

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 30 mai 2012
Par Mme MOREAU ep. LOEUILLET Fanny**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h : étude prospective au CHRU de
Lille**

Membres du jury :

Président :

Mr le Professeur Pascal ODOU

Professeur des universités en pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie clinique
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille 2
Pharmacien praticien hospitalier, Chef de service, institut de pharmacie
Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Directeur de mémoire :

Mme le Docteur Angélique LEROY

Pharmacien praticien hospitalier, institut de pharmacie
Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Assesseurs :

Mme le Professeur Karine FAURE

Professeur des universités en Maladies Infectieuses et Tropicales
Faculté de médecine Henri Warembourg, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, service des maladies infectieuses
Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Mr le Professeur Benoit GUERY

Professeur des universités en Maladies Infectieuses et Tropicales
Faculté de médecine Henri Warembourg, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Chef de service des maladies infectieuses
Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 30 mai 2012
Par Mme MOREAU ep. LOEUILLET Fanny**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h : étude prospective au CHRU de
Lille**

Membres du jury :

Président :

Mr le Professeur Pascal ODOU

Professeur des universités en pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie clinique
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille 2
Pharmacien praticien hospitalier, Chef de service, institut de pharmacie
Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Directeur de mémoire :

Mme le Docteur Angélique LEROY

Pharmacien praticien hospitalier, institut de pharmacie
Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Assesseurs :

Mme le Professeur Karine FAURE

Professeur des universités en Maladies Infectieuses et Tropicales
Faculté de médecine Henri Warembourg, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, service des maladies infectieuses
Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Mr le Professeur Benoit GUERY

Professeur des universités en Maladies Infectieuses et Tropicales
Faculté de médecine Henri Warembourg, Université de Lille 2
Praticien hospitalier, Chef de service des maladies infectieuses
Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03 20 96 40 40 - 📠 03 20 96 43 64

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique – Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale – Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Table des matières

1	INTRODUCTION	18
2	PREMIERE PARTIE	20
I.	Contexte réglementaire	21
A	Conditions générales de dispensation.....	21
B	Organisation pour la préservation de l'efficacité des antibiotiques	21
B.1	Comité de lutte contre les infections nosocomiales CLIN	21
B.2	Activités de lutte contre les infections nosocomiales et mesures des résistances	22
B.3	Commission des antibiotiques	22
B.4	Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques	23
C	Bon usage- Actions nationales et européennes	23
C.1	L'accord cadre national.....	24
C.2	Plans nationaux des antibiotiques	24
C.3	Recommandation du conseil de l'union européenne 2001	25
II.	Promouvoir le bon usage des antibiotiques	26
A	Qu'est ce que le mésusage des antibiotiques ?	26
A.1	Mésusage clinique	26
A.2	Mésusage bactériologique.....	28
A.2.1	Pression de sélection	28
A.2.2	Résistance	28
A.3	Mésusage pharmacologique.....	30
B	Qu'est ce que le bon usage ?.....	31
B.1	Contrôler le circuit de l'antibiothérapie à l'hôpital.....	31
B.1.1	Encadrement de la prescription.....	32
B.1.2	Elaboration de référentiels	33
B.2	Paramètres pharmacologiques	33
B.2.1	PK/PD	33
B.2.2	Rythme d'administration.....	35
B.2.3	Relais per os	35
B.3	Prévenir les résistances et les infections nosocomiales	36
B.3.1	Les réseaux	36

B.3.2	Enquête de prévalence	37
B.3.3	Indicateurs	37
B.3.4	Moyens pratiques.....	39
B.3.5	Certification HAS V2010	40
III.	Réévaluation de l'antibiothérapie	41
A	Quoi ?.....	41
A.1	Prescription, fonction des résultats microbiologiques	41
A.2	Posologie : PK/PD	41
A.3	Voie d'administration	41
A.4	Durée de prescription	42
B	Apports.....	42
B.1	Pour le patient	42
B.1.1	Mortalité	42
B.1.2	Améliorer la prise en charge	43
B.2	Microbiologie	43
B.2.1	Diminution de l'émergence des résistances.....	44
B.3	Facteurs médico-économiques.....	44
C	Acteurs de la réévaluation de l'antibiothérapie	45
C.1	Cliniciens	45
C.1.1	Infectiologue	45
C.1.2	Autres cliniciens.....	46
C.2	Microbiologiste.....	46
C.3	Pharmacien	47
C.3.1	Ordonnance restrictive.....	47
C.3.2	Analyse de l'ordonnance avec microbiologie et indications AMM48	
C.3.3	Rôle dans l'administration.....	48
3	DEUXIEME PARTIE	50
I.	Matériel et méthode	51
A	Les services	51
B	Type d'étude	51
C	Critères d'inclusions et d'exclusions.....	51
D	Mode de recueil des données	51
E	Analyse des données	52
II.	Résultats.....	53
A	Description de la population	53

A.1	Répartition des patients	53
A.1.1	Selon le service	53
A.1.2	Selon l'âge	54
A.1.3	Selon la fonction rénale.....	55
A.1.4	Allergies	55
A.2	Répartition des patients par diagnostics initiaux et finaux	56
B	La réévaluation.....	57
B.1	Détail de la non-réévaluation	57
B.2	Délai de réévaluation.....	57
B.3	Origine de la réévaluation.....	58
B.3.1	Clinique	59
B.3.2	Antibiogramme	59
B.3.1	Conséquence de la réévaluation.....	60
B.4	Adéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées	60
B.5	Analyse des relais IV/VO	63
B.6	Posologies	64
B.7	Taux de désescalade en fonction des infections	64
B.7.1	Infections pulmonaires	64
B.7.2	Infections urinaires	65
B.7.3	Bactériémies	65
4	TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	66
I.	Résultat de l'étude	67
II.	La réévaluation à 48-72h et après ?	69
5	CONCLUSION	73
6	BIBLIOGRAPHIE	76
7	ANNEXES.....	87

Liste des tableaux

Tableau I : Facteurs prédicateurs d'efficacité en fonction de la famille d'antibiotique : notion de PK/PD selon le diaporama de Manuel Etienne. _____	34
Tableau II : Répartition des points attribués par item pour l'ICATB _____	38
Tableau III : Détail des éléments de preuve pour l'attribution des points de l'ICATB _____	38
Tableau IV : Adéquation ou inadéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées en Gériatrie _____	61
Tableau V : Adéquation ou inadéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées en Maladies Infectieuses _____	62
Tableau VI : Adéquation ou inadéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées en Réanimation chirurgicale _____	63
Tableau VII : Adéquation et inadéquation des antibiothérapies de pneumopathies _____	64
Tableau VIII : Adéquation et inadéquation des antibiothérapies de pyélonéphrites _____	65
Tableau IX : Adéquation et inadéquation des antibiothérapies de bactériémies _____	65
Tableau X : Taux de mortalité en fonction de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale (102) _____	69

Liste des graphiques

Graphe 1 : Représentation graphique de la CMI, CPM et de la fenêtre de sélection des mutants (d'après le diaporama PL Toutain UMR 181 Physiopathologie et toxicologie expérimentales) _____	28
Graphe 2 : Evolution de l'incidence des cas de prélèvements positifs à visée diagnostique à SARM et EBLSE de 2005 à 2010 pour 1000 journées d'hospitalisation (données rapport BMR 2010 CLIN Paris Nord) _____	29
Graphe 3 : Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France au 16 janvier 2012 données INVS, Raisin _____	29
Graphe 4 : Représentation graphique des notions de CMI, ASC/CMI, t>CMI _____	33
Graphe 5 : Répartition des patients par service _____	53
Graphe 6: Répartition des patients par classe d'âge et par service _____	54
Graphe 7: Répartition des patients par niveau d'insuffisance rénale _____	55
Graphe 8: Répartition des diagnostics initiaux et finaux en valeurs absolues _____	56
Graphe 9: Répartition des délais de réévaluation _____	57
Graphe 10: Répartition des prescriptions par type de réévaluation _____	58
Graphe 11: Répartition des résultats des prélèvements microbiologiques lors des réévaluations cliniques _____	59
Graphe 12: Répartition par sous type de réévaluation _____	60
Graphe 13: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées _____	60
Graphe 14: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées en Gériatrie _____	61
Graphe 15: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées en Maladies Infectieuses _____	62
Graphe 16: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées en Réanimation chirurgicale _____	63

Liste des annexes

Annexe 1 : Critère 8h du CHRU de Lille _____	87
Annexe 2: Fiche de recueil _____	91

Remerciements

Monsieur le Professeur Pascal ODOU

Pour me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger
mon travail

Pour m'avoir fait découvrir la pharmacie clinique
Pour votre implication auprès des internes de pharmacie hospitalière
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect

Madame le Professeur Karine FAURE

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et d'avoir accepté
de le juger

Pour votre disponibilité et votre gentillesse
Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect

Monsieur le professeur Benoit GUERY

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et d'avoir accepté
de le juger

Pour m'avoir accueilli dans votre service des Maladies infectieuses pour
découvrir l'aspect clinique qui manquait à ma formation
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect

Madame le docteur Angélique LEROY

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et de l'encadrer.

Pour ta confiance et ta disponibilité
Pour m'avoir fait découvrir et aimer le monde de l'infectiologie
J'ai énormément appris à tes côtés
Un immense merci

Un immense merci...

A Fred

Pour ton amour, ton soutien et ta confiance en moi
Pour tous ces merveilleux moments passés et futurs
Et non tu n'auras pas ton vélo !

A Maman et Michel

Tu es la plus formidable des mamans et un véritable modèle pour moi
Michel pour ton soutien « paternel » sans faille et ta gentillesse

A Grand-mère

Tu es la plus formidable des grands-mères

A mon frère Cyril

Pour tous ces moments de chamaillerie et de bonheur

A Pauline

Qui aurait dit qu'un stage au CHRU permettrait de développer une telle amitié
Pas de rebus (désolé trop compliqué) mais juste merci pour ton amitié si précieuse
pour moi

A Clémence

Pour ton amitié fidèle qui est si précieuse pour moi
Pour avoir toujours été là dans les bons et mauvais moments

A Claire, Flu, Gilles, Sayah, Alice, Alexis, Céline, Mathieu

Pour tous ces merveilleux moments passés ensemble : vacances, soirées inoubliables
Et pour tous les moments à venir

A mes amis

Pour votre soutien et tous les moments de joie

A tous mes co-internes

Avec qui j'ai passé quatre années formidables

Aux différents bureaux de l'AIPBL

Pour tous les bons moments passés
Pour cette organisation de l'AG de Lille mémorable

A tous ceux présents ce jour

Je remercie également toutes les équipes du CHRU de Lille secteur TAA et antibiotiques, secteur commande, l'équipe de stérilisation de Valenciennes et les équipes de médicaments et de DMS de Lens pour votre accueil, votre gentillesse et tous les bons moments passés avec vous.

1 INTRODUCTION

C'est en 1928 qu'Alexander Fleming découvre la pénicilline. Découverte incroyable pour l'époque et pourtant un nouveau fléau, la résistance bactérienne, apparaît déjà en 1940.

Voilà maintenant 11 ans que la campagne télévisée 'les antibiotiques c'est pas automatique' marque l'esprit de tous. Le bon usage des antibiotiques fait partie d'une des priorités nationales d'autant plus que la France se voit être l'un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques de l'Europe (moyenne de consommation à 29.6DDJ/1000jh nettement supérieure à la moyenne européenne de 21.3 DDJ/1000jh selon le rapport de l'AFSSAPS de juin 2011) (DDJ = posologie de référence pour un adulte de 70 kg) (1). Depuis 10 ans, le ministère de la Santé met en place des actions par l'intermédiaire de campagnes de sensibilisation des prescripteurs et des patients pour une rationalisation de l'utilisation des antibiotiques. Grâce à ces actions, on a pu noter, de 1999 à 2009, une baisse de 16% de la consommation d'antibiotiques en dose définie journalière mais depuis 2005 une légère tendance à la hausse s'observe. L'effort doit être poursuivi. En 2009, 157 millions d'antibiotiques ont été vendus : 87% en ville et 20% à l'hôpital. La consommation des antibiotiques n'est pas homogène : on note une consommation plus importante en fonction de l'âge, chez les femmes actives et dans le Nord de la France (>32 DDJ pour une moyenne nationale à 29.6 DDJ/1000jh).

Le suivi attentif des consommations et des résistances bactériennes est ainsi primordial tout comme une modification des pratiques de prescriptions qui ne se veulent plus quantitatives mais qualitatives pour conserver le capital de ces médicaments irremplaçables face à des bactéries de plus en plus résistantes. Ce suivi est d'autant plus important que l'innovation thérapeutique reste modeste pendant que le marché des génériques explose(1).

Améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de santé est devenu un impératif ! Les plans nationaux, les recommandations des sociétés savantes, le suivi d'indicateurs de consommation ou de bon usage permettent d'encadrer et d'améliorer la prescription antibiotique. C'est au cœur de ce processus d'amélioration que se place la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h. Cette réévaluation permet la révision de la posologie, de la durée de traitement et de la voie d'administration en fonction des résultats microbiologiques. Actuellement en France, le taux de réévaluation des prescriptions antibiotiques est d'environ 30-50%. Une amélioration des pratiques est donc nécessaire.

Ainsi, une étude prospective a été conduite au CHRU de Lille pour réaliser un état des lieux de la réévaluation de l'antibiothérapie au sein de 2 services de médecine et d'un service de réanimation.

2 PREMIERE PARTIE

I. Contexte réglementaire

A Conditions générales de dispensation

La dispensation de produits pharmaceutiques ne peut s'envisager qu'avec une prescription médicale rédigée avec la dénomination du médicament ou en dénomination commune internationale (décret 2002-1216 du 30/09/2002), avec la posologie, la durée de traitement et signée par le prescripteur (Art R5194 du CSP).

En plus de la mission de dispensation pharmaceutique, l'équipe pharmaceutique doit promouvoir et évaluer le bon usage, doit mener des actions dont le but est de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins selon l'article L5126-5 du Code de la Santé Publique.

Selon le premier article de l'Arrêté du 6 avril 2011, « La prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes » dont l'objectif ultime est de sécuriser l'utilisation du médicament mais aussi en faire une utilisation appropriée et efficiente chez le patient hospitalisé. Le bon usage de l'antibiothérapie entre tout à fait dans ce concept de prise en charge médicamenteuse.

B Organisation pour la préservation de l'efficacité des antibiotiques

B.1 Comité de lutte contre les infections nosocomiales CLIN

Le décret n°99-1034 du 6 décembre 1999 impose la mise en place d'une commission de lutte contre les infections nosocomiales avec suivi et prévention des résistances bactériennes au sein de chaque établissement de santé. Une équipe opérationnelle d'hygiène est constituée. Les actions principales de ce comité sont la mise en place des recommandations d'hygiène, la surveillance et la lutte contre les infections nosocomiales, la mise en place et le suivi d'indicateurs des facteurs de risque d'infection nosocomiale(2).

La circulaire DGS/DHOS/E2 – N° 645 du 29 décembre 2000, relative à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé fixe quant à elle les actions prioritaires à mettre en place : mesures de prévention et de surveillance des infections nosocomiales et formation du personnel(3).

Les arrêtés du 3 août 1992 et du 19 octobre 1995 relatifs à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales imposent la mise en place de centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales dans les centres hospitalo-universitaires(4) coordonnant les actions des CLIN de la région.

B.2 Activités de lutte contre les infections nosocomiales et mesures des résistances

Selon l'article R. 6111-1 du Code de la santé publique, modifié le 12 novembre 2010 par le décret n°2010-1408, chaque établissement de santé doit organiser en son sein la lutte contre les infections nosocomiales, y compris la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques et élaborer un programme annuel d'actions tendant à assurer "le bon usage des antibiotiques". Un bilan des actions de lutte contre les infections nosocomiales est effectué par l'équipe opérationnelle d'hygiène. L'Arrêté du 5 mai 2008 impose le modèle du bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé. Ce bilan inclut les items pour calculer un indicateur reflétant la politique antibiotique « ICATB » et donne le détail du calcul de l'indicateur.

L'arrêté du 7 novembre 2006 crée un groupe de travail pour la surveillance et le suivi des prescriptions d'antibiotiques.

Une politique de bon usage des médicaments avec un programme d'action avec indicateurs de suivi doit être mise en place dans les établissements de santé (décrets n°2010-1029 du 30 août 2010).

La circulaire DHOS/E2/DGS/RI n° 2009-272 du 26 août 2009 est relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013.

B.3 Commission des antibiotiques

La loi HPST parue au JO du 22 juillet 2009 crée les commissions qualité et sécurité des soins (CQSS) qui pilotent la politique de qualité et de sécurité des soins d'un établissement. De cette commission émanent des sous-commissions telles la COMEDIMS ou encore CAI.

La circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5A n°272 du 2 mai 2002 vise à proposer des axes d'orientation au bon usage des antibiotiques pour les établissements de santé. Elle propose la création d'une commission des antibiotiques et la désignation de médecins référents en antibiothérapie pour aider les prescripteurs dans leur conduite d'antibiothérapie. La commission des antibiotiques aura pour composition des praticiens représentant les spécialités les plus consommatrices d'antibiotiques (telles que les maladies infectieuses, la pédiatrie et l'hématologie), un pharmacien, un microbiologiste et un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène. Cette commission aura pour but de promouvoir le bon usage des antibiotiques et de coordonner les actions à mettre en œuvre : diffusion des recommandations locales, actions d'évaluation, audits, mise en place d'une dispensation contrôlée d'une liste définie d'antibiotiques. Cette dispensation contrôlée concerne notamment le renouvellement des prescriptions nominatives d'antibiotiques qui devra être justifiée à 48-72h et à 7-10jours. Le pharmacien aura à sa disposition les données cliniques

(par le biais de la prescription nominative) et les données microbiologiques pour permettre une dispensation optimale. La collaboration praticien/microbiologiste/pharmacien aura pour but de rationaliser les antibiothérapies en limitant l'utilisation des antibiotiques large spectre, en optimisant la durée de l'antibiothérapie en fonction des recommandations et en promouvant les désescalades ou le relais par voie orale quand la pathologie le permet. Enfin, une action de surveillance par la mise en place d'indicateurs de suivi (le suivi des consommations en DDJ) ou d'audits de pratique lui est attribuée(5).

Le contrat de bon usage préconise quant à lui la nomination d'un correspondant en antibiotiques qui sera donc le référent officiel qui peut être sollicité par les services pour la mise en place d'antibiothérapie

La Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 diffuse un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.

B.4 Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques

Un comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques est créé par l'arrêté du 29 mars 2002(6). Il propose des éléments d'orientation et de décision sur la stratégie de la lutte contre l'antibiorésistance. Il est consulté pour définir les objectifs du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Il évalue l'état d'avancement du plan national et l'impact de ce plan. L'arrêté du 19 décembre 2006 modifie quantitativement la composition de ce comité(7).

L'arrêté du 23 septembre 2003 porte création du comité de pilotage restreint et des groupes de réflexion du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. L'arrêté du 5 mai 2008 et l'arrêté du 23 septembre arrêtent la création d'un comité de pilotage restreint pour assurer le suivi du plan national(8).

C Bon usage- Actions nationales et européennes

Préserver l'efficacité des antibiotiques, faire de la résistance aux antibiotiques un des objectifs des plans nationaux de santé publique, voilà les objectifs énoncés dans la loi du 9 août 2004.

C.1 L'accord cadre national

La circulaire du 9 mars 2006 est 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. L'établissement doit mettre en place des protocoles de bon usage des antibiotiques, calculer le nombre de DDJ/1000 journées d'hospitalisation et peut mettre en place un autre indicateur qui lui semble pertinent. Les établissements se verront reverser un intéressement à hauteur de 50% des dépenses évitées concernant les prescriptions de sortie et les consultations externes.

C.2 Plans nationaux des antibiotiques

Plan national de 2001-2005(9) : « Les antibiotiques c'est pas automatique »

- Améliorer l'information : sensibiliser les prescripteurs et les patients sur l'indication d'une antibiothérapie
- Diffuser des outils pour aider les professionnels : des référentiels
- Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : création d'un comité d'antibiotiques, diffusion de référentiels, désignation d'un médecin référent antibiothérapie, prescription et dispensation nominative de tout ou partie des antibiotiques.
- Améliorer les échanges d'informations entre la ville et l'hôpital : centre conseil de prescription antibiotique en ville.
- Renforcer les actions de formation : intégrer le bon usage dans la formation médicale continue
- Améliorer la surveillance des consommations et des résistances : renforcement du programme RAISIN et des comités nationaux de références.
- Améliorer la coordination nationale des actions : mise en place du comité national de suivi de plan

Plan 2007-2010(10)

Le plan 2007-2010 reprend les axes du précédent plan sachant que les objectifs concernant la formation et l'information des professionnels de santé n'ont pas été atteints. Les axes sont les suivants :

- Pratiques médicales : formation initiale, formation médicale continue
- Actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance
- Intégration de la politique antibiotique dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux
- Spécificités de la déclinaison du plan antibiotiques dans les établissements de santé

- Mise en place du système d'information du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques
- Communication et valorisation des actions et des résultats obtenus pour préserver l'efficacité des antibiotiques
- Recherche

Plan 2011-2016 « les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts » propose 3 axes d'amélioration (11) :

- Amélioration de la prise en charge des patients : diffusion de référentiels, nomination de référents en antibiothérapie, ICATB, formation des professionnels de santé par l'intermédiaire de la formation médicale continue et sensibilisation de la population.
- Mesures visant à préserver l'efficacité des antibiotiques : surveillance de la consommation et de la résistance, réduction de la pression de sélection, contrôle de la diffusion des résistances, encadrement de la prescription des antibiotiques (prescription nominative et diffusion d'une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée).

