



**HAL**  
open science

# Maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier : évaluation des prescriptions d'antibiotiques au CHU de Grenoble

Emeline Mollard, Sabrina Benmazouz

► **To cite this version:**

Emeline Mollard, Sabrina Benmazouz. Maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier : évaluation des prescriptions d'antibiotiques au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01685713

**HAL Id: dumas-01685713**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01685713>**

Submitted on 16 Jan 2018

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1<sup>er</sup> exemplaireUNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N° : 7025

**MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU  
HOSPITALIER : EVALUATION DES PRESCRIPTIONS  
D'ANTIBIOTIQUES AU CHU DE GRENOBLE**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

Emeline MOLLARD

Sabrina BENMAZOUZ

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*  
LE : 06/09/2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Pr. Christophe RIBUOT

Membres :

Dr. Raphaële GERMI

Dr. Patricia PAVESE

Dr. Luc FORONI

\* La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbations aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N° :

**MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU  
HOSPITALIER : EVALUATION DES PRESCRIPTIONS  
D'ANTIBIOTIQUES AU CHU DE GRENOBLE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

Emeline MOLLARD

Sabrina BENMAZOUZ

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*  
LE : 06/09/2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Pr. Christophe RIBUOT

Membres :

Dr. Raphaële GERMI

Dr. Patricia PAVESE

Dr. Luc FORONI

\* La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbations aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
Vice-Doyen : Mme **A. VILLET**

PROFESSEUR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Organique
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique – Bromatologie
RIBUOT	Christophe	Pharmacologie Cardio-Vasculaire
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
---------	---------	--------------------

## MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharma. Clinique et Biotech.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE	Jean-François	Parasitologie
BURMEISTER	Wilhelm	Physique ou virologie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE	Jerôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie et virologie clinique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie C
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxico. Ecotox.
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique

## PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale
-----------	----------	-----------------

## ENSEIGNEMENT ANGLAIS

COLLE	Pierre-Emmanuel
FITE	Andrée

## REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier notre directeur de thèse, M. Luc Foroni, de nous avoir donné l'opportunité de réaliser un travail aussi enrichissant.

Un grand merci également à l'Unité de Qualitique et d'Evaluation Médicale (M. Patrice François, M. Jean-Philippe Vittoz) ainsi qu'à l'équipe d'infectiologie du CHU de Grenoble pour leur collaboration dans notre projet.

Nous n'oublierons pas Mme Patricia Pavèse, qui par sa constante disponibilité et sa grande patience, a permis la réalisation de la seconde étude.

Enfin, nous sommes reconnaissantes envers M. Christophe Ribuot et Mme Raphaële Germe d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

---

Sabrina remercie sa binôme Emeline pour son merveilleux travail et son soutien.

Elle exprime également ses remerciements les plus sincères à Stéphane, son ange gardien, pour ses conseils, sa patience et surtout sa présence.

---

Emeline exprime toute sa gratitude à Stéphan, qui l'a soutenue et supportée tout au long du travail et qui a réalisé la mise en page du manuscrit.

Elle adresse également ses remerciements à Sabrina pour avoir pu s'impliquer dans ce travail malgré son éloignement géographique.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	8
LISTE DES ABREVIATIONS .....	9
INTRODUCTION.....	10
<u>Ier chapitre</u>	
LA MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU HOSPITALIER.....	11
1. Pourquoi maîtriser l'usage des antibiotiques ?.....	12
1.1. Place de l'antibiothérapie en milieu hospitalier .....	12
1.2. Le problème de la résistance bactérienne.....	12
1.2.1. Définition de la résistance .....	13
1.2.2. Mécanismes biochimiques de résistance.....	14
1.2.3. Acquisition et émergence des gènes de résistance .....	15
1.2.4. Diffusion de l'antibiorésistance : circonstances de création et de diffusion des gènes de résistance .....	16
1.2.5. Définition d'une bactérie multirésistante (BMR).....	18
2. Les principales recommandations officielles .....	22
2.1. Structures concernées par ces recommandations et leur rôle.....	23
2.1.1. La Commission du Médicament et des Dispositifs médicaux stériles .....	23
2.1.2. La Commission des anti-infectieux.....	23
2.1.3. Le laboratoire de microbiologie .....	24
2.1.4. Le service de pharmacie.....	25
2.1.5. Les services cliniques.....	25
2.2. Evaluation de l'application des recommandations de l'ANDEM.....	26
2.3. Etude réalisée par l'AFSSAPS en 1999-2000 sur l'existence de recommandations pour la prescription.....	28
2.4. Conclusion.....	34
3. La lutte contre les infections nosocomiales.....	34
3.1. Définition .....	34
3.2. Origines des infections nosocomiales .....	34
3.3. Les facteurs favorisants.....	35
3.4. Fréquence des infections nosocomiales .....	35
3.4.1. Les enquêtes de prévalence .....	35
3.4.2. Les enquêtes d'incidence .....	36
3.5. Mise en place d'un programme de lutte contre les bactéries multirésistantes .....	36
3.6. Les structures internes de lutte contre les infections nosocomiales .....	36
3.6.1. Le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN).....	36
3.6.2. L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et de prévention des infections nosocomiales .....	38
3.7. Mise en place d'un réseau de surveillance .....	38
4. Méthodologie de suivi des consommations d'antibiotiques en milieu hospitalier.....	39
5. Rôle de la pharmacie dans le bon usage des antibiotiques.....	41
5.1. L'arrêté du 31 mars 1999 .....	41
5.2. Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur .....	42
5.3. Les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière .....	42
5.4. Implication directe du pharmacien .....	43
6. Comment améliorer les prescriptions d'antibiotiques.....	44
6.1. La rédaction de référentiels .....	45
6.2. Ordonnances spécifiques justifiées et usage restrictif de certaines molécules.....	45
6.3. Informatisation .....	46
6.4. Audits de pratique .....	47

# TABLE DES MATIERES

## IIème chapitre

LA MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE AU CHU DE GRENOBLE .....	48
1. La prévention et la lutte contre les infections nosocomiales.....	49
1.1. La surveillance épidémiologique .....	49
1.2. La maîtrise de l'hygiène hospitalière .....	52
2. Optimisation de l'utilisation des antibiotiques.....	54
2.1. La Commission des anti-infectieux.....	54
2.1.1. Contrôle de la consommation et de la résistance aux antibiotiques.....	55
2.1.2. Choix des antibiotiques disponibles au livret.....	57
2.1.3. Mise en place de protocoles d'antibiothérapie.....	58
2.1.4. Formation des prescripteurs .....	59
2.2. Prescription et dispensation des antibiotiques.....	60
2.2.1. Modalités de prescription .....	60
2.2.2. L'ordonnance nominative .....	61
2.2.3. Dispensation des antibiotiques.....	63
2.3. Evaluation des pratiques d'antibiothérapie .....	64

## IIIème chapitre

EVALUATION DE L'UTILISATION DES ORDONNANCES A PRESCRIPTION NOMINATIVE AU CHU DE GRENOBLE .....	66
1. Contexte .....	67
2. Objectifs de l'étude .....	69
3. Matériel et méthode.....	69
3.1. Sélection des ordonnances .....	69
3.2. Mise en place d'une grille de validation .....	70
3.3. Saisie et traitement des données.....	70
4. Résultats .....	71
4.1. Provenance des ordonnances.....	71
4.2. Nature des prescriptions.....	72
4.3. Conformité globale des ordonnances .....	73
4.4. Conformité des ordonnances pour les différents champs.....	74
4.5. Conformité des prescriptions .....	75
4.6. Exhaustivité.....	76
4.6.1. Résultats en terme de prévalence (Annexe 4) .....	76
4.6.2. Résultats en terme de quantité (Annexe 5).....	77
5. Discussion .....	78
5.1. Respect des modalités d'utilisation.....	78
5.2. Respect des modalités de prescription .....	79
5.3. Qualité de remplissage des ordonnances.....	80
6. Propositions d'amélioration .....	81
7. Retombées et perspectives .....	84
8. Conclusion.....	85

# TABLE DES MATIERES

## IVème chapitre

MISE EN PLACE D'UNE ETUDE EVALUANT LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS DE FLUOROQUINOLONES.....	87
1. Pourquoi contrôler l'utilisation des Fluoroquinolones ?.....	88
1.1. Quelques rappels sur les Fluoroquinolones.....	88
1.1.1. Historique.....	88
1.1.2. Mécanisme d'action des Fluoroquinolones.....	91
1.2. Des molécules responsables d'effets indésirables.....	92
1.3. L'émergence de résistances aux Fluoroquinolones.....	94
1.3.1. Mécanismes de résistance.....	94
1.3.2. Développement des résistances.....	96
1.4. L'utilisation inappropriée des Fluoroquinolones et ses conséquences.....	98
1.5. Des moyens pour maintenir l'efficacité des Fluoroquinolones.....	100
2. Recherche bibliographique : évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques..	102
2.1. Contexte et objectifs.....	102
2.2. Matériel et méthode.....	102
2.3. Résultats.....	104
2.3.1. Diversité des études.....	104
2.3.2. Les études rétrospectives.....	105
2.3.3. Les études prospectives.....	113
2.3.4. L'antibioprophylaxie chirurgicale.....	123
2.3.5. Limites des études.....	126
2.4. Discussion.....	128
2.5. Conclusion : élaboration d'un protocole d'évaluation de la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones au CHU de Grenoble.....	130
3. Développement des outils.....	133
3.1. Le questionnaire de recueil (Annexe 11).....	133
3.1.1. Modalités d'utilisation.....	133
3.1.2. Contenu.....	134
3.2. La fiche de données microbiologiques (Annexe 12).....	136
3.2.1. Modalités d'utilisation.....	136
3.2.2. Contenu.....	136
3.3. Les outils d'évaluation.....	137
3.3.1. Tableau récapitulatif des différentes indications des Fluoroquinolones au CHU de Grenoble (Annexe 13).....	137
3.3.2. Les fiches d'évaluation (Annexes 15 et 16).....	137
4. Test.....	139
4.1. Méthode.....	139
4.2. Résultats.....	141
4.2.1. Déroulement du test.....	141
4.2.2. Analyse des prescriptions.....	141
4.3. Discussion.....	144
CONCLUSION.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	149
ANNEXES.....	162

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I : Principaux mécanismes connus de résistances aux antibiotiques.....	15
Tableau II : Types d'établissements avec recommandations.....	30
Tableau III : Origines des recommandations ou des guides.....	31
Tableau IV : Familles d'antibiotiques concernées par ces recommandations .....	32
Tableau V: Services concernés par ces recommandations.....	33
Tableau VI: Palmarès des 5 antibiotiques les plus consommés au cours de l'année 2002 .....	56
Tableau VII : Informations fournies par l'ordonnance nominative .....	63
Tableau VIII : Comparaison des quantités délivrées selon les ordonnances nominatives à celles délivrées selon la base de gestion par antibiotiques et par regroupement de service.....	77
Tableau IX : Durée et date de réalisation des études rétrospectives .....	105
Tableau X : Etablissements, services concernés et taille de la population pour les études rétrospectives.....	106
Tableau XI : Antibiotiques étudiés dans les études rétrospectives .....	108
Tableau XII : Moyens d'obtention des informations dans les études rétrospectives.....	109
Tableau XIII : Fonction des personnes chargées du recueil dans les études rétrospectives .....	109
Tableau XIV : Outil de recueil dans les études rétrospectives.....	109
Tableau XV : Informations recueillies dans les études rétrospectives.....	109
Tableau XVI : Evalueurs retenus dans les études rétrospectives .....	110
Tableau XVII : Outils d'évaluation dans les études rétrospectives .....	112
Tableau XVIII : Durée et date de réalisation des études prospectives.....	113
Tableau XIX : Etablissements, services concernés et taille de la population pour les études prospectives.....	115
Tableau XX : Antibiotiques étudiés dans les études prospectives .....	117
Tableau XXI : Moyens d'obtention des informations dans les études prospectives .....	118
Tableau XXII : Fonctions des personnes chargées du recueil dans les études prospectives .....	118
Tableau XXIII : Outils de recueil dans les études prospectives.....	118
Tableau XXIV : Informations recueillies dans les études prospectives.....	119
Tableau XXV : Evalueurs retenus dans les études prospectives.....	120
Tableau XXVI : Outils d'évaluation dans les études prospectives.....	121
Tableau XXVI : Nombre de prescriptions par antibiotiques.....	142
Figure 1 : Evolution du pourcentage de résistance du SARM au CHU de Grenoble .....	50
Figure 2 : Evolution du pourcentage de résistance de <i>P.aeruginosa</i> .....	51
Figure 3 : Procédure de rédaction et de diffusion d'un protocole d'antibiothérapie.....	58
Figure 4 : Référentiels d'antibiothérapie consultables sur le site Intranet du CHU.....	59
Figure 5 : Répartition des ordonnances par service .....	71
Figure 6 : Répartition des ordonnances en fonction du type de service (informatisé ou non).....	72
Figure 7 : Répartition des prescriptions par antibiotique .....	72
Figure 8 : Indice de conformité des ordonnances .....	73
Figure 9 : Nombre d'ordonnances correctement renseignées par champ .....	74
Figure 10 : Nombre de prescriptions correctement renseignées par champ .....	75
Figure 11 Durée des prescriptions par ordonnance.....	75
Figure 12 : Identité du prescripteur pour les ordonnances d'antibiotiques réservés.....	76
Figure 13 : Répartition des antibiotiques délivrés selon 5 cas .....	76
Figure 14 : Structure des Quinolones et relations avec l'activité d'après Andersson et al .....	91

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANDEM : Agence Nationale d'Evaluation Médicale

BMR : bactérie multi-résistante

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CMI : concentration minimale inhibitrice

CTIN : Comité Technique national des Infections Nosocomiales

DDJ : dose définie journalière

DEC : dose d'exposition calculée

EBCASE : Entérobactérie résistante aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases

EBLSE : Entérobactérie productrice de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi

EOI : équipe opérationnelle d'infectiologie

ERV : Entérocoque résistant à la Vancomycine

InVS : Institut de veille sanitaire

MPC : concentration prévenant les mutations

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

SARM : *Staphylocoque aureus* résistante à la Méricilline

SASM : *Staphylocoque aureus* sensible à la Méricilline

## INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques constitue une révolution dans l'histoire de la médecine. En effet, cette classe de médicament joue un rôle crucial dans l'éradication des infections bactériennes. Cependant, leur large utilisation en médecine de ville et hospitalière ainsi que leur banalisation ont conduit à un emploi souvent inapproprié et ont, de ce fait, exercé au cours du temps une pression de sélection sur les flores bactériennes.

Cette pression de sélection constitue une menace pour l'avenir puisque l'efficacité des antibiotiques se voit compromise. Devant cette problématique, les autorités compétentes se sont penchées sur les différents moyens à mettre en œuvre dans le but de limiter la diffusion et la multiplication des résistances aux antibiotiques. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital est difficile car les situations cliniques sont complexes et les prescripteurs tous concernés.

L'objectif de notre thèse est d'aborder la maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier.

Après avoir évoqué les différentes stratégies utilisées à l'hôpital afin de contrôler l'usage des antibiotiques, nous décrirons plus précisément la politique d'antibiothérapie menée au centre hospitalier universitaire de Grenoble.

Nous nous focaliserons ensuite sur l'évaluation des prescriptions d'antibiotiques, qui doit constituer un axe majeur de cette politique.

Dans ce cadre, nous réaliserons deux études au sein du CHU de Grenoble, en collaboration avec la pharmacie hospitalière de cet établissement.

Dans un premier temps, nous nous attacherons au respect des procédures de prescription en évaluant l'utilisation de la nouvelle ordonnance à prescription nominative mise en place par la Commission des anti-infectieux.

Dans un second temps, nous nous intéresserons plus spécialement à la qualité des prescriptions en ciblant une classe d'antibiotique largement utilisée dans l'établissement : les Fluoroquinolones. En vue de préparer la réalisation prochaine d'un audit évaluant la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones, nous élaborerons un protocole d'étude basé sur une recherche bibliographique.

La finalité de nos travaux d'évaluation est d'identifier les mauvaises pratiques de prescription afin d'appliquer rapidement des mesures correctives. L'amélioration de la qualité des prescriptions est primordiale pour préserver l'efficacité des antibiotiques et il est donc indispensable d'inciter les prescripteurs à suivre les référentiels existants en matière d'antibiothérapie.

# **I<sup>ER</sup> CHAPITRE**

## **LA MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU HOSPITALIER**

Les antibiotiques font partie des classes de médicaments les plus consommées en milieu hospitalier. On reconnaît aujourd'hui que cette consommation est abusive et n'est pas dénuée de conséquences sur l'écosystème bactérien et sur le budget d'un établissement hospitalier. Dans ce chapitre, nous nous sommes donc penchées sur les moyens mis en œuvre en milieu hospitalier afin de contrôler l'usage des antibiotiques.

Premièrement, nous expliquerons les raisons pour lesquelles une maîtrise de l'antibiothérapie est primordiale. Deuxièmement, nous aborderons le contenu des différents textes officiels qui ont été rédigés depuis 1996 sur les moyens de maîtriser l'antibiothérapie. Nous illustrerons ce paragraphe par deux études dédiées à l'évaluation de l'application de ces recommandations. Nous consacrerons les deux parties suivantes à la lutte contre les infections nosocomiales et au suivi de la consommation d'antibiotiques sans lesquels la maîtrise de l'antibiothérapie n'est pas envisageable. Cinquièmement, sachant que le pharmacien joue un rôle crucial dans le bon usage des antibiotiques, nous verrons de quelle manière il y participe.

Enfin, dans une dernière partie, nous étudierons les moyens à mettre en œuvre afin d'améliorer les prescriptions d'antibiotiques.

## **1. Pourquoi maîtriser l'usage des antibiotiques ?**

### **1.1. Place de l'antibiothérapie en milieu hospitalier**

En France, la classe des antibiotiques est la classe de médicaments qui a le plus grand nombre de prescripteurs, le plus grand nombre de prescriptions, le plus grand nombre de patients traités (30 à 40% des patients hospitalisés sont traités par antibiotiques), le plus grand nombre de molécules ou de combinaisons et le coût le plus important [114]. Ces médicaments sont au premier ou deuxième rang des dépenses pharmaceutiques : ils représentent ainsi 20 à 30% du budget médicamenteux de l'hôpital.

On constate qu'une large proportion des antibiotiques prescrits en milieu hospitalier le sont de manière inappropriée (30 à 50%). Les erreurs les plus souvent observées concernent le mauvais choix de l'agent antibiotique, le mode d'administration, une durée trop longue de traitement, une posologie inadéquate ou une antibiothérapie non indiquée.

Cette utilisation abondante et inadéquate d'antibiotiques est la source de certains problèmes tels que l'apparition d'effets indésirables, un budget important relatif à l'antibiothérapie et surtout l'émergence d'un déséquilibre écologique lié aux résistances bactériennes. En effet, la situation en France est aujourd'hui préoccupante puisque 50% des Pneumocoques sont résistants à la Pénicilline et 20% des Staphylocoques sont résistants à la Méricilline [115].

### **1.2. Le problème de la résistance bactérienne**

Les antibiotiques sont souvent mis en échec par les bactéries qui apprennent à leur résister. Ainsi, l'utilisation des antibiotiques a comme corollaire quasiment inéluctable l'augmentation des résistances bactériennes.

Depuis quelques années, la prise de conscience concernant l'émergence des bactéries multirésistantes et l'augmentation du nombre de décès chez les personnes atteintes d'infections nosocomiales a fait réagir les autorités sanitaires françaises. En 1993, on estimait

aux Etats-Unis que la survenue d'une infection nosocomiale augmentait en moyenne la durée d'hospitalisation de quatre jours et coûtait 2100 dollars. En outre, ces infections nosocomiales contribuaient à la survenue d'environ 58000 décès par an [21].

Pour mieux comprendre l'importance du bon usage des antibiotiques, il est nécessaire de faire un point sur les mécanismes impliqués dans la résistance bactérienne.

### **1.2.1. Définition de la résistance**

Une espèce bactérienne peut être résistante à un antibiotique en raison de sa structure cellulaire ou de son métabolisme. On parle alors de résistance naturelle ou constitutionnelle. Mais les bactéries peuvent également acquérir des moyens nouveaux pour résister à l'action de tel ou tel antibiotique. Dans ce cas, on parle de résistance acquise [97].

Les propriétés de résistance sont génétiquement déterminées par des gènes de résistances naturelles ou acquises. Ces gènes de résistance ne s'expriment que lorsque les conditions d'environnement le permettent.

La définition faite par le clinicien et par le microbiologiste est légèrement différente. En effet, pour le microbiologiste, la résistance d'une souche à un antibiotique s'évalue par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique vis à vis de cette souche. La CMI est la concentration la plus petite d'un antibiotique qui empêche les bactéries de se multiplier. C'est le paramètre le plus utile pour mesurer in vitro l'activité d'un antibiotique.

La CMI joue un rôle essentiel dans le processus de sélection car elle conditionne la facilité avec laquelle les concentrations d'antibiotiques obtenues dans le foyer peuvent éliminer les premières tout en épargnant (et donc en sélectionnant) les secondes. Enfin, pour le clinicien, l'antibiorésistance correspond à la résistance de la maladie au traitement.

Dans les deux cas, il est évident que la posologie et les propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique utilisé vont influencer sur l'élimination des bactéries sensibles et sur la sélection des bactéries résistantes.

La durée d'administration de l'antibiotique est un facteur important de sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales des sujets traités.

Enfin, il existe d'autres facteurs favorables à la sélection de bactéries résistantes. En effet, il a été observé que certaines localisations font le plus souvent objet de sélection in vivo sous traitement de bactéries résistantes (foyers infectieux respiratoires, digestifs et des os et tissus mous). L'importance des populations bactériennes, les faibles possibilités de drainage naturel peuvent justifier cette observation. La sélection de mutants résistants est également favorisée par le déficit en mécanismes de défense au site de l'infection, comme par exemple en cas de neutropénie, de mucoviscidose ou de présence de corps étranger.

### **1.2.2. Mécanismes biochimiques de résistance**

Les mécanismes (tableau I) les plus fréquemment rencontrés sont les suivants :

- la production d'enzymes détruisant les antibiotiques (ex : les  $\beta$ -lactamases)
- la modification de la cible biochimique de l'antibiotique la rendant inapte à fixer l'antibiotique (ex : résistance aux Quinolones)
- une imperméabilité à l'antibiotique qui ne peut plus atteindre sa cible.

D'autres mécanismes moins fréquents sont décrits tels que la synthèse par la bactérie de protéines de séquestration qui peuvent fixer l'antibiotique de façon irréversible, l'empêchant ainsi de gagner sa cible ; la surproduction de la cible qui déborde les propriétés de fixation de l'antibiotique ou la dérégulation de la synthèse d'une enzyme produite par les souches sauvages. Enfin, les systèmes d'efflux peuvent également assurer le pompage vers l'extérieur des antibiotiques ayant pénétrés dans la cellule.

<i>Antibiotiques</i>	<i>Mécanismes de résistance</i>
$\beta$ -lactamines	$\beta$ -lactamases Modifications des PLP cibles
Chloramphénicol	Acétylation
Aminosides	Modifications des protéines cibles ribosomales Enzymes d'inactivation
Macrolides Lincosamides streptogramines	Méthylation de l'ARNr
Quinolones	Modification de l'ARN gyrase
Rifampicine	Mutation de l'ARN polymérase
Tétracyclines	efflux

Tableau I : Principaux mécanismes connus de résistances aux antibiotiques.

### 1.2.3. Acquisition et émergence des gènes de résistance

Les bactéries peuvent facilement modifier leur génome, soit en modifiant son organisation interne (remaniements génomiques), soit par l'apparition de mutation, soit par l'acquisition de gènes exogènes. Les bactéries sont capables de s'adapter rapidement à la présence d'antibiotique dans le milieu en acquérant des gènes de résistance grâce à cette plasticité génomique et à leur vitesse de multiplication.

L'acquisition des gènes de résistance n'est pas la seule condition requise pour voir apparaître des résistances. En effet, il faut que les bactéries qui les hébergent voient leur croissance favorisée par rapport aux bactéries sauvages. C'est ce que l'on appelle la pression de sélection par antibiotique [97]. En pratique, cette pression est directement liée à l'emploi des antibiotiques.

Pour une bactérie, la première façon d'acquérir un gène de résistance est de le fabriquer à partir d'un gène sauvage par mutation. L'apparition d'un gène de résistance est évaluée par le taux de mutation. Ce taux correspond à la probabilité qu'une cellule résistante apparaisse dans une population bactérienne au cours d'une génération. Il est caractéristique de l'antibiotique. Ainsi, il est de l'ordre de  $10^{-8}$  pour la Streptomycine mais est plus élevé pour certains antibiotiques tels que les Quinolones ou la Rifampicine ( $10^{-4}$  à  $10^{-5}$ ). Cette proportion varie considérablement selon la combinaison espèce bactérienne/antibiotique :  $10^{-6}$  pour

*Enterobacter cloacae* ou *Pseudomonas aeruginosa* et la résistance aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases,  $10^{-7}$  pour *P.aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* et la résistance aux Fluoroquinolones, ou pour *P.aeruginosa* et la résistance à l'Imipénème,  $10^{-8}$  pour *S.aureus* et la résistance à la Rifampicine, et  $10^{-10}$  à  $10^{-11}$  pour *Escherichia coli* et la résistance aux Fluoroquinolones ou aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases.

Etant donné que la survenue de chaque mutation est indépendante, la proportion de doubles mutants au sein d'une population sensible est égale au produit des proportions de chaque mutant pris isolément.

La taille de la population bactérienne est un facteur supplémentaire qui conditionne le nombre de mutants résistants présents en son sein. Ainsi, la taille de la population bactérienne doit être au moins égale à l'inverse de la proportion de mutants résistants pour qu'au moins un tel mutant soit présent.

Une deuxième façon d'acquérir un gène de résistance est de se le procurer par l'intermédiaire d'ADN exogène. L'ADN exogène est intégré par les bactéries par transformation ou conjugaison. Il peut provenir de cellules bactériennes appartenant à une autre souche de la même espèce ou d'une même espèce, voire d'un genre différent.

#### **1.2.4. Diffusion de l'antibiorésistance : circonstances de création et de diffusion des gènes de résistance**

Pour passer d'une cellule à l'autre, les gènes de résistances utilisent des vecteurs : les plasmides, les transposons et les intégrons.

##### Les plasmides

Les plasmides sont responsables de la diffusion épidémique de la résistance au sein des établissements hospitaliers [97]. Ils peuvent facilement se dupliquer à l'intérieur d'une même cellule et passer d'une bactérie à l'autre (même d'espèce différente) en emmenant avec eux

leur capital génétique qui peut posséder plusieurs gènes de résistance (jusqu'à une dizaine). Ils confèrent aux cellules qui les acquièrent une multirésistance qui peut être sélectionnée par une pression de sélection réduite à un seul antibiotique. Ainsi, on peut voir émerger des souches résistantes à un antibiotique même rarement utilisé.

Le pourcentage de patients hébergeant dans leur flore fécale des bactéries porteuses de facteurs plasmidiques de résistance varie beaucoup selon les sujets. Cette variation est également liée au fait d'avoir reçu récemment des antibiotiques, d'appartenir à des populations très exposées ou au contraire très peu exposées aux antibiotiques.

#### Les transposons

Ce sont des unités génétiques mobiles de 700 à 10000 paires de bases constituées d'une zone centrale contenant un nombre limité de gènes pouvant coder des caractères divers dont l'antibiorésistance [97].

#### Les intégrons

Ce sont de petites unités génétiques constituées d'un gène d'intégration, d'un gène de résistance et d'un promoteur fort [97]. Les génomes bactériens contiennent de nombreux intégrons silencieux qui s'exprimeront dès que les antibiotiques seront présents dans le milieu.

La chaîne alimentaire constitue l'une des circonstances les plus fréquentes de création et de diffusion des gènes de résistance.

Environ la moitié des antibiotiques produits par l'industrie est utilisée dans l'agriculture. Ils sont utilisés comme additifs alimentaires dans la nourriture des animaux et pour traiter les cultures. Le but ainsi recherché, est de prévenir et de traiter les infections du bétail et des plantes mais également d'améliorer leur croissance et leur productivité.

La pression de sélection réalisée par cet usage permanent d'antibiotique favorise l'émergence de résistance acquise par la flore commensale animale. Ces gènes sont ensuite diffusés à de nombreuses espèces bactériennes qui se retrouvent dans l'alimentation de l'homme et sont transférés aux bactéries commensales de l'homme. L'utilisation clinique des antibiotiques va ensuite contribuer à faire émerger, de la flore commensale humaine, les souches porteuses de gènes de résistance.

L'émergence des résistances bactériennes est donc un processus dynamique. En effet, les bactéries subissent de nouvelles réadaptations pour échapper à la pression antibiotique du moment.

### **1.2.5. Définition d'une bactérie multirésistante (BMR)**

Une BMR est définie comme une bactérie qui n'est sensible qu'à un petit nombre de familles ou de sous-familles d'antibiotiques. Cette sensibilité induite peut être le fait de résistances naturelles ou acquises. L'acquisition d'un phénotype de résistance peut résulter de la sélection d'un mutant résistant ou de l'acquisition d'un gène de résistance.

#### **1.2.5.1. Impact de la multirésistance sur la mortalité et la morbidité des patients infectés**

Le risque d'infection à BMR augmente avec le nombre et la durée des procédures invasives. Les infections à BMR entraînent des durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce.

Le retard de l'instauration d'un traitement efficace, lié à la multirésistance, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave [32].

Enfin, l'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques et l'augmentation de la pression de sélection par les derniers antibiotiques actifs qui en découlent conduisent à des impasses thérapeutiques. La description des souches de *S.aureus* résistants à la Méricilline

(SARM) et de sensibilité diminuée aux Glycopeptides (Vancomycine et Teicoplanine) en est un exemple [35]. En 1995, le premier échec thérapeutique rapporté en France avec la Vancomycine a concerné une patiente immunodéprimée, hospitalisée dans un hôpital du Centre de la France et souffrant d'une septicémie à SARM. Initialement sensible à cet antibiotique (CMI = 2 µg/ml), la souche est devenue, sous traitement (Vancomycine à 35 mg/kg par voie parentérale), de sensibilité intermédiaire à la Vancomycine (CMI = 8 µg/ml) et résistante à la Teicoplanine (CMI = 16 µg/ml)

### 1.2.5.2. Problèmes de surcoût

Les infections à BMR conduisent à un surcoût par rapport aux infections à bactéries sensibles de la même espèce en raison d'une durée de séjour plus longue et un coût d'antibiothérapie élevé [80]. Le surcoût associé aux SARM par rapport aux infections à *S. aureus* sensible à la Métilcilline (SAMS) a été évalué à 74%, essentiellement dû à la durée d'hospitalisation (77% du surcoût), à l'antibiothérapie (22%) et aux examens de laboratoire.

### 1.2.5.3. Les différentes BMR

#### *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* est un cocci Gram positif. Il s'agit d'un germe ubiquitaire, retrouvé dans le sol, l'air et l'eau. C'est un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme. En effet, environ un tiers des sujets sont des porteurs sains qui hébergent la bactérie au niveau des muqueuses (principalement des fosses nasales) et des zones cutanées humides (périnée, aisselles) [101]. La mise sur le marché de la Métilcilline en 1959 a été rapidement suivie de l'apparition des premières souches résistantes à la Métilcilline dès 1961 en Grande-Bretagne, 1962 en France, 1967 aux USA et au début des années 1980 pour d'autres pays européens et pour l'Australie [98]. Lors de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales réalisée en 2001

[122], la proportion de *S.aureus* résistants à la Méricilline parmi les souches pour lesquelles la résistance a été documentée était de 64% contre 57% en 1996.

La Vancomycine reste l'antibiothérapie la plus efficace pour traiter les infections à SARM mais la situation est devenue inquiétante [35] depuis que des souches de SARM de sensibilité intermédiaire à la Vancomycine ont été isolés au Japon, aux États-Unis et en Europe (France, Angleterre, Espagne, Grèce).

### *Pseudomonas aeruginosa*

*P.aeruginosa* est une bactérie Gram négatif. Cette bactérie est répandue dans la nature. Elle vit dans l'eau et sur le sol [98]. On la retrouve en milieu hospitalier, surtout dans les endroits humides : siphons de lavabos, savons liquides, humidificateurs, solutions d'antiseptiques. *P.aeruginosa* peut coloniser la peau et les muqueuses de malades souvent fragilisés par une chimiothérapie ou une intervention chirurgicale. Sa dissémination est liée à la sécrétion de nombreuses enzymes et toxines [90][98]. Les antibiotiques pouvant avoir une bonne activité sont : la Ticarcilline, la Pipéracilline, l'Azlocilline, la Ceftazidime, la Cefsulodine, le Céfépime, l'Imipénème et les Aminosides. Les souches résistantes à la Colistine sont rares. Mais 17% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient résistantes à la Ceftazidime lors de l'enquête nationale de prévalence réalisée en 2001 [122].

### *Les Entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre élargi (EBLSE)*

La famille des Entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif [97]. Les Entérobactéries représentent 35 à 40% des bactéries responsables des infections nosocomiales. Elles sont principalement impliquées dans les infections urinaires (plus de 50%) symptomatiques ou non, les bactériémies (5 à 20%), les infections de plaies ou de site opératoire (10 à 20%).

Les EBLSE (principalement *Klebsiella pneumoniae*, mais aussi *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Citrobacter sp.*) sont résistantes à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines (sauf

les Céphamycines et l'Imipénème), aux Aminosides et très souvent aux Fluoroquinolones (90%) [98].

#### *Acinetobacter baumannii multirésistant*

*Acinetobacter baumannii* est un bacille Gram négatif responsable d'épidémies d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés [97][98]. Ce bacille est retrouvé au sein de la flore cutanée commensale de 25% des individus. Il a été identifié pour la première fois dans le nord de la France en juillet 2001. Il représente 1,2% des microorganismes isolés responsables d'infection nosocomiale en France. Il produit une enzyme (BLSE) qui le rend résistant à toutes les  $\beta$ -lactamines. La souche est restée sensible à deux antibiotiques : l'Imipénème et la Colistine.

Au 9 décembre 2003, 21 établissements de santé dans cinq départements (Nord, Pas de calais, Aisne, Marne, Ardennes) ont signalé 112 cas probables définis comme tout patient infecté ou colonisé en 2003 par une souche d'*Acinetobacter baumannii* dont le profil de résistance est similaire à celui de la souche isolée en 2001. Sur 151 souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées et transmises au laboratoire d'expert par ces établissements, 143 (95%) sont confirmées productrices de BLSE.

#### *Entérocoques résistants à la Vancomycine (ERV)*

Les Entérocoques sont des cocci Gram positif. Ce sont des bactéries intestinales, trouvées chez l'homme et les animaux [97][98]. Elles sont également présentes sur les muqueuses génitales et sont plus accessoirement retrouvées dans l'oropharynx et sur la peau.

Les ERV représentent 5 à 8% des bactéries responsables des infections nosocomiales. Les ERV, le plus souvent de l'espèce *E.faecium* sont encore rarement isolés en France : ils représentent environ 1% des souches d'entérocoques isolés à l'hôpital et il y a environ 1% de porteurs d'ERV dans la population générale. La sélection d'ERV en milieu hospitalier a comme facteur de risque les traitements antibiotiques, en particulier par Glycopeptides.

*Les Entérobactéries résistantes aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases (EBCASE)*

Chez certaines espèces d'Entérobactéries : *Enterobacter cloacae*, *E.aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion importante des souches (10 à 30%) est résistante aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases [98].

## **2. Les principales recommandations officielles**

Depuis 1996, des recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques ont été rédigées d'une part pour limiter des consommations inappropriées de cette classe de médicament et d'autre part pour faire face aux résistances bactériennes et aux infections nosocomiales.

L'Agence Nationale d'Evaluation Médicale (ANDEM) a ainsi réagi en rédigeant les premières recommandations en 1996 : ce sont « *les recommandations de l'ANDEM sur le bon usage des antibiotiques* » [113]. Par la suite, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 1999, rédige à son tour « *des propositions d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques* » [114]. En 2001, Bernard Kouchner, à partir de propositions d'experts, a défini un programme d'action pluriannuel 2001-2005 [115] dont l'objectif est de préserver l'efficacité des antibiotiques. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPLIF) s'interroge également sur les moyens d'améliorer l'antibiothérapie et, en mars 2002, une 14<sup>ème</sup> Conférence de consensus [105] a eu lieu afin de déterminer les moyens qui permettraient d'améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. Enfin, les dernières recommandations officielles relatives au bon usage des antibiotiques dans les établissements de soins se trouvent dans la circulaire DHOS/DGS 272.02 [118].

## **2.1. Structures concernées par ces recommandations et leur rôle**

### **2.1.1. La Commission du Médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS)**

La COMEDIMS, anciennement nommée Comité du Médicament, joue un rôle important dans le bon usage des antibiotiques. Cette Commission est chargée de promouvoir les médicaments et de veiller à leur bon usage, de mettre en place des enquêtes d'utilisation et un suivi des consommations, d'optimiser les dépenses en médicaments et enfin de favoriser la recherche thérapeutique. En 1999, l'InVS a exprimé le souhait de renforcer le rôle de cette Commission [114]. Il est notamment question dans ce programme de veiller au respect des procédures de prescription nominative réglementaire pour tous les antibiotiques à l'hôpital.

### **2.1.2. La Commission des anti-infectieux**

La Commission des anti-infectieux, qui émane de la COMEDIMS, a pour mission d'élaborer la politique antibiotique de l'établissement. Les principales actions qu'elle met en œuvre sont :

- établir la liste des antibiotiques admis à l'hôpital et la réactualiser
- établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de ce contrôle
- veiller à la diffusion régulière des informations relatives à la consommation et aux coûts des nouveaux antibiotiques approuvés
- examiner la consommation des antibiotiques au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale
- rédiger des recommandations de bon usage faisant l'objet d'un consensus des utilisateurs
- participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation de protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.

Le rôle de cette Commission, mentionné ci-dessus, figure dans les recommandations de l'ANDEM. Bernard Kouchner insiste également sur la nécessité de créer une Commission des antibiotiques dans chaque établissement en lien avec le CLIN d'ici la fin du programme pluriannuel 2001-2005. La SPILF a rappelé lors de la 14<sup>ème</sup> Conférence de consensus que cette Commission joue un rôle décisif dans le respect de la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. En outre, cette Conférence évoque la mise en place d'une Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EOI) et de correspondants en antibiothérapie. En effet, cette EOI doit promouvoir la politique antibiotique de l'établissement. Il s'agit d'une équipe pluridisciplinaire incluant des cliniciens référents en infectiologie, des microbiologistes et des pharmaciens dont le rôle est d'expertiser, d'intervenir sur demande ou sur alerte. Cette équipe a également un rôle de conseil, d'évaluation et de formation. Publiée en 2002, la circulaire DHOS/DGS 272/02 recommande pareillement la nomination d'un médecin référent qui doit être clinicien et reconnu pour ses compétences en antibiotiques. Celui-ci est désigné par le directeur de l'établissement. En outre, cette circulaire donne à la Commission des antibiotiques un statut réglementaire.

### **2.1.3. Le laboratoire de microbiologie**

Il est mentionné dans les recommandations de l'ANDEM que chaque hôpital devrait bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en microbiologie. L'implantation d'un système d'information médicale au service du laboratoire est nécessaire.

Le rôle du laboratoire de microbiologie est avant tout de mettre en place des procédures de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes et de développer un système opérationnel d'alerte capable de détecter précocement la survenue d'un phénomène épidémique et l'installation d'un nouveau phénotype de résistance.

#### **2.1.4. Le service de pharmacie**

Le rôle de la pharmacie est d'assurer la continuité des soins. Elle achète et dispense les antibiotiques admis par la COMEDIMS en concertation avec le CLIN : elle doit fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts du traitement journalier. La pharmacie a également des missions d'évaluation des pratiques de prescription et doit mettre en œuvre un système d'information pour le suivi des consommations d'antibiotiques.

L'ANDEM rappelle que des dispositions relatives à la prescription des antibiotiques doivent permettre de limiter l'émergence de résistances bactériennes. Ces dispositions sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions et leur surveillance. Les prescriptions sont donc de nature nominative et doivent être datées et signées lisiblement. Le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration doivent être mentionnés.

#### **2.1.5. Les services cliniques**

Les rôles des services cliniques sont :

- d'élaborer des recommandations (sous forme de protocoles écrits) adaptés aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre
- de désigner un correspondant de la Commission des antibiotiques dans les services cliniques afin de faciliter l'élaboration de protocoles spécifiques, l'actualisation et la diffusion des connaissances.

L'InVS évoque le développement d'équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière affectées d'un personnel médical et infirmier spécifique.

Selon les recommandations de l'ANDEM, les informations produites par le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques devraient être recoupées afin de surveiller l'incidence de la résistance et d'en analyser les éventuels facteurs favorisants et les

conséquences. Ces recommandations mettent l'accent sur l'importance des programmes de formation des professionnels de santé : enseignement sur la prescription des antibiotiques et sur la résistance bactérienne et formation des internes au début de chaque semestre.

Enfin, la communication des résultats d'enquêtes et des divers audits cliniques permettrait d'améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes.

Seuls des audits d'interventions dans les établissements hospitaliers permettraient de vérifier la mise en application de ces recommandations. Dans les deux paragraphes suivants, nous traiterons de deux études dont l'objectif est d'évaluer la mise en place des recommandations de l'ANDEM d'une part et d'autre part de réaliser un état des lieux des différentes mesures appliquées dans les établissements de soin pour optimiser l'usage des antibiotiques.

## **2.2. Evaluation de l'application des recommandations de l'ANDEM**

Une étude réalisée par Gindre et al. [25] a été mise en place en 1999 dans le but d'évaluer la mise en œuvre des recommandations de l'ANDEM sur le bon usage des antibiotiques.

Afin de mener cette enquête, un questionnaire, portant sur les principaux items des recommandations de l'ANDEM, a été envoyé au pharmacien chef de clinique de 300 établissements de santé français, publics et privés. 207 établissements ont répondu à ce questionnaire.

Cette étude nous apprend que les recommandations étaient connues pour 64% des répondants (100% des Centres hospitaliers universitaires et 20% des hôpitaux locaux).

Les structures internes (Comité du médicament, Laboratoire de microbiologie, Cellule d'hygiène hospitalière) étaient significativement plus développées dans les grands établissements. Par contre, le CLIN était bien développé dans de nombreux établissements quelle que soit la taille ou la structure (exception pour les hôpitaux locaux). Seuls 29% des établissements possédaient une Commission des antibiotiques.

Concernant les actions menées en terme d'antibiothérapie, une structure de coordination était présente dans 49% des établissements ayant répondu. Cette mission était assurée le plus souvent par la Commission des antibiotiques ou par le Comité du médicament dans les établissements de plus de 300 lits. Par contre, dans les établissements de moins de 300 lits, le CLIN était chargé de cette mission. Les actions concernaient surtout le choix des antibiotiques admis, la diffusion des recommandations internes et des actions d'informations. La diffusion des modalités de contrôle de l'antibiothérapie et la surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes étaient également mis en œuvre dans les établissements de grande taille.

En matière de prescription d'antibiotiques, des recommandations internes étaient éditées dans 59% des établissements. Mais quel que soit le type d'établissement, ces recommandations étaient mises à jour dans seulement 38% des cas, alors que l'ANDEM recommande une actualisation au moins tous les deux ans. De plus, seuls 42% des établissements ont évalué le respect de ces recommandations par les prescripteurs. La prescription nominative des antibiotiques était mise en place dans 65% des établissements. Dans les établissements de moins de 300 lits, la prescription nominative était moins utilisée et s'adressait le plus souvent à l'ensemble des antibiotiques, alors que dans les établissements de plus grande taille, cette prescription était souvent ciblée sur les antibiotiques à large spectre ou coûteux avec des modalités spécifiques de dispensation (prescription argumentée ou validation par un médecin senior).

La surveillance de la consommation des antibiotiques était assurée dans 80% des établissements. Par contre, la surveillance de la résistance bactérienne n'était effectuée que dans 53% des cas. De plus, seuls 50% des répondants possédaient un laboratoire de microbiologie (cette absence de laboratoire était surtout marquée pour les établissements de

moins de 300 lits). Le croisement des données attribuées à la consommation des antibiotiques et à la résistance bactérienne n'était effectué que dans 22% des cas.

La communication au sein des établissements était réalisée par la diffusion d'informations de type liste des antibiotiques, consommation et coûts des traitements. En revanche, il existait peu d'actions de formation interne. De plus, les actions d'évaluation étaient rares. Seuls 12% des établissements possédaient un réseau informatique permettant le recueil de données et la prescription était informatisée dans seulement 4% des établissements alors que l'informatisation est au cœur des recommandations de l'ANDEM.

D'après cet enquête, on constate que la plupart des établissements étaient sensibilisés au bon usage des antibiotiques mais qu'il restait à cette période un effort à accomplir quant à la mise en place de recommandations locales et de leur évaluation. De plus, l'accent devait être porté sur le contrôle des prescriptions. Enfin, il restait à mettre en place l'analyse des consommations et des résistances afin de détecter les problèmes pouvant survenir et d'évaluer l'impact des mesures prises.

### **2.3. Etude réalisée par l'AFSSAPS en 1999-2000 sur l'existence de recommandations pour la prescription**

La direction des Etudes Médico-Economiques et de l'information Scientifique, en lien avec l'Observatoire Nationale des Prescriptions et Consommations des Médicaments, a réalisé une étude en 1999 auprès des établissements de soins français [120]. L'ensemble des établissements publics ou privés de santé français était concerné par cette étude. Les établissements n'effectuant que l'activité « hôpital de jour », les centres de post-cure pour toxicomanes, les cliniques sans pharmacie et les maisons de retraite ont été exclus.

Cette étude avait pour objectif de connaître les mesures retenues dans ces établissements pour un usage optimal des antibiotiques. Ainsi, les enquêteurs évaluaient d'une part l'existence de

recommandations pour la prescription des antibiotiques, et d'autre part, leurs modalités de dispensation par les pharmaciens.

Un questionnaire a été envoyé par courrier aux directeurs des établissements ou aux représentants légaux des établissements de soins concernés. Celui-ci comportait 3 volets.

