



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Faculté de Pharmacie de Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°127

## **THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le jeudi 31 Août 2023

par

M. KROUPA Thomas

Né le 14 Novembre 1994

À Lyon 4<sup>ème</sup>

\*\*\*\*\*

**Bon usage et bonne pratique de prescription :  
Étude bibliographique des actions menées pour favoriser le bon usage des antibiotiques.  
L'audit, un outil au service de l'amélioration des pratiques.**

\*\*\*\*\*

JURY

Dr DOLEANS-JORDHEIM Anne, MCU-PH-HDR  
Dr PARAT Stéphanie, Pharmacien PH  
Dr RANCHON Florence, Pharmacien MCU-PH  
Pr. FRIGGERI Arnaud, Médecin PU-PH



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

## SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI



Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

## LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYE (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDİ-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)  
  
Thibault MASSIAS (ATER)°

### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)  
  
Maude BEAUDOIN (ATER)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Delphine HOEGY (PHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**  
 Madame Elise BELAIDI (PU)  
 Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
 Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
 Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
 Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
 Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
 Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
 Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)  
 Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
 Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
 Monsieur David BARTHELEMY (AHU)
- **COMMUNICATION**  
 Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**  
 Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
 Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
 Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
 Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
 Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
 Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)  
 Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
 Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
 Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
 Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
 Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
 Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
 Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
 Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
 Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
 Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)  
 Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
 Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
 Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
 Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

## REMERCIEMENTS :

---

### **À Madame Stéphanie Parat,**

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre la direction de ma thèse ainsi que pour tout le temps, le support et le soutien que vous m'avez accordé durant ce travail et à travers les différents obstacles rencontrés. Merci.

### **À Madame Anne Doleans-Jordheim,**

Je vous suis également reconnaissant.

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

### **À Madame Florence Ranchon,**

Je tiens à vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé, pour vos conseils et vos encouragements et pour votre participation à mon jury de thèse.

### **À Monsieur Friggeri Arnaud,**

Je vous remercie pour votre participation à mon jury de thèse et pour le temps dédié à l'évaluation de mon travail.

### **À l'équipe pédagogique de l'ISPB,**

Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises lors mon cursus et de me permettre de devenir un professionnel de santé compétent.

### **À l'équipe de la Pharmacie des Lions,**

Merci à Julien Tixier et à toute l'équipe pour la magnifique opportunité d'avoir pu approfondir mon apprentissage en travaillant à vos côtés et à la découverte du métier de pharmacien.

### **À mes incroyables amies Julie et Julie,**

Merci pour ces belles années de fac, pour votre soutien lors de ce travail et votre écoute.

Je suis très reconnaissant d'avoir des amies comme vous.

### **À mes amis de Belgique,**

Ingrid, Anaïs (Nanais), Maxence, Pierre (Pdou), Thiago et Fanny, les Xavier's, Laetitia. Merci d'avoir rendu cette expérience belge inoubliable. Votre amitié est importante pour moi. Vous êtes fantastiques.

### **À mes proches,**

À mon parrain, Jérôme, même si ces dernières années, nous avons pris différents chemins, sache que je te suis reconnaissant pour l'éducation et les valeurs que tu m'as inculquées et qui me servent chaque jour.

À mes tantes (Manue, Marina, Djida), mes oncles (Bruno, Vincent, Sébastien, Laurent), mes cousines (Julie, Marion, Laura, Claire, Sirine) et mes cousins (Jeremy, Dorian, Antonin, Yohan, Victor, Oscar, Clovis). Je suis tellement reconnaissant pour tous les moments passés ensemble.

À Noëlle, Claude, André, François, Mamie Jeannette, Papi Jean, Julien. Je tiens à vous remercier et à vous exprimer ma gratitude pour votre bienveillance et votre générosité. Je suis heureux d'avoir pu vivre tous nos moments ensemble.

**À mes parents,**

Merci pour votre soutien depuis toujours, votre amour et votre confiance.

Si aujourd'hui je suis devenu l'homme que je suis, c'est grâce à vous, votre éducation et tout ce que vous avez fait pour moi. Je suis vraiment chanceux d'avoir des parents comme vous.

**À mon frère Mathias,**

Merci pour tous les moments vécus ensemble. Je suis très fier de toi.

**À ma sœur Marie,**

Quelle chance j'ai eu d'avoir pu grandir avec toi. C'est une fierté d'être ton frère.

**À ma sœur Gaëlle,**

Merci pour ta présence depuis toujours à chaque moment de ma vie. C'est une chance d'être ton petit frère.

**À ma grand-mère (Babichou),**

Je te dédis ce travail, tu as été pour moi une source d'inspiration. Merci pour toutes les leçons de vie et les merveilleux moments passés en ta présence.

**À Patricia, Manu, Maureen et Naoufel,**

Merci de m'avoir accueilli dans votre famille. Je vous suis très reconnaissant pour votre soutien, vos encouragements et tous les beaux moments passés ensemble. J'espère qu'il y en aura encore de nombreux. Merci également pour votre temps concernant la relecture de mon travail.

**À Nolwen,**

Merci du fond du cœur pour ton soutien sans faille, tes encouragements, ton écoute et ta patience. Si j'en suis ici aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi. Cette montagne, on l'a gravi ensemble.

J'ai hâte de pouvoir découvrir toutes les aventures qui nous attendent et de vivre ma vie avec toi. Ta rencontre est la plus belle chose qu'il me soit arrivé, je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE I : LES ANTIBIOTIQUES ET LEURS ENJEUX .....</b>	<b>19</b>
<b>1.1    DEFINITION ET RAPPEL HISTORIQUE .....</b>	<b>19</b>
1.1.1    LES DIFFÉRENTES CLASSES D’ANTIBIOTIQUES.....	19
<b>1.2    ANTIBIORÉSISTANCE.....</b>	<b>57</b>
1.2.1 GÉNÉRALITÉS .....	57
1.2.2 MÉCANISMES D’ANTIBIORÉSISTANCE .....	61
1.2.3 ANTIBIORÉSISTANCE NATURELLE .....	63
1.2.4 ANTIBIORÉSISTANCE ACQUISE .....	63
1.2.5 ANTIBIOTIQUES « CRITIQUES ».....	66
<b>1.3    ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE.....</b>	<b>67</b>
1.3.1    UN OUTIL DE SURVEILLANCE : L’OBSERVATOIRE GÉODES.....	67
1.3.2    L’OMEDIT ET SES TRAVAUX.....	69
1.3.3    CAQES .....	69
1.3.4 LES SUPPORTS DE BON USAGE DES MÉDICAMENTS EN MILIEU HOSPITALIER : CME, COMEDIMS et CAI .....	74
1.3.5    SEMAINE DE SÉCURITÉ DES PATIENTS : « LES ANTIBIOTIQUES, ILS SONT PRÉCIEUX, UTILISONS-LES MIEUX » ÉDITION 2019.....	76
<b>1.4    AUDIT CLINIQUE .....</b>	<b>78</b>
1.4.1 RÉGLEMENTATION ET PRATIQUE.....	78
1.4.2 MODELE ET OUTILS D’AUDIT .....	85
<b>PARTIE II : ACTIONS MENÉES POUR FAVORISER LE BON USAGE ET LA BONNE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>95</b>
<b>2.1 OBJECTIF ET CONTEXTE.....</b>	<b>95</b>
<b>2.2 MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>	<b>95</b>
<b>2.3 RÉSULTATS.....</b>	<b>97</b>
<b>2.4 DISCUSSION .....</b>	<b>116</b>
2.4.1 ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....	116
2.4.2 SÉLECTION DE L’AUDIT COMME OUTIL D’ÉVALUATION DE L’USAGE DES ANTIBIOTIQUES .....	119
2.4.3 LIMITES DE L’ÉTUDE .....	119



2.4.4 PERSPECTIVES .....	120
<b>2.5 PROPOSITION DE PROTOCOLE DE MISE EN PLACE D'UN AUDIT CONCERNANT LE BON USAGE ET LA BONNE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES AUX HCL.....</b>	<b>121</b>
2.5.1 CHAPITRE : OBJECTIF .....	122
2.5.2 CHAPITRE : CONTEXTE ET CHAMPS D'APPLICATION.....	122
2.5.3 CHAPITRE : RESPONSABILITÉS .....	122
2.5.4 CHAPITRE : DÉFINITION(S).....	123
2.5.5 CHAPITRE : PROCÉDURE.....	123
2.5.6 TEMPLATE DE QUESTIONNAIRE D'AUDIT « PRÊT À L'EMPLOI » POUR LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES .....	127
2.5.7 PROPOSITION DE PROTOCOLE « PRÊT À L'EMPLOI » POUR LA CRÉATION D'UN AUDIT D'ÉVALUATION DU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES .....	128
<b>CONCLUSIONS GÉNÉRALES .....</b>	<b>130</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>132</b>
ANNEXE 1 : MODÈLE DE GRILLE D'AUDIT POUR L'INDICATEUR R6-2-1 DU CAQES 2022-2024 .....	133
ANNEXE 2 : MODÈLE DE GRILLE D'AUDIT GÉNÉRALE.....	134
ANNEXE 3 : PROPOSITION DE MISE EN PLACE DE QUESTIONNAIRE D'AUDIT .....	135
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE MISE EN PLACE DU QUESTIONNAIRE D'AUDIT PROPOSE EN ANNEXE 3 .....	136
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>140</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>150</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1 : Structure chimique générale des sulfamides .....</b>	<b>20</b>
<b>Figure 2 : Cycle <math>\beta</math> -Lactame.....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 3 : Structure chimique générale de la famille des Pénicillines .....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 4 : Structure chimique générale pour les Céphalosporines.....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 5 : Structure chimique générale des Monobactams .....</b>	<b>34</b>
<b>Figure 6 : Structure chimique générale des Carbapénèmes.....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 7 : Structure chimique générale des Tétracyclines .....</b>	<b>44</b>
<b>Figure 8 : Structure chimique générale des Glycylcyclines.....</b>	<b>47</b>
<b>Figure 9 : Structure chimique générale des Aminosides.....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 10 : Structure chimique générale des Quinolones.....</b>	<b>53</b>
<b>Figure 11 : Schéma descriptif des différentes cibles des antibiotiques.....</b>	<b>61</b>
<b>Figure 12 : Schéma descriptif des différents mécanismes d'antibiorésistances.....</b>	<b>62</b>
<b>Figure 13 : Schéma descriptif du phénomène de résistance par conjugaison.....</b>	<b>64</b>
<b>Figure 14 : Schéma descriptif du phénomène de résistance par transformation. ....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 15 : Schéma descriptif du phénomène de résistance par transduction. ....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 16 : Carte interactive issue de l'observatoire Géodes - Consommation tous antibiotiques surveillés en ES (2021) .....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 17 : Carte interactive issue de l'observatoire Géodes - Consommation tous antibiotiques surveillés en ES (2015) .....</b>	<b>68</b>
<b>Figure 18 : CAQES - Sous-indicateur R6-1.0 (43).....</b>	<b>72</b>
<b>Figure 19 : CAQES - Sous-indicateur R6-2.1 (43).....</b>	<b>72</b>
<b>Figure 20 : CAQES - Sous-indicateur R6-2.2 (43).....</b>	<b>73</b>
<b>Figure 21 : Données de l'Observatoire Géodes montrant cette diminution de l'utilisation des fluoroquinolones et plus particulièrement en région Auvergne-Rhône Alpes.....</b>	<b>77</b>
<b>Figure 22 : Roue de Deming et audits.....</b>	<b>80</b>
<b>Figure 23 : Schéma détaillé du processus d'audit.....</b>	<b>82</b>
<b>Figure 24 : Flowchart décrivant la revue de la littérature scientifique.....</b>	<b>96</b>
<b>Figure 25 : Flowchart décrivant la documentation intégrée dans l'analyse de la littérature.....</b>	<b>97</b>
<b>Figure 26 : Proposition de modèle de rapport d'audit clinique - CAQES .....</b>	<b>125</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Caractéristiques des Sulfamides anti-bactériens.....</b>	<b>21</b>
<b>Tableau 2 : Caractéristiques des Pénicillines et de leurs dérivés .....</b>	<b>27</b>
<b>Tableau 3 : Caractéristiques des amidinopénicillines .....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différentes Céphalosporines et de leurs spectres respectifs.....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau 5 : Caractéristiques des Monobactams.....</b>	<b>34</b>
<b>Tableau 6 : Spectre d'activité des Carbapénèmes .....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 7 : Informations caractéristiques des Carbapénèmes (indications, effets indésirables et interactions) .....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 8 : Classification des macrolides en fonction du nombre de sommets.....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 9 : Informations d'usage des Macrolides (spectre d'activité, précision, résistance).....</b>	<b>38</b>
<b>Tableau 10 : Indications recommandées pour les Macrolides .....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau 11 : Effets indésirables et interactions médicamenteuses liées à l'utilisation de Macrolides .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 12 : Informations relatives à l'usage des Apparentés aux macrolides .....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 13 : Informations relatives à l'usage des Tétracyclines.....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 14 : Informations relatives à l'usage des Glycylcyclines .....</b>	<b>47</b>
<b>Tableau 15 : Informations relatives à l'usage des Aminosides.....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 16 : Informations relatives à l'usage des Glycopeptide.....</b>	<b>52</b>
<b>Tableau 17 : Informations relatives à l'usage des Quinolones .....</b>	<b>56</b>
<b>Tableau 18 : Synthèse de l'analyse documentaire concernant les différentes actions menées pour le bon usage des antibiotiques.....</b>	<b>115</b>
<b>Tableau 19 : Modèle de tableau décrivant les rôles et responsabilités des intervenants d'un audit clinique .....</b>	<b>122</b>
<b>Tableau 20 : Protocole d'audit - Table des responsabilités .....</b>	<b>129</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAC : Aminoglycosides N-Acétyltransférase  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AmpC : Adénosine MonoPhosphate Cyclique  
APH : Aminoglycosides O-Phosphoryltransférase  
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé  
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
ANT : Aminoglycosides O-Adényltransférase  
ARS : Agence Régionale de Santé  
AVK : Anti-Vitamine K  
BLSE :  $\beta$ -Lactamase à Spectre Élargi  
BMR : Bactérie Multi-Résistante  
BU : Bandelette Urinaire  
BUA : Bon Usage des Antibiotiques  
CxG : Céphalosporine de 1ère, 2ème, 3ème, 4ème et 5ème Génération  
CAI : Commission des Anti-Infectieux  
CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales  
CME : Commission Médicale d'Etablissement  
COMEDIMS : Commission des médicaments  
CRP : Protéine C Réactive  
CRPV : Centre Régional de Pharmaco-Vigilance  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DHFR : DiHydroFolate Réductase  
DHP : DéHydroPeptidase  
DHPS : DiHydroPtéroate Synthétase  
DMI : Dispositif Médical Implantable  
DMS : Durée Moyenne de séjour  
DPI : Dossier Patient Informatisé

EABC : Exacerbation Aiguë de Bronchite Chronique  
 ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines  
 ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control  
 EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles  
 GHS : Groupe Homogène de Séjour  
 HAS : Haute Autorité de Santé  
 HCL : Hospices Civils de Lyon  
 HLS : Hôpital Lyon Sud  
 IβL : Inhibiteur de β-Lactamase  
 ICATB : Indicateur Composite de Bon Usage des Antibiotiques  
 IDE : Infirmière Diplômée d'État  
 IM : Intra-Musculaire  
 IPP : Inhibiteur de Pompe à Proton  
 IST : Infection Sexuellement Transmissible  
 IV : Intra-Veineux  
 KPC : Klebsiella Pneumonia Carbapenemase  
 LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
 mL : Millilitre  
 N/A : Non Applicable  
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
 OMEDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux, et Innovations Thérapeutiques  
 ORL : Oto-Rhino-Laryngologie  
 OXA : Oxacillinase  
 PCT : Procalcitonine  
 PLP : Protéines Liant les Pénicillines  
 PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
 SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline  
 SC : Sous-Cutanée  
 SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé  
 SSR : Soins de Suite et de Réadaptation  
 SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française  
 UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée  
 USLD : Unité de Soins de Longue Durée

## INTRODUCTION

Les antibiotiques sont l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites en France. Ces médicaments font partie du quotidien de nombreux patients et des différents professionnels de santé qu'ils soient prescripteurs, dispensateurs ou administrateurs. En moyenne, entre 2012 et 2018, ce sont 159 959 637 antibiotiques qui ont été remboursés (en nombre de boîtes délivrées par les officines par an) par la sécurité sociale. Par ailleurs, ce nombre est en diminution (environ 16%) avec 133 813 882 antibiotiques remboursés (en nombre de boîtes délivrées par les officines sur la période de janvier à novembre) pour l'année 2022 (1).

La découverte des antibiotiques au XX<sup>ème</sup> siècle a permis le recul de la mortalité associée aux pathologies infectieuses. Cependant, l'utilisation massive et répétée des antibiotiques a conduit à l'émergence de bactéries résistantes à ces molécules et plus récemment encore à l'apparition de bactéries multi-résistantes (BMR) voire toto-résistante.

En France, au cours de l'année 2015, le phénomène de résistance aux antibiotiques a été responsable de 5 543 morts parmi les patients atteints d'infections à bactéries résistantes. De plus, sur cette même année, 124 806 patients ont développé une infection liée à une bactérie résistante (2,3).

Dans ce contexte, les établissements de santé, ont un rôle majeur à jouer sur le bon usage des antibiotiques en incluant une sensibilisation des patients et des professionnels de santé (toutes professions confondues). Le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins (CAQES), par l'intermédiaire de son volet traitant des antibiotiques, est l'un des outils disponibles pour le corps médical afin de l'aider à détecter les éléments susceptibles de participer à la progression de l'antibiorésistance (4).

Ce travail fait suite à un stage réalisé au sein de la Pharmacie Usage Intérieur (PUI) du Groupement Hospitalier Sud et à un questionnaire sur le bon usage des antibiotiques aux urgences, dans le cadre d'un audit. L'objectif du sujet est d'étudier les différentes actions menées pour favoriser le bon usage des antibiotiques, puis de proposer un protocole permettant la mise en place d'un audit au sein d'établissement de santé. Dans un premier temps, les différentes familles d'antibiotiques, le phénomène d'antibiorésistance et les différents acteurs institutionnels seront présentés. Puis dans un second temps, une analyse des actions menées pour le bon usage des antibiotiques ainsi qu'une proposition de protocole d'audit seront décrites.



## PARTIE I : LES ANTIBIOTIQUES ET LEURS ENJEUX

### 1.1 DEFINITION ET RAPPEL HISTORIQUE

On peut définir les antibiotiques de la façon suivante :

*« Substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les micro-organismes : bactéries ou protozoaires. Lorsque ces molécules peuvent les tuer, elles sont dites bactéricides. Elles peuvent également se limiter à empêcher leur prolifération ; elles sont alors bactériostatiques. Les médicaments qui contiennent une substance antibiotique ont donc pour effet d'inhiber ou de tuer des micro-organismes de façon ciblée, à l'exception notable des virus, sur lesquels ils sont sans effet. » (5).*

Les premiers antibiotiques découverts appartiennent à la famille des sulfamides et des pénicillines. Ils représentent les deux origines de cette classe médicamenteuse avec (6,7) :

- Les substances naturelles : mises en avant par la découverte d'Alexander Fleming en 1928 (Pénicilline qui est issue de champignons microscopiques), ou encore de bactéries dans le cas des Céphalosporines de troisième génération (streptomyces).
- Les produits de synthèse comme les quinolones ou les sulfamides.

La découverte des antibiotiques en tant que classe médicamenteuse ne démarre pas dans le laboratoire d'Alexander Fleming. Il s'agit du résultat d'un parcours et d'un ensemble de travaux scientifiques atteignant leur apogée au XIX<sup>ème</sup> siècle. À cette époque, des scientifiques comme Pasteur, Joubert ou encore Vuillemin font le rapprochement entre des micro-organismes et leur capacité d'inhibition dirigée contre d'autres ainsi que leur rôle dans la lutte contre certaines pathologies.

Par la suite, le développement de la synthèse chimique et de la production industrielle va permettre de produire ces molécules issues de micro-organismes en plus grande quantité. Cette production fut essentielle pour répondre aux besoins en antibiotiques lors de la Seconde Guerre mondiale et entraîna l'essor de l'industrie pharmaceutique. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) émet la théorie suivant laquelle la durée de vie dans les pays occidentaux aurait augmenté d'environ dix ans depuis le début de l'utilisation des antibiotiques (5).

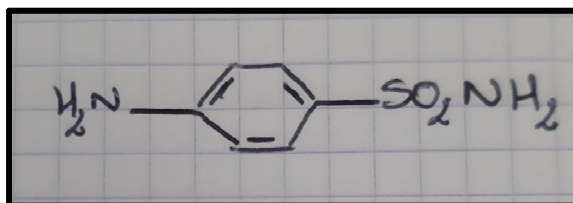
#### 1.1.1 LES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont répartis en différentes classes en fonction de leurs mécanismes d'action, ainsi que de leurs cibles.



#### 1.1.1.1 LES SULFAMIDES ANTIBACTÉRIENS ET ASSOCIATIONS

Ils ont une activité bactériostatique en lien avec l'inhibition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Ils inhibent ainsi la synthèse de l'acide folique ainsi que la synthèse par les bactéries des bases puriques et pyrimidiques. Cela induit une non-production d'ADN et par conséquent un arrêt de la réplication bactérienne.



*Figure 1 : Structure chimique générale des sulfamides*

Plusieurs sulfamides sont disponibles. Ces derniers se répartissent entre sulfamide urinaire et sulfamides à action générale (8) :

- Sulfamide urinaire : Sulfaméthizol,
- Sulfamides à action générale :
  - « Rapide » : Sulfadiazine et Sulfadiazine argentique,
  - « Semi-retard » : Sulfaméthoxazole (associé au triméthoprime pour donner le Cotrimoxazole ou BACTRIM®) et le Sulfafurazole (associé à l'érythromycine pour donner le PEDIAZOL®),
  - « Retard » : Sulfadoxine (associé au pyriméthamine pour donner le FANSIDAR®, cette association ne se fait plus).

Les 2,4-diaminopyridines ont également une activité bactériostatique par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR), ce qui permet une action synergique avec les sulfamides.

Les sulfamides peuvent être associés aux 2,4-diaminopyridines dans la spécialité suivante (8,9) : BACTRIM® Per Os ou en IV : Triméthoprime + Sulfaméthoxazole = Cotrimoxazole

Cette classe d'antibiotique possède un spectre large et est efficace sur des bactéries GRAM+ (Staphylocoques, Streptocoques, Listeria, Corynébactéries), GRAM- (Entérobactéries, *Haemophilus influenzae*) et sur des spirochètes.

En raison de phénomène de résistance, des restrictions d'utilisation ont été mises en place. Par conséquent, les indications retenues pour cette classe d'antibiotique sont :

- La pneumocystose pulmonaire (Cotrimoxazole) (8),
- Les infections osseuses à staphylocoque sensible (Cotrimoxazole) (8),
- Les listérioses neuro-méningées (Cotrimoxazole). Utilisation du sulfamide soit en monothérapie, soit en bithérapie avec une utilisation en alternance avec l'association amoxicilline et aminoside (8),
- Le traitement et la prévention de la toxoplasmose (chez les patients immuno-déprimés et en association avec un autre anti-parasitaire) (Sulfadiazine) (10),
- Le traitement d'otite moyenne aiguë à germe sensible de l'enfant (*Haemophilus influenzae*)(PEDIAZOLE®) (8,11).

Les Sulfamides anti-bactériens possèdent les caractéristiques suivantes (8,9,12) :

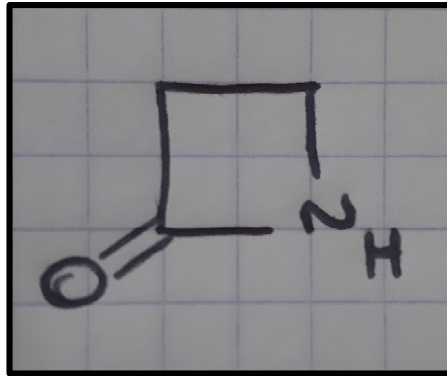
Effets indésirables	Contre-indications	Interaction médicamenteuse
Hématotoxicité Hypersensibilité Photosensibilité Troubles rénaux, hépatiques, digestifs et neurologiques Éruption cutanée (y compris syndromes de Stevens-Johnson et Lyell)	Hypersensibilité Insuffisance rénale ou hépatique Femme enceinte (1 <sup>er</sup> trimestre), allaitement, prématurés, nouveau-nés Exposition aux UV Déficit en G6PD Porphyries	Association Cotrimoxazole et Méthotrexate contre-indiquée

**Tableau 1 : Caractéristiques des Sulfamides anti-bactériens**

#### 1.1.1.2 LES $\beta$ -LACTAMES

Cette classe d'antibiotique est caractérisée par la présence d'un cycle  $\beta$ -Lactame indispensable à son activité. Ces médicaments ont un mécanisme d'action défini par :

- Un pouvoir bactéricide.
- Une action temps-dépendante (une bactéricidie lente), ce qui implique plusieurs prises par jour.
- Un d'effet d'inoculum, qui se caractérise par une baisse de l'activité en présence d'un inoculum bactérien important.
- Pas d'effet post-antibiotique.



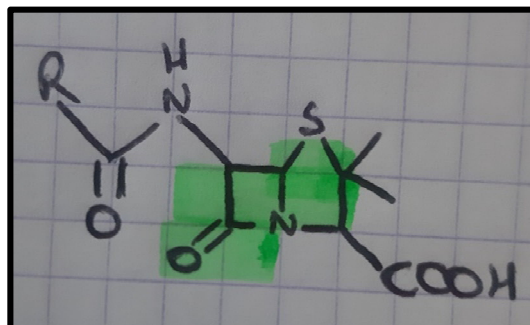
*Figure 2 : Cycle  $\beta$ -Lactame*

Les  $\beta$ -Lactames vont agir par diffusion passive pour les bactéries GRAM<sup>+</sup> et par passage à travers la membrane externe (par l'intermédiaire des porines) pour les bactéries GRAM<sup>-</sup>. Une fois à l'intérieur de la bactérie, ces molécules vont réaliser une inhibition compétitive des protéines liant les pénicillines (PLP) (transpeptidases et carboxypeptidases). Celles-ci ont pour objectif d'assurer la synthèse de la paroi bactérienne. Cela est possible grâce à l'analogie de structure entre les  $\beta$ -Lactames et le peptidoglycane en mimant la séquence (D-Ala-D-Ala) (8).

Les  $\beta$ -Lactamines sont constitués de plusieurs familles :

#### 1.1.1.2.1 LES PÉNICILLINES

Ces molécules sont composées d'un cycle  $\beta$ -lactame et d'un cycle thiazidique à cinq sommets (en vert sur l'illustration ci-dessous). Il s'agit de dérivés du noyau pénème (Acide 6-amino-pénicillanique (6-APA)).



*Figure 3 : Structure chimique générale de la famille des Pénicillines*

Plusieurs groupes de pénicillines existent :

- Le groupe des pénicillines G et V (ou pénicillines naturelles du groupe 1)
  - Benzylpénicilline sodique et Benzathine – benzylpénicilline pour le groupe G
  - Phénoxy méthylpénicilline pour le groupe V
- Le groupe des pénicillines M (ou pénicillines hémi-synthétiques du groupe 2)
  - Meticilline, oxacilline et cloxacilline
- Le groupe des pénicillines A (ou pénicillines hémi-synthétiques du groupe 2)
  - Ampicilline (ne se fait plus seule), amoxicilline
- Les carboxypénicillines et uréidopénicillines (ou pénicillines hémi-synthétiques du groupe 3)
  - Carboxypénicillines : Ticarcilline et Témocilline
  - Uréidopénicilline : Pipéracilline
- Les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase (I $\beta$ L)
  - Ces molécules ne possèdent pas d'activité antibiotique par elles-mêmes, mais fonctionnent en association avec les pénicillines :
    - Acide clavulanique + Amoxicilline ou Ticarcilline
    - Sulbactam + Ampicilline
    - Tazobactam + Pipéracilline
- Les amidinopénicillines (ou pénicillines hémi-synthétiques du groupe 3)

Les pénicillines G, les carboxypénicillines et uréidopénicillines sont instables en milieu acide et nécessitent donc une administration parentérale (les autres pénicillines peuvent être administrées par voie orale).

Ce groupe d'antibiotiques diffuse facilement dans les espaces extracellulaires, mais faiblement dans les tissus (œil, prostate, placenta, Etc.).

La demi-vie des pénicillines étant courte (de manière générale), il sera nécessaire de répartir les administrations sur tout le nycthémère avec un intervalle optimal entre deux prises de six à huit heures.

Il est possible de prescrire ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

Les pénicillines ont un fonctionnement synergique avec les aminosides et l'acide fusidique. On peut observer un effet d'addition avec les fluoroquinolones. Cependant, associées avec des molécules bactériostatiques (Cyclines, Phénicolés) un effet antagoniste se produit.(8,13)

Les caractéristiques des pénicillines sont résumées dans le tableau suivant (8,9,12) :

Pénicillines et dérivés de pénicillines	Effets Indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses
Groupe G	Réaction allergique. Trouble de l'agrégation plaquettaire (à haute dose).	Allergie aux pénicillines. Insuffisance rénale. Injection IV.	Pas d'interaction médicamenteuse « majeure ».
Groupe V	Réaction allergique.	Allergie aux pénicillines.	Pas d'interaction médicamenteuse « majeure ».
Amoxicilline	Allergie. Syndrome Stevens-Johnson, Lyell, Dress. Hyperéosinophilie. Troubles gastro-intestinaux. Encéphalopathie. Convulsions.	Allergies aux $\beta$ -lactamines. Phénylcétonurie.	Allopurinol : Toxicité dermique. Méthotrexate : Augmentation de l'hématotoxicité. Anti-Vitamine K (AVK).

	Hépatite. Hématotoxicité. Néphropathie. Cristallurie (essentiellement pour les formes injectables). Colite pseudo-membraneuse.		
Amoxicilline – Acide Clavulanique	Allergie. Troubles gastro-intestinaux. Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson et Dress. Hyperéosinophilie. Hépatite. Néphropathie. Hématotoxicité. Candidose. Colite pseudo-membraneuse. Convulsions. Encéphalopathie.	Allergies aux $\beta$ -lactamines. Phénylcétonurie. Antécédent d'hépatite.	Allopurinol, bupropion, chloroquine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, tramadol, AVK.
Oxacilline	Allergie. Encéphalopathie. Convulsions. Hépatite.	Allergies aux $\beta$ -lactamines.	AVK chloroquine, bupropion, tétracyclines, ampicilline, méthotrexate, inhibiteurs de la pompe à proton, mycophénolate

	Néphropathie. Hématotoxicité. Colite pseudo-membraneuse.		mofétil, tramadol.
Cloxacilline	Allergie. Encéphalopathie. Convulsions. Hépatite. Néphropathie. Hématotoxicité. Colite pseudo-membraneuse.	Allergies aux $\beta$ -lactamines.	AVK chloroquine, bupropion, tétracyclines, ampicilline, méthotrexate, inhibiteurs de la pompe à proton, mycophénolate mofétil, tramadol.
Pipéracilline	Allergie. Éruption cutanée. Troubles gastro-intestinaux. Impact sur les transaminases (élévation modérée et transitoire). Néphropathie. Anémie. Leucopénie. Thrombopénie réversible. Encéphalopathie.	Allergie aux pénicillines.	Association déconseillée avec le méthotrexate par risque de majoration de son hématotoxicité.

Pipéracilline- Tazobactam	<p>Allergie.</p> <p>Éruption cutanée.</p> <p>Troubles gastro-intestinaux.</p> <p>Impact sur les transaminases (élévation modérée et transitoire).</p> <p>Néphropathie.</p> <p>Anémie.</p> <p>Leucopénie.</p> <p>Thrombopénie réversible.</p> <p>Encéphalopathie.</p> <p>Hypokaliémie possible.</p>	Allergie.	<p>Administration concomitante (IV) avec les aminosides, le bicarbonate de sodium, les produits dérivés du sang et l'albumine.</p> <p>AVK.</p> <p>Induction de faux-positif pour la recherche de glycosurie et pour le test immuno-enzymatique lié à l'antigène <i>Aspergillus</i>.</p>
Témocilline	<p>Allergie</p> <p>Trouble vasculaire de type phlébite et thrombo-phlébite</p> <p>Trouble du système nerveux central : convulsions si dosage trop élevé</p>	Hypersensibilité	<p>Pas de contre-indication majeure avec d'autres principes actifs</p>

**Tableau 2 : Caractéristiques des Pénicillines et de leurs dérivés**



#### 1.1.1.2.2 LES AMIDINOPENICILLINES

Cette famille d'antibiotiques sont des pénicillines hémi-synthétiques. Elle est représentée par la pivmécillinam (Selexid ®) qui s'emploie par voie orale. Cette molécule est la pro-droque du mécillinam (activation par hydrolyse). Le mode d'action est le suivant : liaison aux PLP (8,9).

Les caractéristiques des amidinopénicillines sont détaillées dans le tableau suivant (8,9) :

Spectre d'activité	<p>Bacilles Gram+ : Entérobactéries.</p> <p>70-90% des <i>E.coli</i> productrices de BLSE pour les infections urinaires sensibles.</p> <p>Bactéries sensibles : <i>Citrobacter (koseri et freundii)</i>, <i>Enterobacter sp</i>, <i>E.coli</i>, <i>Klebsiella sp</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus (mirabilis, morganii et rettgeri)</i>, <i>Providencia sp</i>, <i>Serratia sp</i>.</p> <p>Résistances naturelles : <i>Pseudomonas sp</i>, <i>Acinetobacter sp</i>, <i>Stenotrophomonas spp</i> et cocci Gram + aérobies.</p>
Indication	<p>Infections urinaires à bactéries sensibles (Adulte).</p> <p>Traitement probabiliste des cystites (2<sup>ème</sup> intention).</p> <p>Cystite gravidique et colonisation urinaire gravidique en tant que traitement probabiliste de seconde intention.</p>
Effets indésirables	<p>Troubles digestifs.</p> <p>Éruption cutanée.</p>
Contre-indications	Allergie aux pénicillines.
Interactions médicamenteuses	Association déconseillée avec le Méthotrexate (augmentation de l'hématotoxicité) et le Valproate (Augmentation du risque de cytopathies mitochondriales).