Dans la région, l'ARMEDA est une association régionale pour le bon usage des anti-infectieux qui promeut le bon usage en organisant des journées de formation et des études ciblées (bactériémies en 2010).

- Recherche fondamentale, appliquée ou médico-sociale : recherche sur les résistances et sur l'efficacité des antibiotiques, recherche de nouvelles molécules.

Devant le manque de développement de nouveaux anti-infectieux, ces 3 plans successifs visent à contrôler l'émergence des résistances bactériennes par la mise en place d'informations que ce soit aux patients ou aux professionnels de santé (formation médicale continue, établissement de référentiels), par la mise en place d'une dispensation pharmaceutique nominative et contrôlée et par le suivi de l'épidémiologie bactérienne.

C.3 [Recommandation du conseil de l'union européenne 2001](#)

La politique développée en France correspond à la recommandation du Conseil de l'Union européenne qui invitait les États membres à renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de l'utilisation des antibiotiques tant au niveau national qu'au niveau européen. L'importance de mettre en place ces recommandations a été rappelée dans les conclusions adoptées par le Conseil de l'Union Européenne en juin 2008.

II. Promouvoir le bon usage des antibiotiques

A Qu'est ce que le mésusage des antibiotiques ?

L'utilisation parcimonieuse des antibiotiques n'est pas l'adage de la France. A l'hôpital, en 2009, 4 patients sur 10 hospitalisés ont reçu une antibiothérapie (en ville : 30 patients sur 1000) ce qui fait de la France un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques d'Europe (1).

Les prescriptions antibiotiques consacrées au traitement des infections bactériennes répondent à 3 situations :

- Traitement probabiliste : traitement de première intention pour une suspicion d'infection bactérienne non encore documentée, en cours de documentation ou sans résultats microbiologiques.
- Traitement documenté : Infection documentée par un résultat microbiologique
- Antibioprophylaxie avant acte médical ou éviction des récidives.

Le caractère d'urgence, le caractère faussement rassurant d'une prescription large spectre pour 'tout couvrir' sur une durée longue 'pour être sûr', la considération de l'intérêt individuel sans tenir compte de l'intérêt collectif, la multiplicité des prescripteurs, la non-connaissance de l'écologie bactérienne locale, la méconnaissance des antibiotiques (pharmacologie, pharmacodynamie...), la méconnaissance des référentiels, le manque de réévaluation de chaque antibiothérapie, la pression de l'industrie pharmaceutique, la banalisation de prescription sont autant d'arguments qui font qu'il existe un réel mésusage des antibiotiques(12).

A.1 Mésusage clinique

Une antibiothérapie ne peut agir sur une pathologie que si elle est d'origine bactérienne. Or bon nombre de prescriptions d'antibiothérapie seraient plutôt anxiolytiques, à la fois pour le patient et le prescripteur, mais, en aucun cas, un traitement pertinent. Dans la littérature, on retrouve entre 30 et 50 % de prescriptions inappropriées (non-adéquation de l'antibiothérapie aux bactéries par exemple) ou non-nécessaires (infections virales par exemple)(13)(14)(15).

Selon C. Pulcini et coll., 64% des antibiothérapies initiées à l'hôpital sont inappropriées : 34% dues à un mauvais diagnostic et 30% antibiothérapies inadaptées(16). Selon A. Erbay et coll. ce taux s'élève à 47.3% en soins intensifs : durée inappropriée, choix de la molécule inapproprié, posologie trop faible(14).

La caractéristique majeure d'un antibiotique est son spectre : chaque antibiotique est actif sur un pool de bactéries sensibles. Plus le spectre de l'antibiotique est large plus le nombre de bactéries résistantes est restreint. Certains antibiotiques dits à large spectre sont largement utilisés car ils sont rassurants pour les prescripteurs notamment en cas de traitement probabiliste où la bactérie traitée n'est donc pas encore connue. C'est le cas des bêta-lactamines comme l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, la pipéracilline/tazobactam, les carbapénèmes(17)(18).

A la différence des autres classes de médicaments, les antibiotiques n'ont pas une activité pérenne dans le temps. En effet, par définition, un antibiotique est un agent luttant contre des bactéries vivantes susceptibles de s'adapter à leur environnement pour survivre, y compris un environnement défavorable chargé en antibiotiques (12). Les antibiotiques sont dits bactéricides si leur mécanisme d'action permet de tuer la bactérie tandis qu'ils sont dits bactériostatiques si leur mécanisme d'action vise à ralentir la croissance bactérienne mais ne détruit pas la bactérie. Si l'inoculum est important au niveau du site infectieux, l'utilisation d'antibiotiques bactéricides et même l'association de 2 antibiotiques bactéricides est nécessaire pour diminuer la taille de l'inoculum et ainsi éviter les phénomènes de résistance. Concernant *Pseudomonas aeruginosa*, l'utilisation récente de bêta-lactamines ou de fluoroquinolones est un facteur de risque de développement d'infection nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* producteur de métallo bêta-lactamases, type de bêta-lactamase qui hydrolyse et donc inactive les bêta-lactamines, y compris les carbapénèmes (19). Concernant les fluoroquinolones, il a été démontré à plusieurs reprises qu'une utilisation systématique de grande ampleur favorise le développement de résistance des germes initialement sensibles (20) et apporte ainsi de grandes craintes quant au traitement des bacilles Gram négatifs(21)(22). Il est ainsi clairement établi que le phénomène de résistance est directement corrélé à la consommation antibiotique (23).

L'une des causes de prescription d'antibiotiques non appropriée identifiée est la prescription par les internes qui sont des praticiens en formation sous la responsabilité de médecins seniors. En effet, dans l'étude française (CHU de Paris) de Dupont et coll. qui évalue la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique, la prescription est jugée inacceptable dans 27% des cas avec pour 24% des cas une prescription réalisée par un interne. Le manque de suivi des recommandations locales est ainsi mis en exergue(24).

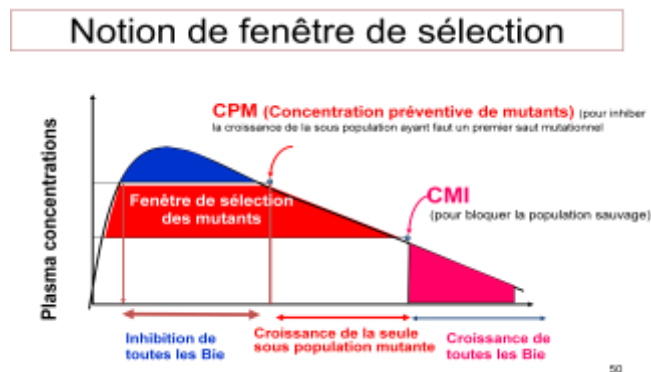
Les infections nosocomiales sont des infections acquises après 48h d'hospitalisation ou 30 jours après un acte chirurgical ou 1 an après la mise en place de dispositifs médicaux implantables. La diffusion des BMR est facilitée à l'hôpital par le manu portage, par la consommation élevée d'antibiotiques large spectre et par la fragilité des patients traités (25).

A.2 Mésusage bactériologique

A.2.1 Pression de sélection

La pression de sélection est un phénomène qui traduit l'évolution d'organismes vivants telles les bactéries soumises à des conditions environnementales défavorables. Ainsi la prescription antibiotique a un enjeu certes individuel mais bien plus encore, un enjeu collectif pour éviter l'émergence de bactéries résistantes. En effet, l'usage des antibiotiques sur une bactérie entraîne une pression de sélection et l'apparition de bactéries résistantes avec le problème de leurs transmissions entre patients hospitalisés(19)(26).

La notion de résistance aux antibiotiques s'explique par les notions bactériologiques que sont la CMI : Concentration Minimale Inhibitrice et la CPM Concentration de Prévention des Mutants résistants. La CMI est la concentration minimum d'antibiotique à obtenir au niveau du site infectieux pour éradiquer une bactérie. La concentration de prévention des mutants est la concentration d'antibiotique à atteindre pour éviter que la bactérie développe des mécanismes de résistance vis-à-vis de l'antibiotique utilisé et donc pour prévenir l'émergence des résistances. L'espace déterminé par la différence entre la CMI et la CPM est appelé fenêtre de sélection des mutants (graphe 1), espace critique où la concentration antibiotique est assez élevée pour éradiquer les souches de bactéries sensibles mais qui exerce une pression de sélection pour l'acquisition de mécanisme de résistance.



Grappe 1 : Représentation graphique de la CMI, CPM et de la fenêtre de sélection des mutants (d'après le diaporama PL Toutain UMR 181 Physiopathologie et toxicologie expérimentales)

A.2.2 Résistance

L'émergence de BMR (BLSE, ERV, SARM...) est devenue un problème majeur de santé publique.

Le phénomène de résistance est corrélé à la consommation antibiotique. Dans une étude de Wener et coll., il est démontré que le facteur de risque de développer

une pathologie à *Klebsiella* BLSE est l'utilisation d'une association bêta-lactamine/inhibiteur de bêta-lactamase ou de fluoroquinolones(26). Or les entérobactéries BLSE résistantes aux C3G sont les résistances les plus craintes actuellement et non plus les SARM (graphe 2) car leur incidence augmente d'année en année. Le traitement de recours est l'utilisation de carbapénèmes, dernière classe d'antibiotiques actifs sur les BLSE.

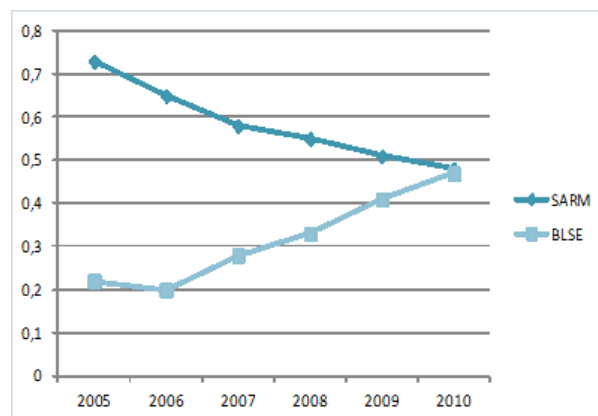


Gráfico 2 : Evolução de l'incidência des cas de prélèvements positifs à visée diagnostique à SARM et EBLSE de 2005 à 2010 pour 1000 journées d'hospitalisation (données rapport BMR 2010 CLIN Paris Nord)

De nouvelles résistances apparaissent depuis quelques années : ce sont les résistances aux carbapénèmes, antibiotiques considérés comme antibiotiques de dernier recours pouvant ainsi conduire à de réelles impasses thérapeutiques. Cette résistance se caractérise par la présence chez les bactéries de carbapénémases qui rendent l'utilisation des carbapénèmes obsolète.

D'après l'INVS, en France, il y eu 6 épisodes en 2009, 28 en 2010 et 109 en 2011 (graphe 3).

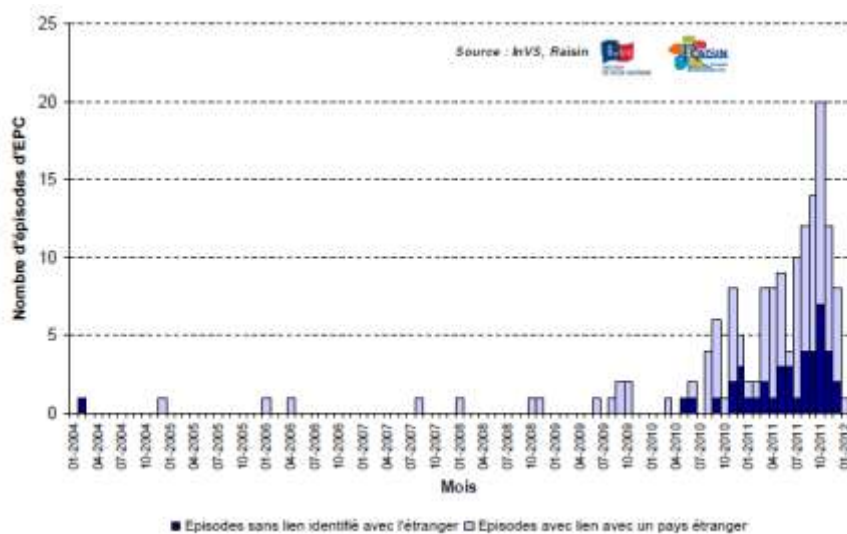


Gráfico 3 : Nombre d'épisódios impliquant des entérobactéries produtoras de carbapenemases en France au 16 janvier 2012 données INVS, Raisin

Les entérobactéries concernées sont *Klebsiella pneumoniae* à 59% suivies par *E.coli* à 22% puis *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Providentia stuartii*, *Klebsiella oxytoca*. Il est à noter que 62% des épisodes nationaux ont eu lieu dans la région Paris-Nord.

Les bactéries BLSE tendent à devenir communautaires(25). Un des facteurs de risque de développer des bactéries BLSE communautaires est l'utilisation d'antibiotiques (pénicilline, C3G, quinolones) ou l'hospitalisation dans les 3 mois précédents(27).

A.3 Mésusage pharmacologique

Les fortes posologies et la longue durée de traitement ont une incidence sur le développement de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* (28) : *Pseudomonas aeruginosa* producteur de métallobêta-lactamases. Voilà la preuve que ce n'est pas dans l'excès que se trouve la solution idéale. Un traitement antibiotique se définit pour le traitement d'une pathologie donnée par le choix certes du meilleur antibiotique possible mais aussi par la détermination de la durée idéale de traitement à posologie et voie d'administration optimales. Un traitement antibiotique sous dosé entraîne une sélection du Pneumocoque résistant à la pénicilline(29). Un traitement trop long est également associé à une augmentation des taux de résistances(30).

L'inadéquation du mode d'administration de l'antibiotique est délétère à la fois pour le patient et pour l'institution. Une durée trop longue de voie parentérale allonge le temps d'hospitalisation et l'inconfort du patient quand la voie orale se révèle aussi efficace et plus simple d'utilisation. Un retard injustifié dans le switch IV /PO entraîne un surcoût non négligeable (18) pour les institutions.

Dans une étude plus généraliste sur le mésusage de la voie intraveineuse, il apparaît que 52% des mésusages de médicaments perfusés sont des antibiotiques. La méconnaissance des biodisponibilités des anti-infectieux oraux et l'anxiété du changement d'un traitement qui fonctionne sont sans doute les causes du retard dans la modification des modalités d'administration(31).

Le bon usage des antibiotiques fait partie des priorités nationales de santé publique. La forte consommation d'antibiotiques, la prévalence des résistances bactériennes et les surcoûts engendrés imposent aux établissements de santé de s'engager dans une démarche d'amélioration de leurs pratiques. Le bon usage des antibiotiques doit permettre d'apporter le meilleur traitement possible au patient et de limiter l'émergence de bactéries résistantes. Il repose sur un effort collectif de l'ensemble des professionnels de santé.

B Qu'est ce que le bon usage ?

Le but du bon usage des antibiotiques est simple : le bon antibiotique pour une pathologie clairement diagnostiquée avec réévaluation clinique et microbiologique nécessaire à 48h sur une durée protocolée à posologie et rythme d'administration optimaux en tenant compte de l'impact individuel et collectif et la maîtrise des résistances bactériennes. Cependant, passer d'une habitude de prescription de masse à une prescription raisonnée est un enjeu de taille. Pour un impact majeur, les sociétés savantes telles que la SPILF (32) et la HAS(33) (mise à jour des recommandations de ANAES de 99) ont édité des recommandations sur le bon usage des antibiotiques.

B.1 Contrôler le circuit de l'antibiothérapie à l'hôpital

Selon les recommandations de la HAS, le bon usage des antibiotiques commence par un circuit contrôlé de la prescription à l'administration facilité par l'informatisation du circuit du médicament, la prescription nominative à durée limitée, la détermination d'une liste d'antibiotiques réservés à certaines indications et dont la dispensation exige des renseignements cliniques, la prescription systématique par un médecin référent en antibiothérapie pour certaines spécialités sensibles(33) (34)

Le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations est défini par le décret n°2005-1023 comme étant un contrat signé entre l'établissement de santé et le directeur de l'agence régionale de la santé et transmis à la caisse d'assurance maladie. « Le contrat a pour objet de déterminer les objectifs en vue d'améliorer et de sécuriser, au sein de l'établissement, le circuit du médicament et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, de garantir leur bon usage, de préciser les actions à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs et d'organiser le cadre de l'évaluation des engagements souscrits dont le respect est pris en compte chaque année pour fixer le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques, et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. ». Parmi les points essentiels de la sécurisation du circuit du médicament se dégage l'informatisation du circuit du médicament (article 3) (35).

B.1.1 Encadrement de la prescription

La première ligne du circuit du médicament est la prescription médicale. Pour faciliter, rationaliser les prescriptions et éviter l'utilisation inappropriée des antibiotiques, il est nécessaire d'encadrer les prescriptions.

La CAI participe pleinement à l'encadrement des prescriptions antibiotiques par l'édition d'une liste des anti-infectieux disponibles dans l'établissement de santé et précise le circuit de dispensation libre ou contrôlée(32).

Pour faciliter la prescription des antibiotiques à diffusion restreinte, des supports spécifiques incluant les indications doivent être accessibles aux prescripteurs(32) . Les ordonnances nominatives restrictives permettent une diminution des consommations et une amélioration de l'adéquation du traitement(15). Le recours à une prescription limitée entraîne une augmentation de la sensibilité des bactéries par exemple celle de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème(36)(37).

Dans l'ère de l'informatique, l'informatisation permet d'obtenir un circuit sécurisé et l'accès à toutes les informations/ interventions de médecins référents(32). L'informatisation des prescriptions joue un rôle primordial dans la maîtrise des consommations car elle est associée à une diminution des consommations des antibiotiques comme le démontre l'étude d'Amadeo et coll.(38). Elle permet également de mettre à disposition des logiciels d'aide à la prescription(33) pour faciliter et restreindre la prescription informatique des prescripteurs. A Salt Lake city a été mis en place un logiciel de prescription incorporant les référentiels, l'écologie bactérienne et proposant des solutions vis-à-vis de la clinique du patient et les données microbiologiques intégrant aussi les allergies, les interactions médicamenteuses et les coûts. Ce logiciel propose des stratégies antibiotiques complètes avec voie administration et posologie. Grâce à lui des réductions de nombre de doses d'anti infectieux, de la durée d'hospitalisation et du coût total de l'hospitalisation ont été observées (39). En Corée, un logiciel de prescription restreignant l'utilisation des C3G bloque les prescriptions antibiotiques tous les 3 jours en incitant le prescripteur à réévaluer son traitement avec un infectiologue. Grâce à cette mesure restrictive une tendance à la décroissance de l'utilisation des C3G et une tendance à la décroissance du nombre de *Klebsiella* BLSE ont été montrées(40).

Les mesures restrictives peuvent cependant entraîner des déviations notamment le mésusage des antibiotiques dont la dispensation n'est pas restreinte(41). Des mesures restrictives d'utilisation des C3G et du ceftazidime ont conduit à une diminution de 80 % de l'utilisation des céphalosporines mais une augmentation de 140% de l'utilisation des carbapénèmes avec une augmentation de 69% de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème. C'est pourquoi des mesures d'information et de formation doivent également être entreprises : prise d'avis auprès d'un infectiologue par exemple(36).

Il est primordial d'encadrer la prescription antibiotique par stratégie ou protocole de prise en charge et non par molécule ou germe pathogène.

B.1.2 Elaboration de référentiels

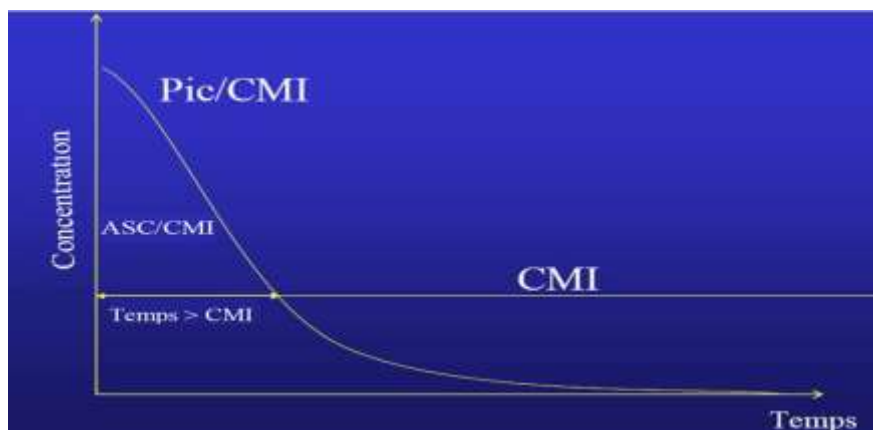
La prescription anti-infectieuse n'est pas innée pour tous et pourtant elle se doit d'être la plus raisonnée possible car elle concerne les patients de toutes spécialités médicales. Pour un bon usage et une prescription facilitée, la rédaction et la mise à disposition de référentiels de bon usage des antibiotiques avec les indications et les posologies sont indispensables (33). Ils se basent sur les recommandations nationales ou internationales, les avis d'experts et sont validés en CAI. Une diffusion des référentiels ne suffit pas à modifier les pratiques (42). La publication doit s'accompagner d'interventions pour présenter des résultats comme par exemple des audits cliniques (32) ou encore d'interventions auprès des cliniciens (43)(13)(44).

