avec la CAI et la CME de renforcer la lutte contre le mauvais usage des antibiotiques. L'une des solutions pour « freiner » la consommation des antibiotiques passait par le contrôle des prescriptions et une restriction quant à la possibilité de prescrire un certain nombre de molécules (restriction concernant la durée de prescription et restriction concernant la qualité du prescripteur). Une réorganisation du processus de délivrance et de dispensation des antibiotiques s'est alors avérée indispensable. L'introduction des ordonnances nominatives a été un des éléments de base de la réorganisation. Cet outil précieux permet d'une part de limiter dans le temps l'usage des antibiotiques (4 jours pour les traitements probabilistes, 10 jours lorsqu'ils sont documentés) et d'apporter des éléments cliniques bactériologiques qui permettent de justifier les prescriptions ; d'autre part, il impose une restriction puisque certains antibiotiques à larges spectres ne peuvent être prescrits que par des médecins seniors. Plusieurs études ont montré l'intérêt de ces ordonnances qui peuvent influencer sur les volumes de consommation, sur les dépenses liées aux consommations d'antibiotiques, mais également dans certains cas sur l'écologie bactérienne [179, 180, 181, 141]. Il semble toutefois que l'impact de ces ordonnances sur le long terme n'est pas établi de façon claire, notamment en ce qui concerne l'évolution des résistances bactériennes. C'est un outil qui vient en complément d'autres actions qui s'inscrivent dans une politique de bon usage. L'introduction de ces ordonnances a mis en lumière le rôle déterminant du pharmacien. En effet, le volume moyen d'ordonnance antibiotique atteignant 1500 par mois (sur le seul site de Brabois), il était nécessaire que ce soit un pharmacien rompu à l'antibiothérapie qui analyse les prescriptions. Le rôle du pharmacien dans le domaine de la prescription antibiotique est très variable en fonction des pays. Aux Etats-Unis, certains pharmaciens sont cliniciens et ont une formation d'infectiologue ; ils interviennent directement sur la prescription et donnent des avis [182]. En Europe, l'implication est variable [183]. En France où le pharmacien participe activement à la mise en place de liste restrictive

d'ATB, à la création d'ordonnances nominatives et à la création de guide référence ; il assure également le suivi des consommations [184]. En revanche, il n'est pas habilité à faire des prescriptions. Actuellement, dans la littérature environ 1/3 des études portant sur l'amélioration des prescriptions d'ATB sont publiées par des équipes de pharmaciens. Il s'agit majoritairement d'interventions à visées éducatives qui montrent leur effet positif sur les consommations et sur le plan économique [185, 186].

En 2006 après la généralisation à tout le CHU de Nancy de ces ordonnances, les premières analyses ont fait apparaître des inadéquations entre les prescriptions d'ATB (mauvaise indication, posologie, durée inadaptées, absence de désescalade thérapeutique...) et les situations cliniques succinctement rapportées sur l'ordonnance. Devant ces premiers résultats et les difficultés que pouvait rencontrer le pharmacien à être écouté et entendu lorsqu'il intervenait auprès des praticiens prescripteurs, la CAI a décidé de créer l'EIO composé d'un infectiologue qui viendrait apporter son expertise au pharmacien déjà en poste et aux cliniciens prescripteurs dont les ordonnances pouvaient sembler non-conformes, cette équipe travaillant uniquement sur le site de l'hôpital de Brabois où se situe le service des Maladies Infectieuses. Rappelons que la mise en place de telles équipes était recommandée en particulier par la conférence de consensus [187].

Il est essentiel que l'équipe soit composée d'un infectiologue et d'un pharmacien clinicien formé dans le domaine des maladies infectieuses. Idéalement, l'équipe devrait comprendre également un microbiologiste clinique qui peut fournir des données de surveillance sur la résistance aux antimicrobiens, ainsi que d'un spécialiste en système d'information qui peut fournir le support informatique nécessaire pour la surveillance et la mise en œuvre des recommandations. La présence d'un hygiéniste et d'un épidémiologiste pourrait renforcer le dispositif. L'intérêt de cette approche multidisciplinaire avait déjà été évoqué par GW Counts dans les années 1970 [188], les objectifs visés étant la diminution de la consommation des antibiotiques en espérant aussi à terme observer une réduction des résistances bactériennes. Les interventions permettant d'arriver à ces résultats passent par un versant restrictif (liste ATB à prescription restreinte, ordonnance nominative.....) et un versant éducatif de formation et d'information des praticiens

prescripteurs et du personnel hospitalier. Il est également indispensable que ces EIO soient soutenues par l'autorité administrative de l'établissement, qui doit donner les moyens financiers nécessaires à leurs fonctionnements [189].

L'EIO du CHU de Nancy s'est attachée initialement à l'aspect « consommation des antibiotiques ». En l'absence de microbiologiste, nous avons pu disposer des résultats bactériologiques via le réseau informatique (Cirus) disponible à l'hôpital. L'expérience étant innovante au sein de l'établissement et les intervenants bénévolement mis à disposition par les deux services (la Pharmacie et le service des Maladies Infectieuses), il était important d'évaluer l'impact effectif que pouvait avoir cette EIO sur les consommations antibiotiques et sur les coûts liés à ces consommations. C'est cette problématique qui a été à l'origine de notre étude.

Initialement avant le début de l'intervention, la consommation de base en antibiotiques différait entre les groupes ; pour la même activité, les médecins dans le groupe d'intervention prescrivaient (660.04 DDJ/ patient/1000 jours) presque deux fois plus d'antibiotiques que les médecins de groupe contrôle (355.6 DDJ/ patient /1000 jours). Cette différence était probablement due au fait que le groupe d'intervention incluait plus de services de médecine (7 vs 1) et moins de services de chirurgie (2 vs 3). Cependant, comme nous avons comparé la variation dans le temps du volume des antibiotiques consommés et des coûts entre groupes, cette différence de base a ensuite été prise en compte. Cette différence de prescription concernait toutes les classes d'antibiotiques. Il en était de même pour le coût, qui représentait 5316 € /patient/1000 JH dans le groupe témoin contre 9186 € /patient/1000 JH dans le groupe intervention. Rappelons que l'antibioprophylaxie n'a pas été prise en compte.

L'analyse des résultats après l'intervention démontre l'efficacité de l'intervention. Si on compare pour chaque groupe la consommation global d'antibiotiques, on constate qu'en un an elle a baissé de 33,6% dans le groupe « intervention » contre seulement 3.3% dans le groupe « contrôle ». L'objectif principal de L'EIO était d'agir sur l'ensemble des classes antibiotiques, ce qui pouvait paraître assez ambitieux. En effet, les études portant sur les interventions ciblant la globalité des consommations antibiotiques d'un établissement et non d'une unité sont peu nombreuses [190 ,191], et le plus souvent seule la consommation de certaines classes, voire de certaines

molécules, est ciblée comme celle des fluoroquinolones, les carbapénèmes, les glycopeptides ou de façon générale les antibiotiques à large spectre [192,193].

Dans notre étude, si on analyse les consommations par classe d'ATB, on constate, dans le groupe intervention, une réduction de plus de 50% pour glycopeptides, de 45% pour les carbapénèmes, de 36% pour les céphalosporines anti pyocyanique et de 30% pour les fluoroquinolones.

Nous avons noté, avant l'intervention (T1), sur le site de Brabois, un usage relativement important de glycopeptide, fait de façon probabiliste sans documentation de la présence de SAMR. Il apparaissait également que la teicoplanine était privilégiée apparemment pour des raisons de simplicité d'emploi et de « moindre » toxicité rénale par rapport à la vancomycine. Nous avons donc rediscuté chaque prescription en fonction de l'indication et de la documentation bactériologique afin d'inciter le prescripteur à ne pas poursuivre l'usage du glycopeptide si cela n'était pas nécessaire. Nous avons proposé systématiquement de remplacer la teicoplanine par de la vancomycine en assurant un accompagnement sur le monitoring du dosage du médicament et de la fonction rénale. Dans la mesure où nous disposions de données biologiques via le réseau informatique de l'établissement, nous pouvions vérifier que ces dosages étaient faits et que les taux de vancocinémie étaient corrects (à noter que la même surveillance était assurée lorsque la teicoplanine était prescrite). Ce « service rendu » a sans doute facilité l'adhésion des praticiens à cette modification d'habitude de prescription. Au final, nous avons assisté à une baisse de consommation pour la teicoplanine de l'ordre de 71% et de 4% pour la vancomycine ; il n'y a donc pas eu de « transfert » d'une molécule au profit de l'autre mais bien une diminution de l'usage des glycopeptides. Il est à noter également que la consommation du linézolide (autre molécule active sur les staphylocoques méthicillino-résistants) a baissé de 3,6%.

L'usage inapproprié des glycopeptides que ce soit dans l'indication, dans la durée, dans les modalités d'administration ou dans le dosage, semble être un problème récurrent. On estime, en fonction des études, que dans 30 à 80% des cas [194, 195] l'usage en est inapproprié. Une étude menée en France sur 9 hôpitaux du Nord Pas de Calais [196] met en évidence que si 70% des prescriptions étaient initialement justifiées, la désescalade n'était réalisée que dans 48% des cas et que le monitoring du dosage sérique n'était correct que dans 32% des cas. En prenant en compte l'ensemble des critères de bon usage moins de 10% des traitements étaient

complètement conformes. Compte tenu des problèmes croissants de résistance du staphylocoque à la methicilline, de l'émergence de souche de sensibilité diminuée aux glycopeptides, et des épidémies récentes d'entérocoques résistants aux glycopeptides ERG), il est important de réfléchir à l'usage raisonné de cette classe de molécule même s'il semble que ce soit souvent l'utilisation combinée de plusieurs classes d'antibiotiques qui exerce une pression de sélection et induit l'apparition de résistance comme pour l'ERG [197, 198].

En ce qui concerne l'usage des carbapénèmes, leur consommation avait baissé de 36% dans le groupe intervention. Là encore, chaque prescription a été discutée par EIO avec le praticien et la désescalade thérapeutique a été faite lorsque cela était possible. Nous avons mis en avant l'argument écologique notamment lorsqu'il s'agissait de situation où la documentation bactériologique existait et dans le mesure où il s'agissait d'une première ligne de traitement chez un patient sans facteur de comorbidité important. Une réévaluation en fonction de l'évolution de données bactériologiques était généralement faite à 72 heures. L'usage de cette classe va croissant depuis ces dernières années, particulièrement depuis la progression des résistances chez les bacilles à Gram négatifs et notamment depuis l'extension chez les entérobactéries de résistances de type bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE). Ces carbapénèmes sont connues pour être très actives sur les bactéries à Gram négatifs mais également à Gram positif incluant des bactéries aérobies et anaérobies. Le risque écologique reste réel ; en effet, si une utilisation raisonnée de cette classe d'antibiotiques n'est pas envisagée, on ne pourra éviter de voir progresser la sélection de *Pseudomonas aeruginosa* résistants ainsi que l'acquisition et la diffusion de carbapénèmases au sein des entérobactéries. De plus, la pression de sélection exercée par les pénèmes sur les SAMR et les *E facium* est identique à celle exercée par les autres Bêtalactamines. C'est pourquoi, certaines recommandations d'usage se multiplient pour promouvoir un usage raisonné des carbapénèmes [199]. Globalement, l'emploi des carbapénèmes doit obéir à 4 règles spécifiques de bon usage : - la prescription exclusivement en cas de bacilles à Gram négatif multirésistants en milieu hospitalier - ils doivent être prescrits si aucune autre alternative thérapeutique n'est possible - en cas de traitement probabiliste il faut réévaluer à 48 h afin d'assurer une désescalade en favorisant les alternatives thérapeutiques - enfin l'ertapénème (molécule non active sur le *Pseudomonas*

aeruginosa) doit être réservé au traitement des infections urinaires à EBLSE en l'absence d'alternative [200].

Il en est de même pour les céphalosporines large spectre (ceftazidime, cefépime). La consommation de cette classe a diminué de 36% après l'intervention. L'EIO est intervenue lorsqu'il n'y avait pas de contexte clinique justifié (patient atteint de mucoviscidose, connu pour une colonisation à bacille pyocyanique..) ou en l'absence d'un prélèvement positif nécessitant spécifiquement l'usage de cette classe. Là encore, l'objectif était de préserver l'écologie et dans la mesure du possible d'éviter l'émergence de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes [201]. Par ailleurs, l'usage inapproprié des céphalosporines souvent associées aux fluoroquinolones a été incriminé dans la survenue d'épidémie de *Clostridium difficile* [202, 104].

Comme pour les glycopeptides on observe que les fluoroquinolones sont des molécules dont l'usage est souvent inapproprié voir abusif. Des études menées tant en France qu'aux Etats-Unis [203,204, 205, 206,207] ont montré que les prescriptions de fluoroquinolones étaient non conformes dans 51 à 81% des cas. Dans 39% des cas, il n'y avait pas d'indication à traiter (infection urinaire asymptomatique). La durée du traitement était trop longue dans 30% des cas. Le CHU de Nancy n'échappe pas à cette surconsommation de fluoroquinolones ; deux aspects avaient été particulièrement ciblés, d'une part une association trop fréquente en bithérapie au Bétalactamines, et d'autre part un recours à la voie intraveineuse alors que le patient bénéficiait de traitement per os (et donc d'une capacité à prendre ses médicaments et par la même ses antibiotiques par voie orale). Durant la période d'intervention, l'EIO a proposé systématiquement au prescripteur un relais per os pour chaque ordonnance de fluoroquinolone lorsque le patient s'alimentait normalement. La consommation de fluoroquinolone injectable a baissé de 70,5% avec une consommation orale qui elle, n'a progressé que de 7,6%. Les bithérapies associant Bétalactamines et fluoroquinolones ont été discutées afin d'encourager la simplification du schéma thérapeutique, et lorsque la bithérapie était indiquée l'usage des aminosides a été proposé, l'argument portant sur l'efficacité du fait de la synergie entre ces 2 classes étant avancé. Nous avons également sensibilisé les praticiens sur la prescription de certaines molécules comme la ciprofloxacine et la levofloxacine qui pouvaient être remplacées par de l'ofloxacine, ce qui a permis de faire diminuer respectivement de 34% et 27% la consommation de ces molécules et ce qui a eu un impact sur les coûts.

Globalement, seule la classe des aminosides a augmenté de 30% dans le groupe où est intervenue l'EIO, ce qui était attendu puisque les bithérapies associant un aminoside étaient encouragées.

Il était important que l'action de l'EIO soit bien perçue par l'ensemble des praticiens. Globalement l'intervention de l'équipe du CHU de Nancy a été bien acceptée puisque dans 72% le prescripteur a accepté de modifier son traitement. Dans les différentes études concernant des interventions sur les prescriptions d'ATB, le taux d'acceptation de l'intervention est particulièrement bon et varie de 75% à 90% [134, 208, 209, 210]. Il faut toutefois noter que les meilleurs résultats concernaient principalement des actions très ciblées comme le passage de certaines molécules de la voie IV à la voie orale. Il semble que le fait d'avoir un interlocuteur direct, expérimenté et reconnu par ses pairs a une influence non négligeable sur le fait qu'un prescripteur accepte de modifier ou non sa prescription. Lorsque le « contrôle » des prescriptions est associé à un échange avec un infectiologue ou un pharmacien spécialiste en infectiologie, les résultats sur les modifications d'habitudes de prescription apparaissent nettement améliorés [134, 211].