**Tableau 3 : Caractéristiques des amidinopénicillines**

#### 1.1.1.2.3 LES CÉPHALOSPORINES

Ces molécules sont dérivées de l'acide 7 amino-céphalosporanique (7-ACA) possédant un noyau céphem qui correspond à l'association d'un cycle  $\beta$ -lactame et d'un dihydrothiazine à six sommets (en vert sur l'illustration ci-dessous).

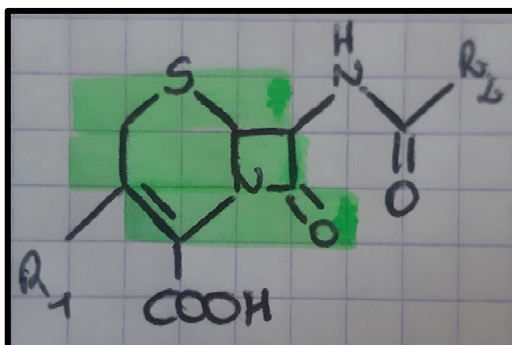


Figure 4 : Structure chimique générale pour les Céphalosporines

Ce groupe d'antibiotiques est subdivisé en cinq générations. Ces molécules ont une meilleure stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases des bacilles à GRAM-, au fur et à mesure des générations. Cependant, l'activité sur les GRAM+ est moins bonne comparée aux pénicillines.

- Céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération :

Les molécules administrables par voie orale sont le Céfaclor, le Céfadroxil, la Céfalexine, et la Céfradine.

La seule molécule administrable par voie parentérale est la Céfazoline. Cette dernière est utilisée pour le traitement d'endocardites à *S.aureus* méti-S ou en cas d'antibioprophylaxie chirurgicale (8,14).

Les molécules destinées à la voie orale ne sont plus employées. Ces dernières sont encore commercialisées à l'exception de la Céfradine (1,8,12,15).

Cette génération a un spectre d'activité essentiellement orienté GRAM+ (8,13).

- Céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération :

Ce groupe est représenté par les deux molécules suivantes : le céfuroxime axétil qui est une pro-drogue, après une réaction d'estérification sa biodisponibilité orale augmente. Cette molécule s'administre par voie orale. En revanche, pour l'administration par voie parentérale, les molécules existantes sont le céfuroxime sodique et le céfamandole. Cependant, la seule molécule commercialisée à ce jour est le céfuroxime sodique (8,12).

La voie d'administration orale est indiquée en cas :

- D'infections ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) (otite, angine, sinusite) si le patient est allergique aux pénicillines.

- D'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive.

La voie d'administration parentérale sera, quant à elle, indiquée en antibioprophylaxie chirurgicale.

Une autre molécule de ce sous-groupe des céphalosporines est la Céfoxitine. Elle est caractérisée par un groupement 7-méthoxy céphème, ce qui lui apporte une protection face au BLSE ainsi que les  $\beta$ -lactamases des bactéries anaérobies. Elle correspond à une céphamycine.

Son spectre est actif sur les entérobactéries productrices de BLSE ainsi que sur les bactéries anaérobies strictes (à l'exception de *Clostridium difficile*).

La Céfoxitine est indiquée en antibioprophylaxie (chirurgie ORL et/ou digestive) et pour les infections documentées comme étant à entérobactéries BLSE.

Les Céphamycines ne sont pas indiquées en cas de méningites (8,13).

- Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération :

Trois molécules sont disponibles pour la voie orale : le céfixime, le céfpodoxime proxetil, le céfotiam hexetil. Le céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime sont quant à elles administrables par voie injectable (8).

La présence d'un groupement « méthoxy » en position 7 caractérise les molécules appartenant aux céphamycines. L'avantage acquis avec l'apport de ce groupement est la protection des molécules face aux BLSE ( $\beta$ -Lactamase à Spectre Élargi) et les  $\beta$ -lactamases des bactéries anaérobies (à l'exception de *Clostridium difficile*).

Le spectre d'activité des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération est plus spécifique des bactéries GRAM-, par l'intermédiaire de son groupement aminothiazole en position R<sub>2</sub>. Cette génération est moins active sur les GRAM+.

Ces  $\beta$ -lactamines sont indiquées, dans le cas d'une administration par voie orale, dans le traitement des infections ORL et respiratoires. Lors d'un usage parentéral de ces molécules, leurs indications seront (8,13) :

- Le traitement probabiliste des infections sévères (purpura fulminans, bactériémie, Etc.) ou nosocomiales. Elles sont fréquemment employées en association avec un autre antibiotique.
- L'administration par voie injectable peut également être utilisée dans les infections urinaires hautes, génitales, digestives, pulmonaires, ORL,

méningées.

- Le traitement de la maladie de Lyme (formes secondaires et tertiaires).
- Le traitement de la fièvre typhoïde.
- Antibioprophylaxie chirurgicale.

- Les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération ou céphalosporines à spectre élargi (8,13) :

Cette génération regroupe deux molécules : la céfépime et le cefpirome. Le spectre d'action est très large, actif à la fois sur les bactéries à GRAM- et celles à GRAM+. En effet, ce groupe de  $\beta$ -lactamines possède un spectre élargi aux entérobactéries du groupe 3 et 4 déréprimés.

Les indications des céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération sont les mêmes que celles des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Cependant, ces molécules possèdent une indication supplémentaire qui est le traitement des infections documentées aux entérobactéries à céphalosporinases déréprimés dans un contexte nosocomial (ce spectre élargi n'est pas actif sur les BLSE).

- Les céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération :

Elles sont qualifiées de céphalosporines anti-SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline).

Les deux antibiotiques qui représentent cette génération sont la ceftaroline et le ceftobiprole. La ceftaroline a un spectre d'activité qui comprend les bactéries à GRAM- et GRAM+ mais qui est étendu aux SARM. Cette molécule n'est pas active sur les entérobactéries BLSE et *Pseudomonas aeruginosa*.

Cet antibiotique est indiqué en cas d'infections de la peau et des tissus mous, de pneumopathies communautaires (non recommandé par l'HAS en raison d'un risque de sélection de bactéries résistantes), et de pneumopathies en réanimation (suspicion SARM et/ou autres traitements anti-staphylococciques non utilisables).

La Ceftobiprole possède également un spectre d'activité très large intervenant sur, en plus des bactéries à GRAM+ et GRAM-, les SARMs et les streptocoques résistants. Cette molécule est inactive sur les entérobactéries BLSE et/ou céphalosporinase (quand produite en grande quantité).

Cet antibiotique est indiqué en cas de pneumopathies nosocomiales quand il est impossible de traiter le patient avec des glycopeptides.

- Céphalosporine + Inhibiteur de  $\beta$ -lactamases :

Deux antibiotiques caractérisent ce sous-groupe de céphalosporine.

- La combinaison Ceftriaxone + Avibactam

L'avibactam est un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (Céphalosporinases AmpC, BLSE, carbapénèmases KPC et OXA-48). L'inhibiteur n'est pas actif contre les metallo  $\beta$ -lactamases. Cette combinaison est indiquée en cas d'infections à bactéries anaérobies et aérobies GRAM -, pour des complications liées à une infection (urinaires, pneumopathies nosocomiales et intra-abdominales).

- La combinaison Cefepime + Tazobactam

Le Tazobactam est un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (BLSE). Il est inactif contre les céphalosporinases AmpC, KPC, OXA et metallo  $\beta$ -lactamases.

Son spectre concerne les bacilles GRAM- et les streptocoques.

Cette combinaison est utilisée en cas de complications sur des infections urinaires et intra-abdominales (8,13).

Les effets indésirables des céphalosporines sont les suivants : réactions allergiques, hématotoxicité et hépatotoxicité, et troubles digestifs.

Le céfamandole est contre-indiqué avec la consommation d'alcool. En effet, le céfamandole possède un effet antabuse (8,9,12).

	Génération / Sous-groupe de Céphalosporine							
Orientation générale du spectre	C1G	C2G	C3G	C4G	C5G	Céphamycine	Céphalosporine + Inhibiteur de β-lactamases	
							Ceftazidime+Avibactam	Ceftolozane+Tazobactam
GRAM +	X	X		X	X	Entérobactéries BLSE + Anaérobies strictes	Streptocoques et SASM	Streptocoques
GRAM -		X	X	X	X		X	X
SARM					X			

*Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différentes Céphalosporines et de leurs spectres respectifs*

#### 1.1.1.2.4 LES MONOBACTAMS

Cette famille appartenant aux  $\beta$ -lactames est représentée par l’Aztréonam (molécule illustrée ci-dessous).

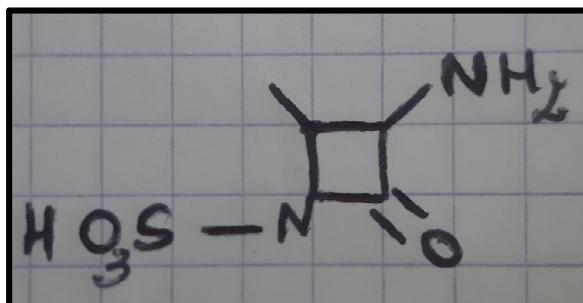


Figure 5 : Structure chimique générale des Monobactams

Cette molécule est administrée uniquement par voie parentérale (la biodisponibilité par voie orale étant de 0%).

En termes de spectre, ce dernier est étroit car il n’est actif que sur les bactéries GRAM-aérobies soit : *Neisseria*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries. Ce spectre est également caractérisé par des bactéries résistantes naturellement (GRAM+, bactéries anaérobies et *Acinetobacter*) et des bactéries avec des résistances acquises (BLSE et céphalosporinases déréprimées).

Les monobactams sont indiqués pour les patients atteints d’allergie croisée entre toutes les  $\beta$ -lactamines et pour lequel une infection à bactéries GRAM- a été documentée (8).

Les caractéristiques des Monobactams sont les suivantes (8,9,12) :

Effets indésirables	Contre-indications	Interaction médicamenteuse
Réaction allergique Troubles digestifs Élévation des Phosphatas alcaline (PAL) et transaminases Augmentation de la créatininémie Troubles hématologiques Réaction au point d’injection	Hypersensibilité à la molécule utilisée	Précaution d’emploi quand utilisé en association avec acide valproïque

Tableau 5 : Caractéristiques des Monobactams

#### 1.1.1.2.5 LES CARBAPENEMES

Les carbapénèmes ou thiénamycines sont caractérisés par un noyau carbapénème (modification du cycle pénème par l'ajout d'un atome de carbone à la place du soufre : il en résulte une affinité augmentée pour les PLPs).

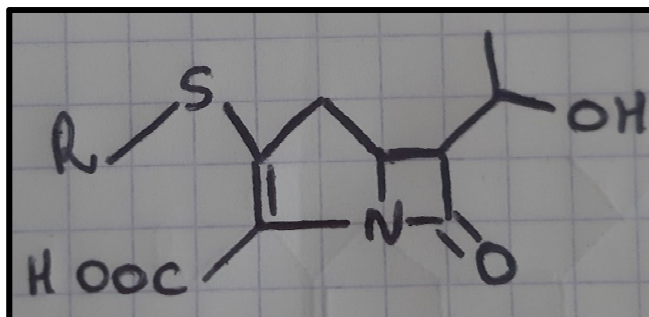


Figure 6 : Structure chimique générale des Carbapénèmes

Par ailleurs, la chaîne latérale R, quand elle est disposée de manière « trans », apporte une grande stabilité par rapport à l'action d'un grand nombre de  $\beta$ -lactamases. Étant dégradés en milieu acide, les carbapénèmes sont, exclusivement, administrés par voie parentérale.

Cette famille de  $\beta$ -lactame est principalement représentée par les antibiotiques suivants :

- L'imipénèm (toujours en association avec un inhibiteur de la DHP-1 : la Cilastine qui évitera sa dégradation).
- Méropénèm,
- Méropénèm / Vaborbactam
- Ertapénèm (permet une administration par jour). *P.aeruginosa* et *Acinetobacter* sont résistants à cet antibiotique,
- Doripénèm (arrêt de commercialisation depuis le mois d'août 2014) (16,17).

Les carbapénèmes sont différents des autres  $\beta$ -lactamines par leur action bactéricide concentration-dépendante (favorisée par la forte affinité pour se fixer au PLP).

Ils sont caractérisés par un effet post-antibiotique sur les bactéries GRAM-. Cet effet correspond au maintien de la capacité bactériostatique d'un antibiotique quand la concentration de ce dernier est inférieure au seuil d'efficacité établi. En fonction de la durée de l'effet post-antibiotique un intervalle d'administration optimal peut être calculé.

Les carbapénèmes ne présentent pas d'effet d'inoculum.

En dehors de l'Ertapénèm, les autres antibiotiques de cette famille sont définis par une administration répétée (demi-vie courte entre une et quatre heures).



En termes de spectre d'activité, ce dernier est très large (8,9,12) :

<b>Bactéries anaérobies</b>	Toutes (à l'exception de <i>C.difficile</i> )
<b>Bactéries GRAM +</b>	Cocci : Staphylocoques Méti-S et Streptocoques Bacilles
<b>Bactéries GRAM -</b>	Cocci : <i>Neisseria</i>  Bacilles : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Acinetobacter</i> (sauf pour l'Ertapénèm), <i>Campylobacter</i> , Entérobactéries (inclus aussi celles productrices de BLSE et de céphalosporinases)
<b>Résistances</b>	Naturelles : <i>Clostridium Difficile</i> , Entérocoques (Ertapénèm)
	Acquises : Enzymatique : Bacilles GRAM – producteurs de carbapénémases et Staphylocoques Méti-R Non enzymatique : Diminution de la perméabilité des membranes bactériennes par l'intermédiaire d'un phénomène altérant les porines

**Tableau 6 : Spectre d'activité des Carbapénèmes**

Le tableau suivant, quant à lui, concerne les informations relatives à l'indication, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses possibles (8,9,12) :

Indications	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
<p>Infections sévères (traitement probabiliste) pour les patients à risque de multi-résistance et/ou documenté.</p> <p>Infections à Entérobactéries productrices de céphalosporinases et BLSE.</p> <p>Infections nosocomiales multi-bactériennes.</p> <p>Infections intra-abdominales, pneumonie communautaire, infections du pied diabétique et infections gynécologiques (Ertapénèm).</p> <p>Méningites bactériennes nosocomiales (2g de Méropénèm toutes les 8 heures).</p>	<p>Allergie aux carbapénèmes et/ou allergie croisée avec les <math>\beta</math>-lactamines.</p> <p>Baisse du seuil épileptogène et convulsions.</p> <p>Phlébite et thrombophlébite.</p> <p>Troubles digestifs.</p> <p>Cytolyse hépatique.</p> <p>Colite à <i>C.difficile</i>.</p> <p>Veinite (Ertapénèm sous perfusion).</p> <p>Faux positifs concernant le test de Coombs (Méropénèm).</p>	<p>Acide Valproïque et Valpromide : précaution d'emploi par rapport à l'effet indésirable d'abaissement du seuil épileptogène. Crises convulsives possibles par diminution de la concentration plasmatique du valpromide ou de l'acide valproïque.</p> <p>Incompatibilité chimique avec les lactates</p>

**Tableau 7 : Informations caractéristiques des Carbapénèmes (indications, effets indésirables et interactions)**

### 1.1.1.3 LES MACROLIDES ET APPARENTES

#### 1.1.1.3.1 Les macrolides vrais

Les macrolides sont des hétérosides (ou glycosides) caractérisés par un macrocycle de type lactonique, c'est-à-dire avec 14, 15 ou 16 sommets (8).

Macrocycle à 14 sommets	Macrocycle à 15 sommets	Macrocyte à 16 sommets
Érythromycine (molécule cheffe de file)	Azithromycine	Spiramycine + Métronidazole
Roxythromycine		Josamycine
Clarithromycine		Midécamycine

*Tableau 8 : Classification des macrolides en fonction du nombre de sommets*

Ces antibiotiques sont utilisés sous forme de solutés injectables solubles dans l'eau.

Le mécanisme d'action des macrolides vrais réside dans l'inhibition de la synthèse protéique. La molécule va agir par fixation à la sous-unité 50S (site P du ribosome bactérien). Cette fixation entraîne un non-transfert du peptidyl-ARNt du site P vers le site A empêchant ainsi l'étape d'élongation protéique. À cela s'ajoute un effet immunomodulateur (antibiodiapédèse : favorise le pouvoir bactéricide des polynucléaires neutrophiles) et anti-inflammatoire.

Les macrolides disposent d'un effet post-antibiotique ainsi que d'un pouvoir bactériostatique.

Concernant l'utilisation de cette famille d'antibiotique, voici les principales informations (8,9) :

Spectre d'activité	Bactéries GRAM+ et intra-cellulaire. Cocci GRAM + : Staphylocoques, entérocoques et streptocoques. Bactérie intracellulaire : Mycoplasmes, <i>chlamydiae</i> , <i>legionella</i> et <i>coxiella</i> . Spirochètes : <i>Leptospire</i> , <i>borellia</i> , <i>treponema</i> . Mycobactéries non tuberculeuses. <i>Toxoplasma gondii</i> .
Précisions	Spiramycine : <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> Clarithromycine : Mycobactéries (non tuberculeuses) et <i>Helicobacter pylori</i> Azithromycine : <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Résistances	Naturelles : Bacilles GRAM-
	Acquises : Staphylocoques, entérocoques et pneumocoques

*Tableau 9 : Informations d'usage des Macrolides (spectre d'activité, précision, résistance)*

Malgré la mauvaise pénétration membranaire des macrolides sur les bactéries GRAM-, les bactéries de type *Campylobacter* et *Bordetella* font partie du spectre d'action.

Les macrolides constituent une alternative aux  $\beta$ -lactamines dans le traitement d'infections communautaires peu sévères.

- Au niveau de la sphère ORL, stomatologiques et pulmonaires :
  - Angines à Streptocoque A,
  - Pneumopathie atypique, exacerbation de BPCO,
  - Abscesses et infections dentaires par l'intermédiaire de la combinaison Spiramycine + Métronidazole.
- Infections génitales et IST :
  - Infections provoquées par *Chlamydia trachomatis*,
  - Si contre-indication aux cyclines et quinolones (exemple : femmes enceintes) : traitement IST + prévention de la transmission mère-fœtus du Streptocoque B
- Infections dermatologiques :
  - Surinfections de dermatoses par *Staphylococcus aureus*,
  - Érysipèle à Streptocoque A.

Érythromycine	Traitement local pour l'acné. Otite Moyenne aiguë (chez l'enfant en cas d'allergie aux $\beta$ -lactamines) en combinaison avec le sulfazazole. Pneumonie à bactérie intra-cellulaire. Molécule à employer qu'en absence d'alternative. Contre-indication : Allergie à l'érythromycine.
Spiramycine	Femme enceinte et nouveau-né : Toxoplasmose (primo-infection). Exacerbation de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive). Pneumonie à bactérie intra-cellulaire. Infections bucco-dentaires en association avec le métronidazole. Prophylaxie de la méningite à méningocoque (en cas de contre-indication à la Rifampicine). Contre-indication : Allergie à la Spiramycine. Pour la forme IV, association avec des médicaments torsadogènes (quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, sultopride,

	bépridil, cisapride, diphémanil, mizolastine, vincamine).
Clarithromycine	Trithérapie IPP + 2 antibiotiques : infection à <i>Helicobacter pylori</i> . Coqueluche. Pneumonies aiguës communautaires. Infections à mycobactéries non tuberculeuses. Contre-indication : Allergie à la clarithromycine, association avec l'ergotamine, bépridil, cisapride, pimozide, et mizolastine.
Azithromycine	Infections à <i>Chlamydia trachomatis</i> et <i>mycoplasma genitalium</i> (urétrites et cervicites). Angine (Streptocoque du groupe A) en cas d'allergie aux $\beta$ -Lactamines. Coqueluche. Infections digestives à <i>Campylobacter spp.</i> Infection à <i>Shigella</i> (non grave) en première intention. Diarrhées à germes invasifs. Choléra. Infections à mycobactéries non tuberculeuses. Trachome. Maladie de Lyme : chez l'enfant de moins de 8 ans en deuxième ligne. Maladie des « griffes du chat ». Contre-indication : Allergie à l'azithromycine, association avec l'ergotamine, bépridil, cisapride, pimozide, et mizolastine.
Clarithromycine et Azithromycine	Maladie de Lyme (3 <sup>ème</sup> intention). Prévention / traitement des infections à Mycobactéries (non tuberculeuses).
Roxithromycine	Traitement de l'exacerbation de BPCO. Traitement de pneumonies aiguës communautaires. Contre-indication : Allergie à la roxithromycine, associations avec l'ergotamine et cisapride.
Josamycine	Traitement de l'angine à Streptocoque de groupe A (en cas d'allergie aux $\beta$ -Lactamines). Traitement de l'exacerbation de BPCO. Traitement de pneumopathies aiguës communautaires. Contre-indication : Allergie de la josamycine, associations avec l'ergotamine, bépridil, cisapride, pimozide, et colchicine.

**Tableau 10 : Indications recommandées pour les Macrolides**

(8,9)

Les macrolides peuvent être administrés par voie orale (une heure avant le repas suivant et en deux prises par jour pour la plupart).

La voie injectable peut également être utilisée.

L'élimination étant principalement biliaire (à l'exception de la clarithromycine) les macrolides peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale.

Une liste des principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses liés à l'utilisation des macrolides est établie dans le tableau suivant (8,9) :

Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
<p>Allergies cutanées : effet de classe</p> <p>Troubles gastro-intestinaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Érythromycine : quand administrée à forte dose et/ou en traitement <ul style="list-style-type: none"> <li>Administration IV : atteinte cardiaque : allongement du QT</li> <li>Troubles hépato-biliaires</li> <li>Ototoxicité</li> </ul> </li> </ul> <p>Acouphènes et hypoacousie (Azithromycine, Clarithromycine).</p> <p>Érythromycine par voie IV : Thrombose.</p>	<p>L'usage des macrolides est contre-indiqué avec les médicaments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle : risque d'ergotisme</li> <li>Mizolastine, Pimozide, médicaments torsadogènes : Risque de majoration des troubles du rythme cardiaque avec torsades de pointe</li> <li>Simvastatine : Risque de surdosage en statine entraînant un risque de rhabdomyolyse dose-dépendante</li> </ul>

**Tableau 11 : Effets indésirables et interactions médicamenteuses liées à l'utilisation de Macrolides**

### 1.1.1.3.2 Apparentés aux macrolides

Trois classes d'antibiotiques font partie des « apparentés aux macrolides » :

- Les Kétolides,
- Les Lincosamides,
- Les Synergistines.

Les informations concernant ces classes sont disponibles dans le tableau suivant (8,9,12) :

	<b>Kétolides</b>	<b>Lincosamides</b>	<b>Synergistines</b>
Molécules actives	Télithromycine (dérivé de l'Érythromycine)	Lincomycine, Clindamycine.	Pristinamycine,
Mécanismes d'action	Mécanismes d'action similaires aux macrolides avec des spécificités propres aux Kétolides : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de l'affinité pour les cibles ribosomales.</li> <li>• Action sur les germes dits « MLSb inductibles » (Macrolides – Lincosamides – SynergistineB)</li> <li>• Résistance au phénomène d'efflux.</li> </ul>	Mécanismes d'action proche / semblable aux macrolides.	Ces antibiotiques sont un mélange de streptogramines A et B : Action synergique pour obtenir un effet bactéricide.
Spectre d'activité	Bactéries de la sphère respiratoire : <i>Legionella pneumophilla</i> , Pneumocoques et Streptocoques, <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> .  <i>Staphylococcus aureus</i> (à l'exception des souches MLSb dites constitutives)	Spectre plus restreint que celui des macrolides : GRAM+ : <i>Enterococcus faecium</i> , Staphylocoques et Streptocoques.  Bactéries anaérobies sauf <i>Clostridium difficile</i> .  <i>Toxoplasma gondii</i>	Cocci GRAM+ : Staphylocoques (incluant la majorité des SARMs), Streptocoques Entérocoques

	<p>Résistances :</p> <p>Naturelles : la majorité des bacilles GRAM-</p> <p>Acquises :</p> <p>Résistances MLSb constitutives</p> <p>Mutation entraînant la modification de l'ARN ribosomale 23S</p>	<p>Résistances :</p> <p>Naturelles :</p> <p><i>Clostridium difficile</i>, Entérocoques (LS<sub>A</sub> : Lincosamides – Streptogramine A), Bacilles GRAM-.</p> <p>Acquises :</p> <p>Staphylocoques, Entérocoques (MLS<sub>B</sub>), Pneumocoques.</p>	<p>Résistances :</p> <p>Naturelles :</p> <p>La majorité des bacilles GRAM-</p>
Indications	<p>Alternative au traitement par des <math>\beta</math>-lactamines du <i>Streptococcus pyogenes</i> dans le cadre d'angines et pharyngites pour les patients à partir de 12 ans.</p> <p>Alternative en cas de contre-indications à l'usage de la pristinamycine et de l'amoxicilline pour le traitement des pneumonies communautaires, des EABC, sinusites aiguës (documentées).</p>	<p>Traitement de la toxoplasmose pour les patients atteints du VIH (si Sulfadiazine contre-indiquée).</p> <p>Infections sévères à staphylocoques et streptocoques.</p> <p>Si contre-indication des <math>\beta</math>-lactamines : traitement des infections cutanées, tissus mous et ostéoarticulaires.</p>	<p>Infections par des germes sensibles de la sphère ORL et broncho-pulmonaires, cutanées ainsi que des tissus mous.</p> <p>Prophylaxie : si allergie aux <math>\beta</math>-lactamines, traitement de l'endocardite infectieuse.</p>
Effets indésirables	<p>Allergies cutanées,</p> <p>Troubles digestifs (dont colite pseudo-membraneuse),</p> <p>Troubles cardio-vasculaires (dont l'allongement du QT long),</p>	<p>Troubles gastro-intestinaux (colite pseudo-membraneuse à <i>Clostridium difficile</i>),</p>	<p>Troubles cutané-allergiques,</p> <p>Troubles gastro-intestinaux.</p>

	Troubles musculaires (Myasthénie), Troubles hépato-biliaires, Troubles du système nerveux, Troubles génitaux, rénaux et urinaires	Hématotoxicité,  Effet curarisant,  Troubles hépatiques,  Allergies (rare).	
Contre- indications	Allergies, Hypersensibilités, Myasthénie, Antécédent médical : hépatite et/ou ictère, Syndrome du QT long congénital (connu)	Allaitement. Hypersensibilité. Allergie aux lincosamides. Enfant de moins de 6 ans.	Allaitement, Hypersensibilité. Antécédent de syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms) et vascularite
Interactions médicamenteuses	Utilisation contre-indiquée avec les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme). Les molécules suivantes : mizolastine, pimozide, médicaments torsadogènes et la simvastatine ne doivent pas être associées aux macrolides et apparentés, cela entraîne une majoration du risque de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe)	Précaution d'emploi avec les curarisants, les topiques gastro- intestinaux, l'érythromycine, la ciclosporine, les AVK et le tacrolimus	Contre-indication d'utilisation en association avec la colchicine  Précaution d'emploi avec les immunosuppresseurs, les AVK, les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

*Tableau 12 : Informations relatives à l'usage des Apparentés aux macrolides*



## 1.1.1.4 LES CYCLINES

### 1.1.1.4.1 Les Tétracyclines

La structure chimique générale de cette famille d'antibiotiques est le suivant (8,9,12) :

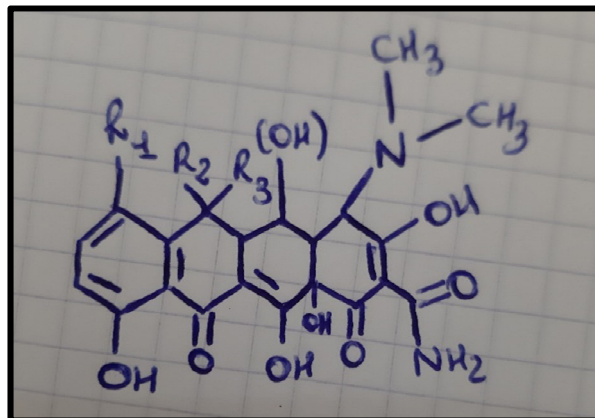


Figure 7 : Structure chimique générale des Tétracyclines

	Tétracyclines
Molécules actives	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naturelles / 1ère génération (Usage par voie locale) <ul style="list-style-type: none"> <li>Chlortétracycline</li> <li>Oxytétracycline + Dexaméthasone</li> </ul> </li> <li>Dérivés d'hémi-synthèse (usage par voie orale ou parentérale) <ul style="list-style-type: none"> <li>2<sup>ème</sup> génération : <ul style="list-style-type: none"> <li>Lymécycline</li> <li>Métacycline</li> </ul> </li> <li>3<sup>ème</sup> génération : <ul style="list-style-type: none"> <li>Doxycycline</li> <li>Minocycline</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Mécanismes d'action	<p>Inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 30S du ribosome.</p> <p>Action Bactériostatique.</p> <p>Pénétration intracellulaire importante : Les Tétracyclines sont des antibiotiques efficaces dans le cadre d'infections par des bactéries intracellulaires.</p>
Spectre d'activité	<p>Cocci GRAM+ :</p> <p>Staphylocoques</p> <p>Streptocoques</p> <p>Entérocoques</p> <p>Cocci GRAM- :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Neisseria gonorrhoeae</i></li> </ul>

	<p>Bacilles GRAM + :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nocardia</i></li> <li>• <i>Propionibacterium acnes</i></li> </ul> <p>Bacilles GRAM- :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certaines entérobactéries : <i>E.coli</i>, <i>Klebsiella</i></li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i></li> <li>• <i>Brucella</i></li> <li>• <i>Pasteurella</i></li> </ul> <p>Bactéries intracellulaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirochètes (<i>Treponema</i>, <i>Leptospire</i>, <i>Borrelia</i>)</li> <li>• <i>Chlamydia</i></li> <li>• <i>Mycoplasma</i></li> <li>• <i>Rickettsies</i></li> </ul> <p>Parasites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Plasmodium</i></li> </ul>
	<p>Résistances naturelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Morganella</i></li> <li>• <i>Providencia</i></li> <li>• <i>Serratia</i></li> <li>• <i>Acinetobacter</i></li> <li>• <i>Proteus mirabilis</i></li> <li>• <i>Proteus vulgaris</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul> <p>Résistances acquises :</p> <p>Streptococcus agalactiae          Cette résistance peut être obtenue par l'intermédiaire d'un plasmide apportant le gène pour les protéines d'efflux TET ou des gènes protégeant le ribosome bactérien.</p>
Indications	<p>Traitements des infections par des bactéries intracellulaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IST (documentées)</li> <li>• Choléra</li> <li>• Infections pulmonaires : <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydophila pneumoniae</i>.</li> <li>• Maladie de Lyme</li> <li>• Leptospirose</li> <li>• Nocardiose</li> <li>• Brucellose</li> <li>• Pasteurelloses</li> <li>• <i>Coxiella burnetii</i></li> <li>• Rickettsioses.</li> </ul>
Effets indésirables	<p>Troubles digestifs (ulcérations œsophagiennes par exemple).          Atteintes dentaires.          Photosensibilisation.          Hypertension intracrânienne.          Allergies cutanées.</p>

	Hépatotoxicité. Hématotoxicité. Troubles musculo-squelettiques et osseux. En cas d'insuffisance rénale : hyperurémie. Troubles cardiaques, de l'oreille et du conduit auditif, endocriniens, hépatobiliaires, du système nerveux, cutanés et sous-cutanés, du système immunitaire.
Contre-indications	Enfant de moins de 8 ans Grossesse (au cours du 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre) et allaitement Exposition solaire Hypersensibilité Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Forme IV : Myasthénie Ulcère gastro-duodénal
Interactions médicamenteuses	Contre-indication de l'usage de tétracyclines en association avec les rétinoïdes par voie générale.  Précaution d'emploi avec les topiques intestinaux, les inducteurs enzymatiques, les AVK.

**Tableau 13 : Informations relatives à l'usage des Tétracyclines**

Au regard des nombreux effets indésirables et du phénomène croissant de résistance bactérienne, les Tétracyclines ne sont plus conseillées ni utilisées pour le traitement des infections courantes (8).

#### 1.1.1.4.2 Les Glycylcyclines

La structure chimique générale de cette famille d'antibiotiques est le suivant (8,9,12) :

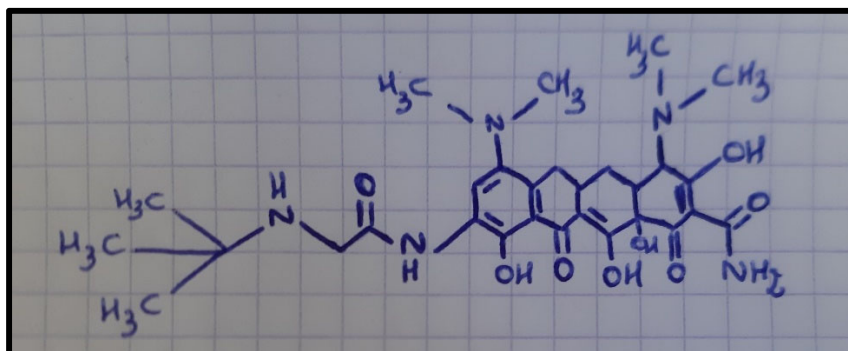


Figure 8 : Structure chimique générale des Glycylcyclines

	Glycylcyclines
Molécules actives	Représentée par la Tigécycline. La chaîne carbonée et azotée avant le premier cycle a pour objectif de permettre une meilleure stabilité par rapport aux résistances aux Tétracyclines.
Mécanisme d'action	Le mécanisme d'action est semblable à celui des Tétracyclines. Activité bactériostatique.
Spectre d'activité	Spectre d'activité très large. Spectre d'action identique aux Tétracyclines, mais avec une stabilité accrue face aux mécanismes de résistances acquises dont les Tétracyclines font l'objet. Actif sur les cocci à Gram +, les entérobactéries et les bactéries anaérobies. Résistance naturelle : <i>Pseudomonas</i> .
Indications	Infections compliquées intra-abdominales (nosocomiales ou communautaires). Infections à bactéries multi-résistantes (doit être documenté). Infections avec complication des tissus mous et de la peau. Non indiqué en cas de syndrome du pied diabétique. L'utilisation de cette molécule ne doit être envisagée que s'il n'y a pas d'alternative, une infection documentée et avec l'avis spécialisé (par exemple : infectiologue).
Effets indésirables	Allongement TCA et TP. Mauvaise tolérance digestive (toxicité croisée avec les Tétracyclines). Hypoglycémie. Veinites. Vertiges et céphalées. Impact sur les transaminases (augmentation) et hyperbilirubinémie.
Contre-indications	Grossesse (à tous les moments). Enfants (moins de huit ans). Hypersensibilité et allergie.
Interactions médicamenteuses	Contre-indication d'utilisation avec les rétinoïdes. Précaution d'emploi avec les AVK, la ciclosporine et le tacrolimus.

