



HAL
open science

Bon usage des antibiotiques : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association amoxicilline-acide clavulanique au centre hospitalier d'Arras

Julien Siauve

► To cite this version:

Julien Siauve. Bon usage des antibiotiques : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association amoxicilline-acide clavulanique au centre hospitalier d'Arras. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01477841

HAL Id: dumas-01477841

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01477841v1>

Submitted on 27 Feb 2017

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

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

Année Universitaire 2015/2016

**MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu publiquement le 19 octobre 2016

Par M. SIAUVE Julien

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990

tient lieu de

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

**Bon usage des antibiotiques : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association
amoxicilline – acide clavulanique au centre hospitalier d'Arras**

Membres du jury :

Président : Pr Gilles Duverlie

Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Amiens
Doyen de la faculté de Pharmacie, Amiens
Pharmacien biologiste PH, CHU Amiens

Assesseurs : Pr Bertrand Decaudin

Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Pharmacien PH, CHRU Lille

Dr Isabelle Patte
Pharmacien PH, CH Arras

Dr Christian Vandebussche
Médecin PH, CH Arras

Dr Youssef El Samad
Médecin PH, CHU Amiens

U.F.R. de Pharmacie

1 rue des Louvels
80037 AMIENS Cedex 1
Tél : 03 22 82 77 51
Fax : 03 22 82 74 69

Liste des enseignants à l'UFR

Professeurs

M. BRAZIER Michel
Mme BALTORA Sylvie
M. BAUDRIN Emmanuel
M. CAVE Guy
M. CHILLON Jean Marc
M. COUDERC Rémy
Mme DAOUST Martine
M. DECOCQ Guillaume
M. DUPRADEAU François

M. DUVERLIE Gilles
M. FLINIAUX Marc André
M. HOUSIEAUX Eric
M. KAMEL Saïd
M. MESNARD François
M. METZINGER Laurent
M. NAASILA Mickaël
Mme POPOVICI Théodora
M. SONNET Pascal

Maitres de conférences

M. AHOMADEGBE Jean-Charles
Mme ANDRE Judith
M. ARNOULD Jean-Pierre
M. BECKER Jean Paul
M. BIENAIME Christophe
M. BROCHOT Etienne
Mme CEZARD Christine
M. CHABRERIE Olivier
Mme CLOSSET-KOPP Déborah
Mme DEMAILLY Catherine
Mme FLINIAUX Ophélie
M. FONTAINE Xavier
M. GUILLAUME Nicolas

M. HELLE François
Mme KLIMPT Alexandra
Mme LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie
M. LENOIR Jonathan
M. MAIRESSE Gilles
M. MARCON Frédéric
M. MENTAVERRI Romuald
M. MOLINIE Roland
Mme SILVA PIRES Vivian
Mme SIX Isabelle
M. VANLEMMENS Pierre
Mme VILPOUX Catherine
Mme ZAWADSKI Patricia

Remerciements

A monsieur le Professeur Gilles Duverlie

C'est un honneur que vous acceptiez de juger ce travail et de présider ce jury. Veuillez accepter l'expression de mon profond respect.

A monsieur le Professeur Bertrand Decaudin

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus grande.

A madame le Docteur Isabelle Patte

Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet passionnant ainsi que pour ces 2 semestres passés au sein de votre équipe.

A monsieur le Docteur Christian Vandenbussche

Pour m'avoir encadré pendant ce travail, pour votre disponibilité. Je vous suis très sincèrement reconnaissant

A monsieur le Docteur Youssef El Samad

Je suis très heureux que tu aies accepté de juger ce travail. J'ai énormément appris à tes côtés. Merci beaucoup

A mes parents, à mon frère

Vous êtes pour énormément dans ma réussite et dans tout ce que j'ai pu accomplir jusqu'ici. J'ai une chance exceptionnelle de vous avoir. Merci beaucoup !

A mes grands-parents, à ma marraine

Merci pour votre soutien

A mes amis amiénois

Jo', Olga (la fac n'est pas prête de revoir un binôme comme le nôtre !), Lysiane, Aymeric (Patron !), Antoine, Fabien (et à notre année travaux !), Calon, Julian, JB, Lelong, Arnaud, Lucky ... Merci pour tous ces très bons moments passés et futurs. Vous êtes top ! Rassurez-vous, je vais recommencer à sortir et à squatter les canapés des uns et des autres !

A Claire et Denis

Merci pour votre amitié, votre confiance et les pièces rapportées (en particulier Paul', Lucien et évidemment Louison... !). C'est toujours un plaisir de venir partager quelques jours avec vous dans votre coin des Ardennes.

A Isabelle et Virginie

Mes kinés de très très longue date !

A tous mes compagnons de galères d'internat, docteurs ou futurs docteurs

Fabienne, Sophie, Marine, Fanny, Camille, Mélanie, Justine, Christel, Benoît, Lina, Benjamin, Amélie (the Best !), Marie, Florian, Terry, Kevin, Charlotte, Agathe, Louise, Jean-Baptiste, Florentine ainsi qu'à tous les externes. Merci pour m'avoir aidé et supporté durant ces 4 ans et demi !

Aux équipes

De la pharmacie du centre hospitalier d'Arras, d'Abbeville (mention spéciale au Docteur Benoît Duvauchelle, mon maître !) et du CHU d'Amiens ainsi qu'aux équipes du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU d'Amiens. Merci pour m'avoir formé et préparé à mon métier.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	5
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
I PROBLEMATIQUE.....	11
1 Evolution de l'antibiothérapie.....	11
2 Emergence de résistances bactériennes.....	11
3 Conséquences d'un mésusage des antibiotiques.....	12
4 Bon usage des antibiotiques.....	14
5 La place du pharmacien hospitalier dans l'antibiothérapie moderne.....	18
A Gestion des médicaments.....	18
B Information/sensibilisation.....	18
C Evaluation : pharmaco-épidémiologie, pharmaco-économie, pharmacovigilance.....	19
D Validation pharmaceutique et pharmacie clinique déportée.....	19
E Impact de la pharmacie clinique en antibiothérapie.....	20
6 Démarche qualité en antibiothérapie hospitalière.....	20
7 L'antibiothérapie au CH d'Arras.....	23
8 Amoxicilline - acide clavulanique.....	23
II MATERIEL ET METHODES.....	28
1 Objectifs.....	28
2 Schéma de l'étude.....	28
3 Population étudiée.....	28
A Critères d'inclusion.....	28
B Critères d'exclusion.....	29
C Nombre de sujets nécessaires.....	29

4 Recueil des données	29
5 Analyse des données	30
6 Traitement statistique des données	30
III RESULTATS	31
1 Population étudiée	31
2 Diagnostic initial	33
A Sites ciblés.....	33
B Indications.....	33
C Prélèvements bactériologiques.....	35
2 L'initiation de l'antibiothérapie	36
A Première antibiothérapie.....	36
B Durée prévisionnelle de traitement.....	36
C Posologie.....	38
D Voie d'administration.....	39
3 Réévaluation de l'antibiothérapie	39
A Délai de réévaluation.....	39
B Décision prise lors de la réévaluation.....	40
C Adaptation aux résultats bactériologiques.....	40
4 Arrêt	41
A Cause de l'arrêt.....	41
B Changement d'antibiothérapie.....	42
5 Administration	42
A Voie d'administration.....	42
B Switch oral.....	43
C Administration orale.....	44
D Durée effective de traitement.....	45
E Traçabilité.....	45
6 Efficacité globale de l'antibiothérapie	45
IV DISCUSSION	46
1 Méthodologie	46
2 Population générale	47
3 Critère principal	48
4 Critères secondaires	49
A Utilisation des résultats de bactériologie.....	49
B Durées des prescriptions trop longues.....	51
C Posologies et fréquences conformes.....	52
D Réévaluation à 48-72h.....	52
5 Limites de l'étude	53
6 Points non abordés	54

7 Ouverture.....	57
CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXES	64
Annexe 1 : Courrier de présentation de l'EPP	64
Annexe 2 : Fiche de recueil des données	65
Annexe 3 : Synthèse de l'étude	67
Annexe 4 : Résistances à l'AMC et l'AMX en 2014 sur les bactéries isolées au CHA	68

Liste des figures

Figure 1 : Roue de Deming	21
Figure 2 : Etat de la fonction rénale des patients à l'initiation du traitement	31
Figure 3 : Nombre de prescriptions par service.....	32
Figure 4 : Répartition des prescriptions en fonction du site ciblé par l'antibiothérapie.....	33
Figure 5 : Pertinence des prélèvements bactériologiques effectués.....	35
Figure 6 : Pertinence de la durée prévisionnelle de traitement.....	37
Figure 7 : Répartition des résultats bactériologiques.....	42
Figure 8 : Les causes de l'arrêt de l'antibiothérapie.....	43
Figure 9 : Jour du relais per os des antibiothérapies injectables.....	45

Liste des tableaux

Tableau I : Durée prévisionnelle des antibiothérapies	36
Tableau II : Antibiothérapies avec une durée prévisionnelle de traitement trop courte par rapport aux recommandations.....	37
Tableau III : Pertinence du délai de réévaluation.....	40
Tableau IV : Adaptation de l'antibiothérapie aux résultats de l'antibiogramme.....	42
Tableau V : Répartition des fréquences de prises.....	44
Tableau VI : Pertinence de l'absence de relais per os.....	46

Liste des abréviations

AMC : Amoxicilline – Acide Clavulanique
AMX : Amoxicilline
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS : Agence Régionale de Santé
BMR : Bactéries Multi-Résistantes
C. difficile : *Clostridium difficile*
CBU : Contrat de Bon Usage
CDC : Center for Disease Control and Prevention
CHA : Centre Hospitalier d'Arras
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CMIT : Collège des Maladies Infectieuses et Tropicales
COMAI : Commission des Anti-Infectieux
C3G : Céphalosporine de 3^e Génération
CSG : Court Séjour Gériatrique
DDJ : Doses Définies Journalières
DDJ/1000H/J : Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants par Jour
E. coli : *Escherichia coli*
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
ERG : Entérocoques Résistants aux Glycopeptides
FQ : Fluoroquinolone
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : Intervalle de Confiance
ICATB : Indice Composite du bon usage des Antibiotiques
Ind : Indicateur national
IV : Intraveineux
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
PEP : Pratique Exigible Prioritaire
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline
SASM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline
S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*
SHA : Solution Hydro-Alcoolique
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française
spp : espèce
UE : Union Européenne

Introduction

La découverte des antibiotiques a révolutionné la médecine du 20^e siècle. De nombreuses maladies mortelles sont maintenant bénignes grâce à ces molécules. Malheureusement, leur disponibilité aisée et leur utilisation très large mettent en péril tout ce pan de la médecine moderne.

Pour préserver l'efficacité de ces molécules, la mobilisation de tous les professionnels de santé pour leur juste utilisation est indispensable. Des recommandations de bon usage existent. Pour une application optimale de celles-ci, les outils de la qualité, dont l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP), peuvent être d'une grande utilité.

La commission des anti-infectieux (COMAI) de l'hôpital d'Arras s'est penchée sur l'utilisation de l'association amoxicilline – acide clavulanique (AMC), molécule la plus utilisée dans notre centre hospitalier. Un audit a été mené sur l'ensemble des services de l'établissement.

I Problématique

1 Evolution de l'antibiothérapie

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929 (1), l'arsenal antibiotique à disposition du clinicien a considérablement évolué. Des molécules avec des spectres de plus en plus larges sont sorties sur le marché pour guérir davantage d'infections. Ces nouvelles molécules répondent aussi aux évolutions des bactéries qui développent de nouveaux mécanismes de résistance. Mais depuis quelques années, la mise sur le marché de nouvelles molécules se raréfie (2). Pour diverses raisons (molécules utilisées sur de brèves périodes, limitation de prescription de nouvelles molécules pour éviter l'émergence de résistances...), la recherche pharmaceutique anti-infectieuse est délaissée. Malheureusement les bactéries continuent à s'adapter aux antibiotiques. Il est démontré que toute prise d'antibiotique engendre une adaptation de la flore bactérienne commensale en contact avec la molécule. Les situations d'impasse thérapeutique se multiplient. Il n'est plus rare que le laboratoire de bactériologie identifie des souches totorésistantes (résistantes à l'ensemble des molécules disponibles) (3). L'impact humain, écologique et économique est devenu un enjeu de santé publique majeur (4).

2 Emergence de résistances bactériennes

Les résistances bactériennes sont de deux types : naturelles ou acquises. Les résistantes naturelles sont liées à la bactérie. Toutes les bactéries de la même espèce sont résistantes à la molécule. Elles sont notamment dues aux caractéristiques structurelles qui empêchent l'antibiotique d'atteindre sa cible (c'est le cas de la paroi des bactéries à gram négatif qui leur confèrent une résistance aux glycopeptides) ou à la production d'enzymes inactivant les antibiotiques (comme les entérobactéries de classe 2 qui produisent naturellement une pénicillinase de haut niveau ou celles de classe 3 qui produisent une céphalosporinase). A l'inverse, les résistances acquises sont portées par une seule partie des entités de l'espèce. Elles

sont soit liées à des mutations chromosomiques, soit à l'acquisition de matériel génétique supplémentaire (par l'intermédiaire de plasmides ou de transposons). La prise d'antibiotiques est l'un des facteurs induisant ces mutations. En l'absence de pression de sélection, ces sous-groupes de bactéries ont tendance à disparaître. Ainsi, une étude réalisée dans un centre hospitalier croate montre l'effet d'une restriction de l'utilisation de l'AMC sur la prévalence des pénicillinases chez les *Escherichia coli* (*E. coli*) (5) : en octobre 2006, l'AMC n'était plus utilisé qu'en cas d'infection documentée ou après accord du pharmacien clinicien. Les 9 mois suivant, la consommation est passée de 16 doses définies journalières (DDJ) à 2 DDJ pour 100 journées d'hospitalisation. Sur la même période, la proportion d'*E. coli* isolée porteuse de pénicillinases est passée de 37 à 11%. De même, on recommande de ne pas utiliser de fluoroquinolones (FQ) de manière probabiliste en cas de prise antérieure dans les 6 derniers mois, car la probabilité de résistance à la classe est beaucoup plus importante dans les premiers mois suivant une cure (6).

3 Conséquences d'un mésusage des antibiotiques

La consommation d'antibiotiques est très importante. En 2012, la France est parmi les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe avec en ambulatoire 29,7 DDJ pour 1000 habitants par jour (DDJ/1000H/J) (2^e derrière la Grèce) et 2,1 DDJ/1000H/J à l'hôpital (4^e pays européen). C'est 3 fois plus que les Pays-Bas, la Suède ou la Norvège qui sont des exemples en la matière. Aussi, après une légère baisse dans les années 2000, nous sommes remontés depuis 2009 au-dessus de la barre de 4 patients hospitalisés sur 10 ayant une prescription d'antibiotiques (7). Il est montré que 20 à 50% des prescriptions d'antibiotiques seraient inappropriées (ville, hôpital et établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes confondus) (9) (10). Quant à la conformité globale, en intégrant la durée de traitement, les conditions d'administration et la réévaluation du traitement, celle-ci peut descendre à seulement 30% dans certaines études (11) (12).

La multiplication des souches bactériennes multi-résistantes est soulignée par différents rapports. Ainsi en 2012, il est estimé à 100 000 le nombre d'infections à bactéries multi-résistantes (BMR) en France. Dès 1983, un lien entre la consommation d'antibiotiques et le développement des résistances bactériennes a

été établi. Aujourd'hui, ce sont les pays européens les plus gros consommateurs d'antibiotiques qui ont le plus de BMR. En France, l'évolution des résistances des différentes bactéries est contrastée. *Staphylococcus aureus* a une prévalence de résistance à la méticilline qui a diminué passant de 29% à 17% de 2003 à 2013. Ce bon résultat est en partie dû au succès de l'utilisation de la solution hydro-alcoolique (SHA) qui limite la transmission manu-portée des germes commensaux (dont font partie les staphylocoques) entre 2 patients par l'intermédiaire des soignants. De même, les situations de résistances ou de sensibilités diminuées à la pénicilline sont passées de 43 à 22% pour *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (effet conjugué du 1^{er} plan national d'alerte sur les antibiotiques et de l'introduction du vaccin Pneumocoque à 7 valences en 2003 puis à 13 valences en 2010). Le taux de résistance diminue aussi depuis 2010 pour les entérocoques (13). En revanche, les proportions de résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) ont explosé pour *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli* (avec des taux respectifs passant de 0 à 28% et 1 à 9,5%). Les entérobactéries, et plus généralement les bactéries gram négatif, voient leurs niveaux de résistances augmentés partout en Europe. La France est globalement dans la moyenne haute de l'Union Européenne (UE) vis-à-vis des proportions de BMR (13).

Les conséquences sont déjà importantes :

- Economiquement, cette utilisation représente en France un surcoût direct de 71 millions d'euros annuels par rapport à la moyenne européenne. En Europe, le coût global de la résistance bactérienne est estimé à 1,5 milliard d'euros.
- L'impact humain est aussi considérable : en France, le rapport Burden (3) estime que 12 800 décès annuels sont dus aux conséquences de l'antibiorésistance. Rapporté au nombre d'habitants (12800 décès pour 65 millions d'habitants), ce chiffre est plus important qu'aux Etats-Unis où le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américain impute 23000 décès à l'antibiorésistance pour 320 millions d'habitants (14).