Le premier volet avait pour objectif de récolter des données générales. Ainsi, des informations portant sur le type d'établissement, son activité, le nombre de lits, le budget médicament et la part des antibiotiques, l'existence d'un Comité du Médicament et d'un médecin référent et enfin, la fonction au sein de l'établissement de la personne ayant rempli le questionnaire étaient demandés.

Quant au deuxième volet, il portait sur les recommandations pour la prescription des antibiotiques. En effet, des informations concernant l'existence de recommandations, le type et les conditions de la rédaction et de la mise en place des recommandations ainsi que leur champ d'application (services cliniques, familles d'antibiotiques) étaient recueillies.

Enfin, le troisième volet concernait les modalités de dispensation des antibiotiques. De cette manière, les catégories de dispensation (globale, mixte et nominative), les raisons du choix du mode d'administration et leurs champs d'applications étaient à renseigner.

L'analyse a porté sur 1201 questionnaires, ce qui correspond à un taux de réponse de 60%.

Les directeurs des établissements ont le plus souvent retenu un seul pharmacien pour répondre au questionnaire (82,2% des cas) ou ont fait intervenir en plus un médecin dans 8% des cas.

Parmi les réponses analysées, la première porte sur l'existence ou non d'un Comité du médicament. En effet, 791 établissements ont déclaré posséder un Comité du Médicament (65,9% des cas), et pour 37,2% d'entre eux, un groupe de travail spécifique aux antibiotiques a été organisé.

Un médecin référent était présent dans 252 établissements ayant répondu au questionnaire, soit 21% des cas.

L'informatisation des prescriptions n'était complète que dans 14,1% des établissements, alors qu'elle était inexistante dans la moitié des cas.

Concernant l'existence d'une formation ou d'une information des professionnels de santé, celle-ci a été documentée dans 79,6%, 84,8% et 89,4% des cas pour les internes, le personnel soignant et les médecins hospitaliers. Une formation a été réalisée dans 18,5% des cas chez les médecins, dans 11,1% des cas chez les internes et enfin 8,6% des cas chez le personnel soignant.

L'existence d'au moins un type de recommandation a été documentée dans 99,3% des cas. 65,9% des établissements ont déclaré qu'au moins un type de recommandations existait en leur sein alors que dans un tiers des cas, il n'existait pas de recommandations ou de guide. Le tableau II montre les types d'établissements avec recommandations.

<i>Type d'établissement</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
Centre hospitalier général	293	37,0
Clinique médicale avec pharmacie	237	29,9
Hôpital rural	87	11,0
Hôpital psychiatrique	40	5,1
Hôpital privé	32	4,0
Centre hospitalier universitaire de l'AP	31	3,9
Centre hospitalier universitaire	32	4,0
Centre hospitalier spécialisé	7	0,9
Centre anticancéreux	14	1,8
Clinique d'accouchement	5	0,6
Hospices civils de Lyon	7	0,9
Maternité	4	0,5
Centre hospitalier régional	3	0,4

*Tableau II : Types d'établissements avec recommandations.*

Différents types de documents faisant office de recommandations existaient au sein des établissements : les plus fréquemment cités étaient des recommandations destinées à l'ensemble de l'hôpital et des guides économiques.

La préoccupation la plus souvent évoquée quant à l'origine de ces recommandations reposait sur la maîtrise des dépenses de santé, puis venait le désir d'harmoniser les traitements. En ce

qui concerne l'ensemble des CHU de l'échantillon, la maîtrise des dépenses est citée dans 85,7% des cas et l'harmonisation dans 77,1% des cas. Seuls 31,3% des établissements ont fait intervenir la problématique des résistances dans la mise en place des recommandations. Ce pourcentage s'élève à 65,7% des cas dans les CHU. L'ensemble des raisons ayant conduit à la rédaction des recommandations figure dans le tableau III.

<i>Origines de la rédaction de recommandations ou de guides</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>
Etablir une aide à la prescription		
<i>Oui</i>	509	64,3
<i>Non</i>	117	14,8
Désir d'harmonisation des traitements		
<i>Oui</i>	564	71,2
<i>Non</i>	84	10,6
Apparition des résistances		
<i>Oui</i>	185	23,4
<i>Non</i>	377	47,6
Augmentation des résistances		
<i>Oui</i>	174	22,0
<i>Non</i>	371	46,8
Préoccupation à priori de maîtriser les dépenses		
<i>Oui</i>	610	77,0
<i>Non</i>	72	9,1
Dépenses observées trop élevées		
<i>Oui</i>	269	34,0
<i>Non</i>	296	37,4

*Tableau III : Origines des recommandations ou des guides.*

Les rédacteurs de ces recommandations sont variés, cependant il a été observé que le Comité du Médicament et le CLIN semblaient moins impliqués dans la rédaction de ces recommandations par rapport aux médecins ou aux pharmaciens. En effet, le CLIN est cité dans 42,2% des cas et le Comité du Médicament dans 33,9% des cas alors que les médecins et les pharmaciens sont rédacteurs dans respectivement 64,1% et 72,3% des cas.

Les informations utilisées pour la rédaction des recommandations ont été issues pour la plupart des Conférences de consensus et de l'analyse des prix du marché. Concernant les CHU, la première source mentionnée était l'analyse de la littérature dans 88,6% des cas, puis

les Conférences de consensus (84,3%) et enfin l'analyse des prix du marché (72,9%). Les réactualisations ont été le plus souvent annuelles (44,6%). En ce qui concerne le CHU, la réactualisation semblait plutôt être effectuée tous les deux ans (45,7%) tandis qu'elle était annuelle dans 27,1% des cas.

Dans près de la moitié des cas, toutes les familles d'antibiotiques sont concernées par les recommandations. En outre, des recommandations ont été rédigées spécifiquement pour certaines classes d'antibiotiques (tableau IV).

<i>Familles d'antibiotiques concernées</i>	<i>Effectif</i>	<i>pourcentage</i>
Toutes	380	48,0
Certaines	310	39,1
Pénicillines (carba, carboxy et uréido)	125	40,3
Aminosides	223	71,9
Macrolides	110	35,5
Sulfamides	50	16,1
Cyclines	55	17,7
Nitroimidazolés	97	31,3
Glycopeptides	157	50,6
Synergistines	58	18,7
Rifamycines	42	13,5
Céphalosporines de troisième génération	219	70,6
Quinolones de deuxième génération	241	77,7

*Tableau IV : Familles d'antibiotiques concernées par ces recommandations.*

Concernant les CHU, toutes les classes d'antibiotiques bénéficiaient de recommandations dans 60% des cas. Les Aminosides (92%), les Quinolones de deuxième génération (92%), les Céphalosporines de troisième génération (88%), les Glycopeptides (80%) et les Pénicillines (68%) bénéficiaient également de recommandations.

Les services de chirurgie sont les services les plus concernés par les recommandations (77,4%). Les autres services concernés par ces recommandations figurent sur le tableau V.

<i>Services</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>
Médecine interne	351	57,8
Maladies infectieuses	94	26,7
Hématologie	89	26,1
Oncologie	183	39,9
Psychiatrie	114	28,1
Pédiatrie	169	37,8
Urgences	296	50,9
Réanimation	326	57,4
Autres spécialités médicales	256	42,7
Gynéco-obstétriques	307	55,9
Chirurgie	504	77,4

*Tableau V : Services concernés par ces recommandations.*

Au sujet des conditions particulières de prescriptions accompagnant les recommandations, le respect obligatoire de ces références est mentionné dans 15,4% des cas. De plus, la prescription est réservée aux médecins « seniors » ou référents dans 17,2% des cas. Au niveau du CHU, une vérification de la prescription a été effectuée dans 37,1% des cas.

Concernant la vérification de la mise en place des recommandations, celle-ci n'est réalisée que dans 52,7% des cas.

On constate également que l'évaluation des impacts économiques (38,8%) était plus fréquente que l'évaluation des impacts microbiologiques (19,8%) ou cliniques (11,1%).

Au niveau du CHU, l'évaluation de l'impact économique était mentionnée dans 50% des cas, celle de l'impact microbiologique dans 30% des cas et enfin, l'évaluation de l'impact clinique dans 24,3% des cas.

Cette étude menée par l'AFSSAPS en 1999 montre qu'au moment de l'enquête, peu d'établissements avaient rédigé des recommandations. En outre, ces recommandations ne sont destinées que pour des services bien précis. Enfin, les raisons invoquées quant à leur rédaction sont majoritairement d'ordre économique. En effet, le souci d'harmoniser les prescriptions ou de diminuer les résistances bactériennes ne passent qu'au second plan.

## **2.4. Conclusion**

Les différentes recommandations rédigées en matière d'antibiothérapie s'articulent autour d'objectifs communs. En effet, l'accent est mis sur la nécessité de sensibiliser les acteurs de santé afin de limiter un usage déraisonné des antibiotiques et de pouvoir ainsi maîtriser les résistances bactériennes et les infections nosocomiales. Pour réaliser ces objectifs, le respect des recommandations ajouté à une collaboration entre les différents professionnels de santé est fondamentale.

## **3. La lutte contre les infections nosocomiales**

### **3.1. Définition**

Les infections nosocomiales sont des infections acquises dans un établissement de soins. Une infection est considérée comme nosocomiale lorsqu'elle est absente à l'admission, et si elle apparaît après un délai de 48 heures d'hospitalisation [101].

Ces infections peuvent être directement liées aux soins ou simplement survenir lors de l'hospitalisation, indépendamment de tout acte médical.

### **3.2. Origines des infections nosocomiales**

Il existe différents types d'infections nosocomiales que l'on distingue par des modes de transmission différents : les infections d'origine «endogène» et les infections d'origine «exogène».

Dans le cadre d'une infection d'origine «endogène», le malade s'infecte avec ses propres germes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière.

Dans le cas d'une infection d'origine «exogène», il s'agit soit d'une infection croisée transmise d'un malade à l'autre par les mains ou les instruments de travail, soit d'une infection provoquée par les germes du personnel porteur ou bien d'une infection liée à la contamination de l'environnement hospitalier.

### **3.3. Les facteurs favorisants**

Les infections nosocomiales sont favorisées par la situation médicale du patient :

- son âge et sa pathologie. Les malades atteints des maladies les plus graves ont le plus grand risque d'être infectés car leurs défenses immunitaires personnelles sont diminuées
- certains traitements (les antibiotiques déséquilibrent la flore et sélectionnent des bactéries résistantes)
- la proximité d'autres malades infectés
- la réalisation d'actes invasifs.

### **3.4. Fréquence des infections nosocomiales**

Deux types d'études fournissent des informations sur la fréquence des infections nosocomiales : ce sont les enquêtes de prévalence et les enquêtes d'incidence.

#### **3.4.1. Les enquêtes de prévalence**

Elles permettent d'avoir une description globale des infections nosocomiales. Elles sont faciles à mettre en œuvre mais les taux d'infections calculés ne sont interprétables que sur de grandes populations (régionales et nationales).

En 2001 [122], une enquête nationale de prévalence a mobilisé 1533 hôpitaux et cliniques privées représentant 78% des lits d'hospitalisations français. Ses résultats indiquent que la prévalence des infections nosocomiales était de 7,5% (contre 7,6% en 1996) [121]. Quatre localisations représentaient 71% des infections nosocomiales : urinaires (40%), cutanéomuqueuses (11%), pneumopathies (10%) et site opératoire (10%). La prévalence des infections nosocomiales était plus faible dans les établissements privés que publics (5,3% versus 7,5%) et elle a chuté de 13% dans les CHU et de 24% dans les centres hospitaliers en 2001 par rapport à 1996.

### **3.4.2. Les enquêtes d'incidence**

Elles consistent à étudier prospectivement tous les nouveaux cas d'infections et permettent une mesure précise du risque d'acquisition d'infection d'un patient admis à l'hôpital. Elles permettent ainsi de prendre en compte, dans la survenue de l'infection, les facteurs propres au patient et aux soins qu'il reçoit.

### **3.5. Mise en place d'un programme de lutte contre les bactéries multirésistantes**

La lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques s'intègre dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales et repose, en particulier, sur le respect par le personnel hospitalier des précautions d'hygiène. Ces précautions doivent être appliquées à tous les patients. Elle comporte en particulier l'hygiène des mains (lavage simple ou utilisation d'une solution hydroalcoolique pour friction) avant tout soin à un patient.

Les mesures mises en place pour lutter contre les BMR font parties des indicateurs de qualité et d'activité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé.

### **3.6. Les structures internes de lutte contre les infections nosocomiales**

#### **3.6.1. Le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN)**

Le ministère français instaurait par décret en 1988 [119] la création de Comités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements publics de santé. Un nouveau décret en 1999 (décret n°9961034 du 6 décembre 1999) relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales définit de nouvelles dispositions. En effet, ce décret prévoit que tout établissement de santé, qu'il soit public ou privé, mette en place un programme de lutte contre les infections nosocomiales et se dote d'une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière.

Pour soutenir l'action du CLIN, des structures inter-régionales et nationales de coordination et de conseil ont été créées.

Au niveau inter-régional, 5 centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (C-CLIN) ont été mis en place par l'arrêté du 3 août 1992. Ce sont des centres de référence qui servent d'appui technique aux établissements hospitaliers et travaillent au niveau d'une inter-région (Est, Ouest, Sud-Est, Sud-Ouest et Paris-Nord). Ils sont chargés de mettre en place la politique définie au niveau national et d'animer la coopération inter-hospitalière.

Au niveau national, le Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN) est une instance de proposition, de coordination et d'évaluation, constituée d'experts hospitaliers. Ce Comité propose des objectifs prioritaires et des méthodologies standardisées de surveillance et de prévention au ministre.

Le CLIN est une instance de proposition et de programmation. Il s'assure de la coordination et de la cohérence des actions menées au sein de l'établissement et établit le rapport annuel d'activité qui permet d'apprécier le degré de réalisation des objectifs fixés. Sa composition est élargie à l'ensemble des catégories professionnelles.

Le CLIN doit s'assurer de la transmission des informations aux services médicaux, médicotechniques, techniques, administratifs et du conseil de l'établissement par la diffusion :

- d'une synthèse périodique des données de la surveillance des infections nosocomiales et des résultats d'audits et d'évaluation
- des recommandations techniques de bonnes pratiques d'hygiène nouvellement adoptées par l'établissement
- de la réglementation dans le domaine de l'hygiène
- du programme d'action et du rapport annuel d'activité.

### **3.6.2. L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et de prévention des infections nosocomiales**

Les actions de cette équipe s'inscrivent dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins. La composition de cette équipe associe au minimum un médecin ou un pharmacien ainsi qu'un personnel infirmier.

Son rôle consiste :

- à élaborer des recommandations techniques de bonnes pratiques, à assurer leur diffusion et leur mise en place et à collaborer à l'évaluation de leur application
- à organiser le recueil des données de surveillance
- à coordonner et à participer à la formation des professionnels de santé dans le domaine de la gestion du risque infectieux
- à investiguer et à intervenir lors de la survenue d'évènements inhabituels ou sévères.

### **3.7. Mise en place d'un réseau de surveillance**

A la demande du ministère de la santé, l'ANDEM et le CTIN ont publié en 1996 un texte sur « le bon usage des antibiotiques » dans lequel est annoncé la nécessité de mettre en place un observatoire national de résistance. Pour répondre à cette demande, l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) a été créé fin 1997.

Cet observatoire participe aux actions de surveillance de la résistance, pour des besoins locaux, nationaux ou européens [103].

Il analyse des informations quantitatives (concentrations minimales inhibitrices, diamètres d'inhibition) avec comme objectif d'identifier et de décrire, au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical, les sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité. Ces informations quantitatives permettent au comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie d'établir et de réviser les valeurs critiques qui délimitent

les trois catégories cliniques (sensible, intermédiaire et résistant). Elles permettent également d'évoquer de nouveaux mécanismes de résistance.

Les statistiques globales de résistance acquise au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical permettent à l'AFSSAPS de classer les espèces dans l'une des trois classes thérapeutiques du spectre d'activité des antibiotiques dans le cadre des Résumés des Caractéristiques du Produit.

Les informations concernant la résistance des bactéries sont utiles aux cliniciens dans leur activité de prescription ainsi que pour les sociétés savantes et les autorités sanitaires dans le cadre de l'établissement de recommandations nationales sur le bon usage des antibiotiques.

L'ONERBA joue également un rôle dans la surveillance des BMR : elle permet d'aider à la prise de mesures (prévention de la diffusion des BMR, politique d'antibiothérapie) et d'apprécier l'impact des mesures de prévention. Cette surveillance est basée sur les indicateurs de prévalence mais aussi sur les indicateurs de fréquence ainsi que sur les caractéristiques des cas (caractère nosocomial, modalités d'acquisition, etc.).

L'étude sur la résistance bactérienne en milieu hospitalier est importante afin d'envisager des solutions qui pourront limiter ce phénomène. L'enjeu est d'autant plus important qu'il existe une relation étroite entre la médecine hospitalière et la médecine de ville en terme d'écologie bactérienne. En milieu hospitalier comme en ville, les facteurs communs à l'émergence de résistance sont la pression de sélection, associée à des traitements inappropriés, ou au sous-dosage ou à la non observance.

#### **4. Méthodologie de suivi des consommations d'antibiotiques en milieu hospitalier**

Les antibiotiques sont la classe thérapeutique ayant fait l'objet des études de consommation les plus importantes en France et à l'étranger : les méthodes d'analyse ont d'abord quantifié et

comparé des coûts, des quantités distribuées, des unités de prescription comme les doses définies journalières et les journées de traitement [102].

L'évaluation quantitative des consommations est simple à réaliser. Ainsi, l'évolution de la consommation, ciblée sur certains antibiotiques, repose sur les doses définies journalières (DDJ). Elle peut, de plus, être ajustée sur l'activité et être exprimée en nombre de DDJ par patient ou pour 100 jours d'hospitalisations.

Un certain nombre de travaux hospitaliers choisissent une autre unité, la dose prescrite journalière (DPJ) ou la journée de traitement antibiotique (JTAB).

La dose prescrite journalière est la posologie quotidienne (pour un adulte de 70 kg), utilisée en milieu hospitalier, d'un antibiotique sous sa forme orale ou injectable, dérivée de la *Defined Daily Dose* (DDD) du *Nordisc Council of Medicine* '1979.

La journée de traitement antibiotique (JTAB) est la quantité (exprimée en grammes de principe actif) d'un antibiotique consommé (QT) divisée par la DPJ de la forme correspondante. La formule de calcul de traitement antibiotique (JTAB) est informatisable et permet des analyses multicentriques.

$$JTAB = \frac{QT \text{ (en grammes de principe actif)}}{DPJ \text{ (ou DDD)}}$$

Des ratios sont également utilisés afin de compléter les résultats de consommation d'antibiotiques par une analyse de l'activité pendant la même période en nombre de lits ouverts, de journées d'hospitalisations de plus de 24 heures et d'admissions directes avec ou sans passage intérieur [102].

Le ratio « *journées de traitement / journées d'hospitalisation* » donne une idée de l'intensité de prescription des antibiotiques. C'est un simple signal à valider par l'analyse en prescription car quelques malades avec une bi- ou trithérapie (> 1 mois) peuvent fausser ces résultats.

«*Le ratio consommation en grammes de principe actif / évolution des résistances*» évite le choix entre DDD, DPJ et JTAB et permet un calcul rapide des quantités d'antibiotiques qui circulent dans un hôpital. Ce ratio ne tient pas compte des biodisponibilités des formes orales ou injectables.

Le suivi de la consommation d'antibiotiques s'avère indispensable pour détecter les usages abusifs et éventuellement les corrélés aux résistances bactériennes. Il constitue l'une des nombreuses missions de la pharmacie dans la maîtrise de l'antibiothérapie.

## **5. Rôle de la pharmacie dans le bon usage des antibiotiques**

En 1996, les recommandations de l'ANDEM sur le bon usage des antibiotiques, décrivent quatre priorités pour la pharmacie : la mise en place d'une dispensation nominative, l'évaluation des consommations et de la politique antibiotique, et sa participation à un Comité du médicament.

De 1999 à 2001, 3 textes ont rendu ces priorités obligatoires. Pourtant, les processus d'accréditation des hôpitaux et d'inspection des pharmacies hospitalières mettent en évidence une application incomplète de ces textes de loi [72].

### **5.1. L'arrêté du 31 mars 1999**

Il comprend les points essentiels des modalités de dispensation à partir de la prescription et définit les informations accessibles au pharmacien [116].

Les médicaments appartenant au régime des substances vénéneuses, dont font partie tous les antibiotiques par voie systémique, sont concernés par son champ d'application.

## **5.2. Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur**

Dans ce décret, la pharmacie à usage intérieur voit ses missions de dispensation, d'information, d'évaluation et de contribution à la sécurité des traitements en aval de la prescription rendues opposables, avec obligation de moyens.

Dans ce décret, il est signalé que le Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) remplace le Comité du Médicament. Ses missions définies à l'article R.5104-52 comprennent : « la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et les recommandations en matière de prescription et de bon usage du médicament ». « pour le bon usage des anti-infectieux, le pharmacien (comme président ou vice-président) et le président du CLIN sont réunis dans ce comité » (article R.5104-55).

## **5.3. Les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière**

Ces bonnes pratiques définies par arrêté ministériel en date du 22 juin 2001, complètent le cadre réglementaire français et contiennent un chapitre de définition des termes utilisés pour décrire leur qualité attendue [117].

L'amélioration de la qualité y est définie comme « la délivrance à chaque patient des actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurerait le meilleur résultat au meilleur coût, pour un meilleur résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction ». C'est cette définition, issue de l'OMS, qui sera retenue pour répondre à la contribution du pharmacien au bon usage des antibiotiques.

Les bonnes pratiques signalent, pour la pharmacie hospitalière, le caractère obligatoire de : la mise en place des structures nécessaires à l'application de l'arrêté du 31 mars 1999 « y compris les surfaces nécessaires au réapprovisionnement » ; la mise à disposition de « moyens de communication lui permettant d'assurer les missions de vigilance, d'information, d'analyse pharmaceutique des ordonnances et de formations qui lui sont dévolues ».

Parmi les autres structures ou référentiels jouant un rôle direct ou indirect dans le bon usage des antibiotiques, l'inspection de la pharmacie et le système d'accréditation peuvent faire évoluer l'application des textes en aval de la prescription. Le processus d'accréditation, opposable depuis les ordonnances de 1996 implique la pharmacie à plusieurs niveaux. Le manuel d'accréditation prévoit qu'au titre de la sécurité et de la qualité des soins, la pharmacie rédige un « état de synthèse de sécurité » sur les activités verticales et transversales du service [86].

#### **5.4. Implication directe du pharmacien**

Le pharmacien, en partenariat avec le service de microbiologie, contribue à améliorer le bon usage des antibiotiques à l'aide de certains critères : la vérification de la documentation bactériologique de l'infection ; l'information sur les règles d'association et les recommandations opposables (nationales et/ou locales) ; la dispensation à durée limitée, avec réévaluation de l'efficacité du traitement ; la surveillance de l'adéquation des doses et de la durée de traitement recommandée par les infectiologues ; le suivi d'adaptation posologique, en prenant en compte non seulement le terrain du patient mais aussi la diffusion de l'antibiotique au niveau du site infecté ; la surveillance des infections à bactéries multirésistantes et de l'efficacité du traitement antibiotique en complément des mesures d'hygiène et d'isolement mises en place. En effet, la pharmacie intervient à la fois comme dispensateur des antibiotiques et des produits d'hygiène, par exemple les produits hydroalcooliques, indiqués dans la désinfection des mains propres en France et aux Etats-Unis.

Dans l'étude réalisée par Beaucaire et al. [5], l'impact du pharmacien n'a pu être évalué que dans le cadre d'actions menées soit conjointement avec un infectiologue, soit dans un contexte pluridisciplinaire. D'autre part, la fonction de pharmacien clinique, souvent citée et évaluée dans la littérature anglo-saxonne, n'est pas directement adaptable aux qualifications,

aux déontologies (analyse pharmaceutique des ordonnances, pouvoir de substitution des molécules, contrôle par rapport à des référentiels, assimilation à un exercice illégal de la médecine) et aux organisations françaises des activités médicales et de pharmacie.

Cette étude [5] s'intéresse également au rôle des campagnes d'informations destinées au prescripteurs. Ainsi, le rôle de formation et d'information des prescripteurs est indiscutable et efficace à condition que cette information passe par un contact direct entre le pharmacien et le prescripteur. De plus, la restriction de l'utilisation des antibiotiques (limitation de la liste des antibiotiques disponibles dans l'établissement, retrait de certaines molécules soumises à un contrôle de prescription, utilisation de formulaires de prescription de type ordonnance nominative avec justification du choix thérapeutique, arrêt automatique de dispensation) n'est jamais attribué au seul pharmacien. En effet, cette mesure rentre dans le cadre d'une politique concertée d'utilisation des antibiotiques associant le plus souvent le clinicien infectiologue et le microbiologiste, au sein d'une équipe pluridisciplinaire.

## **6. Comment améliorer les prescriptions d'antibiotiques**

Beucaire et al. ont réalisé une revue de la littérature afin d'identifier un certain nombre d'actions dont l'impact clinique, pharmacologique, écologique et économique a pu être évalué, et les a hiérarchisées en fonction de la simplicité de leur mise en œuvre et de leur coût [5]. Selon Beaucaire et al., les actions à mettre en place dans les établissements de soins peuvent être hiérarchisées de la façon suivante :

- la création d'une Commission des antibiotiques
- la mise en place d'une équipe opérationnelle en infectiologie composée de pharmaciens, de bactériologistes et de cliniciens référents
- la rédaction des référentiels de prescriptions
- la mise en place des ordonnances spécifiques nominatives, justifiées uniquement si les référentiels existent, et du contrôle de prescription ciblé pour les situations difficiles

- l'informatisation progressive de la prescription, dont l'absence initiale ne doit pas freiner la mise en place des premières mesures de contrôle
- l'utilisation de l'outil d'audit pour évaluer les situations existantes et l'impact des mesures prises
- l'information et la formation des prescripteurs.

### **6.1. La rédaction de référentiels**

Les guides de prescription contiennent les éléments les plus importants pour la prescription des traitements probabilistes et/ou documentés. Parfois, ils sont rédigés sous formes d'algorithmes décisionnels. Des documents internes propres à un service peuvent être rédigés par les prescripteurs du service. Parfois, il s'agit de documents s'adressant à l'ensemble de l'établissement de soins. Ces référentiels peuvent concerner la majorité des pathologies rencontrées par les prescripteurs ou ne concerner qu'un nombre restreint de ces pathologies.

La distribution de ces référentiels peut être active ou passive. Selon les données de Beaucaire et al., la distribution passive n'a aucun impact. A l'inverse, la distribution active avec des réunions d'échanges a une influence significative sur les attitudes de prescriptions, sur l'état des connaissances des prescripteurs et l'adhésion aux propositions.

### **6.2. Ordonnances spécifiques justifiées et usage restrictif de certaines molécules**

Ces mesures restrictives ont pour objectif de limiter l'utilisation de certains antibiotiques à spectre large, de faciliter le relais par voie orale et de réduire la durée de prescription.

Au préalable, chaque établissement de soins devrait dresser la liste des antibiotiques utilisables dans l'hôpital et déterminer ceux dont la dispensation doit être contrôlée. Selon Beaucaire et al., le recours à l'utilisation d'ordonnances nominatives à durée plus ou moins limitée n'a d'intérêt que s'il existe un contrôle en temps réel de l'adéquation de la prescription

par rapport à un référentiel local. La justification du traitement et de sa poursuite devrait être réévaluée dès la 48-72<sup>ème</sup> heure, ainsi qu'après 7 jours de traitement.

### **6.3. Informatisation**

Les logiciels ont plusieurs fonctions : ils permettent une aide à la prescription probabiliste et documentée, une alerte en cas d'inadéquation entre la prescription et les résultats biologiques, une surveillance des effets secondaires, un recensement des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques.

Des systèmes experts d'aide à la prescription ont été développés depuis une vingtaine d'années par l'équipe de Salt Lake City. Ce sont des systèmes qui appliquent de façon informatisée des algorithmes décisionnels, dont la base de données est représentée par les dossiers médicaux informatisés. Ces systèmes experts ont pour objectif d'apporter l'aide d'un expert à un praticien non spécialisé en infectiologie. Mais, selon Beaucaire et al., ces systèmes ne peuvent se substituer à l'infectiologue dans les cas complexes, compte tenu de la difficulté ou de l'impossibilité de formaliser les algorithmes correspondants.

L'équipe de Salt Lake City [23] utilise un système informatisé reliant, par l'intermédiaire du dossier médical, les unités de soins, la pharmacie et le département de microbiologie. Cette informatisation de la prescription permet ainsi une veille et des alertes de type pharmacologique, la veille pharmaco-épidémiologique, et la veille économique. Selon Beaucaire et al., la prescription informatisée est nécessaire pour l'aide à la prescription, pour le déclenchement d'interventions du médecin référent à partir d'un système d'alerte et pour une surveillance en continu de la prescription des antibiotiques.

## **6.4. Audits de pratique**

L'audit est une méthode d'évaluation qui permet, à l'aide de critères prédéterminés, de comparer les pratiques à des références admises, ou de mesurer l'impact de pratiques nouvellement mises en place.

Selon Beaucaire et al., les objectifs de l'audit (adéquation des référentiels par rapport aux situations rencontrées, suivi individuel, prévalence ou incidence des patients sous antibiotiques, indicateurs d'efficacité) varient selon la politique mise en place par l'établissement.

Cette première partie consacrée à la place de l'antibiothérapie en milieu hospitalier témoigne des nombreuses actions nationales menées ces dernières années en vue d'une utilisation optimale des antibiotiques. Cependant, la réalisation de nouveaux audits sur l'adéquation des établissements hospitaliers aux recommandations s'avère nécessaire pour établir un état des lieux actualisé sur la place de l'antibiothérapie en milieu hospitalier.

Nous allons nous appuyer sur le modèle du CHU de Grenoble pour déterminer de quelle manière cet établissement universitaire hospitalier gère sa politique d'antibiothérapie.

## II<sup>EME</sup> CHAPITRE

### LA MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE AU CHU DE GRENOBLE

Le CHU de Grenoble regroupe actuellement 4 établissements :

- l'hôpital Michallon : centre pluridisciplinaire comprenant 1000 lits d'unités médicales, chirurgicales, médico-techniques et le service d'accueil des Urgences adultes
- l'hôpital de la Tronche : établissement de 897 lits répartis en Gynécologie-Obstétrique, Gériatrie, Pneumologie, Neurologie et IRM
- l'hôpital Sud spécialisé dans la psychiatrie, l'obstétrique et la médecine du sport
- le CMC des Petites Roches : centre comprenant 220 lits de rééducation

Il s'agit donc d'une structure importante représentant un total de 2114 lits et de 100 992 entrées par an.

L'engagement dans l'accréditation constitue un des axes prioritaires de l'établissement. La maîtrise de l'antibiothérapie s'inscrit dans cette démarche et prend une ampleur considérable compte-tenu du contexte actuel. L'objectif majeur est d'appliquer les diverses recommandations nationales afin d'éviter l'émergence de bactéries résistantes et leur diffusion. L'objectif secondaire est de diminuer les surcoûts engendrés par l'usage non contrôlé des antibiotiques, cette classe de médicament représentant actuellement 8,5% du budget annuel du CHU. Les dépenses en antibiotiques pourraient être minorées : d'une part en limitant la prescription excessive de molécules onéreuses, et d'autre part en évitant les infections nosocomiales à bactéries multi-résistantes qui engendrent des coûts importants.

La politique de contrôle de l'antibiothérapie implique différents acteurs qui travaillent en étroite collaboration : le CLIN, la Commission des anti-infectieux, la pharmacie et le laboratoire de microbiologie. Elle comprend 2 axes principaux que nous détaillerons :

- la prévention et la lutte contre les infections nosocomiales
- l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques

## **1. La prévention et la lutte contre les infections nosocomiales**

Il a clairement été établi qu'il existe un lien entre le développement de germes résistants et la prescription d'antibiotiques [87]. La prévention et la lutte contre les infections nosocomiales constituent donc un volet important de la politique de bon usage des antibiotiques. Ces missions sont assurées par le CLIN et ceci en étroite collaboration avec le laboratoire de microbiologie.

Le contrôle des infections nosocomiales fait l'objet d'enquêtes de prévalence et d'une surveillance suivie dans les services à risque (ex : maternité, réanimation, chirurgie). Le CLIN de Grenoble a participé à l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales au cours de l'année 2001. Celle-ci a démontré que le taux de prévalence des infections nosocomiales acquises au CHU était aux alentours de 7% en court séjour alors qu'il atteignait 11% en soins de longue durée.

Depuis 2001, en application du décret du 26 juillet 2001, le signalement des infections nosocomiales est obligatoire au CHU de Grenoble. Il se fait au moyen d'une fiche ou d'un appel téléphonique et conduit à une investigation avec analyse des dossiers médicaux et de soins infirmiers. Cette mesure permet d'initier des actions de prévention dans les cas où des défaillances de procédure sont décelées.

Nous verrons que la prévention et la lutte contre les infections nosocomiales comprend 2 aspects fondamentaux :

- la surveillance épidémiologique
- la maîtrise de l'hygiène hospitalière

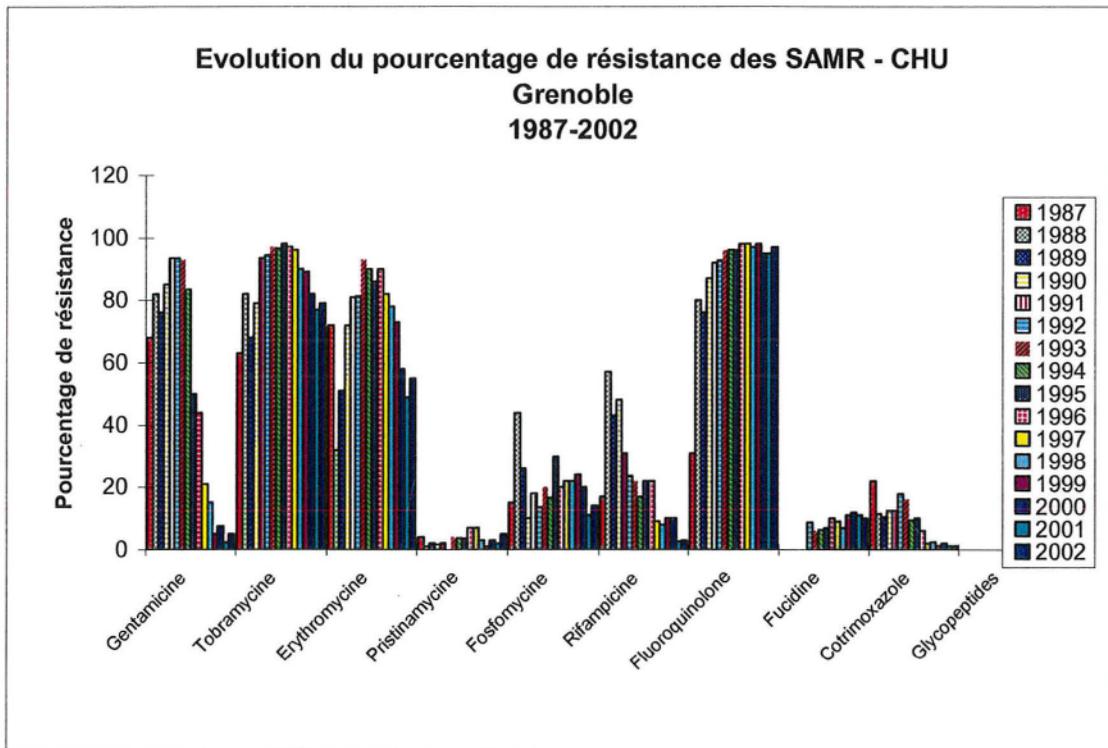
### **1.1. La surveillance épidémiologique**

Elle est axée principalement sur les germes multi-résistants responsables d'infections nosocomiales : SARM, Entérobactéries BLSE, *P.aeruginosa*. Les données épidémiologiques

du laboratoire de bactériologie sont traitées afin d'obtenir les pourcentages de résistance pour chaque germe et leur prévalence dans l'établissement.

• SARM

Environ 250 patients acquièrent un SARM chaque année au CHU, et ce chiffre est stable depuis 1997. Conformément à ce qui a été observé au niveau national, le pourcentage de résistance à la Gentamicine a beaucoup diminué et atteint aujourd'hui seulement 5% (Figure 1). Il en est de même pour la Rifampicine. Ces diminutions sont probablement liées à une utilisation plus restreinte de ces antibiotiques. En revanche, la résistance reste élevée pour la Tobramycine (80%) et les Macrolides (50%). Les Fluoroquinolones présentent une inactivité totale sur les souches de SARM depuis 1988.



*Figure 1 : Evolution du pourcentage de résistance du SARM au CHU de Grenoble (Données du laboratoire de bactériologie du CHU de Grenoble)*

- Entérobactéries à BLSE

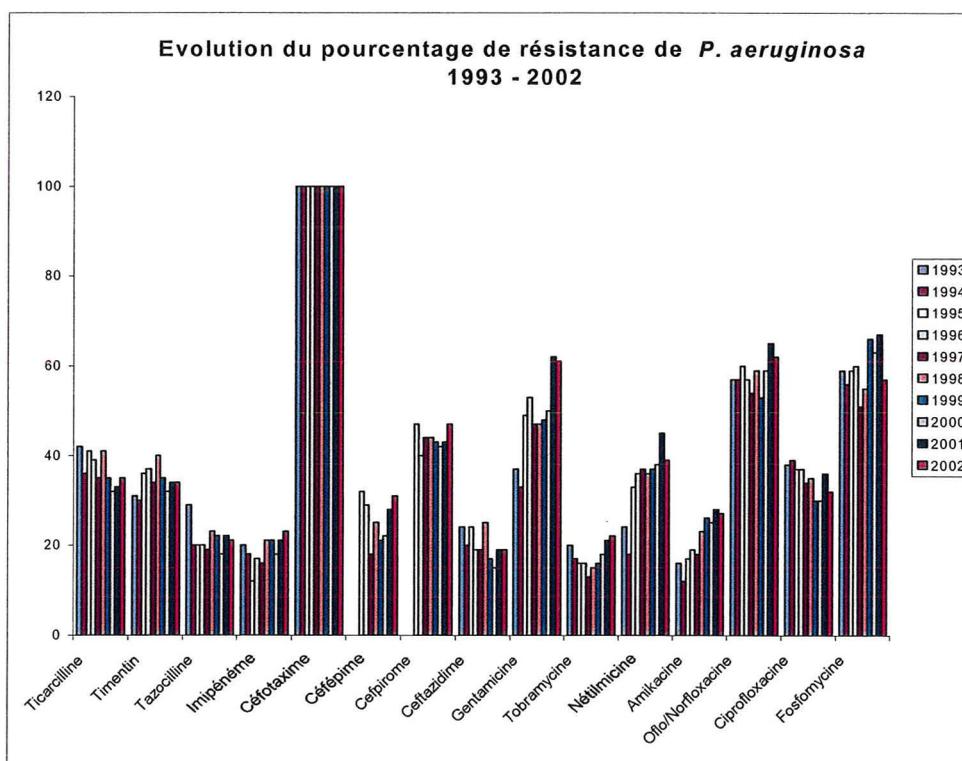
Les espèces les plus fréquemment rencontrées au CHU sont : *Enterobacter aerogenes* et *E.coli*. Ces bactéries possèdent des plasmides qui peuvent se transmettre entre les bactéries et être à l'origine d'épidémies [98]. Par conséquent, les germes à BLSE font l'objet d'une surveillance étroite.

Au CHU de Grenoble, le nombre de nouveaux patients porteurs d'Entérobactéries BLSE ne dépasse normalement pas 10 par an. Cependant, un phénomène épidémique a été observé au cours de l'année 2000, celui-ci a concerné presque 25 patients.

Il semble exister une forte endémicité pour ces bactéries au niveau des services de gériatrie.

- *P.aeruginosa*

La résistance de *P.aeruginosa* est actuellement en cours de stabilisation avec pour les molécules majeures une résistance respective de 19% pour la Ceftriaxone, 23% pour l'Imipénème, 22% pour la Tobramycine et 32% pour la Ciprofloxacine en 2002 (Figure 2).



*Figure 2 : Evolution du pourcentage de résistance de *P.aeruginosa*  
(Données du laboratoire de bactériologie du CHU de Grenoble)*

La surveillance des résistances des bactéries nosocomiales constitue un indicateur indispensable. Il peut mettre en évidence une déviance par rapport à l'utilisation de certains antibiotiques mais aussi une mauvaise application des procédures d'hygiène.

## **1.2. La maîtrise de l'hygiène hospitalière**

La diffusion de la résistance à l'hôpital est liée à la transmission des souches multi-résistantes d'un patient à l'autre ou à partir d'une source environnementale. Cette transmission semble essentiellement liée au manuportage, bien que certains équipements permettent une transmission humaine indirecte [98]. Une maîtrise stricte de l'hygiène est donc nécessaire pour éviter ce type de dissémination.

Conformément à la circulaire du 29 décembre 2000, le CLIN de Grenoble dispose d'une équipe opérationnelle d'hygiène qui comprend 2 praticiens, 3 infirmières diplômées d'Etat, 1 conseillère hôtelière et une technicienne réalisant les prélèvements d'environnement. Cette équipe met en œuvre différentes actions visant à réduire les risques de transmission bactérienne. Elle a, entre autres, établi différentes procédures qui sont actuellement consultables sur le site Intranet de l'hôpital. Elles concernent :

- des techniques de soins (ex : aspiration trachéale, drainage urinaire, perfusion intraveineuse)
- l'entretien et la désinfection des dispositifs médicaux (ex : endoscopes souples)
- l'entretien des locaux
- l'isolement des patients porteurs de bactéries multi-résistantes (ex : *M.tuberculosis*, SARM)
- l'hygiène du personnel. (ex : hygiène des mains, comportement et tenue vestimentaire au bloc opératoire)

L'une des préoccupations majeures de l'équipe hospitalière d'hygiène est de veiller à la qualité de l'hygiène des mains du personnel. Depuis plusieurs années, différentes actions ont été menées dans cette optique :

- formation de l'ensemble du personnel au lavage des mains
- équipement de tous les points d'eau de l'établissement en consommables pour le lavage des mains
- généralisation du port de gants à usage unique pour les contacts avec les liquides biologiques
- implantation et promotion à partir de l'année 2001 des gels hydro-alcooliques pour la désinfection des mains en remplacement du lavage traditionnel ou en complément (conformément à l'avis du CTIN du 5 décembre 2001).

La qualité de l'hygiène des mains du personnel est régulièrement suivie en réalisant des prélèvements au niveau des mains. Parallèlement, des mesures de consommation de gel hydro-alcoolique sont effectuées afin d'évaluer la bonne application des recommandations par le personnel hospitalier.

Les différentes mesures ont eu un impact positif car la qualité de l'hygiène des mains est en augmentation constante depuis 1988.

Un autre exemple représentatif des procédures du CLIN est celui des précautions d'hygiène à respecter face à un patient porteur de SARM. Des mesures strictes, basées sur les recommandations du CTIN ont été mises en place pour limiter la transmission du SARM par les mains du soignant et la colonisation du personnel par le SARM :

- tout patient porteur de SARM doit être isolé en chambre seul ou avec un autre patient porteur de SARM. Une pancarte spéciale doit être apposée sur la porte. Les sorties du patient doivent rester exceptionnelles

- le personnel soignant doit porter des gants pour tout contact direct avec le patient et les visiteurs doivent effectuer un lavage des mains au gel hydro-alcoolique à l'entrée et à la sortie de la chambre
- une décolonisation des patients porteurs est préconisée lorsque celle-ci est envisageable : elle concerne le nez, la peau, et éventuellement les urines
- le dépistage du SARM doit être systématique chez les patients à risque dès leur arrivée dans le service (ex : patient avec antécédent de SARM, patient porteur de cathéter).

Des audits sont fréquemment réalisés afin d'évaluer l'application des différentes pratiques (ex : audit des pratiques de désinfection des endoscopes souples en mai 2002) et font l'objet d'un retour d'information au personnel soignant. Des formations continues sont également organisées pour les infirmières diplômées d'Etat, les agents de soins hospitalier, les sages-femmes et les praticiens.

En optimisant l'hygiène au sein de l'établissement et en réalisant une surveillance épidémiologique étroite, le CLIN contribue largement à la maîtrise de l'émergence des résistances bactériennes. Un meilleur contrôle de l'utilisation des antibiotiques s'avère indispensable pour compléter cette démarche.

## **2. Optimisation de l'utilisation des antibiotiques**

### **2.1. La Commission des anti-infectieux**

La Commission des anti-infectieux est aujourd'hui l'organe clef de gestion de l'utilisation des antibiotiques. Celle-ci a été créée en septembre 1999 en tant que sous-partie de la Commission des prescriptions. Elle compte 22 membres qui ont été sollicités et désignés par le bureau de la Commission : 1 pharmacien, 1 représentant du laboratoire de microbiologie, de parasitologie, 4 membres du département de veille sanitaire, 1 membre du CLIN ; les

autres membres sont des médecins référents prescripteurs dans les services les plus consommateurs d'antibiotiques (ex : Réanimation, Maladie Infectieuse). La Commission se réunit mensuellement et chaque réunion fait l'objet d'un compte-rendu systématiquement remis à la Commission médicale d'établissement.

De multiples actions sont mises en œuvre par la Commission pour promouvoir le bon usage des antibiotiques.

### **2.1.1. Contrôle de la consommation et de la résistance aux antibiotiques**

- **Consommation des antibiotiques**

La consommation des antibiotiques est suivie régulièrement par les pharmaciens et ceci pour les différents services du CHU. En effet, le système informatisé « Osiris » permet d'obtenir les quantités d'antibiotiques délivrées par chaque préparateur et pour chaque service. Les données sont ensuite traitées par le système de gestion économique et financière de l'hôpital de Grenoble « CPage ».

Le suivi en valeur de la consommation des antibiotiques n'est plus utilisé, cet indicateur étant inadapté pour une évaluation pharmacoépidémiologique.

L'indicateur utilisé actuellement est la durée d'exposition calculée (DEC), il correspond à la journée de traitement antibiotique (Chapitre I<sup>er</sup>, § 4). Celui-ci a été démontré comme révélateur du risque d'implantation ou de diffusion de la résistance bactérienne à un antibiotique [49]. Les variations de la DEC permettent de mettre en évidence 2 types de phénomène : soit la variation du nombre de patients traités par un antibiotique donné, soit la variation des posologies utilisées pour cet antibiotique. La DEC constitue donc un bon reflet des pratiques de prescription.

