



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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2014

N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Yifei ZHU

Le 17 novembre 2014

« Evaluation de la qualité de prescription des antibiotiques au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Saint-Dié des Vosges chez les patients secondairement hospitalisés »

Membres du Jury :

M. le Professeur Christian RABAUD
M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Mme. le Professeur Céline PULCINI
Mme le Docteur Sybille BEVILACQUA
Mme le Docteur Emilie PAWLOWSKI

Président du jury
Juge
Juge
Juge
Directrice de thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY – Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de jury,

Monsieur le Professeur Christian RABAUD,

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous en remercions.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre estime.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT,

Professeur de Réanimation.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous y avez porté.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Céline PULCINI,

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Nous vous sommes reconnaissants d’avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous assurons de notre grande gratitude.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Sybille BEVILACQUA,

Praticien Hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Vous nous avez fait l'honneur de participer à notre travail.

Vos conseils, toujours avisés, votre gentillesse et votre disponibilité nous ont été d'une grande aide.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre juge et directrice de thèse,

Madame le Docteur Emilie PAWLOWSKI.

Docteur en médecine.

Que d'années et d'aventures depuis notre première rencontre, quand je n'étais qu'un jeune interne têtu et borné.

Tu m'as fait l'immense honneur de travailler avec moi sur ce sujet. Tu m'as aiguillé, corrigé, soutenu et parfois remis dans le droit chemin.

Je t'en serais à tout jamais reconnaissant pour cette nouvelle aventure que nous avons partagée.

Je me rappellerais toujours de ces moments de fous rires que nous avons eus et que nous aurons encore, je l'espère.

Pour finir, je dirais que tu es devenue au fil du temps plus qu'une senior à mes yeux mais une amie, vraie et authentique. Ne change surtout pas.

A mes parents, Hua et Renkan,

Merci pour votre aide et votre soutien indéfectible à travers les années et les continents.

Les mots ne suffiraient pas pour vous remercier assez car c'est grâce à vous que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

A mon frère, Yves-jean,

Tu seras toujours mon petit frère et tu pourras toujours compter sur moi.

Tu es bien parti pour faire une grande carrière médicale, universitaire probablement. Je suis fier de toi et fier d'être ton grand frère.

A mes grand-parents, oncles et tantes, cousins et cousines,

Ce travail vous es en parti dédié également, à vous ma famille qui êtes restée en Chine ou qui sont en Norvège.

A mes amis,

Nilton, Petit Mike, Viridiana, Max, Gilles, Marie, Anaïs, Violaine, Clément, Prisca, Raphaël, Chadia, Aline, Léa, Amrane, David, Maude, Agathe, Thomas.

Que de moments partagés et de fous rires durant ces années d'externats et d'internats. Ce travail vous est tous en parti dédié également.

A Guillaume et Virginie,

Il s'en est passé des événements depuis notre rencontre en HGE.

Tu seras toujours le meilleur cointerne que j'aurais eu durant mes longues années d'internat. Je suis heureux que tu ais également rencontré ta moitié, Virginie, durant ce stage.

Vous avez entamé votre belle histoire avec brio et panache depuis. Je vous souhaite qu'elle dure le plus longtemps possible avec un « happy ending » comme dans les plus grandes productions hollywoodiennes *made in* Disney.

A Julie,

Notre rencontre aura été la plus belle chose que j'aurais pu espérer trouver à Saint-Dié. Tu as été mon rayon de soleil depuis des années et tu continueras à briller dans mon cœur encore longtemps.

Tu m'as été d'une aide et d'un soutien indispensable durant ces mois de travail et pour cela, je te dédie en grande partie ce travail.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Table des matières

I.	INTRODUCTION	19
II.	1 ^{ère} PARTIE : PARTIE THEORIQUE	21
A.	Histoire	21
B.	Contexte actuel des résistances aux antibiotiques	22
1.	Les causes de la résistance aux antibiotiques	22
2.	Les mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques	23
3.	Liens entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes.	25
C.	L'antibiothérapie aux urgences	51
1.	Antibiothérapie d'urgence.....	52
2.	Règles de prescription des antibiotiques	59
III.	2 ^{NDE} PARTIE : CADRE DANS LEQUEL S'INSCRIT NOTRE ETUDE	65
A.	L'hôpital de Saint-Dié des Vosges	65
1.	Les différents types de services.....	67
2.	Organisation entre le SAU et les services	69
B.	Politique de l'établissement en termes d'antibiothérapie	70
1.	Les moyens disponibles en infectiologie.....	71
2.	Les moyens de contrôle des prescriptions d'antibiotiques	73
IV.	3 ^{ème} PARTIE : OBJECTIFS, MATERIEL ET METHODES DE L'ETUDE	76
A.	Objectifs	76
B.	Matériel et méthodes	77
V.	RESULTATS	79
A.	Limites de notre étude	79
B.	Caractéristiques épidémiologique générales.....	80
1.	Terrain	80
2.	Provenance	82
C.	L'antibiothérapie au SAU	83
1.	Généralités.....	83
2.	Réponses de l'expert	91
3.	Analyses statistiques	94
D.	L'antibiothérapie dans les services.....	102
1.	Réponse de l'expert.....	102
2.	Conclusion.....	107
VI.	DISCUSSION	109
A.	Synthèse des résultats	109
1.	Au SAU	109
2.	Dans les services	111
C.	Comparaison à la littérature.....	112
D.	Perspectives pour l'établissement.....	116
1.	Equipe Opérationnelle en Infectiologie.....	116
2.	Référentiels et recommandations	119
3.	Ordonnances spécifiques justifiées	120
4.	Informatisation de la prescription.....	121
5.	Conclusion.....	121
E.	Perspectives pour le SAU	122
VII.	CONCLUSION	124
VIII.	ANNEXES	125
IX.	BIBLIOGRAPHIE	129

Liste des abréviations

AC	Administration continue
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament
ATB	Antibiotique
BLSE	Bêtalactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie MultiRésistante
BU	Bandelette Urinaire
C3G	Céphalosporine de troisième Génération
CCLIN	Comité de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiale
CH	Centre Hospitalier
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CME	Commission Médicale d'Etablissement
DDJ	Dose Définie Journalière
DU	Diplôme Universitaire
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System (réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques)
EBLSE	Entérobactérie Productrice de β -lactamase à Spectre Elargi
ECBU	Examen Cyto-Bactériologique des Urines
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EOI	Equipe Opérationnelle en Infectiologie
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption (réseau européen de surveillance de la consommation d'anti-infectieux)
HAS	Haute Autorité de Santé
ICD	Infection à Clostridium Difficile
IV	Intra-veineuse

PO	Per Os
PSDP	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SMUR	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SSR	Soin de Suite et de Réadaptation
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. INTRODUCTION

Les antibiotiques, chacun et chacune d'entre nous a déjà ou aura affaire durant sa vie à cette surprenante découverte datant de moins d'un siècle et qui a changé la donne dans la bataille ancestrale opposant l'être humain aux bactéries.

Malheureusement, les résistances bactériennes aux antibiotiques n'ont pas tardé à émerger et le développement de nouveaux antibiotiques souffre d'une pénurie actuelle de découverte de nouvelles molécules. [1]

C'est depuis les années 1960, quand la prescription d'antibiotiques est devenue systématique, que les résistances bactériennes ont commencé à se développer [2,3] car il est désormais scientifiquement établi qu'une consommation élevée d'antibiotiques induit inévitablement un taux élevé de résistances bactériennes [4]. Ce lien est d'ailleurs un fait établi et admis par l'ensemble du monde médical. [5,6]

En tant que futur urgentiste au CH de Saint-Dié des Vosges, il m'a semblé important d'analyser l'introduction et le suivi des antibiothérapies initiées au SAU chez les patients secondairement hospitalisés, chose qui n'avait jusqu'alors jamais été entreprise dans cet établissement.

Les prescriptions d'antibiotiques au service d'accueil des urgences de ce CH sont-elles justifiées ? Ont-elles été par la suite modifiées en hospitalisation ? Ces prescriptions initiales puis ces éventuelles modifications suivaient-elles les recommandations de bonne pratique ? Voilà autant de questions auxquelles nous allons essayer d'apporter une réponse.

Ce travail permettrait d'ailleurs, par la suite, d'amener des pistes de réflexions sur la mise en place de recommandations de bonne pratique concernant la prescription d'antibiotiques au SAU de ce centre hospitalier car rappelons le, c'est un enjeu sanitaire majeur que de suivre des recommandations de bonne pratique du fait de l'apparition de germes multi-résistants.

Notons qu'une étude a déjà été effectuée à plus grande échelle dans un CHU parisien et parue dans la revue de Médecine et Maladies Infectieuses en 2009. Elle visait alors à étudier la prescription d'antibiotiques au service d'accueil des urgences de ce CHU par un jury d'experts et à démontré que sur les 104 dossiers évalués, 46% avaient bénéficiés d'une antibiothérapie inadaptée (dont 31% discutables et 15% non acceptables). [7]

Qu'en est-il du CH de Saint-Dié des Vosges ?

Nous verrons donc dans un premier temps le contexte global dans lequel s'inscrit notre travail à savoir quels sont les mécanismes de résistances aux antibiotiques des bactéries, quel est l'état actuel des résistances au niveau national et européen, quelles sont les pathologies nécessitant une prescription en urgence et quelles sont les questions à se poser lors d'une instauration d'antibiotiques.

Puis dans un second temps nous verrons quels sont les moyens dont dispose le CH de Saint-Dié des Vosges et quels sont les référentiels de prescription d'antibiotiques disponibles.

Enfin, nous détaillerons notre étude qui est une étude observationnelle, rétrospective, allant de septembre à décembre 2013, étudiant la qualité de la prescription des antibiotiques chez les patients hospitalisés s'étant présentés initialement au SAU du CH de Saint-Dié des Vosges.

Et, en dernier lieu, nous verrons quelles sont les perspectives possibles, à partir des conclusions de ce travail, pour améliorer la prescription d'antibiotiques au CH de Saint-Dié des Vosges.

II. 1^{ère} PARTIE : PARTIE THEORIQUE

A. Histoire

Le premier antibiotique identifié fut la pénicilline grâce à Sir Alexander Fleming qui s'aperçut en 1928 que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de pailleasse étudiant le champignon *Penicillium notatum* et que celui-ci inhibait leur reproduction. [8]. Mais l'importance de cette découverte, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises et élaborées qu'après sa redécouverte, entre les deux grandes guerres notamment suite aux travaux de Howard Walter Florey, Ernst Chain, et Norman Heatley en 1938. [9]

Par la suite, s'ensuivit une cascade de découvertes au travers des décennies suivantes parmi lesquelles nous pouvons citer l'élaboration du premier antibiotique de synthèse, le prontosil, mise au point en 1932 par Gerhard Domagk ou la streptomycine découverte en 1944 par Selman A. Waksman, Albert Schatz et E. Bugie et qui a permis le traitement de la tuberculose.

Les antibiotiques ont en particulier fourni des traitements efficaces pour la plupart des grandes maladies infectieuses bactériennes. Combinés à la vaccination, ils ont contribué à faire largement diminuer l'incidence des grandes maladies épidémiques, au moins dans les pays développés : tuberculose, peste, lèpre, typhus, fièvre typhoïde...

Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permettant alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. Mais l'émergence des résistances, de plus en plus nombreuses, va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux dont le développement des fluoroquinolones dans les années 1980 et surtout en 2000 du linezolide qui correspond à une nouvelle classe de composés, les oxazolidinones.

B. Contexte actuel des résistances aux antibiotiques

1. Les causes de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est aussi ancienne que les antibiotiques eux-mêmes et pour partie antérieure à leur utilisation par l'Homme.

En effet, une fraction importante des antibiotiques connus sont des composés naturels produits par des micro-organismes. Ainsi, nombre d'entre eux sont fabriqués par des bactéries comme la streptomycine, produite par *Streptomyces griseus*. La sécrétion d'antibiotiques, contre laquelle la bactérie doit donc résister, est aussi une stratégie développée par certaines d'entre elles pour éliminer leurs compétitrices de leur environnement. Ces bactéries productrices d'antibiotiques ont développé plusieurs enzymes leur permettant de résister à la molécule qu'elles produisent, afin de ne pas en être elles-mêmes les victimes : les micro-organismes fabriquent donc en même temps à la fois le poison et l'antidote. Par transfert entre bactéries, les gènes codant ces enzymes de résistance peuvent se propager et transmettre la capacité de résistance à d'autres espèces, ce qui est observé dans l'environnement.

De manière générale, la résistance aux antibiotiques résulte d'une évolution par sélection naturelle, les antibiotiques exerçant une pression sélective très forte, en éliminant les bactéries sensibles. Les bactéries présentant une mutation leur permettant d'y survivre continuent à se reproduire, en transmettant à leur descendance leurs gènes de résistance, produisant rapidement une génération de bactéries pleinement ou majoritairement résistantes.

Ces processus semblent cependant s'être accélérés dans l'espace et le temps, avec plusieurs explications possibles et complémentaires :

- l'utilisation massive d'antibiotiques, suite à leur découverte par l'Homme, dans la deuxième moitié du XX^e siècle qui a exposé un grand nombre de bactéries, pathogènes notamment, à des antibiotiques, permettant le développement de l'antibiorésistance ;

- les diagnostics incorrects suivis d'antibiothérapies ou la non application des bonnes pratiques de prescription des antibiotiques ;
- les prescriptions d'antibiotiques abusives ou de précaution ;
- l'utilisation inappropriée d'antibiotiques par les patients eux-mêmes ;
- l'utilisation abusive, dénoncée ou mesurée dès les années 1970 d'antibiotiques par des éleveurs ou des cultivateurs. Les animaux de ferme pouvant alors devenir des réservoirs de bactéries résistantes ;
- l'usage massif et parfois inapproprié de biocides industriels ou domestiques, chimiquement proches ou identiques à certains antibiotiques ou désinfectants hospitaliers et domestiques ;
- La circulation dans l'espace (via la mondialisation et l'accélération des transports) de souches antibiorésistantes dans la nature, dans les élevages et entre les animaux et l'homme ou inversement avec transfert de l'antibiorésistance à l'homme via certains aliments.

2. Les mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques

A) Types de résistance

Il existe deux types de résistance :

- a1) La résistance naturelle : certaines souches sont naturellement résistantes à certains antibiotiques (ex : *Listeria monocytogenes* ou enterocoques aux céphalosporines de troisième génération, anaérobies aux aminosides ou bacilles gram négatif aux glycopeptides)
- a2) La résistance acquise : certaines souches qui sont sensibles à l'antibiotique en milieu sauvage, ont acquis des mécanismes de résistance à cet antibiotique (*Staphylococcus aureus* aux pénicillines, *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides et aux pénicillines, entérobactéries aux β -lactamines)

L'évolution des espèces bactériennes vers la résistance dépend également de plusieurs facteurs :

- de la pression de sélection exercée par les antibiotiques ;
- des caractéristiques des différents antibiotiques (pharmacocinétiques, pharmacodynamiques) ;
- de la capacité de certaines espèces à héberger des gènes de résistance provenant d'autres espèces ;
- de la possibilité de transmission inter-humaine notamment dans les groupes les plus exposés (crèche, hôpital, maison de retraite).

B) Supports et mécanismes de résistance

Les supports de la résistance peuvent être :

- chromosomiques (naturelle ou acquise par incorporation ou mutation d'un gène sur le chromosome bactérien) : elle est en général non transférable d'une espèce bactérienne à une autre et concerne surtout les quinolones, les rifamycines et la fosfomycine ;
- extra-chromosomiques ou plasmidiques : pouvant porter plusieurs résistances à différents antibiotiques et transmissibles entre différentes bactéries d'une même espèce voire entre espèces différentes.

Les mécanismes, quant à eux, peuvent être liés à :

- la sécrétion d'une enzyme conduisant à l'inactivation de l'antibiotique comme les β -lactamases ;
- la modification de la cible d'action de l'antibiotique comme la modification de la protéine de liaison aux pénicillines pour *Streptococcus aureus* et *pneumoniae* ;
- la diminution de la perméabilité membranaire aux antibiotiques ;
- l'augmentation des mécanismes d'efflux.

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance.

3. Liens entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes.

Ce lien peut s'énoncer par l'aphorisme : « Plus on les utilise et moins ils sont utiles ». En effet, lorsque le niveau de résistance augmente, l'information suscite l'inquiétude des prescripteurs, qui élargissent le spectre des thérapeutiques empiriques et sélectionnent toujours davantage de résistances, globalement et pas uniquement chez le micro-organisme visé au départ. Par exemple, aux États-Unis, l'augmentation du pourcentage de SARM a entraîné une consommation accrue de vancomycine dans les hôpitaux et l'émergence de souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine [10]. De la même manière, dans un hôpital américain, le remplacement de l'utilisation de toutes les céphalosporines par l'imipenem a permis de contrôler une épidémie due à des *Klebsiella* multirésistantes mais, au prix d'une augmentation de la résistance à l'imipenem chez *Pseudomonas aeruginosa* [11].

Ainsi, le lien entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes est connu et reconnu depuis des décennies. [4, 5,6]

Nous allons donc analyser la consommation d'antibiotiques en France et en Europe et les résistances actuelles pour les principales bactéries pathogènes.

A) La consommation d'antibiotiques en France et en Europe

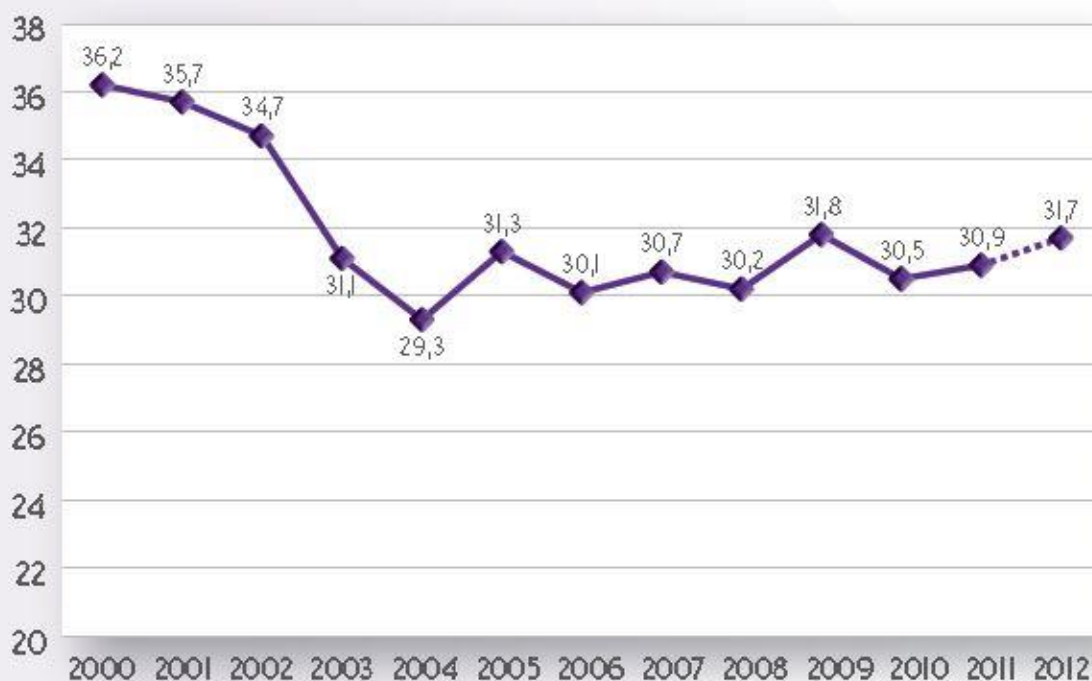
a1) En France [12]

Une analyse détaillée des données du rapport de l'ANSM, sur la consommation des antibiotiques en France entre 2000-2012 fait apparaître que la consommation n'est pas homogène. Elle présente des disparités importantes, en fonction de l'âge, du sexe, mais aussi du lieu de résidence.

Ainsi, les femmes consomment plus d'antibiotiques que les hommes, et la consommation progresse avec l'âge.

Par ailleurs, le niveau de consommation est plus élevé dans les régions du nord de la France que dans les Pays de la Loire ou la région Rhône-Alpes. D'un département à l'autre, ces écarts peuvent être encore plus importants.

Figure n° 1 : évolution de la consommation d'antibiotiques en France



Source : ANSM

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). La DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule.

La consommation totale d'antibiotiques en France a diminué de 12,5 % entre 2000 et 2012. Cette évolution résulte de la baisse de toutes les prescriptions médicales, en ville comme à l'hôpital.

La lecture du graphique ci-dessus, issu du rapport de l'ANSM de juin 2013, montre néanmoins que ce mouvement a été beaucoup plus accentué en début de période. Depuis 2005, les évolutions s'inscrivent dans une légère tendance à la hausse, que les premiers résultats de 2012 confirment.

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer que ces variations ont été de plus grande ampleur durant les premières années de la décennie. Tout d'abord, au niveau européen, le Conseil de l'Union européenne s'est préoccupé du problème de la résistance aux antibiotiques en adoptant une résolution (1999) [13] puis une recommandation (2001) [14]. Ces documents invitaient les états membres à définir des stratégies pour enrayer le développement de la résistance aux antibiotiques et à renforcer la collecte d'informations sur leur prescription et sur leur utilisation.

De surcroît, deux programmes européens, spécifiquement dédiés au suivi de la résistance aux antimicrobiens (EARSS) et au suivi des consommations (ESAC), ont été lancés. En France, un Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place dès novembre 2001[15]. De nombreuses actions ont été ensuite engagées, notamment par l'assurance maladie, dont les premières campagnes auprès du public ont significativement contribué à la baisse du niveau des consommations en ville.

La consommation nationale reste néanmoins très au-dessus de la moyenne européenne et classe la France dans les pays à forte consommation. La baisse de 25 % que l'actuel 3ème « Plan Antibiotiques » [16] s'est fixé comme objectif, conduirait donc la consommation française à se situer dans la moyenne européenne.

a2) En Europe [12]

La consommation en Europe peut être schématiquement divisée en trois zones : les pays du Nord, faibles consommateurs d'antibiotiques ; les pays de l'Est, consommateurs modérés et les pays du bassin méditerranéen, forts consommateurs. Toutefois, ces écarts tendent à se réduire au fil des années, même s'ils demeurent importants

Les deux tableaux ci-dessous (tableaux n°1 et 2), tendent à confirmer cette tendance que, plus on monte vers les pays dit « nordiques », plus la consommation d'antibiotiques diminue.

Tableau n°1 : Comparaison des consommations antibiotiques de ville dans plusieurs pays européens, appréciée en Dose Définie Journalière par 1 000 Habitants et par Jour (DDJ/1 000H/J)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24 ,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4
Danemark	12,3	12,8	13,2	13,5	14,1	14,6	15,2	16,1	16	16	16,5
Espagne	19,0	18	18	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3
France	33,4	33	32	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28	29,6	28,2
Grèce	31,7	31	32,8	33,6	33	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4
Luxembourg	27,1	27,6	27,6	28,6	24,9	26,3	25,1	27,2	27	28,2	28,6
Norvège		15,6	15,7	15,6	15,7	16,8	14,8	15,5	15,5	15,2	15,8
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11	11,2	11,4	11,2
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3	18,6
Slovénie	19,0	17,4	16,3	17	16,7	16,3	14,7	16	15	14,4	14,4
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2

Source : European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC) [12].

Les données comparatives doivent cependant être interprétées avec prudence. Ainsi, la consommation réelle de l'Espagne est-elle probablement supérieure car bien que la réglementation actuelle l'interdise, certaines pharmacies continuent à délivrer sans prescription médicale des antibiotiques tels que l'amoxicilline (et ces ventes ne sont pas prises en compte dans les statistiques officielles). De même, les statistiques grecques intègrent des consommations qui ne sont habituellement pas comptabilisées dans le secteur ambulatoire (cliniques privées et maisons de retraite médicalisées). De surcroît, elles globalisent, pour l'année 2010, les consommations ambulatoires et hospitalières. Ce problème de champ statistique ne peut cependant expliquer à lui seul le niveau très élevé de la consommation grecque.

Tableau n°2 : Comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, appréciée en Dose Définie Journalière pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Belgique	2,2	2,2	2,2	2,3	2,1	1,9		1,9		1,7	2,0
Danemark	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,7	1,8	1,8
Finlande	3,8	3,9	3,9	3,6	3,4	3,5	3,5	3,2	3,3	3,2	2,8
France	2,8	2,8	2,7	2,3	2,3	2,4	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Grèce	2,3	2,2	2,3							3,3	
Italie						0,2		1,5	2,3		2,1
Lettonie			6,2		4,7	3,9	3,2	3,5	3,0	2,2	3,0
Lituanie											2,4
Luxembourg	2,2	2,1	2,4	2,4	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2		2,1
Pays-Bas	0,6	0,6	0,7								1,1
Roumanie										2,6	
Suède	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5

Source : European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC) [12].

En raison de difficultés de recueil, les données concernant la consommation à l'hôpital sont beaucoup moins nombreuses que celles se rapportant à la ville. Ainsi, les résultats disponibles sont plus difficiles à interpréter car les problèmes de champ couvert par les statistiques hospitalières (centres de soins, maisons de retraite médicalisées, etc.) se posent avec beaucoup plus d'acuité que dans le secteur ambulatoire.

Parmi les pays qui ont répondu en 2010, la France se situait au quatrième rang, avec une consommation de 2,2 DDJ/1000H/J, derrière la Lettonie (3,0), la Finlande (2,8) et la Lituanie (2,4). Toutefois, plusieurs des pays qui apparaissaient comme les consommateurs les plus importants en 2009 n'ont pas fourni de statistiques en 2011. Dans un tel contexte, la place exacte de la France ne pourra donc être établie que lorsque le niveau de consommation des pays les plus peuplés d'Europe sera connu et pourra être exprimé en prenant en compte l'activité hospitalière.

B) Les résistances actuelles en France et en Europe

La résistance bactérienne a été pendant longtemps prédominante dans les milieux hospitaliers mais ces vingt dernières années ont vu cette résistance se diffuser en milieu communautaire notamment pour *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et plus inquiétant actuellement, pour *Escherichia coli*, qui représente la première cause d'infection chez l'homme.

Nous allons donc passer en revue la résistance actuelle aux antibiotiques des principales bactéries responsables d'infections chez l'homme, d'abord en France puis en comparaison avec le reste de l'Europe.

b1) Clostridium Difficile

Nous remarquons une évolution ces dernières années de *Clostridium difficile* (CD) avec une augmentation à la fois de l'incidence mais aussi de la sévérité des infections à CD (ICD) en Amérique du Nord. :

- L'incidence a ainsi été multipliée par 8 au Québec entre 1994 et 2004 [17] et par 3 aux Etats-Unis depuis 1996 [18].
- La mortalité à 30 jours est également passée de 5% en 1994 à 13% en 2003 [19].
- Enfin, la résistance au métronidazole s'est accrue avec 9,6% d'échecs thérapeutiques en 2002 contre 25,7% en 2004 [20].

Ceci est expliqué par l'émergence puis la dissémination secondaire depuis les Etats-Unis et le Canada d'un clone « hypervirulent » appelé O27. Ce clone est caractérisé notamment par une hyperproduction de toxine A et B, une meilleure sporulation favorisant la transmission, et une meilleure résistance.

Les premières épidémies de CD sont apparues en Europe récemment : d'abord en Grande-Bretagne, Belgique et aux Pays-Bas en 2005.

En France, la première épidémie est apparue en mars 2006 à Valenciennes

dans le Nord-Pas-de-Calais impliquant 41 personnes issues des services de gériatrie et de soins de suite et réadaptation.

La dissémination s'est ensuite rapidement propagée dans toute l'Europe et en juillet 2008, 16 pays européens étaient touchés [21].

Actuellement, il existe une étude européenne bi-annuelle de prévalence prospective ponctuelle multi-centrique de l'infection à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés souffrant de diarrhée, appelée EUCLID, impliquant 482 hôpitaux dans 20 pays européens, et dont le but principal est d'évaluer l'incidence de ces infections.

Les résultats récents (2014) de cette étude indiquent que l'incidence de l'ICD en Europe a augmenté (en comparaison avec les études précédentes) de 4,12 à 7,9 [22] cas pour 10 000 jours-lits-patients entre 2008 et 2012-2013.

En outre, les nouvelles données soulignent le fait que l'infection à CD PCR-ribotype 027, est le plus courant en Europe. [23]

Concernant la résistance de CD, la bactérie est naturellement résistante aux céphalosporines, quinolones et céfamycines. Une résistance acquise a été décrite concernant les fluoroquinolones, l'érythromycine, les cyclines, le chloramphénicol et la rifampicine.

Une étude récente a essayé de faire le point sur la sensibilité actuelle de CD et son traitement à partir de l'ensemble des études déjà parues [24]. Celle-ci conclut que, même si l'efficacité du métronidazole semble décliner, cette molécule reste le traitement initial de choix des formes peu ou modérément sévères d'infections à CD. La vancomycine est, quant à elle, recommandée uniquement comme traitement initial des formes sévères ou fulminantes.

Parallèlement, de nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'essai comme la fidaxomicine dont deux études randomisées, la comparant à un traitement par vancomycine, ont abouti à des résultats semblables [25]. L'efficacité clinique de la fidaxomicine à la fin du traitement est équivalente à celle de la vancomycine mais elle entraîne significativement moins de récurrence à 28 jours et le temps de résolution de la diarrhée est plus court. Cependant, son positionnement futur au sein de l'arsenal thérapeutique des ICD (indication en première intention ou en cas de formes sévères) n'est pas encore déterminé.

b2) Staphylococcus Aureus

Le *Staphylococcus aureus* est historiquement l'un des premiers agents bactériens résistant aux antibiotiques en milieu hospitalier, avec une résistance à la Pénicilline G apparu dès 1944 [26]. Actuellement, 90% des *Staph. aureus* isolés, aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier, sont pénicilline G résistant [27].

La résistance à la méticilline est, quant à elle, apparue plus tardivement, dans les années 1960 pour atteindre jusqu'à 40% des isolats en milieu hospitalier dans les années 1980. Ce pourcentage a, par la suite, diminué pour atteindre environ 25% [28], grâce à la mise en place de mesures hospitalières telle que l'isolement des patients porteurs ou la démocratisation, tant auprès du personnel médical que paramédical, de l'utilisation des solutions hydro-alcooliques.

Un autre phénomène intéressant à constater est la diminution des résistances associées des souches Meti-R, que ce soit vis-à-vis de la gentamicine (85% en 1994 contre 10% en 2008) ou de l'érythromycine (90% en 1994 contre 40% en 2008) [28].

Cependant, le problème principal de cette bactérie est son émergence actuelle en milieu communautaire.

Dans une étude nationale en France, portant sur des souches de *Staph. aureus* d'origine communautaire, et isolées dans des infections cutanées et des tissus mous, la résistance à la méticilline concernait 15% d'entre elles, dont 77% avec des résistances associées à l'ofloxacine et 44% à l'érythromycine [29].

Cette dissémination en milieu communautaire de souches Méti-R a également été décrite depuis plusieurs années dans les pays anglo-saxons, avec la diffusion de certains clones sécréteurs de la leucodine de Pantone Valentine comme le clone USA300 aux États-Unis.

Quant à l'Europe, le niveau de résistance à la méticilline est très variable d'un pays à un autre. Globalement, plus on se dirige vers les pays du nordiques, plus le pourcentage est faible, et inversement avec les pays du sud de l'Europe comme l'atteste le tableau n°3 [30, 31,32].