Si on analyse les résultats du **groupe contrôle**, on note que la diminution des consommations est moindre de l'ordre de 3,3%. Dans ce groupe, seule l'ordonnance nominative était mise en place. Le détail des consommations d'antibiotiques met en évidence une diminution de la consommation des glycopeptides de 37%. Comme dans le groupe intervention c'est la teicoplanine dont l'usage est le plus fortement réduit - de près de 85% - contre 18% pour la vancomycine. On peut s'interroger sur les causes d'une telle modification d'habitude de prescription puisque dans ce groupe il n'y avait pas d'intervention de l'EIO. En fait, si on regarde la consommation d'un autre antibiotique actif sur les staphylocoques méthicillino-résistants - en l'occurrence le linézolide - on constate qu'elle a augmenté de 146% ! On peut estimer qu'il y a eu « transfert » des prescriptions sur cette molécule plus récente qui peut être considérée par les prescripteurs comme plus facile à administrer, sans nécessité de dosage sanguin et dont la toxicité est temps dépendant. Il n'y a donc pas de gain en terme de bon usage des antibiotiques puisque la pression de sélection sur les bactéries persistant.

De même, la consommation de carbapénème a augmenté de 20%, comme celle des fluoroquinolones. Même si on constate une baisse de 20% de la consommation de lévofloxacine sur la même période celle de la ciprofloxacine a augmenté de 42%. Globalement dans le groupe contrôle, seule la consommation des céphalosporines et aminosides a diminué respectivement de 13% et 3%.

Si on s'intéresse au coût lié à la consommation d'antibiotiques dans les deux groupes, on arrive aux mêmes constatations que pour les consommations en volume. Le coût global des ATB par patient/1000JH a diminué de 43% dans le **groupe intervention** alors qu'il a augmenté de 7% dans le groupe contrôle. Ce qui représente pour une année d'exercice hospitalier une économie de 603 900 € pour le **groupe intervention**. Il faut noter qu'il ne s'agit là que des coûts directs des antibiotiques et n'inclut pas les coûts de traitement annexes comme les ressources infirmières et le matériel en particulier pour les traitements injectables. Dans le groupe intervention, il est probable que la réduction importante de l'usage de molécules coûteuses comme la teicoplanine, les carbapénèmes explique en grande partie ces économies. Sur un plan purement pratique, la somme de 603 900 € économisée montre que l'intervention d'une équipe multidisciplinaire est rentable. On peut estimer que le salaire d'un pharmacien et d'un infectiologue à mi-temps (soit 100 000 €/an) est largement couvert. Il est légitime de penser que l'implantation sur deuxième site d'une seconde équipe permettrait de réduire le volume et le coût lié à la consommation des antibiotiques, à condition que cet effet positif perdure dans le temps. Depuis 2008, l'EOI a poursuivi son action sur le site de Brabois, avec un impact qui reste positif sur les consommations d'ATB, notamment sur les fluoroquinolones et les glycopeptides. En ce qui concerne le coût, on note une réduction de 11% par an en 2009 et 2010.

Notre étude a montré l'efficacité potentielle de l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire sur les consommations en antibiotiques et sur les coûts qui en découlent.

Au cours des dernières décennies, les publications rapportant les différents moyens de contrôler, voire d'enrayer l'explosion de la consommation des antibiotiques en espérant avoir une influence sur l'émergence de résistances, se sont multipliées.

L'aspect économique, même s'il ne constitue pas initialement une priorité, reste une réalité, comme nous l'avons vu précédemment, dans un hôpital où les antibiotiques peuvent représenter entre 30 et 50% des dépenses imputables aux médicaments [173]. C'est pourquoi depuis les années 1980, les études qui portent sur l'impact d'intervention dans le domaine du bon usage des antibiotiques prennent en compte ce paramètre. En 2010 on compte une cinquantaine de publications portant sur les interventions dans le domaine du bon usage des antibiotiques (source Médline 1963-2010). Si on essaye d'analyser ces articles, on peut classer les interventions en 4 catégories.

La première concerne les **recommandations** liées « **spécifiquement au patient** », l'intervention porte sur les modifications de traitement proposées par l'infectiologue ou le pharmacien clinicien, (changement de molécules, ajustement des doses, prévention des effets indésirables et des interactions médicamenteuses). Une information est donnée, elle cible alors spécifiquement une classe d'antibiotiques ou une pathologie infectieuse. Les premières publications en 1980 portent sur ce type d'intervention [212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222]. Les résultats obtenus montrent une amélioration de la qualité prescriptions, qui sont plus appropriées (avec indications et des posologies adéquates), une diminution des effets secondaires lorsque les classes ATB nécessitaient un monitoring sanguin et globalement une diminution du volume de consommation des ATB ciblés. Il semble également qu'il y ait une bonne acceptation de ce type d'intervention de la part des praticiens prescripteurs.

La seconde catégorie concerne l'implantation d'une politique de bon usage des ATB. Elle comprend généralement, un **aspect restrictif** sur certaines molécules, la mise en place d'ordonnance nominative, la mise en place d'ordonnances qui sont automatiquement stoppées par la pharmacie, des modifications de prescription en fonction des traitements disponibles dans l'établissement et la mise en place de référentiels de prescriptions. Cette politique peut concerner l'ensemble des prescriptions d'antibiotiques ou seulement certaines classes ou molécules ou encore certaines pathologies (exemple : l'usage des fluoroquinolones dans les infections urinaires) [182, 223, 224, 225]. Les résultats obtenus montrent qu'il existe un effet positif avec une diminution des volumes de consommation, ou parfois seulement du

coût lorsqu'il s'agit de restriction portant sur la forme galénique (passage de la voie IV à la voie PO pour les fluoroquinolones. Toutefois il semble moins évident d'agir de façon restrictive sur plusieurs molécules surtout lorsqu'il n'y a pas d'interaction avec le prescripteur. De plus il s'agit souvent d'expériences de courte durée de 6 mois à un an, il n'est donc impossible de connaître l'évolution des consommations après la levée des restrictions d'autant que la notion d'acceptation de l'intervention n'apparaît pas.

La troisième concerne le versant **éducatif**. Dans ce type d'étude, on évalue l'impact d'un programme d'éducation des personnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières). La formation et l'information passent par des séminaires sur les recommandations en antibiothérapie, des rencontres face à face entre infectiologues et prescripteurs ou encore par des lettres régulières d'information concernant les bonnes pratiques [173, 226, 227, 228, 229]. Les études publiées portent sur l'usage inapproprié des ATB au cours de pathologies bien définies comme les infections respiratoires, les infections sexuellement transmissibles ou encore les infections ORL. Il semble que le contact direct entre le prescripteur et l'équipe d'intervenant soit bien accepté et efficace. Ces interventions peuvent être réalisées tant en milieu hospitalier que médecine de ville avec des résultats qui perdurent.

Enfin la dernière catégorie concerne **le monitoring** de certaines molécules, comme les glycopeptides ou les aminosides. Les recommandations et l'intervention visent à évaluer et à améliorer l'usage d'antibiotiques qui nécessite une adaptation rigoureuse des posologies et des dosages sanguins afin d'en assurer l'efficacité optimale et l'absence de toxicité. Généralement, il existe un échange avec le prescripteur avant toutes modifications de traitement [230, 231, 232, 233, 234]. Ces interventions sont bien acceptées, elles sont efficaces notamment lorsque des protocoles de prescription et de monitoring des molécules ciblées sont établis et diffusés dans les services. Les résultats obtenus montrent qu'après l'intervention il existe une amélioration de la qualité des prescriptions avec des posologies et des dosages plus appropriées ainsi qu'une diminution de la durée des traitements et de l'incidence des néphrotoxicités.

Il faut noter que ces différentes catégories d'intervention sont souvent combinées, c'est l'aspect multi facette des interventions. Il est parfois difficile de savoir quel est l'impact de chaque intervention et de déterminer qu'elle est l'intervention « hybride » la plus performante. En effet, les objectifs ciblés ne sont pas les mêmes dans toutes les études, même si globalement l'amélioration de la qualité de prescription des antibiotiques reste la priorité. Certains auteurs s'intéressent à l'impact « clinique » de l'intervention en analysant son influence, sur la mortalité [235], sur les échecs de traitement [218, 236], sur les effets secondaires (comme la néphrotoxicité) [233, 234] ou encore sur la qualité des soins. L'impact sur le coût et les résistances occupe une part importante dans ces études.

La comparaison entre elles de ces interventions est assez difficile, en effet l'aspect méthodologique et le « design » de ces études sont rarement superposables. Plus de la moitié d'entre elles sont des études de type avant – après. Lorsqu'il s'agit d'études comparatives, peu sont randomisées, soit environ un tiers [175, 191, 212, 214, 215, 217, 219, 222, 226, 230, 238, 239, 240, 241, 242]. Par ailleurs, elles sont menées dans des établissements qui peuvent être très différents comme des CHU, des hôpitaux ou cliniques, voire à l'échelle d'un service. Il est alors difficile d'établir une comparaison même pour une intervention identique. Globalement, l'analyse des résultats montre un impact bénéfique statistiquement significatif des interventions et ce, qu'elles soient simples ou combinées. Il existe une amélioration de la qualité des prescriptions qui est constante quelque soit la nature de l'intervention. On note également une réduction des volumes de consommation d'ATB pour les interventions combinant l'aspect éducatif et les politiques de restriction.

Dans les études non randomisées, les résultats sont globalement positifs, même si on doit les interpréter avec quelques précautions. En terme de prescriptions antibiotiques, les résultats de la quasi-totalité des études portant sur la qualité des prescriptions (indication, dose, dosage des molécules, durée de traitement) montrent un effet bénéfique des interventions là encore qu'elles soient simples ou combinées.

Concernant les coûts, lorsque les analyses statistiques sont réalisées, il existe soit une diminution des coûts statistiquement significative soit une tendance à la

diminution [190, 208, 213, 243, 244, 245, 246]. Peu d'études ne montrent pas d'amélioration [173,213].

Il est évident qu'il existe une corrélation entre la réduction des consommations d'antibiotiques et la réduction des coûts. Nous démontrons ici l'impact positif d'une EOI sur l'évolution des consommations. Il reste plus difficile d'évaluer l'impact de cette même équipe sur l'évolution des résistances bactériennes tant ce problème est multifactoriel. L'impact sur les résistances bactériennes n'a pas été pris en compte dans notre étude. Mais plusieurs publications montrent que la restriction de certaines classes d'antibiotiques comme les céphalosporines peut réduire les infections nosocomiales à *Klebsiella* multirésistant ou sur d'autres entérobactéries [183, 210, 246, 247]. Il faut toutefois rester prudent dans l'interprétation de ces résultats, car plusieurs paramètres peuvent intervenir dans l'évolution des résistances, comme le contrôle des transmissions croisées par des mesures d'hygiène par exemple. Bien que la réduction des résistances bactériennes soit l'objectif visé par les politiques de bon usage des antibiotiques, il semble assez difficile actuellement de déterminer leur impact réel sur ce problème.

Concernant les limites de notre étude, elles doivent être prises en compte pour l'interprétation des résultats. Tout d'abord, les 17 services inclus dans cette étude n'ont pas été randomisés. La randomisation aurait été difficile pour des raisons pratiques dans la mesure où ces services sont répartis sur 2 sites distants de 5 km. Avec 6 services dans un groupe et 11 dans l'autre, nous avons, pour détecter les variations de consommation d'ATB et de coûts globaux, une puissance de 45% et 65% pour chacun des groupes. Par ailleurs même si la réduction de la consommation des antibiotiques et du coût est encourageante, nos résultats doivent être complétés par des analyses sur la progression de la résistance bactérienne et de celles de la morbidité et mortalité chez les patients.

Nous avons montré l'intérêt de promouvoir des équipes opérationnelles en infectiologie qui ont un impact positif sur la qualité d'utilisation des ATB. Il est donc primordial qu'au sein des établissements, en s'appuyant sur les directives ministérielles, on définisse un temps dédié, pour un ou plusieurs médecins cliniciens, un microbiologiste et un pharmacien [183, 184]. La pluridisciplinarité facilite la réactivité aux données de surveillance et d'alerte ; elle permet l'intégration des

avancées techniques et scientifiques dans le domaine des soins, du diagnostic, de surveillance clinique et biologique des patients pour adapter les traitements et s'assurer de leur efficacité [185]. Elle permet également d'assurer le conseil, la formation des soignants et un retour d'informations sur les pratiques par le truchement de séminaire au sein des services. Afin de déterminer au mieux qu'elle serait la stratégie la plus efficace dans le domaine du bon usage des antibiotiques, il conviendrait d'étudier l'impact de mesures combinant à la fois : l'usage d'outil d'aide à la prescription, l'ordonnance nominative, la formation, le contrôle de la conformité des prescriptions aux référentiels locaux, et l'action d'une EIO et ce sur plusieurs années [248]. Il faut noter que ce type d'étude interventionnelle reste long et complexe à mener et nécessite des moyens humains et logistiques.

3.4.2 Perspectives

Les résultats obtenus par l'équipe pluridisciplinaire du CHU de Nancy ouvrent des perspectives de recherche dans le domaine du bon usage des antibiotiques. Comme nous l'avons vu précédemment, nous n'avons pas d'analyse de l'impact de la politique de bon usage sur l'évolution des résistances bactériennes au sein de notre établissement. Il est donc important que ce travail soit fait. Après l'implantation de la deuxième EIO, il est envisagé de mettre en place sur ce second site un essai contrôlé afin de déterminer l'impact de l'intervention sur l'écologie des différents services pour une période déterminée.

Par ailleurs, depuis 2003, nous disposons en Lorraine d'un réseau de soignants (médecins, biologistes, pharmaciens, dentistes) exerçant en établissement de soins ou en ambulatoire dont l'objectif est de promouvoir le meilleur usage des antibiotiques, le réseau Antibiolor [249]. On compte actuellement 58 établissements adhérents au réseau, repartis sur les 4 départements lorrains. En 2010, 47 d'entre eux ont participé à un recueil des consommations d'antibiotiques via une application développée sur le site du réseau et permettant une saisie en ligne [250]. Ce logiciel permet ainsi de surveiller en réseau la consommation des antibiotiques par établissement et par service. Ce logiciel doit évoluer vers une forme plus aboutie, permettant un recueil automatisé des données de consommation (absence de nécessité de re-saisie) et une rétro information rapide vers l'établissement mais aussi vers chacun des prescripteurs (les données de consommations étant entrées par

service ce qui permet un benchmarking personnalisé aux vertus pédagogiques) ainsi qu'un recueil conjoint des données de résistances bactériennes (logiciel ConsoRes). Nous envisageons de réaliser dans un premier temps une étude sur les politiques de bon usage et les moyens d'action dont disposent les établissements du réseau, de dresser un état de lieu des consommations et des résistances, puis de réaliser une étude randomisée sur l'impact de la politique de bon usage des ATB sur les consommations et l'écologie bactérienne, en sélectionnant préalablement des établissements de même importance et de même activité, l'intervention pouvant porter sur la mise en place d'outil comme l'ordonnance nominative, la restriction des certains ATB, l'aide à la prescription avec un infectiologue référent et la concertation avec le pharmacien de l'établissement. On pourrait envisager de faire plusieurs bras avec des interventions différentes que l'on comparerait afin de déterminer l'efficacité propre de chaque intervention. D'autres pistes sont également à explorer, comme l'élaboration et la mise en place de politiques de bon usage des antibiotiques adaptés aux spécificités des établissements du réseau.