Tableau 14 : Informations relatives à l'usage des Glycylcyclines

### 1.1.1.5 LES AMINOSIDES

Les aminosides ou aminoglycosides (structure osidique ci-dessous) sont des hétérosides (aminocyclitol et sucres reliés par le moyen de liaisons osidiques).

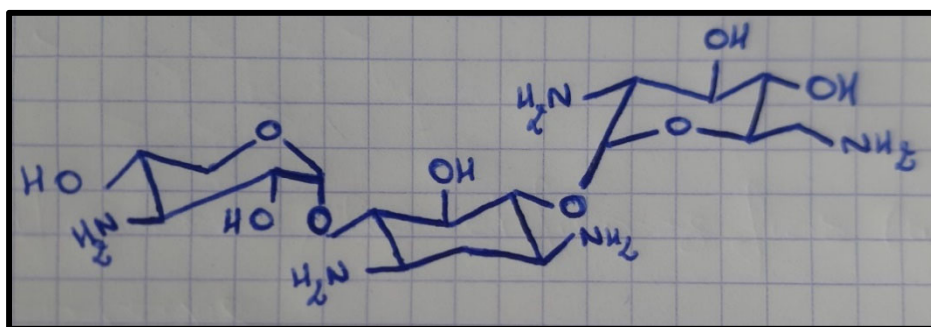


Figure 9 : Structure chimique générale des Aminosides

En fonction du suffixe de la molécule l'aminoside en question ne dérive pas de la même structure (8,9,12) :

- “-micine” : L'aminoside dérive d'un micromonospora,
- “-mycine” : L'aminoside dérive d'un streptomyces.

	Aminosides
Molécules actives	Streptomycine. Néomycine. Framycétine. Gentamicine. Tobramycine. Amikacine. Nétilmicine. Spectinomycine.
Mécanisme d'action	Pénétration intra-bactérienne par l'intermédiaire d'enzymes liées à la chaîne respiratoire : Bactéries anaérobies strictes possèdent une résistance naturelle. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Action : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fixation sur la sous-unité 30S : Synthèse protéique inhibée.</li> <li>○ Altération de la membrane.</li> <li>○ Défaillance du métabolisme glucidique.</li> <li>○ Effet bactéricide.</li> </ul> </li> </ul> Action concentration-dépendante. Effet post-antibiotique. Actions synergiques avec les : $\beta$ -lactamines, Fluoroquinolone, Glycopeptides, Macrolides, Rifampicine, Synergistines, Acide fusidique et Fosfomycine. Pas d'effet d'inoculum.
Spectre d'activité	Bactérie ayant un métabolisme aérobie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocci GRAM- : <i>Branhamella catarrhalis</i>.</li> <li>• Bacille GRAM- : <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, Entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>.</li> <li>• Cocci GRAM+ : Staphylocoques, entérocoques et</li> </ul>

	<p>streptocoques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacille GRAM+ : Corynebactéries, <i>Listeria</i>, <i>Bacillus spp.</i></li> </ul> <p>Streptomycine : <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.  Amikacine : <i>Nocardia</i>, Mycobactéries.  Spectinomycine : <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.</p> <p>Résistances naturelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bactéries anaérobies strictes,</li> <li>• Tréponèmes,</li> <li>• Bactéries Intracellulaires.</li> <li>• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Burkholderia capacia</i>, <i>Chlamydia</i>, mycoplasmes et rickettsies.</li> </ul> <p>Résistances acquises :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AntibioGramme nécessaire car ces résistances sont nombreuses. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inactivation enzymatique par l'intermédiaire de plasmide : trois types d'enzymes APH, AAC, ANT.</li> <li>○ Mutation de la cible par l'intermédiaire d'une mutation chromosomique. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sous-unité 30S du ribosome (Streptomycine et Spectinomycine).</li> <li>▪ Défaut de perméabilité membranaire.</li> <li>▪ Sur-expression de pompe à efflux.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Indications	<p>Absorption orale faible.  Administration par voie parentérale exclusivement.  Traitement des chocs septiques (non documentés).  En association :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections graves ou infections avec un inoculum bactérien élevé.</li> <li>• Réduction du risque de sélection de bactérie multi-résistantes (BMR).</li> <li>• Recommandations : méningites à <i>Listeria monocytogenes</i>, endocardite infectieuse.</li> </ul> <p>Spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tobramycine : Surinfection avec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (en cas de mucoviscidose).</li> <li>• Streptomycine : Tuberculose en polychimiothérapie.</li> <li>• Amikacine : Nocardioses, infections par des mycobactéries « atypiques », tuberculose multi-résistante.</li> <li>• Gentamicine : Infections documentées ou suspectées à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter spp</i>, entérobactéries à céphalosporinases ou d'une ESBL. Infections urinaires graves.</li> <li>• Spectinomycine : Urétrites et cervicites gonococciques en traitement de seconde intention.</li> </ul> <p>Comme les aminosides sont éliminés sous forme active par voie urinaire ils peuvent être intéressants à utiliser dans le traitement d'infection urinaire sévère.</p>

Effets indésirables	Néphrotoxicité, Ototoxicité, Les aminosides sont curarisants. Réaction allergique. Douleur au point d'injection (Spectinomycine).
Contre-indications	Hypersensibilité, Myasthénie, Insuffisance rénale, Grossesse et allaitement. Enfant de moins de 3 ans.
Interactions médicamenteuses	Précaution d'emploi avec les médicaments ototoxique et néphrotoxique, avec les diurétiques (potentialisation de la toxicité), les médicaments curarisants, myorelaxants et les toxines botuliques.

*Tableau 15 : Informations relatives à l'usage des Aminosides*

### 1.1.1.6 LES GLYCOPEPTIDES

Le tableau (ci-dessous) reprend les différentes caractéristiques de cette famille d'antibiotiques (8,9,12).

	<b>Glycopeptides</b>
Molécules Actives	Vancomycine (forme chlorhydrate). Teicoplanine.
Mécanismes d'action	Inhibiteurs de synthèse des parois bactériennes : la taille de ces antibiotiques empêche l'action des transpeptidases. Effet post-antibiotique. Antibiotiques avec une bactéricidie lente. Efficacité temps-dépendante.
Spectre d'activité	<p>Le spectre d'activité de cette famille d'antibiotiques est étroit. Action exclusive sur les bactéries GRAM+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staphylocoques,</li> <li>• Streptocoques,</li> <li>• <i>Listeria</i>,</li> <li>• Entérocoques,</li> <li>• <i>Clostridium difficile</i>.</li> </ul> <p>Résistances naturelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le haut poids moléculaire des glycopeptides explique qu'ils ne traversent pas les porines des bactéries GRAM-.</li> <li>• Gène chromosomique, chez certains entérocoques, codant « VanC » qui est un peptidoglycane ayant une faible affinité avec les Glycopeptides.</li> </ul> <p>Résistances acquises :</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GISA/VISA : <i>S.aureus</i> avec une sensibilité intermédiaire aux glycopeptides.</li> <li>• <i>S.aureus</i> résistant (GRSA) par l'intermédiaire du plasmide VanA pour les SARM.</li> </ul> <p>Entérocoques qui ont acquis le gène de résistance Van (plasmide) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VanA : entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).</li> <li>• VanB : entérocoques résistants à la vancomycine (ERV).</li> </ul>
Indications	<p>Traitement probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections grave (aplasie fébrile post-chimiothérapie par exemple), risque de développement de bactéries multi-résistantes, infections nosocomiales.</li> </ul> <p>Traitement d'infection avec une documentation de bactérie GRAM+ multi-résistante.</p> <p>Traitement <i>per os</i> de la colite pseudo-membraneuse (<i>Clostridium difficile</i>) en cas d'échec du traitement par métronidazole.</p> <p>Si allergie aux <math>\beta</math>-lactamines pour les bactéries GRAM+.</p>



Effets indésirables	<p>Néphrotoxicité (dose-dépendant), Ototoxicité (dose-dépendant), Allergie, Troubles hématologiques.</p> <p>Vancomycine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction au niveau local de la voie IV : veinotoxicité avec thrombophlébite. Atténuation avec une injection IV lente et avec l'usage d'un solvant pour diluer l'antibiotique.</li> <li>• « red man syndrom » (réaction érythémateuse avec fièvre). Atténuation avec l'aide de glucocorticoïdes et antihistaminiques.</li> </ul> <p>Teicoplanine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quand le traitement est supérieur à 10 jours : Hépatotoxicité (hépatite cytolytique). Cela peut être surveillé avec les transaminases. Le seuil de tolérance est fixé à une augmentation de trois fois la valeur normale des transaminases.</li> <li>• Allergie cutanée.</li> <li>• Hyperthermie.</li> </ul>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité et allergie à la vancomycine ou teicoplanine. Grossesse et allaitement.</p>
Interactions médicamenteuses	<p>Précaution d'emploi avec les médicaments ototoxique et néphrotoxique, avec les diurétiques (potentialisation de la toxicité).</p>

**Tableau 16 : Informations relatives à l'usage des Glycopeptide**

### 1.1.1.7 LES QUINOLONES

La structure chimique générale pour cette famille d'antibiotiques est la suivante (8,9,12) :

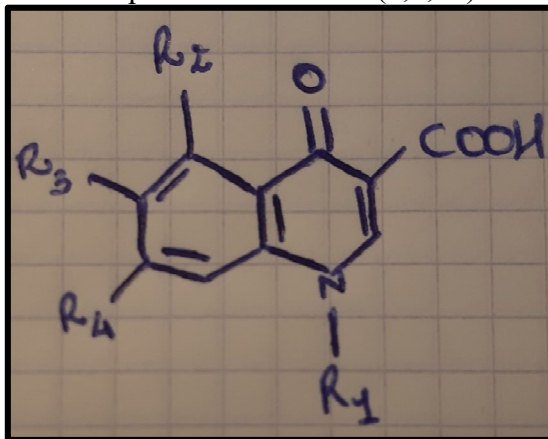


Figure 10 : Structure chimique générale des Quinolones

	Quinolones
Molécules actives	<p><u>Chef de file</u> : Acide nalidixique (dérivé de la chloroquine) avec un noyau quinoléique (Cf. illustration ci-dessus).</p> <p><u>1<sup>ère</sup> génération de quinolones</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide pipémidique,</li> <li>• Fluméquine (APURONE®)(Ce médicament n'est plus commercialisé) (18)</li> </ul> <p><u>Fluoroquinolones</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meilleure diffusion dans les tissus que la 1<sup>ère</sup> génération.</li> <li>• Quinolones de 2<sup>ème</sup> génération : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Loméfloxacine,</li> <li>○ Norfloxacine,</li> <li>○ Ofloxacine,</li> <li>○ Ciprofloxacine.</li> </ul> </li> <li>• Fluoroquinolones à action « anti-pneumococcique » : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lévofloxacine et Moxifloxacine.</li> </ul> </li> <li>• Délafloxacine</li> </ul>

Mécanismes d'action	<p>Inhibition :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse de la paroi bactérienne,</li> <li>• Réplication de l'ADN bactérien (intervention sur les enzymes qui agissent dans l'enroulement de l'ADN). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quinolones : action sur la topoisomérase II (ADN gyrase des GRAM-)</li> <li>○ Fluoroquinolones : action sur la topoisomérase IV des GRAM+</li> <li>○ ARN polymérase peut aussi être inhibée par la formation de chélates.</li> </ul> </li> </ul> <p>L'effet bactéricide est catégorisé comme rapide avec une activité concentration-dépendante. Effet post-antibiotique. Absence d'effet d'inoculum.</p>
Spectre d'activité	<p>1<sup>ère</sup> Génération : Spectre étroit avec une activité sur les entérobactéries (<i>E.coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Citrobacter</i>) provoquant des infections urinaires. Fluoroquinolones : Spectre étendu par rapport à la 1<sup>ère</sup> génération.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocci GRAM- : Méningocoque,</li> <li>• Bacilles GRAM- : Entérobactéries, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (particulièrement la Ciprofloxacine), <i>Haemophilus influenzae</i>.</li> <li>• Cocci GRAM+ : Staphylocoques (sur la base d'un antibiogramme).</li> <li>• Bactéries intra-cellulaires : <i>Coxiella</i>, Mycoplasmes, Mycobactéries, <i>Chlamydia</i>, <i>Legionella pneumophilla</i>.</li> </ul> <p>Fluoroquinolones « anti-pneumococcique » : par rapport aux autres générations de quinolones l'activité est étendue aux Streptocoques (y compris Pneumocoques), bacilles GRAM- anaérobies et des Entérocoques. <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Yersinia pestis</i>, <i>Francisella tularensis</i>. Délafoxacine : Bactéries Gram + et -, anaérobies. Actif sur les souches de staphylocoques (<i>S.aureus</i> et <i>Staphylococcus coagulase négative</i>) résistants aux autres fluoroquinolones.</p> <p>Résistances naturelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptocoques (y compris Pneumocoque),</li> <li>• Bactéries anaérobies strictes,</li> <li>• Entérocoques,</li> <li>• <i>Listeria</i>.</li> </ul> <p>Résistances acquises :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosomiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mutation de la cible encouragée par des concentrations sub-inhibitrices des antibiotiques.</li> <li>○ Imperméabilité.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Protéines d'efflux : obtention ou surexpression.</li> <li>● Plasmidiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acquisition de gènes qnr (qnrA, qnrB, qnrS) : apporte à la bactérie des protéines capables de se placer entre la cible (ADN) et l'antibiotique lui-même.</li> </ul> </li> </ul>
Indications	<p>Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération : traitement des infections urinaires basses et non compliquées. Ces molécules sont radiées du remboursement depuis le 30 mars 2018 sur avis de la Commission de la transparence et publié dans l'arrêté du 12 mars 2018. (19–21)</p> <p>Fluoroquinolones : Amélioration de la diffusion avec un spectre d'activité plus large. L'indication est élargie, mais l'usage doit être raisonné suite à l'émergence de résistance (l'emploi des fluoroquinolones doit être établi sur des infections documentées).</p> <p>Infections génito-urinaires : Cystite aiguë, pyélonéphrite aiguë (sans signe de gravité) et prostatite aiguë et infection urinaire masculine.</p> <p>IST</p> <p>Infections digestives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Intra-abdominales si impossibilité d'utiliser les <math>\beta</math>-lactamines.</li> <li>● Fièvre typhoïde.</li> <li>● Diarrhée aiguë bactérienne (sauf à <i>C.jejuni</i> et <i>C.difficile</i>).</li> </ul> <p>Infections biliaires et abdominales.</p> <p>Infections ostéo-articulaires documentées.</p> <p>Infections respiratoires basses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pneumonie atypique à germes intra-cellulaires. FQAP (FluoroQuinolone Anti-Pneumococciques) suite à un échec avec un traitement par macrolides ou chez un patient présentant des comorbidités.</li> <li>● Exacerbation aiguë de bronchite chronique.</li> <li>● Tuberculose multi-résistante (Association avec d'autres antibiotiques).</li> <li>● Légionellose (formes sévères).</li> <li>● Infections nosocomiales (pneumonies), infections oculaires, infections ORL.</li> </ul> <p>Ciprofloxacin, Ofloxacin et Lévofloxacin : infection à <i>Bacillus anthracis</i>, peste, tularémie en traitement prophylactique post-exposition et curatif.</p> <p>Délafoxacin : AMM pour les infections aiguës et sévères de la peau et des tissus mous. L'utilisation doit se faire sur la base d'une documentation, une infection plurimicrobienne à SARM et sensible à cette molécule et à la Lévofloxacin. Traitement de 2<sup>ème</sup> intention. Thérapie initiée à la suite d'un avis favorable du référent en antibiothérapie.</p>

Effets indésirables	Hypersensibilité, Problèmes digestifs, Troubles cutanées (photosensibilisation), troubles neuropsychiatriques (céphalées, convulsions, Etc.), troubles de l'appareil loco-moteur (exemple : tendinite), troubles hématologiques (exemple : anémie hémolytique), troubles cardiaques (exemple : allongement du QT avec risque de torsade de pointe provoquée par une hypokaliémie, une bradycardie ou un QT long déjà existant).
Contre-indications	Hypersensibilité et allergie (contre-indication absolue), Grossesse et allaitement, Enfant (moins de 15 ans), Déficit en G6PD, Antécédents de tendinopathie, Épilepsies
Interactions médicamenteuses	Contre-indication : Association de la moxifloxacine avec des médicaments torsadogènes. Association déconseillée : La ciprofloxacine augmente la toxicité du méthotrexate. Précaution d'emploi : la ciprofloxacine ou la norfloxacine en association avec la théophylline ou aminophylline. Avec les AVK, les glucocorticoïdes, les médicaments hypokaliémiants (pour la moxifloxacine) et les anti-acides.

*Tableau 17 : Informations relatives à l'usage des Quinolones*

En termes d'interaction médicamenteuse, il faut faire attention à l'emploi des antibiotiques avec les AVK (Anti-Vitamine K). Cette association peut entraîner une potentialisation de l'action des AVK. Pour limiter les risques, une surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) et une adaptation posologique des AVK est indispensable (8).

Le BUA (Bon Usage des Antibiotiques) correspond à la notion de ne prescrire un antibiotique que quand cela est nécessaire (infections bactériennes). De plus, l'antibiotique prescrit doit être adéquat (spectre d'activité le moins large possible), avec une posologie correcte, une durée de traitement conforme et limitée, en prenant compte la voie d'administration et un rythme d'administration adéquat. Une prescription d'antibiotique(s) doit être ré-évaluée à 24h et 72h. Le traitement doit être adapté ou réadapté en fonction des résultats bactériologiques (cela s'applique en particulier pour les traitements probabilistes) (22).

## 1.2 ANTIBIORÉSISTANCE

### 1.2.1 GÉNÉRALITÉS

La notion d'antibiorésistance doit être prise en compte en matière de santé publique. En effet, le mauvais usage des antibiotiques induit des risques importants de développer des antibiorésistances

L'antibiorésistance peut se définir comme la capacité détenue par certaines bactéries à devenir et être insensible à l'action d'un ou plusieurs antibiotiques.

Par ailleurs, la résistance face aux antibiotiques est considérée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme étant « une des menaces les plus sérieuses pour la santé publique » (23).

Concernant les données épidémiologiques, l'antibiorésistance concerne plus de 670 000 infections en Europe pour l'année 2015. En France, cela correspond à 125 000 infections causées par des bactéries multi-résistantes dont 5 500 décès liés à ces infections au cours de l'année 2015 (24).

En mai 2015, l'OMS associée à la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OIE (Office International des Épizooties, maintenant Organisation Mondiale de la Santé Animale) ont adopté le « plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens ». Ce dernier s'articule autour de cinq axes (25,26) :

- L'optimisation de l'usage des antibactériens à la fois en santé humaine et en santé animale.
- Le renforcement de la surveillance et de la recherche.
- La sensibilisation du personnel de santé, mais aussi le public.
- La prise de mesures pour l'assainissement, l'hygiène et la prévention des infections,
- Le soutien d'investissements durables concernant la mise au point de nouveaux traitements, mais également pour le diagnostic ou la vaccination.

Dans cette optique, une feuille de route interministérielle a été mise en place en 2016 suivant l'objectif « One Health » (Une seule santé). Cet objectif s'articule autour d'une série d'actions de prévention dans les différents domaines de la santé (Humaine, animale et environnementale). Ces actions étaient autrefois conduites de manière distincte.

Des informations statistiques extraites d'un dossier de presse de Santé Publique France datant de Novembre 2019 décrivent un volume de vente de « 728 tonnes d'antibiotiques » dans le cadre de la santé humaine. Ces ventes sont réparties de la manière suivante (23) :

- « 93% des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville [...] parmi ceux dispensés en ville, 13% relèvent d'une prescription hospitalière »
- 7 % en établissements de santé ».

Par l'intermédiaire de ce projet, des indicateurs traitant de la consommation des antibiotiques ont été mis-à-jour pour être rendu plus précis et accessible par l'agence nationale de santé publique (ou santé publique France). Concernant les établissements de santé, la consommation d'antibiotiques est suivie en nombre de DDJ/1000 JH (Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour) ou en termes de journée d'hospitalisation selon la population exposée. Cet indicateur peut mesurer la pression qu'exerce l'emploi des antibiotiques sur l'émergence d'antibiorésistance. De plus, il a l'avantage de permettre la réalisation de comparaison de données à l'échelle internationale. Enfin, il est possible d'adapter ce calcul de la consommation d'antibiotiques en fonction la famille d'antibiotiques et du secteur d'activité clinique. Cette surveillance a permis de mettre en évidence une diminution de la consommation en passant de 309 DDJ/1000JH en 2012 à 282 DDJ/1000JH en 2021 (27).

En revanche, concernant la consommation d'antibiotiques en ville, le nombre de prescriptions pour 1000 habitants et par an pour l'année 2021 est de 704,6 prescriptions/1000 habitants/an. Cela représente une augmentation de 6% (28).

Santé Publique France a mis en place les indicateurs suivants pour la consommation en ville :

- Nombre de DDJ remboursées, rapportées à 1 000 habitants et par jour (DDJ / 1 000 hab. / j)2.
- Nombre de prescriptions d'antibiotiques rapportées à 1 000 habitants et par an.

Pour extraire ces données, Santé Publique France utilise exclusivement celles provenant du Système National des Données de Santé (SNDS) (28).

Ces derniers vont servir à compléter les indicateurs déjà mis en place par l'ANSM et vont communiquer des informations apportant davantage de détails :

- Une mise en œuvre régionale des actions décidées à l'échelle nationale en termes de bon usage des antibiotiques,
- Une facilitation de l'identification des populations de patients à observer pour une meilleure précision,

- Un approfondissement des connaissances médicales et des pratiques.

Le principal avantage et bénéfice du travail mené ces dernières années sur les indicateurs présentés ci-dessus est : l'accessibilité de ces derniers à tous. Grâce à cette mise-à-disposition, on peut avoir un meilleur suivi de la consommation des antibiotiques en France ainsi que des données concernant l'évolution de ce paramètre. L'innovation réside également dans la forme de transmission des résultats : par l'intermédiaire de rapport disponible sur la plateforme Géodes (à l'adresse suivante : <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>) (29).

Par ailleurs, Santé Publique France publie d'autres données concernant la résistance des bactéries face aux antibiotiques (en ville ou dans les EHPAD (Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendante)) par le moyen de mission nationale « Primo ». Cette mission consiste en l'analyse après recueil de données issues de laboratoires de biologie médicales. Les données publiées par cette mission sont conséquentes car pour l'année 2021 cela représente 715 938 antibiogrammes réalisés par 1564 laboratoires sur des entérobactéries obtenues à partir de prélèvements urinaires (30).

Concernant la consommation des antibiotiques à usage vétérinaire le suivi et la publication des données sont réalisées par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail). L'antibiorésistance peut, en effet, trouver sa source dans la contamination de l'environnement par le mauvais usage des antibiotiques dans le domaine vétérinaire (exploitation agricole par exemple). L'ANSES a publié en Novembre 2019 dans un « Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2018 » les résultats suivants (31) :

- Une baisse de 48% du volume de ventes des antibiotiques par rapport à l'année 2011 (année de référence du plan Ecoantibio). De plus, il s'agit du plus faible volume de vente depuis 1999.
- Concernant l'exposition animale aux antibiotiques, toutes espèces confondues, elle a diminué de 38,4%.
- L'exposition aux Fluoroquinolones a chuté de 86,1% quant à celle des Céphalosporines de dernières générations de 93,8%. Les chiffres présentés ci-dessus soulignent que les deux classes d'antibiotiques citées peuvent parfois représenter le dernier recours pour certaines pathologies infectieuses humaines. La lutte contre l'antibiorésistance se joue donc sur plusieurs « tableaux » et en collaboration avec la



santé animale et la protection de l'environnement.

Des exemples d'actions qui ont été menées par le Ministère des Solidarités et de la Santé ces dernières années, afin de favoriser le bon usage des antibiotiques et par conséquent réduire le risque de développement d'antibiorésistance sont décrits ci-dessous.

- **Antibio'Malin (7)** : Cette action est mise en place par l'intermédiaire d'un espace dédié en ligne regroupant des informations destinées à tous. L'objectif étant de lutter contre l'accélération de l'antibiorésistance liée à l'emploi important et non approprié des antibiotiques. Pour cela, le site propose de « courtes fiches » afin de faire progresser les connaissances autour du thème des antibiotiques. Cette nouvelle ressource a été créée dans le but de servir de support aux soignants (en particulier dans le domaine de la communication avec les patients).

**E-Bug (6)** : « *Un site où tout apprendre sur les microbes en s'amusant* ». Il s'agit d'un projet européen transposé en France par l'intermédiaire du CHU de Nice (<https://e-bug.eu/>). Cette action prend la forme d'une plateforme éducative possédant des outils ludiques et non payant dans le but de transmettre des connaissances de l'antibiorésistance au public pour le sensibiliser (de l'école primaire au lycée). E-Bug va permettre une meilleure compréhension des mesures préventives et de l'objectif « One health ».

Par ailleurs, cet outil est à disposition des étudiants en santé, réalisant depuis peu le service sanitaire, dans leur intervention au sein des établissements scolaires du pays dans le but d'informer et de sensibiliser une population plus jeune. Cette plateforme met à disposition une quantité importante de documents pour informer le public. Ces documents sont classés en fonction de la personne qui consulte le site : Enseignants, élèves (primaires, collèges et lycées), et les étudiants de santé en service sanitaire.

- Une augmentation de l'utilisation des tests TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostiques) Angine dès 2020 est souhaité par le gouvernement français. En effet, près de 80% des angines sont d'origine virale et par conséquent ne nécessite pas l'emploi d'antibiotiques. Dans le but de limiter l'antibiorésistance issue du manque d'utilisation de ces tests, un arrêté publié le 29 juin 2021 autorise la réalisation de TROD pour l'angine, à streptocoque du groupe A, par un pharmacien (à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021). Cette autorisation est soumise à une obligation de formation du pharmacien et de vérification de l'éligibilité du patient à tester (32) (33).

### 1.2.2 MÉCANISMES D'ANTIBIORÉSISTANCE

Le phénomène d'antibiorésistance se caractérise par la présence de gène(s) particulier(s) dans le génome bactérien. Cette spécificité accorde une résistance face à un ou plusieurs antibiotique(s), le(s) rendant inefficace(s). Les conséquences de l'antibiorésistance peuvent dans certains cas mener à une impasse thérapeutique : l'ensemble des antibiotiques devient inefficace pour lutter contre l'infection.

Des mécanismes biochimiques peuvent permettre d'expliquer ce phénomène :

- L'imperméabilité de la membrane,
- L'efflux : Une fois que l'antibiotique a pénétré la paroi de la bactérie ce mécanisme peut permettre à cette dernière de faire ressortir la molécule,
- La diminution de l'affinité de l'antibiotique pour ses cibles potentielles (modifications qualitative ou quantitative de ces dernières),
- L'utilisation d'enzymes bactériennes pour inactiver la molécule.

Ces éléments de résistances et les cibles antibiotiques peuvent être représentés sur les différents schémas ci-dessous :

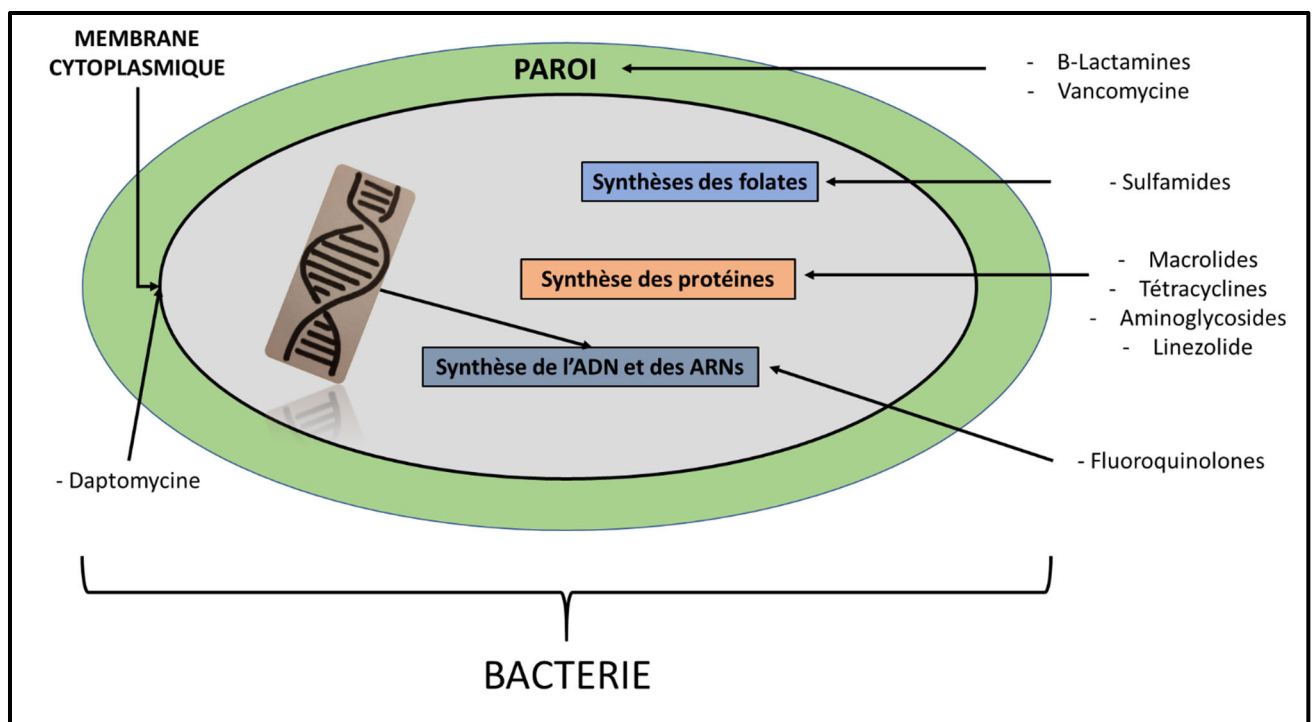
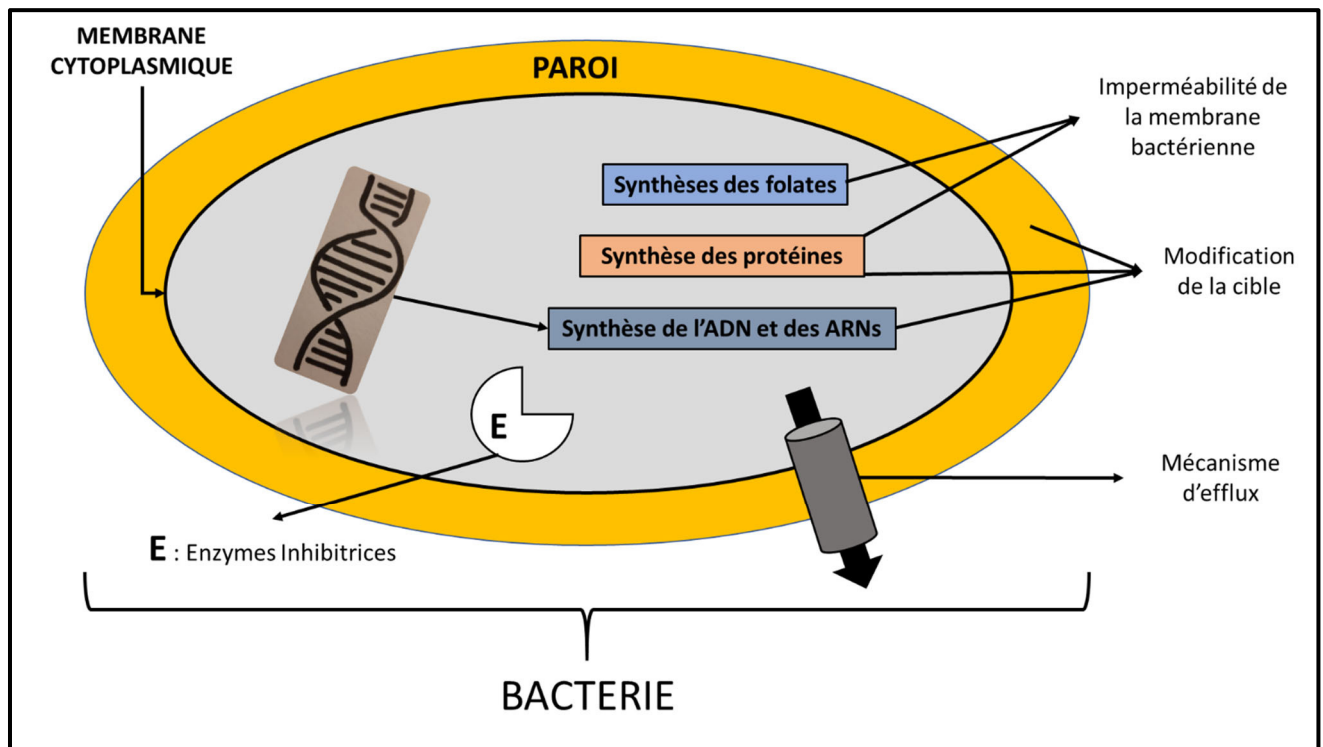


Figure 11 : Schéma descriptif des différentes cibles des antibiotiques.