L'adéquation de l'antibiothérapie avec les référentiels locaux permet une décroissance du taux de mortalité (45), un délai de mise en place de l'antibiothérapie plus court (46) et de ne pas augmenter les résistances bactériennes(47).

B.2 Paramètres pharmacologiques

B.2.1 PK/PD

Le PK/PD est un concept d'efficacité des antibiotiques qui se base sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antibiotiques. Les paramètres étudiés se basent sur la CMI du germe et les aires sous la courbe des concentrations d'antibiotiques administrés ou le temps de présence de l'antibiotique dans l'organisme à des taux supérieurs à la CMI (graphe 4). Ainsi en fonction des caractéristiques des antibiotiques : temps dépendant ou concentration dépendant, les paramètres étudiés seront différents.



Graph 4 : Représentation graphique des notions de CMI, ASC/CMI, t>CMI

Pour les bêta-lactamines, antibiotiques temps dépendant, $t > CMI$ sera déterminant pour l'efficacité tandis que pour les autres antibiotiques, on préférera AUC/ CMI et même C_{max} / CMI pour les antibiotiques concentration dépendant : aminosides (tableau I).

Famille antibiotique	Type de bactéricidie	Prédicteur d'efficacité
aminosides	Concentration dépendant	AUC/CMI et C_{max} / CMI
fluoroquinolones		
daptomycine		
métronidazole		
télithromycine		
bêta-lactamines	Temps dépendant	$t > CMI$
glycopeptides	Temps dépendant	AUC/CMI
clindamycine		
macrolides		
linezolid		
tetracyclines		

Tableau I : Facteurs prédictifs d'efficacité en fonction de la famille d'antibiotique : notion de PK/PD selon le diaporama de Manuel Etienne.

En fonction de ces paramètres et en fonction du germe seront recommandées des posologies optimales. Dans une étude de Craig et coll.(48), il est montré qu'une posologie adéquate aboutissant à un ratio 24h AUC/CMI >100 pour la ciprofloxacine en monothérapie sur *Pseudomonas aeruginosa* était un facteur statistiquement significatif pour éviter l'apparition de résistance. À l'heure de la préservation de l'efficacité des antibiotiques et des bactéries multi résistantes, le modèle PK/PD permet de définir des posologies idéales (dose et rythme d'administration) recherchées pour un traitement optimal du patient notamment dans les infections graves à bactéries multi résistantes. Ainsi, il a été démontré que 500 mg de doripénème injectés toutes les 8h sur une durée de perfusion de 4h atteignait les objectifs de $T > 35\% CMI$ pour les CMI de bactéries allant jusque $4\mu g/ml$ (49). Des doses de 1g dans les mêmes conditions de perfusion sont actives sur des bactéries présentant une CMI de $8\mu g/ml$ (50). Grâce à la modélisation PK/PD il est ainsi possible de déterminer les posologies optimales de l'antibiothérapie.

Mais le modèle PK/PD ne suffit pas à lui seul. En effet, il est important de tenir compte des facteurs de risque du patient tels que l'obésité ou l'insuffisance rénale qui obligent également à une adaptation des posologies.

B.2.2 Rythme d'administration

Le rythme d'administration fait partie intégrante des règles de bon usage. Selon les caractéristiques PK/PD des antibiotiques, les rythmes d'administration ne seront pas les mêmes. Ainsi le rythme de perfusion de la pipéracilline-tazobactam, antibiotique temps dépendant, sur des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients critiques présente une efficacité sur la mortalité et la durée de séjour à l'hôpital. En effet, une perfusion prolongée de 4h toutes les 8h permet de diminuer la mortalité des infections à *Pseudomonas aeruginosa* et la durée de séjour comparée à une perfusion à posologie identique de 30 min toutes les 6 à 8h(51).

Le concept de la perfusion continue pour obtenir des concentrations d'antibiotiques optimales vis à vis du germe et du site infecté a été objectivé. C'est le cas du ceftazidime. La perfusion continue de ceftazidime(52) est plus efficace que la perfusion intermittente pour le traitement de la septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le concept de la dose unique journalière pour les aminosides a fait ses preuves. En effet, la dose unique journalière permet une meilleure efficacité clinique, et tend à diminuer la néphrotoxicité (53).

Il est ainsi important de définir pour chaque antibiotique le meilleur rythme d'administration possible selon ses paramètres.

B.2.3 Relais per os

Le bon usage prend en compte aussi la voie d'administration des antibiotiques. Pourquoi poursuivre la voie intraveineuse quand la voie orale se veut être aussi efficace ? Les fluoroquinolones présentent la même biodisponibilité qu'elles soient administrées par voie orale ou voie IV. Elles sont donc les cibles faciles du switch IV vers la voie orale(29). Dans une étude d'Itani et coll., le groupe de patients recevant du linézolide, comparé au groupe traité par vancomycine, a eu significativement plus de succès de traitement alors que la durée de traitement par voie IV était plus courte. Le linézolide présente une biodisponibilité orale de 100% ce qui permet un switch rapide de la voie IV à la voie PO avec une même efficacité clinique(54).

Au vu de ces explications, des outils d'aide à l'administration doivent être disponibles dans les services : rythme d'administration, reconstitution (32) pour faciliter le travail infirmier et optimiser le traitement antibiotique.

B.3 Prévenir les résistances et les infections nosocomiales

Faire de la banalité des prescriptions antibiotiques un souvenir, tel est le but du bon usage des antibiotiques. La prescription d'antibiotique n'est pas un geste anodin : il a un impact à la fois sur le patient traité et sur l'ensemble de la communauté. La résistance bactérienne aux antibiotiques est inquiétante pour l'avenir car elle met en jeu l'efficacité des antibiothérapies probabilistes futures.

Selon une méta-analyse de Costelloe et coll.(30), l'utilisation d'antibiotiques dans les infections urinaires et pulmonaires entraîne des résistances et a un enjeu collectif: plus que la résistance individuelle au traitement antibiotique (persistance de la résistance à 12 mois post antibiotiques), des antibiotiques à plus large spectre doivent être utilisés (21). De là est née la spirale des résistances : utiliser des antibiotiques plus larges spectres et développer des résistances chez les bactéries. L'inquiétude de la multi résistance est dans tous les esprits. Devant la peur des BMR, l'utilisation d'antibiotiques de dernier recours comme les carbapénèmes qui sont encore actifs sur la plupart des BMR pour une antibiothérapie empirique est en hausse. Pourtant 25% des prescriptions empiriques de carbapénèmes sont inadéquates(55) ce qui alimente la spirale des résistances. Le risque ultime serait de se retrouver en impasse thérapeutique par la présence de bactéries toto résistantes (par exemple *Acinetobacter imipenème* résistant(56)).

Selon un rapport conjoint de l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) et de l'EMA (European Medicines Agency), 25 000 patients seraient morts en 2007 d'infections liées à des bactéries multi-résistantes et qui n'ont pu être traitées faute d'antibiotique efficace(57).

Qui dit prévention dit suivi attentif. Les suivis des infections nosocomiales et des BMR sont assurés dans chaque établissement de santé par les CLIN. Le CHRU de Lille dépend du CLIN Paris Nord. Le CLIN a pour mission spécifique le suivi des BMR (infections à SARM et à entérobactéries BLSE), le suivi des infections nosocomiales en réanimation et le suivi des consommations d'antibiotiques.

B.3.1 Les réseaux

Les réseaux collectent les données annuelles des établissements de santé et utilisent un rapport standardisé. Le but ultime est de pouvoir comparer les différents établissements grâce à des indicateurs universels, d'alerter sur les disparités et de promouvoir des actions correctives. Les différents réseaux existants sont les suivants :

- Le réseau BMR RAISIN permet une analyse annuelle des résistances. Le taux d'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation est ainsi calculé. Ainsi en 2010,

l'incidence de SARM a été de 0.49/ 1000 journées d'hospitalisation et celle des entérobactéries BLSE de 0.45.

- Le réseau ATB RAISIN permet un suivi des consommations d'antibiotiques exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation : par secteur d'activité, par type d'établissement, par classe d'antibiotiques. En 2009, d'un point de vue national on dénottait 379 DDJ/1000 journées d'hospitalisation avec une consommation plus importante pour les CHU (538DDJ/1000 journées d'hospitalisation). Il est possible de corréler les consommations antibiotiques et les résistances. Par exemple en 2009, dans les CHG, la médiane de consommation des fluoroquinolones est de 57.5 DDJ/1000 JH et la médiane d'incidence du SARM est de 0.53/1000 JH.

- ONERBA : l'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques est constitué de différents réseaux de microbiologistes destinés à surveiller les résistances bactériennes avec par exemple le suivi des BMR.

B.3.2 Enquête de prévalence

Un jour donné, ces études nationales du réseau RAISIN visent à dénombrer et décrire les infections nosocomiales. Le résultat est rapporté au nombre de patients présents le jour de l'enquête. La prochaine enquête de prévalence est prévue en 2012. Les derniers résultats datent de 2006 : on note alors une incidence de 5.38% d'infections nosocomiales.

B.3.3 Indicateurs

Les Bilans Standardisés des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (BSALIN) sont remplis par tout établissement de santé annuellement et permettent le calcul des indicateurs cités ci-dessous (ex : consommation des antibiotiques en DDJ)

Les nombreux indicateurs calculés par le ministère de la santé sont les suivants :

- ICALIN : Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales. Le score ICALIN est exprimé en classes de performance allant de A à E. Il se construit à partir notamment des données du BSALIN.

- SARM : taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline représente le taux, lissé sur trois ans, de staphylocoques dorés résistants à la méticilline pour 1000 journées d'hospitalisation.

- ICATB : Indice Composite de Bon Usage des Antibiotiques, indicateur mis en place en 2006 lors de la première campagne de l'HAS. Les modalités de calcul de cet indicateur se basent sur l'attribution d'une note sur 20 dont les points sont répartis par item précis (Tableau II, Tableau III). Une classe de performance (A à F) lui est attribuée. Il objective le niveau d'engagement d'un établissement de santé

dans une stratégie d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques mais ne mesure pas le taux de résistance des bactéries. Il se base notamment sur les données du BSALIN.

L'ICATB est directement corrélé à la consommation antibiotique. Un score BSALIN élevé est corrélé à une grande consommation antibiotique ce qui justifie le fait que les établissements présentant une consommation antibiotique élevée mettent en œuvre des politiques de bon usage des antibiotiques : ICATB élevé (58).

N2	N3	Items	Pts/20
ICATB1- Commission antibiotiques		Existence d'une « commission antibiotiques »	4
ICATB2-Référent antibiotiques		Existence d'un référent en antibiothérapie	4
ICATB5-Système d'information		ICATB5a-Connexion informatique	1
		ICATB5b-Préscription du médicament informatisée	2
ICATB6 - Formation		Formation nouveaux prescripteurs	1
A1 - Prévention	ICATB3- Protocoles	Protocoles relatifs antibiotiques	2
	ICATB4-Listes antibiotiques	ICATB4a-Liste d'antibiotiques disponibles	0,25
		ICATB4b-Liste à dispensation contrôlée	0,5
		ICATB4c-Contrôlée avec durée limitée	0,25
A2 Surveillance	ICATB8	Surveillance de la consommation des atb	2,5
A3 - évaluation	ICATB7	Evaluation de la prescription des atb	2,5

Tableau II: Répartition des points attribués par item pour l'ICATB

Items	Items	Preuve
« commission antibiotiques »	4 si ≥ 3 réunions	CR réunions
Existence d'un référent en antibiothérapie	4	Arrêté de nomination par le directeur
Connexion informatique	1	Liste droits d'accès utilisateurs
Préscription du médicament informatisée	1 ≥ 1 service 2: tous services	Exemple transmission données (copie écran)
Formation nouveaux prescripteurs	1	Cours, guide ou autre: document + prog formation/émargement
Protocoles relatifs antibiotiques	2	(validés ou CR CAI) ATB 1 ^{ère} ligne & ABProph (citant sfar)
Liste d'antibiotiques disponibles	0,25	Liste validée par ou CR CAI
Liste à dispensation contrôlée	0,5	Liste et critères validée par ou CR CAI
Contrôlée avec durée limitée	0,25	Support pres avec durée max 72 pour ATB à disp cont
Surveillance de la consommation des atb	2,5	DDJ/1000 JH annuelles établissement CR CAI
Evaluation de la prescription des atb	2,5	Résultat validé par ou CR CAI

Tableau III : Détail des éléments de preuve pour l'attribution des points de l'ICATB

- ICSHA : Indicateur de Consommation de Solutions ou produits Hydro-Alcooliques mesure la quantité de solution hydro alcoolique consommée par les soignants.

- SURVISO : SURVeillance des Infections du Site Opératoire, s'intéresse à la mise en place d'une surveillance épidémiologique (mesure de la fréquence des infections du site opératoire) des patients après leur opération chirurgicale ainsi qu'au nombre de spécialités chirurgicales de l'établissement effectuant la surveillance.

Les établissements sont incités à établir la corrélation entre les mesures des consommations et la résistance bactérienne de l'établissement(32)

Un tableau de bord de suivi des infections nosocomiales est diffusé chaque année par le ministère de la santé et se base sur les indicateurs suivants : ICALIN, ICSHA, ICATB, SURVISO, score agrégé et SARM conformément à l' Arrêté du 7 avril 2011 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé.

Plus qu'un suivi national, deux programmes européens, spécifiquement dédiés au suivi de la résistance aux antimicrobiens (EARSS) et au suivi des consommations (ESAC), ont été lancés.

B.3.4 Moyens pratiques

La lutte contre les infections nosocomiales est la mission de l'équipe opérationnelle d'hygiène à l'hôpital. Elle a pour but de mettre en place des mesures de prévention des résistances(32). La prévention des infections nosocomiales passe par les précautions d'hygiène standard, l'utilisation de soluté hydro alcoolique et par les méthodes d'isolements des patients infectés ou colonisés par des BMR pour éviter leurs propagations(56). L'indice de consommation des solutés hydro alcoolique est un indicateur dans la lutte des infections nosocomiales : un objectif individualisé pour 1000 journées d'hospitalisation est fixé pour chaque spécialité.

La lutte contre l'apparition de résistances passe par l' importance de s'informer des résistances locales et d'en tenir compte pour prescrire une antibiothérapie d'infection nosocomiale empirique optimale(59)(60) (61) (62). En effet, Kollef et coll. a prouvé dans son étude sur les pneumonies nosocomiales qu'une antibiothérapie empirique inadéquate (résistance de la bactérie une fois identifiée) est un facteur de risque de mortalité(59).

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h est une mesure à haut niveau de priorité, à application immédiate selon la SPILF(32), qui permet d'ajuster le traitement

aux prélèvements microbiologiques et à l'évolution de la clinique et évite ainsi les antibiothérapies inutiles ou inadéquates.

B.3.5 Certification HAS V2010

La certification HAS est une évaluation du fonctionnement d'un établissement de santé faite par des professionnels indépendants de l'établissement sur la base d'un manuel établi par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette certification est obligatoire et vise à promouvoir la qualité et la sécurité des soins.

Dans sa dernière campagne de certification (V2010), la HAS se base sur l'utilisation d'indicateurs dont le recueil est obligatoire en France pour évaluer la politique de qualité mise en place dans les établissements de santé. Le critère 8h : bon usage des antibiotiques est défini comme un indicateur. L'indicateur du CHRU se trouve en annexe 1. Cet indicateur se compose des items suivants :

- un item à prévoir : une organisation générale pluri professionnelle de la prescription antibiotique est en place

- un item à mettre en œuvre:

- un système de dispensation contrôlée est utilisé.

- un programme de formation continue des professionnels de santé est en place dans l'établissement.

- un guide et des protocoles de bon usage de prescription sont diffusés aux professionnels.

- la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24e heure et la 72e heure est inscrite dans le dossier du patient.

- un dispositif de surveillance épidémiologique et de surveillance de la résistance aux antibiotiques est en place.

- un item évaluer et améliorer : Le bon usage des antibiotiques est évalué notamment par le suivi d'indicateurs. Des actions d'amélioration sont mises en œuvre.

Pour la HAS, la réévaluation de l'antibiothérapie est essentielle au bon usage en particulier dans les antibiothérapies probabilistes (63).

III. Réévaluation de l'antibiothérapie

A Quoi ?

A.1 Prescription, fonction des résultats microbiologiques

La réévaluation concerne en premier lieu l'ajustement de l'antibiothérapie aux résultats des prélèvements microbiologiques. En effet, l'antibiothérapie probabiliste est généralement large spectre. Il faut réévaluer cette antibiothérapie et l'adapter aux résultats microbiologiques pour limiter le spectre d'action de l'antibiothérapie et ainsi limiter le développement de résistances tout en traitant l'infection avec un antibiotique actif sur le pathogène identifié.

A.2 Posologie : PK/PD

La posologie est une des caractéristiques de la réussite d'un traitement antibiotique. Ainsi, la réévaluation de la posologie vis-à-vis des résultats bactériologiques est essentielle. En effet, la posologie dépend comme expliqué précédemment, du PK/PD(64) donc notamment du site de l'infection et de la bactérie impliquée. Dans les suspicions de méningite, les doses d'antibiotiques sont élevées pour permettre un bon passage de la barrière hémato-encéphalique notamment. Si le diagnostic est écarté lors de la réévaluation, il est nécessaire de revoir les posologies à la baisse.

A.3 Voie d'administration

La notion de réévaluation doit prendre également en considération le switch IV/per os lorsque cela est envisageable ce qui signifie que l'efficacité du traitement per os sera la même que celle du traitement IV.

On croit souvent qu'un médicament administré par voie IV est plus efficace que son homologue en forme orale. Cependant, plusieurs études ont montré que pour certaines familles d'antibiotiques si la biodisponibilité est équivalente l'efficacité est identique par voie IV ou orale (65) : c'est le cas des fluoroquinolones ou du métronidazole. Dans la pratique quotidienne, même si les praticiens sont conscients qu'un switch oral peut être effectué à 2-3j de traitement antibiotique, il n'est pas forcément effectué dans ces délais(66). Le délai moyen de relais oral est de 4- 6 jours. Dans seulement 30%-60% des cas, l'antibiothérapie IV est relayée par une antibiothérapie per os (66)(67)(68)(69). Les raisons avancées par les praticiens pour continuer la thérapie intraveineuse sont : les problèmes de malabsorption, l'instabilité

clinique, l'oubli, l'infection grave (sepsis, infection endovasculaire) et la chimiothérapie (66)(68).

A.4 Durée de prescription

Comme déjà expliqué précédemment, une durée d'antibiothérapie trop longue est source de résistance. Il est donc essentiel de la réévaluer. Il est essentiel après réévaluation du diagnostic à 48-72h de fixer une date d'arrêt de traitement pour éviter les traitements abusifs par oubli d'arrêt des antibiotiques. Cette date d'arrêt doit se conformer à la durée de traitement préconisée par les recommandations locales. Le concept actuel est de tendre vers la plus courte durée d'antibiothérapie possible. Dans une étude de Fekih Hassen et coll., il est montré qu'un traitement de 7 jours d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique n'est significativement pas plus mauvaise en terme de réinfection et de mortalité qu'une antibiothérapie de 10 jours(70).

B Apports

B.1 Pour le patient

B.1.1 Mortalité

La réévaluation de l'antibiothérapie est considérée comme étant le switch d'une antibiothérapie probabiliste large spectre vers une antibiothérapie ciblée aux résultats microbiologiques et à la clinique(71).

Pour le patient, deux facteurs d'augmentation du taux de mortalité peuvent être mis en exergue.

Tout d'abord il est clairement établi qu'un traitement antibiotique empirique inapproprié est associé à un taux de mortalité plus élevé(72)(59). L'inadéquation entre un traitement antibiotique et les résultats microbiologiques est aussi associée à un taux de mortalité plus élevé que celui des patients recevant un traitement en adéquation avec leurs résultats microbiologiques(59).

Ensuite, le taux de mortalité des patients présentant des infections avec des bactéries résistantes voire multi-résistantes est plus élevé(59)(73). Ainsi les résistances bactériennes aux antibiotiques induites par le mésusage antibiotique ont un impact direct sur les chances de succès des traitements antibiotiques. En effet, les résistances antibiotiques contribuent à l'augmentation de l'inadéquation du traitement empirique antibiotique(59)(74).