Actuellement, les Béta-lactamines et les Fluoroquinolones représentent la majorité de la consommation d'antibiotiques du CHU (Tableau VI).

<i>Antibiotique</i>	<i>DEC en 2002 (en jours)</i>
Amoxicilline + acide clavulanique	124 687
Amoxicilline	39 417
Ofloxacin	27562
Ciprofloxacine	16478
Ceftriaxone	11771

Tableau VI : Palmarès des 5 antibiotiques les plus consommés au cours de l'année 2002.

Le suivi de l'évolution de la consommation entre l'année 2002 et 2003 a révélé un changement dans les habitudes des prescripteurs pour certains antibiotiques. Ainsi par exemple l'utilisation de l'association Pipéracilline + Tazobactam a été privilégiée à celle de l'association Ticarcilline + acide clavulanique dans les infections digestives. La prescription de cette association doit être réservée aux formes graves ou nosocomiales des péritonites et il serait donc intéressant de contrôler que son utilisation n'est pas excessive dans certaines situations. D'autre part, la DEC de la Ciprofloxacine a augmenté durant l'année 2003 (+17.6%), ceci étant probablement lié à la prescription de dose plus élevée afin de réduire la pression de sélection induite par cet antibiotique.

L'analyse des consommations d'antibiotique s'avère donc être un outil indispensable pour évaluer les pratiques des prescripteurs et ainsi mettre en place d'éventuelles mesures correctives. Cependant, ces données n'ont de valeur que si elles sont croisées avec celles des résistances bactériennes.

- Résistance aux antibiotiques

Les données de résistances aux antibiotiques sont obtenues à partir des différents antibiogrammes réalisés par le laboratoire de microbiologie sur l'ensemble des souches bactériennes isolées et potentiellement pathogènes. La surveillance est particulièrement ciblée sur certaines espèces bactériennes :

- Cocci Gram + : SARM, SAMS, *S.pneumoniae*

- Bacille Gram - : *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa*.

Pour chaque bactérie, le pourcentage de résistance annuel est calculé à l'aide du système de gestion informatisé du laboratoire.

L'évolution de certaines résistances semble préoccupante et implique la mise en place rapide d'un contrôle de l'utilisation de certains antibiotiques.

Par exemple, le pourcentage de résistance des *S.pneumoniae* à la Pénicilline et à l'Erythromycine n'a cessé d'augmenter de 1990 à 2000, date à laquelle il s'est stabilisé. En 2002, il était respectivement de 42% et de 49% pour la Pénicilline et l'Erythromycine.

De la même manière, on observe une augmentation de la résistance de *E.coli* aux Fluoroquinolones. L'utilisation sûrement excessive de ces molécules entraîne la sélection de mutants résistants au sein des flores commensales.

A ce jour, l'organisation actuelle ne permet qu'une confrontation annuelle des pourcentages de résistance et de la consommation des antibiotiques. Pour l'instant, aucun lien de causalité consommation-résistance n'a pu être clairement établi. Une surveillance plus rapprochée serait préférable pour mesurer l'impact de la consommation sur la résistance. Ainsi, un croisement mensuel des données de résistance et de consommation est prévu pour les années à venir.

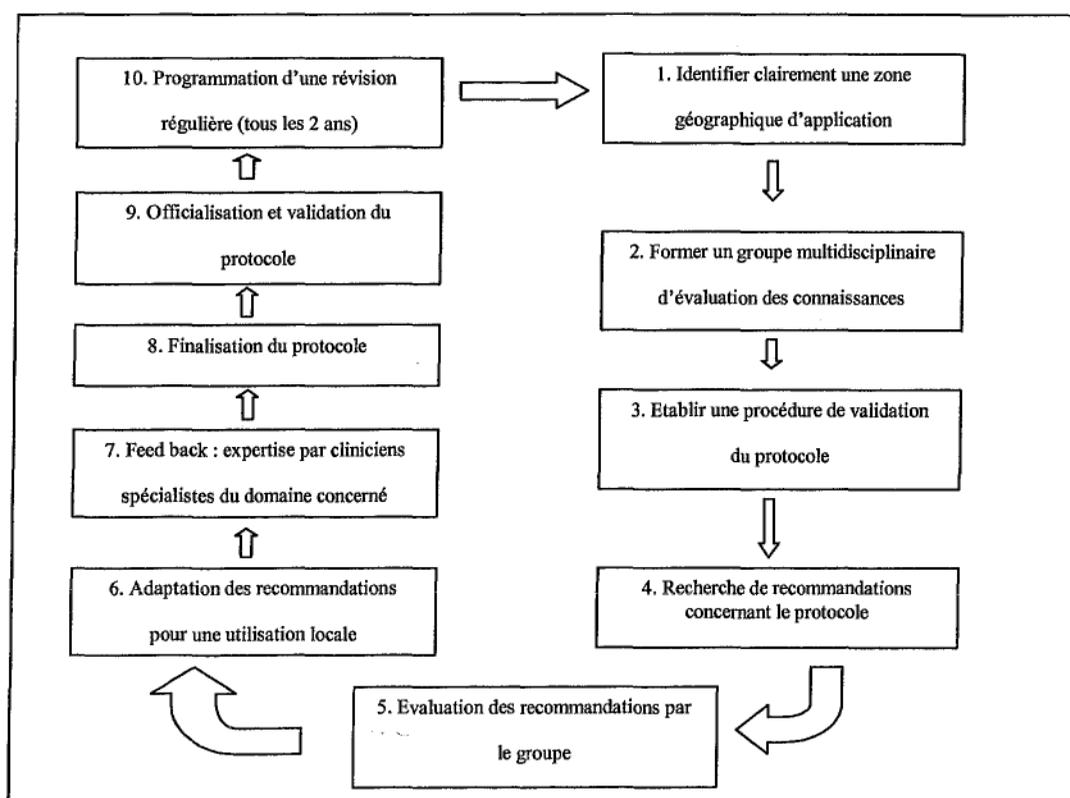
### **2.1.2. Choix des antibiotiques disponibles au livret**

La Commission des anti-infectieux détermine la liste des antibiotiques disponibles au livret thérapeutique. Cette liste est modifiée fréquemment soit par l'exclusion de molécules jugées inefficaces voire dangereuses d'un point de vue clinique ou écologique, soit par l'inclusion de nouveaux produits. Le référencement d'un nouvel antibiotique fait l'objet d'une étude approfondie et doit être validée par un expert anti-infectieux. Divers critères sont pris en compte pour juger de l'utilité du référencement, notamment l'amélioration du service médical rendu, le coût et le positionnement en clinique.

D'autre part, la Commission décide du positionnement des antibiotiques en terme de prescription : les antibiotiques sont classés « courant », « contrôlés » ou « réservés ». Ces derniers doivent être prescrits sur une ordonnance nominative que nous décrirons par la suite.

### 2.1.3. Mise en place de protocoles d'antibiothérapie

Afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques et donc la pertinence des prescriptions, des protocoles d'antibiothérapie sont validés puis diffusés par la Commission. Ces protocoles sont rédigés par des référents anti-infectieux selon une procédure clairement définie (Figure 3). Ils sont établis à partir de la littérature et des diverses recommandations nationales et internationales (ex : E.Pilly, Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital, Conférence de Consensus de la SPLIF, recommandations de l'American Society) puis adaptés à l'écologie locale. Après validation, les référentiels sont diffusés sur le site Intranet du CHU afin d'être mis à disposition des prescripteurs.



*Figure 3 : Procédure de rédaction et de diffusion d'un protocole d'antibiothérapie.*

Les référentiels actuellement validés concernent soit la prise en charge d'une situation pathologique, soit des procédures préventives ou des recommandations à propos d'une classe d'antibiotique (Figure 4). Des protocoles d'antibiothérapie pour les infections ostéo-articulaires, la méningite et la prophylaxie des splénectomies sont en cours de réalisation.

<p>Pneumopathie communautaire et nosocomiale                  Infections urinaires communautaires et nosocomiales                  Diarrhée aiguë infectieuse                  Fièvre chez le patient neutropénique                  Infection sévère à <i>Staphylococcus aureus</i>                  Infection à <i>Clostridium difficile</i>                  Infection du site opératoire                  Décolonisation d'un patient porteur de SARM                  Antibio prophylaxie chirurgicale                  Les Aminocyclitolides</p>
--

Figure 4 : Référentiels d'antibiothérapie consultables sur le site Intranet du CHU.

#### 2.1.4. Formation des prescripteurs

La Commission a récemment mis en place des séances de formation afin de sensibiliser chaque prescripteur au bon usage des antibiotiques. Ces séances, d'une durée de 2 heures ont lieu 3 fois par an et sont animées par 3 référents anti-infectieux. Elles abordent des thèmes d'actualité (ex : utilisation des Fluoroquinolones à l'hôpital) et permettent une réactualisation continue des connaissances.

En outre, chaque référent anti-infectieux est responsable de la formation des médecins dans le service où il exerce. En effet, il transmet systématiquement les décisions prises par la Commission et contrôle leur application.

La Commission des anti-infectieux participe donc activement à la rationalisation de l'utilisation des antibiotiques. Un usage approprié des antibiotiques implique aussi la mise en

place de procédures de prescriptions précises et d'une dispensation contrôlée des antibiotiques.

## **2.2. Prescription et dispensation des antibiotiques**

### **2.2.1. Modalités de prescription**

Actuellement, de plus en plus de services disposent d'un système de prescription informatisé « Opium ». L'informatisation présente un double avantage. Elle permet d'une part la commande automatique des médicaments à la pharmacie, d'autre part elle facilite la prescription du médecin en lui donnant accès à diverses sources de données. En effet, le logiciel de prescription est relié à la base de donnée « Thériaque » qui fournit des informations sur l'ensemble des médicaments disponibles au livret (ex : indications, effets indésirables, posologies). En outre, le prescripteur a accès aux différents référentiels anti-infectieux disponibles sur le réseau Intranet ainsi qu' aux résultats bactériologiques du patient. L'infrastructure informatique actuelle ne permet pas l'informatisation du dossier patient et rend donc difficile l'utilisation d'un système expert d'aide à la prescription. L'impact positif d'un tel système a déjà été démontré [23][100]. Cependant, les infectiologues du CHU estiment que l'informatique ne peut égaler les compétences d'un expert, notamment dans la capacité d'adaptation à des cas originaux. Par contre, l'intégration d'un nouveau logiciel de référentiels sur le site Intranet est en cours de discussion.

Afin d'assurer la conformité des prescriptions parvenant à la pharmacie, celles-ci sont validées systématiquement par un interne en pharmacie dans chaque service clinique.

L'informatisation est donc indispensable pour optimiser la qualité de la prescription et c'est dans cette optique que le CHU tente de généraliser cette pratique à l'ensemble des services.

Pour les services encore non informatisés, les commandes groupées d'antibiotiques ne

permettaient pas un contrôle individuel des prescriptions d'où l'intérêt de la mise en place d'une ordonnance nominative.

### **2.2.2. L'ordonnance nominative**

Depuis quelques années, une politique de dispensation restrictive des antibiotiques existe au CHU de Grenoble. Divers modèles d'ordonnance nominative ont été successivement utilisés afin de rationaliser les prescriptions d'antibiotiques. Cependant, leur manque d'utilisation par les prescripteurs a conduit à leur abandon progressif.

Suite aux décisions de la Commission des anti-infectieux, une nouvelle ordonnance nominative a mise en place au cours du mois d'Avril 2003 (Annexe 1).

- **Antibiotiques concernés par l'ordonnance nominative**

L'ordonnance nominative concerne 26 antibiotiques qui ont été classés en « contrôlés » ou en « réservés ». Les antibiotiques contrôlés peuvent être prescrits par un médecin senior ou un interne du service tandis que les antibiotiques réservés doivent impérativement être prescrits par un référent anti-infectieux ou par un médecin de la consultation mobile d'infectiologie. La liste des référents anti-infectieux a été mise à disposition de l'ensemble des prescripteurs.

Le classement d'un antibiotique en « réservé » ou « contrôlé » a été réalisé en fonction de différents critères :

- 1- Coût écologique et pression de sélection
- 2- Indications complexes pouvant justifier un avis spécialisé
- 3- Importance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses
- 4- Coût élevé

Ainsi, par exemple, les Glycopeptides (Teicoplanine, Vancomycine) ou la Fosfomycine qui sont utilisés pour traiter des infections sévères (ex : SARM) ont été classés dans les réservés car leur prescription nécessite l'avis d'un expert infectiologue.

- Modalités d'utilisation de l'ordonnance nominative

Les services non informatisés doivent utiliser systématiquement l'ordonnance nominative pour les antibiotiques contrôlés et réservés. Pour les autres services où la prescription est informatisée et donc nominative, le support papier n'est pas nécessaire. Cependant, il demeure indispensable pour les antibiotiques réservés pour lesquelles la prescription informatique ne permet pas de savoir si elle a été réellement effectuée par un référent anti-infectieux.

Pour permettre de débiter des traitements d'antibiotiques réservés en l'absence de référents, des dotations de ces médicaments sont réalisées dans les services d'urgence et de réanimation. Les prescriptions initiées dans de telles circonstances doivent être validées a posteriori par le référent.

L'ordonnance ne doit pas être utilisée en cas d'antibioprophylaxie.

Une réévaluation du traitement étant préconisée entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour, la durée maximale de traitement autorisée par l'ordonnance est de 5 jours.

- Renseignements fournis par l'ordonnance nominative

L'ordonnance nominative contient 3 types d'informations (Tableau VII) :

- des informations destinées à guider le prescripteur dans le choix de l'antibiotique
- des renseignements qui seront utiles pour l'analyse ultérieure par le pharmacien et la délivrance des médicaments. Par exemple, le poids du patient permet d'évaluer la conformité de la posologie
- la quantité délivrée par la pharmacie qui peut s'avérer utile pour le pharmacien pour évaluer la consommation d'antibiotique et l'adéquation de la dose délivrée avec la durée de traitement.

<b>Informations permettant l'analyse et la délivrance</b>	Renseignements administratifs : Service Code UF Fax
	Données patient : étiquette poids taille (pour les enfants)
	Nature de la prescription : 1 <sup>ère</sup> prescription/renouvellement/changement d'antibiotique/antibioprophylaxie conformité à un référentiel local empirique/documentée Molécules prescrites/forme/posologie/durée
	Données prescripteur : Nom et prénom Fonction Signature
<b>Informations destinées au prescripteur</b>	Durée maximale de prescription autorisée
	Coût moyen journalier des traitements en euros
	Molécules non recommandées en traitement empirique pour les infections communautaires
<b>Cadre rempli à la pharmacie</b>	Quantité délivrée

Tableau VII : Informations fournies par l'ordonnance nominative.

### 2.2.3. Dispensation des antibiotiques

Les ordonnances nominatives émanant des différents services sont directement transmises aux préparateurs chargés de la dispensation. En cas d'anomalie constatée, les prescriptions sont soumises aux pharmaciens qui contactent le service concerné en cas de besoin. Malheureusement, la charge de travail des préparateurs ne leur permet pas une analyse précise des ordonnances et certaines prescriptions non conformes sont tout de même délivrées. Une validation systématique des ordonnances serait donc nécessaire, cet aspect sera discuté dans le troisième chapitre.

Les moyens mis en œuvre dans le cadre de l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques sont donc multiples. Leur efficacité dépend de la coopération de chaque acteur de santé (ex : médecins, pharmaciens). Le refus du changement, la passivité sont souvent un frein au processus d'amélioration. Il est donc nécessaire d'évaluer continuellement les pratiques,

d'une part pour détecter les défaillances et d'autre part pour mesurer le degré d'application ainsi que l'impact des nouvelles recommandations.

### **2.3. Evaluation des pratiques d'antibiothérapie**

Les pratiques d'antibiothérapie ont déjà fait l'objet de plusieurs audits au CHU de Grenoble.

#### **2.3.1. Mesure de l'impact d'une ordonnance nominative sur les consommations d'antibiotiques**

Une étude a été menée afin de mesurer l'impact d'une ordonnance nominative concernant les 21 antibiotiques les plus coûteux sur la consommation d'antibiotique [41]. Les dépenses en antibiotiques ont été suivies durant 4 ans (1995-1999) et exprimées en Francs/100 jours d'hospitalisation. Celle-ci a démontrée que la mise en place d'une dispensation restrictive n'avait pas diminuée les dépenses globales en antibiotique mais qu'elle avait minorée la consommation dans certains services (ex : unité de soins intensifs).

Cette étude a donc confirmé l'utilité d'une dispensation contrôlée pour diminuer la consommation d'antibiotique. La politique actuelle allant plus vers une diminution du risque de résistance que celle des coûts, il serait intéressant d'évaluer l'effet d'une telle dispensation sur l'évolution des résistances bactériennes. A ce titre, un nouvel indicateur de consommation a été choisi pour mesurer l'évolution de l'utilisation des antibiotiques (§ 2.1.1).

#### **2.3.2. Evaluation de la prise en charge des pneumopathies communautaires**

Afin d'évaluer la conformité de la prise en charge des pneumopathies communautaires avec les référentiels de l'ANAES, 210 dossiers ont été analysés de manière rétrospective [40]. Ils concernaient tous les patients chez lesquels un diagnostic de pneumopathie avait été posé. Différents aspects ont été étudiés dont la conformité de l'antibiothérapie empirique. Sur les 101 dossiers évalués, seuls 31 patients avaient reçu une antibiothérapie empirique appropriée.

Les résultats de cette étude ont donc conduit à l'élaboration et la diffusion d'un référentiel de prescription concernant la prise en charge des pneumopathies communautaires.

### **2.3.3. Evaluation de l'antibioprophylaxie chirurgicale**

Une étude rétrospective a été réalisée afin d'évaluer la conformité globale aux recommandations nationales des pratiques d'antibioprophylaxie pour la chirurgie de la prothèse totale de hanche [88]. L'analyse a porté sur 386 cas de chirurgie de prothèse totale de hanche sélectionnés dans les 2 services d'orthopédie du CHU de Grenoble. La conformité globale des antibioprophylaxies réalisées était seulement de 53%. De tels résultats ont démontrés encore une fois la nécessité de sensibiliser les prescripteurs aux recommandations nationales. Ainsi, les résultats de l'audit ont été restitués par des leaders d'opinion et des recommandations locales concernant l'antibioprophylaxie diffusées dans l'ensemble des services.

Les bases d'un meilleur contrôle de l'antibiothérapie sont donc posées au CHU de Grenoble. La majorité des actions proposées par l'ANDEM pour éviter l'émergence des résistances ont été développées. Les difficultés rencontrées aujourd'hui sont les problèmes de collaboration entre les acteurs, le manque de motivation et le manque de respect des règles définies. L'évaluation des systèmes instaurés doit donc être poursuivie afin de mesurer l'adhésion aux nouvelles pratiques et l'impact de celles-ci sur l'optimisation de l'usage des antibiotiques.

Les travaux que nous avons effectués s'inscrivent dans cette démarche d'évaluation. Dans un premier temps, nous avons décidé de contrôler la bonne utilisation de l'ordonnance nominative récemment implantée. Puis nous avons choisi d'étudier la conformité des prescriptions faisant l'objet d'une dispensation restrictive en choisissant une classe d'antibiotique : les Fluoroquinolones.

### **III<sup>EME</sup> CHAPITRE**

## **EVALUATION DE L'UTILISATION DES ORDONNANCES A PRESCRIPTION NOMINATIVE AU CHU DE GRENOBLE**

Face à l'échec des diverses tentatives de prescription nominative et suite aux récentes recommandations officielles, la Commission des anti-infectieux a mis en place une nouvelle ordonnance nominative au cours du mois d'avril 2003 après une information globale auprès du personnel hospitalier (voir II<sup>ème</sup> chapitre, § 2.2.2). L'utilisation de cette ordonnance est obligatoire pour les antibiotiques concernés et implique de nouvelles procédures de prescription. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce chapitre, dont le but est de contrôler la bonne utilisation des ordonnances récemment implantées.

Nous y décrivons successivement les objectifs de l'étude, son protocole, les résultats obtenus et les commentaires qu'ils inspirent. Nous exposerons ensuite diverses propositions d'optimisation du système actuel. Enfin, nous préciserons les retombées directes de nos travaux et les perspectives qu'ils offrent.

## 1. Contexte

L'utilisation d'une dispensation nominative s'avère aujourd'hui indispensable pour le contrôle de la prescription d'antibiotiques, ce qui en fait l'une des principales exigences des récentes recommandations officielles françaises (voir I<sup>er</sup> chapitre, § 2).

Les ordonnances nominatives d'antibiotiques sont utilisées depuis plus de 20 ans aux Etats-Unis. Durbin et al. ont été les premiers à introduire ce nouveau système de prescription [19]. L'expérience a été reproduite par la suite dans de nombreux hôpitaux américains [79][46]. En 1992, la faisabilité d'une ordonnance nominative a été démontrée dans un centre hospitalier Hollandais [10]. Dans les autres pays Européens, de telles expériences sont encore peu décrites. En France, une étude réalisée sur 207 établissements de santé en 1999 a révélé que 65% d'entre eux avaient recours à une ordonnance nominative (voir I<sup>er</sup> chapitre, § 2.2).

Les ordonnances nominatives ainsi que leurs modalités d'utilisations peuvent prendre diverses formes selon les établissements. Elles concernent un ensemble d'antibiotiques dont l'usage est restreint. En général, il existe une fiche unique pour tous les antibiotiques concernés mais certains établissements utilisent une fiche par antibiotique [68]. Quelques hôpitaux exigent que les prescriptions d'antibiotiques à dispensation contrôlée soient réalisées par un senior anti-infectieux [69] ou qu'elles soient validées par ceux-ci via un appel téléphonique [79]. Un arrêt automatique de délivrance par la pharmacie est souvent instauré afin de promouvoir la réévaluation du traitement au-delà de 48 ou 72 h [46][36]. En outre, ces ordonnances sont le plus souvent validées par un pharmacien [77] [69] ou un interne [12] avant toute délivrance par la pharmacie [68].

Les informations retenues sur ces ordonnances sont communément les suivantes :

- nom du service et unité
- données administratives concernant le patient
- type d'antibiothérapie (empirique, prophylactique, documentée) et indication

- type de prescription (initiation de traitement, renouvellement)
- antibiotique prescrit, posologie, voie d'administration, durée de traitement
- nom et signature du prescripteur.

Certaines ordonnances apportent davantage de renseignements concernant le terrain du patient : insuffisance rénale, hépatique, neutropénie, allergies, poids, etc. [46][10]. Dans certains cas, le prescripteur doit spécifier le site de l'infection, le germe identifié ou suspecté [10][36].

Le caractère éducatif de ces ordonnances a été développé dans certains établissements. Les ordonnances peuvent par exemple mentionner la dose et la voie d'administration préconisées pour un antibiotique donné [10][46] ou le prix des antibiotiques [77]. Certaines précisent les indications principales de chaque antibiotique [46] et celles pour lesquelles leur utilisation est déconseillée [77].

De nombreuses études se sont attachées à évaluer l'impact de l'instauration d'une ordonnance nominative sur la consommation d'antibiotiques et donc sur les coûts [15][27][28][36][68][69][77]. Plus rarement, l'influence d'une dispensation restrictive sur les résistances bactériennes a été mesurée, aucun impact notable n'ayant pu être mis en évidence [69] [68] [15].

Dans beaucoup d'établissements, l'instauration de l'ordonnance nominative a été suivie d'un audit évaluant son effet sur la qualité des prescriptions [3][77][69][46]. Même si les résultats diffèrent selon les études, une amélioration de la conformité des prescriptions est généralement constatée [3][69][46].

Les effets bénéfiques d'une ordonnance nominative ne peuvent être attendus que si celle-ci est acceptée et de ce fait correctement utilisée par les prescripteurs. Par conséquent, certains hôpitaux ont contrôlé le bon usage de ces ordonnances par les médecins [10][28][79][46][12][36].

## **2. Objectifs de l'étude**

L'objectif de notre étude est de reproduire cette démarche en s'assurant de la bonne implémentation de la nouvelle ordonnance nominative. Il convient pour cela de contrôler si les diverses recommandations fournies ont été bien comprises et si celles-ci sont systématiquement appliquées. Par conséquent, nous étudierons les aspects suivants :

- la qualité de remplissage des ordonnances
- la fonction du prescripteur lorsqu'il s'agit d'un antibiotique réservé
- l'exhaustivité, c'est-à-dire l'utilisation systématique d'une ordonnance nominative par les services non informatisés (pour les antibiotiques contrôlés et réservés).

D'autre part, notre étude permettra de vérifier si le modèle d'ordonnance est adapté à la prescription et si des améliorations peuvent être apportées pour en faciliter l'utilisation.

## **3. Matériel et méthode**

### **3.1. Sélection des ordonnances**

La première étape a consisté au recueil de la totalité des ordonnances nominatives d'antibiotiques (N = 593) émises du 1<sup>er</sup> au 30 juin 2003 par l'ensemble des services du CHU. Les ordonnances ont été récupérées au niveau des 2 pharmacies de l'hôpital. Après un tri sélectif, seules 534 ordonnances ont été conservées pour l'étude, les autres ayant été exclues pour des raisons diverses : doubles (N= 14), antibiotique non listé (N = 12), identité du patient absente (N = 6), ordonnances datées de mai 2003 (N = 27). Les ordonnances ont été classées par ordre alphabétique afin de pouvoir repérer la présence de plusieurs ordonnances pour un même patient. Un numéro a été attribué à chaque patient ainsi qu'à chaque ordonnance.

### **3.2. Mise en place d'une grille de validation**

Parallèlement, nous avons mis en place une grille de validation des ordonnances (Annexe 2). Celle-ci a ensuite été informatisée sur le logiciel Excel 97 par un informaticien de l'Unité de Qualitique et d'Evaluation médicale du CHU. Cette grille permet de recueillir différents types d'informations :

- Elle permet tout d'abord d'évaluer si les différents éléments à renseigner sur la fiche de prescription le sont ou non ( mention « R » ou « NR »)
- D'autre part, elle fournit des renseignements utiles pour l'analyse ultérieure (ex : nom du service, code de l'UF, antibiotique prescrit, quantité délivrée par la pharmacie, nom du prescripteur (ces éléments sont indiqués en toutes lettres sur la grille de validation)).

La mention du nom du prescripteur permet par exemple de vérifier si la prescription a été réalisée ou non par un référent anti-infectieux.

La grille de validation a été préalablement testée sur 10 prescriptions avant la saisie définitive des données.

### **3.3. Saisie et traitement des données**

Au cours du mois de juillet 2003, nous avons saisi rétrospectivement les 534 ordonnances collectées sur la grille de validation informatisée.

Les données ont ensuite été traitées par l'Unité de Qualitique et d'Evaluation médicale. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel Stata View 6.0. Les résultats ont été ventilés par groupe d'antibiotique et par service.

- Détermination de l'indice de conformité

Un indice de conformité a été déterminé pour chaque ordonnance. Le nombre de champs non renseignés (0 à 14, 0 à 15 pour la pédiatrie) a été comptabilisé pour chaque ordonnance. Les résultats ont été ramenés sur une échelle de 0 à 10 (0 lorsque aucun champ n'est renseigné, 10

lorsque tous les champs sont renseignés). Un indice médian de conformité a été calculé pour les différents services, de même qu'un indice global (tous services confondus).

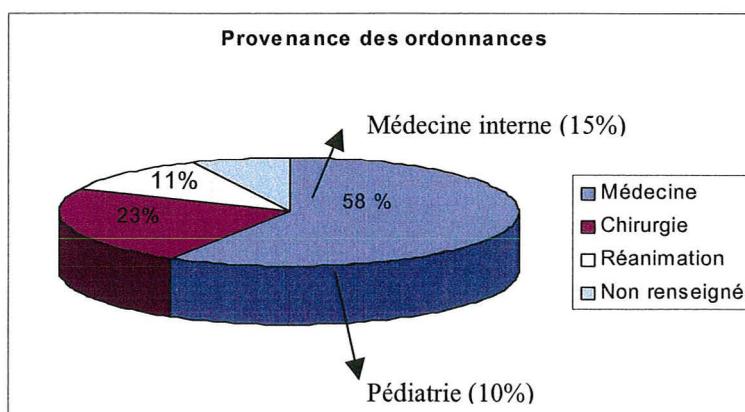
- Détermination de l'exhaustivité

L'étude d'exhaustivité a été réalisée pour 49 antibiotiques et 26 services non informatisés. Les services informatisés ainsi que 3 services non informatisés (réanimation déchocage, anesthésie, médecine néonatale) ont été exclus de l'étude car ceux-ci bénéficient d'autres systèmes de prescription pour les antibiotiques à dispensation restreinte. A partir des ordonnances nominatives (cadre indiquant la quantité délivrée par la pharmacie), les quantités délivrées en unité pour chaque antibiotique et pour chaque service ont été déterminées. Ces données ont été comparées manuellement à celles du logiciel de gestion de la pharmacie « CPage » qui permet de connaître pour une période donnée les quantités d'antibiotiques délivrées pour chaque service.

## 4. Résultats

Les 534 ordonnances étudiées correspondent à 705 prescriptions d'antibiotiques et à 308 patients. Il y a 1,3 prescription par ordonnance et 1,7 ordonnance par patient (Annexe 3).

### 4.1. Provenance des ordonnances



*Figure 5 : Répartition des ordonnances par service.*

Les ordonnances proviennent en majorité des services de médecine (58%), les 2 services les plus utilisateurs étant la médecine interne (15%) et la pédiatrie (10%). La chirurgie représente 23% des ordonnances avec 3 services majoritaires : l'orthopédie Nord (9%), l'orthopédie Sud (4%) et la chirurgie cardiaque et générale (4%). Pour 40 ordonnances (soit 7%), le nom du service n'est pas renseigné ( Annexe 3, Tableau V).

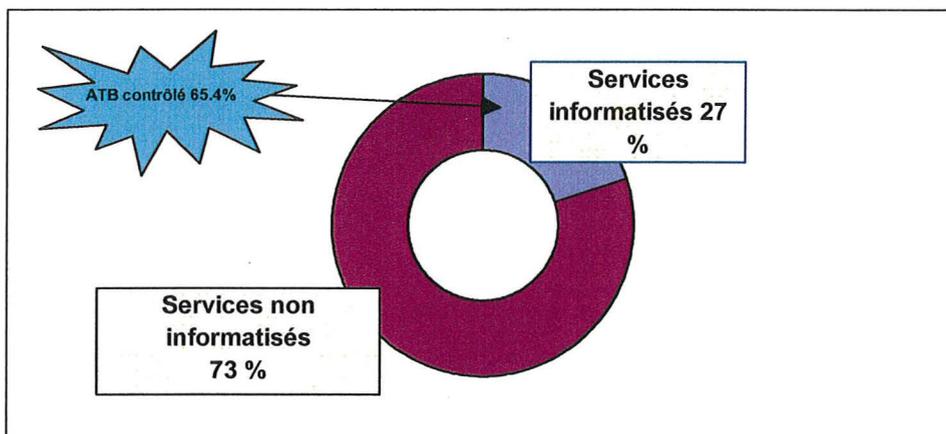


Figure 6 : Répartition des ordonnances en fonction du type de service (informatisé ou non).

27% des ordonnances proviennent de services informatisés. On peut noter que la majorité d'entre elles concernent des antibiotiques contrôlés.

## 4.2. Nature des prescriptions

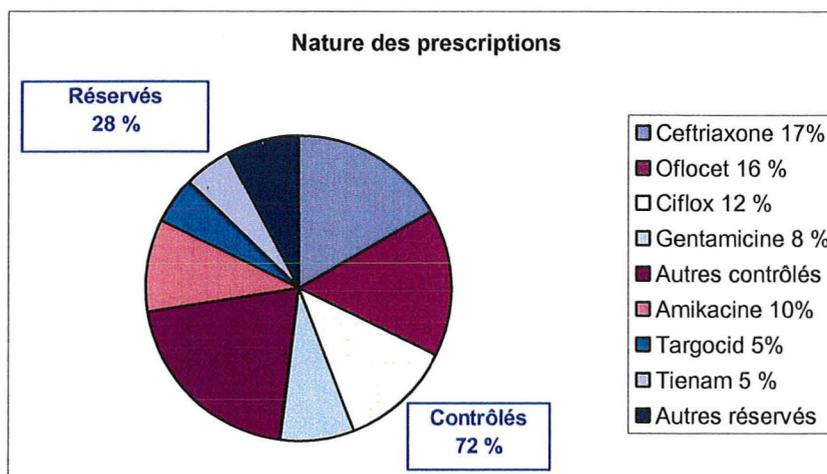
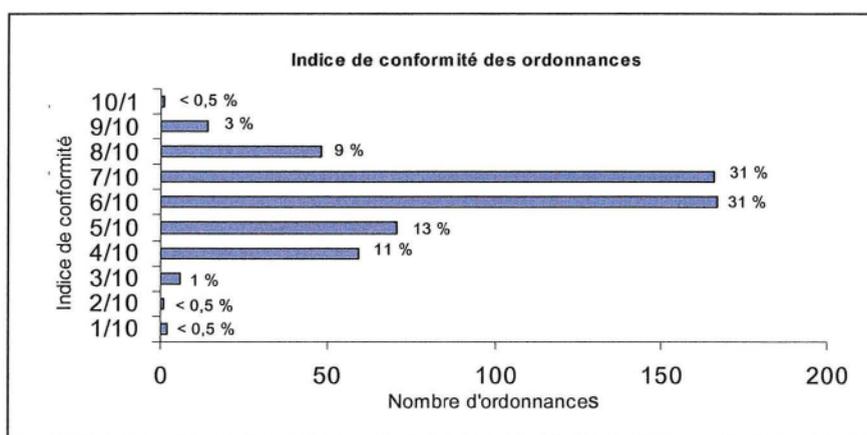


Figure 7 : Répartition des prescriptions par antibiotique.

72% des prescriptions concernent des antibiotiques contrôlés : les 3 antibiotiques les plus prescrits étant : Ceftriaxone (17%), Oflocet (16%) et Ciflox (12%). Les autres prescriptions concernent des antibiotiques réservés, les antibiotiques les plus fréquents étant : Amikacine (10%), Targocid (5%) et Tienam (5%).

### 4.3. Conformité globale des ordonnances



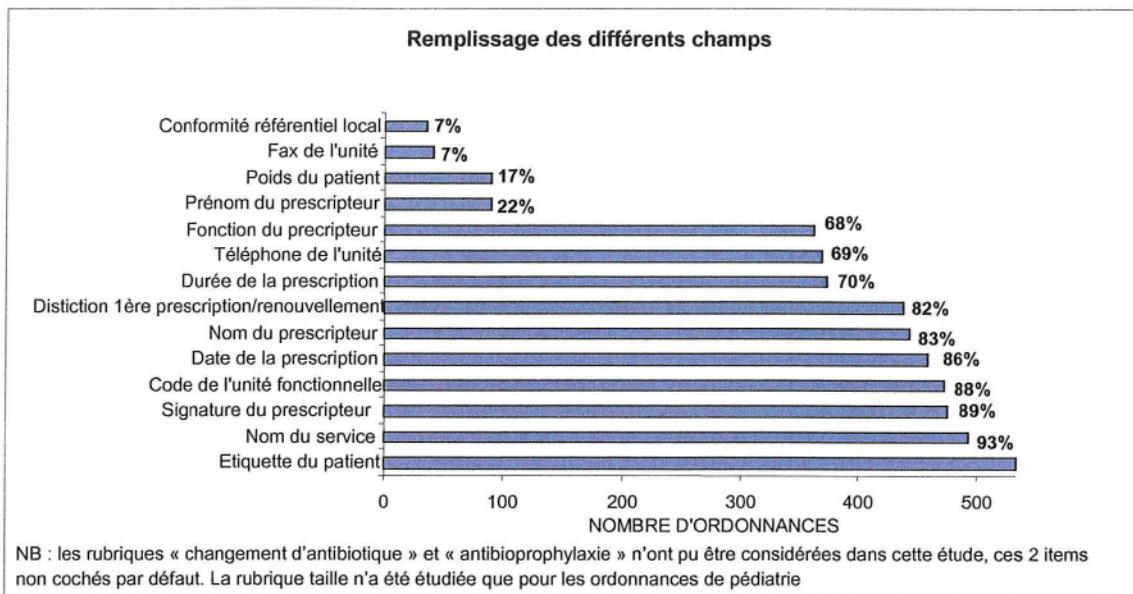
*Figure 8 : Indice de conformité des ordonnances.*

La répartition des indices suit une loi gaussienne centrée sur un indice moyen de 6 ou 7. 13% des ordonnances présentent un indice de conformité inférieur à 5/10 et 12% d'entre elles ont un indice supérieur ou égal à 8/10.

L'indice médian global (tous services confondus) vaut 6/10, ce qui signifie que 50% des ordonnances ont un indice  $>6$  et 50% un indice  $<6$  (Annexe 3, Tableau VII). Le détail par service montre que pour la majorité d'entre eux, l'indice de conformité médian est de 6 ou 7 (Annexe 3, Tableau VIII). Certains se démarquent par des indices de conformité médians plus faibles (Pneumologie : 3, Ophtalmologie, Obstétrique-gynécologie, Chirurgie générale et thoracique : 5) ou plus élevés (Néphrologie, Chirurgie pédiatrique : 8, Médecine néonatale et réanimation : 9).

Il n'existe pas de relation significative entre le caractère réservé ou contrôlé des antibiotiques et l'indice de conformité des ordonnances.

#### 4.4. Conformité des ordonnances pour les différents champs.

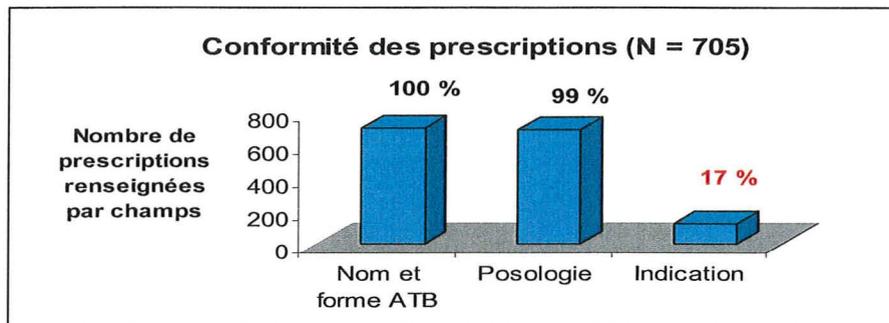


*Figure 9 : Nombre d'ordonnances correctement renseignées par champ.*

Sur 14 champs (hors pédiatrie), 10 sont renseignés dans plus de 50% des cas. Le nom du prescripteur est indiqué sur 83% des ordonnances mais n'est malheureusement pas toujours très lisible. Les ordonnances sont signées dans 89% des cas et le nom du service est pratiquement toujours mentionné (93% des ordonnances).

En revanche, 5 champs sont renseignés dans moins de 50% des cas (prénom du prescripteur, poids du patient, taille, fax de l'unité, conformité à un référentiel local). Le poids du patient et sa taille ne figurent respectivement que sur 17% et 9% des ordonnances. La conformité ou non à un référentiel local n'est précisée que sur 7% des ordonnances.

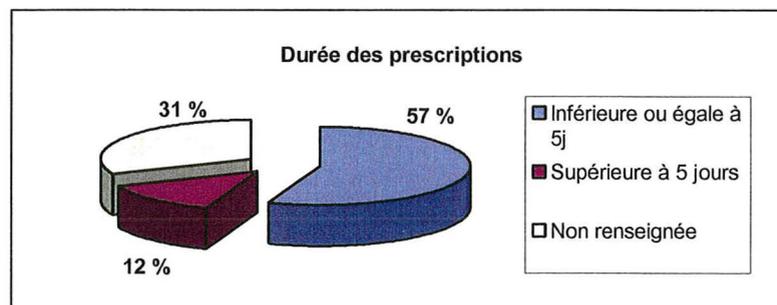
#### 4.5. Conformité des prescriptions



*Figure 10 : Nombre de prescriptions correctement renseignées par champ.*

Toutes les prescriptions indiquent le nom et la forme de l'antibiotique. La posologie est précisée dans 99% des cas. Cependant, l'indication du traitement est manquante sur 83% des ordonnances.

Le cadre réservé à la pharmacie indiquant la quantité délivrée est rempli pour 587 des 705 antibiotiques prescrits (83%) (Annexe 3).



*Figure 11 Durée des prescriptions par ordonnance.*

La durée des prescriptions est manquante pour 31% des ordonnances. Elle est conforme soit inférieure ou égale à 5 jours pour 57% des prescriptions. 47% des prescriptions ont une durée de 5 jours (Annexe 3, Tableau IV). La durée des prescriptions n'est pas conforme dans 12% des cas.

La durée médiane de traitement par patient a été calculée en additionnant les durées de prescription de chaque ordonnance du mois de juin 2003. Elle est de 8,5 jours par patient.

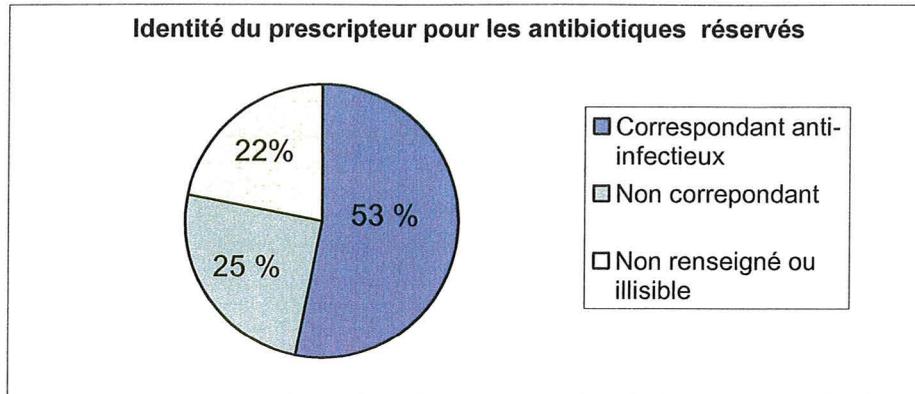


Figure 12 : Identité du prescripteur pour les ordonnances d'antibiotiques réservés.

Seules 53% des prescriptions d'antibiotiques réservés sont effectuées par un correspondant anti-infectieux. Dans 22% des cas, l'identité du prescripteur ne peut être connue puisqu'elle est non précisée ou illisible.

#### 4.6. Exhaustivité

##### 4.6.1. Résultats en terme de prévalence (Annexe 4)

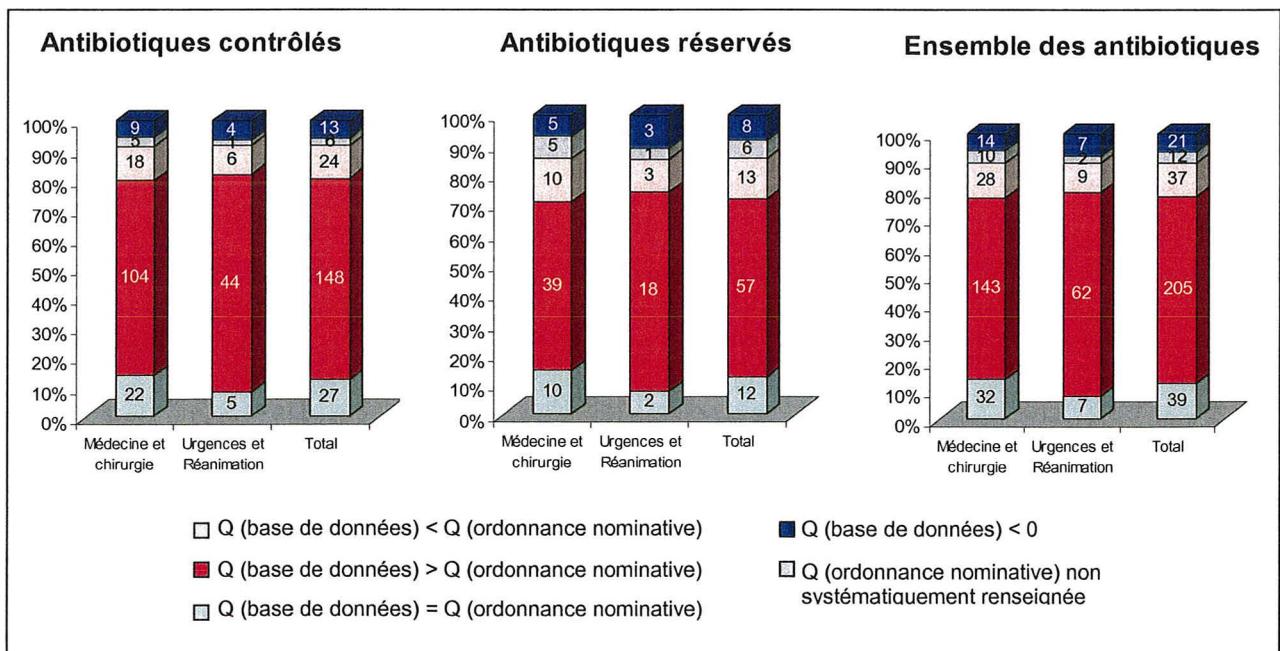


Figure 13 : Répartition des antibiotiques délivrés selon 5 cas : 1 cas favorable (vert), 2 cas défavorables (orange et rouge) et 2 cas indéterminés (bleu et gris).

Sur les 1274 cas envisageables (49 antibiotiques x 26 services), 314 ont pu être étudiés (dès lors qu'un antibiotique était distribué dans un service).

Concernant l'ensemble des antibiotiques contrôlés/réservés, les quantités délivrées par la pharmacie inscrites sur les ordonnances correspondent à celles de la base de gestion de la pharmacie dans 12% des cas. Dans 65% des cas, les quantités rapportées par les ordonnances se révèlent inférieures à celles rapportées par la base de gestion ce qui signifie que les ordonnances nominatives n'ont pas été systématiquement utilisées. Pour 23% des cas, l'interprétation n'est pas possible : quantités non renseignées sur les ordonnances, présence de retours ou d'erreurs dans la base de gestion.

Le pourcentage de cas pour lesquels les quantités concordent diffère peu selon le caractère contrôlé ou réservé des antibiotiques (respectivement 12 et 13%). En revanche, celui-ci varie considérablement selon le service prescripteur : 14% pour les services de médecine et de chirurgie, 8% pour les services d'urgences et de réanimation (pour l'ensemble des 49 antibiotiques).