Ainsi, ce travail a montré l'effet positif des interventions d'équipe multidisciplinaire (infectiologue et pharmacien) sur les consommations antibiotiques et sur les coûts. L'expérience Nancéenne pourrait servir de base au développement de modèles semblables au sein d'autres établissements Lorrains, avec le soutien du réseau Antibiolor. Il est important de poursuivre toutes les actions déjà entreprises et de les développer afin d'améliorer encore l'usage des ATB, de contrôler leurs consommations et les coûts liés à ces consommations. En espérant qu'un usage rationnel et judicieux des ATB puisse dans le temps influencer sur l'émergence des résistances bactériennes tant au niveau de notre établissement qu'au niveau Régional.

3.5 Conclusion

Au sein du CHU de Nancy, l'action de l'EIO perdure depuis 2006 et devrait s'étendre à l'ensemble de l'établissement d'ici fin 2011. Par ailleurs, compte tenu des résultats encourageants obtenus et de la bonne acceptation par l'ensemble des praticiens de notre intervention, des séminaires de formation et d'informations spécifiques aux services sont venus compléter notre action. Il est important que l'action entreprise soit régulièrement évaluée afin de l'adapter au mieux aux besoins de l'établissement

Effects of an operational multidisciplinary team on hospital antibiotic use and cost in France: a cluster controlled trial

Sibylle Bevilacqua · Béatrice Demoré · Marie-Line Erpelding ·
Emmanuelle Boschetti · Thierry May ·
Isabelle May · Christian Rabaud · Nathalie Thilly

Received: 2 December 2010 / Accepted: 24 February 2011
© Springer Science+Business Media B.V. 2011

Abstract *Objective* The study objective was to evaluate the effectiveness of an operational multidisciplinary antibiotic team, including an infectious disease physician and a clinical pharmacist, in reducing the hospital antimicrobial consumption and costs. *Setting* The 1800-bed University Hospitals of Nancy (France). *Method* A cluster controlled 'before-after' study was performed. The intervention group comprised 11 medical and surgical wards in settings where the operational antibiotic team was implemented, and the control group comprised 6 wards without this

operational team. The 'before' period (2005) preceded the implementation of the operational team in the intervention group and 'after' (July 2007 to June 2008) followed its full implementation. *Main outcome measure* We compared consumption of antibiotics overall and by therapeutic class (in defined daily doses per 1,000 patient days) and cost savings (in €) between 'before' and 'after' in both groups (control and intervention), using a mixed effect linear model. *Results* The overall consumption of antibiotics decreased after implementation of the operational team by 33.6% in the intervention group and by 3.3% in the control group ($P = 0.003$). Compared with the control group, the decrease in antibiotic use in the intervention group was significantly higher for various therapeutic classes (broad-spectrum penicillins, injectable fluoroquinolones, glycopeptides) and specific drugs (imipenem, ciprofloxacin, teicoplanin). For the same activity, the total cost savings were 14-fold higher in the intervention group. *Conclusion* Establishment of an operational multidisciplinary team may be an effective way to reduce hospital antibiotic use and cost, with a good acceptance rate among prescribers.

S. Bevilacqua · T. May · C. Rabaud
Infectious and Tropical Diseases,
University Hospital of Nancy, Nancy, France

S. Bevilacqua · N. Thilly
Nancy University, P. Verlaine—Metz University,
Paris—Descartes University, EA 4360 Apemac, Nancy, France

B. Demoré · E. Boschetti · I. May
Pharmacy, Brabois Hospital, University Hospital of Nancy,
Nancy, France

B. Demoré
Laboratory of Clinical Pharmacy and Biotechnology,
EA 3452, Nancy University, Nancy, France

M.-L. Erpelding · N. Thilly (✉)
Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, CIC-EC
CIE6 Inserm, University Hospital of Nancy, Brabois Hospital,
54500 Vandoeuvre lès Nancy, France
e-mail: n.thilly@chu-nancy.fr

T. May · C. Rabaud
Host—Environment Relation, EA 4369, Nancy University,
Nancy, France

Keywords Multidisciplinary team · Antibiotics ·
Consumption · Costs · Cost savings · Cluster controlled
trial · France

Impact of our findings on practice

- In the context of a policy promoting rational use of antimicrobial agents, clinical pharmacists may have a role to play in identifying drug prescriptions not compliant with guidelines.

- An operational team, including clinical pharmacists and infectious disease physicians collaborating closely, is effective in the fight against antibiotic overuse in France.

Introduction

Overuse of antimicrobial agents has been described worldwide for about 25 years, in both community [1] and hospital settings [2, 3]. In hospitals, antibiotics are prescribed for 25–50% of inpatients and account for about 30% of acute care drug expenditure [4]. Moreover, surveys have shown that 22–65% of antibiotic prescriptions are either inappropriate or incorrect [5, 6]. In addition to its deleterious effect on patients, antibiotic misuse can lead to the emergence of bacterial resistance and increased the cost of hospitalisation [7, 8].

Indeed, during the 1990s several organisations published plans to control the costs of antibiotics and limit selective pressure on microorganisms through surveillance and interventions promoting rational use [9–11]. A number of these interventions have been reported to promote more appropriate and cost-effective use of antibiotics in hospitals. Some are restrictive (e.g., automatic stop orders, a restricted antibiotic list) whereas others focus on education or the use of tools to help physicians with decision making (e.g., conferences, distribution of practice guidelines). However, changing prescribing patterns is difficult and the best way to achieve it remains unclear.

An antimicrobial policy has been implemented at the University Hospitals of Nancy since the mid-1990s with the aim of improving the appropriateness of antibiotic prescriptions and reducing their overall cost. This policy was initiated and monitored by an antimicrobial management program committee composed of infectious disease physicians, microbiologists, pharmacists and clinicians, and included, for example, drafting of local hospital antibiotic guidelines, organising conferences and prescriber education with feedback on antibiotic use, and restricting prescription of antibiotics with potential for high selective pressure on multiresistant strains. Unfortunately, despite all these measures, the consumption of antimicrobial drugs at hospitals in Nancy continued to increase during the early 2000s, eventually accounting for 25% of drugs expenditure. Our antimicrobial policy was therefore reinforced at the beginning of 2006. Changes included complete reorganisation of the methods of prescribing and delivering antibiotics in all wards of the University hospitals of Nancy. In addition, an Operational Multidisciplinary Antibiotic Team (OMAT) was established in some wards

in order to improve the appropriateness of antibiotic prescribing patterns by conducting face to face discussions with clinicians.

Aim

The aim of the present study was to evaluate whether the OMAT reduces the intrahospital antibiotic prescription rates and costs, before deciding whether or not to extend its application to all wards of the Nancy hospitals.

Methods

Setting

The University Hospitals of Nancy (in the northeast of France) are 1800-bed tertiary hospitals with residents in medicine, surgery and psychiatry. Medicine and surgery wards are in two main settings about 5 km apart. For present purposes they are designated Site 1 and Site 2. Site 2 incorporates a 44-bed infectious and tropical diseases ward where six full time infectious disease (ID) physicians work.

Study design

We conducted a cluster controlled ‘before-after’ study on antibiotic prescription rates and costs, with the ward as the unit of analysis.

The ‘before’ period (T1) was the year (2005) preceding reinforcement of the antibiotic policy. The ‘after’ period (T2) ran from July 2007 until June 2008, when antibiotic prescribing and dispensing practices were completely reorganised in all wards of the Nancy hospitals and an OMAT was fully implemented in all wards on Site 2 (intervention group).

The ‘control group’ included 6 medical or surgical wards (484 beds in total), where antibiotics were regularly prescribed: these wards were all located in Site 1, where the OMAT was not implemented. The ‘intervention group’ included 11 medical or surgical wards (720 beds) where, again, antibiotics were regularly prescribed, but which were located in Site 2, where the OMAT was operational on all wards. The infectious and tropical diseases ward was excluded from the present study. Table 1 presents the wards included in the control and the intervention groups and their main diagnosis related group.

For the analysis of aggregate data on antibiotic use and costs, no ethical committee approval was necessary.

Table 1 Included wards by group and their main diagnosis related group

List of wards by groups	Main diagnosis related group
<i>Intervention group^a</i>	
Intensive care units: one unit of	
Medical intensive care	Acute pulmonary oedema and respiratory distress
Intensive care for postoperative patients	Gastrointestinal bleeding
Surgical wards: one unit of	
Digestive surgery	Thyroid surgery
Urology	Transurethral interventions
Medical wards: one unit of	
Gastroenterology and hepatology	Non-malignant disease chemotherapy
Nephrology	Hemodialysis
Cardiology	Diagnosis by vascular access
Pneumology	Chemotherapy for malignant tumour
Respiratory diseases	Diagnosis and care of respiratory disease
Rheumatology	Non-malignant disease chemotherapy
Geriatrics	Organic mental disorder
<i>Control group^b</i>	
Intensive care units: one unit of	
Medical intensive care	Pneumonia and pleurisy
Intensive care for postoperative patients	Severe and multiple trauma intervention
Surgical wards: one unit of	
Maxillofacial surgery	Mouth and teeth disease
Otorhinolaryngology	Ear, nose, throat or mouth malignant tumour
General surgery	Thyroid surgery
Medical Wards: one unit of	
Internal medicine	Blood collection

^a Main wards consuming antibiotics on site 2 (except for the infectious and tropical diseases ward)

^b Main wards consuming antibiotics on site 1

Interventions

Organisation of antibiotic prescribing and dispensing in the University Hospitals of Nancy

Before 2006, clinicians noted antibiotics prescribed in patient medical records, and the hospital pharmacy compiled a daily check list of most antimicrobial drugs required for each ward, without generally viewing individual prescriptions. Despite legislation against it [12], dispensing of drugs without prescription is a widespread practice in French hospitals.

Since 2006, a nominative prescription of all antibiotics on a 'specific' order has been progressively implemented in all wards of the Nancy hospitals. The antibiotics order includes the patient's name, age, weight, name of attending clinician, ward, diagnosis, therapeutic or prophylactic antibiotic regimens, community or nosocomial infection, microorganism if identified, requested antibiotics, dosage of antibiotics expected, length of treatment, previous antibiotic treatment with dosage and duration, and the clinician's signature. Any new antibiotics order is transferred to the hospital pharmacy where clinical pharmacists assess its compliance with official or local guidelines. The dispensing of antibiotics is initially restricted to 24 h for prophylactic therapy, 4 days for empirical therapy and 10 days when the microorganism has been identified. If physicians want to continue the initiated therapy beyond 1, 4 or 10 days, respectively, they must fill in a new order.

Operational multidisciplinary antibiotic team

Reorganisation of antibiotic prescribing highlighted the question of how to deal with prescriptions not compliant with guidelines. The antimicrobial management program committee suggested setting up an Operational Multidisciplinary Antibiotic Team (OMAT) to go to clinical wards every time the pharmacist reports an incidence of inappropriate use. In the ward, the OMAT members first review the patient medical record and laboratory data (particularly the last antibiogram) and then meet the prescriber to discuss the appropriateness of the prescription. The prescriber is then free to change, or not, the prescription. The main goals of the OMAT were, in addition to limiting prescriptions not compliant with current guidelines (e.g.: drug choice, dosage, administration route), to decrease the systematic and lengthy use of broad spectrum and/or expensive antibiotics and to reduce the prescription of injectable drugs if justified, particularly fluoroquinolones. Ideally, this OMAT should be composed of at least one ID physician, one clinical pharmacist and one microbiologist [9–11], and should be active in all wards of the Nancy hospitals where antibiotic prescribing and dispensing has been reorganised. However, because of limited human resources, the OMAT is restricted to a half-time ID physician and a half-time clinical pharmacist who has undergone a 1-year training course in infectious diseases and antibiotic therapy. This team was first implemented on the clinical wards on Site 2, where the infectious and tropical diseases ward is located, and it has been fully operational in all wards of this Site since July 2007. When an antibiotics prescription from a ward on Site 1 is inappropriate, the pharmacist notifies the prescriber in writing; refusal to dispense is very uncommon. If implementation of the OMAT is shown to be an effective

strategy for significantly reducing antibiotic consumption and costs, a second team will be established on Site 1.

Other interventions

No other intervention concerning infectious diseases care or antimicrobial therapy was initiated during the study period (2005–2008) in either Site 1 or Site 2. No changes in ward function or medical staff were made at either site between T1 and T2. The isolation policy was the same at both periods, and the number and type of patients hospitalised or transferred to the infectious and tropical disease ward did not significantly change, as reflected in annual antimicrobial costs (Fig. 1).

Data and outcomes

Specific drugs and therapeutic classes considered in this study were restricted to those with potential for high selective pressure on multiresistant strains. Drugs of interest were ceftazidime, cefepime, imipenem, amikacin, levofloxacin, ciprofloxacin, vancomycin, teicoplanin and linezolid whereas therapeutic classes were broad spectrum penicillins, third generation cephalosporins, aminoglycosides, fluoroquinolones and glycopeptides. The variable 'overall antibiotics' included then all the above mentioned classes, plus imipenem and linezolid.

Outcomes of interest included variations in antibiotic consumption and cost savings between T1 (2005) and T2 (07 2007–2006 2008) in both groups (control and intervention), for each drug or class and overall antibiotics.

Data on antibiotic use and costs were provided by the pharmacy. Consumption was recorded on a computerised system as the total number of grams of the drug and then standardised based on the defined daily doses (DDDs), established by WHO in 2007 [13], per 1,000 patient days.

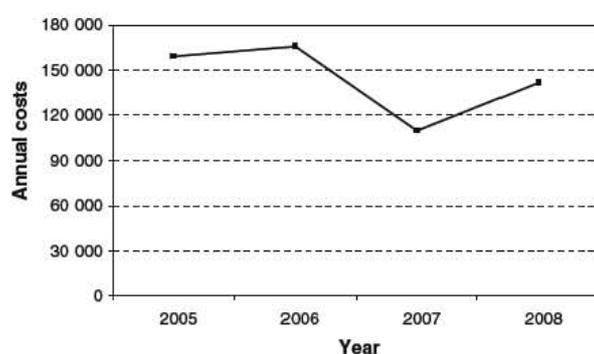


Fig. 1 Annual antibiotic expenditures* (in €) in the infectious and tropical diseases ward between 2005 and 2008. * Costs standardized to the level of 2007

Cost data were recorded as direct antibiotic costs, expressed in euros (€) per 1,000 patient days. In order to neutralise the effect of varying antibiotic purchasing costs over time, all costs were standardised to the level of 2007.

Statistical analyses

All descriptive statistics of consumption and cost are presented as means (by time and by group), and mean changes (T1–T2) by group.

Using a Mann–Whitney Wilcoxon test, consumption and cost of antibiotics were first compared at T1 between groups (control and intervention), in order to determine whether their profiles of antibiotic use were comparable.

We then compared mean changes in consumption and cost between the control and intervention groups for each drug, therapeutic class and overall antibiotics. Comparisons were carried out using a mixed effect linear model with repeated measures (whose covariance structure was compound symmetry) using group, time and group*time as fixed effects, while ward was a random effect nested within the study group.

A *P*-value of <0.05 for two-sided tests was considered significant.

All analyses were performed with SAS version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C.).

