



BU bibliothèque Lyon 1

<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>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2014

par

Mlle LE GARO Chloé

Née le 16 août 1990

Au Mans (72)

**LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER : EVALUATION DE LA
REEVALUATION DES ANTIBIOTIQUES AU SEIN DU CENTRE REGIONAL LEON BERARD (LYON)**

JURY

M. TOD Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pharmacien

M. LATOUR Jean-François, Praticien Hospitalier, Pharmacien

Mme FUHRMANN Christine, Praticien Hospitalier, Médecin Biologiste

Mme PHILIP Irène, Praticien Hospitalier, Directeur Qualité du Centre Léon Bérard

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologique Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Mme Anne-Marie SCHOT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directrice : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGINOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS

Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Madame Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

BIOPHYSIQUE

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU)

ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH)

PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)

Madame Corinne FEUTRIER (MCU PAST)

Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)

Madame Emilie FROBERT (AHU)

Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (MCU – HDR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (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 Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

Assistant hospitalo-universitaire sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Emilie BLOND

Madame Florence RANCHON

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section

Monsieur Benoit BESTGEN 85^{ème} section

Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Madame Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

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

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur TOD,

je vous remercie d'avoir repris le flambeau et de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous suis reconnaissante pour avoir modifié votre emploi du temps pour moi.

Monsieur LATOUR,

je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir poussée quand je n'arrivais plus à avancer. Merci pour cette année formatrice de 5AHU au sein du Centre Léon Bérard.

Madame FUHRMANN,

je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour juger mon travail et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Madame PHILIP,

je vous remercie d'avoir porté de l'intérêt à mon travail et pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans sa rédaction.

REMERCIEMENTS

A ma fidèle amie de pharmacie

JULIE, Merci pour ces 5 années en ta compagnie, entre journées BU, après-midi course à pied et soirées arrosées, maintenant à Nice, tu vas me manquer. Tes conseils m'ont beaucoup aidée.

A mes copines de 5AHU

ANNE-LAURE, BICH, LUCIE, MARINE et VALERIE, l'année est vite passée avec les pauses café-potins.

A mes amis d'hier, d'aujourd'hui et j'espère de demain,

ALEXIANE et ses virées en twiny la musique à fond, PAULINE et son « MAmaan, fait quelque chose », CHARLOTTE et le silence qu'il se ferait sur terre si elle arrêtait de parler, FRED et ses Schoko-bons®, DAVID et ses devoirs que je lui apportais quand il était malade, JORDAN et son initiation à Call of Duty, BENOIT qui a du faire plus de pages dans son mémoire que moi dans ma thèse, CAMILLE l'ingénieure avec son cerveau qui se déconnecte, BERENICE et son scooter, MELO et nos bains de boue...

Merci pour tous ces moments, de nombreux sont encore à écrire.

L'ordre d'apparition dans ce texte ne reflète aucunement un ordre de préférence et si j'ai oublié quelqu'un, qu'il se manifeste, j'essaierai de me faire pardonner.

Spécial remerciement :

à PAULINE pour avoir lu ma thèse et mis des « s », « e », « ^ » partout où il en manquait.

à DAVID pour avoir lu ma thèse et mis des « s », « - », « é » partout où Pauline n'avait pas vu qu'il en manquait et pour toutes tes remarques constructives.

REMERCIEMENTS

A ma FAMILLE,

Les COULIBALY, les LE GARO, les LOUF, les TANNE, les RICHARD, les PAVARD.

A mon PERE,

Parce que tu es toujours là quand on a besoin de toi et que tu arrives à être optimiste quand on a des soucis, et pour tous les petits plats que tu me prépares quand je ne travaille pas.

A ma MERE,

Parce que je suis ton « mini-moi » et que j'aime faire des sorties culturelles avec toi, j'ai hâte qu'on aille voir ensemble le prochain film conseillé par France Inter, de Hirokazu Koreeda en VO japonaise.

A ma SŒUR,

Pour tous les moments de complicité que nous avons quand les parents ne sont pas là, en particulier les repas du jeudi midi.

A tous LES AUTRES,

Qui m'ont permis de devenir qui je suis et d'arriver jusque là, MERCI...

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION.....	19
1. Bon usage des antibiotiques : leur prescription et leur réévaluation..	21
1.1. Enjeux du bon usage des antibiotiques	21
1.1.1. Etat des lieux	21
1.1.1.1. Un arsenal thérapeutique réduit	21
1.1.1.2. Consommation des antibiotiques en France	23
1.1.1.2.1. La France, un pays gros consommateur	23
1.1.1.2.2. La consommation des antibiotiques à l'hôpital	23
1.1.1.3. Mécanismes de résistance	24
1.1.1.3.1. La résistance innée.....	24
1.1.1.3.2. La résistance acquise	25
1.1.1.3.3. Mécanismes biochimiques de la résistance acquise	26
1.1.1.3.3.1. Diminution de la concentration intracellulaire	26
1.1.1.3.3.2. Modification de la structure de la cible.....	26
1.1.1.3.3.3. Inactivation enzymatique	27
1.1.1.3.4. Profil de résistance	28
1.1.1.4. Infections nosocomiales et état des résistances	28
1.1.1.4.1. Suivi des résistances	29
1.1.1.4.1.1. <i>Escherichia coli</i>	29
1.1.1.4.1.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	30
1.1.1.4.1.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31
1.1.1.4.1.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31
1.1.2. Enjeux sociaux et économiques	33
1.1.3. Enjeux pour la santé du patient.....	33
1.2. La prescription.....	34
1.2.1. Recommandations.....	36
1.2.2. Aide à la prescription	36
1.2.3. Antibiotiques « critiques ».....	37
1.2.4. Les acteurs de la prescription.....	38
1.2.4.1. Le prescripteur	38
1.2.4.2. Le service de pharmacie.....	39
1.2.4.3. Le laboratoire de microbiologie.....	39
1.2.4.4. Le référent antibiotique	40

1.2.4.5. La Commission Anti-Infectieux	40
1.3. La réévaluation des antibiotiques	41
1.3.1. Qu'est ce que la réévaluation ?	41
1.3.2. Pourquoi réévaluer ?	41
1.3.3. Comment réévaluer ?	42
1.4. Promotion du bon usage des antibiotiques	43
1.4.1. Certification des établissements	43
1.4.2. Indicateur composite de bon usage des antibiotiques.....	45
1.4.2.1. ICATB	45
1.4.2.2. ICATB 2	48
1.4.3. Accord cadre relatif au bon usage des antibiotiques	50
1.4.4. Contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations...	51
1.5. Conclusion	52
2. Evaluation de la réévaluation des antibiotiques au Centre Léon Bérard	53
2.1. Présentation du Centre Léon Bérard	53
2.1.1. Le contexte	53
2.1.2. La prescription des antibiotiques au Centre Léon Bérard	54
2.2. Objectifs	55
2.2.1. Objectifs principaux	55
2.2.2. Objectifs secondaires	56
2.3. Matériels et méthodes	56
2.3.1. Type d'étude	57
2.3.2. Période d'évaluation	57
2.3.3. Population étudiée	57
2.3.3.1. Critères d'inclusion.....	57
2.3.3.2. Critères d'exclusion.....	57
2.3.4. Paramètres d'évaluation	58
2.3.5. Relevés de données	58
2.4. Résultats.....	60
2.4.1. Généralités	60
2.4.2. Réévaluation à 72h.....	60
2.4.3. Décision du prescripteur suite à la réévaluation.....	63
2.4.4. Arrêt programmé de la prescription	64
2.4.5. Utilisation des protocoles et association d'antibiotiques.....	64
2.4.6. Antibiotiques prescrits et durées de traitement	65
2.5. Analyse et discussion	66

2.6. Conclusion	68
Annexes.....	69
Références bibliographiques	74

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

<u>Figure 1 : Analyse de la prescription antibiotique (20)</u>	35
<u>Figure 2 : Séquence d'antibiotique en attente de réévaluation</u>	54
<u>Figure 3 : Séquences d'antibiotiques réévaluées</u>	54
<u>Figure 4 : Icône signalant la présence d'une ligne de prescription en attente de réévaluation</u>	54

TABLEAUX

<u>Tableau 1 : Substances antibiotiques disponibles en France de 2000 à 2013 (Source : ANSM)</u>	22
<u>Tableau 2 : Pourcentage annuel (%) de souches intermédiaires (I) et résistantes (R) identifiées de 2003 à 2012 en France (Source : ECDC)</u>	32
<u>Tableau 3 : Pondération des items d'ICATB par fonctions et sous fonctions (40)</u>	46
<u>Tableau 4 : Limites de classe en fonction de la catégorie de l'établissement</u> ...	47
<u>Tableau 5 : Pondération des items d'ICATB2 par fonctions et sous fonctions</u> ..	50
<u>Tableau 6 : Méthode de remplissage du tableau de données</u>	59
<u>Tableau 7 : Réévaluation des antibiotiques dans les services de médecine, d'hématologie et de curiethérapie du Centre Léon Bérard</u>	60
<u>Tableau 8 : Réévaluation des antibiotiques dans chaque service de l'étude</u>	61
<u>Tableau 9 : Décision du prescripteur suite à la réévaluation de l'antibiothérapie</u>	63
<u>Tableau 10 : Proportion de prescription avec un arrêt prévu de l'antibiotique avant la réévaluation</u>	64
<u>Tableau 11: Durée moyenne, nombre de prescriptions d'une durée supérieure à 7j et nombre de prescriptions pour chaque antibiotique utilisé au Centre Léon Bérard au cours de la période d'évaluation</u>	66

GRAPHIQUES

<u>Graphique 1 : Délai de réévaluation des antibiotiques (en jours)</u>	62
<u>Graphique 2: Délai de réévaluation des antibiotiques (en jours) et décision du prescripteur suite à la réévaluation.</u>	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARH	Agence Régionale d'Hospitalisation
ARN	Acide Ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
BHR	Bactérie Hautement Résistante
BLSE	Bêta-lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie Multi Résistante
C3G	Céphalosporines de troisième génération
CAI	Commission Anti-Infectieux
CBU	Contrat de Bon Usage
CCLIN	Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLB	Centre Léon Bérard
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME	Commission Médicale d'Etablissement
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNRP	Centre National de Référence des Pneumocoques
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
DDJ	Dose Définie Journalière
DPI	Dossier Patient Informatisé
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control

ESPIC	Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif
ETP	Equivalent Temps Plein
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
ICATB	Indicateur Composite des Antibiotiques
IHOP	Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
IN	Infection Nosocomiale
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IQSS	Indicateur de Qualité et de Sécurité des Soins
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
T2A	Tarifcation à l'Activité
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline
UE	Union Européenne
UGEI	Unité de Gestion des Entrées Imprévues

INTRODUCTION

Alexander Fleming reçut le Prix Nobel de médecine pour sa découverte de la Pénicilline en 1928. Lors de son discours, en 1945, il alerta sur le risque de création de résistance à cette nouvelle molécule chez les bactéries sensibles et le danger pour les patients en cas de mauvaise utilisation, notamment par la prise d'une dose insuffisante (1). Les premières bactéries résistantes à la pénicilline sont apparues quatre ans après la mise en production massive de cette nouvelle molécule. Cependant, ce phénomène de résistance des bactéries a été considéré comme une curiosité scientifique avant de devenir un véritable problème de santé publique. En 1970, le problème de la résistance aux antimicrobiens a été clairement identifié. En 1984, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attira l'attention des états sur l'utilisation prudente des médicaments dont les antibiotiques (2). Jusqu'en 1987, de nombreuses classes d'antibiotiques ont été découvertes, laissant penser qu'il existerait toujours un moyen de lutter contre les infections, malgré l'existence de résistance. Cependant, depuis, il n'y a eu aucune découverte dans ce domaine alors que les bactéries résistantes deviennent des bactéries multi-résistantes (BMR) voire hautement résistantes (BHR).

La sélection de souches bactériennes résistantes est inévitable, il s'agit du premier effet indésirable des antibiotiques, cependant cette sélection a été amplifiée par l'utilisation irrationnelle de ces « médicaments miracles » en France, en Europe et dans le monde.

Cette sélection peut se faire par l'utilisation exagérée des antibiotiques, notamment pour traiter des infections mineures ou non bactériennes, par une utilisation abusive, due à un faux diagnostic, à un manque d'informations sur d'autres traitements plus appropriés, par une utilisation insuffisante, avec une posologie ou une durée de traitement trop faible, ou bien, tout simplement par la non observance du patient (2).

La résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique internationale. L'ouverture des frontières et les échanges entre pays favorisent l'expansion de ces bactéries nouvelles générations au risque de ne trouver que

ces souches dans l'environnement, les communautés et les établissements de santé.

« No action today, no cure tomorrow » (3)

« Agir aujourd'hui pour pouvoir soigner demain »

Nous verrons dans une première partie le bon usage des antibiotiques avec les enjeux sociaux, économiques et environnementaux liés à leur utilisation ainsi que les moyens mis en œuvre pour valoriser cet usage rationnel. Dans une seconde partie nous verrons les résultats d'une étude menée au Centre Léon Bérard sur la réévaluation des antibiothérapies dans les services.

1. Bon usage des antibiotiques : leur prescription et leur réévaluation

1.1. Enjeux du bon usage des antibiotiques

1.1.1. Etat des lieux

1.1.1.1. Un arsenal thérapeutique réduit

Entre 2000 et 2013, 31 arrêts de commercialisation de substances antibiotiques sont survenus en France pour 10 nouvelles molécules mises sur le marché (4).

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis :	Arrêt de commercialisation en France en :
Linézolide	Autres antibactériens	2001	
Déméclocycline	Tétracycline	2002	
Méropénem	Carbapénems	2002	
Télithromycine	Macrolides	2002	
Moxifloxacine	Fluoroquinolones	2002	
Ertapénem	Carbapénems	2004	
Tigécycline	Tétracycline	2006	
Daptomycine	Autres antibactériens	2007	
Doripénem	Carbapénems	2009	
Ceftaroline fosamil	Autres céphalosporines et pénemes	2013	
Amphotéricine B/Tétracycline	Tétracycline		2000
Oxytétracycline en association	Tétracycline		2000
Sulfadiazine et triméthoprime	Associations de sulfamides et de triméthoprime		2000
Xibornol	Autres antibactériens		2000
Tétracycline	Tétracycline		2001
Sulbactam	Inhibiteurs de bêta-lactamase		2001
Céfopérazone	Céphalosporines		2001
Dibécacine	Autres aminosides		2001
Sparfloxacine	Fluoroquinolones		2001
Rosoxacine	Autres quinolones		2001
Oxytétracycline	Tétracycline		2002
Ceftizoxime	Céphalosporine		2002
Céfotétan	Céphalosporine		2004

Triméthopriime	Triméthopriime et dérivés		2004
Clofoctol	Autres antibactériens		2004
Isépamicine	Autres aminosides		2005
Nalidixique acide	Autres quinolones		2005
Bacampicilline	Pénicillines à large spectre		2006
Nitroxoline	Autres antibactériens		2006
Pivampicilline	Pénicillines à large spectre		2007
Céfapirine	Céphalosporine		2007
Céfalotine	Céphalosporine		2008
Cefsulodine	Céphalosporine		2008
Bénéthamine pénicilline	Pénicillines à large spectre		2008
Mezlocilline	Pénicillines à large spectre		2009
Dirithromycine	Macrolides		2009
Déméclocycline	Tétracycline		2010
Cefpirome base	Céphalosporine		2010
Quinupristine/dalfopristine	Stepogramine		2011
Streptomycine	Aminoside		2012
Cefatrizine	Céphalosporine		2012

Tableau 1 : Substances antibiotiques disponibles en France de 2000 à 2013 (Source : ANSM)

Le contexte économique actuel, la pression exercée pour diminuer l'utilisation des antibiotiques, la difficulté et le coût de développement de nouvelles molécules efficaces rendent frileuses les industries pharmaceutiques pour investir dans ce domaine. Les moyens thérapeutiques deviennent limités avec la suppression d'anciens antibiotiques et peu de nouveaux en développement. L'accumulation des facteurs de résistances ainsi que le nombre limité de molécules disponibles laissent craindre des difficultés croissantes pour la prise en charge des infections, allant jusqu'à l'absence de solutions pour un certain nombre de patients.