*Figure 12 : Schéma descriptif des différents mécanismes d'antibiorésistances.*

L'antibiorésistance peut être catégorisée suivant deux modèles :

- Antibiorésistance « naturelle » : Ces mécanismes sont décrits comme stables car ils concernent une majorité des souches d'une bactérie donnée. Cette résistance est donc génétiquement déterminée ce qui signifie qu'elle est commune à l'ensemble des bactéries d'une espèce donnée. Par exemple : les aminosides sont inefficaces contre les bactéries dites anaérobies, ou encore les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération qui ne fonctionnent pas contre les entérocoques.
- Antibiorésistance « acquise » : Ce phénomène est décrit lorsqu'une souche bactérienne connue pour être sensible face à un ou plusieurs antibiotiques acquiert un mécanisme de résistance (génétique) contre ce dernier. La bactérie ayant acquis ce mécanisme de résistance est, par ailleurs, capable de le transmettre à sa descendance mais également à d'autres espèces de bactéries (mécanisme décrit ci-après).

### 1.2.3 ANTIBIORÉSISTANCE NATURELLE

Pour être qualifiée de naturelle, une antibiorésistance doit présenter les caractéristiques suivantes : elle doit être intrinsèque, être présente pour l'ensemble des bactéries d'une même espèce ou souche, structurelle ou fonctionnelle (34).

Selon la *Figure 12*, l'antibiorésistance peut être le résultat (35) :

- D'une imperméabilité de la membrane bactérienne rendant difficile voire impossible l'accès de l'antibiotique à sa cible,
- D'une inactivation enzymatique de l'antibiotique. La bactérie ciblée produit naturellement une enzyme capable de modifier la molécule active de l'antibiotique par l'intermédiaire de réactions enzymatiques (coupure, addition de groupement chimique par exemple). L'antibiotique n'est plus capable de se fixer sur sa cible.
- De la présence de pompes à efflux. Ces dernières sont capables d'expulser l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie.
- D'une modification naturelle de la cible de l'antibiotique. Cette modification qui peut être soit qualitative soit quantitative diminue l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.
- D'une protection de la cible.

En fonction des caractéristiques et des mécanismes présentés cette résistance peut être partielle ou totale pour un antibiotique donné.

Enfin, l'antibiorésistance naturelle est véhiculée par le chromosome bactérien. La transmission est réalisée de manière verticale au cours des divisions cellulaires de la bactérie (36).

### 1.2.4 ANTIBIORÉSISTANCE ACQUISE

Une bactérie peut acquérir une résistance face à un antibiotique donné par le moyen de mutations. Ces mutations peuvent survenir par l'intermédiaire de polymorphismes / variations génétiques, cela va atteindre l'expression de gènes de résistances.

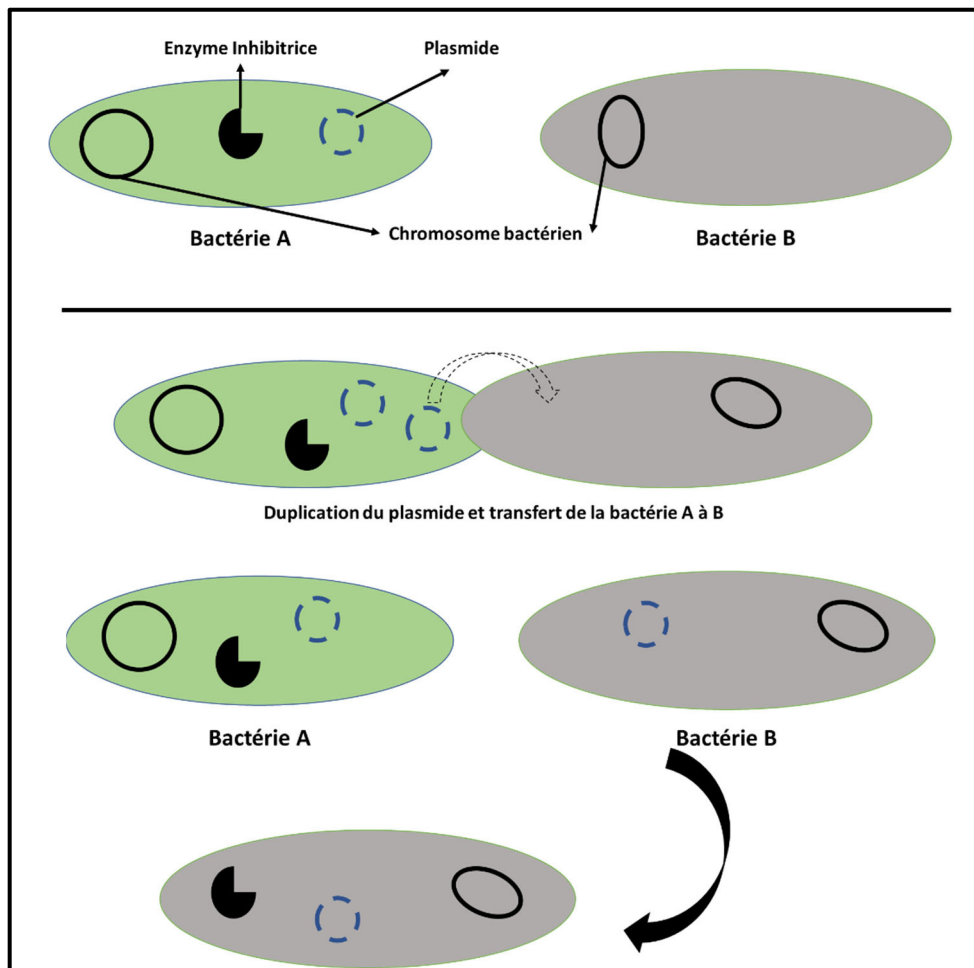
Par ailleurs, l'ensemble des gènes de résistances possédés par une bactérie constitue le « résistome » que l'organisme soit pathogène ou ne le soit pas.

Les mutations peuvent également être transmises par le moyen d'« éléments génétiques mobiles » :

- Plasmides,
- Transposons,
- Etc.

Cette transmission peut s'effectuer entre des bactéries d'une même espèce ou alors d'espèces différentes via des mécanismes dits « de transfert horizontal de gènes » :

- Conjugaison,
- Transformation,
- Transposition,
- Transduction,



*Figure 13 : Schéma descriptif du phénomène de résistance par conjugaison.*

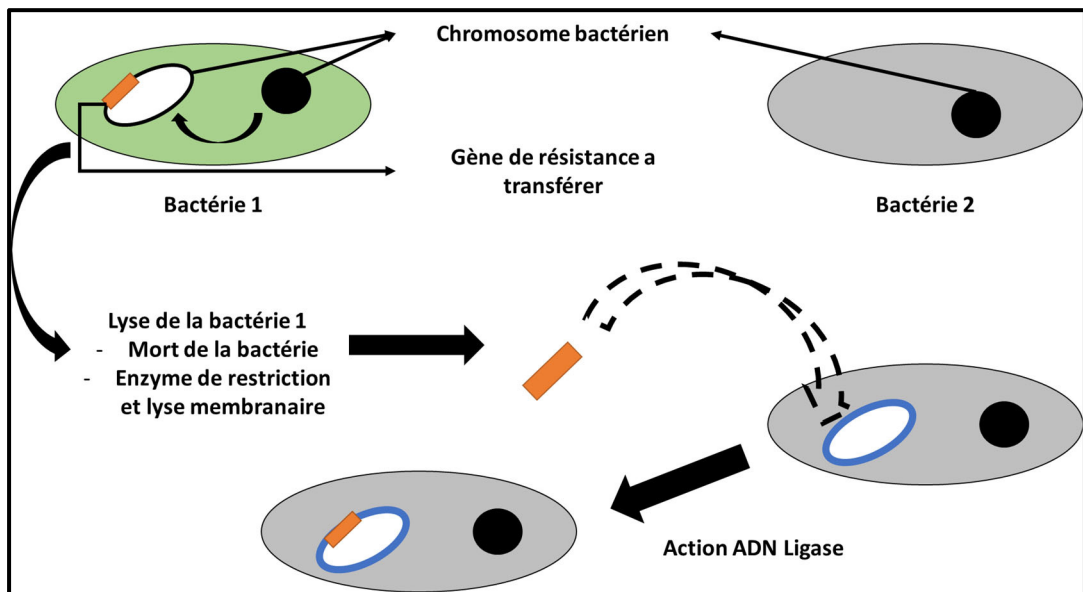


Figure 14 : Schéma descriptif du phénomène de résistance par transformation.

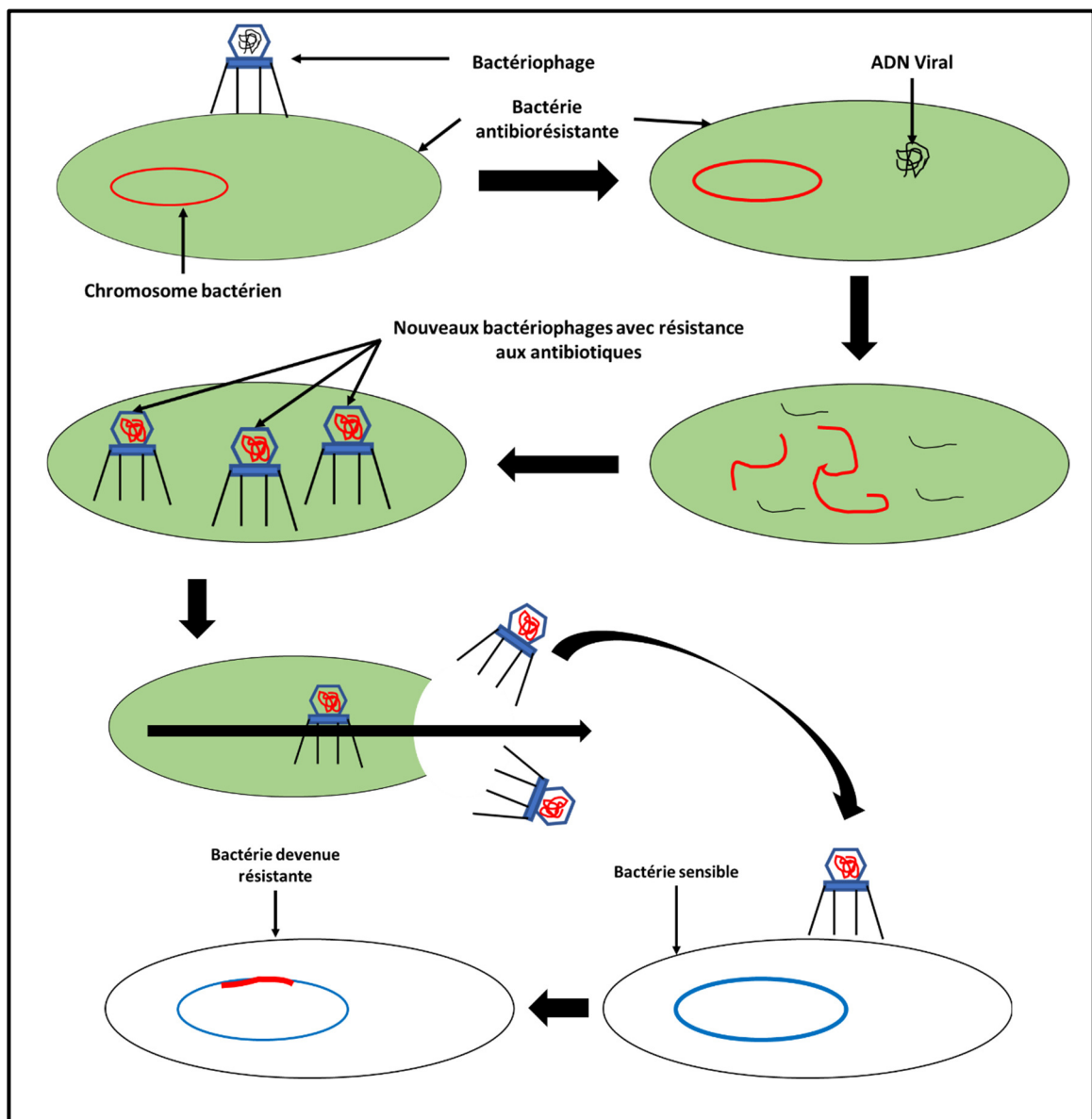


Figure 15 : Schéma descriptif du phénomène de résistance par transduction.

### 1.2.5 ANTIBIOTIQUES « CRITIQUES »

L'emploi grandissant et répété des antibiotiques provoque une croissance de l'antibiorésistance. Parmi les actions réalisées pour répondre à cette problématique, l'ANSM a présenté le rapport suivant : Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Ce rapport a été publié à la suite de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques de 2013 (18 novembre). La dernière mise à jour de ce document date de 2015 (publication en février 2016) (37–39).

Le rapport a été rédigé en prenant en considération des données de santé publique ainsi que scientifiques. Ce dernier énonce les différents critères permettant de définir un antibiotique comme « critique » et les classes en différentes catégories (37–39) :

- Antibiotiques générateurs de résistances bactériennes,
- Antibiotiques de dernier recours,
- Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlée par des mesures spécifiques. Cette troisième catégorie est présente dans le premier rapport de 2013 mais absente dans la révision de 2015 suite à une décision d'intégrer ce rapport (ANSM) au sein d'une approche globale devant compléter les différentes mesures d'encadrement instaurées par les autorités de santé et plus particulièrement dans le cadre du plan national antibiotiques.

Ces différentes catégories ont été déterminées suivant la notion de pression de sélection et sur la notion du dernier recours.

La liste des antibiotiques critiques est la suivante (37–39) :

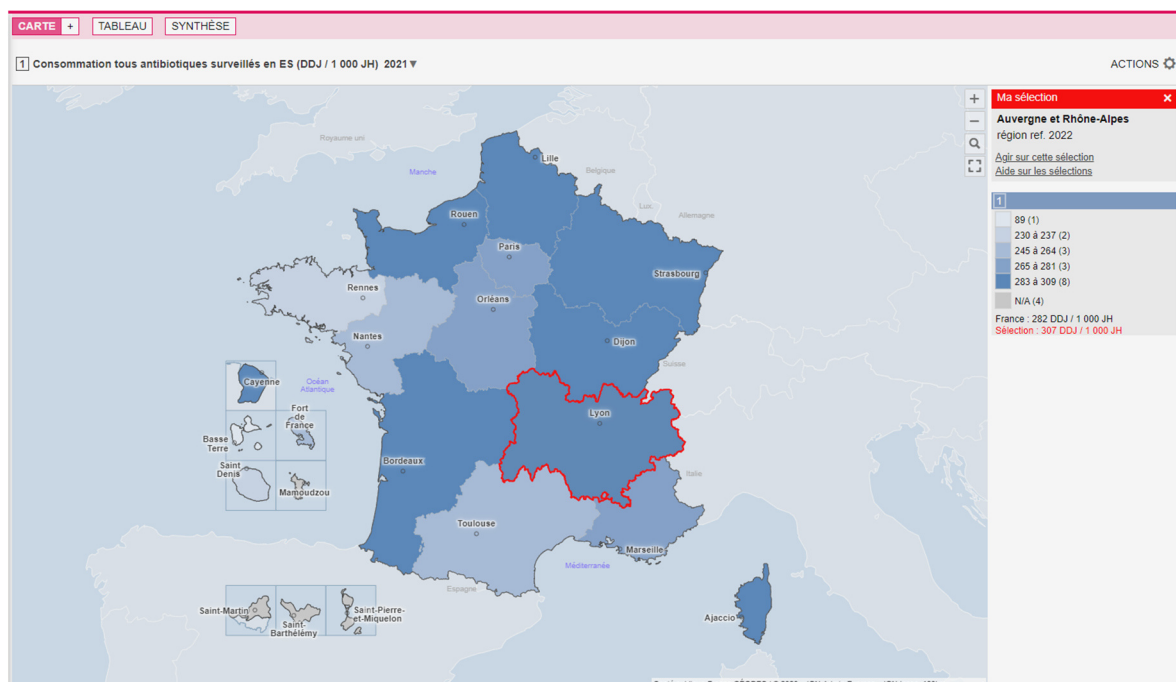
- Antibiotiques générateurs d'antibiorésistance :
  - Amoxicilline – Acide clavulanique,
  - Céphalosporines et plus particulièrement celles de troisième et quatrième génération ainsi que la ceftriaxone,
  - Fluoroquinolones,
  - Témocilline.
- Antibiotiques de dernier recours :
  - Face aux cocci Gram positif : Daptomycine, glycopeptides (également générateurs d'antibiorésistances) et linézolide/tédizolide.
  - Face aux bactéries Gram négatif : Colistine injectable, pénèmes (également générateurs d'antibiorésistances), phénicolés et la tigécycline.
  - Face aux bactéries Gram positif et négatif : Fosfomycine injectable (37–39).

### 1.3 ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE

En France, la question des antibiotiques représente un enjeu de santé publique majeur. Pour répondre à ce défi, de nombreux indicateurs et outils sont mis à la disposition des acteurs institutionnels et des professionnels de santé.

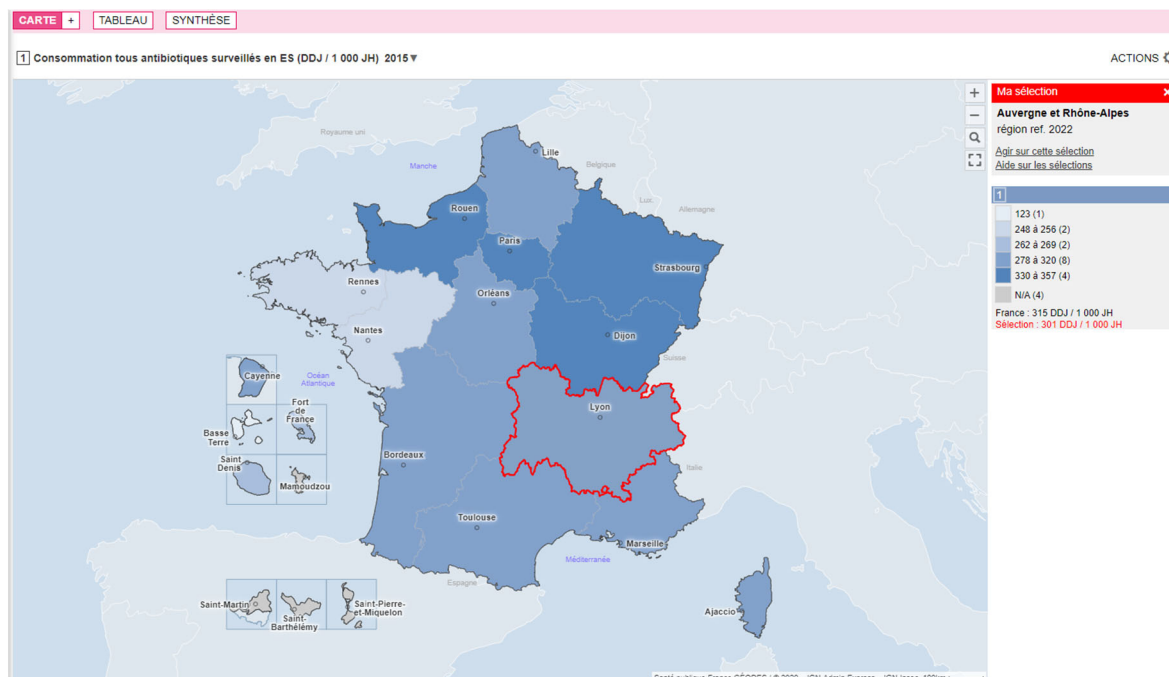
#### 1.3.1 UN OUTIL DE SURVEILLANCE : L'OBSERVATOIRE GÉODES

L'observatoire Géodes est un outil informatique permettant de suivre des indicateurs épidémiologiques. Les données alimentant cet outil sont produites par l'organisme Santé Publique France. Géodes est disponible pour tous, qu'il s'agisse de professionnels de santé comme du public.



**Figure 16 : Carte interactive issue de l'observatoire Géodes - Consommation tous antibiotiques surveillés en ES (2021)**





**Figure 17 : Carte interactive issue de l'observatoire Géodes - Consommation tous antibiotiques surveillés en ES (2015)**

Grâce à cette base de données interactive il est possible d'accéder aux indicateurs de santé publique sous forme de cartes, tableaux et de synthèses. L'avantage de cet outil est la possibilité de moduler les paramètres de sa recherche. Globalement, les indicateurs sont actualisés une fois par an. Pour certains d'entre eux, l'actualisation est plus régulière (hebdomadaire par exemple) (29).

### 1.3.2 L'OMEDIT ET SES TRAVAUX

Les OMEDIT correspondent aux Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques. Ces observatoires sont des structures régionales ayant un rôle de support et d'évaluation. Ils représentent une expertise scientifique indépendante. Les OMEDIT travaillent en partenariat avec les ARS.

Au total, quatorze OMEDIT sont répartis entre France métropolitaine et outre-mer, ensemble ils forment le réseau des OMEDIT : Résomedit

Les objectifs de leurs travaux sont d'accompagner et de mettre en place des « démarches de qualité, de sécurité et d'efficacité médico-économique liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux, auprès des patients et des professionnels de santé ». Ces missions font des OMEDIT un acteur principal dans la lutte contre l'antibiorésistance et pour la promotion du bon usage et des bonnes pratiques concernant les antibiotiques.

Par ailleurs, les OMEDIT interviennent dans le « dispositif de surveillance et d'évaluation des pratiques, des organisations, des circuits et du bon usage des produits de santé ». Cela se traduit par un suivi portant sur « l'évolution des pratiques de prescription et d'utilisation des produits de santé ».

Les OMEDIT mènent leurs travaux en coopération avec d'autres structures régionales qui peuvent être les CRPV, l'ARLIN (centres régionaux d'appui pour la prévention des infections associées aux soins), les réseaux de santé et les associations de représentants des patients. Ces observatoires ont également une fonction de rapporteur, concernant le mésusage médicamenteux, à l'attention des ARS, des agences nationales (ANSM, HAS par exemple) ainsi que du Ministère de la Santé.

(40,41)

### 1.3.3 CAQES

Le CAQES a été introduit par la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale) article 81 de 2016. Cette loi a pour objectif la maîtrise des dépenses sociales et de santé. Le CAQES est le résultat de la fusion dans un « contrat unique » des contrats suivants :

- Le Contrat de Bon Usage (CBU),
- Le Contrat pour l'Amélioration de la Qualité et l'Organisation des Soins (CAQOS)
- Le Contrat de pertinence des soins, le contrat d'amélioration des pratiques en établissements de santé (CAPES).

Le CAQES correspond à une « démarche globale » ayant pour objectif l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. Ce contrat doit apporter aux établissements de santé une meilleure visibilité sur leurs pratiques (celles couvertes par ce dernier) ainsi que sur les points d'amélioration. Depuis la LFSS de 2020, l'article 64 présente le CAQES comme un contrat entre trois parties prenantes (42) :

- L'ARS (Agence Régionale de Santé),
- Les établissements de santé,
- L'assurance maladie.

Ce contrat est défini par un constat partagé ainsi que par l'établissement d'engagements et d'objectifs pour les établissements de santé et professionnels concernés. La non-réalisation de ces objectifs ne provoque pas de sanctions. Le nouveau contrat tripartite a pris effet le 01 juillet 2022.

Le CAQES est composé de deux leviers (43) :

- Un levier incitatif dont les modalités sont signées pour une durée de trois à cinq ans.
- Un levier de mise sous surveillance. Les modalités d'utilisation de ce dernier restent encore à venir.

Le volet incitatif engage les établissements de santé à l'amélioration et la sécurisation du circuit du médicament et des produits de santé.

Les objectifs de cette version 2022-2024 du CAQES sont divisés en :

- Sept indicateurs nationaux,
- Sept indicateurs régionaux.

Tous les indicateurs sont fournis à titre générique. Par conséquent, ils ne peuvent pas être considérés comme opposables pour l'ensemble des établissements de santé concernés. Cela signifie que pour chaque établissement un contrat personnalisé est instauré et peut donc varier d'un établissement à un autre (43).

Concernant l'évaluation de la réalisation des objectifs régionaux, cette dernière est effectuée sur la base du Rapport Annuel d'Autoévaluation (RAA) et réalisée de manière conjointe entre l'Assurance Maladie et l'ARS avec l'appui de l'OMEDIT. Toute cette évaluation repose sur les éléments transmis par l'établissement de santé comme preuve de réalisation

des objectifs. Si les pièces justificatives ne sont pas fournies, l'indicateur concerné sera évalué avec le statut « non réalisé ». Afin d'aider les établissements de santé à répondre aux attentes du CAQES un document a été mis à leur disposition : le Guide méthodologique d'accompagnement au remplissage du volet « bon usage des médicaments, produits et prestations » du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiency des Soins. La quatrième version de ce guide est parue au mois de janvier 2023 (43).

La partie traitant des antibiotiques est décrite dans le guide (section des indicateurs régionaux). Plus précisément, l'indicateur R6 : « Le bon usage des antibiotiques : Suivi de la pertinence des prescriptions hospitalières ».

L'indicateur régional R6 se décompose en sous-indicateurs de la manière suivante (43) :

- R6-1.0-Mobiliser la communauté médicale CME/CfME/CAI sur la qualité de la prescription des antibiotiques dans l'établissement.
- R6-2.1-Pertinence des prescriptions d'ATB : Audit justification des antibiothérapies de plus de 7 jours.
- R6-2.2-Pertinence des prescriptions d'ATB : Audit libre.

Les sources réglementaires supportant ces indicateurs sont les suivantes (4,43,44) :

- L'instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS N°2015-212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé,
- La stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance santé humaine.

SOUS-INDICATEUR	
R6-1.0 - MOBILISER LA COMMUNAUTE MEDICALE CME/CfME/CAI SUR LA QUALITE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ETABLISSEMENT	
OBJECTIF	Communiquer et sensibiliser les prescripteurs sur les pratiques de prescriptions d'antibiotiques dans l'établissement.
PERIMETRE D'ANALYSE	Consommations en antibiotiques pour l'établissement, par discipline, par pôle, par service et résultats des audits.
PREREQUIS DE L'INDICATEUR	Avoir un suivi des consommations en antibiotiques et réaliser des audits de BU des ATB.
METHODOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présentation à une ou des instances parmi les suivantes : CME, CfME, CAI, CLIN ou lors de réunions de pôles, de service, d'accueil de nouveaux arrivants (personnel médical et paramédical) ;</li> <li>- Fréquence : au moins une fois par an.</li> </ul>
PONDERATION	2 points
ELEMENT D'APPRECIATION	<p><u>REPONSE ATTENDUE</u> : OUI/NON.</p> <p><u>ELEMENT DE PREUVE à fournir</u> : Compte-rendu de(s) réunion(s) et support(s) de présentation.</p>
SCORING	De 0 à 2 points en fonction des éléments de preuve fournis.

Figure 18 : CAQES - Sous-indicateur R6-1.0 (43)

SOUS-INDICATEUR	
R6-2.1 – PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'ATB : AUDIT JUSTIFICATION DES ANTIBIOTHERAPIES DE PLUS DE 7 JOURS	
OBJECTIF	Suivre le taux et les justificatifs des traitements ATB curatifs de longue durée.
PERIMETRE D'ANALYSE	Antibiothérapie curative de plus de 7 jours initiée à l'admission ou au cours d'une hospitalisation complète, pour une autre indication que les infections respiratoires basses.
PREREQUIS DE L'INDICATEUR	Disposer de(s) Guide(s)/Référentiel(s) de bon usage pour identifier les durées recommandées pour les prescriptions auditées.
METHODOLOGIE DE RECUEIL	<p><u>Méthode par Audit</u> :</p> <p>Outil mis à disposition sur <a href="#">le site internet de l'OMEDIT ARA</a>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthodologie de l'audit et grille de recueil.</li> </ul>
PONDERATION	4 points
ELEMENT D'APPRECIATION	<p><u>REPONSE ATTENDUE</u> : Valeur en % de conformité.</p> <p><u>ELEMENT DE PREUVE à fournir</u> : Rapport d'audit et grille d'audit remplie.</p>
SCORING	0 à 4 points en fonction des éléments de preuve fournis.

Figure 19 : CAQES - Sous-indicateur R6-2.1 (43)

### SOUS - INDICATEUR

#### R6-2.2 - PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'ATB : AUDIT LIBRE

OBJECTIF	Evaluation des pratiques de prescription d'antibiothérapie sur un thème d'intérêt pour l'établissement.
PERIMETRE D'ANALYSE	<p>Prescriptions d'antibiothérapie sur un thème choisi par l'établissement en fonction d'une problématique locale identifiée et justifiée et concernant la majorité des services cliniques de l'établissement.</p> <p><i>Exemples (non limitatifs) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections urinaires homme et/ou femme ;</li> <li>• Bactériémies ;</li> <li>• Prescriptions d'un médicament (Amox-AC) ou d'une classe (FQ, C3G) ;</li> <li>• Prescriptions d'antibiothérapie(s) à la sortie des patients.</li> </ul> <p>Période d'évaluation : Elle s'étend du 1er juillet au 31 décembre 2022 (possibilité de l'étendre à l'année 2022 complète si le nombre de dossiers n'est pas suffisant).</p> <p>L'audit ne doit pas être redondant avec un audit réalisé dans le cadre d'un IQSS.</p>
PREREQUIS DE L'INDICATEUR	Disposer de(s) Guide(s)/Référentiel(s) de bon usage pour identifier les durées recommandées pour les prescriptions auditées.
METHODOLOGIE DE RECUEIL	<p><b>Méthode par Audit :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion ;</li> <li>- Référentiel(s) ;</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taille de l'échantillon et mode de sélection (Cf. audit « justification des antibiothérapies de plus de 7 jours ») ;</li> <li>- Critères d'évaluation : s'inspirer/se référer aux méthodes proposées par les sociétés savantes.</li> </ul>
PONDERATION	4 points
ELEMENT D'APPRECIATION	<p><b>REPONSE ATTENDUE :</b> Valeur en % de conformité.</p> <p><b>ELEMENT DE PREUVE à fournir :</b> Rapport d'audit.</p>
SCORING	0 à 4 points en fonction des éléments de preuve fournis.
REMARQUES	<p>Le rapport d'audit devra contenir à minima :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contexte et objectif de l'audit ;</li> <li>- Justification du choix du thème de l'audit ;</li> <li>- Composition de l'équipe réalisant l'audit ;</li> <li>- Critères d'inclusion, non inclusion et exclusion ;</li> <li>- Référentiel(s) utilisé(s) ;</li> <li>- Périmètre de l'audit : services audités, période d'évaluation ;</li> <li>- Critères d'évaluation et grille de recueil utilisée ;</li> <li>- Méthode de sélection des dossiers et taille de l'échantillon ;</li> <li>- Contrôle et saisie des données ;</li> <li>- Présentation et analyses des résultats ;</li> <li>- Plan d'action au regard des résultats obtenus.</li> </ul>

Figure 20 : CAQES - Sous-indicateur R6-2.2 (43)

#### 1.3.4 LES SUPPORTS DE BON USAGE DES MÉDICAMENTS EN MILIEU HOSPITALIER : CME, COMEDIMS et CAI

En milieu hospitalier, il existe trois commissions participant au bon usage des médicaments :

La CME correspond à la Commission Médicale d'Établissement. Cette dernière est décrite dans le décret n°2010-439 du 30 avril 2010 relatif à la Commission Médicale d'Établissement dans les établissements publics de santé. Ce texte de loi présente la CME comme un contributeur à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. Cette politique concerne, entre autres points, la « *gestion globale et coordonnée des risques visant à lutter contre les infections associées aux soins* » ainsi que la « *politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles* ». Par ailleurs, la CME doit proposer un programme d'actions et élaborer un rapport annuel décrivant l'évolution des indicateurs de suivi (45,46).

La COMEDIMS correspond à la COMmission des MEDicaments et des DISpositifs Médicaux Stériles. Cette commission est en charge (47) :

- De la promotion du bon usage des médicaments,
- De l'instauration d'enquêtes d'utilisation et du suivi des consommations,
- De l'optimisation des dépenses en médicaments,
- De favoriser la recherche thérapeutique.

La COMEDIMS a la possibilité d'établir une liste ou des ordonnances à durée limitée pour des indications précises ou pour certains antibiotiques.

La CAI correspond à la Commission des Anti Infectieux. Cette dernière a pour rôle d'assurer la promotion du bon usage des antibiotiques. Cette commission est en charge de la politique des antibiotiques par délégation de la COMEDIMS (47). Par ailleurs, suivant la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002, la CAI émane de la COMEDIMS et du CLIN (Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales). Cette circulaire présente les rôles de la CAI (48) :

- Impulser et coordonner des actions en matière de BUA.
- Désignation d'un médecin référent dont l'objectif est d'aider les prescripteurs en termes de sélection et de conduite d'antibiothérapie. Il doit, également, participer aux actions de formation et d'évaluation.

- Favoriser l'instauration d'une organisation assurant le suivi et l'évaluation des prescriptions. Ce rôle doit faciliter le recueil et la diffusion des informations relatives à la consommation des antibiotiques (49).
- Valider et réactualiser (une fois par an au minimum) la liste des antibiotiques utilisables par le centre hospitalier (47).

En cas d'absence de praticiens qualifiés en antibiothérapie ou quand « l'importance des activités médicales de l'établissement ne justifie pas la constitution » d'une CAI, l'établissement de santé doit contacter un autre établissement qui dispose d'une CAI (48,49). Enfin, les compétences en antibiothérapie ainsi que la représentativité des spécialités médicales concernées constituent les critères sur lesquels repose la composition de la CAI. Il peut s'agir du médecin référent, d'un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, d'un (micro)biologiste, un praticien compétent en antibiothérapie (infectiologue), un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène (48,49).



### 1.3.5 SEMAINE DE SÉCURITÉ DES PATIENTS : « LES ANTIBIOTIQUES, ILS SONT PRÉCIEUX, UTILISONS-LES MIEUX » ÉDITION 2019

La semaine de la sécurité des patients est une opération annuelle de sensibilisation qui fut initiée en 2011 par le Ministère de la Santé et qui se poursuit à la suite des résultats obtenus par le programme national pour la sécurité des patients (2013-2017) (50–52).

En 2019 (du 18 au 22 novembre), le sujet traité par la semaine de sécurité des patients était la sensibilisation au bon usage des antibiotiques (« Les antibiotiques, ils sont précieux, utilisons-les mieux ! ») (53). Durant cette semaine, a également eu lieu la journée européenne concernant le bon usage des antibiotiques.