Ces chiffres sont faibles par rapport aux prévisions. En l'absence d'une prise de conscience collective, il y aura en 2050 dans le monde, 10 millions de décès dus à la

résistance aux antibiotiques et 100 milliards d'euros de dépenses annuelles pour lutter contre ce fléau.

La mondialisation impose de prendre ce problème globalement. Comme le montrent certains rapports sur les niveaux de résistances mondiaux, les taux de BMR de certains pays sont bien plus importants encore que ceux rencontrés en France (15). Ces menaces ont décidé l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à s'engager, le 26 mai 2015, dans un plan d'action mondial (16).

4 Bon usage des antibiotiques

La France s'est engagée activement dans une politique de bon usage des anti-infectieux. C'est la principale piste sur le plan curatif pour endiguer l'augmentation des résistances. Les 2 axes préventifs sont la prévention des transmissions croisées (notamment par la promotion de l'hygiène des mains) et la vaccination des populations. Les autres pistes de lutte bactérienne comme l'utilisation de phages (virus spécifiques des bactéries) ou d'anticorps sont encore au stade de la recherche (17).

Les sociétés savantes d'infectiologie (en France le Collège des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) et la Société de Pathologies Infectieuses en Langue Française (SPLIF) respectivement fondés en 1972 et 1974) et les autorités sanitaires (l'Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé (l'ANAES) puis la Haute Autorité de Santé (HAS) notamment) ont pris en compte ces risques, et des règles de bon usage des anti-infectieux ont été préconisées. La 14^e conférence de consensus de la SPLIF (9) ainsi que les recommandations professionnelles de la HAS de 2008 (18) (actualisation du rapport de l'ANAES de 1997) se rejoignent sur la stratégie à adopter :

- Prescription en fonction du diagnostic clinique avec un choix de molécule conforme aux recommandations locales ; l'initiation doit s'effectuer devant un faisceau d'arguments menant à un diagnostic précis. Le traitement antibiotique varie en fonction des données physiologiques, cliniques et

microbiologiques. L'utilisation des moyens de diagnostic rapides (test de diagnostic rapide pour les angines, techniques de biologie moléculaire pour la détection de bactéries spécifiques) est une première étape pour réduire l'utilisation des anti-infectieux. Les sociétés savantes ont établi des recommandations pour la plupart des situations. La prise en charge anti-infectieuse devrait s'y conformer tout en s'adaptant à l'écologie locale (tant sur les bactéries les plus fréquemment retrouvées que sur leurs niveaux de résistance). En cas de situation particulière, un référent antibiotique est disponible dans chaque structure hospitalière.

- Réévaluation de toute antibiothérapie entre la 48^e et la 72^e heure de traitement ; la prescription initiale doit être réévaluée dans les 3 jours après son instauration. Elle permet d'adapter l'antibiothérapie à l'évolution clinique du patient et aux résultats bactériologiques. Cette mesure est essentielle à la lutte contre les résistances bactériennes. Les résultats bactériologiques accompagnés d'antibiogrammes peuvent permettre de réaliser une désescalade en passant d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre à une antibiothérapie documentée au spectre plus étroit possible. Ils pourront avec l'évolution clinique du patient invalider l'origine bactérienne initialement suspectée et entraîner l'arrêt de tout antibiotique. La posologie pourra également être adaptée. En effet, en fonction du germe retrouvé et surtout de sa Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), la quantité d'antibiotique devant atteindre le foyer infectieux ne sera pas toujours la même. C'est par exemple le cas pour *S. pneumoniae* : dans les endocardites, l'amoxicilline sera prescrite à 100 mg/kg en cas de CMI < 0,125mg/l et jusqu'à 200 mg/kg en cas de CMI > 0,250mg/l (19). La traçabilité de cette réévaluation est un critère de certification de la HAS (20).
- Prescrire des durées de traitement adaptées : la durée de traitement a aussi un impact sur l'écologie bactérienne. Aujourd'hui, des durées de traitements sont préconisées pour la plupart des situations cliniques. Les antibioprophylaxies chirurgicales doivent débuter quelques minutes avant l'incision du patient et ne doivent pas excéder 48h après l'intervention. La majorité des infections courantes peuvent être traitées en 7 à 10 jours. Sur le plan microbiologique, une durée de traitement trop longue est corrélée à une

sélection plus importante de mutants résistants. Les effets indésirables des antibiotiques utilisés auront moins de conséquences en cas de durée moindre. Enfin, des traitements plus courts sont corrélés à des durées d'hospitalisation et des coûts de santé plus faibles. Néanmoins, les traitements arrêtés avant les durées préconisées sont aussi à éviter (l'efficacité clinique, donc visible, étant plus rapide que l'efficacité microbiologique).

- Optimiser les modalités d'administration : le caractère temps-dépendant ou dose-dépendant de chaque antibiotique est déterminant pour son administration. Un antibiotique temps-dépendant aura son efficacité qui va dépendre de son temps de contact avec la bactérie. Il sera administré souvent (si possible en perfusion continue) avec un objectif de concentration au-dessus de la CMI au niveau du foyer infectieux 40 à 70% du temps. Un antibiotique dose-dépendant aura son efficacité corrélée à la quantité de principe actif au contact de la bactérie. L'administration se fait préférentiellement à dose importante pour atteindre des concentrations comprises entre 8 et 10 fois la CMI. Son administration doit se faire en bolus ou en perfusion courte, avec un intervalle de temps important entre chaque prise (voire en prise unique). Outre ce caractère, l'utilisation de l'antibiothérapie orale à l'hôpital est un paramètre trop peu pris en compte. Certains antibiotiques ayant une biodisponibilité très importante (21) (comme les FQ, la rifampicine ou le linézolide) peuvent être utilisés d'emblée par voie orale lorsque le patient s'alimente normalement. De même un switch oral rapide des antibiothérapies intraveineuses peut être envisagé dès que le pic infectieux est contrôlé (22).

Parallèlement, les autorités sanitaires et gouvernementales successives ont pris la mesure des risques encourus sans la mobilisation du monde de la santé. A une échelle nationale, des mesures ont été prises dès 1988 à la suite des premières constatations d'infections associées aux soins (notamment au bloc opératoire) (23). Les résultats principaux ont été la création dans chaque établissement d'un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et d'une Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH). En 1996, l'émergence d'épidémies intra-hospitalières a entraîné la publication d'un 1^{er} référentiel de bon usage des antibiotiques à l'hôpital (24). Il

prônait déjà la plupart des recommandations encore d'actualité mais pas toujours appliquées actuellement. Dans la prolongation de la recommandation de l'UE 2002/77/CE (25) sur l'utilisation prudente des antibiotiques en santé humaine, des plans nationaux d'alerte sur les antibiotiques successifs ont vu le jour. Après les plans 2001-2005 (faisant suite à la recrudescence de pneumocoques résistant à la pénicilline en ville) et 2007-2010, nous sommes actuellement engagés dans le plan 2011-2016 (26). Les deux premiers étaient essentiellement axés sur l'information des professionnels et du grand public (la citation « les antibiotiques c'est pas automatique » en est l'un des succès) et sur la surveillance des pratiques médicales. La consommation d'antibiotiques a baissé de 30% en France pour ensuite stagner au cours de ces 2 plans. Les politiques axées uniquement sur la baisse de consommation montrent également leurs limites dans d'autres pays. Le 3^e plan s'articule autour de 3 axes : « améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients », « préserver l'efficacité des antibiotiques » et « promouvoir la recherche ». Ce 3^e axe n'était pas abordé dans les 2 premiers plans. La découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques est impérative pour continuer la lutte antibactérienne. En 2015, un rapport dirigé par Jean Carlet fait de nombreuses propositions pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2). Outre les actions déjà proposées dans les plans antérieurs (bon usage, recherche), il est ici préconisé de mettre en place un « audacieux programme » impliquant tous les secteurs ayant un lien direct ou indirect avec ce problème (santé, épidémiologie, industriels, monde vétérinaire, environnement...). L'implication politique est aussi suggérée en affectant le statut de « grande cause nationale » à la lutte contre l'antibiorésistance. Suite à ces recommandations, un délégué ministériel à l'antibiorésistance en la personne de Christian Buin-Buisson est nommé le 2 février 2016 (27). Ses missions principales sont de coordonner les actions à mener entre les différents acteurs et d'en assurer le suivi.

Il est indispensable que l'ensemble de la communauté médicale continue ses efforts pour améliorer les résultats français. La formation et la surveillance sont des axes à privilégier pour que les recommandations de bon usage deviennent la normalité partout.

5 La place du pharmacien hospitalier dans l'antibiothérapie moderne

Les antibiotiques, comme tout médicament à l'hôpital, sont de la responsabilité du pharmacien. De plus, contrairement à beaucoup d'autres médicaments, ceux-ci sont nécessaires à beaucoup de spécialités médicales. Leurs spécificités d'utilisation rendent plus compliquée leur maîtrise par l'ensemble des praticiens ; les différentes compétences du pharmacien ont toute leur place auprès des médecins pour optimiser les antibiothérapies hospitalières (18).

A Gestion des médicaments

C'est la mission historique du pharmacien : s'assurer que les médicaments prescrits soient disponibles en qualité satisfaisante au moment de l'administration au patient. Les anti-infectieux en font bien évidemment partie. Le choix final (et la pertinence) des molécules inscrites au livret du médicament sont aussi de sa responsabilité. Il a aussi le devoir de diffuser aux prescripteurs ce livret avec le coût de chaque traitement journalier.

B Information/sensibilisation

Le pharmacien peut aider le prescripteur en lui apportant son expertise. Il sera aux côtés du microbiologiste au sein de la Commission des Anti-Infectieux (COMAI) et du CLIN pour communiquer sur la situation locale (et globale) des résistances bactériennes ainsi que sur les molécules les plus génératrices de résistances. La mise en place d'un turn-over des antibiotiques (technique qui consiste à changer régulièrement les molécules utilisées en traitement probabiliste pour limiter l'émergence de résistances locales) peut aussi être initiée par ces commissions. Certains établissements passent par le pharmacien pour la promotion de la diminution des durées de traitements (28). L'optimisation des modalités d'administration d'un point de vue pharmacocinétique (fréquence d'administration, relais oral), physicochimique (interactions médicamenteuses, interactions avec les prises alimentaires) ou purement technique (modalités de reconstitution et de dilution des injectables) sont également de sa compétence. Enfin il est en première ligne dans la politique de diminution du déficit financier de notre système de santé. Il doit

fournir aux prescripteurs les coûts de chaque traitement antibiotique pour inciter ceux-ci à choisir les molécules les moins onéreuses.

C Evaluation : pharmaco-épidémiologie, pharmaco-économie, pharmacovigilance

La HAS recommande différentes évaluations à mettre en œuvre dans les établissements. Des audits de prescription doivent permettre de s'évaluer par rapport aux recommandations des sociétés savantes. La pertinence d'autres points de l'antibiothérapie (réévaluation à 48-72h et au-delà de 7 jours de traitement, adaptation à l'antibiogramme...) peut aussi nécessiter une attention particulière. Enfin annuellement, un compte-rendu des consommations (en coûts directs et en DDJ) doit être établi en fonction du type de service. A une échelle plus globale, le travail de pharmacovigilance et l'évaluation des conséquences à venir du développement des résistances bactériennes peuvent également être sous la responsabilité du pharmacien.

D Validation pharmaceutique et pharmacie clinique déportée

Le pharmacien se doit d'analyser chaque ordonnance avant administration des médicaments au patient. En fonction des informations à disposition du pharmacien, cette analyse aura différents niveaux et objectifs :

- En niveau 1, le pharmacien pourra détecter les principales interactions médicamenteuses de l'ordonnance, les contre-indications et s'assurer de la conformité des modalités d'administration, des voies d'administration et des posologies au vu des principales données du patient (âge, poids).
- En niveau 2, le pharmacien dispose en plus des données biologiques du patient. Avec le diagnostic, le choix des molécules utilisées peut être comparé aux référentiels en vigueur dans l'établissement et aux antibiogrammes (lors des antibiothérapies documentées). Il pourra aussi proposer des optimisations thérapeutiques : pour les antibiotiques, cela peut concerner le spectre des molécules utilisées et les adaptations posologiques en fonction du site infectieux ou des caractéristiques clinico-biologiques du patient.

- L'analyse pharmaceutique de niveau 3 s'inscrit dans une démarche globale de pharmacie clinique décentralisée. Le pharmacien participe activement à la prise en charge médicamenteuse du patient en faisant partie intégrante des équipes de soins de l'entrée à la sortie du patient. Il pourra ainsi prévenir la iatrogénie médicamenteuse et aider à la compliance des patients grâce à des entretiens thérapeutiques. Ces activités sont un moyen majeur de sécurisation, d'optimisation et de réduction de coût de la prise en charge médicamenteuse.

E Impact de la pharmacie clinique en antibiothérapie

De nombreux travaux montrent l'intérêt du pharmacien clinicien sur l'utilisation des antibiotiques. Sur un aspect quantitatif, la majorité des interventions pharmaceutiques lors de la validation sont acceptées par les cliniciens. En 2010, les pharmaciens du centre hospitalier (CH) de Seclin ont enregistré 56 % d'acceptation de leurs interventions (29). Ces interventions portent majoritairement sur des prescriptions non conformes au référentiel local (choix de molécule non pertinent, absence de réévaluation, mésusage de certaines molécules). La revue de la littérature de Gunten (30) retrouve un taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques relatives aux anti-infectieux, supérieur à 80%. Différents auteurs ont étudié la diminution des coûts d'anti-infectieux (coûts directs) qui est un paramètre facilement mesurable. Ainsi, dans une étude réalisée dans un service de soins intensifs post-chirurgie cardiaque (8 lits), l'intervention d'un pharmacien sur 3 mois a permis de faire une économie de 28712€ sur les antibiotiques tout en améliorant l'adéquation des traitements à l'écologie locale (31). Le pharmacien peut aussi apporter un bénéfice direct pour le patient. La présence d'un pharmacien dans l'équipe de soins intensifs néphrologiques d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) a permis de diminuer significativement la durée de séjour des patients hospitalisés (7,7 jours vs 10,7 jours) (32).

6 Démarche qualité en antibiothérapie hospitalière

La démarche qualité fait partie intégrante du système de santé. Depuis 1991 et le premier vote en ce sens (loi n°91-748 du 31 juillet 1991), cette démarche est

devenue un enjeu majeur des hôpitaux. L'objectif principal de cette démarche est une amélioration continue de la qualité des soins pour prodiguer à chaque patient les soins les plus adaptés, dans les meilleures conditions de sécurité au regard des connaissances médicales actuelles.

Le point de départ est un constat. Après analyse de ce qui fonctionne et ne fonctionne pas, des objectifs à atteindre sont définis et les moyens pour y parvenir sont organisés (dans le monde de la santé, ces objectifs sont le plus souvent fixés par les autorités de santé ou les sociétés savantes). Une fois la nouvelle organisation mise en place et intégrée par les équipes, l'amélioration espérée est mesurée (33). Après analyse faite, de nouveaux objectifs sont fixés et ainsi de suite... Deming résume cette démarche ainsi:

- Plan: planification
- Do: mise en œuvre
- Check: mesure de l'amélioration
- Act: correction des écarts

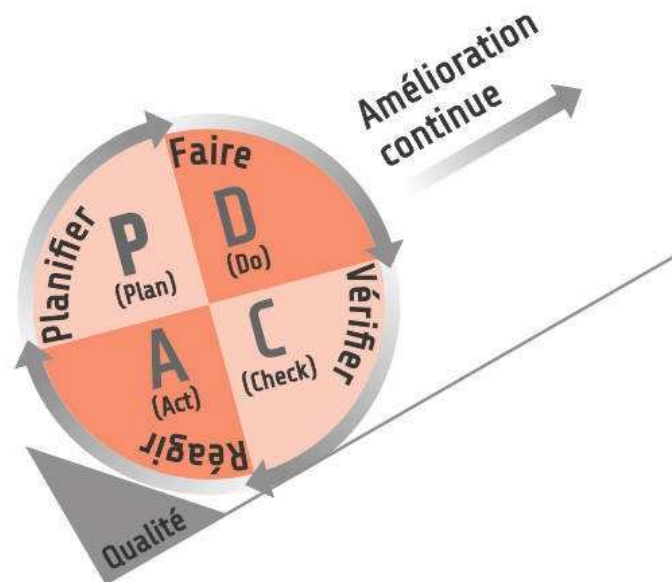


Figure 1 : Roue de Deming
https://fr.wikipedia.org/wiki/Roue_de_Deming

Les mesures se font à l'aide d'indicateurs. Ce sont des informations associées à l'activité à évaluer. Ils sont destinés à être observés régulièrement. Ceux-ci doivent être objectifs (mesurables), fiables dans le temps, appréciables de tous et faciles à

mettre en œuvre. Chaque indicateur est accompagné d'un objectif à atteindre. L'évolution des différents indicateurs d'un processus peut être regroupée de manière synthétique dans un tableau de bord. L'analyse du tableau de bord doit être comparée aux objectifs initialement fixés pour s'assurer de l'efficacité de la démarche mise en place, ou au contraire de corriger l'action pour infléchir l'écart constaté (34).