1.1.1.2. Consommation des antibiotiques en France

Le Plan national 2011-2016, cible pour la première fois un objectif chiffré pour la réduction de la consommation des antibiotiques. L'objectif est d'atteindre en 5 ans, une diminution de 25% (5).

1.1.1.2.1. La France, un pays gros consommateur

La France n'est plus le premier pays consommateur d'antibiotiques en Europe, comme c'était le cas en 2000, montrant que les actions menées pour diminuer et améliorer l'utilisation des antibiotiques, aussi bien en ville qu'à l'hôpital, ont porté leurs fruits (4). La France en est actuellement à son troisième plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005, 2007-2010 et 2011-2016), il s'inscrit dans la stratégie globale de l'OMS pour l'endiguement de la résistance aux antimicrobiens (5). L'OMS appelait chaque état et chaque acteur de santé à prendre conscience du problème afin qu'ensemble, nous puissions agir pour le résoudre car aucun pays aussi efficace qu'il soit en matière de lutte pour les résistances n'est à l'abri (6).

Cependant les résultats restent à améliorer : en 2012, la France se situait au quatrième rang des consommateurs européens. Entre 2000 et 2013, la consommation en ville et à l'hôpital a diminué de 10,7% mais une nouvelle tendance à la hausse apparaît depuis 2010 (4).

1.1.1.2.2. La consommation des antibiotiques à l'hôpital

La consommation d'antibiotiques à l'hôpital, en valeur absolue, est moins élevée qu'en ville, néanmoins, l'exposition à l'hôpital est plus importante. Environ 4 patients hospitalisés sur 10 reçoivent, un jour donné, une dose d'antibiotique (4).

En Avril 2014, le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) a publié les résultats de 2012 sur la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements de

santé (7). Cette consommation varie en fonction du type d'établissement de santé et de son secteur d'activité. Ainsi, en 2012, la consommation la plus élevée est observée au sein des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et des hôpitaux d'instruction de l'armée, la plus faible étant pour les établissements spécialisés en psychiatrie.

La consommation en 2012, tous établissements confondus, est comparable à celle de 2011 après avoir augmenté entre 2008 et 2011 de 7,2%.

Les cinq antibiotiques représentant la moitié des molécules prescrites sont : l'amoxicilline/acide clavulanique, la ceftriaxone, l'ofloxacine, l'amoxicilline et le métronidazole. Depuis 2006 de très nettes augmentations de consommations sont observables pour la ceftriaxone (+82,7%), le métronidazole (+31,0%), la piperacilline/tazobactam (+96,7%), la vancomycine (+28,5%), l'imipénem (+37%). La consommation de lévofloxacine est en augmentation (+62,9%) mais la consommation globale des fluoroquinolones est en baisse (-13,0%) (8).

1.1.1.3. Mécanismes de résistance

La bactérie est un organisme vivant unicellulaire, procaryote, de morphologie variable (cocci, bacille ou autre). Elle est composée d'une paroi bactérienne rigide dont la composition diffère d'une espèce à une autre (bactérie à Gram positif ou à Gram négatif), et d'une membrane cytoplasmique. Dans le cytoplasme se trouve de l'acide ribonucléique (ARN) soluble, les ribosomes, le chromosome bactérien (le plus souvent unique) contenu dans un nucléoïde, et parfois de l'acide désoxyribonucléique (ADN) extra-chromosomique (plasmides et transposons).

Les antibiotiques ne créent pas de résistance chez les bactéries mais sélectionnent les souches devenues insensibles.

1.1.1.3.1. La résistance innée

La résistance bactérienne peut être naturelle, c'est à dire, propre à une espèce bactérienne. Ce caractère de résistance est présent dans son chromosome bactérien, il est constant et stable, transmis uniquement de manière héréditaire.

La résistance innée est prise en compte dans la définition du spectre d'un antibiotique.

1.1.1.3.2. La résistance acquise

Si la résistance n'est pas naturelle, elle peut être acquise. Cette résistance fait suite à une modification du matériel génétique de la bactérie soit au niveau chromosomique via des mutations soit au niveau extra-chromosomique par l'acquisition de gènes de résistance via les plasmides ou les transposons.

La résistance chromosomique, acquise par mutation, est permanente et transmise de manière héréditaire comme la résistance innée, mais elle fragilise la bactérie. En effet, la mutation peut survenir n'importe où sur l'ADN bactérien et modifier la bactérie dans son métabolisme (perte ou modification d'une protéine structurale ou enzymatique). Le plus souvent, les bactéries présentant une résistance chromosomique sont sélectionnées en présence d'antibiotique mais ne survivent pas dans un environnement normal.

Les plasmides, au contraire, ne sont pas indispensables au bon fonctionnement du métabolisme bactérien. Ils sont porteurs de caractères de fertilité, de résistance aux antibiotiques, d'autres caractères métaboliques et se multiplient de façon indépendante au sein de la bactérie. Les plasmides peuvent se disséminer dans la population bactérienne par conjugaison ou transduction, sans distinction de genre ou d'espèce, apportant un caractère de résistance à la souche bactérienne qui l'héberge. La résistance plasmidique est instable, la bactérie peut perdre son plasmide, elle perd alors les caractères portés par le plasmide, cette perte est définitive.

Un plasmide peut acquérir de l'ADN extra-chromosomique. Il s'agit de gènes « sauteurs », appelés transposons, qui se propagent et s'insèrent dans le génome bactérien ce qui confère à la souche bactérienne de nouveaux caractères. On parle d' « épidémie de gènes ».

La résistance plasmidique représente 80% des résistances acquises (9).

1.1.1.3.3. Mécanismes biochimiques de la résistance acquise

La modification du matériel génétique (chromosomique ou extra-chromosomique) entraîne des modifications biochimiques chez la bactérie, lui permettant de résister par différents moyens. La résistance aux antibiotiques repose sur trois grands mécanismes : la diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique, la modification de la cible de l'antibiotique, la modification de l'antibiotique lui-même (10).

1.1.1.3.3.1. Diminution de la concentration intracellulaire

Les bactéries à Gram négatif présentent dans leur membrane externe, des protéines spécifiques transmembranaires appelées porines. Ces porines sont de petits canaux permettant le passage de molécules de l'extérieur vers l'intérieur de la bactérie. Elles sont la porte d'entrée principale d'antibiotiques comme les fluoroquinolones et les bêta-lactamines. La modification de la structure des porines, ou la diminution de leur synthèse, limite l'entrée de l'antibiotique dans la cellule (11).

La concentration intracellulaire en antibiotique peut être diminuée par un autre mécanisme, celui de l'efflux actif. Les pompes à efflux sont des transporteurs présents dans la membrane cytoplasmique de la bactérie. Ces protéines spécifiques sont capables de rejeter vers l'extérieur la molécule antibiotique avant qu'elle n'atteigne sa cible (12).

La concentration intracellulaire en antibiotique devient insuffisante pour produire un effet néfaste sur la bactérie.

1.1.1.3.3.2. Modification de la structure de la cible

Chaque antibiotique agit sur une cible spécifique. Il se lie à cette cible et bloque son fonctionnement. La modification d'affinité de la cible envers l'antibiotique entraîne une diminution de la liaison entre la protéine cible et la molécule antibiotique, l'antibiotique sera alors moins efficace.

La résistance bactérienne peut se faire aussi par l'augmentation de la synthèse de la cible ou encore, la substitution de la cible par une protéine de moindre affinité. La concentration de l'antibiotique concerné devra être augmentée pour obtenir le même effet sur la souche bactérienne résistante que sur la souche bactérienne sauvage.

1.1.1.3.3.3. Inactivation enzymatique

La bactérie peut produire des enzymes inactivant la molécule antibiotique soit à l'extérieur de la bactérie, enzyme exocellulaire, soit dans la bactérie, enzyme endocellulaire ou periplasmique. Ce mécanisme de résistance est prédominant et principalement acquis.

Pour la famille antibiotique des bêta-lactamines, au moins 350 enzymes, bêta-lactamases, sont actuellement identifiées. Au départ, simples pénicillinases inactivant les pénicillines G et M, les mutations ponctuelles et diffusions de plasmides ont aboutit à des Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE), conférant à la bactérie, une résistance vis-à-vis des pénicillines, des céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} génération, et des monobactames. Les souches productrices de BLSE restent généralement sensibles aux céphamycines et aux carbapénèmes bien qu'actuellement, il faille faire face à l'émergence de bactéries hautement résistantes, les entérobactéries productrices de carbapénémases.

Les carbapénémases sont des bêta-lactamases hydrolysant l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème et le doripénème (carbapénèmes). Ces antibiotiques, exclusivement utilisés en milieu hospitalier dans le traitement des infections à BMR liées aux soins, représentent les antibiotiques de derniers recours.

Toute identification d'entérobactéries productrices de carbapénémases chez un patient au sein d'un établissement de santé, doit faire l'objet d'une déclaration à l'ARS et au CCLIN (13).

1.1.1.3.4. Profil de résistance

L'identification bactérienne permet de déterminer un premier profil de résistance, propre à l'espèce identifiée. Pour connaître la sensibilité d'une souche bactérienne et l'acquisition de résistance vis-à-vis d'un antibiotique, il faut réaliser un antibiogramme. L'antibiogramme permet de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), concentration antibiotique la plus faible pour arrêter la croissance bactérienne. En fonction de cette CMI, la souche bactérienne est classée en trois catégories :

- Souche sensible : forte probabilité de succès thérapeutique dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristique du produit (RCP) de l'antibiotique (la CMI est inférieure ou égale à la concentration critique basse (c) défini par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) ;
- Souche résistante : forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le type de traitement et la dose antibiotique utilisée (la CMI est supérieure à la concentration critique haute (C))
- Souche intermédiaire : succès thérapeutique imprévisible ($c < \text{CMI} \leq C$)

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques lorsqu'elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actif en thérapeutique, par l'accumulation de résistances naturelles et/ou acquises (14).

1.1.1.4. Infections nosocomiales et état des résistances

La forte utilisation d'antibiotiques dans les hôpitaux entraîne une sélection des bactéries résistantes (au niveau du site infectieux ou au niveau de la flore commensale) en un lieu où les patients sont affaiblis, augmentant le risque d'infections nosocomiales. Les établissements les plus à risque sont les services de réanimation, les CHU et les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Les infections nosocomiales touchent particulièrement les sujets âgés (≥ 65 ans) ou les nouveaux-nés prématurés, les patients immunodéprimés, atteint d'une pathologie sévère, ayant subi une opération ou sous dispositif

invasif (sonde urinaire, cathéter, intubation, trachéotomie). En 2012, lors de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, 5,1% des patients hospitalisés étaient porteur d'une infection nosocomiale, soit un patient sur 20 (15).

1.1.1.4.1. Suivi des résistances

L'European Antimicrobial Résistance Surveillance Network (EARS-Net) se charge de collecter des données précises, comparables et représentatives des résistances bactériennes en Europe (Pays membres de l'Union européenne (UE), Norvège et Islande), par le biais des institutions nationales propres à chaque pays (pour la France : l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), l'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP)).

Huit espèces bactériennes sont actuellement sous sa surveillance : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Parmi ces bactéries, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* représentent, en France, plus de la moitié des micro-organismes isolés lors d'infections nosocomiales (8).

1.1.1.4.1.1. *Escherichia coli*

E. coli, bacille à Gram négatif, est la bactérie la plus fréquemment isolée lors d'infections nosocomiales (26% des cas) (8). C'est la cause principale d'infections du système sanguin et des voies urinaires. Elle est associée aux péritonites spontanées ou post-chirurgicales et provoque des méningites néonatales. En dehors de l'hôpital, elle est l'un des principaux agents d'infections d'origine alimentaire dans le monde (15).

Lors d'infections nosocomiales à *E. coli*, 17,6% des *E. coli* isolées sont résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), 11,0% sont résistants aux C3G et produisent des BLSE, 1,4% résistent aux carbapénèmes. La majorité des cas d'infections par *E. coli* rapportés en 2012 en ville et à l'hôpital étaient résistants à au moins un groupe d'antibiotiques. Plus de la moitié étaient résistants aux aminopenicillines, suivi par les fluoroquinolones et les C3G. La plupart des souches résistantes aux C3G étaient BLSE positives et présentaient une résistance à d'autres groupes d'antibiotiques.

Durant les quatre dernières années (2009-2012), il a pu être observé une augmentation des souches d'*E. coli* résistantes à travers l'Europe. Le plus inquiétant est l'augmentation des résistances aux C3G et aux aminosides, ainsi que l'augmentation des résistances multiples. En France, 3,3% des souches *E. coli* étaient en 2012, résistantes à la fois aux fluoroquinolones, aux C3G et aux aminosides. La résistance aux carbapénèmes est encore rare. La proportion des souches résistantes à tous les groupes d'antibactériens est heureusement très faible (inférieur à 0,1%) (8).

1.1.1.4.1.2. *Staphylococcus aureus*

S. aureus est une bactérie à Gram positif le plus souvent inoffensive. Elle colonise la peau d'environ 30% de la population (porteurs sains), mais peut cependant entraîner des infections sévères. Les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) ont été la cause la plus importante d'infections nosocomiales à bactéries résistantes dans le monde (12).

Actuellement, *S. aureus* est isolée dans 15,9% des cas d'infections nosocomiales. Elle est résistante à la méticilline dans 38,1% des cas, et est associée à une résistance intermédiaire à la vancomycine dans 1,5% des cas (8). La présence de SARM a significativement diminuée depuis quatre ans.

1.1.1.4.1.3. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa est un pathogène opportuniste des plantes, des animaux et de l'Homme. Elle la cause principale, et la plus redoutée, d'infections chez les patients hospitalisés avec une déficience localisée ou systémique des défenses immunitaires devenant une cause fréquente de pneumonie acquise à l'hôpital, d'infection du système sanguin et des voies urinaires. Il est difficile de contrôler *P. aeruginosa* dans les hôpitaux et les environnements institutionnels de par son ubiquité, sa versatilité et sa tolérance à beaucoup de détergents, désinfectants et antimicrobiens. Dans les services de grands brûlés, *P. aeruginosa* est difficile à éradiquer avec les procédures classiques de contrôles des infections.