#### 4.6.2. Résultats en terme de quantité (Annexe 5)

	<i>Médecine et chirurgie</i>	<i>Urgences et réanimation</i>	<i>Total</i>
<i>Antibiotiques contrôlés</i>	44%	31%	41%
<i>Antibiotiques réservés</i>	57%	44%	54%
<i>Ensemble</i>	46%	34%	44%

NB : Les pourcentages sont obtenus en divisant les quantités d'antibiotiques délivrées selon la base de gestion par celles inscrites sur les ordonnances nominatives. Les cas où les quantités de la base de gestion étaient négatives ont été exclus de l'étude.

Tableau VIII : Comparaison des quantités délivrées selon les ordonnances nominatives à celles délivrées selon la base de gestion par antibiotiques et par regroupement de service.

Il s'avère que pour moins d'un antibiotique sur 2, une ordonnance nominative a été utilisée (44%). En détaillant selon le caractère réservé/contrôlé, on s'aperçoit que le pourcentage

monte à 54% pour les ATB réservés, et chute à 41% pour les ATB contrôlés. La répartition selon les services fait apparaître à nouveau une utilisation plus importante de l'ordonnance nominative par la médecine et la chirurgie (46%, contre 34% pour les urgences et la réanimation).

## **5. Discussion**

L'étude a été réalisée un peu plus d'un mois après l'instauration de la nouvelle ordonnance nominative. Un temps de latence est toujours nécessaire avant l'adoption de nouvelles pratiques et il paraît donc trop tôt pour conclure quant à la qualité de l'utilisation de l'ordonnance nominative. Cependant, certains aspects sont importants à considérer car ils permettent de cibler les problèmes et d'y remédier rapidement.

### **5.1. Respect des modalités d'utilisation**

L'utilisation de l'ordonnance nominative étant obligatoire pour les services non informatisés, l'objectif de l'étude d'exhaustivité était de contrôler le respect de cette modalité. Cependant, les résultats de cette étude ne doivent être considérés qu'à titre semi-quantitatif (ordres de grandeur) du fait de plusieurs biais. En effet, plusieurs ordonnances n'ont pas été incluses dans l'étude car il n'y figurait pas le nom du service prescripteur (40). D'autre part, la quantité d'antibiotique délivrée par la pharmacie était manquante sur de nombreuses ordonnances et les quantités délivrées selon la base de gestion n'étaient pas toujours fiables : celles-ci incluaient parfois des retours d'antibiotiques qui n'étaient malheureusement pas distinguables des sorties. Il apparaît tout de même clairement que l'utilisation de l'ordonnance nominative est loin d'être systématique pour les antibiotiques concernés (pour moins d'un antibiotique sur 2) ce qui rend la traçabilité difficile. Cette tendance est particulièrement marquée dans les services d'urgences et de réanimation où les prescriptions d'antibiotiques sont nombreuses et fréquemment modifiées. Le recours à des ordonnances nominatives doit être généralisé au

sein de ces services qui bénéficient déjà du droit de transmettre ces ordonnances ultérieurement à la pharmacie.

En ce qui concerne les services informatisés, l'utilisation de l'ordonnance nominative se justifie uniquement pour les antibiotiques réservés. Or les résultats démontrent que plus de 50% des prescriptions nominatives émanant des services informatisés concernent des antibiotiques contrôlés. Le double support informatique/papier ne facilite pas la tâche des prescripteurs et l'unification du système de prescription s'avère donc indispensable. L'inclusion des antibiotiques réservés dans le système de prescription informatique doit donc être envisagée.

## **5.2. Respect des modalités de prescription**

Dans seulement 53% des cas, les antibiotiques réservés sont prescrits par des référents anti-infectieux. Pourtant, la prescription par un référent anti-infectieux est obligatoire pour ce type d'antibiotique. De plus, il semblerait que de nombreuses ordonnances soient pré-imprimées avec le nom et la signature du référent et donc qu'aucun contrôle ne soit effectué sur ces prescriptions. Un tel constat reflète peut-être un manque de collaboration de la part des prescripteurs, ou tout au moins un manque d'information sur l'importance et le caractère obligatoire de ces contrôles.

D'autre part, la durée maximale de prescription (5 jours), bien qu'inscrite sur l'ordonnance, n'est pas toujours respectée. En effet, 12% des prescriptions sont d'une durée supérieure ou égale à 6 jours. En outre, près de 50% des prescriptions ont une durée égale à 5 jours. La réévaluation du traitement à 48 ou 72 h n'est donc pas encore entrée dans les mœurs des prescripteurs. Des mesures correctives s'imposant, la quantité d'antibiotiques délivrée par la pharmacie devrait être limitée en fonction de l'indication du traitement (ex : délivrance pour 48 h seulement lorsqu'il s'agit d'un traitement empirique).

### 5.3. Qualité de remplissage des ordonnances

Globalement, la qualité de remplissage des ordonnances est convenable (indice médian = 6/10), mais moins de 0.5% des ordonnances sont entièrement remplies (indice de conformité égal à 10/10). Ces résultats sont donc dans l'ensemble moins satisfaisants que ceux obtenus lors de travaux similaires effectués dans d'autres établissements. Par exemple, l'étude réalisée par Volger et al. a démontré que 70% des ordonnances nominatives étaient totalement remplies dans un Hôpital Universitaire du Michigan [79]. Cependant, le modèle d'ordonnance nominative utilisé dans ce centre hospitalier était quelque peu simpliste comparé à celui utilisé au CHU de Grenoble. Une étude plus récente effectuée dans un service de Médecine Interne Hollandais a révélé que 33% des ordonnances y étaient entièrement complétées [28], et dans un hôpital universitaire américain, ce sont 67% des ordonnances qui présentent la totalité des informations, ceci 3 ans après l'instauration de l'ordonnance nominative [46].

L'indice de conformité est variable selon le service considéré. Si pour certains services, l'indice de conformité est médiocre (ex : pneumologie), il n'est pas forcément représentatif car souvent le nombre d'ordonnances étudié est faible (ex : 3 pour la pneumologie). Il paraît cependant intéressant d'informer chaque service des résultats obtenus.

Même si la conformité globale de remplissage n'est pas toujours optimale, la traçabilité des prescriptions est bonne puisque l'étiquette du patient, le nom du service et le nom du prescripteur sont présents dans la majorité des cas. Une tendance identique a été observée dans un centre hospitalier de Valence où l'identification du patient et du prescripteur sont réalisées dans plus de 90% des cas après une campagne d'information sur l'ordonnance nominative [12].

Certains champs sont rarement renseignés (prénom du prescripteur, fax, conformité à un référentiel local) mais ceux-ci ne présentent pas un intérêt majeur et leur présence sur l'ordonnance est à discuter.

En revanche, l'indication du traitement est absente pour 83% des ordonnances. Cette donnée, pourtant indispensable pour valider la prescription, s'est avérée être souvent manquante sur les prescriptions nominatives des différents établissements sondés (dans 33% des ordonnances au centre hospitalier de Valence [12], dans 30% des ordonnances dans l'étude de Volger et al. [79]).

D'autres données comme le poids et la taille (pour les enfants), sont très utiles pour évaluer la conformité des posologies et ne sont malheureusement qu'exceptionnellement mentionnées. L'étude réalisée par Gyssens et al. rapporte également que la mention du poids est rare sur les ordonnances puisqu'elle n'est présente que dans 41% des cas [28]. Ce fait est probablement lié à la pesée non systématique des patients dans les unités de soins.

Enfin, la quantité délivrée par la pharmacie n'est pas systématiquement inscrite dans le cadre prévu à cet effet. Cette information s'avère indispensable pour étudier les ordonnances a posteriori (ex : conformité des quantités délivrées en fonction de la durée du traitement, étude d'exhaustivité), il est donc nécessaire de transmettre le message aux préparateurs et aux étudiants qui les subordonnent.

## **6. Propositions d'amélioration**

Les résultats obtenus nous démontrent la nécessité d'améliorer le système actuel. En effet, la procédure de prescription nominative des antibiotiques n'est pas encore totalement adoptée. Des modifications peuvent être apportées pour faciliter le travail des prescripteurs et ainsi favoriser l'acceptation de l'ordonnance nominative. Ces différents aspects ont été discutés à la Commission des anti-infectieux au cours du mois d'octobre 2003.

Tout d'abord, il paraît indispensable d'améliorer le respect des procédures de prescription par les cliniciens. Une communication interne générale ainsi qu'une communication ciblée par service s'imposent. Un rapport concernant l'exhaustivité et la conformité de remplissage des

ordonnances nominatives sera donc envoyé à chaque chef de service. Il semble également utile de sensibiliser les internes et les médecins sur l'existence de référentiels locaux.

D'autre part, il faut envisager d'augmenter le nombre de référents anti-infectieux au sein des différents services pour pallier au problème des congés. Le manque de disponibilité des référents anti-infectieux est souvent à l'origine du non-respect des procédures de prescription. En outre, un renforcement de la procédure de dispensation par la pharmacie est nécessaire. L'étude démontre que de nombreuses ordonnances, bien qu'incomplètes ou non-conformes, sont délivrées par les préparateurs. En conséquence, une validation systématique des ordonnances doit être mise en place. Ce système a déjà fait ses preuves dans de nombreux hôpitaux dans la mesure où il permet d'une part de vérifier si les modalités de prescription sont respectées et d'autre part de juger de la pertinence de la prescription en fonction des données biologiques et des informations sur le patient [79][12][77][69][68]. La création d'un poste de pharmacien à temps plein pour le contrôle de ces ordonnances est donc à envisager. Le système informatique actuel donnant accès depuis la pharmacie aux résultats bactériologiques de chaque patient ainsi qu'aux différents référentiels d'antibiothérapie, le pharmacien sera en mesure de vérifier chaque prescription et pourra recontacter le prescripteur en cas de non-conformité.

Une optimisation du système de prescription nominative pourrait être également réalisée. L'informatisation généralisée de la prescription à tous les services représenterait la meilleure solution pour simplifier la procédure et ainsi supprimer le support « papier ». Cependant, celle-ci n'est pas envisageable à court terme. En revanche, la suppression du double système de prescription pour les services informatisés est en cours de négociation. Les prescriptions d'antibiotiques réservés, jusqu'à maintenant réalisées sur ordonnance nominative, pourront être initiées depuis « Opium » (logiciel de prescription du CHU). Pour ce faire, chaque

réfèrent anti-infectieux bénéficiera d'un code personnel qui lui donnera accès à la prescription de tels antibiotiques.

L'ordonnance nominative « papier » sera conservée pour les services non-informatisés. Nous avons donc suggéré quelques modifications à apporter pour simplifier son utilisation, mais aussi pour rendre ses informations plus pertinentes. Le nouveau modèle d'ordonnance que nous avons proposé figure dans l'Annexe 6.

Tout d'abord, la création d'un en-tête personnalisé à chaque service portant le nom du service, le numéro de téléphone et le numéro du fax permettrait de diminuer le travail de remplissage. La mention du code de l'unité fonctionnelle pourra être supprimée car elle figure déjà sur l'étiquette patient qui doit être collée sur l'ordonnance.

Quelques informations supplémentaires concernant le patient (allergies, créatinémie) gagneraient à être ajoutées. Même si celles-ci augmentent la tâche de remplissage, elles s'avèrent utiles pour juger de la conformité de la prescription.

La précision du type de traitement (initiation, renouvellement, modification) ainsi que sa durée doivent être maintenues mais les durées maximales de traitement autorisées doivent être adaptées en fonction de l'indication du traitement. Dans les centres hospitaliers disposant d'une dispensation restrictive d'antibiotiques, les prescriptions sont généralement limitées à 48 h pour les traitements empiriques, 5 à 14 jours pour les infections documentées [46][36]. La durée maximale de traitement autorisée par indication devra figurer clairement sur l'ordonnance.

D'autre part, il nous semble important d'indiquer le germe suspecté ou isolé ainsi que le site de l'infection dans le cas d'un traitement empirique ou documenté. En effet, sans ces informations, l'évaluation de la pertinence de la prescription est impossible. De plus, il a été démontré que le fait d'inscrire le germe suspecté améliore la qualité de la prescription empirique [10]. En revanche, la rubrique « conformité à un référentiel local » peut être

supprimée car d'une part elle est très peu renseignée (7%) et d'autre part cette information peut être facilement vérifiée par les dispensateurs à partir des référentiels disponibles sur l'Intranet.

En outre, le maintien de 2 listes distinctes : antibiotiques contrôlés et réservés ne semble pas justifié. En conséquence, une liste unique d'antibiotiques réservés sera donc élaborée par la Commission des anti-infectieux. Il conviendra de rappeler sur l'ordonnance par une signalétique ostentatoire (un panneau danger par exemple) que seuls les référents anti-infectieux sont habilités à prescrire ces antibiotiques.

Il paraît également intéressant d'intégrer sur l'ordonnance nominative, en plus du coût, la posologie usuelle moyenne de chaque antibiotique afin d'éviter d'éventuelles déviations par rapport aux recommandations. Une telle mesure a été démontrée comme ayant un impact positif sur la conformité des posologies prescrites [3][46].

Enfin, des items « validation » et « signature » devront être ajoutés. Ceux-ci seront remplis par le pharmacien responsable de la validation après le contrôle de chaque ordonnance. Ainsi, seules les ordonnances portant la preuve de leur validation seront délivrées par la pharmacie.

## **7. Retombées et perspectives**

Malheureusement, toutes les mesures proposées n'ont pu être mises en œuvre. Notamment, aucun pharmacien ne dispose actuellement d'assez de temps pour la validation des ordonnances, et la création d'un poste pour effectuer cette tâche n'est pas encore envisageable.

Un nouveau modèle d'ordonnance nominative a été élaboré par la Commission des anti-infectieux (Annexe 7) ; toutefois, les modifications ont été réalisées plutôt dans une optique de simplification, au détriment de la précision des informations tel que suggéré par notre modèle.

Les items concernant le type de prescription (première prescription, renouvellement, etc.) ont été supprimés et remplacés par la mention de l'indication (texte libre) et de la durée de la prescription. La durée de prescription maximale est toujours fixée à 5 jours, malgré les recommandations de l'ANDEM (réévaluation du traitement à 72 h).

Les posologies usuelles journalières pour un adulte à fonction rénale normale, déterminées à partir du « Vidal », sont désormais inscrites sur l'ordonnance pour chaque antibiotique.

Comme convenu, seuls les antibiotiques requérant une prescription réservée nécessitent maintenant une ordonnance nominative. La liste des antibiotiques réservés a par ailleurs été modifiée. Par exemple, les Céphalosporines de troisième génération (Axepim<sup>®</sup>, Cefrom<sup>®</sup>, Fortum<sup>®</sup>, Fortumset<sup>®</sup>) ont été incluses dans les antibiotiques réservés car celles-ci exercent une forte pression de sélection sur l'écologie bactérienne. De même, certaines Fluoroquinolones injectables (Ciflox<sup>®</sup>, Oflocet<sup>®</sup>) sont passées dans la catégorie des « réservés » car elles présentent la même biodisponibilité que les formes orales pour un coût nettement plus élevé. Suite à une récente augmentation de l'utilisation de la Tazocilline<sup>®</sup> (II<sup>ème</sup> Chapitre §2.1.1), celle-ci ainsi que le Claventin<sup>®</sup>, sont passés en usage réservé. Une nouvelle molécule indiquée dans les péritonites (Ertapenem : Invanz<sup>®</sup>) a été intégrée dans la liste des antibiotiques réservés afin d'en contrôler l'usage. Enfin, les Aminosides, bien que non-dénués d'effets indésirables, ne nécessitent plus une prescription particulière car ils font l'objet de procédures standardisées et leur impact sur les résistances est moindre.

## 8. Conclusion

Il reste maintenant à évaluer si les nouvelles dispositions mises en place vont améliorer l'utilisation de l'ordonnance nominative. Cependant, on ne peut s'attendre à un effet immédiat compte tenu de l'inertie caractéristique des grandes structures hospitalières. En effet, l'élaboration de la nouvelle ordonnance nominative a duré plus de 6 mois et à ce jour les résultats de notre étude n'ont pas encore été communiqués aux différents services.

L'idéal serait de renouveler cet audit dans un an afin de suivre l'évolution des pratiques.

La qualité de remplissage des ordonnances est primordiale pour assurer un contrôle rigoureux des ordonnances par la pharmacie mais la problématique réelle est celle de la qualité des prescriptions. Les ordonnances nominatives ne constituent pas un support suffisant pour évaluer la conformité des prescriptions (peu d'informations sur le patient, sur la maladie).

Cependant une telle étude pourrait être réalisée en complétant les informations disponibles sur l'ordonnance nominative par la consultation des dossiers médicaux, des résultats bactériologiques (système Intranet) et en contactant au besoin le prescripteur.

D'autre part, il serait intéressant de mesurer l'effet de la dispensation restrictive sur la qualité des prescriptions et sur l'écologie bactérienne. Différentes mesures ont accompagné la politique de dispensation restrictive au CHU de Grenoble : écriture et diffusion de protocoles, séances de formation, etc. (II<sup>ème</sup> chapitre). L'impact du programme global de rationalisation de l'antibiothérapie pourrait être évalué, comme ceci a été réalisé dans plusieurs établissements français [77] [69].

Enfin, il conviendrait à l'avenir de majorer le rôle du pharmacien dans le contrôle des prescriptions d'antibiotiques. En effet, l'impact positif d'une interface pharmacien/laboratoire de microbiologie/infectiologue sur la qualité des prescriptions a été plusieurs fois établi [39] [8]. Le CHU de Grenoble dispose de tous les éléments techniques pour la réalisation d'une telle interface et le manque de disponibilité semble être actuellement l'unique obstacle de cette réalisation.

## **IV<sup>EME</sup> CHAPITRE**

# **MISE EN PLACE D'UNE ETUDE EVALUANT LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS DE FLUOROQUINOLONES**

Notre étude concernant l'utilisation de l'ordonnance nominative a démontré que les procédures de prescription n'étaient pas toujours respectées. Il nous paraît maintenant intéressant de s'attacher à la qualité des prescriptions d'antibiotiques. Les Fluoroquinolones, dont la dispensation est contrôlée, font partie des antibiotiques les plus utilisés au CHU de Grenoble. Les consommations d'Ofloxacin et de Ciprofloxacine ont augmenté respectivement de 7.5% et de 17.6% entre l'année 2002 et 2003. Il semble donc nécessaire de surveiller l'utilisation de ces antibiotiques. En conséquence, nous avons choisi de mettre en place une étude évaluant la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones.

Dans un premier temps, nous rappellerons pourquoi la maîtrise de l'utilisation des Fluoroquinolones s'avère aujourd'hui indispensable. Puis nous décrirons les différentes étapes qui ont conduit à la construction de notre étude. Une recherche bibliographique concernant les travaux évaluant la conformité des prescriptions d'antibiotiques a tout d'abord été réalisée. Celle-ci a conduit à la détermination du protocole le plus adapté pour notre étude et à l'élaboration des différents outils qu'elle nécessite. Enfin, la faisabilité de l'étude mise en place a été testée.

## **1. Pourquoi contrôler l'utilisation des Fluoroquinolones ?**

Les Fluoroquinolones sont aujourd'hui largement utilisées en milieu hospitalier. Même si la France semble être moins consommatrice que certains pays (ex : Japon, Canada, USA, Allemagne), les prescriptions de Fluoroquinolones représentent aujourd'hui 26% des prescriptions d'antibiotiques à l'hôpital. D'autre part, l'arrivée des Fluoroquinolones anti-pneumococciques dans l'arsenal thérapeutique risque d'accroître l'utilisation de ces molécules : celles-ci représentaient déjà 10% des prescriptions de Fluoroquinolones en 2001 [73].

Cette forte consommation s'explique par l'attractivité de ces antibiotiques. En effet, ceux-ci possèdent un large spectre, une bonne biodisponibilité (orale et intraveineuse), une forte puissance, une excellente diffusion tissulaire, humorale, intra-cellulaire et sont faciles d'utilisation. En outre, l'augmentation de la résistance aux antibiotiques traditionnels conduit à un accroissement de leur prescription.

Après quelques rappels concernant les Fluoroquinolones, nous justifierons la nécessité de contrôler l'usage de ces antibiotiques. En effet, si les effets indésirables des Fluoroquinolones restent préoccupants, le problème majeur est celui de l'émergence de résistances à ces antibiotiques. Cette dernière serait corrélée à une utilisation abusive et inadéquate des Fluoroquinolones. Nous verrons qu'il existe aujourd'hui différentes méthodes pour optimiser les prescriptions de Fluoroquinolone et ainsi préserver leur efficacité.

### **1.1. Quelques rappels sur les Fluoroquinolones**

#### **1.1.1. Historique**

Les Fluoroquinolones actuelles dérivent du prototype des Quinolones : l'acide Nalidixique découvert en 1962. Cette première molécule fut suivie d'autres dérivés peu différents, tels que l'acide Oxolinique et la Cinoxacine [89]. Ces antibiotiques étaient réservés au traitement des

infections urinaires et ne sont actuellement pratiquement plus utilisés en raison du nombre élevé de souches résistantes [99].

Au début des années 80, l'addition d'un atome de fluor en position 6 de la structure de base (Figure 14) donna naissance aux Fluoroquinolones dites de « 2<sup>ème</sup> génération ». Ces molécules possèdent une puissance accrue sur les bactéries, grâce à une affinité plus grande pour leur cible (ADN gyrase) et un profil pharmacocinétique plus favorable.

La première d'entre elle fut la Norfloxacin, molécule possédant une chaîne pipérazinée en C<sub>7</sub>. L'addition d'un tel substituant a permis d'augmenter l'activité sur les bactéries Gram (-) et a donc été reproduite sur de nombreuses molécules qui lui ont succédées (ex : Ciprofloxacin, Sparfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin ) [1]. L'utilisation de la Norfloxacin est restée réservée aux infections urinaires à Entérobactéries communes.

Par la suite, de nombreuses Fluoroquinolones démontrées comme plus actives sur les Entérobactéries, *P.aeruginosa* et les cocci Gram (+) ont été développées (ex : Pefloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Lomefloxacin, Sparfloxacin).

La Ciprofloxacin, découverte en 1983 est actuellement la Fluoroquinolone la plus active contre les bactéries Gram (-) et la seule à posséder une bonne activité sur *P.aeruginosa* [20]. Elle est caractérisée par la présence d'un groupe cyclopropyl en N<sub>1</sub>, reconnu comme potentialisateur de l'activité.

En 1995, la Levofloxacin, L-isomère de l'Ofloxacin a été découverte et a marqué le début du développement des Fluoroquinolones dites « respiratoires » ou « anti-pneumococciques ». En effet, cette molécule a démontré une activité supérieure aux autres Fluoroquinolones sur les bactéries Gram (+), ce qui a conduit à son utilisation dans les infections respiratoires [70].

Depuis quelques années, les recherches se concentrent sur le développement de nouvelles molécules possédant d'une part une bonne activité sur les bactéries Gram (+) (ex : *S.pneumoniae*, *Streptocoques du groupe A*, *S.aureus*), mais aussi sur les bactéries atypiques (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) et les germes

anaérobies (ex : *Bacteroides fragilis*). Ces nouvelles Fluoroquinolones « respiratoires » (ex : Moxifloxacin, Gemifloxacin, Gatifloxacin, Tosufloxacin) sont prometteuses, car d'une part elles présentent des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques intéressantes mais surtout elle semblent être moins prédisposées à sélectionner des mutants résistants que les anciennes molécules [20].

Seule l'une de ces Fluoroquinolones de nouvelle génération : la Moxifloxacin, a été commercialisée en France. L'augmentation de son activité sur les bactéries Gram (+) et l'élargissement du spectre seraient dus à la présence d'une chaîne « azabicyclo » en C<sub>7</sub> et d'un groupe « métoxy » en position 8 [1].

Malgré leur efficacité, plusieurs Fluoroquinolones ont été commercialisées dans divers pays puis ont été retirées du marché ou ont eu des indications très restreintes à cause d'effets indésirables graves (ex : Temafloxacin, Trovafloxacin). La Sparfloxacin a été récemment retirée du marché français (2001) en raison de ses risques de troubles du rythme cardiaque et de phototoxicité [63].

Aujourd'hui, 3 groupes de Quinolones existent donc sur le marché Français [92] :

- les Quinolones urinaires réservées aux infections urinaires non parenchymateuses
- les Fluoroquinolones systémiques ou de 2<sup>ème</sup> génération : celles-ci sont indiquées dans les infections urinaires, génitales, digestives, ORL, respiratoires basses, ostéo-articulaires, oculaires
- les Fluoroquinolones anti-pneumococciques (Levofloxacin, Moxifloxacin) réservées au traitement de seconde intention des sinusites, des exacerbations de bronchites chroniques ou des pneumopathies communautaires.

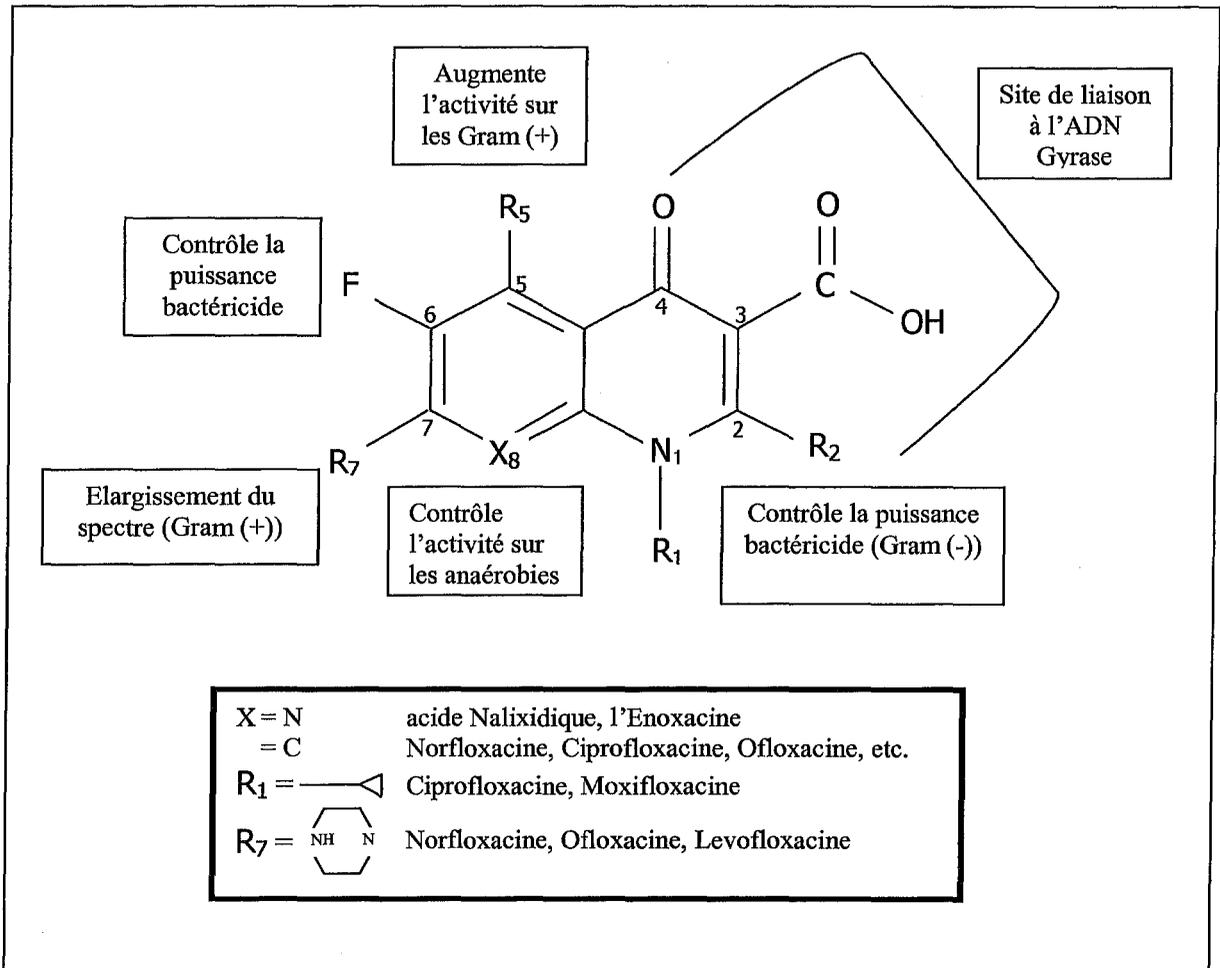


Figure 14 : Structure des Quinolones et relations avec l'activité d'après Andersson et al.

### 1.1.2. Mécanisme d'action des Fluoroquinolones

La puissance d'action des Fluoroquinolones s'explique tout d'abord par la facilité avec laquelle ces molécules pénètrent dans les bactéries Gram (-). Outre le passage de la membrane externe à travers les canaux hydrophiles appelés porines, les Fluoroquinolones peuvent promouvoir leur propre pénétration par complexation des ions  $Mg^{2+}$  qui maintiennent en place le réseau de lipopolysaccharides. Après leur diffusion dans le cytoplasme, les Fluoroquinolones ont un effet sélectif sur la synthèse de l'ADN bactérien [89].

Il a été démontré que les Fluoroquinolones agissent sur 2 cibles principales : l'ADN gyrase et la Topoisomérase IV [17].

L'ADN gyrase est un tétramère composé de 2 sous-unités A et B codées respectivement par les gènes *gyr A* et *gyr B*. Il s'agit d'une enzyme qui contrôle les surenroulements et les relaxations de l'ADN qui sont nécessaires à la réplication et la transcription.

La Topoisomérase IV est une enzyme analogue constituée de 2 sous-unités C et E codées respectivement par les gènes *par C* et *par E*. Elle est impliquée dans la séparation des chromosomes issus de la réplication.

Les Fluoroquinolones agissent en se liant au complexe formé par l'ADN gyrase et l'ADN bactérien lors de l'ouverture de l'ADN. Le complexe ainsi formé inhibe la réplication de l'ADN, ceci expliquant l'action bactériostatique des Fluoroquinolones. Le pouvoir bactéricide des Fluoroquinolones serait du à la libération de morceaux de brins d'ADN létaux issus de la désintégration du complexe « ADN-Fluoroquinolone-ADN gyrase ».

Le mécanisme d'inhibition de la topoisomérase IV n'a pas été encore clairement élucidé mais semble suivre le même modèle que celui de l'ADN gyrase.

Si l'action sur les 2 enzymes est complémentaire, elle est parfois privilégiée sur l'une d'elles en fonction de la bactérie ou de la Fluoroquinolone. De manière générale, chez les bactéries Gram (-), la première cible des Fluoroquinolones est l'ADN gyrase alors que pour les bactéries Gram (+) il s'agit de la Topoisomérase IV [29][33].

## **1.2. Des molécules responsables d'effets indésirables**

Même si les Fluoroquinolones sont largement moins toxiques que certains autres antibiotiques (ex : Aminosides), elles présentent des effets indésirables non négligeables qui nécessitent des précautions d'emploi.

On peut dégager un profil commun d'effets indésirables des Fluoroquinolones qui associe principalement : des troubles neuro-psychiatriques, des photosensibilisations, des atteintes tendineuses et des troubles du rythme cardiaque [63].

- **Troubles neuro-psychiatriques**

Les troubles neurologiques provoqués par les Fluoroquinolones sont le plus fréquemment des céphalées et des sensation vertigineuses. Des notifications spontanées ont mis en évidence des symptômes plus graves tels que des convulsions, des délires et des hallucinations. En conséquence, les Fluoroquinolones doivent être utilisées avec précaution chez les patients épileptiques ou ayant des facteurs de risque de convulsion.

- **Photosensibilisation**

Les différents essais cliniques ont démontrés que les Fluoroquinolones exposent à un risque de réactions cutanées anormales ou exagérées à la lumière, notamment des brûlures disproportionnées par rapport à l'exposition. Leur prescription nécessite donc une information au patient quant à la nécessité de se protéger du soleil pendant la durée du traitement.

- **Atteinte tendineuse**

Les tendinopathies induites par les Fluoroquinolones peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, fréquemment localisées au talon d'Achille. Les facteurs de risques identifiés à partir de l'analyse des observations notifiées sont : les patients âgés, une corticothérapie associée et une transplantation rénale. L'emploi d'une Fluoroquinolone est donc déconseillé dans ces cas de figure et contre-indiqué en cas d'antécédent de tendinopathie.

- **Troubles du rythme cardiaque**

Les Fluoroquinolones peuvent provoquer des allongements de l'espace QT qui exposent au risque de torsades de pointes. Celles-ci peuvent induire des malaises, des syncopes et une mort subite par fibrillation ventriculaire. Ces cas sont rares mais la Moxifloxacin semble exposer à un risque de troubles du rythme plus élevé que les autres Fluoroquinolones. Les facteurs de risque à prendre en compte lors d'une prescription sont ceux des médicaments donnant des torsades de pointe (ex : hypokaliémie, bradycardie, allongement congénital de l'intervalle QT, médicaments hypokaliémisants).

- **Atteintes articulaires**

Des lésions articulaires induites par certaines Fluoroquinolones ont été observées chez des animaux en période de croissance. Ceci a conduit, par prudence à restreindre l'utilisation des Fluoroquinolones pendant la grossesse, l'allaitement et chez l'enfant et l'adolescent.

- **Autres précautions à prendre en compte**

La plupart des Fluoroquinolones sont éliminées par voie rénale et leurs effets indésirables sont dose dépendant. La posologie doit donc être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

Les Fluoroquinolones exposent à relativement peu de risques d'interactions médicamenteuses. Cependant, elles diminuent l'effet de la théophylline et augmente l'activité des antivitamines K. Elles doivent également être utilisées avec précaution lorsqu'elles sont prescrites avec d'autres médicaments convulsivants, photosensibilisants ou induisant des troubles du rythme cardiaque.

Aujourd'hui, les Fluoroquinolones les plus toxiques ont été retirées du marché. Une utilisation maîtrisée des Fluoroquinolones actuelles doit suffire à minimaliser les risques d'effets indésirables. La prise en compte des précautions d'emploi, des contre-indications et des facteurs de risque est nécessaire avant toute prescription de Fluoroquinolone.

### **1.3. L'émergence de résistances aux Fluoroquinolones**

#### **1.3.1. Mécanismes de résistance**

Parmi les différentes études réalisées, 2 mécanismes principaux de résistance ont été identifiés pour les Fluoroquinolones : des modifications de leur cible enzymatique et des altérations de la bactérie empêchant la molécule d'atteindre son site d'action [33]. Des mécanismes de dégradation enzymatique n'ont jamais été démontrés. Cependant, une étude a mis en évidence une résistance plasmidique chez des souches isolées de *K.pneumoniae* [50].

### - Altération des cibles enzymatiques

Il s'agit de mutations spontanées intervenant sur les gènes codant pour les différentes sous-unités de l'ADN gyrase et de la Topoisomérase IV. Des travaux de séquençage d'ADN réalisés sur différentes bactéries ont montré que ces mutations modifient les acides aminés d'une région appelée « Quinolone-resistance-determining-region » (QRDR) située près du site actif de la protéine *gyrA* ou sur une région similaire située sur le gène *parC* de la Topoisomérase IV [17]. Ces modifications diminuent la capacité de fixation de la molécule à l'enzyme. Des mutations ont aussi été mises en évidence sur les gènes *gyr B* et *parE* mais celles-ci sont moins fréquentes [83][11].

La localisation et le nombre de mutations dépend de la nature de la bactérie, mais aussi du niveau de résistance. Nous avons vu précédemment que l'action inhibitrice des Fluoroquinolones s'exerce de manière préférentielle sur l'ADN gyrase ou sur la Topoisomérase IV, ceci dépendant de la molécule et de la bactérie concernée. Généralement, les mutations de premier niveau ont lieu sur la première cible enzymatique alors que les mutations de second niveau se produisent sur la seconde cible. Ainsi, chez *E.coli*, les premières mutations interviennent sur *gyr A* mais un haut niveau de résistance est associé à des mutations à la fois sur *gyr A* et *par C* [30]. A l'inverse, pour *S.aureus*, les mutations de premier niveau apparaissent sur *par C* et une double mutation sur *par C* et *gyr A* conduit à un haut niveau de résistance [29].

La structure chimique de la Fluoroquinolone peut aussi exercer une influence sur les mécanismes de résistance. En effet, il semblerait que les C-8- methoxy Fluoroquinolones (ex : Moxifloxacine) sélectionnent moins de mutants résistants que les autres molécules [85].

Ceci s'explique par leur activité bactéricide accrue, à la fois sur les bactéries résistantes portant une mutation sur *gyr A* et celles portant une mutation sur *par C* [29].

### - Défaut de pénétration lié à des modifications structurales

Chez les bactéries Gram (-), les Fluoroquinolones doivent traverser la membrane externe des bactéries par des protéines appelées porines. Des modifications dans la nature et dans le nombre de ces protéines peuvent induire des résistances de bas niveau aux Fluoroquinolones. En particulier, une diminution de l'expression de la porine *OmpF* peut entraîner une réduction de la pénétration de la molécule dans la bactérie ; ceci a été démontré entre autres chez *E.coli* [30].

Cependant, ce mécanisme ne semble pas suffisant à lui seul pour induire de véritable résistance. Récemment, il a été démontré que la surexpression de systèmes d'efflux endogènes serait à l'origine d'une réduction de l'accumulation des Fluoroquinolones à l'intérieur des bactéries [33]. Ces systèmes comprennent une pompe capable de relarguer la molécule à l'extérieur de la cellule grâce à l'énergie fournie par le gradient de proton existant à travers la membrane. Chez les bactéries Gram (-), cette pompe est associée à une protéine de fusion membranaire qui la relie à une protéine de la membrane externe. Des mutations sur les gènes codant pour les différents composants de ce système d'efflux (pompe ou protéine) entraînent une augmentation de son activité et donc induisent une résistance aux Fluoroquinolones mais aussi à d'autres antibiotiques. De tels systèmes ont été identifiés chez *P.aeruginosa*, bactérie possédant une résistance intrinsèque aux Fluoroquinolones, mais aussi chez *E.coli*, *S.aureus* et *S.pneumoniae* [14].

### 1.3.2. Développement des résistances

L'utilisation à grande échelle des Fluoroquinolones s'est compliquée d'une émergence de souches résistantes qui a d'abord concerné les Staphylocoques et *P.aeruginosa* [89].

L'incidence des souches de *S.aureus* et de Staphylocoques à coagulase négative devenues résistantes aux Fluoroquinolones est plus importante pour les souches résistantes à la Mécicilline que pour les souches sensibles à la Mécicilline [33]. Cette différence s'expliquerait

par la transmission nosocomiale des souches résistantes à la Mécicilline et la possibilité de cosélection de ce type de souche avec de nombreux autres antibiotiques. L'utilisation antérieure d'une Fluoroquinolone a aussi été identifiée comme étant un facteur de risque d'acquisition de résistance [33][18].

Actuellement, en Europe, les SARM sont considérés comme résistants aux Fluoroquinolones. Les Fluoroquinolones possèdent aujourd'hui également une activité très limitée sur *P.aeruginosa*, y compris la Ciprofloxacin pour laquelle la fréquence de résistance acquise varie de 1 à 45% [104].

Par la suite, le développement des résistances a aussi été observé pour d'autres bactéries habituellement sensibles aux Fluoroquinolones comme : *E.coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*, *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter sp*, *Salmonella typhy*, *Neisseria gonorrhoeae*.

La résistance de *E.coli* aux Fluoroquinolones a émergé en Europe, celle-ci étant associée à l'emploi des Fluoroquinolones dans certaines indications comme des infections urinaires ou lors de prophylaxie chez le patient neutropénique [22][59]. En Espagne, l'acquisition d'espèces résistantes par l'intermédiaire de l'alimentation (volailles porteuses d'*E.coli* résistants) a conduit à la colonisation de l'espèce humaine par des souches résistantes. La pression de sélection exercée par l'utilisation des Fluoroquinolones chez l'être humain se traduit par la sélection de souches déjà résistantes et conduit donc à un haut niveau de résistance. Une étude multicentrique concernant 38 hôpitaux réalisée en Espagne au cours du mois d'octobre 2001 a démontré que 24% des souches d'*E.coli* étaient résistantes à la Ciprofloxacin [61].

Le développement des résistances résultant d'une transmission alimentaire a été mis en évidence pour d'autres souches comme *Campylobacter jejuni* et *Salmonella typhy*.

Depuis 1993, on assiste à une perte progressive de l'activité des Fluoroquinolones sur *N.gonorrhoeae* dans certaines parties du monde notamment dans le Sud-Est asiatique,

l'Australie, le Japon, le Royaume-Unis, l'Espagne, les USA, le Canada, etc. [91]. Ce phénomène résulterait d'une dissémination interhumaine de clones résistants [33].

Plus récemment, peu après l'arrivée des nouvelles Fluoroquinolones anti-pneumococciques, des études suggérant une augmentation des pourcentages de résistance des Pneumocoques aux Fluoroquinolones ont été publiées.

Une étude réalisée au Canada fait apparaître en effet que la fréquence des souches résistantes à la Ciprofloxacine, nulle jusqu'en 93 a significativement augmenté pour atteindre 1.7% en 97-98 [13]. Cette augmentation résulterait de la pression de sélection induite par un usage abusif de ces antibiotiques.

La dissémination d'un clone multirésistant a également été décrite comme responsable de l'augmentation de la résistance de *S.pneumoniae* à Hong-Kong et en Espagne [31][34]. En effet, une étude réalisée à Hong-Kong a montré des fréquences de résistances élevées aux Fluoroquinolones (Ciprofloxacine : 12.1%, Levofloxacine : 5.5%) mais aussi à d'autres antibiotiques (ex : Ceftriaxone). Ces fréquences particulièrement élevées sont probablement en rapport avec la très forte densité de population sur ce territoire restreint et l'utilisation de faibles posologies.

En Europe (France exclue), la résistance du Pneumocoque à la Lévofloxacine reste dans l'ensemble très modérée (entre 0 et 0.4%) à l'exception de l'Espagne où celle-ci peut atteindre 1.6%. En France, la fréquence de résistance de *S.pneumoniae* à la Lévofloxacine est généralement inférieure à 1% [73].

#### **1.4. L'utilisation inappropriée des Fluoroquinolones et ses conséquences**

De nombreuses études ont mis en évidence une utilisation inappropriée des Fluoroquinolones. Ainsi, une étude américaine récente évaluant l'utilisation des Fluoroquinolones dans un service d'urgence a démontré que celle-ci était inappropriée dans 81% des cas [43]. D'autres études portant sur la Ciprofloxacine ont révélé des prescriptions trop souvent inadéquates de

cette molécule : 72% de prescriptions peu appropriées dans un établissement de long séjour à Boston [62], 62% de prescriptions inadéquates dans un hôpital français [77].

Il a été établi que des prescriptions inadaptées peuvent conduire à une augmentation des résistances.

Par exemple, aux Etats-Unis, pour des raisons économiques, la Ciprofloxacinine a été substituée par l'Ofloxacinine puis par la Levofloxacinine dans de nombreux hôpitaux pour traiter des infections à *P.aeruginosa*. Plusieurs études ont démontrées que l'utilisation de ces antibiotiques, connus comme moins actifs sur *P.aeruginosa* a conduit à la diminution de la sensibilité de ce germe vis à vis des Fluoroquinolones [60][9].

D'autre part, des études récentes suggèrent que l'utilisation d'une Fluoroquinolone insuffisamment efficace sur *S.pneumoniae* pour traiter des infections respiratoires peut affecter l'activité de toutes les Fluoroquinolones vis à vis de ce germe [70].

En outre, une mauvaise utilisation des Fluoroquinolones peut conduire à des échecs cliniques. De nombreuses pneumopathies communautaires ont été traitées par de la Ciprofloxacinine (à dose usuelle) et ont conduit à des échec thérapeutiques. En 1994, 15 cas d'infections à *S.Pneumoniae* ne répondant pas à la Ciprofloxacinine ont été rapportés, ceux-ci concernaient surtout des sujets gravement malades [4]. En conséquence, la prescription empirique de Ciprofloxacinine pour les infections respiratoires à *S.pneumoniae* est déconseillée. De même, depuis 1999, au moins 20 cas d'infections respiratoires ne répondant pas à un traitement à la Lévofoxacinine ont été rapportés [70]. Dans la majorité des cas, le germe mis en cause a développé une résistance à la Lévofoxacinine durant le traitement. Une première exposition à une Fluoroquinolone pourrait être associée au développement de cette résistance.

Une optimisation des prescriptions de Fluoroquinolone s'avère donc nécessaire pour préserver leur efficacité. Certains auteurs décrivent les moyens à mettre en œuvre pour y parvenir.



## 1.5. Des moyens pour maintenir l'efficacité des Fluoroquinolones

L'optimisation de l'utilisation des Fluoroquinolones comprend deux objectifs principaux : prescrire ces molécules seulement lorsque la situation clinique le nécessite et utiliser l'antibiotique possédant l'activité optimale sur le germe mis en cause [70]. La prise en compte de divers paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent d'atteindre ce 2<sup>ème</sup> objectif.

Différentes approches ont été décrites pour prévoir l'activité d'une Fluoroquinolone sur un germe donné.

La première est le calcul du rapport  $C_{max}/CMI$  ou AUC (area under the curve) /MIC (AUIC). Ces paramètres ont été démontrés comme prédictifs de l'efficacité microbienne de la molécule mais aussi de son succès clinique [70][81]. La prise en compte de l'AUIC permet également d'évaluer les risques de résistance. Certains auteurs suggèrent que le rapport AUC/MIC doit dépasser 100 pour prévenir la sélection de résistance [75].

Une autre approche consiste à évaluer la « concentration prévenant les mutations » (MPC), il s'agit de la concentration à laquelle aucun mutant n'apparaît en présence d'un inoculum élevé ( $10^{10}$  UFC/ml) [18]. La concentration sanguine maximum de l'antibiotique doit excéder la MPC pour qu'aucun mutant ne soit sélectionné. Ainsi, des études réalisées in vitro ont démontrées que la Ciprofloxacine et la Moxifloxacine prévenaient l'apparition de mutants pour *P.aeruginosa* et *S.pneumoniae* respectivement puisque leur concentration sanguine était supérieure à la MPC.

La connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque Fluoroquinolone doit donc guider le clinicien dans le choix du meilleur antibiotique dans une situation clinique donnée. Ceci permet d'une part de garantir l'efficacité clinique et d'autre part de prévenir l'émergence de résistances chez certains germes pathogènes [81].

Ainsi, par exemple la Ciprofloxacin demeure la Fluoroquinolone de choix pour traiter des infections à *P.aeruginosa* puisque elle possède les plus basses MPC et CMI et les plus haut rapport :  $C_{max}/CMI$  et  $AUC/MIC$  en comparaison des autres Fluoroquinolones [70].