	2010	2012
Allemagne	20,2	15,4
Espagne	25,3	24,2
Finlande	2,3	2,1
France	21,6	19,2
Grèce	39,2	41
Italie	36,5	35,2
Norvège	0,6	1,3
Pays-Bas	1,2	1,3
Pologne	13,1	29,2
Portugal	53,5	53,8
Royaume-Uni	21,6	14,1

Tableau n°3 : Pourcentage de souches de *Staph. aureus* Méti-R isolés dans des hémocultures en Europe entre 2010[30] et 2012 [31].

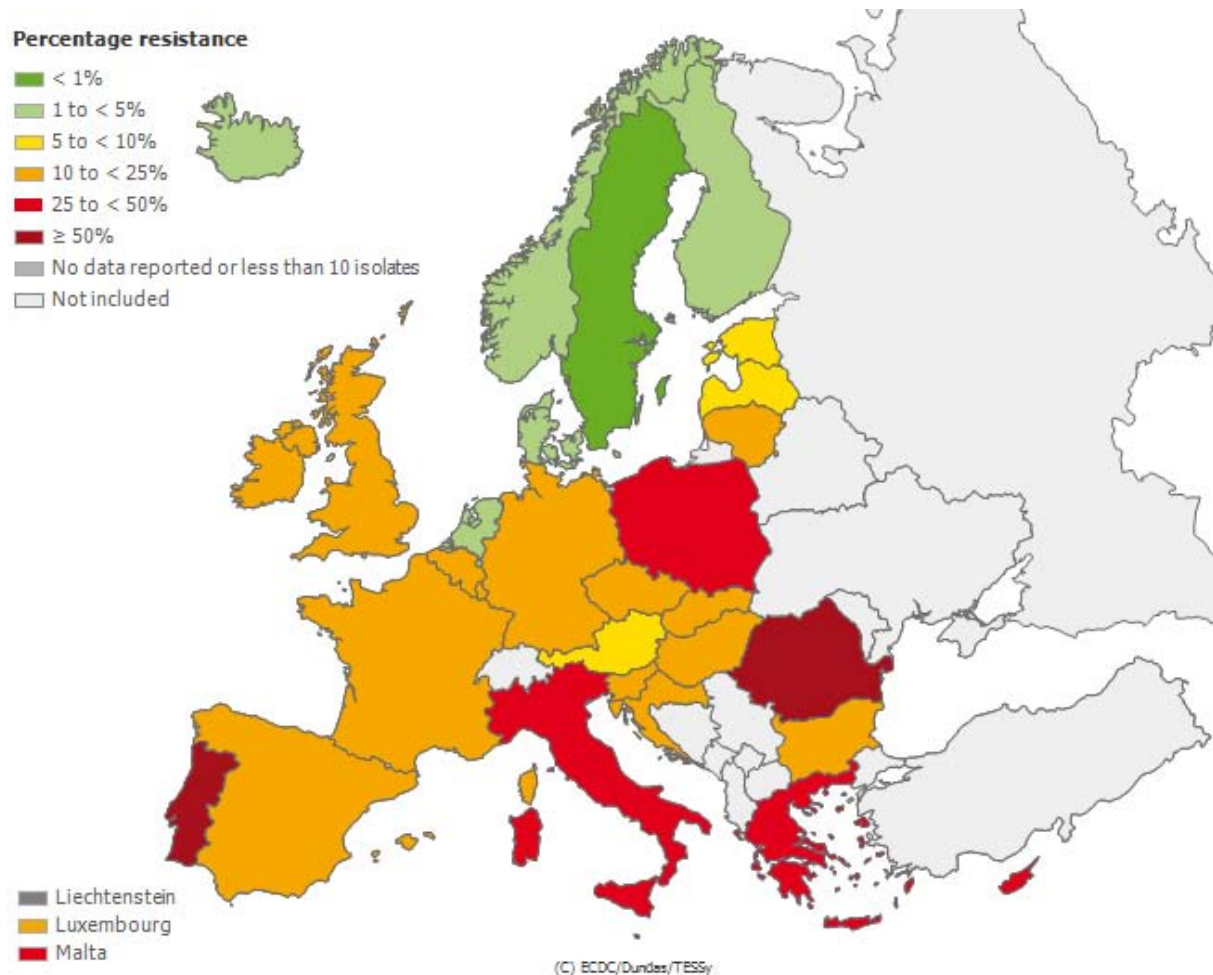


Figure n°2 : Proportion de souches résistantes de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en Europe (Source : données EARSS 2012). [32]

La figure n°2, issue du rapport annuel de 2012, publiée par l'EARSS [32], confirme la tendance, au niveau européen, que les pays où se trouvent le moins de souches de Staph Méti-R se situent dans les pays nordiques, à l'inverse des pays des régions chaudes, à commencer par le Portugal, l'Italie, la Grèce ou la Turquie.

b3) Streptococcus Pneumoniae

Streptococcus pneumoniae peut être considéré comme un cas à part car il a constitué un enjeu majeur de la lutte contre la résistance aux antibiotiques en milieu communautaire.

Les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) n'ont cessé de croître jusque dans les années 1980-1990, avec à la fin des années 1990, près de 50% des souches résistantes à la pénicilline [33].

Parallèlement à cette forte croissance de la résistance aux pénicillines, des résistances associées, notamment aux macrolides et au cotrimoxazole, sont apparues progressivement avec des chiffres supérieurs à 50 %, notamment chez l'enfant (68 % de résistance à l'érythromycine chez l'enfant de moins de 16 ans en 2002) [34].

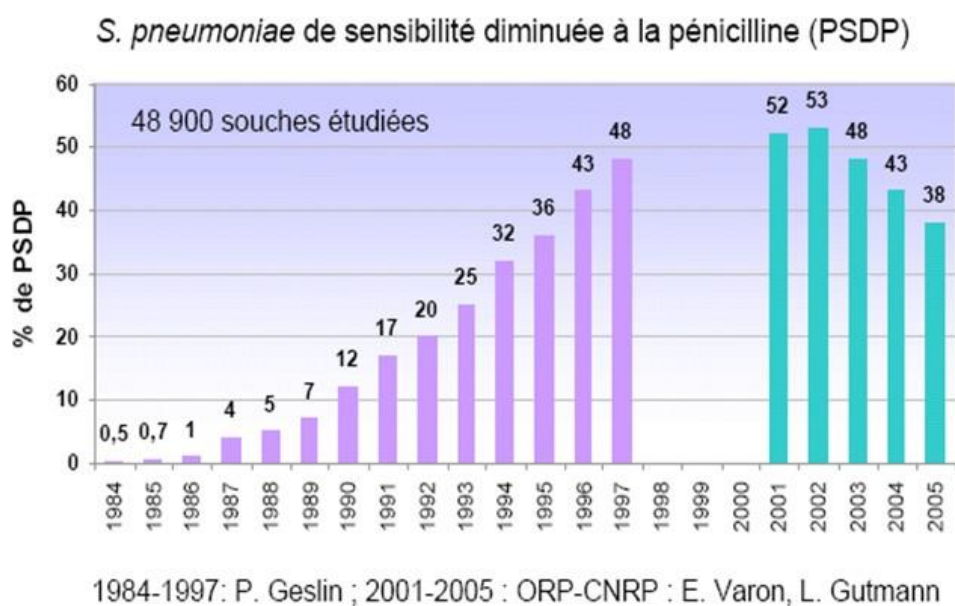
Deux mesures phares ont permis par la suite d'inverser cette tendance, avec en premier lieu, les plans antibiotiques (premier de 2001-2005 , deuxième de 2007-2010 et troisième, actuellement en cours, de 2011-2016) lancés au niveau national et permettant notamment d'améliorer l'information sur les antibiotiques et leur résistance, de diffuser des outils d'aides aux professionnels, d'améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, de renforcer la formation et d'améliorer la surveillance des consommations et des résistances. Le rapport de 2008, après le premier plan antibiotique, fut encourageant d'ailleurs, avec une évaluation de la baisse de la consommation des antibiotiques de près de 23,4%, soit environ 27 millions de traitement évités.

Ensuite vient la mise en place dès 2002 de la commercialisation du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent « Prevenar ».

Ces deux mesures ont permis d'inverser la tendance avec, en 2005, avant le lancement du deuxième plan antibiotique une part de PSDP qui a chuté à environ 38% [34], comme l'atteste la figure n°3, montrant l'évolution du pourcentage de PSDP en France de 1984 à 2005.

On peut ainsi constater que la décroissance progressive a lieu depuis la mise en place du premier plan antibiotique en 2001 et de la commercialisation du vaccin Prevenar en 2002.

Figure n°3 : Pourcentage de PSDP en France entre 1984-2005. [34]



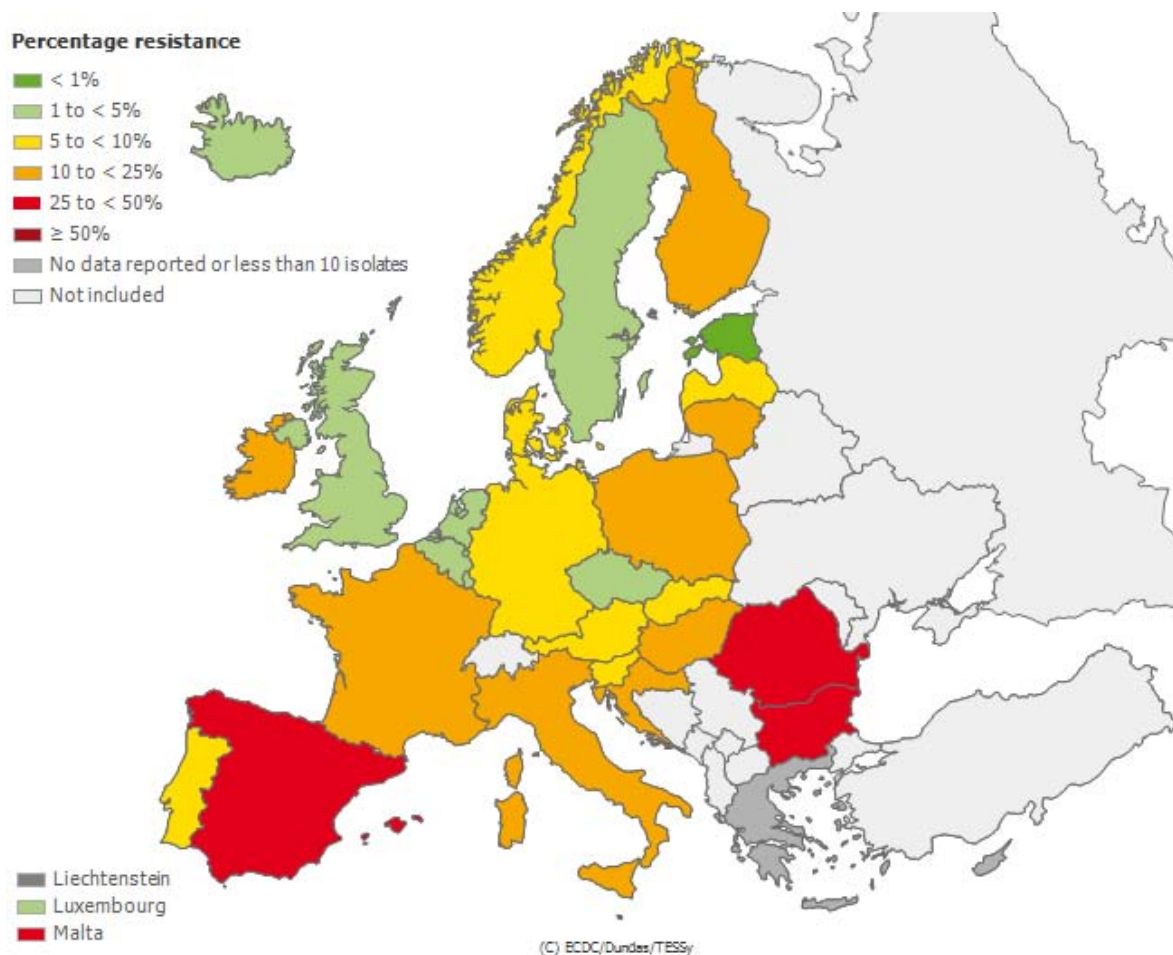


Figure n°4 : Proportion de souches de PSDP en Europe (Source : données EARSS 2012). [35]

Quant au reste de l'Europe, comme le montre la figure n°4, et toujours d'après l'EARSS [35], la tendance ressemble pour peu au *Staph. aureus* Méti-R avec une proportion plus importante de PSDP dans les pays du sud et de l'Est de l'Europe, contrastant avec les pays nordiques hormis la Finlande dont les taux de PSDP sont proches de ceux de pays du sud comme l'Italie.

Notons également la situation préoccupante du Portugal par rapport à ses voisins européens, avec un des plus forts taux de PSDP, à égalité avec la Roumanie et la Bulgarie.

b4) Streptocoques A+B

Concernant le *Streptococcus pyogenes* (groupe A) ou le *Streptococcus agalactiae* (groupe B), malgré une sensibilité conservée aux pénicillines qui restent le traitement de référence, on constate une forte résistance aux macrolides comme l'érythromycine, la clarithromycine ou l'azithromycine.

Pour les streptocoques A, cette résistance aux macrolides n'a cessé de croître en France depuis 1995, pour passer de 5% à cette époque à environ 35% en 2002. Cependant, tout comme le pneumocoque, cette tendance s'est inversée depuis 2002 pour demeurer en 2010 aux alentours de 5% chez l'enfant et 7% chez l'adulte [36].

Dans le reste du monde [37], cette résistance est quant à elle très variable :

- citons l'exemple de la Chine qui détient le record avec 95% de souches résistantes aux macrolides alors que l'Inde, pays voisin, n'est qu'à 10%.
- Les Etats-Unis quant à eux détiennent le record dans l'autre sens avec 2,4% de souches résistantes aux macrolides.
- L'Europe quant à elle n'est pas en reste avec des résistances très disparates comme l'Italie, la Slovaquie ou la Hongrie qui ont des taux supérieurs à 20% contrairement à l'Allemagne avec 8% ou la Norvège avec 3,4%.

Pour les streptocoques B, selon les dernières données du centre national de référence streptocoque, il y a une nette augmentation des résistances aux macrolides de 2007 à 2010, que ce soit chez l'adulte (de 20 à 35%) ou l'enfant (de 17 à 21%) et ce avec une tendance inverse aux streptocoques A [36].

b5) Entérocoques

L'évolution de la résistance des entérocoques depuis 2002 a été marquée par l'apparition de souches résistantes aux glycopeptides.

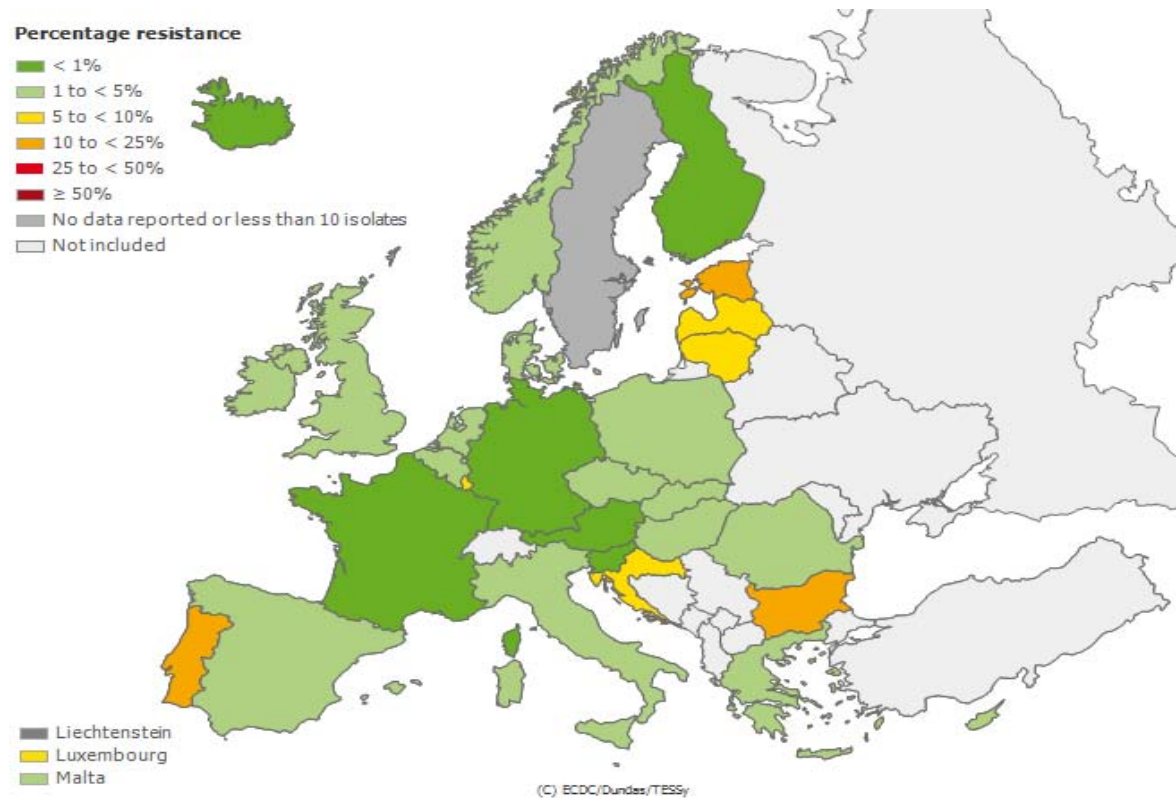
Jusqu'à présent, cette résistance concernait principalement deux sous-espèces d'enterocoques que sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* qui, bien que ne représentant à elle deux qu'une infime partie des entérocoques (1%), sont responsables des infections les plus importantes (73 % et 27 % des espèces rencontrées en pathologie humaine en 2010).

En France, *E. faecium* est par ailleurs le plus concerné quant à la résistance aux aminopénicillines et aux aminosides avec, en 2011, plus de 81% de souches résistantes aux aminopénicillines et 43% ayant un haut niveau de résistance à la gentamicine [38].

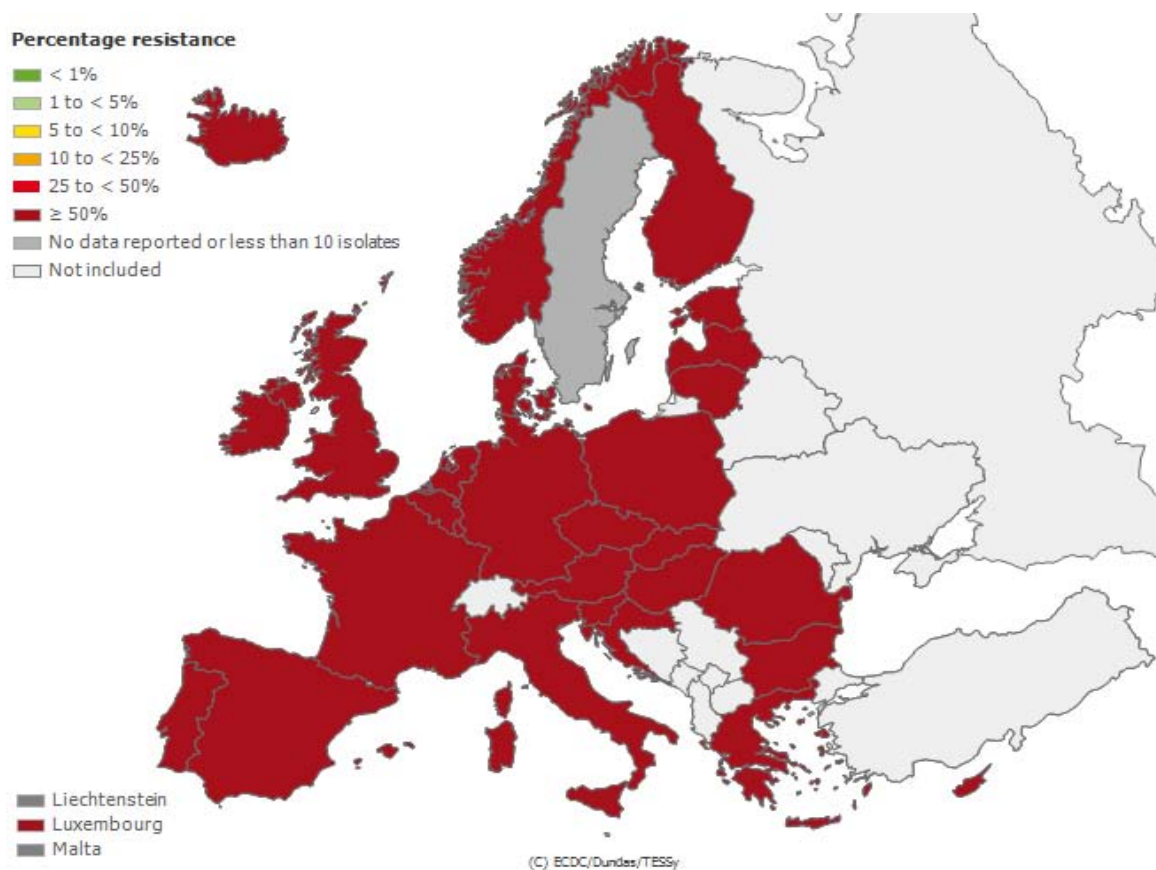
Quant à *E. faecalis*, il est beaucoup moins concerné avec seulement, à la même date, 0,2% de résistance aux aminopénicillines et 18% à la gentamicine [38]

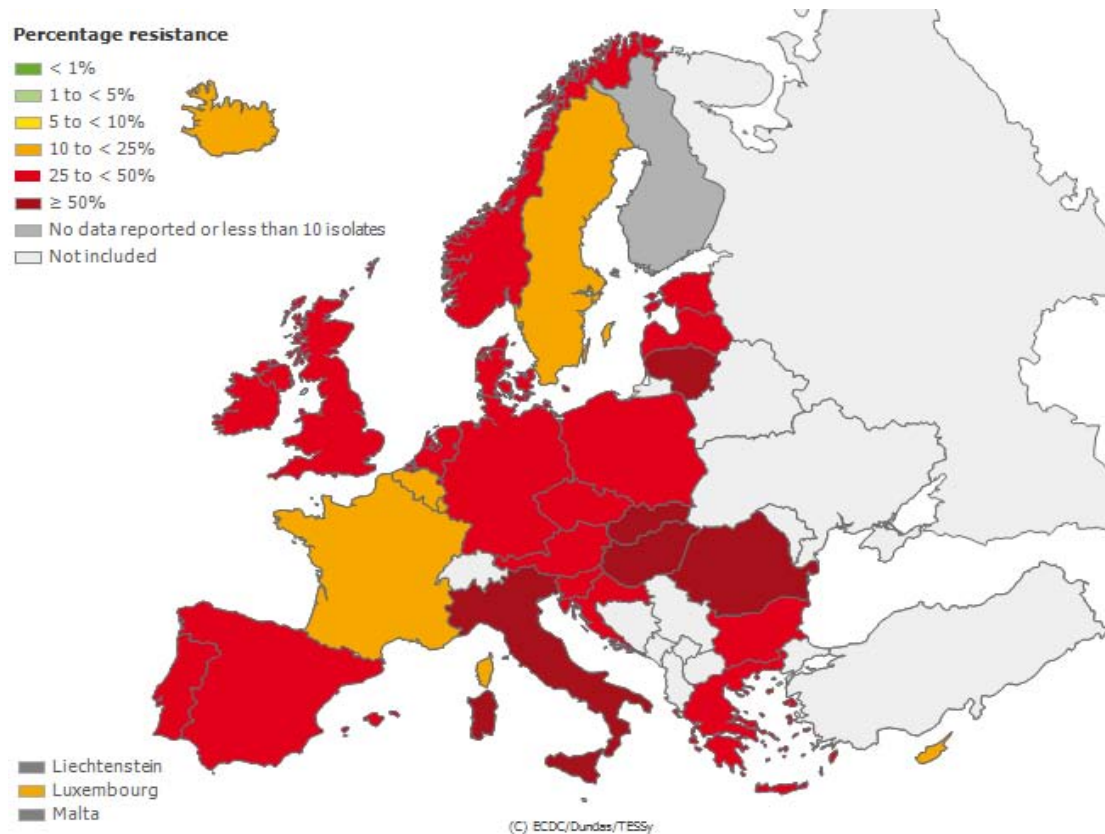
En 2011 [39], 28 pays ont déclaré la présence d'entérocoques résistants. Seul un pays avait déclaré des taux de résistance supérieure à 25% (Irlande) et trois pays ont déclaré des taux entre 10% et 25% (Grèce, Allemagne, Portugal), tandis que la majorité des pays (18 des 26) ont rapporté des proportions inférieures à 10%. Plusieurs pays avaient même moins de 1% (Bulgarie, Roumanie, Hongrie Slovénie, Estonie, Islande et Suède) ce qui est plutôt rassurant, compte tenu des épidémies récentes qu'a connues la France [40].

Au cours de ces quatre dernières années, on note une augmentation en Autriche. En revanche, 4 pays (Grèce, Allemagne, Italie et France) ont signalé de fortes tendances à la baisse. Considérant les données sur une période de quatre ans, la tendance à la baisse a été la plus importante pour la Grèce et l'Italie.

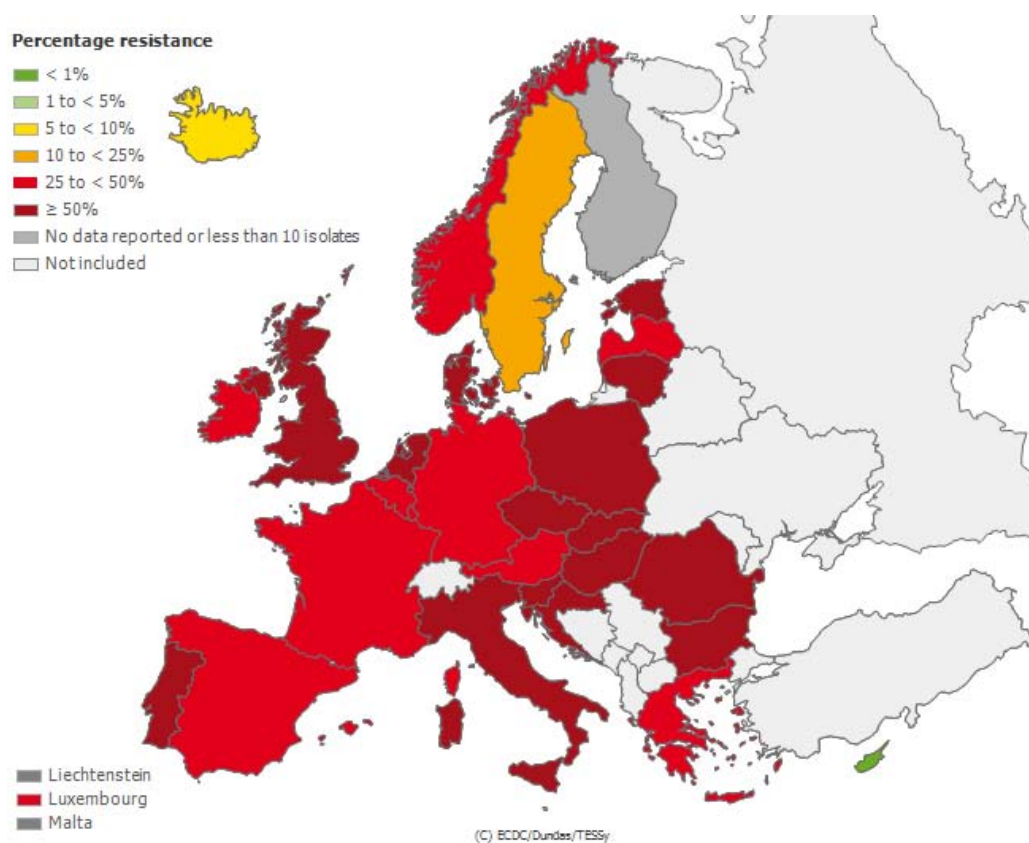


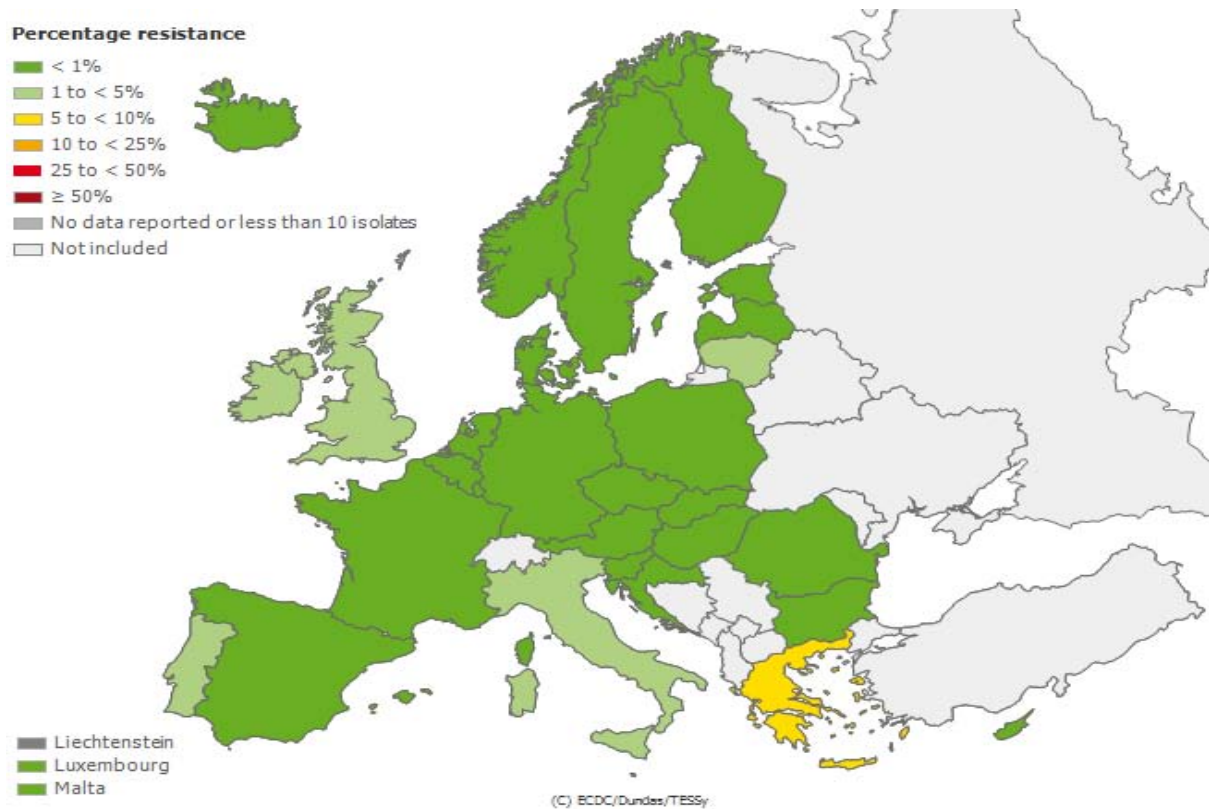
Figures n° 5 et 6 : Résistance aux aminopenicilline d'*E. faecalis*(en haut) et *E. faecium*(en bas) en Europe en 2012 (donnée EARSS) [41]