L'EPP est un outil qualité permettant de confronter chaque professionnel aux recommandations de la HAS et des sociétés savantes : après une description des habitudes locales, la confrontation avec les recommandations actuelles permet la mise en évidence d'éventuels écarts. Ce travail doit aboutir à la mise en place d'actions correctives qui alimentent un plan d'actions.

D'abord pilotée par l'ANAES, c'est la HAS qui organise au niveau national la politique qualité depuis juillet 2005. La certification des hôpitaux est le point d'orgue de cette politique. Tous les 4 ans, des experts réalisent une évaluation externe de chaque établissement de santé pour faire un point sur la qualité de leurs prestations. Le manuel de certification (20) permet de faire un point sur l'organisation de l'établissement et l'ensemble des activités, notamment celles les plus à risques. Cette attention particulière se matérialise grâce aux critères de Pratiques Exigibles Prioritaires (PEP) et d'Indicateurs nationaux (Ind).

De par son importance, la qualité de l'antibiothérapie est visée par plusieurs de ces critères :

Critère 8g : Maîtrise du risque infectieux (PEP + Ind)

La lutte contre les infections liées aux soins doit être organisée. Des mesures préventives doivent limiter ce risque et une surveillance régulière permet de contrôler son incidence localement. Le score agrégé du ministère de la santé est l'indicateur en vigueur pour ce critère.

Critère 8h : Bon usage des antibiotiques (Ind)

L'utilisation des antibiotiques dans l'établissement de santé doit être définie tout au long du processus. Les grandes règles de bon usage doivent être mises en place et leur application doit être évaluée. Les indicateurs regroupés dans l'Indice Composite du Bon Usage des Antibiotiques (ICATB) 2^e génération permettent de le vérifier (35).

Critère 20a - 20a bis : Management de la prise en charge médicamenteuse du patient et Prise en charge médicamenteuse du patient (PEP et PEP + Ind)

L'ensemble du circuit du médicament doit être organisé sur tout l'établissement pour sécuriser et assurer la continuité de la prise en charge médicamenteuse. Ce circuit complexe et aux multiples interfaces va de la prescription du médicament à la surveillance de ses effets (recherchés ou indésirables). Les autorités recommandent notamment une informatisation complète du circuit, l'apport aux équipes de soins de toutes les informations nécessaires à la bonne utilisation des médicaments disponibles et une implication pharmaceutique à toutes les étapes du circuit (validation pharmaceutique, dispensation individuelle nominative, centralisation de la production d'anticancéreux...). L'amélioration passe par des audits réguliers de tout ou partie du circuit ainsi que l'analyse des erreurs médicamenteuses. Les engagements pris dans le Contrat de Bon Usage (CBU) (36) signé avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) doivent être surveillés grâce à différents indicateurs.

7 L'antibiothérapie au CH d'Arras

Le CH d'Arras est un établissement de santé de 686 lits (dont 70 lits d'hospitalisation de jour), disposant d'un bloc opératoire, d'une maternité de niveau 3 et du centre de coordination du service mobile d'urgence et de réanimation du Pas de Calais. Il dispose également de plusieurs établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Enfin, la pharmacie gère les unités de consultations et de soins ambulatoires des centres de détention d'Arras et de Bapaume. La COMAI de l'établissement est pluridisciplinaire avec la présence d'une pharmacienne, d'une microbiologiste et de plusieurs médecins.

8 Amoxicilline - acide clavulanique

L'AMC est une association d'amoxicilline (AMX), antibiotique de la classe des bêta-lactamines, et d'acide clavulanique, inhibiteur de bêta-lactamases. L'AMX agit au niveau des peptides liant les protéines (son site d'action) en inhibant la synthèse du peptidoglycane, constituant indispensable de la paroi bactérienne. Elle a une

activité bactéricide. Un des mécanismes de défense développé par les bactéries naturellement sensibles est la production de bêta-lactamases, enzymes inhibitrices des molécules à cycle bêta-lactame. L'acide clavulanique agit en tant que substrat suicide des bêta-lactamases. Il n'a qu'une très faible activité anti-bactérienne qui lui est propre. Cette association synergique permet de restaurer l'activité de l'AMX sur les souches bactériennes produisant une pénicillinase naturelle ou acquise (par adaptation ou transmise par une autre souche). C'est notamment le cas des *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM), des entérobactéries productrices de pénicillinases et de certaines bactéries anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Prevotella* et certains *Clostridium*) (37). En revanche, elle n'a aucun avantage sur l'AMX vis-à-vis de *Pneumococcus spp* (espèce) (dont les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline), d'*Enterococcus spp* et de *Listeria monocytogenes* (38). L'acide clavulanique serait aussi à l'origine d'une réponse immune de l'hôte avec une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires et de l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles (39). La posologie de l'AMC est basée sur celle de l'AMX avec un ratio quantitatif entre les 2 molécules de 1 pour 8 à 1 pour 10. Cet antibiotique, temps-dépendant, s'administre en deux ou trois prises par jour. Les posologies usuelles sont de 1g 3 fois par jour ou de 2g 2 fois par jour pour l'AMX (80 à 150mg/kg en 2 ou 3 prises quotidiennes chez l'enfant de moins de 40 kg). La posologie maximale conseillée est de 6g par jour en 3 prises en cas d'infection sévère. L'équidistance des administrations permet d'avoir une concentration sanguine supérieure à la CMI sur la totalité du nyctémère, facteur indispensable d'efficacité. Sa biodisponibilité importante (> 70% pour les deux molécules) permet un relais per os rapide voire une prise orale initiale en ambulatoire et lors d'infections peu sévères.

Ses principales indications en traitement probabiliste sont (40) :

- les pneumopathies du sujet âgé et/ou ayant des comorbidités
- l'exacerbation aigüe de bronchite obstructive de stade 3
- certaines infections de la sphère oto-rhino-laryngologique (angine récidivante, sinusite hors maxillaire, méchage et laryngectomie)

- la dermohypodermite ou les surinfections sur lésions de grattage
(notamment en cas de varicelle)
- l'impétigo étendu ou compliqué
- la gangrène gazeuse et la fasciite nécrosante
- l'appendicite compliquée
- la péritonite communautaire
- les infections ostéo-articulaires (possiblement) (41)
- la chorio-amnionite et l'hyperthermie en suite de couche (42)

En cas de plaies traumatiques (fracture ouverte ou de morsure animale), son emploi est justifié en traitement préemptif.

Dans les infections documentées, l'AMC peut être utilisée dans toutes les situations (y compris osseuses) excepté les infections méningées (diffusion nulle de l'acide clavulanique à travers la barrière hémato-encéphalique) (37).

Enfin, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) le propose en antibioprophylaxie de 1^{ère} intention uniquement dans certaines chirurgies urologiques (43).

Les principaux effets indésirables mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (37) sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), des candidoses cutanéomuqueuses, une élévation des enzymes hépatiques (pouvant aller jusqu'à l'hépatite) et des atteintes de la peau et des tissus mous à type d'éruptions cutanées, de prurits ou d'urticaires. La fréquence des réactions allergiques n'y est pas mentionnée. Une étude italienne rapportant les déclarations spontanées de pharmacovigilance montre qu'il y a plus de syndromes de Stevens-Johnson déclarés pour AMC vs AMX malgré un nombre de réactions cutanées déclarées plus important pour AMX. De même, les effets indésirables sévères de type gastro-intestinaux ou hématologiques sont statistiquement plus représentés pour l'AMC vs l'AMX (44).

De par son spectre élargi par rapport à l'AMX et son utilisation per os possible, l'AMC est très souvent utilisée. Sur le territoire national, l'association est le 2^e antibiotique le plus délivré en 2013 dans les officines (derrière l'AMX). De 2004 à

2014, sa consommation a progressé de 38,7% soit la plus forte hausse pour les classes courantes d'antibiotiques derrière l'amoxicilline. En milieu hospitalier, malgré une légère baisse des consommations sur ces 10 années (-3,8%), l'AMC reste l'antibiotique le plus utilisé en 2014 (45). Cette association représentait 34,2% de la consommation d'antibiotiques en 2013 (7). Dans notre hôpital, les différentes formes d'AMC sont les 1^{ère}, 3^e et 4^e références anti-infectieuses les plus consommées en 2014 (soit une quantité globale bien supérieure à l'amoxicilline, 2^e référence la plus consommée).

Néanmoins, cette utilisation massive n'est pas dénuée de risques individuels et collectifs. Sur le plan collectif, l'utilisation trop importante d'un antibiotique induit irrémédiablement une adaptation des micro-organismes vers un niveau de résistance accru contre l'antibiotique. L'AMC ne fait pas exception à la règle et des bactéries ont vu au cours des années leur sensibilité diminuée. C'est le cas notamment des *Escherichia coli*. En 1983, une étude retrouvait 4,7% de souches résistantes à cette association (46). En 2013, ce pourcentage était estimé entre 25 et 30% (47).

Sur le plan individuel, l'AMC est pourvoyeur de diarrhées post-infectieuses. L'acide clavulanique va restaurer l'activité de l'amoxicilline sur toute une partie de la flore commensale intestinale humaine provoquant un déséquilibre de cet écosystème. La digestion va s'en trouver altérée, par diminution de la fermentation anaérobie (48). De plus, l'effet barrière de ces bactéries commensales étant diminué ; l'espace laissé par leur disparition permet la prolifération d'organismes pathogènes. Un des principaux dangers est l'infection par *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (10 à 25% des diarrhées post-antibiotiques (49)). Cette bactérie, naturellement résistante à l'AMC, est commensale du tube digestif humain à faible concentration. En 2009, la mortalité due à cette infection était estimée à 9% (50).

Enfin l'utilisation de l'AMC en traitement probabiliste n'est pas toujours justifiée. Certaines pathologies traitées par cette association ont une origine virale très fréquente ; pour d'autres infections, au vu des données épidémiologiques actuelles, une antibiothérapie à spectre plus étroit suffirait ; pour certains cas enfin, les résistances imposent une antibiothérapie à plus large spectre pour minimiser le risque d'échec thérapeutique.

Ces différents points ont incité l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) à classer l'AMC comme antibiotique « critique » (51). Cette liste (établie dans le cadre du plan antibiotique 2011-2016) cible les antibiotiques de dernier

recours (à préserver autant que possible pour les situations où les autres antibiotiques ne sont pas efficaces) pour les bactéries gram positif et gram négatif ainsi que les antibiotiques particulièrement sélecteurs de résistances. Ces résistances sont notamment dues à leur forte utilisation et leur activité sur les différents microbiotes humains. En 2013, l'AMC était classé dans cette 3^e catégorie au côté des FQ et des C3G. L'actualisation de ce rapport en 2015 renouvelle la mise en garde pour ces molécules en y ajoutant la témocilline. Les principales recommandations de cette synthèse sont d'encadrer la prescription et/ou la dispensation grâce à la validation pharmaceutique effective. La SPLIF classe aussi cette molécule comme « sensible » depuis 2013 mais, à la vue du nombre de prescriptions d'AMC, la SPLIF ne croit pas en cet encadrement. Des mesures sont régulièrement prises pour les FQ ou les C3G. En revanche, l'AMC fait très rarement l'objet de mesures particulières. Ce travail s'inscrit dans cette démarche.

II Matériel et méthodes

1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la conformité des indications de l'AMC au référentiel local sur le bâtiment principal du CHA.

Les objectifs secondaires sont d'analyser les différents critères de l'antibiothérapie :

- la posologie
- les prélèvements effectués et l'adaptation de la thérapie en fonction des résultats
- la réévaluation de l'antibiothérapie
- la cause de l'arrêt
- la voie d'administration

2 Schéma de l'étude

L'EPP est une étude prospective mono-centrique de 3 semaines.

3 Population étudiée

A Critères d'inclusion

Sont inclus les patients recevant une prescription initiale d'AMC sur le bâtiment principal du Centre Hospitalier d'Arras (CHA) entre le 15 juin 2015 et le 5 juillet 2015.

Les 22 services concernés par l'étude sont listés ci-dessous :

Cardiologie

Chirurgie polyvalente-vasculaire

Médecine polyvalente

Néphrologie

Chirurgie traumatologique
Chirurgie uro-viscérale
Court séjour gériatrique (CSG)
Diabeto-endocrinologie
Gastro-entérologie
Hôpital de semaine de médecine
Hématologie
Maternité
Médecine néonatale

Neurologie
Pédiatrie
Pneumologie
Réanimation
Soins de suite et de réadaptation
Unité de dialyse médicalisée
Unité neuro-vasculaire
Unité de soins intensifs neuro-vasculaire
Unité de soins intensifs de cardiologie

B Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude, les patients :

- hospitalisés sur des sites du CHA extérieurs au bâtiment principal
- hospitalisés en hôpital de jour
- admis aux urgences sans transfert dans un des services de soins précédemment cités
- arrivant à l'hôpital avec une prescription d'AMC

C Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à cent. Selon les données de consommation de l'année précédente à la même saison, ce nombre correspond à une période de recueil de trois semaines.

4 Recueil des données

Le recueil de données s'est effectué grâce à un questionnaire papier (Annexe 1). Celui-ci comporte plusieurs parties :

- Identification du patient et motif d'hospitalisation
- Prescription initiale
- Réévaluation de l'antibiothérapie
- Arrêt de l'antibiothérapie

La première version du questionnaire a été évaluée sur un petit échantillon de patients (4 patients du CSG). Cela a permis de détecter et de reformuler les questions peu claires ou inutiles avant déploiement à grande échelle. Le questionnaire fut diffusé avec un courrier explicatif à l'ensemble des services la semaine précédant le début de l'étude (Annexe 1 et 2)

Le prescripteur de l'antibiothérapie remplissait lui-même les questionnaires pour ses patients. L'interne en pharmacie passait régulièrement dans les services pour apporter une aide méthodologique et récupérer les questionnaires complétés. En cas de questionnaire incomplet, la COMAI s'est aidée des dossiers cliniques pour trouver les informations manquantes.

5 Analyse des données

L'analyse des questionnaires est effectuée par les membres de la COMAI de l'hôpital (un pharmacien, un microbiologiste, un médecin hygiéniste et un hématologue) et un interne en pharmacie.

Les indications et les durées d'utilisations validées par la COMAI pour les infections fréquentes reprennent les recommandations du service universitaire des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de Tourcoing (21). Pour les diagnostics plus particuliers, une recherche bibliographique a été effectuée.

Les résultats de cette étude ont été transmis à l'ensemble des médecins de l'établissement par courrier interne et présentés en réunion de COMAI. En fonction de ces résultats, des recommandations ont été établies en partenariat avec les prescripteurs.

6 Traitement statistique des données

Les résultats ont été enregistrés et traités grâce au logiciel Excel (Microsoft®). Tous les résultats sont présentés avec un risque de 1^{ère} espèce α de 5% (52).

III Résultats

1 Population étudiée

Pendant les 3 semaines de l'étude, 94 dossiers ont été inclus. L'âge moyen des patients est de 51.9 ans. Il y a 42 hommes pour 52 femmes, dont 15 pour le service de maternité (sexe ratio de 0,81). Le poids moyen est de 63,9 kg (extrêmes : 3,73 – 125).

Sur les 94 patients hospitalisés, 82 venaient de leur domicile, 6 d'un hébergement collectif et 7 étaient auparavant dans un autre service. Parmi les 94 patients, 11 (12%) étaient porteurs d'une BMR.

La fonction rénale estimée à l'initiation du traitement (selon la formule de Modification of Diet in Renal Disease) est dans la grande majorité des cas supérieure à 60 ml/min.