Results

After implementation of the antibiotics nominative prescription in all wards of the University hospitals of Nancy, about 1,400 and 1,800 antibiotic orders per month were presented to the hospital pharmacy from Site 1 (control group) and Site 2 (intervention group), respectively. From July 2007 to June 2008, the OMAT made 445 visits to prescribers on Site 2 in their clinical wards to discuss prescriptions, 72% of which led to changes of treatment.

Initial comparison (T1) between control and intervention group

In 2005, the average rate of defined daily doses of 'overall antibiotics' prescribed was 355.6 per 1,000 patient-days in the control group compared with 660.4 in the intervention group (*P* = 0.025) (Table 2). For the same activity, physicians in the intervention group prescribed almost double the antibiotics prescribed by physicians in the control group. This greater use was statistically significant for 'overall antibiotics', and for various therapeutic classes (aminoglycosides, peroral fluoroquinolones, glycopeptides), and specific drugs (cefepime, ciprofloxacin, teicoplanin).

Table 2 Use of antibiotics and overall cost in T1 and T2 for the control and the intervention group and mean changes over time by group

	Intervention group			Control group			P values*
	T1	T2	Change (%)	T1	T2	Change (%)	
Number of patient-days	137,494	126,198		57,236	50,415		
<i>Use (in DDD/1,000 patient days) of the following drugs</i>							
Ceftazidime	24.0	17.3	-6.8 (-28.3)	15.4	17.0	+1.5 (+9.7)	0.156
Cefepime	27.9	1.7	-26.2 (-93.9)	5.0	0.3	-4.7 (-94.0)	0.089
Imipenem + cilastatin	50.6	27.7	-22.9 (-45.3)	15.1	18.1	+3.0 (+19.9)	0.049
Amikacin	6.4	12.4	+6.0 (+93.8)	9.5	8.9	-0.5 (-5.3)	0.032
Levofloxacin	40.8	29.9	-10.9 (-26.7)	61.9	49.7	-12.1 (-19.5)	0.901
Ciprofloxacin	91.9	58.0	-33.9 (-36.9)	44.7	63.4	+18.7 (+41.8)	<0.001
Vancomycin	45.8	41.7	-4.1 (-9.0)	27.9	23.0	-4.9 (-17.6)	0.924
Teicoplanin	122.3	35.2	-87.1 (-71.2)	11.6	1.8	-9.8 (-84.5)	0.003
Linezolid	11.2	10.8	-0.4 (-3.6)	5.5	13.4	+8.0 (+145.5)	0.130
<i>Use (in DDD/1,000 patient days) of the following therapeutic classes</i>							
Broad spectrum penicillins ^a	55.2	42.6	-12.6 (-22.8)	37.0	39.2	+2.6 (+7.0)	0.049
3rd generation Cephalosporins ^b	142.5	106.5	-36.1 (-25.3)	104.5	91.4	-13.1 (-12.5)	0.186
Aminoglycosides ^c	22.7	29.2	+6.5 (+28.6)	15.4	14.9	-0.5 (-3.2)	0.198
Fluoroquinolones ^d	64.8	69.7	+4.9 (+7.6)	34.3	32.4	-1.9 (-5.5)	0.345
Peroral	145.2	74.8	-70.5 (-48.6)	104.2	109.6	+5.3 (+5.1)	<0.001
Injectable							
Glycopeptides ^e	168.1	76.9	-91.2 (-54.3)	39.5	24.8	-14.7 (-37.2)	0.006
Overall use ^f (DDD/1,000 patient-days)	660.4	438.2	-222.2 (-33.6)	355.6	343.8	-11.8 (-3.3)	0.003
Overall cost ^f (€/1,000 patient-days)	9186.4	5223.3	-3963.1 (-43.1)	5316.8	5687.7	+370.9 (+7.0)	0.001

T1: Year 2005, T2: From July 2007 to June 2008 * Interaction group*time

DDD defined daily dose

^a Piperacillin, Piperacillin with β-lactamase inhibitors, Ticarcillin β-lactamase inhibitors

^b Cefixim, Cefpodoxim, Cefepime, Cefotaxim, Ceftazidime, Ceftriaxon

^c Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin

^d Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin

^e Vancomycin, Teicoplanin

^f Broad-spectrum penicillins, third generation cephalosporins, aminoglycosides, fluoroquinolones, glycopeptides, imipenem +cilastatin, linezolid

Likewise, the average 'overall antibiotics' cost was €5,316 per 1,000 patient-days in the control group in 2005 compared with €9,186 in the intervention group ($P = 0.125$).

Variation in antibiotic consumption between groups

The consumption of 'overall antibiotics' at T2 compared with T1 decreased in both groups, by 33.6% in the intervention group and 3.3% in the control group (Table 2). The mean decrease in overall antibiotics was significantly higher in the intervention group.

In the intervention group, the use of each drug or class considered decreased in T2/T1, with the exceptions of amikacin, aminoglycosides and peroral fluoroquinolones (increases <7 DDD per 1,000 patient days). In the control group, use of about half of the drugs/classes increased (ceftazidime, imipenem, ciprofloxacin, linezolid, penicillins, injectable fluoroquinolones) and use of the other half decreased (cefepime, amikacin, levofloxacin, vancomycin, teicoplanin, third generation cephalosporins, aminoglycosides, peroral fluoroquinolones and glycopeptides), explaining the stability of consumption over time.

As compared with the control group, the decrease in antibiotic use in the intervention group was also significantly greater for broad spectrum penicillins, injectable fluoroquinolones, glycopeptides, imipenem, ciprofloxacin and teicoplanin. Conversely, the decrease in amikacin use was significantly greater in the control group than in the intervention group.

Variation in antibiotic cost between groups

The results of statistical analysis of variation in cost were essentially similar to those for variation in use. The cost per 1,000 patient-days of overall antibiotics in T2 as compared with T1 decreased by 43.1% in the intervention group, and increased by 7.0% in the control group; the mean change in cost of overall antibiotics was significantly greater in the intervention group (Table 2).

As for antibiotic use, the decrease in costs was also significantly higher in the intervention group for broad spectrum penicillins ($P = 0.041$), injectable fluoroquinolones ($P < 0.001$), glycopeptides ($P = 0.003$), imipenem ($P = 0.033$), ciprofloxacin ($P = 0.002$) and teicoplanin ($P = 0.002$). However, the variation in cost of amikacin between T1 and T2 was not significantly different between the groups ($P = 0.053$).

The annual hospital cost savings for antibiotics in T2/T1 amounted to about €603,900 in the intervention group. In the control group, as the number of patient-days decreased in T2/T1, Site 1 saved €17,600 in spite of the increase in

cost per 1,000 patient-days of overall antibiotics. For the same activity, savings were 14-fold higher in the intervention group than the control group.

Discussion

Overuse of antimicrobial agents in hospital settings is a recognised problem worldwide. The literature contains reports of intervention programmes designed to remedy it, but the effectiveness of specific measures adopted in these programmes remains doubtful. Our study demonstrates that implementing an operational multidisciplinary team to go to clinical wards to discuss antibiotic prescriptions with physicians may significantly reduce antibiotic use and subsequent costs. However, interventions of the OMAT would not have been possible if the antibiotic prescribing and dispensing process had not been reorganised, with the implementation of nominative orders analysed by clinical pharmacists. The two interventions (prescribing reorganisation and OMAT) must therefore be considered together.

Our results show first that baseline antibiotic consumption differed between the groups; for the same activity, physicians in the intervention group prescribed almost double the antibiotics prescribed by control physicians. This difference was probably due to the fact that the intervention group included more medical wards (7 vs. 1) than the control group and fewer surgical wards (2 vs. 3), and antibiotics commonly used for surgical prophylactic therapy were not considered here. However, as we compared variation over time in antibiotic use and cost between groups, this baseline difference was then taken into account. Nevertheless, one can argue that the higher the baseline antibiotic consumption, the easier it is to reduce.

Second, our results show that antibiotic consumption and cost were relatively stable over time in the control group. However, we cannot conclude that the reorganisation of antibiotic prescribing and dispensing was not effective in reducing antibiotic use, as there is no group without this reorganisation with which to compare it. Moreover, it is worth noting that 2007 was the first year for several years when antibiotic use in Site 1 (control group) did not increase significantly compared with the preceding year. Without the prescribing and dispensing reorganisation, antibiotic consumption would probably have carried on increasing.

Third, our results show a significant reduction in the rate of antibiotic use and cost over time in the intervention group, as compared with the control group. This finding is in agreement with the few reports published to date. In 1999, J. G. Gums et al. [14] were the first to reveal that a multidisciplinary team approach, including ID physicians, microbiologists and pharmacists, played a crucial role in

controlling antibiotic use at hospital. More recently, M. H. Scheetz et al. [15] showed that such teams cost-effectively reduced morbidity and mortality associated with nosocomial bacteraemia. All other published studies [7, 8, 16–18] have assessed the impact of multifaceted intervention programmes involving implementation of multidisciplinary teams. However, since 1988 the largely opinion based Infectious Diseases Society of America guidelines [9] have recommended that multidisciplinary antimicrobial teams should be established in all hospitals. Later, the European Union ‘Copenhagen Recommendation’ [10] and the World Health Organization report on overcoming antimicrobial resistance [11] similarly encouraged the introduction of such teams.

We can conclude that our intervention led to significant decreases in use and cost of not only overall antibiotics but also various specific classes and drugs. In the intervention group, the most important reductions in consumption involved cefepime, imipenem, teicoplanin, injectable fluoroquinolones and glycopeptides, which are specifically targeted by interventions of the OMAT, as they represent a very high risk for selective pressure on multiresistant strains. Concerning the fluoroquinolones, the OMAT recommended switching from intravenous to peroral regimens whenever possible, explaining that peroral medication by fluoroquinolones increased in T2/T1 when injectable medication decreased.

The annual hospital cost savings for antibiotics considered here amounted to at least €603,900 in the intervention group, which fully justifies establishing the OMAT at Site 2 as the annual salaries of a half-time ID physician and pharmacist are well covered by the savings (€100,000 on average). Moreover, cost savings were probably underestimated as they included only the direct costs of antibiotics and did not take account of other treatment related costs such as nursing resources.

Some possible limitations should be considered when interpreting our findings. First, the 17 wards included in this study were not randomized to the intervention or the control group. Randomization of wards would have been difficult for practical reasons: Site 1 and Site 2 are 5 km apart and the ID physicians of the Nancy hospitals are located at Site 2, in the infectious and tropical diseases ward. In order to avoid the OMAT members having to travel between the sites, we decided to assign Site 1 and Site 2 wards to, respectively, the control and the intervention group. Second, the reduction in antibiotic consumption in the intervention group as compared with the control group was significantly greater for about half the drugs and classes considered, but not all. We estimated that with 11 wards in one group and six in the other, we had 45% power and 65% power, respectively, to detect a variation in overall antibiotic consumption and cost equal to

standard deviation between wards, in a one-sided test at a 5% level of significance. The lack of difference between groups for ceftazidime, cefepime, third generation cephalosporins, and linezolid was therefore probably due to a lack of power. However, we were restricted by the number of wards regularly prescribing antibiotics in each setting. Third, measurement of hospital antibiotic use and cost is a good start, but our results need to be supported by analyses of progression of microbial resistance of antibiotics, and patient outcomes (morbidity, mortality).

Conclusion

The present study provides compelling evidence of the effectiveness of operational multidisciplinary teams in reducing hospital antibiotic use and cost, with a high acceptance rate by prescribers. Our findings show that close collaboration between infectious disease specialists and pharmacists may be of value in the fight against antimicrobial overuse, as long as the competences of both specialists are acknowledged and their cross-disciplinary activities accepted.

Acknowledgments We would like to thank all clinicians of the University hospitals of Nancy, and particularly those of the Brabois hospital who welcomed us to their ward.

Funding No funding was obtained for this study.

Conflicts of interest None.

References

- Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkau B, Vauzelle-Kervroëdan F, Sermet C, et al. Trends in antimicrobial use in the community—France, 1981–1992. *J Infect Dis.* 1998;177(2):492–7.
- Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):245–52.
- Borg MA, Zarb P, Ferech M, Goossens H. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: results from the ARMed project. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(4):830–6.
- Day D, Lubowski TJ, Yamaga CC, Main J, Van Vleet J, Ambegaonkar A. Computer-assisted evaluation of antibiotic regimen coverage and cost. *Clin Ther.* 1999;21(8):1418–25.
- Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL III, Casabar E, Smith MD, et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med.* 1989;87(3):253–9.
- Denton M, Morgan MS, White RR. Quality of prescribing of intravenous antibiotics in a district general hospital. *BMJ.* 1991;302(6772):327–8.
- Barenfanger J, Short MA, Groesh AA. Improved antimicrobial interventions have benefits. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2823–8.

8. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saül M, Salamone F, et al. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37(2):180–6.
9. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious diseases Society of America. *J Infect Dis*. 1988;157(5):869–76.
10. Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Denmark. Report from the European Union Conference on 'The Microbial Threat', Copenhagen Recommendations. Copenhagen, Denmark; 9–10 September 1998.
11. WHO. Overcoming Antimicrobial Resistance. World Health Organization Report on Infectious Diseases; 2000. Available from: <http://who.int/infectious-disease-report/2000/index.html>. Accessed December 2010.
12. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique.
13. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborative Center for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health; 2007.
14. Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy*. 1999;19(12):1369–77.
15. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):816–25.
16. Von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffé P, et al. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(3):362–6.
17. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):768–75.
18. Mach R, Vlcek J, Prusova M, Batka P, Rysavy V, Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech Hospital. *Pharm World Sci*. 2007;29(5):565–72.



Original article

15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital

Politique de promotion du bon usage des antibiotiques au CHU de Nancy, bilan de 15 ans

S. Bevilacqua^{a,*}, B. Demoré^{b,c}, E. Boschetti^b, J. Doco-Lecompte^a, J. May^b, J. May^{a,f}, C. Rabaud^{a,f}, N. Thilly^{c,d}

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Nancy, hôpitaux de Brabois, bâtiment P, Canton, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre les Nancy, Nancy, France

^b Pharmacie des hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, Nancy, France

^c CIC-EC CIE6 Inserm, Service d'épidémiologie et évaluation clinique, CHU de Nancy, Nancy, France

^d Nancy Université, université P. Verlaine Metz, Université Paris Descartes, EA 4360 APEMAC, Nancy, France

^e Laboratoire de pharmacie clinique et biotechnologie-EA3452, faculté de pharmacie, Nancy, France

^f Relations hôtes environnements microorganismes, EA 4369, université Nancy, Nancy, France

Received 19 January 2011; received in revised form 4 March 2011; accepted 3 August 2011

Abstract

Objectives. – The authors report the results of a 15-year antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital and assess the impact of reinforcing this policy on antibiotic consumption.

Methods. – Antibiotic stewardship policy was initiated in the mid 90s and then reinforced from 2006 onwards. It was completed by prescription guidelines, nominative prescription of antibiotics, and an operational infectious diseases team (OIDT). The objectives were to promote antibiotic stewardship and decrease the use of extended broad spectrum or costly molecules and intravenous administration. Antibiotics consumption, as defined daily dose per 1000 patient days (DDD/1000 PD) and in euros, was monitored from 2005 onwards.

Results. – Between 2005 and 2008, overall yearly cost of antibiotics dropped by 34% (–€ 1,308,902) and consumption in DDD/1000 PD by 10%. This drop in consumption concerned all antibiotic classes. Teicoplanin prescription dropped by more than 50% and use of fluoroquinolone IV decreased by 15% in 3 years. The operational team's interventions were effective since nearly 80% of suggested prescription amendments were accepted by prescribers.