En considération de ces résultats, la réévaluation de l'antibiothérapie à 48h-72h de traitement prend tout son sens : à 48-72h les résultats microbiologiques sont dans la plupart du temps rendus et permettent ainsi l'ajustement des prescriptions et

donc la prescription d'une antibiothérapie adaptée(17). Cependant, la réévaluation avec switch de l'antibiothérapie n'est pas toujours réalisable notamment quand les analyses microbiologiques sont rendues stériles(60) ce qui entraîne un prolongement de l'antibiothérapie empirique large spectre initialement prescrite qui a une efficacité clinique constatée. Dans les études(60)(75)(76), 30-50% d'antibiothérapies sont réévaluées et désescaladées. Il a par ailleurs été démontré que, dans les pneumonies acquises sous ventilation mécaniques, pour réduire la mortalité, il est important d'entreprendre une antibiothérapie large spectre en première intention puis de désescalader dès le retour des résultats microbiologiques vers une antibiothérapie ciblée au(x) germe(s) retrouvé(s)(61).

B.1.2 Améliorer la prise en charge

Pour une question de confort, le traitement par voie orale doit être entrepris dès que possible en fonction de la clinique et des possibilités dans l'arsenal thérapeutique. Le relais par voie orale permet de diminuer le temps d'hospitalisation en moyenne de 2 jours pour les pneumonies communautaires sévères et la durée de l'antibiothérapie intraveineuse(77) sans pour autant diminuer les chances de succès du traitement (67)(78). L'efficacité clinique du traitement par voie orale ou par voie intraveineuse n'est pas significativement différente. Dans une étude de Martinez et coll., le switch de la clindamycine IV vers sa forme per os n'implique pas de différence significative concernant le succès du traitement des différentes pathologies en cause mais implique une diminution des effets indésirables(79).

De plus la présence de cathéter est un facteur de risque de développement de bactériémie nosocomiale(80) tout en sachant que les infections nosocomiales sont un facteur de risque de mortalité chez les patients hospitalisés(61).

Le relais oral est recommandé dans les traitements de pathologies infectieuses si le patient est stable cliniquement (normothermie, leucocytes normaux, amélioration clinique), si le patient ne présente pas de malabsorption (grêle court...) , si la biodisponibilité de l'antibiotique est d'au moins 90% par voie orale et enfin si le patient ne présente pas de vomissements (79).

B.2 Microbiologie

La notion de réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste pour lutter contre l'émergence des résistances n'est pas récente. Déjà en 1989, la notion de résistance aux bêta-lactamines de *Klebsiella* est corrélée à la consommation des bêta-lactamines(81).

B.2.1 Diminution de l'émergence des résistances

La désescalade n'est pas encore une pratique acquise. Pourtant, il est démontré que l'émergence de BLSE est associée à la durée longue de traitement avec des antibiotiques larges spectres comme les carbapénèmes souvent utilisés en antibiothérapie probabiliste (82). Or une antibiothérapie optimale est une antibiothérapie probabiliste (antibiotique large spectre pour couvrir le risque infectieux en fonction du site infecté et des antécédents du patient) adaptée à 48-72h aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique du patient.

La désescalade vers une antibiothérapie ciblée permet de réduire la pression de sélection sur les bactéries responsables des infections traitées(61). La réévaluation du traitement empirique permet aussi de diminuer le taux d'émergence de résistances(83).

Les actions d'aujourd'hui servent à pérenniser le capital antibiotique de demain. Une modification raisonnée des pratiques de prescription des antibiothérapies peut changer la donne. Il est actuellement admis que l'utilisation de fluoroquinolones induit des résistances chez les bacilles gram négatif(21) et *Staphylococcus aureus* (84). Or dans l'étude menée à l'Hôpital Saint Louis à Paris , 4 ans après une intervention pour promouvoir le bon usage des fluoroquinolones, le taux de *Pseudomonas* résistant aux fluoroquinolones et de SARM a diminué significativement par rapport à la période pré-interventionnelle(85). Il n'est donc pas trop tard mais il faut réagir !

B.3 Facteurs médico-économiques

Intuitivement, le fait d'être porteur d'une infection à bactérie multi résistante amène à penser que le coût de l'hospitalisation est plus élevé. En effet, Mario Tumbarello et coll. démontre qu'une bactériémie à *E. Coli* BLSE entraîne un surcoût par augmentation de la durée d'hospitalisation. Il montre aussi que l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale entraîne une durée d'hospitalisation plus longue. De plus les thérapeutiques spécifiques nécessaires pour le traitement de la bactériémie à *E.Coli* BLSE se veulent significativement plus chères .Le surcoût total engendré est de +55%(86). D'autres études montrent également une association entre bactéries multi-résistantes, augmentation de la durée de séjour et augmentation du coût de l'hospitalisation(87). En 2004, le surcoût d'une infection nosocomiale à SARM est d'environ 100-200 euros par jour en France hors coût de l'antibiothérapie par glycopeptides(88).

En contrepartie, la réévaluation de l'antibiothérapie est associée à une réduction de la durée de séjour et donc du coût d'hospitalisation(60).

Le relais IV/PO se place dans une dynamique de réduction du temps d'hospitalisation et donc une réduction des coûts(89) (67) (68). Le gain économique est non négligeable quand le relais IV-PO est possible (79)(69).

Le coût d'administration d'un antibiotique PO est négligeable : le patient devient ambulatoire. Alors que le coût de l'antibiothérapie IV est dépendant du principe actif, des dispositifs médicaux, du temps infirmier de préparation et d'administration (90) et donc se voit être un budget à part entière.

De plus, la mise en place d'un système de dispensation restrictive permet un gain économique conséquent par restriction des indications et par diminution des consommations(15).

C Acteurs de la réévaluation de l'antibiothérapie

Une antibiothérapie adéquate n'est pas le fait d'un seul acteur mais bien l'aboutissement d'un travail multidisciplinaire par collaboration du clinicien, du microbiologiste et du pharmacien(32). Une des particularités de la prescription des antibiotiques est soulignée par le fait que « la prise en charge optimale nécessite une intégration du diagnostic clinique, microbiologique et de l'approche thérapeutique »(91).

C.1 Cliniciens

C.1.1 Infectiologue

Bien plus que l'optimisation des consommations d'antibiotiques, l'amélioration du diagnostic infectiologique se veut être la base du bon usage des antibiotiques. C'est dans cette optique que la consultation infectiologique ou la mise en place d'équipe mobile d'infectiologie permettent une meilleure adéquation de l'antibiothérapie à la clinique du patient par un diagnostic plus ciblé. Il permet la diffusion des recommandations, la réévaluation des traitements empiriques vers des antibiothérapies ciblées adaptées aux prélèvements microbiologiques(92).

La prescription assistée par un infectiologue a vu de réels résultats en termes d'amélioration de la réévaluation. En effet, dans une étude de Uçkay et coll., un infectiologue, attaché au service de traumatologie pour une durée de 3 mois a approuvé 88% traitements prescrits par ses confrères. Ses interventions ont eu pour conséquence une réévaluation dans 43.7% des cas et un arrêt dans 32.7% des cas ce qui a diminué les coûts d'hospitalisation et la consommation antibiotique(93).

Plus qu'un rôle de diagnosticien, l'infectiologue a un rôle de formateur des autres cliniciens : formation, diffusion des recommandations. Dans une étude de Pavese et coll., il est clairement établi que l'intervention de l'infectiologue pour l'explication et la diffusion des recommandations permet une diminution significative

des traitements inappropriés dans les infections urinaires et une diminution significative des traitements des bactériuries asymptomatiques. L'intervention de l'infectiologue donne de meilleurs résultats que la diffusion écrite seule des recommandations(44).

C.1.2 Autres cliniciens

Le traitement antibiotique doit prendre en compte l'effet recherché pour le traitement de la pathologie mais aussi les effets sur l'écologie bactérienne (33).

Dans un CH français suite à la mise en place d'une consultation d'infectiologie, il a été constaté en 3 ans qu'un tiers des diagnostics étaient injustifiés et que de surcroît seules 32% des prescriptions étaient réévaluées(92). Le clinicien doit s'intégrer dans la démarche du bon usage des antibiotiques en considérant que la prescription d'une antibiothérapie se fait en 2 temps : diagnostic raisonné et prescription de traitement empirique si nécessaire et adapté à l'écologie de son service puis réévaluation systématique à 48-72 h en fonction de la clinique et des résultats microbiologiques. La prescription antibiotique n'est pas un acte figé dans le temps mais bien une dynamique de prescription qui doit être réévaluée pour la préservation de son efficacité. Les prescripteurs doivent aussi tenir compte des référentiels locaux lors d'une prescription antibiotique ce qui peut être facilité par la prescription informatisée(94).

C.2 Microbiologiste

De la qualité du prélèvement dépend la qualité de l'antibiothérapie et la possibilité de réévaluation à 48h. En effet, le clinicien pourra se poser la question de l'imputabilité des résultats de prélèvements de non-qualité ce qui aura un impact sur la réévaluation de l'antibiothérapie.

A la charge du microbiologiste de ne pas faire techniquer les prélèvements qu'il juge de non-qualité ou inutiles. Des référentiels et recommandations précisant les modalités de prélèvement, les informations cliniques nécessaires à la bonne exécution des analyses doivent exister (32). Un prélèvement bactériologique doit se faire dans la mesure du possible avant la mise en place du traitement antibiotique. Les prélèvements dits de qualité sont faits dans des conditions ne favorisant pas la contamination du prélèvement. Ce sont le sang, le liquide céphalorachidien, les liquides internes normalement stériles, le pus ponctionné, le pus d'oreille moyenne, les biopsies, les liquides de lavage broncho-alvéolaire, les brossages bronchiques protégés et les échantillons profonds(95). Les écouvillonnages de surface ne sont pas considérés comme des prélèvements de qualité. La rapidité d'acheminement des prélèvements est aussi primordiale(96).

Le microbiologiste doit donc s'assurer d'un rendu de résultat rapide et de qualité. La rapidité de rendu est conditionnée par la croissance bactérienne dans les cultures classiques mais des tests plus récents (biologie moléculaire : *Legionella*, *Chlamydia* par exemple) permettent un rendu plus rapide. Certains milieux de culture spécifiques permettent la détection d'enzyme spécifique et la différenciation rapide. La mise en place de la PCR permet un rendu de résultat rapide et certain(95).

Le rendu des antibiogrammes avec les CMI des antibiotiques pouvant être nécessaire pour l'adaptation de la thérapeutique doit avoir fait l'objet d'une analyse interprétative de la part du microbiologiste. L'antibiogramme ne peut être rendu en l'état : l'analyse interprétative permet de déterminer un profil de résistance et donc de supprimer les fausses sensibilités. La SFM édite des recommandations annuelles pour la réalisation et le rendu des antibiogrammes(97) sur lesquelles le microbiologiste doit s'appuyer.

Il doit interagir avec le clinicien avant le rendu total des résultats si l'examen direct permet d'orienter le traitement probabiliste. Il contribue ainsi à la réévaluation de la prescription antibiotique.

De par le suivi des résistances, il diffuse l'écologie bactérienne par service et alerte l'équipe d'hygiène en cas d'épidémies localisées.

C.3 Pharmacien

C.3.1 Ordonnance restrictive

La mise en place d'ordonnances restrictives en termes d'indication et de durée de traitement empirique permet un contrôle objectif de la réévaluation de l'antibiothérapie. La réévaluation par le prescripteur est nécessaire pour poursuivre le traitement car une nouvelle prescription doit être effectuée. Il est prouvé que la mise en place de ces conditions restrictives de dispensation amène une diminution des consommations (15) : le fait de devoir sélectionner une indication parmi les indications pré-imprimées sur un support de prescription pour prescrire l'antibiothérapie amène une réflexion chez le prescripteur quant à l'adéquation de sa prescription.

Selon la SPILF, la mise à disposition d'ordonnances restrictives pré-imprimées, qui doivent préciser l'indication, le site de l'infection, l'antibiotique, la posologie, le mode d'administration, le rythme d'administration et la durée de traitement, doit être pour une durée limitée afin de sensibiliser les prescripteurs à l'intérêt de la réévaluation à 48-72h et au delà de 7 jours(32).

Selon la HAS, un support de prescription se conçoit en faveur de la lutte contre l'émergence des bactéries résistantes (33).

De plus, l'informatisation permet une meilleure adéquation des praticiens à cette réévaluation. Shojan et coll. a évalué un système informatique de prescription

où à chaque prescription de vancomycine, un rappel des indications du CDC est affiché à J0. La prescription doit être réévaluée et argumentée à J72 pour pouvoir être poursuivie. Il en résulte que la durée de traitement par vancomycine est significativement plus faible dans le groupe concerné par l'informatisation de la prescription de vancomycine (94).

C.3.2 Analyse de l'ordonnance avec microbiologie et indications AMM

L'informatisation de l'analyse de la prescription permet au pharmacien d'avoir accès à l'ensemble des thérapeutiques, aux résultats des analyses microbiologiques, et donc d'optimiser la prise en charge du patient et de promouvoir la réévaluation (32). Les prescripteurs reconnaissent que la présence d'un pharmacien dans le service et la présence d'analyse pharmaceutique permettent « une progression de la qualité de la prescription et un gain de sécurité pour les prescripteurs »(98). L'analyse pharmaceutique de la prescription joue ainsi un rôle majeur pour promouvoir la réévaluation.

Le pharmacien doit vérifier lors de son analyse pharmaceutique l'adéquation de la réévaluation aux référentiels diffusés par la CAI pour les prescriptions à dispensation restreinte notamment. Pour une analyse pharmaceutique complète, il doit également vérifier l'adéquation aux résultats microbiologiques lorsque ceux-ci sont à sa disposition et contacter les prescripteurs pour de plus amples informations cliniques ou pour la sensibilisation en cas de doute (99). Son rôle est d'alerter en cas de non adéquation vis à vis des AMM ou des indications retenues en CAI.

C.3.3 Rôle dans l'administration

Promouvoir le switch oral quand cela est possible, là se trouve une des missions du pharmacien lors de la réévaluation du traitement antibiotique chez un patient prenant d'autres thérapeutiques par voie orale. Le pharmacien se doit de proposer la meilleure option d'administration pour le patient quand l'efficacité clinique est identique. Une étude de Wong Beringher et coll. montre que l'implication du pharmacien dans le switch de la forme IV vers la forme PO de la lévofloxacine est positif. De surcroît une réduction des coûts de l'antibiothérapie en découle(68).

La diffusion de guidelines de relais IV/PO à elle seule ne suffit pas. L'intervention du pharmacien auprès des prescripteurs après analyse de l'ordonnance permet de promouvoir le relais IV/Per os (43). Les interventions pharmaceutiques permettent de réduire la durée de l'antibiothérapie IV de 1 à 2 jours en moyenne et donc les coûts associés(79). L'intervention en personne d'un pharmacien auprès des prescripteurs permet de réduire les coûts de l'antibiothérapie(79).

Le pharmacien joue également un rôle de conseiller dans l'adaptation des posologies vis-à-vis des terrains physiologiques particuliers des patients (obésité, insuffisance rénale) et un rôle dans le monitoring des dosages des antibiotiques pour l'adaptation des posologies(100)(98).

Le pharmacien avec ses alertes de consommations d'antibiotiques et son analyse pharmaceutique, le microbiologiste par les données d'épidémiologie et les alertes de résistances et l'infectiologue par sa qualité de formateur peuvent, en alertant la CAI, induire le déclenchement d'audit ou d'EPP pour répondre objectivement à des suspicions de mésusages et si nécessaire appliquer des actions correctrices de formation ou la mise en place de restrictions.

3 DEUXIEME PARTIE

I. Matériel et méthode

A Les services

Cette étude a été menée au sein de 3 services MCO du CHRU de Lille : service de gériatrie de l'hôpital Salengro, service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Huriez et service des maladies infectieuses de l'hôpital Huriez.

B Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective concernant la réévaluation de l'antibiothérapie.

C Critères d'inclusions et d'exclusions

Tout patient des services sélectionnés pendant la période indiquée ci-après développant une infection bactérienne aiguë a été inclus dans l'étude. Les patients ont été inclus dans l'étude jusqu'à J-5 de la date de début de recueil pour tenir compte de la réévaluation.

Ont été exclus les patients présentant des infections de longue durée avec des épisodes infectieux aigus intercurrents, les tuberculoses, les infections parasitaires, les infections fongiques, les antibioprophylaxies et les patients relevant des soins palliatifs.

D Mode de recueil des données

Les données ont été recueillies sur une période globale de 5 mois du 18 juillet 2011 au 20 novembre 2011 :

18 juillet au 21 octobre 2011 : Maladies infectieuses

05 septembre au 31 octobre 2011 : Gériatrie

27 septembre au 20 novembre 2011 : Réanimation chirurgicale

Deux interruptions de recueil du 16 août au 26 août et du 10 au 17 octobre ont été observées.

Le recueil de données a été effectué grâce à la fiche créée à cet effet ' Réévaluation de l'antibiothérapie' (annexe 2). Les informations nécessaires ont été recueillies dans les dossiers patients : dossiers médicaux et dossiers infirmiers. Les fiches ont ensuite été saisies dans un fichier Excel pour l'exploitation des résultats.

E Analyse des données

L'analyse de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale et la réévaluation vis-à-vis de la pathologie a été faite par un infectiologue.

Concernant l'adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal, il est à noter qu'en réanimation chirurgicale, les antibiotiques sont toujours commencés à pleine dose puis la posologie est réadaptée en fonction de la clairance à la créatinine les jours suivants. En gériatrie, les clairances à la créatinine selon Cockcroft et MDRD étaient calculées dans le dossier médical. La formule MDRD est préférable si le patient est âgé de plus de 65 ans, pour les femmes enceintes et pour les patients cirrhotiques.

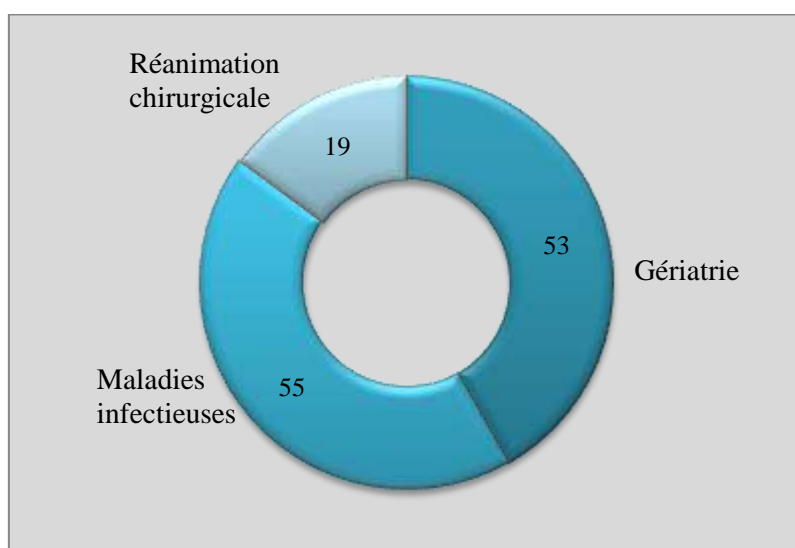
II. Résultats

A Description de la population

A.1 Répartition des patients

A.1.1 Selon le service

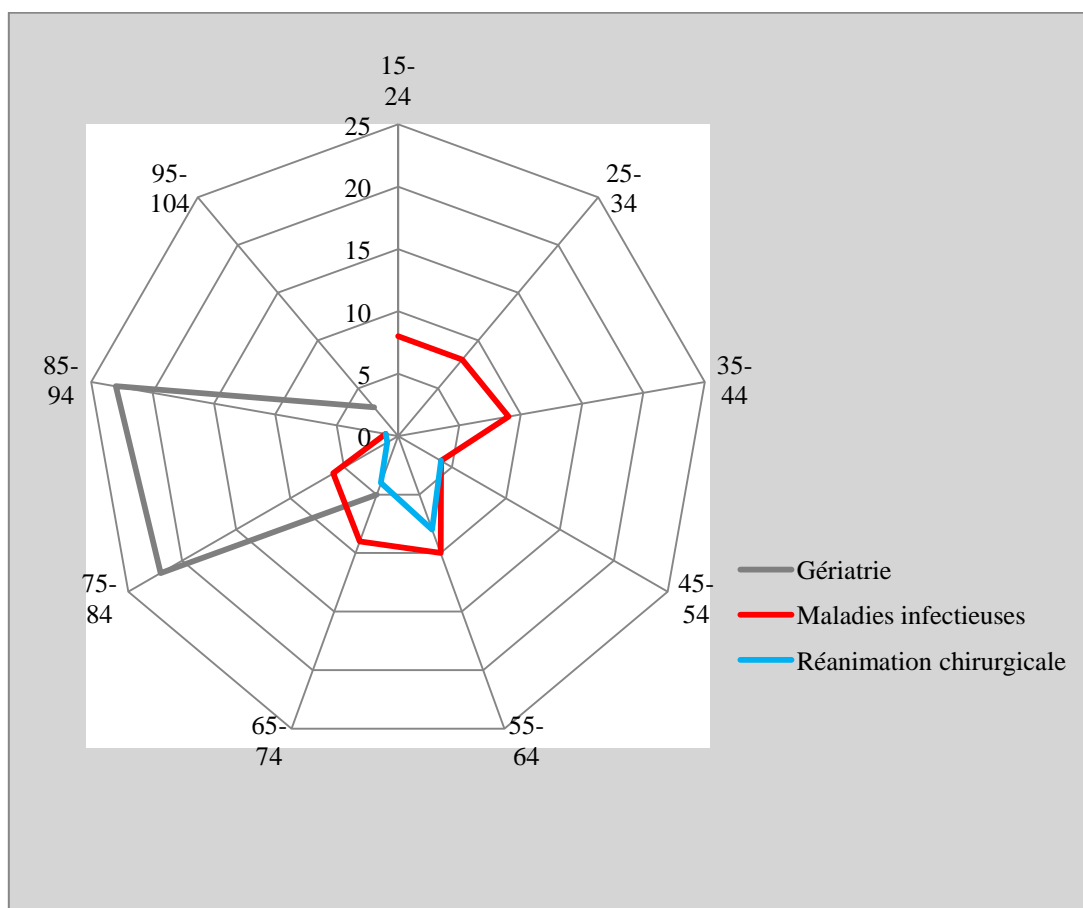
Au cours des 5 mois de recueil, 127 dossiers ont été analysés dans les services de gériatrie, de maladies infectieuses et de réanimation chirurgicale. La répartition des patients par service est présentée dans le graphe 5.