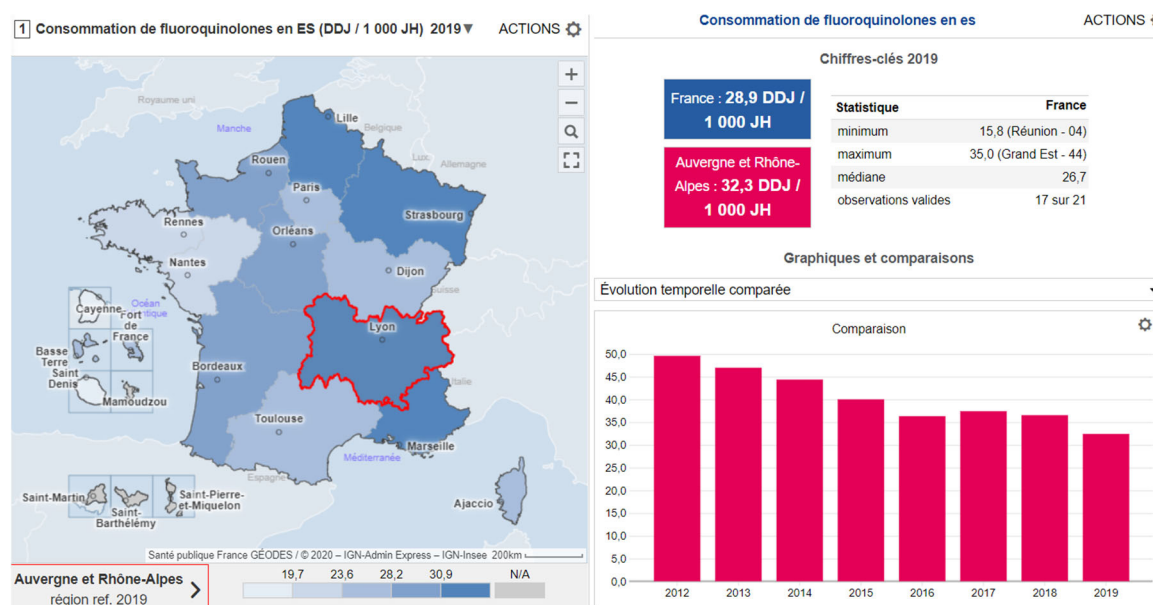
Au cours de la semaine du 18 au 24 novembre 2020 s’est tenu la semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques. L’objectif de cette dernière est de sensibiliser et de permettre une meilleure compréhension de la résistance aux antibiotiques afin de pouvoir favoriser l’adoption de pratiques visant à réduire et lutter contre l’antibiorésistance. Cette semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques a donné lieu à un certain nombre d’actions en Europe ainsi qu’en France (54,55). En Europe, un nouveau symbole de la lutte contre l’antibiorésistance a été créé. Ce dernier a pris la forme d’un concours permettant ainsi de pouvoir impliquer le public dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques (56).

La publication d’une vidéo : “Antibiotic Resistance : What can you do as a healthcare specialist ?”, ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Cette vidéo apporte aux soignants et cliniciens des pistes d’actions à mettre en place dans les établissements de santé afin d’endiguer le phénomène d’antibiorésistance.

En France, la semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques a été caractérisée par la publication de trois synthèses : Synthèse antibiorésistance One Health 2020, synthèse SPARES sur les résultats 2019 et la synthèse PRIMO (Mission Primo : Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes) sur les résultats 2019. Pour les autorités de santé françaises, le message est le suivant : la lutte doit s’articuler autour de deux piliers : La prévention et la réduction de la transmission des bactéries et de leurs gènes de résistance, ainsi qu’un usage des antibiotiques à bon escient (« ceux qu’il faut, quand il faut »).

Plusieurs données sont mises en avant à la suite de cette édition (57–59) :

- La consommation globale des antibiotiques est en diminution. En établissement de santé cela se traduit par une baisse cumulée de 9,6% entre 2015 et 2019 (exprimée en doses définies journalières).
- Sur la période 2012-2019, il a été observé une réduction de l'utilisation des fluoroquinolones (-34,9%) et de la combinaison : amoxicilline/acide clavulanique (-16,9%). Cependant, cette diminution s'accompagne de l'augmentation (entre 8 et 11%) de l'emploi des molécules suivantes : Carbapénèmes, céphalosporines de troisième génération et de l'amoxicilline.



**Figure 21 : Données de l'Observatoire Géodes montrant cette diminution de l'utilisation des fluoroquinolones et plus particulièrement en région Auvergne-Rhône Alpes**

## 1.4 AUDIT CLINIQUE

### 1.4.1 RÉGLEMENTATION ET PRATIQUE

L'audit clinique est considéré comme une des méthodes permettant l'évaluation et l'amélioration des pratiques au sein d'un établissement. En fonction des résultats obtenus lors de l'audit, les professionnels de santé pourront mettre en place des actions visant à améliorer la qualité des soins au sein de l'établissement et partager des connaissances acquises à l'ensemble des professionnels (consensus, échanges inter-hôpitaux, Etc.). Enfin, une étape d'évaluation de l'efficacité et de l'impact des actions menées sera réalisée (toujours en employant les indicateurs utilisés lors de l'audit clinique).

Pour préciser la notion de qualité des soins, on peut s'appuyer sur la définition proposée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : Il s'agit du *« degré auquel des services de santé s'adressant à des individus et à des populations accroissent les chances d'obtenir les résultats de santé souhaités et sont conformes aux connaissances professionnelles actuelles »* (60). Ainsi, c'est dans cet esprit d'amélioration de la qualité des soins que l'on va pouvoir retrouver les indicateurs du CAQES qui vont servir de bases à la mise en place d'audit clinique visant à améliorer les pratiques dans les hôpitaux.

On peut donc mettre en évidence un lien entre la qualité des soins et les indicateurs qui seront à l'origine des critères d'évaluation employés pour l'audit clinique. Par ailleurs, cette connexion se retrouve dans la définition proposée par l'HAS : *« Un indicateur de qualité et de sécurité des soins est un outil de mesure d'un état de santé, d'une pratique ou de la survenue d'un événement, qui permet d'évaluer de manière valide et fiable la qualité des soins et ses variations dans le temps et l'espace. Il doit mesurer une ou plusieurs dimensions de la qualité des soins. »* (61,62).

En France, la dispensation de soins de qualité est un devoir qui incombe à chaque professionnel de santé. Pour cela, a été mis en place des référentiels, des procédures, des supports de formation qui doivent faire l'objet d'un processus d'évaluation de la qualité des soins.

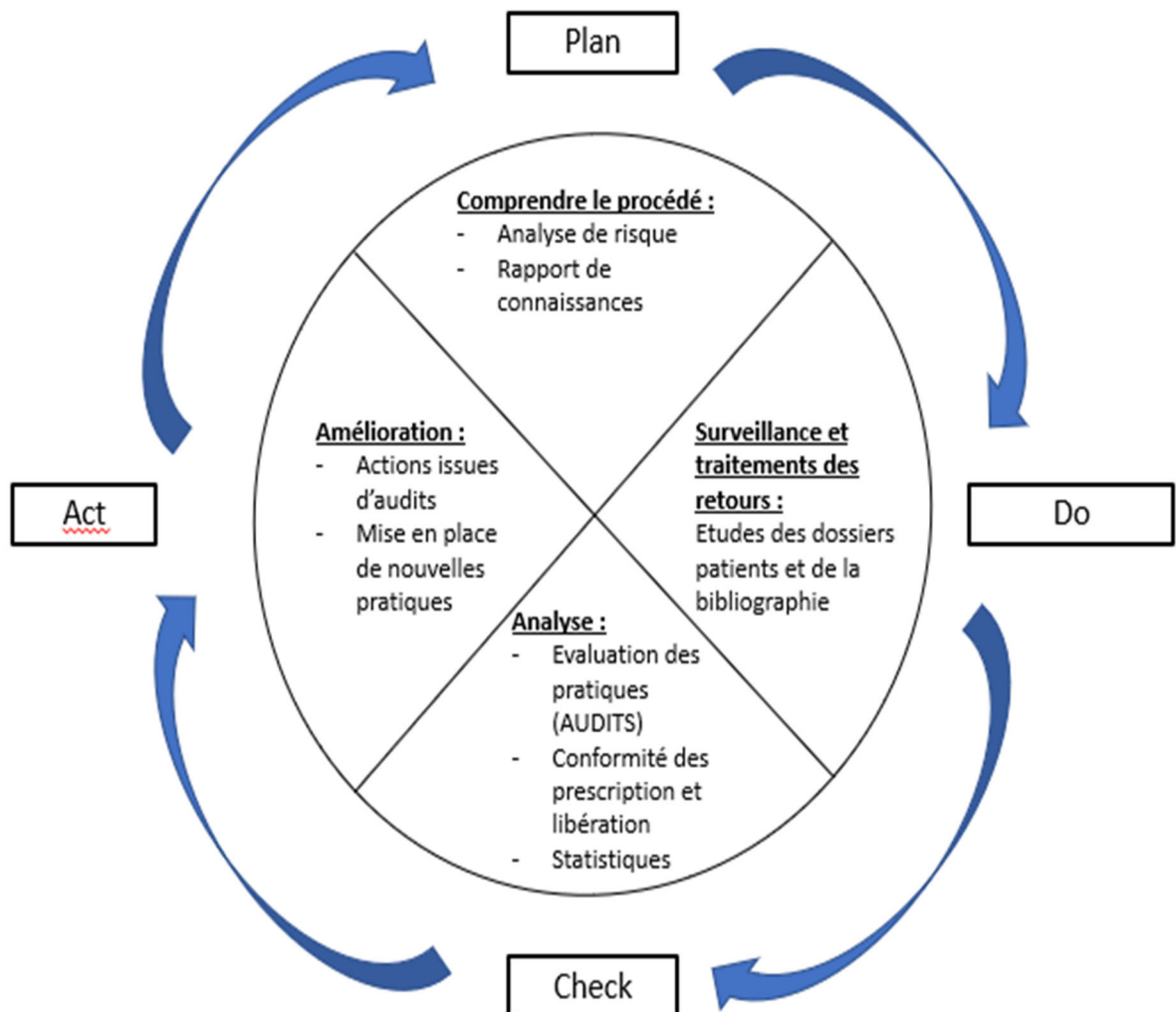
L'article L710-3 de la loi du 31/07/1991 déclare : *« Afin de dispenser des soins de qualité, les établissements de santé publics et privés sont tenus de disposer de moyens adéquats et de procéder à l'évaluation de leurs activités »* (63). Un premier lien peut être établi avec la description des audits du CAQES présenté ci-dessous dans le chapitre suivant. Ce texte de loi sera ensuite retrouvé dans l'ordonnance n°96-346 du 24/04/1996 (traitant d'une réforme

de l'hospitalisation publique et privée) qui sera à l'origine, avec le décret du 07/04/1997, de la création de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (64,65). Cette structure a pour objectifs de favoriser le développement de l'évaluation des soins et des pratiques professionnelles (dans le public comme dans le privé), mais aussi de mettre en place la procédure d'accréditation des établissements de santé.

Ce processus d'évaluation peut être réalisé selon différentes méthodes (66–68) :

- La surveillance des infections nosocomiales (enquêtes de prévalence et d'incidence),
- Suivi des antibiothérapies,
- Prélèvements bactériologiques dans l'environnement : air, eau et surface.
- Audits :
  - Auto-évaluation,
  - Audit clinique,
  - Audit interne et externe.

Un audit clinique va s'intégrer dans une dynamique ayant pour objectif de favoriser l'amélioration continue (phénomène itératif) des pratiques réalisées dans les différents services hospitaliers dans le but d'améliorer la qualité des soins fournis aux patients (individualisés) et cela en fonction des connaissances médicales contemporaine. Cette dynamique est illustrée par le modèle de la roue de Deming :



*Figure 22 : Roue de Deming et audits*

Ce principe peut être décrit de la manière suivante. Le constat d'une situation initiale doit permettre de lancer le processus d'amélioration continue. Une analyse de la situation est réalisée et doit ainsi permettre d'évaluer ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas. Cette action permet la création d'un rapport de connaissance. Des objectifs d'amélioration sont alors établis et des moyens pour y parvenir définis (PLAN). Les modifications et améliorations seront, ensuite, mises en œuvre (DO). L'étape suivante permet la vérification

des changements réalisés, cette mesure vise à s'assurer de l'efficacité de l'amélioration (CHECK). Cette étape est réalisée à l'aide d'indicateurs. Ces derniers doivent posséder les caractéristiques suivantes (69,70) :

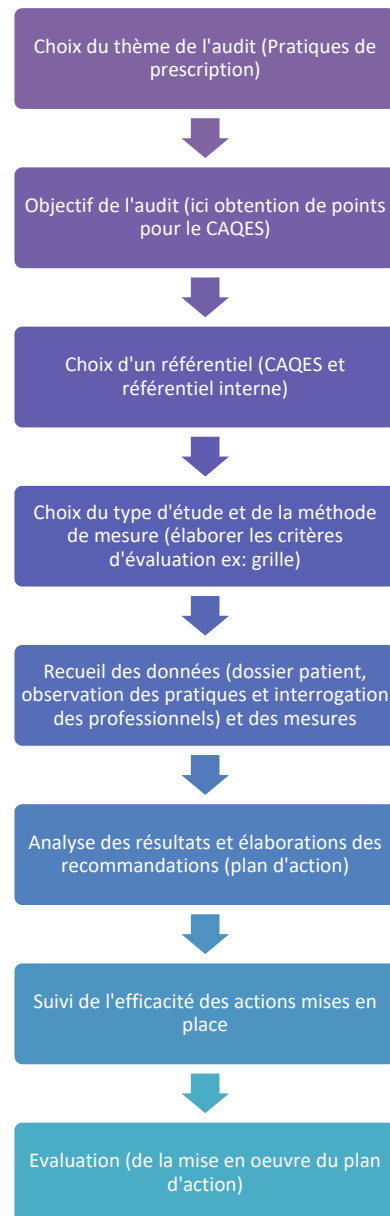
- Objectifs, ce qui signifie qu'ils doivent être mesurables,
- Fiables, ce qui signifie que le temps ne les influence pas,
- Réalisable, ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés sans difficulté et par tous.

Enfin, à la suite de cette vérification, de nouvelles actions et objectifs seront fixés (ACT) et ainsi de suite le processus se renouvelle.

Les facteurs qui seront à l'origine de la mise en place d'un audit peuvent être les suivants :

- Problèmes à répétition (ruptures de stocks en médicaments, nombres d'infections nosocomiales, Etc.),
- Gravité des problèmes (nécessite hospitalisation du patient, séjour en réanimation, décès du patient, Etc.),
- Projet de l'établissement (conformité CAQES pour évaluation de l'établissement).

Si l'on regarde plus en détail le déroulement d'un audit on obtient le schéma suivant :



**Figure 23 : Schéma détaillé du processus d'audit**

Ces audits, par leurs conclusions, vont permettre aux professionnels de santé de mettre en place des actions d'amélioration de la qualité des soins. La mise en place et l'efficacité de ces actions doit faire l'objet d'un nouvel audit pour vérifier leur bonne application. L'audit clinique sert également à mesurer l'observance de l'application des bonnes pratiques, mais également à promouvoir, améliorer et garantir la qualité des soins hospitaliers. Par ailleurs, il constitue un outil précieux dans la prévention et la gestion du risque infectieux. Enfin, il peut être employé à des fins pédagogiques pour sensibiliser le personnel et valoriser l'activité des soignants.

Le choix des critères d'évaluations des pratiques sera très important et devra correspondre aux points clefs de la qualité des soins (il faut déterminer un nombre limité d'objectifs d'amélioration) en analysant la littérature scientifique et les consensus professionnels au sein de l'hôpital, mais aussi sur des points considérés comme critiques de la pratique des soignants (68,69,71).

Deux types d'audit peuvent être utiles dans la situation : « Évaluation des bonnes pratiques de prescriptions dans un service donné » :

- Audit «interne» : décrit par le guide méthodologique de 1999 cpia Île-de-France comme étant un « Audit, effectué à la demande d'un établissement ou d'un service à usage interne, par des professionnels appartenant à la structure, mais n'ayant pas de responsabilité dans le secteur audité. L'audit interne peut s'intégrer au sein d'un projet d'établissement, d'un projet de service, de projets transversaux de départements (interservices) ou de secteurs (inter-hôpitaux). » (72).
- Audit « externe » : ce type d'audit est réalisé par une personne externe à l'établissement de santé (sociétés de conseils ou experts). Il sera davantage orienté sur l'organisation et les procédures.

Pour la mise en place d'un audit, différentes ressources et matériels peuvent être employés.

- Ressources humaines :
  - Le demandeur : Il s'agit de la personne, de la direction ou de l'instance qui met à jour un problème ou qui exprime un besoin.
    - CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales.
    - CME : Commission Médical d'Établissement.
    - Etc.
  - Le décideur : Il s'agit de la personne qui a l'autorité pour accepter la réalisation de l'audit et qui pourra fournir les moyens de le mettre en œuvre et apporter les mesures correctives.
    - Directeur de l'établissement,
    - Président du CLIN,
    - Chef de service,
    - Etc.



- Les auditeurs : Personne qui réalisera l'audit
  - Étudiants et stagiaires dans le cadre de leurs travaux,
  - Équipe soignante,
  - Etc.
- Autres personnes intervenants (logistique en particulier) :
  - Secrétariat,
  - Personnel soignant du ou des service(s) concerné(s).
- Ressources financières : Un budget peut être alloué avant le démarrage de l'audit, si nécessaire et en fonction de l'orientation de l'audit, afin de :
  - Permettre une bonne logistique durant l'audit et de prévoir l'éventuelle mise en place d'éléments de correction si des écarts sont soulevés par l'audit.
  - Si un budget est à prévoir il faudra le présenter au service économique pour l'obtention de son accord.
- Ressources matérielles et structurelles :
  - Pour le recueil des données : grille d'audit (fiche standardisée),
  - Outil informatique
  - Logiciel adapté
  - Outil de communication et diffusion de l'information
    - Rapport d'analyse,
    - Locaux et salles de réunion
    - Etc.

## 1.4.2 MODELE ET OUTILS D'AUDIT

### 1.4.2.1 MÉTHODOLOGIE DES AUDITS CAQES

D'après le guide de méthodologie des audits du CAQES (2021 version 5 – décembre 2021), publié par l'OMEDIT, neuf types d'audits existent afin de permettre un suivi du bon usage des médicaments et plus particulièrement trois d'entre eux concernent la classe thérapeutique des antibiotiques. Les modèles d'audits ne traitant pas des antibiotiques ne seront pas abordés dans le présent travail.

Une nouvelle version du guide de méthodologie des audits du CAQES a été publiée en octobre 2022. Ce dernier concerne la nouvelle version du CAQES 2022-2024.

Les paragraphes suivants décrivent les trois modèles d'audits proposés par le guide méthodologique publié en 2021 ainsi que le modèle proposé par celui issu de 2022.

#### 1.4.2.2 GUIDE MÉTHODOLOGIQUE 2021 : AUDIT N°7 « PROPORTION DE TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES CURATIFS DE PLUS DE 7 JOURS NON JUSTIFIÉS »

L'audit n°7 est un audit clinique ciblé. Il a pour objectif de permettre un suivi du taux de traitements antibiotiques curatifs de longue durée non justifiés.

Concernant cet audit, un indicateur est suggéré par le guide, il s'agit de l'indicateur 2.4.2 « Proportion de traitements antibiotiques curatifs de plus de 7 jours non justifiés » (73,74).

Les critères d'inclusion et d'exclusion, pour les données d'entrées, proposés pour cet audit (73,74) :

- Critères d'inclusion : Traitement antibiotique supérieur à 7 jours (hospitalisation complète).
- Critères d'exclusion : Traitement antibiotique en hôpital de jour.

Cet audit pourra être mis en place suivant deux méthodes décrites dans le guide de l'OMEDIT. Cependant, il y a un nombre minimal nécessaire de dossiers à auditer (afin d'avoir des résultats valides pour le CAQES) : Ce nombre est de 30 (cela quel que soit le nombre de personnes composant l'équipe soignante) (73,74).

- Méthode de recueil N°1 : « Enquête un jour donné »
  - Avec un nombre, au moins de 30 dossiers, comportant une prescription avec un ou plusieurs antibiotiques ayant une durée de traitement au-delà de 7 jours

sélectionnés selon une méthode identique à celle effectuée pour l'enquête de prévalence.

- Remarque : Si le nombre de dossiers se trouve être inférieur à 30 au cours de cette étude. Alors la méthode à appliquer pour déterminer l'indicateur sera la méthode N°2 avec un tirage au sort des dossiers.
- Méthode de recueil N°2 : « Tirage au sort à partir du DPI » (Dossier Patient Informatisé)
  - La sélection des dossiers est faite par une requête : « Venu patient puis par classe ATC « J » ».
  - Les référentiels suivants ont été utilisés pour la rédaction de la méthode : SPILF, POPI®, Antibiogarde®, qui sont validés par la CAI (Commission des Anti-Infectieux) de l'établissement de santé.
- Remarques :
  - Concernant l'évaluation de la durée de l'antibiothérapie : Cette donnée peut être établie à partir du 1<sup>er</sup> jour de traitement avec une antibiothérapie administrée au patient, que ce traitement soit efficace (ou adapté) ou non. Cela signifie que la durée d'antibiothérapie prend en compte les changements de médicaments (mode d'administration et molécule).
  - « Définition d'une durée de traitement justifiée » : Le guide explique que la durée de traitement est justifiée si elle se conforme aux référentiels (SPILF, POPI®, Antibiogarde® ou autres référentiels validés par la CAI de l'ES) ou à l'avis d'un référent en infectiologie selon différents critères :
    - Le(s) germe(s),
    - Le choix de l'antibiotique,
    - Le(s) site(s) infecté(s) ou colonisé(s) devant être traité(s),
    - La situation clinique du patient,
    - Une réévaluation,
    - La traçabilité de la durée de prescription à elle seule ne peut pas être suffisante comme justification.
  - Il est nécessaire de préciser que cet audit n'a pas pour objectif d'évaluer la pertinence de la prescription de l'antibiotique. Ainsi, les critères suivants : posologie et voie d'administration ne seront pas détaillées ni évaluées.

- La grille de recueil : Le guide propose la construction suivante pour la récupération des données :
  - Nom du / des antibiotique(s),
  - Durée (facultatif),
  - Indication prescription initiale (facultatif),
  - Durée supérieure à 7 jours justifiée : Oui/Non.

#### 1.4.2.3 GUIDE MÉTHODOLOGIQUE 2021 : AUDIT N°8 « PROPORTION D'ANTIBIOPROPHYLAXIE DE PLUS DE 24H »

Tout comme l'audit N°7, il s'agit d'un audit clinique ciblé. L'objectif de ce dernier est de permettre un suivi du niveau d'antibioprophylaxie supérieur à 24 heures. L'indicateur mesuré au cours de cet audit sera l'indicateur 2.4.3 : « Proportion d'antibioprophylaxie de plus de 24h  $\leq 10\%$ . » (73,74).

Les critères d'inclusion et d'exclusion, pour les données d'entrées, proposés pour cet audit sont les suivants (73,74) :

- Critères d'inclusion :
  - Service de chirurgie adulte en hospitalisation complète,
  - Indications pour lesquelles une antibioprophylaxie est recommandée.
- Critères d'exclusion :
  - Autres services que services de chirurgie,
  - Chirurgie ambulatoire et pédiatrique,
  - Indications pour lesquelles une antibioprophylaxie n'est pas recommandée.

La méthodologie de recueil des informations nécessite un nombre minimum de dossiers à auditer, et cela, peu importe la taille de l'équipe soignante. Pour cet audit, il faut recueillir les données à partir d'un minimum de 30 dossiers traitant de tout type de chirurgie (au minimum trois domaines chirurgicaux doivent être représentés) (73,74).

- Méthode N°1 : Enquête un jour donné  
 Cette méthode requiert 30 dossiers comportant une prescription d'antibioprophylaxie qui devra être justifiée pour le type d'intervention, selon une méthode identique à celle réalisée pour l'enquête de prévalence. Si le nombre de dossiers est inférieur à 30 alors la méthode à suivre sera la méthode N°2.

- Méthode N°2 : Tirage au sort partir du DPI dans le GHM

Cette méthode nécessite également un minimum de 30 dossiers de patients ayant reçu une antibioprophylaxie qui soit justifiée pour l'intervention décrite dans le dossier.

Pour effectuer la sélection des dossiers, il est possible de réaliser une recherche par « venu patient » et « par classe ATC « J » ».

Le guide propose également comme référentiel celui de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation).

La grille à mettre en place demande au minimum les informations suivantes :

- Le nom du(des) antibiotique(s),
- La durée de l'antibioprophylaxie conforme : oui/non.

Et dans le meilleur cas avec les informations supplémentaires suivantes :

- Le type de chirurgie,
- La pertinence d'une antibioprophylaxie,
- La durée du traitement.

#### 1.4.2.4 GUIDE MÉTHODOLOGIQUE 2021 : AUDIT N°9 « ÉVALUATION DE LA RÉÉVALUATION DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES A 48-72H »

L'audit n°9 est un audit traitant des prescriptions d'antibiothérapie probabiliste à visée curative (cette méthodologie est limitée à la première antibiothérapie administrée à chaque patient). L'objectif de l'audit est l'évaluation de « la réalisation effective de la réévaluation de la prescription d'antibiotiques entre 48 et 72 heures ». Cela permettra de mesurer l'indicateur suivant : Indicateur 2.4.5 « Évaluation de la réévaluation des traitements antibiotiques à 48-72 heures. » (73,74).

Les critères d'inclusion pour cet audit seront les suivants (73,74) :

- L'audit concerne l'ensemble des malades hospitalisés ayant eu au moins 48 heures d'antibiothérapie curative probabiliste.

La méthodologie de recueil des informations requiert, comme les autres audits précédemment décrits, un minimum de 30 dossiers de patients quelle que soit la taille de l'équipe soignante. Pour cela, le dossier étudié sera composé du dossier médical ainsi que du dossier infirmier.

- La méthode N°1 : Enquête un jour donné, ainsi que la Méthode N°2 : Tirage au sort à partir du DPI sont identiques à celles présentées dans les audits précédents.

Pour s'assurer de la conformité des dossiers (au cours de la réévaluation), il est important qu'ils possèdent les informations suivantes :

- Le traitement antibiotique est poursuivi ou modifié ou arrêté,
- Avec des éléments cliniques, paracliniques et/ou microbiologiques justifiant la décision.

La réévaluation pourra être (73,74) :

- Explicite s'il y a l'existence d'un lien de causalité :

Dans le cas présent, il doit être fait mention dans le dossier médical d'une relation entre les critères cliniques (« évolution de la courbe thermique, des signes ou symptômes liés au site infecté ») ou paracliniques (« évolution des paramètres biologiques tels que CRP, PCT, polynucléaires), ou d'imagerie (« échographie abdominale, scanner thoracique, ... ») ou de microbiologie et la gestion du traitement antibiotique.

- Implicite en cas d'absence de causalité dans le dossier sélectionné.

Cependant, la réflexion a été réalisée et la prescription a été modifiée en corrélation avec les données cliniques, paracliniques et/ou microbiologiques présentes dans le dossier du patient. Le guide précise également qu'il n'est pas considéré comme implicite « la présence d'un

antibiogramme et la poursuite de l'antibiothérapie car à priori sensible mais sans aucune mention dans le dossier patient. ». Ensuite, la désescalade du traitement peut se caractériser :

- Par une diminution de la quantité d'antibiotiques,
- Par une réduction du spectre antibiotique,
- Ou par l'intermédiaire d'un relais IV/ Per Os
- Cette désescalade ne sera pas réalisable s'il y a une contre-indication à l'alternative proposée.

Le guide conclut la présentation de cet audit par quelques remarques et aides pour les professionnels qui réaliseront les audits dans leurs établissements.

- Les référentiels pouvant servir de sources d'informations sont les suivants :
  - SPILF (Société de Pathologie Infectieuse et de Langue Française),
  - POPI®,
  - Antibiogarde®,
  - Autres référentiels validés par la CAI de l'établissement de santé.

De plus, il est possible qu'une évaluation réalisée au-delà de 72 heures puisse être justifiée. Par exemple, par un retour de l'antibiogramme demandé tardif, ou dans une situation clinique justifiant une évaluation plus tardive (« infection osseuse, endocardite, mycobactérie, ... ») (73,74).

La grille de recueil proposée par l'OMEDIT est la suivante : « 245\_Fiche recueil et Grille Audit réévaluation ATB 2019.xlsx ».

Enfin, à travers ce guide, l'OMEDIT rappelle que les audits cliniques ne peuvent pas être pris en compte dans la notation du rapport pour le CAQES. En effet, ce qui compte, c'est la réalisation effective des audits selon la méthodologie présentée dans le guide. Cela sera valorisé comme une preuve de l'engagement de l'établissement dans sa « démarche continue d'auto-évaluation de ses pratiques et d'amélioration de celles-ci. » (73,74).

#### 1.4.2.5 GUIDE MÉTHODOLOGIQUE 2022 : INDICATEUR RÉGIONAL R6-2.0 « AUDIT JUSTIFICATION DES ANTIBIOTHÉRAPIES DE PLUS DE 7 JOURS »

L'audit correspondant à cet indicateur régional est un audit clinique dont l'objectif est de « suivre la justification des traitements antibiotiques curatifs de longue durée ».

Les critères d'inclusion pour la mise en place de cet audit sont les suivants (43,44) :

- Antibiothérapie initiée à l'admission du patient ou au cours d'une hospitalisation complète.
- Traitement curatif.
- Durée du traitement supérieure à 7 jours.

Les critères de non-inclusion, quant à eux, sont décrits ci-dessous (43,44) :

- Traitement antibiotique en hôpital de jour ou en consultations.
- Patients sous antibiotiques :
  - Transférés dans un autre établissement de santé.
  - Décédés.

Un critère d'exclusion est également à prendre en compte : Le traitement antibiotique lié à une infection respiratoire basse.

Cet audit clinique peut être utilisé avec plusieurs référentiels dont celui du SPILF, POPI®, Antibiogarde®, ainsi que ceux validés par la CAI (Commission des Anti-Infectieux) de l'établissement de santé concerné.

Tout comme les précédents audits, il est nécessaire d'avoir un minimum de 30 dossiers patients à auditer.

- Méthode N°1 : Enquête un jour donné

Cette méthode requiert 30 dossiers comportant une prescription d'antibiotique de plus de 7 jours, selon une méthode identique à celle réalisée pour l'enquête de prévalence.

Si le nombre de dossiers est inférieur à 30 alors la méthode à suivre sera la méthode N°2 ou le renouvellement de la méthode d'audit N°1 au cours d'un ou plusieurs autres jours donnés.

- Méthode N°2 : Tirage au sort partir du DPI dans le GHM

Cette méthode nécessite un minimum de 30 dossiers de patients ayant reçu une antibiothérapie de plus de 7 jours.

Pour effectuer la sélection des dossiers, il est possible de réaliser une recherche par « venu patient » et « par classe ATC « J » ».



Les critères d'évaluation mis en place avec ce type d'audit peuvent être les suivants (43,44) :

- Évaluation de la durée d'antibiothérapie : cette dernière doit être calculée à partir du premier jour de traitement antibiotique. L'antibiotique employé doit être efficace. La notion de durée prend en compte les changements de médicament (voie d'administration, molécule utilisée). Cette évaluation n'intègre pas le traitement en place avant l'hospitalisation (à l'exception des patients transférés depuis un autre établissement de santé).
- Durée de traitement justifiée : Ce critère est considéré comme justifié si la durée d'antibiothérapie est conforme soit aux différents référentiels, soit à l'avis d'un spécialiste (réfèrent en antibiothérapie) reposant sur les éléments suivants :
  - Bactérie(s),
  - Choix de l'antibiotique,
  - Site infecté ou colonisé,
  - Situation clinique.

L'absence d'amélioration ou l'aggravation constatée dans les observations cliniques le jour du changement de traitement peut justifier une durée de traitement supérieure à 7 jours car cela correspond à un cas d'échec clinique.

Pour cette raison, la durée de traitement devant être considérée pour la mise en place de cet audit correspond à la durée de traitement efficace.

Le guide fournit d'autres détails afin de mettre en place l'audit dans les meilleures conditions (43,44) :

- La traçabilité de la durée de prescription à l'intérieur du dossier patient ne constitue pas une donnée suffisante pour justifier une durée supérieure à 7 jours.
- Si le dossier patient ne contient pas les informations nécessaires pour évaluer la conformité de la durée de traitement ainsi que celle du choix de ce dernier, la conformité ne pourra pas être évaluée.
- Le diagnostic du clinicien ne sera pas remis en question ou discuté lors de la réalisation de l'audit.
- Si le spectre d'activité de l'antibiotique choisi n'est pas adapté, alors le choix du traitement sera considéré comme non conforme à l'indication. Dans ce cas, la justification de la durée de traitement sera statuée comme « non évaluable ».
- Si le spectre d'activité de l'antibiotique choisi est trop large, le choix du traitement sera considéré comme conforme à l'indication. Dans ce cas, la justification de la

durée de traitement est évaluable.

Enfin, une fois l'audit réalisé, un rapport d'audit devra être fourni pour permettre de présenter les résultats. Ce rapport doit contenir, au minimum, les éléments suivants (43,44) :

- Le contexte et le(s) objectif(s) de l'audit.
- La composition de l'équipe effectuant l'audit.
- Les critères d'inclusion, non inclusion et d'exclusion de l'étude.
- La liste du ou des référentiel(s) utilisé(s).
- Le périmètre de l'audit (Service audité, date de réalisation et étendue de la période d'évaluation).
- Le(s) critère(s) d'évaluation.
- Description de la méthode ayant permis la sélection des dossiers ainsi que la taille de l'échantillon.
- La manière dont sont contrôlés et saisie les données.
- La présentation de même que l'analyse des résultats.
- Un plan détaillé regroupant les actions à mettre en place au regard des résultats obtenus.