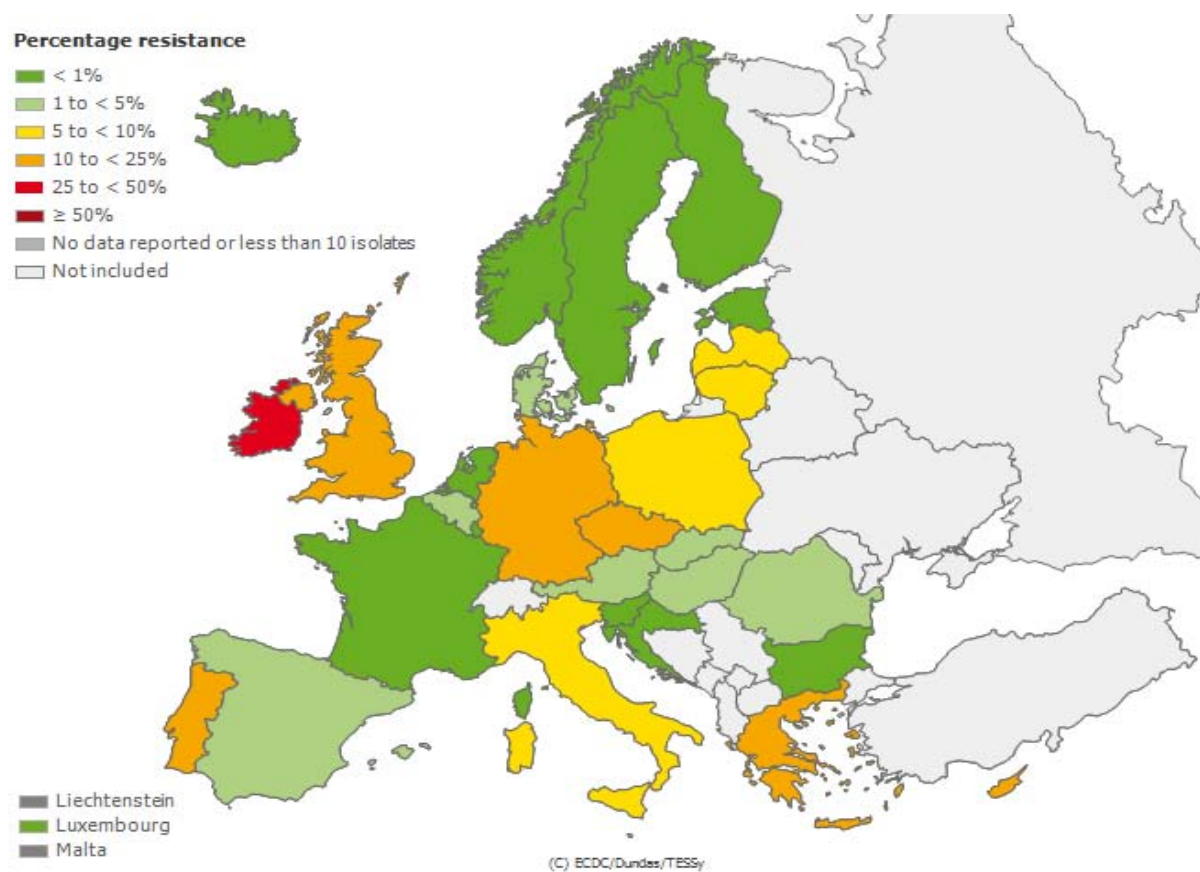


Figures n° 7 et 8 : Résistance de haut niveau à la gentamicine d'*E.faecalis*(en haut) et *E.faecium*(en bas) en Europe en 2012 (donnée EARSS) [42]





Figures n° 9 et 10 : Résistance à la vancomycine d'*E.faecalis*(en haut) et *E.faecium*(en bas) en Europe en 2012 (donnée EARSS) [43]



Ainsi, comme le montre les différentes figures ci-dessus (n°5 à 10), issues du rapport annuel de 2012 de l'EARSS sur les résistances aux antibiotiques en Europe des souches *E.faecalis* et *E.faecium* [41, 42, 43], on constate que :

- la résistance aux aminopénicillines pour *E.faecium* est quasi endémique dans toute l'Europe avec des taux >50% de résistance pour tous les pays européens ayant participé à l'étude y compris les pays Nordiques. Seul *E.faecalis* fait office d'exception avec des résistances ne dépassant pas les 5% sauf pour quelques pays comme l'Estonie, le Portugal ou la Bulgarie avec des taux allant de 10 à 25% ;
- la résistance de haut niveau à la gentamicine est quasi similaire pour les deux souches avec des pourcentages très élevés, bien souvent >50% principalement pour les pays de l'Europe de l'est et du sud. Seule la Suède fait office d'exception avec des taux de résistance <25% pour les deux souches ;
- enfin, la résistance à la vancomycine reste très marginale pour *E.faecalis* avec des taux ne dépassant quasi jamais 1% quelque soit le pays européen. Cependant, la résistance d'*E.faecium* est plus préoccupante avec déjà des taux >50% de résistance à la vancomycine en Irlande et des taux entre 10 et 25% au Portugal, Royaume-Unis, en Grèce et en Allemagne.

b6) Escherichia Coli

L'évolution de la résistance d'*Escherichia coli* connaît une croissance récente dramatique depuis une dizaine d'années, avec l'apparition et la dissémination des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE). Depuis 1965, date de la description de la bêtalactamase TEM-1, qui confère la résistance aux pénicillines (ampicilline, amoxicilline, ticarcilline et pipéracilline), *E. coli* est devenu de plus en plus résistant à cette sous-famille puisqu'en 2002, la résistance était de plus de 55 % des souches.

En France, à l'hôpital et dans les hémocultures, le pourcentage de souches d' *E.coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) est passé de moins de 2 % en 2002 à près de 9 % en 2010 [44]. En milieu communautaire,

cette augmentation suit la même pente avec par exemple, dans les infections urinaires, un passage de 0,8 % de souches résistantes aux C3G en 2004 à 2,7 % en 2009 [44].

En Europe, la situation d'*E.coli* résistant aux C3G est plus grave avec l'Espagne où, en 2009, ce pourcentage était de 6,7 % en milieu communautaire.

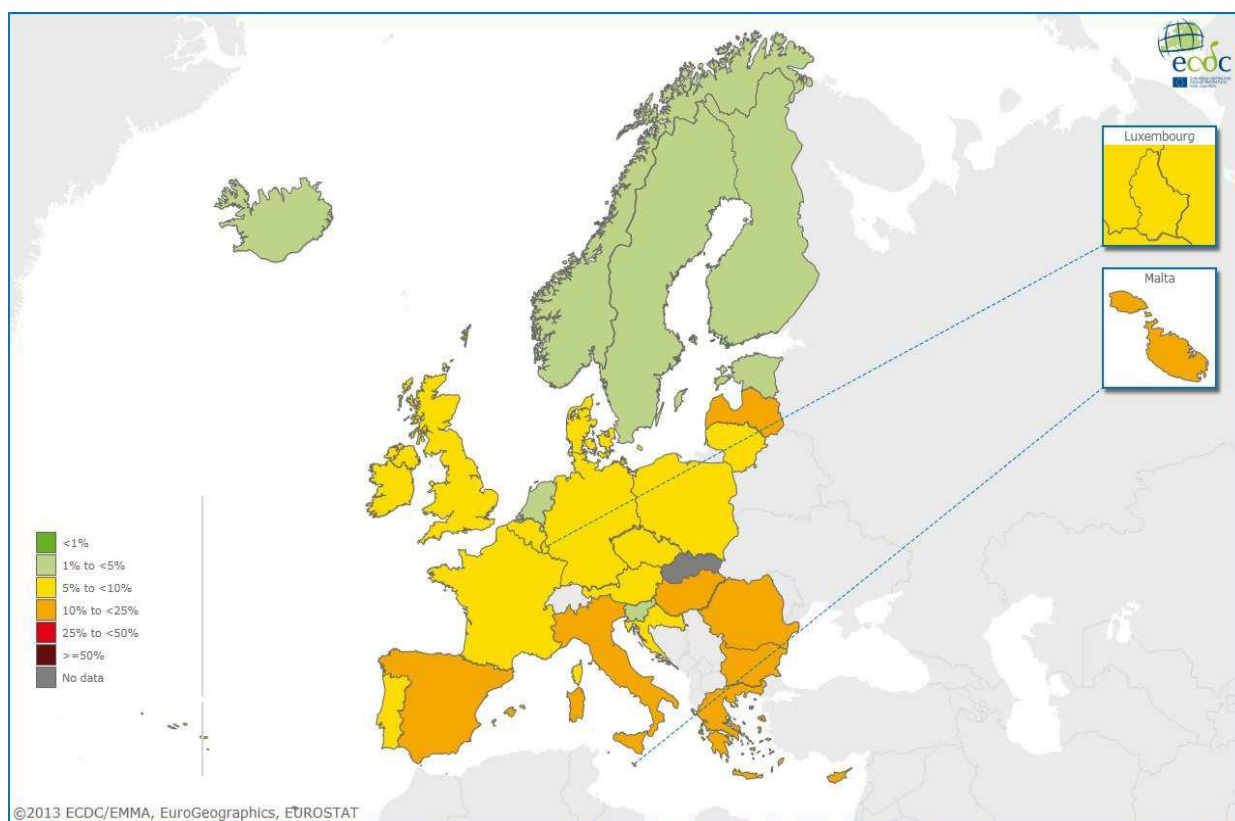
Dans les hémocultures et donc en milieu hospitalier, les derniers chiffres de 2012 [46] montrent un pourcentage supérieur à 25% en Italie, proche de 20 % en Grèce, en Hongrie et en Roumanie et autour de 10 % en Allemagne, Espagne, France, Pologne, au Portugal et au Royaume-Uni. Même les pays nordiques ne sont pas épargnés par cette diffusion, avec des pourcentages se situant entre 4 et 8%.

La résistance aux fluoroquinolones est malheureusement associée à cette résistance de type BLSE. D'une manière générale, pour l'ensemble des souches d'*E. coli* isolées des hémocultures, la résistance en France est passée de 9 à 20 % entre 2002 et 2010 [45].

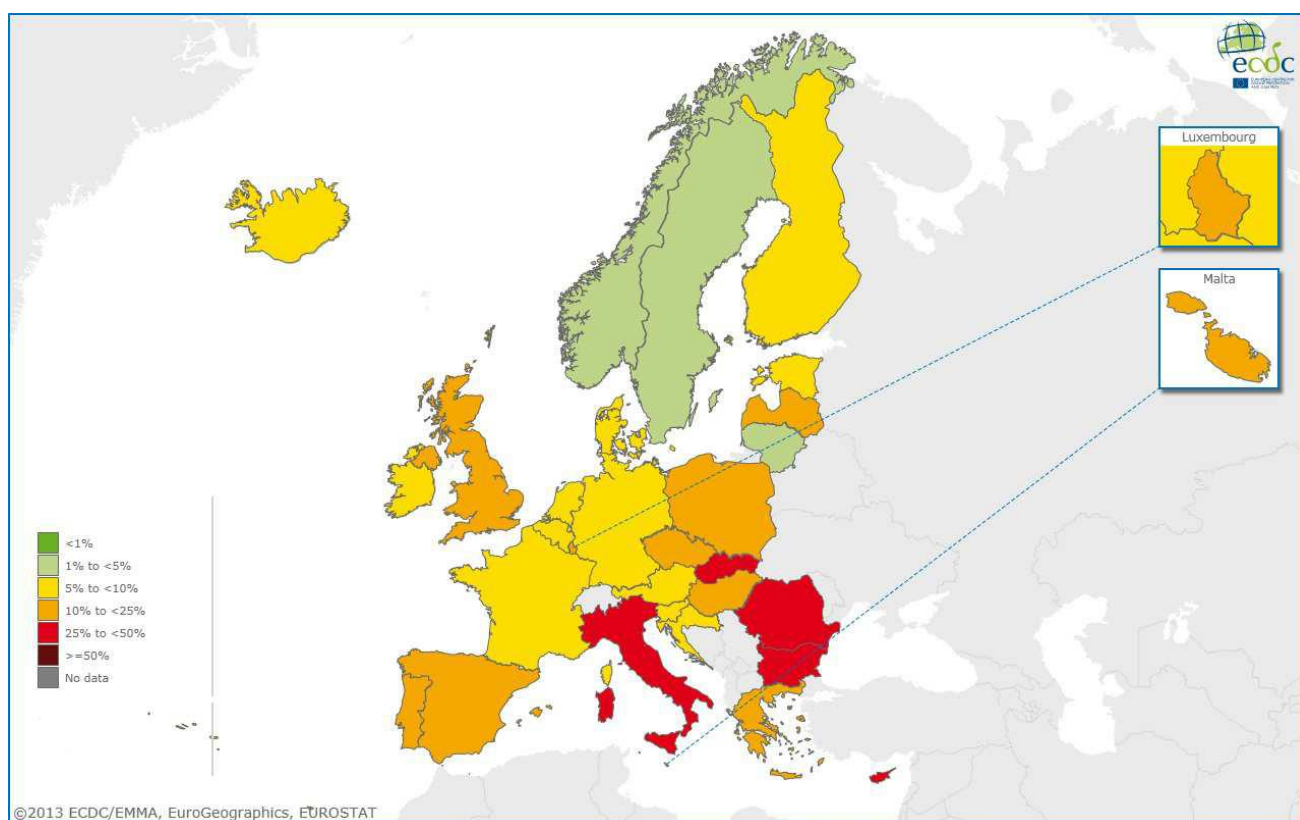
En Europe, la situation est également très inquiétante, avec 40 % de résistance en Italie, autour de 30 % en Espagne, Hongrie, Pologne, Roumanie et au Portugal, entre 20 et 25 % en Allemagne, Belgique, Grèce, et entre 10 et 15 % dans les pays nordiques [46].

Année	Ampicilline	C3G	Fluoroquinolones
2002	43,4	98,1	91,1
2003	46,5	98,1	89,6
2004	50,9	98,2	89,7
2005	47,5	97,5	86,4
2006	44,4	96,6	83,6
2007	44,2	96	82,8
2008	44,7	94	82
2010	43,5	91,2	79,7
2012	44,8	90	82,2

Tableau n°4 : Pourcentage de **sensibilité** à l'ampicilline, aux C3G et aux fluoroquinolones d'*E.coli* en **France** de 2002 à 2012 [45,46].



Figures n° 11 et 12 : *Escherichia coli* : pourcentage de souches isolées d'infections invasives avec une résistance aux céphalosporines de 3ème génération, 2009 (en haut) et 2012 (en bas) [47].



b7) Klebsiella pneumoniae

Cette impressionnante montée en résistance concernant les C3G et les fluoroquinolones est encore plus grave pour l'espèce *K. pneumoniae* qui reste heureusement cantonnée dans nos hôpitaux.

La France est actuellement dans la moyenne européenne avec en 2012, 22,6% de souches résistantes aux C3G et 24,4% aux fluoroquinolones, loin derrière la Hongrie, l'Italie ou le Portugal (entre 39-48% de résistance aux C3G et 36-50% aux fluoroquinolones) mais surtout loin derrière la Grèce où la situation est dramatique avec près de 71% de résistance aux C3G et 70% aux fluoroquinolones. Les pays nordiques (Norvège, Finlande) font office quant à eux, encore, de bons élèves avec seulement 2-3% de souches C3G résistantes et 2-4% fluoroquinolones résistantes [48].

Pays	C3G	Fluoroquinolones
Allemagne	13	13,7
Belgique	16,5	17,3
Danemark	10,5	8,8
Espagne	16,7	16,5
Finlande	1,7	2,1
France	22,6	24,4
Grèce	70,9	69,7
Hongrie	43	41,6
Italie	47,9	49,9
Norvège	3,2	4
Pays-Bas	6,7	5,4
Pologne	60,5	60,2
Portugal	38,7	35,8
Royaume-Uni	11,8	7,4

Tableau n° 5 : Pourcentage de **résistance** de *K.pneumoniae* aux C3G et fluoroquinolones en Europe en 2012 [48].

Cependant, la problématique actuelle est l'émergence depuis une dizaine d'années

d'une nouvelle classe de bêta-lactamases (carbapénémases) conférant la résistance aux principaux antibiotiques de recours contre *K.pneumoniae* que sont les carbapénèmes.

En Europe, les pays du pourtour méditerranéen sont particulièrement concernés par ce problème de *Klebsiella* productrices de carbapénémases (Turquie, Israël, Égypte, Maghreb) avec une situation moins grave dans les autres pays européens excepté l'Italie et la Grèce.[49]

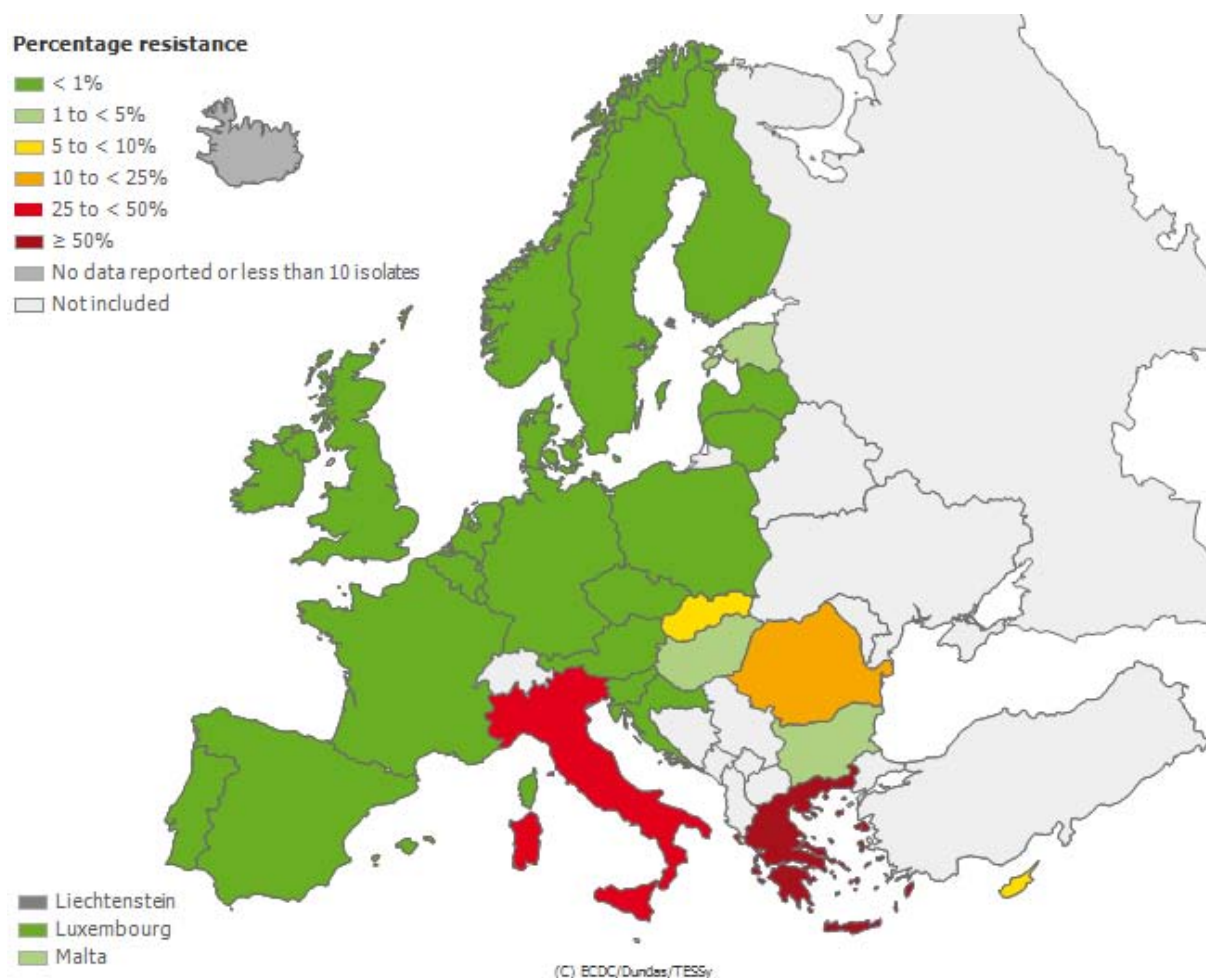


Figure n° 13 : Pourcentage de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* dans les infections invasives (données EARS 2012) [49]

C) Conclusion

Ainsi, nous constatons que la consommation d'antibiotiques est plus importante dans les pays du centre et du sud de l'Europe contrairement aux pays Nordiques et que les résistances bactériennes suivent globalement le même schéma de répartition excepté quelques exceptions que sont les résistances aux aminopénicillines d'*E. Faecium* et la résistance à la gentamycine d'*E. Faecium* et *faecalis* qui sont à des taux très élevés dans toute l'Europe, n'épargnant aucun pays.

Pour lutter contre l'évolution et la dissémination de ces résistances, de nombreuses résolutions, recommandations et actions ont été mises en œuvre :

- Au niveau mondial via l'OMS:

- 1998 : une première résolution adoptée par l'assemblée mondiale de la santé soulignait l'urgence de développer une stratégie de prévention et de maîtrise de la résistance aux anti-infectieux,
- 2001 : cette même assemblée appelait à l'élaboration d'une stratégie mondiale (lancée la même année) [50] visant à impliquer tous les pays et soulignant le fait qu'aucun Etat, aussi efficace soit-il dans sa lutte contre les résistances sur son territoire, n'est à l'abri de l'importation d'agents pathogènes résistants.

Les recommandations formulées concernaient la formation, l'information et l'appel à la responsabilité de tous les acteurs (consommateurs, prescripteurs, pharmaciens, mais aussi les gouvernements nationaux, l'industrie pharmaceutique et les organismes internationaux.)

L'adoption de législations sur l'autorisation de mise sur le marché, sur la distribution et la vente des anti-infectieux, le développement des capacités de diagnostic, le recours à des guides de prescription, la surveillance des résistances et des consommations d'anti-infectieux sont également encouragés.

- 2005 : une nouvelle résolution appelait à intensifier encore les actions déjà entreprises et à évaluer régulièrement l'évolution de la situation.

- Au niveau Européen :

- 1998 : mise en place en Europe d'un réseau de surveillance des résistances bactériennes sous le nom d'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Ce réseau est coordonné par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Les objectifs sont de rassembler et de communiquer des données valides et comparables entre pays sur la résistance bactérienne, grâce au travail commun des systèmes de surveillance nationaux disponibles dans 32 pays européens.

Il en est de même pour le réseau européen de surveillance de la consommation des antibiotiques appelé ESAC (European Surveillance Antibiotic Consumption) créé en novembre 2001, dont le but est la collecte des données de consommation des antibiotiques standardisées et harmonisées dans le milieu communautaire et hospitalier.

- 1999 : le Conseil de l'Union européenne (UE) a adopté une résolution visant à développer une stratégie et des actions communes et coordonnées pour combattre la résistance bactérienne [51]. Cette résolution invitait les Etats membres à élaborer des politiques pour enrayer le développement de la résistance aux ATB. Les actions à conduire concernaient notamment l'application de la législation concernant le statut de médicament à prescription médicale obligatoire pour les antibiotiques, la surveillance de la résistance et de l'utilisation des antibiotiques, la promotion de la prévention des infections et du bon usage des antibiotiques, la formation et la sensibilisation des professionnels de santé et du grand public.
- 2001 : adoption d'une recommandation [52] qui prévoit six axes: la surveillance, la maîtrise de la diffusion des résistances, la prévention, la formation des professionnels, l'information des professionnels et du public, et enfin la recherche.
- 2009 : adoption d'une nouvelle recommandation sur la sécurité des patients y compris la prévention des infections associées aux soins, largement inspirée par les principes et l'organisation développés en France depuis plus de 15 ans [53].

De plus, la résistance aux antibiotiques fait partie des priorités de santé définies par les présidences de l'UE successives depuis 2008 qui s'est dotée

d'une stratégie spécifique à l'usage prudent des anti-infectieux et à la maîtrise des résistances bactériennes.

- Au niveau national :

- Plan antibiotiques 2001-2005 [15] : décidé en 2000, ce plan avait pour objectif une maîtrise et une rationalisation des prescriptions d'antibiotiques. Il s'articulait autour de sept grands axes :
 - ✓ amélioration de l'information : campagnes d'information auprès du grand public,
 - ✓ diffusion d'outils pour aider les professionnels (ex : le test diagnostic rapide des angines),
 - ✓ amélioration du bon usage des antibiotiques à l'hôpital : mise en place de commissions internes, désignation de médecins référents, diffusion de référentiels et utilisation de prescription nominative. Il s'agit de la circulaire DHOS/E2/DGS/SD5A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé [54],
 - ✓ amélioration des échanges d'information entre ville et hôpital : cette même circulaire prévoyait également la mise en place de centres de conseil en antibiothérapie dans les régions volontaires dont les missions étaient le conseil téléphonique, l'élaboration de référentiels locaux et régionaux et la diffusion d'informations épidémiologiques locales,
 - ✓ amélioration de la formation des professionnels : formation initiale et formation médicale continue,
 - ✓ amélioration de la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes : renforcement des structures de surveillance épidémiologique,
 - ✓ et coordination nationale des actions avec la création d'un comité national de suivi du plan.

- Plan antibiotiques 2007-2010 [55] qui a pour but de poursuivre les actions déjà en cours et de mettre en œuvre les actions qui n'ont pas été engagées comme la mise à disposition d'outils d'aide à la prescription, formation sur les antibiotiques dans l'enseignement scolaire, promotion des mesures d'hygiène, amélioration de la couverture vaccinale ou encourager la recherche de nouvelles thérapeutiques anti infectieuses.
- Plan antibiotiques 2011-2016 (actuellement en cours) [16] qui se présente dans la continuité des deux précédents plans et qui a principalement pour but de consolider et poursuivre les mesures déjà mises en œuvre à travers trois grands axes stratégiques : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, préserver l'efficacité des antibiotiques et promouvoir la recherche.

C. L'antibiothérapie aux urgences

L'instauration d'une antibiothérapie dans les services d'urgences est particulièrement fréquente du fait de la prévalence élevée de maladies infectieuses communautaires dans la population consultant ces services. [56]

Cependant, dans bien des situations, cette prescription est abusive voir même inadaptée [57]. Il est donc important de rappeler que les antibiotiques ne sont ni des antipyrétiques, ni des anxiolytiques que ce soit pour le médecin prescripteur ou le patient et son entourage.

La prescription d'un antibiotique devra donc être précédée d'un raisonnement médical permettant à la fois d'établir, dans un premier temps, le diagnostic d'infection bactérienne probable ou certaine et dans un second temps à une décision thérapeutique et son degré d'urgence à l'instaurer.

Il existe actuellement deux situations conduisant à la prescription d'antibiotiques aux urgences [58] :

- La première est la prise en charge d'une urgence infectieuse vraie que nous détaillerons ultérieurement,

- La deuxième se compose des tableaux cliniques où un diagnostic de maladie infectieuse a été posé sans qu'il existe d'urgence réelle au début du traitement dès les urgences comme par exemple les pneumopathies de classification Fine 1 et 2, les infections urinaires non compliquées ou les infections ORL sans signes de gravité. Ces patients sont par la suite soit hospitalisés, soit sortant avec une prescription de traitement en ambulatoire.

1. Antibiothérapie d'urgence

Une antibiothérapie d'urgence est donc indiquée :

- quelle que soit la localisation de l'infection, dès lors que sont identifiés des signes de gravité (sepsis sévère ou choc septique),
- quelle que soit la gravité initiale, dès lors que certaines localisations sont identifiées ou suspectées (méningites),
- sur certains terrains à risque, quelle que soit la gravité initiale et la localisation (splénectomisés, neutropénie fébrile).

A) Sepsis sévère et choc septique

Définitions [59] :

- Syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) : réponse inflammatoire générale, non nécessairement spécifique d'une infection se manifestant par au moins deux des signes suivants :
 - température $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$,
 - fréquence cardiaque $>90/\text{min}$,
 - fréquence respiratoire $>20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$,
 - leucocytes $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$ ou présence de polynucléaires neutrophiles immatures $>12\%$.
- Sepsis : SIRS associée à une infection confirmée microbiologiquement ou suspectée cliniquement.

- Sepsis sévère : sepsis associé à une dysfonction d'organe (acidose métabolique, coagulopathie, insuffisance rénale aiguë définie comme une diurèse $< 0,5\text{mL/kg/h}$ ou syndrome de détresse respiratoire aiguë avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$), ou une hypoperfusion ou une hypotension artérielle.
- Choc septique : sepsis sévère et hypotension artérielle $< 90\text{ mmHg}$ ou chute de plus de 40 mmHg par rapport à la tension habituelle résistant à un remplissage vasculaire adapté (35mL/kg en moins d'une heure) accompagnée ou non de signes d'hypoperfusion.

Les sepsis sévères et chocs septiques sont des indications reconnues d'antibiothérapie en urgence car il est probable, bien que non formellement prouvé (aucune étude dans ce sens ne serait éthiquement acceptable), que tout retard thérapeutique est préjudiciable au pronostic à court terme du patient.

Cette antibiothérapie sera débutée parallèlement au traitement symptomatique, et après des prélèvements bactériologiques systématiques.

- En cas de pneumonie communautaire, l'antibiothérapie doit couvrir le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et les germes atypiques [60] car il s'agit d'une pneumopathie avec signes de gravité ne permettant pas de faire un pari bactériologique. Le choix antibiotique peut dès lors se porter vers une association de céphalosporine de troisième génération (C3G) injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) et fluoroquinolone antipneumococcique (levofloxacin) ou macrolide (le choix se fera en fonction de l'âge et des comorbidités, les macrolides étant réservés aux sujets jeunes sans comorbidités). De plus, en cas de suspicion de pyocyanique chez le sujet âgé avec comorbidités, le choix se portera sur une trithérapie associant piépracicilline-tazobactam ou céfépime ou imipénème avec un aminoside et un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (fluoroquinolones ou macrolides).

- En cas d'infection urinaire, il faudra après avoir éliminé un obstacle sur les voies urinaires, débiter une antibiothérapie active sur les bacilles à Gram négatif communautaires. En suivant les recommandations 2014 de la SPILF [61], le choix se porte, actuellement, en première intention sur une association C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) par voie intra-veineuse associée à de l'amikacine sauf dans les cas suivants :
 - en cas d'allergie : aztréonam + amikacine ;
 - en cas d'antécédent de colonisation urinaire ou infection urinaire à EBLSE < 6 mois : carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine ;
 - en cas de choc septique, avec au moins un facteur de risque d'infection urinaire à EBLSE : carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine.

- En cas de fasciite nécrosante, l'antibiothérapie reposera sur une association pénicilline-clindamycine pour les localisations sur les membres et la région cervico-faciale [62]. Pour les localisations abdominales et périnéales, on préférera une association pénicilline à large spectre (uréidopénicilline), métronidazole et aminoside. Notons que dans ces situations, le traitement devra être associé sans tarder à une chirurgie d'excision large.

- En cas de péritonite communautaire [63], une association C3G - aminoside et métronidazole ou uréidopénicilline – inhibiteur des bêtalactamases et aminoside paraît la plus judicieuse avec comme pour les fasciite nécrosante, un traitement complémentaire chirurgical rapide.

Rarement, on sera confronté à un sepsis sévère ou choc septique sans point d'appel clinique évident. Il faudra alors, dans ces situations, s'efforcer à rechercher une endocardite (auscultation, échographie cardiaque) ou un foyer profond intra-abdominal (échographie ou scanner abdominal).

B) Méningites bactériennes [64]

Concernant les méningites, il existe outre le sepsis sévère, deux autres critères de gravité immédiate des méningites que sont le purpura fulminans et le coma profond.