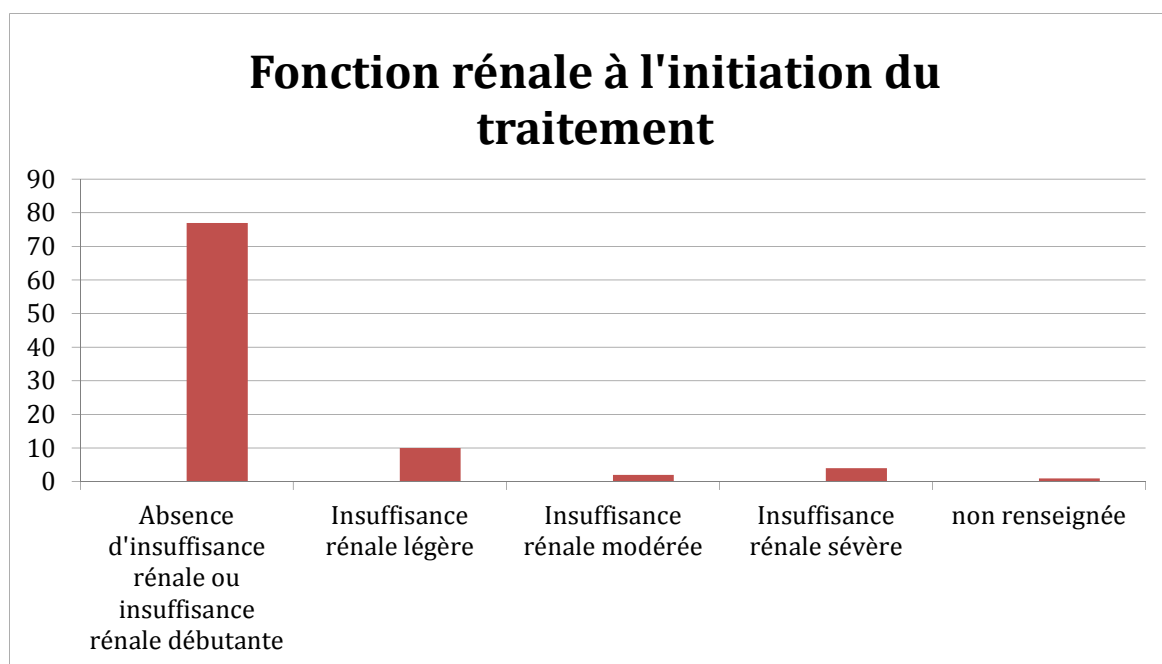


Figure 2 : Etat de la fonction rénale des patients à l'initiation du traitement

Le nombre de prescriptions par service de soins est réparti comme suit :

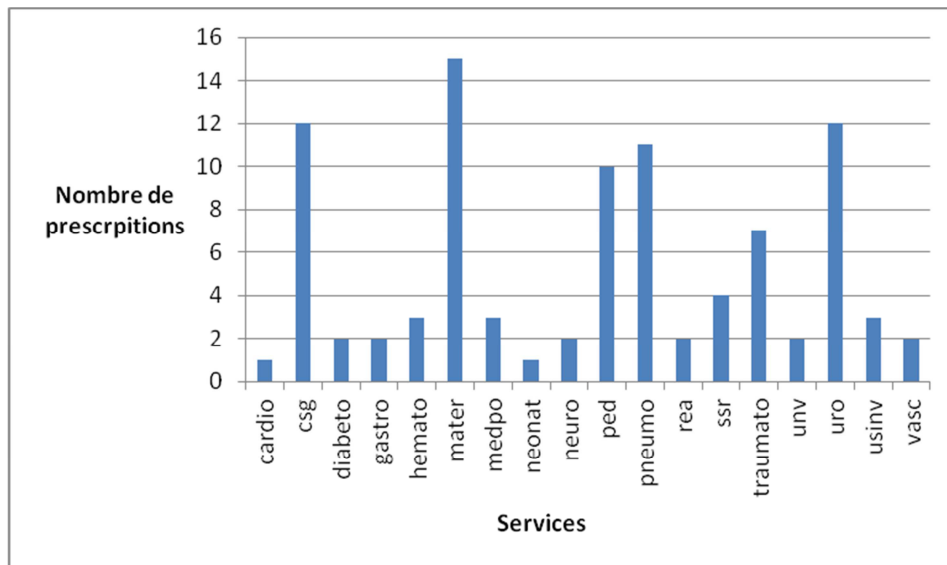


Figure 3 : Nombre de prescriptions par service

Nous retrouvons 5 services avec au moins 10 prescriptions : la maternité (n = 15), le CSG (n = 12), le service de chirurgie urologique (n = 12), la pneumologie (n = 11) et la pédiatrie (n = 10).

La durée moyenne de séjour est de 10,6 jours (extrêmes 1-54).

L'initiation de l'antibiothérapie par AMC s'est effectuée en moyenne 2,5 jours après l'entrée du patient dans le service (extrêmes 0-24).

Le prescripteur de l'antibiothérapie était un sénior dans 84% (n = 89) des dossiers.

2 Diagnostic initial

A Sites ciblés

Les sites ciblés par l'antibiothérapie sont présentés dans le graphique suivant :

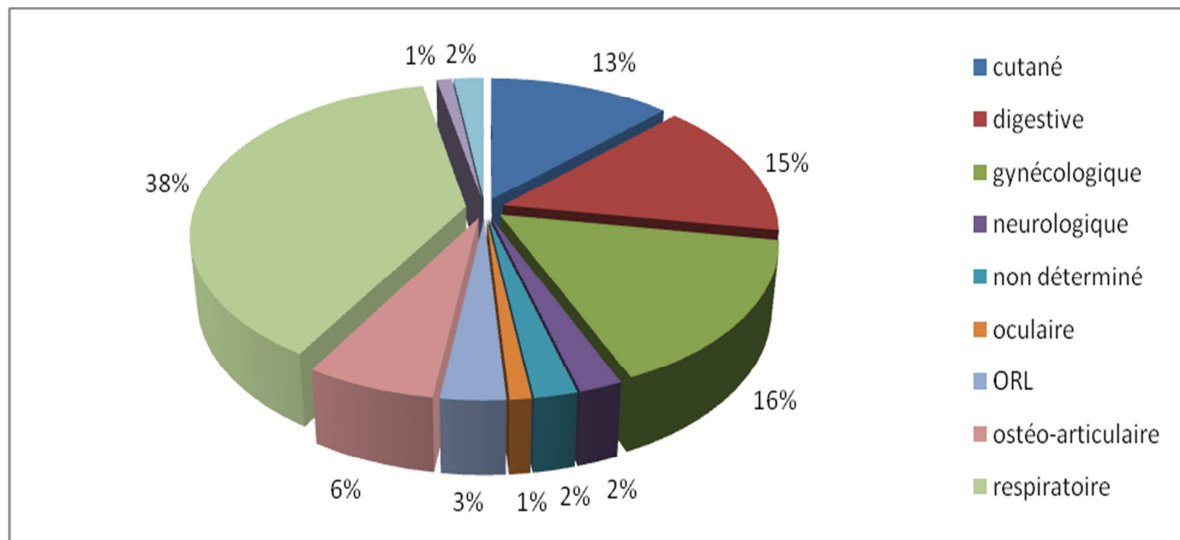


Figure 4 : Répartition des prescriptions en fonction du site ciblé par l'antibiothérapie

La sphère respiratoire (36 prescriptions) est la principale indication de prescriptions d'AMC, devant les sphères gynécologique (15 prescriptions), digestive (14) et cutanée (12). Il est à noter que sur les 94 prescriptions, il n'a pas été retrouvé d'indication pour 2 d'entre elles.

B Indications

Sur les 94 antibiothérapies, le choix de l'AMC nous a semblé être le plus pertinent dans 66% des cas ($n = 62$, Intervalle de Confiance (IC)_{95%} : 56% - 76%). Sur les 32 prescriptions restantes, plusieurs types de non conformités ont été retrouvés :

- Situations cliniques ne nécessitant pas d'antibiothérapie :
 - Appendicectomie non compliquées ($n = 5$)
 - Bronchite hors exacerbation de bronchopneumopathie obstructive chronique ($n = 3$)

- Désunion de plaie après pose de pansement par pression négative (n = 1)
- Chimio-embolisation (n = 1)
- Bactériurie asymptomatique (n = 1)
- Situation ne nécessitant pas d'antibiothérapie par voie générale :
 - Dacryocystite (n = 1)
- Antibiothérapies probabilistes qui relevaient d'une prise en charge par AMX :
 - Dermohypodermite à streptocoque (érysipèle) (n = 6)
 - Hyperthermie en cours de césarienne (n = 1)
 - Otite moyenne aigue bilatérale (n = 1)
 - Pneumopathie de l'enfant (n = 1)
- Antibioprophylaxies chirurgicales non conformes aux recommandations :
 - Césarienne (n = 1)
 - Fausse-couche tardive (n = 1)
 - Déchirure compliquée du périnée (n = 1)
- Situations nécessitant une antibiothérapie probabiliste à plus large spectre :
 - Cholécystite (n = 3)
 - Orchi-épididymite (n = 1)
 - Péritonite (n = 1)
 - Sepsis sans point d'appel (n = 1)
 - Sepsis nosocomial (n = 1)
 - Pneumopathie sur aplasie fébrile (n = 1)

Cette situation semble être hétérogène :

- entre les services : la pertinence des indications varie de 40% (pédiatrie) à 100% (pneumologie) pour les services ayant plus de 10 prescriptions.
- entre les sites ciblés : seulement 6 prescriptions sur 36 (17%) nous semblent non conformes aux recommandations pour la sphère respiratoire contre 7 sur 11 (64%) et 10 sur 14 (72%) pour les sphères digestives et cutanées (comparaison des sites ayant plus de 10 prescriptions).

C Prélèvements bactériologiques

Au cours de l'enquête, 58 dossiers ont bénéficié d'au moins un prélèvement bactériologique (72 prélèvements effectués). Les prélèvements ont été réalisés pour 6 d'entre eux après l'administration d'une première dose d'antibiotique.

Les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) et les hémocultures représentent 67% (n = 48) des examens bactériologiques demandés.

Sur les 72 prélèvements, seulement 26% (n = 19, IC_{95%} : 16% - 37%) étaient recommandés au vu des diagnostics établis. Il s'agissait notamment des hémocultures (n = 11). De plus, 22 prélèvements recommandés n'ont pas été réalisés. Ce sont également les hémocultures qui, dans la majorité des cas (18 sur 23), ne sont pas retrouvées.

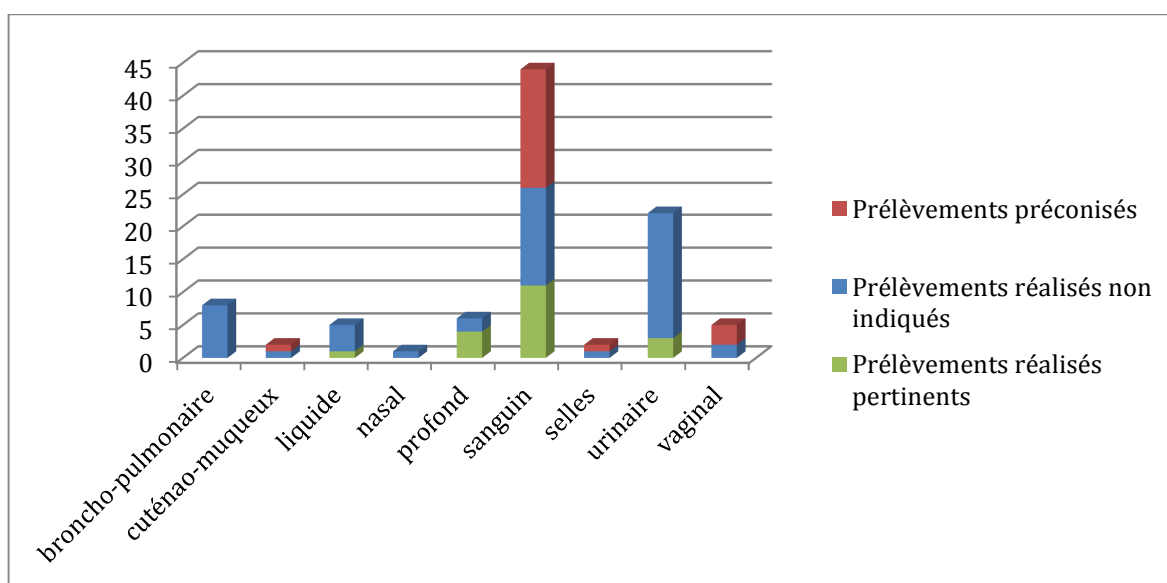


Figure 5 : Pertinence des prélèvements bactériologiques effectués

L'analyse bactériologique a retrouvé 35 prélèvements positifs. Une seule bactérie a été isolée dans 17 prélèvements et 13 antibiogrammes ont été rendus.

2 L'initiation de l'antibiothérapie

A Première antibiothérapie

L'AMC a été prescrite 83 fois à l'initiation du traitement.

Dans les 11 derniers cas, l'AMC a été prescrite en relais d'une autre antibiothérapie. L'AMC a relayé 3 fois l'association ceftriaxone - métronidazole (relais per os), 3 fois l'amoxicilline (deux fois en post-partum, 1 fois pour absence d'amélioration biologique), 3 fois la ceftriaxone (1 relais per os, 1 absence d'amélioration clinique et 1 adaptation aux résultats de l'antibiogramme) et 1 fois l'azithromycine (adaptation à l'antibiogramme) et l'oxacilline pour absence d'amélioration clinique.

B Durée prévisionnelle de traitement

La durée prévisionnelle de l'antibiothérapie est renseignée pour 75 dossiers. La durée moyenne est de 8,5 jours (extrêmes : 4 - 25). Les prescriptions comprises entre 7 et 10 jours (72%) sont retrouvées dans la majorité des cas.

Durée prévisionnelle de traitement	N	%
4 à 5 jours	13	17,11%
entre 7 et 10 jours	55	72,37%
plus de 10 jours	8	10,53%

Tableau I : Durée prévisionnelle des antibiothérapies

Sur les 76 dossiers, la durée prévisionnelle était conforme aux référentiels dans 47% des cas (n = 36, IC_{95%} : 36% - 59%).

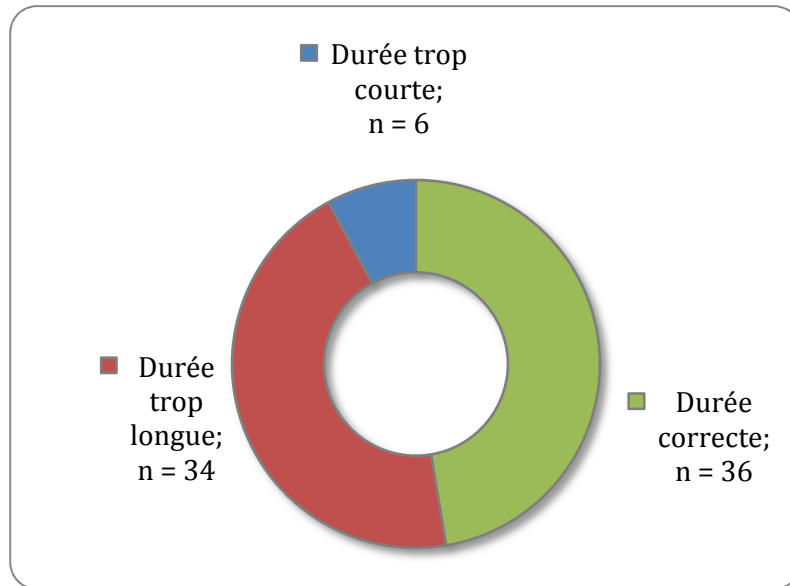


Figure 6 : Pertinence de la durée prévisionnelle de traitement

Pour 6 dossiers, la durée prévisionnelle est trop courte. Il s'agissait de 3 infections respiratoires, d'un érysipèle et d'une hyperthermie sur rupture prématurée des membranes. Les durées recommandées sont présentées ci-dessous :

En jours	durée prescrite (n)	durée recommandée (n)
Erysipèle	7	10
Hyperthermie sur RPM	5	7
Pneumopathie 1	4	7
Pneumopathie 2	5	7
Pneumopathie sur aplasie fébrile	10	21
Pneumopathie d'inhalation	4	7

Tableau II : Antibiothérapies avec une durée prévisionnelle de traitement trop courte par rapport aux recommandations

Pour les 34 dossiers restants, la durée prévisionnelle de traitement a été jugée trop longue (33% des antibiothérapies curatives IC_{95%} : 23% - 43%). On retrouve une corrélation entre une durée prévisionnelle de traitement trop importante et une indication non recommandée par la COMAI ($X_2 = 4,02$ $p < 0,05$).

Concernant les 6 antibioprophylaxies chirurgicales (gynécologiques, digestives et urologiques), la durée de traitement prévisionnelle (quand elle était indiquée) était toujours de 5 jours ou plus (5 à 10 jours). Dans 2 dossiers, l'antibiothérapie a été arrêtée au bout de 24h (une appendicectomie et une hémorragie du post-partum). En revanche, la durée de traitement est montée jusqu'à 11 jours pour une extraction de kyste de la glande de Bartholin. Ces durées sont toujours au-dessus des recommandations qui préconisent une injection unique pouvant être répétée toutes les 2 demi-vies (soit toutes les 4h pour l'AMC) sur une durée ne devant pas excéder 48h.

C Posologie

Les posologies relevées étaient globalement bonnes avec un taux d'adéquation estimée à 87% (n=83, IC_{95%} : 80% - 94%)

Une seule antibiothérapie contenait une dose d'amoxicilline jugée comme trop haute. La posologie (1g x3 per os) n'était pas adaptée à la fonction rénale du patient (en insuffisance rénale sévère). Dans cette situation clinique (pneumopathie d'inhalation) la posologie recommandée est de 500mg 3 fois par jour.

La dose d'AMX a été jugée trop basse pour 11 dossiers. Pour 2 patients, le sous-dosage était dû à une non adaptation au poids (1g x3 pour respectivement 119 et 120kg alors qu'en ajustant à un poids corrigé, une dose de 4g était nécessaire). Chez 1 patiente de gynécologie pour une suite de césarienne avec hyperthermie, il a été prescrit 500mg x3 (versus 1g x3 dans le protocole interne). Chez 6 patients, il s'agissait d'infections des tissus mous ou ostéo-articulaires où la posologie doit être particulièrement élevée (100mg/kg/j selon les membres des centres de référence des infections ostéo-articulaires du G4 (41)) pour atteindre les concentrations cibles dans ces tissus difficiles d'accès. Enfin pour 2 dossiers de pédiatrie (une varicelle surinfectée et une antibioprophylaxie pour une appendicectomie) la posologie n'atteignait pas les 80mg/kg/j (71mg/kg/j pour le 1^{er} et 56mg/kg/j pour le 2^e).

D Voie d'administration

Lorsque l'antibiothérapie a été initiée par AMC, la voie IV a été choisie pour 50 patients (60% IC_{95%} : 49% - 70%). Les 34 autres patients ont eu une administration orale d'emblée.