## **PARTIE II : ACTIONS MENÉES POUR FAVORISER LE BON USAGE ET LA BONNE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES**

### **2.1 OBJECTIF ET CONTEXTE**

L'objectif de ce travail est de proposer un outil d'évaluation du bon usage des antibiotiques. Cet outil doit être déployable au sein du Groupement Hospitalier Sud. L'hôpital Lyon Sud est un établissement de santé (Centre Hospitalo-Universitaire) de référence dans la prise en charge des personnes âgées, des femmes enceintes et des urgences. Celui-ci est associé à la faculté de médecine Lyon-Sud ainsi qu'à l'Institut de soins infirmiers Clémenceau. Il fait partie des HCL et est le 1<sup>er</sup> site expert de cancérologie adulte. Il abrite le Centre Européen pour la nutrition et le CENS-ELI (Institut Européen du Lymphome) (75). L'objectif du travail s'intègre dans la recherche de la conformité aux requis du CAQES et dans une démarche d'évaluation des bonnes pratiques et de pertinence des prescriptions des antibiotiques interne au Groupement Hospitalier Sud.

### **2.2 MATÉRIEL ET MÉTHODE**

La méthode employée est une revue de la littérature scientifique. Cette dernière doit pouvoir permettre d'avoir une vue d'ensemble des pratiques concernant le bon usage des antibiotiques à la fois au niveau national mais également international.

Le postulat est que la compréhension et l'observation des pratiques employées à travers un grand nombre d'établissements de santé doit permettre de proposer un ensemble d'actions à mettre en place afin de répondre à un maximum d'éléments intervenant dans le bon usage et la bonne pratique de prescription des antibiotiques.

Cette analyse a été réalisée selon les modalités suivantes :

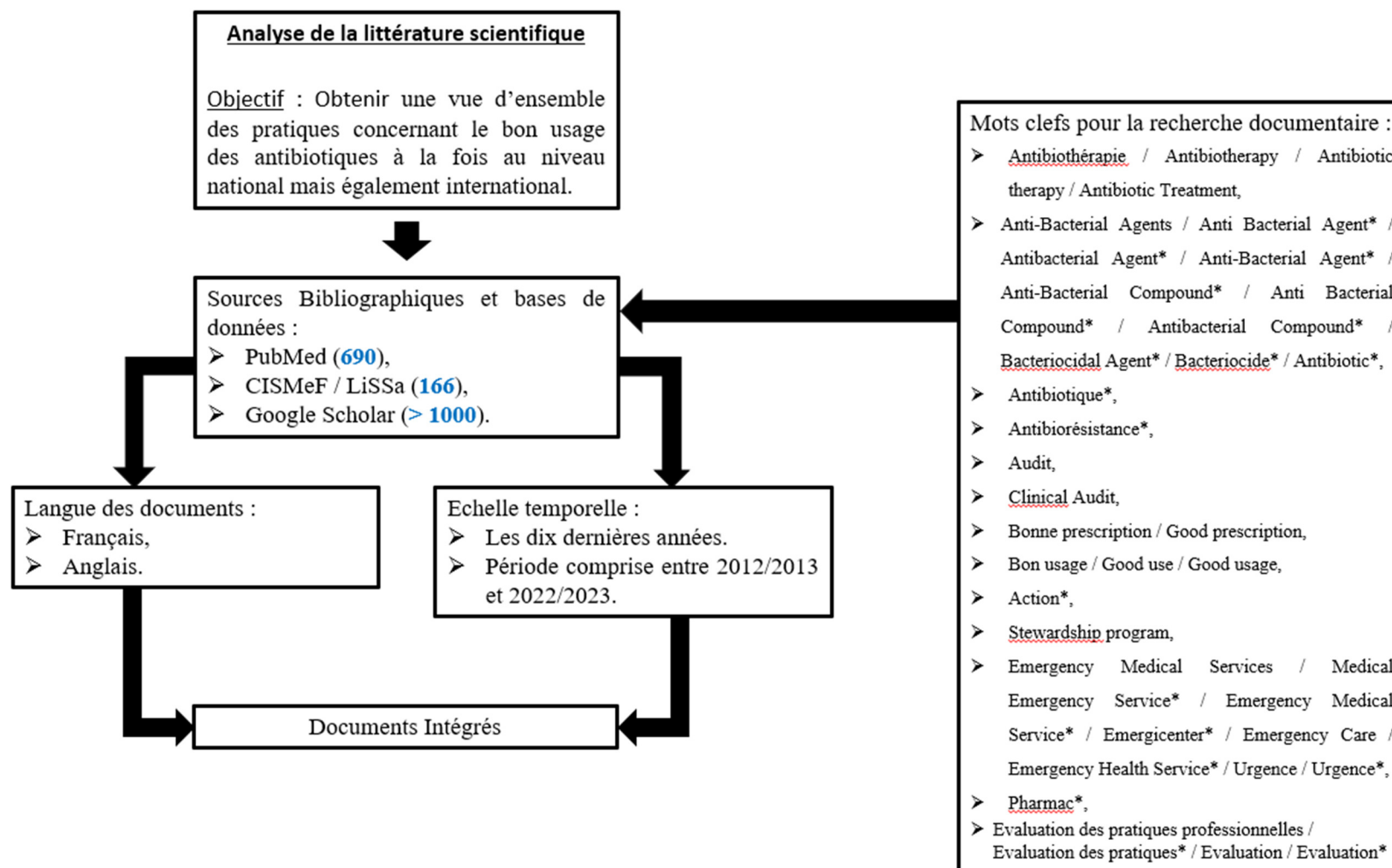


Figure 24 : Flowchart décrivant la revue de la littérature scientifique.

Ces mots clefs ont été employés soit seul, soit en association afin d'obtenir un panel de documents le plus exhaustifs possible pour couvrir le sujet traité.

## 2.3 RÉSULTATS

L'analyse de la littérature scientifique a donné lieu à l'étude de 27 documents correspondant à différents formats. Les différentes références bibliographiques sont détaillées dans la suite de ce chapitre.

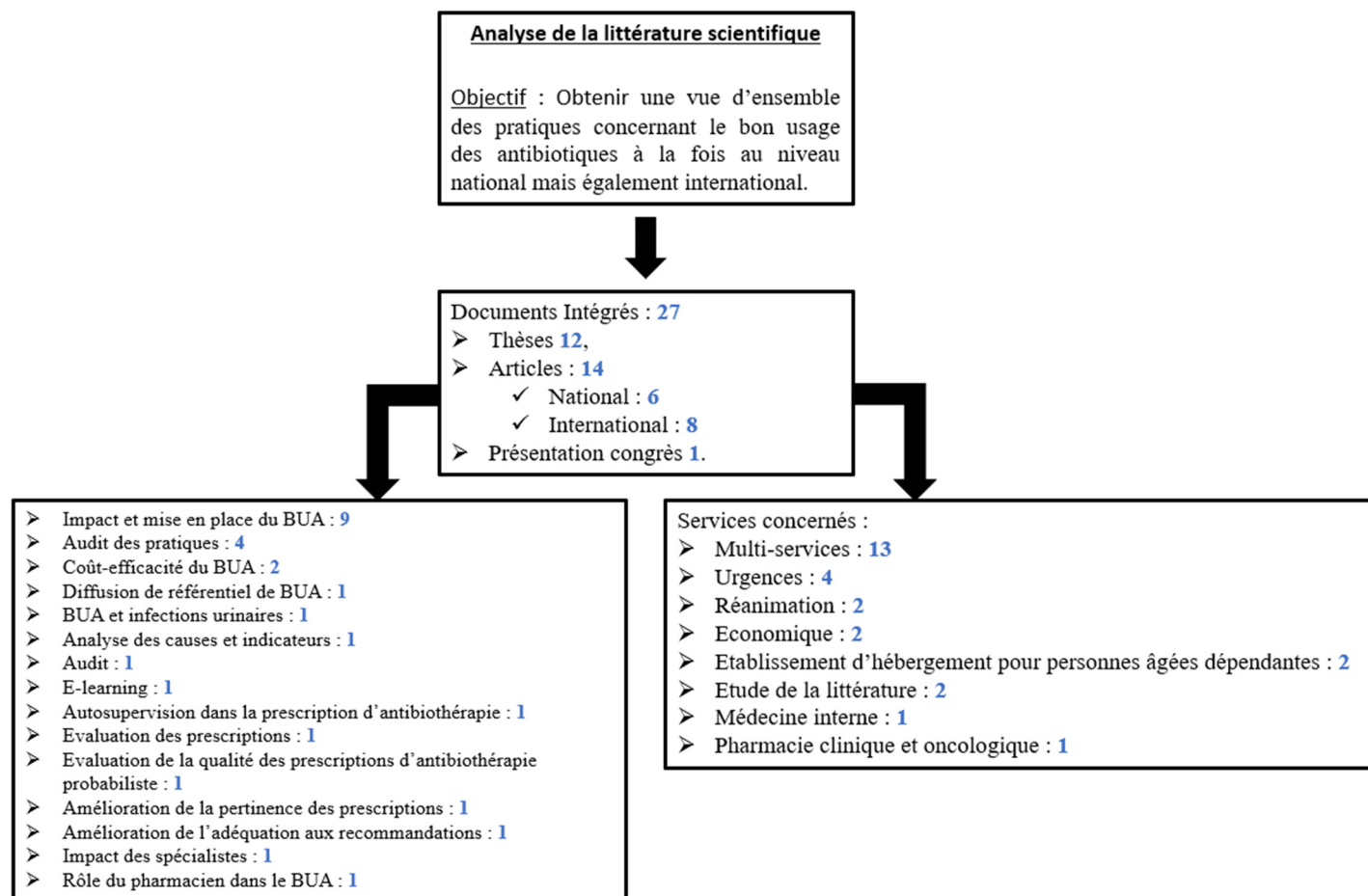


Figure 25 : Flowchart décrivant la documentation intégrée dans l'analyse de la littérature.

Titre (année)	Auteur(s)	Type d'étude ou document	Objectif(s) et méthode	Résultats et conclusions
Impact de la mise en place des recommandations de bon usage sur la consommation d'antibiotiques dans deux services de réanimation du Pas-de-Calais (2019) (76)	Anne Margot Feige	Étude Multicentrique Type avant / après.  Deux sites d'étude	<u>Objectif</u> : permettre l'évaluation de l'impact provoqué par l'implémentation de recommandations sur la consommation d'antibiotiques. <u>Méthodologie</u> : Référentiel : SFAR/SRLFS « Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation » Méthodologie en deux temps : 1) Diffusion des recommandations (sensibilisation et mise à disposition d'un livret pour les prescripteurs) 2) Recueil de données (rétrospectif)	<u>Résultats</u> : 67 % des patients hospitalisés ont reçu au moins une antibiothérapie. La consommation d'antibiotiques du premier site a diminué de 10.8% après intervention. En revanche, pour le second site, cette consommation a augmenté de 42% après intervention. La durée médiane d'antibiothérapie est de sept jours et a diminué pour le premier site après intervention. <u>Conclusions</u> : La présence d'un programme global et pluridisciplinaire d'un programme de BUA conditionne l'impact et la réussite de la mise en place de recommandations.
L'amélioration des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées	Camille Vallance	Audit Externe Type EPP (Évaluation des Pratiques des Professionnels)	<u>Partenariat</u> : ANTIBIOLOR et Groupe Lorrain d'Audit Médical (GLAM). <u>Objectifs</u> : Évaluation de l'amélioration des pratiques de prescriptions d'antibiotiques dans les EHPAD lorrains, suite à la diffusion d'un référentiel de BUA et d'un audit.	<u>Résultats</u> : Participation de 39 EHPAD pour le 1 <sup>er</sup> tour avec 315 prescriptions (16% de participation). Cet audit a pu mettre à jour les dysfonctionnements suivants : l'usage de molécules inadaptées, la durée du traitement non conforme décrite comme « souvent trop

dépendantes Lorrains est-elle effective suite à un audit et à la diffusion d'un référentiel de bon usage en antibiothérapie ? (2017) (77)		<p>Les objectifs secondaires sont : l'amélioration de la qualité des soins pour les patients, l'évaluation de la faisabilité d'un audit avec l'aide de médecin coordonnateurs et l'acceptabilité d'un audit externe dans l'établissement de santé.</p> <p><u>Méthodologie</u> :</p> <p>Anonymisation des médecins coordonnateurs et prescripteurs. La transmission des documents de l'audit aux participants par courrier.</p> <p>Le recueil des données n'est pas réalisé par les médecins ayant prescrit les antibiotiques. L'étude réalisée est mise en place sur deux périodes. La première a lieu avant la diffusion du référentiel, quant à la seconde après la diffusion du référentiel. Entre les deux périodes, chaque EHPAD a reçu les résultats les concernant ainsi que ceux regroupant l'ensemble des participants. Ces résultats étaient, ensuite, discutés au cours de réunions s'articulant autour de formation spécifique permettant de mettre en avant les dysfonctionnements issus de la période d'audit qui vient de s'achever, de présenter le</p>	<p>longue », l'emploi important de molécules dites « critiques » : L'association Amoxicilline – Acide Clavulanique, les Fluoroquinolones, les Céphalosporines de 3ème génération. Une démarche de diagnostic « inadaptée ou incomplète ».</p> <p>Participation de 24 EHPAD au second tour avec 244 prescriptions. Par comparaison des résultats, il n'y a pas eu d'amélioration significative concernant les pratiques de prescriptions.</p> <p><u>Conclusions</u> : Un audit externe, reposant sur des médecins coordonnateurs motivés est « <i>acceptable et faisable</i> ». Cependant, même si quelques améliorations sont observées les résultats démontrent le faible impact de l'intervention. Cela peut s'expliquer par le caractère externe de l'audit. De plus, un délai trop court entre deux tours ne laisse pas suffisamment de temps pour transmettre les bonnes recommandations et pour que des</p>
---	--	---	---



			référentiel et de proposer une participation pour la deuxième session de l'audit. Cette seconde participation doit permettre d'évaluer l'amélioration des risques. À l'issue de chaque période, la conformité est évaluée par l'intermédiaire des critères de jugement principaux encadrent l'évaluation de la conformité.	changements se mettent en place.
Bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements (2017) (22)	Allison Muller	Étude de la littérature	<p><u>Objectif</u> : Documentation de l'intérêt de mettre en place des politiques de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé ainsi que l'identification de mesures efficaces dans le but d'améliorer l'usage des antibiotiques.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Évaluation de l'efficacité des différentes stratégies de BUA (Bon Usage des Antibiotiques) en milieu hospitalier par l'intermédiaire d'une étude de la littérature. De plus, une recherche a été effectuée sur « <i>nos propres travaux</i> » pour évaluer l'impact de recommandations nationales ainsi que des programmes locaux sur le BUA. Enfin, dans un troisième temps, une analyse d'autres travaux ne</p>	Les mesures instaurées par les établissements de santé dans le but d'améliorer l'usage des antibiotiques sont toutes efficaces. Les audits de prescription sont efficaces. Les programmes de BUA sont nécessaires pour tout type d'établissement de santé. Ils permettent d'améliorer (de manière globale) l'utilisation des antibiotiques.

			<p>concernant pas directement le BUA, mais plutôt les BMRs et les mesures d'hygiène qui complètent le BUA et qui constituent un atout pour lutter contre l'antibiorésistance. La recherche a été effectuée par l'intermédiaire de Google Scholar avec l'aide des mots clefs suivants : « <i>antimicrobial stewardship, antibiotic stewardship, antibiotic stewardship program, antimicrobial stewardship program, review</i> ». Les travaux personnels présentés dans la thèse ont suivi les recommandations suivantes : SFAR pour les données traitant de l'antibioprophylaxie chirurgicale, celle du SPILF / GPIP et de l'ANSM pour l'usage des Aminosides, R. Gauzit et al. pour l'usage des Carbapénèmes et du SPILF pour l'usage des Fluoroquinolones.</p>	
<p>Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs (2020) (78)</p>	<p>Maïder Coppry</p>	<p>Étude de la littérature</p>	<p><u>Objectif</u> : Identifier les facteurs qui influencent l'utilisation des antibiotiques. Cette identification est intégrée dans un outil d'analyse approfondie des causes (AAC) dans le but de mieux identifier les « <i>barrières et leviers spécifiques à un contexte</i></p>	<p><u>Résultats</u> : 34 facteurs associés à l'utilisation des antibiotiques ont pu être identifiés (18 avec un risque de biais faible). L'ensemble des facteurs identifiés sont les suivants : 6 concernant les prescripteurs, 10 liés aux</p>

			<p><i>donné ».</i></p> <p><u>Methodologie</u> : Le référentiel PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis checklist). Les études incluses, en français et en anglais, ont été indexées dans PubMed entre le 01 janvier 2012 et le 31 décembre 2019. Ces études évaluent « <i>un effet sur un volume d'antibiotiques ou l'adhésion à un référentiel</i> ». Des grilles d'évaluation des risques de biais ont été utilisées pour évaluer le risque de biais pour chaque étude incluse. Enfin, les facteurs associés, de manière significative, à l'usage des antibiotiques dans les études intégrées seront gardés pour l'outil d'AAC.</p>	<p>patients, et 18 traitants de facteurs organisationnels (neuf d'entre eux agissent uniquement sur le volume d'antibiotiques prescrit, trois ayant une action uniquement sur le caractère approprié de l'antibiothérapie et six facteurs intervenant à la fois sur la quantité et la qualité des antibiotiques prescrits).</p> <p><u>Conclusion</u> : La revue de la littérature permet l'identification de facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques. Les études issues de cette revue sont ensuite intégrées dans un outil d'AAC qui permettra d'identifier les éléments favorables et défavorables pour améliorer l'utilisation des antibiotiques en fonction du contexte.</p>
<p>Bon usage des antibiotiques : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association amoxicilline – acide clavulanique au</p>	<p>Julien Siauve</p>	<p>EPP Monocentrique Prospective Sur 3 semaines</p>	<p><u>Objectifs</u> : L'objectif principal est l'évaluation de la conformité des indications de l'amoxicilline-acide clavulanique (AMC) par rapport au référentiel local concernant le bâtiment principal de l'hôpital. L'objectif secondaire est l'analyse des différents critères de l'antibiothérapie.</p>	<p><u>Résultats</u> : Au cours de la période d'étude, 94 dossiers patients ont été inclus. Ce nombre est « <i>relativement faible</i> » pour obtenir des résultats significatifs.</p> <p>L'analyse des prescriptions a été réalisée sur l'ensemble de l'hôpital. L'avantage de cette</p>

<p>centre hospitalier d'Arras (2016) (79)</p>			<p><u>Méthodologie</u> : Inclusion des patients recevant une prescription initiale d'AMC entre le 15 juin 2015 et le 05 juillet 2015. Cette étude concerne vingt-deux services médicaux. Les critères d'exclusion sont les suivants : hospitalisation de jour, hospitalisation hors du bâtiment principal, les admissions aux urgences sans transfert dans un des vingt-deux services de soins inclus, patient entrant à l'hôpital avec une prescription d'AMC. Par ailleurs, le nombre de patients nécessaire à l'étude a été estimé à cent et ce nombre correspond à une période de trois semaines. Le recueil de données s'effectue par l'intermédiaire d'un questionnaire papier (préalablement évalué). Complétion par le prescripteur de l'antibiothérapie. L'interne de pharmacie apporte une aide méthodologique et récupère les questionnaires remplis.</p> <p>L'analyse des données a été réalisée par les membres de la COMAI (Commission des Anti-Infectieux). Le traitement des données est fait grâce au logiciel Excel®.</p>	<p>méthode est une mise en œuvre facilitée ainsi qu'une présence importante du « <i>porteur de projet</i> ».</p> <p>Il y a un taux de conformité de 66% concernant le choix de la molécule (critère principal). En termes de résultats pour les critères secondaires décrivent des fréquences d'administration et des délais de réévaluation de l'antibiothérapie sont respectés. Par ailleurs, l'AMC est administrée par voie intra-veineuse dans 60% des cas, ainsi qu'une durée de prescription non adaptée dans 53% des cas. De plus, la réévaluation est pertinente dans 62% des dossiers. Enfin, les prélèvements biologiques sont exploités (adaptation après réception de l'antibiogramme) dans 31% des dossiers</p> <p><u>Conclusion</u> : L'instauration d'actions correctives et d'audits de suivi réguliers permettent d'améliorer durablement le BUA.</p>
---	--	--	---	--

			Le référentiel sélectionné est le livret d'antibiothérapie curative de l'hôpital de Tourcoing.	
Le bon usage des antibiotiques en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) : le modèle des infections urinaires (2017) (80)	Marjolaine Salmon	Étude Quantitative, Rétrospective	<p><u>Objectif</u> : Définition d'un taux de conformité pour les prescriptions d'antibiotiques, ainsi que l'identification des facteurs permettant l'amélioration de la conformité.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Étude quantitative et rétrospective sur toutes les antibiothérapies pour infections urinaires pour les 6 derniers mois de 2015</p>	La présence d'une PUI (pharmacie à usage intérieur) est associée à une bonne qualité d'antibiothérapie. Une informatisation des dossiers patients permet de favoriser la réévaluation. De plus, l'amélioration de la conformité de l'antibiothérapie aux recommandations peut résulter des formations du personnel.
Impact d'un programme de bon usage antibiotique aux urgences (2017) (81)	Dinh A et al	Étude Monocentrique Type avant/après	<p><u>Objectif</u> : Évaluation de l'impact sur la qualité des prescriptions, suite à la mise en place d'un programme de bon usage.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Comparaison de la qualité des prescriptions d'antibiothérapie sur une année avant la mise en place d'un programme de bon usage à une année après cette implémentation. Les patients en ambulatoire ont été inclus dans l'étude.</p>	La mise en place d'un programme de bon usage a pour résultat la diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques, y compris celles ayant une indication non adéquate. De plus, un autre avantage serait la réduction de la durée de l'antibiothérapie ainsi que son spectre.

Évaluation de l'impact de différentes mesures de bon usage des antibiotiques au sein d'un établissement hospitalier général (2020) (82)	Delage E et al	Étude Prospective	<p><u>Objectif</u> : Évaluation de mesures correctrices, pour le BUA, mises en place à la suite d'une précédente étude.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Utilisation des prescriptions d'aminosides sur deux périodes différentes (2017 et 2018). Les critères d'évaluation sont : le respect de la posologie, une utilisation et une durée d'antibiothérapie en conformité avec les recommandations de la SPILF (2011). Recueil effectué par deux pharmaciens et un infectiologue. Comparaison des données avec le précédent audit (2015).</p>	<p><u>Résultats</u> : Le nombre de patients inclus est similaire entre les différentes périodes (2015-2017-2018). Un impact favorable a pu être mis en évidence concernant les mesures correctives sur les périodes en 2017 et 2018. Cela se caractérise par une amélioration concernant la voie d'administration, la durée de traitement et la conformité de la posologie.</p> <p><u>Conclusion</u> : une équipe pluridisciplinaire pour les anti-infectieux ainsi que l'instauration de mesures complémentaires ont permis une amélioration significative des prescriptions. La participation de pharmaciens cliniciens est susceptible d'améliorer le BUA.</p>
Amélioration de l'adéquation des antibiothérapies aux recommandations et de leur réévaluation par une action pluridisciplinaire : étude prospective dans	Ourghanlian C et al	Étude Monocentrique, Prospective Type avant/après.	<p><u>Objectif</u> : Évaluation de l'impact d'un programme pluridisciplinaire vis-à-vis de la pertinence des antibiothérapies suivant la justification de l'indication, la sélection de la molécule, de la posologie et la durée lors de la réévaluation du traitement à 48-72 heures en médecine interne.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Inclusion de tout patient séjournant</p>	<p><u>Résultats</u> : Augmentation du taux de conformité des prescriptions d'antibiotiques par rapport aux référentiels locaux. De plus, la quantité d'antibiotiques « <i>haute ment pourvoyeurs de résistance</i> » consommés a diminué.</p>

un service de médecine interne (2020) (83)			en médecine interne avec une antibiothérapie minimale de 48 heures. L'intervention est composée de deux « volets » : une formation des internes puis la création d'une équipe pluridisciplinaire en charge de la réévaluation. La conformité des prescriptions (taux) par rapport aux recommandations locales constitue le critère principal (évaluation en aveugle).	<u>Conclusion</u> : La création d'une équipe pluridisciplinaire et la mise en place d'actions multimodales (pédagogiques et incitatives) sont efficaces pour améliorer la qualité des antibiothérapies.
Évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiothérapie probabiliste curative au Service d'Accueil des Urgences du CHR de Mercy (2016) (84)	Aline Assel	Audit Clinique Monocentrique Rétrospectif	<p><u>Objectif</u> : Détermination du lien entre l'amélioration des connaissances des urgentistes, concernant les recommandations actuelles et la qualité des prescriptions réalisées.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Deux périodes d'audit réalisées (septembre 2015 et avril 2016). Inclusion de tous les patients (à partir de 18 ans) ayant une prescription d'un ou plusieurs antibiotiques (usage curatif). Rédaction de protocoles de prescriptions entre les deux périodes d'études. Formations à ces protocoles faites par l'infectiologue. Analyse du recueil de données par un groupe d'experts.</p>	<p><u>Résultats</u> : Dans 42% des cas, l'antibiothérapie probabiliste avec un objectif curatif a été défini comme adéquat lors de la première période d'étude. En revanche, ce taux a diminué à 25% au cours de la deuxième période d'étude. Un recul significatif des antibiothérapies indiquées et conformes a pu être observé entre les deux périodes.</p> <p><u>Conclusion</u> : Les mesures correctives mises en place n'ont pas permis d'amélioration des prescriptions. Une augmentation des formations, le développement des échanges entre infectiologue et urgentistes additionné à la réalisation d'audits réguliers pourraient</p>

				améliorer le BUA.
Audit de pratiques concernant l'antibiothérapie des infections urinaires aux urgences du centre hospitalier de Bourg-en-Bresse (2017) (85)	Maxime Gendron-Bulot	Audit de pratiques	<p><u>Objectif</u> : Évaluation de la conformité des prises en charges par rapport aux recommandations, additionné à la mise à disposition d'un guide d'aide à la prescription.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Utilisation d'un questionnaire en tant que support d'audit avec analyse rétrospective des dossiers sur deux périodes suivant le mode avant/après.</p>	<p><u>Résultats</u> : Bonne connaissance du guide et des recommandations. Le taux de conformité des antibiothérapies est stable et compris entre 80% et 90%.</p> <p><u>Conclusion</u> : Que ce soit l'audit ou le guide d'aide à la prescription, ces deux outils doivent être inclus dans une stratégie globale de BUA, intégrant un ensemble d'outils.</p>
Impact d'un e-learning sur la consommation d'antibiotiques dans un service d'urgences (2017) (86)	Loan Thuong	Étude Observationnelle Monocentrique Rétrospectif	<p><u>Objectif</u> : Évaluation du taux de prescriptions de C3G (totales et évitables) avant et après l'instauration d'un e-learning.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Étude réalisée au CHU de Nantes entre le 1 janvier 2002 et le 31 décembre 2015 aux urgences adultes. Le critère « évitable » s'applique aux prescriptions non conformes vis-à-vis des recommandations de l'ANSM et celles dont l'indication n'est pas justifiée. Tirage au sort des dossiers analysés.</p>	<p><u>Résultats</u> : Les C3G représentent la deuxième classe d'antibiotiques la plus prescrite (22%). Entre 2002 et 2015, les prescriptions de ces antibiotiques ont augmenté de 14% à 29%.</p> <p><u>Conclusion</u> : Il n'y a pas de différence significative avant et après l'instauration de l'e-learning. La prolongation d'actions complémentaires est nécessaire.</p>



<p>L'autosupervision dans la prescription d'une antibiothérapie : Utilisation d'un questionnaire électronique pour améliorer l'usage des antibiotiques. Exemple des carbapénèmes au CHU de Montpellier (2017) (87)</p>	<p>Benjamin Viala</p>	<p>Étude Expérimentale Type avant/après Monocentrique</p>	<p><u>Objectif</u> : Évaluation de l'application des recommandations.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Diffusion de recommandations locales pour le bon usage des carbapénèmes en 2015. Mise en place d'un questionnaire d'autosupervision pour les prescriptions informatisées en 2017. Évaluation de la conformité pour un semestre en 2015 et un autre en 2017. Les services sélectionnés pour l'étude sont très prescripteurs et « <i>peu demandeurs d'avis infectiologiques</i> ».</p>	<p><u>Résultats</u> : Augmentation de la conformité par rapport aux recommandations locales de 36% à 47%. Vis-à-vis des recommandations nationales elle est passée de 33% à 46%. Concernant la réévaluation à 72 heures, la conformité a évolué de 49% à 62%. Cependant, 40% de prescriptions probabilistes qui étaient non conformes, l'ont été à la suite d'une antibiothérapie à large spectre (non prévue dans les recommandations).</p> <p><u>Conclusion</u> : L'amélioration des pratiques est complexe et les efforts doivent être maintenues sur la durée. Concernant, l'autosupervision basé sur des dossiers médicaux informatisés permet l'évaluation et l'amélioration des prescriptions d'antibiotiques.</p>
<p>Audit des pratiques en antibioprophylaxie chirurgicale dans un centre hospitalier (2014) (88)</p>	<p>Lemtiri-Florek J et al</p>	<p>Étude Rétrospective Per-Protocole</p>	<p><u>Objectif</u> : Réalisation d'un état des lieux des pratiques en antibioprophylaxies chirurgicale. En fonction des cas, proposer des mesures correctives.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Cette étude multidisciplinaire a été réalisée au cours d'une période tirée au sort. La</p>	<p><u>Résultats</u> : La majorité des prescriptions concernent la céfazoline. Sur 98 dossiers d'antibioprophylaxie chirurgicale, 11 correspondent aux recommandations.</p>

			conformité des prescriptions a été évaluée en binôme en utilisant un référentiel de la SFAR (2010) et un critère de conformité global regroupant l'indication, la sélection de la molécule et sa posologie, la durée.	<u>Conclusion</u> : En termes de conformité globale les résultats sont considérés comme « <i>décevant</i> ». Une restitution de cette étude en commissions d'établissement doit permettre de diffuser les recommandations et de réfléchir à la mise en place de mesures correctives.
Impact d'un double audit des pratiques au sein d'une unité de pharmacie clinique et oncologique (2014) (89)	Parent G et al	Double audit	<u>Objectif</u> : Évaluation des pratiques professionnelles dans une unité de pharmacie clinique et oncologique. <u>Méthodologie</u> : Décomposé en deux audits, le premier sur une durée d'un mois. Puis le second, après la mise en place des mesures d'amélioration, cible les éléments définis comme non-conforme au cours du premier au cours du premier audit. Établissement de 175 critères d'évaluation.	<u>Résultats</u> : 53 des 175 critères non-conformes lors du premier audit. Pour le second audit, 4 éléments sur les 93 audités ont été identifiés comme non-conforme. <u>Conclusion</u> : Le système de double-audit a permis de mettre en avant les étapes non-conformes. Cela permet de les corriger, puis de réévaluer pour vérifier l'efficacité de ces corrections.
000675 - Bon usage des antibiotiques sélectionnants : Évaluation des pratiques de prescription (2018) (90)	Trousset MC et al	Étude Rétrospective	<u>Objectif</u> : Évaluation des pratiques des professionnels concernant le BUA (générateurs d'antibiorésistances). Participation à l'amélioration de l'indicateur ICATB2 ainsi que du contrat de bon usage de l'établissement. <u>Méthodologie</u> : Durée de l'étude : 7 mois. Inclusion	<u>Résultats</u> : Analyse de 50 dossiers. Le taux de réévaluation, avec une traçabilité, à 72 heures est de 86% puis de 65% pour les antibiothérapies supérieures à 7 jours. La réévaluation à 72 heures a entraîné une modification dans 73% des cas. L'avis de

			des patients de plus de 50 ans. Évaluation de la qualité des prescriptions suivant le calcul d'un score regroupant différents items.	l'infectiologue est indiqué dans le dossier pour 52% des dossiers.  <u>Conclusion</u> : Confirmation de la sensibilisation et l'implication du personnel aux bonnes pratiques de prescription des antibiotiques. Les audits servent de support à la mise en place d'alerte pour les traitements supérieurs à 7 jours afin d'améliorer la réévaluation.
Mise en place et résultats d'une action visant à améliorer la pertinence des prescriptions d'amoxicilline acide clavulanique per os au CHU de Dijon (2019) (91)	Paul Jourdan	Étude Observationnelle Monocentrique Descriptive Rétrospective	<u>Objectif</u> : Présentation de l'organisation servant à mise en place et à assurer « <i>la performance d'un dispositif sur le bon usage des antibiotiques</i> ». Analyse des pratiques concernant la prescription de l'amoxicilline-acide clavulanique. <u>Méthodologie</u> : Sont inclus dans l'étude les patients bénéficiant d'une prescription informatisée (logiciel DxCare®) entre le mois de novembre 2018 et le mois de juin 2019. Le recueil de données a été réalisé par l'intermédiaire de questionnaires pharmaceutiques dans le dossier patient informatisé.	<u>Résultats</u> : Cette étude, de manière préliminaire, décrit une baisse de la consommation d'amoxicilline-acide clavulanique par rapport à l'année précédente.  <u>Conclusion</u> : L'informatisation apporte aux pharmaciens cliniciens de nouveaux outils pour la gestion de prescription médicamenteuse et l'application des recommandations. Cela peut occuper une place essentielle dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Application de programmes de bon usage des antibiotiques dans les services de réanimation français en 2018 : enquête nationale multicentrique (2019) (92)	M.Delannoy et al.	Enquête nationale	<p><u>Objectif</u> : Évaluation du niveau de mise en place de programme de bon usage. Cette évaluation s'applique aux services de réanimation français.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Instauration d'un questionnaire en ligne. La mise à disposition de ce dernier c'est fait par l'intermédiaire d'un envoi par mail aux « spécialistes de réanimation ».</p>	<p><u>Conclusion</u> : Les programmes de BUA ne sont pas appliqués de façon optimale dans les services de réanimations français.</p> <p>Un meilleur niveau de connaissance des règles de BUA, ainsi qu'un suivi régulier des actions et des mesures mises en place sont nécessaires au succès d'un programme de BUA.</p>
Audit and feedback : effects on professional practice and healthcare outcomes (2012) (93)	Ivers N et al (Canada et Norvège)	Étude de la littérature	<p><u>Objectif</u> : Évaluation des effets des audits ainsi que le retour d'information concernant la pratique des professionnels de santé. Détermination des facteurs pouvant expliquer les variations d'efficacité des audits et de leur retour d'information.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Recherche documentaire. Les données ont été résumées par deux auteurs indépendants. Les critères de sélection sont les suivants : Essais randomisés traitant de ce sujet ou pour les interventions multiples seulement les essais ou les audits et leur retour d'information constituent le point central et essentiel d'une intervention.</p>	<p><u>Résultats</u> : 140 études ont été incluses et revues lors de cette revue.</p> <p><u>Conclusion</u> : Les audits et leur retour d'information conduisent, généralement, à de petites mais potentiellement importantes améliorations des pratiques professionnels.</p> <p>L'efficacité dépend des performances actuelles en termes d'audit ainsi que des modalités du retour d'information.</p>

Antibiothérapie en milieu hospitalier : évaluation des prescriptions d'antibiotiques et détermination des facteurs influençant la pertinence / Antibiotic therapy in hospitals: Evaluation of antibiotic prescriptions and determination of factors influencing relevance (2022) (94)	H.Sakly, F.Rebaia et K.Ben Jeddou (Tunisie)	Article de revue	<p><u>Objectif</u> : Évaluation de la pertinence ainsi que de la conformité concernant la prescription d'antibiotiques. Étude des facteurs pouvant influencer la pertinence et la conformité.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Étude transversale et monocentrique. Période d'étude entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 29 février 2020.</p>	<p><u>Conclusion</u> : Une utilisation irrationnelle des antibiotiques a pu être mise en avant par l'intermédiaire de cette étude.</p> <p>L'instauration d'un guide d'aide à la prescription d'antibiotiques ainsi que d'un outil informatique (permettant l'aide à la décision) se révèle être indispensable pour « garantir » la bonne qualité des prescriptions.</p>
The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals (2014) (95)	Pulcini C (France), Botelho-Nevers E (France), Dyar OJ (Angleterre),	Article de revue	<p><u>Objectif</u> : Étude de l'impact des spécialistes en maladies infectieuses par rapport à la qualité et quantité des antibiotiques employés dans les hôpitaux de soins aigus. Détermination des facteurs pouvant limiter l'efficacité des recommandations de ces spécialistes.</p> <p><u>Méthodologie</u> : revue de la littérature</p>	<p><u>Conclusion</u> : 31 études intégrées dans la revue de la littérature. Sept d'entre elles sont des essais contrôlés et randomisés, ou des études contrôlées de type avant/après, ou des études non-contrôlées de type avant/après avec une analyse de temps-séries interrompues. La revue de la littérature montre une valeur ajoutée importante des spécialistes en maladies</p>

	Harbarth S (Suisse)			infectieuses concernant le BUA dans les hôpitaux. Leur impact peut être encore plus important en cas de mise en place d'équipe multidisciplinaire active.
Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice (2018) (96)	Cunha Cheston B (États-Unis)	Article de revue	<u>Objectif</u> : Description des principes et pratiques concernant les programmes de bon usage des antibiotiques.	<u>Conclusion</u> : Un programme de BUA nécessite un soutien de l'administration de l'établissement de santé ainsi que du personnel médical. Cependant, même si les éléments sont similaires d'un programme à l'autre, ils existent des différences entre les programmes des différents hôpitaux. Cela s'explique par le fait que chaque hôpital met en place son propre programme de BUA. Afin qu'un programme ait un impact optimal, il doit être mis en place en collaboration avec le personnel médical, le laboratoire de microbiologie et le service de lutte contre les infections.
Evaluation of a carbapenem antimicrobial stewardship program and	Komatsu T et al (Japon)	Article de revue	<u>Objectif</u> : Évaluation d'un programme de BUA pour l'utilisation de carbapénèmes. Analyse des résultats cliniques dans un hôpital japonais. <u>Méthodologie</u> : Utilisation d'un audit prospectif.	<u>Conclusion</u> : L'implémentation d'un programme de BUA autour de l'utilisation de carbapénèmes a permis de réduire l'utilisation de ces antibiotiques à large spectre.

clinical outcomes in a Japanese hospital (2022) (97)			Comparaison d'une enquête mensuelle sur le nombre total de jours de traitement pour 1 000 jours-patients concernant l'usage de carbapénèmes, pipéracilline/tazobactam et des fluoroquinolones.	
How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital (2019) (98)	Mendelson M (Afrique du Sud), Morris A.M (Canada), Thursky K (Australie), Pulcini C (France)	Article de revue	<u>Objectif</u> : Décrire comment les professionnels de santé peuvent initier un programme de BUA au sein de leur établissement, les éléments constituant ces programmes et la base pour l'implémentation d'un tel programme	<u>Conclusion</u> : La mise en place de programmes de BUA dans les hôpitaux sont essentiels dans les plans d'actions nationaux de lutte contre l'antibiorésistance. Ils entraînent une réduction du phénomène de résistance, notamment, quand ils sont utilisés en association avec des actions de prévention et de contrôle des infections.
Role of pharmacist in antimicrobial stewardship programmes (2018) (99)	Javier Garau (Espagne) et Matteo Bassetti (Italie)	Article de revue	<u>Objectif</u> : Description du rôle du pharmacien au sein d'un programme de BUA et les possibilités de gestion de BUA par des pharmaciens en milieu hospitalier et communautaires.	<u>Conclusion</u> : Les pharmaciens ont un rôle de premier plan dans les programmes de BUA, de prévention et de contrôle des infections. Cependant, il est nécessaire d'avoir plus de pharmaciens formés aux programmes de BUA.