Les Fluoroquinolones anti-pneumococciques sont aujourd'hui recommandées en traitement de seconde intention des pneumopathies communautaires [110][106]. La Moxifloxacin doit constituer la molécule de référence pour traiter les infections à *S.pneumoniae* car elle possède les propriétés pharmacocinétiques les plus favorables vis à vis de ce germe. La Levofloxacin, pourtant indiquée en France dans ce type d'infection ne devrait pas constituer un premier choix puisque sa concentration sanguine ne dépasse pas la MPC à une dose standard.

Nous avons démontré qu'il existe un lien entre l'utilisation inappropriée des Fluoroquinolones, l'émergence de résistances et les échecs de traitement. Les Fluoroquinolones s'avèrent aujourd'hui très utiles dans de nombreuses indications, compte tenu de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques uniques. Il paraît donc indispensable de contrôler leur utilisation afin de maintenir leur efficacité. Les principaux facteurs associés avec l'augmentation des résistances aux Fluoroquinolones sont : des doses insuffisantes, des prescriptions abusives de molécules connues pour sélectionner des mutants, la mauvaise connaissance de la susceptibilité des germes [70]. Une étude de la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones permettra d'évaluer l'utilisation actuelle des Fluoroquinolones et d'identifier éventuellement des facteurs de risque de résistance liés à des mauvaises pratiques de prescription.

## **2. Recherche bibliographique : évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques**

### **2.1. Contexte et objectifs**

Les prescripteurs disposent actuellement de nombreux outils leur permettant de réaliser des prescriptions adéquates (Conférences de consensus, recommandations locales ou nationales, etc.). En matière d'antibiothérapie, il existe au sein des établissements de santé, des référentiels locaux ou nationaux auxquels le médecin doit se conformer. Une déviance par rapport à ces différents référentiels entraîne une mauvaise utilisation des antibiotiques et conduit alors à l'émergence d'une résistance bactérienne et à un accroissement du coût de l'antibiothérapie (allongement du séjour, passage à des molécules plus chères, etc.).

L'objectif de cette recherche bibliographique est de recenser les différents travaux traitant de la conformité des prescriptions d'antibiotiques au sein d'un établissement hospitalier afin de déterminer le protocole le plus adapté pour évaluer la bonne utilisation des Fluoroquinolones au CHU de Grenoble. Ce travail vise également à collecter différents outils de recueil de données dans le but de réaliser notre propre modèle pour le CHU de Grenoble.

### **2.2. Matériel et méthode**

L'analyse de la littérature a été conduite en trois étapes successives : recherche bibliographique, sélection des articles et extraction des données.

La recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de données informatisées « Pubmed » et « Inist ». Nous avons limité notre recherche aux articles publiés entre 1990 et 2003. La recherche a été effectuée à l'aide des termes du Medical Subject Heading (MeSH) et des opérateurs suivants :

- antibiotics / prescription / guidelines
- evaluation/study/hospital/antibiotic use
- audit/prescription/antibiotics

- ❑ antibiotics/evaluation/appropriateness
- ❑ fluoroquinolones/evaluation/appropriateness
- ❑ antibiotic/evaluation/guideline
- ❑ hospitals/guideline adherence/antibiotics, combined
- ❑ levofloxacin/institution
- ❑ adherence/antibiotic/guideline
- ❑ antibiotherapy

La fonction « related article » de « Pubmed » a été utilisée afin d'obtenir d'autres articles portant sur le même sujet ou écrit par les mêmes auteurs. Enfin, les références bibliographiques identifiées au sein des articles ainsi recueillis ont été analysées afin de rechercher des publications supplémentaires.

La sélection des articles pertinents a été réalisée à partir des résumés des publications. Elle a été effectuée sur les critères suivants :

- ❑ articles originaux à l'exclusion des commentaires, éditoriaux, lettres et revues littéraires.
- ❑ articles de langue française ou anglaise.
- ❑ utilisation d'un outil de recueil de données permettant l'évaluation de la conformité des prescriptions.
- ❑ utilisation d'un ou plusieurs types de référentiels pour évaluer la conformité.
- ❑ population cible constituée de patients hospitalisés recevant une antibiothérapie.

Les informations ont été extraites à l'aide d'une grille de lecture (Annexe 8), permettant ainsi, de recueillir les caractéristiques générales de la publication (intitulé, nom du journal, lieu de l'étude, année de publication, objectifs à atteindre et type d'étude) et de dégager les éléments nécessaires à l'élaboration de notre projet (population étudiée, modalités de recueil de données et d'évaluation de la conformité).

Lorsque les adresses des auteurs des publications étaient mentionnées, des courriers électroniques leur ont été envoyés. Certaines communications ont également été réalisées par téléphone. L'objectif était d'obtenir les données manquantes concernant la méthodologie appliquée mais surtout de collecter les différents outils utilisés pour le recueil de données.

### **2.3. Résultats**

La recherche réalisée sur les bases bibliographiques informatisées a permis d'identifier 37 références (Annexe 9), publiées entre 1990 à 2003 : 36 étaient indexées dans la base « Pubmed ». Parmi elles, 22 ont été retrouvées à l'aide de la fonction « related article ». Une référence supplémentaire a été obtenue grâce à la base de donnée « Inist ». Les références bibliographiques citées dans les articles n'ont pas permis l'obtention d'articles supplémentaires.

Parmi les articles sélectionnés, 10 sont en langue française contre 27 en langue anglaise.

Quinze courriers électroniques ont été envoyés pour lesquels nous avons obtenu 7 réponses. Seulement 4 questionnaires utilisés pour le recueil de données ont pu être recueillis (Annexe 10).

#### **2.3.1. Diversité des études**

Selon les articles sélectionnés, les auteurs ont réalisé une enquête prospective ou rétrospective. La méthodologie mise en œuvre dans ces deux types d'enquêtes est différente. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de leur consacrer deux parties distinctes. Certains auteurs ont accompli à la fois une enquête prospective et rétrospective [26]. Dans ce cas, nous traiterons seulement de l'étude menée en prospectif. Deux publications concernent la conformité des prescriptions dans le cadre de l'antibioprophylaxie chirurgicale, celles-ci feront donc l'objet d'une partie spécifique [42][65].

En dehors du caractère rétrospectif ou prospectif, on constate que les études n'ont pas toutes les mêmes objectifs. En effet, pour la majorité d'entre elles, des audits « observationnels » (ou

descriptifs) sont réalisés permettant ainsi de faire un état des lieux sur la conformité des prescriptions d'antibiotiques au sein de leur établissement de soins. Certaines études évaluent les prescriptions après la mise en place d'un outil visant à rationaliser l'utilisation des antibiotiques. Ce sont donc des audits de type « avant-après ». Cet outil peut être la création d'une fiche d'ordonnance nominative seule [12], d'une fiche d'ordonnance nominative et de l'écriture de protocoles [69], de l'élaboration de protocoles seule [64] ou enfin de l'introduction d'une feuille de recommandations indiquant le prix et l'indication de chaque antibiotique réservé [77]. Dans certains articles [42][24][28], l'impact d'un programme global d'intervention est évalué. Enfin, Massari et al. [51] se sont intéressés à tester la faisabilité d'une étude rétrospective.

### 2.3.2. Les études rétrospectives

Neuf études ont été réalisées de façon rétrospective : 1 française et 8 anglaises.

<i>Numéro</i>	<i>Durée</i>	<i>Mesures répétées</i>	<i>Année</i>
[51]	1 an	non	1988
[62]	3 ans	non	1988-1991
[24]	1 an / 1 an et demi	oui	(1998)(1999-2001)
[57]	6 mois	non	1994
[74]	non renseignée	non	1992
[38]	6 mois	non	1999-2000
[58]	6 mois	non	1997
[82]	1 an et demi	non	1995-1996-1997 (six premiers mois)
[64]	6 mois	non	1999-2000

*Tableau IX : Durée et date de réalisation des études rétrospectives.*

#### 2.3.2.1. Nature et objectifs des études rétrospectives

Les études rétrospectives sont dans l'ensemble de type « observationnel ». Cependant, un travail effectué au CHU de Rouen par Massari et al. consiste à étudier la faisabilité d'une étude rétrospective [51]. Feucht et al. évaluent l'impact d'un programme multidisciplinaire

dont l'objectif est d'optimiser l'utilisation de la Vancomycine et des Fluoroquinolones administrées par voie parentérale [24].

### 2.3.2.2. Durée

La durée des études rétrospectives est variable (Tableau IX). Ainsi, la plus longue étude s'est déroulée sur 3 ans dans une unité de long séjour à Boston [62]. Les autres études ont le plus fréquemment été réalisées sur six mois. En général, les audits effectués ne sont pas renouvelés sauf pour une publication anglaise pour laquelle un deuxième audit est mis en place six mois après le premier [24].

### 2.3.2.3. Terrain d'étude

	<i>Etablissement(s)</i>	<i>Services étudiés</i>	<i>Taille de la population</i>
<i>Au sein d'un même établissement</i>	[51] CHU de Rouen	Médecine spécialisée et interne, chirurgie viscérale et orthopédique	443
	[62] Etablissement de long séjour à Boston	Tous	100
	[24] Centre national des anciens combattants	Tous	1 <sup>er</sup> audit : 959 2 <sup>ème</sup> audit : 1601
	[74] Hôpital de Bristol	Tous	40
	[38] Hôpital « Mater Children »	Tous	51
	[82] Hôpital universitaire de soins tertiaires à Nashville	Tous	244
	[64] Hôpital universitaire de Mysore en Inde	Pédiatrie	197
<i>Au sein de différents établissements</i>	[57] 10 hôpitaux espagnols	Urgences	2869
	[58] 11 hôpitaux espagnols	Urgences	6249

*Tableau X : Etablissements, services concernés et taille de la population pour les études rétrospectives.*

Deux études [57][58] ont mobilisé la participation de différents hôpitaux (Tableau X). Dans ces deux articles, seul le service d'urgence était comptabilisé. Quand l'étude concernait un établissement précis, tous les services étaient inclus sauf pour l'hôpital universitaire de Rouen [51] et de Mysore [64]. En effet, l'étude portait sur trois services à Rouen (médecine spécialisée et interne, chirurgie viscérale et chirurgie orthopédique) alors qu'à Mysore, seule

la pédiatrie participait à l'étude. Le fait d'inclure ou non plusieurs services dépend de l'objectif de l'étude. En effet, une étude focalisée sur un service permet d'évaluer les pratiques d'antibiothérapie propre à celui-ci alors qu'une enquête incluant l'ensemble des services donne une image globale de la qualité des prescriptions.

#### **2.3.2.4. Populations incluses dans les études**

Les patients recevant une antibiothérapie sont intégrés aux études. Ochoa et al. [57][58] ont abordé leurs deux études en recrutant uniquement les patients atteints d'infections respiratoires. La taille de la population varie selon les études en fonction du type d'établissement, de la durée de l'étude, de l'approche par antibiotiques ou par pathologies mais également du système de recrutement mis en place (Tableau X).

Le premier système de recrutement consiste à choisir de manière aléatoire un nombre précis de prescriptions ou de patients sur une période déterminée.

Ainsi, dans 2 études Espagnoles [57][58], le recrutement consistait à sélectionner de façon arbitraire trente jours sur une période de six mois par l'intermédiaire d'un logiciel informatique. Ce même logiciel a été utilisé pour calculer la taille de l'échantillon. Ochoa et al. [58] souhaitaient obtenir pour chaque établissement sélectionné, cinq infections par jour. Pour conduire à ce résultat, 151 infections survenues dans les jours qui ont suivi la période sélectionnée ont été ajoutées. Au CHU de Rouen [51], un échantillon de 480 prescriptions a été tiré au sort à partir de la liste administrative des séjours sur une année (1988) à raison de 120 dossiers par service. Dans cette étude, seul le premier séjour dans le service a été analysé en cas de réhospitalisation, et seule la première antibiothérapie au cours du séjour a été examinée en cas de traitements itératifs. A Boston [62], les prescriptions ont été récoltées puis un échantillon randomisé de 100 prescriptions a été sélectionné en prenant un nombre égal de prescriptions sur chaque année. Les renouvellements n'ont pas été intégrés dans cette étude car celle-ci se focalisait sur la raison initiale ayant conduit à prescrire de la Ciprofloxacine.

Le second système de recrutement consiste à inclure consécutivement tous les patients sous antibiothérapie sur une durée déterminée ou jusqu'à l'obtention d'un nombre précis de prescriptions.

Ainsi, à Nashville [82], tous les patients ayant reçu de la Vancomycine entre janvier et juin des années 1995, 1996 et 1997 ont été inclus. Speirs et al. [74] ont intégré dans leurs travaux les 40 premiers patients recevant de la Ciprofloxacine.

### 2.3.2.5. Antibiotiques étudiés

<i>Tous</i>	<i>Ciprofloxacine</i>	<i>Vancomycine et Fluoroquinolones</i>	<i>Vancomycine</i>	<i>Glycopeptides</i>	<i>Aminoglycosides</i>
[51] [57] [58]	[62] [74]	[24]	[82]	[38]	[64]

Tableau XI : Antibiotiques étudiés dans les études rétrospectives.

La majorité des études évalue l'ensemble des antibiotiques (Tableau XI). Seules deux publications sont consacrées entièrement à une Fluoroquinolone [62][74], alors qu'une étude [24] analyse en plus les prescriptions de Vancomycine. La forme galénique est dans certains cas un critère ou non d'inclusion. En effet, Feucht [24] et Ramesh [64] n'ont tenu compte que de la voie intra-veineuse alors que seule la voie orale est étudiée par Pickering et al. [24].

### 2.3.2.6. Le recueil d'information

Dans cette partie, nous nous intéresserons à la méthodologie employée par chacun des auteurs pour collecter les informations qui seront par la suite utilisées pour l'évaluation de la conformité.

<b>Dossiers papiers</b>	[51][62][74][64]
<b>Auprès de la pharmacie</b>	[38][82]
<b>Prescriptions et dossiers informatisés</b>	[24]
<b>Donnée manquante</b>	[57][58]

<b>Médecin(s)</b>	<b>Donnée manquante</b>
Spécialité non précisée [57][58][82]	[51][62][24] [74][38][64]

*Tableau XII : Moyens d'obtention des informations dans les études rétrospectives.*

*Tableau XIII : Fonction des personnes chargées du recueil dans les études rétrospectives.*

Fiche de recueil standardisée	Questionnaire	Donnée manquante
[24][58][64]	[51][74]	[62][57][38][82]

*Tableau XIV : Outil de recueil dans les études rétrospectives.*

Le patient	L'infection	L'antibiothérapie	Les examens	Le prescripteur
- Nom	- Symptômes	- Antibiotiques prescrits	- Microbiologiques	- Nom
- Sexe	- Site de l'infection	- Durée du traitement	- Hématologiques	- Qualité
- Age	- Diagnostic	- Indication	- Biochimiques	
- Poids		- Justification de la mise en place d'une antibiothérapie		
- Fonction rénale		- Traitements antibiotiques préalables		
- Allergies		- Posologies		
- Immunodéficience		- Voies d'administrations		
- Pose d'une voie centrale				
- Service				
- Durée d'hospitalisation				

*Tableau XV : Informations recueillies dans les études rétrospectives.*

Concernant le recueil de données, on constate que de nombreuses informations ne sont pas fournies dans la partie « matériel et méthode » des articles sélectionnés.

On peut noter que lors des études rétrospectives, les informations retenues sont majoritairement obtenues à partir des « dossiers papiers » (Tableau XII). Cependant, Wright et al. [82] se sont servis de données informatiques provenant de la pharmacie hospitalière.

Les médecins sont les personnes le plus souvent sollicitées pour effectuer ce travail de recherche (Tableau XIII). En effet, trois articles [57][58][82] nous renseignent de l'implication d'un médecin (dont la spécialité n'est pas indiquée) dans la collecte d'informations.

L'outil utilisé pour récolter les informations est le plus souvent un questionnaire ou une fiche de recueil (Tableau XIV). En effet, certains articles parlent de questionnaires et d'autres de fiches mais ces deux outils conduisent à recueillir des informations similaires. Dans l'étude de Massari et al. [51], le questionnaire a été établi avec un expert infectiologue et les responsables des 4 services du Département de l'Information médicale. Ce questionnaire a été testé sur 30 dossiers pour vérifier la possibilité d'un recueil rétrospectif des données nécessaires. Dans l'étude réalisée à Bristol [74], une fiche « résumé » pour chaque patient a servi à compléter un questionnaire. Dans l'étude de Feucht [24], deux fiches de recueil sont utilisées de manière à distinguer les prescriptions de Vancomycine et de Fluoroquinolones.

En ce qui concerne les données recueillies, elles portent sur le patient, l'infection, l'antibiothérapie et le prescripteur (Tableau XV). Les différents examens réalisés (microbiologiques, hématologiques, biochimiques) sont également retenus.

### 2.3.2.7. Evaluation de la conformité

- Nature des évaluateurs et mode d'évaluation

<b>Médecin(s)</b>	- Deux médecins : [51][82] - Médecins sans indication du nombre : [57] - Six infectiologues « Consultants or Senior Registrars in Medical Microbiology » : [74] - Un gériatre et un spécialiste anti-infectieux : [62]
<b>Pharmacien</b>	Seul : [24]
<b>Donnée manquante</b>	[38][58][64]

*Tableau XVI : Evalueurs retenus dans les études rétrospectives.*

Le plus souvent, au moins deux médecins sont chargés de l'évaluation (Tableau XVI). Cependant, Feucht et al. [24] ont choisi de confier l'évaluation à un seul pharmacien. Deux études [62][74] font intervenir des médecins infectiologues. Certains articles [51][57][82] ne mentionnent pas la spécialité des médecins.

Lorsque l'évaluation est réalisée par plusieurs personnes, chacune analyse les cas de façon indépendante puis les différents résultats sont discutés [51][62][82]. Si les évaluateurs n'arrivent pas à s'accorder, la décision finale est prise par une tierce personne. C'est le cas de l'étude réalisée par Massari et al. [51] où l'avis d'un expert infectiologue est sollicité pour statuer. Wright et al. [82] ont également sollicité l'intervention de deux évaluateurs. Cependant, certaines informations telles que l'année d'hospitalisation et les résultats microbiologiques n'étaient pas communiquées au second évaluateur.

L'étude réalisée à Bristol qui impliquait 6 assesseurs a employé la technique « Delphi » [74]. Celle-ci a été développée en 1950 par Olaf Helmer et Norman Dalkey, afin de chercher des réponses à des questions de perspectives militaires. Cette méthode consiste à répondre à des questions dont les réponses sont incertaines, même pour des experts. Cette technique ne nécessite pas la présence d'experts en un même lieu. Il s'agit d'une consultation anonyme d'experts qui permet d'éviter les inconvénients de l'interaction personnelle (conflits de pouvoir, de personnes) et permet la consultation de nombreux experts sans leur imposer de déplacement. En revanche, elle présente l'inconvénient de ne pas clarifier les idées par la discussion et de ne pas résoudre les problèmes par la dynamique de groupe.

- Les outils d'évaluation

<i>Protocoles internes</i>	<i>Références nationales</i>	<i>Littérature</i>	<i>Données manquantes</i>
[24] [82][64]	Recommandations publiées par le groupe des enseignants en infectiologie de France [51]  Conférences de consensus [57] (sans autre précision)  HICPAC(Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) + IDSA (the Infectious Diseases Society of America) [38]  "Consensus Conferences of the US National Institutes of Health" [58]  « Sanford guide » [82]	Littérature sur l'antibiothérapie des établissements de longs séjours [62]  Revue de la littérature sans autre précision [82]	[74]

Tableau XVII : Outils d'évaluation dans les études rétrospectives.

Des recommandations internes sont utilisées comme références dans trois articles [24] [82][64] mais pour la majorité des articles, les médecins ont recours à des références nationales ou à des revues de la littérature (Tableau XVII). Dans l'étude de Massari et al. [51], l'antibiothérapie curative prescrite en première intention a été comparée aux recommandations publiées par le groupe des enseignants en infectiologie de France. Ces recommandations donnent pour chaque site infectieux la ou les spécialités utilisables préférentiellement, la posologie souhaitable, la durée et la voie d'administration recommandées. En Inde [64] et aux Etats-Unis [82], des recommandations internes ont été élaborées avant la mise en place de l'étude. Des pédiatres et des microbiologistes ont participé à leur rédaction dans l'étude réalisée en Inde. Dans l'étude menée par Wright et al. [82], le développement des recommandations a dérivé d'autres référentiels nationaux (CDC et « Sanford guide ») car ceux-ci ne couvraient pas toutes les indications. Ces recommandations internes ont tenu compte de la forte prévalence de certains germes dans l'établissement (exemple : *S.pneumoniae* résistants à la Pénicilline). De plus, pour cette étude, certaines situations ont conduit à utiliser des revues de la littérature.

Dans les études d'Ochoa et al. [57][58], les informations issues des Conférences de consensus ont permis de définir trois catégories d'opinion : EVIDENCE A (de nombreux essais cliniques contrôlés ont été effectués), EVIDENCE B (études réalisées mais non contrôlées, dans une population différente), EVIDENCE C (basée sur l'opinion des experts). L'absence de référentiel pour l'étude de Speirs et al. implique donc que l'évaluation était dépendante d'une opinion personnelle liée aux années de pratique en matière d'infectiologie.

- Critères utilisés pour l'évaluation de la conformité

D'une manière générale, la conformité des prescriptions est évaluée dans un premier temps en fonction de l'indication du traitement à partir des outils d'évaluation cités précédemment. Dans un second temps, d'autres critères sont pris en compte tels que la dose employée, la durée du traitement, l'intervalle entre les doses, la voie d'administration. La qualité du rapport coût/efficacité ainsi que la tolérance du traitement constituent également des critères de jugement pour certains auteurs [51][62][74][64].

### 2.3.3. Les études prospectives

26 études ont été réalisées de manière prospective : 7 d'entre elles sont en français et 19 en anglais.

<i>Numéro</i>	<i>Durée</i>	<i>Mesures répétées</i>	<i>Année</i>
[12]	1 mois + 1 mois	oui	1998-00
[55]	5 mois	non	1995-1996
[43]	3 mois	non	1999
[26]	6 mois	oui	1988
[2]	1 journée	non	2000
[52]	6 mois	non	2000
[69]	6 fois 1 mois	oui	1990-2000
[77]	6 mois + 6 mois	oui	1996-1997
[67]	6 mois	non	2000
[84]	2 mois 1/2	non	2001-02
[44]	3 mois	non	1999-00
[47]	1 an	non	1996-97
[28]	1 <sup>ère</sup> audit : 4 semaines 2 <sup>ème</sup> audit : 6 semaines	oui	(1989)(1993)
[75]	5 mois	non	1989
[56]	2 mois	non	1998
[78]	3 mois	non	1998
[7]	4 ans	oui	1996-1999
[53]	13 mois	non	1998-1999

<i>Numéro</i>	<i>Durée</i>	<i>Mesures répétées</i>	<i>Année</i>
[6]	8 semaines	non	1998
[71]	1 an	non	1996
[54]	16 semaines	non	1995
[48]	7 semaines	non	1995-1996
[37]	3 mois	non	1990-1991
[66]	3 mois	non	non renseignée
[45]	6 semaines	non	1994
[16]	8 mois	non	1997-1998

*Tableau XVIII : Durée et date de réalisation des études prospectives.*

### 2.3.3.1. Nature et objectifs des études prospectives

Les objectifs des études prospectives sont variés. En effet, la majorité des articles sont de type « observationnel » et établissent donc un état des lieux sur l'adéquation des prescriptions aux référentiels choisis. Dans d'autres cas, un programme d'éducation [69][28] a été mis en place et le but recherché, est donc d'évaluer l'impact de ce programme sur la conformité des prescriptions. A Créteil [77], un nouveau système de délivrance des antibiotiques, plus restrictif, a été introduit. Ainsi, l'étude porte sur l'évaluation de ce nouveau système et son influence sur le bon usage des antibiotiques étudiés. Au CHU de Valence [12], les prescriptions nominatives sont étudiées en deux temps pour estimer à la fois l'amélioration du remplissage des ordonnances et la conformité des prescriptions. Dans cette étude, qui comprend deux audits successifs, les prescripteurs n'ont pas été informés de la réalisation du deuxième audit afin d'éviter une modification des habitudes de prescription.

### 2.3.3.2. Durée

La durée des études est variable (Tableau XVIII) et il arrive que l'analyse soit conduite sur plusieurs périodes distinctes [7][12][28][77]. L'étude la plus longue [7] s'est déroulée sur 4 années et correspond à 12 périodes d'évaluation. La plus courte durée d'étude [2] concerne un audit conduit au sein d'un réseau de 7 établissements de la région Rhône-Alpes. En effet, celui-ci a été réalisé sur un jour donné dans chaque établissement du réseau, appliquant ainsi une méthodologie de « prévalence de période ».

## 2.3.3.3. Terrain d'étude

	<i>Etablissement(s)</i>	<i>Service(s) étudié(s)</i>	<i>Taille de la population</i>
<i>Au sein d'un même établissement</i>	[12] CH de valence	Tous	1 <sup>er</sup> audit : 179 2 <sup>ème</sup> audit : 140
	[55] CH de Tourcoing	Réanimation	87
	[26] Hôpital pour vétérans de Cleveland	Tous	1 <sup>er</sup> audit : 40 2 <sup>ème</sup> audit : 68
	[52] CH de Tours	Réanimation néonatale et pédiatrique	115
	[69] CH de Créteil	Tous	6 audits : 150-153-185-243-267-285
	[77] CH de Créteil	Tous	188
	[67] CH de Nice	Urgences	117
	[84] Hôpital Necker Paris	Médecine interne et infectieuse	105
	[44] CH de Lens	Pneumologie	132
	[28] CH de Pays-Bas	Médecine interne	1 <sup>ère</sup> audit : 109 2 <sup>ème</sup> audit : 796
	[56] « Lady's hospital » Irlande	Tous	50
	[78] Hôpital universitaire Turquie	Tous	156
	[7] Hôpital universitaire Norvège	Tous	1096
	[53] Hôpital universitaire Espagne	Pneumologie	295
	[6] Centre médical « U Mass Memorial » Worcester	Tous	115
	[71] Hôpital pour enfants Atlanta	Neurochirurgie pédiatrique	30
	[54] « Christchurch hospital » Nouvelle Zélande	Médecine interne et pneumologie	96
	[48] Hôpital pédiatrique Memphis	Tous	118
	[37] « district general hospital » UK	Tous	62
[66] Centre médical Alabama	Tous	48	
[45] Hôpital universitaire Australie	Tous	140	
[16] Hôpital à Auckland Nouvelle Zélande	Tous	146	
<i>Au sein de différents établissements</i>	[43] 2 centres médicaux académiques Pennsylvanie	Urgences	100
	[2] 7 établissements d'un réseau interhospitalier Rhône Alpes	Tous	180
	[47] 22 établissements de soins de longue durée Ontario	Tous	638
	[76] un hôpital de premiers soins et un de soins tertiaires en Inde	Tous	185

*Tableau XIX : Etablissements, services concernés et taille de la population pour les études prospectives.*

Les études se déroulent de façon générale au sein d'un même établissement (Tableau XIX). L'évaluation peut porter sur un service précis. Il s'agit des services de réanimation, de médecine interne, de médecine infectieuse, de pneumologie, de neurochirurgie pédiatrique et des urgences. Dans les autres situations, l'étude porte sur l'ensemble des services de

l'établissement, à l'exception du Centre Hospitalier de Valence [12] où les services de pédiatrie ont été exclus en raison de l'absence de protocoles spécifiques pour ces services. A Créteil [77], les services d'hémodialyse et d'hématologie ne sont également pas pris en compte.

Quatre autres études [43][2][47][76] font appel à différents établissements de soins. En Pennsylvanie [43], seuls les services d'urgences sont intégrés à l'étude.

#### **2.3.3.4. Populations incluses dans les études**

Les auteurs ont choisi d'aborder l'évaluation en sélectionnant un type d'antibiothérapie ou une pathologie spécifique. L'approche par antibiotique est la plus courante, mais dans quatre publications [47][53][54][37], la conformité des prescriptions est évaluée pour une pathologie. Dans ce cas, les patients atteints de pneumonie ont été sélectionnés.

La taille de la population varie en fonction de la durée de l'étude, du type et du nombre d'établissement et de la participation ou non de tous les services (Tableau XIX). En effet, l'étude réalisée sur quatre ans [7] a inclus le plus grand nombre de patients (1096 patients). De plus, la participation de plusieurs établissements accroît le nombre de patients.

Concernant le système de recrutement, les méthodes de randomisation sont rarement utilisées dans les études prospectives [47]. Généralement, tous les patients sous antibiothérapie répondant aux critères déterminés sur une période donnée sont inclus chronologiquement dans les études.

Les critères d'inclusions et d'exclusions varient selon les travaux effectués.

Dans certaines études, les patients recevant une antibioprofylaxie sont exclus [78][2]. Maury et al. qui ont étudié les prescriptions en pédiatrie n'ont pas intégré dans leur analyse les nouveau-nés de moins de 28 jours hospitalisés dans leur unité de soins intensifs et les enfants atteints de bronchiolites [52]. Dans deux études [37][66], les patients devaient avoir subi des examens précis pour être intégrés à l'analyse. Seuls les patients ayant bénéficié d'un dosage

sanguin de Vancomycine lors de la première administration ont été inclus dans l'étude réalisée par Rodman et al. [66].

Parfois, seule la première prescription du patient est prise en compte afin de simplifier l'étude [12]. Mais dans la plupart des cas, les renouvellements ou les changements de traitements par rapport à la prescription initiale sont notés afin de pouvoir évaluer l'adaptation ou non du traitement en fonction de l'évolution clinique du malade et des résultats biologiques obtenus. Ainsi à Créteil [77], les premières prescriptions sont analysées puis réévaluées systématiquement 4 à 6 jours après le début de la thérapie.

### 2.3.3.5. Antibiotiques étudiés

<b>Tous</b>	[12] [55] [2] [52][77][67][84][44][47]([28] + antifongiques)[76] [78]([7] + antifongiques)[54][53]
<b>Fluoroquinolones</b>	[43]
<b>Ciprofloxacin</b>	[26]
<b>Levofloxacin</b>	[6]
<b>Vancomycine</b>	[71][48][66][16]
<b>Glycopeptides</b>	[56]
<b>Céphalosporines de troisième génération</b>	[45]
<b>Erythromycine</b>	[37]
<b>Ciprofloxacin+Pipéracilline/Tazobactam+ Glycopeptides+ Imipénème/Cilastatine</b>	[77]

Tableau XX : Antibiotiques étudiés dans les études prospectives.

De nombreux antibiotiques sont étudiés, ils appartiennent souvent à des catégories dites d'usage restreint (ex : Glycopeptides, Imipénème/Cilastatine) (Tableau XX). La majorité des études portent sur toutes les classes d'antibiotiques et certaines d'entre-elles incluent les antifongiques [28][7]. Trois publications portent sur les Fluoroquinolones : l'une d'elles [26] concerne spécifiquement la Ciprofloxacin, une autre [6] étudie les prescriptions de Levofloxacin alors que Thuong et al. [77] jugent également les prescriptions de Ciprofloxacin en plus des autres classes de médicaments.

Les études peuvent concerner une voie d'administration particulière. Ainsi, seule la voie parentérale est étudiée pour trois articles [55][56][71]. A l'inverse, un article [26] ne tient compte que de la voie orale.

### 2.3.3.6. Le recueil d'information

<b>Dossiers papiers</b>	[43] [2] [52][84][45]
<b>Prescriptions et dossiers informatisés</b>	[43][26][28]
<b>Ordonnance nominative uniquement</b>	[12]
<b>Au cours des visites</b>	[55][28][54]
<b>Donnée manquante</b>	[69][77][67][44][47][76][56][78] [7] [53] [6] [71][48][37][66] [16]

*Tableau XXI : Moyens d'obtention des informations dans les études prospectives.*

<b>Pharmacien(s)</b>	<b>Médecin(s)</b>	<b>Interne en médecine</b>	<b>Médecin prescripteur</b>	<b>Donnée manquante</b>
- un pharmacien : [12] [69][77][28][48]  - trois pharmaciens : [43]	- Spécialité non précisée : [2] [52][67][78][54]  - Spécialité non précisée + infirmière : [7]  - deux spécialistes anti-infectieux : [77]  - un infectiologue : [28]	[55][52]	[67]	[26][84][44][47][76] [56][53] [6] [71][37][66] [45] [16]

*Tableau XXII : Fonctions des personnes chargées du recueil dans les études prospectives.*

<b>Fiche de recueil standardisée</b>	[12] [43][52][77][84][47] [7] [54][66]
<b>Questionnaire</b>	[55][2][67][76][53]
<b>Logiciel informatique</b>	[26][69][28]
<b>Fiche de recueil et d'évaluation</b>	[12] [52][69]
<b>Donnée manquante</b>	[44][57][78] [6] [71][37][45] [16]

*Tableau XXIII : Outils de recueil dans les études prospectives.*

<i>Le patient</i>	<i>L'infection</i>	<i>L'antibiothérapie</i>	<i>Les examens</i>	<i>Le prescripteur</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nom</li> <li>- Age</li> <li>- Sexe</li> <li>- Poids</li> <li>- Taille</li> <li>- Fonction rénale</li> <li>- Allergies</li> <li>- Date d'entrée</li> <li>- Durée de l'hospitalisation</li> <li>- Service</li> <li>- Motif d'hospitalisation</li> <li>- Immunodéficience</li> <li>- Mise en place d'un dispositif médical</li> <li>- Intervention chirurgicale préalable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic</li> <li>- Site de l'infection</li> <li>- Présence de température</li> <li>- Infection communautaire ou nosocomiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibiotiques prescrits</li> <li>- Posologies</li> <li>- Voie d'administration</li> <li>- Durée</li> <li>- Indication</li> <li>- Traitements antibiotiques préalables</li> <li>- Traitements associés</li> <li>- Raison de l'arrêt du traitement</li> <li>- Effets indésirables</li> <li>- Coût</li> <li>- Recours à des références thérapeutiques ou à un avis d'expert.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Microbiologiques</li> <li>- Biochimiques</li> <li>- Hématologiques</li> <li>- Radiographie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nom</li> <li>- Qualité</li> </ul>

*Tableau XXIV : Informations recueillies dans les études prospectives.*

Comme pour les études rétrospectives, il manque de nombreuses données explicitant le recueil d'information.

Les informations sont obtenues par l'intermédiaire des dossiers médicaux « papiers », des ordonnances nominatives ou encore au cours des visites (Tableau XXI). Dans certains cas, des informations ont été obtenues en consultant des prescriptions et des dossiers informatisés. Dans une étude réalisée au Centre Hospitalier de Valence [12], les seules données utilisées sont celles figurant sur l'ordonnance nominative et les antibiogrammes consultables sur informatique.

Les médecins sont le plus souvent chargés du recueil de données (Tableau XXII). Le pharmacien participe au recueil dans six articles [12] [43][69][77][28][48].

Il arrive que les médecins prescripteurs remplissent eux-mêmes la fiche de recueil. C'est le cas par exemple, dans l'étude réalisée à Nice [67] où le prescripteur est jugé à la fois sur la

qualité de son diagnostic (puisqu'il indique les motifs de sa prescription) et sur la qualité de l'antibiothérapie choisie.

L'emploi d'une fiche de recueil standardisée ou d'un questionnaire est le plus fréquent (Tableau XXIII). Dans trois études [12][52][69], la fiche de recueil est utilisée également comme fiche d'évaluation car la personne qui la complète est à la fois l'enquêteur et l'assesseur. Le questionnaire a été réalisé en collaboration avec un urgentiste, un infectiologue et un épidémiologiste dans l'étude menée par Roger et al. [67].

La validité du questionnaire ou de la fiche de recueil n'est malheureusement presque jamais vérifiée. Seule une étude canadienne [47] réalise un test préalable : le formulaire est testé sur 5 prescriptions et est jugé acceptable si 80% des items sont remplis.

Les données recueillies concernent le patient, l'infection, l'antibiothérapie, les différents examens effectués ainsi que des renseignements sur le prescripteur (Tableau XXIV). Des données spécifiques sont mentionnées telles que les éléments du diagnostic présumptif (fièvre, toux, hyperleucocytose, etc.) dans un service d'urgence à Nice [67].

### 2.3.3.7. Evaluation de la conformité

- Nature des évaluateurs et mode d'évaluation

<i>Médecin(s)</i>	<i>Pharmacien(s)</i>	<i>Autres</i>	<i>Données manquante</i>
- Deux infectiologues [55][43][77][84][28]	- Seul [69] [6]	- Interne en médecine [52]	[26][44][47][76][56] [78] [7]
- Deux infectiologues, un anesthésiste et un pneumologue [67]	- Un pharmacien et une personne extérieure [12]		[53][71][54][37][66] [45] [16]
- Deux médecins [2]	- Un pharmacien et un infectiologue [48]		

*Tableau XXV : Evalueurs retenus dans les études prospectives.*

Les infectiologues et les pharmaciens sont chargés de juger le caractère conforme ou non des prescriptions (Tableau XXV). Les pharmaciens sont seuls évaluateurs dans deux articles [69][6] mais collaborent avec un infectiologue [48] ou une personne extérieure [12] dont la

fonction n'est pas mentionnée dans deux articles. Maury et al. [52] font appel à une interne en médecine pour le jugement de la conformité. Dans certaines études [12][69][77][84], les personnes responsables du recueil se chargent également de l'évaluation. Lorsqu'il existe plusieurs évaluateurs et que l'avis n'est pas unanime, la décision finale est prise par une tierce personne. Cette personne fait partie de la Commission des anti-infectieux dans l'article publié par Thuong et al. [77] tandis que Lautenbach et al. [43] nomment un médecin pour statuer.

• Les outils d'évaluation

<i>Protocoles internes</i>	<i>Références nationales</i>	<i>Littérature</i>	<i>Donnée manquante</i>
[12] [52][69][77] [7] [6] [66]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations françaises existantes [67]</li> <li>-guides des protocoles d'antibiothérapie de pneumologie [44]</li> <li>- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) [2] [84]</li> <li>- Société américaine d'infectiologie [84][47]</li> <li>- Société française de dermatologie [84]</li> <li>- Recommandations canadiennes pour pneumopathie communautaire [47]</li> <li>- Recommandations de l'AMP (Antimicrobial Management Program) [43]</li> <li>- ATS (American Thoracic Society) et SEPAR (Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery)[53]</li> <li>- "Management Guidelines for Common Medical Conditions" 5ème édition 1994 [54]</li> <li>-CDC (Centers for disease Control and Prevention [48]</li> <li>-British Thoracic Society [37]</li> <li>-"Antibiotic Guidelines"1994-1995 [45]</li> <li>- HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) [56][71] [16]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vidal 1995 [55]</li> <li>- Revue de la littérature sans autre précision [6]</li> </ul>	[26][28]

*Tableau XXVI : Outils d'évaluation dans les études prospectives.*

Différentes références ont servi d'outil d'évaluation. Certains auteurs se sont basés sur des protocoles internes tandis que d'autres se sont appuyés sur des référentiels nationaux ou des revues de la littérature (Tableau XXVI).

Dans les situations pour lesquelles il n'existait pas de référentiels français, Zahar et al. [84] ont choisi de fonder leur évaluation sur les recommandations les plus récentes de la Société américaine d'infectiologie.

Pour deux études [76][78], les évaluateurs ont utilisés les critères de Kunin et al. pour le jugement de chaque prescription. Ces critères classifient l'utilisation comme appropriée, probablement appropriée, inappropriée à cause d'alternatives moins coûteuses ou moins toxiques, nécessitant une adaptation de la dose ou totalement erronée/abusive.

- Critères utilisés pour évaluer la conformité

L'évaluation ne peut être réalisée que lorsque les données sont suffisantes pour permettre une catégorisation.

En premier lieu, les évaluateurs déterminent si l'antibiothérapie est justifiée, c'est à dire si le tableau clinique du patient implique l'initiation d'un traitement antibiotique [67][77][84]. Ensuite, le choix de l'antibiotique est jugé par rapport à différents critères : efficacité (susceptibilité du germe), caractéristiques pharmacocinétiques, largeur du spectre ,coût.

D'autres aspects plus spécifiques concernant l'antibiothérapie sont également évalués :

- posologie employée
- voie d'administration
- durée de traitement
- pertinence de l'association s'il y a lieu
- apparition d'effets indésirables (toxicité, allergie).

Parfois, la réalisation ou non de prélèvements bactériologiques et radiologiques rentre en ligne de compte dans l'évaluation [76]. Dans l'étude de Thuong et al., la prescription est jugée inappropriée si le traitement n'est pas réévalué lorsqu'il devrait l'être [77].

### **2.3.4. L'antibioprophylaxie chirurgicale**

Deux articles sélectionnés sur « Pubmed » [42][65] évoquent la conformité des prescriptions d'antibiotiques dans le cadre d'une antibioprophylaxie chirurgicale. Ces deux articles ont été traités séparément car l'antibioprophylaxie chirurgicale est propre aux services de chirurgie pour lesquels des référentiels locaux existent. De plus, d'après Gindre et al., les recommandations en antibioprophylaxie chirurgicale sont les plus fréquemment éditées (88% des cas contre 43% pour l'antibiothérapie de première intention) [25].

#### **2.3.4.1. Nature et objectif des études**

L'objectif de ces deux articles est :

- d'évaluer les pratiques d'antibioprophylaxie chirurgicale en Franche-Comté avant et après une action d'information et de sensibilisation qui s'est déroulée de novembre à janvier 2001 [42]. Il s'agit d'une étude prospective de type « avant/après ».
- d'évaluer les pratiques de prescription de l'antibioprophylaxie dans un réseau de surveillance des infections du site opératoire [65]. Cet audit prospectif est de type « observationnel ».

#### **2.3.4.2. La durée**

L'étude réalisée par Lallemand et al. [42] se déroule sur deux périodes de deux mois en 2000 (mai et juin) et 2001 (mai et juin). Celle entreprise par Rioux et al. [65] a duré une année (2000).

#### **2.3.4.3. Le terrain d'étude**

Les deux analyses ont eu lieu au sein de différents établissements : les hôpitaux de l'interrégion Nord [65] en France et 14 hôpitaux de Franche-Comté [42]. Seuls les services de chirurgie ont été étudiés dans ces deux publications.

#### **2.3.4.4. La population incluse dans les études**

6109 patients ont été intégrés dans l'étude de Rioux et al. [65]. Le recrutement consistait à inclure consécutivement 200 patients dans chaque établissement. Les patients recevant une antibiothérapie curative couvrant l'antibioprophylaxie ou nécessitant une prévention de l'endocardite ont été exclus de cette étude.

Lallemand et al [42] ont réalisé un premier audit à partir de 539 patients et un deuxième audit avec 460 patients. Trente patients consécutifs recevant une antibioprophylaxie chirurgicale dans chaque établissement ont été inclus dans l'étude. La chirurgie ambulatoire, les réinterventions au niveau d'une localisation opératoire, les actes de radiologie interventionnelle, les actes à visée diagnostique et les poses de voies d'abord vasculaires ont été exclus de l'étude de Lallemand et al.

#### **2.3.4.5. Les antibiotiques étudiés**

Dans ces deux articles, l'évaluation spécifique d'un type d'indication, l'antibioprophylaxie chirurgicale, amène à étudier toutes les classes d'antibiotiques.

#### **2.3.4.6. Le recueil d'information**

- Moyens d'obtention des données

Le dossier médical ainsi qu'un interrogatoire du patient ont permis d'obtenir des informations concernant le malade et ses antécédents dans l'étude de Lallemand et al. [42]. L'étude de Rioux et al. [65] n'indique pas la méthodologie employée pour le recueil de données.

- Personnes responsables du recueil

Lallemand et al. [42] ont fait participer 28 paires anesthésiste-chirurgien pour la collecte des données. Un anesthésiste en charge du patient s'est occupé du recueil de données dans l'étude menée par Rioux et al. [65].

Dans ces deux études, la personne chargée de la prescription est également celle qui remplit les fiches de recueil.

- Outil de recueil

Une fiche de recueil standardisée [42] ainsi qu'un questionnaire [65] ont été utilisés comme outil de recueil. Un médecin du service d'hygiène hospitalière [42] a vérifié que les fiches étaient complètement et correctement remplies. La validité du questionnaire est réalisée en Franche-Comté [42]. En effet, il a été préalablement testé sur 30 dossiers.

- Les données recueillies

Dans l'étude de Lallemand et al. [42], les données recueillies comportaient des informations concernant l'identification des patients, leurs antécédents et le type d'intervention. Des informations sur la durée de l'intervention, la classe d'Altemeier (ou classe de contamination) et l'antibioprophylaxie ont été collectées.

Rioux et al. [65] ont choisi de réunir des données portant sur l'antibiotique utilisé, la dose de première injection et sa voie d'administration, le délai d'administration par rapport à l'incision, le fait qu'il y ait eu ou non une réinjection pendant l'intervention et à quelle dose, et la durée de l'antibioprophylaxie.

### **2.3.4.7. L'évaluation de la conformité**

- Les personnes chargées de l'évaluation

Les personnes chargées de l'évaluation ne sont pas mentionnées dans l'article de Lallemand et al. [42], tandis que Rioux et al. [65] nous informent que l'évaluation est réalisée par un chirurgien. Cette personne est également celle qui est chargée du recueil de données.

- Les outils d'évaluation

Dans les deux études, les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), actualisées en 1999, constituaient la référence.

- Critères utilisés pour évaluer la conformité

Les deux études jugent la conformité en fonction de divers éléments communs. Premièrement, les auteurs évaluent l'indication de l'antibioprophylaxie par rapport aux recommandations de la SFAR. Deuxièmement, les propriétés (classe pharmaceutique, voie d'administration) des molécules employées sont jugées. Les auteurs tiennent également compte de l'horaire d'injection et de la posologie de la première dose, ainsi que de la durée totale de l'antibioprophylaxie.

### **2.3.5. Limites des études**

Quelle que soit la nature des études (rétrospectives ou prospectives), il apparaît que certaines d'entre elles présentent des limites qu'il faut avoir à l'esprit avant d'élaborer un protocole.

Les auteurs évoquent tout d'abord les problèmes auxquels ils ont été confrontés lors de leurs travaux.

Le recueil des données nécessaires à l'évaluation est fastidieux et entraîne une mobilisation importante du personnel hospitalier. Saizy-Callaert et al. concluent à la nécessité d'utiliser des auditeurs externes pour réaliser ce type d'étude [69]. Le manque d'information dans les dossiers est également un problème souvent cité, surtout dans les études rétrospectives [62][51].