3 Réévaluation de l'antibiothérapie

A Délai de réévaluation

Une réévaluation a été faite pour 65 dossiers (69% IC_{95%} : 58 – 80). Celle-ci a eu lieu 16 fois dans les 48 premières heures et 40 fois entre la 48^e et la 72^e heure. Une réévaluation n'a eu lieu qu'après la 72^e heure dans 9 cas. Pour les 16 antibiothérapies dont la réévaluation a eu lieu avant 48 heures, 6 coïncidaient avec la sortie du patient.

	Justifiée	Non justifiée
< 48h	16	
entre 48 et 72h	40	
> 72h		9
Absence		
sortie le jour même	2	
hospitalisation > 24h		27
Total	58	36

Tableau III : Pertinence du délai de réévaluation

Il n'a pas été retrouvé de réévaluation pour 29 antibiothérapies. Seulement 2 (7%) peuvent s'expliquer par une sortie du patient le jour même. La majorité des non réévaluations (69%) est attribuable à 3 services (chirurgie urologique et traumatologie et de gynécologie-obstétrique).

Le délai de réévaluation est justifié dans 62% des cas (n = 58 IC_{95%} = 52% - 72%).

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la pertinence de l'indication et la réévaluation ($p < 0,05$). Cette réévaluation diffère selon le type d'antibiothérapie. Sur les 6 antibioprophylaxies, 33% ($n = 2$) ont une réévaluation dans la durée recommandée contre 63% ($n = 56$) pour les antibiothérapies curatives.

B Décision prise lors de la réévaluation

La réévaluation de l'antibiothérapie a débouché sur un maintien de l'antibiothérapie initiale dans 42 dossiers et un changement de celle-ci dans 23 dossiers.

C Adaptation aux résultats bactériologiques

Sur les 58 patients ayant bénéficié d'un prélèvement, aucun germe n'a été retrouvé pour 40% ($n = 23$) d'entre eux, 34% ($n = 20$) avaient des prélèvements contaminés ou polymicrobiens, 4% ($n = 2$) ont eu un virus d'identifié ou avaient un prélèvement ne pouvant pas être techniqué. Seulement 22% des patients ($n = 13$) ont eu des prélèvements retrouvant une seule bactérie.

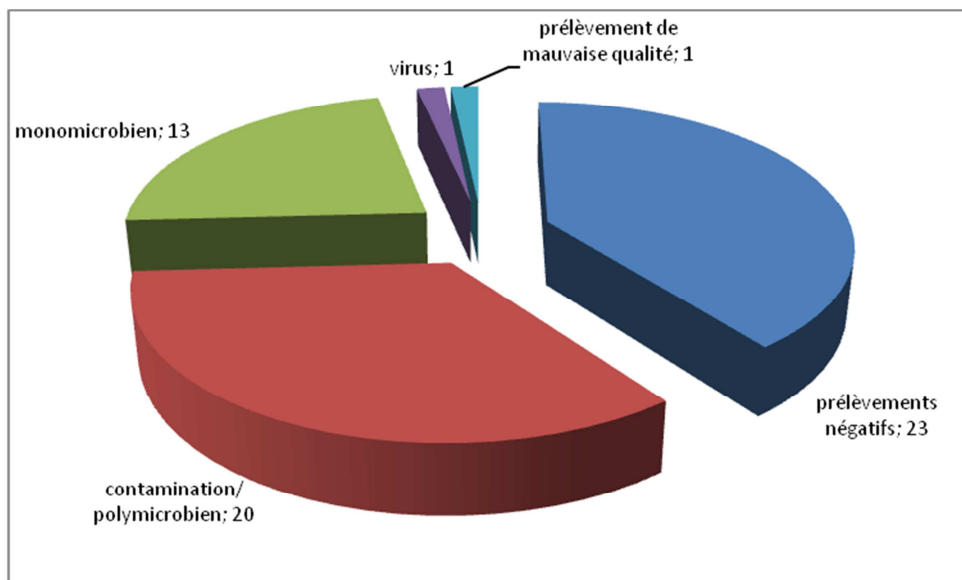


Figure 7 : Répartition des résultats bactériologiques

Aucune antibiothérapie n'a été arrêtée avant la fin prévisionnelle lorsqu'il n'a pas été retrouvé de bactéries au laboratoire.

Nous avons étudié l'attitude thérapeutique en fonction de la sensibilité des germes retrouvés, à l'AMC et à l'AMX seul. Seuls les 13 antibiogrammes réalisés sur des résultats monomicrobiens sont ici concernés. Sur les 9 antibiogrammes ayant rendu une sensibilité à l'amoxicilline, seulement 1 dossier a bénéficié d'une désescalade en faveur de l'amoxicilline. L'AMC a toujours été maintenu lorsque les bactéries étaient seulement sensibles à l'AMC. Pour le germe résistant à l'AMC, l'antibiothérapie n'a pas été modifiée.

	Désescalade	Maintien	Changement
AMX S et AMC S (n)	1	8	0
AMX R et AMC S (n)	0	3	0
AMX R et AMC R (n)	0	1	0

Tableau IV : Adaptation de l'antibiothérapie aux résultats de l'antibiogramme

L'adaptation à l'antibiogramme est de 31% (IC_{95%} : 9,1 – 61,4).

4 Arrêt

A Cause de l'arrêt

L'antibiothérapie par AMC a été arrêtée dans la majorité des cas (66%) à la fin du traitement (sont inclus les patients terminant leur prescription à domicile). Viennent ensuite les absences d'amélioration clinique (n = 8), les nouveaux résultats biologiques (n = 4) et les autres causes (dont 5 pour décès du patient).

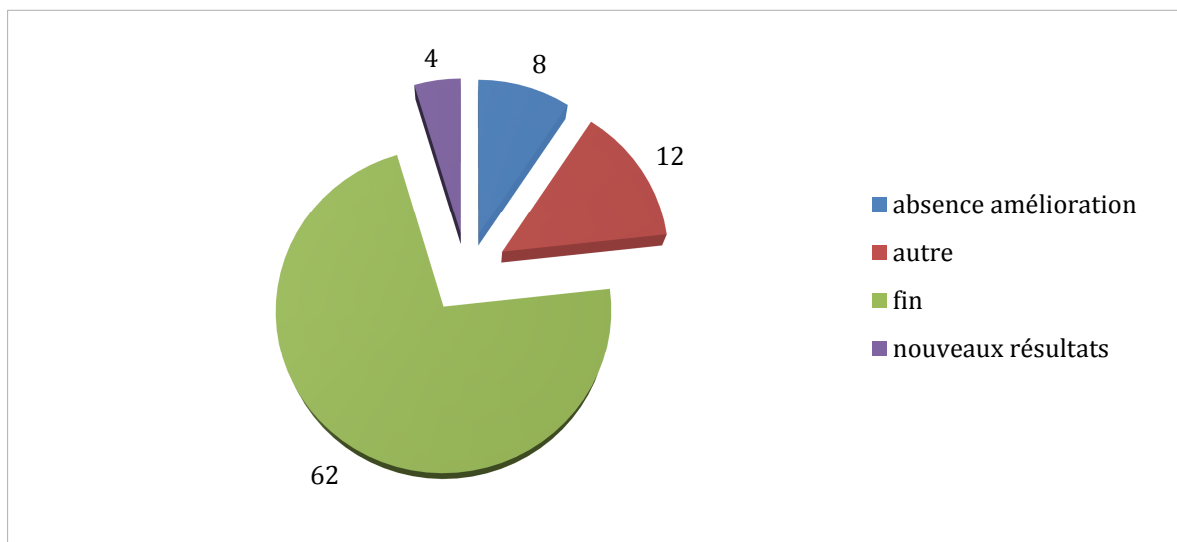


Figure 8 : Les causes de l'arrêt de l'antibiothérapie

B Changement d'antibiothérapie

L'AMC a été substitué par une autre molécule dans 10 dossiers. La cause était :

- l'absence d'amélioration (n = 6)
- des effets indésirables à type de diarrhée (n = 2)
- l'adaptation à l'antibiogramme (n = 2)

5 Administration

A Voie d'administration

En incluant les relais per os, il y a eu 53 antibiothérapies IV et 71 par voie orale.

Lorsque la voie injectable était utilisée, l'administration s'est effectuée en majorité toutes les 8h (n = 49). Néanmoins, l'administration s'est calquée sur le moment des repas dans 3 dossiers. Dans le dernier dossier, la prise était biquotidienne avec 12h entre chaque prise (dacryocystite néonatale).

L'administration per os s'est effectuée dans 61 cas au moment des 3 repas principaux, et chez 7 patients toutes les 8h. Un abcès dentaire a été pris en charge par un traitement toutes les 12h (recommandations de l'Agence Française de

Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ainsi que le relais per os dans la prise en charge de la dacryocystite néonatale. Enfin nous avons retrouvé une antibiothérapie en 4 prises par jour (toutes les 6h).

IV (n)	53
8h (n)	49
3 repas (n)	3
12h (n)	1
per os (n)	71
6h (n)	1
8h (n)	7
3 repas (n)	61
12h (n)	2

Tableau V : répartition des fréquences de prises

La fréquence d'administration nous a paru adéquate dans 97% des cas (n = 120, IC_{95%} : 92% - 100%).

B Switch oral

Un relais per os a eu lieu pour 56% des prescriptions débutées par voie IV et maintenue sous AMC (n = 28, IC_{95%} : 42% - 70%). Quand il a eu lieu, le relai a eu lieu en moyenne au bout de 3 jours de traitement (extrêmes : J2 – J7).

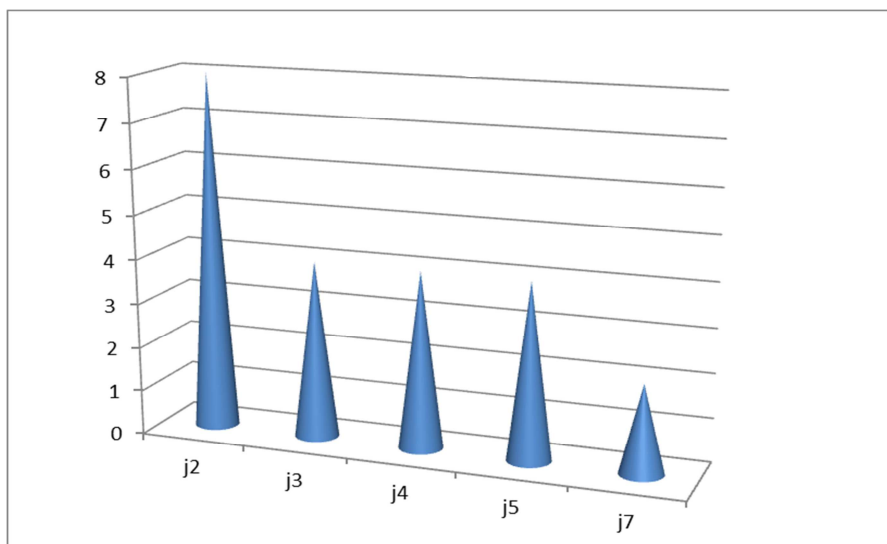


Figure 9 : Jour du relai per os des antibiothérapies injectables

Chez 13 patients, l'antibiothérapie n'a pas bénéficié de relais oral. Pour 39% (n = 5) d'entre eux, le relais oral pouvait être réalisé : il n'y avait pas de réserve clinique et le patient pouvait s'alimenter normalement.

Absence de relai	
< 72h traitement (n)	4
> 72h traitement (n)	9
AEG (n)	2
réanimation (n)	1
pas de prise per os (n)	1
absence de réserves (n)	5

Tableau VI : Pertinence de l'absence de relais per os

C Administration orale

Sur les 68 antibiothérapies per os (initiation ou relais), l'administration de l'AMC se fait en début du repas dans 18 dossiers (26% IC_{95%} : 16 - 37) des cas.

Lorsque l'AMC se présente sous forme de poudre en sachet, la dispersion se fait quasi-exclusivement dans un verre d'eau. Pour un patient, la dispersion se faisait dans son yaourt.

D Durée effective de traitement

La durée effective d'utilisation de l'AMC est concordante à la durée prévisionnelle dans 47% des cas (37 dossiers). En cas de maintien de l'AMC, la durée moyenne était de 8,29 jours. Cette durée a été plus longue que la durée prévisionnelle pour 12 dossiers. Cet allongement permettait de se conformer à la durée recommandée ou était du à une erreur de retranscription sur l'ordonnance de sortie. Quand les durées étaient plus courtes, elles correspondaient à un changement d'antibiothérapie.

E Traçabilité

La traçabilité de l'administration s'effectue dans le dossier patient informatisé. L'administration de l'AMC a été régulièrement enregistrée pour 84% des dossiers (n=89, IC_{95%} : 77% - 91%).

6 Efficacité globale de l'antibiothérapie

Nous avons demandé aux prescripteurs s'ils jugeaient efficace l'antibiothérapie par AMC. Sur 76 réponses, nous avons relevé 82% d'efficacité constatée (n=62, IC_{95%} : 73% - 90%)

IV Discussion

1 Méthodologie

Nous avons choisi d'analyser les prescriptions faites sur l'ensemble de l'hôpital. Dans certaines études, l'analyse se restreint à quelques services. Ce procédé a pour avantage une facilité de mise en œuvre, une présence plus importante du porteur de projet avec un impact final plus important. Néanmoins, plusieurs limites nous ont poussés à faire une analyse de l'ensemble des services. La sélection de quelques services ne nous aurait pas permis d'étudier l'ensemble des pratiques. Comme nous l'a montré l'étude, les indications ne sont pas les mêmes dans chaque service ni les niveaux de conformité. De plus, pour avoir un échantillon de taille similaire, la période d'étude aurait été beaucoup plus longue. Il aurait pu y avoir un phénomène de lassitude des équipes ou au contraire de vigilance accrue qui aurait modifié leurs pratiques.

Nous avons décidé d'évaluer le taux de conformité de chaque critère de manière séparée. Si cette méthode permet de cibler de manière plus spécifique les points forts et les points faibles de la prise en charge médicale, elle fait perdre la notion de processus dans l'antibiothérapie. Cette idée de plus en plus utilisée (patient traceur dans la dernière version de certification (53)) permet d'avoir une vision globale du parcours de soins. Ici, certaines prescriptions avaient une indication conforme mais une posologie trop basse ou une durée trop courte. La conformité du 1^{er} critère peut donner une idée fautive d'une bonne qualité de l'antibiothérapie.

L'étude a porté uniquement sur l'utilisation de l'association AMC. La plupart des études portent sur une ou plusieurs classes d'antibiotiques. En se focalisant sur une seule molécule, il y a un risque que toute l'attention soit ensuite portée uniquement sur celle-ci au détriment de la juste utilisation des autres. De plus, la mauvaise utilisation des molécules de dernier recours (telle que les carbapénèmes) est beaucoup plus risquée à court terme avec la sélection possible de BMR. Néanmoins, nous avons essayé de mettre en avant des problèmes relatifs au bon usage des antibiotiques en général. Nous espérons que ces points feront changer le regard des prescripteurs sur la prescription de n'importe quel anti-infectieux.

Le référentiel choisi était le livret d'antibiothérapie curative du CH de Tourcoing (centre de référence en infectiologie pour l'ex-région Nord Pas de Calais). Ce guide n'a pas vocation à être exhaustif (couverture de 80% des situations selon les auteurs) mais à être utilisable par chacun dans sa pratique quotidienne. Certaines indications collectées lors de cet audit n'y étaient pas retrouvées. La documentation retrouvée permettant de valider l'indication n'avait pas toujours un niveau de preuve aussi fort et nous laisse à penser que d'autres prises en charges étaient possibles.

Notre étude était prospective : cette méthode permet de suivre chaque dossier au cours du temps et ne pas avoir de vision rétrospective moins fidèle à la réalité et ayant plus de pertes d'informations. Malheureusement, le remplissage systématique par le prescripteur s'est révélé être compliqué à obtenir. Pour diverses raisons, il a été effectué par l'interne à plusieurs reprises à partir du dossier patient informatisé ou sous forme papier : l'exhaustivité et la précision des critères ont donc été altérées (méconnaissance du patient, dossier patient pas assez exhaustif...). De plus, notre logiciel gérant les dossiers patients ne pouvait nous extraire les patients sous AMC qu'une seule fois par semaine : en conséquence, une partie des dossiers n'a pu être analysée que de façon rétrospective.

Les résultats ont été transmis à l'ensemble des médecins de l'hôpital via la messagerie interne. Les principaux résultats ainsi que quelques messages clés étaient résumés sur un 1^{er} document (annexe 3). Dans un second document, l'ensemble des résultats était présenté. Pour les services plus gros consommateurs, leurs résultats étaient présentés en réunion de service. Ce retour auprès des personnes auditées est gage du succès d'une démarche qualité. L'amélioration des pratiques passe aussi par la recherche de solutions. Pour avoir le maximum d'effets, celles-ci doivent au mieux se faire par les acteurs eux-mêmes (54).