L'antibiothérapie dans ces cas est une urgence absolue et il est recommandé de ne pas dépasser 30min entre l'admission au service des urgences et la première perfusion d'antibiotiques. S'il y a lieu de faire un scanner cérébral au préalable, il convient d'administrer la première dose d'antibiotique avant sa réalisation.

L'antibiothérapie quant à elle est parfaitement codifiée et se résume dans le tableau n°6.

Examen direct positif	Antibiotique	Dosage*
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Céfotaxime Ou Ceftriaxone	300mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue (AC) avec dose de charge de 50mg/kg sur 1 heure** 100mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)	Céfotaxime Ou Ceftriaxone	200mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue avec dose de charge de 50mg/kg sur 1 heure** 75mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de Listériose (bacille Gram+)	Amoxicilline + Gentamicine	200mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue 3-5mg/kg/j IV en une dose unique journalière
Suspicion de <i>H.influenzae</i> (bacille Gram-)	Céfotaxime Ou Ceftriaxone	200mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue avec dose de charge de 50mg/kg sur 1 heure** 75mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de <i>E.Coli</i> (bacille Gram-) Si enfant <3mois	Céfotaxime Ou Ceftriaxone +gentamicine	200mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue avec dose de charge de 50mg/kg sur 1 heure** 75mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions 3-5mg/kg/j IV en une dose unique journalière
Examen direct négatif		
Sans argument en faveur d'une listériose Si enfant <3mois	Céfotaxime Ou Ceftriaxone +gentamicine	300mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue avec dose de charge de 50mg/kg sur 1 heure** 100mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions 3-5mg/kg/j IV en une dose unique journalière
Avec argument en faveur d'une listériose***	Céfotaxime Ou Ceftriaxone +amoxicilline +gentamicine	300mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions soit en administration continue avec dose de charge de 50mg/kg sur 1 heure** 100mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions 200mg/kg/j IV, soit en 4 perfusions, soit en AC 3-5mg/kg/j IV en une dose unique journalière

Tableau n° 6 : Traitement de 1^{ère} intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du liquide céphalo-rachidien. [64]

* Dose journalière maximale chez enfant : ceftriaxone = 4g, céfotaxime = 12g

**La perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mises en route de façon concomitante.

***Terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalique (atteinte des paires crâniennes et/ou syndrome cérébelleux)

Quant à la corticothérapie par dexaméthasone , celle-ci est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotiques en cas de :

- diagnostic microbiologique initial chez l'adulte de méningite à pneumocoque ou méningocoque, ou, chez l'enfant et le nourrisson de méningite à pneumocoque ou *Haemophilus influenzae* ;
- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste (ex : liquide céphalo-rachien (LCR) trouble et a fortiori purulent lors de la ponction lombaire ou examen direct négatif mais examens biologiques du LCR et sanguin en faveur d'une méningite bactérienne).

La posologie sera de 10mg/6heures pendant 4 jours chez l'adulte, 0,15mg/kg chez l'enfant.

Elle n'est en revanche pas recommandée chez les patients immunodéprimés ou ayant reçu préalablement une antibiothérapie parentérale.

En ce qui concerne la méningo-encéphalite herpétique, bien qu'il s'agisse d'une infection virale, elle est aussi considérée comme une urgence thérapeutique du fait de la forte mortalité et des séquelles neuro-psychiques lourdes en cas de retard de traitement. Le diagnostic sera évoqué devant un tableau de troubles de la vigilance et/ou du comportement ou de crises comitiales en contexte fébrile. En cas de doute, il convient de débiter un traitement anti-viral par aciclovir par voie intra-veineuse à raison de 10mg/kg toutes les 8 heures. Ce traitement sera secondairement arrêté si la PCR herpès sur le liquide céphalo-rachidien s'avère négative.

C) Fièvre chez un patient neutropénique.

Les patients neutropéniques représentent une population croissante des patients consultant au service d'accueil des urgences du fait du développement de la chimiothérapie en hôpital de jour avec retour rapide à domicile.

Comme le nadir de la granulopénie survient en règle général entre le 7 et 10^{ème} jour après la fin d'une cure de chimiothérapie, les patients sont dans la majorité des cas à domicile lors de la survenue d'un épisode fébrile, défini comme une température supérieure à 38,2°C ou deux prises > 38°C à deux heures d'intervalle.

La gravité de cette fièvre est surtout fonction du taux de neutrophiles, considéré comme grave en-dessous de 500/mm³ et encore plus lorsque ce taux est en-dessous de 100/mm³ [65]. D'autres facteurs pronostics peuvent être identifiés comme étant la localisation et la sévérité de l'infection mais aussi la durée prévisible de la granulopénie.

Lorsque cette durée prévisible est inférieure à huit jours, les germes les plus fréquemment responsables sont les bacilles à Gram négatif, les streptocoques et les staphylocoques coagulase négative.

L'antibiothérapie de choix est alors constituée par une C3G plus ou moins associée à un aminoside selon la gravité de l'infection.

Inversement, si la durée prévisible est supérieure à huit jours, *Pseudomonas aeruginosa* fait parti des germes suspectés et l'antibiothérapie se constituera d'une association ceftazidime/amikacine avec adjonction d'un glycopeptide en cas d'échec après 48h. [66]

D) Fièvre chez un patient splénectomisé.

Ces patients ont un risque élevé d'infection pneumococcique fulminante quel que soit la date de splénectomie [67]. Ainsi, toute fièvre chez les patients splénectomisés impose une antibiothérapie, après cliché thoracique et hémocultures, couvrant le pneumocoque tel que l'amoxicilline, associée à une hospitalisation pour surveillance.

2. Règles de prescription des antibiotiques

Nous allons désormais nous intéresser aux règles à suivre lors de la décision de prescription d'une antibiothérapie [68]. Elles peuvent se résumer en neuf questions que tout clinicien doit se poser avant d'initier un traitement par antibiotiques.

A) Faut-il prescrire une antibiothérapie ?

L'antibiothérapie est justifiée lorsqu'elle apporte un bénéfice prouvé en termes de morbidité, de mortalité ou de transmissibilité. La prescription d'une antibiothérapie doit donc être limitée aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

Nous pouvons ainsi distinguer deux cas de figure :

- la situation relève d'une antibiothérapie dite prophylactique ou préventive et vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies (prévention de l'infection postopératoire, des infections chez le splénectomisé, de l'endocardite bactérienne) ;
- la situation relève d'une antibiothérapie curative et vise à traiter une infection bactérienne. Celle-ci peut alors être soit probabiliste et visera une infection non caractérisée sur le plan microbiologique (diagnostic uniquement clinique et/ou dans l'attente d'un résultat bactériologique), soit documentée et visera donc un germe caractérisé par des prélèvements microbiologiques.

B) Faut-il réaliser des prélèvements microbiologiques ?

La réalisation d'un prélèvement bactériologique doit être envisagée de façon systématique, avant tout traitement antibiotique sauf nécessité de mettre une antibiothérapie en urgence (purpura fulminans par exemple).

Le prélèvement est indispensable lorsque l'infection est sévère ou lorsque les bactéries pouvant être responsables sont variées et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques (endocardite, méningite, collection suppurée, infections nosocomiales, infection de l'immunodéprimé etc..)

A l'inverse, le prélèvement est superflu lorsque le diagnostic clinique est aisé (scarlatine, érysipèle, premier épisode de cystite aiguë de la femme jeune sans antécédents..) et la sensibilité aux antibiotiques des bactéries responsables est avérée et documentée par des études épidémiologiques récentes.

C) Quel antibiotique choisir ?

Le choix initial de l'antibiotique repose sur plusieurs points :

- La/les bactérie(s) causale(s) (documentée(s) ou suspectée(s)), en prenant en compte le risque de résistance. En cas d'infection sévère ou de terrain fragile, le traitement débuté après réalisation des prélèvements est probabiliste et fondé sur la connaissance de la sensibilité usuelle de la/les bactérie(s) habituellement en cause.
- Le site infectieux : il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer. La connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique est donc indispensable.
- Le patient : il faudra prendre en compte les antécédents allergiques, l'existence de pathologies rénales/hépatiques entraînant une diminution de l'élimination des antibiotiques et l'existence d'une grossesse, d'une ascite ou d'œdèmes entraînant une augmentation du volume de distribution.
- Le coût écologique : à activité comparable, il faudra privilégier l'antibiotique dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible notamment en termes de spectre (spectre nécessaire et suffisant et non spectre le plus large possible).

D) Faut-il prescrire une association d'antibiotique ?

La prescription d'une association d'antibiotiques se justifie en général dans trois cas :

- pour élargir le spectre bactérien (traitement d'urgence des infections sévères et microbiologiquement non documentées) ;
- et/ou pour rechercher une synergie entre 2 antibiotiques connus pour être synergiques ;
- et/ou pour éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux.

Ainsi, les situations imposant habituellement une association sont, de façon succincte :

- fièvre chez le sujet neutropénique,
- état de choc septique,
- infections néonatales graves,
- infections polymicrobiennes,
- infections nosocomiales,
- infections graves à entérocoques,
- abcès cérébraux,
- endocardite infectieuse,
- infection respiratoire grave non documentée,
- infection neuroméningée post-chirurgicale,
- infections ostéo-articulaires,
- tuberculose, etc.

E) Quelle posologie et quel rythme ?

La dose unitaire doit être adaptée à la gravité de l'infection, à la nature du foyer et à un éventuel état pathologique sous-jacent (diminution ou fractionnement des doses chez les insuffisants rénaux par exemple).

Le rythme d'administration quant à lui dépendra principalement des caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiotique (dose unitaire moins importante et plus souvent répétée pour un antibiotique temps-dépendant, ou importante mais avec des intervalles entre deux doses plus longs pour un antibiotique concentration-dépendant).

Une dose élevée initiale dite « dose de charge » est parfois utilisée :

- pour les aminosides car leur efficacité est « concentration-dépendante » ;
- pour certains antibiotiques à demi-vie longue comme la teicoplanine ou l'azythromycine afin d'obtenir plus rapidement l'état d'équilibre ;
- ainsi que pour les antibiotiques « temps-dépendants » en cas de perfusion continue.

F) Quelle voie et modalité d'administration ?

La voie intra-veineuse est la voie de choix pour les infections graves car elle évite les aléas de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations élevées.

La voie orale quant à elle est réservée aux infections peu sévères ou en relais de la voie intra-veineuse en cas d'évolution favorable. Elle est également utilisée pour certains antibiotiques à très bonne biodisponibilité par voie orale (ex : fluoroquinolones).

La voie intra-musculaire n'est pas disponible pour tous les antibiotiques et nécessite de plus de vérifier l'absence de troubles de l'hémostase au préalable et/ou de traitement anticoagulant. Elle peut être utilisée pour des antibiotiques à demi-vie longue pour des durées limitées.

La voie sous-cutanée est à éviter car elle expose à une pharmacocinétique aléatoire notamment en raison d'une grande variabilité interindividuelle en termes de résorption.

Enfin la voie locale n'a que des indications très limitées comme les infections conjonctivales, les otites externes ou les infections vaginales).

G) Le recours à la chirurgie est-il nécessaire ?

Toute collection doit faire envisager systématiquement son évacuation du fait de l'efficacité moindre des antibiotiques, due à un inoculum élevé et une moins bonne diffusion.

Dans les suppurations localisées, la priorité revient à l'évacuation de la collection couplée à une antibiothérapie efficace.

Enfin, concernant les pathologies infectieuses canalaire obstructives (biliaires et urinaires), le traitement repose sur la levée de l'obstacle couplée à l'antibiothérapie.

H) Quelle surveillance ?

La surveillance repose sur deux principes :

- surveillance de l'efficacité : clinique (disparition de la fièvre, des signes infectieux), microbiologique (stérilisation des prélèvements initialement positifs), biologique (régression du syndrome inflammatoire) et parfois imagerie (disparition des anomalies en rapport avec l'infection mais avec un décalage dans le temps) ;
- surveillance de la tolérance : à confronter avec le profil de tolérance spécifique du/des antibiotique(s) utilisé(s).

I) Quelle durée de traitement ?

La durée est variable en fonction du germe, de la localisation et du terrain et est souvent codifiée à partir d'essais thérapeutiques et/ou d'études cliniques. (référentiel Antibiolor en Lorraine qui récence le type d'antibiotique, la posologie, la voie et la durée de traitement en fonction du germe, de la localisation de l'infection et du terrain).

L'arrêt du traitement doit être brutal sans posologie dégressive et le seul critère de guérison est l'absence de rechute à l'arrêt du traitement.

III. 2^{NDE} PARTIE : CADRE DANS LEQUEL S'INSCRIT NOTRE ETUDE

A. L'hôpital de Saint-Dié des Vosges

Cet établissement, situé au cœur de la ville de Saint-Dié des Vosges, dans les Vosges, dispose d'une capacité de 269 lits d'hospitalisation (134 lits de médecine, 75 lits de chirurgie, 30 lits de gynécologie-pédiatrie et 30 lits de soins de suite et réadaptation).

Avec près de 21 000 consultations au SAU en 2013, l'hôpital de Saint-Dié des Vosges est au cœur du réseau de soin public du pays de la Déodatie, regroupement de collectivités locales comprenant une population totale d'environ 94 000 habitants.

L'établissement, certifié par l'HAS en 2012, fait actuellement partie du Réseau Lorrain d'Antibiologie (Antibiolor) [54,55]. Ce réseau, crée en 2003, a pour but d'apporter aux prescripteurs en ville et en établissements de soins une aide pour organiser le meilleur usage des antibiotiques, en mettant à disposition de nombreux supports d'utilisation, des référentiels régionaux en antibiotiques disponibles :

- Supports papiers:
 - Antibioguide : référentiel régional, crée en 2005, s'appuyant sur les recommandations issues de sociétés savantes et/ou HAS et ANSM, disponible en format de poche et permettant une aide à la prescription d'antibiotiques dans les situations infectieuses les plus courantes en établissement de soins.
 - Antibioville : une version suivant le même principe que l'Antibioguide mais adapté aux situations infectieuses rencontrées en médecine ambulatoire, se présentant sous la forme de fiches insérées dans un classeur ou sous forme de CD.
- Support internet : un site internet www.antibiolor.org , opérationnel depuis septembre 2004. On y trouve des informations sur le réseau, les outils

produits, les dates et lieux de réunion et formation ainsi que l'actualité en infectiologie.

- Support téléphonique : AntibioTel. Il s'agit d'un service de conseil téléphonique en antibiothérapie pour les médecins généralistes et pharmaciens de Lorraine et ouvert du lundi au vendredi de 8h30 à 19h30.

Antibiolor participe également à la promotion d'outils comme Antibiogarde, outil d'aide à la prescription d'antibiothérapie d'urgence, disponible sous format papier (livre de poche) et électronique via un logiciel pouvant s'intégrer au réseau intranet des hôpitaux. Actuellement en Lorraine, le logiciel Antibiogarde est implanté uniquement au CHU de Nancy et au CHR de Metz-Thionville.

Le CH de Saint-Dié des Vosges utilise par ailleurs l'outil « ConsoRes », un e-outil gratuit et disponible depuis 2008, dont le projet a été initié par le CCLIN Est, et qui permet aux établissements de santé de suivre localement et sans délai leur consommation d'antibiotiques ainsi que les résistances bactériennes.

	Nb de DDJ/1000JH						
Famille	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Tétracyclines	1,58	2,68	2,30	0,99	2,89	2,02	1,45
Phénicoles	0	0	0	0,12	0	0	0
Pénicillines	272,68	255,16	274,97	274,97	272,92	244,75	255,28
Céphalosporines, carbapénèmes, monobactames	55,61	54,84	61,17	70,92	59,20	61,76	57,98
Sulfamides	2,08	3,36	3,20	1,49	0,87	1,65	1,86
Macrolides, lincosamides, streptogramines	20,89	27,73	24,23	22,62	20,75	23,91	31,17
Aminosides	7,71	8,59	9,32	9,06	9,09	8,98	6,57
Quinolones	54,33	57,79	53,69	63,07	58,93	45,07	43,45
Rifampicine	7,76	3,19	8,75	8,42	9,38	20,78	14,37
Imidazolés orale	5,45	6,63	6,52	7,36	7,55	9,02	7,54
Autre	17,6	21,65	27,22	33,33	23,68	31,37	18,86
Total tous antibiotiques	445,69	441,62	471,37	492,35	465,28	449,32	438,53

Tableau n° 7 : consommation en DDJ/1000JH (Journées d'Hospitalisation) en fonction de la classe d'antibiotiques au sein de l'hôpital de Saint-Dié des Vosges entre 2007-2013 (*Source* : Bulletin d'information de la pharmacie n°105, avril 2014, document interne disponible à la pharmacie de l'hôpital) (Annexe 1)

Ainsi, comme le montre le tableau n°7, la consommation en antibiotiques a été pour l'année 2013 de 438,53 DDJ/1000 JH, en légère baisse par rapport à 2012 (449,32 DDJ/1000JH, soit -2,4%), et la tendance est à une baisse régulière depuis 2010 contrastant avec les statistiques nationales. Ceci est en partie expliqué par une sensibilisation régulière au bon usage des antibiotiques et un contrôle rigoureux des prescriptions par les pharmaciens de l'établissement que nous détaillerons ultérieurement.

Par rapport à l'inter-région Est, le bilan personnalisé de la surveillance de la consommation en antibiotiques en 2013 (Annexe 3) permet de situer le CH de Saint-Dié des Vosges comme un « bon élève » par rapport aux autres CH de même type. En effet, avec 438,5 DDJ/1000 JH en 2013, elle se situait en dessous de la consommation globale de l'ensemble des établissements de même type qui était de 465,2 DDJ/1000JH.

Si on reprend les consommations par services (médecine, réanimation, chirurgie, pédiatrie et obstétrique), hormis la pédiatrie, la consommation était en dessous de la consommation globale mais aussi de la médiane de consommation en antibiotiques des établissements de même type.

1. Les différents types de services

Les différents secteurs d'hospitalisation du CH de Saint-Dié des Vosges se répartissent comme tels :

➤ Services de médecine :

- Un service d'hépto-gastro-entérologie avec un médecin gastro-entérologue et un médecin généraliste disposant d'une compétence d'inféctiologie (DU obtenu en 2012) et référent en antibiotique de l'établissement depuis octobre 2013 par validation de la CME ;
- Deux services de médecine interne polyvalente :
 - ✓ l'un orienté pneumologie avec trois pneumologues et un médecin interniste disposant également d'une compétence

d'infectiologie, spécialisée dans les infections virales notamment le VIH (DU obtenu en 2002),

- ✓ l'autre orienté médecine interne avec deux médecins ayant des capacités de gastro-entérologie, et diabétologie, un médecin avec des capacités de diabéto-endocrinologie et un médecin généraliste avec un diplôme complémentaire en nutrition.
 - Un service de pédiatrie avec deux pédiatres ;
 - Un service de gériatrie et un service de soin de suite et réadaptation géré par quatre gériatres.
- Services de chirurgie :
- Un service de gynéco-obstétrique incluant une maternité de niveau 1 avec quatre gynécologues ;
 - Un service de chirurgie orthopédique avec quatre chirurgiens orthopédistes ;
 - Un service de chirurgie viscérale avec quatre chirurgiens viscéraux et un urologue attaché ;
 - Un service d'ORL avec deux oto-rhyno-laryngologues ;
 - Deux ophtalmologues à temps partiel ;
 - Cinq anesthésistes pour le bloc opératoire.
- Unité de soins continus polyvalents :
- Pour les patients de médecine : sous la responsabilité en journée d'un médecin urgentiste dédié à ce service. En soirée, jours fériés et week-ends, ces patients sont à la charge du médecin d'astreinte en médecine.
 - Pour les patients de chirurgie : sous la responsabilité en journée comme en soirée soit de l'anesthésiste en période postopératoire, soit du chirurgien référent.
- Service d'accueil des urgences : un médecin à temps plein et six médecins à temps partiel (entre 20 et 70%), assurant le fonctionnement

de l'UHCD (6 lits), des box de consultations (1 de pédiatrie, 1 de petite traumatologie et 4 de consultation polyvalente adulte), de la salle de déchoquage (capacité de 2 lits) et d'une ligne de SMUR. Du fait d'un nombre important de postes vacants en médecins urgentistes (équivalent de 6 temps plein), le fonctionnement est assuré en partie par le recrutement de médecins urgentistes remplaçant venant assurer une à plusieurs gardes par mois.

2. Organisation entre le SAU et les services

En journée (8h30-18h30), lorsqu'un patient se trouvant au SAU nécessite une hospitalisation, le médecin responsable de l'unité où sera hospitalisé le malade est prévenu de l'entrée dans son service et la décision d'une antibiothérapie ainsi que du degré d'urgence (antibiothérapie débuté au SAU ou en service) se font de manière collégiale entre le médecin urgentiste et le médecin du secteur.

En dehors de ces horaires (18h30-8h30, jours fériés et week-ends), l'hospitalisation ne requiert pas l'approbation du médecin d'étage et l'urgentiste décide seul de l'antibiothérapie, si celle-ci est nécessaire et la réévaluation se fait durant la visite du lendemain matin si l'entrée se réalise en soirée soit durant la contre-visite en début de soirée si l'entrée se fait en journée les jours fériés et les dimanches. Seul cas particulier, le service de cardiologie où quel que soit l'horaire, le cardiologue doit donner son aval pour une entrée dans son service ainsi que sur les conduites thérapeutiques à tenir.

Pour les cas d'infections graves (sepsis sévère et choc septique notamment), les patients sont orientés dans le service de soins continus de l'hôpital, où durant la journée, de 8h30 à 18h30, un médecin urgentiste est présent. En dehors de ces horaires, l'urgentiste doit avoir l'aval du médecin de secteur chez qui le patient ira après son passage en unité de soins continus et qui en aura la responsabilité durant la nuit. Ainsi, par exemple, une pneumopathie grave nécessitant une surveillance continue sera sous la responsabilité du pneumologue d'astreinte durant la nuit, une endocardite infectieuse celle du cardiologue etc..

Bien évidemment, dans tous les cas, que ce soit en journée ou en soirée, l'entrée se fera en accord avec le confrère urgentiste en journée et le spécialiste qui aura la charge en soirée, jours fériés et week-ends.

Ainsi, nous pouvons donc voir que les seuls cas où l'urgentiste décide seul de la nécessité ou non d'une antibiothérapie et du degré d'urgence sont pour les patients hospitalisés entre 18h30 et 8h dans les services de médecine conventionnel hors cardiologie.

B. Politique de l'établissement en termes d'antibiothérapie

Il existe actuellement une commission interne à l'établissement, dont l'un des rôles est de proposer une politique de bon usage des antibiotiques via des protocoles et des campagnes de sensibilisation.

Cette commission, le ComeDims (Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles), validée par la CME et se réunissant 3-4 fois par an est composée, entre autre, d'un pharmacien et d'un clinicien ayant des compétences d'infectiologie (DU).

Les projets de cette commission, en cours pour l'année 2014 concernant les antibiotiques portent principalement sur l'édition d'un poster récapitulatif des différentes classes d'antibiotiques ainsi que la rédaction de protocoles sur les bonnes pratiques de prescription des antibiotiques qui seront diffusés secondairement de façon active dans les différents services, ainsi que la réalisation d'un audit interne sur l'utilisation de la fiche de suivi et de réévaluation des antibiotiques dans les services.

Nous avons par ailleurs rencontré M. Demange(pharmacien), responsable de la pharmacie de l'établissement ainsi que certains membres du ComeDims. Ils nous ont détaillé les moyens actuels dont dispose l'établissement en termes d'aides, de suivi

et de contrôle de la prescription des antibiotiques que nous listerons dans les chapitres suivants.

1. Les moyens disponibles en infectiologie

A) Dans l'établissement

En 2014, les moyens en infectiologie disponibles dans l'établissement peuvent se diviser en plusieurs catégories :

- Les moyens humains : composés par la présence de deux médecins ayant une formation d'infectiologie via un DU, l'un exerçant dans le service d'hépto-gastro-entérologie et l'autre dans le service de médecine interne à orientation pneumologique. Ces deux praticiens sont joignables en journée pour un avis mais il n'existe pas d'astreinte infectiologie la nuit, les jours fériés et les week-ends.
- Les moyens non humains : il s'agit principalement de la disponibilité de l'Antibioguide (référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soins) grâce à la participation de l'établissement au réseau Antibiolor. Celui-ci est délivré, une fois par an par la pharmacie de l'hôpital, via une distribution nominative à tous les médecins de l'établissement et à tous les nouveaux internes. Des exemplaires sont par ailleurs également disponibles à la pharmacie de façon gratuite.
- Existence d'un bulletin d'information de la pharmacie, diffusée de façon passive par courrier interne à l'ensemble des cliniciens de l'établissement ainsi qu'aux internes, environ 4 numéros/an et relayant les dernières informations en termes de recommandations de bonne pratique (ex : dernier numéro de juillet 2014 portant sur les nouvelles recommandations sur l'antibiothérapie dans les infections urinaires).
- Actions de formation : cours spécifiques d'infectiologie mensuel (dernières recommandations, règles de bonne pratique..), donnés par le pharmacien et/ou l'un des cliniciens avec une capacité d'infectiologie aux internes de l'établissement mais aussi aux cliniciens qui souhaitent y participer.

- Les moyens à venir : deux protocoles validés par le service de maladies infectieuses du CHU de Nancy sur les neutropénies fébriles et les pneumopathies en réanimation, qui seront diffusés de façon passive sous forme de poster à afficher, dans les différents services. Ces protocoles doivent être validés par la CME d'octobre 2014 de l'établissement pour être diffusés. Deux autres protocoles, également sous forme poster à afficher sont en cours de validation par le ComeDims (infections orl et urinaires).

B) Au SAU

Il n'existe à l'heure actuelle aux urgences du CH de Saint-Dié des Vosges aucun protocole de prescription des antibiotiques que ce soit sous forme de protocoles intégrés au logiciel de prescription « ResUrgence » utilisé au SAU ou sous forme papier (posters, affiches ou feuilles de protocoles référencés).

Nous pouvons cependant citer la présence d'un Antibioguide disponible dans le bureau des médecins des urgences et libre d'accès.

Par ailleurs, il existe la possibilité d'appeler l'un des deux cliniciens de l'établissement ayant une formation d'infectiologie pour un avis en journée ou l'infectiologue d'astreinte du CHU en soirée, les jours fériés et les week-ends mais ces moyens téléphoniques sont mal connus et sous-utilisés à l'heure actuelle. (d'après le recensement personnel du Dr Pawlowski, un des deux cliniciens avec une formation en infectiologie de l'établissement, qui a reçu 10 demandes d'avis oraux, tous services confondus, entre janvier et juin 2014 soit un peu moins de 2 par mois)

2. Les moyens de contrôle des prescriptions d'antibiotiques

A) Dans l'établissement

Actuellement, la prescription se fait de manière informatisée (sur le logiciel « HopitalManager » qui est en cours de déploiement ou sur la DNM) dans les services de cardiologie, médecine A, hépato-gastro-entérologie et gériatrie.

Les services de chirurgie, de médecine B, de gynécologie-obstétrique, de pédiatrie et de soins continus polyvalents continuent à avoir une prescription manuscrite sur support papier.

Il existe plusieurs moyens de contrôle et de suivi des antibiothérapies:

- Dans les services avec une prescription manuscrite : passage du pharmacien dans les différents services (tous les 2-3 jours) pour vérifier l'indication de la prescription d'antibiotiques, la présence d'une réévaluation à 48-72h et l'adaptation en fonction de la fonction rénale et des éventuels résultats des prélèvements microbiologiques. Discussion secondaire avec le senior ou l'interne du service en cas de doute sur la pertinence de la prescription d'antibiotiques.
- Dans les services avec prescription informatisée : possibilité d'une interaction entre le pharmacien et le clinicien via le logiciel de prescription et permettant de donner un avis sur une prescription d'antibiotiques. De plus, le pharmacien a accès aux résultats biologiques et bactériologiques lui permettant de vérifier en parallèle si les antibiothérapies tiennent compte de la fonction rénale ou des résultats microbiologiques.
- Mise en place depuis 2013 d'une feuille de suivi et de réévaluation des antibiothérapies (annexe 2) à remplir par l'interne ou le senior du service et s'intégrant au dossier médical. Cependant, d'après M. Demange, le taux de remplissage de ces feuilles est extrêmement faible, beaucoup de praticiens ne connaissant bien souvent ni leur existence ni leur emplacement dans le service. D'ailleurs, sur l'ensemble des dossiers de l'étude, nous n'avons retrouvé aucune trace

de ces documents dans les dossiers d'hospitalisation que nous avons consultés. Un audit interne est prévu pour fin 2014 pour évaluer l'utilisation de ces feuilles de suivis.

- Délivrance des antibiotiques dit « sensibles » après prescription manuscrite sur ordonnance nominative mais non spécifique (ordonnance simple) comprenant : posologie, voie et rythme d'administration, durée de traitement et indication. Les molécules concernées sont les aminosides, les céphalosporines de troisième génération, les fluoroquinolones, les macrolides, la tazocilline, la rifampicine, la vancomycine et le linézolide.
- Restriction concernant la durée de prescription : quelque soit la molécule, les antibiotiques prescrits dans les services (sur support manuscrit ou informatisé) ne bénéficient d'une délivrance que pour une période de 48-72h et le renouvellement se fait en fonction de la réévaluation par le pharmacien et/ou le clinicien. Il n'y a cependant pas de restriction concernant la qualité du prescripteur (junior, sénior).

B) Au SAU

Il n'existe à l'heure actuelle aucun contrôle de la pharmacie sur les prescriptions d'antibiotiques au SAU.

Les prescriptions se font sur le logiciel « ResUrgence », sans restriction ni contrôle. La délivrance se fait directement et en temps réel par la pharmacie en cas de molécule non disponible aux urgences sans nécessité de justification.

Il n'existe pas d'ordonnance nominative d'antibiotiques notamment, comme au CHU de Nancy, par exemple.

Il n'y a pas de limitation des prescriptions d'antibiotiques par ailleurs, junior comme senior peuvent prescrire tous les antibiotiques.

Ce manque de moyen est justifié, entre autre, durant notre entretien avec M. Demange par la non accessibilité par les pharmaciens au logiciel « ResUrgence » et à la non compatibilité de ce logiciel avec les autres logiciels utilisés dans l'établissement. Ainsi, selon M. Demange, l'utilisation de ce logiciel spécifique au SAU rend le service « isolé » (selon ses termes) du reste de l'établissement. De plus,

historiquement dans l'établissement, la pharmacie n'a jamais porté de regard sur les prescriptions des urgences dont les antibiotiques.

Ainsi, la prescription et le suivi des antibiothérapies sont contrôlés de façon rigoureuse et interactive par les pharmaciens de l'établissement, en lien avec les cliniciens et les internes prescripteurs des différents services.

Cependant le SAU fait figure d'exception car les prescriptions d'antibiotiques échappent à tout contrôle ou surveillance et il n'existe aucune politique allant dans ce sens dans l'établissement à l'heure actuelle.

IV. 3^{ème} PARTIE : OBJECTIFS, MATERIEL ET METHODES DE L'ETUDE

A. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal consiste à évaluer la qualité de la prescription initiale d'antibiotiques au SAU chez les patients secondairement hospitalisés.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires consistent :

- à évaluer la qualité de la prescription d'antibiotiques chez ces même patients une fois en hospitalisation, après que celle-ci ait été initiée aux urgences, et ce, durant toute la durée du séjour.
- à partir des données de l'étude, proposer des pistes de réflexion pour améliorer la qualité de prescription des antibiotiques au CH de Saint-Dié des Vosges.

B. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, menée sur une période de quatre mois consécutifs, de septembre à décembre 2013 au CH de Saint-Dié des Vosges.

Tout patient ayant consulté au SAU, pour lequel une antibiothérapie a été débutée aux urgences avant son hospitalisation dans un service de l'établissement était inclus dans l'étude. Tous les autres patients, notamment ceux pour lesquels une antibiothérapie était décidée mais débutée secondairement en hospitalisation étaient recusés.

Un total de 38 dossiers a ainsi été sélectionné.

L'inclusion était réalisée grâce au logiciel « ResUrgence » qui contient toutes les données concernant les patients qui consultent au SAU du CH de Saint-Dié des Vosges :

- les données administratives ;
- le dossier médical ;
- le dossier paramédical ;
- les prescriptions médicales.

L'analyse secondaire des dossiers médicaux et des comptes rendus d'hospitalisation, à partir des archives de l'hôpital, permettait d'objectiver le devenir de la prescription initiale d'antibiotiques et de connaître les raisons de l'arrêt ou de la modification éventuelle du traitement instauré au SAU, l'existence d'une réévaluation durant le séjour hospitalier et la durée totale du traitement.

Chaque dossier, comprenant le dossier des urgences et le résumé d'hospitalisation était évalué ensuite par un expert indépendant en antibiothérapie (Dr Bevilacqua) travaillant dans le service de maladies infectieuses du CHU de Nancy. Chaque indication retenue par le médecin urgentiste ainsi que les prescriptions au SAU et dans les services ont été confrontées au référentiel local en antibiothérapie (Antibioguide).

Nous avons séparé notre étude en deux parties, tout d'abord nous étudierons les prescriptions initiales faites aux urgences pour les patients secondairement hospitalisés puis dans un deuxième temps, nous nous pencherons sur les prescriptions durant le séjour hospitalier de ces mêmes patients.

Les paramètres suivants ont été étudiés :

- la validité de l'indication du traitement antibiotique;
- le choix de la molécule ;
- l'indication d'une association d'antibiotiques ;
- la posologie ;
- la voie et le rythme d'administration ;
- l'existence d'une réévaluation clinique et biologique dans le service d'hospitalisation ;
- l'indication de la poursuite, de la modification ou de l'arrêt de l'antibiothérapie initiée aux urgences ;
- la prise en compte des résultats de l'antibiogramme si un prélèvement microbiologique a été effectué ;
- la durée totale de traitement.

Concernant les dossiers des urgences, les questions posées à l'expert portaient en premier lieu sur l'indication ou non d'une antibiothérapie et si oui, de la nécessité d'une prescription dès le SAU. Puis, nous avons demandé si le choix de la molécule ou d'une éventuelle association d'antibiotiques, la posologie ainsi que la voie d'administration étaient pertinents ou non pertinents.

Puis nous avons analysé le devenir de ces patients dans les différents services. Pour chaque patient, nous avons cherché l'existence ou non d'une réévaluation clinique et/ou biologique et la prise en compte des résultats des éventuels prélèvements microbiologiques puis nous avons demandé à l'expert si la poursuite, la modification ou l'arrêt de l'antibiothérapie initiée aux urgences en fonction de cette réévaluation ainsi que la durée totale d'antibiothérapie étaient jugés pertinents ou non pertinents.

V. RESULTATS

A. Limites de notre étude

Tout d'abord, les dossiers médicaux au SAU étaient insuffisamment remplis dans certains cas, ce qui a engendré un biais d'interprétation. Par exemple, l'indication de l'antibiothérapie était, dans un certain nombre de dossiers, déduit en fonction de la symptomatologie clinique et du type d'antibiothérapie choisi car elle n'était pas spécifiquement mentionnée.

La période de notre étude est aussi un biais à souligner. Elle se déroule, en effet, de septembre à décembre 2013 incluant la période de l'automne et le début de l'hiver ce qui a engendré une part plus importante de pathologies infectieuses respiratoires au détriment des pathologies infectieuses urinaires et cutanées.

De plus, le caractère monocentrique de l'étude induit que ces résultats ne sont représentatifs que d'un hôpital, celui de Saint-dié des Vosges et ne peuvent être étendu aux autres établissements de santé car on peut supposer que la population d'un CHU est différente d'un CH périphérique. La reproductibilité de nos résultats reste donc à démontrer.

Enfin, la limite la plus importante est la puissance de notre étude. Avec seulement 38 dossiers inclus, nous avons, sur certains critères, eu un manque de puissance statistique ne nous permettant pas de conclure à une différence significative pour certains items comme la qualité de l'antibiothérapie prescrite en fonction du type de prescripteur. De plus, ce manque de puissance statistique ne nous a pas permis l'élaboration d'analyses multivariées.

B. Caractéristiques épidémiologique générales

Durant la période du 1er septembre au 31 décembre 2013, le SAU du CH de Saint-Dié des Vosges a enregistré un total de 6816 passages.

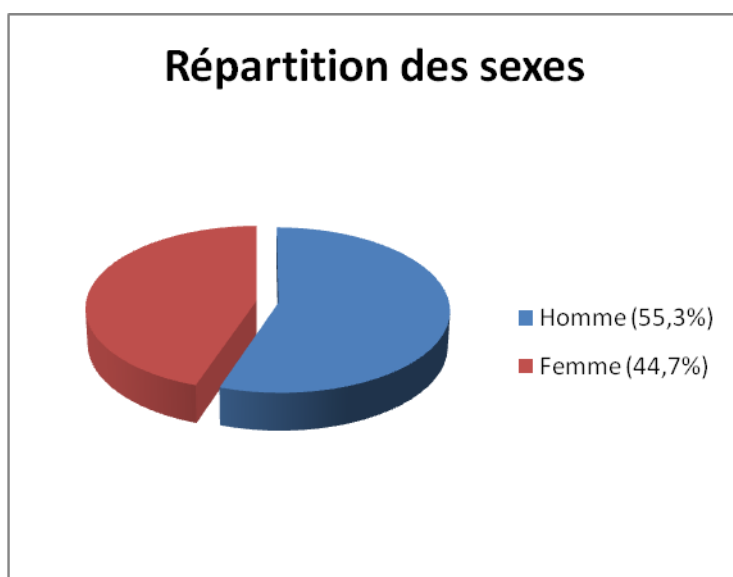
Parmi l'ensemble de ces patients ayant consulté aux urgences durant cette période, il y a eu 1488 hospitalisations, tous services confondus, soit 21,8% du total des consultations.

Seul 38 d'entre eux ont bénéficié d'une antibiothérapie prescrite et administrée dès les urgences avant une hospitalisation, soit 2,5% des patients hospitalisés et 0,6% des patients ayant consulté au SAU et représentaient les dossiers de l'étude.

1. Terrain

A) Sexe

Parmi ces 38 dossiers, vingt-et-un concernaient des hommes (55,3%) et dix-sept des femmes (44,7%).



B) Age

La moyenne d'âge était de 68,4 ans avec des extrêmes allant de 21 à 93 ans.

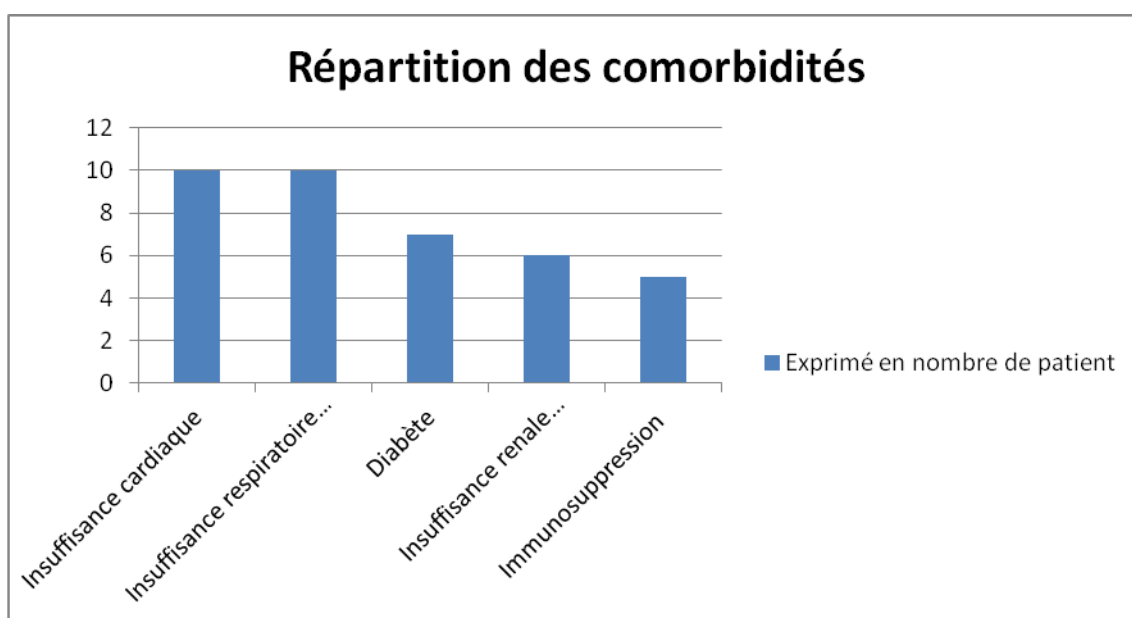
C) Allergie

Aucun des patients inclus dans l'étude ne présentait d'allergie aux antibiotiques.

D) Comorbidités

Dix-neuf patients (soit 50% du nombre total de dossiers inclus) présentaient au moins une comorbidité dont dix (26,3%) deux ou plus. Les comorbidités retenues étaient l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance respiratoire chronique, le diabète et un contexte d'immunosuppression.

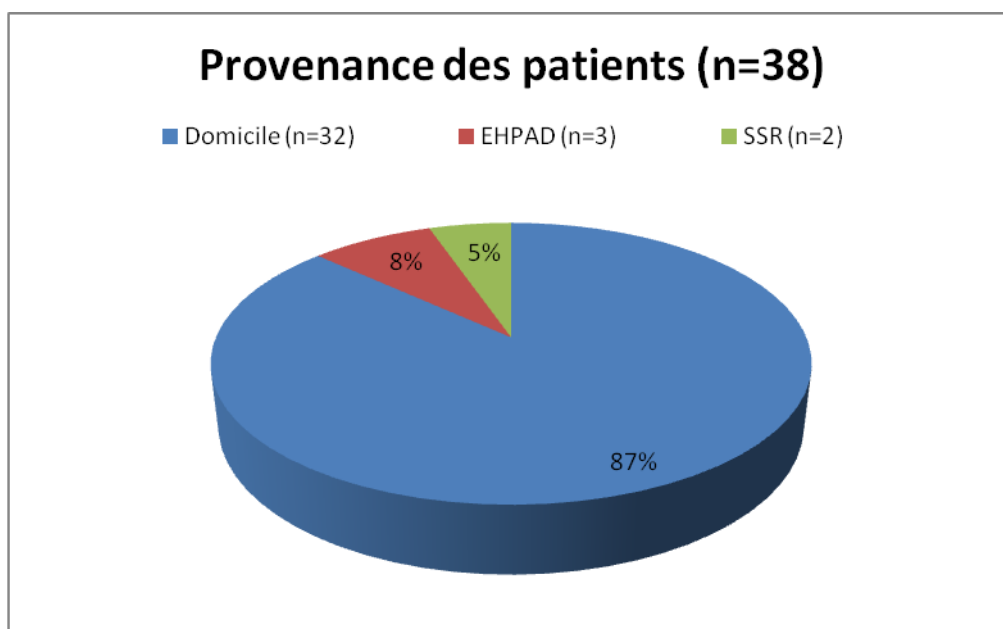
Parmi ces dix-neuf patients ayant une ou plusieurs comorbidités, la plus fréquemment retrouvée était l'insuffisance respiratoire chronique (dix des dix-neuf patients soit 52,6%), à égalité avec l'insuffisance cardiaque puis venait le diabète (sept patients, 36,8%), l'insuffisance rénale (six patients, 31,6%) et l'immunosuppression (cinq patients, 26,3%).



2. Provenance

Concernant la provenance des patients, trente trois d'entre eux venaient directement du domicile, hors maison de retraite (86,8%), trois d'une maison de retraite (7,9%) et deux d'un service de SSR (5,3%).

Le médecin traitant avait adressé au SAU sept des 38 patients (18,4%) tandis que neuf consultaient d'eux-mêmes (23,7%) et trois étaient amenés par le SMUR (7,9%). Enfin, nous constatons que la moitié, soit dix-neuf patients (50%), étaient amenés par une ambulance ou les sapeurs pompiers suite à un appel au centre 15.



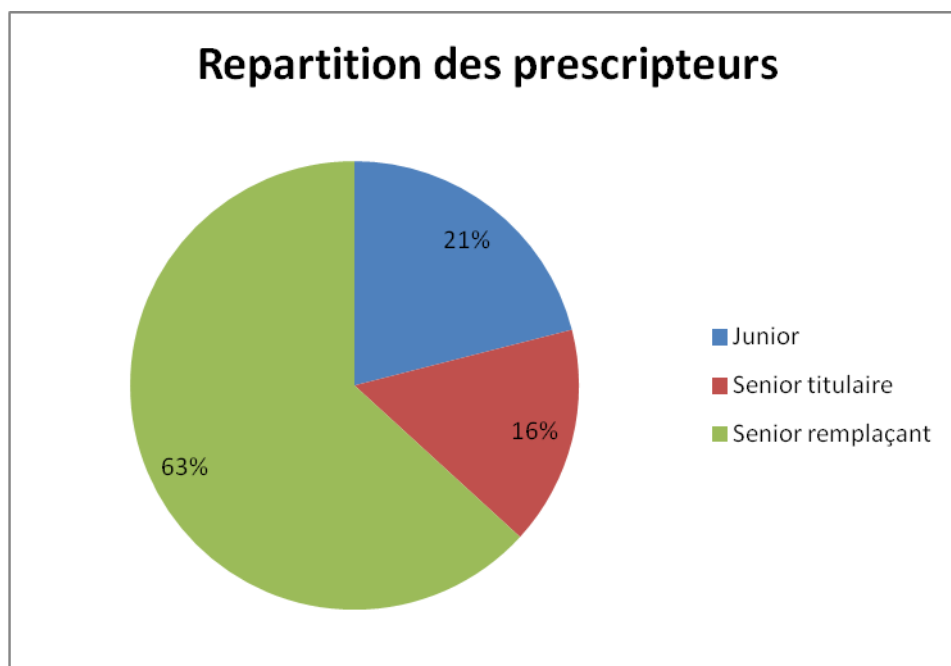
C. L'antibiothérapie au SAU

1. Généralités

A) Prescripteur

Parmi les prescripteurs identifiés, nous pouvons les classer en trois groupes : les juniors (représentés par les internes du SAU), les seniors titulaires (représentés par les praticiens hospitaliers du SAU) et les seniors remplaçants (médecins extérieurs à l'établissement, venant d'Alsace ou de Lorraine et qui effectuaient des gardes aux urgences lorsque les seniors titulaires ne pouvaient le faire).

Nous constatons que la majorité des antibiotiques prescrits et administrés dès le SAU chez les patients secondairement hospitalisés étaient le fait des seniors remplaçants, ceux-ci ayant été les prescripteurs dans vingt-quatre dossiers (63,2%). Les juniors ont été, quant à eux, prescripteurs dans huit dossiers (21%) alors que les seniors titulaires ne l'ont été que dans six dossiers (15,8%).



Nous constatons également que dans plus des deux tiers des cas (68,4%), l'antibiothérapie a été décidée après concertation avec le senior du service destiné à accueillir le patient (soit directement après le passage du chirurgien au SAU dans trois cas, soit par avis téléphonique dans le reste des cas).

Cependant, dans aucun dossier, un avis auprès de l'infectiologue référent de l'établissement ou de l'infectiologue d'astreinte du CHU n'a été retrouvé.

Quant aux douze autres dossiers, ils n'avaient bénéficié d'aucun avis et la décision d'initiation de l'antibiothérapie au SAU était le seul fait du médecin urgentiste.

Ces chiffres peuvent être expliqués par l'organisation entre le SAU et les services d'hospitalisation, décrit plus haut.

Nous avons ainsi vu que quel que soit l'horaire, une hospitalisation en unité de soins continus, en cardiologie et en chirurgie nécessitait un avis du senior d'astreinte. De même, en journée, il est coutumier, bien que non obligatoire, de prévenir le senior de médecine interne ou d'hépto-gastro-entérologie et en soirée, l'hospitalisation est directe sans nécessité de prévenir le senior d'astreinte dans ces services. Ainsi, les douze cas n'ayant pas bénéficié d'un avis extérieur concernaient des patients hospitalisés en médecine interne ou en hépto-gastro-entérologie entre 19h et 5h.

B) Gravité de l'infection

Pour chaque dossier, nous avons recherché les critères de sepsis selon les définitions vues plus haut.

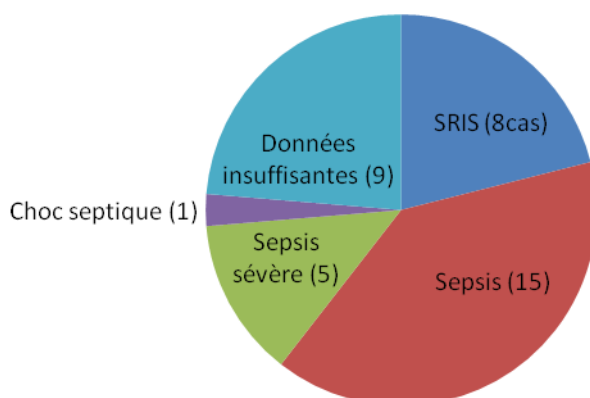
Il est apparu que :

- dans huit cas (21% des 38 dossiers), il s'agissait d'un SRIS, les patients ayant tous bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste, ciblée dans tous les cas sur les germes pulmonaires sauf un cas où la cible fut les germes digestifs ;
- dans quinze cas (39,4%), il s'agissait d'un sepsis avec une antibiothérapie documentée et un foyer infectieux identifié

principalement intra-abdominal (7 cas) puis urinaire et pulmonaire (3 cas chacun) et enfin cutanée dans 2 cas ;

- dans cinq cas (13,2%), le patient était en état de sepsis sévère avec dans trois cas une origine pulmonaire, dans un cas une origine urinaire et dans le dernier cas une origine intra-abdominale ;
- dans un cas (2,7%), nous avons à faire à un choc septique avec une antibiothérapie probabiliste mais en monothérapie contrairement aux recommandations dans ces cas, d'ailleurs jugé par l'expert comme pertinent en terme d'indication d'antibiothérapie dès les urgences mais non pertinent en terme de choix de la molécule et de posologie (Augmentin® 1gx3/jour) ;
- enfin, dans neuf cas (23,7%), les données étaient insuffisantes pour une classification, portant principalement sur des données incomplètes au niveau de la prise des paramètres vitaux au SAU.

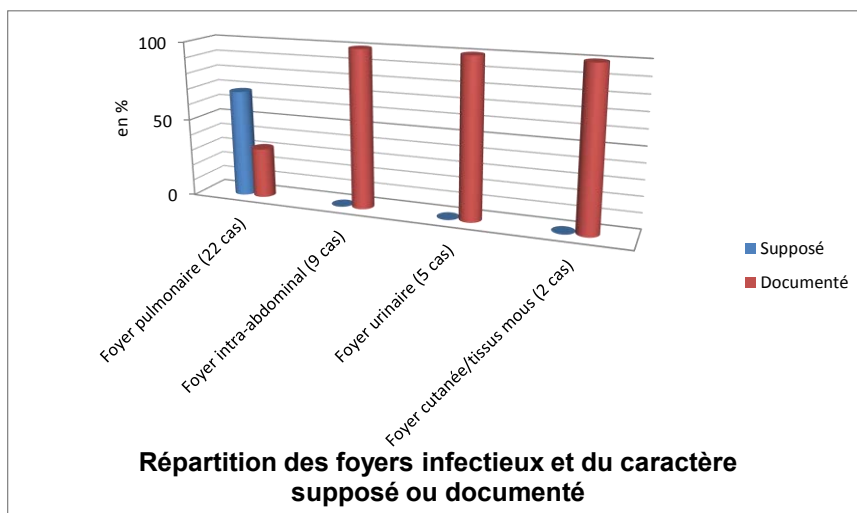
Répartition de la gravité des états infectieux (en nombre de cas, total=38)



C) Foyer infectieux présumé

Parmi les foyers infectieux suspectés ou identifiés, nous constatons que :

- la grande majorité, soit vingt-deux cas (57,9%) correspondaient à un foyer pulmonaire mais dans plus d'un cas sur deux (quinze des vingt-deux cas), il s'agissait d'un foyer pulmonaire supposé (sur les éléments cliniques et du terrain avec une radiographie pulmonaire non contributive) avec une antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie était documentée sur un foyer pulmonaire identifié radiographiquement que dans sept cas ;
- les foyers intra-abdominaux représentaient neuf cas (23,7%) et étaient tous documentés par une imagerie scannographique sauf dans un cas ;
- les foyers urinaires étaient au nombre de cinq (13,2%), tous documentés soit par un ECBU fait en externe (un cas) soit par un uroscanner après une BU positive (quatre cas) ;
- enfin, les foyers cutanés et des tissus mous représentaient deux cas (5,2%) et ont tous bénéficié d'une antibiothérapie documentée sur un foyer infectieux identifié cliniquement.



D) Indication chirurgicale en urgence :

Seul un patient avait retenu auprès du chirurgien d'astreinte une indication chirurgicale d'urgence le soir même, sur une diverticulite perforée.

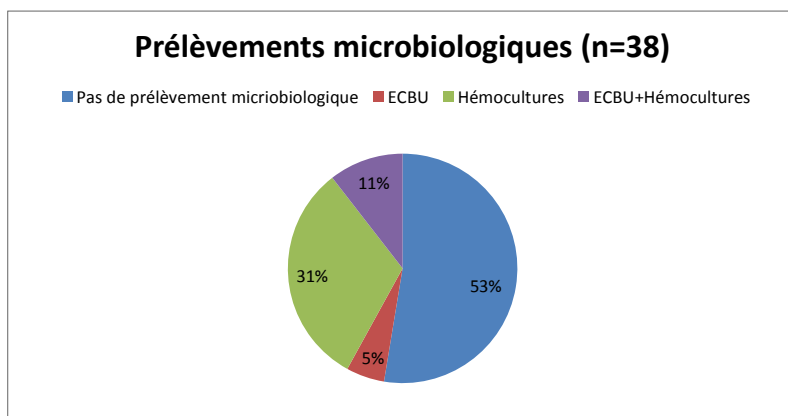
Deux autres cas étaient des prises en charge chirurgicales qui ont pu être différées et n'ont été opérés que dans les 24-48 heures après l'initiation de l'antibiothérapie aux urgences.

Les trente cinq autres dossiers (92%) n'avaient pas d'indication chirurgicale en urgence immédiate ou différée.

E) Prélèvement microbiologiques

Dix-huit dossiers (47%) avaient bénéficié d'un prélèvement microbiologique aux urgences avant le début de l'antibiothérapie. Parmi ces dix-huit dossiers, deux avaient eu un ECBU, douze des hémocultures et quatre un ECBU et des hémocultures.

Comme nous l'avons vu précédemment, cinq antibiothérapies étaient ciblées sur des foyers infectieux urinaires. Parmi eux, quatre avaient bénéficié d'un ECBU dont deux un ECBU et des hémocultures, et en ce qui concerne le dernier dossier, le patient était venu avec un ECBU fait en externe la veille et le prélèvement n'avait pas été réalisé à nouveau en raison d'un germe et d'un antibiogramme déjà disponible.

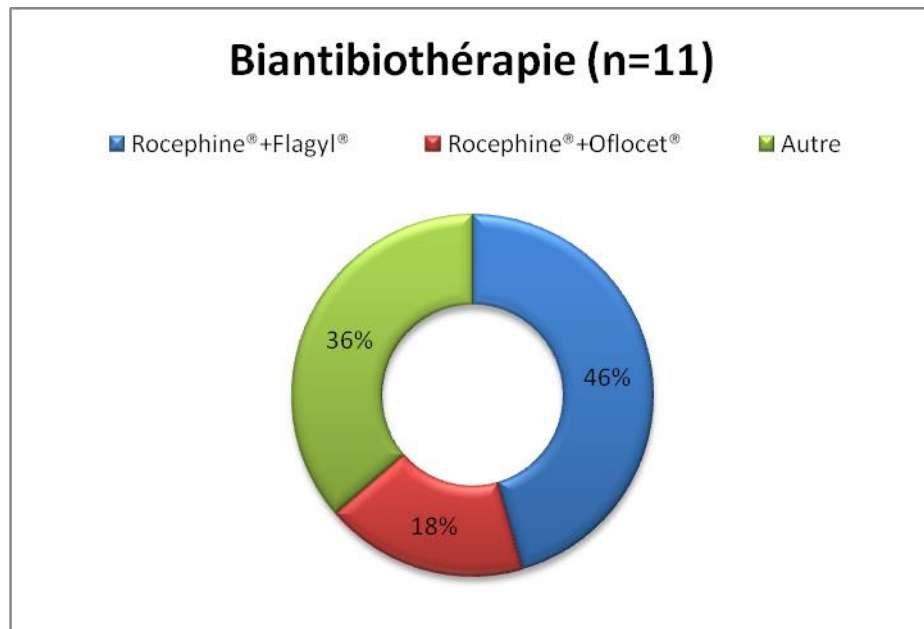


Un total de huit germes avaient été isolé par la suite pour huit patients différents : un *Staphylococcus Epidermidis* sur une hémoculture, cinq *Escherichia Coli* tous multi-sensibles (deux sur des prélèvements per-opératoire de liquide péritonéal, un dans une hémoculture et deux dans des ECBU), un streptocoque du groupe G sur une hémoculture et un *Citrobacter Koseri* sur une hémoculture.

F) Antibiotiques prescrit

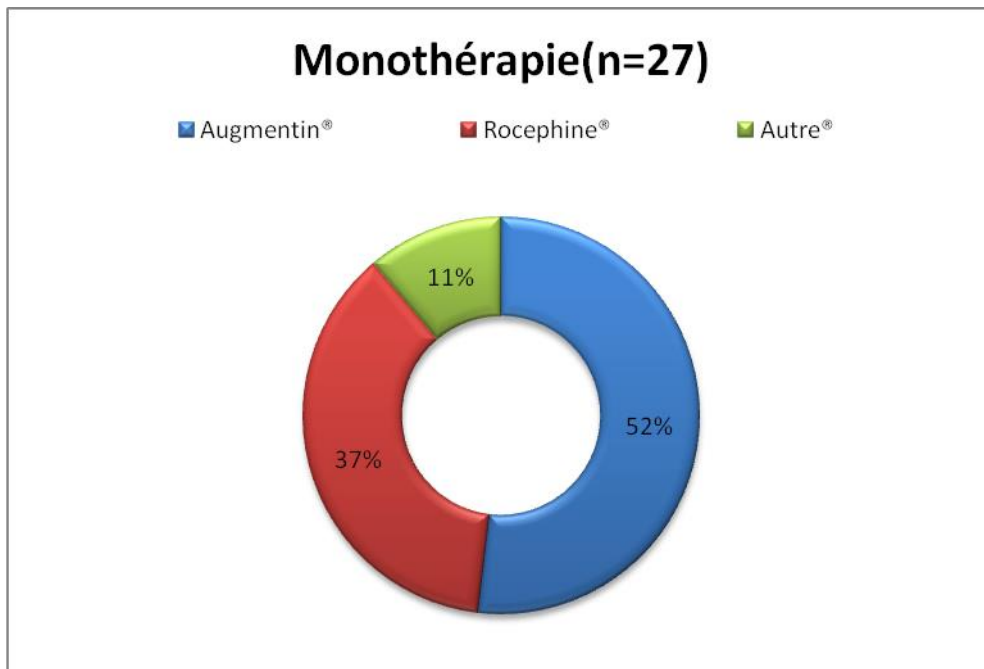
Nous constatons onze bithérapies (29%) et vingt-sept monothérapies (71%)

Parmi les bithérapies, cinq étaient représentées par l'association Rocéphine®+Flagyl®, deux par Rocéphine®+Oflocet®, une pour Augmentin®+Oflocet®, une pour Fortum®+Amiklin®, une pour Rocephine®+Amiklin® et une pour Rocephine®+Rovamycine®.



La biantibiothérapie Rocephine®+Flagyl® était prescrite dans 100% des cas pour des foyers infectieux intra-abdominaux et à l'inverse, 55,5% des foyers infectieux intra-abdominaux (5 dossiers sur 9) avaient bénéficié d'une biantibiothérapie.

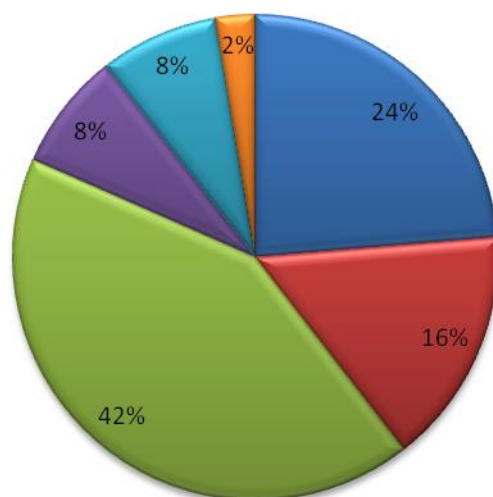
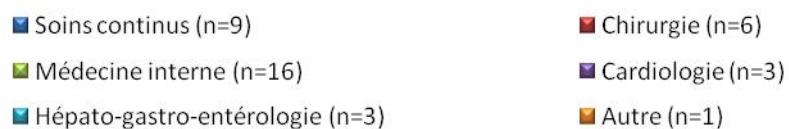
Pour ce qui est des monothérapies, nous retrouvons 52% (14 des 27 monothérapies) d'Augmentin®, 37% (10 des 27 dossiers) de Rocephine® et 11% (3 dossiers) d'autres antibiotiques (une prescription d'amoxicilline, une d'Oflocet® et une de Tavanic®)



G) Services d'hospitalisation

En ce qui concerne les services d'hospitalisation, nous constatons que la majorité des patients étaient hospitalisés dans l'un des deux services de médecine interne polyvalente (médecine A ou B ; 42%) puis venaient les soins continus (24%) et les services de chirurgie (16%). Le service d'hépatogastro-entérologie où se trouve le référent en antibiotique de l'établissement n'avait quant à lui accueilli que trois (8%) des 38 patients de l'étude, tout comme la cardiologie. Enfin, une patiente avait été hospitalisée dans le service de gynécologie-obstétrique (2%)

Service d'hospitalisation (n=38)



2. Réponses de l'expert

Nous avons fait appel à une infectiologue du CHU de Brabois, le Dr Bevilacqua, qui a étudié les dossiers pour répondre à nos questions.