D'autre part, les auteurs s'interrogent souvent à propos de la pertinence de l'évaluation. L'infectiologie est une discipline complexe et de ce fait, toutes les présentations cliniques de tableaux infectieux peuvent conduire à discussion et la confrontation objective des pratiques aux consensus est difficile. Plusieurs éléments peuvent rendre l'évaluation discutable. Dans la plupart des cas, les prescriptions sont évaluées par rapport à des références nationales

(Conférences de Consensus, recommandations, etc.) qui ne sont pas spécifiquement adaptées à l'écologie bactérienne d'un établissement. D'autre part, certains hôpitaux jugent les prescriptions par rapport à des protocoles internes mais ceux-ci ne couvrent pas toutes les pathologies et mériteraient souvent d'être actualisés. Le jugement revient donc dans de nombreuses situations aux compétences des experts et n'est alors pas toujours très objectif. Ainsi Lautenbach et al. discutent de la fiabilité de leur évaluation. En effet, en cas de désaccord entre les 2 infectiologues évaluateurs, l'évaluation finale revient à une tierce personne dont l'opinion n'est pas universelle [43].

D'autre part, les auteurs mentionnent certains éléments qui peuvent également rendre l'interprétation des résultats difficiles.

Dans les études réalisées en deux temps de type « avant/après », il est primordial de s'intéresser aux deux périodes choisies. En effet, dans ce cadre précis, les limites portent sur le fait de comparer ou non deux périodes identiques en raison des variations saisonnières dans le cadre de maladies infectieuses d'une part et d'autre part en raison de la randomisation ou non des groupes choisis. En effet, en cas d'absence de randomisation, les caractéristiques des groupes avant et après peuvent différer. A titre d'exemple, deux évaluations ont été conduites par Chardonnet et al. [12] à deux périodes saisonnières différentes : du 1<sup>er</sup> au 31 juillet pour la première évaluation et du 15 décembre au 15 janvier pour la seconde et aucune randomisation n'a été effectuée. La collecte d'informations durant deux saisons différentes (hiver et printemps) dans l'étude menée par Ochoa et al. [58] peut, pour les mêmes raisons, biaiser le nombre et le type d'infections collectées.

L'étude de Rioux et al. [65] consistait à établir un audit des pratiques de l'antibioprophylaxie chirurgicale dans un réseau de surveillance des infections du site opératoire (INCISCO). De ce fait, on peut penser que la participation volontaire et répétée à un système de surveillance entraîne un biais de sélection des services dans le sens d'une diminution des écarts aux référentiels. Dans cette même étude, le fait que le chirurgien s'auto évalue conduit de la même

manière à un biais de sélection avec potentiellement des fiches moins souvent remplies quand le référentiel n'est pas suivi.

Enfin, les résultats des études réalisées au sein d'établissements universitaires ou bénéficiant d'une politique de restriction de l'usage des antibiotiques ne sont pas forcément représentatifs car les prescripteurs sont sensibilisés au problème de l'antibiothérapie [76][62].

## 2.4. Discussion

Peu d'études portent sur la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones : 2 ont été conduites en rétrospectif et 4 en prospectif. La partie « matériel et méthode » des articles est rarement bien détaillée, ce qui explique que de nombreuses informations soient manquantes (ex : système de recrutement de la population, modalités de recueil de données, moyens d'évaluer la conformité). De ce fait, bâtir une méthodologie pour notre étude n'est pas simple. Nous pouvons cependant nous appuyer sur nos lectures.

Les articles réalisés en prospectif sont les plus fréquents : en effet 70.3% (26 sur 37) des articles sont prospectifs. La différence la plus significative entre une méthodologie prospective et rétrospective repose sur le recueil de données. En effet, les audits rétrospectifs sont plus contraignants en raison d'une charge de travail plus importante. De tels audits impliquent de rechercher les données dans les dossiers déjà archivés alors qu'en prospectif, ceux-ci sont à disposition dans les services. D'autre part, le problème majeur rencontré lors des études rétrospectives est le manque de l'indication du traitement dans les dossiers. Ainsi, Massari et al. [51] ont observé dans leur étude portant sur la faisabilité d'une enquête rétrospective que dans plus d'un tiers des cas, la mention explicite de l'indication ne figurait pas dans le dossier médical. Dans de telles situations, l'évaluation de la conformité des prescriptions s'avère impossible. L'avantage de mener un audit prospectif est de pouvoir obtenir les renseignements manquants en interrogeant directement le prescripteur ou éventuellement le patient lui-même, par exemple lors des visites.

La durée des études est variable et ne figure pas comme une caractéristique propre aux études prospectives ou rétrospectives. De la même manière, la taille de l'échantillon inclus dans les études ne dépend pas du type d'étude mais est relatif à plusieurs éléments tels que le terrain d'étude (analyse sur un ou plusieurs établissements, sur un ou plusieurs services), la durée de l'étude et enfin des critères retenus pour choisir la population (système de recrutement, critères d'inclusion et d'exclusion). La conformité a été évaluée pour un panel d'antibiotiques plus large dans les études prospectives que dans les études rétrospectives mais nous ne pouvons pas savoir si cette information est propre à un type d'étude particulier car nous avons recensé un taux plus faible d'études réalisées en rétrospectif.

Les médecins sont plus fréquemment cités que les pharmaciens pour le recueil de données. Cependant, ce constat ne signifie pas que les médecins soient plus aptes à effectuer cette tâche. En effet, de nombreux établissements de soins ne disposent pas de pharmaciens hospitaliers et sont donc contraints d'employer des médecins.

La fiche de recueil standardisée ou le questionnaire sont les outils les plus utilisés quel que soit le type d'étude. Rares sont les études qui nous informent sur les personnes qui ont bâti cet outil. Les données recueillies ne diffèrent pas selon le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude mais la quantité et la précision de celles-ci sont extrêmement variables d'une étude à l'autre. Il apparaît cependant qu'un maximum d'informations soit nécessaire pour conduire à une évaluation fiable.

Pour les études prospectives ou rétrospectives, l'évaluation est le plus souvent réalisée en double aveugle par 2 médecins, spécialisés en infectiologie. Les références utilisées pour juger la conformité des prescriptions sont généralement les protocoles internes de l'établissement, complétés par les données de la littérature et les références nationales.

Enfin, les critères retenus dans l'évaluation de la conformité sont homogènes selon les deux types d'étude. Ils concernent l'indication, le choix de la molécule (coût, spectre), la posologie, la voie d'administration.

## **2.5. Conclusion : élaboration d'un protocole d'évaluation de la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones au CHU de Grenoble**

L'étude bibliographique réalisée à l'aide des bases de données « Pubmed » et « Inist » nous a servi de canevas pour mettre en œuvre un protocole visant à mesurer la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones au CHU de Grenoble. Ainsi, nous avons déterminé la méthodologie qui nous semblait la plus adéquate pour l'étude envisagée.

### **• Type d'étude**

La recherche effectuée nous conduit à proposer une enquête de type prospective. Cette approche permettra d'une part de réduire la charge de travail et d'autre part de ne pas se heurter au problème du manque d'informations dans les dossiers. En effet, le caractère prospectif de l'étude laisse la possibilité d'interroger en direct le prescripteur pour connaître les motifs de sa prescription. L'étude sera de type « observationnel » puisqu'elle consistera à analyser les pratiques de prescriptions de Fluoroquinolones sur une durée déterminée.

### **• Durée de l'étude**

Un minimum de 200 prescriptions s'avère nécessaire afin d'obtenir des résultats fiables. La durée nécessaire pour l'analyse de ces 200 prescriptions sera déterminée lors de la réalisation du test de faisabilité (§4).

### **• Terrain d'étude**

L'étude concernera l'ensemble des services du CHU de Grenoble afin d'avoir une idée globale des pratiques de prescription.

### **• Sélection des prescriptions**

    - Critères de sélection :

Toutes les prescriptions de Fluoroquinolones inscrites au livret thérapeutique du CHU de Grenoble (Ciflox<sup>®</sup>, Oflocet<sup>®</sup>, Tavanic<sup>®</sup>, Izilox<sup>®</sup>) émises durant la période déterminée seront

incluses dans l'étude. Les prescriptions de Noroxine<sup>®</sup> ne seront volontairement pas étudiées car l'utilisation de cet antibiotique se réserve à des indications très précises. Les prescriptions devront répondre aux critères suivant :

~ mise en route d'une antibiothérapie (patient n'ayant pas reçu d'antibiotique dans les 48H précédant la prescription).

~ modification d'une antibiothérapie en cours (patient ayant reçu un (des) antibiotiques dans les 48 H précédant la prescription).

Les renouvellements à l'identique d'un traitement initié en ville ou à l'hôpital seront exclus.

#### - Mode de sélection

Les prescriptions répondant aux critères définis précédemment seront sélectionnées chaque jour par le pharmacien au moyen du système informatique et des ordonnances nominatives. Elle seront ensuite transmises par courrier électronique aux enquêteurs.

#### • Recueil de données

Les personnes à envisager pour le recueil de données sont des médecins ou des pharmaciens. Il nous semble que les médecins auront plus de facilité pour collecter des informations médicales. Cette donnée sera à vérifier par le test que nous réaliserons ultérieurement (§4).

Les données seront collectées au sein du service concerné dans les 24 H suivant la prescription à l'aide d'un questionnaire que nous décrirons par la suite (§3). Le recueil de certaines données impliquera un interrogatoire au prescripteur.

#### • Evaluation

Afin d'assurer la fiabilité des résultats, une évaluation en double aveugle par 2 experts infectiologues nous semble être la meilleure approche. En cas d'avis divergents, un troisième expert interviendra pour statuer.

Aucun référentiel spécifique à l'utilisation des Fluoroquinolones n'existant, l'évaluation sera réalisée en fonction des connaissances actuelles (E.Pilly, Conférences de Consensus, etc.) et des protocoles internes de l'hôpital.

Différents critères seront pris en compte pour juger de la conformité des prescriptions, ceux-ci seront évoqués dans le descriptif des fiches d'évaluation (§3).

Une évaluation en 2 temps nous semble intéressante car elle permettra d'évaluer l'adéquation des traitements empiriques. Ainsi, les experts jugeront tout d'abord les prescriptions en fonction des données disponibles au moment de la prescription puis secondairement après réception des données microbiologiques.

- Traitement des données

Les données seront saisies dans une grille élaborée sur le logiciel « Excel 97 ». L'analyse statistique sera réalisée sous Stata 6.0. Les variables seront présentées par un indicateur de tendance centrale (moyenne/proportion) et un indicateur de dispersion (écart type). Les extrémités seront encadrées d'un intervalle de confiance à 95%. Les tests de comparaison de proportion utilisés seront notamment le Chi2 et le test de comparaison de moyenne (seuil de signification à 5%).

L'élaboration de ce protocole est le fruit d'une réflexion commune avec pour point de départ une analyse de la littérature. Notre souhait est de voir un jour ce projet se concrétiser. Dans ce but, nous allons préciser dans le paragraphe qui suit, les outils que nous envisageons d'utiliser pour mener à bien notre projet.

### **3. Développement des outils**

Suite à la détermination des éléments de notre protocole, nous avons élaboré les différents outils nécessaires à la réalisation de l'étude prospective.

Un questionnaire de recueil a été établi en collaboration avec 3 infectiologues et un médecin de l'Unité Qualitative d'Evaluation médicale du CHU. Les différents questionnaires obtenus (Annexe 10) ont constitué un point de départ à la réflexion. Les données ont été cependant adaptées à notre protocole et à une étude portant exclusivement sur les Fluoroquinolones. Plusieurs réunions ont été nécessaires à l'obtention d'un consensus entre les différents médecins sur le contenu du questionnaire.

Parallèlement, nous avons réalisé une fiche de recueil de données microbiologiques, des fiches d'évaluation et un tableau recensant les différentes utilisations des Fluoroquinolones au CHU de Grenoble.

#### **3.1. Le questionnaire de recueil (Annexe 11)**

##### **3.1.1. Modalités d'utilisation**

Le questionnaire devra être rempli par les enquêteurs au sein du service concerné dans les 24H suivant la prescription d'une Fluoroquinolone. La rubrique « motivations du prescripteur » sera complétée en interrogeant directement le prescripteur. D'autres informations pourront être fournies par cet interrogatoire (ex : antécédents, éléments cliniques) et éventuellement celui du patient. Les renseignements complémentaires seront obtenus par la consultation des dossiers médicaux et infirmiers, des feuilles de température, des résultats bactériologiques disponibles sur le système Intranet de l'hôpital. Les données retenues devront être uniquement celles dont disposait le prescripteur au moment de la prescription.

### 3.1.2. Contenu

Le questionnaire comporte une partie détachable avec entre autres le nom du patient, de l'enquêteur et le numéro du questionnaire. Celle-ci sera découpée avant la phase d'évaluation afin de préserver l'anonymat. Le questionnaire comprend 3 rubriques distinctes :

- Rubrique « patient »

Elle fournit des informations administratives sur le patient (sexe, date de naissance) mais aussi sur ses antécédents. En effet, certains doivent être pris en compte car ils présentent des facteurs de risque de mortalité (ex : diabète, cancer, cirrhose, maladie cérébrovasculaire) [95]. La présence d'une immunodépression qui constitue également une comorbidité doit être précisée : corticothérapie, immunosuppresseur ou chimiothérapie dans les 6 mois, infection à VIH, etc. Certains éléments doivent être mentionnés car ils font l'objet d'une contre-indication aux Fluoroquinolones : épilepsie, grossesse [104]. D'autres notions de terrain peuvent s'avérer utile pour juger la pertinence de la prescription (allergies, port d'une bactérie multi-résistante, présence de matériel implanté). La présence d'un matériel implanté (prothèse, implant) peut révéler une infection nosocomiale [96].

- Rubrique « hospitalisation actuelle »

Elle renseigne tout d'abord l'origine du patient qui est une notion importante à prendre en compte. Par exemple, dans le cas d'une pneumopathie communautaire, la vie en institution est un facteur de risque de mortalité. En outre, une hospitalisation dans les 3 mois précédents peut évoquer la présence de Pneumocoques de sensibilité diminuée à la Pénicilline [95]. La provenance du patient permet également de détecter l'éventuel caractère nosocomial de l'infection (si le patient vient d'un autre établissement de soin).

Les autres données concernent le motif d'hospitalisation du patient, son parcours hospitalier et son anamnèse.

- Rubrique « Antibiothérapie »

Elle doit préciser les circonstances de la prescription (mise en route ou modification d'une antibiothérapie). Dans les 2 cas, une série d'informations se rapportant à la prescription doivent être renseignées :

- ① **Date de prescription, fonction du prescripteur**

- ② **Motivations du prescripteur**

L'interrogatoire devra révéler pour quels motifs le prescripteur a initié ou modifié une antibiothérapie et quels éléments l'ont conduit à choisir une Fluoroquinolone.

- ③ **Eléments cliniques disponibles au moment de la prescription**

Ils permettent de détecter certains signes de gravité et éventuellement un sepsis sévère [93] : fièvre, tension artérielle systolique minimale, fréquence cardiaque maximale, troubles neurologiques, etc.

Le mode d'alimentation du patient permettra d'évaluer la pertinence du choix de la voie d'administration. Les Fluoroquinolones possédant une excellente biodisponibilité par voie orale, leur administration par voie intra-veineuse ne sera justifiée qu'en cas de nausées ou d'alimentation orale impossible.

- ④ **Résultats biologiques disponibles au moment de la prescription**

Différents éléments biologiques sont à prendre en compte pour juger la pertinence de la prescription. La protéine C réactive « CRP » est un marqueur de l'inflammation qui s'avère important dans la confirmation du diagnostic. Les anomalies concernant les polynucléaires neutrophiles et les thrombocytes témoignent d'une infection bactérienne. Une élévation anormale des transaminases ou de la créatinémie reflètent respectivement une défaillance hépatique et rénale et sont caractéristiques de l'état de gravité du patient [93].

### ⑤ Résultats bactériologiques et d'imagerie disponibles au moment de la prescription

En plus des résultats bactériologiques, certains examens d'imagerie sont utiles pour établir un diagnostic. Par exemple, la détection d'une opacité parenchymateuse lors d'une radiographie pulmonaire confirme le diagnostic de pneumopathie [110]. De même une échographie rénale peut affirmer la présence d'une pyélonéphrite [108].

### ⑥ Antibiotiques prescrits, posologie et voie d'administration

Lorsqu'il s'agit d'une modification d'antibiothérapie, 2 rubriques supplémentaires doivent être complétées. Elles concernent l'anamnèse de l'infection et l'historique des prescriptions antibiotiques. Ces informations seront utiles à l'évaluateur pour juger l'antibiothérapie préalable et la pertinence de la modification du traitement.

## 3.2. La fiche de données microbiologiques (Annexe 12)

### 3.2.1. Modalités d'utilisation

Cette fiche sera remplie dans un premier temps lors du recueil de données à partir des résultats bactériologiques disponibles sur Intranet et ceux figurant dans les dossiers. Elle sera par la suite complétée à l'aide du logiciel du laboratoire de bactériologie de Grenoble « Molis » qui centralise tous les examens réalisés pour un patient donné. Ce second remplissage s'effectuera dans les 7 jours suivant la prescription afin que les résultats des examens initiés soient disponibles.

### 3.2.2. Contenu

Tous les prélèvements effectués depuis l'admission ainsi que leur résultat et leur date de réalisation devront être inscrits sur la fiche. Si des antibiogrammes ont été réalisés, ils seront joints à la fiche de résultat. Les examens de diagnostic indirect : sérologie, recherche d'antigènes solubles, etc. seront également mentionnés car ils peuvent être déterminant dans

le choix de la thérapie. Par exemple, la présence d'antigènes solubles de *Legionella pneumophila* dans les urines peut conduire à la prescription d'une Fluoroquinolone [94].

### **3.3. Les outils d'évaluation**

#### **3.3.1. Tableau récapitulatif des différentes indications des Fluoroquinolones au CHU de Grenoble (Annexe 13)**

Actuellement, aucun référentiel propre à l'utilisation des Fluoroquinolones n'existe au CHU de Grenoble. Afin de faciliter l'évaluation des prescriptions, nous avons donc recensé les différentes utilisations des Fluoroquinolones au CHU en collaboration avec 2 infectiologues. Un travail similaire a été réalisé par Lautenbach et al. pour évaluer la conformité des prescriptions de Fluoroquinolone dans un service d'urgence [43] (Annexe 14). Nous nous sommes basés sur les référentiels existants de l'hôpital (ex : pneumopathies communautaires et nosocomiales de l'adulte, infections urinaires communautaires et nosocomiales, diarrhées infectieuses, etc.) et sur les recommandations de « l'E.Pilly ». Nous avons complété nos données à l'aide de différentes Conférences de consensus [106][107][108][109] et recommandations nationales [110][111][112].

Ce tableau n'est évidemment pas exhaustif, il décrit les indications courantes des Fluoroquinolones. L'expert pourra s'y référer dans l'évaluation des cas classiques mais les cas plus complexes relèveront de son propre jugement.

#### **3.3.2. Les fiches d'évaluation (Annexes 15 et 16)**

Des fiches distinctes ont été élaborées pour la mise en route ou la modification d'une antibiothérapie, les critères d'évaluation n'étant pas les mêmes pour chaque cas.

##### **3.3.2.1. Modalités d'utilisation**

L'évaluation des prescriptions sera réalisée en 2 temps par 2 experts infectiologues en double aveugle. Dans un premier temps, elle sera effectuée compte tenu des résultats disponibles lors

de la prescription (Annexe 15). Dans un second temps, les évaluateurs disposeront de la fiche de données microbiologiques et jugeront les prescriptions en fonction des résultats microbiologiques obtenus (Annexe 16).

### 3.3.2.2. Contenu

- Fiche d'évaluation « avec les données disponibles lors de la prescription » (Annexe 15)

Pour chaque cas, l'infectiologue devra tout d'abord indiquer le type d'antibiothérapie (préventive ou curative). En cas de traitement curatif, la nature et le type de d'infection (communautaire ou nosocomiale) devront être mentionnés. L'antibiothérapie devra également être catégorisée en « empirique » ou « documentée ».

Différents aspects seront jugés par l'évaluateur :

- ① la justification de l'antibiothérapie ou de la modification d'antibiothérapie
- ② la conformité de la prescription d'une Fluoroquinolone en ce qui concerne l'indication
- ③ l'adéquation de la prescription avec un référentiel local
- ④ le choix de la Fluoroquinolone
- ⑤ la pertinence éventuelle de l'association
- ⑥ la conformité de la posologie et de la voie d'administration.

Dans le cas d'une modification du traitement, la pertinence de l'antibiothérapie préalable sera également évaluée.

Les prescriptions seront jugées totalement adéquate si les critères ①②④⑤⑥ sont conformes.

- Fiche d'évaluation 2 « après réception des résultats microbiologiques » (Annexe 16)

Si de nouveaux résultats microbiologiques ont été obtenus, l'assesseur devra préciser le diagnostic final retenu et indiquer si l'indication d'une Fluoroquinolone est confirmée.

Dans le cas d'une modification du traitement, la pertinence de la modification d'antibiothérapie devra également être confirmée.

Pour chaque question l'évaluateur disposera de 4 niveaux de jugements : « oui certainement », « oui peut-être » « non probablement » « non certainement ». En cas de non-conformité, des justifications devront être apportées dans les rubrique « commentaire ».

Les différents outils réalisés ont été validés par l'Unité Qualitative d'Evaluation médicale après plusieurs remaniements successifs. Cependant, seule la pratique révélera si ceux-ci sont réellement adaptés à l'étude. En conséquence, nous avons décidé de les tester sur un échantillon de prescription.

## **4. Test**

L'objectif était d'évaluer la faisabilité d'une étude prospective sur la pertinence des prescriptions de Fluoroquinolones à partir des fiches de recueil et d'évaluation que nous avons élaborées. Le test a été réalisé au cours du mois de février 2004 sur des prescriptions émanant de divers services du CHU de Grenoble.

### **4.1. Méthode**

- **Sélection des prescriptions**

Dix prescriptions de Fluoroquinolones ont été sélectionnées par le pharmacien au cours du mois de Février 2004. Celles-ci répondaient aux critères définis précédemment (§ 2.5) et dataient de la veille ou du jour du recueil. Pour les services informatisés, les prescriptions ont été détectées par des requêtes effectuées sur le logiciel « Cristal Net ». En ce qui concerne les services non informatisés, le recueil des prescriptions adéquates a été réalisé à partir des ordonnances nominatives arrivant à la pharmacie. Les 10 prescriptions ont été choisies en privilégiant la pluralité des services prescripteurs et en incluant des services où le recueil d'information peut s'avérer difficile (ex : Unité de soins intensifs). Un numéro a été attribué à

chaque prescription sélectionnée et reporté sur les fiches de recueil et d'évaluation correspondantes.

Les 10 prescriptions ont ensuite été distribuées de manière aléatoire aux enquêteurs. Ceux-ci ont été choisis volontairement parmi les médecins et les pharmaciens afin de comparer leur capacité à recueillir des informations médicales. Ainsi, 5 prescriptions nous ont été confiées et les 5 autres ont été données à une interne en médecine.

- Recueil des données

Le recueil de données a été effectué au sein du service concerné dans les 24h suivant la prescription. Chaque enquêteur a noté la durée du recueil pour chaque prescription et les difficultés éventuellement rencontrées. Les fiches de données microbiologiques ont été complétées a posteriori à l'aide du logiciel « Molis ».

- Evaluation

Après découpage du bordereau d'identification, les fiches de recueils ont été collectées par une infectiologue qui a effectué l'évaluation des dix dossiers. L'intérêt du test étant d'évaluer la capacité à juger et non le jugement lui-même, nous avons estimé inutile de réaliser une double évaluation (2 infectiologues en double aveugle) pour chaque prescription.

L'ensemble des fiches remplies (recueil et évaluation) a ensuite été confié à l'informaticien afin qu'il puisse constituer sa grille de saisie pour la future étude. Dans cette optique, les données à retenir sur la grille de saisie ont été « grisées » sur les différents fiches (Annexes 11, 12, 15, 16).

Le test a ensuite fait l'objet d'une discussion de synthèse entre l'infectiologue, le pharmacien et les enquêteurs.

## **4.2. Résultats**

### **4.2.1. Déroulement du test**

La durée moyenne de recueil a été de 40 minutes pour l'interne en médecine et de 1H30 pour les étudiantes en pharmacie. La difficulté de compréhension de certaines abréviations inscrites dans les dossiers médicaux nous a conduit à interroger les médecins et explique probablement notre durée importante de recueil. Les 2 types d'enquêteurs ont été confrontés à la difficulté de trouver le prescripteur sur place et au manque de disponibilités de ceux-ci pour répondre au questionnaire. Cependant, aucun refus n'a été enregistré de la part des prescripteurs et toutes les informations ont pu être recueillies sans problèmes particuliers.

L'évaluateur n'a pas constaté de différence notable entre la qualité du recueil de données de l'interne en médecine et des étudiantes en pharmacie. Dans les 2 cas, des redondances ont été remarquées pour les parties : « Anamnèse du patient » et « Anamnèse de l'infection ».

Les informations renseignées ont été jugées suffisantes par l'assesseur pour réaliser l'évaluation des prescriptions.

### **4.2.2. Analyse des prescriptions**

#### **4.2.2.1. Types de prescription**

- Provenance

Six prescriptions ont été émises dans des service de médecine (2 en Médecine Interne et en Oncologie, 1 en Pneumologie et en Cardiologie). Trois provenaient de services de chirurgie (1 de chirurgie Cardiaque,1 de chirurgie Urologique et 1 de chirurgie ORL) et une a été émise en service de réanimation (SIU).

- Nature du prescripteur

La majorité des prescriptions (7) ont été réalisées par des internes ou assimilés. Deux prescriptions ont été effectuées par des seniors et seule une prescription a été réalisée par un référent anti-infectieux.

- Nature des antibiotiques prescrits :

<i>Nature des antibiotiques prescrits</i>	<i>Nombre de prescription</i>	<i>En Association</i>
Ciflox <sup>®</sup> voie orale	1	0
Ciflox <sup>®</sup> voie IV	2	2
Oflozet <sup>®</sup> voie orale	4	3
Oflozet <sup>®</sup> voie IV	1	1
Tavanic <sup>®</sup> voie orale	1	0
Tavanic <sup>®</sup> voie IV	1	1

Tableau XXVII : Nombre de prescriptions par antibiotiques.

On constate que les Fluoroquinolones sont souvent prescrites en association (7 cas sur 10).

- Type de traitement

Neuf prescriptions correspondaient à une modification de traitement antibiotique, 1 à une initiation de traitement. Seuls quatre antibiothérapies parmi les 10 étudiées étaient documentées

- Type de pathologies motivant une prescription de Fluoroquinolone

Dans 4 cas, des Fluoroquinolones ont été prescrites pour une infection pulmonaire. Pour 3 prescriptions, la pathologie mise en cause était une infection de la sphère urinaire. Les prescriptions restantes correspondaient à une infection sur matériel (2) ou de la sphère ORL (1). Un nombre identique d'infections ont été jugées communautaires ou nosocomiales.

#### 4.2.2.2. Conformité des prescriptions

- Compte-tenu des données disponibles au moment de la prescription

Pour 2 prescriptions seulement, l'antibiothérapie ou sa modification ne semblait pas justifiée. En effet, dans un cas il s'agissait d'une fièvre post-opératoire (5 pontages aorto-carotidiens) pour laquelle de l'Augmentin<sup>®</sup> avait été initialement prescrit empiriquement. L'antibiothérapie préalable était adaptée et l'association d'Oflocet<sup>®</sup> s'avérait inutile en l'absence de nouvelles preuves bactériologiques. De même, dans l'autre cas, la prescription initiale d'Augmentin<sup>®</sup> pour une rétention sinusienne post-méatotomie était pertinente et le remplacement par du Tavanic<sup>®</sup> n'était pas justifié car trop précoce.

Concernant les prescriptions pour lesquelles l'antibiothérapie ou la modification d'antibiothérapie était justifiées (8), la prescription d'une Fluoroquinolone ne se justifiait pas en terme d'indication pour 2 d'entre-elles. Par exemple, de l'Oflocet<sup>®</sup> a été prescrit en association pour une pneumopathie bilatérale interstitielle avec suspicion de bacilles de Koch alors que cet antibiotique négative les cultures. Une prescription empirique de Ciflox pour des métastases pulmonaires surinfectées s'est avérée être également totalement inadaptée, l'antibiotique de choix ayant été l'Augmentin<sup>®</sup>.

Lorsque l'indication d'une Fluoroquinolone était justifiée (6), le choix de la Fluoroquinolone était pertinent pour toutes les prescriptions sauf dans un cas de pyélonéphrite avec bactériémie où l'Oflocet<sup>®</sup> aurait été préférable au Ciflox<sup>®</sup>. En effet, celui-ci doit resté réservé aux infections graves (ex bacille pyocyanique). Les prescriptions étaient conformes à un référentiel local dans 4 cas, 3 correspondant à des infections urinaires.

La voie d'administration et la posologie étaient conformes pour 4 des 5 prescriptions dont l'indication et le choix de la Fluoroquinolone étaient justifiés. Pour la prescription restante, dont l'indication était une pneumopathie d'inhalation, la posologie n'était pas conforme (Ciflox : 400mg x 2 par jour) car réservée aux services d'hématologie et de réanimation et

l'administration intraveineuse n'était pas justifiée car le patient portait une sonde nasogastrique.

Dans les 7 cas où la Fluoroquinolone avait été prescrite en association, celle-ci s'est avérée injustifiée pour 3 prescriptions. Par exemple, le Tavanic<sup>®</sup> a été prescrit en association avec de l'Axepim<sup>®</sup> lors d'une infection communautaire à *Legionella pneumophila* alors que son utilisation est préconisée en monothérapie dans ce type de pathologie [95].

Finalement, seules 3 prescriptions étaient totalement conformes.

- Après réception des résultats bactériologiques

Dans 9 cas sur 10, les résultats d'examens obtenus après la prescription n'ont pas révélé la présence de nouveaux germes ou aucun examens supplémentaires n'ont été effectués. L'évaluation était donc identique à celle réalisée dans un premier temps.

Seule une prescription empirique a été documentée secondairement et a confirmé la mauvaise indication d'une Fluoroquinolone. Il s'agissait d'une pneumopathie intersticielle pour laquelle un prélèvement bronchique a révélé la présence de bacille de Koch.

### 4.3. Discussion

La faisabilité de l'étude a été démontrée. En effet, les différentes étapes du test se sont déroulées selon le protocole déterminé sans problèmes majeurs et l'évaluation des 10 dossiers a pu être réalisée rigoureusement à partir des données recueillies.

La fiche de recueil élaborée est exhaustive mais longue à renseigner, surtout pour des personnes dont les connaissances médicales sont restreintes. En conséquence, le recueil des données par un médecin est préférable pour une gestion optimale du temps. En outre, une formation initiale s'avère nécessaire avant le remplissage des fiches afin que le recueil de données soit pertinent. Nous avons donc élaboré une fiche d'aide à la saisie pour les futurs enquêteurs (Annexe 17).

Compte-tenu du temps de recueil mesuré, l'analyse de 7 prescriptions par jour peut être envisagé par un enquêteur à plein temps. Un minimum de 200 prescriptions étant nécessaire à la réalisation de l'audit, l'étude devra donc se dérouler sur une durée de 30 jours ouvrables. L'utilisation de plusieurs enquêteurs permettrait de raccourcir la durée de l'étude mais le nombre de prescriptions de Fluoroquinolones par jour répondant aux critères déterminés est limité.

L'analyse des prescriptions est difficilement interprétable. En effet, le test a été réalisé sur un échantillon de 10 prescriptions et n'est donc pas représentatif. En outre, l'évaluation des dossiers n'a pas été totalement objective puisque l'assesseur connaissait 4 des 10 patients concernés. D'autre part, peu de prescriptions sont conformes à des référentiels locaux ce qui complexifie l'évaluation qui revient au propre jugement de l'expert. Ces faits confirment la nécessité d'une double évaluation pour assurer la fiabilité des résultats

Le faible nombre de prescriptions totalement conformes (3) démontre l'utilité de réaliser l'étude à plus grande échelle. Il semblerait que les prescriptions concernant les infections de l'appareil urinaire soient plutôt conformes alors que celles concernant les infections pulmonaires et ORL le soient très rarement. En effet, pour ces dernières, les référentiels et les recommandations sont plus floues et parfois contradictoires. En conséquence, il conviendrait d'engager une formation continue des prescripteurs sur ce type d'infection.

D'autre part, on constate qu'une administration intraveineuse est souvent choisie par excès (dans 4 situations sur 10) chez des patients ayant une alimentation possible par voie orale ou par sonde. Une sensibilisation des prescripteurs à ce sujet s'impose.

Enfin, il est intéressant de noter que les procédures de prescriptions ne sont toujours pas respectées. En effet, 2 prescriptions auraient dues être réalisées par un référent anti-infectieux et ont été signées par un interne ou assimilé.

Les différents éléments nécessaires à la réalisation d'un audit observationnel sur la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones au CHU de Grenoble ont été mis en place. Malheureusement, nos impératifs professionnels ne nous permettent pas d'effectuer le recueil de données pour la future étude. Nous espérons donc que des étudiants motivés seront en mesure de l'accomplir dans les plus brefs délais. Le test confirme que les pratiques de prescriptions sont loin d'être adéquates et il paraît nécessaire d'y remédier rapidement

D'autre part, la création et la diffusion d'un référentiel concernant l'utilisation des Fluoroquinolones doit également être envisagée dans l'optique d'une optimisation des prescriptions. Une telle réalisation pourrait faire suite à l'audit de conformité.

Enfin, les différents outils réalisés pourront être réutilisés pour l'évaluation de prescriptions concernant d'autres classes d'antibiotiques.

# CONCLUSION

**Mémoire soutenu par :** Emeline MOLLARD  
Sabrina BENMAZOUZ

**TITRE :** Maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier : Evaluation des prescriptions d'antibiotiques au CHU de Grenoble.

## **CONCLUSION :**

La résistance bactérienne constitue un réel problème de santé publique dans la mesure où l'efficacité des antibiotiques se trouve de plus en plus menacée. Ce phénomène est probablement lié à un usage abusif ou inapproprié de ces derniers. Il apparaît donc primordial de maîtriser l'usage des antibiotiques.

Dans ce travail de thèse, nous avons dans un premier temps abordé les moyens mis en œuvre en milieu hospitalier pour tenter de rationaliser l'antibiothérapie. Nous avons montré qu'il existait diverses recommandations formulées dans ce domaine, et que leur application était variable selon les établissements de soin français. D'autre part, il est apparu qu'un bon usage des antibiotiques impliquait nécessairement une collaboration étroite entre différentes structures (laboratoire de microbiologie, pharmacie, services cliniques) et que le pharmacien jouait un rôle important dans cette relation, notamment par le contrôle des prescriptions d'antibiotiques.

Notre étude s'est ensuite attachée à décrire les moyens mis en œuvre au CHU de Grenoble pour maîtriser l'usage des antibiotiques. Ceux-ci sont nombreux, et l'instauration d'une ordonnance à prescription nominative en constitue un axe majeur. En revanche, les audits de pratique sont encore peu développés. C'est pourquoi notre travail s'est ensuite inscrit dans une démarche d'évaluation.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'utilisation de la nouvelle ordonnance nominative instaurée. Les résultats ont démontré la difficulté de modifier les habitudes des prescripteurs pour satisfaire aux exigences de ce nouveau système de prescription. En effet, malgré son caractère obligatoire pour certains antibiotiques et certains services, l'utilisation de l'ordonnance nominative est loin d'être systématique et les modalités de prescriptions ne sont pas toujours respectées (ex : prescription par un référent anti-infectieux pour les antibiotiques réservés). Le remplissage des ordonnances est globalement convenable mais le manque de certains renseignements rend parfois leur interprétation ardue (ex : indication du traitement).

## CONCLUSION

Il nous a donc semblé indispensable d'améliorer l'utilisation actuelle de l'ordonnance nominative. Dans cette optique, un modèle d'ordonnance plus simplifié a été élaboré et le nombre d'antibiotiques impliquant l'utilisation de l'ordonnance a été réduit. Le rendu des résultats de l'étude aux différents services a également été prévu dans les mois à venir.

Dans un deuxième temps, nous avons choisi d'aborder le thème délicat de la qualité des prescriptions en mettant en place une étude évaluant la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones au CHU de Grenoble. En effet, la résistance accrue à ces antibiotiques est préoccupante à l'échelle mondiale. D'autre part, on assiste à une augmentation de leur consommation au sein de ce centre hospitalier. Une recherche bibliographique approfondie sur les audits de prescriptions d'antibiotiques a été nécessaire à l'élaboration du protocole et nous a amenées à opter pour une étude de type prospectif. Une attention particulière a été portée sur la création d'un questionnaire de recueil de données suffisamment pertinent pour permettre une évaluation recevable. Le test que nous avons effectué sur un échantillon de 10 prescriptions a démontré la faisabilité de l'étude mise en place mais aussi la nécessité de l'effectuer puisque de nombreuses prescriptions testées n'étaient pas conformes. En conséquence, notre travail aboutira à la réalisation imminente de l'étude à grande échelle. Il constitue également un modèle pour l'accomplissement de futurs audits de prescriptions concernant d'autres classes d'antibiotiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

P. DÉMANGE



LE PRESIDENT DU MEMOIRE

PROFESSEUR : C. RIBOUT

A handwritten signature in black ink, appearing to read "C. Ribout".

## BIBLIOGRAPHIE

### Articles de périodique

- [1] ANDERSSON M.I., MACGOWAN A.P. Development of the quinolones.  
*J. Antimicrob. Chemother.*, 2003 , **51**, Suppl.S1: 1-11.
- [2] ASSERAY N., MALLARET MR., SOUSBIE M. et al., Antibiothérapie a l'hôpital :  
évaluation des pratiques de prescription dans le cadre d'un réseau interhospitalier.  
*Méd. Mal. Infect.*, 2002, **32** : 468-476.
- [3] AVORN J., SOUMERAI S.B., TAYLOR W., WESSELS M.R., JANOUSEK J., WEINER  
M., Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form.  
*Arch. Intern. Med.*, 1988, **148** (8) : 1720-4.
- [4] BALL A.P., TILLOTSON G.S., Lower respiratory tract infection therapy, the role of  
ciprofloxacin.  
*J. Int. Med. Res.*, 1995, **23** :315-27.
- [5] BEUCAIRE G. Améliorer la prescription d'antibiotiques à l'hôpital : comment ?  
Formation, organisation, évaluation : évaluation et action.  
*Méd. Mal. Infect.*, 2003, **33** : 93s-104s.
- [6] BELLIVEAU P.P., BRENNAN W.P., ROTHMAN A.L., Levofloxacin use at an academic  
teaching institution.  
*Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 2000, **57** : 1791-3.
- [7] BERILD D., RINGERTZ SH., LELEK M., Appropriate antibiotic use according to  
diagnoses and bacteriological findings : Report of 12 point-prevalence studies on antibiotic  
use in a university hospital.  
*Scand. J. Infect. Dis.*, 2002, **34** : 56-60.
- [8] BERMAN J.R., ZARAN F.K., RYBAK M.J., Pharmacy-based antimicrobial-monitoring  
service.  
*Am. J. Hosp. Pharm*, 1992 Jul, **49** (7) :1701-6.
- [9] BHAVNANI S.M., CALLEN W.A., FORREST A., GILLILAND K.K., COLLINS D.A.,  
PALADINO J.A. et al., An evaluation of fluoroquinolone expenditures and ciprofloxacin  
susceptibility of *P. aeruginosa* among U.S. hospitals.  
*Pharmacotherapy*, 2001, **21** Suppl 371a. Abstract 100.
- [10] BLOK W.L., GYSSENS I.C., HEKSTER Y.A., KOOPMANS P.P., VAN DER MEER  
J.W., Feasibility of an antibiotic order form. First experience in the department of internal  
medicine of a university hospital.  
*Pharm. World. Sci.*, 1996, **18** (4):137-41.

## BIBLIOGRAPHIE

- [11] BREINES D.M., OUABDESSELAM S., TANKOVIC E.Y. et al., Quinolone resistance locus *nfxD* of *Escherichia Coli* is a mutant allele of the *parE* gene encoding a subunit of Topoisomérase IV.  
*Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1997, **41** : 175-179.
- [12] CHARDONNET C., DUFRENE I., DAVIDIAN S., HIDA H., LAURENCIN C. Evaluation de l'évolution des pratiques de prescription des antibiotiques dans un centre hospitalier général.  
*Press. Med.*, 2001, **30** : 1821-4.
- [13] CHEN D.K., MCGEER A., DE AZAVEDO J.C., LOW D.E, the Canadian Bacteria Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada.  
*N. Engl. Med.*, 1999, **341** : 23-9.
- [14] DAVIES T.A., PANKUCH G.A., DEWASSE B.E., JACOBS M.R., APPELBAUM P.C., In Vitro Development of Resistance to Five Quinolones and Amoxicillin-Clavulanate in *Streptococcus pneumoniae*.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, Mai 1999, **43** (5) : 1177-1182.
- [15] DIVANON F, HAZERA P, EL BAROUDI NE, RENNES C, TANQUEREL JJ, BECK P., Economic impact of rationalized antibiotic therapy in a general hospital.  
*Rev. Med. Interne*, Aug 2001, **22** (8) : 737-44.
- [16] DRINKOVIC D, TAYLOR S.L, POTTUMARTHY S., MORRIS A.J. Prospective vancomycin audit in Auckland healthcare hospitals.  
*N. Z. Med J.*, 1999, **112** : 336-9.
- [17] DRLICA K., ZHAO X., DNA Gyrase, Topoisomérase IV, and the 4-Quinolones.  
*Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Sep 97, **61** (3) : 377-392.
- [18] DUBREUIL L., Concentrations prévenant les mutations à l'égard des Fluoroquinolones  
*Press. Med.*, 2002, **31** : 1807-9.
- [19] DURBIN W.A.J., LAPIDAS B., GOLDMANN D.A., Improved antibiotic usage following introduction a novel prescription system  
*J.A.M.A.*, 1981, **246** : 1796-1800
- [20] EMMERSON A.M., JONES A.M., The quinolones : decades of development and use  
*J. Antimicrobial Chemother.*, 2003 , **51** , Suppl.S1 : 13-20.
- [21] EMORI TG., GAYNES RP., An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory.  
*Clin. Microbiol. Rev.*, 1993, **6** : 428-442.

## BIBLIOGRAPHIE

- [22] ENA J., AMADOR C., MARTINEZ C., ORTIZ DE LA TABLA. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia Coli*. *J.Urol.*, 1995, **153** : 117-20.
- [23] EVANS R.S., PESTONIK S.L., CLASSEN D.C. et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N. Engl. Med.*, 1998, **338** (4) : 232-238.
- [24] FEUCHT C.L., RICE L.B., An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother.*, 2003, **37** : 646-51.
- [25] GINDRE I., MAISONNEUVE H., RICHE B., DUROCHER A., Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Etats des lieux dans 207 établissements de santé publics et privés en 1999. *Press. Med.*, 2000, **33** : 1807-1811.
- [26] GOLDMAN M.P. Ciprofloxacin drug utilization review and prospective drug use evaluation. *D.I.C.P.*, 1990, **24** : 82-6.
- [27] GOULD I.M., JAPPY B., Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996 Nov , **38** (5) : 895-904.
- [28] GYSSENS I.C., BLOK W.L., VAN DER BROEK P.J., HEKSTER Y.A., VAN DER MEER J.W.M., Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial use. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis*, 1997, **16** : 904-912.
- [29] HAWKEY P.M., Mechanisms of quinolone action and microbial response *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003 ,**51** , Suppl.S1 , 29-35.
- [30] HEISIG P., Genetic evidence for a role of *par C* mutation in development of high-level fluoroquinolone in *Escherichia Coli*. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1996, **40** : 879-885.
- [31] HO P.L., QUE T.L., TSANG D.N., NG T.K., CHOW K.H., SETO W.H., Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strain of *Streptococcus pneumoniae* in Hong-Kong. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1999, **43** : 1310-3.
- [32] HOLMBERG S.D., SOLOMON S.L., BLAKE P.A., Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev. Infect. Dis.*, 1987, **9** : 1065-1078.

## BIBLIOGRAPHIE

- [33] HOOPER D.C., Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance.  
*Emerg. Infect. Dis.*, 2001, **7** (2) : 337-41 Review.
- [34] HOOPER D.C., New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance.  
*Clin.Infect.Dis.*, 2000, **30** : 243-54.
- [35] InVS. Le point sur la situation épidémiologique actuelle de *Staphylococcus Aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (Vancomycine et Teicoplanine) en France.  
BEH , juin 2000, 23.
- [36] JEFFREY L.P, MAHONEY C.D., A comprehensive system for antimicrobial monitoring and review using a mandatory antimicrobial ordering sheet  
*Hosp. Pharm.*, September 1987, **22** : 877-883.
- [37] JOLLEY A.E., DAVIES A.J., MCLEOD D.T. Audit of the use of erythromycin in the treatment of community-acquired lower respiratory infections.  
*Respir. Med.*, 1992, **86** : 503-5.
- [38] JONES DA., PULVER L., TAI B., NOURSE C., Glycopeptide prescribing in an Australian tertiary paediatric hospital.  
*J.Paediatr. Child Health.*, 2001, **37** : 342-7.
- [39] JOZEFIAK E.T., LEWICKI J.E., KOZINN W.P., Computer-assisted antimicrobial surveillance in a community teaching hospital.  
*Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1995, **52** (14) : 1536-40.
- [40] LABARERE J., FOURNY M., ARNOULD J., BEDOUCH P., OLIVE F., PAVESE P., BRAMBILLA C., FRANCOIS P., Management of acute community-acquired pneumonia in a health centre. Assessment of 101 cases using the retrospective clinical audit method  
*Press. Med.*, 2003, **32** (39) : 1841-8.
- [41] LABARERE J., MARTIN S., FOURNY M., MALLARET M.R., PAVESE P., ALLENET B., STAHL J.P., CALOP J., FRANCOIS P., Evaluation of the impact of individual antibiotic order forms on consumption of antibiotics.  
*Therapie*, 2002, **57** (1) : 39-47.
- [42] LALLEMAND S., ALBIN C., HUC B. et al. Evaluation des pratiques d'antibioprophylaxie chirurgicale en Franche-Comté avant et après une action d'information.  
*Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2002, **21** : 634-42.
- [43] LAUTENBACH E., LAROSA L.A., KASBEKAR N., PENG H.P., MANIGLIA R.J., FISHMAN N.O., Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers: prevalence of, and risk factors for, inappropriate use.  
*Arch. Intern. Med.*, 2003, **163** : 601-5.