2 Population générale

Avec 51,9 ans, notre population était globalement plus jeune que d'autres études similaires (65 et 72,4 ans) (56, 57). L'inclusion de tous les services, tels que la pédiatrie ou la gynécologie-obstétrique, pourrait expliquer cette différence. En revanche, les âges extrêmes de la vie tout comme le déséquilibre homme-femme hors grossesse (sexe ratio de 0,9), sont retrouvés dans notre étude, tout comme

dans les données d'hospitalisation générale (55). Cette relative jeunesse de notre population peut expliquer (du moins en partie) la faible proportion de patients ayant une fonction rénale fortement altérée. Contrairement à d'autres études (réalisées en CHU), la prescription par des médecins sénior est très majoritairement retrouvée. L'initiation de l'antibiothérapie par AMC se faisant relativement tard par rapport à l'admission (2,5 jours) et le taux d'antibiothérapie initial étant très important, le caractère nosocomial de certaines infections (début des symptômes plus de 48h après l'entrée) peut être évoqué. Ici, seulement une pneumopathie était étiquetée comme telle.

3 Critère principal

Comme nous montrent les données des consommations de l'AMC, cet antibiotique est utilisé sur l'ensemble de l'hôpital et dans des indications très variées. Avec 66%, le pourcentage d'indications respectant les recommandations est inférieur aux résultats retrouvés dans d'autres études ciblant l'AMC. Dans l'étude de Dupont (56), le choix de l'AMC était jugé acceptable dans 72% des dossiers. Une partie de la différence pourrait s'expliquer par la sélection des services les plus gros consommateurs. L'utilisation importante de la molécule peut laisser supposer une plus grande maîtrise de celle-ci. Cette hypothèse se confirme en partie dans notre étude avec une pertinence des prescriptions de 100% pour le service de pneumologie (11 prescriptions). La variabilité des infections prises en charge dans certains services (comme en pédiatrie) pourrait influencer négativement la conformité des prescriptions. Dans l'étude de Mechkour (57), où seuls les services de médecine étaient ciblés (à l'exclusion des secteurs de pédiatrie), on retrouvait un taux de conformité de 80%. En comparant le même sous-groupe, nous rehaussons notre taux de conformité à 73%. De même, l'enquête menée par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris excluait les antibioprofylaxies, type d'antibiothérapie où nous atteignons seulement 50% de conformité (58). De plus, en ciblant certains services, il se peut que la variation des indications soit plus faible. Néanmoins, Alfandari et al trouvent, en élargissant à l'ensemble des antibiothérapies de leur établissement, une conformité du choix de la molécule au référentiel local inférieure à la nôtre (conformité de 60,5%) (59).

L'AMC n'est indiquée en antibioprofylaxie chirurgicale que dans les interventions urologiques (en 1^{er} choix) dans notre protocole local. L'utilisation au cours d'appendicectomies dans notre enquête, interroge sur l'application de ces recommandations au sein de notre établissement (un protocole d'antibioprofylaxie interne à l'établissement était déjà diffusé au moment de l'audit). En effet, son spectre beaucoup plus large que celui des germes commensaux les plus souvent retrouvés au cours des infections du site opératoire, n'en fait pas un très bon candidat (nécessité d'utiliser des associations à spectre beaucoup plus large ensuite en cas d'infection avérée).

Plusieurs infections relevaient de l'utilisation de l'AMX seule. C'est notamment le cas dans certaines infections cutanées (érysipèle) ou pulmonaires (pneumopathies sans facteurs de risques). La crainte de l'inefficacité de l'amoxicilline ou la banalisation de l'utilisation de l'AMC pourraient expliquer ces résultats. L'élargissement du spectre très souvent retrouvé dans le service de pédiatrie est en partie dû au maintien d'une antibiothérapie initiée par les chirurgiens. En effet, il est très rare de constater la remise en cause d'une prescription venant du spécialiste de l'organe infecté.

Enfin, certaines situations nécessitaient d'élargir le spectre de l'antibiothérapie. Les bactéries retrouvées le plus souvent dans ces indications n'étant pas toujours sensibles à l'AMC. C'est notamment le cas des cholecystites, orchio-épididymite et péritonite où le germe *E. coli* est régulièrement retrouvé. Les données microbiologiques 2014 de notre établissement appuient la nécessité d'élargir le spectre, ce germe n'étant rendu sensible à l'AMC que dans 66% des prélèvements (annexe 4).

4 Critères secondaires

A Utilisation des résultats de bactériologie

Cette enquête montre des problèmes majeurs au niveau des demandes et de l'exploitation des analyses bactériologiques. Le nombre de demandes d'examen est important (72 sans compter les examens demandés plusieurs fois comme les paires d'hémocultures) et certains d'entre eux n'ont pas d'indications au vu des diagnostics posés. C'est notamment le cas des ECBU. Sur les 22 examens demandés,

seulement 3 étaient pertinents (dans 2 infections urinaires et une cholécystite). Ce mésusage est retrouvé dans différentes études avec plus de 40% d'infections urinaires diagnostiquées en l'absence de signes cliniques spécifiques. On peut craindre qu'il existe une réalisation systématique d'un ECBU. Outre les dépenses engendrées par ces examens (temps personnel, consommable, usure des automates...), leur portée médicale n'est pas sans conséquence. Même si cela n'a pas été vu dans notre enquête, ces ECBU sans signe clinique peuvent être à l'origine de prescriptions injustifiées d'antibiotiques. La qualité des ECBU réalisés n'a pas été vérifiée ici. Un prélèvement doit se faire sur des urines de 2^e jet ou par sondage de type « aller-retour ». Néanmoins, il est possible que certains examens faits en excès puissent se justifier devant un tableau clinique frustré faisant évoquer plusieurs hypothèses diagnostiques avec un interrogatoire initial peu fiable (notamment chez le jeune enfant ou la personne âgée non communicante). De même, le recours aux hémocultures ne répond pas toujours au référentiel. Son utilisation lors des pneumopathies d'inhalation (5 sur 10) et les érysipèles (2 sur 6) est peu faite ici. Si le Pilly[®] (38) ne conseille pas le recours aux hémocultures pour les érysipèles sans signe de gravité, cet examen doit en revanche être effectué en routine pour toute pneumopathie ayant les critères d'hospitalisation (score CRB-65). De même, aucun examen cytbactériologique des crachats (sur les 8 réalisés) n'était justifié dans notre étude. Cet examen invasif n'est pas très fiable (bonne qualité du crachat difficile à obtenir). Son utilisation est recommandée uniquement dans la confirmation de tests urinaires rapides (détection de l'antigène soluble) positifs à *Légionella spp*, ce qui n'a pas été retrouvé ici.

Nous avons pu aussi constater qu'une seule antibiothérapie a été modifiée sur les résultats de la bactériologie. De plus, les 31% d'adaptations à l'antibiogramme (en prenant en compte uniquement les prélèvements mono-microbiens) viennent essentiellement du maintien de l'antibiothérapie par AMC lorsque la souche y était sensible mais résistante à l'AMX (il n'y a eu qu'une seule désescalade pour l'AMX quand l'antibiogramme le permettait). Au vu des résultats globaux, on peut s'interroger sur la volonté de ce maintien. Nous n'avons pas retrouvé de littérature étudiant ce point spécifiquement pour l'AMC. On est bien en deçà de la thèse de Moreau (83,6% d'adaptation aux résultats de l'antibiogramme pour l'ensemble des antibiothérapies) (60). Le choix de 3 services sensibilisés au bon usage (praticiens

formés, présence d'un service de réanimation et un service de maladies infectieuses) peut expliquer cette différence.

Ces différents résultats posent plusieurs questions sur l'utilité des demandes d'analyses prescrites et leur exploitation future. Toute demande devrait s'appuyer sur une volonté d'apporter une aide au diagnostic suivie d'une exploitation de tout résultat partiel ou complet. L'information des prescripteurs sur la disponibilité des résultats peut être aussi un point à améliorer. Actuellement il faut une réelle volonté des médecins pour chercher les résultats sur notre logiciel de dossier patient.

B Durées des prescriptions trop longues

Les résultats montrent que les durées de prescription sont trop souvent inadéquates par rapport aux recommandations locales. Dans plus d'un tiers des cas, les durées envisagées par les cliniciens sont un peu plus longues que celles préconisées. Cette proportion est inférieure dans une autre étude qui retrouvait 26% de prescriptions trop longues (57). Les durées de traitement optimales ne sont pas encore clairement définies par les experts. Néanmoins, la tendance générale va vers une diminution des durées. Des études dans la pneumopathie ne montrent pas de différence entre 5 et 7 jours de traitement et un travail en cours ne montre pas (résultats intermédiaires) de différence d'efficacité entre 5 et 3 jours. Ici, aucune durée de traitement n'est notifiée dans le dossier patient pour 20% des dossiers. Cette deuxième donnée est moins importante que d'autres études. Il est possible qu'il y ait un biais sur cette donnée par l'auto-remplissage des questionnaires à posteriori. Rappelons que ce renseignement est indispensable pour satisfaire l'ICATB 2^e génération (35). De plus, l'absence de cette information pose un réel problème lorsque le patient doit continuer de prendre ses antibiotiques à domicile, le médecin traitant n'ayant pas toutes les données pour juger de l'efficacité du traitement.

Les durées de traitement ne correspondent à celles envisagées au départ par le prescripteur que dans la moitié des cas (47%). Plusieurs antibioprophyaxies ont été maintenues quelques jours. Il s'agissait pour 2 d'entre elles de situations d'accouchement, où le risque infectieux est important (rupture prématurée des membranes, fausse couche tardive) : la proximité de la flore anale impose une

activité anti-anaérobie pour éviter une infection ascendante. Enfin, la durée du traitement hospitalier n'est pas toujours soustraite à la durée totale lors de la retranscription sur l'ordonnance de sortie, induisant un allongement involontaire des expositions. Cette durée effective de 8,29 jours est inférieure à l'enquête des Hôpitaux de Paris (11,1 jours) (58). Des infections plus complexes (spécialisation des services de CHU) peuvent être à l'origine d'une partie de cet écart. La prescription par un interne (cas très peu retrouvé chez nous) pourrait aussi être une explication (la prescription par un médecin senior était souvent de meilleure qualité).

C Posologies et fréquences conformes

La plupart des posologies respectaient les indications du RCP. La posologie de 1 gramme trois fois par jour est utilisée la plupart du temps. Néanmoins on peut se demander si cette posologie n'est pas utilisée par simple habitude. Des adaptations posologiques nécessaires au vu du patient (obésité, insuffisance rénale) ou de la pathologie (infection dans des tissus profonds) n'ont pas toujours été pratiquées. Jehl montre que pour prévenir la sélection de mutants résistants et avoir une efficacité en cas d'infections graves, la concentration doit atteindre au site infectieux 8 fois la CMI de la bactérie tout au long du temps (61). Chez des volontaires sains, la concentration sérique moyenne après injection de 2g sur 30 minutes est de 108 mg/l et la $\frac{1}{2}$ vie de 1h. Le breakpoint des entérobactéries étant de 8 mg/l (47), l'objectif fixé par Jehl n'est atteint (dans le compartiment sanguin) qu'en administrant 2g toutes les 2h ! La question de la fréquence d'administration peut être soulevée, notamment pour les 3 dossiers où l'AMC a été administré toutes les 12h. Les prises calquées sur les repas devraient aussi être évitées, notamment en cas d'infection grave, puisqu'elles ne permettent pas une prise toutes les 8h. En effet, le caractère temps-dépendant de cet antibiotique nécessite une administration à intervalle régulier.

D Réévaluation à 48-72h

Le retour sur l'antibiothérapie est pertinent dans 62% des cas. Nous n'avons pas retrouvé d'études qui ont analysé ce point spécifiquement pour l'AMC. Ce résultat est supérieur à certaines études qui retrouvent des taux démarrant à 40%

pour l'ensemble des antibiotiques. Néanmoins, Moreau retrouve un taux de 95,6% (60). Ce taux très élevé peut s'expliquer, d'une part par le choix de la population auditée (déjà évoqué plus haut) et d'autre part par l'utilisation d'antibiotiques plus sensibles (spectre plus large, moins utilisés, contrôle effectif de la pharmacie). Ici, plus d'un tiers des traitements n'est pas réévalué. Ce résultat est paradoxal car le logiciel de prescription ne permet pas de prescrire plus de 3 jours d'antibiothérapie à la fois. Pour une partie des situations, on peut penser que la prescription est reprise après 3 jours sans prise en compte d'éventuels nouveaux résultats biologiques. Le relais per os n'a pas toujours été réalisé (56% de relai réalisé). Aucune raison clinique ne permettait de justifier l'absence de relais dans 5 situations. Ce chiffre est supérieur à celui de Mechkour qui retrouve 50% de relais oral à 48h (le relais ici a été effectué jusqu'au 7^e jour de traitement). Ce paramètre n'est pas assez pris en compte dans la réévaluation du traitement. Les études cliniques, faites par voie IV, la moindre variabilité et le paradigme de meilleure efficacité de cette voie sont souvent mises en avant pour reporter ce relais. La comparaison pharmacocinétique des 2 voies montre un profil de concentrations sanguines similaires pour l'acide clavulanique (62) et de 20% inférieur pour l'AMX (63). L'étude Ooterheert et al. montre que chez des patients souffrant de pneumonie sévère, une antibiothérapie IV de 3 jours suivi de 4 jours d'antibiothérapie orale n'affectait pas le taux de guérison finale par rapport à 7 jours d'antibiothérapie IV (22). Les dernières recommandations des infections respiratoires basses de l'adulte stipulent que cette voie « doit être privilégiée quand elle est possible » (64). Enfin, les relais per os par l'AMC de l'association ceftriaxone – métronidazole (n = 3) ou ceftriaxone seule (n = 1) ne couvrent pas l'ensemble des bactéries du spectre initial (notamment sur les bacilles gram négatif) (65).

5 Limites de l'étude

Notre échantillon (94 dossiers analysés) est relativement faible pour avoir des résultats significatifs. L'analyse en sous-groupes ne permettait pas toujours d'avoir les effectifs minimums nécessaires pour utiliser les tests statistiques courants. L'ensemble des critères n'était pas renseigné pour chaque dossier. Les résultats globaux de cette étude ne sont donc que des tendances et ne peuvent pas être extrapolés à une plus grande échelle. Comme beaucoup de services ont été inclus,

chaque praticien est seulement à l'origine de quelques prescriptions, il est donc difficile de prendre les résultats comme les habitudes du corps médical du CHA. L'analyse s'est faite séparément pour chaque critère évalué. Une autre possibilité aurait été de cumuler l'ensemble des critères pour avoir un taux final global de conformité, plus représentatif de la prise en charge d'un patient.

6 Points non abordés

La réévaluation à 7 jours de traitement n'a pas été abordée ici. L'intérêt des traitements supérieurs à 1 semaine étant souvent limité, la SPILF recommande qu'une réévaluation des antibiothérapies supérieures à 7 jours soit systématiquement faite par un médecin sénior (9). Ici, avec une utilisation de l'AMC sur une durée moyenne de 8,9 jours, ce point aurait légitimement pu être abordé.

Le périmètre de l'étude se limite à la prescription d'AMC. L'utilisation des autres antibiotiques dans l'établissement n'a pas été étudiée. Or, l'antibiothérapie devrait être vue dans son ensemble pour préserver cette classe thérapeutique. Nous pouvons légitimement penser que tous les antibiotiques doivent être mieux utilisés pour voir une diminution des résistances bactériennes globales. Néanmoins, nous espérons que ce coup de projecteur sur l'antibiotique le plus commun puisse éveiller les consciences sur l'utilisation de tous les anti-infectieux. De même, nous ne pouvons conclure à une surconsommation de l'AMC sur l'établissement après cette enquête. Il est tout à fait envisageable que d'autres antibiothérapies soient également inappropriées et que la situation clinique aurait bénéficié de l'utilisation de l'AMC à la place de l'antibiotique utilisé.

Nous ne connaissons pas les habitudes des prescripteurs vis-à-vis de l'utilisation des référentiels du CHA. Le niveau d'adhérence des prescripteurs aux recommandations de l'établissement est pourtant un gage de bon maniement des anti-infectieux. A l'inverse la connaissance des raisons de la non utilisation de ces référentiels est une donnée à exploiter. En effet, si c'est pour une question d'accès, une réflexion pluridisciplinaire (avec prescripteur, service informatique...) peut-être engagée. Si ces données ne sont pas utilisées au profit d'autres recommandations,

un échange peut se faire entre la COMAI et les services de soins pour discuter des différentes recommandations afin de s'accorder sur la meilleure stratégie à adopter. Dans notre étude, le type de référentiel (national, protocole de service, autre...) était demandé mais pas l'intitulé de celui-ci. Il aurait été plus intéressant de connaître les sources utilisées et leurs niveaux de pertinence.