P. aeruginosa est présente dans 8,4% des IN, 20% des souches isolées sont résistantes à la ceftazidime et 20,6% résistantes aux carbapénèmes (8).

En France en 2012, 14,7% des souches de *P. aeruginosa* étaient résistantes à au moins trois des antibiotiques ou classes d'antibiotiques suivants : piperacilline, ceftazidime, fluoroquinolones, aminosides, carbapénèmes (15).

1.1.1.4.1.4. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae est associée aux infections opportunistes chez les patients avec un système immunitaire déficient, comme les nouveaux nés, les patients cancéreux, diabétiques, alcooliques et les patients hospitalisés avec un dispositif à demeure. Les sites d'infections les plus fréquents sont les voies urinaires et les voies respiratoires. Les infections à *K. pneumoniae* peuvent se propager rapidement via le tractus gastro-intestinal du patient ainsi que par les mains du personnel hospitalier. *K. pneumoniae* est la seconde cause la plus fréquente d'infection du système sanguin par une bactérie à Gram négatif après *E. coli*. Le taux de mortalité par pneumonie causée par *K. pneumoniae* peut être élevé même avec l'administration du bon antibiotique (15).

K. pneumoniae représente 4,8% des infections nosocomiales, 37,7% des souches isolés sont résistantes aux C3G, 31,6% des souches sont résistantes

aux C3G et productrices de BLSE, 2,3% sont résistantes aux carbapénèmes (8).

En France, 19,4% des souches étaient résistantes à la fois aux fluoroquinolones, aux C3G et aux aminosides.

Bactérie par classe antibiotique	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Streptococcus pneumoniae</i>										
Pénicilline R	-	-	5	4	4	7	6	<1	<1	<1
Pénicilline RI	-	-	36	32	34	30	27	28	24	23
Macrolides RI	-	-	41	36	37	31	27	30	26	29
<i>Staphylococcus aureus</i>										
Oxacilline/Méticilline R	29	29	27	27	26	24	23	22	20	19
<i>Escherichia coli</i>										
Aminopencillines R	50	47	50	53	54	54	55	55	55	55
Aminoglycosides R	5	4	5	6	6	7	8	7	8	8
Fluoroquinolones R	9	8	11	14	15	16	19	18	18	18
Céphalosporines 3 ^{em} gén.	<1	<1	1	2	2	4	7	7	8	10
Carbapénèmes R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>										
Aminopencillines RI	3	1	<1	1	1	<1	1	<1	<1	<1
HL Gentamicine R	16	17	15	16	15	18	18	18	20	17
Vancomycine R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecium</i>										
Aminopencillines RI	30	56	64	69	67	68	63	78	81	80
HL Gentamicine R	23	21	24	30	30	30	38	41	43	42
Vancomycine R	<1	5	3	3	1	<1	<1	1	1	<1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>										
Aminoglycosides R	-	-	5	7	11	17	20	18	24	24
Fluoroquinolones R	-	-	7	9	14	21	24	22	28	24
Céphalosporines 3 ^{eme} gén.	-	-	4	6	10	15	19	18	25	23
Carbapénèmes R	-	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>										
Piperacilline R	-	-	15	11	11	14	21	20	23	20
Ceftazidime R	-	-	9	6	7	8	17	13	16	14
Carbapénèmes R	-	-	14	12	14	24	27	18	20	18
Aminoglycosides R	-	-	22	16	18	15	19	19	21	20
Fluoroquinolones R	-	-	27	23	24	22	25	23	27	22

Tableau 2 : Pourcentage annuel (%) de souches intermédiaires (I) et résistantes (R) identifiées de 2003 à 2012 en France (Source : ECDC)

1.1.2. Enjeux sociaux et économiques

Dans l'Union Européenne, il est estimé à 25 000, le nombre de personnes décédant chaque année à la suite d'une infection résistante aux antibiotiques. Ces infections sont généralement acquises dans le milieu hospitalier suite à des soins. En plus de ces décès qui pourraient être évités, ces infections résistantes engendrent un surcoût des dépenses de santé (traitements plus chers, augmentation du temps d'hospitalisation) ainsi que des pertes de productivité (augmentation du temps de convalescence), le tout estimé à 1,5 milliard d'euros (16) chaque année, dont 0,9 milliard d'euros consacrés aux soins de santé supplémentaire du à un nombre limité de bactéries résistantes (2) (16).

1.1.3. Enjeux pour la santé du patient

La résistance bactérienne complique la prise en charge du patient. Le délai d'administration de l'antibiotique adapté lors d'une infection à bactérie résistante est plus long que celui nécessaire pour traiter une infection due à la bactérie sensible. Une étude a montré que le temps médian nécessaire pour administrer, à un patient présentant une infection à *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* productrice de BLSE, un antibiotique efficace était de 72 heures après que l'infection soit suspectée, contre une médiane de 11,5 heures chez le groupe contrôle présentant une infection par une souche non productrice de BLSE de *K. pneumoniae* et *E. coli*.

L'antibiothérapie utilisée pour traiter la souche résistante peut être plus toxique pour le patient que celle nécessaire pour traiter la souche sensible, comme le traitement par colistine pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter sp* qui présente une toxicité rénale importante.

Si l'infection ne peut être traitée par un antibiotique efficace, il faut alors avoir recours à la chirurgie pour procéder à l'ablation du nid infectieux. Les patients dont l'infection ne se prête pas au débridement chirurgical présente un taux de mortalité élevé.

L'augmentation des frais d'hospitalisation, du temps d'hospitalisation et du temps de convalescence pour le patient sont un impact direct de la résistance bactérienne. Sa santé future est également engagée, un patient avec un historique de SARM se présentant avec une fièvre à l'hôpital sera mis en isolation et traité par vancomycine en première intention pour le traitement d'un SARM, alors que l'infection ne sera pas documentée.

Il existe une modification de la prise en charge thérapeutique des patients par les antibiotiques en fonction du taux de résistance existant parmi les agents pathogènes courant dans la communauté. Lorsque le taux de résistance d'une espèce bactérienne atteint un certain seuil dans la population générale, l'utilisation d'antibiothérapie à spectre étroit (tel que la pénicilline) pour le traitement de maladie courante, est délaissé (17).

1.2. La prescription

La mauvaise utilisation des antibiotiques est l'un des principaux facteurs du développement des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Différentes situations de mésusage existent :

- Prescriptions inutiles
- Administration d'antibiotique retardée pour des patients atteints d'infections sévères,
- Antibiotiques à larges spectres utilisés trop souvent
- Antibiotiques à spectres étroits utilisés de façon inappropriée,
- Posologie d'antibiotique inférieure ou supérieure à la posologie appropriée pour un patient donné,
- Durée de traitement trop courte ou trop longue.

A l'hôpital, 50% des prescriptions d'antibiotiques seraient inappropriées (18).

Des médecins experts attachés à un centre hospitalo-universitaire de la région parisienne ont analysé pendant deux semaines les prescriptions d'antibiotiques établies dans le service d'accueil des urgences. Ils confrontaient les prescriptions au référentiel antibiotique de l'établissement. Sur ces deux

semaines, 54% des prescriptions étaient adéquates (indication, molécule antibiotique, modalités d'administrations), 15% non acceptables (indication et/ou choix de l'antibiotique incorrect), et 31% discutables (modalités d'administrations incorrects) (19).

Pour une prescription optimale, il faut pouvoir répondre à ces questions :

- La prescription d'une antibiothérapie est-elle nécessaire ?
- Des prélèvements bactériologiques ont-ils été effectués ?
- Quel est l'antibiotique le mieux adapté ?
- Faut-il avoir recours à une association d'antibiotiques ?
- A quelle posologie ?
- Par quelle voie d'administration ?
- A quel rythme d'administration ?
- Pour quelle durée de traitement ?

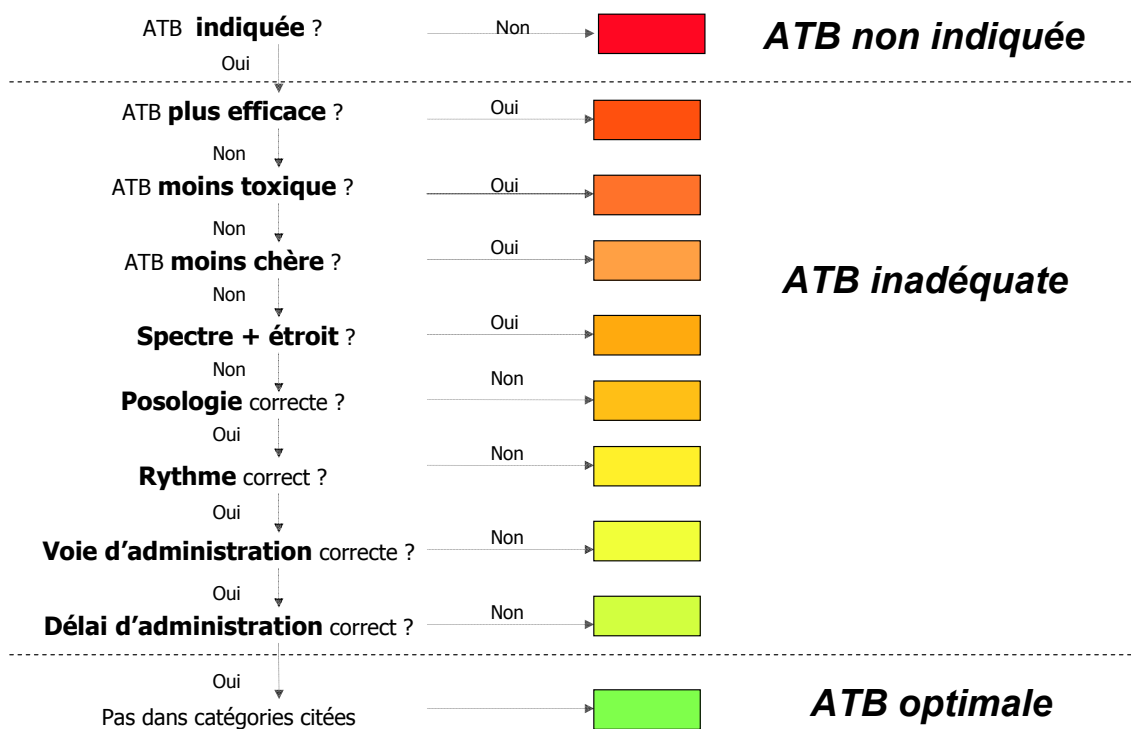


Figure 1: Analyse de la prescription antibiotique (20)

1.2.1. Recommandations

Les antibiotiques ne sont efficaces que lors d'infections bactériennes, ils ne devraient être utilisés que lors d'infections bactériennes documentées ou probables. Ils peuvent être prescrits de manière prophylactique (en prévision d'une intervention chirurgicale) ou en curatif. Quel que soit le cas, la prescription doit être individualisée, pour un patient donné, dans une situation donnée. Dès le début de la prescription, une date d'arrêt prévisionnelle doit être fixée. Une attention particulière doit être portée sur la durée « utile » d'administration, elle doit être limitée pour certains antibiotiques ou pour certaines indications. Une antibiothérapie ne devrait pas dépasser 3-4 jours lorsqu'elle est probabiliste et 7 jours pour les infections documentées, sans avis d'un médecin sénior. L'association d'antibiotiques est bien souvent non nécessaire, elle doit être limitée à des cas précis : infection à *P. aeruginosa*, infection à mycobactérie, nécessité d'élargir le spectre d'action dans le cas d'infections sévères microbiologiquement non documentées, face à un couple antibiotique/bactérie à risque d'émergence de résistance. Si elle est justifiée, celle-ci ne devrait pas excéder les 3 jours d'administration, sauf cas particulier, et doit être arrêtée dès que possible.

Face à deux antibiotiques de même efficacité, il faudra privilégier celui avec le spectre le plus étroit exerçant le moins de pression de sélection (21).

1.2.2. Aide à la prescription

En 2008, d'après les données de la Haute Autorité de Santé (HAS), sur 1561 établissements de santé, la prescription des antibiotiques est informatisée seulement dans 37% d'entre eux (22). Pourtant, l'outil informatique permet d'apporter des aides dont le prescripteur peut avoir besoin pour sa prescription : des liens vers les recommandations actuelles, des informations sur les résistances bactériennes ainsi que les alertes nationales et locales, des logiciels d'aide à la décision. 38% des établissements ne possèdent pas encore de système d'information accessible aux prescripteurs travaillant au sein de l'établissement (liste actualisée des antibiotiques disponibles, recommandation de bonnes pratiques, coût des traitements journaliers) (23).

La mise en place de protocoles en fonction des infections et des services permet une optimisation et une uniformisation des pratiques de prescription, il ne faut cependant pas oublier les particularités propres à chaque patient. La HAS met à disposition des fiches « mémo » (23), de nombreux guides sont également disponibles. En 2004, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publiait des fiches de transparence principalement destinées aux médecins de ville ainsi qu'aux étudiants de Médecine et de Pharmacie (24). Antibiolor, le réseau lorrain d'antibiologie a sorti en 2014, son AntibioGuide à destination des établissements de santé lorrains (25).

1.2.3. Antibiotiques « critiques »

Dans le but d'un meilleur usage, et dans le cadre du plan antibiotique 2011-2016, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a établi deux listes d'antibiotiques « critiques », nécessitant une prescription et une dispensation contrôlées par des mesures spécifiques : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance et les antibiotiques de derniers recours. Ces listes seront amenées à évoluer. Les mesures spécifiques ne sont pas déterminées, mais il revient à chaque établissement de santé de les établir. Ces listes doivent aider les prescripteurs dans leur choix d'antibiothérapie (26) :

- Antibiotiques particulièrement générateurs de résistance :
 - Association amoxicilline/acide clavulanique
 - Céphalosporines, avec en tête de liste la ceftriaxone, puis plus particulièrement les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations administrées par voie orale.
 - Fluoroquinolones

- Antibiotiques de derniers recours
 - Daptomycine
 - Linézolide
 - Colistine injectable
 - Tigécycline
 - Pénèmes
 - Fosfomycine injectable
 - Phénicolés
 - Témocilline (antibiotique nécessitant une autorisation temporaire d'utilisation nominative)

1.2.4. Les acteurs de la prescription

1.2.4.1. Le prescripteur

Le prescripteur est responsable de son patient et des antibiotiques qu'il lui prescrit.

La formation est un atout essentiel pour arriver à la meilleure utilisation possible des antibiotiques. Les nouveaux internes doivent être formés au bon usage des antibiotiques, et une formation continue doit être assurée pour les médecins séniors. En 2008, seulement 49% des établissements présentaient une procédure d'information sur le bon usage des antibiotiques des nouveaux prescripteurs. (22)

Au CHU de Grenoble, une étude sur l'impact d'une heure de formation menée par un spécialiste des maladies infectieuses au près des médecins prescripteurs de l'hôpital, a montré une diminution générale de l'utilisation inappropriée des antibiotiques chez les patients hospitalisés présentant une bactériurie positive, principalement due à une diminution des antibiothérapies dans le traitement des bactériuries asymptomatiques (27).

En dehors de l'infection bactérienne, il est important de prendre conscience des facteurs pouvant influencer les pratiques de prescription comme les incitations économiques et activités promotionnelles des industries pharmaceutiques.