## BIBLIOGRAPHIE

- [44] LEDRU S., BELIART D., FRANÇOIS C., CLAIS J., AMOURETTE J., CANONNE JP., Intérêt et évaluation de l'application de protocoles d'antibiothérapie dans un service de pneumologie.  
*Press. Med.*, 2003, **32** : 1397-402.
- [45] LEMIRE M., WING L., GORDON DL. An audit of third generation cephalosporin prescribing in a tertiary care hospital.  
*N. Z. J. Med.*, 1996, **26** : 386-90.
- [46] LIPSY RJ, SMITH GH., MALONEY ME., Design, implementation, and use of a new antimicrobial order form : a descriptive report.  
*Ann. Pharmacother.*, 1993, **27** : 856-861.
- [47] LOEB M., SIMOR AE., LANDRY L., MCGEER A. Adherence to antibiotic guidelines for pneumonia in chronic-care facilities in Ontario.  
*Clin. Invest. Med.*, 2001, **24** : 304-10.
- [48] LOGSDON BA., LEE KR., LUEDTKE G., BARRETT FF. Evaluation of vancomycin use in a pediatric teaching hospital based on CDC criteria.  
*Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1997, **18** : 780-2.
- [49] MANDY B., KOUTNY E., CORNETTE C., WORONOFF-LEMSI M.C., TALON D., Comparaison de deux méthodes de mesure de la consommation d'antibiotiques  
*Hygiènes* , 2003, **10** (6) : 465-70.
- [50] MARTINEZ L., PASCUAL A., JACOBY G.A., Quinolone resistance for a transferable plamid.  
*Lancet*, 1998, **351** : 797-9.
- [51] MASSARI P., CZERNICHOW P., MANOUVRIER C. *et al.*, Modalités d'utilisation et d'évaluation de l'antibiothérapie. Etude dans quatre services hospitaliers.  
*Rev. Epidem. Santé Publ.*, 1993, **41** : 161-8.
- [52] MAURY L., CANTAGREL S., CLOAREC S., PEPIN-DONAT M., LAUGIER J., Etude de la corrélation entre les prescriptions d'antibiotiques et les recommandations dans une unité de soins intensifs néonataux.  
*Arch. Pediatr.*, 2003, **10** : 876-81.
- [53] MENENDEZ R., FERRANDO D., VALLES JM., VALLTERRA J., Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia.  
*Chest.*, 2002, **122** : 612-7.
- [54] MEYER R.J., TOWN G.I., HARRE E. *et al.*, An audit of the assessment and management of adults admitted to Christchurch Hospital with community acquired pneumonia.  
*N. Z. Med. J.*, 1997, **110** : 349-52.

## BIBLIOGRAPHIE

- [55] MONTAY V., ALFANDARI S., SENNEVILLE E. *et al.*, Evaluation de la prescription antibiotique dans un service de réanimation polyvalente.  
*Press. Med.*, 1998, **27** : 700-4.
- [56] NOURSE C., BYRNE C., LEONARD L., BUTLER K., Glycopeptide prescribing in a tertiary referral paediatric hospital and applicability of hospital infection control practices advisory committee (HICPAC) guidelines to children.  
*Eur. J. Pediatr.*, 2000, **159** : 193-7.
- [57] OCHOA C., EIROS J.M., INGLADA L., VALLANO A., GUERRA L., Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults.  
*J. Infect.*, 2000, **41** : 73-83.
- [58] OCHOA C., INGLADA L., EIROS J.M., SOLIS G., VALLANO A., GUERRA L., Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms.  
*Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001, **20** : 751-8.
- [59] PENA C., ALBAREDA J.M., PALLARES R., PUJOL M., TUBAU F., ARIZA J., Relation ship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia Coli* in bloodstream infections.  
*Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1995, **39** : 520-4
- [60] PETERSON L.R., POSTELNICK M., POZDOL T.L., REISBERG B., NOSKIN G.A., Management of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, outcome of monitored use in a referral hospital.  
*Int. J. Antimicrob. Agents*, 1998, **10** : 207-14.
- [61] PICAZO J.J., BETRIU C., RODRIGUEZ-AVIAL I., AZAHARES E., ALI SANCHEZ B., GRUPO VIRA. Surveillance for antimicrobial resistance: VIRA Study  
*Enferm. Infec. Microbiol. Clin.*, Dec 2002, **20** (10) : 503-10.
- [62] PICKERING TD., GURWITZ JH., ZALEZNIK D., NOONAN JP., AVORN J. The appropriateness of oral fluoroquinolone-prescribing in the long-term care setting.  
*J. Am. Geriatr. Soc.*, 1994, **42** : 28-32.
- [63] PRESCRIRE REDACTION, Les Fluoroquinolones : profil d'effets indésirables  
*Rev. Prescr.*, 2002, **22** (231) : 610-611.
- [64] RAMESH M., JOHN S., NARAYANAPPA D. Audit of aminoglycosides usage.  
*Indian J. Pediatr.*, 2002, **69** : 385-8.
- [65] RIOUX C., BLANCHON T., GOLLIOT F. *et al.* Audit des pratiques de l'antibioprophylaxie chirurgicale dans un réseau de surveillance des infections du site opératoire.  
*Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2002, **21** : 627-33.

## BIBLIOGRAPHIE

- [66] RODMAN D.P., MCKNIGHT J.T., ROGERS T., ROBBINS M., The appropriateness of initial vancomycin dosing.  
*J.Fam. Pract.*, 1994, **38** : 473-7.
- [67] ROGER PM., MARTIN C., TAUREL M. *et al.*, Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le service des urgences du centre hospitalier universitaire de Nice.  
*Press. Med.*, 2002, **31** : 58-63.
- [68] RUDANT E., MATHIEU D., VICCA S., PLOUZEAU C., BONHOMME-FAIVRE L., Prescriptions contrôlées de ciprofloxacine, imipénème, teicoplanine et vancomycine : bilan bactériologique et impact à un an.  
*J. Pharm. Clin.*, 2000, **19** (1) : 49-52.
- [69] SAIZY-CALLAERT S., CAUSSE R., FURHMAN C., LE PAIH MF., THEBAULT A., CHOUAID C., Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital.  
*J. Hosp. Infect.*, 2003, **53** : 177-82.
- [70] SCHELD W.M., Maintaining Fluoroquinolones Class Efficacy : Review of Influencing Factors.  
*Emerg. Infect. Dis.*, 2003, **9** (1) : 1-9 Review.
- [71] SHAH SS., SINKOWITZ-COCHRAN RL., KEYSERLING HL., JARVIS WR. Vancomycin use in pediatric neurosurgery patients.  
*Am. J. Infect. Control.*, 1999, **27** : 482-7.
- [72] SINEGRE M., En quoi le pharmacien, à la dispensation et ensuite, contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ?  
*Méd. Mal. Infect.*, 2003, **33** : 28s-49s.
- [73] SOUSSY C.J., Nouvelles données microbiologiques sur la sensibilité des pneumocoques à la lévofloxacine.  
*Press. Med.*, 2002, **31** : 1S5-10.
- [74] SPEIRS GE, FENELON LE, REEVES DS, SPELLER DC, SMYTH EG, WILCOX MH, MACGOWAN AP. An audit of ciprofloxacin use in a district general hospital.  
*J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, **36** : 201-7.
- [75] THOMAS J.K., FORREST A., BHAVNANI S.M., HYATT J.M., CHENG A., ALLOW C.H. *et al.*, Pharmacodynamic evaluation of factors associated the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, **42** : 521-7.
- [76] THOMAS M., GOVIL S., MOSES BV., JOSEPH A., Monitoring of antibiotic use in a primary and tertiary care hospital.  
*J. Clin. Epidemiol.*, 1996, **49** : 251-4.

## BIBLIOGRAPHIE

- [77] THUONG M., SHORTGEN F., ZAZEMPA V., GIROU E., SOUSSY CJ., BRUN-BUISSON C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals : the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation.  
*J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, **46** : 501-8.
- [78] TUNGER O., DINC G., OZBAKKALOGLU B., ATMAN U.C., ALGUN U., Evaluation of rational antibiotic use.  
*Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, **15** : 131-5.
- [79] VOLGER BW., ROSS MB., BRUNETTI HR., BAUMGARTNER DD., THERASSE DG., Compliance with a restricted antimicrobial agent policy in a university hospital.  
*Am. J. Hosp. Pharm.*, 1988, **45** : 1540-1544.
- [80] WAKEFIELD D.S., HELMS C.M., MASSANARI R.M., PFALLER M., Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus Aureus* infections.  
*Am. J. Infect. Control.*, 1988, **16** : 185-195.
- [81] WISE R., Maximizing efficacy and reducing the emergence of resistance.  
*J. Antimicrob. Chemother.*, 2003, **51**, Suppl S1 : 37-42.
- [82] WRIGHT S.W., WRENN K.D., Appropriateness of vancomycin use in the emergency department.  
*Ann. Emerg. Med.*, 1998, **32** : 531-6.
- [83] YOSHIDA.H., BOGAKI M., NAKAMURA M., YAMANAKA L., NAKAMURA S., Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyr B* gene of *Escherichia coli*.  
*Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1991, **35** : 1647-1650.
- [84] ZAHAR J.R., GHAFARI P., KAMGA I., PERRONNE V., Audit des prescriptions antibiotiques dans un service de maladies infectieuses.  
*Press. Med.*, 2003, **32** : 1208-12.
- [85] ZHAO X., DRLICA K., Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants : a general strategy derived from fluoroquinolones studies.  
*Clin. Infect. Dis.*, 2001, **33**, Suppl.3 : S147-156.

## BIBLIOGRAPHIE

### Ouvrages :

- [86] ANAES. Manuel d'accréditation, Février 1999. Qualité et prévention Référentiel SPI, référence 6, Référentiel OPC, référence 15.
- [87] BEUCAIRE G., Les CLIN ont-ils reçu mission de contribuer au bon usage des antibiotiques ?  
*In* : Communication partenaire santé : du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Hoeschst Marion Roussel, 1998 : 47-48.
- [88] BEDOUCH P., Evaluation des pratiques et recommandations de l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la prothèse totale de hanche, Mémoire du DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités, Lyon I, 2002.
- [89] BELLIDO F., COMETTA A.,. Quinolones.  
*In* : SCHORDERET M., Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Frison-Roche, Paris, 1998 : 823-27.
- [90] BERCHE P. Pseudomonas aeruginosa et espèces proches,  
*In* : BERCHE P., GAILLARD JL., SIMONET M., Bactériologie : les bactéries des infections humaines, Médecine-Sciences Flammarion Paris, 1988 : 230-238.
- [91] BRYSKIER A., Antibiotiques : agents antibactériens et antifongiques, Ellipses, Paris, 1999.
- [92] CMIT, Quinolones.  
*In* : CMIT, ed E.Pilly, Montmorency : 2M2 Ed, 2003, 82-85.
- [93] CMIT, Définitions et scores de gravité.  
*In* : CMIT, ed E.Pilly, Montmorency : 2M2 Ed, 2003, 24-29.
- [94] CMIT, Examens complémentaires en pathologie infectieuse.  
*In* : CMIT, ed E.Pilly, Montmorency : 2M2 Ed, 2003, 34-43.
- [95] CMIT, Pneumopathies aiguës communautaires.  
*In* : CMIT, ed E.Pilly, Montmorency : 2M2 Ed, 2003, 167-179.
- [96] CMIT, Infections nosocomiales.  
*In* : CMIT, ed E.Pilly, Montmorency : 2M2 Ed, 2003, 537-541.
- [97] FAUCHERE J.L., AVRIL J.L. Bactériologie générale et médicale, Ellipses, Paris, 2002.

## BIBLIOGRAPHIE

- [98] JOLY-GUILLOU M.L., DECRE D., WEBER P. Etats des résistances bactériennes à l'hôpital. Existe-il des relations avec les résistances observées en ville.  
*In* : Wolff M. et al., Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Faut-il maîtriser la prescription des antibiotiques à l'hôpital et comment ? Journée de pharmacologie clinique, Arnette, Paris, 1996 : 7-23.
- [99] MANDELL G.L., PETRI W.A, The Quinolones.  
*In* : GOODMAN L., GILMAN'S A., The pharmacological basis of therapeutics, McGraw-Hill, USA, 1996 : 1065-69.
- [100] MILIKA-CABANNE N., REGNIER B., Moyens d'amélioration de la prescription des antibiotiques à l'hôpital.  
*In* : Wolff M. et al., Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Faut-il maîtriser la prescription des antibiotiques à l'hôpital et comment ? Journée de Pharmacie Clinique, Arnette, Paris, 1996 : 71-75.
- [101] NAUCIEL C. Bactériologie médicale. Collection « Abrégés connaissances et pratiques », Masson, Paris, 2000.
- [102] SINEGRE M., REGNIER B., Méthodologie et pharmacoépidémiologie des consommations d'antibiotiques.  
*In* : Wolff M. et al., Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Faut-il maîtriser la prescription des antibiotiques à l'hôpital et comment ? Journée de pharmacologie clinique, Arnette, Paris, 1996 : 76-96.
- [103] SOUSSY C.J., Quels sont les objectifs de l'ONERBA dans le bon usage des antibiotiques ?  
*In* : Communication partenaires santé : du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Hoeschst Marion Roussel, 1998 : 43-44.
- [104] VIDAL, Edition 2004, Vidal, Paris, 2004.

## BIBLIOGRAPHIE

### Compte-rendus de congrès

[105] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins (Préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient). 14<sup>ème</sup> Conférence de consensus, Paris, 6 mars 2002.

Site internet d'infectiologie - URL :

<http://www.infectiologie.com/public/documents/concensus/atb-2002.htm>.

[106] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Révision 2000 de la 4<sup>ème</sup> Conférence de consensus : « Les infections des voies respiratoires. 4<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Lille, 18 octobre 1991 ».

Site internet d'infectiologie - URL :

<http://www.infectiologie.com/public/documents/concensus/pdf/vri-2000.pdf>

[107] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Les infections bactériennes ostéo-articulaires en dehors des infections à mycobactérie, 3<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Tours, 25 janvier 1991.

Site internet d'infectiologie - URL :

<http://www.infectiologie.com/public/documents/concensus/Inf-os-91.htm>.

[108] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Antibiothérapie des infections urinaires. 2<sup>ème</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Paris, 16 novembre 1990.

Site internet d'infectiologie - URL :

<http://www.infectiologie.com/public/documents/concensus/Inf-Ur-90.htm>.

[109] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et Association Française d'Urologie. Infections urinaires nosocomiales de l'adulte, Conférence de consensus, Paris, 27 novembre 2002.

Site internet d'infectiologie - URL :

<http://www.infectiologie.com/public/documents/concensus/IUN-2002.htm>.

## BIBLIOGRAPHIE

### Textes officiels et recommandations

[110] Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections respiratoires basses de l'adulte. Recommandations, Réactualisation 2002, 14 janvier 2003.

Site internet de l'AFSSAPS - URL :

<http://www.afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/indrp.htm>

[111] Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : exacerbations des bronchites chroniques. Recommandations, juillet 2001

Site internet de l'AFSSAPS - URL :

<http://www.afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/indrp.htm>

[112] Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : sinusite aiguë de l'adulte. Recommandations, juillet 2001

Site internet de l'AFSSAPS - URL :

<http://www.afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/indrp.htm>

[113] ANAES. Le Bon usage des antibiotiques à l'hôpital- Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne, Août 1996.

Site internet de l'ANAES - URL :

<http://www.anaes.fr>

[114] InVS. Propositions d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques, Janvier 1999.

[115] Ministère de la santé et de la protection sociale. Discours de Bernard Kouchner. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, 20 novembre 2001.

[116] Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieure mentionnés à l'article L 595-1 du Code de la Santé Publique (JO du 1<sup>er</sup> avril 1999).

[117] Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (JO du 3 juillet 2001).

[118] Circulaire DHOS/E2 DGS/SD5A-numéro 2002-272 du 2 mai 2002 relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.

[119] Décret n°88-657 du 6 mai 1988 relatif à l'organisation et la surveillance des infections nosocomiales; les modalités d'applications ont été précisées par la circulaire n°263 du Ministère de la Santé du 13 octobre 1988.

## BIBLIOGRAPHIE

### Rapports d'études nationales :

[120] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Etats des lieux en 1999-2000 dans les établissements de santé de l'existence de recommandations pour la prescription et des modalités de dispensation des antibiotiques. Rapport d'étude 2002.

Site internet de l'AFSSAPS - URL :

<http://www.afssaps.sante.fr/htm/5/indrap.htm>.

[121] Comité Technique national des Infections Nosocomiales. Enquête de prévalence des infections nosocomiales, 1996.

BEH, septembre 1997, 36.

[122] InVS. Rapport du comité national technique des infections nosocomiales. Enquête de prévalence nationale, 2001. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN), 28 octobre 2003.

Site internet de l'InVS - URL :

<http://www.InVS.sante.fr/publications/default.htm>

## ANNEXES

**Annexe 1** : Ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative : ancien modèle.

**Annexe 2** : Grille de validation de l'ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative.

**Annexe 3** : Tableaux de résultats : conformité de remplissage des ordonnances nominatives.

**Annexe 4** : Etude d'exhaustivité : répartition des différents cas par antibiotique et par service.

4.1 : Antibiotiques contrôlés.

4.2 : Antibiotiques réservés.

**Annexe 5** : Etude d'exhaustivité : comparaison, par antibiotique et par regroupement de services, des quantités de la base de gestion et de celles inscrites sur l'ordonnance nominative.

5.1 : Antibiotiques contrôlés.

5.2 : Antibiotiques réservés.

**Annexe 6** : Proposition de nouvelle ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative.

**Annexe 7** : Nouvelle ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative : version de la Commission des anti-infectieux.

**Annexe 8** : Grille de lecture utilisée pour la recherche bibliographique.

**Annexe 9** : Recherche bibliographique : références retenues.

**Annexe 10** : Questionnaires obtenus par la recherche bibliographique.

10.1 : Audit de prescriptions d'antibiotiques dans un service de maladies infectieuses [84].

10.2 : Etude prospective sur la conformité des prescriptions de Ciflox et d'Oflocet (Hôpital Henri Mondor, Créteil).

10.3 : Audit prospectif sur l'utilisation des antibiotiques à dispensation restrictive [77].

10.4 : Etude de la prescription antibiotique dans un service de réanimation [55].

**Annexe 11** : Questionnaire de recueil.

**Annexe 12** : Fiche de données microbiologiques.

**Annexe 13** : Indication des Fluoroquinolones au CHU de Grenoble.

**Annexe 14** : Indication des Fluoroquinolones d'après Lautenberbach et al.

**Annexe 15** : Fiches d'évaluation 1 (compte tenu des résultats disponibles au moment de la prescription).

**Annexe 16** : Fiches d'évaluation 2 (évaluation après réception des résultats microbiologiques).

**Annexe 17** : Fiche d'aide au recueil de données.

# Annexe 1



Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

## ORDONNANCE POUR LES ANTIBIOTIQUES A PRESCRIPTION NOMINATIVE

durée maximale de prescription autorisée par cette ordonnance : 5 jours

Coller l'étiquette du patient

service :

Tél :

code UF :

Fax :

poids :

taille (pour les enfants) :

Première prescription

Durée : \_\_\_\_\_

renouvellement de prescription

Durée : \_\_\_\_\_

Changement d'ATB

Antibioprophylaxie

Conformité référentiel local :

oui

non

n'existe pas

Antibiotique(s) (voie d'administration)	Forme	Posologie /Jour	Cadre réservé à la pharmacie quantité délivrée
1 _____	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____
3 _____	_____	_____	_____

### Antibiotiques contrôlés

Cette ordonnance est nécessaire pour la délivrance des "antibiotiques contrôlés". Elle doit être signée par un médecin sénior ou un interne. Le coût moyen journalier du traitement est indiqué pour information dans le cadre d'une posologie moyenne pour un sujet à fonction rénale normale.

Antibiotiques	coût moyen journalier de traitement en euros	cocher l'indication		Nom et Prénom du prescripteur
		Empirique	Documenté par antibiogramme	
Axépim	33,29	NR		Fonction :  Date :  Signature :
Cefrom	36,43	NR		
Ciflox cp et inj	3,51/36,90			
Claforan	12,81			
Claventin	25,68			
Ceftriaxone	4,64			
Fortum et Fortumset	38,76			
Gentamicine	0,27			
Nétramocine	7,50			
Noroxine 400 cp	0,63			
Oflozet cp et inj	3,46/20,92			
Rifadine cp et inj	0,53/8,00			
Tazocilline	45,76			
Tobramycine	3,95	NR		

NR : Non Recommandé en empirique pour les infections communautaires sans avis spécialisé

### Antibiotiques réservés

Cette ordonnance est nécessaire pour la délivrance des "antifongiques réservés" suivants et doit être signée par le correspondant anti-infectieux du service ou par un médecin de la consultation mobile d'infectiologie.

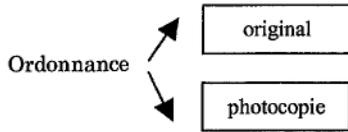
Antibiotiques	coût moyen journalier de traitement en euros	cocher l'indication		Nom et Prénom du prescripteur correspondant anti-infectieux
		Empirique	Documenté par antibiogramme	
Amikacine	2,51			Fonction :  Date :  Signature :
Fosfocine	45,76			
Fucidine cp et inj	4,61/114,40			
Isépaline	28,05			
Izilox	3,69			
Merone	63,30			
Synercyd	168,56			
Targocid	44,41			
Tavanic cp et inj	3,42/46,70			
Tienam	47,33			
Vancocine inj	6,71			
Zyvoxid cp/inj	126,60			

## Annexe 2

### Grille de validation de l'ordonnance pour les antibiotiques à prescription nominative

Numéro de l'ordonnance

Numéro du patient



#### RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

nom du service 

R
NR

 service :  Tél 

R
NR

 Code UF 

R
NR

 Code UF  Fax 

R
NR

#### PATIENT

Etiquette 

OUI
NON

 Poids 

R
NR

 Taille 

R
NR

#### PRESCRIPTION

Type de prescription (1<sup>ère</sup> fois ou renouvellement) 

R
NR

 Durée

Changement d'ATB 

OUI
NON ou NR

 Antibioprophylaxie 

OUI
NON ou NR

 Conformité référentiel local 

oui
non
inexistant
NR

Antibiotique 

contrôlé
réservé

Liste des ATB contrôlés dispos au CHU avec voie d'administration

Liste des ATB contrôlés dispos au CHU avec voie d'administration

posologie par jour 

R
NR

 posologie par jour  indication 

empirique
documentée
NR

quantité délivrée (inscrite/pharmacie) 

R
NR

 quantité délivrée

#### PRESCRIPTEUR

Nom-prénom  Fonction 

R
NR

 Fonction  Signature 

R
NR

Date 

R
NR

 Date

**NB : Les cadres blancs correspondent aux données renseignées en toutes lettres**

### Annexe 3

#### TABLEAUX DE RESULTATS : CONFORMITE DE REMPLISSAGE DES ORDONNANCE POUR LES ANTIBIOTIQUES A PRESCRIPTION NOMINATIVE

→ 705 prescriptions d'antibiotiques :

<b>Tableau I</b> Nombre de prescriptions par antibiotique	N=705	%
<b>ANTIBIOTIQUES CONTROLES</b>		
Ceftriaxone	120	17%
Oflozet	111	16%
Ciflox	87	12%
Gentamicine	56	8%
Tazocilline	27	4%
Claforan	26	4%
Fortum et fortumset	25	4%
Claventin	18	3%
Axepim	15	2%
Noroxine	12	2%
Rifadine	8	1%
Cefrom	3	<0,5%
Netromicine	1	<0,5%
Sous total antibiotiques contrôlés	509	72%
<b>ANTIBIOTIQUES RESERVES</b>		
Amikacine	69	10%
Targocid	34	5%
Tienam	32	5%
Vancocine	25	4%
Fosfocine	12	2%
Tavanic	12	2%
Fucidine	9	1%
Zyvoxid	2	<0,5%
Izilox	1	<0,5%
Sous total antibiotiques réservés	196	28%

→ 705 prescriptions d'antibiotiques pour 534 ordonnances,  
(moyenne : 1,3 antibiotique par ordonnance) :

<b>Tableau II</b> Nombre d'antibiotiques par ordonnance	ATB Contrôlé N=373	ATB Contrôlé %	ATB Réservé N=161	ATB Réservé %	TOTAL N=534	TOTAL %
1 antibiotique	311	83%	83	52%	394	74%
2 antibiotiques	60	16%	55	34%	115	22%
3 antibiotiques	2	1%	18	11%	20	4%
4 ou 5 antibiotiques	0	0%	5	3%	5	1%

→ 534 ordonnances pour 308 patients ,  
(moyenne : 1,7 ordonnance par patient) :

<b>Tableau III</b> Nombre d'ordonnances par patient	ATB Contrôlé N=229	ATB Contrôlé %	ATB Réservé N=79	ATB Réservé %	TOTAL N=308	TOTAL %
1 ordonnance	140	61%	43	54%	183	59%
2 ordonnances	56	24%	16	20%	72	23%
3 ordonnances	17	7%	11	14%	28	9%
4 ordonnances	4	2%	7	9%	11	4%
5 ordonnances	7	3%	1	1%	8	3%
6 à 8 ordonnances	5	2%	1	1%	6	2%

### Annexe 3

→ Durée des prescriptions :

<b>Tableau IV</b> Durée des prescriptions par ordonnance	ATB Contrôlé N=373	ATB Contrôlé %	ATB Réservé N=161	ATB Réservé %	TOTAL N=534	TOTAL %
1 jour	2	1%	0	0%	2	<0,5%
2 jours	5	1%	3	2%	8	2%
3 jours	20	5%	14	9%	34	6%
4 jours	5	1%	6	4%	11	2%
5 jours	174	47%	78	48%	252	47%
<i>Sous total conformité</i>	206	55%	101	63%	307	57%
6 jours et plus	50	13%	16	10%	66	12%
Non renseignée	117	31%	44	27%	161	30%

→ 534 ordonnances pour 30 services,  
(moyenne : 17,8 ordonnances par service) :

<b>Tableau V</b> Nombre d'ordonnances par service	ATB Contrôlé N=373	ATB Contrôlé %	ATB Réservé	ATB Réservé	TOTAL N=534	TOTAL %
<b>SERVICES DE MEDECINE</b>						
Médecine Interne (DPM) <i>(OPIUM en Toxicologie)</i>	65	17%	15	10%	80	15%
Département de Pédiatrie	27	7%	27	17%	54	10%
Endocrinologie - Diabétologie – Maladies de la nutrition	32	9%	4	2%	36	7%
Hématologie et hôpital de jour Onco- Hématologie	21	6%	15	9%	36	7%
Département d'Hépatologie - Gastroentérologie	27	7%	3	2%	30	6%
Département de Neurologie	14	4%	7	4%	21	4%
Département de Gériatrie <i>(OPIUM)</i>	9	2%	11	7%	20	4%
Médecine Infectieuse <i>(OPIUM)</i>	0	0%	15	9%	15	3%
Clinique Cardiologique et Urgences Cardiologiques <i>(OPIUM)</i>	5	1%	0	0%	5	1%
Médecine Gériatrique - Pavillon Chissé <i>(OPIUM)</i>	4	1%	1	1%	5	1%
Pneumologie	3	1%	0	0%	3	1%
Oncologie <i>(OPIUM)</i>	1	<0,5%	2	1%	3	1%
Néphrologie - Hémodialyse de Suppléance <i>(OPIUM)</i>	1	<0,5%	2	1%	3	1%
Cardiologie et Hypertension Artérielle <i>(OPIUM)</i>	0	0%	0	0%	0	0%
Dermatologie - Phlébologie et MST <i>(OPIUM)</i>	0	0%	0	0%	0	0%
Rhumatologie et Hydrologie <i>(OPIUM)</i>	0	0%	0	0%	0	0%
Urgences Médicales	0	0%	0	0%	0	0%
Département de Psychiatrie <i>(OPIUM SUD)</i>	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Services de Médecine</i>	209	56%	102	63%	311	58%
<b>SERVICES DE CHIRURGIE</b>						
Orthopédie - Traumatologie Nord	33	9%	6	4%	39	7%
Chirurgie Cardiaque et Générale	14	4%	8	5%	22	4%
Orthopédie - Traumatologie - Urgences Sud	14	4%	2	1%	16	3%
Chirurgie Plastique de la Main et des Brûlés	5	1%	5	3%	10	2%
Ophthalmologie	8	2%	1	1%	9	2%
Chirurgie Pédiatrique Générale	6	2%	1	1%	7	1%
Chirurgie Urologique et de Transplantation Rénale <i>(OPIUM)</i>	4	1%	1	1%	5	1%
Chirurgie Vasculaire	1	<0,5%	3	2%	4	1%
Département de Chirurgie Digestive et de l'Urgence	4	1%	0	0%	4	1%
Département Obstétrique Gynécologie et Médecine de la Reproduction	4	1%	0	0%	4	1%
Chirurgie Générale et Thoracique	3	1%	0	0%	3	1%

### Annexe 3

Gynécologie Obstétrique Sud	2	1%	0	0%	2	<0,5%
Centre de Traumatologie et d'Urgences Chirurgicales	0	0%	0	0%	0	0%
Chirurgie Plastique et Maxillo-Faciale – Stomatologie	0	0%	0	0%	0	0%
ORL ( <i>OPIUM</i> )	0	0%	0	0%	0	0%
Secteur de Transplantation - Néphrologie Hémodialyse de Suppléance ( <i>OPIUM</i> )	0	0%	0	0%	0	0%
Service d'Hospitalisation des Urgences	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Services de Chirurgie</i>	98	26%	27	17%	125	23%
<b>SERVICES DE REANIMATION</b>						
Unité de Réanimation chirurgicale	19	5%	12	7%	31	6%
Neurochirurgie	9	2%	8	5%	17	3%
Unité de Réanimation Cardio-Vasculaire et Réanimation Médicale et Soins Intensifs	4	1%	1	1%	5	1%
Médecine Néonatale et Réanimation Infantile	0	0%	1	1%	1	<0,5%
Réanimation Décochage	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Services de Réanimation</i>	34	9%	24	15%	58	11%
<i>Services renseignés</i>	341	91%	153	95%	494	93%
<i>Services non renseignés</i>	32	9%	8	5%	40	7%

### CONFORMITE DES ORDONNANCES

<b>Tableau VI</b> Nombre d'ordonnances correctement renseignées par champ	ATB Contrôlé N=373	ATB Contrôlé %	ATB Réservé N=161	ATB Réservé %	TOTAL N=534	TOTAL %
Etiquette du patient	371	99%	161	100%	532 (*)	~ 100%
Nom du service	341	91%	153	95%	494	93%
Signature de la prescription	338	91%	137	85%	475	89%
Code de l'unité fonctionnelle	325	87%	147	91%	472	88%
Date de la prescription	318	85%	141	88%	459	86%
Nom du prescripteur	315	84%	128	80%	443	83%
Distinction 1 <sup>ère</sup> prescription / renouvellement	299	80%	138	86%	437	82%
Durée de la prescription	256	69%	117	73%	373	70%
Téléphone de l'unité	255	68%	113	70%	368	69%
Fonction du prescripteur	266	71%	96	60%	362	68%
Prénom du prescripteur	91	24%	24	15%	115	22%
Poids du patient	46	12%	44	27%	90	17%
Fax de l'unité	27	7%	13	8%	40	7%
Conformité référentiel local	16	4%	19	12%	35	7%

<b>Tableau VII</b> Indice de conformité des ordonnances	ATB Contrôlé N=373	ATB Contrôlé %	ATB Réservé N=161	ATB Réservé %	TOTAL N=534	TOTAL %
10	0	0%	1	0%	1	<0,5%
9	9	2%	5	3%	14	3%
8	35	9%	13	8%	48	9%
7	112	30%	54	34%	166	31%
6	116	31%	51	32%	167	31%
5	54	14%	16	10%	70	13%
4	41	11%	18	11%	59	11%
3	4	1%	2	1%	6	1%
2	1	<0,5%	0	0%	1	<0,5%
1	1	<0,5%	1	1%	2	<0,5%
0	0	0%	0	0%	0	0%

### Annexe 3

<b>Tableau VIII</b> <b>Indice de conformité médian des ordonnances par service</b>	<b>ATB</b> <b>Contrôlé</b> <b>médiane</b>	<b>ATB</b> <b>Réservé</b> <b>médiane</b>	<b>TOTAL</b> <b>médiane</b>
<b>SERVICES DE MEDECINE</b>			
Médecine Interne (DPM) (N=80)	7	6	6
Département de Pédiatrie (N=55)	7	7	7
Endocrinologie - Diabétologie - Maladies de la nutrition (N=36)	7	7	7
Hématologie et hôpital de jour Onco-Hématologie (N=36)	6	6	6
Département d'Hépatogastroentérologie (N=30)	6	4	6
Département de Neurologie (N=21)	7	7	7
Département de Gériatrie (N=20)	6	7	7
Médecine Infectieuse (N=15)	-	6	6
Clinique Cardiologique et Urgences Cardiologiques (N=5)	8	-	8
Médecine Gériatrique - Pavillon Chissé (N=5)	6	9	6
Pneumologie (N=3)	3	-	3
Oncologie (N=3)	9	6	6
Néphrologie - Hémodialyse de Suppléance (N=3)	7	8	7
<i>Services de Médecine (N=311)</i>	6	6	6
<b>SERVICES DE CHIRURGIE</b>			
Orthopédie - Traumatologie Nord (N=39)	6	6	6
Chirurgie Cardiaque et Générale (N=22)	6	7	7
Orthopédie - Traumatologie Urgences Sud (N=16)	7	5	6
Chirurgie Plastique de la Main et des Brûlés (N=10)	8	7	8
Ophthalmologie (N=9)	5	6	5
Chirurgie Pédiatrique Générale (N=7)	8	6	8
Chirurgie Urologique et de la Transplantation Rénale (N=5)	6	7	6
Chirurgie Vasculaire (N=4)	8	4	6
Département de Chirurgie Digestive et de l'Urgence (N=4)	6	-	6
Département Obstétrique Gynécologie (N=4)	5	-	5
Chirurgie Générale et Thoracique (N=3)	4	-	4
Gynécologie Obstétrique Sud (N=2)	5	-	5
<i>Services de Chirurgie (N=125)</i>	6	6	6
<b>SERVICES DE REANIMATION</b>			
Unité de Réanimation Chirurgicale (N=31)	7	6	7
Neurochirurgie (N=17)	6	7	6
Unité de Réanimation Cardio-Vasculaire et Thoracique (N=5)	6	9	7
Réanimation Médicale et Soins Intensifs d'Urgence (N=4)	5	6	5
Médecine Néonatale et Réanimation Infantile (N=1)	-	9	9
<i>Services de Réanimation (N=58)</i>	7	6	6
<i>Services renseignés (N=494)</i>	6	6	6
<i>Services non renseignés (N=40)</i>	5	5	5

### IDENTITE DU PRESCRIPTEUR POUR LES ORDONNANCES POUR ANTIBIOTIQUES RESERVES.

<b>Tableau IX</b> <b>Identité du prescripteur pour les ordonnances d'antibiotiques réservés</b>	<b>N=161</b>	<b>%</b>
Correspondant anti-infectieux	86	53%
Non correspondant anti-infectieux	41	25%
Identité non précisée	33	21%
Identité illisible	1	1%

## Annexe 3

### CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS.

Rappel : 705 prescriptions d'antibiotiques sont notifiées sur les 534 ordonnances étudiées. 3 champs doivent être renseignés pour juger la prescription conforme :

<b>Tableau X</b>	<b>N=705</b>	<b>%</b>
Nom et forme de l'antibiotique	705	100%
Posologie	700	99%
Indication (empirique ou documenté par antibiogramme)	121	17%

→ Cadre réservé à la Pharmacie : quantité délivrée.

Cette partie est correctement renseignée pour 587 des 705 antibiotiques prescrits (83%).

<input type="checkbox"/>	A = B
<input type="checkbox"/>	A > B
<input checked="" type="checkbox"/>	A < B
<input checked="" type="checkbox"/>	A < 0
<input type="checkbox"/>	A ≠ B mais ordonnances non systématiquement renseignées

AXEPIM 2G IV			CEFROM 2G			CIFLOX 500MG			CIFLOX 200MG/100ML			CIFLOX 400MG/200ML			CLAFORAN 0,5G/2ML IV I			CLAFORAN 1G IV			CLAVENTIN 1,5G/100MG		
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C

A : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : Base de gestion de la Pharmacie) - B : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : Ordonnances nominatives) - C : Nombre

DPT DE PEDIATRIE	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
ENDOCRINOLOGIE - DIABETOLOGIE - MAL NUTRITION				30	30	3/3				2	0	-				113	97	12/12	50	66	0/7			
DPT D'HEPATO - GASTROENTEROLOGIE				60	50	5/5	30	40	4/4	32	0	-				18	3	1/1						
DPT PLURIDISCIPLINAIRE DE MED	24	44	4/4				290	60	6/6	2	0	-	52	42	5/5									
HEMATOLOGIE	188	50	5/5	10	0	-	256	50	5/5	203	60	6/6	15	0	-									
RADIOTHERAPIE HOSPITALISATION																								
DPT DE NEUROLOGIE				-5	2	1/1				0	8	1/1	-6	0	-				-3	0	-			
OPHTALMOLOGIE																								
CHIR PLASTIQUE ET MAXILLO FACIALE							20	0	-															
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE NORD							60	40	4/5	42	38	5/5	4	4	1/1									
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE URG SUD							34	30	3/3				0	4	1/1									
CHIR PEDIATRIQUE GENERALE																								
CHIR CARDIAQUE ET GENERALE	9	6	2/2	-5	0	-	10	10	1/1															
CHIR VASCULAIRE	0	10	1/1				90	0	-	2	10	1/1												
CHIR GENERALE ET THORACIQUE							20	0	-				8	0	0/1									
DPT DE CHIR DIGESTIVE ET DE L'URG				11	0	-	10	0	-	40	0	-	3	0	-				15	0	-			
CHIR PLASTIQUE DE LA MAIN ET DES BRULES										42	30	3/3	10	10	1/1									
DPT OBSTETRIQUE GYNECO																								
GYNECO OBSTETRIQUE SUD										6	0	-												
UNITE DE REA CHIR	0	0	0/1							57	63	8/8	57	13	4/4							10	30	3/3
UNITE DE REA CARDIO VASCULAIRE ET THORACIQUE	-7	0	-							-10	0	-												
NEUROCHIR							150	45	3/3	24	20	2/2	30	16	2/2				147	93	7/7			
URG MED																								
SERVICE D'HOSPIT DES URG CHIR																								
REA MED ET SOINS INTENSIFS D'URG	34	0	-	6	0	-				70	0	-	85	8	2/2									
CENTRE DE TRAUMATOLOGIE ET D'URG CHIR										15	0	-												

<input checked="" type="checkbox"/>	A = B
<input type="checkbox"/>	A > B
<input checked="" type="checkbox"/>	A < B
<input checked="" type="checkbox"/>	A < 0
<input type="checkbox"/>	A ≠ B mais ordonnances non systématiquement renseignées

GENTAMICINE DAKOTA 10MG/1M			GENTAMICINE DAKOTA 40MG/2ML			GENTAMICINE DAKOTA 80MG/2ML			GENTAMICINE DAKOTA 160MG/2ML			NOROXINE 400MG			OFLOCET 200MG			OFLOCET 200MG/40ML			RIFADINE 300MG		
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C

DPT DE PEDIATRIE	-25	25	3/3	49	36	8/8	5	5	1/1	0	3	-												
ENDOCRINOLOGIE - DIABETOLOGIE - MAL NUTRITION													30	30	3/3	140	120	14/14						
DPT D'HEPATO - GASTROENTEROLOGIE				24	10	1/1	24	10	1/1	5	5	1/1	10	0	-	120	50	5/5	46	8	2/2	15	0	-
DPT PLURIDISCIPLINAIRE DE MED	0	5	1/1	0	25	1/1	35	25	1/1				10	10	1/1	300	226	25/25	58	57	6/6	30	78	3/3
HEMATOLOGIE	58	0	-	158	60	6/6	48	10	1/1	188	100	8/8				20	0	-						
RADIOTHERAPIE HOSPITALISATION																10	0	-						
DPT DE NEUROLOGIE													50	0	-	190	70	7/7	25	10	1/1			
OPHTALMOLOGIE	160	40	4/4				0	2	1/1							110	30	3/3	10	10	1/1			
CHIR PLASTIQUE ET MAXILLO FACIALE																20	0	-				24	0	-
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE NORD				20	20	2/2										140	110	11/13	34	14	2/2	20	0	-
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE URG SUD													110	70	7/7	50	20	2/2				44	0	-
CHIR PEDIATRIQUE GENERALE	32	32	1/1																					
CHIR CARDIAQUE ET GENERALE				5	5	1/1	25	30	4/4							50	56	7/7						
CHIR VASCULAIRE							10	0	-							100	0	-	20	0	-	84	0	-
CHIR GENERALE ET THORACIQUE													10	0	-	8	0	-	28	2	1/1			
DPT DE CHIR DIGESTIVE ET DE L'URG							55	0	-							50	5	1/1	153	0	-			
CHIR PLASTIQUE DE LA MAIN ET DES BRULES																10	0	-	0	6	1/1			
DPT OBSTETRIQUE GYNECO							15	5	1/1				10	0	-	50	10	1/2	18	0	-			
GYNECO OBSTETRIQUE SUD													0	10	1/1				6	6	1/1			
UNITE DE REA CHIR																			14	0	-			
UNITE DE REA CARDIO VASCULAIRE ET THORACIQUE																			10	0	-			
NEUROCHIR													30	0	-	30	0	-						
URG MED													30	0	-	30	0	-	28	0	-			
SERVICE D'HOSPIT DES URG CHIR													90	0	-				10	0	-			
REA MED ET SOINS INTENSIFS D'URG							30	0	-							10	0	-	66	0	-			
CENTRE DE TRAUMATOLOGIE ET D'URG CHIR	3	0	-	11	0	-	3	0	-										5	0	-			

- A = B
- A > B
- A < B
- A < 0
- A ≠ B mais ordonnances non systématiquement renseignées

	AMIKACINE 1G/5ML IV			AMIKACINE 500MG/4ML			AMIKACINE 250MG/2ML			AMIKACINE 50MG/1ML			FOSFOCINE 4G/20ML			FOSFOCINE 1G/10ML			FUCIDINE 500MG/10ML			FUCIDINE 250MG			IZILOX 400MG			TARGOCID 200MG/3,2ML			TARGOCID 400MG/3,2ML			TAVANIC 500MG		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C

A : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : Base de gestion de la Pharmacie) – B : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : ordonnances nominatives – Nombre d'ordonnances renseignées par la Pharmacie

	AMIKACINE 1G/5ML IV			AMIKACINE 500MG/4ML			AMIKACINE 250MG/2ML			AMIKACINE 50MG/1ML			FOSFOCINE 4G/20ML			FOSFOCINE 1G/10ML			FUCIDINE 500MG/10ML			FUCIDINE 250MG			IZILOX 400MG			TARGOCID 200MG/3,2ML			TARGOCID 400MG/3,2ML			TAVANIC 500MG					
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
<b>DPT DE PEDIATRIE</b>				107	27	6/6	73	44	11/11	106	64	0/7	22	22	3/3	34	33	4/4	1	1	1/1										47	11	3/3	47	20	3/3			
<b>ENDOCRINOLOGIE - DIABETOLOGIE - MAL NUTRITION</b>																															12	12	1/1						
<b>DPT D'HEPATO - GASTROENTEROLOGIE</b>																																		20	15	2/2			
<b>DPT PLURIDISCIPLINAIRE DE MED</b>	14	8	3/3	0	5	1/1																60	40	2/2										13	13	3/3	10	0	-
<b>HEMATOLOGIE</b>	23	16	4/4	17	6	2/2	17	6	2/2																			20	5	1/1	65	10	2/2						
<b>RADIOTHERAPIE HOSPITALISATION</b>																																							
<b>DPT DE NEUROLOGIE</b>	-1	0	-	12	12	2/2	0	3	1/1	12	12	1/1	0	15	1/1																								
<b>OPHTALMOLOGIE</b>																35	0	0/1																					
<b>CHIR PLASTIQUE ET MAXILLO FACIALE</b>																						10	0	-															
<b>ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE NORD</b>																																		5	5	1/1			
<b>ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE URG SUD</b>																																		5	0	-			
<b>CHIR PEDIATRIQUE GENERALE</b>	0	5	1/1	5	0	-										15	0	-																					
<b>CHIR CARDIAQUE ET GENERALE</b>				-3	0	-																						-1	0	-	1	0	-	10	10	1/1			
<b>CHIR VASCULAIRE</b>				3	3	0/1	3	3	0/1																									1	10	1/1			
<b>CHIR GENERALE ET THORACIQUE</b>													12	0	-																								
<b>DPT DE CHIR DIGESTIVE ET DE L'URG</b>	15	0	-	39	0	-	31	0	-																														
<b>CHIR PLASTIQUE DE LA MAIN ET DES BRULES</b>																						10	0	-										36	30	5/5			
<b>DPT OBSTETRIQUE GYNECO</b>	5	0	-																																				
<b>GYNECO OBSTETRIQUE SUD</b>																																							
<b>UNITE DE REA CHIR</b>	12	7	2/2	3	3	1/1	5	5	2/2				15	30	2/2																								
<b>UNITE DE REA CARDIO VASCULAIRE ET THORACIQUE</b>	-20	0	-										-10	0	-																-7	0	-						
<b>NEUROCHIR</b>	76	36	8/8	18	8	2/2	52	17	4/4	0	5	1/1	45	0	0/1																								
<b>URG MED</b>				10	0	-																			7	0	-												
<b>SERVICE D'HOSPIT DES URG CHIR</b>																																							
<b>REA MED ET SOINS INTENSIFS D'URG</b>	10	0	-	40	0	-	3	0	-																									21	0	-			
<b>CENTRE DE TRAUMATOLOGIE ET D'URG CHIR</b>				7	0	-	2	0	-																														

 A = B
 A > B
 A < B
 A < 0
 A ≠ B mais ordonnances non systématiquement renseignées