L'évaluation des axes d'améliorations décidés n'a pas été prévue au début de notre démarche. Cette comparaison de type « avant-après » permet de confirmer l'utilité de la démarche et représente un facteur de motivation pour les équipes. Ici des pistes d'amélioration ont été proposées, mais leur application n'est pas assurée. Néanmoins les données de consommation annuelle rapportent une diminution de 7,32 DDJ/1000JH d'AMC entre 2014 et 2015 (149,33 à 142,01 soit -5%) corrélée à une progression de l'utilisation de l'AMX. Même si ces variations de consommations ne sont peut-être pas entièrement imputables à notre enquête (début de la démarche en juin et diffusion des résultats en octobre 2015) et n'informent pas sur la pertinence des prescriptions, ces résultats sont néanmoins encourageants. Notre intervention étant transitoire, il est probable que son effet dans le temps s'estompera rapidement. Jamtvedt et al. retrouvent dans leur méta-analyse qu'un audit avec retour d'information modifie les pratiques en faveur des recommandations à un taux moyen de 5% (66). Ce taux serait d'autant plus important que l'adéquation aux recommandations est faible au départ et que « l'intensité de l'audit et du retour d'expérience » est important. Notre chiffre est concordant avec cette moyenne. La présentation des résultats aux personnes auditées par un expert du domaine audité majore aussi l'adéquation aux pratiques. Comparés aux mesures restrictives, les effets sont plus longs à apparaître pour les mesures incitatives mais ils atteignent un niveau équivalent après 6 mois d'intervention pour la qualité de la prescription et un an quant à l'impact microbiologique local (67).

L'effet de cet audit sur l'écologie bactérienne locale n'a pas été recherché. Ces données sont le but central de toutes les actions engagées en faveur du bon usage des anti-infectieux. Si l'impact sur la consommation peut être obtenu de manière quasi-instantanée, il en n'est pas de même pour l'impact écologique. La revue de Cochrane montre qu'un effet peut être obtenu dès 1 mois pour des interventions restrictives (67). En revanche, pour les interventions persuasives, l'effet

écologique n'apparaît qu'au bout de 6 mois mais se maintient plus longtemps dans le temps après la fin de l'intervention (des effets ont été retrouvés jusqu'à 24 mois après). Un an après une intervention ciblée pour améliorer la qualité des antibiothérapies hospitalières, on retrouve une diminution des bactéries suivantes :

- *C. difficile* (diminution entre 52 et 87% sur 4 études)
- Bacilles gram négatif résistants aux C3G (diminution de 29 et 41%)
- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) (diminution de 38 et 100% mais une analyse à + 2%)

Dans cette méta-analyse, 1 seule étude avait l'AMC parmi ces cibles d'intervention. Mol et al. retrouvent une amélioration de 12,5% de l'adéquation des antibiothérapies aux recommandations locales après des interventions ciblées sur les prescriptions regroupant la majorité des non conformités (68). Néanmoins, cette étude ciblait aussi la ciprofloxacine. Une analyse en sous-groupes n'a pas été faite.

L'intérêt médico-économique de notre étude et des mesures mises en place n'a pas été abordé. En cette période de restrictions budgétaires, ce paramètre peut être inclus dans les travaux de terrain pour montrer les économies potentielles. De plus il permet de conforter la place du pharmacien dans la rationalisation du coût des soins. Ici, nous avons décidé de ne pas en tenir compte car l'AMC est une molécule tombée dans le domaine public et dont le coût unitaire est dérisoire sur un budget hospitalier (0,18€ le gramme en oral et 0,70€ le gramme par voie injectable). Le surcoût de la voie IV (quand la voie orale était possible) aurait néanmoins pu être analysé. Ainsi, une étude néerlandaise estime que les coûts indirects (temps infirmier + dispositifs médicaux) d'une injection d'antibiotique sont compris entre 3,83€ et 7,38€, hors temps de pose de l'accès veineux (69).

7 Ouverture

L'ensemble des points abordés lors cette étude n'est pas spécifique à l'AMC mais peut s'appliquer sur toutes les antibiothérapies. Nous pouvons penser que la plupart des non conformités constatées se retrouvent dans l'utilisation des autres antibiotiques. C'est notamment le cas des ECBU. Dans cette étude, leurs indications ont été rappelées lors de la diffusion des résultats aux prescripteurs. Le respect strict de ces indications est nécessaire pour que l'ECBU conserve son intérêt dans la démarche diagnostique. La surveillance de sa bonne prescription par le biologiste n'a pas été évoquée dans ce travail.

Les résultats de cet audit suggèrent que la pertinence pourrait varier selon les services ou les indications. Comme le montre le principe de Pareto (80% des effets sont produits par 20% des causes), des actions de la pharmacie centrées sur certains services ou prises en charge peuvent être une solution pour maximiser l'efficacité tout en limitant la surcharge d'activité.

La littérature nous montre que l'amélioration de la qualité des prescriptions peut se faire de différentes manières. Tout d'abord, la formation régulière des prescripteurs doit impérativement se faire au rythme des dernières recommandations en vigueur. D'autre part, le conseil téléphonique est une piste déployée par la plupart des établissements de santé. Elle permet, à moindre coût, de pouvoir déployer une activité d'antibiothérapie transversale au sein de l'établissement. Par ailleurs, la mise en place d'équipes mobiles d'infectiologie (infectiologue, pharmacien, microbiologiste) se déplaçant au lit du malade permet, en collaboration avec le prescripteur, une prise en charge pluridisciplinaire : ces avis sont plus pertinents et globalement mieux suivis que les avis donnés par téléphone. Ces équipes ont un impact positif autant sur la quantité d'antibiotiques prescrits que sur la qualité de cette prescription. Le coût de l'antibiothérapie et l'écologie bactérienne locale s'en retrouvent améliorés de même que l'efficacité clinique (70). Les résultats d'une équipe sont plus importants que ceux obtenus par un infectiologue seul. Enfin, la limitation de la prescription de certaines molécules à quelques prescripteurs spécialisés est une méthode radicale et efficace (68% de diminution d'utilisation,

associée à une restauration de la sensibilité bactérienne à ces molécules dans une étude américaine (71)), mais elle est encore très peu employée.

Dans tous les cas, comme nous l'avons montré, la validation pharmaceutique a une place indiscutable. Cet EPP a essayé de cibler l'ensemble des points de l'utilisation de l'AMC. Certains points d'ordre pharmacocinétique nécessitent une expertise pharmaceutique. Néanmoins, toutes ces mesures demandent d'importants moyens humains. Les formations de pharmacie clinique en sont encore à leurs débuts et sont inexistantes en infectiologie. Les diplômes universitaires d'antibiothérapie à destination première des médecins sont pour l'instant le seul moyen institutionnel pour les pharmaciens d'acquérir cette spécialisation.

Conclusion

Le bon usage des antibiotiques est une priorité médicale. Le risque écologique lié à l'utilisation de chaque molécule anti-infectieuse est à prendre en compte au moment de sa prescription.

Nous avons mené une étude des pratiques professionnelles sur l'utilisation de l'association amoxicilline – acide clavulanique dans l'ensemble des services d'hospitalisation du bâtiment principal de l'hôpital d'Arras. Cette étude prospective d'une durée de 3 semaines nous a permis d'analyser 94 dossiers. Le critère principal montre un taux de conformité de 66% du choix de cette molécule. Les principaux résultats secondaires montrent que les fréquences d'administration et le délai de réévaluation de l'antibiothérapie sont bien respectés. En revanche, cette molécule est très souvent utilisée par voie IV (60%), trop souvent utilisée avec des durées de prescriptions non adaptées (53%). La réévaluation est pertinente dans 62% des dossiers avec des prélèvements bactériologiques largement sous-exploités (31% d'adaptation à l'antibiogramme).

Ce travail a permis de lancer plusieurs pistes de réflexion au sein de la COMAI de l'établissement et en collaboration avec les prescripteurs. Un contre-audit après la mise en place d'axes d'amélioration est néanmoins nécessaire pour s'assurer que ceux-ci sont efficaces.

Bibliographie

1. Sir Alexander Fleming - Facts [Internet]. [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html
2. Carlet J, al. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 10]. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
3. Etude Burden BMR : estimation du poids des infections à bactéries multirésistantes en France. / Etude finalisées / Enquêtes et études / Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Enquetes-et-etudes/Etude-finalisees/Etude-Burden-BMR-estimation-du-poids-des-infections-a-bacteries-multiresistantes-en-France>.
4. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C. Alliance contre les bactéries multirésistantes : sauvons les antibiotiques ! *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2012 Sep;31(9):704–8.
5. Matanovic SM, Bergman U, Vukovic D, Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V. Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on *Escherichia coli* resistance—antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Oct 1;36(4):369–73.
6. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar;66(3):650–6.
7. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014 Nov [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>
7. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM - Point d'Information - ANSM [Internet]. [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2012-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>
9. SPILF. 14e Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? [Internet]. 2002 [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://www.antibiogarde.org/pdf/Consensus.pdf>
10. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Mar;51(3):864–7.
11. Remy E, Favreau R, Mariette N, Tharasse C, Caron F, Dieu B, et al. Évaluation des pratiques de prescription des fluoroquinolones à l'hôpital. *Rev Médecine Interne*. 2008 Nov;29(11):875–80.
12. Politis B, Pagnon V, Lescot C, Faure P, Touratier S, Lafaurie M. Prescription des fluoroquinolones à l'hôpital Saint-Louis : enquête avant et après diffusion de recommandations et interventions du référent anti-infectieux. *Pathol Biol*. 2010 Dec;58(6):415–9.
13. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Surveillance report [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 25]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
14. CDC. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013 [Internet]. [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
15. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JDD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect*. 2008 Dec;57(6):441–8.
16. Organisation Mondiale de la santé. GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE [Internet]. 2015 [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1
17. O'Neill J. VACCINES AND ALTERNATIVE APPROACHES: REDUCING OUR DEPENDENCE ON ANTIMICROBIALS [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives_v4_LR.pdf

18. HAS. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES, Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf
19. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. 2015 Août [cited 2016 Aug 16]; Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/08/28/eurheartj.ehv319.full.pdf>
20. Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins, HAS. Manuel de certification des établissements de santé V2010 [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/20081217_manuel_v2010_nouvelle_maquette.pdf
21. Commission des Anti-Infectieux, Centre Hospitalier de Tourcoing. Antibiothérapie curative protocoles et fiches techniques (version 8). s.l. : 2014.
22. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers J-WJ, Hustinx WMN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006 Dec 9;333(7580):1193.
23. Décret n°88-657 du 6 mai 1988 relatif à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier. 88-657 mai, 1988.
24. ANAES. LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES À L'HÔPITAL RECOMMANDATIONS POUR MAÎTRISER LE DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE BACTERIENNE TEXTE DES RECOMMANDATIONS [Internet]. 1996 [cited 2016 Jun 10]. Available from: http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/bibliotheque/consensus/bon_usage_des_ATB_a_hopital.pdf
25. Commission des communautés européennes. Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine 2002/77/CE. 2002.
26. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
27. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Lettre de mission du délégué ministériel à l'antibiorésistance [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 10]. Available from: http://adebiotech.org/antibio/liens_utils/2016.02.02%20Lettre%20de%20Mission%20CBB%20Minist%C3%A9riel.pdf
28. N A K. Impact of Clinical Pharmacist's Intervention on Use of Antimicrobials in Dermatology Department in Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Pract*. 2009;2(2):66-70.
29. Lemtiri-Florek J, Ségard M-A, Descamps A, Delvallée M, Dubus M-H, Luysaert B. Bon usage des anti-infectieux: évolution des interventions pharmaceutiques en deux ans au Centre hospitalier de Seclin. *J Pharm Clin*. 2013;32(1):31-42.
30. Gunten V von, Reymond J-P, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci*. 2007 Feb 2;29(3):146-63.
31. Priano R, Baudin C, Pitti R, Gustin B, Roux PM. Prescriptions d'antibiotiques : intervention d'un pharmacien dans une unité de soins intensifs de chirurgie cardiaque. *J Pharm Clin*. 2005 Dec 1;24(4):203-8.
32. Jiang S-P, Zhu Z-Y, Ma K-F, Zheng X, Lu X-Y. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2013 Dec 1;45(12):891-9.
33. HAS. Réussir un audit clinique et son plan d'amélioration [Internet]. 2003 juin [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_457168/fr/reussir-un-audit-clinique-et-son-plan-d-amelioration
34. HAS. Construction et utilisation des indicateurs dans le domaine de la santé - Principes généraux [Internet]. 2002 mai [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_456514/fr/construction-et-utilisation-des-indicateurs-dans-le-domaine-de-la-sante-principes-generaux
35. HAS. Indicateurs de qualité et de sécurité des soins Thème infection associée aux soins (IAS) Grille de recueil, consignes de remplissage et éléments de preuves Indicateur composite de bon usage des antibiotiques ICATB 2 [Internet]. [cited 2016 Aug 17]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_grille_de_recueil_icatb_2.pdf
36. Décret n° 2015-355 du 27 mars 2015 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 | Legifrance [Internet]. [cited 2016 Aug 18]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/3/27/AFSH1500662D/jo/texte>
37. Résumé des Caractéristiques du Produit Augmentin® - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235119.htm>
38. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Pilly 25e édition. 2016.

39. Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jul;52(1):18–23.
40. Commission des Anti-infectieux. Antibiothérapie curative 2014 Protocoles et fiches techniques (Version 8). Centre Hospitalier de Tourcoing; 2014.
41. Senneville, Eric, Nguyen, Sophie,. Protocole d'antibiothérapie hébergement septique clinique d'orthopédie-traumatologie chu lille [Internet]. [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://www.infectio-lille.com/index.php/iaoa.html>
42. Poulain P. Survenue d'une FIEVRE pendant la grossesse, le travail ou le post-partum. In 2005 [cited 2016 Jun 19]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/urgences/chap25.pdf>
43. Martin, C, al. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) [Internet]. SFAR; 2010 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes/>
44. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Jul;60(1):121–6.
45. ANSM, INVS. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2015 [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Aug 18]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable>
46. J F, W K, Hd H. In-vitro activity of augmentin against clinically important gram-positive and gram-negative bacteria in comparison with other antibiotics. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A].* 1984 1984;256(4):523–30.
47. EUCAST [Internet]. [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://www.eucast.org/>
48. Sandrini S, Aldriwesh M, Alruways M, Freestone P. Microbial endocrinology: host-bacteria communication within the gut microbiome. *J Endocrinol.* 2015 May;225(2):R21–34.
49. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Apr 1;17(7):905–12.
50. Suetens Carl al. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012 [Internet]. 2013 Juillet [cited 2016 Aug 18]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>
51. ANSM. Les antibiotiques considérés comme “critiques” : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <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>
52. Bouyet. Méthodes statistiques en médecine et en biologie. 1st ed. ESTEM; 1997.
53. Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Procédure de certification des établissements de santé et des structures visées aux articles L.6133-7, L.6321-1, L. 6147-7 et L.6322-1 du Code de la santé publique [Internet]. HAS; 2015 [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/parutionjo_proc2014.pdf
54. ANAES. MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME D'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DANS UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ PRINCIPES MÉTHODOLOGIQUES [Internet]. 1996 Oct [cited 2016 Aug 18]. Available from: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/paq.pdf>
55. Mouquet M-C. Hospitalisation de court séjour : quels motifs de recours en 2013 ? - Études et résultats - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES); 2015 Août [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/hospitalisation-de-court-sejour-quels-motifs-de-recours-en-2013>
56. Dupont C, Masse C, Auvert B, Page B, Heym B, Espinasse F, et al. Évaluation des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique dans un CHU de la région parisienne. *Rev Médecine Interne.* 2008;29(3):195–9.
57. Mechkour S, Vinat A, Yilmaz M, Faure K, Grandbastien B. Qualité des prescriptions antibiotiques (fluoroquinolones, aminosides et amoxicilline-acide clavulanique) ; évaluation dans les secteurs de médecine d'un centre hospitalier universitaire. *Pathol Biol.* 2011 Feb;59(1):9–15.
58. Commission des Anti-Infectieux de l'APHP. Résultats enquête amoxicilline-acide clavulanique en curatif [Internet]. 2014 Avril à Juin [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://cme.aphp.fr/sites/default/files/CMEDoc/cme-13-01-2015-amoxicilline.pdf>
59. Alfandari S, Baudlot I, Caillaux M, Senneville E, Thirard L, Zawadzki E, et al. [Compliance to the antibiotic committee guidelines in Tourcoing Hospital]. *Pathol Biol (Paris).* 2007 Dec;55(10):486–9.

60. Moreau F. Réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h : étude prospective au CHRU de Lille. *Lille 2*; 2012.
61. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêta-lactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation*. 2009 Jun;18(4):343-52.
62. Davies BE, Coates PE, Clarke JG, Thawley AR, Sutton JA. Bioavailability and pharmacokinetics of clavulanic acid in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol*. 1985 Feb;23(2):70-3.
63. Arancibia A, Guttmann J, González G, González C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980 Feb 1;17(2):199-202.
64. MISE AU POINT Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive [Internet]. AFSSAPS, SPLF, SPLIF; 2010 Juillet [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf
65. Spectres d'activité antimicrobienne répertoire de spectres validés par la commission d'autorisation de mise sur le marché [Internet]. AFSSAPS; 2005 [cited 2016 Aug 16]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9379d489550abd7847f842ae671500fe.pdf
66. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Health Care*. 2006 Dec;15(6):433-6.
67. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003543.
68. Mol PGM, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans ROB, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Apr;55(4):550-7.
69. Van Zanten AR, Engelfriet PM, van Dillen K, van Veen M, Nuijten MJ, Polderman KH. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care*. 2003;7(6):R184-90.
70. Sellier E, Pavese P, Gennai S, Stahl J-P, Labarère J, François P. Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jan;65(1):156-62.
71. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Aug;25(2):230-9.