Conclusions. – This experiment shows that it is possible to implement antibiotic stewardship policy. Our results prove a significant decrease in overall consumption of antibiotic, a change in prescribing patterns, with a shift towards the use of cheaper antibiotics.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Antibiotic stewardship; DDD

Résumé

Objectifs. – Décrire la politique de promotion du bon usage des anti-infectieux mise en œuvre au cours des 15 dernières années au CHU de Nancy et évaluer l'impact du renforcement de cette politique sur la consommation des antibiotiques.

Méthodes. – La politique de promotion du bon usage des antibiotiques a débuté dès le milieu des années 90 et s'est renforcée à partir de 2006. La création d'un référentiel de prescription, d'une prescription nominative des antibiotiques et enfin la création d'une équipe opérationnelle en infectiologie (EOI), composée d'un médecin infectiologue et d'un pharmacien a complété le dispositif. Les objectifs étaient de favoriser le bon usage des antibiotiques, de diminuer l'usage prolongé de molécules large spectre et/ou coûteuses et le recours à la voie injectable. Les consommations antibiotiques, en dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000 JH) et en euros, ont été suivies depuis 2005.

Résultats. – Entre 2005 et 2008, les dépenses annuelles globales ont chuté de 34% (–1 308 902€) et les consommations en DDJ/1000 JH de 10%. Cette baisse touche toutes les classes d'antibiotiques. La prescription de teicoplanine a chuté de 50%, et l'usage IV des fluoroquinolones de 15%. Les interventions de l'EOI s'avèrent efficaces, 80% de ses propositions de modification de prescription sont suivies.

* Corresponding author.

E-mail address: s.bevilacqua@chu-nancy.fr (S. Bevilacqua).

Conclusions. – Cette expérience indique qu'il est possible d'instaurer une politique de promotion du bon usage des antibiotiques. Nos résultats montrent, une diminution significative de la consommation et une modification des habitudes de prescription avec un recentrage vers des molécules les moins onéreuses.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Bon usage des antibiotiques ; DDI

1. Introduction and context

Antibiotics are undoubtedly the most prescribed drugs; indeed, studies show that around one third of hospitalized patients are given antibiotherapy during the stay [1], and results are the same for ambulatory patients, especially in France [2]. Furthermore, several French authors estimate at between 20 and 50% the rate of inadequate antibiotic prescription, either in community practice or at hospital [3]. But, the excessive and inadequate use of antibiotics is one of the major determinants for the rising emergence of bacterial resistance, which complicates patient management and significantly increases the cost of treatments [4,5]. This phenomenon, even though found worldwide, is especially worrying in France, which is one of the greatest antibiotic consumers in Europe [6].

In this context, the European Community initiated a follow-up of antibiotic consumptions and bacterial resistance in all its member countries at the end of 1990, by creating 2 institutions (European Surveillance of Antimicrobial Consumption and European Antimicrobial Resistance Surveillance System). The data collected rapidly allowed assessing the European situation [7,8], and raised awareness on the need to determine a community policy having for aim to promote antibiotic stewardship. Thus, recommendations were made for the strategies used to master the evolution of bacterial resistances during the Copenhagen conference (The Microbial Threat) [9,10]. These recommendations were then completed and adapted to each of these European countries so as to encourage the implementation of internal policies in this domain [11]. In France, numerous regulatory texts and professional recommendations have supported as early as in 1996 the implementation of antibiotic consumption monitoring and antibiotic stewardship [12]. Among these texts, the No. 272 May 2, 2002 service instructions clearly defined measures to be implemented to prevent antibiotic overconsumption and thus decrease the selection pressure for multi-resistant bacteria (MRB) [13]. Nevertheless, it seems no common and effective policy for antibiotic prescription control has been implemented in French hospital environment on a national scale. Furthermore, few institutions have adopted a restrictive strategy for antibiotic use. It is generally admitted that any physician, whatever his specialty and his type of practice (ambulatory or hospital), may prescribe almost all antibiotics without any restriction [14]. But, antibiotic stewardship requires not only a good knowledge of infectious diseases and antibiotherapy but also continuous updating of knowledge on the evolution of resistance and available antibiotics [15].

2. Implementing an antibiotic stewardship policy at the Nancy Teaching Hospital

Antibiotic use has been a major issue at the Nancy Teaching Hospital for several years. The Infectious and Tropical Diseases Unit helped create a Commission for Antibiotherapy and Anti-Infectious Chemotherapy (CAAIC) as early as in 1990 with the objectives to promote antibiotic stewardship in hospital and limit their consumption. This commission includes specialists in infectious diseases, ICU physicians, bacteriologists, pharmacists, and is open to anyone concerned by antibiotherapy. This commission meets once a month to deal with current issues in infectious diseases and antibiotherapy. It was responsible for writing out the first guidelines on antibiotic prescription in 1995: "Nancy Teaching Hospital Antibio-guide". This antibio-guide deals with various clinical settings requiring curative, empirical, or prophylactic antibiotherapy. A first-intention treatment, as well as possible alternatives is suggested for every situation, specifying the mode of administration, dose, and duration of treatment. This guide was published as a pocket book, updated in 1999 then every other year, and given to all potential prescribers in hospital.

From 1997 onward, the mode of antibiotic dispensation in university hospitals was progressively changed. The CAAIC suggested that antibiotherapy, which had been delivered until then by the pharmacy for each unit using orders written out by the nurse, be from then on delivered in a personalized fashion from an individual medical prescription written on a specific form (nominative prescription), and after a pharmacist's analysis. This prescription form documents the patient identity the therapeutic indication, as well as the nature of implicated bacteria. The initial prescription is limited to a maximum of 10 days in case of documented infections, 5 days in case of empirical antibiotherapy, and 24 hours for antibiotic prophylaxis. If the prescriber wants to extend the duration of treatment beyond those limits, he must fill out a new prescription and justify the extension. The purpose of this measure was to make antibiotic prescription safer after a pharmacist's analysis, to limit long-term use, to incite the prescriber to regularly reevaluate the treatment and adapt it as well as possible to bacteriological data, and to eventually decrease the doses. This form was first tested in 5 volunteer units of the University hospital (medical and surgical wards), and the adhesions of prescribers as well as the quality of prescription documentation were satisfactory.

The CAAIC also proposed to restrict the prescription of some antibiotics, especially recently marketed broad-spectrum antibiotics. This restriction may be applied, according to antibiotics, to the therapeutic indication (which may be more limited than

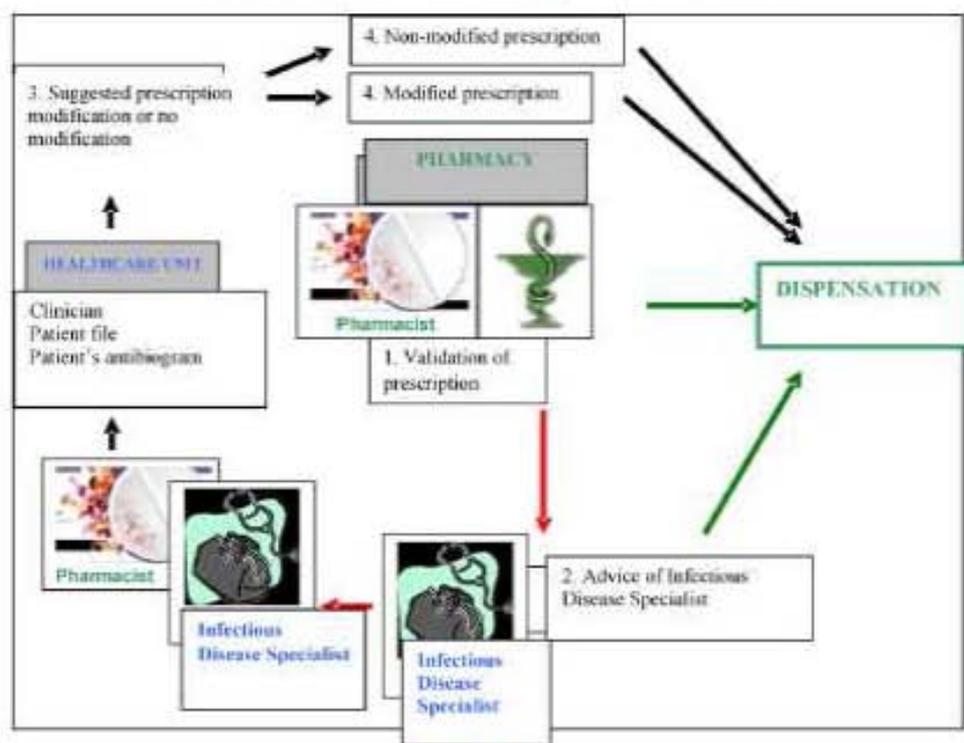


Fig. 1. Validation mode of antibiotic prescriptions.
 Circuit de validation des prescriptions d'antibiotiques

were insufficient to assess the pertinence of prescription. Thus it was decided that in case the prescription was non-conform to guidelines and/or prescription of some antibiotics (broad spectrum, costly, fluoroquinolones IV), OTID would go to the healthcare unit to check the patient file and discuss the case with the prescribing clinician (Fig. 1). This initiative brought about a better acceptance of the outside intervention by the prescriber, which he even considered as "pedagogical" for interns in training. The fact that the prescriber remains in the end, free to modify or not his prescription was also an important element for this acceptance. OTID interventions in healthcare units are recorded daily on a special form which specifies the nature of intervention (request for complementary information or proposition to modify the prescription), type of problem raised (antibiotic choice, dose, route), the proposed solution (modification of prescription, of the dose) and acceptance or not of the given advice by the prescriber. After 1 year of OTID action, the indicators activity and quality of prescription antibiotic and the indicators OTID interventions were presented in a CAAIC meeting and CME. The results of this experience were encouraging, thus it was decided to increase the time the infectious disease specialist would dedicate to this activity (from 2 half days per week to 4) and to allow the pharmacy unit to have a real time direct access to laboratory results, on the computer network. This access to bacteriological data would allow the OTID intervening rapidly in situations of documented antibiotherapy to suggest therapeutic step-down.

Antibiotic consumption is calculated in defined daily dose (DDD) for 1000 patient days (DDD/1000PD). The DDD, internationally acknowledged unit for the measure of ATB consumption, corresponds to the average daily dose of an antibiotic for its main indication in a 70-kilogram adult. It is calculated with a software designed by the WHO, the results allow comparing antibiotic consumption among countries, hospitals, and units [18].

Antibiotic costs were given in euros and calculated by using the cost of various antibiotics in 2007, so as to neutralize the effect related to price variation according to markets and to be able to compare the various years studied.

Indicators of quality were compared according to years using Pearson χ^2 test, with a threshold of significance set at 5%.

5. Results

During the first three years of policy implementation for antibiotic stewardship (2006, 2007, 2008), the mean number of OTID intervention was around 450 per year (Table 1). The percentage of interventions for modification of the prescription which were effective significantly increased with time, since it rose from 62% in 2006 to 80% in 2008 ($P < 10^{-5}$). Between these 2 years, the percentage of adequately filled out prescriptions rose to 4% ($P < 10^{-9}$) and the percentage of prescriptions conforming to guidelines rose to 15% ($P < 10^{-9}$).

Since 2005, the yearly expenditures related to antibiotherapy have regularly decreased; that decrease was estimated

Table 1

Evolution of indicators of activity and quality of antibiotic prescription at the Nancy Teaching Hospital between 2006 and 2008.
Évolution des indicateurs d'activité et de qualité de la prescription antibiotique au CHU de Nancy entre 2006 et 2008.

	2006	2007	2008
<i>Number of antibiotherapy prescription</i>	16,685	19,813	18,527
% of adequately filled out prescriptions	88	83	92
% of prescriptions conform to guidelines	76	78	91
% of prescription/situations not defined by guidelines	12	12	6
<i>Number of interventions made by the OIDD</i>	460	400	490
% of proposed prescription modifications	71	86	82
% of accepted interventions for prescription modification	62	82	78

OIDD: operational infectious diseases team.

Table 2

Changes in consumption and annual expenditures of antibiotics at the Nancy Teaching Hospital between 1995 and 2008.
Évolution de la consommation et des dépenses annuelles en antibiotiques au CHU de Nancy entre 1995 et 2008.

	1995	2000	2005	2006	2007	2008
Consumption (in DDD/1000 PD)	844.2	981.4	701.4	653.4	739.3	634.8
Expenditures (in €)	3,108,747	3,827,859	3,867,952	3,794,230	3,347,014	2,559,050

DD: defined daily dose; PD: patient days.

at 1,308,902 € (-34%) between 2005 and 2008 (Table 2). Likewise, the global yearly consumption expressed in DDD/1000 PD, dropped by 10% during the same period.

Concerning consumption by antibiotic family (in DDD/1000 PD), ranging between 8% (penicillins) and 15% (glycopeptides), was observed for all antibiotic classes, except for aminosides (+8%). (Table 3).

Within the same family of glycopeptides, teicoplanin was decreasingly used, by more than 50% between 2005 and 2008, likewise for vancomycin by 10% for (Fig. 2).

Fluoroquinolones IV accounted for 56% of prescriptions (en DDD/1000PD) in 2005 compared to 41% in 2008 ($P < 0.03$) (Table 3).

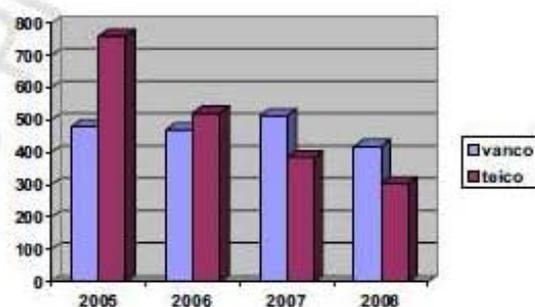


Fig. 2. Evolution of glycopeptide consumption (DDD/1000 PD).
Évolution de la consommation en glycopeptides (DDD/1000 JH)

6. Discussion

After 3 years of reinforcing the antibiotic stewardship policy in the Nancy university hospital, results reveal a sharp decrease (around 33%) of global antibiotherapy expenditures. The results for consumption expressed in DDD are not as marked with a global decrease ranging around 10%. These results reflect the fact that our hospital antibiotic consumption in 2008 was not much lower than that of 2005, but the consumption pattern was different because cheaper antibiotics were chosen whenever possible. The latest generation broad-spectrum antibiotics were less

systematically used; they are also the ones, which induce the highest selection pressure. A large part of expenditure reduction was due to the sharp decrease of teicoplanin consumption and to the switch from IV to per os fluoroquinolones.

Reinforcing the antibiotic stewardship policy was not readily accepted at first by some physicians (nominative prescription, OTID visits) but in the long run well accepted by the medical community in our hospital. This is reflected by the fact that more than 90% of prescriptions were adequately filled out 2008, but especially by the increased rate of OTID interventions actually

Table 3

Evolution of annual consumption (in DDD/1000 PD) of major antibiotics classes at the Nancy Teaching Hospital between 2005 and 2008.
Évolution de la consommation annuelle (en DDD/1000 JH) des principales classes d'antibiotiques au CHU de Nancy entre 2005 et 2008.