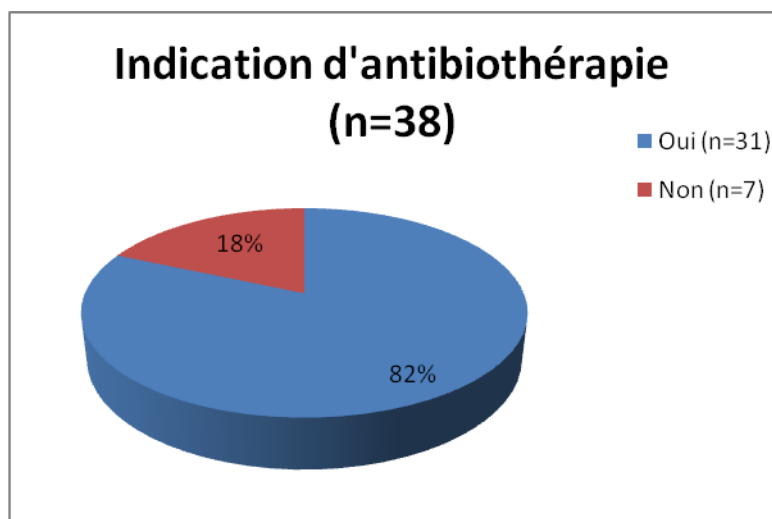
A) Sur l'indication d'une antibiothérapie

L'indication d'une antibiothérapie était **pertinente** pour trente et un dossiers (82%), et, parmi ces dossiers, tous justifiaient d'une antibiothérapie dès les urgences.

Parmi les dossiers restants, soit sept dossiers sur 38 (18%), l'expert n'a retenu pour aucun d'entre eux une indication d'antibiothérapie que ce soit aux urgences ou en règle générale.

Parmi les dossiers n'ayant pas retenu, auprès de l'expert, une indication d'antibiothérapie :

- les prescriptions étaient réalisées par : un médecin remplaçant dans 57,1% (quatre dossiers sur les 7), un junior dans 28,6% (deux dossiers) et un senior titulaire dans 14,3% (un dossier) ;
- un avis auprès du senior du service d'hospitalisation était retrouvé dans 57,1% (quatre dossiers sur 7) ;
- il s'agissait d'une antibiothérapie probabiliste dans 71,4% (cinq dossiers sur 7) ;
- parmi les antibiothérapies documentées (deux dossiers ; 28,6%) :
 - une visait des germes urinaires avec une BU positive et un uroscanner montrant une dilatation des cavités pyélocalicielles sans calcul enclavé mais aussi sans signes inflammatoires biologiques ni insuffisance rénale ni hyperthermie et l'expert a jugé l'antibiothérapie trop précoce et non indiquée pour ce patient aux urgences,
 - et la deuxième visait des germes intra-abdominaux sur un calcul enclavé dans le bas cholédoque au scanner mais sans ictère, fièvre ou signe inflammatoire biologique et dans ce cas aussi, l'expert a jugé non adéquat le diagnostic d'angiocholite et l'antibiothérapie qui en a découlé.



B) Sur le choix de la molécule, de la posologie, de la voie d'administration et d'une éventuelle association

Nous avons ensuite demandé à l'expert d'analyser l'antibiothérapie prescrite au SAU, et ce, quel que soit l'indication ou non retenue précédemment.

Les résultats, résumés dans le figure n°14, montrent que :

- le choix de la molécule était pertinent dans 52,6% et non pertinent dans 47,4%,
- le choix de la posologie était pertinent dans 65,8% et non pertinent dans 34,2%,
- le choix de la voie d'administration était pertinent dans 78,9% et non pertinent dans 21,1%,
- il existait une association d'antibiotiques (exclusivement des bithérapies) dans 28,9% (onze dossiers) et que celle-ci était jugée pertinente dans 36,4% (quatre sur 11 dossiers).
- enfin, **l'indication, le choix de la molécule, de la posologie, de la voie d'administration et une éventuelle association** étaient **tous conformes** dans onze dossiers soit **29%**.

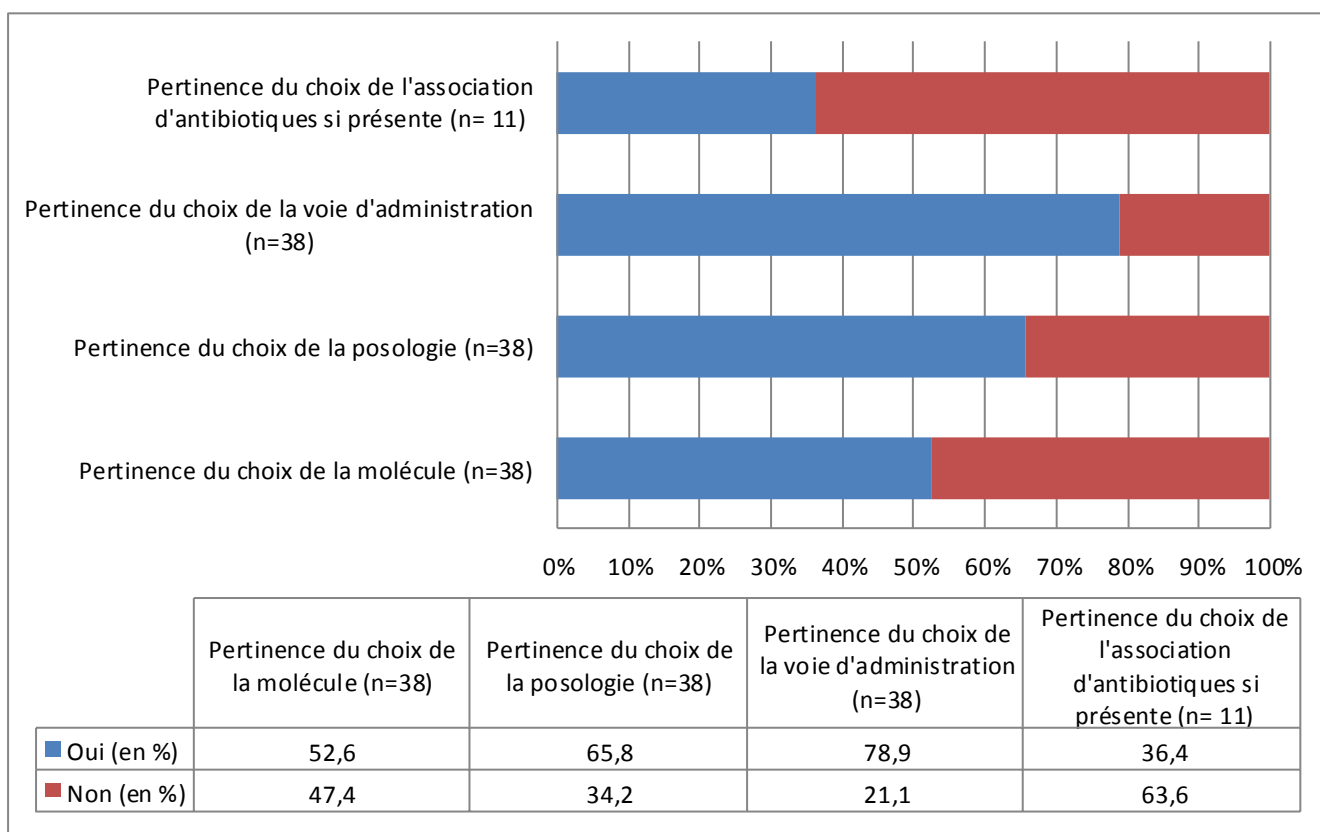


Figure n°14 : Figure récapitulative sur les réponses de l'expert concernant la pertinence du choix de la molécule, de la posologie, de la voie et d'une éventuelle association d'antibiotiques au SAU

3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sous SAS 9.3 avec l'aide de Mme Laetitia Minary, épidémiologiste du Service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique du CHU de Nancy.

Nous avons essayé de démontrer si la nature du prescripteur, l'utilisation d'un avis ou la présence de l'indication d'antibiothérapie (posée par le médecin urgentiste) dans le référentiel local (Antibiolor) influençait ou non sur la qualité de la prescription.

A) Analyses selon le prescripteur

Le calcul de la signification statistique p a été réalisé grâce à un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Nous constatons ainsi que :

- les juniors (8 dossiers ; 21,1% des 38 dossiers) avaient tendance à prescrire une antibiothérapie plutôt documentée (87,5% de leurs prescriptions), sur des tableaux principalement de sepsis (75%), jamais de sepsis sévère ou de choc septique et autant sur des foyers intra-abdominaux que urinaires, pulmonaires ou cutanées/tissus mous (25% pour chaque type de foyer infectieux). De plus, ils demandaient un avis auprès du senior du service d'hospitalisation dans 75% des cas et prescrivaient dans 87,5% des cas sur des indications présentes dans le référentiel local.
- Les seniors remplaçants (24 dossiers en tout, 63,2% des 38 dossiers), quant à eux, prescrivaient des antibiothérapies probabilistes dans 45,8% et documentées dans 54,2%. Ils prenaient en charge des tableaux souvent plus graves (4,2% de choc septique, 16,7% de sepsis sévère) mais dans les dossiers de ces médecins, on remarque qu'il manque de nombreuses données utiles pour juger de la sévérité de l'infection (25% de leurs dossiers). Les foyers infectieux étaient principalement pulmonaires (62,5%) et intra-abdominaux (29%). Enfin, ils

demandaient autant d'avis auprès du senior d'hospitalisation que les juniors (75%) et leurs indications d'antibiothérapie étaient présentes dans le référentiel dans 79,2% des cas.

- Les seniors titulaires (6 dossiers, 15,7% des 38 dossiers), enfin, prescrivait plus d'antibiothérapies probabilistes (66,7%) que documentée (33,3%). L'état septique de leurs patients était aussi moins grave que ceux des seniors remplaçants voire même que des patients pris en charge par des juniors (50% de SRIS, 33,3% de données insuffisantes et aucun choc septique). Ils demandaient moins d'avis auprès des seniors d'hospitalisation (33,3% d'avis) et la moitié de leurs indications ne figuraient pas dans le référentiel (50%). Enfin, leurs indications étaient majoritairement ciblées sur des foyers pulmonaires (83,3%).

	Junior N=8 (21,1%)		Senior titulaire N=6 (15,7%)		Sénior remplaçant N=24 (63,2%)		p
	N	%	N	%	N	%	
Foyer infectieux cible présumé							0,047
BronchoPulmonaire	2	25	5	83,3	15	62,5	
Urinaire	2	25	1	16,7	2	8,3	
Cutanée/tissus mous	2	25	0	0	0	0	
Intra-abdo	2	25	0	0	7	29,2	
Type d'antibiothérapie							0,141
Probabiliste	1	12,5	4	66,7	11	45,8	
Documentée	7	87,5	2	33,3	13	54,2	
Sévérité de l'infection							0,172
SRIS	1	12,5	3	50	4	16,7	
Sepsis	6	75	0	0	9	37,5	
Sepsis sévère	0	0	1	16,7	4	16,7	
Choc septique	0	0	0	0	1	4,2	
Données insuffisantes	1	12,5	2	33,3	6	25	
Avis auprès d'un autre sénior							0,188
Senior du service d'hospitalisation	6	75	2	33,3	18	75	
Aucun	2	25	4	66,7	6	25	
Indication d'antibiothérapie présente dans le référentiel local							0,303
Non	1	12,5	3	50	5	20,8	
Oui	7	87,5	3	50	19	79,2	

Tableau n°8 : Comparaison des données en fonction du type de prescripteur

Comme le résume le tableau n°8, les seniors titulaires et remplaçants prescrivaient principalement des antibiotiques visant des foyers infectieux pulmonaires comparativement aux juniors ($p=0,05$).

Cependant, la différence entre les juniors, les seniors titulaires et les seniors remplaçants n'est pas significative concernant le type d'antibiothérapie (probabiliste ou documentée), la sévérité de l'infection et la présence ou non d'un avis externe (p entre 0,14 et 0,19). Il en est de même concernant la présence ou non de l'indication de l'antibiothérapie dans le référentiel local où le p est cette fois à 0,3.

Si nous nous intéressons maintenant à la pertinence puis à la qualité de la prescription d'antibiotiques, nous constatons que :

- Les juniors prescrivaient une antibiothérapie jugée indiquée selon l'expert dans 75% des cas avec des erreurs portant majoritairement sur la posologie (50% d'erreur) et le choix de la molécule (37,5% d'erreur). De plus, une association d'antibiotiques était présente dans 37,5% des dossiers gérés par un junior et dans 2/3 de ces dossiers, le choix de l'association était jugé pertinent.
- Les seniors remplaçants, tout comme les seniors titulaires, présentaient quant à eux, un taux de 83,3% d'indication d'antibiothérapie jugée pertinente avec 50% d'erreur sur le choix de la molécule et des chiffres quasi similaires pour le choix de la posologie (33,3% d'erreur pour les seniors titulaires et 29,2% pour les seniors remplaçants). Les différences entre seniors remplaçants et titulaires apparaissaient pour le choix d'une association, présent dans 16,7% des dossiers sous la responsabilité d'un senior titulaire avec 100% d'erreur de choix d'association, contre 29,2% pour les seniors remplaçants avec 71,4% d'erreur de choix d'association.

En se basant sur le tableau récapitulatif n°9, nous constatons qu'il n'y a pas de différence significative sur l'indication ou la qualité de prescription des antibiotiques aux urgences entre les juniors, les seniors titulaires et les seniors remplaçants (p entre 0,52 et 0,8 pour l'ensemble des critères comparés).

	Junior N=8 (21,1%)		Senior titulaire N=6 (15,7%)		Sénior remplaçant N=24 (63,2%)		p**
	N	%	N	%	N	%	
Indication d'antibiothérapie							0,838
Non	2	25	1	16,7	4	16,7	
Oui	6	75	5	83,3	20	83,3	
Indication antibiothérapie aux urgences							0,838
Non	2	25	1	16,7	4	16,7	
Oui	6	75	5	83,3	20	83,3	
Pertinence du choix de la molécule							0,896
Non	3	37,5	3	50	12	50	
Oui	5	62,5	3	50	12	50	
Pertinence du choix de la posologie							0,556
Non	4	50	2	33,3	7	29,2	
Oui	4	50	4	66,7	17	70,8	
Pertinence du choix de la voie d'administration							0,526
Non	2	25	0	0	6	25	
Oui	6	75	6	100	18	75	
Association d'antibiotiques							0,777
Non	5	62,5	5	83,3	17	70,8	
Oui	3	37,5	1	16,7	7	29,2	
Si association, pertinence du choix de l'association							0,682
Non	1	33,3	1	100	5	71,4	
Oui	2	66,7	0	0	2	28,6	

Tableau 9 : Pertinence de l'indication et du type d'antibiothérapie selon le type de prescripteur

B) Analyses selon la présence ou non d'un avis externe

Le calcul de p a été réalisé ici grâce à un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test de Wilcoxon cette fois pour les variables quantitatives.

En analysant le tableau n°10, nous remarquons que, lorsqu'un avis était demandé auprès du senior du service d'hospitalisation du patient,

- cela concernait des infections de sévérité plus importante que lorsqu'aucun avis n'était demandé ($p=0,06$). Ainsi il existait une proportion plus importante de SRIS lorsqu'il n'y avait pas d'avis (50% des dossiers sans avis contre 7,7% des dossiers avec avis) par rapport aux sepsis et sepsis sévères qui étaient plus nombreux lorsqu'un avis était demandé (46,2% de sepsis et 15,4% de sepsis sévère parmi les dossiers avec avis contre 25% de sepsis et 8,3% de sepsis sévère pour les dossiers sans avis) ;
- un plus grand nombre de prélèvements microbiologiques étaient réalisés pour les dossiers ayant bénéficié d'un avis ($p=0,03$) avec 65,4% de prélèvements contre 25% pour les dossiers n'ayant pas bénéficié d'un avis ;
- l'antibiothérapie était plutôt probabiliste (88,9%) pour les dossiers avec avis alors qu'elle est plutôt documentée (72,4%) pour les dossiers sans avis ($p=0,002$) ;
- et enfin, la bi antibiothérapie, lorsqu'elle était prescrite, était exclusivement l'association Rocephine®+Oflocet® (100%) pour les dossiers sans avis et majoritairement Rocephine®+Flagyl® (55,6%) pour les dossiers avec avis.

Concernant l'indication et la qualité de prescription, il n'y avait pas de différence significative (p entre 0,32 et 1) selon la présence ou non d'un avis.

L'indication d'une antibiothérapie représentait 66,7% des dossiers avec avis contre 86,2% des dossiers sans avis ($p=0,32$).

De même, le choix de la molécule, de la posologie ou d'une association d'antibiotiques était semblable avec ou sans avis avec un p oscillant entre 0,7 et 1.

	Senior du service d'hospitalisation		Aucun		
	N=26 (68,4%)		N=12 (31,6%)		
	N	%	N	%	p
Sévérité de l'infection					0,0627
SRIS	2	7,7	6	50	
Sepsis	12	46,2	3	25	
Sepsis sévère	4	15,4	1	8,3	
Choc septique	1	3,8	0	0	
Données insuffisantes	7	26,9	2	16,7	
Prélèvement microbiologique					0,0354
Oui	17	65,4	3	25	
Non	9	34,6	9	75	
Type d'antibiotérapie					0,0018
Probabiliste	8	88,9	8	27,6	
Documentée	1	11,1	21	72,4	
Si association d'antibiotiques : molécules choisies (n=9)					0,0182
Rocephine®+Flagyl®	5	55,6	0	0	
Rocephine® + Oflocet®	0	0	2	100	
Augmentin®+Oflocet®	1	11,1	0	0	
Autres	3	33,3	0	0	
Indication d'antibiothérapie					0,3225
Non	3	33,3	4	13,8	
Oui	6	66,7	25	86,2	
Pertinence du choix de la molécule					0,709
Non	5	55,6	13	44,8	
Oui	4	44,4	16	55,2	
Pertinence du choix de la posologie					0,6893
Non	4	44,4	9	31	
Oui	5	55,6	20	69	
Association d'antibiotiques					1
Non	6	66,7	21	72,4	
Oui	3	33,3	8	27,6	
Pertinence du choix de l'association					0,2364
Non	3	100	4	50	
Oui	0	0	4	50	

Tableau n°10 : Tableau comparatif des données en fonction de la présence ou non d'un avis externe aux urgences

C) Analyses selon la présence ou non de l'indication dans le référentiel local

Le calcul de p a été réalisé, comme précédemment, grâce à un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Nous remarquons que lorsque l'indication était présente dans le référentiel local, l'antibiothérapie prescrite était majoritairement documentée (72,4%) alors qu'elle était plutôt probabiliste lorsqu'elle n'y figurait pas (88,9%) ($p=0,002$).

Concernant la pertinence de l'indication et des modalités de l'antibiothérapie aux urgences, comme l'atteste le tableau n°12, nous ne retrouvons pas de différences significatives que ce soit pour l'indication en elle-même (66,7% d'indication pertinente alors qu'elle n'était pas présente dans le référentiel et 86,2% lorsqu'elle l'était) ou les modalités de l'antibiothérapie.

	Non		Oui		
	N=9 (23,7%)		N=29 (76,3%)		
	N	%	N	%	p
Type d'antibiothérapie					0,002
Probabiliste	8	88,9	8	27,6	
Documentée	1	11,1	21	72,4	
Indication d'une antibiothérapie					0,323
Non	3	33,3	4	13,8	
Oui	6	66,7	25	86,2	
Pertinence du choix de la molécule					0,709
Non	5	55,6	13	44,8	
Oui	4	44,4	16	55,2	
Pertinence du choix de la posologie					0,689
Non	4	44,4	9	31	
Oui	5	55,6	20	69	
Pertinence du choix de la voie administration					1
Non	2	22,2	6	20,7	
Oui	7	77,8	23	79,3	
Association d'antibiotiques					1
Non	6	66,7	21	72,4	
Oui	3	33,3	8	27,6	
Si association d'antibiotiques: pertinence du choix					0,236
Non	3	100	4	50	
Oui	0	0	4	50	

Tableau n°11 : Tableau comparatif des données en fonction de la présence ou non de l'indication dans le référentiel local

D) Conclusion

L'étude des analyses statistiques nous permettent de conclure à:

- des différences significatives :
 - les juniors prenaient en charge tous les types de foyers infectieux alors que les séniors titulaires et remplaçants prenaient plus en charge les foyers infectieux broncho-pulmonaires ($p=0,05$) ;
 - un avis auprès du senior d'hospitalisation était retrouvé pour les cas les plus sévères ($p=0,06$) et entraînait un nombre plus fréquent de prélèvements microbiologiques ($p=0,03$) ;
 - une antibiothérapie probabiliste entraînait plus fréquemment un avis auprès du senior d'hospitalisation et inversement, une antibiothérapie sur un foyer infectieux documenté en entraînait moins ($p=0,002$). De plus, les avis étaient exclusivement demandés auprès des seniors des services d'hospitalisation et aucune trace dans le dossier ne permettait de retracer un avis auprès du médecin référent en antibiotique de l'établissement, d'Antibiotel ou du médecin infectiologue d'astreinte du CHU de Nancy ;
 - la présence de l'indication dans le référentiel local concernait plus les antibiothérapies documentées que probabilistes ($p=0,002$).
- des différences non significatives mais avec un p limite et dont la différence significative pourrait être prouvée avec un échantillon plus grand :
 - les juniors prescrivaient plus d'antibiothérapie documentée contrairement aux seniors titulaires qui prescrivaient plus d'antibiothérapie probabiliste ($p=0,14$) ;
 - les seniors titulaires prenaient en charge les cas les moins sévères juste derrière les juniors et les seniors remplaçants qui prenaient en charge les cas infectieux les plus sévères ($p=0,17$) ;
 - les juniors et les seniors remplaçants demandaient plus souvent un avis auprès du senior d'hospitalisation que le sénior titulaire ($p=0,19$).

- des différences non significatives :
 - aucune différence significative sur la pertinence de l'indication d'une antibiothérapie et le choix de la molécule, de la posologie, de la voie et d'une éventuelle association d'antibiotiques n'a pu être mise en évidence en fonction du type de prescripteurs, de l'avis demandé ou non auprès du senior d'hospitalisation et de la présence ou non de l'indication dans le référentiel local.

D. L'antibiothérapie dans les services

1. Réponse de l'expert

A) Sur la réévaluation

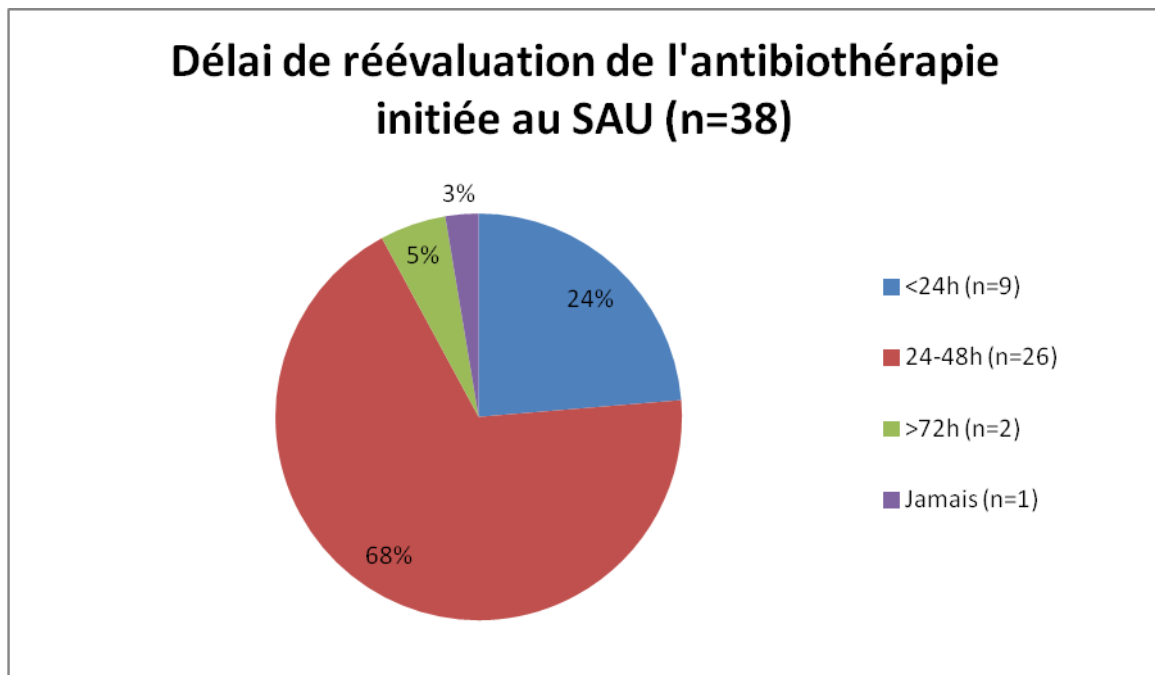
Globalement, nous constatons qu'une réévaluation de l'antibiothérapie, initialement débutée aux urgences, dans les services d'hospitalisation était présente dans 97,4% des cas. Seul un dossier n'avait jamais bénéficié de cette réévaluation car le patient a fugué du service avant le deuxième jour d'hospitalisation.

La majorité (**68,4%**) de cette réévaluation s'était faite entre **48 et 72heures** après le début de l'hospitalisation.

Une réévaluation précoce, à moins de 24heures concernait 23,7% des dossiers (neuf des 38 dossiers) et était justifiée :

- dans deux cas par une dégradation clinique et un transfert en service de réanimation du CHU de Nancy le lendemain,
- dans deux autres cas suite à une positivité précoce des prélèvements microbiologiques avec adaptation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme,

- dans deux cas par un arrêt précoce de l'antibiothérapie débuté au SAU car non justifié,
- dans un cas pour élargir le spectre d'action de l'antibiothérapie. En effet, lors de la visite du lendemain de l'admission, découverte d'un point d'appel infectieux cutané (antibiothérapie initialement à visée pulmonaire),
- et enfin dans un dernier cas pour un relais précoce par voie orale.



B) Sur l'arrêt de l'antibiothérapie

Trois antibiothérapies initiées aux urgences ont été arrêtées en hospitalisation :

- deux pour manque de preuve clinique et biologique pour justifier la poursuite (réévaluation précoce <24heures) et jugées pertinent dans les deux cas par l'expert.
- une normalisation biologique au bout de 48heures lors de la réévaluation avec un examen clinique normal et jugé non pertinent par l'expert.

C) Sur la poursuite de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie était poursuivie à l'identique dans 44,7% des cas, soit dix-sept des 38 dossiers.

Parmi ces dossiers :

- cinq (29,4%) avaient bénéficié d'une antibiothérapie jugée dès les urgences non pertinente dans l'indication que ce soit au SAU ou d'une manière générale par l'expert ;
- dans cinq cas (29,4%), le choix de la molécule au SAU était adéquate ;
- dans neuf cas (53%), le choix de la posologie était bonne ;
- dans dix cas (58,8%), le choix de la voie d'administration était pertinent ;
- enfin, dans cinq cas (29,4%), l'indication initiale, le choix de la molécule, la posologie, la voie d'administration et l'éventuelle association d'antibiotiques étaient tous jugés pertinents.

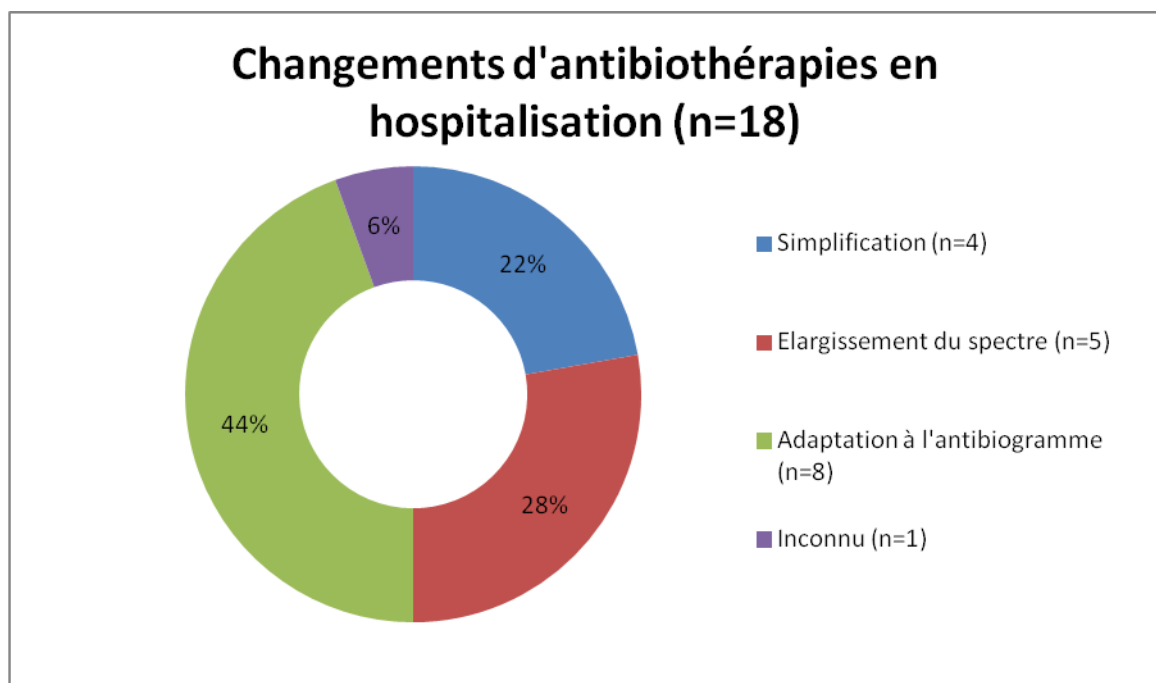
Ainsi, nous constatons qu'une antibiothérapie a été poursuivie depuis le SAU dans les services d'hospitalisation dans près d'un dossier sur deux avec, dès le départ, parmi ces dossiers, presque un tiers d'antibiothérapie non justifiée et dans les autres cas une antibiothérapie non conforme soit dans le choix de la molécule, soit dans la posologie, soit dans la voie d'administration.

Seules **29,4% des antibiothérapies initiées aux urgences et poursuivies** en hospitalisation (cinq dossiers) étaient **jugées conformes dans leur ensemble** (indication, molécule, posologie, voie d'administration et choix d'une éventuelle association).

D) Sur le changement de l'antibiothérapie

Les antibiothérapies initiées aux urgences ont été modifiées en hospitalisation dans 47,4% des cas (dix-huit dossiers sur 38), lors d'une réévaluation clinico-biologique, qui s'était toujours déroulée dans les 72 premières heures après le début de l'hospitalisation.

Parmi ces changements, huit (44%) ont été pour une adaptation de l'antibiothérapie aux résultats de l'antibiogramme , cinq (28%) pour un élargissement du spectre bactérien devant la non amélioration ou l'aggravation clinico-biologique lors de la réévaluation, quatre (22%) au contraire pour une simplification (passage à une forme orale équivalente, passage en monothérapie ou diminution du spectre bactérien) et enfin un (6%) pour lequel aucune trace n'a été retrouvée dans le dossier quant à la modification de l'antibiothérapie.