<p>Efficacité et coût-efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital (2019) (100)</p>	<p>Anne Perozziello</p>	<p>Étude coût-efficacité</p>	<p><u>Objectifs</u> : Évaluation de l'efficacité ainsi que le coût-efficacité des programmes de BUA. Démontrer l'efficacité des stratégies de promotion de BUA.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Utilisation d'un questionnaire à destination des prescripteurs pour connaître leurs avis et attentes en lien avec les mesures prises dans leur établissement.</p>	<p><u>Résultats et Conclusion</u> : la promotion de BUA est coût-efficace. Cependant, l'implémentation de programmes de BUA est « <i>encore trop parcellaire</i> » en France. La raison en est un manque de moyens humains et informatiques. Pour augmenter l'efficacité des programmes de BUA, une formalisation et une systématisation des actions seraient nécessaires.</p>
<p>Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program (2012) (101)</p>	<p>Standiford HC et al (États-Unis)</p>	<p>Étude Descriptive Type avant/après</p>	<p><u>Objectif</u> : Analyse du critère coût-efficacité d'un programme de bon usage des antibiotiques complètement implémenté.</p> <p><u>Méthodologie</u> : Suivi des coûts d'utilisation (en termes de dispensation) des antibiotiques sur tous les trimestres pour chaque année fiscale entre 2001(début du programme) et 2008 (fin du programme).</p>	<p><u>Résultats</u> : Diminution d'environ 45,8% du coût d'utilisation des antibiotiques pour 1 000 jours-patients à la fin du programme (2008)</p> <p><u>Conclusion</u> : Un programme de bon usage des antibiotiques, faisant appel à une équipe de surveillance dédiée aux antibiotiques, s'est trouvé être rentable sur la durée de l'étude (7 ans).</p>

Tableau 18 : Synthèse de l'analyse documentaire concernant les différentes actions menées pour le bon usage des antibiotiques



## 2.4 DISCUSSION

L'analyse de la littérature a permis de mettre en évidence de nombreux éléments. Ces derniers ont pu être regroupés en différentes catégories : les travaux traitants des programmes de BUA, ceux détaillant l'apport des audits, les études montrant le rôle des différents acteurs médicaux pour le BUA et les sources détaillant des actions qui ont été mises en place. Les documents étudiés conduisent à la réflexion suivante : l'instauration de mesures, d'outils, ainsi que la mise en place de moyens humains et financiers de manière isolée n'apportera pas d'amélioration significative à l'utilisation d'antibiotiques.

### 2.4.1 ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

#### 2.4.1.1 L'APPORT DES PROGRAMMES DE BUA

À l'aide de cette étude bibliographique, on peut définir un programme de BUA comme étant une stratégie de santé déployable soit au niveau d'une organisation, soit à l'échelle d'un établissement hospitalier. Il est composé d'un ensemble de mesures (ou actions) dont l'objectif est l'amélioration de l'usage et de la prescription des antibiotiques (102). Afin d'obtenir un impact positif et optimal le programme de BUA doit être global et pluridisciplinaire (76,96). Par ailleurs, un des éléments clef de leur succès est le soutien à la fois de l'administration de l'établissement mais aussi de son personnel médical (96). Un meilleur niveau de connaissances des règles de BUA, ainsi qu'un suivi régulier des actions et mesures mises en place sont nécessaires au succès d'un programme de BUA (92).

Il a été montré que les programmes de BUA sont nécessaires pour tous les types d'établissements de santé, quelle que soit leur taille ou les activités pratiquées (22). L'instauration d'un tel programme est susceptible d'entraîner une diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques (y compris celles comportant une indication inadéquate) (81). De plus, un autre avantage est la réduction de la durée et du spectre de l'antibiothérapie employée (81).

#### 2.4.1.2 L'APPORT DES AUDITS

L'audit constitue un outil capable d'être intégré dans un programme de BUA (85). Ce dernier peut être considéré comme une étape préalable à l'instauration de mesures ayant pour but d'améliorer l'usage des antibiotiques. En effet, si l'audit est bien conduit, il peut se révéler très informatif et mettre en avant les dysfonctionnements ou non-conformités liés au sujet étudié (93). Une analyse des données issues de l'audit doit pouvoir permettre de proposer des actions correctives.

Plusieurs éléments favorisent l'acceptabilité et la faisabilité d'un audit dont la motivation et

l'adhérence du personnel médical (77). De plus, en cas d'audit réalisé sur plusieurs périodes, un délai trop court entre les deux périodes peut amener à une absence de résultats ou d'effets bénéfiques (77). En effet, il faut du temps pour transmettre et appliquer les mesures et recommandations issues des conclusions du premier tour d'audit, avant de pouvoir mesurer leur efficacité lors du second tour (en cas de double-audit ou d'audit régulier) (89).

À la suite de celui-ci, les résultats et conclusions doivent être restitués en commission (CAI, COMEDIMS, CME) pour être discutées (88). Ces commissions pourront aider à diffuser les recommandations et à déterminer les actions correctives à mettre en place (88). Par ailleurs, la communication des résultats et des informations révélées par les audits doit être faite de manière adéquate afin de ne pas engendrer de perception négative par rapport à cet outil. L'instauration d'actions correctives et d'audits de suivi régulier doit permettre une amélioration durable du BUA (79). Enfin, les audits (tout comme les guides de recommandations) doivent être inclus dans une stratégie globale comprenant un ensemble d'outils et de mesures (85).

#### 2.4.1.3 LE RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L'amélioration du BUA repose sur les professionnels de santé travaillant dans les hôpitaux. En effet, par l'intermédiaire des travaux réalisés dans la littérature, il a été possible de montrer que la présence d'une équipe pluridisciplinaire est indispensable à la mise en place et au maintien d'un programme de BUA (82,83).

D'autres études ont, quant à elles, décrivent la valeur ajoutée des pharmaciens cliniciens (82,99) ainsi que des spécialistes en maladies infectieuses (infectiologue, praticiens formés au bon usage des antibiotiques) (95). L'avis et l'impact des actions de ces acteurs de santé sont accrus quand ils sont associés à une équipe pluridisciplinaire active (95). Enfin, la formation du personnel est un point crucial pour l'amélioration de la conformité des antibiothérapies aux recommandations (80,99).

#### 2.4.1.4 CONDITIONS DE SUCCÈS DES ACTIONS MISES EN PLACE

Les actions mises en place pour améliorer le BUA et lutter contre l'antibiorésistance ont démontré leur efficacité. De plus, l'aspect pédagogique et incitatif d'une action est important dans l'efficacité de cette dernière (83). L'amélioration des pratiques est complexe et multifactorielle, ce qui explique que les mesures et actions implémentées dans les établissements de santé doivent être maintenues dans la durée (22,84). Certaines de ces actions implémentées sont décrites ci-dessous :

- L'analyse approfondie des causes : cet outil permet d'identifier les éléments favorables et défavorables à l'amélioration de l'utilisation des antibiotiques en fonction du contexte (78).
- L'informatisation du système de prescription est une mesure essentielle au BUA. En effet, l'informatisation apporte de nouveaux outils pour la gestion des prescriptions médicamenteuses et leur réévaluation (en particulier par l'intermédiaire de l'informatisation des dossiers patients), il en est de même pour l'application des recommandations (80,91).
- L'autosupervision : cette mesure peut se définir comme « *une évaluation par le prescripteur de sa propre prescription aidée par la mise à disposition automatique d'informations appropriées* ». L'avantage de cette mesure est qu'elle peut être appliquée en l'absence d'infectiologue, même si les évaluations et l'amélioration des prescriptions d'antibiotiques sont plus efficaces en sa présence. Par ailleurs, cette mesure est d'autant plus optimale quand elle est informatisée (87).
- L'e-learning : cette mesure n'a pas montré de différence significative à la suite de son instauration. Cependant, une prolongation de l'e-learning, ainsi que la mise en place de mesures complémentaires sont nécessaires. Pour vérifier cette hypothèse, un audit de vérification pourrait être mené (86).

#### 2.4.1.5 LES PROGRAMMES DE BUA AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sur le plan international, les études trouvées corroborent les données issues d'études nationales. Les programmes de BUA sont essentiels dans les plans d'actions nationaux de lutte contre l'antibiorésistance. Ces programmes permettent une diminution du phénomène de résistance quand ils sont utilisés en association avec des actions de prévention et de contrôle des infections. Ils ont permis la diminution de l'utilisation des antibiotiques à spectre large (93–99).

#### 2.4.1.6 CONTEXTE ÉCONOMIQUE DES PROGRAMMES DE BUA

Enfin, en termes économiques, tant sur le plan national que sur le plan international, la promotion des programmes de BUA sont coût-efficaces et rentables dans le temps (100,101). Cependant, au niveau national, par manque de moyens humain et informatique, l'implémentation des programmes de BUA reste « *trop parcellaire* ». La formalisation et la systématisation des actions pourraient permettre l'augmentation de l'efficacité des programmes de BUA (100,101).

#### 2.4.2 SÉLECTION DE L'AUDIT COMME OUTIL D'ÉVALUATION DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Suite à l'analyse de la littérature scientifique, l'audit a été sélectionné comme outil d'évaluation du BUA. En effet, l'avantage de l'audit est le fait qu'il constitue un moyen capable d'être mis en place dès le début du processus d'amélioration des pratiques.

L'audit permet de mettre en évidence les éléments à améliorer, les dysfonctionnements mais aussi les bonnes méthodes déjà en place afin de les pérenniser. Les résultats d'un audit pourront alimenter les audits de suivi qui se dérouleront par la suite, cela permettra de monitorer l'amélioration des pratiques.

De plus, cet outil s'adapte en fonction des besoins des services l'employant. Il peut évaluer une seule pratique ou un ensemble de pratiques vis-à-vis d'un référentiel (Exemple : évaluation de la conformité par rapport au CAQES).

L'audit possède également l'avantage d'être pluridisciplinaire. Afin d'être le plus exhaustif possible et de couvrir l'ensemble des aspects d'un sujet l'audit doit inclure des professionnels de santé appartenant à différentes disciplines. Concernant le bon usage des antibiotiques, la contribution des médecins, des infirmiers, des pharmaciens mais aussi des biologistes et infectiologues est pertinente car cela permet de pouvoir s'assurer que les actions issues de l'audit mené répondront à un maximum de points mis en avant par l'audit.

#### 2.4.3 LIMITES DE L'ÉTUDE

La revue de la littérature se révèle être un outil efficace pour avoir une vue d'ensemble des pratiques concernant le bon usage des antibiotiques à la fois au niveau national mais également international. Cependant, les résultats dépendent de la bibliographie étudiée ainsi que de la capacité à accéder aux différentes bases de données (ils dépendent aussi des mots-clefs employés). De plus, pour des sujets de recherches très ciblés, les résultats d'une analyse de la littérature sont susceptibles de fournir peu de documents.

Par ailleurs, bien que la revue de la littérature scientifique couvre un certain nombre d'actions menées pour améliorer le bon usage des antibiotiques, l'objectif initial de se concentrer sur le service des urgences a dû être revu. En conséquence, le champ de recherche a dû être étendu à l'ensemble des actions menées pour améliorer le bon usage des antibiotiques dans les différents groupements hospitaliers français.

De plus, une analyse de la littérature est bornée par une période temporelle définie. Cela implique que les résultats peuvent évoluer entre deux analyses.

Enfin, les différentes actions observées sont pertinentes mais sont en général issues d'une source. Afin de pouvoir rendre la revue de bibliographie menée plus exhaustive et plus complète, il serait nécessaire de trouver davantage de sources bibliographiques pour chaque action présentées.

#### 2.4.4 PERSPECTIVES

L'implémentation de l'audit comme outil d'évaluation du bon usage des antibiotiques au Groupement Hospitalier Sud peut être réalisé en respectant plusieurs conditions.

Concernant la mise en place d'un audit, il est possible de faire un audit par an pour un service donné puis à la suite d'une période définie (plusieurs mois ou un an) de réaliser un audit de suivi dont l'objectif sera l'évaluation de l'efficacité des actions instaurées suite au premier audit.

Si l'on considère qu'il faut plusieurs mois pour instaurer les actions nécessaires ainsi que la charge de travail des différents professionnels de santé participants aux audits, on peut dans un premier temps organiser deux audits par an et par service.

L'organisation et la réalisation d'audits requièrent la présence d'une personne à plein temps. Cette mission peut être confiée à un étudiant réalisant son stage de cinquième année hospitalo-universitaire (le sujet de l'audit peut s'avérer être pertinent pour les étudiants en pharmacie en filière industrie) ou à un interne en pharmacie.

Par ailleurs, comme décrit dans la partie 2.4.1, l'audit est adaptable aux besoins de leurs utilisateurs et par conséquent il n'est pas figé dans le temps. Ce dernier peut évoluer dans le temps et comme les pratiques qu'il permet d'évaluer l'audit peut également être amélioré. Au fur et à mesure de la réalisation des audits, il sera donc possible d'affiner, d'ajouter ou de retirer des critères d'évaluation en fonction des particularités du sujet étudié. Ainsi, plusieurs autres types d'audits peuvent être envisagés pour l'évaluation des pratiques et l'amélioration du bon usage des antibiotiques :

- L'audit par email : Cet outil peut prendre la forme d'un questionnaire.
- L'audit à distance : Ce type d'audit peut permettre à un auditeur basé au Groupement Hospitalier Sud d'auditer un service situé à l'hôpital Edouard Herriot par exemple. Cette option peut permettre de promouvoir un cycle d'amélioration continue des pratiques en coopération entre tous les hôpitaux de la région lyonnaise. De plus, cela peut être intéressant pour comparer les pratiques d'une région à une autre, voire dans un second temps au niveau international. Cette catégorie d'audit s'est développée

depuis la pandémie du coronavirus-19 dans le milieu de l'industrie pharmaceutique. Bien que ce milieu et le milieu hospitalier soient distincts, il pourrait être possible d'adapter cette pratique et de la mettre au service de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

## **2.5 PROPOSITION DE PROTOCOLE DE MISE EN PLACE D'UN AUDIT CONCERNANT LE BON USAGE ET LA BONNE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES AUX HCL**

La liste des référentiels nationaux pouvant aider à l'élaboration d'un protocole d'audit est la suivante :

- La société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (103).
- Le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) (104).

En termes de recommandations et d'outils, plusieurs sources sont disponibles :

- Les OMEDIT peuvent proposer des moyens d'aide à la prescription ainsi que des recommandations en termes d'infectiologie, mais également afin de connaître la disponibilité des traitements anti-infectieux (105).
- Le Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS) quant à lui propose des calendriers de formations, des outils de communication, des recommandations sur la prévention des risques infectieux au cours des soins ainsi que des modalités visant à permettre le signalement des infections liées aux soins (106).
- Le site internet Eucast (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) fournit des données concernant la distribution des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) vis-à-vis d'organismes et d'antibiotiques (107).
- Pour la région Auvergne-Rhône-Alpes, le Centre Régional en Antibiothérapie (CRATB) met à disposition sur son site internet plusieurs éléments visant à aider les soignants (108) :
  - Planning de formations,
  - Informations de contacts de référents infectiologues répartis sur une carte régionale (création en cours),
  - Informations relatives à la consommation et au phénomène de résistance liés aux antibiotiques,
  - Outils d'aide à la prescription.

Enfin, les établissements de santé possèdent aussi leurs propres référentiels, validés par la CAI, pouvant servir de point de comparaison.

Les chapitres suivants correspondent à des indications concernant le contenu des différentes parties d'un protocole d'audit. Cette partie a permis de proposer les propositions globales de grille d'audit et de questionnaire d'audit. (Annexe 2 et Annexe 3).

### 2.5.1 CHAPITRE : OBJECTIF

Ce chapitre doit permettre de détailler l'objectif attendu de l'audit mis en place. Le but est de décrire le « pourquoi ? » de l'audit : pourquoi a-t-on besoin de mettre en place l'audit ? (par exemple : On cherche à vérifier la conformité de pratiques en place par rapport à un référentiel donné). Ce chapitre dépendra donc du sujet audité.

### 2.5.2 CHAPITRE : CONTEXTE ET CHAMPS D'APPLICATION

Ce chapitre décrit l'environnement dans lequel l'audit est mis en place. De manière générale, cela concerne l'établissement de santé (dans le cas présent les HCL, et plus particulièrement le Groupement Hospitalier Sud). Ce champ d'application peut être réduit à un bâtiment, voire un ou plusieurs services.

Si l'on prend l'exemple de la présente thèse, le champ d'application est le suivant : Groupement Hospitalier Sud, service de l'UHCD (Unité d'Hospitalisation de Courte Durée). En termes de contexte, ce chapitre peut décrire les raisons de la mise en place de l'audit (par exemple un audit servant à l'EPP ou de vérification de conformité pour un point donné).

### 2.5.3 CHAPITRE : RESPONSABILITÉS

Ce chapitre expose les rôles et responsabilités des différents professionnels de santé intervenant dans la mise en place et le déroulement de l'audit. Ces rôles et responsabilités peuvent concerner différentes personnes ou un service, ils seront définis comme intervenants dans le modèle de tableau proposé ci-dessous :

N° de l'action	Action	Intervenant 1	Intervenant 2	...	Intervenant n
1	A			...	
2	B			...	
...	...	...	...	...	...
n	N				

*Tableau 19 : Modèle de tableau décrivant les rôles et responsabilités des intervenants d'un audit clinique*

Ce modèle de tableau correspond à ce que l'on nomme en industrie pharmaceutique : Matrice RASCI

- *Responsible*, cela correspond à la personne qui est en charge de la réalisation d'une action donnée.
- *Accountable*, il s'agit de la personne responsable, celle qui détient l'autorité.
- *Support*, ce point est applicable pour les personnes qui aideront celle définie comme « Responsable » à réaliser son action.
- *Consulted*, le rôle des intervenants concernés est d'apporter une aide (conseils, savoir).
- *Informed*, il s'agit de toutes personnes ou services devant être prévenus de l'avancée des actions.

Un intervenant peut avoir plusieurs rôles. De plus, ce chapitre réfère directement à la dimension pluridisciplinaire d'un audit.

#### 2.5.4 CHAPITRE : DÉFINITION(S)

Le chapitre traitant des définitions répertorie tout le lexique propre au sujet audité et qui doit servir à faciliter la compréhension des données issues de l'audit pour des personnes non initiées (en particulier pour des termes techniques). Il est possible de détailler les abréviations couramment employées dans le ou les services audités.

#### 2.5.5 CHAPITRE : PROCÉDURE

##### 2.5.5.1 Généralités

La section traitant des généralités de l'audit comporte différents éléments dont :

- Référentiels et recommandations utilisés comme base de comparaison avec les pratiques de l'établissement ou du service audité.
- Type d'étude / d'audit (par exemple : audit de suivi, audit double, Etc.)
  - Plusieurs approches peuvent être employées lors de la mise en place d'un audit : l'approche prospective et l'approche rétrospective. La première permet l'observation immédiate des pratiques concernant le sujet audité. La seconde approche est plus adaptée à l'étude de document (notamment les dossiers patients). La taille de l'échantillon peut être plus importante en cas d'étude rétrospective (109).
- Période d'évaluation choisie.
- Critères d'inclusion et d'exclusion en rapport avec le sujet audité.



- Taille de l'échantillon de dossier ou de population nécessaire à la réalisation de l'audit. Cette taille peut être justifiée par rapport à un référentiel interne ou externe (national, ou émanant d'organisme) au centre hospitalier. C'est le cas pour les audits dont l'objectif est de s'assurer de la conformité avec les critères du CAQES. En effet, suivant le guide du CAQES en termes d'audits pour le BUA il est nécessaire d'avoir au minimum 30 dossiers (44).
- Indication des modalités de recueil des données (par exemple par l'intermédiaire de grille de recueil, de questionnaire soumis aux professionnels de santé, ou une analyse des documents).
  - Une proposition de grille se trouve en annexe de ce travail (Annexe numéro 1) (110). Cette grille correspond à celle proposée par l'OMEDIT Auvergne-Rhône-Alpes pour répondre à l'indicateur R6 2.1 : Bon usage des Antibiotiques – Pertinence des prescriptions d'antibiotiques : audit justification des antibiotiques de plus de 7 jours. Ce dernier a été établi pour un usage précis. Cependant, il est possible de le réadapter pour une utilisation adéquate aux besoins de l'établissement de santé.
  - Une autre proposition de grille, plus générale que la précédente, est également disponible en annexe de ce travail (Annexe numéro 2). Cette grille a été réalisée avec l'objectif d'être adaptée aux besoins des professionnels de santé. En effet, chaque colonne et ligne de la grille de recueil, ainsi que les informations qu'elles contiennent, peuvent être modulées en fonction du sujet audité et de la pratique évaluée.
  - Une proposition de questionnaire est aussi disponible en annexe de ce travail (Annexe numéro 3 et 4).

#### 2.5.5.2 Initiation de l'audit

L'initiation d'un audit débute par l'envoi d'un agenda détaillé de l'audit. Il est composé de l'objectif de l'audit, de son champ d'application, du référentiel choisi, des informations liées aux personnes intervenants dans l'audit, de la date ou période de réalisation de l'audit.

Une réunion d'introduction est ensuite organisée au premier jour d'audit afin de s'assurer que le personnel concerné est bien informé. Cette réunion a pour rôle de formaliser l'initiation de l'audit. Cette dernière permet aussi aux représentants du service(s) audité(s) de poser des questions, de présenter la méthodologie employée pour l'audit.

### 2.5.5.3 Réalisation de l'audit

La réalisation de l'audit se caractérise par le recueil des données. Ce recueil de données est effectué suivant les modalités détaillées dans la section généralités du protocole. La personne désignée comme auditeur réalisera la complétion du document de recueil des données dans le temps imparti de l'audit.

### 2.5.5.4 Rapport d'audit

La rédaction du rapport d'audit permet d'avoir un support à travers lequel il sera possible de présenter et diffuser les résultats et conclusions de l'audit qui vient d'être mené. Le rapport est également utile en cas d'audit de suivi régulier afin de pouvoir suivre l'évolution de l'implémentation de mesures correctives ou d'actions d'amélioration du BUA. Les conclusions incluses dans ce rapport serviront de bases aux audits suivants.

Le guide « Méthodologie des audits du nouveau CAQES RAA 2022 » propose le plan suivant pour la rédaction de rapport d'audit clinique : (44)

<b>PLAN TYPE DU RAPPORT D'AUDIT CLINIQUE</b>	
<b>I.</b>	<b>Contexte et objectifs</b>
<b>II.</b>	<b>Déroulement de l'audit clinique</b>
a.	Composition de l'équipe projet
b.	Plan de communication
c.	Description de la méthodologie d'audit clinique
i.	Référentiel(s)
ii.	Type d'étude
iii.	Taille de l'échantillon
iv.	Mode de sélection des dossiers
v.	Période d'évaluation
vi.	Critères
vii.	Grille de recueil des données
viii.	Mode de recueil des données
ix.	Contrôle et saisie des données
x.	Traitement des données
xi.	Restitution des résultats
<b>III.</b>	<b>Présentation des résultats</b>
<b>IV.</b>	<b>Analyse des résultats</b>
<b>V.</b>	<b>Proposition d'axes d'amélioration - Calendrier de mise en œuvre</b>
<b>VI.</b>	<b>Evaluation des actions d'amélioration mises en œuvre – Calendrier</b>
<b>VII.</b>	<b>Conclusion</b>

Figure 26 : Proposition de modèle de rapport d'audit clinique - CAQES

Le modèle illustré ci-dessus est accompagné de recommandations pour faciliter la rédaction du rapport d'audit.

- L'équipe pluridisciplinaire, doit être composée au minimum du(des) médecin(s) prescripteur(s) ainsi que du(des) pharmacien(s) concernés par le sujet audité. De plus,

pour les audits concernant le thème du BUA, la présence d'un infectiologue est un prérequis indispensable. Si cela est possible, l'intégration de personnel dédié à la qualité, à l'information médicale, voire de la direction et d'autres personnes pouvant être impliquées dans l'audit constitue un avantage (44,95).

- La partie détaillant le plan de communication doit être composée par les résultats de l'audit et le plan d'action répondant aux non-conformités. La communication doit être mise au point par l'équipe d'audit et réalisée en CME, CAI et/ou COMEDIMS. La communication doit être diffusée aux professionnels de santé concernés (44).
- La présentation des résultats doit être faite, en premier lieu, auprès des services et personnel audités. Ensuite, ces résultats seront soumis à la validation institutionnelle (44).
- La mise en place d'un calendrier planifiant la réalisation d'un audit de suivi est nécessaire. Ce dernier aura pour objectif de vérifier l'efficacité du plan d'action décidé puis implémenté (44).

#### 2.5.5.5 Clôture de l'audit

À l'issue de l'audit, une réunion de clôture doit être organisée entre les auditeurs et les audités. L'objectif de cette réunion est de transmettre les premiers résultats préliminaires de l'audit, mais aussi de pouvoir échanger autour des non-conformités détectées au cours de l'audit. À la suite de cette clôture d'audit, le(s) auditeurs rédigent le rapport d'audit et en assureront la diffusion, la communication et l'approbation une fois achevé.

#### 2.5.5.6 Suivi

Une fois l'audit clôturé et les résultats et conclusion communiqués, un suivi des mesures correctives (ou d'amélioration) mises en place doit être instauré. Ce suivi doit permettre de mesurer l'efficacité des mesures issues de l'audit. En termes de temporalité, le suivi peut être réalisé soit à la suite de l'audit directement, soit quelque temps après la mise en place de l'action.

Les indicateurs audités lors de l'audit peuvent aussi être ceux qui font l'objet du suivi. En effet, le suivi peut se caractériser par l'observation de l'évolution des indicateurs censés être impactés par les actions de corrections mises en place. Ce suivi peut prendre plusieurs formes : l'utilisation d'audit de suivi régulier et le contrôle de l'évolution des indicateurs.

#### 2.5.6 TEMPLATE DE QUESTIONNAIRE D'AUDIT « PRÊT À L'EMPLOI » POUR LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Les différents points décrits dans le chapitre 2.5 de ce travail permettent de proposer un questionnaire d'audit (Annexe 4). Ce dernier est une proposition de mise en application de l'Annexe 3 afin de servir d'exemple « prêt à l'emploi ». Ce questionnaire sera mis à disposition du Groupement Hospitalier Sud dans un document séparé.

Dans le cadre de ce travail, le questionnaire a directement été intégré dans le manuscrit. Cependant, plusieurs éléments seront à ajouter pour achever la mise à disposition de ce dernier. En effet, afin que ce support puisse être implémenté, il faudra apporter les modifications suivantes :

- Création d'un numéro de document interne au Groupement Hospitalier Sud,
- Insertion du questionnaire dans un document à en-tête HCL,
- Ajout de la pagination.

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- Patient en hospitalisation complète.
- Âge : à partir de 18 ans.
- Prescription comportant au minimum un antibiotique (Se limiter à la première antibiothérapie reçue par les patients inclus dans l'étude).
- Prescription initiée dans le ou les services audités.

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Patient en hôpital de jour.
- Patient ne suivant pas une antibiothérapie.

Les critères (d'inclusion et de non-inclusion) peuvent aussi être issus de recommandations proposées par les sociétés savantes.

Les critères d'exclusion peuvent être les suivants :

- Antibiothérapie des infections urinaires.
- Il est possible de cibler l'évaluation sur une aire thérapeutique précise (par exemple : pulmonaire, urinaire, digestif, etc.) et par conséquent d'exclure les antibiothérapies traitant une aire thérapeutique différente de celle choisie. Cela permettra d'adapter l'audit aux besoins du Groupement Hospitalier Sud.

Le type d'audit proposé peut être prospectif ou rétrospectif pour des prescriptions d'antibioprophylaxie, d'antibiothérapie probabiliste ou curative. Par ailleurs, il peut permettre de répondre aux attentes présentées pour le sous-indicateur R6-2.2- Pertinence des prescriptions d'ATB : Audit libre (43).

### 2.5.7 PROPOSITION DE PROTOCOLE « PRÊT À L'EMPLOI » POUR LA CRÉATION D'UN AUDIT D'ÉVALUATION DU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Le protocole présenté dans ce chapitre est une mise en application des chapitres 2.5.1 à 2.5.5 de ce travail. Comme le questionnaire présenté précédemment (chapitre 2.5.6), ce protocole devra être adapté afin d'être intégré à la documentation du Groupement Hospitalier Sud. Cette proposition de protocole associée à celle de la grille et du questionnaire doit pouvoir permettre de réaliser un audit sur un sujet défini.

- 1) Objectif : Évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques par rapport au référentiel.
- 2) Contexte et champs d'application : Cet audit se déroule [Insérer le nom du/des service(s) concerné(s) par l'audit] du Groupement Hospitalier Sud.
- 3) Responsabilité : (Se reporter à la page suivante).
- 4) Définition : [Insérer dans ce paragraphe l'ensemble du lexique employé au cours de l'audit].
- 5) Procédure à suivre pour mener l'audit :

Le type d'audit qui sera mené sera le suivant : Audit d'évaluation des pratiques professionnelles, prospectif, monocentrique.

Le référentiel choisi comme critère de comparaison avec les pratiques du service audité sera [Insérer le nom du ou des référentiels].