	2005	2006	2007	2008
Penicillins	284.6	252.3	328.7	262.6
Cephalosporins and Carbapenems	112.5	107.8	104.7	103.3
Aminosides	32.1	32.5	36.9	34.7
Fluoroquinolones including injectable	114.9 (55%)	114.8 (49.3%)	129.2 (45.2%)	101.4 (41%)
Glycopeptides	54.9	52.2	50.5	47.0

References

- [1] Nathwani D, Davey P. Antibiotic prescribing are there lessons for physicians. *QJM* 1999;92:287-92.
- [2] Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;9:1851-3.
- [3] Schlemmer B, Dangoumau J, Acar J, et al. Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Paris: Monographie « communication Partenariaire Santé »; 1998.
- [4] Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis* 2005;11:794-801.
- [5] Meyer E, Buntler J, Schneider C, Strebl F, Schroeten-Boersch B, Gastmeier P. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1148-54.
- [6] Ferenc M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:401-7.
- [7] Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:901-2.
- [8] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferenc M, Illet S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.
- [9] Goettich W, Brenzwaer SL, de Neeling AJ, et al. Standardization and quality assurance for antimicrobial resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* within the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Clin Microbiol Infect* 2000;6:59-63.
- [10] Mevius DJ, Sprenger MJ, Wiganor HC. EU conference "The Microbial Threat". *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:101-5.
- [11] Goossens H, Ferenc M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the E.S.A.C. ProjectGroup. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:548-9.
- [12] Agence Nationale pour l'Accréditation des Etablissements de Santé (ANAES). Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris: ANAES; 1996.
- [13] Ministère en charge de la santé. Circulaire n.ºDHOS/E2/DGS/S05A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. <http://www.observatoire.sciencespo.fr/legislation/antibiotiques/020502.htm> (site consulté en décembre 2009).
- [14] Millani K, L'Héritier F, Alfandari S, et al. Antimicrobial Surveillance Network Specific control measures for antibiotic prescription are related to lower consumption in hospitals: results from a French multicentre pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:823-9.
- [15] Spellberg B, Powers JH, Braas EP, Miller LG, Edwards Jr JE. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004;38:1279-86.
- [16] Bly B, Clevenger P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kanios A. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6.
- [17] Rogier PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T. Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use. *Presse Med* 2000;29:1640-4.
- [18] WHO collaborating centre for drug statistics methodology. ATC/DDD index. 2005. Available from: URL: <http://www.whooc.no/atcddd/>.
- [19] Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-84.
- [20] Gyssels IC, Kullberg BJ, van der Meer JW. Clinical results and costs due to improved antibiotics policies. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2361-4.
- [21] Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Pailh M, Thébaud A, Chrouid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect* 2003;53:177-82.

Références

1. Rolinson GN. Forty years of beta-lactam research. J Antimicrob Chemother. . 1998 Jun; 41(6):589-603.
2. Levy SB, Breton F. Le Paradoxe des antibiotiques – comment un miracle tue le miracle. Berlin, ed Regards sur la Science, coll. Paris (France) : Belin ; 1999.240p.
3. Andremont A Pression de sélection antibiotiques, flores commensales et évolutions de la résistance. J Pédiatr Puericulture 2002 ; 15(3) : 160-65.
4. Choutet P. Utilisation des antibiotiques : excès et conséquences. RevPrat.2003 ; 53 :1527-32.
5. Henriot L, Guillemot D. Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. Médecine et Maladies Infectieuses. 2000 ; 30 (S3) :s160-s3.
6. Boccia D, Alegiani SS, Pantosti A, Moro ML, Traversa G. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60:115-9.
7. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365:579-87.
8. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. Emerg InfectDis.2002 Apr; 8(4):347-54.
9. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. Clin Infect Dis.2003 Jan 15; 36 Suppl1: s 11-23.
10. Cantón R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. Clin Microbiol Infect. 2009 Jan; 15 Suppl 1:20-5.
11. Guillemot D, Leclercq R. Impact de l'exposition des populations sur le risque bactérienne. Med Mal Infect.2005 ; 35(Suppl. 3) ; 212-20.
12. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/02 strain. Gastroenterology.2009;136(6):1913-24.
13. Heinzelmann M, Scott M, Lam T .Factors predisposing to bacterial invasion and infection .Am J Surg. 2002; 183(2):179-90.
14. Monnet DL, Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Fr Anesth Reanim. 2000.19 :409-17.

15. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of Beta-lactam : risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama*. 1998 Feb 4;279(5):365-70.
16. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62 Suppl 1: 1-9.
17. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the anaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 28; 163(8):972-8.
18. Odenholt I, Gustafsson I, Löwdin E, Cars O. Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: in vitro kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Feb; 47(2):518-23.
19. Decousser JW, Lamy B, Pina P, Allouch PY; Collège de Bactériologie Virologie Hygiène Study Group (ColBVH). Trends in antibiotic susceptibility of bloodstream pathogens in hospitalized patients in France, 1996 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Mar;66(3):292-300.
20. de Kraker M, van de Sande-Bruinsma N. Trends in antimicrobial resistance in Europe: update of EARSS results. *Euro Surveill*. 2007 Mar 15;12(3):E070315.3.
21. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report, 2008. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf (Dernier accès 10 mai 2011)
22. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC yearbook 2008. http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50420 (Dernier accès 10 mai 2011)
23. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Aug; 58(2):408-12.
24. Goossens H, Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jul;58(1):159-67.

25. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) .Bon usage des antibiotiques à l'hôpital .Recommandation pour maîtriser le développement des résistances bactériennes .Août 1996. Disponible en ligne sur :[http://bacterioweb.univfcomte.fr/bibliotheque/consensus/bon_usage_d es_ATB_a_hopital.pdf](http://bacterioweb.univfcomte.fr/bibliotheque/consensus/bon_usage_des_ATB_a_hopital.pdf) (Dernier accès 10 mai 2011)
26. Chain E, Florey HW, Adelaide MB, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, et al Penicillin as a chemotherapeutic agent .Lancet.1940 Aug;2:226-8.
27. Swartz MN. Bacterial meningitis-a view of the past 90 years. N Engl J Med 2004; 351:1826-8.
28. Lode H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. Am J Med 2010; 123: S26-38.
29. Dancer SJ. How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. Lancet Infect Dis 2004; 4:611-9.
30. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 44-50.
31. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46:S19-31.
32. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Funston C, Savage K, Kelly D, Aldiab MA, McElnay JC. Quasi experimental study of the effects of antibiotic use, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:2082-8.
33. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile* associated diarrhoea? J Antimicrob Chemother 2009; 63: 238-42.
34. Abraham EP, Chain E, An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin .Nature. 1940 146(3713), 837.
35. Alexander HE, Redman W. Mechanism of emergence of resistance to streptomycin of *H. pertussis* and *H. parapertussis* during treatment with this antibiotic. Pediatrics. 1949 Oct; 4(4):461-7.
36. Finland M, Changing patterns of resistance of certain pathogenic bacteria to antimicrobial agents N Engl J Med. 1955 Apr 7; 252(14):570-80.

37. Sanford JP, Favour CB, Mao FH. The emergence of antibiotic-resistant gram-negative bacilli J Lab Clin Med. 1955 Apr; 45(4):540-5.
38. Weinstein L, Chang TW, Hudson JB, Hartl W. The concurrent use of sulfonamides and antibiotics in the treatment of infections: in vivo and in vitro studies of the effect of sulfonamide-antibiotic combinations on the emergence of drug resistance. Ann N Y Acad Sci. 1957 Oct 12; 69(3):408-16.
39. Bush K, Antibacterial drug discovery in the 21st century. Clin Microbiol Infect. 2004 Nov; 10 Suppl 4:10-7.
40. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Pathol. 1961 Jul; 14:385-93
41. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid Lancet. 2001 Apr 14; 357(9263):1179.
42. Sabath LD, Jago M, Abraham EP. Cephalosporinase and penicillinase activities of a beta-lactamase from *Pseudomonas pyocyanea*. Biochem J. 1965 Sep; 96(3):739-52.
43. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, Moellering RC, Ferraro MJ. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet. 2001 Jul 21; 358(9277):207-8.
44. Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. Antimicrob Agents Chemother. 2011 May; 55(5):2420-3.
45. Jarlier V. Mécanismes de résistances aux antibiotiques. In Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C, editors. Précis de Bactériologie Clinique. Paris : Editions ESKA ; 2000.p.597-610.
46. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Adv Drug Deliv Rev. 2005 Jul 29; 57(10):1451-70.
47. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resist Updat. 2006 Jun; 9(3):142-56.
48. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005 Jan 27; 352(4):380-91.
49. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional classification scheme for Beta-lactamase and its correlation with molecular structure. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39:1211-1233, 1995.

50. Philippon A, Arlet G. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork! *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006 Jan-Feb; 64(1):37-51
51. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006 Mar; 70(2):140-50.
52. Wright G. Mechanisms of resistance to antibiotics. *Curr Opin Chem Biol*. 2003 Oct; 7(5):563-9.
53. Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. *Drug Resist Updat*. 2001 Apr; 4(2):106-17.
54. Lambert T. Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminosides. *RéanUrg*. 1997; 6(4,Part 3) :9 s.
55. Wright GD. Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol*. 1999 Oct; 2(5):499-503.
56. Tohidpour A, Najar Peerayeh S, Mehrabadi JF, Rezaei Yazdi H. Determination of the efflux pump-mediated resistance prevalence in *Pseudomonas aeruginosa*, using an efflux pump inhibitor. *Curr Microbiol*. 2009 Sep; 59(3):352-5.
57. Chevalier J, Mulfinger C, Garnotel E, Nicolas P, Davin-Régli A, Pagès JM. Identification and evolution of drug efflux pump in clinical *Enterobacter aerogenes* strains isolated in 1995 and 2003. *PLoS One*. 2008 Sep 12; 3(9):e3203.
58. Schumacher A, Steinke P, Bohnert JA, Akova M, Jonas D, Kern WV. Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* other than *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb; 57(2):344-8.
59. Folster JP, Johnson PJ, Jackson L, Dhulipali V, Dyer DW, Shafer WM. MtrR modulates rpoH expression and levels of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol*. 2009 Jan; 191(1):287-97.
60. Zhang Y, Xiao M, Horiyama T, Zhang Y, Li X, Nishino K, Yan A. The multidrug efflux pump MDTEF protects against nitrosative damage during the anaerobic respiration in *Escherichia coli*. *J Biol Chem*. 2011 Jun 3.
61. Garvey MI, Piddock LJ. The efflux pump inhibitor reserpine selects multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains that over express the ABC transporters PatA and PatB. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 May; 52(5):1677-85.

62. Doléans-Jordheim A, Michalet S, Bergeron E, Boisset S, Souard F, Dumontet C, Dijoux-Franca MG, Freney J. Efflux pumps: their role in *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008 Sep-Oct; 66(5):499-508.
63. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul; 56(1):20-51.
64. Guinote IB, Matos RG, Freire P, Arraiano CM. BolA affects cell growth, and binds to the promoters of penicillin-binding proteins 5 and 6 and regulates their expression. *J Microbiol Biotechnol*. 2011 Mar; 21(3):243-51.
65. Bobba S, Ponnaluri VK, Mukherji M, Gutheil WG. Microtiter Plate-Based Assay for Inhibitors of Penicillin-Binding Protein 2a from Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun; 55(6):2783-7.
66. Lessard IA, Walsh CT. VanX, a bacterial D-alanyl-D-alanine dipeptidase: resistance, immunity, or survival function? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 28; 96(20):11028-32.
67. Eaves DJ, Randall L, Gray DT, Buckley A, Woodward MJ, White AP, Piddock LJ. Prevalence of mutations within the quinolone resistance-determining region of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* and association with antibiotic resistance in quinolone-resistant *Salmonella enteric*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Oct; 48.
68. Kim MS, Jun LJ, Shin SB, Park MA, Jung SH, Kim K, Moon KH, Jeong HD. Mutations in the *gyrB*, *parC*, and *parE* genes of quinolone-resistant isolates and mutants of *Edwardsiella tarda*. *J Microbiol Biotechnol*. 2010 Dec; 20.
69. Marchou B, Bellido F, Charnas R, Lucain C, Pechère JC. Contribution of beta-lactamase hydrolysis and outer membrane permeability to ceftriaxone resistance in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Oct; 31(10):1589-95.
70. Pagès JM. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Med Sci (Paris)*. 2004 Mar; 20(3):346-51.
71. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, Stuart D, Gould IM. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1432-41.

72. Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001 15; 33:1739-46.
73. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. *Insights from the society of infectious diseases pharmacists. Pharmacotherapy* 2003; 23:1627-33.
74. Muller A, Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Contribution de la pression de sélection antibiotique dans l'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline(SARM) dans un centre hospitalier universitaire. *Pathol Biol* 2003; 51:454-9.
75. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12-5.
76. Minooee A, Rickman LS. Expanding the role of the infection control professional in the cost-effective use of antibiotics. *Am J Infect Control* 2000; 28: 57-65.
77. Mattner F, Biertz F, Ziesing S, Gastmeier P, Chaberny IF. Long-term persistence of MRSA in re-admitted patients. *Infection*. 2010 Oct;38(5):363-71.
78. Cuzon G, Naas T, Guibert M, Nordmann P. In vivo selection of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:265-8.
79. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006 15; 42:S82-9.
80. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:813-21.
81. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009 15; 49:1175-84
82. Montravers P. Impact économique des « mauvaises prescriptions ». *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19: 388-94.

83. Segura PA, François M, Gagnon C, Sauvé S. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ Health Perspect* 2009; 117:675- 84.
84. Xi C, Zhang Y, Marrs CF, Ye W, Simon C, Foxman B, Nriagu J. Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 5714-8.
85. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutte contre leur dissémination. Rapport de la Commission spécialisée « sécurité des patients: infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf. (Dernier accès 10 mai 2011).
86. Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, Nordmann P. Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:110-2.
87. Taubes G. The bacteria fight back. *Science* 2008; 321: 356-61.
88. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, Romulo RL, Fortna S, Medeiros AA. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol*. 1994 May; 32 (5):1148-53.
89. Hocquet D, Plésiat P, Dehecq B, Mariotte P, Talon D, Bertrand X; ONERBA. Nationwide investigation of extended-spectrum beta-lactamases, metallo-beta-lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Aug; 54(8):3512-5.
90. Dulon M, Haamann F, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review. *BMC Infect Dis*. 2011 May 20; 11(1):138.
91. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Nov 20; 13(47). pii: 19044. Review. Erratum in: *Euro Surveill*. 2008 Nov 27; 13(48).
92. Dunais B, Bruno-Bazureau P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul P, Pradier C. A decade-long surveillance of nasopharyngeal colonisation with *Streptococcus*

- pneumoniae* among children attending day-care centres in south-eastern France: 1999-2008 Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Jul; 30(7):837-43.
93. Frei CR, Makos BR, Daniels KR, Oramasionwu CU. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections as a common cause of hospitalization in United States children. J Pediatr Surg. 2010 Oct;45(10):1967-74.
94. Clements AC, Magalhaes RJ, tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: Assessing the risks of further worldwide spread. Lancet Infect Dis. 2010 Jun;10(6):395-404
95. Dekeyser S, Beclin E, Nguyen S, Dufosse F, Descamps D. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (Van B) at the Bethune Hospital (France). Two point-prevalence surveys: May 2008 and January 2009. Pathol Biol (Paris). 2010 Apr; 58(2):e21-5.
96. EARSS : Européen Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Rapports 2001-2008. <http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring-reports/annual-report.jsp>. (dernier accès 10_mai 2011).
97. EARSS annual report 2009. On-going surveillance of *S. Pneumoniae*, *S. aureus*, *E.coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202009_final_tcm61-65020.pdf (Dernier accès 10 mai 2011)
98. INVS Dossier thématique : Resistance aux anti-infectieux. Disponible en ligne sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/default.htm>. (Dernier accès 10 mai 2011)
99. RAISIN : Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de Santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2008. Saint Maurice (France) : Institut de Veille Sanitaire ; 2009.46p. Disponible en ligne sur : http://www.invs.santé.fr/publications/2010/bmr_raisin_2008/rapport_bmr_raisin_2008.pdf. (Dernier accès 10 mai 2011)
100. Van der Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antibiotic consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). J Antimicrob Chemother 2006; 58:159-67.