Graphe 5 : Répartition des patients par service

A.1.2 Selon l'âge

De part la spécialité du service de gériatrie, on peut noter un certain déséquilibre concernant les âges des patients traités avec 73 patients tous services confondus âgés de plus de 65 ans ce qui présente un facteur de risque d'insuffisance rénale. Dans le service des maladies infectieuses et celui de réanimation chirurgicale, la répartition des âges semble être plus homogène.



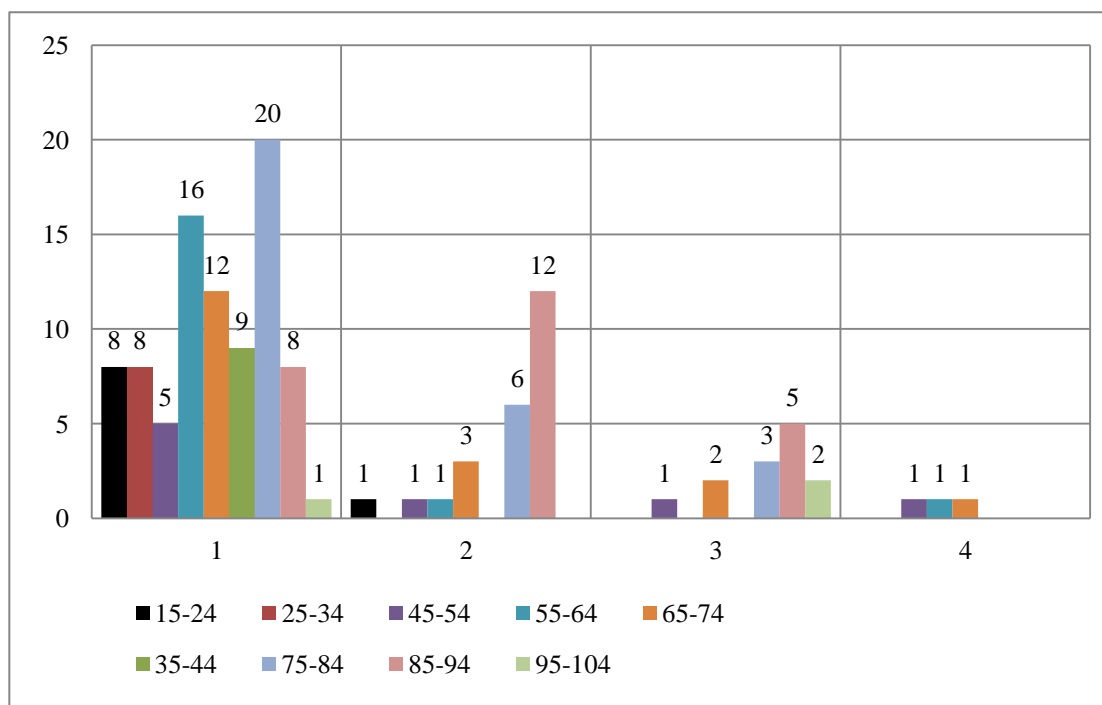
Grphe 6: Répartition des patients par classe d'âge et par service

A.1.3 Selon la fonction rénale

Malgré une forte proportion de patients de plus de 65 ans : 75/127 patients (59.1%), on peut noter que 68.5% des patients (87/127) présentent une fonction rénale normale (graphe 7).

Dans notre étude, les insuffisances rénales ont été classées en 4 catégories :

- classe 1 fonction rénale normale
- classe 2 clairance à la créatinine comprise entre 60-30 ml/min
- classe 3 clairance à la créatinine comprise entre 30-15 ml/min
- classe 4 clairance à la créatinine inférieure à 15 ml/min



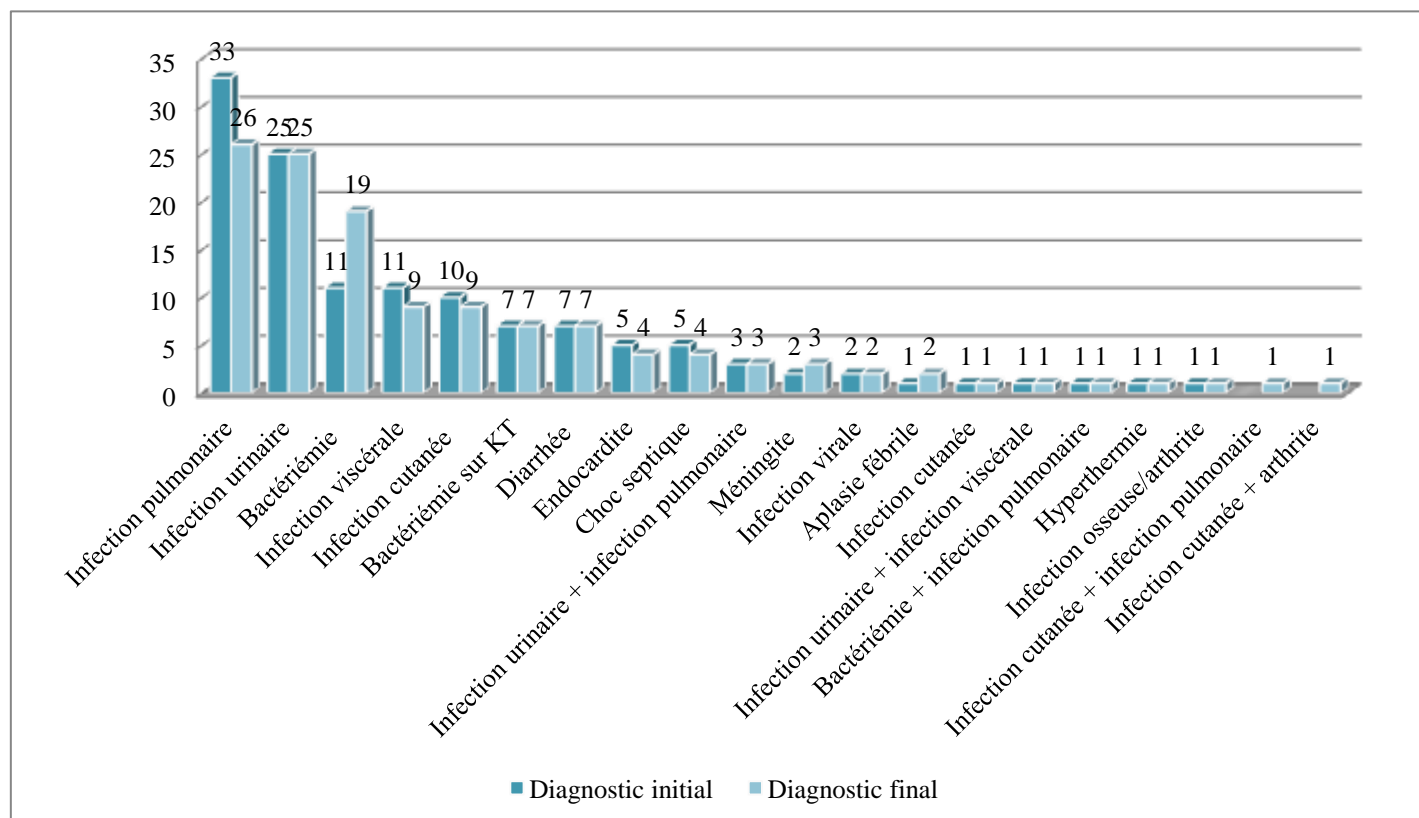
Grappe 7: Répartition des patients par niveau d'insuffisance rénale

A.1.4 Allergies

15 patients avaient des antécédents personnels d'allergies aux antibiotiques référencés dans le dossier médical. Dans 46.66% des cas, l'antibiotique concerné par l'allergie a pourtant été utilisé.

A.2 Répartition des patients par diagnostics initiaux et finaux

Parmi la population étudiée, on retrouve 29.1 % d'infections nosocomiales. La répartition des diagnostics initiaux et finaux est présentée dans le graphe 8



Graphe 8: Répartition des diagnostics initiaux et finaux en valeurs absolues

Après la réévaluation, on peut noter une différence dans la répartition des diagnostics finaux (graphe 8) : 36 divergences sont relevées. 5 infections mixtes sont réévaluées en infection simple et 2 infections voient leur indication élargie (1 bactériémie et 1 infection osseuse/ articulaire réévaluées en endocardite).

Parmi les divergences, on en retrouve 10 dans les infections urinaires et notamment 5 infections se sont révélées être des bactériémies et 2 autres des infections pulmonaires. On en retrouve 6 parmi les infections pulmonaires avec 4 infections se révélant être des bactériémies.

B La réévaluation

Il est mis en exergue lors de cette étude que 95.3% des prescriptions antibiotiques ont été réévaluées.

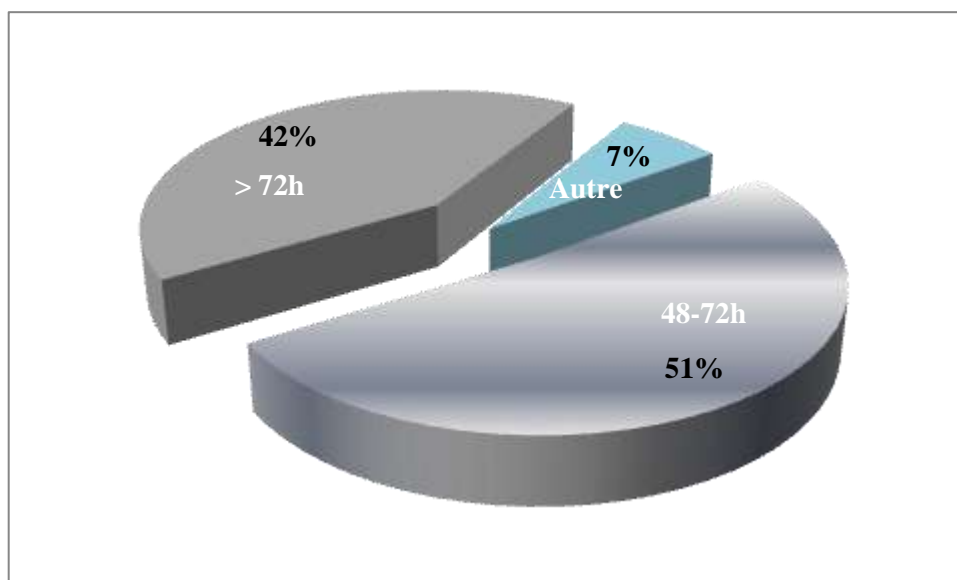
B.1 Détail de la non-réévaluation

Les 4.7% patients non réévalués (6/127) étaient hospitalisés en gériatrie. Il s'agit de non-réévaluation d'infection urinaire (pyélonéphrite) pour 5 d'entre eux, le dernier présentant une infection cutanée (érysipèle) diagnostiquée initialement mais se révélant être une infection pulmonaire (pneumopathie).

Parmi les 4.7% d'antibiothérapies non réévaluées, il est mis en évidence que 50% des antibiothérapies étaient inadaptées. Parmi les 5 patients présentant une pyélonéphrite, 2 étaient traités avec une antibiothérapie initiale adéquate. Quant aux 3 autres, leurs antibiothérapies initiales étaient inadéquates. L'antibiothérapie initiale de la pneumopathie était adaptée.

B.2 Délai de réévaluation

Les délais de réévaluation ont été classés en 3 items : 48-72h, >72h et autre pour des durées inférieures à 48h ou inconnues. La répartition est présentée dans le graphe 9.

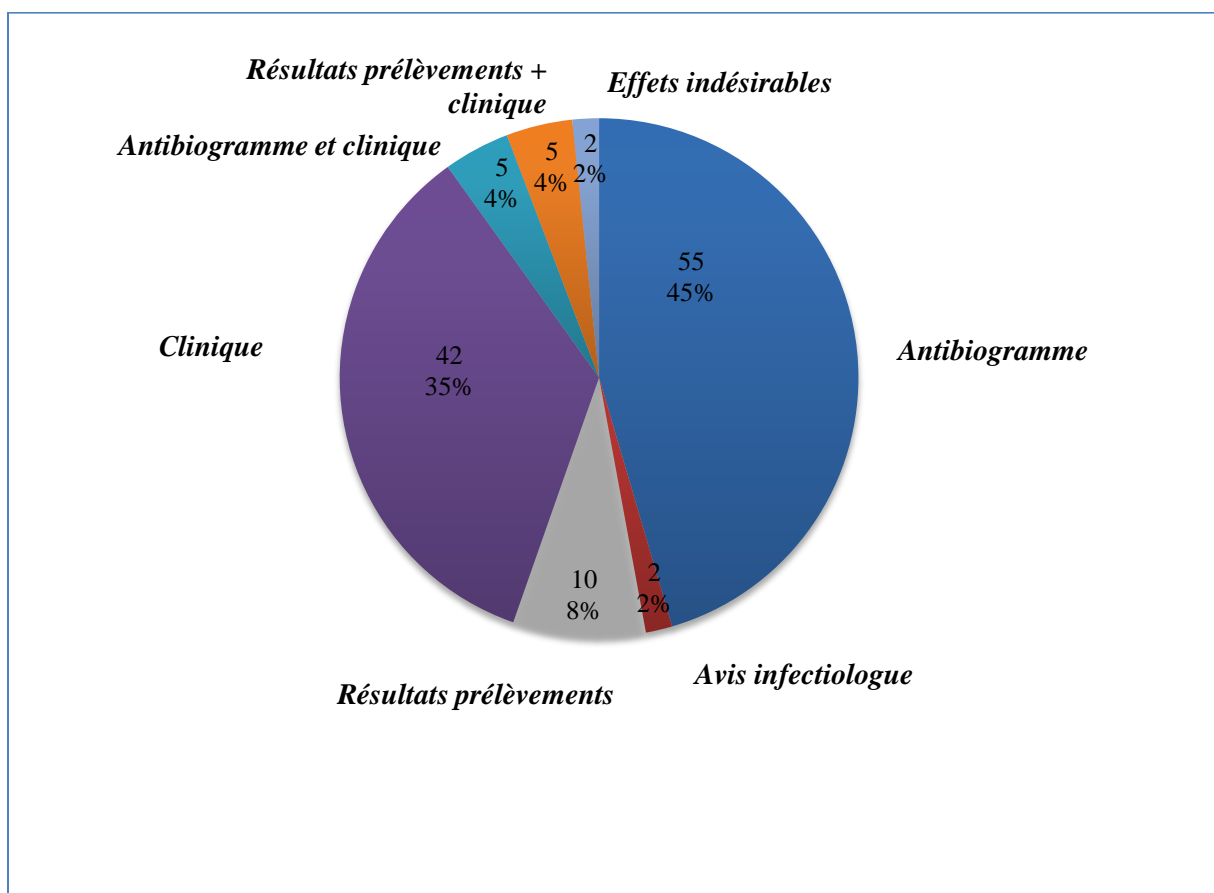


Graphique 9 : Répartition des délais de réévaluation

B.3 Origine de la réévaluation

Dans notre étude, 95.3% des antibiothérapies ont été réévaluées. Parmi ces résultats, il est possible de détailler les types de réévaluations (graphe 10). Ainsi, les facteurs de réévaluation retenus sont les suivants :

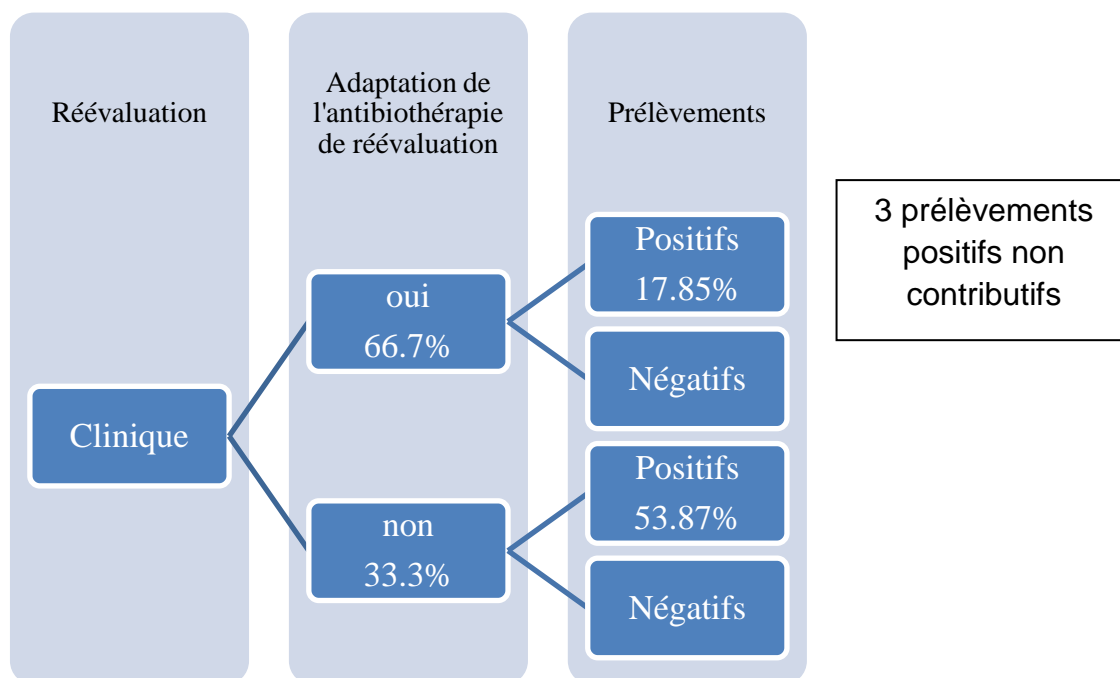
- antibiogramme
- effets indésirables
- dosages
- avis infectiologue
- résultats des prélèvements
- clinique



Grappe 10: Répartition des prescriptions par type de réévaluation

B.3.1 Clinique

42 patients ont été réévalués selon leur clinique. La répartition est présentée dans le graphe 11.



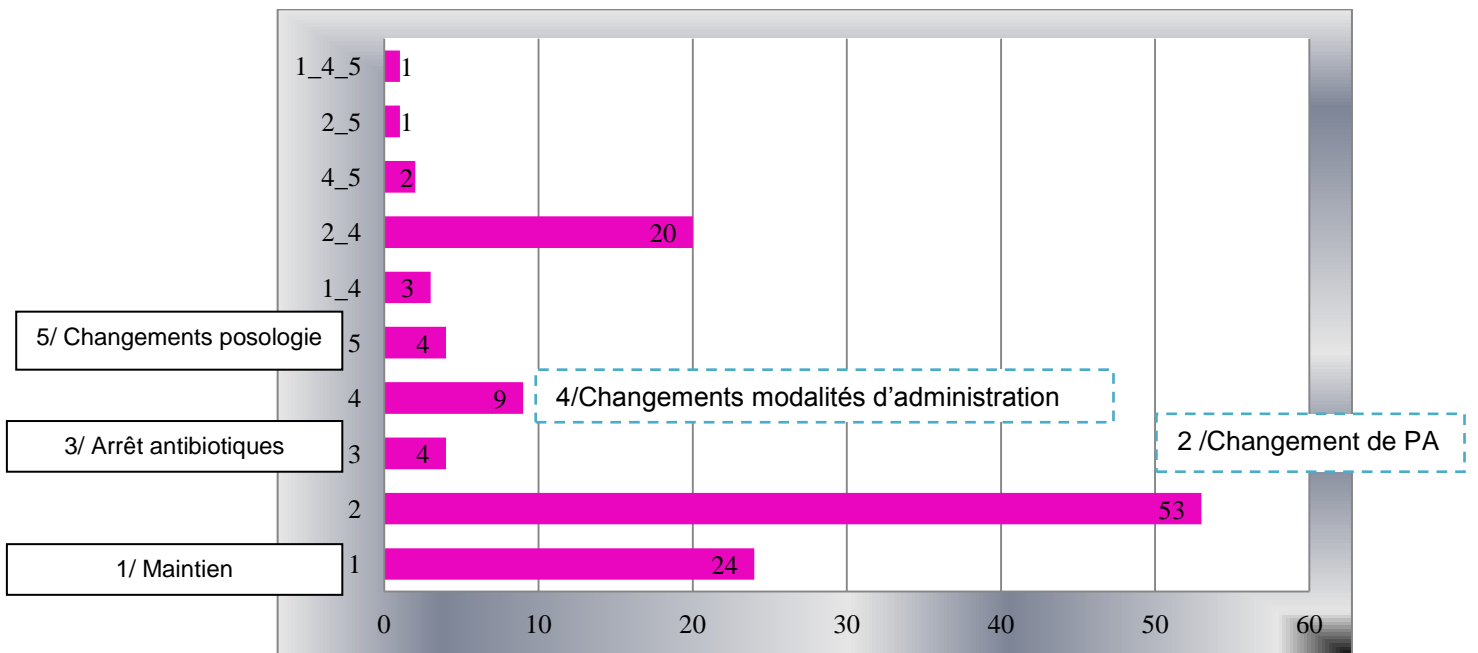
Graphe 11 : Répartition des résultats des prélèvements microbiologiques lors des réévaluations cliniques

B.3.2 Antibiogramme

Dans la réévaluation effectuée en fonction de l'antibiogramme, 55 patients ont eu des résultats positifs. Il s'avère que 83.6% des patients ont eu une réévaluation adéquate de leur antibiothérapie.