Annexes

Annexe 1 : Courrier de présentation de l'EPP

EPP (évaluation des pratiques professionnelles) Augmentin®

Contexte

L'augmentation constante des résistances aux anti-infectieux nous impose à réagir. Les différentes études montrent une corrélation avec la surconsommation en antibiotique. Différentes mesures ont été prises par les pouvoirs publics dont le dernier Plan national 2011-2016 ainsi que différents critères du dernier manuel de certification.

L'association amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) est l'anti-infectieux le plus utilisé sur le centre hospitalier d'Arras. De plus, son utilisation importante génère des modifications d'écologie bactérienne et l'émergence accrue de nouvelles résistances. Dans ce contexte la CAI a décidé de mettre en place une EPP sur les prescriptions d'Augmentin® sur l'hôpital d'Arras

Schéma de l'EPP

Analyse des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) sur l'ensemble des services de MCO informatisés sur une période de trois semaines (15 juin au 5 juillet 2015).

Pour chaque antibiothérapie, les différents points étudiés seront :

- le choix de l'antibiothérapie (critères de choix, modalités d'administration)
- la réévaluation de l'antibiothérapie (période, critères retenus)
- l'efficacité globale de la prise en charge infectieuse

En fonction des résultats de l'enquête, une sensibilisation sera mise en place suivi d'un contre-audit sur une période équivalente.

Pilotage

Le pilotage de l'audit s'effectuera par la CAI

Ce travail sera le support d'un mémoire de DES de pharmacie hospitalière

Pendant cette période, nous vous demandons de conserver les dossiers patients dans les services de soins jusqu'au passage de l'interne en pharmacie.

Marie-Noëlle Noulard
Vice-présidente de la CAI

Julien SIAUVE
Interne en pharmacie

Annexe 2 : Fiche de recueil des données

Pertinence des prescriptions d'Augmentin[®] (amoxicilline/acide clavulanique)

Patient

Poids : _____
Créatinémie : _____
Antécédents : _____

Etiquette patient

Porteur d'une BMR : oui non

Augmentin

Initiation

- Référentiel national/international
- Antibio garde
- Protocole de service
- Autre : _____

Antibiothérapie

molécules	posologies	début	arrêt

Réévaluation

Période

- avant 48h
- entre 48h et 72h
- après 72h
- non faite

Décision

- maintien
- changement

molécules	posologies	début	arrêt

- Critères de décision:
- Antibiogramme
 - Clinique
 - Biologique
 - Autre: _____

Durée prévue totale de traitement (en jours) : _____

Administration Augmentin

Dose d'amoxicilline 500mg 1g 2g autre (pédiatrie) : _____
Fréquence des prises toutes les 8h toutes les 12h autre : _____
Si début IV: _____
jour de relai IV -> per os _____

Traitement per os

Fréquence des prises si différente de celle IV

toutes les 8h toutes les 12h autre : _____

milieu dispersif des sachets: _____ volume: _____

solution buvable _____ endroit de conservation:

durée d'utilisation: _____
 réfrigérateur
 autre

moment de prise début de repas indifférent

Toutes les doses ont été administrées dans les 2h de leur horaire prescrit

oui non si non, cause: _____

Effets indésirables oui non

si oui diarrhée post-antibiotique allergie autre : _____
déclaration pharmacovigilance oui non

Intéraction médicamenteuse oui non

si oui mélange dans la perfusion autre: _____

Arrêt

Durée effective de traitement : _____

Cause

- Fin de traitement (inclusion des sorties avec fin de traitement prescrit)
- Absence d'amélioration/aggravation
- Effets indésirables
- Nouveaux résultats biologiques
- Autre: _____

Efficacité de l'antibiothérapie oui non

Infection

Diagnostic initial : _____

communautaire nosocomiale

Prélèvements bactériologiques effectués oui non

Avant 1ère dose d'antibiotique oui non

Lesquels: _____

Germe(s) : aucune contamination germe causal

Antibiogramme :

Sensible à l'amoxicilline oui non

Sensible à l'amoxicilline + ac. clavulanique oui non

Diagnostic final : _____

Hospitalisation

Motif : _____

Provenance

Domicile Hébergement collectif Autre service Autre hôpital

Hospitalisation ou antibiothérapie ces 2 derniers mois

oui non

Service : _____

Prescripteur Interne Sénior

Commentaire général du prescripteur :

Annexe 3 : Synthèse de l'étude

Résultats de l'EPP Augmentin

Mesdames, messieurs ci-joint les résultats de l'EPP Augmentin.

Pour analyser les questionnaires, nous avons comparé les résultats aux principales préconisations de bon usage des antibiotiques de la SPLIF et de la HAS :

- Prescription sur un diagnostic d'infection posé selon les dernières recommandations
 - o La prise en charge des infections courantes est bien protocolisée.
- Réévaluation de l'antibiothérapie avant la 72^e heure
 - o Celle-ci permet de s'assurer de l'efficacité de l'antibiothérapie prescrite et adapter éventuellement l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques
- Adapter les durées de traitement à l'infection diagnostiquée
- Optimisation des modalités d'administration
 - o Posologies adaptées (100 à 150mg/kg/j pour l'Augmentin)
 - o Fréquence d'administration toutes les 8h pour la voie IV
 - o Utilisation de la voie orale dès que possible (l'Augmentin est très bien absorbé par voie orale), une fois le pic infectieux maîtrisé, le relai per os doit toujours être envisagé

Les principaux résultats montrent :

Une molécule souvent utilisée. 1 fois sur 3, une molécule au spectre plus étroit est préconisée. Les recommandations sont bien respectées pour la voie respiratoire, ostéo-articulaire ou gynécologique. En revanche pour les indications en digestif et cutanée, très souvent une autre molécule au spectre plus étroit peut être utilisée.

Des fréquences d'administrations très bien respectées

Avec 97 % de respect, c'est un point fort qui est souligné par cette enquête.

Utilisation de la forme orale dans 2/3 des cas

Une réévaluation faite 7 fois sur 10

Des résultats de bactériologie très peu utilisés

L'étude ne montre que deux adaptations de l'antibiothérapie à la bactériologie (qu'une bactérie soit retrouvée ou non sur les prélèvements)

Des durées de prescriptions conformes dans plus d'un tiers des cas

Mais des durées souvent trop longues ou non indiquée dans certains dossiers

Dans la plupart des infections courantes, une durée de 7 jours est suffisante.

Isabelle PATTE
Présidente de la COMAI



Julien SIAUVE
Interne en pharmacie



Annexe 4 : Résistances à l'AMC et l'AMX en 2014 sur les bactéries isolées au CHA

CENTRE HOSPITALIER ARRAS :
Laboratoire de Bactériologie
 57, Avenue Winston Churchill
 62000 ARRAS
 Téléphone : 03 21 21 10 18 - Fax : 03 21 21 10 98.

+ aide clinique

Antibiotique : réponse à l'amoxicilline par genre

Antibiogramme du 01/01/2014 au 31/12/2014
 Localisation : CH ARRAS / Centre de référence BAPAUME DAINVILLE Maison d'arrêt ARRAS Maison de retraite ARRAS

	Total	Sensible	Résistant	Intermédiaire
<i>Escherichia coli</i>	2412	1591	419	402
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp. <i>aeromonas</i>	903	100	269	53
<i>Proteus mirabilis</i>	280	206	48	27
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	233	216	17	
<i>Enterobacter cloacae</i>	103		103	
<i>Morganella morganii</i> spp. <i>morganii</i>	101		101	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	93	81	9	3
<i>Citrobacter koseri</i>	81	76		6
<i>Haemophilus influenzae</i>	74	62	12	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	49		49	
<i>Citrobacter freundii</i>	47	4	43	
<i>Proteus vulgaris</i>	43	21	5	16
<i>Serratia marcescens</i>	35	1	34	
<i>Bacteroides fragilis</i>	27	21	5	1
<i>Burkholderia cepacia</i> (M. <i>cepacia</i>)	18	18		
<i>Providencia stuartii</i>	17		17	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	10		10	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	12		
<i>Salmonella</i> spp.	10	7	1	2
<i>Citrobacter braconii</i>	9		8	1
<i>Peptostreptococcus anaerolyticus</i>	8	8		
<i>Morganella morganii</i>	7		7	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	2	3	2
<i>Bacteroides uniformis</i>	7	4	3	
<i>Pasteurella multocida</i>	5	5		
<i>Providencia rettgeri</i>	4	1	3	
<i>Peptostreptococcus anaerolyticus</i>	4	3		1
<i>Morganella morganii</i> spp. <i>morganii</i>	4		4	
<i>Haemophilus</i> sp.	4	4		
<i>Bacteroides vulgatus</i>	4	2	1	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	3		2	1
<i>Salmonella</i> typ. I	3	1		2
<i>Proteus penneri</i>	3		1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp. <i>oxytoca</i>	3	3		
<i>Bacteroides ovatus</i>	3	2	1	
<i>Shigella sonnei</i>	2	2		
<i>Serratia rubidaea</i>	2			2
<i>Serratia liquefaciens</i> group	2		2	
<i>Propionibacterium acidophilum</i>	2	2		
<i>Prevotella disiens</i>	2	2		
<i>Prevotella buccalis</i>	2	2		
<i>Escherichia vulneris</i>	2	2		
<i>Escherichia hermannii</i>	2	2		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2		2	

Document UGA@CT - Edition du 27/04/2015 - Page n° 1

CENTRE HOSPITALIER ARRAS

Laboratoire de Bactériologie

57, Avenue Winston Churchill

62000 ARRAS

Téléphone : 03 21.21.10.88 - Fax : 03 21.21.10.98

saide Lambique

Antibiotique : réponse à l'amoxicilline par genre

Antibiogramme du 01/10/12 (M) au 31/12/14

Limitation : Etai (s)ent(s) CH ARRAS / entre de détention BAPAUME DAINVILLE Maison d'arrêt ARRAS Maison de retraite ARRAS

	Total	Sensible	Résistant	Intermé daires
Enterobacteriaceae	2		2	
Clostridium spp	2	2		
Clostridium perfringens	2	2		
Citrobacter spp	2		2	
Citrobacter farmen	2	1	1	
Bifidobacterium spp	2	2		
Bacteroides thetaiotaomicron	2	1	1	
Bacteroides distans	2	1	1	
Serratia plymorum	1		1	
Serratia fonticola	1	1		
Salmonella typhimurium	1			1
Rahella aquatica	1	1		
Proteus vulgaris group	1	1		
Providencia dentis	1	1		
Providencia biba	1	1		
Pasteurella sp	1	1		
Lactococcus rhysomalis	1	1		
Klebsiella spp	1	1		
Klebsiella ornithinolytica	1	1		
Geobacillus pasteurii	1	1		
Fusobacterium nucleatum	1	1		
Fusobacterium necrophorum	1	1		
Escherichia faecalis	1	1		
Clostridium sporobidus	1	1		
Clostridium ramosum	1	1		
Clostridium perfringens	1	1		
Clostridium glycolicum	1	1		
Clostridium difficile	1	1		
Clostridium casei	1	1		
Clostridium botulinum	1	1		
Citrobacter youngii	1		1	
Bacteroides caecolius	1	1		
Bacteroides caecus	1	1		
Bacillus gram négatif en cas	1	1		
Autres genres	1	1		
Actinomyces nocard	1	1		
Actinobacteriales	1	1		
Total	4293	3985	1333	505

CENTRE HOSPITALIER ARRAS

Laboratoire de Bactériologie

57, Avenue Winston Churchill

62000 ARRAS

Téléphone : 03 21.21.10.18 - Fax : 03.21.21.10.88.

ampicilline

Antibiotique : réponse à l'ampicilline par germe

Antibiogramme du 01/01/14 au 31/03/14

Limitation : Etat licencié(s) CH ARRAS Centre de référence BAPALME DAINVILLE Maison d'arrêt ARRAS Maison de retraite ARRAS

	Total	Résistant	Sensible	Intermé SRR
<i>Escherichia coli</i>	2472	1122	1077	213
<i>Klebsiella pneumoniae</i> sp. pneumoniae	503	503		
<i>Enterococcus faecalis</i> (Str. faecalis)	366		366	
<i>Proteus mirabilis</i>	280	86	180	1
<i>Streptococcus galactiae</i> (g + B)	261		261	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	233	47	186	
<i>Enterobacter cloacae</i>	163	163		
<i>Morganella morganii</i> sp. morganii	101	101		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	63	63		1
<i>Citrobacter koseri</i>	61	61		
<i>Haemophilus influenzae</i>	74	28	46	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	48	48		
<i>Citrobacter freundii</i>	44	43		1
<i>Proteus vulgaris</i>	42	40	2	
<i>Enterococcus faecium</i> (Str. faecium)	42	33	9	
<i>Serratia marcescens</i>	35	34	1	
<i>Syngamella citrifolia</i> (M. coccinea)	18	17	1	
<i>Providencia stuartii</i>	17	17		
<i>Halobacterium</i>	16	16		
<i>Enterococcus faecalis</i>	14		14	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	12		
<i>Salmonella</i> sp.	10	4	6	
<i>Citrobacter freundii</i>	9	9	1	
<i>Morganella morganii</i>	7	7		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	7		
<i>Pasteurella multocida</i>	6		6	
<i>Providencia rettgeri</i>	4	3	1	
<i>Morganella morganii</i> sp. morganii	4	4		
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	1	3	
<i>Enterococcus faecium</i>	4		4	
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	2		1
<i>Salmonella typhi</i>	3	3		
<i>Proteus penneri</i>	3	3		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> sp. aerogenes	3	3		
<i>Enterococcus faecium</i>	3		3	
<i>Shigella sonnei</i>	2		2	
<i>Serratia rubidaea</i>	2	2		
<i>Serratia liquefaciens</i> group	2	2		
<i>Escherichia coli</i> ser.	2	1	1	
<i>Escherichia faecalis</i>	2	2		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2		
<i>Citrobacter</i> sp.	3	3		
<i>Citrobacter freundii</i>	3	3		

CENTRE HOSPITALIER ARRAS

Laboratoire de Bactériologie

57, Avenue Winston Churchill

62000 ARRAS

Téléphone : 03 21.21.10.18 Fax : 03.21.21.10.98.



Antibiotique : réponse à l'amoxicilline par germe

Antibiogramme du 01/01/14 au 31/03/14

Limitation : Etat (sagement) CH ARRAS Centre de référence SAPHANE DAINVILLE Maison d'Arrêt ARRAS Maison de retraite ARRAS

	Total	Résistant	Sensible	Intermé- diate
Streptococcus sp	1		1	
Serratia plymorum	1	1		
Serratia fonticola	1	1		
Salmonella typ. invadens	1	1		
Polynella aquatica	1	1		
Proteus vulgaris group	1		1	
Pasteurella sp	1		1	
Listeria monocytogenes	1		1	
Lactococcus adiacis (coagula)	1	1		
Klebsiella spp	1	1		
Klebsiella ornithinolytica	1	1		
Escherichia faecalis	1		1	
Enterococcus sp	1		1	
Enterococcus faecalis	1		1	
Enterococcus faecium (St. faecium) durans	1		1	
Citrobacter youngiae	1	1		
Actinobacterium cytosolicum	1	1		
Total	4888	2502	2188	217

Université de Picardie Jules Verne
U.F.R. DE PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

Nom : SIAUVE
Prénom : Julien

Titre du mémoire : Bon usage des antibiotiques au centre hospitalier d'Arras : évaluation de la pertinence des prescriptions de l'association amoxicilline – acide clavulanique

Mots – clés : Amoxicilline – acide clavulanique, Bon usage, Audit clinique

Résumé :

Les antibiotiques, classe médicamenteuse apparue au début du 20^e siècle, sont indispensables à la prise en charge des infections bactériennes. Malheureusement, leur efficacité est remise en cause par la multiplication des résistances. Leur usage trop important et non optimal sont les principaux facteurs de risque de cette catastrophe annoncée. Nous avons voulu analyser la pertinence de l'utilisation de l'association amoxicilline – acide clavulanique (AMC), antibiotique le plus utilisé dans notre hôpital et sur le plan national. Sur une période de 3 semaines, l'ensemble des prescriptions d'AMC a été analysé sur l'indication (critère principal), les examens biologiques demandés et l'utilisation des résultats, la posologie et la voie d'administration, la réévaluation à 48-72h et l'arrêt de l'antibiothérapie. Cette étude a porté sur 94 dossiers. Les principaux résultats montrent 66 % de conformité du choix de la molécule aux référentiels local et nationaux, 62% de réévaluation à 72h et 31% d'adaptation à l'antibiogramme. Les posologies sont à 87% respectées et l'antibiothérapie est initiée par la voie intraveineuse dans 60% des cas. Les résultats ont été diffusés à l'ensemble de l'hôpital par mail et sur site pour les services les plus gros consommateurs. La mise en place d'actions correctives et des contre-audits réguliers sont nécessaires pour améliorer durablement l'usage des antibiotiques.

Membres du jury :

Président : Pr Gilles Duverlie
Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Amiens
Doyen de la faculté de Pharmacie, Amiens
Pharmacien biologiste PH, CHU Amiens

Asseseurs : Pr Bertrand Decaudin
Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Pharmacien PH, CHRU Lille

Dr Isabelle Patte
Pharmacien PH, CH Arras

Dr Christian Vandenbussche
Médecin PH, CH Arras

Dr Youssef El Samad
Médecin PH, CHU Amiens