Si l'on s'intéresse désormais à la pertinence de ces changements :

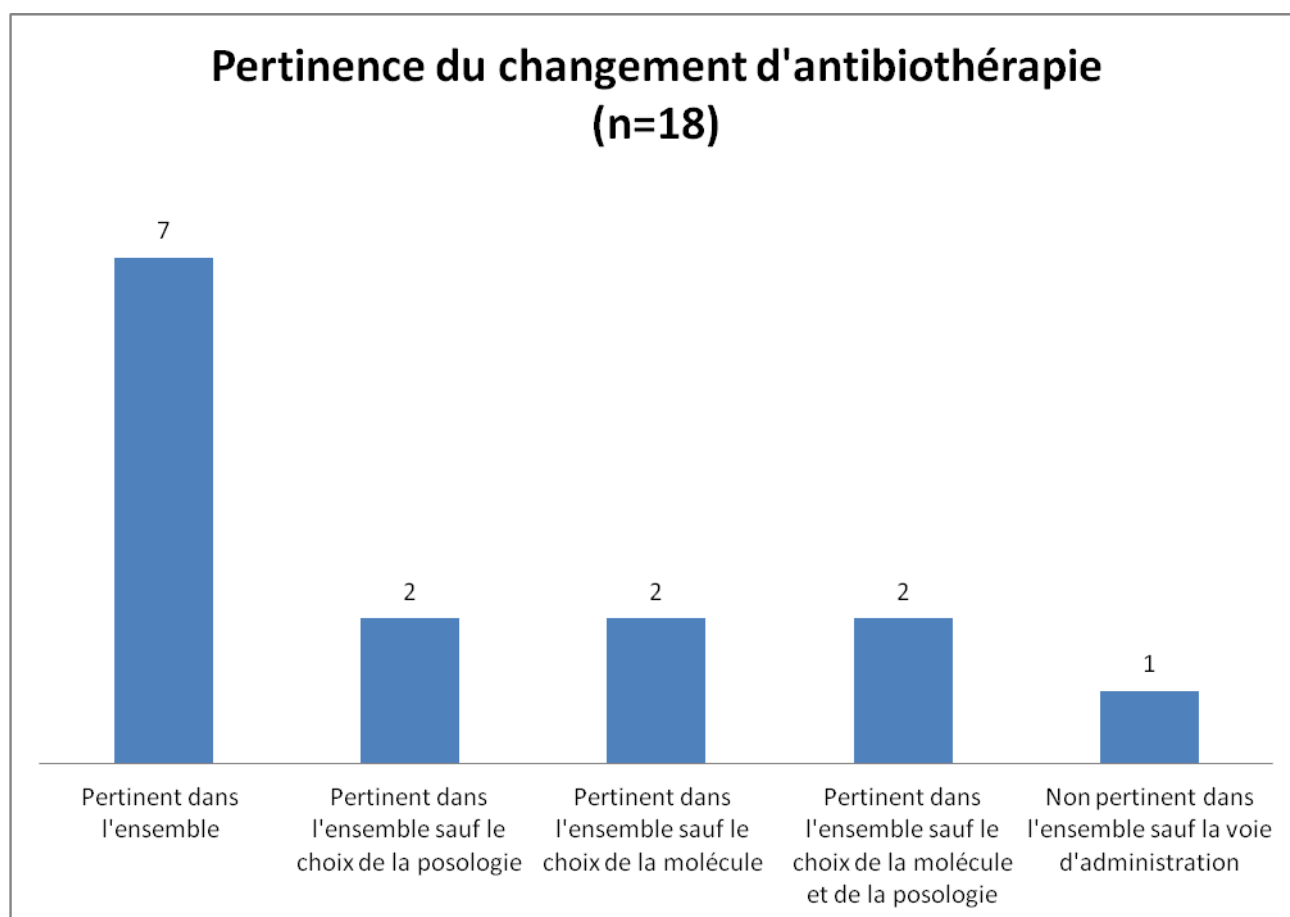
- le choix de la molécule a été jugé adapté dans 55,6% (dix dossiers) ;
- le choix de la posologie était adéquat dans 66,7% (douze dossiers) ;
- le choix de la voie d'administration était conforme dans 83,3% (quinze dossiers) ;
- le choix du rythme d'administration était pertinent dans 94,4% (dix-sept dossiers) ;

- et enfin le choix d'une éventuelle association d'antibiotiques, qui concernait huit dossiers, était bon dans 25% (deux des huit dossiers).

De plus, seuls sept des 18 dossiers (**38,9%**) ayant subi un **changement d'antibiotiques** en hospitalisation étaient **pertinents dans l'ensemble**, que ce soit pour le choix de la molécule, la posologie, la voie et le rythme d'administration ainsi que le choix d'une éventuelle association d'antibiotiques (qui concernait un dossier).

Le choix de la molécule et de la posologie étaient non pertinents dans deux dossiers (11,1%), seul le choix de la molécule était non conforme dans deux autres dossiers (11,1%) et seule la posologie était non pertinente dans deux dossiers (11,1%).

Enfin, seul un dossier (5,5%) était jugé non pertinent pour l'ensemble des sous-catégories (choix de la molécule, posologie, rythme d'administration) sauf pour la voie.



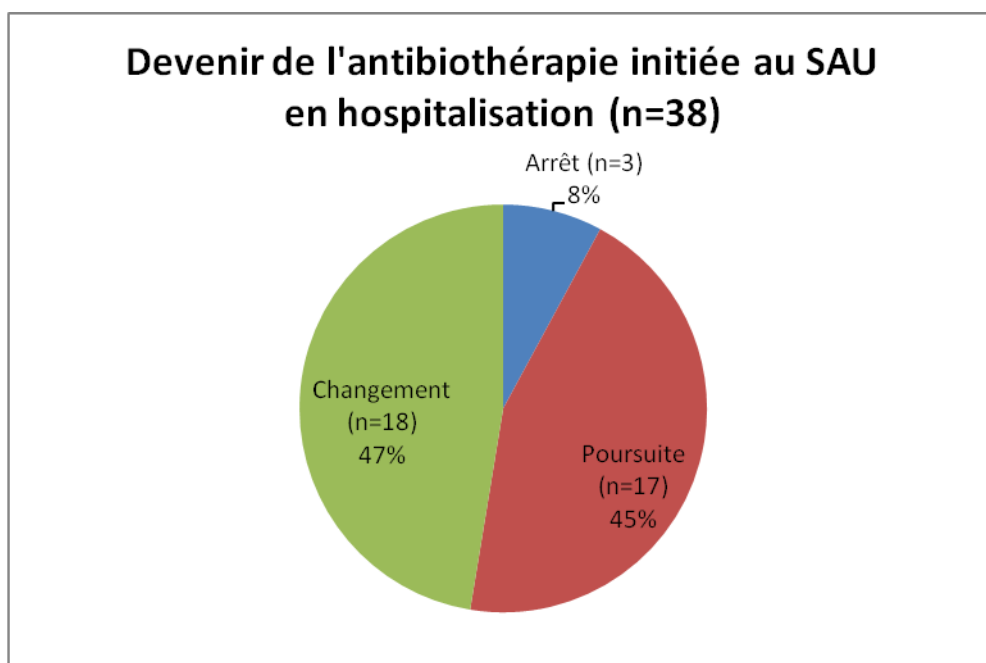
E) Durée totale d'antibiothérapie

La durée totale de l'antibiothérapie, caractérisée par la durée durant le séjour et éventuellement la durée prescrite à domicile après la sortie d'hospitalisation, était jugée **pertinente dans 47,4%** des cas (dix-huit des 38 dossiers).

2. Conclusion

Ainsi, comme nous avons pu le voir, une réévaluation était présente pour la quasi totalité des dossiers de l'étude. Seul un cas n'en avait pas bénéficié en raison d'une fugue précoce du patient du service d'hospitalisation dans les 24 premières heures. De plus, cette réévaluation était effectuée dans les 72 premières heures dans près de 92% des cas.

L'antibiothérapie initiée au SAU a, par ailleurs, était arrêtée dans 7,9% des cas, poursuivie à l'identique dans 44,7% et modifiée après la réévaluation dans les services dans 47,4%.



En cas d'arrêt de l'antibiothérapie, l'expert l'a jugé pertinent dans deux tiers des cas suite à des éléments clinico-biologiques insuffisants pour conclure à un état infectieux.

Lors de la poursuite de l'antibiothérapie, celle-ci fut pertinente dans 29,4% des cas. Dans les 71,6% des antibiothérapies poursuivies restantes, l'erreur émanait bien souvent des urgences avec 41,7% de non indication à une antibiothérapie que ce soit au SAU ou en général sur l'absence d'élément clinique et biologique suffisant pour conclure à un syndrome infectieux.

Enfin, lorsqu'un changement d'antibiotique avait eu lieu, 38,9% étaient jugés pertinents dans l'ensemble que ce soit pour le choix de la molécule et d'une éventuelle association, la posologie, la voie et le rythme d'administration. Parmi les 71,1% restant, les erreurs portaient essentiellement sur le choix de la molécule (deux dossiers), la posologie (deux dossiers) ou la molécule et la posologie (deux dossiers).

Et pour finir, la durée totale de l'antibiothérapie y compris la durée prescrite après le séjour hospitalier n'était jugée pertinente que dans 47,4% de l'ensemble des 38 dossiers de l'étude.

VI. DISCUSSION

A. Synthèse des résultats

1. Au SAU

Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement des hommes (55,3%), d'âge moyen de 68,4 ans, chez qui il n'existait aucune allergie aux antibiotiques et présentant dans 50% des cas au moins une comorbidité dont les plus fréquemment retrouvées étaient l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire chronique.

Enfin, la grande majorité de ces patients venaient du domicile, hors maisons de retraite (86,8%) et la moitié d'entre eux (50%) étaient amenés par une ambulance privée ou les sapeurs pompiers via le centre 15.

Les antibiothérapies prescrites au SAU l'étaient majoritairement par les seniors remplaçants (63%), loin devant les juniors (23%) et les seniors titulaires (16%).

De plus, cette antibiothérapie était décidée en concertation avec le senior du service d'hospitalisation dans 68,4% des cas. Néanmoins, un avis auprès du clinicien référent en antibiotique de l'établissement, auprès d'Antibiotel ou auprès de l'infectiologue d'astreinte du CHU de Nancy n'a été retrouvé dans aucun dossier.

La sévérité de l'état infectieux ayant nécessité une antibiothérapie dès les urgences était dominée par les sepsis (39,4%) ; les chocs septiques et sepsis sévères ne représentant à eux deux que 15,9% et le reste des dossiers était, soit représentés par des tableaux de SRIS (21%), soit présentait des données insuffisantes pour une classification (23,7%).

Les foyers infectieux ciblés étaient principalement pulmonaires (57,9%) puis intra-abdominaux (23,7%) ; les foyers urinaires ne représentant que 13,2% des dossiers.

47% des dossiers ont bénéficié d'un prélèvement microbiologique (hémocultures +/- ECBU) ayant permis de mettre en évidence six germes, tous multi-sensibles (trois *E-Coli*, un streptocoque du groupe G, un *Staphylococcus Epidermidis* et un *Citrobacter Koseri*). A noter que deux *E-Coli* ont également été mis en évidence sur des prélèvements per-opératoires de liquide péritonéal.

L'antibiothérapie prescrite était majoritairement une monothérapie (71%) avec principalement de l'Augmentin® (51,9%) ou de la Rocéphine® (37%).

Les biantibiothérapies représentaient donc 29% des dossiers et étaient dominées par l'association Rocephine® + Flagyl® (46%).

Les patients étaient, secondairement, principalement orientés dans les services de médecine interne polyvalente dont la médecine B ayant une orientation de pneumologie (42%) ou de soins continus (24%). Seuls 8% des patients étaient hospitalisés dans le service d'hépto-gastro entérologie où se trouve le clinicien référent en antibiotique de l'établissement.

Si l'on s'intéresse désormais aux indications de l'antibiothérapie, celle-ci était jugée pertinente par l'expert dans 82% des cas, que ce soit l'indication d'une antibiothérapie de manière générale mais aussi l'indication d'une antibiothérapie à débiter aux urgences.

De plus, 29% des dossiers avaient à la fois une indication justifiée et un choix de molécule ou d'association d'antibiotiques, de posologie et de voie d'administration jugés pertinent.

Si l'on s'intéresse à la pertinence de manière plus détaillée, on remarque que les erreurs au SAU portaient principalement sur le choix de la molécule (47,4% d'erreurs) ou d'une association d'antibiotiques (63,6%). La pertinence du choix de la posologie était quant à elle de 65,8% et celle de la voie d'administration de 78,9%.

Enfin, l'analyse statistique de l'ensemble des résultats au SAU permet de conclure que les juniors prenaient en charge tous types de foyers infectieux contrairement aux seniors (titulaires ou remplaçants) qui prenaient plutôt en charge les foyers infectieux pulmonaires.

De plus, un avis auprès du senior d'hospitalisation était retrouvé pour les cas les plus sévères et a entraîné un nombre plus fréquent de prélèvements microbiologiques.

De même, on demandait plus souvent un avis auprès du senior d'hospitalisation pour un foyer infectieux non documenté.

Des différences non significatives ont été mises en évidence mais avec un p limite et pourrait donc être démontrées avec une plus grande population. Celles-ci concernaient le fait que les juniors demandaient plus souvent un avis et prescrivaient plus fréquemment sur un foyer documenté que probabiliste.

Par contre, aucune différence significative (avec des p variant de 0,4 à 1) n'a été démontrée quant à la pertinence et la qualité de prescription des antibiotiques en fonction du type de prescripteur (junior, senior titulaire ou senior remplaçant), de la présence ou non d'un avis auprès du senior d'hospitalisation et de la présence ou non de l'indication dans le référentiel local (AntibioGuide).

2. Dans les services

Il existait une réévaluation clinique et/ou biologique dans les services dans 97,4% des cas. Elle était majoritairement présente dans les 72 premières heures après le début de l'hospitalisation (92%) avec 24% de réévaluations précoces à moins de 24 heures (dégradation clinique, positivité d'un prélèvement microbiologique ou non justification avec arrêt de l'antibiothérapie initiée aux urgences).

Dans 7,9% (trois dossiers) des cas, l'antibiothérapie fut arrêtée dans les 48 premières heures.

Cela était justifié par une non indication de l'antibiothérapie initiée au SAU dans 66,6% des cas d'arrêt et tous jugés pertinent par l'expert.

Dans les 33,4% restant, elle était justifiée par la disparition des symptômes cliniques et une normalisation biologique et était jugée non pertinente par l'expert.

La poursuite de l'antibiothérapie, quant à elle, concernait 44,7% (dix-sept) des dossiers dont seulement 29,4% de ces dix-sept dossiers avaient dès le départ (au SAU) une indication jugée pertinente et un choix de molécule ou d'association, de

posologie et de voie d'administration jugés conformes. Cette antibiothérapie était poursuivie à l'identique malgré la réévaluation et dans cinq dossiers (29,4%), il n'existait pas d'indication à une antibiothérapie au SAU.

Un changement d'antibiothérapie a été effectué dans 47,4% (dix-huit) des dossiers. Parmi ces changements, 44% étaient justifiés par une adaptation aux résultats des prélèvements microbiologiques, 28% pour un élargissement du spectre bactérien devant une non amélioration ou une aggravation de l'état clinique et/ou biologique du patient et 22% pour une simplification (passage à une forme orale et/ou diminution du spectre bactérien).

La pertinence de ce changement était jugée conforme dans l'ensemble (choix de la molécule ou d'une association, choix de la posologie, de la voie et du rythme d'administration) dans 38,9% des cas.

Les erreurs portaient principalement sur le choix de la molécule (11,1%), de la posologie (11,1%) ou des deux (11,1%).

Enfin, la durée totale de l'antibiothérapie n'était jugée pertinente que dans 47,4% des cas.

C. Comparaison à la littérature

Ainsi, dans notre étude, seuls 82% des cas présentaient une indication d'antibiothérapie aux urgences et sur ces 82%, seuls 29% étaient pertinents dans l'ensemble (choix de la molécule ou d'une association, de la posologie et de la voie d'administration).

En nous basant sur une revue de la littérature, nous avons retrouvé trois études semblables à la notre :

- tout d'abord, une étude au CH de Dreux [69] et étudiant de manière prospective cette fois, la pertinence de la prescription des antibiotiques au SAU chez les patients secondairement hospitalisés dans le service

de médecine polyvalente. Cette étude révèle que dans 23% des cas, l'antibiothérapie était inutile en urgence et qu'elle n'était pertinente dans l'ensemble que dans 28% des cas, se rapprochant ainsi des résultats que nous avons obtenus. (28% d'antibiothérapie non indiquée et si indiquée, pertinente dans l'ensemble pour 29%)

- puis, celle de Fortes Déguénou et al [70], étudiant de manière prospective la qualité de prescription des antibiotiques au SAU du CHU de Fann à Dakar, incluant 211 patients entre octobre et décembre 2012. Les infections respiratoires étaient les plus fréquentes (60,7% contre 57,9% dans notre étude) suivies des pathologies digestives (23,3% contre 23,7%). La monothérapie était également prescrite dans la majorité des cas (78,7% contre 71%) avec une part prédominante des β -lactamines (44,8% contre 52%). La prescription était jugée pertinente dans 54% des cas avec une durée appropriée dans 56,4% (contre 47,4% dans notre étude).
- enfin, celle de Gennai et al [71], prospective, incluant 211 patients et étudiant la qualité de prescription des antibiotiques au SAU du CH de Voiron sur une période de 100 jours. La prescription était jugée pertinente dans 53% des cas et à la fois pertinente et conforme dans 34% (contre 29% dans notre étude). De plus, 44% des antibiothérapies fut secondairement modifiée (47% dans notre étude).

Ces trois études ne démontrent pas de facteur prédictif clairement identifié de mauvaise qualité de prescription mais constatent toutes une part importante d'antibiothérapie non justifiée et/ou erronée malgré la présence et la diffusion dans les établissements et au SAU d'un référentiel local en antibiothérapie.

Là encore, notre étude semble comparable avec la présence au CH et au SAU de Saint-Dié des Vosges un référentiel local en antibiothérapie (AntibioGuide), diffusé de manière passive à l'ensemble des juniors et seniors titulaires de l'établissement.

Concernant les autres revues de la littérature, en 2000, le groupe Vigil'Roc Urgences avait conduit une étude pendant 14 jours dans 34 SAU (14 CHU et 20 CHR) [72] au terme de laquelle 1981 malades avaient été inclus et dont le but principal était d'identifier les modalités de prescription d'antibiotiques compte tenu des pathologies

infectieuses présumées. Les autres buts étaient de connaître la prévalence des maladies infectieuses et d'estimer l'adéquation de la prescription aux recommandations en vigueur pour les infections les plus fréquentes.

Cette étude avait permis de démontrer :

- qu'avec une prévalence de près de 13 % de la pathologie non traumatologique, l'inféctiologie était une des spécialités médicales les plus représentées au SAU ;
- l'importance numérique des actes de prescription d'antibiotiques au SAU qui concernait à 80,6 % pour des malades avec une infection présumée avec en moyenne 1,2 ATB/malade. De plus, concernant le devenir de l'antibiothérapie instituée dans les SAU : elle était modifiée pour 16,0 % des malades, suivies et interrompue pour 5,0 % ;
- plus de 19 % des malades pour lesquels un diagnostic d'infection était retenu ne recevaient pas d'ATB au SAU et l'hypothèse la plus vraisemblable était que la décision de l'antibiothérapie fut laissée aux médecins de l'hospitalisation ;
- l'état clinique des malades de pathologie infectieuse, était plus grave que celui du consultant standard des SAU.

Malheureusement, malgré une revue de la littérature riche, la comparaison aux autres revues semble plus difficile, compte tenu des paramètres étudiés qui sont différents :

- des populations de patients différentes (enfants [73,74] ou personnes âgées [75,76]);
- ou des critères d'évaluation plus restreints (à certains antibiotiques [77,78] ou à certaines infections ciblées [73, 75, 76, 77, 79, 80, 81]).

Néanmoins, nous pouvons citer deux autres études :

- l'une menée par Roger et al. au sein du SAU du CHU de Nice [82], incluant de manière prospective 117 patients, et qui a montré que

l'antibiothérapie était inadéquate dans 32 % des cas, tous diagnostics confondus. Les causes retrouvées de mauvaises prescriptions étaient le type de prescripteur (junior) en analyses univariées et le manque de référentiel disponible en analyses multivariées ;

- la deuxième, menée par Goulet et al. au sein du SAU du CHU Ambroise-Paré (AP-HP) [83], incluant de manière prospective 104 patients, et montrant une antibiothérapie inadéquate dans 46% des cas. La qualité de prescription était ici meilleure si le patient avait plus de 60 ans, consultait la nuit, était hospitalisé et si l'indication de l'antibiothérapie figurait dans le référentiel (en analyses univariées).

Les résultats de notre étude ne révèlent pas de différence de qualité de la prescription d'antibiotiques en fonction du type de prescripteur (junior ou senior). Ces résultats sont en contradiction avec certaines données de la littérature, dont l'étude de Roger et al au SAU du CHU de Nice, où l'inadéquation était plus fréquente chez les juniors que chez les médecins seniors, soulignant le fait que celle-ci était aggravée par le manque d'expérience des prescripteurs [82, 84]. Cela peut sans doute s'expliquer par le fait qu'au SAU de Saint-Dié des Vosges, les prescriptions des internes sont toujours revues par les médecins seniors.

Ces mêmes résultats ne révèlent également pas de différence de qualité de la prescription d'antibiotiques en fonction de la présence ou non de l'indication dans le référentiel local, là aussi en contradiction avec l'étude de Goulet et al. au SAU du CHU Ambroise-Paré [83]. Cela peut, ici, être expliqué par une très faible utilisation en pratique courante du référentiel local au CH de Saint-Dié des Vosges, que ce soit par les juniors ou les seniors.

D. Perspectives pour l'établissement

Nous avons ainsi vu que la prescription au SAU n'était indiquée que dans 82% des cas et pertinente dans l'ensemble dans 29%.

Cette prescription a été modifiée par la suite dans 47,4% en hospitalisation avec une durée totale de traitement jugée pertinente que dans 47,4% des cas.

De plus la comparaison aux revues de la littérature concernant les études ressemblant au nôtre montre que les conclusions et les chiffres tendent à se rapprocher de nos résultats.

Cependant, notre étude n'a pas réussi à démontrer le lien entre le type de prescripteur ou la présence de l'indication d'antibiothérapie dans le référentiel local et la qualité de prescription contrairement à certaines revues [82, 83, 84].

Nous allons désormais voir, toujours à partir des éléments de la littérature, quelles sont les perspectives possibles, à partir de notre travail pour améliorer la qualité de prescription des antibiotiques au CH de Saint-Dié des Vosges.

1. Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EIO)

Il existe actuellement au CH de Saint-Dié des Vosges, une commission des antibiotiques (ComeDims). Cependant, le rôle et l'impact de ces commissions ne sont pas évalués dans la littérature.

Toutefois, de nombreux ouvrages décrivent le rôle et les effets bénéfiques d'une EOI.

A) Rôle du microbiologiste

Dans la majorité des travaux [85, 86, 87], le rôle du microbiologiste dans la maîtrise de l'antibiothérapie est intégré dans l'évaluation du rôle des équipes

multidisciplinaires. Néanmoins, certaines actions propres au microbiologiste au sein de cette équipe peuvent être individualisées :

- information du clinicien par un commentaire lors du rendu d'un résultat bactériologique avec, si besoin un conseil pour l'adaptation de l'antibiothérapie ;
- suivi des résistances aux antibiotiques dans le cadre de la surveillance pharmaco-épidémiologique.

B) Rôle du pharmacien

Le rôle de formation et d'information des prescripteurs est indiscutable et efficace avec un impact clinique et pharmacologique prouvé [88, 89, 90] à condition que cette information passe par un contact direct entre le pharmacien et le prescripteur [88].

Cependant, en dehors de son rôle dans la formation et l'information des prescripteurs, l'impact du pharmacien n'a été évalué que dans le cadre d'actions menées conjointement avec un infectiologue ou dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire.

De plus, la fonction de pharmacien clinique, souvent citée et évaluée dans la littérature anglo-saxonne n'est pas adaptable aux organisations françaises des activités médicales et de pharmacie.

C) Rôle du clinicien

Le rôle du clinicien infectiologue, dans la littérature, porte essentiellement sur la formation des prescripteurs, l'expertise clinique pour justifier le choix d'un traitement, la modification d'une prescription et la participation aux instances multidisciplinaires décidant de la politique d'utilisation des antibiotiques dans l'établissement [91].

Plusieurs travaux ont, par ailleurs, évalué isolément l'impact de l'expertise clinique de l'infectiologue [92, 93]. Les actions sont représentées par la mise en place de consultations infectiologiques, d'astreintes opérationnelles, de recommandations écrites et de restrictions ciblées passant par une autorisation de prescription.

Les conclusions montrent un impact pharmacologique, clinique, écologique, et économique favorable.

D) Conclusion

La mise en place d'une équipe pluridisciplinaire est certainement le meilleur moyen pour parvenir à l'application d'une politique de maîtrise de l'antibiothérapie dans les établissements de santé. Cette équipe doit associer les compétences d'un clinicien-infectiologue, d'un pharmacien et d'un microbiologiste.

La mesure la plus adaptée serait donc la création d'une équipe opérationnelle en infectiologie. Le clinicien-infectiologue doit être le référent au sein de cette équipe avec une reconnaissance de la compétence de ce clinicien par l'ensemble des prescripteurs.

Le rôle et l'impact d'une commission des antibiotiques ne sont pas clairement évalués dans la littérature, notamment son rôle direct auprès des prescripteurs.

Par conséquent, la commission est nécessaire mais non suffisante à la coordination de toutes les actions de la politique d'antibiotiques d'un établissement de soins. Elle doit être un espace de réflexion, de proposition, et de validation. Mais elle n'est rien sans l'équipe opérationnelle en infectiologie dont la mission est de promouvoir sur le terrain le bon usage des antibiotiques.

Au total, une perspective à court et moyen termes pour l'hôpital de Saint-Dié des Vosges, serait la création d'une EOI compte tenu des moyens déjà disponibles et de l'absence de celle-ci contrairement à la commission des antibiotiques (ComeDims). Sa structure interne et ses rôles seraient adaptés aux compétences disponibles, au type d'activité et à l'écologie bactérienne propre de cet établissement avec un impact écologique et économique très certainement favorable.

2. Référentiels et recommandations

En général, les référentiels se présentent sous la forme d'algorithmes décisionnels, d'ouvrages de référence, de documents internes à un service ou un établissement et contiennent les éléments les plus importants pour la prescription des traitements probabilistes et/ou documentés [94, 95].

Très rarement le support est informatisé, et alors le logiciel est intégré dans l'informatisation des prescriptions [96].

La distribution peut être passive, par courrier ou distribution interne à l'établissement. Elle peut également être active, associée à l'intervention sur le terrain d'un clinicien-infectiologue ou d'un pharmacien.

La distribution passive de référentiels n'a aucun impact à l'inverse la distribution active qui a une influence significative sur les attitudes de prescriptions, sur l'état des connaissances des praticiens et l'adhésion aux propositions [97] avec un impact très positif pharmacologique, économique, et parfois clinique en terme de réduction de la mortalité.

De plus, si le référentiel est un élément important de la politique de rationalisation de la prescription des antibiotiques d'un établissement de santé, il n'est pas suffisant à lui seul car il ne peut pas prendre en compte les situations de prescription complexes qui sont du ressort de l'expert clinicien infectiologue.

Par conséquent, il serait intéressant pour l'établissement de Saint-Dié des Vosges d'appliquer la distribution du référentiel régional de manière active et non passive, comme cela se fait actuellement, via le clinicien infectiologue et les pharmaciens de l'établissement. L'organisation de réunions en petit groupe incluant à la fois les seniors mais aussi les juniors pourraient également favoriser l'adhésion des praticiens à ce référentiel ainsi que son application dans la pratique clinique.

De plus, il serait nécessaire de continuer à promouvoir les compétences des deux cliniciens de l'établissement ayant des capacités en infectiologie. La possibilité d'avis en journée auprès du clinicien référent en antibiothérapie de l'établissement doit également être diffusée à l'ensemble du corps médical. Actuellement, cette possibilité est bien souvent méconnue et sous-utilisée car non ancrée dans les pratiques courantes des praticiens hospitaliers de cet établissement.

Ces mesures seraient d'autant plus importantes à mettre en place au SAU, envers les seniors et les juniors, pour une meilleure connaissance et utilisation à la fois du référentiel local en antibiothérapie mais aussi des ressources en infectiologie disponibles dans l'établissement. De plus, les protocoles déjà validés et sous forme de posters ou en cours de création devraient être diffusés de façon active également, et affichés dans le service pour un accès direct et aisé.

3. Ordonnances spécifiques justifiées

Appelées également ordonnances nominatives spécifiques, elles comportent habituellement la justification clinique du choix thérapeutique (prophylactique, curatif probabiliste ou documenté), le nom de la ou des bactéries suspectées, le site de l'infection, le poids du patient, le taux de la créatininémie, les éventuelles allergies et les raisons des déviations aux recommandations.

Elles permettent une diminution du volume de consommation des antibiotiques ainsi que des prescriptions inappropriées et une évaluation de la qualité des prescriptions (comparaison de l'indication donnée par le prescripteur aux recommandations validées au sein de l'établissement) [98].

Cependant, le recours à l'utilisation d'ordonnances nominatives 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 correspondant aux situations les plus courantes de prescription.

Actuellement, ce contrôle existe au CH de Saint-dié des Vosges à travers le pharmacien qui interagit avec le clinicien hospitalier, soit indirectement à travers le logiciel de prescription, soit directement pour les services avec une prescription non informatisée mais nous déplorons l'absence d'ordonnances spécifiques justifiées dont l'application pourrait permettre une diminution de la consommation des antibiotiques de l'établissement ainsi qu'une meilleure qualité de prescription.

Le CH de Saint-Dié des Vosges pourrait d'ailleurs s'inspirer du modèle d'ordonnance nominative justifiée utilisé au CHU de Nancy par exemple (Annexe 4).

De plus, il apparaît primordial que le SAU du CH de Saint-Dié des Vosges sorte de « l'isolement » dans lequel il se trouve en matière de contrôle des prescriptions par

les pharmaciens de l'établissement contrairement aux autres services. Là aussi, la mise en place d'ordonnances spécifiques justifiées et la restriction de prescription de certains antibiotiques aux seuls seniors seraient un début vers cette « ouverture ».

4. Informatisation de la prescription

La prescription informatisée est nécessaire pour l'aide à la prescription (affichage du référentiel local au moment de la prescription, évaluation des posologies en fonction des caractéristiques de chaque patient), pour le déclenchement d'intervention du médecin référent à partir d'un système d'alerte (inadéquation de la prescription initiale ou lors du renouvellement par rapport au référentiel affiché, durées inappropriées notamment pour l'antibioprophylaxie), et une surveillance en continue de la prescription des antibiotiques (suivi en temps réel des consommations et des pratiques dans l'établissement).

Le déploiement du nouveau logiciel (HopitalManager) est d'ailleurs en cours au CH de Saint-dié des Vosges et il serait perspicace de prioriser ce déploiement à court terme dans les services à forte consommation d'antibiotiques et qui sont encore sur des prescriptions manuscrites sur support papier (soins continus polyvalents et unité de médecine polyvalente B dont l'étude a montré qu'ils accueillaient majoritairement les patients ayant reçu une antibiothérapie au SAU).

5. Conclusion

Ainsi, à partir des éléments de la littérature, des résultats de notre étude et de la politique actuelle de l'établissement en termes d'antibiothérapie, certaines actions peuvent être proposées pour améliorer la qualité de prescription des antibiotiques dans l'établissement :

- réflexion sur la possibilité avec les moyens actuels de mettre en place une EOI, en plus de la commission en antibiotiques déjà active ;

- distribution active du référentiel local via le pharmacien et le clinicien référent en antibiothérapie de l'établissement, organisation de réunions en petit groupe pour promouvoir cet outil, favoriser son adhésion et son application en pratique courante ;
- mise en place d'une ordonnance nominative justifiée comme celle du CHU de Nancy, en lieu et place du système actuel qui utilise une ordonnance nominative mais non justifiée ;
- poursuite de l'informatisation de la prescription dans les services en priorisant les services à forte consommation d'antibiotiques (soins continus et unité de médecine polyvalente B).