TAVANIC 5MG/ML 50ML	TAVANIC 5MG/ML 100ML	TIENAM 250MG/250MG	TIENAM 500MG/500MG	VANCOGINE 125MG	VANCOGINE 250MG	VANCOGINE 500MG/6ML	VANCOGINE 1G	ZYVOXID 2MG/ML	ZYVOXID 600MG
A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C

A : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : Base de gestion de la Pharmacie) – B : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : ordonnances nominatives – Nombre d'ordonnances renseignées par la Pharmacie)

DPT DE PEDIATRIE				26	10	1/1	9	5	1/1	-20	0	-	10	0	-						
ENDOCRINOLOGIE - DIABETOLOGIE - MAL NUTRITION																					
DPT D'HEPATO - GASTROENTEROLOGIE				4	0	-							10	10	1/1						
DPT PLURIDISCIPLINAIRE DE MED	0	6	3/4	13	0	-	118	123	6/6												
HEMATOLOGIE				30	10	1/1	150	40	2/2				0	10	1/1	125	50	5/5	52	0	-
RADIOTHERAPIE HOSPITALISATION																					
DPT DE NEUROLOGIE													0	45	3/3						
OPHTALMOLOGIE																16	0	-			
CHIR PLASTIQUE ET MAXILLO FACIALE																					
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE NORD							47	45	3/3				0	14	2/2						
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE URG SUD																			20	20	2/2
CHIR PEDIATRIQUE GENERALE																					
CHIR CARDIAQUE ET GENERALE							62	102	7/7							-10	0	-			
CHIR VASCULAIRE																					
CHIR GENERALE ET THORACIQUE																					
DPT DE CHIR DIGESTIVE ET DE L'URG				5	0	-															
CHIR PLASTIQUE DE LA MAIN ET DES BRULES																					
DPT OBSTETRIQUE GYNECO																					
GYNECO OBSTETRIQUE SUD																					
UNITE DE REA CHIR							77	46	4/4							21	17	5/5			
UNITE DE REA CARDIO VASCULAIRE ET THORACIQUE							10	20	1/1												
NEUROCHIR							15	0	-							10	0	-			
URG MED																					
SERVICE D'HOSPIT DES URG CHIR																					
REA MED ET SOINS INTENSIFS D'URG							87	15	2/2							20	6	1/1			
CENTRE DE TRAUMATOLOGIE ET D'URG CHIR																					

AXEPIM 2G IV	A	B	C	CEFROM 2G	A	B	C	CIFLOX 500MG	A	B	C	CIFLOX 200MG/100ML	A	B	C	CIFLOX 400MG/200ML	A	B	C	CLAFORAN 0,5G/2ML IV I	A	B	C	CLAFORAN 1G IV	A	B	C	CLAVENTIN 1,5G/100MG	A	B	C	CLAVENTIN 3G/200MG	A	B	C	CLAVENTIN 5G/200MG	A	B	C	CEFTRIAXONE 1G IV + 1G IM	A	B	C	FORTUM 250MG	A	B	C	FORTUM / FORTUMSET 1G	A	B	C	FORTUM / FORTUMSET 2G	A	B	C
--------------	---	---	---	-----------	---	---	---	--------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	------------------------	---	---	---	----------------	---	---	---	----------------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	---------------------------	---	---	---	--------------	---	---	---	-----------------------	---	---	---	-----------------------	---	---	---

A : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : Base de gestion de la Pharmacie) – B : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : ordonnances nominatives – Nombre d'ordonnances renseignées par la Pharmacie

MEDECINE - CHIRURGIE	221	110	50%	11	2	18%	820	230	28%	389	188	50%	110	60	55%	113	97	86%	45	18	40%	0	0	-	278	30	11%	129	123	95%	489	345	71%	24	0	0%	201	123	61%	70	37	53%
URGENCES - REANIMATION	27	0	0%	6	0	0%	150	45	30%	156	83	53%	172	37	22%	0	0	-	147	93	63%	10	30	300%	116	10	9%	15	0	0%	294	125	43%	0	0	-	41	19	46%	75	23	31%
TOTAL	248	110	44%	17	2	12%	970	275	28%	525	269	51%	282	97	34%	113	97	86%	192	111	58%	10	30	300%	392	40	10%	144	123	85%	783	470	60%	24	0	0%	242	142	59%	145	60	41%

GENTAMICINE DAKOTA 10MG/1M	A	B	C	GENTAMICINE DAKOTA 40MG/2ML	A	B	C	GENTAMICINE DAKOTA 80MG/2ML	A	B	C	GENTAMICINE DAKOTA 160MG/2ML	A	B	C	NOROXINE 400MG	A	B	C	OFLOCET 200MG	A	B	C	OFLOCET 200MG/40ML	A	B	C	RIFADINE 300MG	A	B	C	RIFADINE 600MG	A	B	C	TAZOCILLINE 2G/0,25G	A	B	C	TAZOCILLINE 4G/0,5G	A	B	C	TOBRAMYCINE 25MG/2,5ML	A	B	C	TOBRAMYCINE 75MG/1,5ML	A	B	C	TOTAL	A	B	C
----------------------------	---	---	---	-----------------------------	---	---	---	-----------------------------	---	---	---	------------------------------	---	---	---	----------------	---	---	---	---------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	----------------	---	---	---	----------------	---	---	---	----------------------	---	---	---	---------------------	---	---	---	------------------------	---	---	---	------------------------	---	---	---	-------	---	---	---

MEDECINE - CHIRURGIE	225	102	45%	256	156	61%	217	87	40%	193	108	56%	230	120	52%	1178	577	49%	396	107	27%	217	78	36%	75	81	81%	10	0	0%	662	124	19%	37	0	0%	15	0	0%	6580	2881	44%
URGENCES - REANIMATION	3	0	0%	11	0	0%	33	0	0%	0	0	-	150	0	0%	70	0	0%	133	0	0%	0	0	-	5	0	0%	4	15	-	211	99	47%	0	0	-	20	0	0%	1849	579	31%
TOTAL	228	102	45%	267	156	58%	250	87	35%	193	108	56%	380	120	32%	1248	577	46%	529	107	20%	217	78	36%	80	81	76%	14	15	-	873	223	26%	37	0	0%	35	0	0%	8438	3480	41%

AMIKACINE 1G/5ML IV	A	B	C	AMIKACINE 500MG/4ML	A	B	C	AMIKACINE 250MG/2ML	A	B	C	AMIKACINE 50MG/1ML	A	B	C	FOSFOCINE 4G/20ML	A	B	C	FOSFOCINE 1G/10ML	A	B	C	FUCIDINE 500MG/10ML	A	B	C	FUCIDINE 250MG	A	B	C	IZILOX 400MG	A	B	C	TARGOCID 200MG/3,2ML	A	B	C	TARGOCID 400MG/3,2ML	A	B	C	TAVANIC 5MG/ML 50ML	A	B	C	TAVANIC 5MG/ML 100ML	A	B	C
---------------------	---	---	---	---------------------	---	---	---	---------------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	-------------------	---	---	---	-------------------	---	---	---	---------------------	---	---	---	----------------	---	---	---	--------------	---	---	---	----------------------	---	---	---	----------------------	---	---	---	---------------------	---	---	---	----------------------	---	---	---

A : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : Base de gestion de la Pharmacie) – B : Quantité délivrée par la Pharmacie (source : ordonnances nominatives – Nombre d'ordonnances renseignées par la Pharmacie

MEDECINE - CHIRURGIE	56	29	52%	177	50	28%	121	53	44%	12	12	100%	34	37	-	49	33	67%	1	1	100%	80	40	-	5	0	0%	78	28	36%	173	88	51%	22	0	0%	56	20	36%
URGENCES - REANIMATION	78	43	55%	78	11	14%	62	22	35%	0	5	-	5	30	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	7	0	0%	0	0	-	14	0	0%	0	0	-	0	0	-
TOTAL	134	72	54%	255	61	24%	183	75	41%	12	17	-	39	67	-	49	33	67%	1	1	100%	80	40	50%	12	0	0%	78	28	36%	187	88	47%	22	0	0%	56	20	36%

TIENAM 250MG/250MG	A	B	C	TIENAM 500MG/500MG	A	B	C	VANCOCINE 250MG	A	B	C	VANCOCINE 500MG/6ML	A	B	C	VANCOCINE 1G	A	B	C	ZYVOXID 2MG/ML	A	B	C	ZYVOXID 600MG	A	B	C	TOTAL	A	B	C
--------------------	---	---	---	--------------------	---	---	---	-----------------	---	---	---	---------------------	---	---	---	--------------	---	---	---	----------------	---	---	---	---------------	---	---	---	-------	---	---	---

MEDECINE - CHIRURGIE	56	20	36%	366	315	82%	10	0	0%	0	69	-	141	60	43%	52	0	0%	20	20	100%	1529	675	57%
URGENCES - REANIMATION	0	0	-	189	81	43%	0	0	-	0	0	-	51	22	43%	0	0	-	0	0	-	484	214	44%
TOTAL	56	20	36%	575	366	69%	10	0	0%	0	69	-	192	82	43%	52	0	0%	20	20	100%	2013	1089	54%

## Annexe 6

*Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble*

### ORDONNANCE POUR LES ANTIBIOTIQUES A PRESCRIPTION NOMINATIVE

En-tête personnalisée Nom du service Téléphone Fax
---

Poids : ..... kg  
 Taille : ..... cm  
 Allergies : .....  
 Créatinémie : ..... mmoles/L

Coller l'étiquette du patient
----------------------------------

Antibiotiques	Forme	Posologie/Jour
1		
2		
3		

Première prescription  
  Renouvellement  
  Modification de traitement  
 Durée : .....

*Remplir en fonction de l'indication*

Antibiotiques	Coût moyen journalier de traitement en euros	Posologie moyenne adulte fonction rénale normale	Empirique <i>(durée de traitement maximale: 48H)</i>		Documenté par antibiogramme <i>(durée de traitement maximale: 5 jours)</i>	
			Germe(s) suspecté (s)	Site de l'infection	Germe (s) isolé(s)	Site de l'infection
Liste des ATB réservés						
				<i>Mention « NR » lorsque l'utilisation de l'ATB n'est pas recommandée en traitement empirique.</i>		

**La prescription doit être impérativement signée par le correspondant anti-infectieux du service ou par un médecin de la consultation mobile d'infectiologie.**

Nom et prénom du prescripteur correspondant anti-infectieux : .....  
 Fonction : .....                      Date : .../.../....                      Signature :

Cadre réservé à la pharmacie
------------------------------

Validation par un pharmacien                       Signature :

Antibiotiques délivrés	Quantité délivrée	Date
1		
2		
3		

## Annexe 7



### ORDONNANCE POUR LES ANTI-BIOTIQUES A PRESCRIPTION NOMINATIVE

*Cette ordonnance est nécessaire pour la délivrance des antibiotiques suivants et doit être impérativement signée par le correspondant anti-infectieux du service ou par un médecin de la consultation mobile d'infectiologie.*

Coller l'étiquette du patient

service : \_\_\_\_\_ Tél ou Bip : \_\_\_\_\_

poids : \_\_\_\_\_ kg

taille (pour les enfants) : \_\_\_\_\_ cm

Antibiotique(s) (voie d'administration)	Forme	Posologie /Jour	Cadre réservé à la pharmacie quantité délivrée et date
1 _____	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____
3 _____	_____	_____	_____

indication : \_\_\_\_\_ durée de prescription : \_\_\_\_\_

durée maximale de prescription : 5 jours

Antibiotiques	coût moyen journalier de traitement en euros	cocher l'indication		posologie adulte usuelle journalière fonction rénale normale
		Empirique	Documenté par antibiogramme	
Axépim 2G	38,59	NR		2 G X 2 *
Cefrom 2G	36,43	NR		2 G X 2 *
Ciflox inj	24,61			200 MG X 2 *
Claventin	28,06			3 G X 4 à 5 G X 3 *
Fortum et Fortumset	79,82 ou 53,21			2 G X 3 ou 4 G au PS *
Fosfocine	66,69			3 G x 4 *
Fucidine 500 mg inj	114,40			500 MG x 3
Invanz	45,95			1G
Izilox	3,33			400 MG
Meronem 1G	69,63			2 G *
Oflocet 200 mg inj	20,92			200 MG X 2 *
Rifadine 600 mg inj	12,00			20 à 30 MG / KG *
Synercyd	168,56	NR		7,5 MG / KG
Targocid	46,19			400 MG *
Tavanic cp et inj	2,31/20,92			500 MG *
Tazocilline	45,79			4 G X 3 *
Tienam	35,87			500 MG x 3 *
Vancomycine	6,62			30 MG / KG *
Zyvoxid cp/inj	126,60	NR		600 MG X 2

NR : Non Recommandé en empirique pour les infections communautaires sans avis spécialisé

\* : à adapter en fonction de la créatininémie

Nom et Prénom du prescripteur correspondant anti-infectieux : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Fonction : \_\_\_\_\_ Signature

## Annexe 8

### GRILLE DE LECTURE

<b>Intitulé</b>	
<b>Référence</b>	
<b>Pays</b>	
<b>Langue</b>	
<b>Année de publication</b>	
<b>Objectif</b>	
<b>Type d'étude :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rétro/pro/les 2</li> <li>- mesures répétées ?</li> <li>- durée et date</li> </ul>	
<b>Terrain d'étude :</b>	
<b>Population cible :</b>	
<b>Population source :</b>	
<b>Population étudiée :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nombre</li> <li>- système de recrutement</li> <li>- critères d'inclusion</li> <li>- critères d'exclusion</li> </ul>	

## Annexe 8

<b>Approche par :</b>	Antibiotique(s)	Pathologie	Autres
<p><b>Recueil d'informations (patient + prescription ATB) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- méthode :</li>   <li>- personnes responsables du recueil :</li>   <li>- outil de recueil</li>   <li>- données recueillies</li> </ul>			
<p><b>Evaluation conformité prescription :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- méthode</li>   <li>- personnes chargées de l'évaluation</li>   <li>- Outils d'évaluation (littérature, recommandations internes...)</li>   <li>- Critères de conformité et de non conformité</li> </ul>			

## Annexe 8

<b>Mode d'expression de la conformité</b>	
<b>Taux de conformité obtenus :</b>	
<b>Origines des non-conformités</b>	
<b>Mesure des résultats finaux et effets secondaires</b>	
<b>Limites de l'étude :</b>	
<b>Tests statistiques utilisés :</b>	
<b>Logiciels utilisés</b>	
<b>Conclusion</b>	
<b>Commentaires</b>	

## Annexe 9

### RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE : REFERENCES RETENUES

N°Référence	Périodique	Langue	Pays	Année de publication
12	La Presse Médicale	Française	France	2001
55	La Presse Médicale	Française	France	1998
51	Revue Epidémiologique et Santé public	Française	France	1991
43	ARCH	Anglaise	Etats-Unis	2003
26	The annals of Pharmacotherapy	Anglaise	Etats-Unis	1990
62	JAGS	Anglaise	Etats-Unis	1994
42	Annales françaises d'anesthésie et de réanimation	Française	France	2002
24	The annals of Pharmacotherapy	Anglaise	Etats-Unis	2003
2	Médecine et maladies Infectieuses	Française	France	2002
52	Archives de Pédiatrie	Française	France	2003
69	Journal of Hospital infection	Anglaise	France	2003
77	Journal of Antimicrobial chemotherapy	Anglaise	France	2000
67	La Presse médicale	Française	France	2002
84	La Presse médicale	Française	France	2003
44	La Presse médicale	Française	France	2003
65	Annales françaises d'anesthésie et de réanimation	Française	France	2002
47	Clinical investigation medical	Anglaise	Canada	2001
57	Journal of infection	Anglaise	Espagne	
74	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Anglaise	Angleterre	1995
28	European Journal Clinical of microbiology and Infectious Diseases	Anglaise	Pays-Bas	1997
76	Journal of clinical epidemiology	Anglaise	Inde	1996
56	European Journal of Paediatrics	Anglaise	Irlande	2000
78	International Journal of Antimicrobial agents	Anglaise	Turquie	2000
7	Scandinave Journal of Infectious Disease	Anglaise	Norvège	2002
53	Chest	Anglaise	Espagne	2002
6	American Journal Health System pharmacy	Anglaise	Etats-Unis	2000
71	American Journal of Infection Control	Anglaise	Etats-Unis	1999
54	New Zealand Medical Journal	Anglaise	Nouvelle Zélande	1997
48	Infection Control and Hospital epidemiology	Anglaise	Etats-Unis	1997
37	Respiratory Medicine	Anglaise	Angleterre	1992
66	The Journal of Family Practice	Anglaise	Etats-Unis	1994
45	Australian New Zealand Journal of Medicine	Anglaise	Australie	1996
16	New Zealand Journal	Anglaise	Nouvelle Zélande	1999
38	Journal of Paediatrics and Child Health	Anglaise	Australie	2001
58	The Paediatric Infectious Disease Journal	Anglaise	Espagne	2001
82	Annals of emergency medicine	Anglaise	Etats-Unis	1998
64	Indian Journal of paediatrics	Anglaise	Inde	2002

## ANTIBIOTHERAPIE EN MALADIES INFECTIEUSES.

Etude prospective observationnelle, 12 Novembre 2001 au 01 Août 2002.

### ETIQUETTE

#### Motif d'admission :

- 1-Médical.
- 2-Chirurgical
- 3-Chirurgical urgent.

#### Date d'entrée :

- Provenance :
- 1-Domicile.
  - 2-Porte.
  - 3-Réanimation.
  - 4-Court séjour.
  - 5-Long séjour
    - a-Médicalisé.
    - b-Non Médicalisé.

#### Date de sortie :

#### Destination :

1-DCD/ 2-VIV

IMND : 1-Oui / 2-Non.

- 1-SIDA. 2-HIV non sida (T4 : )
- 5-Chimiothérapie récente (<30 Jours).
- 7-Autre (préciser) :

- 3-Corticoides > 1 mg/kg/24h > 1 mois.
- 6-Aplasie (Gb : /mm<sup>3</sup>).

- 4-Corticoides long cours.
- 6-Asplénie ( F / O).

#### Terrain (préciser) :

Antibiothérapie préalable : 1-Oui / 2-Non.

Si Oui :

Type :

Début :

Fin :

1-NOSOCOMIALE.

2-COMMUNAUTAIRE.

**Indication (en toute lettre) :**

1-PNPT.  
4-Méningite.  
7-Autre (préciser) :

2-PNPT Grave.  
5-Endocardite.

3-Pyélo/Prostatite.  
6-Abdominales.

**GRAVITE :**

1-SIRS.

2-SEPSIS.

3-SEPSIS SEVERE.

4-CHOC SEPTIQUE.

**1-EMPIRIQUE.**

Documentation secondaire:	1-OUI/ 2-NON.
	Si OUI :
	1-ATB Adaptée.
	2-ATB Non Adaptée.
	a-Excessive.
	b-Sous évaluée.
	2b1-Unanticipated Resistance.
	2b2-Unanticioated Species.

**2-DOCUMENTEE:**

2a-DIRECT.	2b-CULTURE.	2c-ANTIBIOGRAMME.
1-ATB Adaptée.		
2-ATB Non Adaptée.		
a-Excessive.		
b-Sous Evaluée.		
	2b1-Unanticipated Resistance.	
	2b2-Unanticipated species.	

<b>ANTIBIOTHERAPIE</b>					
<b>Date début</b>					

<b>Date fin</b>					
-----------------	--	--	--	--	--

**Commentaires :**

**Adéquation :**

**JR/FG**

**OUI**

**NON**

**Références bibliographique**



## Annexe 10.3

Etiquette Pt

Date d'admission \_\_/\_\_/\_\_

**ADEQUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE EMPIRIQUE**

**1. Infection**     Communautaire    ou     Nosocomiale -> acquise    en USI  / Hors-USI

Respiratoire     Urinaire     Abdominale     Peau-  
tissu mous                             Autre :.....  
    Bactériémie    ->     Primaire     sur Cathéter  
->     Secondaire -> Foyer initial : .....

**2. Prélèvement jugé significatif d'une infection documentée (J0) :** Site : ..... Date \_\_/\_\_/\_\_

Germe(s) -> 1..... 2.....  
3.....

Date de retour de(s) antibiogramme(s) > \_\_/\_\_/\_\_

**3. Antibiothérapie en cours au moment du diagnostic**     NON

OUI, depuis     >48h avant le pvmt positif, -> date de début    \_\_/\_\_/\_\_

-> Indication : .....

≤ 48h avant le Pvmt positif, -> date de début    \_\_/\_\_/\_\_

-> Indication : .....

**4. Traitement prescrit pour cette infection** (dans les 24h précédant ou les 48h suivant le diagnostic ou le pvmt )?     Empirique     Empirique/documenté     Documenté d'emblée

jour de début du traitement/Diagnostic     J-1 ;     J0 ;     J1 ;     J2

Eléments du choix thérapeutique : (*plusieurs réponses possibles*)     Ex direct ;     Cultures

ABTh préalable

Epidémiologie générale ou     locale     co-infection

(site.....)

Pvmt antérieur :     Non     Oui     même site,     autre site

Molécules : 1 : ..... 2.....

3.....

**5. Le traitement initial était-il adapté ?**

> Indiquer si adaptation : 1. Dès le Pvmt ; 2. Après ex.direct ; 3. Après 1° résultat des cultures

- **Ttmt totalement adapté** : (tous les germes sont couverts par les antibiotiques prescrits, et comportent deux antibiotiques actifs en cas d'infection à pyocyanique)     1 ;     2 ;     3
- **Ttmt partiellement adapté** (un seul antibiotique actif dans les infections à pyocyanique, ou un des germes n'est couvert que partiellement [ 'I' ]     1 ;     2 ;     3
- **Ttmt inadapté** (l'un au moins des germes impliqués n'est pas couvert)     1 ;     2 ;     3

**7. Ce traitement était-il adapté, mais excessif, compte tenu des germes identifiés et des recommandations locales ?**

Non     OUI    -> Adaptation secondaire :     Non     OUI Date : \_\_/\_\_/\_\_

## Annexe 10.4

### AUDIT : CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

A remplir en début de traitement :

Coller ici l'étiquette du  
patient

Service :

Date de prescription des antibiotiques : ---/---/---

ATB : Empirique :   
Documentée :

#### ANTIBIOTIQUES UTILISES :

ATB1 : Poso : -----  
ATB2 : Poso : -----  
ATB3 : Poso : -----

A remplir lors des modifications de traitement :

- Relai (nom, posologie, durée prévue) : -----
- Désescalade en fonction de la bactériologie  
Classes ATB ----- Date : --/--
- Changement de posologie : ATB1 : --- Date : --/--  
ATB2 : --- Date : --/--  
ATB3 : --- Date : --/--
- Inefficacité :  
Ajout d'un ATB :  
ATB4 : ----- Poso : ----- Date : --/--  
ATB5 : ----- Poso : ----- Date : --/--
- Changement d'antibiotiques : date : ---/---/---  
ATB6 : -----  
ATB7 : -----  
ATB8 : -----
- Effet secondaire :  
Remplacement de ATB N° : -- par ATB9 : ----- Poso : ----- Date : --/--

A remplir lors de l'arrêt du traitement

#### Dates d'arrêt des antibiotiques

ATB1 : --/--/--- ATB4 : --/--/--- ATB6 : --/--/--- ATB8 : --/--/---  
ATB2 : --/--/--- ATB5 : --/--/--- ATB7 : --/--/--- ATB9 : --/--/---  
ATB3 : --/--/---

Bactériologie

- Prélèvement pré-thérapeutique : Date du Prélèvement : --/--/---  
Date du résultat : --/--/---

Germes isolés : -----  
Site d'isolement : -----

## Annexe 11

N° fiche

ETUDE PROSPECTIVE SUR LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS DE FLUOROQUINOLONES

### FICHE DE RECUEIL

#### PATIENT

Sexe :  M  F

Date de naissance : ...../...../.....

Poids : ..... kg

• **Antécédents :**

Epilepsie

Cancer

Insuffisance respiratoire chronique

Diabète

Insuffisance rénale

Insuffisance cardiaque congestive

BCPO

Cirrhose

Maladie cérébrovasculaire

Drépanocytose

Autres : .....

• **Allergies ?**

Oui (préciser) : .....

Non

• **Présence d'un matériel implanté au moment de l'infection ?**

Oui (préciser) : .....

Non

• **Immunodépression ?**

Oui (préciser) : .....

Non

• **Port d'une bactérie multi-résistante ?**

Oui (préciser) : .....

Non

• **Grossesse ?**

Oui (date des dernières règles) : ...../...../.....

Non

✂ -----

N°fiche :

Patient

Enquêteur :

N° d'hospitalisation: .....

Date de recueil : ...../...../.....

Date d'hospitalisation (service actuel) : ... /.../...

Service : .....

Nom : .....

Code dépense : .....

Prénom : .....

**HOSPITALISATION ACTUELLE**

**Motif d'hospitalisation :** .....

.....

**Provenance :**

- Domicile
- Transfert (autre hôpital) : .....
- Institution
- Autre : .....

**Hospitalisation dans les 3 derniers mois ?**

- Oui (motif) : .....  
 ..... Date de dernière sortie : ...../...../.....
- Non

**Parcours hospitalier du patient :**

Service	Date et heure d'entrée	Date et heure de sortie
	...../...../..... à ..... h .....	...../...../..... à ..... h .....
	...../...../..... à ..... h .....	...../...../..... à ..... h .....
	...../...../..... à ..... h .....	...../...../..... à ..... h .....
	...../...../..... à ..... h .....	...../...../..... à ..... h .....

**Anamnèse (texte libre) :**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....







## Annexe 12

Enquêteur : .....

Date et heure du recueil : ...../...../..... à ..... h .....

### FICHE DE DONNEES MICROBIOLOGIQUES

• Prélèvements bactériologiques

Type de prélèvement	✓ = effectué	Date	Germe(s) identifié(s)	Date
Hémoculture		...../...../.....		...../...../.....
Ponction lombaire		...../...../.....		...../...../.....
Ponction pleurale		...../...../.....		...../...../.....
Ponction articulaire		...../...../.....		...../...../.....
ECBU		...../...../.....		...../...../.....
Prélèvement bronchique (BA/LBA)		...../...../.....		...../...../.....
ECBC		...../...../.....		...../...../.....
Prélèvement vaginal		...../...../.....		...../...../.....
Prélèvement local (peau, plaie)		...../...../.....		...../...../.....
Autres		...../...../.....		...../...../.....

• Sérologies :  Oui  Non

Type de sérologie	Date	Résultats	Date
	...../...../.....		...../...../.....
	...../...../.....		...../...../.....
	...../...../.....		...../...../.....
	...../...../.....		...../...../.....
	...../...../.....		...../...../.....

## Annexe 12

• Recherche d'antigènes solubles ?

Oui :  Urinaire    Date : ...../...../.....  
                   LCR            Date : ...../...../.....

Résultat : .....

Résultat : .....

Non

• Autres examens ? (préciser) : .....

.....

.....

.....

• Antibiogramme(s)

Oui (à joindre !) :    Dates : ...../...../.....    ...../...../.....    ...../...../.....

Non

## Annexe 13

### INDICATIONS COURANTES DES FLUOROQUINOLONES (Ciflox, Oflocet, Tavanic, Izilox)

INDICATION	COMMENTAIRES	FLUOROQUINOLONE	ASSOCIATION
<b>Infections urinaires communautaires</b>			
- cystite aiguë	En première intention	<i>Ciflox (PO) *</i> : 500mg (500mgx2 si traitement long) ou <i>Oflocet (PO)*</i> : 2x200mg	Non
- pyélonéphrite aiguë non compliquée	En première intention	<i>Ciflox (PO)</i> : 500mgx2 ou <b>(IV)</b> : 200mgx2 ou <i>Oflocet (PO)</i> ou <b>(IV)</b> : 200mgx2	Non
- pyélonéphrite aiguë compliquée	En première intention	<i>Ciflox (PO)</i> : 500mgx2 ou <b>(IV)</b> : 200mgx2 ou <i>Oflocet (PO)</i> ou <b>(IV)</b> : 200mgx2	Aminoside
- prostatite aiguë • peu grave	En première intention	<i>Ciflox (PO)</i> : 500mgx2 ou <i>Oflocet (PO)</i> : 200mgx2 ou <i>Tavanic</i> : <b>(PO)</b> : 500mg	Non
• forme fébrile	En première intention	<i>Ciflox (PO)</i> : 500mgx2 ou <i>Oflocet (PO)</i> : 200mgx2 ou <i>Tavanic (PO)</i> : 500mg x 2	Aminoside
- prostatite chronique	En première intention	<i>Ciflox / Oflocet / Tavanic (PO)</i> aux doses usuelles	Non
- orchio-épididymite	Si facteur de risque**	<i>Oflocet (PO)</i> : 200mg x 2	Non
<b>Infections urinaires nosocomiales</b>	En seconde intention (après documentation bactériologique)	<i>Ciflox (IV)</i> : 500 mg/12h ou <i>Oflocet (IV)</i> : 200mg/12h	BL
<b>Infections génitales</b>			
-chancres mou	En première intention	<i>Ciflox (PO)***</i> : 500mg	Non
-urétrite et cervicite gonococcique	En première intention	<i>Ciflox (PO)***</i> : 250mg ou <i>Oflocet (PO)***</i> : 400mg	Non
-urétrite et cervicite à <i>Chlamydia trachomatis</i> ou <i>Ureaplasma urealyticum</i>	En première intention	<i>Oflocet (PO)</i> : 400mg	Non
- Salpingite	En première intention	<i>Oflocet (PO)</i> : 400mg	Amox - acide clav

\* Traitement à dose unique ou de 7 à 10 jours si femme de plus de 65 ans, pathologie sous-jacente, cystite compliquée ou échec d'un traitement court.

\*\* Age, homosexualité

\*\*\* En prise unique

## Annexe 13

INDICATION	COMMENTAIRES	FLUOROQUINOLONE	ASSOCIATION
<p><b>Infections ostéo-articulaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SAMS</li> <li>- BGN</li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<p>En première intention</p> <p>Traitement d'entretien</p>	<p><i>Ciflox (PO) : 1500 à 2500mg</i> ou <i>Oflocet (PO) : 400-600mg</i></p> <p>- <i>Ciflox (PO) : 600mg</i></p> <p>- <i>Ciflox (PO) : 600mg</i></p>	<p>Rifampicine</p> <p>C3G</p> <p>Ceftazidime</p> <p>Non</p>
<p><b>Pneumopathies communautaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveau de gravité 1* et 2**</li> <li>- Niveau de gravité 3***</li> </ul>	<p>En seconde intention (si allergie aux BL ou germes intra-cellulaires)</p> <p>En première intention</p>	<p><i>Tavanic (PO) : 500mg</i> ou <i>Izilox (PO) : 400mg</i></p> <p><i>Ciflox (IV) : 1000-1500mg</i> ou <i>Oflocet (IV) : 400mg</i> ou <i>Tavanic (PO/IV) : 500mg</i> ou <i>Izilox (PO) : 400mg</i></p>	<p>Non</p> <p>C3G + Amox –acide clav + Rifampicine (si légionellose)</p>
<p><b>Pneumopathies nosocomiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non grave sans facteur de risque</li> <li>- Grave (intubation + VA) ou facteur de risque</li> </ul>	<p>En seconde intention (si allergie aux BL)</p> <p>Suspicion de BGN type <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>- <i>Tavanic (PO) : 500mg</i> ou <i>Izilox (PO) : 400mg</i></p> <p><i>Ciflox (IV) : 1000-1500mg</i></p>	<p>Non</p> <p>BL anti-pyocianique</p>
<p><b>Exacerbations de bronchite chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchite chronique obstructive avec dyspnée d'effort, 35% &lt; VEMS &lt; 80 %, absence d'hypoxémie</li> <li>- Bronchite chronique obstructive avec IRC, dyspnée de repos, VEMS &lt; 35 %, hypoxémie</li> </ul>	<p>En seconde intention (si échec d'un 1<sup>er</sup> traitement ou exacerbations fréquentes)</p> <p>En première intention</p>	<p><i>Tavanic (PO) : 500 à 1000mg</i> ou <i>Izilox (PO) : 400mg</i></p> <p>- <i>Tavanic / Izilox (PO) : doses ci-dessus</i> ou - <i>Ciflox (PO) : 1000 à 1500mg</i> si <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Non</p> <p>Non</p>
<p><b>Sinusite aiguë :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maxillaire</li> <li>- frontale, ethmoïdale, sphénoïdale</li> </ul>	<p>En seconde intention (si échec d'un 1<sup>er</sup> traitement)</p> <p>En première intention</p>	<p>- <i>Tavanic (PO) : 500mg</i> ou <i>Izilox (PO) : 400mg</i></p>	<p>Non</p>

**Niveau 1\*** pas de facteur de risque ou de critère de gravité  
**Niveau 2\*\*** 1 facteur de risque ou 1 critère de gravité  
**Niveau 3\*\*\*** plus d'un facteur de risque ou d'un critère de gravité

## Annexe 13

INDICATION	COMMENTAIRES	FLUOROQUINOLONE	ASSOCIATION
<b>Diahrée infectieuse</b> - <i>Salmonella, Shigella, E.Coli</i> - <i>Yersinia enterocolitica, Campylobacter Jejuni, Vibrio Cholerae</i>	En première intention Traitement alternatif	<i>Ciflox (PO) : 500mg x2</i> ou <i>Oflocet (PO) : 200mg x 2</i>	Non
<b>Infection d'ascite à répétition</b>	Traitement préventif	<i>Ciflox (PO)* : 500mg</i> ou <i>Oflocet (PO)* : 200mg x 2</i>	Non
<b>Infection oculaire à <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	En première intention	<i>Ciflox (PO) : 500mg</i>	Fosfomycine
<b>Antibioprophylaxie chirurgicale</b> - Biopsie transrectale de la prostate - Implant oculaire de 2 <sup>nd</sup> e intention et caracte chez le diabétique - Plaie oculaire		<i>Ciflox (PO)** : 500mg</i> ou <i>Oflocet (PO)** : 200mg</i>  <i>Oflocet (PO)** : 200mg</i>  <i>Ciflox (PO)** : 500mg x2</i> ou <i>Oflocet (PO)** : 200mgx2</i>	Non  Non  Fosfomycine

\* En traitement séquentiel : 1 fois/semaine

\*\* En prise unique

PO = per os

IV = intra-veineux

BL = bêta-lactamine

Amox-acide clav = amoxicilline + acide clavulanique

C3G = céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération

BGN = bacille gram négatif

VA = ventilation assistée

IRC = insuffisance respiratoire chronique

VEMS = volume expiratoire maximal en 1s.

NB : Dans tous les cas, il faut privilégier la voie orale à la voie IV, sauf si vomissements ou alimentation orale impossible.

Il faut adapter les doses en cas d'insuffisance rénale (clairance à la créatinine < 50 ml/min)

### Sources :

- « E.Pilly »

- Protocoles internes du CHU de Grenoble

- Références : [106] [107] [108][109] [110] [111] [112].

## Annexe 14

**Table 1. Guidelines for FQ Use**

Indication	Comments
CAP	Empiric treatment if one of the following were present: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Age &gt;60 years</li> <li>2) Multilobar involvement on chest radiograph</li> <li>3) Gram-negative bacilli on sputum Gram stain</li> <li>4) Transplant recipient (on cyclosporine or tacrolimus)</li> <li>5) Significant comorbidity (at least one of the following) :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) known chronic obstructive pulmonary disease</li> <li>2) end-stage renal disease (hemodialysis or peritoneal dialysis)</li> <li>3) known liver disease (diagnosis of cirrhosis)</li> <li>4) respiratory rate &gt; 30/minute</li> <li>5) decreased BP (systolic BP&lt;90mmHg or diastolic BP&lt;60mmHg)</li> <li>6) PaO<sub>2</sub>&gt;50 mmHg</li> </ol> </li> </ol>
Gastroenteritis	Empiric therapy; Definitive treatment for <i>Salmonella spp.</i> or <i>Shigella spp.</i> infection
Urinary tract infection	Empiric treatment if allergy to first line therapy (e.g., cotrimoxazole)
SBP	Prophylaxis
Chronic prostatitis	Empiric therapy; Definitive treatment for <i>Enterobacteriaceae</i> infection
Endophthalmitis	Post-operative; Definitive treatment for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in combination with gentamicin
Malignant Otitis Externa	<i>Empiric treatment</i>
<i>HIV-associated infections</i>	Mycobacterium tuberculosis or M. Avium Complex

**CAP : community-acquired pneumonia ; SBP : spontaneous bacterial peritonitis ; BP : blood pressure**

N° Fiche :

Code expert : .....

Date d'expertise : ...../...../ .....

**CAS 1 : MISE EN ROUTE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE**

**Evaluation de la prescription**

(compte tenu des données disponibles lors de la prescription)

Antibiothérapie :  Préventive : .....  
 Curative

**Si curative**

Antibiothérapie :  empirique  documentée  
Nature de l'infection :  urinaire-MST  osseuse-articulaire  cutanée  
 abdominale  pulmonaire  post-opératoire  
 ORL  autre : .....  
Type d'infection :  communautaire  nosocomiale

• L'antibiothérapie est-elle justifiée compte tenu des données microbiologiques et cliniques disponibles au moment de la prescription ?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

• La prescription d'une fluoroquinolone est-elle justifiée en ce qui concerne l'indication ?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

Si oui, cette prescription est-elle conforme à un référentiel local ?  Oui  Non

• Le choix de cette fluoroquinolone est-il justifié?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

• En cas d'association, cette association est-elle justifiée ?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

## Annexe 15

N° Fiche :

• La posologie (dose et fréquence) de la fluoroquinolone est-elle adaptée ?

Oui certainement    Oui peut-être    Non probablement    Non certainement

Commentaires : .....

.....

.....

• La voie d'administration choisie pour la fluoroquinolone est-elle adaptée ?

Oui certainement    Oui peut-être    Non probablement    Non certainement

Commentaires : .....

.....

N° Fiche :

Code expert : .....

Date d'expertise : ...../...../ .....

**CAS 2 : MODIFICATION D'UNE ANTIBIOTHERAPIE EN COURS**

**Evaluation de la prescription**

(compte tenu des données disponibles lors de la prescription)

Antibiothérapie :  Préventive : .....  
 Curative

**Si curative**

Antibiothérapie :  empirique  documentée  
 Nature de l'infection :  urinaire-MST  osseuse-articulaire  cutanée  
 abdominale  pulmonaire  post-opératoire  
 ORL  autre : .....  
 Type d'infection :  communautaire  nosocomiale

• L'antibiothérapie préalable était-elle justifiée ?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
 .....  
 .....

• La modification du traitement est-elle justifiée ?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
 .....  
 .....

Si non, pourquoi :

Inefficacité du traitement préalable  
 Nouvelles données bactériologiques  
 Effets indésirables  
 Changement d'alimentation  
 Autre : .....

• La prescription d'une fluoroquinolone est-elle justifiée en ce qui concerne l'indication ?

Oui certainement  Oui peut-être  Non probablement  Non certainement

Commentaires : .....  
 .....  
 .....

Si oui, cette prescription est-elle conforme à un référentiel local ?  Oui  Non

• Le choix de cette fluoroquinolone est-il justifié?

Oui certainement    Oui peut-être    Non probablement    Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

• En cas d'association, cette association est-elle justifiée ?

Oui certainement    Oui peut-être    Non probablement    Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

• La posologie (dose et fréquence) de la fluoroquinolone est-elle adaptée ?

Oui certainement    Oui peut-être    Non probablement    Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

• La voie d'administration choisie pour la fluoroquinolone est-elle adaptée ?

Oui certainement    Oui peut-être    Non probablement    Non certainement

Commentaires : .....  
.....

N° Fiche :

Code expert : .....

Date d'expertise : ...../...../ .....

**CAS 1 : MISE EN ROUTE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE**

**Evaluation de la prescription**  
(après réception des résultats microbiologiques)

Nouvelles données microbiologiques (depuis la 1<sup>ère</sup> évaluation) :  Oui  Non

Si oui, répondre aux 2 questions suivantes :

1. Diagnostic final retenu :

Infection :  urinaire-MST     osseuse-articulaire     cutanée  
 abdominale     pulmonaire     post-opératoire  
 ORL     autre : .....

2. L'indication d'une fluoroquinolone est-elle confirmée ?

Oui certainement     Oui peut-être     Non probablement     Non certainement

Commentaires : .....  
.....

N° Fiche :

Code expert : .....

Date d'expertise : ...../...../ .....

**CAS 2 : MODIFICATION D'UNE ANTIBIOTHERAPIE EN COURS**

**Evaluation de la prescription**  
(après réception des résultats microbiologiques)

Nouvelles données microbiologiques (depuis la 1<sup>ère</sup> évaluation ) :  Oui  Non

Si oui, répondre aux 3 questions suivantes :

1. Diagnostic final retenu :

Infection :  urinaire-MST     osseuse-articulaire     cutanée  
 abdominale     pulmonaire     post-opératoire  
 ORL     autre : .....

2. L'indication de la modification thérapeutique est-elle confirmée ?

Oui certainement     Oui peut-être     Non probablement     Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

3. L'indication d'une fluoroquinolone est-elle confirmée ?

Oui certainement     Oui peut-être     Non probablement     Non certainement

Commentaires : .....  
.....  
.....

## EVALUATION DE LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS DE FLUROQUIONOLONES

### **FICHE D'AIDE AU RECUEIL DE DONNEES**

Le pharmacien va vous informer d'un certains nombre de prescriptions de Fluoroquinolones initiées récemment dans les différents services de CHU et correspondant à des initiations ou des modifications de traitement. Pour chaque prescription, vous devrez compléter 2 types de fiches :

- un questionnaire de recueil à remplir au sein du service concerné dans les 24H suivant la prescription
- une fiche de données microbiologiques à remplir dans un 1<sup>er</sup> temps en même temps que le questionnaire puis à compléter ultérieurement (environ 7 jours plus tard) après la réception des nouvelles données bactériologiques.

#### **1 ) Questionnaire de recueil**

##### Conseils pour le remplissage :

*Lorsque vous arrivez au sein du service émetteur de la prescription, la priorité est de trouver le prescripteur afin de l'interroger sur les motifs de sa prescriptions (cf rubrique « motivations du prescripteur »). Profitez de cet interrogatoire pour obtenir le maximum de données (ex : antécédents, éléments cliniques), ce qui vous évitera de les chercher dans les dossiers ultérieurement.*

##### ① Remplir le pied de page :

- Attribuez un numéro à chaque fiche en fonction de la chronologie du recueil et n'oubliez pas de le reporter en haut de la feuille.
- Indiquez le numéro d'hospitalisation et le code dépense du service que vous trouverez sur les « étiquettes patient ».

##### ② Compléter ensuite les différentes rubriques **en ne retenant que les données dont disposait le prescripteur au moment de sa prescription.**

- Rubriques « Patient » et « hospitalisation actuelle »

Vous trouverez les données manquantes dans le dossier médical du patient. Il se peut que le poids du patient n'y soit pas mentionné, celui-ci est souvent inscrit sur les feuilles de température dans la chambre des patients. Dans la rubrique patient, vous devrez indiquer si celui-ci porte un matériel implanté : prothèses, valves, canules, etc. qui est à différencier de l'équipement au moment de la prescription (rubrique antibiothérapie).

## - Rubrique « antibiothérapie »

Selon qu'il s'agisse d'une initiation ou d'une modification de traitement, vous devrez répondre à 8 ou 10 questions.

Cette rubrique doit être complétée essentiellement à l'aide de l'interrogatoire du prescripteur.

Il se peut qu'il n'ait plus en mémoire certaines données :

- *Température maximale dans les 24 H suivant la prescription, Tension systolique minimale, Fréquence cardiaque maximale, etc.* Vous trouverez ces données sur les feuilles de température.
- *Résultats biologiques et bactériologiques disponibles au moment de la prescription.* Ces éléments sont disponibles sur « Cristal Net » dans la rubrique « bilan compte-rendu ».
- *Historique des prescriptions d'antibiotiques* (dans le cas d'une modification d'antibiothérapie uniquement). Celle-ci est généralement détaillée dans les fiches de suivi infirmier.

! Dans le cas d'une modification de traitement, vous devrez indiquer l'anamnèse de l'infection. Cette partie ne doit concerner que l'infection et ne doit pas être redondante avec l'anamnèse du patient (cf rubrique « hospitalisation actuelle »).

Si vous avez rencontré des difficultés pour obtenir des données, indiquez-le dans la rubrique « remarques ».

## 2) Fiche de données microbiologiques

Vous trouverez l'ensemble des examens effectués pour un patient donné en consultant le logiciel « Molis » du laboratoire de microbiologie. Cette recherche devra être effectuée dans les 7 jours suivant la prescription afin que tous les résultats bactériologiques soient disponibles.

- ① Reporter au haut de la fiche le numéro du questionnaire de recueil correspondant
- ② Inscrivez les différents examens réalisés et leurs résultats (N'oubliez pas les dates de réalisation et de résultats)
- ③ Joignez les antibiogrammes que vous pourrez imprimer à partir du Logiciel « Molis ».

Lorsque vous aurez rempli les 2 fiches, retournez-les à la pharmacie.



# Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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



## **MAITRISE DE L'ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU HOSPITALIER : EVALUATION DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES AU CHU DE GRENOBLE**

### **Résumé :**

L'usage abusif ou inapproprié des antibiotiques en menace aujourd'hui l'efficacité. Notre thèse aborde le thème de la maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier. Nous nous sommes intéressées à l'évaluation des prescriptions d'antibiotiques au travers de deux études menées au CHU de Grenoble. Nous avons tout d'abord évalué l'utilisation de la nouvelle ordonnance nominative instaurée par la Commission des anti-infectieux. Les résultats ont montré que son utilisation était loin d'être systématique et que les modalités de prescriptions n'étaient pas toujours respectées. Puis nous avons élaboré le protocole d'une étude prospective évaluant la conformité des prescriptions de Fluoroquinolones. Le recueil de donnée s'effectuera au moyen d'un questionnaire impliquant un interrogatoire direct au prescripteur et l'évaluation sera réalisée par deux experts infectiologues. La faisabilité de l'étude mise en place a été démontrée par un test effectué sur un échantillon de dix prescriptions.

**Mots clés :** antibiotiques, évaluation, hôpital, Fluoroquinolones, prescription, conformité

**Date de soutenance :** 6 Septembre 2004

### **Composition du jury :**

Président: Pr. Christophe RIBUOT

Membres : Dr. Raphaële GERMI  
Dr. Patricia PAVESE  
Dr. Luc FORONI

Emeline MOLLARD  
[Données à caractère personnel]

Sabrina BENMAZOUZ  
[Données à caractère personnel]