B.3.1 Conséquence de la réévaluation

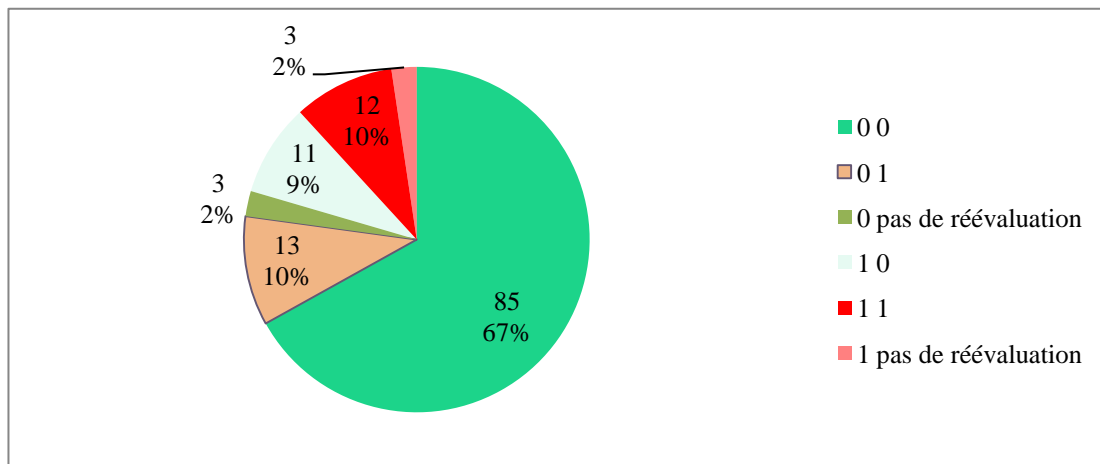
Suite à la réévaluation, les actions entreprises sont résumées dans le graphe 12.



Graphe 12: Répartition par sous type de réévaluation

B.4 Adéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées

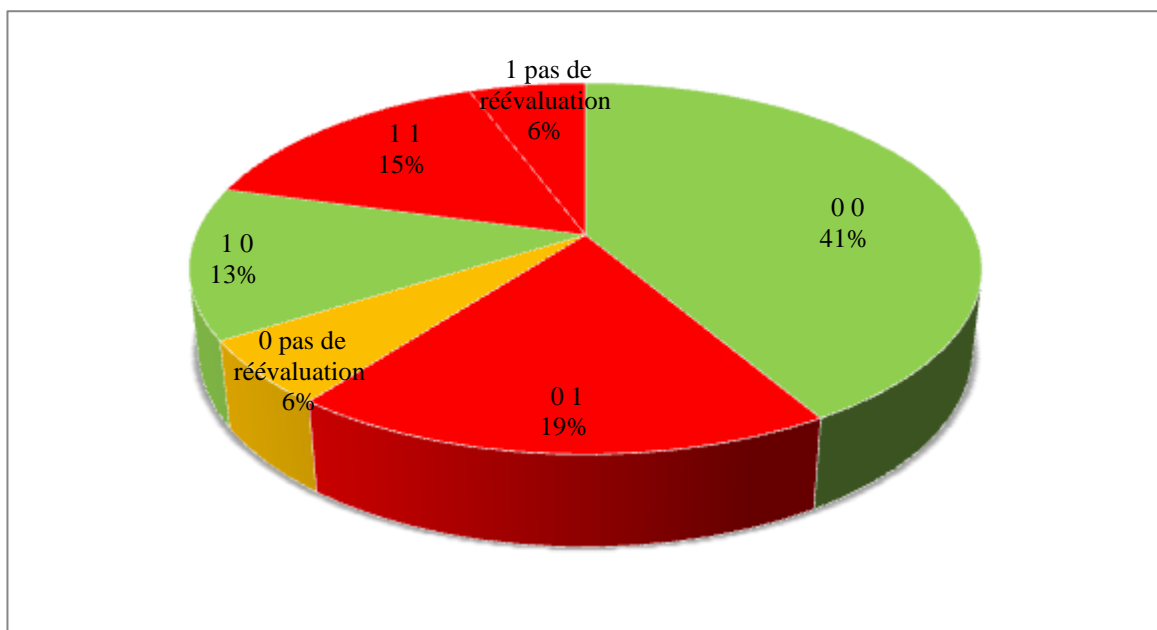
En considérant les 127 patients, 79.5% (101/127) des antibiothérapies initiales sont adaptées.



Graphe 13: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées

Sur les 121 antibiothérapies réévaluées, 81% (98/121) des antibiothérapies initiales se sont révélées être en adéquation avec la pathologie et donc 19% (23/121) des antibiothérapies se sont révélées inadéquates. Sur les 98 antibiothérapies adéquates initialement, seules 13.3% (13/98) des antibiothérapies ont été réévaluées de façon inadéquate. Inversement, sur les 23 antibiothérapies inadéquates initialement, 47.8% (11/23) ont été réévaluées de façon à être en totale adéquation avec la pathologie concernée.

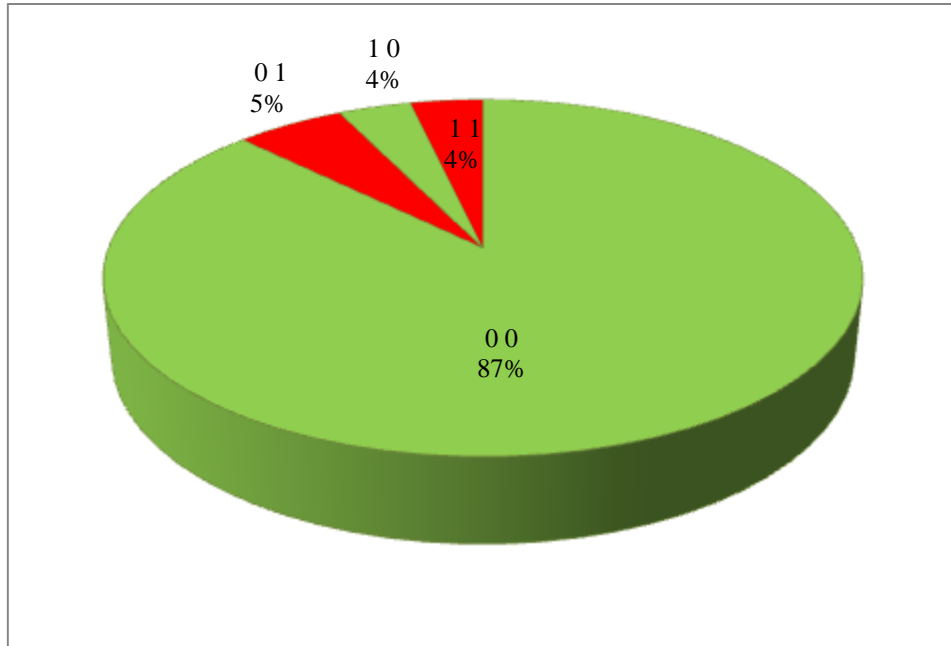
La répartition de ces antibiothérapies par service est représentée par les graphes 14, 15, 16 et les tableaux IV, V et VI.



Graph 14: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées en Gériatrie

	Adéquates	Inadéquates
Antibiothérapie initiale	66%	34%
Antibiothérapie réévaluée	54.7%	34%
Non réévaluation	11.3%	

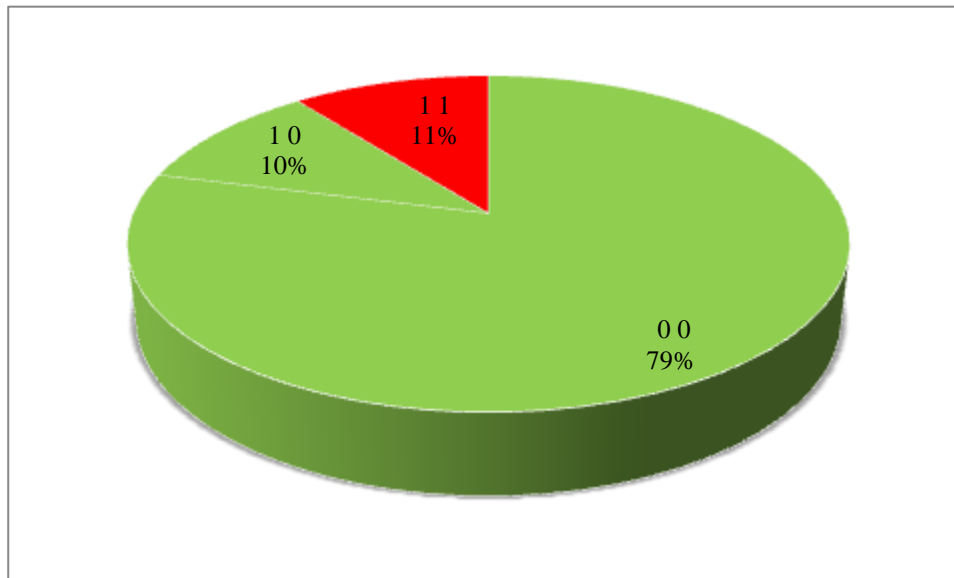
Tableau IV : Adéquation ou inadéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées en Gériatrie



Graph 15: Adéquation (0) ou inadéquation (1) des antibiothérapies initiales et réévaluées en Maladies Infectieuses

	Adéquates	Inadéquates
Antibiothérapie initiale	92.7%	7.3%
Antibiothérapie réévaluée	90.9%	9.1%
Non réévaluation		0%

Tableau V : Adéquation ou inadéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées en Maladies Infectieuses



Graph 16: Adéquation(0) ou inadéquation(1) des antibiothérapies initiales et réévaluées en Réanimation chirurgicale

	Adéquates	Inadéquates
Antibiothérapie initiale	78.9%	21.1%
Antibiothérapie réévaluée	89.5%	10.5%
Non réévaluation		0%

Tableau VI : Adéquation ou inadéquation des antibiothérapies initiales et réévaluées en Réanimation chirurgicale

B.5 Analyse des relais IV/VO

Parmi les patients dont l'antibiothérapie a été réévaluée, on note que 25.6% (31/121) patients sont passés d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie per os et que 4 patients ont vu leur antibiothérapie relayée différemment : 1 relais PO/IV, 1 relais PO/PO avec changement de principe actif, 1 relais IV/SC et 1 relais IM/IV.

Dans les 31 relais per os on note que 29.1%(9 patients) ont eu un relais per os avec le même principe actif, 54.8% (17) ont eu un relais oral avec un autre principe actif, 12.9% (4) ont eu l'une de leur antibiothérapie relayée per os (dont 1 patient avec modification de la posologie) tandis que la deuxième antibiothérapie

était poursuivie en IV et 3.2% (1 patient) a eu un relais per os avec modification de la posologie.

Focus sur les pyélonéphrites/prostatite. Dans cette pathologie, le relais per os est facilement envisagé lorsque l'antibiogramme le permet. Dans notre étude, seules 4 antibiothérapies ont été relayées en PO parmi les 18 patients infectés (22.2%).

B.6 Posologies

Dans notre étude 40 patients sont insuffisants rénaux. Parmi cette cohorte, 1 patient avait des posologies d'antibiothérapie initiale en inadéquation avec son degré d'insuffisance rénale. 4 patients avaient des posologies d'antibiothérapies réévaluées en inadéquation avec leur fonction rénale.

B.7 Taux de désescalade en fonction des infections

Dans les 3 principales pathologies infectieuses rencontrées, 55% des pathologies de cette étude, il est possible de mettre en exergue les taux de réévaluation propres.

B.7.1 Infections pulmonaires

Dans les infections pulmonaires, on observe 76.9% (20/26) d'antibiothérapies initialement adaptées dont 80% (16/20) avec une réévaluation adéquate, 15% avec une réévaluation inadéquate (3/20) et 5% (1/20) de non réévaluation. Sur les 23.1% (6/26) d'inadéquation initiale, 33.3% (2/6) ont bénéficié d'une réévaluation adéquate.

Focus sur les pneumopathies qui représentent 69.2%(18/26) des infections pulmonaires, 94.4% des antibiothérapies sont réévaluées (tableau VII).

	Adéquates	Inadéquates
Antibiothérapie initiale	77.8%	22.2%
Antibiothérapie réévaluée	61.1%	33.3%
Non réévaluation		5.6%

Tableau VII : Adéquation et inadéquation des antibiothérapies de pneumopathies

B.7.2 Infections urinaires

Dans les infections urinaires, 68% (17/25) d'antibiothérapies sont initialement adaptées dont 75% (12/17) de réévaluations adéquates et 2.35% (2/17) de non réévaluation. Sur les 32% (8/25) d'inadéquation initiale, 37.5%(3/8) ont bénéficié d'une réévaluation adéquate et 37.5% (3/8) n'ont pas bénéficié de réévaluation.

Focus sur les pyélonéphrites (56% des infections urinaires), 64.3% des antibiothérapies sont réévaluées (tableau VIII).

	Adéquates	Inadéquates
Antibiothérapie initiale	64.3%	35.7%
Antibiothérapie réévaluée	35.7%	28.6%
Non réévaluation		35.8%

Tableau VIII : Adéquation et inadéquation des antibiothérapies de pyélonéphrites

B.7.3 Bactériémies

Dans les bactériémies, 73.7% (14/19) des antibiothérapies sont initialement adéquates dont 85.7% (12/14) avec une réévaluation adéquate. Sur les 26.3% (5/19) avec une réévaluation inadéquate seul 60% (3/5) ont été réévaluées correctement. Ainsi 21% (4/19) de patients traités pour bactériémie ne l'ont pas été correctement malgré une réévaluation de toutes les antibiothérapies (tableau IX).

	Adéquates	Inadéquates
Antibiothérapie initiale	73.7%	26.3%
Antibiothérapie réévaluée	79%	21%
Non réévaluation		0%

Tableau IX : Adéquation et inadéquation des antibiothérapies de bactériémies

4 TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I. Résultat de l'étude

83.5% des antibiothérapies empiriques initiales relevées dans cette étude sont en adéquation avec la pathologie et les recommandations locales selon l'interprétation de l'infectiologue. 16.5% des antibiothérapies sont donc inadaptées. Ce dernier taux est bien inférieur aux taux retrouvés dans la littérature. En effet, Pulcini et coll. relève dans son étude un taux de 64% d'antibiothérapies inadéquates(16) pour une répartition diagnostic presque similaire (39% d'infections pulmonaires, 18% d'infections urinaires, 13% d'infections viscérales et 8% de bactériémies) : 30% d'antibiothérapies inappropriées et 34% d'antibiotiques non nécessaires.

Cependant il est à noter que dans les 3 services audités au moins 1 des praticiens a reçu une formation en antibiothérapie.

Cette étude de réévaluation globale de l'antibiothérapie à 48-72h dans 2 services de médecine et 1 service de réanimation montre un taux de réévaluation de l'antibiothérapie à 95.3%. Il est certain que ce taux de réévaluation est beaucoup plus élevé que ceux retrouvés dans la littérature : 40% dans l'étude de Shime et coll. concernant les bactériémies (75), 45% dans l'étude de Morel et coll. concernant toute pathologie infectieuse survenant en soins intensifs(101).

Cependant, a été considérée comme une réévaluation la moindre trace dans le dossier patient concernant un changement de la clinique du patient, une indication d'une antibiothérapie ou un changement de posologie. Il n'était jamais clairement indiqué dans les dossiers patients que les changements de posologie ou d'antibiothérapie étaient dus à une réévaluation. Il est clairement relevé que même si de toute évidence la réévaluation est bien effectuée dans ces services, il manque une traçabilité dans le dossier patient. Or le critère 8h de la certification V2010 repose sur la traçabilité uniquement, un effort doit donc être effectué.

C'est d'ailleurs dans le cadre de l'évaluation de la traçabilité de la réévaluation que la SPILF a mis à disposition depuis 2007 une grille d'évaluation des pratiques professionnelles concernant la réévaluation antibiothérapie. Cependant cette grille mise au point ne permet pas l'évaluation de la pertinence de la réévaluation. Le recueil de ces 2 critères simultanément était souhaité lors de notre étude. Ainsi une grille spécifique de 'réévaluation de l'antibiothérapie' a été mise au point pour cette évaluation au sein du CHRU de Lille.

Mais plus qu'une implication dans la traçabilité de la réévaluation, la SPILF et l'ONERBA ont mené en 2010 une 'enquête de prévalence et bon usage des antibiotiques' un jour donné dans les centres hospitaliers français. Les résultats de

cette enquête SPA2 ont identifié des indicateurs de mésusage : seul 39% de réévaluation, 21% de sous-dosage de vancomycine.

La réévaluation, point incontournable dans le bon usage de l'antibiothérapie, existe par l'exploitation des résultats microbiologiques et la question de la voie d'administration et de la posologie.

Or il existe un réel manque de recommandations pour les résultats biologiques négatifs quand la suspicion clinique est grande. L'étude d'Alvarez et coll. montre que la désescalade faite pour 12 patients dont les résultats biologiques ne sont pas contributifs n'a pas de conséquence clinique. L'étude de Joung et coll. recommande de ne pas désescalader l'antibiothérapie mais de continuer l'antibiothérapie empirique si celle-ci donne de bons résultats cliniques (76).

Concernant le relais per os des antibiothérapies, 25.6% de relais ont été effectués. Ce taux est inférieur aux taux retrouvés dans la littérature. De plus, lors du focus sur les pyélonéphrites, 71% des infections ont été traitées initialement par ceftriaxone et seuls 22.2% de relais per os ont été mis en exergue alors que toutes les infections urinaires concernées étaient documentées et permettaient un relais per os. La réévaluation de l'antibiothérapie est clairement connue des prescripteurs des services audités mais le relais per os n'est que peu envisagé dans cette réévaluation. Il fait pourtant partie intégrante de la réévaluation au sens large (ne pas considérer uniquement les résultats microbiologiques mais l'intérêt du patient dans sa globalité) et permet comme démontré précédemment une diminution des coûts d'hospitalisation car le patient devient, si la clinique le permet, ambulatoire (sortie d'hospitalisation), une diminution des coûts de dispositifs médicaux liés à la perfusion et une diminution du coût thérapeutique.

Dans l'étude de Sevinç et coll. concernant le switch oral avant/après intervention d'un interne en médecine, le relais per os était entrepris à 54% chez les patients remplissant les conditions pour recevoir un switch oral (raisons évoquées qui ne permettent pas le relais per os : fièvre persistante, pas de forme orale disponible, taux d'antibiotique oral ne pouvant atteindre le site de l'infection, leucopénie, malabsorption, infection de moins de 72h). Durant la phase interventionnelle, 83% de relais per os ont été engagés chez les patients remplissant les conditions pour le switch oral et la médiane de switch est raccourcie de 2 jours. Dans d'autres études, le programme d'interventions auprès des cliniciens est effectué par des pharmaciens hospitaliers. La diffusion de recommandations écrites ne suffit pas à promouvoir le relais per os, les interventions orales donnent de meilleurs résultats(69).

Il serait peut être judicieux de mettre au point une campagne de promotion du relais per os car il est établi que la réévaluation est effectuée mais le relais per os l'est moins facilement.

Concernant les bactériémies, l'étude de Shime et coll. montre que l'antibiothérapie empirique initiale est adéquate dans 74% des cas avec 39% de réévaluation (75). Dans notre étude on retrouve un taux similaire de 73.7% d'antibiothérapies initiales adaptées dans les bactériémies mais l'ensemble des antibiothérapies ont été réévaluées à 78.9% de façon adéquate quelque soit l'état d'adéquation de l'antibiothérapie initiale. Ainsi 21% de patients traités pour bactériémie ne l'ont pas été correctement. Weinstein et coll. (102) montre que le taux de mortalité, en cas d'inadéquation initiale et finale (après réception des résultats) de l'antibiothérapie pour une bactériémie, est de 33.3% (Tableau X).

Assessment of therapy at indicated time point*				
Initial empirical therapy	After culture reported positive	After susceptibility results available	Associated mortality: no. (%) of deaths per no. of patients	RR
A	A	A	65/620 (10.5)	1.0
I	A	A	6/45 (13.3)	1.27
A	I	A	7/35 (20.0)	1.91
A	A	I	7/35 (20.0)	1.91
I	I	A	8/31 (25.8)	2.46
A	I	I	4/14 (28.6)	2.73
I	A	I	0/2	0.05
I	I	I	3/9 (33.3)	3.18

* A = appropriate; I = inappropriate. Therapy was considered appropriate after susceptibility test results became available if the microorganism(s) were susceptible (on the basis of in vitro testing) to at least one agent administered, whereas therapy was considered appropriate at the earlier time points if it was appropriate for the clinical situation.