1.2.4.2. Le service de pharmacie

La pharmacie détient les antibiotiques et s'assure de la disponibilité de ceux-ci en gérant l'approvisionnement.

Le pharmacien analyse et dispense la prescription antibiotique. Il s'assure de la conformité de celle-ci aux recommandations ainsi qu'aux indications de l'antibiothérapie. En cas de désaccord, il contacte le prescripteur.

La pharmacie participe au bon usage des antibiotiques par la diffusion des recommandations auprès des prescripteurs. Les dispensateurs doivent également suivre une formation sur le bon usage des antibiotiques, et encourager l'adhérence du patient au traitement lors de la délivrance.

1.2.4.3. Le laboratoire de microbiologie

Le laboratoire de microbiologie joue un rôle important dans le diagnostic de l'infection. Il permet de vérifier l'origine bactérienne de l'infection ainsi que sa sensibilité à l'antibiothérapie si celle-ci est justifiée.

Il assure le retour d'information au prescripteur et influence son choix dans l'antibiotique à prescrire.

Dans cette optique, une des pistes envisagées, pour un usage rationnel des antibiotiques, est de rendre au prescripteur un antibiogramme ciblé. Le microbiologiste teste la sensibilité de la bactérie face à la liste standard d'antibiotiques recommandée par le Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie mais ne rend au prescripteur qu'une liste d'antibiotiques répondant aux recommandations de prescriptions (28). Une étude menée auprès d'internes de médecine dans trois universités françaises (Dijon, Nice et Saint Etienne) a montré une augmentation de 7 à 41% de la conformité des prescriptions avec les recommandations françaises dans le groupe d'intervention (groupe recevant un antibiogramme ciblé de 2 à 4 antibiotiques contre 25 pour le groupe de contrôle) (29).

A coté, le microbiologiste tient un rôle d'alerte au sein de l'établissement auquel il est attaché. L'enregistrement des données permet une surveillance clinique et épidémiologique des résistances au sein de l'établissement.

1.2.4.4. Le référent antibiotique

Le référent antibiotique a un rôle de conseil au sein de l'établissement, il aide le prescripteur dans son choix de traitement sur demande de celui-ci. Ses compétences en matière d'antibiotiques doivent être admises pour favoriser la demande de conseil. Il est désigné par la Commission Médicale d'Etablissement (CME).

Le référent antibiotique est présent dans 84% des établissements de santé (22).

1.2.4.5. La Commission Anti-Infectieux

La Commission Anti-infectieux (CAI) est une structure complémentaire de la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS). Elle est responsable de la politique antibiotique de l'établissement, avec l'aval de la CME, et collabore étroitement avec le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et l'unité d'hygiène de l'établissement. La CAI se réunit au moins trois fois par an.

Composée de praticiens compétents en antibiothérapie, d'un pharmacien, d'un microbiologiste, de prescripteurs des secteurs fortement concernés par les anti-infectieux, ainsi que des membres du CLIN et de la COMEDIMS, sa coordination est assurée par le référent antibiotique. La commission valide les protocoles d'antibiothérapie, elle coordonne l'élaboration des référentiels et s'assure de leur mise en œuvre, elle détermine la liste des antibiotiques référencés dans l'établissement ainsi que les antibiotiques à dispensation contrôlée et les modalités de ce contrôle. Elle participe au bon usage des antibiotiques en coordonnant l'information et la formation de l'ensemble du personnel de l'établissement, et en mettant en place des évaluations sur les pratiques d'utilisation des anti-infectieux. Elle élabore le suivi de la

consommation des antibiotiques, les coûts engendrés et les confronte à l'évolution de la résistance et de l'activité médicale (30).

1.3. La réévaluation des antibiotiques

1.3.1. Qu'est ce que la réévaluation ?

La réévaluation consiste à revoir la prescription antibiotique faite initialement. Les premières recommandations sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital sont sorties en 1996, il était recommandé de réévaluer entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour (31). Depuis, les techniques de diagnostic ont évolué, les laboratoires de microbiologie peuvent rendre leurs résultats d'analyses plus rapidement qu'auparavant. L'analyse en spectrométrie de masse par la méthode MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time Of Flight) a permis de gagner environ 24h dans le rendu des résultats. Cette technique permet d'identifier une colonie de bactérie après incubation en quelques minutes en comparant le profil de spectrométrie de masse obtenu à ceux présent dans la banque de données (32). Cependant, l'identification par la technique MALDI-TOF ne se substitue pas à la réalisation d'un antibiogramme. L'identification de l'espèce bactérienne permet d'orienter le choix de l'antibiothérapie et de réduire son spectre d'action, mais elle ne permet pas de définir le profil de résistance complet.

Actuellement, il est recommandé de procéder à la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24^{ème} heure et la 72^{ème} heure (21).

1.3.2. Pourquoi réévaluer ?

Généraliser la réévaluation pour tous les antibiotiques fait partie du plan national d'alerte 2011-2016, c'est également un des critères de certification de l'établissement. Mais au delà de l'aspect « politique nationale », la réévaluation est un gage de qualité pour le patient et l'établissement de santé.

Pour ne pas retarder la prise en charge d'une infection chez un patient, le traitement antibiotique peut être instauré en l'absence ou dans l'attente de la documentation microbiologique (identification du germe, antibiogramme), le traitement est dit empirique, il est donc impératif de réévaluer toute

antibiothérapie empirique après 24-72 heures. La réévaluation permet de s'assurer que le meilleur traitement est donné en fonction de l'évolution clinique et du retour des résultats microbiologiques, et ainsi, de minimiser le risque de mauvais résultats comme l'échec du traitement ou des effets indésirables liés à l'utilisation.

1.3.3. Comment réévaluer ?

Au vu des nouvelles données, si l'antibiothérapie est adaptée, elle sera poursuivie en s'assurant de la prévision d'une date d'arrêt, dans le cas contraire, l'antibiothérapie sera modifiée ou arrêtée. La modification du traitement peut être un changement du mode d'administration (passage de la voie intraveineuse à la voie orale), un changement de l'antibiothérapie pour un spectre plus étroit ou plus large (arrêt ou mise en place d'une association d'antibiotiques), un changement de l'antibiotique pour une molécule à laquelle la bactérie est sensible.

Une étude menée à l'hôpital Henri Mondor (33) a montré l'utilité du référent antibiotique dans la réévaluation. Les patients sous antibiotiques inclus dans l'étude étaient divisés en deux groupes. Dans l'un, le référent antibiotique réévaluait l'antibiothérapie et prodiguait des conseils au médecin prescripteur, dans l'autre, le médecin prescripteur était le seul à réévaluer l'antibiothérapie mise en place.

Dans le groupe d'intervention, le référent antibiotique a prodigué des conseils pour 63,3% des prescriptions établies, et 90,3% des médecins prescripteurs ont suivi ses conseils.

Les résultats ont montré que dans le groupe d'intervention, les modifications de traitements ont été plus fréquentes (57,1% contre 25,7% dans le groupe de contrôle) incluant des arrêts de traitement, la diminution de la durée de l'antibiothérapie et une modification du traitement antibiotique pour un spectre plus étroit.

Les recommandations de la HAS sur la réévaluation de l'antibiothérapie, préconisent l'inscription de la réévaluation dans le dossier du patient, ainsi que

la justification du médecin si l'antibiothérapie probabiliste dépasse 4 jours ou si l'antibiothérapie dépasse une durée de prescription de 7 jours. La poursuite de l'antibiothérapie au delà de 4 jours doit être soumise à l'avis du médecin sénior.
(34)

1.4. Promotion du bon usage des antibiotiques

1.4.1. Certification des établissements

La certification des établissements de santé est une appréciation portée par la HAS sur les prestations de soins (la qualité et la sécurité des soins) d'un établissement de santé. Cette appréciation est donnée après l'évaluation de l'établissement d'après un ensemble de critères répertoriés dans le manuel de certification V2010 (quatrième itération de la certification). La commission de certification des établissements de santé attribue différents niveaux de certifications à chaque établissement : certification, certification avec recommandation(s), certification avec réserve(s). En cas de réserve majeure, la commission peut différer la décision de certification de l'établissement, celui-ci ne pourra alors être certifié que s'il améliore, dans un délai d'un an, le ou les critères ayant donné lieu à une réserve majeure. La commission peut également prononcer une décision de non certification.

La décision de la commission sur la certification est transmise à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et publiée sur le site de la HAS (35). La certification permet d'inscrire les établissements dans une dynamique d'amélioration.

Jusque là, la visite de certification était organisée tous les quatre ans par des « experts-visiteurs », des professionnels de santé indépendants mandatés par la HAS. Après leur visite, ils rendaient un rapport à la HAS en soulignant les manquements et insuffisances constatés.

La procédure de certification V2014 évolue vers un processus plus continu d'amélioration des pratiques, centrée sur la gestion des risques liés aux soins. Le manuel V2010 reste le socle de l'évaluation de la qualité dans les établissements de santé et lors de la visite de certification mais la procédure de certification change par l'intégration des Indicateurs de Qualité et de Sécurité des Soins (IQSS). Dorénavant, les « experts-visiteurs » s'appuieront, en amont

de leur visite, sur le résultat des IQSS, leur analyse par l'établissement, la mise en place d'actions correctives et leur suivi, pour évaluer la qualité des thématiques de certification. L'ensemble des résultats, analyses et plans d'action ayant une place dans le compte qualité de l'établissement. Tous les deux ans, l'établissement de santé devra adresser à la HAS son compte qualité. A termes, ce compte qualité représentera l'engagement de l'établissement de santé dans son processus d'amélioration.

Le bon usage des antibiotiques fait partie des critères de certification des établissements de santé (critère 8h) (Annexe 1). Ce critère évalue la mise en place d'une organisation générale pluriprofessionnelle pour la prescription antibiotique, l'utilisation d'un système de dispensation contrôlée, la mise en place d'un programme de formation continue des professionnels de santé sur l'antibiothérapie, la diffusion auprès des professionnels de protocoles et d'un guide de bon usage des prescriptions, l'inscription dans le dossier patient de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure, la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique et de la résistance aux antibiotiques, et pour finir, la mise en place d'actions d'améliorations (36).

La certification V2014 a évolué vers une simplification de l'évaluation du critère 8h par l'intégration de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB) et complété par la réalisation d'un audit sur l'antibiothérapie (37).

Dans un établissement hospitalier de psychiatrie générale, en 2009, le taux de réévaluation tracée des antibiothérapies était de moins de 30%. Suite à une réserve émise par la HAS lors de la visite de certification sur le critère 8h du bon usage des anti-infectieux, la réévaluation est entrée dans le programme d'évaluation des pratiques professionnelles. Le suivi des antibiothérapies par le référent antibiotique, un rappel au prescripteur après 48 heures de traitement, l'aménagement du dossier patient informatisé avec un onglet spécifique à la réévaluation des antibiotiques, ont permis d'améliorer le taux de réévaluation à 75% et de supprimer la réserve sur le critère lors de la contre visite (38).

1.4.2. Indicateur composite de bon usage des antibiotiques

L'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB) est un outil intégré dans la procédure de certification. Cet indicateur évalue les moyens, l'organisation et les actions mis en œuvre pour améliorer l'utilisation des antibiotiques dans l'établissement, il objective les engagements des établissements et s'ajuste en fonction de l'activité de ceux-ci.

1.4.2.1. ICATB

Il est calculé sous la forme d'un score sur 100 qui attribue une classe de performance de A à F. Il est calculé à partir du bilan standardisé annuel de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements de santé diffusé par voie réglementaire.

Un cahier des charges définit pour chacun des critères constitutifs de l'indicateur les modalités de remplissage, afin de réduire les hétérogénéités d'interprétation. L'objectif national est d'être dans les classes A, B, C.

L'ICATB est composé de trois chapitres : Organisation sur 20 points, Moyens sur 40 points, Actions sur 40 points (39).

Fonctions		ICATB		Total	N1	N2	N3
Organisation	Organisation politique	ATBO1 ⁽¹⁾	L'établissement a une instance, propre ou partagée avec d'autres structures, chargée d'impulser et de coordonner les actions en matière de bon usage des antibiotiques (commission des antibiotiques de la circulaire)	100	20	20	20
	Moyens	Humains	ATBM2				
	Connexion informatique	ATBM5a	Il existe une connexion informatique entre les services prescripteurs, le laboratoire de microbiologie, et la pharmacie	40	20	15	5
		ATBM5b ⁽²⁾	L'information de la prescription du médicament est informatisée				10
	Formation	ATBM6	Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques			5	5

Actions	Prévention A.1 ⁽⁴⁾	ATBA3a ⁽³⁾	Un protocole d'antibioprophylaxie validé par l'instance (non applicable si l'établissement de santé n'a pas de chirurgie)	10	10	10				
		ATBA3b ⁽³⁾	Il existe un protocole, validé par l'instance citée l'item ATBO1, sur l'antibiothérapie de première intention dans les principales infections							
		ATBA4a	Il existe une liste des antibiotiques disponibles dans l'établissement				30	5	1,25	
		ATBA4b	Si oui, il existe une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée							2,5
		ATBA4c	Si oui, les antibiotiques à dispensation contrôlée sont dispensés et délivrés pour une durée limitée, permettant une justification du traitement après 48-72 heures							1,25
	Surveillance A.2	ATBA8	Il existe une surveillance de la consommation d'antibiotiques en Doses Définies Journalières (DDJ)				12,5	12,5		
	Evaluation A.3	ATBA7	Une action d'évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques a été réalisée au cours de l'année du bilan				12,5	12,5		

⁽¹⁾- ATBO1 – Commission antibiotiques : une réunion par an = 5points, deux réunions par an = 10 points, supérieur ou égal à 3 réunions par an = 20 points.

⁽²⁾- ATBM5b - Prescription du médicament informatisé : non = 0 points. Si oui, informatisation partielle = 5 points, informatisation totale = 10 points.

⁽³⁾- ATBA3a et 3b – Protocoles relatifs aux antibiotiques : non = 0 points, oui = 10 points avec la pondération suivante :

Protocoles	Etablissement avec « chirurgie »		Etablissement sans « chirurgie »	
	Avec « urgence »	Sans « urgence »	Avec « urgence »	Sans « urgence »
3a- Protocole antibioprophylaxie	2,5	2,5		
3b-Protocole antibiothérapie	5	7,5	7,5	10
3b appliqué aux urgences	2,5		2,5	
TOTAL	10	10	10	10

⁽⁴⁾- ATBA3 et ATBA4 : Ces deux items sont reliés à l'item sur l'existence d'une commission des antibiotiques (ATBO1) chargée de valider les protocoles et les listes d'antibiotiques :

- Si la commission existe : totalité des points d'ATBA3 et ATBA4
- Si la commission n'existe pas : 25% des points d'ATBA3 et ATBA4

Tableau 3 : Pondération des items d'ICATB par fonctions et sous fonctions (40)

Les résultats sont rendus par catégorie d'établissement de santé en classe de performance. Chaque catégorie d'établissement de santé a ses propres limites

de classes. Les limites ont été calculées sur l'ensemble des scores de départ (score de 2006) de chaque catégorie d'établissement.

Limites de classes : $E < P10 \leq D < P30 \leq C < P70 \leq B < P90 \leq A$.