E. Perspectives pour le SAU

Si l'on s'intéresse maintenant aux perspectives pour le SAU à proprement parler, nous remarquons qu'elles sont nombreuses car, comme nous l'avons souligné plus haut, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune politique de contrôle ou de suivi des antibiothérapies mises en place aux urgences du CH de Saint-Dié des Vosges.

Les moyens en infectiologie et de contrôle sont certes nombreux dans l'établissement, mais le SAU échappe à toute règle et agit de façon complètement dissociée des autres services de l'établissement en termes d'antibiothérapie.

De plus, notre étude ne démontre certes, pas de corrélation entre la qualité de prescription des antibiotiques et le type de prescripteur ou la présence d'un avis auprès du senior d'hospitalisation voire même la présence de l'indication dans le référentiel local, mais le caractère rétrospectif et la faible puissance de l'étude peuvent probablement l'expliquer.

Ainsi, il serait intéressant d'entreprendre une nouvelle étude, prospective cette fois, sur une période plus longue, d'au moins six mois et incluant au moins 100 patients comme la grande majorité des études similaires retrouvées dans la littérature, et qui permettrait d'avoir une vue plus globale et d'entreprendre des analyses à la fois

univariées mais aussi multivariées pour déterminer des facteurs de bonne ou mauvaise prescription en antibiothérapie.

En attendant, certaines mesures peuvent être entreprises au SAU :

- mise en place d'une ordonnance nominative justifiée et création d'une liste restrictive d'antibiotiques que seuls les seniors pourront prescrire,
- distribution active et non passive du référentiel local,
- promotion de la possibilité d'un avis en journée auprès du clinicien référent en antibiothérapie de l'établissement ou auprès d'Antibiotel mais aussi de l'infectiologue d'astreinte du CHU de Nancy 24h/24 7j/7,
- renforcement des cours de formation à destination des juniors et seniors du SAU,
- création de réunion en petits groupes, animée par le duo pharmacien-clinicien référent en antibiothérapie, spécifiquement dédié au personnel médical mais aussi paramédical du SAU, dont le but serait à la fois de sensibiliser le personnel aux pratiques de bon usage des antibiotiques, aux germes multi-résistants mais aussi à l'adhésion et à l'utilisation des moyens disponibles d'aide à la prescription d'antibiotiques (AntibioGuide, AntibioTel, site internet d'Antibiolor..),
- création de protocoles en antibiothérapie, sous forme d'algorithme décisionnel et thérapeutique, à afficher au SAU et concernant les pathologies les plus fréquemment rencontrées dans ce service (pneumopathie communautaire, infection urinaire, infection ORL notamment).

De plus, il serait intéressant de réaliser une étude « avant-après » la mise en place de ces mesures pour en évaluer l'impact réel.

VII. CONCLUSION

Les résistances bactériennes sont actuellement un enjeu sanitaire majeur avec une corrélation prouvée entre consommation d'antibiotiques et résistances.

C'est dans ce contexte que se déroule notre étude évaluant la qualité de prescription des antibiotiques au SAU du CH de Saint-Dié des Vosges chez les patients secondairement hospitalisés.

82% de ces antibiothérapies étaient justifiées au SAU mais seules 29% d'entre elles étaient pertinentes dans l'ensemble (pertinence du choix de la molécule ou d'une éventuelle association, de la posologie et de la voie d'administration).

Par la suite, 47,4% de ces antibiothérapies furent modifiées dans les services d'hospitalisation mais seules 38,9% des changements d'antibiothérapies étaient pertinents dans l'ensemble.

La durée totale de l'antibiothérapie a, par ailleurs, été jugée non adéquate dans près de 52,6% des cas.

Malheureusement, aucun facteur de bonne ou mauvaise prescription d'antibiotiques n'a été mis en évidence, probablement en raison du caractère rétrospectif de l'étude mais surtout d'une faible puissance, avec seulement 38 patients inclus.

Néanmoins, des pistes peuvent être envisagées pour améliorer la prescription en antibiotiques que ce soit au SAU ou dans l'établissement, et ce, à partir des données de la littérature.

La création d'une EOI, la mise en place d'ordonnances nominatives justifiées, la distribution active du référentiel local et la promotion de celui-ci ainsi que des capacités de l'infectiologue référent en antibiothérapie de l'établissement auprès des autres praticiens semblent être les mesures à mettre le plus rapidement en place.

Enfin, une nouvelle étude, prospective, avec un nombre de patients inclus plus important serait intéressante, le tout avant et après la mise en place de ces mesures pour en évaluer l'impact.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : consommation en DDJ/1000JH en fonction de la classe d'antibiotiques au sein de l'hôpital de Saint-Dié des Vosges entre 2007-2013 issu du bulletin d'information de la pharmacie n°105, avril 2014, document interne disponible à la pharmacie de l'hôpital

CONSOMMATIONS DES ANTIBIOTIQUES EN 2013 ET EVOLUTION DEPUIS 2007

Par rapport à 2012, la consommation des antibiotiques a baissé en 2013 (-2,4 %). Même si cette baisse n'est pas spectaculaire, elle est très encourageante pour plusieurs raisons :

- D'abord, c'est une baisse, ce qui contraste avec les statistiques nationales qui attestent de la reprise de la consommation des antibiotiques.
- Il y a eu un net fléchissement de la consommation au deuxième trimestre 2013 alors que nous constatons une augmentation à la fin du 1er semestre.
- Enfin, notre consommation est stabilisée depuis plusieurs années.

D'autres points encourageants sont à noter :

- La stagnation de la consommation des céphalosporines de 3ème génération carbapénèmes et des quinolones, classes d'antibiotiques pour lesquelles nous vous sensibilisons régulièrement.
- L'augmentation de la consommation des macrolides, notamment dans les infections broncho-pulmonaires, explique sans doute cette stagnation des quinolones.

ATC3	Famille	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
J01A	Tétracyclines	1,58	2,68	2,30	0,99	2,89	2,02	1,45
J01B	Phénocoles	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00
J01C	Pénicillines	272,68	255,16	274,97	274,97	272,92	244,75	255,28
J01D	Céphalosporines, carbapénèmes, monobactames	55,61	54,84	61,17	70,92	59,20	61,76	57,98
J01E	Sulfamides	2,08	3,36	3,20	1,49	0,87	1,65	1,86
J01F	Macrolides, ketolides, lincosamides, streptogramines	20,89	27,73	24,23	22,62	20,75	23,91	31,17
J01G	Aminosides	7,71	8,59	9,32	9,06	9,09	8,98	6,57
J01M	Quinolones	54,33	57,79	53,69	63,07	58,93	45,07	43,45
J01X	Autres antibiotiques	17,60	21,65	27,22	33,33	23,68	31,37	18,86
P01AB	Imidazoles voie orale	5,45	6,63	6,52	7,36	7,55	9,02	7,54
J04AB02	Rifampicine	7,76	3,19	8,75	8,42	9,38	20,78	14,37
TOTAL TOUTS ANTIBIOTIQUES		445,69	441,62	471,37	492,35	465,28	440,32	438,53

ANTIBIOTIQUES CRITIQUES

Au regard du plan national 2011-2016

Le nouveau plan national d'alerte sur l'utilisation des antibiotiques s'appuie sur les constatations de l'ONS face au risque d'impasse thérapeutique en rapport avec l'émergence de bactéries résistantes.

Si tous les antibiotiques sont capables d'induire des résistances, certains sont plus à risque, ce sont : l'association amoxicilline/ac. clavulanique (AUGMENTIN®), les céphalosporines, les fluoroquinolones.

La consommation de ceftriaxone a augmenté ces dernières années au dépend des autres céphalosporines. Des études suggèrent que cette céphalosporine de 3ème génération induirait davantage de résistances que d'autres médicaments de la même classe (ceftriaxone).

La consommation de ceftriaxone est corrélée aux taux d'incidence des *E. coli* résistants aux céphalosporines de 3ème génération et aux *E. coli* résistants à la ciprofloxacine, ce n'est pas le cas du céftazidime.

En raison d'une élimination biliaire et non rénale, la ceftriaxone exercerait une pression de sélection plus importante sur la flore intestinale que le céftazidime. Toutes les céphalosporines orales pourraient être également concernées avec une plus grande probabilité pour les céphalosporines de troisième génération (cefixime, cefpodoxime).

D'une manière générale, l'impact des antibiotiques sur la flore commensale est à considérer en priorité vis-à-vis de l'émergence de BMR. C'est pour ces raisons qu'en novembre 2013, l'ANSM a diffusé un rapport sur la «Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques». Ce rapport cible trois antibiotiques (ou familles d'antibiotiques), particulièrement générateurs de résistances bactériennes :

- l'association amoxicilline/ac. clavulanique
- les céphalosporines de 3ème génération, orales ou injectables, notamment la ceftriaxone
- les fluoroquinolones

Dans ce même rapport, l'ANSM introduit la notion d'*antibiotiques de dernier recours*. Il s'agit d'antibiotiques essentiellement d'utilisation hospitalière, qui ne doivent être prescrits que pour des infections graves, sans alternative thérapeutique et jamais en première intention (sauf cas précis).

Ce sont :

- vis à vis des *coccis* à Gram positif :
- daptomycine (CUBICIN®)
- linézolide (ZYVOXID®)

vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable (COLIMYCINE®)
- tigécycline (TYGACIL®)
- pénicilines
- fosfomycine injectable (FOSFOCINE®)
- phénicoles (THIOPHENICOL®)

Suite à ce rapport, l'HAS a édité en février 2014 une fiche mémo sur « les Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours » (doc joint)

Annexe 2 : Fiche de suivi et de réévaluation des antibiothérapies pour les patients hospitalisés

Communauté d'Etablissement de la Dôdatche 		FICHE DE SUIVI ET DE REEVALUATION DES ANTIBIOTHERAPIES		Etiquette patient	
- 1 -Date de début de l'antibiothérapie :/...../.....					
Indication :					
Infection documentée bactériologiquement : ☐		Traitement probabiliste : ☐			
• Date de réévaluation à 48-72 h/...../.....		Signature du médecin			
Décision					
Maintien antibiothérapie initiale*	☐ A	⇒ réévaluation à J7 J10	/...../.....	Décision ☐	Signature médecin
Modification /résultat antibiogramme*	☐ B1	} ⇒ réévaluation à 48-72 h	/...../.....	Décision ☐	Signature médecin
Modification /inefficacité *	☐ B2				
Modification/tolérance *	☐ B3				
Modifications diverses*	☐ B4				
Arrêt *	☐ C	ℵ réévaluation à J7 J10	/...../.....	Décision ☐	Signature médecin
* Argumentation médicale :					
Observations pharmaceutiques :					
Signature pharmacien					

DOC-ATB.0002(31.01.13)

Annexe 3 : Bilan consoRes 2013 du CH de Saint-Dié des Vosges par rapport aux autres établissements de même type dans l'inter région Est.



Bilan personnalisé Surveillance ATB 2013

Inter Région Est

Établissement : Centre Hospitalier St Charles de SAINT DIE (CH)

Vous avez participé à la surveillance interrégionale de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne pour l'année 2013, organisée par le CCLIN-Est.

L'un des intérêts majeurs de la surveillance en réseau est de pouvoir comparer la situation observée dans son propre établissement à celles observées dans des établissements de même catégorie au sein de l'inter-région Est. Ce bilan personnalisé doit répondre de façon synthétique à cet objectif.

Le tableau ci-dessous présente votre consommation moyenne d'antibiotiques en DDJ/ 1000 JH (toutes molécules confondues), ainsi que celle des établissements dont l'activité est comparable à la vôtre (consommation globale= somme des DDJ dans tous les ES*1000/somme des JH dans tous les ES).

Votre établissement	Etablissements de même type (CH n=80)		
	Conso. globale	P75	P90
438,5 DDJ/1000 JH	465,2 DDJ/ 1000 JH	539,8 DDJ/ 1000 JH	586,1 DDJ/ 1000 JH

Le tableau ci-dessous présente votre consommation moyenne d'antibiotiques en DDJ/ 1000 JH (pour certaines molécules et certains secteurs), ainsi que celle des établissements dont l'activité est comparable à la vôtre.

Secteurs et ATB	Votre conso	Etablissements de même type			
		Conso globale	Médiane	P75	P90
Médecine	544,5	621,7	572,9	670,8	770,3
Pénicillines	340,2	358,3	334,3	386,9	443,8
C3G	55,0	69,5	67,3	84,3	102,1
Quinolones	55,3	86,3	79,6	98,5	137,9
Chirurgie	561,7	646,3	617,7	767,7	926,1
Pénicillines	333,8	319,6	314,9	390,1	436,0
C3G	71,3	53,5	52,2	69,6	89,7
Quinolones	45,0	78,7	74,1	98,8	127,0
Réanimation	966,1	1649,1	1613,4	1955,5	2144,0
Pénicillines	300,5	644,3	669,8	728,9	801,5
C3G	232,5	256,8	237,6	297,7	362,0
Quinolones	103,6	197,6	187,0	251,3	346,5
Carbapénèmes	10,6	69,0	59,1	88,4	127,1
Glycopeptides	7,6	58,3	44,8	65,3	107,9
Pédiatrie	320,0	316,2	326,3	388,9	548,1
Pénicillines	162,1	192,7	197,3	255,3	349,5
C3G	116,8	63,4	63,2	85,5	106,4
Quinolones	0,0	3,6	1,5	5,5	8,4
Obstétrique	170,3	348,6	300,7	371,3	535,3
Pénicillines	96,0	269,5	219,4	284,9	475,8
C3G	19,4	15,8	11,1	21,3	26,2
Quinolones	27,4	15,2	13,6	17,1	30,3

08/09/2014

Annexe 4 : Ordonnance nominative justifiée du CHU de Nancy



Approbation de la CME
26/09/2005

ORDONNANCE NOMINATIVE ANTIBIOTIQUE(S)

Etiquette patient	Poids : kg	Tampon service
-------------------	------------------	----------------

1. Antibioprophylaxie : durée de prescription ≤ 1 jour

Antibiotique(s)

voie d'administration

Dose unitaire x nb prises

2. Antibiothérapie probabiliste : durée prescription 3-4 j

1^{ère} prescription ☐

communautaire ☐

Renouvellement ☐

nosocomiale ☐

Modification ☐

Antibiotique(s)

voie d'administration

Dose unitaire x nb prises

Durée (jours)

• Foyer(s) infectieux présumé(s)

- ☐ Pulm. ☐ ORL ☐ Urol. ☐ Cut. tissu mou ☐ Cardio-vasc ☐ Neuro-méningé ☐ Matériel, Cath.
☐ Génital ☐ Abd ☐ Oeil ☐ Ostéo-art ☐ Neutropénie ☐ Fièvre isolée ☐ Autre (en clair)

• Référence Antibioguide :

page _____

ou Antibiogarde ☐

En absence de référence ou situation particulière, justifier :

3. Antibiothérapie documentée : durée prescription 7-10 j

Poursuite AB initiale ☐

communautaire ☐

Modification ☐

nosocomiale ☐

1^{ère} prescription ☐

Antibiotique(s)

voie d'administration

Dose unitaire x nb prises

Durée (jours)

• Foyer(s) infectieux identifié(s)

- ☐ Pulm. ☐ ORL ☐ Urol. ☐ Cut. tissu mou ☐ Cardio-vasc ☐ Neuro-méningé ☐ Matériel, Cath.
☐ Génital ☐ Abd ☐ Oeil ☐ Ostéo-art ☐ Neutropénie ☐ Fièvre isolée ☐ Autre (en clair)

Bactérie(s) isolée(s) : -

Profil de résistance : -

• Référence Antibioguide :

page _____

ou Antibiogarde ☐

En absence de référence ou situation particulière, justifier :

Date / ___ / ___ / _____ /

Médecin prescripteur

Signature

En absence de référence ou de justification et en accord avec la délibération de la CME, les antibiotiques pourront ne pas être délivrés au-delà de 48 h

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Spellberg B, Powers J.H, Brass E.P, et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38:1279-86 .
2. Goossens H., Sprenger M.J. Community acquired infections and bacterial resistance. *BMJ* 1998 ; 317:654-7.
3. Gould I.M. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 43:459-65.
4. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., et al. ESAC Project Group Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005 ; 365:548-9.
5. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg InfectDis* 2002 Apr; 8(4):347-54.
6. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003 Jan 15; 36 Suppl1: s 11-23.
7. Goulet H , Daneluzzi V , Dupont C, et al. Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Méd Mal Infect* 2009 janv ; 39(1) :48-54.
8. Rolinson GN. Forty years of beta-lactam research. *J Antimicrob Chemother* 1998 Jun; 41(6):589-603.
9. Swartz MN. Bacterial meningitis-a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004;351:1826-8.

10. Schentag J.J., Hyatt J.M., Carr J.R., et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26:1204-14
11. Rahal J.J., Urban C., Horn D., et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998 ; 280:1233-37
12. Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012, rapport ANSM, juin 2013. [Internet] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2012-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>. (Dernier accès 13 août 2014)
13. Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne. COM/2001/0333 final Volume I. [Internet] Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC033:fr:html>. (Dernier accès 13 août 2014)
14. Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. JOCE 5/02/2002. [Internet] Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:002:034:0013:0016:FR:PDF>. (Dernier accès 13 août 2014)
15. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. [Internet] Disponible sur : http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_pour_preserve_l_efficacite_des_antibiotiques.pdf. (Dernier accès 13 août 2014)

16. Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016). [Internet] Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf. (Dernier accès 13 août 2014)
17. Gilca R, Fortin É, Hubert B, et al. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. Bilan du 21 août 2005 au 10 décembre 2005. *INSPQ* 2006 ;15 1-31.
18. McDonald C, M. O, D.B. J. *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-Stay Hospitals, 1996-2003. *Emerging infectious Diseases* 2006;12(3):409-15.
19. Pépin J, Valiquette L, Alary M-E, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Québec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171(5):466-72.
20. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1591-7.
21. Kuijper E., Eurosurveillance 2008, volume 13, July 2008.
22. Davies KA, et al. Second report from the European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with Diarrhoea (EUCLID) PO753. Presented at ECCMID 2014.
23. Davies KA. Increased diversity of *C. difficile* PCR-ribotypes across European countries and disparity of 027 prevalence; results of a European prevalence study of *Clostridium difficile* infection (EUCLID). Presented at ECCMID 2014.
24. Barbut F, Meynard J-L, Eckert C. Traitement des infections digestives à *Clostridium difficile*: anciennes et nouvelles approches. *Journal des Antinfectieux* 2011 ; 13(2) :74-86.
25. Bartlett J.G. New antimicrobial agents for patients with *Clostridium difficile* infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009 ; 11:21-8.

26. Alexander HE, Redman W. Mechanism of emergence of resistance to streptomycin of *H. pertussis* and *H. paraptetussis* during treatment with this antibiotic. *Pediatrics* 1949 Oct; 4(4):461-7.
27. Leclercq R. Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2002 ; 21(5) :375-83.
28. Trystram D, Jarlier V. Collégiale de bactériologie-virologiehygiène. Enquête BMR AP-HP 2008. Bactéries multirésistantes à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Données 2008. Évolution 1993-2008. [Internet] Disponible sur : <http://www.onerba.org/spip.php?article47> (Dernier accès 11 août 2014)
29. Lamy B, Laurent F, Gallon O, et al.; The Collège de Bactériologie Virologie Hygiène (ColBVH) Study Group. Antibacterial resistance, genes encoding toxins and genetic background among *Staphylococcus aureus* isolated from community-acquired skin and soft tissue infections in France: a national prospective survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1279-84.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_A_MR_data.pdf (Dernier accès 16 août 2014)
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. [Internet] Disponible sur : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf> (Dernier accès 16 août 2014)
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in participating countries in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/databse/Pages/map_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
33. Holstein A, Amirault P, Arnould J-P, et al. ; 1997-2007, dix ans de suivi de l'évolution de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques en région Centre : bilan de l'observatoire du pneumocoque. *Pathologie biologie* 2010 fev ; 58(1) :62-6.

34. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2008. *Épidémiologie* 2007. [Internet] Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapports_pneumocoques2008.pdf (Dernier accès 16 août 2014)
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of Penicillins Resistant(R+I) *Streptococcus Pneumoniae* isolates in participating countries in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
36. Poyart C, Bouvet A, Bingen E, Trieu-Cuot P. Rapport d'activité 2007-2010. Centre national de référence des streptocoques. [Internet] Disponible sur : <https://cnr-strep.fr> (Dernier accès 16 août 2014)
37. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Inf Dis* 2013 dec ; 13(12) :1057-98.
38. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *Journal Antiinfectieux* 2011;13;2-11.
39. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2011. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2011.pdf (Dernier accès 16 août 2014)
40. Dekeyser S, Beclin E, Nguyen S, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (Van B) at the Bethune Hospital(France). Two point-prevalence surveys: May 2008 and January 2009. *Pathol Biol* 2010 Apr; 58(2):21-5.

41. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of Aminopenicillins Resistant(R+I) Enterococcus faecalis and faecium isolates in participating countries in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of high level gentamicin resistant Enterococcus faecalis and faecium isolates in participating countries in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of vancomycin resistant Enterococcus faecalis and faecium isolates in participating countries in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
44. Vachée A, pour l'ONERBA. Évolution de la résistance aux antibiotiques au sein de l'espèce E. coli. Journées nationales d'infectiologie. Montpellier 10 juin 2010. [Internet] Disponible sur : <http://www.onerba.org/spip.php?article88> (Dernier accès 16 août 2014)
45. Susceptibility of Escherichia coli isolates to aminopenicillins, to 3rd generation cephalosporins and to fluoroquinolones in France in 2002-2010. [Internet] Disponible sur : http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/database/Pages/table_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Résumé des données récentes sur la résistance aux antibiotiques dans l'union européenne, 2012. [Internet] Disponible sur : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf> (Dernier accès 16 août 2014)

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Résumé des données récentes sur la résistance aux antibiotiques dans l'union européenne. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates to 3rd generation cephalosporins and to fluoroquinolones in Europe in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in participating countries in 2012. [Internet] Disponible sur : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (Dernier accès 16 août 2014)
50. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. [Internet] Disponible sur : http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf (Dernier accès 10 août 2014)
51. Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne. COM/2001/0333 final Volume I. [Internet] Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC0333:fr:html>. (Dernier accès 10 août 2014)
52. Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. JOCE 5/02/2002. [Internet] Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:002:034:0013:0016:FR:PDF>. (Dernier accès 11 août 2014)

- 53.Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. [Internet] Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>. (Dernier accès 11 août 2014)
54. Ministère en charge de la santé. Circulaire n°DHOS/E2/DGS/SD5A/2002/272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. [Internet] Disponible sur : <http://nosobase.chulyon.fr/legislation/antibiotique/ci020502.htm>(Dernier accès 11 août 2014)
55. Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. [Internet] Disponible sur : http://www.planantibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf (Dernier accès 11 août 2014)
56. Baron D., Dorak B., Touzé M.D., Potel G. Étude prospective de la pathologie infectieuse dans les services d'urgences (SU). *Abstract in Rean Soins intensifs Médecine d'Urgence* 1990 ; 6:519.
57. Trémolières F. Quels sont les déterminants des comportements des prescripteurs d'antibiotiques ? *Médecine et maladies infectieuses* 2003 janv ; 33 :73-85.
58. Le Comte P, Potel G, Baron D. Indications et modalités de l'antibiothérapie en urgence au service des urgences. *Réanimation* 2001 oct ; 10(7) :673-8.
59. Muckart D.J, Bhagwanjee S . Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care M* 1997 ; 25 : 1789-95.

- 60.XVème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte Immunocompétent. 2006 mars. [Internet] Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Inf_respir_court-2006.pdf (Dernier accès 16 août 2014)
- 61.Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandation 2014 sur le traitement des infections urinaires de l'adulte. [Internet] Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf (Dernier accès 16 août 2014)
- 62.Société de pathologie infectieuse de langue française et Société française de dermatologie. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Med Mal Infect* 2000; 30:241-45.
- 63.Société française d'anesthésie et de réanimation *Conférence de consensus*. Prise en charge des péritonites communautaires 2000 juin [Internet] Disponible sur : www.sfar.org/pdf/peritonites.pdf (Dernier accès 16 août 2014)
- 64.XVIIème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. *Med Mal Infect* 2009 mars ; 39(3) :175-86.
- 65.Meunier F. Infection in patients with acute leukemia and lymphoma Principles and practice of infectious diseases. *Churchill Livingstone* 1993:2265-75.
- 66.Kern W.V, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J M* 1999 ; 341:312-18.

- 67.Green J.B, Shackford S.R, Sise M.J, et al. Late septic complications in adults following splenectomy for trauma: a prospective analysis in 144 patients. *J Trauma* 1986 ; 26 :999-1004.
- 68.Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales.Maladies infectieuses et tropicales. E.Pilly 2014
- 69.Sougué A, Dubosq P, Héron A, et al. Pertinence de la prescription antibiotique aux urgences : résultats d'une étude prospective monocentrique. *Méd Mal Infect* 2012 ; 42(2) :p65.
- 70.Fortes Déguénonvo L, Diallo MOS, Dia Badiane NM, et al. Évaluation de la qualité de la prescription des antibiotiques au Service d'accueil des urgences du CHNU de Fann à Dakar. *Med Mal Infect* 2013 juin ; 43(4HS) :78.
- 71.Gennai S, Pavese P, Vittoz JP, et al. Évaluation de la qualité des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général. *La Presse Med* 2008 janv ; 37(1) :6-13.
- 72.Elkharrat D, Brun-Ney D, Cordier B, et al. Antimicrobial drugs prescribing in 34 french emergency department. *Méd Mal Infect* 2003 fev ; 33(2) :70-7.
- 73.Clements H., Stephenson T., Gabriel V. et al. Rationalised prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop audit. *Arch Dis Child* 2000 ; 83:320-24.
- 74.South M., Royle J., Starr M. A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. *Med J Aust* 2003 ; 178:207-9.

75. Roger P.M., Farhad R., Pulcini C., et al. Patients âgés fébriles avec signes respiratoires dans un service d'urgences. Impact diagnostique, thérapeutique et pronostique d'une consultation systématique d'infectiologie. *Presse Med* 2003 ; 32:1699-1704.
76. Naughton B.J., Mylotte J.M., Ramadan F., et al. Antibiotic use, hospital admissions, and mortality before and after implementing guidelines for nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2001 ; 49:1020-4.
77. Lacombe K, Carriou S, Offenstadt G. Évaluation de la prescription des fluoroquinolones au cours des infections urinaires et respiratoires à l'Hôpital St Antoine. *19^e RICA* 1999;308:p2.
78. Faure C, Floret N, Patry I, et al. Bon usage des fluoroquinolones en Franche-Comté : résultat d'un audit de pratiques. *Med Mal Infect* 2007;37(Suppl. 1):S102.
79. Ledru S., Beliaert D., François C., et al. The interest and assessment of the application of antibiotic protocols in a department of pneumology *Presse Med* 2003 ; 32:1397-1402
80. Dean NC., Silver MP., Bateman KA., et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001 ; 110 :451-7.
81. Peugeot C, Jonquet S, Mesplede C, et al. Conformité de la prescription antibiotique aux urgences dans les infections respiratoires basses de l'adulte. *J Eur Urg* 2009 juin ; 22(Suppl.2) :S30.
82. Roger PM., Martin C., Taurel M, et al. Motives for the prescription of antibiotics in the emergency department of the University Hospital Center in Nice. A prospective study. *Presse Med* 2002 ; 31:58-63.

83. Goulet H, Daneluzzi V, Dupont C, et al. Évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Med Mal Infect* 2009 janv ; 39(1) :48-54.
84. Zahar J.R., Ghaffari P., Kamga I., et al. Audit des prescriptions antibiotiques dans un service de maladies infectieuses. Enquête prospective observationnelle. *Presse Med* 2003 ; 32:1208-12.
85. Cunney R, Smyth E. The impact of laboratory practice on antibiotic utilization. *Int J Antimicrob Agents* 2000 ; 14 :13-9.
86. Perterson L, Hamilton J, Baron E, et al. Role of the clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 :605-11.
87. Kolmos H. Interaction between the microbiology laboratory and clinicians : what the microbiologist can provide. *J Hosp Infect* 1999 ; 43 :285-91.
88. Avorn J, Soumerai S. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based detailing. *N Eng J M* 1983 ; 308 :1457-63.
89. Ilett K, Johnson S, Greenhill G, et al. Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of therapeutic adviser. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 :168-73.
90. Halley H. Approached to drug therapy, formulary, and pathway management in a large community hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 2000 ; 57 :17-21 .
91. John J, Fishman N. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in hospital. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24:471-85.

- 92.Eron L, Passos S. Early discharge of infected patients through appropriate antibiotic use. *Arch Int M* 2001 ; 161:61-5
- 93.Roger P, Hyvern H, Verleine-Pugliese S, et al. Consultation systématique d'infectiologie en réanimation médicale. Impact à court terme sur la consommation antibiotique. *Presse M* 2000 ; 29:1640-4.
- 94.Berild D, Ringertz S, Lelek M, et al. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33:63-7.
- 95.Price J, Ekleberry A, Grover A, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care M* 1999 ; 27:2118-24.
- 96.Evans S, Pestotnik S, Classen D, et al. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Pharmacother* 1999 ; 33:1026-31.
- 97.Onion C., Bartzokas C. Changing attitudes to infection management in primary care: a controlled trial of active versus passive guidelines implementation strategies. *Fam Pract* 1998 ; 15 : 99-104.
- 98.Blok W, Gyssens I, Hekster Y, et al. Feasibility of an antibiotic order form. First experience in the department of internal medicine of a university hospital. *Pharm World Sci* 1996 ; 18:137-4.

VU

NANCY, le
Le Président de Thèse

M. le Professeur RABAUD

NANCY, le
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

M. le Professeur COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La découverte et le développement des antibiotiques ont conduit secondairement à leur utilisation abusive et parfois inappropriée, provoquant une augmentation des résistances bactériennes avec une corrélation directe entre consommation d'antibiotiques et résistances. Cela se traduit par des conséquences délétères pour le patient et un coût économique élevé pour les établissements de soins.

Le centre hospitalier de Saint-Dié des Vosges est au centre du service de santé de la Déodat, comprenant près de 100 000 habitants. La porte d'entrée privilégiée de cet établissement de soins passe par le service d'accueil des urgences. Il paraissait donc important d'évaluer la qualité de prescription des antibiotiques dans ce service pour les patients secondairement hospitalisés.

Une étude rétrospective et observationnelle a été entreprise, portant sur une période de quatre mois et ayant permis d'inclure trente huit patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie dès les urgences avant d'être hospitalisés.

82% de ces antibiothérapies étaient justifiées mais seul 29% étaient pertinentes dans leur ensemble. 47,7% furent modifiées en hospitalisation mais seul 38,9% étaient pertinentes.

Il n'a pu être mis en évidence, de façon statistiquement significative, aucun facteur qui soit associé à la pertinence de la prescription, possiblement en raison d'une puissance statistique trop faible.

Des pistes peuvent néanmoins être envisagées pour améliorer la qualité de prescription dans cet établissement comme la création d'une équipe opérationnelle en infectiologie, la mise en place d'ordonnances nominatives justifiées ou la distribution active du référentiel local.

Il serait ensuite intéressant de réaliser une étude « avant-après » pour évaluer l'impact de ces mesures.

TITRE EN ANGLAIS :

Assessment of the antibiotic's prescription quality in the emergency department of the Hospital Center in Saint-Dié des Vosges, about the secondarily hospitalized patients.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : Antibiotiques, Urgences, Prescription, Pertinence, Qualité.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