Tableau X : Taux de mortalité en fonction de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale (102)

Concernant les pneumopathies communautaires, l'étude de Martinez et coll. montre que 52.3% des antibiothérapies initiales étaient adéquates, 46.8% de réévaluation avec 35.3% de réadaptation à l'antibiogramme(103). Dans notre étude, les taux sont nettement supérieurs : 77.8% d'antibiothérapie initiale adéquate, 94.6% de réévaluation avec 61.1% de réadaptation adéquate (1 seule réadaptation avec l'antibiogramme).

Ce qui est notable sur les focus pneumopathies et pyélonéphrites est que malgré une réévaluation effectuée le taux d'adéquation final est inférieur.

II. La réévaluation à 48-72h et après ?

L'intérêt de la réévaluation à 48-72h est indéniable mais la SPILF préconise aussi la réévaluation à J7, d'indiquer si nécessaire une date d'arrêt et de réévaluer les antibiothérapies supérieures à 10 jours. Le but est ainsi d'éviter le mésusage par durée excessive de l'antibiothérapie. En effet, une augmentation inutile de la durée de traitement est associée à une augmentation de la résistance de Pseudomonas(28). Il est donc nécessaire de réévaluer l'antibiothérapie à J7.

Les réévaluations à 48-72h, J7 concernent le plan clinique, microbiologique et pharmaceutique. Il paraît ainsi évident que les 3 corps de métier représentant ces différents plans doivent être impliqués dans la réévaluation. De là naît l'esprit de l'équipe pluridisciplinaire d'infectiologie.

Ainsi, le métier de pharmacien a bien évolué ces dernières années. Bien plus que la sécurisation du circuit du médicament, l'activité de pharmacie clinique tend à améliorer la prise en charge patient(104). Les programmes de bon usage des antibiotiques ont fait leur entrée dans les établissements de santé. Le pharmacien hospitalier trouve une place à part entière dans ces politiques de bon usage en intégrant notamment les équipes pluridisciplinaires de conseil en antibiothérapie.

Parmi les non-conformités de prescription retenues dans les études on retrouve : erreurs de diagnostic, erreur de posologie(16), erreurs de choix d'antibiotiques. Des non-conformités citées se dégagent les rôles des différents acteurs essentiels à l'équipe opérationnelle d'infectiologie : un clinicien pour le diagnostic et la formation, un pharmacien pour ses conseils avisés concernant la pharmacologie et la pharmacocinétique comme l'adéquation des posologies au patient et un microbiologiste pour sensibiliser sur les résistances.

Aux USA, les recommandations conjointes de l'IDSA et de la SHEA sur la mise en place d'un programme préconisent la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire composée d'un infectiologue, d'un microbiologiste et d'un pharmacien clinique formé aux maladies infectieuses notamment pour optimiser la réévaluation et les conditions d'administration des antibiotiques (posologies, rythmes d'administration, relais per os)(105). En France, la SPILF recommande l'installation d'une Equipe Opérationnelle en Infectiologie (infectiologue, pharmacien, microbiologiste) pour promouvoir le bon usage (92) : rôle d'expertise, d'intervention sur demande et de conseil circuit contrôlé du bon usage.

Mais plus qu'un concept, les équipes pluridisciplinaires de conseil en antibiothérapie ont fait leurs preuves. Dans l'étude de Grill et coll., un pharmacien clinique réalise des conseils en antibiothérapie. Après son intervention, le traitement IV est raccourci et le relais PO est plus précoce sans conséquence préjudiciable sur le traitement de l'infection. Dans une dynamique de réduction constante des dépenses, il s'avère que la consultation pharmaceutique permet également de réduire les dépenses en antibiothérapie(106).

L'étude brésilienne de Magedanz et coll. compare l'efficacité d'un infectiologue avec une équipe pluridisciplinaire infectiologue/pharmacien. Une réduction de l'utilisation des antibiotiques, une diminution des résistances et une réduction des coûts(107) sont observées.

Mais qui dit équipe pluridisciplinaire signifie que chacun a son propre rôle à jouer de par les compétences acquises lors des formations spécifiques propres à chaque acteur. Le conseil diagnostic, la formation des prescripteurs reviennent à

l'infectiologue ; les suivis de consommations et conseils pharmacologiques (adaptations de posologies aux terrains physiologiques particuliers, interactions médicamenteuses) au pharmacien et le suivi des résistances et les formations quand à l'adéquation des traitements entrepris vis-à-vis des bactéries identifiées au microbiologiste. Leurs actions conjointes permettent d'incrémenter la pertinence du conseil en antibiothérapie là ou une personne seule aurait des difficultés à assumer tous ces champs de compétence(108).

Le rôle du pharmacien clinique est ainsi défini par la validation des ordonnances avec vérification de l'adéquation de l'indication pour les antibiotiques à dispensation limitée, la diffusion de support de prescriptions à dispensation limitée, de conseils pharmacocinétiques, de conseil pour le suivi des dosages d'antibiotiques, par la politique de réduction des coûts et dans la réévaluation à 48-72h en intégrant des équipes pluridisciplinaires(104)(109). Au Royaume Uni, l'intervention du pharmacien dédié à l'antibiothérapie est clairement établie : relais oral, vérification de l'adéquation aux recommandations locales, arrêt de l'antibiothérapie si la durée dépasse celle recommandée dans les recommandations, éducation des soignants(110). Il est certain que le diagnostic doit rester à la profession médicale. Il est certain que le pharmacien n'a pas sa place dans le diagnostic mais se positionne en spécialiste de la pharmacologie et de la pharmacocinétique du médicament pour adapter au mieux les posologies et le rythme d'administration des antibiotiques notamment(109).

- Mais qu'en est-il de l'implication concrète du pharmacien dans la réévaluation de l'antibiothérapie ?

Dans les 3 services audités de notre étude, les praticiens sont sensibles à la réévaluation à 48-72h puisque cette réévaluation est bien effectuée. Cependant, la traçabilité dans le dossier patient est inexistante. Il serait donc nécessaire de trouver un moyen concret de faciliter la traçabilité de la réévaluation.

Une étude d'Evans de 1998 a montré l'intérêt d'un logiciel dédié à la prescription antibiotique. Ce programme utilise des données diagnostiques, biologiques du patient (numération leucocytes, température) et bactériologiques pour proposer une antibiothérapie. S'il s'agit d'une antibiothérapie empirique, le logiciel indique les recommandations des infectiologues pour le traitement empirique d'un diagnostic avec plus ou moins l'examen direct (ex : bacilles gram négatif). Le programme utilise les données d'allergie, fonction rénale, hépatique, les interactions médicamenteuses avec les co-prescriptions du patient pour proposer les posologies et voie d'administration optimales (39). Il s'agit d'un logiciel d'aide à la prescription dédié aux anti-infectieux qui a permis de diminuer significativement l'erreur de choix de l'antibiothérapie vis-à-vis de l'antibiogramme et les erreurs de posologies.

L'aide à la prescription est un outil essentiel au bon usage des antibiotiques. L'informatisation des prescriptions est un objectif acquis ou en cours d'acquisition pour bon nombre d'hôpitaux français. Au travers de l'exemple de l'étude citée précédemment, cet outil est essentiel pour l'aide à la prescription. Même s'il ne s'agit pas d'un logiciel dédié à la prescription d'antibiotiques car l'enjeu actuel de l'informatisation est plutôt l'analyse globale des thérapeutiques des patients, il est possible d'y inclure des aides de prescription. Un lien direct avec les résultats microbiologiques est essentiel. Un exemple d'aide à la prescription serait l'apparition d'un pop up à J3 d'une antibiothérapie pour inciter le prescripteur à réévaluer. Un système de coche pour indiquer la réévaluation avec impossibilité de cocher si les résultats microbiologiques n'ont pas été consultés permettrait de plus une traçabilité de cette réévaluation. Le prescripteur pourrait renseigner son diagnostic infectieux et ainsi accéder aux recommandations locales en termes d'antibiothérapie et de posologie. Un pop up pourrait indiquer à terme échu l'arrêt recommandé par les référentiels. A chaque prescription d'un principe actif, les modalités d'administration pourraient être recommandées avec les alternatives per os, le rythme de perfusion et le dosage biochimique recommandé pour ce principe actif (par exemple l'apparition d'un pop up à j2 de vancomycine pour recommander le dosage de cette molécule et les cibles thérapeutiques en fonction du site de l'infection). Cela est possible pour les prescriptions informatisées.

L'équipe pharmaceutique sollicite les prescripteurs à J3 pour obtenir la traçabilité de la réévaluation et incite les prescripteurs à remplir une fiche type à mettre dans le dossier patient. De plus l'analyse pharmaceutique de la prescription des antibiotiques à dispensation contrôlée permet de connaître les antibiothérapies probabilistes et documentées en contrôlant l'historique de dispensation. Le problème se pose pour les antibiotiques à dispensation globale comme l'amoxicilline. Seules l'informatisation des prescriptions et l'analyse pharmaceutique permettent d'émettre des avis critiques vis-à-vis de l'antibiothérapie prescrite. Or, actuellement au CHRU, il n'existe aucune validation pharmaceutique de la totalité d'une prescription mais l'informatisation est en cours. Il serait alors envisageable de demander lors du renouvellement de l'ordonnance des renseignements concernant la réévaluation et l'état clinique du patient (co-prescription de traitement per os permettant d'envisager le relais per os, fonction rénale, fonction hépatique).

5 CONCLUSION

Le bon usage des antibiotiques est une priorité nationale et fait l'objet de nombreuses recommandations tant par les autorités nationales que par les sociétés savantes. La réévaluation de l'antibiothérapie est un des points essentiels du bon usage car elle permet de préserver le capital des antibiotiques large spectre par une diminution de leur durée d'utilisation lorsque cela est possible (résultats microbiologiques contributifs). Or de nombreuses études ont montré que cette réévaluation n'est pas effectuée ce qui est délétère à la fois sur le plan des résistances bactériennes, des coûts hospitaliers engendrés, de la mortalité et du confort du patient. C'est pourquoi une étude au CHRU de Lille au sein de 2 services de médecine et d'un service de réanimation a été menée.

Cette étude nous a permis d'évaluer les pratiques de réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h. Au sein de ces 3 services, il est rassurant d'observer que la réévaluation est effectuée à des taux bien supérieurs à ceux de la littérature. Cependant, elle n'est pas toujours tracée dans le dossier patient or c'est sur cette traçabilité que se base la HAS pour sa certification des établissements de santé. Un effort doit donc être poursuivi en ce sens pour que l'évaluation par la HAS reflète les pratiques effectuées.

Même si les praticiens effectuent la réévaluation à 48-72h, l'adéquation de l'antibiothérapie réévaluée à la bactérie responsable de la pathologie n'est pas toujours optimale comme le prouvent les taux d'adéquation des antibiothérapies réévaluées inférieurs dans les pneumopathies et pyélonéphrites. Preuve en est que l'équipe pluridisciplinaire est essentielle au bon usage des antibiotiques car la réévaluation c'est bien mais la réévaluation adéquate (PA, posologie, microbiologie...) c'est beaucoup mieux. D'où la nécessité de combiner les compétences de chacun, clinicien, pharmacien et microbiologiste pour aboutir à une antibiothérapie optimale et pour préserver le capital irremplaçable des antibiotiques face à des bactéries de plus en plus résistantes.

Liste des abréviations

AUC : Aire sous la courbe

BLSE : Bêta-Lactamase à spectre élargi

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

CAI : Commission des Anti-Infectieux

CDC: Centers for Disease Control

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

C max : Concentration maximale

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CPM : Concentration de Prévention des Mutants résistants

DDJ : Dose Définie Journalière

EPP : Evaluations des Pratiques Professionnelles

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

HAS : Haute autorité de santé

IV : Intraveineux

JH : Journées d'Hospitalisation

PA : Principe Actif

PO : Per Os

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SHEA : Society for Healthcare Epidemiology of America

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

T : Temps

VO : Voie Orale

6 BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS. Consommation des antibiotiques en France: bilan de dix ans d'évolution - Communiqué - [cité 2012 févr 17]. Available de: <http://www.afssaps.fr>
2. Décret n°99-1034 du 6 décembre 1999
3. Circulaire DGS/DHOS/E2 – N° 645 du 29 décembre 2000
4. Arrêté du 3 août 92 et arrêté du 19 octobre 95
5. Circulaire DHOS/E2-DGS//SD5a n° 272 du 2 mai 2002
6. Arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques
7. Arrêté du 19 décembre 2006 modifiant l'arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques
8. Arrêté du 5 mai 2008 portant création du comité de pilotage restreint et des groupes de travail du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.
9. Le plan du 20 novembre 2001 - Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (Secteur Santé) [Internet]. [cité 2012 mai 6]. Available de: <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-du-20-novembre-2001.html>
10. Plan national 2007 [Internet]. [cité 2012 mai 6]. Available de: <http://www.sante.gouv.fr/nouveau-plan-2007-2010-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques.html>
11. Plan national 2011-2016 [Internet]. [cité 2012 mai 6]. Available de: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
12. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins? La Presse Médicale - Vol. 31 - N° 26 - p. 1231-1239
13. Lacombe K, Cariou S, Tilleul P, Offenstadt G, Meynard JL. Optimizing fluoroquinolone utilization in a public hospital: a prospective study of educational intervention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005 janv; 24(1):6-11.
14. Erbay A, Bodur H, Akinci E, Colpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J. Hosp. Infect.* 2005 janv;59(1):53-61.
15. Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 sept;46(3):501-8.
16. Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur. J. Clin.*

Microbiol. Infect. Dis. 2007 avr;26(4):277-80.

17. Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer AF, Bingisser R, Battegay M, et al. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2007;7(1):21.

18. Di Giammarino L, Bihl F, Bissig M, Bernasconi B, Cerny A, Bernasconi E. Evaluation of prescription practices of antibiotics in a medium-sized Swiss hospital. *Swiss Med Wkly*. 2005 déc 10; 135(47-48):710-4.

19. Zavascki AP, Barth AL, Gaspareto PB, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J. Antimicrob. Chemother*. 2006 oct;58(4):882-5.

20. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N. Engl. J. Med*. 1999 juill 22;341(4):233-9.

21. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003 févr 19;289(7):885-8.

22. Hanberger H, Garcia-Rodriguez J-A, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic Susceptibility Among Aerobic Gram-Negative Bacilli in Intensive Care Units in 5 European Countries. *JAMA*. 1999 juin 1;281(1):67-71.

23. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *The Lancet*. 2011 juill 23;378(9788):369-71.

24. Dupont C, Massé C, Auvert B, Page B, Heym B, Espinasse F, et al. Évaluation des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique dans un CHU de la région parisienne. *La Revue de Médecine Interne*. 2008 mars;29(3):195-9.

25. E. Ruppé. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*. 2010 mars;12(1):3-16.

26. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with Fluoroquinolones or with B-Lactam-B-Lactamase Inhibitor Combinations Is a Risk Factor for Isolation of Extended-Spectrum-B-Lactamase-Producing *Klebsiella* Species in Hospitalized Patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2010 janv 5;54(5):2010-6.

27. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2004;23(3):163-7.

28. Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, et al. Clinical and Bacteriological Characteristics of IMP-Type Metallo-B-Lactamase-Producing *Pseudomonas Aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003 janv 7;37(1):26-32.
29. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998 févr 4;279(5):365-70.
30. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
31. Rwabihama J-P, Aubourg R, Oliary J, Mouly S, Champion K, Leverge R, et al. [Use and misuse of intravenous drug administration in a department of internal medicine]. *Presse Med*. 2006 oct;35(10 Pt 1):1453-60.
32. 14e Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [Internet]. [cité 2012 févr 29]. Available de: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/atb-02.pdf
33. HAS. Bon usage des antibiotiques-recommandations. avril 2008.
34. Gindre I, Maisonneuve H, Riche B, Durocher A. [Good clinical practice in using antibiotics in the hospital. Current status in 207 public and private hospitals in 1999]. *Presse Med*. 2000 nov 4;29(33):1807-12.
35. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale
36. 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 août;25(2):230-9.
37. Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with Restriction of Ciprofloxacin in a Large Teaching Hospital's Intensive Care and Intermediate Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 avr;33(4):368-73.
38. Amadeo B, Dumartin C, Parneix P, Fourier-Réglat A, Rogues A-M. Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011 févr;66(2):434-42.
39. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N. Engl. J. Med*. 1998 janv 22;338(4):232-8.

40. Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008 oct;62(2):416-21.
41. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998 oct 14;280(14):1233-7.
42. Moulding NT, Silagy CA, Weller DP. A Framework for Effective Management of Change in Clinical Practice: Dissemination and Implementation of Clinical Practice Guidelines. *Qual Health Care.* 1999 janv 9;8(3):177-83.
43. Von Gunten V, Amos V, Sidler A-L, Beney J, Troillet N, Reymond J-P. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm World Sci.* 2003 avr;25(2):52-5.
44. Pavese P, Saurel N, Labarère J, Decouchon C, Vittoz J-P, Foroni L, et al. Does an educational session with an infectious diseases physician reduce the use of inappropriate antibiotic therapy for inpatients with positive urine culture results? A controlled before-and-after study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 juin;30(6):596-9.
45. Grenier C, Pépin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier M-S, et al. Impact of Guideline-Consistent Therapy on Outcome of Patients with Healthcare-Associated and Community-Acquired Pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 janv 7;66(7):1617-24.
46. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos J-P, Lepape A. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit Care.* 2011;15(1):R17.
47. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 2005 oct;128(4):2778-87.
48. Craig WA. Does the Dose Matter? *Clinical Infectious Diseases.* 2001 sept 15;33(s3):S233-S237.
49. Samtani MN, Flamm R, Kaniga K, Nandy P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic-Model-Guided Doripenem Dosing in Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010 avr 12;54(6):2360-4.
50. Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG, Bhavnani SM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 avr;63(4):409-14.
51. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin. Infect. Dis.* 2007 févr 1;44(3):357-63.

52. Croisier D, Martha B, Piroth L, Chavanet P. In vivo efficacy of humanised intermittent versus continuous ceftazidime in combination with tobramycin in an experimental model of pseudomonal pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008 déc;32(6):494-8.
53. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.* 1997 mai;24(5):796-809.
54. Itani KMF, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The American Journal of Surgery*. 2010 juin;199(6):804-16.
55. Seligman BGS, Ribeiro RA, Kuchenbecker R de S, Grings AO, Dos Santos RP, Machado ARL, et al. Critical steps in fluoroquinolones and carbapenems prescriptions: results from a prospective clinical audit. *International Journal of Clinical Practice*. 2007 janv 1;61(1):147-52.
56. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (Secteur Santé) [Internet]. [cité 2012 mars 22]. Available de: <http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html>
57. European Medicines Agency - - The bacterial challenge - Time to react a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and development of new antibacterial agents [Internet]. [cité 2012 avr 14]. Available de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000044.sjsp&jenabled=true
58. Henard S, Rahib D, Léon L, Amadéo B, Dumartin C, Cavalié P, et al. Consommation des antibiotiques rapportée via les bilans standardisés de lutte contre les infections nosocomiales et relation avec l'ICATB. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2011 avr;41(4):197-205.
59. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 févr;115(2):462-74.
60. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan J-M, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.
61. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial Pneumonia*. *Chest*. 2002 déc 1;122(6):2183-96.

62. Mir MA, Malik UY, Wani H, Bali BS. Prevalence, pattern, sensitivity and resistance to antibiotics of different bacteria isolated from port site infection in low risk patients after elective laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholelithiasis at tertiary care hospital of Kashmir. *International Wound Journal*
63. Haute autorité de santé. Manuel de certification V2010.
64. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not Just for Mice Anymore. *Clin Infect Dis.* 2007 janv 1;44(1):79-86.
65. MacGregor RR, Graziani AL. Oral Administration of Antibiotics: A Rational Alternative to the Parenteral Route. *Clin Infect Dis.* 1997 janv 3;24(3):457-67.
66. CONORT Ornella. Intravenous to oral conversion of fluoroquinolones: knowledge versus clinical practice patterns *Pharmacy World & Science*, Volume 24, Number 2
67. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 juill;64(1):188-99.
68. Wong-Beringer A, Nguyen KH, Razeghi J. Implementing a Program for Switching from I.v. to Oral Antimicrobial Therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 janv 6;58(12):1146-9.
69. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999 avr;43(4):601-6.
70. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique : comparaison entre sept jours et dix jours. *Étude pilote. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2009 janv;28(1):16-23.
71. Leroy O, Boussekey N, Georges H. Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. *Réanimation.* 2006 juin;15(3):159-67.
72. Kollef MH, Ward S. The Influence of Mini-BAL Cultures on Patient Outcomes. *Chest.* 1998 janv 2;113(2):412-20.
73. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin. Infect. Dis.* 1999 août;29(2):321-7.
74. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000 juill;118(1):146-55.

75. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection*. 2011;39(4):319-25.
76. Joung MK, Lee J, Moon S-Y, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
77. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers J-WJ, Hustinx WMN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006 déc 9;333(7580):1193.
78. Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch. Intern. Med*. 2001 mars 26;161(6):848-50.
79. Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del Campo V, et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci*. 2000 avr;22(2):53-8.
80. Rojo D, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García V. Analysis of risk factors associated with nosocomial bacteraemias. *J. Hosp. Infect*. 1999 juin;42(2):135-41.
81. Veber B. Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste: faut-il changer une équipe qui gagne? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*
82. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic Use and the Risk of Carbapenem-Resistant Extended-Spectrum-B-Lactamase-Producing *Klebsiella Pneumoniae* Infection in Hospitalized Patients: Results of a Double Case-control Study. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011 janv 6;66(6):1383-91.
83. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-Course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit A Proposed Solution for Indiscriminate Antibiotic Prescription. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000 janv 8;162(2):505-11.
84. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerging Infect. Dis*. 2003 nov;9(11):1415-22.
85. Lafaurie M, Porcher R, Donay J-L, Touratier S, Molina J-M. Reduction of Fluoroquinolone Use Is Associated with a Decrease in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* and Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Isolation Rates: A 10 Year Study. *J. Antimicrob. Chemother*. 2012 janv 4;67(4):1010-5.

86. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Treccarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 oct;54(10):4085-91.
87. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006 avr;50(4):1257-62.
88. Zambrowski J-J. Quels critères pharmacoéconomiques pour les glycopeptides ? *Médecine et maladies infectieuses* - Vol. 34 - N° S1 - p. 103-105
89. Desai M, Franklin BD, Holmes AH, Trust S, Richards M, Jacklin A, et al. A new approach to treatment of resistant gram-positive infections: potential impact of targeted IV to oral switch on length of stay. *BMC Infect. Dis.* 2006;6:94.
90. Van Zanten ARH, Engelfriet PM, van Dillen K, van Veen M, Nuijten MJC, Polderman KH. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care.* 2003 déc;7(6):R184-190.
91. Garo B. En quoi le clinicien contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie? *Médecine et maladies infectieuses* - Vol. 33 - N° S1 - p. 50-60
92. Roger P.M, Dellamonica P. Rôle de la consultation d'infectiologie sur la qualité de prescription des anti-infectieux à l'échelle hospitalière. *Antibiotiques* - Vol. 4 - N° 3 - p. 144-149
93. Uçkay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J. Infect.* 2009 mars;58(3):205-12.
94. Shojania KG, Yokoe D, Platt R, Fiskio J, Ma'luf N, Bates DW. Reducing vancomycin use utilizing a computer guideline: results of a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc.* 1998 déc;5(6):554-62.
95. Monteil H. En quoi le microbiologiste peut-il contribuer à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie? *Médecine et maladies infectieuses* - Vol. 33 - N° S1 - p. 1-12
96. Aubert G, Carricajo A. Place du laboratoire dans le choix et le suivi pharmacodynamique de l'antibiothérapie des infections sévères. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2004 juill;23(7):704-13.
97. Recommandations lecture de l'antibiogramme SFM [Internet][cité 2012 févr 29].
Available de: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/casfm_2010.pdf


98. Sinègre M. En quoi le pharmacien, à la dispensation et ensuite, contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie? *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003 janv;33, Supplement 1(0):28-49.
99. Saulnier J.L. Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie: rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003 janv;33, Supplement 1(0):13-27.
100. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist—a UK perspective. *Journal of Hospital Infection*. 2003 févr;53(2):85-90.
101. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14(6):R225.
102. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clin Infect Dis*. 1997 janv 4;24(4):584-602.
103. Martinez J-S, Le Falher G, Corne P, Bourdin A, Lequellec A, Delabre J-P, et al. Audit des prescriptions d'antibiotiques dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte dans un centre hospitalier universitaire. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2010 août;40(8):468-75.
104. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 août 1;60(Supplement 1):i73-i76.
105. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 janv 15;44(2):159-77.
106. Grill E, Weber A, Lohmann S, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch K. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group,. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011 juill 1;20(7):739-46.
107. Magedanz L, Silliprandi E, dos Santos R. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 1-5.
108. Alfandari S, Riche A, Rabaud C, Cremieux A-C, Gauzit R, Roblot F. Les référents en antibiothérapie et leurs fonctions. Résultats d'une enquête menée lors de la 5e Journée des référents en antibiothérapie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2010 oct;40(10):582-5.

109. Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005 janv;25(1):1-10.

110. Weller TMA, Jamieson CE. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004 août;54(2):295-8.

7 ANNEXES

Annexe 1 : Critère 8h du CHRU de Lille

Référence 8 : Le programme global et coordonné de management de la qualité et des risques					
Critère 8.h : Bon usage des antibiotiques 					
Le critère est considéré comme « Non Applicable » pour les établissements non concernés par le recueil de l'indicateur ICATB (établissements d'hospitalisation à domicile, d'hémodialyse, ambulatoire, centres de postcure alcoolique exclusifs et maisons d'enfants à caractère sanitaire spécialisée).					Applicable
1. Pour les établissements ayant l'indice composite de bon usage des antibiotiques ICATB					
La cotation est automatisée et fondée sur la classe associée à la dernière valeur de l'indicateur, selon le lien d'automatisme suivant : > si la classe associée à la valeur de l'indicateur ICATB est A, la cotation pour le critère est A ; > si la classe associée à la valeur de l'indicateur ICATB est B, la cotation pour le critère est B ; > si la classe associée à la valeur de l'indicateur ICATB est C, la cotation pour le critère est C ; > si la classe associée à la valeur de l'indicateur ICATB est D, E ou F, la cotation pour le critère est D.					
L'établissement pourra présenter au moment de la visite le résultat du dernier recueil d'ICATB si sa disponibilité est postérieure à l'envoi de l'auto-évaluation.					
Même si l'établissement dispose d'un score ICATB, il doit également répondre à l'élément d'appréciation relatif à la "réévaluation de l'antibiothérapie".					
SCORE ICATB (Sélectionnez la score ICATB des indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales généralisé par le Ministère de la Santé, à défaut reportez-vous à la fiche 7 du guide préparer et conduire V2010)	A	La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24e heure et la 72e heure est inscrite dans le dossier du patient.	Non	COTATION ISSUE DU SCORE ICATB	A
L'indicateur ICATB généralisé par le ministère de la santé permet d'évaluer le critère 8.h - Bon usage des antibiotiques - à l'exception de l'élément d'appréciation "La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24e heure et la 72e heure est inscrite dans le dossier du patient" ; si la réponse pour cet élément d'appréciation est "partiellement" ou "non", la cotation du critère obtenue à partir du lien automatique, entre valeur et cotation du critère, est abaissée d'un cran.				COTATION ISSUE DU SCORE ICATB AJUSTÉE	B
2. Pour les établissements ne disposant pas de l'indice composite de bon usage des antibiotiques ICATB					
Si l'établissement n'a pas procédé au recueil de l'indicateur ICATB du tableau de bord des infections nosocomiales et peut justifier l'absence de ce recueil (exemple : établissement nouvellement créé), l'auto-évaluation du critère sera menée selon les modalités habituelles : l'établissement doit s'auto-évaluer sur chaque élément d'appréciation et sélectionner dans le menu déroulant proposé le niveau atteint pour chacun d'eux.					
E1 Prévoir	Réponses aux EA	E2 Mettre en œuvre	Réponses aux EA	E3 Evaluer et améliorer	Réponses aux EA
Une organisation générale pluriprofessionnelle de la prescription antibiotique est en place.	Oui	Un système de dispensation contrôlée est utilisé.	Partiellement	Le bon usage des antibiotiques est évalué notamment par le suivi d'indicateurs.	Oui
La prescription antibiotique est actuellement encadrée par la commission des anti-infectieux (CAI) [E.1.1]. La CAI a en charge la rédaction de protocoles antibiotiques. La CAI sous-groupe du COMEDIMIS travaille en collaboration avec le CLIN. Elle participe au bon usage des antibiotiques en associant à ces protocoles la rédaction de fiches de prescription nominative. Elle participe, par ailleurs, à la formation des prescripteurs. Une démarche identique a été réalisée avec les antifongiques [E.1.2].		Le système de dispensation contrôlée permet de vérifier l'adéquation de la prescription et l'adhésion des prescripteurs aux protocoles en utilisant les ordonnances nominatives. Ce système de dispensation est à ce jour limité à 13 molécules antibiotiques et à toutes les molécules antifongiques de 2 ^{ème} génération [E.2.1]. Le programme 2011-15 va poursuivre la mise en place des protocoles sur les sujets non encore abordés. Des audits sont déjà réalisés sur les protocoles mis en place, d'autres sont prévus pour évaluer ces protocoles et éventuellement les adapter à la pratique professionnelle.		Les indicateurs permettent de suivre la consommation globale des antibiotiques. Pour chaque unité (ou regroupement d'unités), un rendu personnalisé est réalisé permettant de mettre l'accent sur un éventuel changement comportemental de prescription, ou sur une augmentation inhabituelle de la prescription d'une classe. Ces indicateurs sont en place depuis 2004 et sont publiés largement diffusés tous les semestres [E.3.1]. Ils sont associés au suivi de la consommation de solutions hydro-alcooliques et à la mesure de l'incidence des BMR. Une évaluation à l'échelle des services est aussi proposée sous forme d'audits de pratique ont le but est l'amélioration du bon usage. Ainsi, l'antibioprophylaxie a été évaluée en chirurgie orthopédique, neurochirurgie, spécialités chirurgicales (plastique, oto-neuro, stomatologie) et chirurgie générale [E.3.2]. Le protocole d'antibiothérapie des pneumopathies de réanimation a été évalué, la survenue d'un nombre extrêmement limité de pneumonie n'a pas permis d'analyse. Cette évaluation va être répétée [E.3.3]. Une évaluation est de même réalisée en gynécologie [E.3.4], en Pneumologie (grille [E.3.5] et rapport [E.3.6] et en Maladies Infectieuses [E.3.7]. Régulièrement, des familles antibiotiques	

	Un programme de formation continue des professionnels de santé est en place dans l'établissement.	Partiellement	Des actions d'amélioration sont mises en œuvre	Partiellement
	Un programme de FMC existe au niveau du CHRU, le mode de diffusion de l'information reste à améliorer. Deux journées sont organisées tous les 6 mois. Les deux dernières journées ont été annulées faute d'inscription. Des actions de formation spécifiques à des services / pôles ciblent le bon usage des anti-infectieux.		Sur le suivi des indicateurs de consommation et les audits de pertinence de prescription antibiotiques ou encore de conformité des prescriptions, des actions d'amélioration ont été menées. Des audits sont en cours en gériatrie et en pneumologie [E.3.4 et E.3.5] ou encore organisés en maladies infectieuses, aux urgences ...	
	Un guide et des protocoles de bon usage de prescription sont diffusés aux professionnels.	Oui		
	Les guides de prescriptions validés en CAI sont regroupés sur le site du SGRIVI, de la pharmacie et sur la plate forme de la sous commission qualité sécurité. Il existe actuellement 15 protocoles validés en CAI.			
	La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24e heure et la 72e heure est inscrite dans le dossier du patient.	Non		
	La réévaluation à 48 heures sera inscrite au sein du dossier informatisé qui est en cours de réalisation sur le CHRU. En plus de cet aspect, la place de l'antibiothérapie, son suivi, sa durée, la posologie et la réévaluation seront bien individualisés dans le dossier de soin [E.2.2].			
	Un dispositif de surveillance épidémiologique et de surveillance de la résistance aux antibiotiques est en place	Oui		
	La surveillance épidémiologique est assurée en lien étroit avec le laboratoire de microbiologie. En plus d'un suivi des BMR qui est rendu par les tableaux de bord semestriels [E.2.3], une veille en temps réel est réalisée pour les secteurs à risque par le laboratoire avec retour vers le clinicien et le SGRIVI lors de l'identification (dépistage ou prélèvement à visée diagnostique) de ces pathogènes [E.2.4]. Des alertes instantanées sont également mises en place pour certains pathogènes. Ceci passe par une liste de diffusion interne par mail (adresse "liste Dr nosocomial" qui touche toute l'équipe du SGRIVI et permet ainsi une réactivité immédiate) [E.2.5]. Cette veille permet la mise en place en temps réel, des mesures de protection (par exemple pour les infections à Clostridium difficile). En parallèle, sur des pathogènes à très haut risque (par exemple, aujourd'hui : entérobactéries avec un profil de résistance aux carbapénèmes faisant évoquer une carbapénémase), le SGRIVI recherche systématiquement toutes les semaines, sur la base du laboratoire, les éventuelles identifications de ces micro-organismes.			
COTATION	B		SCORE	60%

POINTS POSITIFS (Actions mises en œuvre de manière pérenne par l'établissement, pour répondre à l'attendu du critère)

La politique d'antibiothérapie du CHRU de Lille est mise en œuvre par les infectiologues du Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances (SGRIVI): service qui intègre dans son programme d'action quadriennal un volet important sur le conseil, la formation l'évaluation et le suivi d'indicateurs de consommation des antibiotiques sur l'ensemble du CHRU.

Une commission des anti-infectieux (CAI) impliquant différentes spécialités (laboratoire, pharmacie, réanimation, anesthésie, médecin) existe également. Ses membres se réunissent régulièrement (environ tous les mois) pour discuter des nouvelles thérapeutiques, travailler sur des protocoles d'ATB transversaux, analyser et interpréter les indicateurs de consommation des antibiotiques ou des résultats d'enquêtes sur l'antibiothérapie, proposer l'encadrement (prescription nominative) de certaines molécules de par leur impact écologique ou pour un recours thérapeutique éventuel...

Par ailleurs, en parallèle à l'activité de la clinique d'infectiologie, le CHRU s'est organisé pour avoir du temps médical dédié à une activité d'antibiothérapie transversale sur l'ensemble du CHRU pour répondre aux interrogations des collègues en matière de conseil et de prise en charge thérapeutique par les antibiotiques.

PLAN D' ACTIONS (À renseigner systématiquement pour les cotations C et D)

ACTIONS D'AMÉLIORATION	ÉCHEANCIER	INDICATEURS	MODALITÉS DE SUIVI	REFERENTS
Promouvoir la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24ème et la 72ème heure	2009-2013	% de traitement réévalués à 72h	suivi en CAI ou lors d'audit d'antibiothérapie	Pr B. Guery
Promouvoir des actions de formation des prescripteurs (EPU?)	2010-2012	nb de participants	suivi en CAI	Pr B. Guery

PRINCIPAUX ÉLÉMENTS DE PREUVE				
<p>Compte-rendu du CAI Lien intranet protocoles antibiotiques, antibioprophytaxie, molécules contrôlées, BMR Tableaux de bord antibiotiques, antibioprophytaxie Rapport d'évaluation ATP, Grille d'audit VAP, gériatrie, évaluation antibiothérapie pneumopathies (Service pneumologie, Service maladies infectieuses) Programme 2011-2015 Etat épidémiologie hebdomadaire</p>				

Annexe 2: Fiche de recueil

REEVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

N° fiche

Taille.....

Poids.....

Fonction rénale.....

normale IR CI 30-60 IR CI 15-30 IR CI <15

Fonction hépatique.....

normale IH cholestase cytolysse <5 cytolysse 5 -10 cytolysse >10

Allergie

oui non

Si oui

Antibiothérapie initiale

Diagnostic initial

Date du diagnostic.....

Infection

nosocomiale.....

oui non

Date de mise en place de l'antibiothérapie.....

Prélèvement bactériologique.....

ECBU ECBC HC Ponction PL Ecouvillon Copro LBA Antigénuries autres aucun

Prélèvement réalisé.....

avant ATB après ATB autre

ANTIBIOTHERAPIE	1	2	3	4
Molécule				
Posologie				
Voie d'administration				
Si IV 1gravité 2SAP 3pompe				
Adaptation à la fonction rénale 1 oui 2 non 3 non concerné				
Adaptation à la fonction hépatique 1 oui 2 non 3 non concerné				
Dosage effectué 1 oui 2 non 3 NA				
Résultat du dosage	Pic : Creux : Résiduel :	Pic : Creux : Résiduel :	Pic : Creux : Résiduel :	Pic : Creux : Résiduel :
Adaptation posologie /dosage 1 oui 2 non				
Adaptation adéquate 1 oui 2 non				

Réévaluation de l'antibiothérapie

Diagnostic

Prélèvement bactériologique

DATE	ECBU	ECBC	HC	Ponction	PL	Ecouvillon	Copro	LBA	Frottis + GE	AgU

Critères cliniques ou paracliniques permettant d'évaluer l'efficacité du ttt ATB.....

oui (Rx/CRP/T°) non

Si oui.....

Réévaluation faite.....

oui en fonction de l'antibiogramme oui EI oui en fonction du dosage oui avis infectio
 non oui fonction résultats de prélèvements oui fonction clinique

Si oui

maintien changement 1 ou plusieurs PA arrêt ATB changement modalités
administration changements posologie

Date de réévaluation.....

48-72h >72h Jamais Autre

ANTIBIOTHERAPIE	1	2	3	4
Molécule				
Posologie				
Voie d'administration				
Adapté à la fonction rénale 1oui 2 non 3 NC				

Adapté à la fonction hépatique 1oui 2 non 3 NC				
Dosage effectué 1 oui 2 non 3 NA				
Résultat du dosage	Pic : Creux : Résiduel :	Pic : Creux : Résiduel :	Pic : Creux : Résiduel :	
Adaptation posologie /dosage 1 oui 2 non				
Adaptation adéquate 1 oui 2 non				

Evolution de la PCT.....

1 augmentation 2 diminution 3 pas de variation 4 1 seul dosage effectué 5 non dosé

Correspondance à un protocole du CHRU.....

1 oui CHRU 2 oui service 3 oui référentiel 4 non



Université Lille 2
Droit et Santé



Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE Cedex
Tél. 03.20.96.40.40 - Fax 03.20.95.90.09

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Vu le Décret n° 88.996 du 19 Octobre 1988 modifié relatif aux études spécialisées du troisième cycle de Pharmacie
Vu la décision du Président de l'Université en date du 17 décembre 1999 relative aux délégations de signature :

DECIDE

Article 1er : **Madame MOREAU-LOEUILLET Fanny**

Est autorisé(e) à soutenir son mémoire en vue de l'obtention du D.E.S. de PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES sur le sujet suivant :

REEVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE A 48-72 H : ETUDE PROSPECTIVE AU C.H.R.U
DE LILLE

Article 2 : Ce mémoire peut tenir lieu de thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de
Docteur en Pharmacie.

Article 3 : La soutenance aura lieu le **Mercredi 30 mai 2012 à 18H00 AMPHI Marie Curie**

Article 4 : Le jury est composé ainsi qu'il suit :

Président :

Monsieur le Professeur P. ODOU, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Monsieur le Professeur B. GUERY
Faculté de Médecine de Lille

Madame le Professeur K. FAURE
Faculté de Médecine de Lille

Madame A. LEROY
Pharmacien, C.H.R.U., Lille

Lille, le 16 avril 2012

Le Doyen

L. DUBREUIL

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2011/2012

Nom : LOEUILLET née MOREAU
Prénom : Fanny

Titre du mémoire / thèse: Réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h : étude prospective au CHRU de Lille

Mots-clés : antibiotiques, réévaluation, pharmacie clinique

Résumé :

Le bon usage des antibiotiques occupe tous les esprits depuis une dizaine d'année, depuis notamment que la corrélation entre résistance et consommation des antibiotiques a été mise en exergue et inquiète les spécialistes. C'est au cœur de ce processus de bon usage des antibiotiques que se place la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h. Dans la littérature, le taux de réévaluation de l'antibiothérapie initiale reste faible (30 à 50%).

Une étude prospective concernant la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h a été mise en place au CHRU de Lille. Le recueil des données cliniques et microbiologiques des patients s'est déroulé du 18 juillet au 20 novembre 2012 au sein de 3 services : gériatrie, maladies infectieuses et réanimation chirurgicale.

Le taux de réévaluation de l'étude, 95.3%, s'est avéré être bien supérieur à la littérature. Sur les 127 antibiothérapies mises en place, 79.5% des traitements sont adaptés. Sur les 98 antibiothérapies adaptées initialement, 13 antibiothérapies ont été réévaluées de façon inadaptée. Inversement, sur les 23 antibiothérapies inadéquates initialement, 47.8% ont été réévaluées correctement avec la pathologie concernée. Les services de maladies infectieuses et de réanimation chirurgicale présentent un taux de réévaluation de 100% alors que le service de gériatrie réévalue à 88.7%. Dans cette étude 25.6% relais per os ont été observés.

La réévaluation, est une étape primordiale dans le bon usage des antibiotiques. Les équipes pluridisciplinaires d'infectiologie comprenant un médecin, un biologiste et un pharmacien permettront le bon usage des antibiotiques et inciteront à la réévaluation, enjeu majeur pour un traitement bien conduit.

Membres du jury :

Président :

Professeur Pascal ODOU, PU-PH, Faculté de pharmacie, CHRU Lille

Assesseurs :

Professeur Karine FAURE, PU-PH, Service des maladies infectieuses, CHRU Lille

Professeur Benoit GUERY, PU-PH, Chef de service des maladies infectieuses, CHRU Lille

Docteur Angélique LEROY, Praticien hospitalier, Pharmacien, CHRU Lille