101. ESAC: European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC Yearbook 2008 .ESAC Management Team management, members of the Scientific Advisory Board, and national representatives of ESAC; 2008; 127p. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036. (Dernier accès 10 mai 2011).
102. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, Segarra-Newnham M. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1727-32.
103. Godreuil S, Marchandin H, Boulier A, Boumzebra A, Campos J, Jean-Pierre H. A 6-year study of glycopeptides-resistant enterococci in 3 intensive care units of the University Hospital of Montpellier Pathol Biol (Paris). 2007 Nov; 55(8-9):418-23.
104. Birgand G, Miliani K, Carbonne A, Astagneau P. Is high consumption of antibiotics associated with *Clostridium difficile* polymerase chain reaction-ribotype 027 infections in France? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Mar; 31(3):302-5.
105. Poilane I, Fantinato C, Cruaud P, Collignon A. Epidemiological study of *Clostridium difficile* strains isolated in Jean-Verdier-René-Muret hospitals from 2001 to 2007. *Pathol Biol (Paris)*. 2008 Nov-Dec; 56(7-8):412-6.
106. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:35-40.
107. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:597-602.
108. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf .(Dernier accès 10 mai 2011)
109. WHO Patient Safety campaigns .Disponible en ligne sur: <http://www.who.int/patientsafety/campaigns/en/>(Dernier accès 10 mai 2011)
110. Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne. COM/2001/0333 final Volume I.

- <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC033:FR:HTML>. (Dernier accès 10 mai 2011)
111. Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. JOCE 5/02/2002.<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:002:034:0013:0016:FR:PDF>. (Dernier accès 10 mai 2011)
112. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance. Euro Surveill. 2004;9(1):pii=441. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=441>(Dernier accès 10 mai 2011).
113. Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci.<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>. (Dernier accès 10 mai 2011)
114. Norrby SR, Nord CE, Finch R; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. Lancet Infect Dis 2005; 5:115-9.
115. Finch R, Hunter PA. Antibiotic resistance--action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12-13 December 2005. J Antimicrob Chemother 2006; 58:i3-i22.
116. ECDC/EMA. The bacterial challenge: time to react. September 2009. . <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/antimicrobialresistance/EMEA-576176-2009.pdf>. (Dernier accès 10 mai 2011)
117. Council Conclusions on innovative incentives for effective antibiotics. 2980th Employment, social policy, health and consumer affairs Council meeting. Brussels.http://www.se2009.eu/polopoly_fs/1.26034!menu/standard/file/CC%20effective%20antibiotics.pdf. (Dernier accès 10 mai 2011)
118. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotics use in the European Union. Lancet 2001; 357:1851-3.
119. Guillemot D, Maugendre P, Chauvin C, Sermet C. Consommation des antibiotiques en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2004; 32-33 ; 144-7.
120. Trystram D, Varon E, Péan Y, Grundmann H, Gutmann L, Jarlier V, Aubry-Damon H. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux

- antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2004 ; 32-33 ; 142-4.
121. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris : NHA ; 1997.
122. Ministère délégué à la Santé. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, novembre 2001. Disponible en ligne sur : <http://www.sante-sports.gouv.fr/le-plan-du-20-novembre-2001.htm> (Dernier accès 10 mai 2011)
123. Institut de Veille Sanitaire. Propositions d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Institut de veille sanitaire 1999.
124. Ledivenah A, Segouin C, Martinez F., Brechat P.-H. Repères pour une qualité globale des soins par la certification et l'évaluation des pratiques professionnelles : une réforme sous haute tension. La Presse Médicale, avril 2009, vol. 38, issue 4, 516-518.
125. Comité Technique des Infections Nosocomiales (CTIN). 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2^e Ed. Paris : Ministère de l'emploi et de la solidarité ; 1999.
126. Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN). Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ; 1999.
127. CNAM Les antibiotiques : c'est pas automatique ! Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2003 Feb ; 16, (1) : 45-7.
128. Portier H, Peyramond D, Boucot I, Pribil C, Grappin M, Chicoye A, Groupe GRAPH. Évaluation pharmaco-économique de l'usage des tests de diagnostic rapide dans l'angine de l'adulte . Med Mal Infect. 2001 Feb ; 31, (7) :506-7.
129. Ministère en charge de la santé. Circulaire n°DHOS/E2/DGS/SD5A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. Disponible en ligne sur : <http://nosobase.chulyon.fr/legislation/antibiotique/ci020502.htm> (Dernier accès 10 mai 2011).
130. Gaillat J. Impact des recommandations sur l'usage des antibiotiques en médecine de ville. Antibiotiques, Volume 7, Issue 4, Dec 2005, Pages 213-218.

131. Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (27/11/2007). http://www.planantibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf (Dernier accès 10 mai 2011)
132. HAS.Grilles d'évaluation des pratiques Professionnelles Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en ES. http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_grilles_epp.pdf (Dernier accès 10 mai 2011)
133. McGowan JE Jr. Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Jan;21(1 Suppl):S36-43.
134. Saizy-Callaert S,Causse R, Furhman C,Le Paih MF, Thébault A, Chouaïd C.Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect.* 2003 Mar; 53(3):177-82.
135. Wickens HJ, Jacklin A. Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Dec; 58(6):1230-7.
136. P. Pavese, A. Bonadona, J.P. Vittoz, J. Labarère, L. Foroni, D. Barnoud, J.P. Stahl, P. François Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation.* 2005 June ,14 (4) :281-287.
137. Gennai S, François P, Bal G , Epaulard O , Stahl JP, Vittoz JP, Pavese P. Évaluation d'une consultation mobile d'infectiologie. *Med Mal Infect.* 2009 Oct; 39(10):798-805.
138. Montiel H. En quoi le microbiologiste peut-il contribuer à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ? *Med Mal Infect,* 2003, Jan; 33(suppl. 1):1-12.
139. Leblebicioglu H, Akbulut A, Ulusoy S, Sunbul M, Aydin K, Geyik MF, Esen S, Eroglu C. Informal consultations in infectious diseases and clinical microbiology practice. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Jul; 9(7):724-6.
140. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital:defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection.*2006; 34:91-4.
141. Alfandari S, Guery B, Senneville E, Georges H, Leroy O, Georges O, et al. Diminution de la consommation des antibiotiques après introduction

- d'ordonnances nominatives à durée limitée. *Med Mal Infect* 1999; Mar 29:567-72.
142. Nathwani D, Davey P. Antibiotic prescribing are there lessons for physicians. *QJM* 1999; 92(5):287- 92.
143. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship *Clin Infect Dis*, 2009 Oct 15; 49(8):1175-84.
144. Eccles M, Grimshaw J, Campbell M, Ramsay C. Research designs for studies evaluating the effectiveness of change and improvement strategies. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb; 12(1):47-52.
145. Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques:http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_597750/methodes-quantitatives-pour-evaluer-les-interventions-visant-a-ameliorer-les-pratiques. (Dernier accès 10 mai 2011)
146. Frenk J, Donabedian A. State intervention in medical care: types, trends and variables. *Health Policy Plan*. 1987 Mar;2(1):17-31.
147. Manuel de certification des Etablissements de Santé Disponible en ligne sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_714928/manuel-v2010-de-certification-des-etablissements-de-sante-version-juin-2009. (Dernier accès 10 mai 2011)
148. Tu JV, Donovan LR, Lee DS, Wang JT, Austin PC, Alter DA, Ko DT. Effectiveness of public report cards for improving the quality of cardiac care: the EFFECT study: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Dec 2; 302(21):2330-7.
149. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C, Simms L, Fossella F, Sugarman K, Belani CP. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jan;6(1):64-70.
150. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G .Principes de l'évaluation des résultats. *Epidémiologie méthodes et pratique*. Col Statistique en biologie et en médecine, ed Médecine –Science. Paris, Flammarion, 1999,p269-70

151. Contandriopoulos AP. Interventions complexes et évaluations Disponible en ligne:http://www.medsp.umontreal.ca/aneis/pdf/PresentationAPContandriopoulos_17Oct07.pdf(Dernier accès 10 mai 2011)
152. Peter Craig, Paul Dieppe, Sally Macintyre, Susan Michie, Irwin Nazareth, Mark Petticrew. Developing and evaluating complex interventions: new guidance. <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC004871> (Dernier accès 1 septembre 2011)
153. Centre Cochrane Français. Définir le meilleur type d'étude .Disponible en ligne :<http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr/d%C3%A9finir-le-meilleur-type-d%C3%A9tude> (Dernier accès 10 mai 2011)
154. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Disponible en ligne sur: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>(Dernier accès 10 mai 2011)
155. Burns J, Scheinberg A, Ryan MM, Rose KJ, Ouvrier RA Randomized trial of botulinum toxin to prevent pes cavus progression in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve*. 2010 Aug;42(2):262-7.
156. Rabbani GH, Ahmed S, Hossain I, Islam R, Marni F, Akhtar M, Majid N. Green banana reduces clinical severity of childhood shigellosis: a double-blind, randomized, controlled clinical trial *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):420-5
157. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, *et al*. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352(10):969-77.
158. Campbell MJ, Donner A, Klar N. Developments in cluster randomized trials and Statistics in Medicine. *Stat Med* 2007;26(1):2-19.
159. Ornstein S, Jenkins RG, Nietert PJ, Feifer C, Roylance LF, Nemeth L, *et al*. A multimethod quality improvement intervention to improve preventive
160. Ray-Coquard I, Philip T, de Laroche G, Froger X, Suchaud JP, Voloch A, *et al*. A controlled "before-after" study: impact of a clinical guidelines programme and regional cancer network organization on medical practice. *Br J Cancer* 2002; 86(3):313-21.
161. Etter JF, Laszlo E. Evaluation of a poster campaign against passive smoking for World No-Tobacco Day. *Patient Educ Couns*. 2005 May; 57(2):190-8.
162. Martens JD, Winkens RA, van der Weijden T, de Bruyn D, Severens JL. Does a joint development and dissemination of multidisciplinary guidelines improve

- prescribing behaviour: a pre/post study with concurrent control group and a randomised trial. *BMC Health Serv Res.* 2006 Nov 2; 6:145.
163. Spilman MA, Goetz A, Schultz J, Bellingham R, Johnson D: Effects of a corporate health promotion program. *J. Occup Med* 1986 28:285-289.
164. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stuker I, Stengel B, Clavel J. *Epidemiologie principes et methodes quantitatives*; Ed Inserm, Paris, p429.
165. Colombet I, Bura-Rivière A, Chatila R, Chatellier G, Durieux P; PHRC-OAT study group Personalized versus non-personalized computerized decision support system to increase therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy: an alternating time series analysis. *BMC Health Serv Res.* 2004 Sep 29; 4(1):27.
166. Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, Haaiker-Ruskamp FM. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *Antimicrob Chemother.* 2005 Apr; 55(4):550-7.
167. WHO Collaborating Center for Drug Statistics and Methodology. ATC/DDD system 2006. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
168. Speets AM, Wolleswinkel JH, Forsgren A, Sobocki PA. Use of medical resources and indirect costs of otitis media in Sweden. *Scand J Public Health.* 2011 Mar;39(2):137-46
169. Glass SK, Pearl DL, McEwen SA, Finley R. A province-level risk factor analysis of fluoroquinolone consumption patterns in Canada (2000-06). *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep; 65(9):2019-27.
170. Rogues AM, Dumartin C, Lashéras A, Venier AG, Fourrier A, Parneix P, Gachie JP. Determinants of glycopeptides consumption in hospitals. *Microb Drug Resist.* 2007 Fall;13(3):199-203
171. Glass SK, Pearl DL, McEwen SA, Finley R. A province-level risk factor analysis of fluoroquinolone consumption patterns in Canada (2000-06). *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep; 65(9):2019-27.
172. Day D, Lubowski TJ, Yamaga CC, Main J, Van Vleet J, Ambegaonkar A. Computer-assisted evaluation of antibiotic regimen coverage and cost. *Clin Ther.* 1999;21(8):1417.
173. Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, et al. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med* 1988; 148:1720-4.

174. Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL III, Casabar E, Smith MD, et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med.* 1989; 87(3):253–9.
175. Barenfanger J, Short MA, Groesh AA. Improved antimicrobial interventions have benefits. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2823–8.
176. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Sau`l M, Salamone F, et al. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):180–6.
177. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis.* 1988 May;157(5):869-76.
178. Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Denmark. Report from the European Union Conference on 'The Microbial Threat', Copenhagen Recommendations. Copenhagen, Denmark; 9–10 September 1998.
179. Seligman SJ. Reduction in antibiotic costs by restricting use of an oral cephalosporin. *Am J Med.* 1981 Dec;71(6):941-4.
180. Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL 3rd. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med.* 1987 Nov;83(5):817-23.
181. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 1996 Nov;23(5):1020-5.
182. Martinez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, DelCampo V, et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000;22(2):53-8.
183. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, Cookson B, van der Meer JW. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect.* 2007 Jun;65 Suppl 2:73-81.
184. Saulnier JL. Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie: rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale. *MMI* .2003 ;(33) 13s-27s.

185. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003543.
186. von Gunten V, Reymond JP, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci*. 2007 Jun;29(3):146-63.
187. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159-77.
188. Counts GW. Review and control of antimicrobial usage in hospitalized patients. A recommended collaborative approach. *JAMA*. 1977 Nov 14; 238(20):2170-2.
189. Nathwani D; Scottish Medicines Consortium (SMC) Short Life Working Group; Scottish Executive Health Department Healthcare Associated Infection Task Force. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jun; 57(6):1189-96.
190. Mach R, Vlcek J, Prusova M, Batka P, Rysavy V, Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm World Sci*. 2007 Oct;29(5):565-72.
191. von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffé P, Reymond JP. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Mar; 55(3):362-6.
192. Dupont C, Massé C, Auvert B, Page B, Heym B, Espinasse F, Hanslik T, Rouveix E. Evaluation of amoxicillin-clavulanic acid prescriptions in a teaching hospital of Parisian suburb. *Rev Med Interne*. 2008 Mar; 29(3):195-9.

193. Wong-Beringer A, Nguyen LH, Lee M, Shriner KA, Pallares J. An antimicrobial stewardship program with a focus on reducing fluoroquinolone overuse. *Pharmacotherapy* 2009; 29:736-43.
194. Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use, *Ann Pharmacother* 37 (2003), pp. 646–651
195. Kumana CR, Ching TY, Kong Y. Curtailing unnecessary vancomycin usage in a hospital with high rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Br J Clin Pharmacol* 52 (2001), 427–432.
196. Alfandari S, Levent T, Descamps D, Hendricx S, Bonenfant C, Taines V et al. Evaluation of glycopeptide use in nine French hospitals *Médecine Maladies Infectieuses* 2010; 40, (4); 232-237.
197. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *CID*. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S25-34.
198. Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ *et al.*, Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2007 (67); 42–48.
199. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs*. 2009 Oct 1; 69(14):1879-901.
200. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques*, December 2010, 12(4) : 183-189
201. Miliani K, L'Hériteau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network Study Group. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect*. 2011 Apr.; 77(4):343-7.
202. Hensgens MP, Goorhuis A, van Kinschot CM, Crobach MJ, Harmanus C, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection in an endemic setting in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Apr; 30(4):587-93.
203. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:223–8.