Catégorie d'établissements de santé / Limites de classes	E	D	C	B	A
CHR-CHU	< 55	De 55 à < 68,75	De 68,75 à < 85	De 85 à < 90	≥ 90,00
CH < 300 lits et places	< 17,6	De 17,6 à < 35,31	De 35,31 à < 61,25	De 61,25 à < 76,25	≥ 76,25
CH ≥ 300 lits et places	< 32,45	De 32,45 à < 48,75	De 48,75 à < 70	De 70 à < 85	≥ 85,00
Etablissement Psychiatriques	< 10	De 10 à < 25,30	De 25,30 à < 57,5	De 57,5 à < 70,9	≥ 70,9
Ex Hôpitaux locaux	< 0,3	De 0,3 à < 11	De 11 à < 36,85	De 36,85 à < 61,25	≥ 61,25
Cliniques MCO < 100 lits et places	< 16,25	De 16,25 à < 36,25	De 36,25 à < 62,5	De 62,5 à < 77,5	≥ 77,5
Cliniques MCO ≥ 100 lits et places	< 25	De 25 à < 46,25	De 46,25 à < 67,5	De 67,5 à < 78,9	≥ 78,9
SSR-SLD	< 1,25	De 1,25 à < 20	De 20 à < 52,5	De 52,5 à < 71,25	≥ 71,25
CLCC-CANCER	< 31,95	De 31,95 à < 49,75	De 49,75 à < 70,75	De 70,75 à < 79,15	≥ 79,15

Tableau 4 : Limites de classe en fonction de la catégorie de l'établissement

La classe A correspond aux établissements les plus engagés dans l'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques, la classe E, correspond aux établissements les plus en retard dans ce domaine. Les classes B, C, D correspondent à des classes intermédiaires. La classe F comprend les établissements n'ayant pas rendu leur bilan.

Initialement la note était sur 20 points, pour plus de lisibilité le score a été ramené sur 100, les limites définies en 2006 ont donc été multipliées par 5 (41).

Cet indicateur permet également de visualiser l'évolution de l'établissement de santé d'une année sur l'autre par une flèche montante en cas d'amélioration du score, descendante en cas de diminution et horizontale en cas de maintien du niveau. Dans l'idée, la classe A doit maintenir son niveau alors que les autres classes doivent l'améliorer.

Les établissements étudiables par cet indicateur sont ceux ayant des prescriptions à usage interne et dont la prescription d'antibiotique est fréquente. Sont exclus les établissements d'hospitalisation à domicile, d'hémodialyse, de soins ambulatoires, les maisons d'enfants à caractère sanitaire et social, les établissements de post-cure alcoolique exclusive.

Cet indicateur de première génération est remplacé depuis 2014 par une deuxième version de cet indicateur (ICATB 2).

1.4.2.2. ICATB 2

Les limites de classe de l'ICATB restent les mêmes pour cette nouvelle version d'indicateur.

ICATB 2 prend en compte la réévaluation à 48-72h pour tous les traitements antibiotiques, il intègre également la notion de résistance bactérienne confrontée à celle de la consommation des antibiotiques dans l'établissement contrairement à la première version de l'indicateur (41).

Fonctions	Items		ICATB2	Total	N1	N2	N3
Organisation	Politique	ATBO1	Le programme d'action relatif au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux comprend un volet sur les antibiotiques	100	16	4	4
	Accès à conseil	ATBO2	Chaque prescripteur a accès à un conseil diagnostique et thérapeutique en antibiothérapie			8	4
		ATBO3	Les modalités de collaboration entre le référent en antibiothérapie, le pharmacien, le microbiologiste et l'infectiologue le cas échéant, sont définies				4
	Alerte	ATBO4	Il existe une procédure d'alerte validée par la CME pour une réévaluation de l'antibiothérapie			4	4
Moyens	Informatique	ATBM1	Il existe une connexion informatique entre les secteurs d'activités des prescripteurs, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie	38	12	6	
		ATBM2	La prescription des antibiotiques est informatisée				6
	Humains	ATBM3	Il existe un (des) référent(s) en antibiothérapie				16

Actions		ATBM4a	Le(s) référent(s) a (ont) une compétence adaptée à ses (leurs) missions	46	18	2			
		ATBM4b	Ses (leurs) compétences sont actualisées régulièrement			2			
		ATBM5	Nombre d'Equivalent Temps Plein (ETP) spécifiquement affectés au(x) référent(s) antibiotique intervenant dans l'établissement			8			
	Formation	ATBM6	Une formation des nouveaux prescripteurs, permanents ou temporaires est prévue par l'établissement pour le bon usage des antibiotiques			10	10		
	Prévention	ATBA1	Il existe une liste d'antibiotiques « ciblés » dans l'établissement			46	18	4	
		ATBA2	Il existe un protocole sur l'antibiothérapie de 1 ^{ère} intention des principaux sites d'infection actualisé					4	
		ATBA3	Toute antibiothérapie poursuivie plus d'une semaine doit être argumentée dans le dossier patient					5	
		ATBA4	Les modalités de contrôle/réévaluation sont déterminées par l'établissement					3	
		ATBA5	Des tests d'orientation diagnostique sont présents dans les services d'urgence					2	
	Surveillance	ATBA6	Il existe une surveillance de la consommation des antibiotiques en DDJ rapportée à l'activité			46	18	10	2
		ATBA7	Cette surveillance se fait dans le cadre d'un réseau					2	
		ATBA8	Les données de surveillance de la consommation sont confrontées à celles de la résistance aux antibiotiques					2	
		ATBA9	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont restitués à toutes les disciplines participantes					2	
		ATBA10	Les résultats de la surveillance de la consommation d'antibiotiques sont présentés en CME					2	
	Evaluation-audit	ATBA11a	Evaluation du respect de la molécule recommandée			46	18	2	
ATBA11b		Evaluation de la posologie de l'antibiotique	2						
ATBA11c		Evaluation de la durée de l'antibiothérapie	2						
ATBA11d		Evaluation de la réévaluation, réadaptation du traitement (désescalade en cas d'antibiothérapie probabiliste etc...)	3						

		ATBA12	Les résultats des évaluations sont restitués à toutes les disciplines participantes				5
		ATBA13	Les résultats des évaluations sont restitués à la CME				4

Tableau 5 : Pondération des items d'ICATB2 par fonctions et sous fonctions

L'ICATB, que ce soit la première ou deuxième version, est intégré à hauteur de 20% avec les autres indicateurs applicables à l'établissement dans le calcul du score agrégé de l'établissement. Ce score agrégé attribue comme pour l'ICATB une note sur 100 ainsi qu'une classe de performance qui conclut sur l'implication de l'établissement dans la lutte contre les infections nosocomiales.

1.4.3. Accord cadre relatif au bon usage des antibiotiques

Signé en janvier 2006 par le ministre chargé de la santé, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, la Fédération Hospitalière de France, la Fédération des Etablissements Hospitaliers d'Assistance Privée, la Fédération Hospitalière Privée et la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, cet accord national devait être repris au niveau local avec signature entre les établissements hospitaliers et l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) dont ils dépendent.

Cet accord avait pour but d'améliorer la qualité des prescriptions des antibiotiques, quelles soient curatives ou prophylactiques, et préserver leur efficacité. Quantitativement, l'objectif global national visait à diminuer de 10% la consommation en volume d'antibiotiques au sein des établissements sur 3 ans (durée de l'accord). A coté, les établissements signataires s'engageaient à mettre en place des indicateurs de suivi de consommation d'antibiotiques et des protocoles de bon usage des antibiotiques. Pour encourager les établissements, un intéressement à hauteur de 50% des dépenses évitées à l'Assurance Maladie, concernant les prescriptions réalisées dans l'établissement et délivrées en officine de ville, leur était reversé par l'ARH (42). Au final, cet accord ne s'appliquait qu'à certains établissements de santé, sur environ 2 800 établissements de santé publics et privés (données INSEE au 31

décembre 2007), 733 établissements étaient concernés, 488 avaient signé un accord local. Pour l'année 2007, 133 établissements de santé ont bénéficié d'un intéressement pour un montant total de 281 475€ au titre des accords locaux portant sur le bon usage des antibiotiques (43).

En terme de volume d'antibiotiques, l'impact n'est pas connu. Cet accord cadre semble avoir attiré l'attention des directions des établissements, mais l'implication des prescripteurs au terme de l'accord n'a été que relative (44).

1.4.4. Contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations

Ce contrat de bon usage (CBU) existe depuis 2005. Il est signé entre le représentant légal de l'établissement de santé, l'ARS auquel il est attaché et l'assurance maladie. L'établissement de santé s'engage sur une durée de 5 ans, à atteindre les objectifs définis par le contrat. Les objectifs pour 2014 portent sur :

- L'amélioration de la qualité de prise en charge du patient
- L'informatisation de la prise en charge thérapeutique du patient
- L'efficacité de la prise en charge thérapeutique du patient
- L'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge thérapeutique
- Le bon usage des médicaments et des produits
- La définition d'une politique sur les médicaments et les dispositifs médicaux stériles
- La politique et la gestion des risques
- Le suivi des résultats de certification

Pour le bon usage des antibiotiques, les objectifs ont pour but d'optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques par l'informatisation des prescriptions antibiotiques, la création d'une liste d'antibiotiques ciblés (antibiotiques à surveillance particulière), l'existence de protocoles d'antibiothérapies de première intention pour les principaux sites d'infections (validé par la commission médicale d'établissement et datant de moins de 3 ans), la surveillance de la consommation d'antibiotique en DDJ (dose dispensée

journalière) et l'évaluation des pratiques sur la qualité des prescriptions (dans les trois dernières années).

En contrepartie de l'atteinte de ses objectifs, l'établissement de santé bénéficie d'un taux de remboursement de 100% par l'assurance maladie pour les spécialités pharmaceutiques et les produits et prestations en « sus » de la T2A. En cas de non respect des engagements, le taux de remboursement sera réduit entre 70 et 100%.

Chaque année, l'établissement de santé doit présenter son rapport d'étape annuel. L'ARS propose alors un taux de remboursement que l'établissement peut contester, puis il fixe définitivement le taux de remboursement accordé par l'assurance maladie (45)(46).

1.5. Conclusion

Les campagnes nationales menées en France depuis 2001 ont montré une certaine efficacité dans la réduction de l'utilisation des antibiotiques mais du chemin reste encore à parcourir pour améliorer cette utilisation au vu de la nouvelle tendance à la hausse des prescriptions en milieu hospitalier (47). La promotion du bon usage ne se fait pas auprès des prescripteurs et des dispensateurs mais auprès de la direction des établissements. La difficulté principale des prescripteurs réside dans le conflit entre l'intérêt individuel et l'intérêt collectif d'une antibiothérapie (soigner un patient au risque de créer des résistances dans la communauté). La réévaluation des antibiotiques est un sujet de plus en plus d'actualité ; elle est encore sous estimée dans sa capacité à réduire la proportion d'antibiothérapie inadaptée, la formation des prescripteurs étant un point clé dans la rationalisation de l'utilisation de ces médicaments essentiels.

C'est aux établissements de santé d'impliquer leurs personnels dans cette démarche de qualité et de sécurité de soins.

2. Evaluation de la réévaluation des antibiotiques au Centre Léon Bérard

2.1. Présentation du Centre Léon Bérard

Le Centre Léon Bérard (CLB) est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de la région Rhône-Alpes. Il est membre d'UNICANCER, fédération rassemblant les 20 CLCC de France (48).

Le CLB est un établissement privé participant au service public hospitalier (ESPIC). Plus de 25 000 patients (49) sont chaque année suivis au centre, que ce soit en ambulatoire (hôpital de jour), en hospitalisation à domicile (HAD) ou en hospitalisation conventionnelle.

Le CLB possède des unités de médecine (2BN et 2BS pour les soins palliatifs, 3BN, 3BS), de chirurgie (1C, 1BS, 1BN), d'hématologie (2C), un service dit de « curiethérapie » hébergeant des patients soumis à cette technique spécifique mais aussi des patients relevant d'une prise en charge médicale selon la disponibilité des lits (RCB), une unité de radiothérapie, de soins continus post-opératoires ainsi qu'une unité de gestion des entrées imprévues (UGEI).

2.1.1. Le contexte

Les patients atteints de cancer, du fait de leur pathologie ou du traitement agressif qu'est la chimiothérapie, sont particulièrement sensibles aux agents microbiens environnants par la diminution de leurs défenses immunitaires (risque accru d'aplasies fébriles). Dans ce contexte, l'utilisation des antibiotiques est souvent indispensable mais non systématique.

L'ICATB au CLB d'après les données de 2012 est évalué à 86,25/100 soit une classe de performance de niveau A (50).

2.1.2. La prescription des antibiotiques au Centre Léon Bérard

La prescription des antibiotiques au CLB se fait de façon informatique. Le médecin prescrit sur le logiciel Cristal-Net le traitement du patient, la prescription est validée par le pharmacien. Une dotation en antibiotiques les plus fréquemment prescrits est présente dans le service pour faire face à l'entrée des patients en aplasie fébrile. L'infirmière valide l'administration.

Chaque prescription d'antibiotique entraîne de façon automatique une demande de réévaluation dans les 72h suivant le début de la prescription.


Réévaluation à 72h (21/09/2013 à 12:00) :			
Sélectionner un type de réévaluation ▾			
18/09/2013	 OFLOXACINE	INTRAVEINEUS 200 MG 8-18h (400 MG / 24h) SOLUTION soit 200 MG de  OFLOXACINE 200MG/40ML INJ POC	du 18/09/2013 12:00 au 25/09/2013 12:00

Figure 2 : Séquence d'antibiotique en attente de réévaluation





05/09/2013	 DALACINE 600MG/4ML SOL INJ	INTRAVEINEUS 600 MG SOLUTION 8-18h (1200 MG / 24h)	à partir du 09/09/2013 11:00
 Le 09/09/2013 Réévaluation à 72h effectuée : Continuer la prescription			
05/09/2013	 OFLOXACINE 200MG/40ML INJ POC	INTRAVEINEUS 200 MG SOLUTION 8-18h (400 MG / 24h)	à partir du 09/09/2013 11:00
 Le 09/09/2013 Réévaluation à 72h effectuée : Continuer la prescription			

Figure 3 : Séquences d'antibiotiques réévaluées

Les prescriptions présentant une séquence en attente de réévaluation sont signalées par un logo spécifique.



Figure 4 : Icône signalant la présence d'une ligne de prescription en attente de réévaluation

Pour améliorer les prescriptions et la prise en charge des patients, des protocoles ont été mis au point en concertation avec les médecins et les pharmaciens.

Dans le cadre des anti-infectieux, 8 protocoles (Annexe 2) ont été créés pour répondre, chacun, à une situation particulière :

- Aplasie Fébrile 1 : Bas risque per os ;
- Aplasie Fébrile 2 : Bas risque Intraveineux ;
- Aplasie Fébrile 3 : Haut risque sans critère de gravité – Allergie ;
- Aplasie Fébrile 4 : Haut risque Choc/Gravité sans Insuffisance Rénale ;
- Aplasie Fébrile 5 : Haut risque Choc/Gravité avec Insuffisance Rénale ;
- Post Opératoire, Sepsis Grave ;
- Tazo-Amiklin post-greffe.