Les différentes modalités de recueil des données sont les suivantes :

- La fréquence : Tous les jours.
- Le support : grille (Annexe 2) ou questionnaire (Annexe 3 et 4). Les données seront extraites du logiciel Easily ou d'un autre logiciel de prescription employé par le service audité.
- La période de recueil des données : Période suffisante pour l'analyse d'un minimum de 30 dossiers patients.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les suivants : Identique à ceux présentés dans le chapitre 2.5.6 de ce travail.

Pour la réalisation de l'audit :

- L'auditeur organisera la réunion d'introduction de l'audit ainsi que la réunion de clôture avec la restitution des résultats.

- L'auditeur sera également responsable du recueil des données (complétion de la grille ou du questionnaire) et de l'analyse des résultats.
- Les résultats devront être présentés sous la forme d'un rapport (Chapitre 2.5.5.4) puis communiqués en CME, CAI et/ou COMEDIMS.

Mise en place et suivi des actions d'amélioration proposées

- Les résultats devront donner lieu à la création d'un plan d'action.
- À la suite d'une période définie avec le responsable de la PUI, une évaluation de l'efficacité devra être réalisée sous la forme d'un audit de suivi reprenant les mêmes modalités de réalisation.

N° de l'action	Action	Auditeur	Responsable du [insérer le nom du/des service(s) concerné(s)]	Responsable de la PUI	Comités : CME, CAI et/ou COMEDIMS
1	Choix du service audité et création du planning d'audit	R	N/A	A	C
2	Organisation de la réunion de démarrage	R	S	A	S
3	Organisation de la réunion de clôture	R	S	A	S
4	Recueil des données	R	S	A	N/A
5	Interprétation des résultats	R	S	A	N/A
6	Communication des résultats et du plan d'actions	S	I	I	R
7	Réalisation des actions d'amélioration	S	R	I	N/A
8	Évaluation de l'efficacité des actions instaurées (Audit de suivi)	R	S	A	N/A

*Tableau 20 : Protocole d'audit - Table des responsabilités*

Remarque : Le responsable du service audité est autorisé à déléguer la réalisation de ses actions au personnel de son service.

## CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M. KROUPA Thomas

L'usage des antibiotiques a connu une croissance constante, depuis la découverte et l'étude des premières molécules anti-bactériennes et leur production à l'échelle industrielle. Aujourd'hui, leur apport dans le traitement des infections n'est plus à prouver. Cet emploi ne se limite plus seulement à l'usage médical humain, il intervient aussi en santé vétérinaire ainsi que dans le domaine agro-alimentaire. Malheureusement, des anomalies dans les pratiques et des écarts dans l'usage des antibiotiques ont conduit à une surexposition des bactéries à ces molécules. Ces éléments représentent une des causes ayant favorisé l'émergence du phénomène de résistance. L'antibiorésistance étant un enjeu majeur de santé publique, il est à présent nécessaire d'une part de poursuivre le développement de nouvelles molécules, et d'autre part de mettre en place et maintenir les actions dont l'objectif est l'amélioration du bon usage des antibiotiques.

Ce travail de thèse s'inscrit dans la politique d'amélioration des pratiques et de conformité au Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES) du Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon.

L'analyse de la littérature menée dans le cadre de ce travail a permis d'extraire 27 sources détaillant des actions qui mettent en évidence les points suivants :

- Premièrement, l'un des éléments essentiels dans la lutte contre l'antibiorésistance est l'instauration des programmes de bon usage des antibiotiques. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit ceux-ci comme étant une stratégie de santé concernant la bonne gestion des antibactériens de manière organisationnelle ou locale à travers la mise en œuvre d'actions factuelles. Leur rôle consiste à la fois à prévenir la survenue de nouvelles souches bactériennes résistantes (voire multi-résistantes ou toto-résistantes) mais aussi à empêcher la progression des résistances déjà existantes. Il a été démontré à travers l'analyse de la littérature scientifique que l'implémentation des programmes de bon usage est efficace et apporte des progrès dans la lutte contre l'antibiorésistance (à la fois aux niveaux national et international). Par ailleurs, la revue de la bibliographie a souligné le fait que les actions ne doivent pas être menées de manière isolée pour conduire à des résultats significatifs.

- Deuxièmement, il a été démontré que l'intervention des différents professionnels de santé spécialisés dans le domaine permet d'améliorer le bon usage des antibiotiques et de favoriser la réduction de l'antibiorésistance. Le travail en équipe multidisciplinaire (pharmacien, infectiologue et équipe mobile d'infectiologie, médecin, etc.) augmente l'efficacité des actions déployées. Leurs expertises complémentaires permettent de traiter l'ensemble des aspects liés aux actions mises en œuvre. Cela peut être démontré, entre autres, par les interventions pharmaceutiques, la formation du personnel soignant à l'importance de la préservation des antibiotiques, la réévaluation des prescriptions (en binôme ou en réunion pluridisciplinaire) ou encore la rédaction de guides de bon usage des antibiotiques.
- Troisièmement, la formation du personnel aux différents référentiels et enjeux en lien avec ce sujet est essentielle pour faciliter l'adhésion aux recommandations d'antibiothérapie et pour obtenir un meilleur taux de participation aux programmes de bon usage des antibiotiques.
- Quatrièmement, l'évaluation des pratiques et des prescriptions constitue un moyen efficace de lutte contre l'antibiorésistance. Parmi les outils d'évaluation, l'audit est apparu être une porte d'entrée intéressante au processus d'amélioration. Son adaptabilité permet d'affiner les critères d'évaluation, au fur et à mesure de son utilisation, et de répondre aux besoins de l'établissement de santé.

Toutefois, les résultats de ce travail restent à nuancer. En effet, il est à noter, d'une part, que l'ensemble des actions déployées par les professionnels et établissements de santé n'ont pas pu être abordés. D'autre part, les actions détaillées dans les résultats de cette analyse nécessitent des travaux supplémentaires afin de caractériser au mieux leurs contributions à l'amélioration du bon usage des antibiotiques mais aussi d'optimiser leur implémentation, à l'échelle locale, au sein du Groupement Hospitalier Sud. L'une des actions à mettre en place pourrait être la création d'un programme d'audit. Cela devrait permettre d'initier le processus d'amélioration des pratiques à l'aide d'un plan d'action.

**Le Président de la thèse,**  
Nom : A DOLEANS-JORDHEIM

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **18 JUL. 2023**  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DOSSART



## **ANNEXES**


(110)

[illegible]

ANNEXE 2 : MODÈLE DE GRILLE D'AUDIT GÉNÉRALE


<div><div>HCL</div><div>HAUSPICES CIVILS DE LYON</div></div>																		
Date hospitalisation/ passage aux urgences	IPP	Âge	Sexe	Poids (kg)	Clairance / DFG (mL.min-1)	Motif hospitalisation	Traitement(s) en cours (lister les molécules)	Adaptation(s) nécessaire(s)	Antibiotique(s)	DCI	Posologie et durée	Indication	Date instauration du traitement antibiotique	Réévaluation 48h	Réévaluation 72h	Date d'arrêt du traitement antibiotique	Voie d'administration	Conformité du dossier

### ANNEXE 3 : PROPOSITION DE MISE EN PLACE DE QUESTIONNAIRE D'AUDIT

	<b>Proposition de questionnaire d'audit ou d'évaluation des pratiques professionnelles</b> <b>(1 questionnaire par dossier patient)</b>
Numéro de l'audit	Numéro de l'audit suivant la codification des documents en vigueur dans l'établissement de santé.
Date de l'audit	Date de réalisation de l'audit. Cette dernière peut être un jour donné ou une période. Si l'audit se déroule sur plusieurs tours, il faut indiquer les dates des différents tours.
Objectif(s) de l'audit	Cette section du questionnaire doit décrire le(s) objectif(s) de l'audit. Cela peut être l'évaluation d'une pratique (prescription par exemple) ou l'observation d'un processus.
Référentiel utilisé pour l'audit	Cette partie décrit le(s) référentiel(s) utilisé(s) au(x)quel(s) sera / seront comparés les éléments audités pour vérifier leur conformité.
Provenance des données utilisées	Il peut s'agir, par exemple, des dossiers patients informatisés, ou du logiciel de prescriptions informatisées.
Liste des auditeurs	Indiquons les personnes ayant le rôle d'auditeur ainsi que leur fonction.
Liste des personnes et services audités	Il faut indiquer les personnes et services audités ainsi que leur fonction.

Numéro IPP	Numéro du dossier patient.			
Antibiotique(s) prescrit(s)	Liste des antibiotiques prescrits au patient correspondant au numéro IPP cité ci-dessus.			
Critères d'évaluation	Oui	Non	N/A	Commentaires
Liste des critères	Ajout de lignes aux questionnaires pour chacun des critères évalués comme décrit ci-dessous :			
Critère n	Titre du critère n			
Question n.1 : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n 2 : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[...]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Critère n+x	Titre du critère n+x			

**ANNEXE 4 : EXEMPLE DE MISE EN PLACE DU QUESTIONNAIRE D'AUDIT PROPOSE EN  
ANNEXE 3**

	<b>Questionnaire d'audit ou d'évaluation des pratiques professionnelles</b>
Numéro de l'audit	Audit N° : ATB-YYYY-XX <span style="float: right;">Questionnaire N° : _ _ _</span>
Date de l'audit	Date de réalisation de l'audit. Cette dernière peut être un jour donné ou une période. Si l'audit se déroule sur plusieurs tours, il faut indiquer les dates des différents tours.
Objectif(s) de l'audit	Évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques pour le [insérer le nom du/des service(s) concerné(s) par l'audit].
Référentiel(s) utilisé(s) pour l'audit	SPILF. ePOPI. Autres référentiels approuvés par la COMEDIMS et/ou CAI.
Provenance des données utilisées	Dossier Patient Informatisé (au minimum 30 dossiers patients). Easily, ou un autre logiciel de prescription (Exemple : CCA® pour les soins critiques).
Liste des auditeurs (Nom et fonction)	
Liste des personnes et services audités	Service(s) audité(s) :  Personnes impliquées :

Numéro IPP (Numéro de dossier patient)				
Sexe du patient	M : <input type="checkbox"/>		F : <input type="checkbox"/>	
Antibiotique(s) prescrit(s) : <u>Nom de la Molécule (DCI) + date de prescription</u>	- Antibiotique 1 : - Antibiotique 2 : - Antibiotique 3 :			
Type de prescription ( <i>Rayer la mention inutile</i> )	- Probabiliste - Curative			
<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>N/A</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Critère 1</b>	<b>Choix de(s) l'antibiotique</b>			
Question n°1 : L'indication est-elle cohérente avec le site infectieux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°2 : L'antibiothérapie initiale est-elle justifiée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°3 : L'antibiothérapie initiale correspond-elle aux référentiels ou protocoles en application dans le service audité ou l'établissement de santé ? ( <i>Durée de prescription, association médicamenteuse, molécule employée, etc.</i> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°4 : L'avis ou les recommandations d'un infectiologue ont-ils été recueillis pour cette antibiothérapie ? ( <i>Si oui, préciser en commentaire si cela est bien appliqué</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°5 : L'antibiothérapie est-elle adaptée au traitement avant hospitalisation du patient ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°6 : Les informations concernant le prescripteur sont-elles disponibles ? ( <i>À préciser</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Junior <input type="checkbox"/> Senior

Question n°7 : Des examens microbiologiques ont-ils été demandés ? ( <i>ECBU avec BU préalable, ECBU, antibiogramme, dosage CRP et PCT, etc.</i> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Préciser quel examen a été demandé :
Question n°8 : Si les résultats des examens microbiologiques sont connus, sont-ils tracés dans le dossier patient et ont-ils donnés lieu à une adaptation de l'antibiothérapie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°9 : En cas de réévaluation de la pertinence de l'antibiothérapie.				
Question n°9.1 : Celle-ci est réalisée dans les 24 à 72 heures après la prescription initiale ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°9.2 : Celle-ci est réalisée au bout de 7 jours de traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°9.3 : Celle-ci évalue-t-elle l'efficacité du traitement ? ( <i>Si oui, inscrire en commentaire les éléments démontrant la présence ou l'absence d'efficacité</i> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Critère 2</b>	<b>Posologie</b>			
Question n°1 : La posologie est-elle adaptée aux recommandations ? ( <i>Y compris rythme d'administration</i> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n 2 : La posologie est-elle adaptée aux données biologiques et physiologique du patient ? ( <i>État de la fonction rénale, poids, âge, allergie, etc.</i> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n 3 : La voie d'administration est-elle adaptée au patient ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Critère 3	Durée du traitement			
Question n°1 : La durée de l'antibiothérapie est-elle indiquée sur l'ordonnance du patient ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°2 : La durée de l'antibiothérapie est-elle justifiée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Question n°3 : La justification est-elle documentée ? ( <i>Référentiel appliqué, avis d'un référent en antibiothérapie, etc.</i> ).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

- N/A : Non Applicable
- À chaque dossier patient correspond un questionnaire par dossier patient.
- Pour le critère 1 – Question 1, 2, 3, 4, 5 et 6 : La réponse N/A n'est pas acceptée.
- La conformité pour le critère 1 – Question 9 est valide si au moins une des deux sous-questions 9.1 et 9.2 est renseignée par un « Oui ».
- La conformité de la prescription pourra être calculée soit par critère, soit de manière globale. Le pourcentage de conformité issu du premier audit servira de référence pour évaluer l'amélioration des pratiques suite à la mise en place d'actions.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Assurance Maladie. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2022 (série labellisée) [Internet]. 2023 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
2. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* janv 2019;19(1):56-66.
4. OMEDIT ARA. Nouveau CAQES 2022-2024 [Internet]. 2023 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/nouveau-caques-2022-2024-0>
5. VIDAL. VIDAL. [cité 2 avr 2023]. Qu'est-ce qu'un antibiotique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>
6. e-Bug [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://e-bug.eu/>
7. Santé.fr [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2020]. Antibio'Malin - Les antibiotiques : soyons malins, utilisons-les mieux. Disponible sur: <https://sante.fr/antibiomalin>
8. Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments. 2e édition. De Boeck Supérieur; 2018. 208 p. (Prépa-Pharma).
9. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. ePOPI [Internet]. 2023 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.epopi.fr/>
10. VIDAL. ADIAZINE [Internet]. 2023 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/adiazine-149.html>
11. Commission de la Transparence. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 30 mai 2018 [Internet]. HAS - Haute Autorité de Santé; 2018 mai [cité 4 avr 2023] p. 5. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16850\\_PEDIAZOLE\\_RI\\_AVIS1\\_CT16850.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16850_PEDIAZOLE_RI_AVIS1_CT16850.pdf)
12. VIDAL. VIDAL. 2023 [cité 4 avr 2023]. VIDAL, la base de référence sur les médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>

13. VIDAL. VIDAL. 2022 [cité 4 avr 2023]. Les familles d'antibiotiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles.html>
14. VIDAL. VIDAL. 2013 [cité 4 avr 2023]. Céfazoline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cefazoline-856.html>
15. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. 2023 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
16. e-POPI - Maladies Infectieuses et Tropicales. Doripénem [Internet]. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=673&cat\\_id=359&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866](https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=673&cat_id=359&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866)
17. VIDAL. VIDAL. 2014 [cité 29 avr 2023]. Doripénem. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/liee/search>
18. VIDAL. VIDAL. 2019 [cité 5 avr 2023]. APURONE. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/apurone-588.html>
19. VIDAL. VIDAL. 2018 [cité 5 avr 2023]. Cystite : déremboursement d'APURONE comprimé (fluméquine) au 30 mars 2018. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22619-cystite-deremboursement-d-apurone-comprime-flumequine-au-30-mars-2018.html>
20. Haute Autorité de Santé. Avis - Commission de la Transparence 20 juillet 2016 [Internet]. 2016 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14759\\_APURONE\\_PIS\\_REEV\\_Avis1\\_CT14759.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14759_APURONE_PIS_REEV_Avis1_CT14759.pdf)
21. Arrêté du 12 mars 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale - texte n°34 [Internet]. SSAS1805083A mars 15, 2018 p. 165. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036708758>
22. Muller A. Bon usage des antibiotiques: résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé [Thèse de Doctorat]. [France]: Université Bourgogne Franche-Comté; 2017.
23. Antibiorésistance - Tous les acteurs mobilisés [Internet]. Santé Publique France; 2019 [cité 26 avr 2020] p. 25. Disponible sur: [/presse/2019/antibiorésistance-tous-les-acteurs-mobilises](#)
24. Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

25. Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
26. OMS. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. OMS; 2016 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763>
27. Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021 [Internet]. Santé Publique France; 2022 nov [cité 4 avr 2023] p. 8. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/consommation-d-antibiotiques-et-prevention-de-l-antibioresistance-en-france-en-2021-ou-en-sommes-nous>
28. Philippe Cavalié, Ghaya Ben Hmidene, Sylvie Maugat, Anne Berger-Carbonne. Données de surveillance : consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021 [Internet]. Santé Publique France; 2022 nov [cité 4 avr 2023] p. 20. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2011-2021>
29. Géodes - Santé publique France - [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=article&page=P005>
30. Olivier Lemenand, Sonia Thibault-Jovelin, Thomas Coeffic, Jocelyne Caillon, Gabriel Birgand, David Bouteille, et al. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissement pour personnes âgées dépendantes. Mission Primo. Résultats synthétiques, année 2021 [Internet]. Santé Publique France; 2022 nov [cité 4 avr 2023] p. 12. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-mission-primo>
31. Delphine Urban, Anne Chevance, Gérard Moulin. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2018 [Internet]. ANSES; 2018 [cité 2 avr 2023] p. 108. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2018.pdf>
32. Ordre National des Pharmaciens. Ordre National des Pharmaciens. 2021 [cité 4 avr 2023]. TROD angine à l'officine : quelles modalités à respecter ? Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/trod-angine-a-l-officine-queelles-modalites-a-respecter>
33. Arrêté du 29 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides oropharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A par les

- pharmaciens d'officine [Internet]. SSAP2120171A juin 30, 2021 p. 1. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000043715927?init=true&page=1&query=Tests+pharmacie&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000043715927?init=true&page=1&query=Tests+pharmacie&searchField=ALL&tab_selection=all)
34. VIDAL. VIDAL. 2017 [cité 6 avr 2023]. La résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html>
  35. Pascale Lesseur. Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de la résistance [Internet]. 2014 [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance/>
  36. Blanchard J. L'antibiorésistance et sa prévention dans la prise en charge des cystites simples, à risque de complication et récidivantes, chez la femme à l'officine. [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2022.
  37. ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » [Internet]. ANSM; 2013 nov [cité 2 sept 2022] p. 16. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
  38. ANSM. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015 [Internet]. ANSM; 2016 févr [cité 2 sept 2022] p. 14. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lantibioresistance>
  39. Découvrez quels sont les antibiotiques critiques [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/antibiotiques/antibiotiques-consideres-comme-critiques>
  40. Les OMEDIT [Internet]. 2018 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/les-omedit>
  41. RESOMEDIT [Internet]. 2021 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/resomedit>
  42. Article 64 - LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 [Internet]. CPAX1927098L déc 24, 2019 p. 80. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000039675414](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000039675414)
  43. ARS, Assurance Maladie, OMEDIT ARA. Guide méthodologique d'accompagnement au remplissage du volet « bon usage des médicaments, produits et prestations » du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) [Internet]. 2023 p. 74. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00469150886d16f3bc7e2>
  44. OMEDIT ARA. METHODOLOGIE DES AUDITS DU NOUVEAU CAQES RAA 2022 [Internet]. OMEDIT; 2022 p. 16. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/media/100716/download?inline>

45. Patrice Roussel, Marie-Christine Moll, René Amalberti. Guide - Amélioration des pratiques et sécurité des soins - La sécurité des patients - Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé - Des concepts à la pratique [Internet]. HAS - Haute Autorité de Santé; 2012 mars [cité 5 avr 2023] p. 220. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat\\_guide\\_gdr\\_03\\_04\\_12.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf)
46. Ministère de la Santé et des Sports. Décret n° 2010-439 du 30 avril 2010 relatif à la commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé [Internet]. SASH1007489D avr 30, 2010 p. 101. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=YXsY5uCUN4wuB50v29PUO70b44nCT\\_x74HgoJW7H6dA=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=YXsY5uCUN4wuB50v29PUO70b44nCT_x74HgoJW7H6dA=)
47. HAS. Recommandations professionnelles - Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé - Rapport complet [Internet]. HAS - Haute Autorité de Santé; 2008 avr [cité 6 avr 2023] p. 110. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon\\_usage\\_des\\_antibiotiques\\_rapport\\_complet.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_rapport_complet.pdf)
48. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux [Internet]. MESH0230262C Texte non paru au Journal Officiel. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
49. Direction des Affaires Juridiques AHPH. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux [Internet]. 2002 [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhose-2-dgssd5a-n-2002-272-du-2-mai-2002-relative-au-bon-usage-des-antibiotiques-dans-les-etablissements-de-sante-et-a-la-mise-en-place-a-titre-experimental-de-centres-de-conseil/>
50. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 4 avr 2023]. Semaine de la sécurité des patients. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/semaine-de-la-securite-des-patients/>
51. ARS. La semaine de la sécurité des patients [Internet]. 2017 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/la-semaine-de-la-securite-des-patients-1>
52. Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du programme national de sécurité des patients 2013-2017 [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 août [cité 4 avr 2023] p. 212. (évaluation). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-pour-la-securite-des-patients-pnsp/pnsp>

53. OMEDIT ARA. Semaine de la Sécurité des Patients [Internet]. 2022 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/semaine-de-la-securite-des-patients-0>
54. OMS. Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens 2020 [Internet]. 2020 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/events/detail/2020/11/18/default-calendar/world-antimicrobial-awareness-week-2020>
55. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. enseignementsup-recherche.gouv.fr. 2021 [cité 4 avr 2023]. La Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/la-semaine-mondiale-pour-un-bon-usage-des-antimicrobiens-49265>
56. JAMRAI [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Antibiotic Resistance Symbol. Disponible sur: <https://eu-jamrai.eu/antibiotic-resistance-symbol/>
57. « Les antibiotiques, ils sont précieux, utilisons-les mieux » #SSP2019 [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.iledefrance.ars.sante.fr/les-antibiotiques-ils-sont-precieux-utilisons-les-mieux-ssp2019>
58. Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/semaine-mondiale-pour-un-bon-usage-des-antibiotiques-0>
59. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2019 [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: </les-actualites/2020/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2019>
60. OCDE, Organisation Mondiale de la Santé, World Bank Group. La qualité des services de santé : Un impératif mondial en vue de la couverture santé universelle [Internet]. OECD; 2019 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/la-qualite-des-services-de-sante-un-imperatif-mondial-en-vue-de-la-couverture-sante-universelle\\_62f287af-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/la-qualite-des-services-de-sante-un-imperatif-mondial-en-vue-de-la-couverture-sante-universelle_62f287af-fr)
61. Haute Autorité de santé. Suivi d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins [Internet]. HAS - Haute Autorité de Santé; 2017 [cité 2 avr 2023] p. 3. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/suivi\\_indicateurs\\_qualite\\_fiche\\_technique\\_2013\\_01\\_31.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/suivi_indicateurs_qualite_fiche_technique_2013_01_31.pdf)
62. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Qu'est-ce qu'un indicateur de qualité et de sécurité des soins ? Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1456631/fr/qu-est-ce-qu-un-indicateur-de-qualite-et-de-securite-des-soins](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1456631/fr/qu-est-ce-qu-un-indicateur-de-qualite-et-de-securite-des-soins)
63. LOI n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. Code de la Santé Publique, SPSX9000155L juill 31, 1991.

64. Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée. Code de la Santé Publique, TASX9600043R avr 24, 1996.
65. Décret n°97-311 du 7 avril 1997 relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé instituée à l'article L. 791-1 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Code de la Santé Publique, TASP9720490D avr 7, 1997.
66. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. 1998;28(2):151-5.
67. Segouin C, Perret F. Accréditation et qualité des soins hospitaliers. Rev Haut Com Santé Publique. 2001;35:34-7.
68. Monique Dupuy, Hervé Maisonneuve, Jean-Louis Terra. L'AUDIT CLINIQUE BASES METHODOLOGIQUES DE L'EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES [Internet]. ANAES; 1999 [cité 2 avr 2023] p. 27. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit\\_clinique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique.pdf)
69. HAS. Audit clinique ciblé Evaluation des pratiques par comparaison à un référentiel [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2006 [cité 7 mai 2022] p. 4. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit\\_clinique\\_cible\\_2006\\_4pages.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_cible_2006_4pages.pdf)
70. Blasac PA. Évaluation de la prescription des anticoagulants, dans le service de médecine vasculaire de l'hôpital Saint-André de Bordeaux, à travers une démarche d'audit clinique, et les indicateurs de qualité mis en place. [Internet]. [Bordeaux]: U.F.R des Sciences Médicales – Université de Bordeaux; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01601672v1>
71. Haute Autorité de Santé. audit\_clinique\_2004\_4pages\_2009-10-30\_14-28-22\_448.pdf [Internet]. HAS - Haute Autorité de Santé; 2004 [cité 2 avr 2023] p. 4. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit\\_clinique\\_2004\\_4pages\\_2009-10-30\\_14-28-22\\_448.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_2004_4pages_2009-10-30_14-28-22_448.pdf)
72. P.Astagneau, Nadège Baffoy, G.Brücker, Danielle Farret, Patricia Feldman. Guide méthodologique - L'audit en hygiène hospitalière : du concept à la réalisation. [Internet]. 1999 [cité 12 juill 2020] p. 36. Disponible sur: <https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/Guide-audit-1999.pdf>
73. OMEDIT ARA. METHODOLOGIE DES AUDITS DU CAQES RAA 2021 [Internet]. OMEDIT; 2021 p. 20. Disponible sur: [https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/index.php/system/files/2021-12/M%C3%A9thodologie%20des%20AUDITS%20du%20CAQES\\_V5\\_D%C3%A9cembre%202021.pdf](https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/index.php/system/files/2021-12/M%C3%A9thodologie%20des%20AUDITS%20du%20CAQES_V5_D%C3%A9cembre%202021.pdf)
74. ARS, Assurance Maladie, OMEDIT ARA. Guide méthodologique d'accompagnement au remplissage de l'annexe du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des

- Soins (CAQES) relative au volet obligatoire [Internet]. 2022 p. 95. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0046915084bdf662f27e3>
75. Hôpital Lyon Sud | Hospices Civils de Lyon - HCL [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/fr/hopital-lyon-sud>
76. Feige AM. Impact de la mise en place des recommandations de bon usage sur la consommation d'antibiotiques dans deux services de réanimation du Pas-de-Calais [Thèse de Doctorat]. [Lille, France]: Université de Lille; 2019.
77. Vallance C. L'amélioration des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes Lorrains est-elle effective suite à un audit et à la diffusion d'un référentiel de bon usage en antibiothérapie ? [Thèse de Doctorat]. [Nancy, France]: Université de Lorraine; 2017.
78. Coppry M. Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : analyse des causes profondes et indicateurs [Thèse de Doctorat]. [Bordeaux, France]: Université de Bordeaux; 2020.
79. Siauve J. Bon usage des antibiotiques : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association amoxicilline – acide clavulanique au centre hospitalier d'Arras [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie Jules Verne; 2016.
80. Salmon M. Le bon usage des antibiotiques en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) : le modèle des infections urinaires [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2017.
81. Dinh A, Bouchand F, Davido B, Duran C, Deconinck L, Matt M, et al. Impact d'un programme de bon usage antibiotique aux urgences. 2017;47(4):S42-S42.
82. Delage E, Bouc-Boucher M, Courrege A, Crouzet J. Evaluation de l'impact de différentes mesures de bon usage des antibiotiques au sein d'un établissement hospitalier général. Médecine Mal Infect. 2020;50(6):S59-60.
83. Ourghanlian C, Caruba T, Facchin A, Hashemian S, Gerlinger MP, Sabatier B, et al. Amélioration de l'adéquation des antibiothérapies aux recommandations et de leur réévaluation par une action pluridisciplinaire : étude prospective dans un service de médecine interne. Rev Médecine Interne. 2020;41(1):8-13.
84. Assel A. Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiothérapie probabiliste curative au Service d'Accueil des Urgences du CHR de Mercy [Thèse de Doctorat]. [Nancy, France]: Université de Lorraine; 2016.
85. Gendron-Bulot M. Audit de pratiques concernant l'antibiothérapie des infections urinaires aux urgences du centre hospitalier de Bourg-en-Bresse [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2017.
86. Thuong L. Impact d'un e-learning sur la consommation d'antibiotiques dans un service d'urgences [Thèse de Doctorat]. [Nantes, France]: Université de Nantes; 2017.



87. Viala B. L'autosupervision dans la prescription d'une antibiothérapie : Utilisation d'un questionnaire électronique pour améliorer l'usage des antibiotiques. Exemple des carbapénèmes au CHU de Montpellier [Thèse de Doctorat]. [Montpellier, France]: Université de Montpellier; 2017.
88. Lemtiri-Florek J, Descamps A, Delvallée M, Ségard M-A, P. De Souza, Dubus M-H, et al. Audit des pratiques en antibioprophylaxie chirurgicale dans un centre hospitalier. *Pharm Hosp Clin*. 2014;49(2):89-94.
89. Parent G, Perrin S, Bichard D, Chelly J, Fagnoni-Legat C, Mockly-Postal H, et al. Impact d'un double audit des pratiques au sein d'une unité de pharmacie clinique et oncologique. *Pharm Hosp Clin*. 2014;49(1):22-8.
90. Troussat MC, Provot S, Bastides F, Meunier P. 000675 - Bon usage des antibiotiques sélectionnants : Evaluation des pratiques de prescription [Internet]. E-présentation présenté à: Hopipharm-2018; 2018 [cité 20 févr 2023]; Bordeaux. Disponible sur: <http://mediatheque.synprefh.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=44727&channel=23854>
91. Jourdan P. Mise en place et résultats d'une action visant à améliorer la pertinence des prescriptions d'amoxicilline acide clavulanique per os au CHU de Dijon [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Université de Lorraine; 2019.
92. M.Delannoy, N.Agrinier, A.Charmillon, J.Dellamonica, N.Degand, M.Leone, et al. Application de programmes de bon usage des antibiotiques dans les services de réanimation français en 2018 : enquête nationale multicentrique. *Médecine Mal Infect*. 2019;49(4, Supplément):62.
93. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback : effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Libr*. 2012;(6):1-221.
94. H.Sakly, F.Rebaia, K.Ben Jeddou. Antibiothérapie en milieu hospitalier : évaluation des prescriptions d'antibiotiques et détermination des facteurs influençant la pertinence. *Ann Pharm Fr*. 2022;80(4):478-85.
95. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):963-72.
96. Cunha CB. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):797-803.
97. Komatsu T, Inagaki R, Azuma S, Mochida S, Sato Y, Seto Y, et al. Evaluation of a carbapenem antimicrobial stewardship program and clinical outcomes in a Japanese hospital. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2022;28(7):884-9.
98. Mendelson M, Morris A.M, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2019;26(4):447-53.

99. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):948-52.
100. Perozziello A. Efficacité et coût-efficacité des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital [Thèse de Doctorat]. [Paris, France]: Université de Paris; 2019.
101. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):338-45.
102. OMS. Programmes pour le bon usage des antimicrobiens dans les établissements de santé dans les pays à revenu intermédiaire, tranche inférieure. Une boîte à outils pratique de l'OMS [Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit]. [Internet]. 2020 [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332624/9789240003071-fre.pdf>
103. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
104. GPIP [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://gpip.sfpediatricie.com/>
105. OMEDIT Auvergnés-Rhône-Alpes. Infectiologie [Internet]. 2023 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/infectiologie-1>
106. Réseau Cclin-Arlin. CPias - Réseau national de prévention des infections associées aux soins [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cpias.fr/ES.html>
107. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.eucast.org/>
108. CRATB - Centre Régional Antibiothérapie Auvergne-Rhône-Alpes [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://cratb-aura.fr/>
109. ANAES. Réussir un audit clinique et son plan d'amélioration - Protocole de l'audit clinique [Internet]. Service évaluation des pratiques; 2003 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2019/03/Guide-Audit-clinique-Protocole.pdf>
110. OMEDIT Auvergnés-Rhône-Alpes. R6-2.1 Grille synthèse audit médicament ATB [Internet]. 2023 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/nouveau-caques-2022-2024-0>

## *Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,*



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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date :*

*Signatures de l'étudiant et du Président du jury*



« L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs. »

« L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes. »

**KROUPA Thomas**

**Bon usage et bonne pratique de prescription :**

**Etude bibliographique des actions menées pour favoriser le bon usage des antibiotiques.  
L'audit, un outil au service de l'amélioration des pratiques.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 152 p.

## **RESUME**

L'utilisation croissante et diversifiée des antibiotiques est responsable de la surexposition des bactéries et du développement du phénomène d'antibiorésistance. Ce dernier est vecteur d'enjeux à la fois de santé publique et économique importants. Dans ce contexte, les établissements et les professionnels de santé sont en première ligne pour prévenir l'accentuation de l'antibiorésistance, voire d'œuvrer à son recul.

Cette lutte s'organise autour de différents référentiels proposés par les autorités de santé (OMS, ANSM, HAS). Ils servent de support aux acteurs de santé dans l'instauration d'actions promouvant le bon usage des antibiotiques (BUA) et permettent de mettre en avant les améliorations qui en résultent.

Notre travail a été réalisé en trois étapes. Dans un premier temps, un rappel général, concernant les antibiotiques et leurs enjeux, nous a permis de réaliser un état des lieux de la situation en France. Dans un second temps, une étude de la bibliographie a été mise en place afin d'étudier les différentes actions menées pour favoriser le BUA à l'échelle nationale puis internationale. Enfin, un outil, l'audit, a été sélectionné pour être déployé au sein du Groupement Hospitalier Sud. Il doit permettre d'initier un process d'amélioration des pratiques.

## **MOTS CLES**

Antibiotiques  
Audit  
Prescription  
Bon usage

## **JURY**

Dr. DOLEANS-JORDHEIM Anne, MCU-PH-HDR

Dr. PARAT Stéphanie, Pharmacien PH

Dr. RANCHON Florence, MCU-PH

Pr. FRIGGERI Arnaud, PU-PH

## **DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 31 Août 2023

## **CONTACT**

[kroupa.thomaspro@gmail.com](mailto:kroupa.thomaspro@gmail.com)

mail de la directrice de thèse : [stephanie.parat@chu-lyon.fr](mailto:stephanie.parat@chu-lyon.fr)