204. Michel M, Gutmann L, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities, Lancet 349 (1997): 1901–1906.
205. Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, Peng HP, Maniglia RJ, Fishman NO: Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers: prevalence of, and risk factors for, inappropriate use. Arch Intern Med 2003, 163:601-605.
206. Leroy J, Patry I, Faure C, Ariskina E, Gaume JP, Hénon T, Ruyer O, Faller JP, Hoen B, Bertrand X, Talon D. Regional audit on fluoroquinolones usage in the hospital and the community: Are these antibiotics over-used? Pathol Biol (Paris). 2009 Nov 4.
207. Mean M, Pavese P, Vittoz JP, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, Francois P: Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006, 25:757-763.
208. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. Arch Intern Med 1997; 31(5):564-70.
209. Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, Paladino JA, Williams JD, Cumbo TJ, Ali RV, Galletta VA, Gutfeld MB, Adelman MH. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993 Mar-Apr;16(3):255-64.
210. Salama S, Rothstein C, Manadell L. A multidisciplinary hospital-based antimicrobial: impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. Can J Infect Dis 1996; 7:104-9.
211. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections. J Antimicrob Chemother. 2009 Apr; 63(4):816-25.
212. Witte KW, Nelson AA, Hutchinson RA. Effect of pharmacist consultation on rational antimicrobial therapy. Am J Hosp Pharm 1980; 37(6):829-32.
213. Herfindal ET, Bersein LR, Kishi DT. Effect of clinical pharmacy services on prescribing on an orthopedic unit. Am J Hosp Pharm 1983 1983;40(11):2472-8

214. Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, and prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy*. 1999 Dec; 19(12):1369-77
215. Gross R, Morgan AS, Kindy DE, Xeiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a Hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3):289-95.
216. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. Evaluation of Computer-assisted antibiotic- dose monitor. *Ann Pharmacother* 199; 33(10):1026-31.
217. Mc Mullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA et al. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med* 1999;159(19):2306-9.
218. Bailey TC, Ritchie DJ, Mc Mullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2):277-81.
219. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, Davey P. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Nov; 52(5):842-8.
220. Pastel DA, Chang S, Nessim S, Shane R, Morgan MA. Department of pharmacy-initiated program for streamlining empirical antibiotic therapy. *Hosp Pharm* 1992;27(7):596-603,614.
221. Karki SD, Holden JM, Mariano E. A team approach to reduce antibiotic costs. *Dicp* 1990; 24(2):202-5.
222. Khanderia U. The cost –effectiveness of clinical pharmacist intervention on tobramycin prescribing. *Hosp Formul* 1986;21(10):1049-56.
223. Jung B, Andrews JD. Effectiveness of an antibiotic cost containment measure. *Can J Hosp Pharm* 1990; 43(3):116-22.
224. Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v to oral. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(22):2209-2215.
225. Anglim AM, Klym B, Byers KE, Scheld WM, Farr BM. Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistance *Enterococcus faecium*. *Arch Intern Med* 1997;157(10):1132-6.

226. Thornton JP, Goff DA, Segal R, Guy JT. Impact of a clinical pharmacist on antibiotic prescribing. A multicenter trial. *J Pharma Technol* 1991;7(5):195-200.
227. Chuc NT, Larsson M, Do NT, Diwan VK, Tomson GB, Falkenberg T. Improving private pharmacy practice: a multi intervention experiment in Hanoi, Vietnam. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(11):1148-1155.
228. Hickman DR, Stebbins MR, Hanak JR, Guglielmo BJ. Pharmacy-based intervention for reduce antibiotic use for acute bronchitis. *Ann Pharmacother* 2003;37(2):187-91.
229. Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO. Improving antibiotic prescribing in office practice. A controlled trial of three education methods. *JAMA* 1983;250(13):1728-32.
230. Smith M, Murphy JE, Job ML, Ward ES. Aminoglycoside monitoring: use of a pharmacokinetic service versus physician recommendations. *Hosp Formul* 1987;22(1):92-9,102.
231. Sveska KJ, Roffe BD, Solomon DK, Hoffmann RP. Outcome of patients treated by aminoglycoside pharmacokinetic dosing service. *Am J Hosp Pharm* 1985;42(11):2472-8.
232. Lynch TJ, Possidente CJ, Cioffi WG, Hebert JC. Multidisciplinary protocol for determining aminoglycoside dosage. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49(1):109-15.
233. Li SC, Ioannides-Demos LL, Spicer WJ, Spelman DW, Tong N, McLean AJ. Prospective audit of an aminoglycoside consultative service in a general hospital. *Med J aust* 1992;157(5):308-11.
234. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother* 1994; 28(12):1335-9.
235. Gentry CA, Greenfield RA, Slater LN, Wack M, Huycke MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(3):268-74.
236. Brown GR, Clarke AM. Therapeutic interchange of cefazolin with metronidazole for cefoxitin. *Am J Hosp Pharm* 1992;49(8):1335-9.
237. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):245-52.

238. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Oct; 30(10):931-8.
239. Dranitsaris G, Spizzirri D, Pitre M, McGeer A. A randomized trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence based antibiotic use in acute care hospitals. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):171-80.
240. Goldwater SH, Milkovitch G, Morrison AJ, JR., Lindgren B. Comparison of therapeutic interchange with standard educational tools influencing Fluoroquinolone prescribing. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(18):1740-5.
241. Slomon DH, Van HL, Glynn RJ, et al. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 2001; 161:1897-1902.
242. Gjelstad S, Fetveit A, Straand J, Dalen I, Rognstad S, Lindbaek M. Can antibiotic prescriptions in respiratory tract infections be improved? A cluster-randomized educational intervention in general practice--the Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) Study. *BMC Health Serv Res.* 2006 Jun 15; 6:75.
243. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997 Aug; 25(2):230-9.
244. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1; 38(3):348-56.
245. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey T, Fraser V, and the Thammasart University Antibiotic Management Team. Effectiveness of Education and a Antibiotic-Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *CID* 2006;42(3);768-75.
246. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control.* 2010 Feb;38(1):38-43.
247. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin

- use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA. 1998 Oct 14; 280(14):1233-7.
248. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:699-706.
249. Antibiolor. <http://www.antibiolor.org/>.(Dernier accès 10 mai 2011).
250. Consores : la base de données de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes. <http://consores.net/>. (Dernier accès 10 mai 2011).

Annexe 1 :

Année	Auteurs	Type	Titre/Contenu
1996	Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (remplacée par la Haute Autorité de Santé)	Recommandations	Stratégies pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne
1999	Ministère de la Santé et le Comité technique national des infections nosocomiales	Recommandations	100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales Ces recommandations incluaient un chapitre sur la surveillance et l'utilisation prudente des antibiotiques et une nouvelle diffusion des recommandations de 1996.
2002	Sociétés savantes	Recommandations issues d'une conférence de consensus	Recommandations pour améliorer la prescription des antibiotiques à l'hôpital
2002	Ministère de la Santé	Circulaire	Circulaire du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. Premier texte officiel dans le contexte du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques
2006	Ministère de la Santé	Circulaire	Circulaire du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé exprimée en DDJ/1000 journées d'hospitalisation
	Ministère de la Santé	Circulaire/Instruction	Circulaire du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé Une diminution de 10 % de la consommation doit être observée dans les 3 ans.
2007 2008	Ministère de la santé	Arrêté	Arrêté du 5 mars 2007 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé Les établissements doivent fournir annuellement un bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales. Ce bilan inclut les items pour calculer un indicateur reflétant la politique antibiotique (« ICATB »). L'Arrêté du 5 mai 2008 remplace l'Arrêté de 2007 et donne le détail de calcul de l'indicateur « ICATB ».
2008	Ministère de la santé	Recommandations	Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (mise à jour des recommandations de 1996)

Etats des lieux des textes réglementaires sur l'utilisation prudente des ATB
D'après Dumartin C, 2010. www.theses.fr/2010BOR21742/document

Annexe 3 :

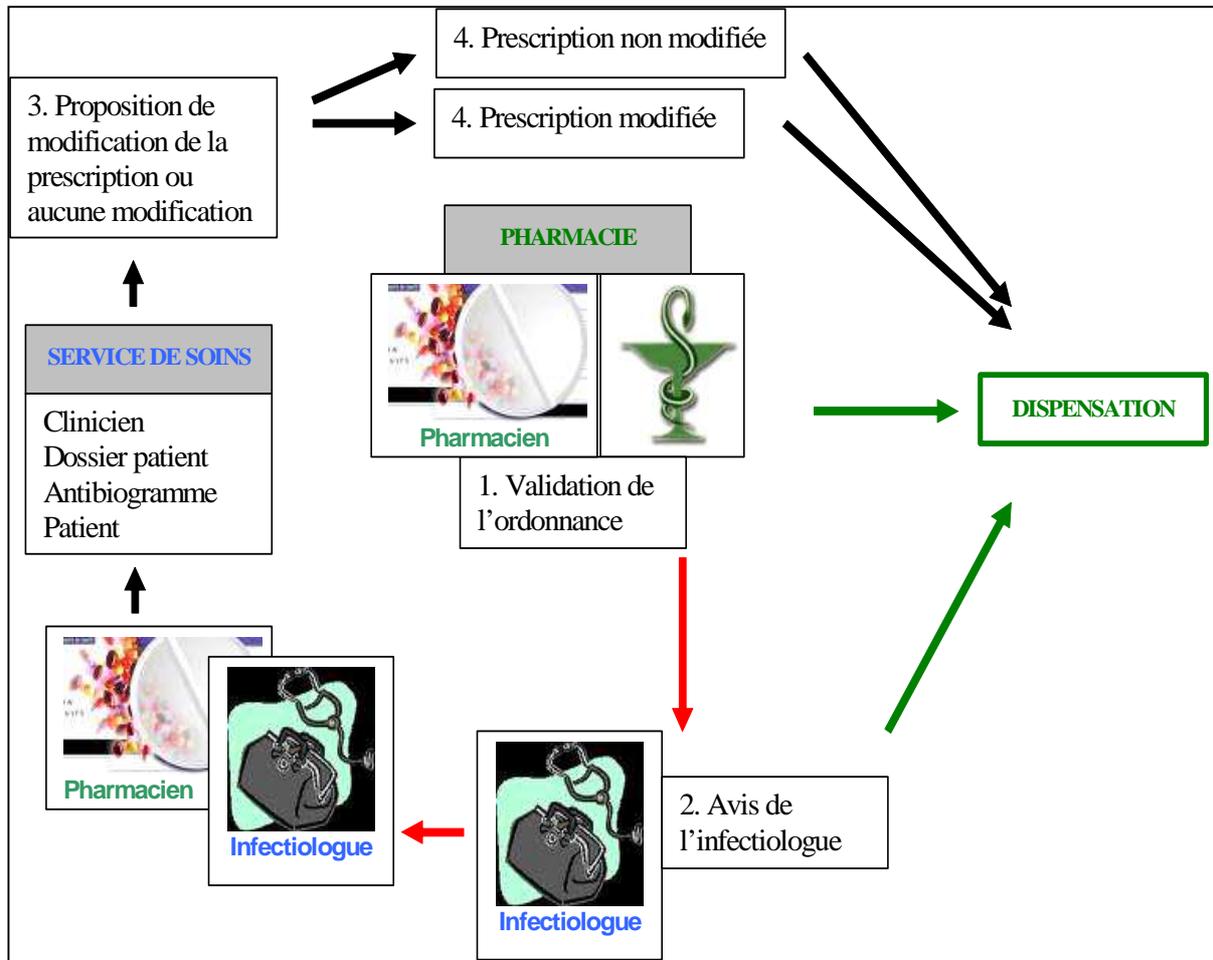


Schéma d'analyse des Ordonnances Nominatives et de Dispensation des ATB

Résumé

L'usage excessif et inapproprié des antibiotiques a été décrit dans le monde entier depuis 25ans, tant en ville qu'à l'hôpital. En plus des effets délétères sur les patients l'utilisation abusive des antibiotiques contribue à l'émergence de résistances bactériennes et à l'augmentation des dépenses hospitalières. Dans les années 1990 plusieurs organisations du monde de la santé ont publié des plans et des recommandations visant à contrôler les consommations en antibiotiques afin de limiter la pression de sélection sur les bactéries et d'en diminuer les coûts. Au CHU de Nancy une politique de bon usage des antibiotiques a été instaurée au milieu des années 1990 puis renforcée en 2006, avec une réorganisation complète du mode prescription et de la délivrance des antibiotiques dans tout l'établissement. Une équipe opérationnelle en infectiologie (EOI) composée d'un infectiologue et d'un pharmacien est intervenue dans une partie des services afin d'améliorer la qualité des prescription. Pour évaluer l'impact de l'intervention de l'EOI sur les consommations antibiotique et les coûts qui en découlent, une étude contrôlée en cluster avant/ après a été réalisée .Nous avons comparé les consommations globale et par classes antibiotiques ainsi que les coûts « avant » et « après » dans 2 groupes (contrôle et intervention).Les résultats ont montré qu'après l'intervention de l'EIO les consommations globales avaient diminué de 34% dans le groupe intervention et de 3% dans le groupe contrôle ($P=0,003$). Pour une même activité, la réduction du coût était 14 fois plus élevée dans le groupe intervention .Nous pouvons donc avancer que l'intervention d'une EOI constitue un moyen efficace pour réduire la consommation hospitalière en antibiotiques et les coûts qui en découlent.

Mots Clés: antibiotique, politique bon usage antibiotique, équipe multidisciplinaire, essai contrôlé cluster, coût

Summary

Overuse and inappropriate use of antibiotics has been described worldwide for about 25 years, in both community and hospital settings. In addition to its deleterious effect on patients, antibiotic misuse can lead to the emergence of bacterial resistance and increased the cost of hospitalization. Indeed, during the 1990s several organizations published plans to control the costs of antibiotics and limit selective pressure on microorganisms through surveillance and interventions promoting rational use. An antimicrobial policy has been implemented at the University Hospitals of Nancy since the mid-1990s. This antibiotic policy was therefore reinforced the beginning of 2006, changes included complete reorganization of the methods of prescribing and delivering antibiotics in all wards of the University hospitals of Nancy. In addition, an Operational Multidisciplinary Antibiotic Team (OMAT) including an infectious disease physician and a clinical pharmacist was established in some wards. To evaluate the effectiveness of this OMAT, in reducing the hospital antimicrobial consumption and costs a cluster controlled 'before-after' study was performed. We compared consumption of antibiotics overall and by therapeutic class and cost savings between 'before' and 'after' in both groups (control and intervention). The results of this study have shown that overall consumption of antibiotics decreased after implementation of the OMAT by 34% in the intervention group and by 3% in the control group ($p = 0.003$). For the same activity, the total cost savings were 14-fold higher in the intervention group. Establishment of an operational multidisciplinary team may be an effective way to reduce hospital antibiotic use and cost.

Keys-Words: antibiotic, antibiotic use Policy, cluster controlled trial, consumption, cost savings, stewardship