2.2. Objectifs

Ce travail s'inscrit dans l'objectif de formation et d'information sur les antibiotiques. La HAS recommande la réalisation d'au moins une enquête de pratique ou d'un audit sur le bon usage des antibiotiques. Le résultat de ces interventions doit faire l'objet d'une communication au sein de l'établissement (34).

2.2.1. Objectifs principaux

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'écart entre les pratiques professionnelles observées au niveau de la réévaluation des antibiotiques au Centre Léon Bérard et les pratiques professionnelles recommandées par la HAS. Pour ce faire, nous chercherons à :

- Connaître la proportion d'antibiotiques réévalués après le début de la prescription
- Connaître la proportion d'antibiotiques réévalués à 48-72 heures

2.2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont multiples :

- Connaître la décision du prescripteur suite à la réévaluation ;
- Evaluer l'utilisation des protocoles d'antibiothérapie à disposition des prescripteurs ;
- Evaluer l'utilisation des associations d'antibiotiques en dehors de l'utilisation de protocole ;
- Mettre en lumière les antibiotiques les plus prescrits ;
- Evaluer la durée moyenne de traitement pour chaque antibiotique ;
- Apprécier la proportion d'antibiotiques prescrits sur une durée supérieure ou égale à une semaine.

2.3. Matériels et méthodes

La méthodologie utilisée est issue des recommandations de la HAS (51).

Le relevé de données se fait à l'aide du logiciel Cristal-Net et du dossier patient informatisé (DPI). Cristal-Net est un outil informatique, développé par le Centre Régional Informatique Hospitalière (CRIH) des Alpes, centralisant toutes les informations nécessaires à la bonne prise en charge du patient, ainsi que la gestion de tous les soins et des traitements qui y participent. Il permet la prescription des médicaments, la validation de leur administration et la réception des résultats biologiques. L'accès à la prescription d'un patient au cours de son hospitalisation est possible sur chaque ordinateur du centre par la saisie d'un code propre à chaque acteur de santé et ouvrant des droits spécifiques selon le corps de métier auquel il appartient. Cristal-Net permet un travail conjoint entre les médecins, pharmaciens, infirmiers...

Le DPI permet de garder et de retrouver si besoin l'historique thérapeutique du patient, ses ordonnances de sorties, les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation. Il est entièrement informatisé avec comme objectif pour 2014, la suppression de tous les documents papiers. Le DPI est unique, avec un numéro d'identification unique, spécifique à chaque patient, indépendamment des séjours.

L'ensemble Cristal-Net et DPI n'est pas interopérable bien que des passerelles aient été développées pour accéder aux informations clés sans qu'elles aient à être ressaisies.

2.3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective. Sont définis avant le début de l'étude :

- La population étudiée avec les critères d'inclusion et d'exclusion
- Les paramètres à relever
- Les critères de sortie d'étude

2.3.2. Période d'évaluation

La période d'évaluation n'était pas bornée, l'objectif étant d'atteindre un minimum de 200 dossiers patients.

2.3.3. Population étudiée

2.3.3.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude sont tous les patients hospitalisés dans les services de médecine adulte, d'hématologie et de curiethérapie du CLB (soit six services : 2BN, 2BS, 2C, 3BN, 3BS, RCB) recevant un antibiotique au cours de la période d'étude.

Les antibiotiques relevés sont ceux administrés par voie orale ou parentérale.

2.3.3.2. Critères d'exclusion

Les patients exclus de l'étude sont les patients des services de chirurgie, d'hôpital de jour, des soins intensifs, de l'institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (IHOP). Ne sont pas relevés, les antibiotiques entrant dans le cadre de protocoles « verrous » (prescrit en prévention ou en traitement d'une infection sur cathéter ou chambre implantable), les antibiotiques d'utilisation externe (voie cutanée) ou administrés en aérosol.

2.3.4. Paramètres d'évaluation

Les données relevées sont :

- Numéro d'identification du patient, service du patient ;
- Prescription de l'antibiotique dans le cadre d'un protocole (Oui, Non), nom du protocole ;
- Date de prescription de l'antibiotique, nom de l'antibiotique prescrit, posologie, voie d'administration, date d'arrêt prévisionnelle de l'antibiotique avant réévaluation ;
- Données physiopathologiques du patient : fièvre (supérieure à 38°C), leucocytes, polynucléaires neutrophiles, bactériologie au moment de la prescription de l'antibiotique et de la réévaluation ;
- Date de réévaluation prévue informatiquement, date de réévaluation effective de l'antibiotique ;
- Décision du prescripteur suite à la réévaluation (arrêt, modification, continuation), date d'arrêt prévisionnel de l'antibiotique après réévaluation ;
- Date d'arrêt de l'antibiotique ou date de sortie du patient.

2.3.5. Relevés de données

Comme précisé précédemment, au CLB, la prescription d'antibiotique entraîne automatiquement une demande de réévaluation au bout de 72h. Cette demande laisse le choix entre la poursuite, la modification ou l'arrêt immédiat de la prescription.

Toutes les prescriptions contenant une séquence en attente de réévaluation sont regardées pour relever celles contenant des antibiotiques. Les prescriptions contenant des antibiotiques sont suivies au jour le jour jusqu'à l'arrêt de la prescription.

n°DP	Service	Protocoles		T _{0h} ATB	T°C _{0h}	GB _{0h}	PN _{0h}
XXXXX	« 2BN » « 2BS » « 3BN » « 3BS » « RCB »	« Oui » « Non »	Si « Oui » : nom du protocole	Date du début de prescription	Si > ou = à 38°C : « Oui » Si < à 38°C : « Non »	Valeur	Valeur

Bactériologie	ATB	Voie	Poso/24h	Arrêt prévu à T _{0h}	T _{72h} ATB prévue	T _{72h} ATB
Si non effectuée : « - » Si négative : « N » Si positive : nom de la bactérie	Abréviation DCI	« IV » « IM » « VO »	Posologie en mg	Si non précisé : « - » Si précisé : date	Si prévu informatiquement : date Si non prévu informatiquement : « - »	Réévaluation faite : date de réévaluation effective Si non réévalué : « - » Si sortie du patient avant T _{72h} prévu : « N.A »

T°C _{72h}	GB _{72h}	PN _{72h}	Décision	Arrêt prévu à T _{72h}	Arrêt de l'antibiotique	Sortie	Modifications	
« Oui » « Non »	Valeur	Valeur	Si arrêt : « A » Si continuation : « C » Si modification : « M »	Si non précisé : « - » Si précisé : date	Si arrêt : date Si pas d'arrêt : « - »	Date de sortie du service	Date	Modification effectuée

Tableau 6 : Méthode de remplissage du tableau de données

2.4. Résultats

2.4.1. Généralités

Les données ont été relevées sur une période de 11 semaines (du 25 mars 2013 au 7 juin 2013), 254 patients ont été observés pour un total de 619 prescriptions d'antibiotiques.

2.4.2. Réévaluation à 72h

	Effectifs				%		
	OUI	NON	N.A	Total	OUI	NON	Total
Antibiotique avec réévaluation informatique prévue	546	73	0	619	88	12	100
Antibiotiques réévalués à 48h	103	403	113	619	20	80	100
Antibiotiques réévalués à 72h	189	317	113	619	37	63	100
Antibiotiques réévalués	417	89	113	619	82	18	100

Tableau 7: Réévaluation des antibiotiques dans les services de médecine, d'hématologie et de curiethérapie du Centre Léon Bérard

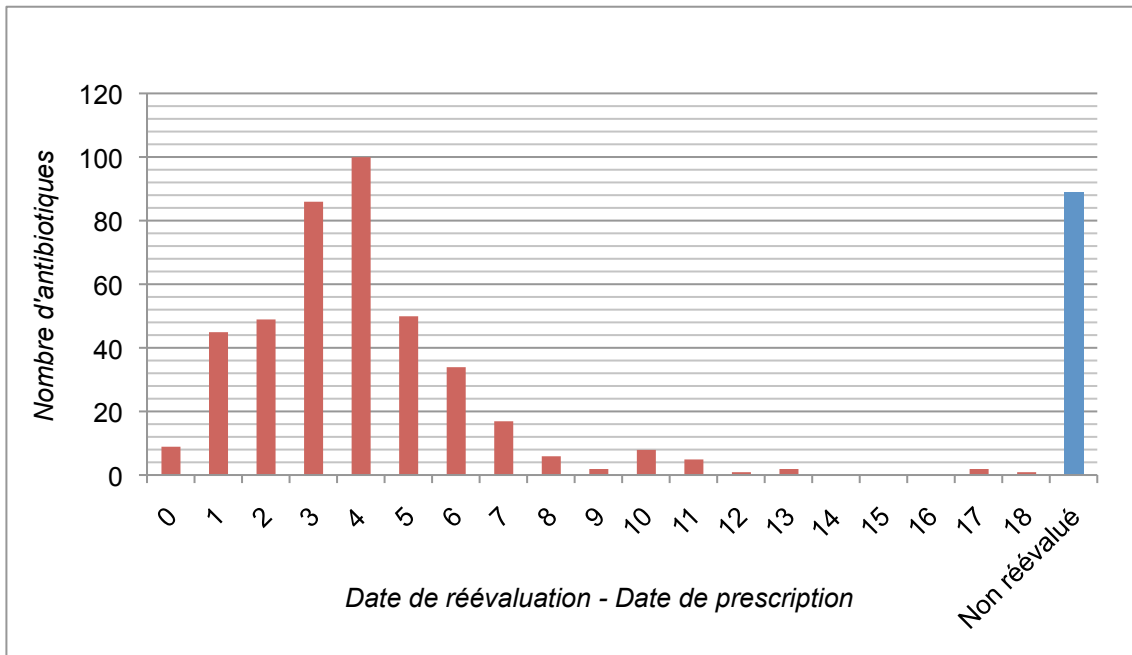
Au total, 82% des prescriptions antibiotiques sont réévaluées, 20% le sont à 48 heures. Au bout de 72 heures, la réévaluation atteint seulement 37%.

12% des antibiotiques n'ont pas de date de réévaluation prévue informatiquement alors que celle-ci devrait apparaître de façon automatique. Le rappel au médecin de réévaluer la prescription n'est donc pas effectif. Les 113 prescriptions non applicables sont les prescriptions interrompues par la sortie du patient du service avant les 72 heures recommandées pour la réévaluation.

Services		Effectifs				%		
		OUI	NON	N.A	Total	OUI	NON	Total
2BN	Antibiotiques réévalués à 48h	23	85	20	128	21	79	100
	Antibiotiques réévalués à 72h	44	64	20	128	41	49	100
	Antibiotiques réévalués	90	18	20	128	83	17	100
2BS	Antibiotiques réévalués à 48h	14	61	13	88	19	81	100
	Antibiotiques réévalués à 72h	25	50	13	88	33	67	100
	Antibiotiques réévalués	62	13	13	88	83	17	100
2C	Antibiotiques réévalués à 48h	39	128	28	195	23	77	100
	Antibiotiques réévalués à 72h	66	101	28	195	40	60	100
	Antibiotiques réévalués	142	25	28	195	85	15	100
3BN	Antibiotiques réévalués à 48h	6	14	15	35	30	70	100
	Antibiotiques réévalués à 72h	14	6	15	35	70	30	100
	Antibiotiques réévalués	15	5	15	35	75	25	100
3BS	Antibiotiques réévalués à 48 h	12	42	14	68	22	78	100
	Antibiotiques réévalués à 72h	18	36	14	68	33	67	100
	Antibiotiques réévalués	45	9	14	68	83	17	100
RCB	Antibiotiques réévalués à 48h	9	59	21	89	13	87	100
	Antibiotiques réévalués à 72h	20	48	21	89	29	71	100
	Antibiotiques réévalués	52	16	21	89	76	24	100

Tableau 8 : Réévaluation des antibiotiques dans chaque service de l'étude

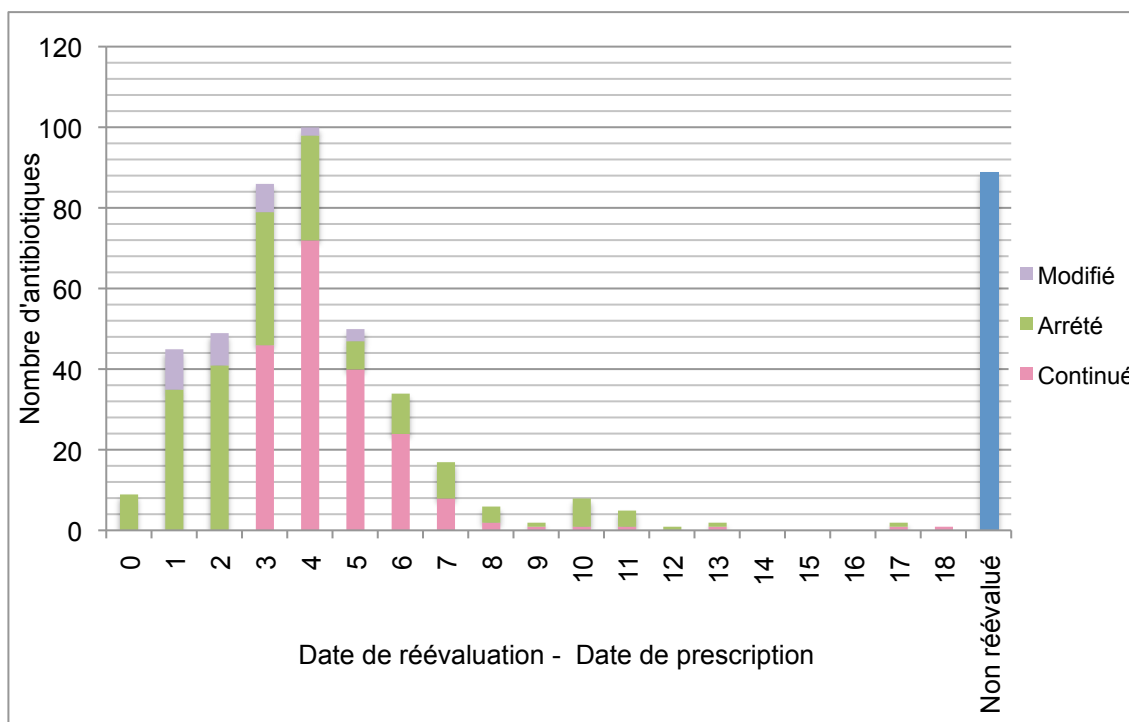
Le service 3BN se démarque par une réévaluation à 72h atteignant 70% alors que les autres services ne dépassent pas 41%. Cependant, le 3BN ne représente que peu de prescription au vu des autres services (35 prescriptions) s'agissant d'un service d'hospitalisation de semaine.



Graphique 1 : Délai de réévaluation des antibiotiques (en jours)

Le pic de réévaluation se fait 4 jours après le début de la prescription. Au 3^{ème} jour de prescription, la réévaluation est de 37%, à 96 heures, elle atteint 57%.

2.4.3. Décision du prescripteur suite à la réévaluation



Graphique 2: Délai de réévaluation des antibiotiques (en jours) et décision du prescripteur suite à la réévaluation.

	Effectifs			
	Continué	Arrêté	Modifié	Total
Décision du prescripteur après 48 heures	0	85	18	103
Décision du prescripteur après 72 heures	46	118	25	189
Décision du prescripteur suite à la réévaluation	198	189	30	417

Tableau 9 : Décision du prescripteur suite à la réévaluation de l'antibiothérapie.

Avant la 72^{ème} heure, les prescriptions antibiotiques réévaluées sont principalement arrêtées. Les modifications de prescriptions portent en majorité sur des changements de posologie.

2.4.4. Arrêt programmé de la prescription

	Effectifs				%		
	OUI	NON	N.A	Total	OUI	NON	Total
Arrêt programmé dès le début de la prescription	180	439	0	619	29	71	100

Tableau 10 : Proportion de prescription avec un arrêt prévu de l'antibiotique avant la réévaluation

29 % des antibiotiques prescrits ont une date d'arrêt prévue au moment de la prescription.

2.4.5. Utilisation des protocoles et association d'antibiotiques

Est considérée comme association d'antibiotiques, les associations d'emblée, c'est-à-dire, les antibiotiques ayant été prescrits chez un patient le même jour. 273 prescriptions entrent dans le cadre d'une association. Au total, il est comptabilisé 117 bithérapies, 13 trithérapies.

Les bithérapies les plus fréquentes sont :

- Ceftriaxone + ciprofloxacine (association prescrite 21 fois)
- Piperacilline/tazobactam + amikacine (association prescrite 15 fois)
- Ceftriaxone + métronidazole (association prescrite 10 fois)
- Piperacilline/tazobactam + ciprofloxacine (association prescrite 9 fois)

Les autres associations sont plus épisodiques.

Un seul protocole d'antibiothérapie a été prescrit lors de la période d'étude, sur les huit disponibles. Il s'agit du protocole antibiotique post-greffe associant la Piperacilline/tazobactam à l'amikacine. L'association de ces deux antibiotiques a été mise en place 19 fois dont 13 fois dans le cadre du protocole. La prescription de ce protocole n'a eu lieu qu'au 2C (service d'hématologie hébergeant les patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques).

2.4.6. Antibiotiques prescrits et durées de traitement

Familles	Dénomination commune internationale	Durée moyenne de traitement (en jours)	Nombre de prescriptions avec une durée supérieure à 7j	Nombre de prescription	
Pénicillines	Amoxicilline/acide clavulanique	4	11	77	
	Amoxicilline	6	5	23	
	Phénoxyméthylpéniciline	5	0	2	
	Cloxacilline	8	5	8	
Carboxypénicillines	Ticarcilline/acide clavulanique	5	0	1	
Uréidopénicillines	Piperacilline/tazobactam	6	20	66	
Céphalosporines	Cefoxitine	1	0	2	
	Cefotaxime	4	0	2	
	Ceftriaxone	6	28	111	
	Ceftazidime	4	1	4	
	Céfépime	8	1	1	
Macrolides	Azithromycine	21	2	4	
	Erythromycine	5	1	5	
	Spiramycine	12	2	4	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	4	12	76	
	Lévofloxacine	6	5	15	
	Ofloxacine	5	7	40	
	Norfloxacine	4	0	3	
Aminosides	Amikacine	5	7	28	
	Gentamicine	4	1	6	
	Netilmicine	2	0	1	
Monobactames	Aztréonam	10	1	1	
Sulfamides	Sulfaméthoxazole/ triméthoprime	B	5	4	8
		BF	12	4	12
Lincosanides	Clindamycine	10	3	4	
Nitro-imidazolés	Métronidazole	8	13	30	
Carbapénèmes	Impipénem/cilastatine	5	3	19	

Tetracycline	Mynocycline	2	0	1
	Doxycycline	8	2	6
Streptogramines	Pristinamycine	5	4	17
Glycopeptides	Vancomycine	5	8	37
	Teicoplanine	4	1	4
Oxazolidinones	Linézolide	7	0	1

B : BACTRIM adulte BF : BACTRIM FORTE

Tableau 11: Durée moyenne, nombre de prescriptions d'une durée supérieure à 7j et nombre de prescriptions pour chaque antibiotique utilisé au Centre Léon Bérard au cours de la période d'évaluation

L'antibiotique le plus prescrit est la ceftriaxone (17,9% des prescriptions totales), suivi par l'amoxicilline/acide clavulanique et la ciprofloxacine (respectivement 12,4% et 12,3% des prescriptions) et la piperacilline/tazobactam (10,5% des prescriptions).

24% des prescriptions (151) dépassent une semaine de prescription.

2.5. Analyse et discussion

La réévaluation entre la 24^{ème} et 72^{ème} heure n'est pas optimale au sein des services étudiés du Centre Léon Bérard. 82% des prescriptions sont réévaluées mais la majorité des réévaluations se fait après la 72^{ème} heure. L'accent doit être mis sur une réévaluation plus précoce.

12% des prescriptions n'ont pas de date de réévaluation informatique ne permettant pas d'alerter le médecin sur le besoin de la réévaluation pour la prescription en question. Il s'agit d'un problème de configuration du logiciel Cristal-Net.

Dès le début de la prescription la durée d'administration devrait être fixée avec une date d'arrêt de prescription. Cette date d'arrêt permet, le cas échéant, d'arrêter une administration inutile d'antibiotique lorsque celui-ci n'est pas réévalué.

Les prescriptions d'antibiotiques non réévaluées sont arrêtées par la sortie du patient du service ou par une date d'arrêt fixée lors de la prescription.

Les services consommant le plus d'antibiotique sont le 2BN et le 2C. L'analyse de la réévaluation des antibiotiques n'a pas pour but de punir les « mauvais élèves » mais de cibler les actions futures. La comparaison entre les services n'est pas envisageable car la population de patients est différente selon services. Les traitements et états pathologiques des patients ne sont pas les mêmes.

La poursuite de l'antibiotique comme décision après la réévaluation n'est pas systématique. La proportion d'arrêt et de continuation de l'antibiothérapie est équivalente.

44% des prescriptions antibiotiques entrent dans le cadre d'une association alors qu'elles doivent rester exceptionnelles. Il faudrait rappeler aux prescripteurs l'existence de protocoles pour optimiser les antibiothérapies et limiter les associations qu'aux seuls cas où elles sont nécessaires.

Les antibiotiques les plus prescrits font partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances (amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone (céphalosporine), ciprofloxacine (fluoroquinolone)).

24,4% des antibiothérapies dépassent les 7 jours de prescription. Cependant, « prescription » ne veut pas dire « administration ». Une des limites de cette étude est que le suivi de l'administration n'est pas évalué.

Autre limite de l'étude, n'est considérée comme réévaluation, que ce qui est tracé sur Cristal-Net. Le médecin peut avoir réévalué la prescription mais ne pas avoir validé l'acte. Les prescripteurs n'étaient pas au courant de l'étude au moment des relevés de données.

Il serait intéressant de faire une nouvelle étude portant sur la justification initiale dans le dossier patient de l'antibiothérapie ainsi que la justification de la poursuite du traitement lors de la réévaluation (surtout pour les traitements de

plus de 7 jours), et d'évaluer le lien entre la réévaluation et le retour des données microbiologiques.

2.6. Conclusion

La réévaluation à 72h est insuffisante en n'atteignant que les 37%, des actions d'amélioration doivent être mises en place au Centre Léon Bérard. Le suivi des antibiothérapies par le référent antibiotique, le rappel au prescripteur après 48 heures de traitement, l'aménagement du DPI avec un onglet spécifique à la réévaluation des antibiotiques sont des actions correctives ayant déjà fait leur preuve. Une diffusion des résultats de cette étude ainsi qu'une formation aux nouveaux internes et des rappels réguliers aux médecins séniors permettraient déjà d'avoir un effet bénéfique.

Selon la nouvelle procédure de certification V2014, cette étude entre dans le compte qualité de l'établissement, les résultats sont à analyser par l'établissement et un plan d'action doit être mis en place dans une démarche d'amélioration de la qualité et de sécurité des soins. Une prochaine étude est à envisager pour évaluer l'impact des mesures prises.

ANNEXES

Annexe 1 : Critère 8h du manuel de certification V2010



Critère 8.h Bon usage des antibiotiques

Le bon usage des antibiotiques fait partie des priorités nationales de santé publique. La forte consommation d'antibiotiques, la prévalence des résistances bactériennes et les surcoûts engendrés imposent aux établissements de santé de s'engager dans une démarche d'amélioration de leurs pratiques.

Le bon usage des antibiotiques doit permettre d'apporter le meilleur traitement possible au patient et de limiter l'émergence de bactéries résistantes. Il repose sur un effort collectif de l'ensemble des professionnels de santé, y compris des gestionnaires.

Pour faire suite au premier plan national en 2001, un indicateur a été mis en place en 2006 par le Ministère de la Santé : l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB), issu du tableau de bord des infections nosocomiales.

Le suivi de cet indicateur s'intègre dans une démarche globale d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ; il objective l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre.

En outre, la réévaluation entre la 24^e heure et la 72^e heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes.

L'objectif de ce critère est de promouvoir la poursuite de l'engagement des établissements dans le bon usage des antibiotiques.

CHAPITRE 1 MANAGEMENT DE L'ÉTABLISSEMENT

Partie 3 Management de la qualité et de la sécurité des soins

Référence 8 Le programme global et coordonné de management de la qualité et de la sécurité des soins

E1 | Prévoir

Une organisation générale pluriprofessionnelle de la prescription antibiotique est en place.

E2 | Mettre en œuvre

Un système de dispensation contrôlée est utilisé.

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

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

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

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

E3 | Évaluer et améliorer

Le bon usage des antibiotiques est évalué notamment par le suivi d'indicateurs.

Des actions d'amélioration sont mises en œuvre.

Champ d'application :

Ce critère est applicable uniquement aux établissements concernés par l'indicateur ICATB.

Les établissements non concernés par cet indicateur sont les établissements d'hospitalisation à domicile, d'hémodialyse, ambulatoires, les centres de posture alcoolique exclusifs et les maisons d'enfants à caractère sanitaire spécialisé (MECSS).

Annexe 2 : Protocoles antibiotique du Centre Léon Bérard

Protocole : **atb Aplasie Fébrile 1 : Bas risque Per os Mai 2013** version: Créé le 21/05/2013 17:47 par Dr. JACQUY MURIEL

atb Aplasie Fébrile 1 : Bas risque Per os Mai 2013

Commentaire général: _____

Commentaire au prescripteur: Réévaluation obligatoire entre la 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants: _____

Références bibliographiques: _____

Hyperliens: _____

≤ J1

Séquence n° 1

J1

Bas risque: Score de MASCC > ou = 21

! Si allergie aux bêta-lactamines, remplacer par DALACINE 300 X 2.

A partir de J1 Tous les jours	AMOXICILLINE+ACIDE CLAVULANIQUE	ORALE COMPRIME	1000 MG	Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier
A partir de J1 Tous les jours	CIPROFLOXACINE	ORALE COMPRIME	750 MG	Toutes les 12 heures Sur déclenchement infirmier

Protocole : **atb Aplasie Fébrile 1 : Bas risque Per os** version: Créé le 25/11/2010 14:31 par Dr. LATOUR JEAN-FRANCOIS

atb Aplasie Fébrile 1 : Bas risque Per os

Commentaire général: _____

Commentaire au prescripteur: Réévaluation obligatoire entre la 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants: _____

Références bibliographiques: _____

Hyperliens: _____

≤ J1

Séquence n° 1

J1

Bas risque: Score de MASCC > ou = 21

! Si allergie aux bêta-lactamines, remplacer la bithérapie par LEVOFLOXACINE 500MG 2/Jour per os

A partir de J1 Tous les jours	CIPROFLOXACINE	ORALE COMPRIME	500 MG	Toutes les 12 heures Sur déclenchement infirmier
A partir de J1 Tous les jours	AMOXICILLINE+ACIDE CLAVULANIQUE	ORALE COMPRIME	1000 MG	Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier

Protocole : **atb Aplasie Fébrile 2 : Bas risque IV** version: Créé le 04/11/2010 17:25 par Dr. LATOUR JEAN-FRANCOIS

atb Aplasie Fébrile 2 : Bas risque IV

Commentaire général: _____

Commentaire au prescripteur: Réévaluation obligatoire entre la 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants: _____

Références bibliographiques: _____

Hyperliens: _____

≤ J1

Séquence n° 1

J1

Bas risque: Score de MASCC > ou = 21

! Si allergie aux bêta-lactamines, remplacer par LEVOFLOXACINE 500MG x 2/Jour en IV

A partir de J1 Tous les jours	CEFTRIAXONE	INTRAVEINEUSE POUDRE	2 G	Toutes les 24 heures Sur déclenchement infirmier
----------------------------------	-------------	-------------------------	-----	---

atb Aplasie Fébrile 3 : Ht Risque sans critère gravité

Commentaire général

Commentaire au prescripteur Réévaluation obligatoire entre la 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants

Références bibliographiques

Hyperliens

≤ J1

Séquence n° 1

J1

Haut risque: Score de MASCC < 21
 Il s'agit d'une monothérapie. Si allergie aux bêtalactamines, remplacer piperacilline/tazobactam par imipenem / cilastatine.

A partir de J1 Tous les jours	Perfusion PIPERACILLINE TAZOBACTAM	INTRAVEINEUSE POUDRE	A passer sur 30 minutes(s) 4 G	Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier
A partir de J1 Tous les jours	Perfusion IMIPENEM CILASTATINE	INTRAVEINEUSE POUDRE	A passer sur 30 minutes(s) 500 MG	Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier

Uniquement si : Allergie aux bêta -lactamines.

atb Aplasie Fébrile 4 : Ht Risque Choc / Gravité sans IR

Commentaire général

Commentaire au prescripteur Réévaluation obligatoire entre le 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants

Références bibliographiques

Hyperliens

≤ J1

Séquence n° 1

J1

Haut risque: Score de MASCC < 21
 Doses d'antibiotiques à adapter à la clairance de la créatinine.

A partir de J1 Tous les jours	Perfusion IMIPENEM CILASTATINE	INTRAVEINEUSE POUDRE	A passer sur 30 minutes(s) 500 MG	Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier
A partir de J1 Tous les jours pendant 3 jours	AMIKACINE	INTRAVEINEUSE POUDRE	15 MG/kg	Toutes les 24 heures Sur déclenchement infirmier
	Perfusion de 30 minutes Adaptation de la dose à la clearance de la créatinine.			
	VANCOMYCINE	INTRAVEINEUSE POUDRE	1000 MG	dans la journée : 1 fois
	Adaptation de la dose à la clearance de la créatinine BOLUS unique en 1 heure			
A partir de J1 Tous les jours	PSE VANCOMYCINE	INTRAVEINEUSE POUDRE	pendant 24 heure(s) 30 MG/kg au total dans la seringue	Toutes les 24 heures Sur déclenchement infirmier

A démarrer à la fin de la perfusion du bolus de 1000 mg

Ré

atb Aplasie Fébrile 5 : Ht Risque Choc / Gravité + I Rénale

Commentaire général

Commentaire au prescripteur Réévaluation obligatoire entre le 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants

Références bibliographiques

Hyperliens

≤ J1 J4

Séquence n° 1

J1

Haut risque: Score de MASCC < 21
Doses d'antibiotiques à adapter à la clairance de la créatinine

A partir de J1 Tous les jours	Perfusion	INTRAVEINEUSE	A passer sur 30 minutes(s)	
	IMIPENEM CILASTATINE	POUDRE	500 MG	Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier
	CIPROFLOXACINE	INTRAVEINEUSE SOLUTION	400 MG	Toutes les 12 heures Sur déclenchement infirmier
1				
A partir de J1 Tous les jours pendant 4 jours	Perfusion	INTRAVEINEUSE	A passer sur 1 heure(s)	
	TEICOPLANINE	POUDRE	6 MG/kg	Toutes les 12 heures Sur déclenchement infirmier
J4				
A partir de J4 Tous les jours	Perfusion	INTRAVEINEUSE	A passer sur 1 heure(s)	
	TEICOPLANINE	POUDRE	6 MG/kg	Toutes les 24 heures Sur déclenchement infirmier

atb Post Op Sepsis Grave

Commentaire général

Commentaire au prescripteur Réévaluation obligatoire entre la 24ème et la 72ème heure.

Commentaire aux soignants

Références bibliographiques

Hyperliens

≤ J1

Séquence n° 1

J1

	Perfusion	INTRAVEINEUSE	A passer sur 30 minutes(s)	
	PIPERACILLINE TAZOBACTAM	POUDRE	4 G	à H0
A partir de J1 Tous les jours	PSE	INTRAVEINEUSE	pendant 24 heure(s)	
	PIPERACILLINE TAZOBACTAM	POUDRE	12 G/24H	dans la journée : 1 fois
	Perfusion	INTRAVEINEUSE	A passer sur 30 minutes(s)	
	En perfusion de 30 mn			
	1ere dose:			
	Dosage du Tpic 30 min après la fin de la perfusion			
	Dosage du TRésiduel 24h après l'injection de la première dose			
	2e dose:			
	1 Si TRésiduel supérieur au seuil (5mg/l): décaler l'administration (recontrôler éventuellement le TR)			
	Si TRésiduel inférieur au seuil (5mg/l): administrer la dose en adaptant la posologie:			
	Si Tpic précédent dans la zone efficace (48-80 mg/l): ne pas changer la dose			
	Si Tpic précédent inférieur à 48 mg/l: augmenter la dose de 5mg/kg			
	3e dose si besoin: idem			
	AMIKACINE	POUDRE	20 MG/kg	dans la journée : 1 fois

Protocole : mmm Tazo Amiklin post greffe version:1.0 Créé le 25/11/2011 08:32 par Dr. FOUBERT OLIVIER	
mmm Tazo Amiklin post greffe	
Commentaire général	<input type="text"/>
Commentaire au prescripteur	<input type="text"/>
Commentaire aux soignants	<input type="text"/>
Références bibliographiques	<input type="text"/>
Hyperliens	<input type="text"/>
≤ J1	
Séquence n° 1	
J1	
PIPERACILLINE TAZOBACTAM Uniquement si : T° > 38.3 à une reprise ou si T° > ou = 38°C à deux reprises en 8H, en période d'aplasie et après prélèvements infectieux	INTRAVEINEUSE POUDRE 4 G Toutes les 8 heures Sur déclenchement infirmier
AMIKACINE ④ Trois jours, avec relais CIFLOX Uniquement si : T° > 38.3 à une reprise ou si T° > ou = 38°C à deux reprises en 8H, en période d'aplasie et après prélèvements infectieux	INTRAVEINEUSE POUDRE 15 MG/kg Toutes les 24 heures Sur déclenchement infirmier

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nobel Media AB 2013. Sir Alexander Fleming - Nobel Lecture: Penicillin. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.html (consulté le 17.06.14)
2. Comité régional de l’OMS pour l’Europe. Plan d’action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/147735/wd14F_Antibiotics_1113811.pdf?ua=1 (consulté le 19.10.14)
3. Leung E, Weil D, Raviglione M, et al. The WHO Policy package to combat antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization. 2011; 89: 390-2.
4. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L’évolution des consommations d’antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Rapport. Novembre 2014.
5. Ministère du travail, de l’emploi et de la santé. Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf (consulté le 19.11.14)
6. OMS. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf (consulté le 19.11.14)
7. Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Surveillance de la consommation des antibiotiques, ATB-raisin – Synthèse des données 2012. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9434 (consulté le 23.06.14)
8. Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et->

outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012 (consulté le 19.11.14)

9. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Résistance aux antibiotiques. <http://www.inserm.fr/thematiques/microbiologie-et-maladies-infectieuses/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques> (consulté le 19.10.14)
10. Lozniewski A, Rabaud C. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux – Infections associées aux soins. CCLIN Sud-Est. 2010.
11. Pagès JM. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. Med Sci. 2004; 20(3): 346-51.
12. Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Pathologie Biologie. 2004; 52(10): 607-16.
13. Boutet-Dubois A, Pantel A, Sotto A et al. Les entérobactéries productrices de carbapénémases. <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Newsletter/2012/02/articles/EPC.pdf> (consulté le 19.11.14)
14. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Recommandations 2012. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_2012.pdf (consulté le 19.11.14)
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the EARS-Net. Stockholm: ECDC; 2013.
16. Commission européenne. Communication de la commission au parlement européen et au conseil : Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Bruxelles, 2011.
17. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. Clin Infect Dis. 2003; 36(11):1433-7. Epub 16 mai 2003.
18. Davey P, Brown E, Fenelon L et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2005.

19. Houlet H, Daneluzzi V, Dupont C et al. Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Méd Mal Infect.* 2009; 39(1): 48-54.
20. Etienne P, Pulcini C, Broferio P et al. Audit de prescription antibiotique au sein de deux hôpitaux de la communauté Inter-Hospitalière PACA-Est. Journée nationale d'infectiologie, Marseille 2008.
21. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé - Recommandations professionnelles. Saint Denis La Plaine: HAS; 2008.
22. HAS. Déclinaison régionale de la lutte contre les résistances bactériennes dans les établissements de santé – les outils de la HAS. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Outils de la HAS pour la declinaison r egionale de la lutte contre l antibioresistance dans les etablissements de sante.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Outils_de_la_HAS_pour_la_declinaison_régionale_de_la_lutte_contre_l_antibioresistance_dans_les_etablissements_de_sante.pdf) (consulté le 19.11.14)
23. HAS. Fiche mémo - Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/fiche memo conseils prescription antibiotiques.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/fiche_memo_conseils_prescription_antibiotiques.pdf) (consulté le 10.07.14)
24. Commission de la Transparence. Fiches de transparence : Médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires. [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/afssa/2004 antibiotiques fiches AFSSaPS.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/afssa/2004_antibiotiques_fiches_AFSSaPS.pdf) (consulté le 10.07.14)
25. Antibiolor. Antibioguide - Référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soin. Edition 2014 V7. http://www.antibiolor.org/site/element_1699.php, (consulté le 11.07.14)
26. ANSM. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation – Point d'information. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information> (consulté le 11.07.14)
27. Paverse P, Saurel N, Labarère J et al. Does an educational session with an infectious disease physician reduce the use of inappropriate antibiotic

- therapy for inpatients with positive urine culture results ? A controlled before-and-after study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(6): 596-9.
28. Comboroure JC. Développer l'utilisation des antibiogrammes ciblés. Journées Nationales d'infectiologies, Bordeaux 2014.
29. Coupat C, Predier C, Degand N et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections : a case-vignette randomised study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32: 627-36. Epub 8 décembre 2012.
30. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient. http://www.sfm.org/documents/consensus/cc_qual-atb-ets.pdf (consulté le 19.11.14)
31. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Texte des recommandations 1996. http://www.sfm.org/documents/consensus/rbpc_atbhosp.pdf (consulté le 19.11.14)
32. Institut national de la santé et de la recherche médicale. MALDI-TOF déshabille toutes les bactéries. <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/maldi-tof-deshabille-toutes-les-bacteries> (consulté le 19.10.14)
33. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards : a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and infection.* 2013; 19(2): 91-7.
34. Haute Autorités de Santé. Recommandations professionnelles – Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles. Saint-Denis La plaine: HAS; 2008.
35. Décision n°2012.0030/DC/SCES du 22 mars 2012 portant adoption de la procédure de certification des établissements de santé (V2010); J.O.R.F.
36. Haute Autorités de Santé. Manuel de certification des établissements de santé – V2010 – Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

37. Haute Autorité de Santé. Indicateurs de qualité et de sécurité des soins et V2014, complémentarité et synergie des deux dispositifs. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1767202/fr/indicateurs-de-qualite-et-de-securite-de-soins-et-v2014-complementarite-et-synergie-des-deux-dispositifs (consulté le 19.11.14)
38. Pascal P, Vigneron JL, Laugier C. Réévaluation systématique de l'efficacité de l'antibiothérapie entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure : description et bilan de l'organisation mise en place dans un établissement hospitalier de psychiatrie générale. *Med Mal Infect.* 2013; 43 (4):79.
39. Direction générale de l'offre de soins. Fiche descriptive de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB). http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_descriptive_-_icatb.pdf (consulté le 18.08.14)
40. Direction générale de l'offre de soins. Fiche technique ICATB. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_technique_icatb-2.pdf (consulté le 19.08.2014)
41. Ministère des affaires sociales et de la santé. Instruction N° DGOS/PF2/2012/286 du 16 juillet 2012 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/12_286t0.pdf (consulté le 19.08.2014)
42. Ministère de la santé et des solidarités. Instruction N°DHOS/2006/111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2006/Instruction/090306.pdf> (consulté le 19.08.14)
43. Programme de qualité et d'efficience maladie – PLFSS 2010. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/2010_plfss_pqe_maladie-2.pdf (consulté le 19.11.14)
44. Haut conseil de la santé publique. Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110204_pnpeantibio.pdf (consulté le 19.10.14)
45. Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-

22-7 du code de la sécurité sociale; J.O.R.F; Lois et décrets; 29 septembre 2013: 16235.

46. Mounier A, Pelissier V. Nouveau contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations. <http://omedit.e-santepaca.fr/sites/omedit.e-santepaca.fr/files/u19/cbu%202014.pdf> (consulté le 19.11.14)
47. Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. Plos Med. 2009; 6(6).
48. UNICANCER. Des centres de lutte contre le cancer proche de chez vous. <http://www.unicancer.fr/le-reseau-des-centres-de-lutte-contre-le-cancer> (consulté le 19.10.14)
49. Centre Léon Bérard. Présentation. <http://www.centreleonberard.fr/61-Presentation-du-centre.clb.aspx?language=fr-FR> (consulté le 19.10.14)
50. Haute autorité de santé. Scope santé, qualité des hôpitaux et cliniques : Centre L éon Bérard. <http://www.scopesante.fr/fiches-detaillees/690000880/> (consulté le 19.10.14)
51. Haute autorité de santé. Audit clinique ciblé, évaluation des pratiques par comparaison à un référentiel. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_cible_2006_4pages.pdf (consulté le 06/09/2014)

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle LE GARO Chloé

Les antibiotiques ont été pendant longtemps considérés comme des médicaments « miracles », cependant, l'émergence de bactéries résistantes, multi-résistantes voir hautement résistantes ne permet plus d'employer ce terme face aux impasses thérapeutiques auxquelles le corps médical se trouve confronté.

Devant ce constat alarmant, les recommandations sur le bon usage des antibiotiques se multiplient. Au sein des établissements de santé, 50% des prescriptions antibiotiques seraient inappropriées.

La promotion du bon usage des antibiotiques, par le biais de la certification des établissements, du contrat de bon usage et d'accord cadre, ne semble pas suffisante au regard de la nouvelle tendance à la hausse de la consommation des antibiotiques à l'hôpital, comme le montrait les données de 2011 publiées par l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Actuellement, il est recommandé de réévaluer l'utilité d'une antibiothérapie après 24 à 72 heures d'administration, temps nécessaire pour le retour des résultats microbiologiques du patient et pour apprécier son évolution physiopathologique.

Dans l'objectif de formation et d'information sur les antibiotiques, et selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé pour la réalisation d'au moins un audit ou d'une évaluation des pratiques sur le bon usage, il s'est posé la question de l'état de la réévaluation des antibiotiques au Centre Léon Bérard, Centre régional de Lutte Contre le Cancer.

Durant 11 semaines, de mars à juin 2013, toutes les prescriptions antibiotiques établies dans les services de médecine, d'hématologie et de curiethérapie (soit six services) du centre ont été observées pour un recueil total de 254 dossiers patients et 619 prescriptions antibiotiques.

Les résultats ont montré qu'à la 72^{ème} heure, seulement 37% des prescriptions antibiotiques étaient réévaluées, le pic de réévaluation se trouvant au 4^{ème} jour de prescription. D'autre part, l'étude a permis d'évaluer l'utilisation des protocoles mis à disposition des médecins, la durée des prescriptions, les antibiotiques les plus administrés ainsi que la décision des prescripteurs suite à la réévaluation. 71% des antibiothérapies n'ont pas de date d'arrêt prévue lors de la prescription.

L'information et la formation sont les clés de l'amélioration de la réévaluation. Après un rappel aux médecins seniors et la formation des nouveaux internes, une nouvelle étude devra être faite pour évaluer les bénéfices des actions correctrices mises en place.

Le Président de la thèse,

Nom :

H. TOD

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 12 NOV. 2014

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

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



Professeure C. VINCIGUERRA

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.

LE GARO Chloé

Le bon usage des antibiotiques en milieu hospitalier : évaluation de la réévaluation au sein du Centre Régional Léon Bérard (Lyon).

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 82 p.

RESUME

La sélection de bactéries résistantes est le premier effet indésirable des traitements par antibiotiques. Face à l'augmentation croissante dans la population bactérienne de bactéries multirésistantes, voir hautement résistantes, les instances nationales et internationales se mobilisent. En France, pays gros consommateur d'antibiotiques, les recommandations de bon usage se multiplient. A l'hôpital, 50% des prescriptions seraient inadaptées. Par le biais de contrat de bon usage, d'accord cadre et de la certification des établissements, la Haute Autorité de Santé (HAS) tente d'impliquer les établissements de santé dans une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

C'est dans ce contexte actuel et en vue de la certification V2014, qu'une étude sur la réévaluation des prescriptions antibiotiques a été menée au Centre Léon Bérard. Selon les recommandations de la HAS, l'utilité d'un antibiotique doit être à nouveau évaluée 24 à 72 heures après la prescription initiale, temps nécessaire au prescripteur pour recevoir les résultats microbiologiques du patient et voir son évolution physiopathologique. Durant onze semaines et sur six services du centre, toutes les prescriptions d'antibiotiques ont été examinées, représentant un recueil de 254 dossiers patients et de 619 prescriptions d'antibiotiques. Les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances, après 72 heures de prescription, seulement 37% des antibiothérapies sont réévaluées.

MOTS CLES

Antibiotique
Réévaluation
Prescription
Résistance

JURY

M. TOD Michel, Professeur des universités, Praticien hospitalier, Pharmacien

M. LATOUR Jean-François, Praticien hospitalier, Pharmacien

Mme FUHRMANN Christine, Praticien hospitalier, Médecin Biologiste

Mme PHILIP Irène, Praticien hospitalier, Directeur Qualité du Centre Léon Bérard

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 10 décembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

6, Chemin de la côte de Vaux – 69450 Saint Cyr au Mont d'Or